



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE MATEMÁTICA  
DEPARTAMENTO DE ESTATÍSTICA



# **METODOLOGIAS NÃO-PARAMÉTRICAS PARA ESTUDOS COM MEDIDAS REPETIDAS**

Gisele Stadulni Fagundes

Orientador: Professor Dr. João Riboldi

Porto Alegre  
2012

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Instituto de Matemática  
Departamento de Estatística

**METODOLOGIAS NÃO-PARAMÉTRICAS PARA  
ESTUDOS COM MEDIDAS REPETIDAS.**

Gisele Stadulni Fagundes

Monografia apresentada para obtenção do  
grau de Bacharel em Estatística.

Banca Examinadora:  
Professor Dr. João Riboldi  
Professora Dra. Lisiane Priscila R. Selau

Porto Alegre  
2012

*Dedico este trabalho aos meus queridos pais,  
Izolda e Daniel (in memoriam) e demais  
familiares que sempre foram a base de qualquer  
feito meu.*

## AGRADECIMENTOS

À Deus, que sempre presente, guiou-me por todo caminho até agora percorrido.

Ao apoio incondicional de minha mãe Izolde, meu irmão Daniel e meu esposo Leonardo para que mais um curso fosse concluído.

Aos meus familiares e amigos que me incentivaram em cada momento de dificuldade e entenderam os momentos de ausência.

Aos meus avós Clarinda e João, por todo o carinho, preocupação e orgulho que demonstraram ao longo dos anos de estudo.

Ao meu amigo, Antonio, que foi o maior incentivador para a realização deste feito, mostrando maior confiança em mim do que qualquer outra pessoa.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), por proporcionar um ensino de qualidade e um engrandecimento pessoal.

Aos professores e colegas do Bacharelado em Estatística, em especial a colega Giselle por todo apoio e ajuda durante estes anos de curso.

Em especial ao meu orientador de monografia e de vida, Prof. Dr. João Riboldi pela paciência e dedicação durante a realização deste trabalho e por todos os outros momentos em que precisei da sua ajuda.

Aos meus colegas de trabalho pela confiança, compreensão e oportunidade para que esse trabalho fosse realizado, substituindo-me nas minhas ausências e entendendo o meu cansaço por muitas vezes.

À colega Elizabeth, pelas opiniões e sugestões adequadas.

Muito obrigada a todos! Sem qualquer um de vocês, este sonho não teria se realizado.

## RESUMO

Frequentemente, experimentos utilizados em diferentes áreas de pesquisas são constituídos de dados relativos a observações repetidas de uma mesma variável resposta na mesma unidade experimental (amostral) em diferentes condições de avaliação como o tempo, período ou distância. Estudos que contemplam esta estrutura são classificados como de medidas repetidas. Atualmente a técnica de análise estatística paramétrica mais difundida para medidas repetidas é a metodologia de modelos mistos. Experimentos em algumas áreas de investigação como psicologia e medicina, apresentam frequentemente desfechos classificatórios exigindo técnicas especiais de análise em função da não normalidade dos dados e da dificuldade na especificação da estrutura de covariância. O presente trabalho foi orientado no sentido de apresentar um estudo sobre metodologias não-paramétricas em experimentos com medidas repetidas onde a composição estrutural dos dados inviabiliza a utilização de técnicas paramétricas usuais. Consideraram-se trabalhos publicados com abordagem não-paramétrica contemplando também, para fins de comparação, a análise de variância paramétrica. Foram analisados dois conjuntos de dados retirados da literatura: um estudo realizado no Laboratório Experimental de Poluição Atmosférica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, com três níveis de concentração de peróxido de hidrogênio -  $H_2O_2$  (fator entreunidades) e 5 tempos (fator intraunidades) na qual os dados possuem desvios consideráveis em relação à distribuição normal; um estudo na área da odontologia com respostas ordinais que medem a quantidade de infiltração em dentes humanos por 3 diferentes examinadores (fator intraunidades) e com dois fatores entreunidades (Material e Condição da Superfície). Para executar as estatísticas propostas pelas metodologias não-paramétricas foi utilizado o pacote nparLD para o software R, obtendo-se estimativas para os efeitos relativos de tratamentos e as estatísticas Tipo-Wald e Tipo-Anova. Constatou-se concordância entre os resultados obtidos com as diferentes metodologias conduzindo as mesmas conclusões quanto à significância dos efeitos dos fatores. O uso das análises não-paramétricas requer suposições menos restritivas, são confiáveis para pequenas amostras, apresentando-se mais vantajosas em muitos casos inclusive naqueles aqui apresentados. Entre as abordagens não-paramétricas apresentadas, a metodologia de efeito relativo de tratamentos é a mais proveitosa pela sua maior simplicidade, prescindindo da especificação da estrutura de covariância dos dados.

Palavras-chaves: Medidas Repetidas; Metodologia Não-Paramétrica; Efeito relativo de Tratamentos.

## ABSTRACT

Often, experiments used in different areas of researches are constituted of data related to repeated observations of the same response variable in the same experimental unit (sample) into different measurement condition such as time, period or distance. Studies that accomplish this structure are classified as repeated measures. Presently the technique of parametric statistics analysis mostly disseminated for Repeated Measures is the mixed model approach. Experiments in some research areas such as psychology and medicine show often classificatory endings demanding special techniques of analysis caused by the non-normal of the data and the difficulty in specifying the covariance structure no specification. The present work was oriented to present a study about nonparametric methodology in experiments with repeated measures where the structural data composition is not feasible to the application of usual parametric techniques. It was considered works published with a Nonparametric Approach also accomplishing the Parametric Analysis of Variance in order to comparison. It were analyzed two data groups taken from the literature: a study made at the Experimental Atmospheric Pollution Laboratory from the Medicine College of the University of São Paulo, with three levels of hydrogen peroxide -  $H_2O_2$  concentration (between units factors) and 5 times (within units factors) which the data have considerably deviation in relation to Normal distribution; a study in the field of Dentistry with ordinal responses that measure the quantity of microleakage in dental surface treated with different sealing materials. Each treated tooth was appropriately sectioned and the amount of microleakage detected on the section surface was classified by each three different examiners. To execute the proposal statistics by the nonparametric methodologies was used the R software package nparLD, obtaining estimations to the relative treatment effects and the Wald-Type and Anova-Type statistics. It was discovered excellent concordance among the obtained results with the various methodologies leading to the same conclusions about the significance of the effects of the factors. The use of nonparametric analysis requests less restrictive supposition, are trusted for small samples, appearing more advantageous in many cases, also in those presented here. Between the nonparametric approaches presented, the relative treatment effect methodology is the most advantageous standing out by its simplicity, dispensing the specification of the covariance structure of the data.

Key words: Repeated Measures; Nonparametric Approach; Relative Treatment Effects

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	11
1.1 CONTEXTO.....	11
1.2 DEFINIÇÃO DO PROBLEMA .....	11
1.3 LIMITAÇÕES .....	12
1.4 OBJETIVOS .....	12
1.5 DESCRIÇÃO DA ESTRUTURA.....	13
<b>2 MEDIDAS REPETIDAS</b> .....	15
2.1 CONCEITO .....	15
2.2 FORMAS DE ANÁLISE .....	16
2.2.1 <b>Paramétricas</b> .....	16
2.2.1.1 Análise univariada de perfis.....	16
2.2.1.2 Análise multivariada de perfis .....	17
2.2.1.3 Análise via modelos mistos .....	18
2.2.1.4 Análise via modelos lineares generalizados e mistos generalizados.....	19
<b>2.2.2 Não-paramétricas</b> .....	19
2.2.2.1 Metodologia de transformações em postos.....	21
2.2.2.2 Metodologia do efeito relativo de tratamentos .....	21
2.2.2.3 Metodologia de atribuição de escores .....	23
<b>3 MATERIAL</b> .....	24
<b>4 MÉTODO</b> .....	27
4.1 CARACTERIZAÇÃO DA ANÁLISE DE MEDIDAS REPETIDAS .....	27
4.2 PROCEDIMENTOS NÃO-PARAMÉTRICOS PARA A ANÁLISE DE MEDIDAS REPETIDAS.....	29
<b>4.2.1 Metodologia de transformações em postos</b> .....	29
4.2.1.1 K amostras independentes (delineamento completamente casualizado).....	30
4.2.1.2 K amostras relacionadas (delineamento em blocos completos casualizados).....	31
4.2.1.3 Estruturas de medidas repetidas.....	33
<b>4.2.2 Métodos paramétricos baseados em modelos lineares aplicados aos escores arbitrariamente atribuídos às respostas categóricas</b> .....	35
4.2.3 Metodologia do efeito relativo de tratamentos .....	36
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	40

5.1 CASO 1 .....	40
<b>5.1.1 Análise paramétrica .....</b>	<b>40</b>
<b>5.1.2 Metodologia de transformações em postos.....</b>	<b>43</b>
<b>5.1.3 Metodologia do efeito relativo de tratamentos.....</b>	<b>46</b>
5.2 CASO 2 .....	47
<b>5.2.1 Análise paramétrica .....</b>	<b>48</b>
<b>5.2.2 Metodologia de transformações em postos.....</b>	<b>52</b>
<b>5.2.3 Metodologia do efeito relativo de tratamentos.....</b>	<b>54</b>
<b>6 ASPECTOS COMPUTACIONAIS .....</b>	<b>57</b>
6.1 METODOLOGIA PARAMÉTRICA E METODOLOGIA DE TRANSFORMAÇÕES EM POSTOS .....	57
6.2 METODOLOGIA DE EFEITOS RELATIVOS DE TRATAMENTOS.....	57
<b>7 CONCLUSÕES E TRABALHOS FUTUROS .....</b>	<b>59</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>61</b>
<b>ANEXO A – PACOTE NPARLD PARA O SOFTWARE R.....</b>	<b>65</b>
<b>ANEXO B – CONJUNTOS DE DADOS.....</b>	<b>77</b>

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Panorama geral para análise de medidas repetidas .....	20
Figura 2 – Perfil das médias da variável velocidade de transporte mucociliar relativa.....	42
Figura 3 – Painel de diagnósticos de resíduos da Análise Paramétrica para o Caso 1 .....	42
Figura 4 – Perfil das médias da variável velocidade de transporte mucociliar relativa por Concentração de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> e tempo .....	45
Figura 5 – Painel de diagnóstico de resíduos da Metodologia de Transformações em Postos do Caso 1.....	45
Figura 6 – Perfil das médias da variável resposta em função do examinador para a combinação de superfície e material de acordo com os três conjuntos de escores .	49
Figura 7 - Painel de diagnósticos de resíduos da Metodologia de Transformações em Postos do Caso 2 para os conjuntos de escores a, b e c.....	50
Figura 8 – Perfil das médias da variável ordinal quantidade de infiltração e examinador por superfície.....	53
Figura 9 – Painel de diagnósticos de resíduos da Metodologia de Transformações em Postos do Caso 2.....	54

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Velocidade de transporte mucociliar relativa conforme as concentrações 1,8 e 32, medida nos instantes 5, 10, 15, 20, 25, 30 e 35 minutos .....	25
Tabela 2 – Quantidade de infiltração em dentes humanos extraídos, com duas condições Diferentes de superfície (seca e contaminada) tratados com 3 materiais diferentes (Albond, Optibond e Scotchbond), conforme escala ordenada atribuída por três diferentes examinadores .....	26
Tabela 3 – Análise de Variância (ANOVA) .....	28
Tabela 4 – Critérios de informação das Estruturas de Covariância do Caso 1 da Análise Paramétrica.....	41
Tabela 5 – Análise de Variância do Caso 1 da Análise Paramétrica .....	41
Tabela 6 – Critérios de informação das Estruturas de Covariância do Caso 1 da Metodologia de Transformações em Postos .....	43
Tabela 7 – Análise de Variância do Caso 1 para a Metodologia de Transformações em Postos.....	44
Tabela 8 – Efeitos relativos de tratamentos do Caso 1 .....	46
Tabela 9 – Análise de Variância do Caso 1 para a Metodologia do Efeito Relativo de Tratamentos.....	46
Tabela 10 – Comparação das metodologias aplicadas no Caso 1 .....	47
Tabela 11 – Critérios de informação das estruturas de covariância do Caso 2 da Análise Paramétricas para os conjuntos a, b e c .....	48
Tabela 12 – Análises de Variâncias do Caso 2 das Análises Paramétricas para os conjuntos de escores .....	51
Tabela 13 – Critérios de informação das Estruturas de Covariância do Caso 2 da Metodologia de Transformações em Postos .....	52
Tabela 14 – Análise de Variância do Caso 2 para a Metodologia de Transformações em Postos.....	53
Tabela 15 – Efeitos relativos de tratamentos do Caso 2 .....	54
Tabela 16 – Análise de Variância do Caso 2 para a Metodologia do Efeito Relativo de Tratamentos.....	55
Tabela 17 – Comparação das metodologias aplicadas do Caso 2 .....	55

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 CONTEXTO

Considera-se um experimento como uma investigação ou pesquisa planejada para obter novos fatos ou para confirmar ou não os resultados de experimentos prévios, onde tais investigações auxiliariam na tomada de decisão. Frequentemente, experimentos utilizados em pesquisas em áreas agrícolas, biológicas, médicas, farmacológicas e outras, são constituídos de dados relativos a observações repetidas de uma mesma variável resposta na mesma unidade experimental (amostral) em diferentes condições de avaliação como o tempo, período ou distância. Estudos que contemplam esta estrutura são classificados como de medidas repetidas. A principal vantagem de aplicação desta estrutura é que, pelo fato de que todas as fontes de variabilidade entre sujeitos são excluídas do erro experimental, há uma boa precisão na comparação de tratamentos.

As técnicas paramétricas usuais de análise estatística para medidas repetidas são as análises univariada e multivariada de perfis, a análise via modelos mistos e as análises via modelos lineares generalizados e mistos generalizados. Liang e Zeger (1986) propuseram analisar dados com medidas repetidas utilizando modelos lineares generalizados desenvolvidos por Nelder e Weddeburn (1972), quando a variável resposta pode ser dita não-normal. A partir dos anos 90, inúmeros artigos propuseram a aplicação do modelo linear generalizado para propósitos especiais de aplicações, onde a variável resposta pode não ter distribuição conhecida ou difícil de determinar.

Atualmente a metodologia mais difundida para avaliação de medidas repetidas é a metodologia de modelos mistos, que constitui uma generalização do modelo linear geral, que encontra-se implementada em diversos aplicativos computacionais como o software SAS, admitindo-se que a variável resposta segue uma distribuição normal. Quando a suposição de normalidade da variável resposta não se verifica, não há muitas técnicas disponíveis na literatura para a solução.

### 1.2 DEFINIÇÃO DO PROBLEMA

Em pesquisas que abordam medidas repetidas, a variável resposta pode ser mensurável ou estar em uma escala contínua onde existe a possibilidade de aplicação de qualquer uma das

técnicas paramétricas usuais. Já para variáveis cujas medidas são da forma categórica ou estão em escalas ordinais exigem técnicas especiais de análise. Situações desta natureza inviabilizam a utilização de técnicas paramétricas usuais de análise de medidas repetidas, dado que suposições de normalidade e a correta especificação da estrutura de covariância, por exemplo, são essenciais.

Considerando os problemas práticos, existem abordagens distintas para a solução dos impasses relativos à composição estrutural dos dados: (a) transformar os dados para uma forma mais parecida com um quadro de distribuição normal, ou (b) utilizar um procedimento onde a suposição de normalidade não seja necessária. A primeira abordagem consiste em aplicar transformações na variável resposta (raiz quadrada, arco-seno, etc). O segundo método inclui uma grande quantidade de métodos baseados em atribuições de postos aos dados, destacando-se a metodologia de transformações em postos e a metodologia do efeito relativo de tratamento.

### 1.3 LIMITAÇÕES

As metodologias não-paramétricas para aplicação em dados com estrutura de medidas repetidas encontram-se em desenvolvimento. Tratam-se de modelos propostos há menos de 30 anos e que ainda não foram implementados diretamente em softwares estatísticos usuais como o SAS e SPSS. Atualmente, conta-se com macros disponíveis em SAS e em Excel e o pacote nparLD no R.

### 1.4 OBJETIVOS

O presente trabalho tem como objetivos principais:

- a) Reunir os principais aspectos dos métodos de análises não-paramétricas na estrutura de medidas repetidas, servindo como referencial básico para os usuários da técnica nas investigações científicas aplicadas;
- b) Desenvolver instrumentação para o uso de diferentes procedimentos na solução de problemas usando os métodos não-paramétricos;
- c) Comparar a eficiência dos diferentes procedimentos a partir da aplicação em dados reais e/ou retirados da literatura.

## 1.5 DESCRIÇÃO DA ESTRUTURA

Este trabalho discorre sobre formas de solução para a análise de dados com estrutura de medidas repetidas de forma que a variável resposta pode ser dita não-normal.

O capítulo 2 é referente a revisão do tema de medidas repetidas, passando por conceitos importantes tomados durante o desenvolvimento das técnicas bem como por metodologias disponíveis para a análise conforme a composição estrutural dos dados.

No capítulo 3, dispõe-se dos conjuntos de dados utilizados para a modelagem e aplicações das metodologias. Os dados apresentam-se organizados na forma multivariada, na qual o fator repetido (condições de avaliação) está disposto em colunas. O material é composto de dois conjuntos de dados:

- a) Estudo com 3 níveis de concentração de peróxido de hidrogênio -  $H_2O_2$  (1, 8 e 32  $\mu M$ ) e 5 tempos (5, 10, 15, 20, 25, 30 e 35 minutos) realizado no Laboratório Experimental de Poluição Atmosférica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para avaliar os efeitos de agentes oxidantes no sistema respiratório, apresentado por Singer e Andrade (2000). A variável resposta é a velocidade de transporte mucociliar.
- b) Estudo na área da odontologia com respostas ordinais, analisado por Witzel *et al.* (2000) e reproduzido de forma simplificada por Singer *et al.* (2004). Cada tratamento é definido como uma combinação dos fatores Material, com 3 níveis (Albond, Optibond e Scotchbond) e Condição da superfície, com 2 níveis (Seca e Contaminada) aplicados em 12 dentes selecionados aleatoriamente de um grupo de 72 molares e pré-molares extraídos de humanos. Cada dente tratado foi seccionado adequadamente e a quantidade de infiltração detectada na superfície foi classificada por 3 examinadores de acordo com uma escala ordenada com 5 níveis, onde o primeiro nível corresponde a “nenhum vazamento” e o último nível corresponde a “vazamento intenso”.

O capítulo 4 descreve as metodologias propostas, suas suposições, as hipóteses de interesse e as estatísticas de teste. As metodologias abordadas no capítulo são:

- a) Métodos aplicados para transformações não-paramétricas de postos ou ordens (“ranks”). Este método é considerado como uma conexão entre as estatísticas paramétricas e não-paramétricas. Sua aplicação é viável em dados contínuos, discretos ou ordinais. A técnica constitui basicamente em analisar

parametricamente os postos dos dados. São propostas quatro formas de atribuição de postos: ordenar do menor para o maior; ordenar considerando subgrupos; aplicar transformações e depois ordenar do menor para o maior; e aplicar transformações e depois ordenar considerando subgrupos;

- b) Métodos não-paramétricos baseados no conceito de efeito relativo de tratamentos: compõe uma alternativa para estudos em que a suposição de normalidade é questionável ou não é válida. Esta metodologia foi proposta inicialmente por Akritas e Brunner, em 1997. Sua aplicação se dá em dados contínuos, discretos ou ordinais e a única suposição necessária é que a distribuição marginal de cada variável (cada medida) seja a mesma para todas as observações;
- c) Métodos paramétricos baseados em modelos lineares aplicados aos escores arbitrariamente atribuídos às respostas categóricas: considerando o caso de variável resposta ser do tipo categórica ordinal, é comum a aplicação de escores nas categorias da resposta e aplicar técnicas paramétricas, por exemplo a ANOVA, nos dados. Na atribuição de uma escala quantitativa a uma resposta categórica ordinal é considerada a distância entre cada uma das categorias da resposta o que nos leva a diferentes atribuições de valores, sendo necessário o conhecimento da natureza ordinal dos dados para a atribuição dos escores.

No capítulo seguinte são apresentados os resultados obtidos na aplicação das metodologias nos conjuntos de dados constantes no capítulo 3 e são discutidos os resultados.

No capítulo 6, são apresentadas considerações sobre aspectos computacionais para a análise dos dados considerando a metodologia não-paramétrica baseada, especialmente, no conceito de efeito relativo de tratamentos. Enfoque particular é dado ao pacote `nparLD` do R. Os aspectos computacionais das demais metodologias não foram ali abordadas por tratarem-se de assunto já divulgado e amplamente disponível na literatura.

Finalmente, no capítulo 7 apresentam-se as conclusões e sugestões para trabalhos futuros.

Em virtude do conteúdo teórico constante nos capítulos 2 e 4, sugere-se que os leitores interessados nas formas de aplicação dos procedimentos de solução baseiem a leitura nos capítulos 5 e 6. Aos demais leitores, sugere-se que sigam a ordem natural de leitura.

## **2 MEDIDAS REPETIDAS**

Optou-se por uma revisão de literatura ampla, revisando os conceitos abordados no desenvolvimento das técnicas paramétricas e não-paramétricas relacionadas a estrutura de dados conhecida como medidas repetidas. A metodologia proposta é baseada em procedimentos já existentes, justificando a revisão mais abrangente.

### **2.1 CONCEITO**

Medidas Repetidas constituem investigações científicas frequentemente utilizadas em pesquisas em áreas agrícolas, biológicas, médicas, farmacológicas, geográficas, demográficas e outras, onde o interesse é dirigido para a avaliação do comportamento de uma ou mais variáveis respostas avaliadas repetidamente. O termo medidas repetidas, segundo Diggle (1988) e Crowder e Hand (1990), é usado para designar medidas feitas para uma mesma variável resposta na mesma unidade experimental em mais de uma ocasião.

Geralmente, as pesquisas científicas arranjadas na estrutura de medidas repetidas envolvem observações de um conjunto de unidades de investigação (sujeitos, animais, plantas, etc.) classificados em diferentes subpopulações segundo um ou mais fatores ou tratamentos (como raça, procedência, tipo de ração, tipo de adubo), ao longo de condições de avaliação como o tempo ou dose, por exemplo, que representam as unidades de observação. Neste contexto, as variáveis respostas correspondentes a cada unidade de observação constituem o perfil multivariado de resposta ou vetor de respostas. A principal vantagem de aplicação da estrutura de medidas repetidas é que esta estrutura tem uma boa precisão na comparação de tratamentos porque todas as fontes de variabilidade entre sujeitos são excluídas do erro experimental.

#### **2.1.1 Dados Longitudinais**

Um tipo comum de medidas repetidas são os dados longitudinais. De acordo com Singer e Andrade (2000), a característica que distingue estudos longitudinais das outras formas de coletas de dados é a dimensão ordenada ao longo do qual os dados são coletados. Em uma estrutura de dados longitudinais tem-se pelo menos um fator de repetição onde as observações são ordenadas pelo tempo ou pela posição no espaço. As principais desvantagens

associadas aos estudos longitudinais estão relacionadas aos esforços para assegurar que as unidades experimentais sejam observadas nos instantes designados e ao custo em casos que necessitam de longos períodos de observação. Quando muitas observações são obtidas para uma mesma unidade experimental (amostral), a correlação serial é muito frequente e esta correlação deve ser considerada adotando-se uma metodologia de análise para dados longitudinais.

## 2.2 FORMAS DE ANÁLISES

### 2.2.1 Paramétricas

As técnicas paramétricas usuais de análise estatística para medidas repetidas são: (1) análises univariada e multivariada de perfis, (2) a análise via modelos mistos e (3) a análise via modelos lineares generalizados e mistos generalizados. A análise de medidas repetidas requer atenção especial na estrutura de covariância devido a natureza seqüencial dos dados.

#### 2.2.1.1 Análise univariada de perfis

A análise univariada de perfis baseia-se no número total de observações como tamanho de amostra e caracteriza-se pelo fato de que as comparações entre tratamentos podem ser divididas em dois tipos: comparações entre unidades experimentais e comparações dentro de unidades experimentais. Consequentemente há uma divisão na variação residual que são consideradas separadamente na análise de variância: uma delas é a variação entre unidades experimentais conhecida como variação entre sujeitos e a outra é a variação dentro das unidades experimentais conhecida como variação dentro de sujeitos. A utilização da técnica de análise univariada de perfis exige a suposição de que as observações para cada unidade experimental sejam expressas em unidades comparáveis, obedeçam a uma distribuição normal com variância constante em cada uma das condições de avaliação e covariância constante entre duas observações dentro de cada unidade experimental (matriz uniforme ou com padrão de uniformidade), e também que as unidades experimentais sejam independentes (CASTRO, 1997).

Os testes univariados para efeitos principais de tratamentos dentro de sujeitos e da interação envolvendo efeitos entre e dentro de sujeitos requerem certo padrão da matriz de covariâncias (covariâncias tipo H) para que os resultados provenientes do teste F usual estejam corretos, satisfazendo assim a condição de Huynh-Feldt (HUYNH; FELDT, 1970). Para testar se a condição é satisfeita, aplica-se um teste de esfericidade (ANDERSON, 1958) definido por uma transformação de contrastes ortogonais. Se os dados não satisfizerem estas condições, o teste usual F não pode ser usado. Para a execução da análise, estão disponíveis dois ajustamentos do teste F, baseado num fator de ajustamento para os graus de liberdade do teste conhecido como “ $\epsilon$  - Epsilon”. Ambos ajustes estimam  $\epsilon$  e utilizam esta estimativa multiplicando-se pelos graus de liberdade do numerador e denominador antes de determinar o nível de significância para o teste F. O primeiro ajuste foi proposto por Greenhouse e Geisser (1959) para o uso na análise de medidas repetidas e é chamado de “Greenhouse-Geisser Epsilon” (correção G-G). O segundo ajustamento é chamado de “Epsilon de Huynh-Feldt” (correção H-F), proposto por Huynh e Feldt (1976) como alternativa ao estimador G-G, uma vez que este tende a ser viciado, ao estimar o valor de probabilidade, tornando-o mais conservador que o estimador H-F. A correção de H-F tem amplitude de 0 a 1 e a estimativa pode ultrapassar essa amplitude. Quando o estimador H-F for maior que 1, o valor 1 é usado para calcular as probabilidades e as probabilidades H-F não são ajustadas. Em suma, se os dados não suportam essas suposições usa-se o ajustamento do teste F. No entanto, em casos em que o teste de esfericidade é drasticamente rejeitado ( $p \leq 0,0001$ ), todos estes testes univariados devem ser interpretados cautelosamente, optando-se pelos testes multivariados.

#### 2.2.1.2 Análise multivariada de perfis

A análise multivariada de perfis se baseia no número de unidades experimentais como tamanho de amostra e, comparado ao procedimento univariado, é menos precisa, dado que a análise univariada de perfis se baseia no número total de observações. Para ambos os procedimentos de análise, a suposição de que as componentes aleatórias do erro devem seguir uma distribuição normal é exigida. Porém, quando o padrão de covariâncias do modelo univariado não for satisfeito, o procedimento multivariado é indicado, pois este tipo de solução é aplicável para qualquer matriz de variâncias e covariâncias (estrutura de covariância geral). A falta de restrições para a matriz de covariâncias constitui o maior atrativo para o uso do método multivariado. A única exigência do procedimento multivariado é que a matriz de

variâncias e covariâncias deve ser igual em todos os tratamentos. Segundo Rogan *et al.* (1979), uma desvantagem da análise multivariada de perfis é a falta de sensibilidade do procedimento quando comparado ao procedimento univariado equivalente, que possui número maior de graus de liberdade. Quando as unidades experimentais são medidas em tempos arbitrários ou quando a dimensão da matriz de variâncias e covariâncias é grande, o modelo multivariado não é atrativo, pois é necessário estimar um grande número de parâmetros de covariâncias.

Considerando o poder dos testes, a análise univariada de perfis é melhor desde que as suposições sobre a matriz de variâncias e covariâncias sejam atendidas. Para tamanhos de amostras encontrados na prática, os dois procedimentos, univariado e multivariado, são assintoticamente equivalentes. Considera-se a restrição do uso do procedimento multivariado quando o número total de unidades experimentais menos o número de tratamentos é menor que o número de medidas repetidas menos um, o que inviabilizaria a análise. Dentre as estatísticas de teste disponíveis no contexto multivariado, as mais conhecidas são obtidas através dos princípios da união intersecção de Roy e da razão de verossimilhança de Wilks. Também são utilizadas as estatísticas de Hotelling-Lawley e de Pillai. Os critérios de Wilks, Pillai e Hotelling-Lawley são assintoticamente equivalentes e todas as estatísticas deste contexto apresentam distribuições que podem ser aproximadas pela distribuição F. A precisão e eficiência destas estatísticas podem ser afetadas pela estrutura da matriz de variâncias e covariâncias (CASTRO, 1997).

### 2.2.1.3 Análise via Modelos Mistos

Modelos mistos constituem um procedimento relativamente recente e importante para modelagem estatística, que permite relaxar a suposição de independência e ajustar estruturas de dados mais complexas. O modelo misto simplifica e unifica análises estatísticas comuns como as análises de variância, de regressão e de covariância. A suposição básica necessária é que os dados são relacionados linearmente e as variáveis aleatórias não observáveis tem distribuição normal multivariada (RIBOLDI *et al.*, 2002).

A metodologia de modelos mistos para medidas repetidas constitui uma técnica mais geral, pois possibilita acomodar estruturas de covariâncias intermediárias entre as análises univariada que adota uma estrutura Componente Simétrico e a multivariada que adota uma covariância Não-Estruturada. Atualmente é a metodologia mais difundida para avaliação de

medidas repetidas, constituindo uma generalização do modelo linear geral, separando os efeitos fixos dos aleatórios.

#### 2.2.1.4 Análise via Modelos Lineares Generalizados e Mistos Generalizados

Modelos lineares generalizados foram desenvolvidos por Nelder e Weddeburn (1972). Liang e Zeger (1986) propuseram analisar dados com medidas repetidas utilizando este modelo quando a variável resposta pode ser dita não-normal. Modelos lineares generalizados constituem uma extensão dos modelos lineares clássicos, utilizando, no contexto de medidas repetidas, equações de estimação generalizadas (GEE) e tratando parâmetros de correlação como parâmetros de perturbação. Estes modelos envolvem uma variável resposta, variáveis explanatórias e uma amostra aleatória de “n” observações independentes. Considerando a estrutura de medidas repetidas, a informação sobre a estrutura de dependência entre as observações da mesma unidade experimental é considerada no modelo a partir da especificação da correlação entre as observações dada pela escolha da distribuição que representa os dados, chamada componente aleatório do modelo. Na prática, estimações por modelos lineares generalizados assemelham-se fortemente com os mínimos quadrados generalizados com componentes fixos do procedimento de modelos mistos.

A partir dos anos 90, um grande número de artigos propôs a aplicação do modelo linear generalizado para vários propósitos especiais de aplicação em modelos mistos. Wolfinger e O’Connel (1993) apresentaram um procedimento refinado dos modelos lineares generalizados para estimação de efeitos fixos em modelos mistos. Da mesma forma que nos modelos lineares generalizados, em situações práticas a variável resposta pode não ter distribuição conhecida ou difícil de determinar, mas uma distribuição condicional pode ser especificada. Modelos mistos generalizados são modelos lineares generalizados que incorporam um vetor de efeitos aleatórios no preditor linear, baseados na função de quase-verossimilhança que é uma extensão dos métodos de verossimilhança. Como no modelo misto convencional, assume-se que os efeitos aleatórios no modelo têm distribuição normal multivariada. Os testes estatísticos relativos a esta abordagem são basicamente extensões razoáveis dos testes padrões dos modelos mistos e de modelos lineares generalizados.

#### 2.2.2 Não-paramétricas

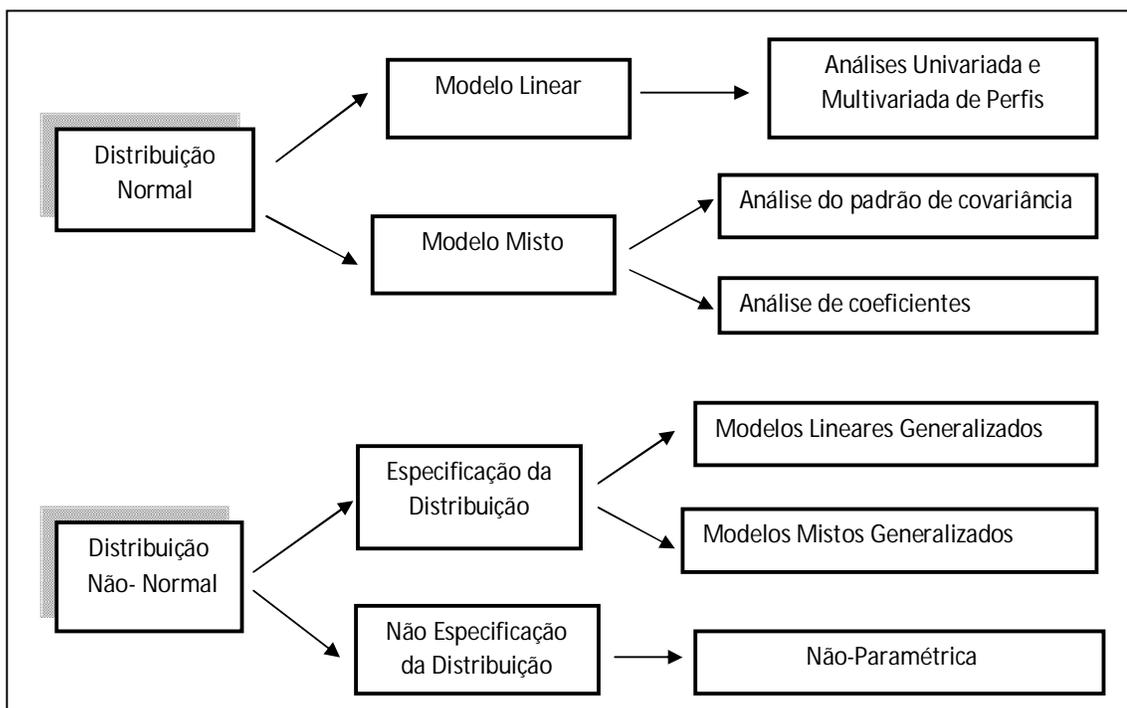
Em pesquisas que abordam medidas repetidas, a variável resposta pode ser mensurável ou estar em uma escala contínua onde existe a possibilidade de aplicação de

qualquer uma das técnicas paramétricas usuais, através da qual as estatísticas para a análise da maior parte dos modelos e suas características específicas podem ser atendidas. A existência de uma versão multivariada da distribuição normal facilita o estudo desses modelos.

Já para variáveis cujas medidas são da forma categórica ou estão em escalas ordinais, as análises estão em um estágio menos avançado. Dados nesta forma ocorrem em muitos experimentos nas diferentes áreas, especialmente na psicologia e medicina, onde muitos desfechos são classificatórios exigindo técnicas especiais de análise. Situações desta natureza inviabilizam a utilização de técnicas paramétricas usuais de análise de medidas repetidas, dado que suposições de normalidade e a correta especificação da estrutura de covariância, por exemplo, são essenciais.

Considerando os problemas práticos, existem abordagens distintas para a solução dos impasses relativos à composição estrutural dos dados, que consiste em: (a) transformar os dados para uma forma mais parecida com um quadro de distribuição normal ou (b) utilizar um procedimento onde a suposição de normalidade não seja necessária. A primeira abordagem consiste em aplicar transformações na variável resposta (logarítmica, raiz quadrada, arco-seno, etc.). O segundo método inclui uma grande quantidade de métodos baseados em atribuições de postos aos dados.

Um panorama geral para análise de medidas repetidas é apresentado na Figura 1.



**Figura 1 - Panorama geral para análise de medidas repetidas**

### 2.2.2.1 Metodologia de Transformações em postos

Conover e Iman (1981) propuseram um método que combina análises paramétricas e não-paramétricas chamado Método de Transformação em Postos (RT). O método consiste em atribuir postos aos dados e analisá-los com técnicas paramétricas usuais. Há quatro formas de atribuir postos aos dados: (RT-1) ordenar o conjunto de dados do menor até o maior, sendo que a observação com o menor valor recebe o posto 1, a segunda menor observação recebe posto 2 e assim sucessivamente; (RT-2) o conjunto de dados é separado em grupos e cada grupo recebe um ordenamento independente dos demais grupos; (RT-3) aplica-se RT-1 após uma transformação nos dados; (RT-4) aplica-se RT-2 após uma transformação nos dados.

Considerando duas amostras independentes, a estatística  $t_R$  derivada do procedimento de transformação em postos é uma função monotonicamente crescente da estatística não-paramétrica T de Wilcoxon e Mann-Whitney. Para k amostras independentes, o procedimento de transformação em postos deriva a estatística  $F_R$  baseada na estatística paramétrica F nos postos atribuídos, que também é função monótona da estatística não-paramétrica H, de Kruskal-Wallis. Da mesma forma, considerando o delineamento em blocos completos, o procedimento de transformação em postos deriva a estatística  $F_R$  baseada na estatística paramétrica F nos postos atribuídos, que também é função monótona da estatística não-paramétrica T de Friedman. A vantagem de atribuir postos à todas observações juntas se dá pelo fato de que qualquer procedimento de análise de variância pode ser aplicado nos dados transformados em postos, obtendo-se resultados para efeitos principais e interações. A adoção da técnica traz como benefício o uso de softwares estatísticos que não contemplam análises não-paramétricas.

### 2.2.2.2 Metodologia do Efeito Relativo de Tratamentos

Em estudos com estrutura de medidas repetidas onde a suposição de normalidade não é atendida ou é questionável, técnicas não-paramétricas baseadas no conceito de efeito relativo de tratamentos, proposto por Brunner *et al.* (1999), podem ser aplicadas. As primeiras idéias de usar o chamado modelo marginal para definir efeitos de tratamentos em um modelo misto não-paramétrico datam de 1974 (HOLLANDER *et al.*) e 1975 (GOVINDARAJULU), na qual os efeitos de tratamento são definidos através das distribuições marginais  $F_j$ ,  $j = 1, \dots, d$  de  $X_k = (X_{k1}, \dots, X_{kd})^T$  onde  $X_k$  é o vetor de observações para o sujeito k.

Assim, o efeito de tratamento pode ser definido da mesma forma como nas estatísticas de Wilcoxon, Mann-Whitney e Kruskal-Wallis com observações independentes.

O modelo proposto por Brunner e Puri (2001) define o efeito relativo de tratamento como  $p_i = \int HdF_i$  onde  $p_i$  pode ser estimado por  $p_i = \frac{1}{N} \left( \bar{R}_i - \frac{1}{2} \right)$  e  $\bar{R}_i$  é a média aritmética dos postos no i-ésimo grupo. Considerando um estudo com medidas repetidas com um fator (fixo) entre unidades experimentais, o vetor de observações associadas a j-ésima unidade experimental submetida ao i-ésimo nível do fator será  $X_{ij} = (X_{ij1}, \dots, X_{ijt})^T$  em que  $i=1, \dots, g$ ,  $j=1, \dots, n_i$  e  $k=1, \dots, t$ , o efeito relativo marginal  $p_{ik}$  é definido como  $p_{ik} = \int HdF_{ik}$  onde  $p_{ik}$  pode ser estimado por  $p_{ik} = \frac{1}{N} \left( \bar{R}_{i.k} - \frac{1}{2} \right)$  e  $\bar{R}_{i.k}$  é a média aritmética dos postos no i-ésimo grupo no instante k. As hipóteses de teste podem ser expressas da forma  $Cp=0$  e são testadas através da estatística tipo-Wald proposta por Brunner e Langer (2000), que possui distribuição assintótica  $\chi_f^2$  central com  $f = \text{posto}(C)$ . Os resultados obtidos através desta metodologia são análogos aos resultados obtidos por técnicas paramétricas como, por exemplo, a análise de variância. Para a aplicação da técnica não é necessária a especificação da estrutura de covariância intraunidades e não é necessário o conhecimento da distribuição da variável resposta, podendo ser aplicada em respostas contínuas, discretas, ordinais e mesmo dicotômicas. A única suposição necessária para a aplicação desta abordagem é que a distribuição marginal de cada variável  $X_{ijk}$  é a mesma para todas as observações.

Ainda na abordagem baseada no conceito de efeito relativo de tratamentos, Santos e Singer (2012) programaram uma sub-rotina em linguagem R, baseada em macros escritas para o SAS, em sub-rotinas Excel e na função nparLD do software R. A sub-rotina produz análises descritivas como gráficos de perfis individuais e de médias, bem como uma tabela com estimativas dos efeitos relativos de tratamentos e limites inferiores e superiores para os intervalos de confiança (95%). Há possibilidade de obter-se uma tabela com resultados de testes de contrastes especificados pelo usuário além de um gráfico com efeitos relativos de tratamentos com os respectivos intervalos de confiança, permitindo a visualização do comportamento dos tratamentos, aumentando a flexibilidade e o potencial de uso do método. A sub-rotina pode ser utilizada para a análise de dados com respostas completas ou com respostas faltantes.

Conforme Noguchi *et al.* (2012), o pacote nparLD para o software R emprega métodos não-paramétricos baseados em postos, oferecendo uma estrutura flexível e robusta para a análise de uma variedade de estudos, permitindo a análise de dados com variável resposta em uma escala contínua, categórica ordinal ou dicotômica. O pacote apresenta as estatísticas Tipo-Wald, Tipo-Anova e a estimativa dos efeitos relativos de tratamentos, bem como um representações gráficas contendo estes efeitos.

### 2.2.2.3 Metodologia de Atribuição de Escores

Dados de medidas repetidas com respostas ordinais são comuns em diversas áreas. Nos casos em que a variável resposta é medida numa escala ordinal, é comum, mas nem sempre apropriada, a prática de atribuir escores para as categorias da variável resposta e executar análises paramétricas usuais como, por exemplo, a análise de variância, nos valores atribuídos (MUNZEL; LANGER, 2004). A prática é criticada principalmente pelo fato de que métodos de análise de dados contínuos são aplicados em dados discretos e também pelo fato que uma estrutura de dados em escala ordinal é transformada em uma escala métrica. Segundo Singer *et al.* (2004), métodos alternativos com base em suposições menos subjetivas devem ser considerados no caso de escores atribuídos aleatoriamente às categorias da variável resposta. Resultados muito diferentes podem surgir a partir da atribuição de diferentes conjuntos de escores sugerindo que a análise de medidas repetidas com respostas ordinais depende do conhecimento da natureza ordinal da variável resposta.

Técnicas não-paramétricas baseadas no conceito de efeito relativo de tratamentos proposto por Brunner e Puri (2001) podem ser aplicadas no contexto de atribuição de escores. Os resultados obtidos através da estatística tipo-Wald e da estatística tipo-ANOVA, propostas por Brunner *et al.* (1999) em estudos considerados por Witzel *et al.* (2000) na área odontológica com variável resposta categórica ordinal, apresentaram o mesmo comportamento daqueles obtidos com estatísticas paramétrica de Wald e ANOVA.

Singer *et al.* (2004) mostraram através de simulações que as taxas de Erro tipo-I e o poder dos testes baseados em métodos paramétricos são similares aos obtidos em métodos não-paramétricos quando os escores atribuídos às categorias da variável resposta são igualmente espaçados. Em casos de escores que não são igualmente espaçados, a simulação apresentou diferenças substanciais entre o Erro tipo-I e o poder dos testes paramétricos e não-paramétricos.

### 3 MATERIAL

Os dados analisados neste estudo provem basicamente de um tipo de fonte, correspondente a dados utilizados por outros autores, com aplicação de análises paramétricas e não-paramétricas.

Serão analisados os seguintes casos:

- 1) Estudo com 3 grupos e 5 tempos realizado no Laboratório Experimental de Poluição Atmosférica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para avaliar os efeitos de agentes oxidantes no sistema respiratório, relatado por Singer e Andrade (2000). A variável resposta é a velocidade de transporte mucociliar relativa definida como o quociente entre a velocidade de transporte mucociliar num determinado instante e aquela obtida antes da intervenção experimental. Foram selecionadas apenas as unidades experimentais relativas aos níveis 1, 8 e 32  $\mu\text{M}$  de concentração de peróxido de hidrogênio -  $\text{H}_2\text{O}_2$  (fator entre unidades experimentais), avaliadas aos 5, 10, 15, 20, 25, 30 e 35 minutos (fator intraunidades experimentais). Os dados são apresentados na Tabela 1.
- 2) Estudo na área da odontologia com respostas ordinais, analisado por Witzel *et al.* (2000) e reproduzido de forma simplificada por Singer *et al.* (2004). Cada tratamento é definido como uma combinação dos fatores Material, com 3 níveis (Albond, Optibond e Scotchbond) e Condição da superfície, com 2 níveis (Seca e Contaminada) aplicados em 12 dentes selecionados aleatoriamente de um grupo de 72 molares e pré-molares humanos extraídos. Cada dente tratado foi seccionado adequadamente e a quantidade de infiltração detectada na superfície foi classificada por cada um dos 3 examinadores de acordo com uma escala ordenada com 5 níveis, onde o primeiro nível corresponde a “nenhum vazamento” e o último nível corresponde a “vazamento intenso”. Originalmente, a escala de infiltração foi transformada em uma escala quantitativa, atribuindo os escores 0, 1, 2, 3 e 4 para as cinco categorias ordenadas. A estrutura experimental corresponde a dois fatores entre unidades experimentais e um fator intraunidades experimentais. Os dados são apresentados na Tabela 2.

**Tabela 1 - Velocidade de transporte mucociliar relativa conforme as concentrações 1,8 e 32, medida nos instantes 5, 10, 15, 20, 25, 30 e 35 minutos**

Concentracao	Sujeito	Tempos						
		5 min	10 min	15 min	20 min	25 min	30 min	35 min
1	1	1,12	1,22	1,14	1,22	1,46	1,76	1,72
1	2	1,07	1,36	1,49	1,49	1,46	1,39	1,46
1	3	0,84	0,75	0,58	0,59	0,52	0,43	0,57
1	4	1,77	1,28	1,32	1,53	1,30	1,32	1,44
1	5	0,92	1,16	1,06	1,28	0,97	1,28	1,24
1	6	1,27	1,42	1,45	1,59	1,55	1,42	1,53
1	7	1,05	1,09	0,98	1,28	0,98	1,30	1,33
1	8	0,88	1,02	0,82	0,74	0,75	0,75	0,71
1	9	1,13	1,24	1,13	1,10	1,17	0,86	1,06
1	10	0,89	0,84	0,93	1,02	0,93	0,89	0,86
8	1	0,81	1,18	0,99	1,08	1,00	1,09	1,09
8	2	1,69	1,62	1,36	1,60	2,00	1,60	1,86
8	3	0,89	0,85	0,88	0,82	0,95	1,09	1,18
8	4	1,10	1,57	1,32	1,56	1,83	1,83	1,86
8	5	1,84	2,36	2,25	2,25	2,05	2,08	2,13
8	6	1,25	1,22	0,88	0,73	0,66	0,58	0,57
8	7	0,90	1,05	0,90	0,88	0,86	0,85	0,92
8	8	1,12	1,06	0,99	0,92	0,91	1,01	1,00
8	9	1,43	1,25	1,19	1,12	1,13	1,12	1,18
8	10	1,26	1,24	1,20	1,13	1,03	1,08	1,13
32	1	0,97	0,67	0,49	0,46	0,38	0,35	0,29
32	2	0,60	0,54	0,71	0,33	0,29	0,27	0,36
32	3	1,37	0,83	0,65	0,56	0,41	0,35	0,40
32	4	1,45	1,43	0,99	0,92	0,58	0,51	0,46
32	5	0,92	0,58	0,39	0,24	0,23	0,29	0,23
32	6	1,12	0,96	0,80	0,71	0,80	0,90	1,00
32	7	0,79	0,84	0,75	0,69	0,53	0,53	0,65
32	8	1,02	1,08	0,92	0,79	0,64	0,62	0,57
32	9	0,83	0,66	0,55	0,54	0,48	0,45	0,54
32	10	0,72	0,48	0,63	0,57	0,63	0,53	0,54

Fonte: Singer e Andrade (2000).

**Tabela 2 - Quantidade de infiltração em dentes humanos extraídos, com duas condições diferentes de superfície (seca e contaminada) tratados com 3 materiais diferentes (Allbond, Optibond e Scotchbond), conforme escala ordenada atribuída por três diferentes examinadores.**

Superfície Seca				Superfície Contaminada			
Material	Examinador			Material	Examinador		
	1	2	3		1	2	3
Allbond	0	2	0	Allbond	2	2	2
	2	2	1	Allbond	2	2	2
	0	2	1	Allbond	0	2	1
	2	2	2	Allbond	4	4	2
	1	0	3	Allbond	1	1	1
	2	1	2	Allbond	1	2	2
	1	2	0	Allbond	2	2	1
	2	2	1	Allbond	3	3	2
	3	3	3	Allbond	1	0	1
	0	3	0	Allbond	3	3	2
Optibond	3	1	1	Optibond	3	3	1
	1	2	2	Optibond	2	2	2
	0	2	0	Optibond	0	0	0
	1	1	1	Optibond	0	0	1
	1	3	1	Optibond	1	2	1
	3	3	4	Optibond	0	2	1
	0	0	1	Optibond	1	2	2
	2	2	1	Optibond	0	0	0
	0	1	1	Optibond	0	0	1
	1	1	1	Optibond	0	0	1
Scotchbond	1	1	1	Scotchbond	1	0	1
	0	2	0	Scotchbond	0	0	1
	1	1	1	Scotchbond	1	0	1
	1	1	1	Scotchbond	0	1	1
	0	0	3	Scotchbond	3	4	3
	1	2	1	Scotchbond	2	2	1
	3	3	2	Scotchbond	3	4	3
	3	3	2	Scotchbond	2	0	1
	0	0	0	Scotchbond	3	3	3
	2	3	1	Scotchbond	2	4	2
Scotchbond	1	2	2	Scotchbond	3	3	0
	2	2	3	Scotchbond	1	3	1
	1	1	1	Scotchbond	3	4	4
	0	0	1	Scotchbond	4	3	1
	3	2	1	Scotchbond	3	2	3
	1	1	1	Scotchbond	3	3	3
	1	1	1	Scotchbond	3	3	3

Fonte: Singer *et al.* (2004).

## 4 MÉTODO

### 4.1 CARACTERIZAÇÃO DA ANÁLISE DE MEDIDAS REPETIDAS

Inicialmente, considerando um estudo com medidas repetidas com um fator fixo (tratamento) entre unidades experimentais (amostrais) e denotando o vetor das observações associadas à  $j$ -ésima unidade experimental (amostral) submetida ao  $i$ -ésimo nível do fator por  $X_{ijk} = (X_{ij1}, \dots, X_{ijt})^T$  em que  $i = 1, \dots, g, j = 1, \dots, n_{ij}$  e  $k = 1, \dots, t$ , pode-se considerar o seguinte modelo para avaliar a influência dos fatores e suas interações:

$$X_{ijkl} = \mu + \pi_{j(i)} + \alpha_i + \beta_k + \alpha\beta_{ik} + \varepsilon_{ijk}$$

para  $i = 1, \dots, g, j = 1, \dots, n_{ij}$  e  $k = 1, \dots, t$ , onde

$\mu$  → representa a média geral populacional;

$\alpha_i$  → representa o efeito do  $i$ -ésimo tratamento;

$\beta_k$  → representa o efeito da  $k$ -ésima condição de avaliação;

$\alpha\beta_{ik}$  → representa o efeito da interação entre o  $i$ -ésimo tratamento e a  $k$ -ésima condição de avaliação

$\pi_{j(i)}$  → representa o efeito aleatório da  $j$ -ésima unidade experimental dentro do  $i$ -ésimo nível do fator de tratamentos

$\varepsilon_{ijkl}$  → representa o erro aleatório da observação  $ijk$ .

Este modelo segue as seguintes restrições:

$$\sum_{i=1}^g \alpha_i = \sum_{k=1}^t \beta_k = 0$$

$$\sum_{i=1}^g \alpha\beta_{ik} = \sum_{k=1}^t \alpha\beta_{ik} = 0$$

e faz-se as seguintes suposições para os efeitos aleatórios

$$\pi_{j(i)} \sim N(0, \sigma_\pi^2), \varepsilon_{ijk} \sim N(0, \sigma^2)$$

Isto implica que  $X_{ijk}$  tem distribuição normal com média

$$E(X_{ijk}) = \mu + \alpha_i + \beta_k + \alpha\beta_{ik} \text{ e estrutura de covariância}$$

$$Cov(X_{ijk}, X_{i'j'k'}) = \begin{cases} \sigma_\pi^2 + \sigma^2, & i = i', j = j', k = k', \\ \sigma_\pi^2, & i = i', j = j', k \neq k', \\ 0, & \text{em outro caso} \end{cases}$$

Partindo do pressuposto de que o modelo representa de maneira adequada os dados e que o número de unidades experimentais é o mesmo para todos os fatores, ou seja,  $n_i = r$ , as hipóteses de nulidade associadas aos efeitos principais de tratamento e condições de avaliação, e ao efeito da interação entre tratamentos e condições de avaliação podem ser testadas através das estatísticas  $F_1, F_2$  e  $F_3$  com distribuição exata F central, conforme descrito a seguir.

A tabela de Análise de Variância (ANOVA) é a mesma do modelo de parcelas subdivididas e é apresentada na Tabela 3.

**Tabela 3 – Análise de Variância (ANOVA)**

Fontes de Variação	GL	SQ	QM	F
Tratamento	g-1	SQ <sub>1</sub>	QM <sub>1</sub>	F <sub>1</sub>
Erro (a)	n-g	SQ <sub>2</sub>	QM <sub>2</sub>	
Condições de avaliação	t-1	SQ <sub>3</sub>	QM <sub>3</sub>	F <sub>2</sub>
Tratamento* Condições de avaliação	(g-1)(t-1)	SQ <sub>4</sub>	QM <sub>4</sub>	F <sub>3</sub>
Erro (b)	(n-g)(t-1)	SQ <sub>5</sub>	QM <sub>5</sub>	
Total	nt-1	SQ <sub>6</sub>		

Visto que medidas na mesma unidade experimental são no geral correlacionadas, a análise de medidas repetidas deve acomodar tal correlação. Uma forma de fazer isto é proceder a análise utilizando-se a metodologia de modelos mistos, modelando a estrutura de covariância da resposta individual. Estruturas de covariância tipo Componente Simétrico, Autoregressiva de Primeira Ordem e Não-Estruturada são algumas, dentre outras, das estruturas de covariância disponíveis em aplicativos computacionais, como por exemplo no *software* SAS. O processo de seleção da estrutura de covariância mais apropriada, geralmente é procedido comparando-se critérios de informação tipo os Critério de Akaike (AIC) e o Bayesiano de Schwarz (BIC). Quando compara-se modelos com os mesmos efeitos fixos mas diferentes estruturas de covariância, os modelos com menores AIC e SBC são considerados melhores.

## 4.2 PROCEDIMENTOS NÃO-PARAMÉTRICOS PARA A ANÁLISE DE MEDIDAS REPETIDAS

Conforme Da Silva (1979), os métodos estatísticos não-paramétricos, não obstante sua simplicidade de aplicação, na maioria dos casos fundamentam-se em teorias e conceitos matemáticos complexos.

### 4.2.1 Metodologia de transformações em postos

Um problema que os estatísticos enfrentam é o de ajustar problemas práticos no âmbito da teoria estatística normal quando muitos dos dados trabalhados são claramente não-normais. De tal problema surgiram duas distintas abordagens ou escolas de pensamento: (a) transformar os dados para uma forma mais parecida com um quadro de distribuição normal ou (b) utilizar um procedimento onde a suposição de normalidade não seja necessária. O primeiro procedimento pode incluir as transformações tradicionais (logarítmica, raiz quadrada, recíproca, raiz quadrada recíproca e arco-seno). O segundo procedimento inclui uma grande quantidade de métodos baseados em atribuições de postos aos dados.

Há uma forma de combinar estes dois procedimentos utilizando diversos métodos não-paramétricos como métodos paramétricos aplicados a dados transformados. Basta substituir os dados por seus postos ou ordens (“ranks”) e, em seguida, aplicar os testes paramétricos usuais nos postos como, por exemplo, os testes t e F. Este método é chamado de Transformação em postos. Esta abordagem resultou em uma classe de métodos não-paramétricos, que inclui os testes de Wilcoxon e Mann-Whitney, de Kruskal-Wallis, das ordens assinaladas de Wilcoxon e de Friedman, a Correlação de Spearman, dentre outros. A abordagem de transformação de postos também fornece métodos úteis para a regressão múltipla, análise discriminante, análise de agrupamento, análise de experimentos e comparações múltiplas. Existem várias maneiras de atribuição dos postos às observações. Conover e Iman (1981) sugeriram os seguintes tipos:

(RT-1) ordenar o conjunto de dados do menor até o maior, sendo que a observação com o menor valor recebe o posto 1, a segunda menor observação recebe o posto 2 e assim sucessivamente; e é atribuído o posto médio no caso de empates;

(RT-2) o conjunto de dados é separado em grupos e cada grupo recebe um ordenamento independente dos demais grupos;

(RT-3) aplica-se RT-1 após uma transformação nos dados;

(RT-4) aplica-se RT-2 após uma transformação nos dados.

A adoção da técnica permite o uso de pacotes estatísticos computacionais existentes que podem não ter técnicas não-paramétricas implementadas nos programas, pois basta atribuir postos aos dados utilizando-se os procedimentos de análises paramétricas. Esta abordagem pode ser vista como uma ferramenta útil para o desenvolvimento de novos métodos não-paramétricos em situações em que os procedimentos paramétricos existentes não são satisfatórios.

Conforme Siegel (1975), as circunstâncias exigem, na maioria das vezes, o planejamento de um experimento que permita estudar simultaneamente mais de duas amostras ou condições de avaliação. O objetivo é indicar se existem diferenças significativas entre os  $k$  grupos ou condições de avaliação, ou seja, determinar se as diferenças amostrais observadas sugerem realmente diferenças entre as amostras ou se são variações casuais que podem ser esperadas entre amostras aleatórias. Há dois planos básicos para comparar  $k$  grupos. No primeiro plano, as  $k$  amostras são postas em correspondência comparando os mesmos indivíduos ou casos sob todas as condições. O segundo plano envolve  $k$  amostras aleatórias independentes, uma de cada população, para comprovar se as  $k$  amostras provem de uma mesma população.

#### 4.2.1.1 K amostras independentes (delineamento completamente casualizado)

Considerando  $k$  amostras aleatórias independentes,  $(X_{11}, \dots, X_{1n_1}), \dots, (X_{k1}, \dots, X_{kn_k})$  e sejam  $SSA = \sum_{i=1}^k n_i (\bar{X}_i - \bar{X}_{..})^2$  e  $SSE = \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{n_i} (\bar{X}_{ij} - \bar{X}_i)^2$  que representam as somas dos quadrados da análise de variância. O teste de hipótese usual paramétrico é  $F = (SSA/(k - 1))/(SSE/(N - k))$  (1)

com distribuição F e  $k - 1$  e  $N - k$  graus de liberdade.

As hipóteses de teste correspondem a:

$$H_0 : t_1 = t_2 = \dots = t_k \text{ e}$$

$H_a$  : pelo menos dois tratamentos diferem entre si.

Como competidor ou substituto do teste F da análise paramétrica, Kruskal e Wallis introduziram em 1952 um teste com finalidade de estabelecer confronto entre  $k$  amostras independentes. O teste de Kruskal-Wallis pode ser considerado como uma extensão do teste

bilateral de Wilcoxon, permitindo averiguar se há diferença entre pelo menos dois tratamentos, admitindo  $k$  tratamentos (CAMPOS, 1983). Para o teste de Kruskal-Wallis, os dados são substituídos pelos seus postos  $R(X_{ij})$  de 1 até  $N = \sum n_i$ . No caso de empates entre duas ou mais observações, considera-se a média das ordens que seriam atribuídas a elas se não houvesse empates. A estatística de teste, incorporando a correção para empates, é dada como

$$H = \frac{\sum_{i=1}^k R_i^2 - N(N+1)^2/4}{(\sum_i \sum_j R^2(X_{ij}) - N(N+1)^2/4)/(N-1)} \quad (2)$$

onde  $R_i = \sum_{j=1}^{n_i} R(X_{ij})$ .

A estatística  $H$  é comparada com a distribuição Qui-quadrado com  $k - 1$  graus de liberdade. A distribuição exata de  $H$  é aplicada somente em casos em que não há empates conforme Iman *et al.* (1975). Kruskal e Wallis (1952) recomendam ainda as aproximações pelas distribuições Gama e Beta incompletas.

A metodologia de transformação em postos é baseada no cálculo de  $F$  nos postos, ou seja,

$$F_R = \frac{\left( \sum_{i=1}^k \frac{R_i^2}{n_i} - \frac{N(N+1)^2}{4} \right) / (k-1)}{\sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{n_i} \left( R(X_{ij}) - \frac{R_i}{n_i} \right)^2 / (N-k)} \quad (3).$$

Este é um exemplo de forma de atribuição de postos RT-1. Álgebras elementares revelam que a estatística  $F_R$  é função monótona da estatística  $H$ , assim  $F_R = (H/(k-1)) / ((N-1-H)/(N-K))$  (4).

Logo, as duas estatísticas são equivalentes. O valor crítico superior do nível  $\alpha$  da distribuição Qui-quadrado, quando substituído por  $H$  na equação de  $F_R$ , resulta em uma leve diferença do valor crítico para  $F_R$  do que aquele obtido por tabelas de aproximação da distribuição  $F$ . Ambos os métodos, no entanto, apenas fornecem aproximações para o verdadeiro valor crítico. Iman e Davenport (1976) comparam estas aproximações, e outras, e mostram que a aproximação  $F$  deve ser preferida ao teste qui-quadrado na maioria dos casos.

#### 4.2.1.2 K amostras relacionadas (delineamento em blocos completos casualizados)

No delineamento em blocos completos casualizados com uma observação por célula, seja  $X_{ij}$  a variável aleatória para o bloco  $i$ , tratamento  $j$ ,  $i \leq b$ , e  $j \leq k$ . Se  $\bar{X}_i$ ,  $\bar{X}_j$  e  $\bar{X}_\dots$  representam as médias dos blocos, tratamentos e a média geral respectivamente, então

$SST = b \sum_{j=1}^k (\bar{X}_j - \bar{X}_{..})^2$  e  $SSE = \sum_{i=1}^b \sum_{j=1}^k (X_{ij} - \bar{X}_j - \bar{X}_i + \bar{X}_{..})^2$  são as somas de quadrados para tratamento e para o erro.

O teste paramétrico para efeitos de tratamentos (igualdade) utiliza a estatística  $F = (SST/(k-1))/(SSE/(b-1)(k-1))$  (5)

com distribuição F com  $k-1$  e  $(b-1)(k-1)$  graus de liberdade.

O teste não-paramétrico usual envolve os postos das observações de 1 a k dentro de cada bloco e não faz comparações interblocos. No caso de empates entre as observações de um mesmo bloco, utiliza-se a média dos postos. Chamado de teste de Friedman, o teste não-paramétrico pode ser considerado como um teste F aplicado aos postos das observações dentro de cada bloco.

O teste de Friedman usa a estatística, corrigida para empates,  $T = \frac{(k-1) \sum_{j=1}^k [R_j - b(k+1)/2]^2}{\sum_i \sum_j R^2(X_{ij}) - bk(k+1)^2/4}$  (6).

onde  $R_j$  é a soma dos postos  $R(X_{ij})$  para o tratamento  $j$ . A distribuição Qui-quadrado com  $k-1$  graus de liberdade é usada como uma aproximação para a distribuição de T.

Considera-se

$$H_0 : t_1 = t_2 = \dots = t_k \text{ e}$$

$H_a$  : pelo menos dois tratamentos diferem entre si

Outra forma de considerar o teste de Friedman é calcular a estatística F nos postos intrablocos (dentro dos blocos). Esta é uma forma de atribuição de postos do tipo RT-2. O resultado é a estatística  $F_R$  que é uma função monótona da estatística de Friedman

$$F_R = \left( \frac{T}{k-1} \right) / \left( \frac{b(k-1)-T}{(b-1)(k-1)} \right) \quad (7).$$

Comparações de  $F_R$  com a distribuição F proporciona uma aproximação mais precisa (IMAN; DAVENPORT, 1980) do que a aproximação de  $\chi^2$  para T.

Suponha que F é aplicada diretamente na forma de atribuição de postos do tipo RT-1 onde todas as observações são ordenadas juntas de 1 até  $bk$  neste caso. Este tipo de ordenamento leva vantagem sobre as informações entre e dentro de blocos. O resultado é um teste que é condicionalmente de distribuição livre, dada a separação dos postos nos blocos. Este procedimento, com a distribuição F como uma aproximação, é comparado favoravelmente com o teste de Friedman do tipo RT-2 (IMAN; CONOVER, 1980a), e até mesmo com o teste de aleatorização de Fisher (CONOVER; IMAN, 1980a) em termos de robustez e potência.

É fácil de estender o procedimento de atribuição de postos do tipo RT-1 para outros delineamentos experimentais. Esta abordagem é robusta e poderosa no delineamento de classificação dupla com a interação (IMAN, 1974b), quando há repetições (CONOVER; IMAN, 1976), e em um teste para efeitos principais, na presença de repetições e efeitos de interação (IMAN; CONOVER, 1976).

#### 4.2.1.3 Estrutura de medidas repetidas

Seja  $X_1, \dots, X_n$ , onde  $X'_i = [X_{i1}, \dots, X_{ik}]$  representa uma amostra aleatória de uma distribuição contínua k-variada cuja função de distribuição condicional (cdf) é denotada por F. Assumindo-se que  $X_i$  são medidas repetidas igualmente correlacionadas na i-ésima unidade experimental, a hipótese de nulidade,  $H_0$ , de inexistência de efeito de tratamento pode ser expressa como  $H_0: F(x_1, \dots, x_k) = F(x_{\alpha(1)}, \dots, x_{\alpha(k)})$  para todos os  $x' = [x_1, \dots, x_k]$  e para qualquer permutação  $[\alpha(1), \dots, \alpha(k)]$  do primeiro k inteiro positivo. A função de distribuição condicional marginal bivariada de  $X_{ij}$  e  $X_{ij'}$ , onde  $j \neq j'$ , é denotada por  $F(x_j, x_{j'})$ , e a função de distribuição condicional marginal de  $X_{ij}$  é denotada por  $F(x_j)$ . Finalmente, seja  $R_{ij}$  o posto de  $X_{ij}$  entre todas as  $nk$  observações. Como observado por Agresti e Pendergast (1986), quando  $H_0$  é verdadeira, a correlação entre  $R_{ij}$  e  $R_{ij'}$ , dada por  $\rho_{nk} = \text{corr}(R_{ij}, R_{ij'})$ , é a mesma para todos  $j \neq j'$ , e a correlação entre  $R_{ij}$  e  $R_{i'j'}$ , denotada por  $\lambda_{nk} = \text{corr}(R_{ij}, R_{i'j'})$  é a mesma para todos  $j$  e  $j'$  com  $i \neq i'$ ; quando  $H_0$  é verdadeira,  $R_{ij}$  é uniformemente distribuído ao longo dos primeiros  $nk$  inteiros positivos. A partir desses resultados, que seguem da independência dos vetores amostrais e da permutabilidade dentro dos vetores quando  $H_0$  é verdadeira, obtém-se

$$E(R_{ij}) = \frac{(nk+1)}{2} \equiv \mu_{nk} \quad (8)$$

$$V(R_{ij}) = \frac{(n^2k^2-1)}{12} \equiv \sigma_{nk}^2 \quad (9)$$

onde  $V(R_{ij})$  é a variância de  $R_{ij}$ ;

$$V(\bar{R}_j) = [1 + (n-1)\lambda_{nk}] \frac{\sigma_{nk}^2}{n} \quad (10)$$

onde  $\bar{R}_j = n^{-1} \sum_{i=1}^n R_{ij}$  e  $1 \leq j \leq k$ ; e

$$C(\bar{R}_j, \bar{R}_{j'}) = [\rho_{nk} + (n-1)\lambda_{nk}] \frac{\sigma_{nk}^2}{n} \quad (11)$$

onde  $C(\bar{R}_j, \bar{R}_{j'})$  é a covariância de  $\bar{R}_j$  com  $\bar{R}_{j'}$ ,  $1 \leq j, j' \leq k$ , e  $j \neq j'$ . Desde que  $V(\sum_{j=1}^k \bar{R}_j) = 0$ ,  $\lambda_{nk} = -[k(n-1)]^{-1}[1 + (k-1)\rho_{nk}]$ . Usando isso, as expressões (10) e (11) podem ser reescritas como

$$V(\bar{R}_j) = k^{-1}(k-1)(1-\rho_{nk})\left(\frac{\sigma_{nk}^2}{n}\right) \equiv \sigma_{nk}^{*2} \quad e \quad (12)$$

$$C(\bar{R}_j, \bar{R}_{j'}) = -k(k-1)^{-1}\sigma_{nk}^{*2}. \quad (13)$$

O seguinte teorema segue a partir dessas observações. Por conveniência de notação, os subscritos  $nk$  em  $\rho, \lambda, \mu, \sigma^2$  e  $\sigma^{*2}$ , foram excluídos.

**Teorema 2.1.** Seja  $X_1, \dots, X_n$  uma amostra aleatória de uma distribuição contínua  $k$ -variada permutável,  $R_{ij}$  o posto de  $X_{ij}$  entre  $\{X_{ij}: 1 \leq i \leq n, 1 \leq j \leq k\}$  e  $S'_n = [S_{in}, \dots, S_{k-1,n}]$  onde  $S_{jn} = (\sigma^*)^{-1}(\bar{R}_j - \mu)$ . Assim,  $S_n \rightarrow N_{k-1}(0, \Sigma)$ , onde  $\Sigma = [\sigma_{ij}]$ ,  $\sigma_{ii} = 1$ , e  $\sigma_{ij} = -(k-1)^{-1}$  para  $i \neq j$ .

Deste teorema e pela invertibilidade de  $\Sigma$ , tem-se, sob as condições do Teorema 2.1. (que são implicadas por  $H_0$ ), o resultado conjecturado por Agresti e Pendergast (1986), denotado por

$$S'_n \Sigma^{-1} S_n = n \sum_{j=1}^k (\bar{R}_j - \mu)^2 / (1-\rho)\sigma^2 \xrightarrow{d} \chi_{k-1}^2 \quad (14)$$

Agresti e Pendergast (1986) sugeriram utilizar a distribuição de permutação do numerador em (14) condicional aos postos atribuídos dentro de cada bloco para se obter um teste exato quando o tamanho da amostra é pequeno. Para uma amostra maior, eles sugeriram substituir  $\rho$  por uma estimativa e, em seguida, utilizar um teste aproximado em (14). Infelizmente, eles não indicam como estimar  $\rho$ . Os próximos dois teoremas explicam o comportamento de  $\rho$  em amostras grandes e sugerem estimativas adequadas para  $(1-\rho)\sigma^2$ .

**Teorema 2.2.** Sob as condições do Teorema 2.1,  $\rho \rightarrow 12E - 3$ , onde  $E = E[F(X_{ij})F(X_{ij'})] = \iint F(x)F(y)dF(x,y)$ .

Além disso, quando  $\text{corr}(X_{ij}, X_{ij'}) \neq 1$ , então  $\frac{1}{6} \leq E \leq \frac{1}{3}$ .

**Teorema 2.3.** Sob as condições do Teorema 2.1,

$$\frac{(1-\rho)\sigma^2}{[n(k-1)]^{-1} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^k (R_{ij} - \bar{R}_i)^2} \xrightarrow{p} 1 \quad e \quad \frac{(1-\rho)\sigma^2}{[(n-1)(k-1)]^{-1} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^k (R_{ij} - \bar{R}_i - \bar{R}_j + \mu)^2} \xrightarrow{p} 1 \quad \text{onde}$$

$\bar{R}_i = k^{-1} \sum_{j=1}^k R_{ij}$  e  $\bar{R}_j = n^{-1} \sum_{i=1}^n R_{ij}$ . Combinando os resultados do Teorema 2.3 com (14), tem-se

$$\frac{n \sum_{j=1}^k (\bar{R}_j - \mu)^2}{\{[n(k-1)]^{-1} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^k (R_{ij} - \bar{R}_i)^2\}} \xrightarrow{d} \chi_{k-1}^2 \quad (15)$$

e

$$\frac{n \sum_{j=1}^k (\bar{R}_j - \mu)^2}{[(n-1)(k-1)]^{-1} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^k (R_{ij} - \bar{R}_i - \bar{R}_j + \mu)^2} \xrightarrow{d} \chi_{k-1}^2 \quad (16)$$

Qualquer uma das estatísticas (15) e (16) pode ser usada para detectar efeitos de tratamentos em delineamentos de medidas repetidas. A vantagem de (15) é que ela pode ser facilmente utilizada para construir um teste de distribuição livre para pequenas amostras considerando os postos dentro dos blocos, uma vez que, neste caso, o denominador é fixo. Ao dividir o numerador de (16) por  $k - 1$ , obtém-se o teste F da ANOVA da Metodologia de Transformações em Postos (RT). Segundo Kepner e Robinson (1988), esta estatística possui duas vantagens principais; é fácil de se calcular com o uso de pacotes estatísticos tradicionais, e as estimativas de probabilidades mais precisas são possíveis comparando-se o valor observado com uma distribuição  $F_{k-1, (n-1)(k-1)}$  em vez da distribuição  $(k - 1)^{-1} \chi_{k-1}^2$ .

#### 4.2.2 Métodos paramétricos baseados em modelos lineares aplicados aos escores arbitrariamente atribuídos às respostas categóricas

Dados com medidas repetidas com respostas categóricas ordinais são comuns em muitas áreas. Para respostas contínuas, o método padrão de ANOVA para medidas repetidas como descrito por Crowder e Hand (1990), Singer e Andrade (2000) ou Diggle *et al.* (2002), por exemplo, pode ser utilizado para a análise estatística. Em casos onde a resposta é mensurada em uma escala ordinal, é prática comum, mas nem sempre apropriada, atribuir escores às categorias e aplicar modelos usuais de ANOVA nos dados resultantes da atribuição de escores. Esta metodologia, apesar de amplamente usada, é criticada como por exemplo por Ivanova e Berger (2000), principalmente porque métodos construídos para analisar dados contínuos são usados para analisar variáveis respostas discretas e, além disso, a escala de medida com uma estrutura ordinal é transformada em uma escala métrica. Note que os resultados obtidos a partir de uma escala ordinal não devem variar sob qualquer transformação monótona da escala enquanto que, em geral, isso não é verdadeiro para uma escala métrica. Uma vez que a nova escala aplica distâncias definidas arbitrariamente entre as

categorias ordenadas, métodos alternativos baseados em suposições menos subjetivas devem ser considerados para a análise.

Quando a escolha de escores pertinentes a serem atribuídos às categorias ordinais da variável resposta não é evidente, Graubard e Korn (1987) indicam que deve-se adotar escores de números inteiros e igualmente espaçados. Segundo Ivanova e Berger (2000) a atribuição de escores inteiros geralmente leva a testes conservadores e o uso de escores com uma leve perturbação resultará em testes menos conservadores e uniformemente mais poderosos.

Singer *et al.* (2004), utilizando um estudo da área odontológica que se encontra descrito no capítulo 3, além dos escores iniciais, propõem atribuir escores onde a diferença entre os valores associados as duas menores categorias e as duas maiores categorias é menor que a diferença entre os valores centrais, sendo que o conjunto de escores corresponde a 0, 1, 5, 9 e 10. Da mesma forma, pode-se atribuir o conjunto de escores 0, 4, 5, 6 e 10, na qual a distância entre as três categorias centrais é menor que a distância entre as categorias extremas.

As conclusões obtidas a partir dos dois conjuntos de escores é similar à conclusão obtida com o conjunto de escores inicial (0, 1, 2, 3 e 4). Porém, os p-valores computados relativos aos efeitos principais e interações para os conjuntos (0, 1, 5, 9 e 10) e (0, 4, 5, 6 e 10) podem ser até 8 vezes o p-valor obtido para o conjunto de escores inicial (0, 1, 2, 3 e 4), mostrando que resultados diferentes podem surgir a partir de diferentes atribuições de escores. Isto sugere que procedimentos com base somente na natureza ordinal da variável resposta pode ser mais interessante para a análise deste tipo de dados.

#### **4.2.3 Metodologia do Efeito Relativo de Tratamentos**

Estudos com medidas repetidas com um ou mais fatores entre unidades experimentais (amostrais) são usualmente analisados por meio da ANOVA quando, por exemplo, a distribuição subjacente é normal. Quando esta suposição é questionável ou não é atendida, técnicas não-paramétricas propostas por Brunner *et al.* (1999), baseadas no conceito de efeito relativo de tratamentos, podem ser utilizadas. Os resultados obtidos através desta técnica são análogos aos obtidos por meio de técnicas paramétricas como a ANOVA e podem ser utilizadas mesmo desconhecendo a distribuição da variável resposta. Além disso, a técnica não necessita especificação da estrutura de covariância e permite a análise de variáveis respostas do tipo contínua, discreta ou ordinal. A única suposição necessária para a aplicação

da técnica é que a função distribuição marginal de cada variável  $X_{ijk}$  é a mesma para todas as observações.

Para delineamentos com observações longitudinais de dados categóricos ordinais, considera-se um modelo não-paramétrico onde efeitos de tratamentos e interações são definidos pelas médias das distribuições marginais. Esses efeitos de tratamentos são consistentemente estimados por métodos com atribuição de postos e as hipóteses neste panorama são formuladas a partir das médias das funções de distribuição. As primeiras idéias de usar o então chamado modelo marginal para definir efeitos de tratamento em um modelo misto não-paramétrico são de Hollander *et al.* (1974) e Govindarajulu (1975) e estendidas mais tarde por Brunner e Neumann (1982), Thompson (1990, 1991) e Brunner e Denker (1994). Neste modelo marginal, os efeitos de tratamento são definidos através de distribuições marginais  $F_s$ ,  $s = 1, \dots, d$  de  $X_k = (X_{k1}, \dots, X_{kd})'$  onde  $X_k$  é o vetor de observações do sujeito  $k$ . As observações  $X_{ks}$  e  $X_{k's'}$  são relativas a diferentes sujeitos  $k$  e  $k'$  e assume-se independência entre sujeitos enquanto que  $X_{ks}$  e  $X_{ks'}$  são relativas ao mesmo sujeito e podem ser dependentes.

Inicialmente, considerando um estudo com medidas repetidas com um fator fixo entre unidades experimentais (amostrais) e denotando o vetor das observações associadas à  $j$ -ésima unidade experimental (amostral) submetida ao  $i$ -ésimo nível desse fator por  $X_{ij} = (X_{ij1}, \dots, X_{ijt})^T$  em que  $i = 1, \dots, g$ ,  $j = 1, \dots, n_i$  e  $k = 1, \dots, t$ . Assume-se que a função de distribuição marginal de cada variável  $X_{ijk}$  é a mesma para todas as observações obtidas sob as combinações dos níveis dos fatores entre unidades experimentais (amostrais) e intraunidades experimentais (amostrais), ou seja, para todo  $j$ , com  $i$  e  $k$  fixos. Em casos em que a função de distribuição de  $X_{ijk}$  não é contínua, considera-se a versão normalizada

$$F_{ik}(x) = \frac{1}{2}[F_{ik}^+(x) + F_{ik}^-(x)] \quad (17)$$

em que  $F_{ik}^+(x) = P(X_{ijk} \leq x)$  e  $F_{ik}^-(x) = P(X_{ijk} < x)$ . A função de distribuição  $F_{ik}(x)$  definida é necessária para descrever modelos de variáveis aleatórias de forma unificada com funções de distribuição contínua, assim como com funções de distribuição não-contínuas. Desta forma, a função de distribuição descrita pode ser usada em qualquer caso.

Define-se efeito relativo de tratamentos como  $p_i = \int H dF_i$  em que  $H(x) = N^{-1} \sum_{i=1}^g n_i F_i(x)$ ,  $N = \sum_{i=1}^g n_i$  e os valores de  $p_i < \frac{1}{2}$  ( $p_i > \frac{1}{2}$ ) indicam que as respostas das unidades experimentais (amostrais) correspondentes ao nível  $i$  do fator entre unidades experimentais (amostrais) tendem a assumir valores menores (maiores) que a

resposta média relativa a todos os tratamentos. Os efeitos relativos  $p_i$  podem ser estimados por

$$\hat{p}_i = \int \hat{H} d\hat{F}_i = \frac{1}{n_i} \sum_{j=1}^{n_i} \hat{H}(X_{ik}) = \frac{1}{N} \left( \bar{R}_{i.} - \frac{1}{2} \right) \quad (18)$$

com  $\bar{R}_{i.} = n_i^{-1} \sum_{j=1}^{n_i} R_{ij}$  denotando a média aritmética dos postos no  $i$ -ésimo grupo,  $R_{ij}$  é o posto de  $X_{ij}$  entre todas as observações. Similarmente, o efeito relativo marginal  $p_{ik}$  do grupo  $i$  no tempo  $k$ , com  $i=1, \dots, g$  e  $k=1, \dots, t$  é definido como  $p_{ik} = \int H dF_{ik}$  em que  $H(x) = N^{-1} \sum_{i=1}^g \sum_{k=1}^t n_i F_{ik}(x)$  (19).

Os valores de  $p_{ik} < \frac{1}{2}$  ( $p_{ik} > \frac{1}{2}$ ) indicam que as respostas das unidades experimentais (amostrais) relativas ao nível  $i$  do fator entre unidades experimentais (amostrais) e o nível  $k$  do fator intraunidades experimentais (amostrais) tendem a assumir valores menores (maiores) que a resposta média relativa a todos os tratamentos no instante  $k$ . Um estimador consistente de  $p_{ik}$ , conforme Brunner *et al.* (2002) é

$$\hat{p}_{ik} = \int \hat{H} d\hat{F}_{ik} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^g \sum_{k=1}^t n_i \hat{F}_{ik} = \frac{1}{N} \left( \bar{R}_{i.k} - \frac{1}{2} \right) \quad (20)$$

em que  $\bar{R}_{i.k} = n_i^{-1} \sum_{j=1}^{n_i} R_{ijk}$  é a média aritmética dos postos das observações obtidas sob a combinação do  $i$ -ésimo nível do fator entre unidades experimentais (amostrais) e o  $k$ -ésimo nível do fator intraunidades experimentais (amostrais).

As hipóteses de interesse, especificadamente, de inexistência de interação e de efeitos principais dos fatores, além de outras, podem ser expressas na forma  $\mathbf{CF}=\mathbf{0}$  ou equivalentemente  $\mathbf{Cp}=\mathbf{0}$ , em que  $\mathbf{C}$  é uma matriz de constantes,  $\mathbf{f}$  é o vetor das funções  $F_{ik}, i = 1, \dots, g, k = 1, \dots, t$  e  $\mathbf{p}$  é o vetor contendo os efeitos relativos de tratamentos definidos por  $\mathbf{p} = (p_1, \dots, p_g)^T = \int H dF$ , com  $p_i = (p_{i1}, \dots, p_{it})^T$ , e  $p_{ik} = \int H dF_{ik}$ . Então, as hipóteses podem ser interpretadas pelas médias dos efeitos relativos.

De acordo com Brunner e Langer (2000), no caso de dados categóricos ordinais em duas amostras independentes  $X_{ik} \sim F_i(x), i = 1, 2, k = 1, \dots, n_i$ , as hipóteses são formuladas como  $H_0: F_1 = F_2$  ou  $H_0: F_1 - F_2 = 0$  onde 0 denota uma função idêntica a 0. Assim, seja  $F = (F_1, F_2)'$  o vetor das funções de distribuição, então a hipótese pode ser escrita na forma  $\mathbf{CF}=\mathbf{0}$ , como  $(1, -1) F=0$ .

Como consequência da possível heterocedasticidade das matrizes de covariância dos dados, estatísticas comuns como a de Wilk's ou a de Hotelling-Lawley não podem ser usadas, pois suas distribuições são muito sensíveis aos desvios das suposições de homocedasticidade multivariada (OLSON, 1974).

Com a finalidade de testar estas hipóteses, Brunner e Langer (2000) propuseram a estatística de Wald dada pela forma quadrática

$$Q_W(C) = n\hat{p}'C'[C\hat{V}_n C']^{-1}C\hat{p} \quad (21)$$

em que  $\hat{V}_n$  é um estimador consistente da matriz de covariância derivada de

$$\hat{V}_i = \frac{1}{N^2(n_i-1)} \sum_{k=1}^{n_i} (R_{ik} - \bar{R}_i)(R_{ik} - \bar{R}_i)', i = 1, \dots, g \quad (22)$$

e  $n = \sum_{i=1}^g n_i$ . Sob a hipótese de nulidade,  $Q_W$  tem distribuição assintótica  $\chi_f^2$  central com  $f = \text{posto}(C)$ . Estudos de simulação mostraram que a distribuição da estatística  $Q_W$  converge vagarosamente para a distribuição Qui-quadrado e, conseqüentemente que os níveis descritivos para os testes são bastante liberais. Alternativamente, Brunner e Langer (2000) também consideram a estatística tipo-ANOVA dada pela forma quadrática

$$Q_A(C) = \frac{n}{\text{tr}(T\hat{V}_n)} \hat{p}'T\hat{p} \quad (23)$$

em que  $T = C'[CC']^{-1}C$  e  $\text{tr}()$  representa o traço de uma matriz. Sob a hipótese de nulidade, a estatística  $Q_A$  tem distribuição  $\chi_{\hat{f}}^2$  com  $\hat{f} = \frac{[\text{tr}(T\hat{V}_n)]^2}{\text{tr}(T\hat{V}_n T\hat{V}_n)}$  para  $\text{tr}(T\hat{V}_n) > 0$ . A convergência dessa estatística para sua distribuição assintótica é mais rápida do que a estatística  $Q_W$ . Esse resultado é útil quando o tamanho amostral é pequeno.

Uma subrotina proposta por Santos e Singer (2012), escrita em linguagem R, baseada em macros escritas para o pacote SAS e em Subrotinas para o Excel, pode ser utilizada para analisar estudos com medidas repetidas com um ou mais fatores entre unidades experimentais (amostrais), com células estruturalmente vazias ou não. A sub-rotina produz análises gráficas, estimativas dos efeitos relativos de tratamentos e testes de contrastes usuais e/ou especificados, como efeitos de interação, de grupo e de tempo.

Noguchi *et al.* (2012) apresentaram o pacote nparLD no R para a análise de dados longitudinais em experimentos fatoriais, ilustrando os procedimentos implementados pelo pacote por meio de estudos de casos.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com o objetivo de ilustrar de maneira ampla as metodologias propostas, serão apresentados os desenvolvimentos das análises paramétricas e não-paramétricas dos casos citados no Capítulo 3.

Em relação ao campo paramétrico serão indicadas as análises de variância, assim como todos os desdobramentos possíveis utilizados para se estabelecer o paralelismo entre os enfoques paramétricos e não-paramétricos.

No que se refere ao campo não-paramétrico, serão apresentados os quadros respectivos à análise de cada componente.

### 5.1 CASO 1

Caso 1 - Considerem-se os dados apresentados no Tabela 1 do capítulo 3, referentes ao estudo com o fator concentração de peróxido de hidrogênio -  $H_2O_2$  com 3 níveis (1, 8 e 32  $\mu\text{M}$ ) e 7 tempos (5, 10, 15, 20, 25, 30 e 35 minutos) realizado no Laboratório Experimental de Poluição Atmosférica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sendo que a variável resposta é a velocidade de transporte mucociliar relativa.

#### 5.1.1 Análise paramétrica

Para este caso,  $X_{ijk}$  representa o valor observado da velocidade de transporte mucociliar relativa observada na  $j$ -ésima unidade experimental ( $j = 1, \dots, n_i$ ) submetida a  $i$ -ésima concentração de  $H_2O_2$  ( $i = 1, 2, 3$ ) no  $k$ -ésimo instante ( $k = 1, 2, \dots, 7$ ) e  $n_i = 10$ .

A fim de identificar qual a estrutura de covariância mais adequada ao conjunto de dados, foram comparadas as estruturas: componente simétrico, não estruturada, auto regressiva de 1ª ordem, Huynh-Feldt e Toeplitz, seguindo o critério de Akaike (AIC) e o critério Bayesiano de Schwarz (BIC) de quanto menor melhor. Os resultados obtidos são apresentados na Tabela 4

**Tabela 4 - Critérios de informação das Estruturas de Covariância do Caso 1 da Análise Paramétrica**

<b>Estrutura de Covariância</b>	<b>Parâmetros</b>	<b>AIC</b>	<b>BIC</b>
<b>Componente Simétrico</b>	2	-16,4	-13,6
<b>Não Estruturada</b>	28	-96,1	-56,9
<b>Auto regressiva de 1ª ordem</b>	2	-28,6	-25,8
<b>Huynh-Feldt</b>	8	-17,1	-5,9
<b>Toeplitz</b>	7	-29,3	-19,5

Neste caso, conforme os critérios de informação utilizados, a estrutura de covariância selecionada é a Não Estruturada (UN), apresentando os menores valores para o Critério de Akaike (-96,1) e Bayesiano de Schwarz (-56,9).

Na tabela 5 apresenta-se os testes para os efeitos fixos considerando, então, a estrutura de covariância Não Estruturada.

**Tabela 5 – Análise de Variância do Caso 1 para a Análise Paramétrica**

<b>Efeito</b>	<b>Teste de Efeitos Fixos Tipo III</b>					
	<b>G.L.</b>		<b>Estatísticas</b>		<b>Pr &gt;</b>	
	<b>Num</b>	<b>Den</b>	<b>Wald</b>	<b>F</b>	<b>Wald</b>	<b>F</b>
<b>Concentração</b>	2	27	21,20	10,60	<,0001	0,0004
<b>Tempo</b>	6	27	52,54	8,76	<,0001	<,0001
<b>Concentração*Tempo</b>	12	27	33,40	2,78	0,0008	0,0132

Os resultados dos testes para os efeitos fixos mostram que existe efeito da interação dos efeitos entre unidades experimentais e dentro de unidades experimentais, isto é, a velocidade de transporte mucociliar relativa é influenciada pelos níveis do fator Concentração combinados com os níveis do fator Tempo, considerando tanto a estatística de Wald ( $p=0,0008$ ) como a estatística F ( $p=0,0132$ ). Sendo assim, a curva de resposta da velocidade de transporte mucociliar relativa em função do tempo depende da concentração de  $H_2O_2$ .

Na Figura 2 observa-se o comportamento dos perfis médios dos níveis de velocidade de transporte mucociliar relativa ao longo do tempo para as 3 diferentes concentrações de  $H_2O_2$ . Percebe-se que as concentrações 1 e 8 tem um comportamento médio similar, apresentando um comportamento linear. Os níveis médios da velocidade de transporte mucociliar relativa para a concentração 32 são menores para os tempos 10, 15, 20, 25, 30 e 35, apresentando um comportamento decrescente. A velocidade de transporte mucociliar médias para as 3 concentrações são semelhantes no tempo 5 e semelhantes para as concentrações 1 e 8 no tempo 20.

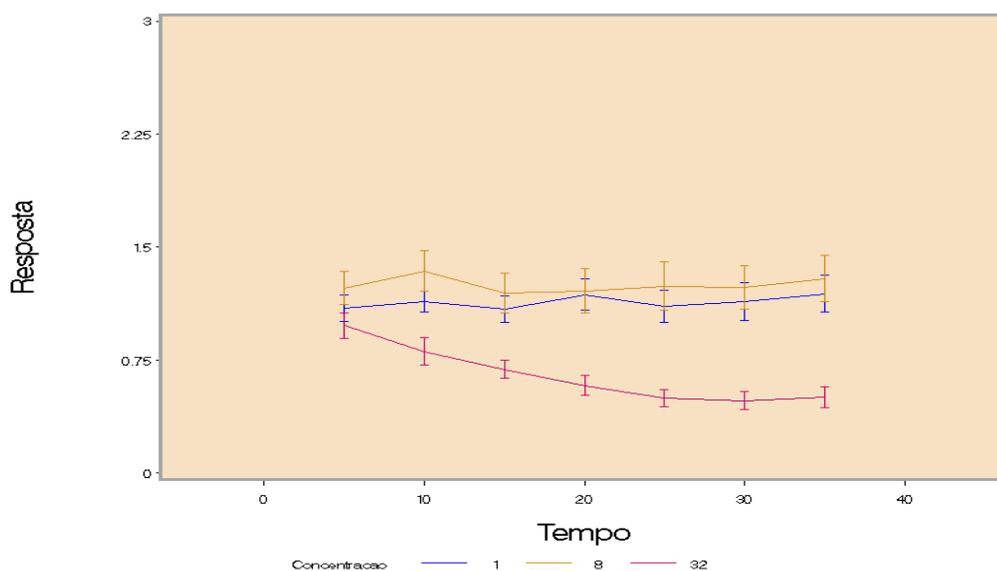


Figura 2 - Perfil das médias da variável velocidade de transporte mucociliar relativa.

Procedendo-se o diagnóstico de resíduos, obteve-se o painel apresentado na Figura 3. A primeira imagem do painel apresenta a relação entre os resíduos e os valores preditos pelo modelo. Pode-se observar um comportamento em formato de cone, indicando que a variância dos dados não é constante, ou seja, os dados apresentam variância heterogênea. A imagem logo abaixo apresenta o gráfico QQ para os resíduos, sugerindo que os dados possuem desvios consideráveis em relação a distribuição Normal. O mesmo pode ser visto no histograma apresentado à direita, com percepção de cauda mais pesada à direita.

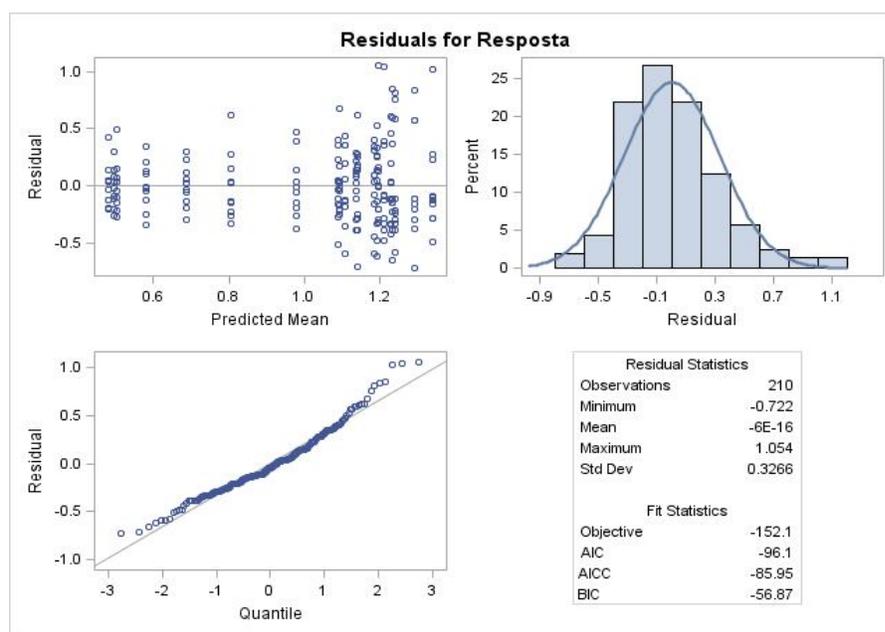


Figura 3 - Painel de diagnósticos de resíduos da Análise Paramétrica para o Caso 1

Os resultados obtidos a partir da análise paramétrica estão comprometidos devido à violação das suposições de normalidade e homocedasticidade, não sendo recomendada neste caso. Sugere-se uma análise na qual estas suposições não sejam necessárias ou possam ser relaxadas.

### 5.1.2 Metodologia de Transformações em Postos

Considerando as metodologias de atribuições de postos ao conjunto de dados, a forma adotada segue o modelo RT-1, que consiste em ordenar o conjunto de dados do menor até o maior, sendo que a observação com o menor valor recebeu o posto 1, a segunda menor observação recebeu o posto 2 e assim sucessivamente; foi atribuído o posto médio no caso de empates.

A fim de identificar qual a estrutura de covariância mais adequada ao conjunto de dados, foram comparadas as estruturas: Componente Simétrico, Não Estruturada, Auto regressiva de 1ª ordem, Huynh-Feldt e Toeplitz, seguindo o critério de Akaike (AIC) e o critério Bayesiano de Schwarz (BIC) de quanto menor melhor. Os resultados são apresentados na Tabela 6.

**Tabela 6 - Critérios de informação das Estruturas de Covariância do Caso 1 da Metodologia de Transformações em Postos**

<b>Estrutura de Covariância</b>	<b>Parâmetros</b>	<b>AIC</b>	<b>BIC</b>
<b>Componente Simétrico</b>	2	1862,2	1865,0
<b>Não Estruturada</b>	28	1789,6	1828,9
<b>Auto regressiva de 1ª ordem</b>	2	1854,4	1857,2
<b>Toeplitz</b>	7	1850,1	1859,9
<b>Huynh-Feldt</b>	8	1867,9	1879,1

Neste caso, conforme os critérios de informação utilizados, a estrutura de covariância selecionada é a Não Estruturada (UN), apresentando os menores valores para o Critério de Akaike (1789,6) e Bayesiano de Schwarz (1828,9).

Na tabela 7 apresenta-se os testes para os efeitos fixos considerando, então, a estrutura de covariância Não Estruturada.

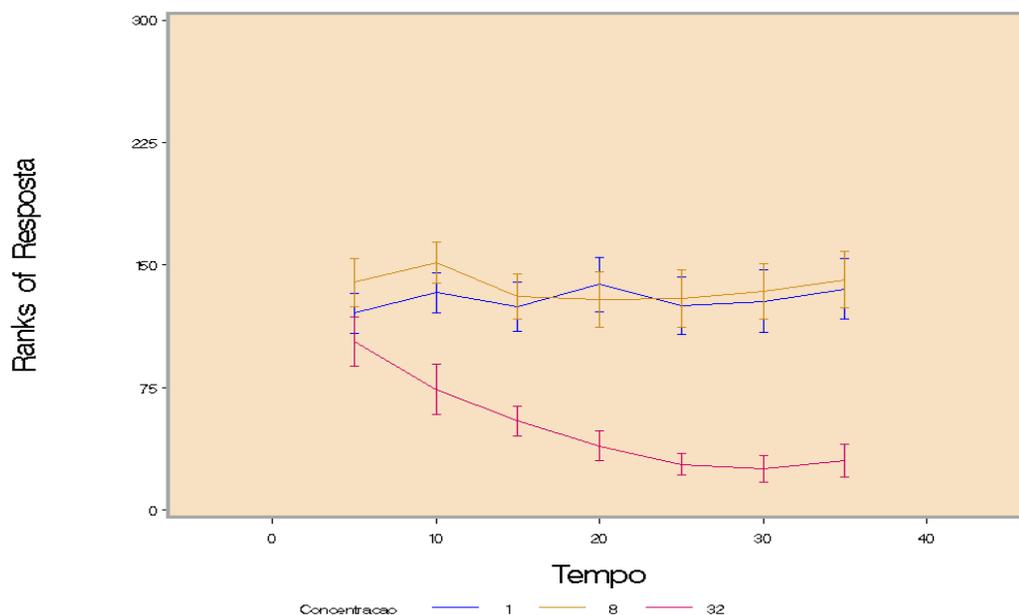
Tabela 7 - Análise de Variância do Caso 1 para a Metodologia de Transformações em Postos

Efeito	Teste de Efeitos Fixos Tipo III					
	G.L.		Estatísticas		Pr > EST	
	Num	Den	Wald	F	Wald	F
Concentração	2	27	27,68	13,84	<,0001	<,0001
Tempo	6	27	36,74	6,12	<,0001	0,0004
Concentração*Tempo	12	27	35,59	2,97	0,0004	0,0092

Os resultados dos testes para os efeitos fixos mostram que existe efeito da interação dos efeitos entre unidades experimentais e dentro de unidades experimentais, isto é, a velocidade de transporte mucociliar relativa é influenciada pelos níveis do fator Concentração combinados com os níveis do fator Tempo, considerando tanto a estatística de Wald ( $p=0,0004$ ) como a estatística F ( $p=0,0092$ ). Sendo assim, a curva de resposta da velocidade de transporte mucociliar relativa em função do tempo depende da concentração de  $H_2O_2$ . Os resultados apresentados acompanham as decisões dos testes considerando a análise paramétrica.

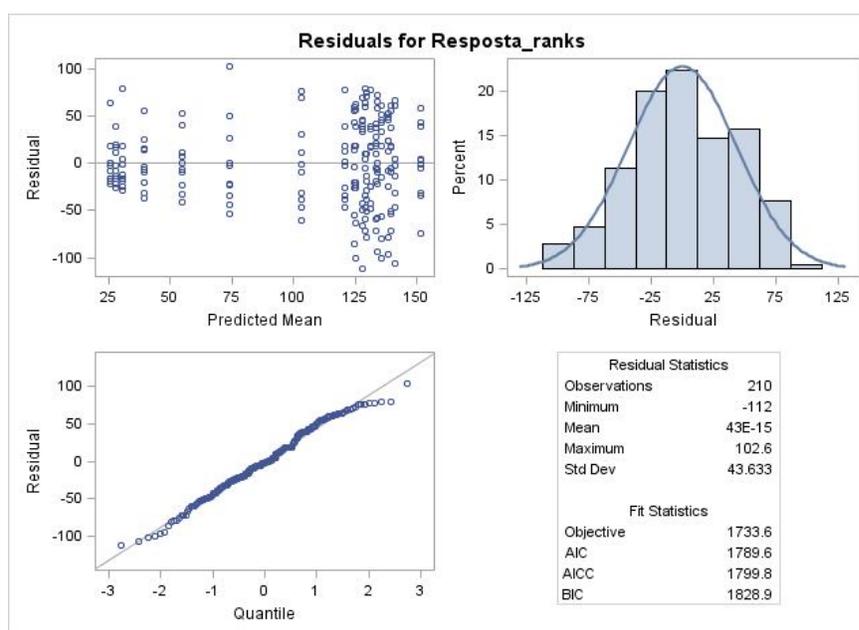
Na Figura 4 pode-se observar o comportamento dos perfis médios dos níveis de velocidade de transporte mucociliar relativa ao longo do tempo para as 3 diferentes concentrações de  $H_2O_2$ , considerando os postos de cada observação.

Percebe-se que as concentrações 1 e 8 tem um comportamento médio similar. Os níveis médios da velocidade de transporte mucociliar relativa para a concentração 32 são menores para os tempos 10, 15, 20, 25, 30 e 35, apresentando um comportamento decrescente. As velocidade de transporte mucociliar médias para as 3 concentrações são semelhantes no tempo 5. Considerando os valores médios para a concentração 1, todos os valores são menores que os apresentados para a concentração 8, com exceção do nível médio no tempo 20, que é um pouco mais alto. Comparando o comportamento das observações originais (Figura 2) com as observações em postos (Figura 4), percebe-se uma alteração do comportamento das concentrações 1 e 8 no tempo 20. Pode-se observar também uma diferenciação mais evidente da concentração 32 em relação as demais.



**Figura 4 - Perfil das médias da variável velocidade de transporte mucociliar relativa por Concentração de  $H_2O_2$  e tempo.**

Na Figura 5, apresenta-se o diagnóstico de resíduos em painel, onde a primeira imagem do painel apresenta a relação entre os resíduos e os valores preditos pelo modelo. Não apresenta indicações que a variância dos dados não é constante, ou seja, percebe-se uma aparente homogeneidade de variâncias. A imagem logo abaixo apresenta o gráfico QQ para os resíduos, sugerindo uma aderência a distribuição Normal. O mesmo pode ser visto no histograma apresentado à direita.



**Figura 5 - Painel de diagnósticos de resíduos da Metodologia de Transformações em Postos do Caso 1**

### 5.1.3 Metodologia do Efeito Relativo de Tratamentos

Foi utilizado o pacote nparLD do software R objetivando calcular os efeitos dos fatores envolvidos. As estatísticas utilizadas na análise foram a Tipo-Wald e Tipo Anova, propostas por Brunner *et al.* (1999). Obtiveram-se os efeitos relativos de tratamentos (Tabela 8) e os respectivos testes de hipóteses (Tabela 9).

**Tabela 8 - Efeitos relativos de tratamentos do Caso 1**

Concentração	Tempo						
	5	10	15	20	25	30	35
1	0,57	0,63	0,59	0,66	0,59	0,61	0,64
8	0,66	0,72	0,62	0,61	0,61	0,64	0,67
32	0,49	0,35	0,26	0,19	0,13	0,12	0,14

**Tabela 9 - Análise de Variância do Caso 1 para a Metodologia do Efeito Relativo de Tratamentos**

Efeito	Testes de hipóteses dos Efeitos relativos de Tratamentos					
	G.L.		Estatísticas Tipo		Pr >	
	W	A	Wald	Anova	T-Wald	T-Anova
concentração	2	1,84	39,4017	13,8381	<,0001	<,0001
tempo	6	2,23	36,7371	2,2343	<,0001	0,0012
concentração*tempo	12	4,19	64,5745	5,4740	<,0001	0,0002

Os resultados dos testes considerando os efeitos relativos de tratamentos mostram que existe efeito da interação dos efeitos entre unidades experimentais e dentro de unidades experimentais, isto é, a velocidade de transporte mucociliar relativa é influenciada pelos níveis do fator Concentração combinados com os níveis do fator Tempo considerando tanto a estatística Tipo-Wald ( $p < 0,0001$ ) como a estatística Tipo-Anova ( $p = 0,0002$ ). Sendo assim, a curva de resposta da velocidade de transporte mucociliar relativa em função do tempo depende da concentração de  $H_2O_2$ .

Comparando os resultados obtidos considerando as três diferentes metodologias, obtém-se o que é apresentado na Tabela 10.

Tabela 10 – Comparação das metodologias aplicadas no Caso 1

Efeito	p-valores das metodologias abordadas					
	Anova Paramétrica		Transf. Em Postos		Ef. Rel. de Trat.	
	Wald	F	Wald	Anova	Wald	Anova
<b>concentração</b>	<,0001	0,0004	<,0001	<,0001	<,0001	<,0001
<b>tempo</b>	<,0001	<,0001	<,0001	0,0004	<,0001	0,0012
<b>concentração*tempo</b>	0,0008	0,0132	0,0004	0,0092	<,0001	0,0002

As decisões tomadas a partir dos valores de probabilidade (p-valores) calculados nas metodologias apresentadas não diferem, onde todas as metodologias levam às mesmas conclusões quanto a rejeição de  $H_0$ . O resultado que segue é que existe interação da concentração de  $H_2O_2$  com o tempo.

Levando em consideração o fato de que os dados possuem desvios consideráveis em relação à distribuição Normal, as metodologias não-paramétricas são mais indicadas no presente caso. O uso da análise não-paramétrica para medidas repetidas, considerando as metodologias de Transformações em Postos e de Efeito Relativo de Tratamentos requerem suposições menos restritivas, sendo bastante confiáveis para amostras pequenas. A metodologia de efeito relativo de tratamentos se mostra mais vantajosa em muitos casos, devido ao fato de não ser necessário a especificação de uma estrutura de covariância. A metodologia não-paramétrica de transformações em postos tem sido criticada principalmente pelo fato de que as suposições necessárias para a aplicação da Anova nem sempre são satisfeitas quando a variável resposta é substituída pelo seu posto. Shah e Madden (2004) apresentam um exemplo simples que ilustra e esclarece estas críticas.

## 5.2 CASO 2

Caso 2 - Considerem-se os dados apresentados na Tabela 2 do Capítulo 3, referentes ao estudo na área da odontologia com respostas ordinais, onde cada tratamento é definido como uma combinação dos fatores Material, com 3 níveis (Albond, Optibond e Scotchbond) e Condição da superfície, com 2 níveis (Seca e Contaminada) aplicados em dentes humanos extraídos. Cada dente tratado foi seccionado adequadamente e a quantidade de infiltração detectada na superfície foi classificada por cada um dos 3 examinadores de acordo com uma escala ordenada com 5 níveis, onde o primeiro nível corresponde a “nenhum vazamento” e o

último nível corresponde a “vazamento intenso”. Foram atribuídos três conjuntos de escalas quantitativas para as cinco categorias ordenadas:

- a) 0, 1, 2, 3 e 4;
- b) 0, 1, 5, 9 e 10 e;
- c) 0, 4, 5, 6 e 10;

### 5.2.1 Análise paramétrica

A fim de identificar qual a estrutura de covariância mais adequada ao conjunto de dados, foram comparadas as estruturas: componente simétrico, não estruturada, auto regressiva de 1ª ordem, Huynh-Feldt e Toeplitz, seguindo o critério de Akaike (AIC) e o critério Bayesiano de Schwarz (BIC) de quanto menor melhor.

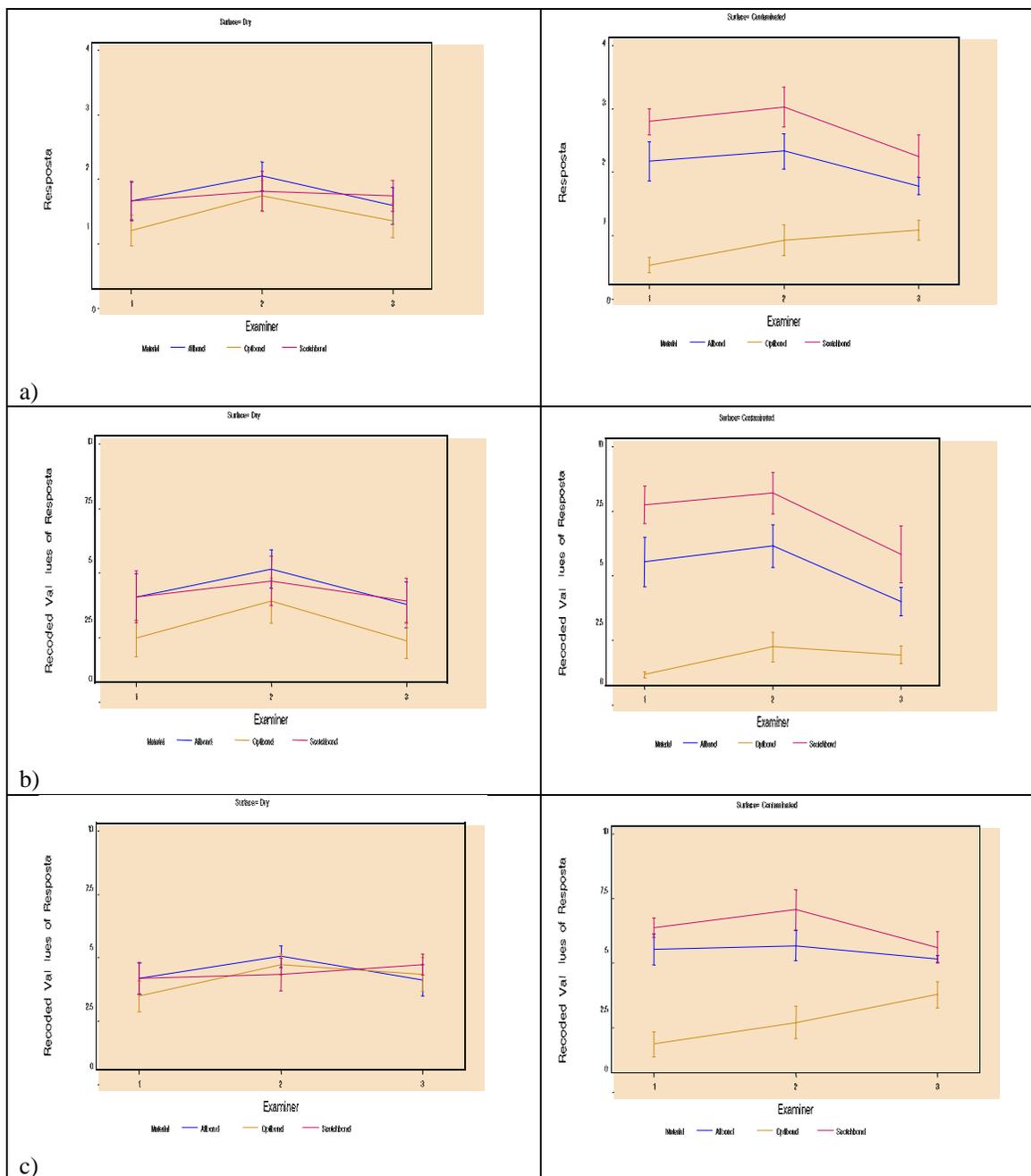
Nos três conjuntos de escores considerados, conforme os critérios de informação utilizados, a estrutura de covariância selecionada é a Componente Simétrico (CS), apresentando os menores valores para o Critério de Akaike e Bayesiano de Schwarz. Os resultados são apresentados na Tabela 11.

**Tabela 11 – Critérios de informação das estruturas de covariância do Caso 2 da Análise Paramétricas para os conjuntos a, b e c.**

Estrutura de Covariância	Parâmetros	Conjunto a		Conjunto b		Conjunto c	
		AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC
<b>Componente Simétrico</b>	2	567,0	571,5	1018,0	1022,6	881,4	881,4
<b>Não Estruturada</b>	28	570,1	583,8	1021,4	1035,0	885,4	899,1
<b>Auto regressiva de 1ª ordem</b>	2	574,3	578,9	1024,1	1028,6	889,2	893,8
<b>Toeplitz</b>	7	569,8	578,9	1021,2	1030,3	884,1	893,2
<b>Huynh-Feldt</b>	8	568,6	575,4	1020,0	1026,8	882,3	889,1

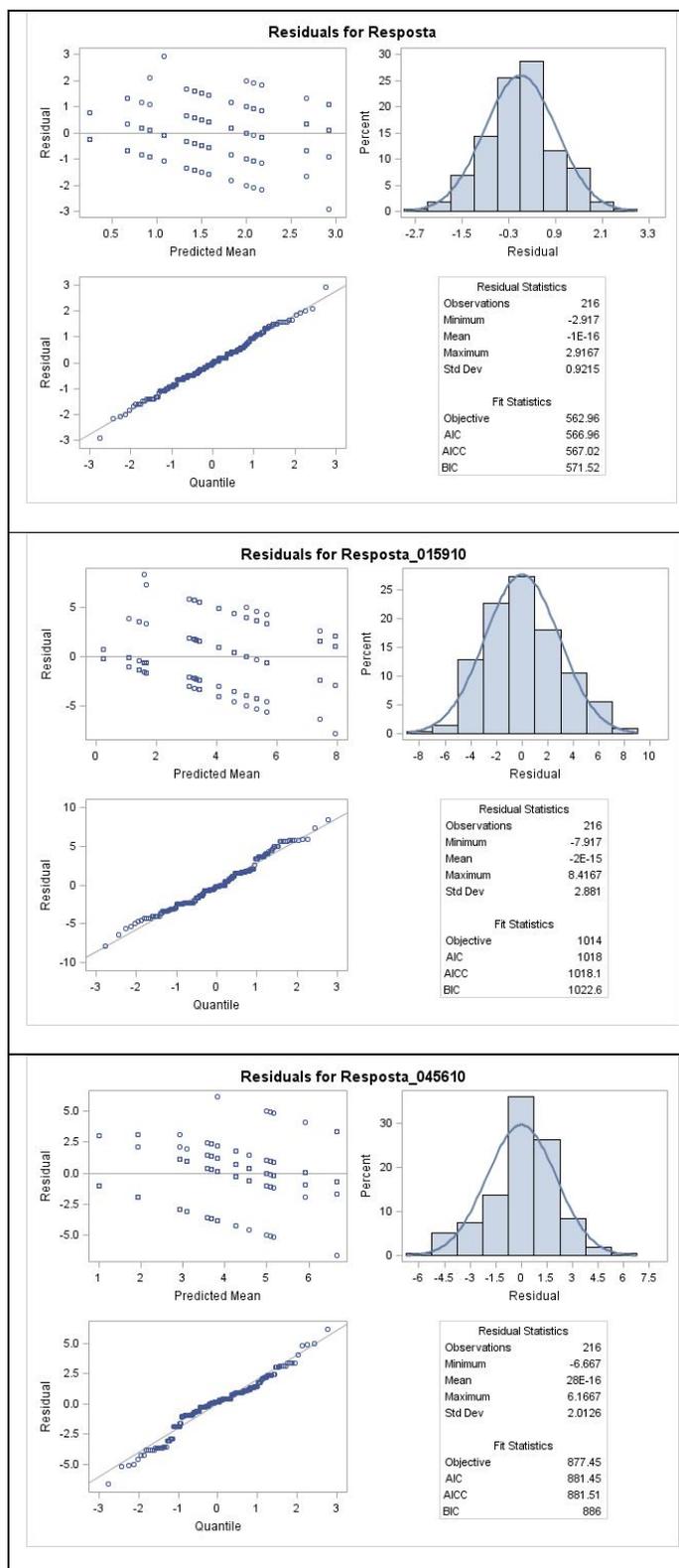
Para os três conjuntos de escores (a, b e c), a Figura 6 sugere que, considerando superfícies secas, os escores médios atribuídos a quantidade de infiltração em dentes submetidos aos diferentes materiais (Albond, Optibond e Scotchbond) são similares. Considerando superfícies contaminadas, as unidades experimentais submetidas ao material Scotchbond apresentam escores médios de infiltração maiores que os demais materiais. Da mesma forma, percebe-se que o material Optibond apresenta menores escores de infiltração,

sugerindo um melhor desempenho. Percebe-se também que o examinador 2 tende a atribuir escores maiores que os demais examinadores em ambas superfícies.



**Figura 6 - Perfis das médias da variável resposta em função do examinador para a combinação de superfície e material de acordo com os três conjuntos de escores.**

No diagnóstico de resíduos para os três conjuntos de escores, a relação entre os resíduos e os valores preditos pelo modelo não apresentam padrão de comportamento definido, sugerindo uma aparente homogeneidade de variância. Percebeu-se aderência a distribuição Normal via gráfico QQ e histograma. Estes resultados estão na Figura 7.



**Figura 7 - Pannel de diagnósticos de resíduos da Metodologia de Transformações em Postos do Caso 2 para os conjuntos de escores a, b e c**

Resumindo-se os resultados para os diferentes conjuntos de escores, considerando a estrutura de covariância Componente Simétrico, têm-se o que é apresentado na Tabela 12.

**Tabela 12 - Análises de Variâncias do Caso 2 das Análises Paramétricas para os conjuntos de escores**

Efeito	p-valores para os diferentes conjuntos de escores					
	Escore (0 1 2 3 4)		Escore (0 1 5 9 10)		Escore (0 4 5 6 10)	
	Wald	F	Wald	F	Wald	F
<b>Material</b>	<,0001	<,0001	<,0001	<,0001	<,0001	<,0001
<b>Superfície</b>	0,1003	0,1050	0,0649	0,0693	0,2537	0,2578
<b>Examinador</b>	0,0044	0,0054	0,0003	0,0005	0,0413	0,0445
<b>Superfície*Material</b>	0,0006	0,0012	0,0031	0,0048	0,0002	0,0005
<b>Material*Examinador</b>	0,2181	0,2246	0,5290	0,5313	0,0811	0,0876
<b>Superfície*Examinador</b>	0,7364	0,7369	0,6064	0,6075	0,9232	0,9232
<b>Super*Mater*Examin</b>	0,2318	0,2382	0,4772	0,4802	0,1008	0,1075

Os resultados dos testes para os efeitos fixos mostram que existe efeito da interação entre os fatores Superfície e Material para os três diferentes conjuntos, isto é, a quantidade de infiltração detectada é influenciada pelos níveis do fator Superfície combinados com os níveis do fator Material considerando tanto a estatística de Wald ( $p=0,0010$ ) como a estatística F ( $p=0,0019$ ). Sendo assim, a resposta da quantidade de infiltração de acordo com o material considerado depende da superfície.

Resultados muito diferentes podem surgir a partir da atribuição de diferentes conjuntos de escores sugerindo que a análise de medidas repetidas com respostas ordinais depende do conhecimento da natureza ordinal da variável resposta. A partir dos resultados obtidos sob os três conjuntos de escores, obtém-se as mesmas conclusões independente dos escores atribuídos. Porém, os p-valores obtidos considerando os conjuntos (0 1 5 9 10) e (0 4 5 6 10) podem ser até 8 vezes maiores do que os p-valores obtidos com o conjunto (0 1 2 3 4). A abordagem paramétrica produz resultados que podem ser utilizados para a comparação de diferentes estudos, mas os resultados podem ser seriamente afetados pela escolha arbitrária dos escores.

Embora tradicionalmente se utilize os recursos da análise paramétrica para a análise de dados com respostas ordinais, esta prática de análise é criticada principalmente pelo fato de que métodos de análise de dados contínuos são aplicados em dados discretos e também pelo fato que uma estrutura de dados em escala ordinal é transformada em uma escala métrica. Neste caso, as exigências do modelo matemático para análise paramétrica não são

contempladas e, conseqüentemente, a análise não-paramétrica se constitui num caminho mais eficiente e mais recomendável.

### 5.2.2 Metodologia de Transformações em Postos

Considerando as metodologias de atribuições de postos ao conjunto de dados, a forma adotada segue o modelo RT-1, que consiste em ordenar o conjunto de dados do menor até o maior, sendo que a observação com o menor valor recebeu o posto 1, a segunda menor observação recebeu o posto 2 e assim sucessivamente; foi atribuído o posto médio no caso de empates. Esta forma de atribuição pode ser adotada para qualquer estrutura de escores utilizada.

A fim de identificar qual a estrutura de covariância mais adequada ao conjunto de dados, foram comparadas as estruturas: componente simétrico, não estruturada, auto regressiva de 1ª ordem, Huynh-Feldt e Toeplitz, seguindo o critério de Akaike (AIC) e o critério Bayesiano de Schwarz (BIC) de quanto menor melhor. Os resultados são apresentados na Tabela 13.

**Tabela 13 - Critérios de informação das Estruturas de Covariância do Caso 2 da Metodologia de Transformações em Postos**

<b>Estrutura de Covariância</b>	<b>Parâmetros</b>	<b>AIC</b>	<b>BIC</b>
<b>Componente Simétrico</b>	2	2145,2	2149,7
<b>Não Estruturada</b>	6	2147,3	2161,0
<b>Auto regressiva de 1ª ordem</b>	2	2153,8	2158,4
<b>Huynh-Feldt</b>	4	2147,8	2156,9
<b>Toeplitz</b>	3	2146,1	2153,0

Neste caso, conforme os critérios de informação utilizados, a estrutura de covariância selecionada é a Componente Simétrico (CS), apresentando os menores valores para o Critério de Akaike (2145,2) e Bayesiano de Schwarz (2149,7).

Na Tabela 14, apresenta-se os testes para os efeitos fixos considerando, então, a estrutura de covariância Componente Simétrico.

Tabela 14 - Análise de Variância do Caso 2 para a Metodologia de Transformações em Postos

Efeito	Teste de Efeitos Fixos Tipo III					
	G.L.		Estatísticas		Pr > EST	
	Num	Den	Wald	F	Wald	F
Material	2	66	32,58	16,29	<,0001	<,0001
Superfície	1	66	2,14	2,14	0,1432	0,1479
Examinador	2	132	10,72	5,36	0,0047	0,0058
Superfície*Material	2	66	13,75	6,88	0,0010	0,0019
Material*Examinador	4	132	5,55	1,39	0,2350	0,2414
Superfície*Examinador	2	132	0,57	0,29	0,7520	0,7524
Superf*Materi*Examin	4	132	5,65	1,41	0,2266	0,2330

Os resultados dos testes para os efeitos fixos mostram que existe efeito da interação entre os fatores Superfície e Material, isto é, a quantidade de infiltração detectada é influenciada pelos níveis do fator Superfície combinados com os níveis do fator Material considerando tanto a estatística de Wald ( $p=0,0010$ ) como a estatística F ( $p=0,0019$ ). Sendo assim, a resposta da quantidade de infiltração de acordo com o material considerado depende da superfície.

A Figura 8 sugere que, considerando superfícies secas, os escores médios atribuídos a quantidade de infiltração em dentes submetidos aos diferentes materiais (Optibond, Albond e Scotchbond) são similares. Considerando superfícies contaminadas, as unidades experimentais submetidas ao material Scotchbond apresentam escores médios de infiltração maiores que os demais materiais. Da mesma forma, percebe-se que o material Optibond apresenta menores escores de infiltração, sugerindo um melhor desempenho. Percebe-se também que o examinador 2 tende a atribuir escores maiores que os demais examinadores em ambas superfícies.

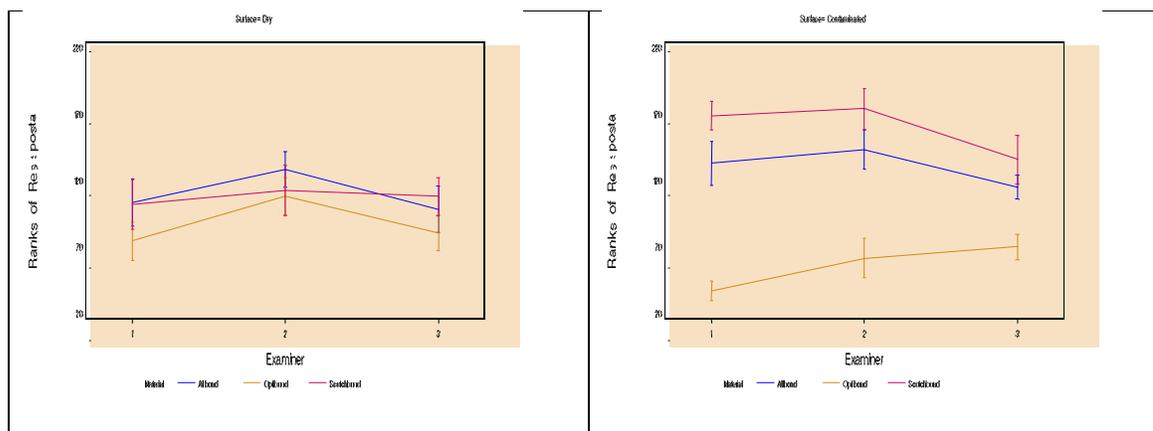


Figura 8 - Perfis das médias da variável ordinal quantidade de infiltração e examinador por superfície.

Na Figura 9, apresenta-se o diagnóstico de resíduos em painel, onde a primeira imagem do painel apresenta a relação entre os resíduos e os valores preditos pelo modelo. Não apresenta indicações que a variância dos dados não é constante, ou seja, percebe-se uma aparente homogeneidade de variância. A imagem logo abaixo apresenta o gráfico QQ para os resíduos, sugerindo uma aderência a distribuição Normal. O mesmo pode ser visto no histograma apresentado à direita.

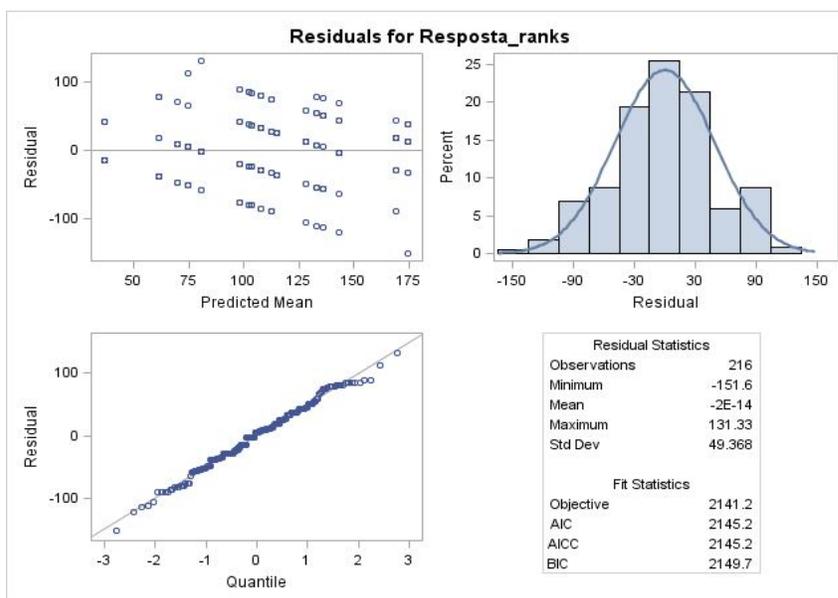


Figura 9 - Painel de diagnósticos de resíduos da Metodologia de Transformações em Postos do Caso 2

### 5.2.3 Metodologia do Efeito Relativo de Tratamentos

Foi utilizado o pacote nparLD do software R objetivando calcular os efeitos dos fatores envolvidos. As estatísticas utilizadas na análise foram a Tipo-Wald e Tipo-Anova, propostas por Brunner *et al.* (1999). Obtiveram-se os efeitos relativos de tratamentos (Tabela 15) e os respectivos testes de hipóteses (Tabela 16).

Tabela 15 - Efeitos relativos de tratamentos do Caso 2

	Superfície Seca			Superfície Contaminada			
	Examinador			Examinador			
Material	1	2	3	Material	1	2	3
Allbond	0,48	0,59	0,45	Allbond	0,61	0,66	0,53
Optibond	0,34	0,50	0,37	Optibond	0,17	0,28	0,32
Scotchbond	0,47	0,52	0,50	Scotchbond	0,78	0,80	0,63

Tabela 16 - Análise de Variância do Caso 2 para a Metodologia do Efeito Relativo de Tratamentos

Efeito	Teste de Efeitos Fixos Tipo III					
	G.L.		Estatísticas Tipo		Pr > EST	
	Wald	Anova	Wald	Anova	Wald	Anova
Material	2	1,96	34,1505	16,2901	<,0001	<,0001
Superfície	1	1,00	2,1435	2,1435	0,1432	0,1432
Examinador	2	1,88	9,4222	5,3579	0,0090	0,0057
Material x Superfície	2	1,96	13,7468	6,8773	0,0010	0,0011
Material x Examinador	4	3,47	10,4458	1,3886	0,0336	0,2401
Superfície x Examinador	2	1,88	0,7588	0,2851	0,6843	0,7379
Mater x Super x Examin	4	3,47	6,7239	1,4134	0,1512	0,2321

Os resultados dos testes para os efeitos fixos mostram que existe efeito da interação entre os fatores Superfície e Material, isto é, a quantidade de infiltração detectada é influenciada pelos níveis do fator Superfície combinados com os níveis do fator Material considerando tanto a estatística de Wald ( $p=0,0010$ ) como a estatística F ( $p=0,0011$ ). Sendo assim, a resposta da quantidade de infiltração de acordo com o material considerado depende da superfície.

Comparando os resultados obtidos considerando as três diferentes metodologias, obtém-se o que é apresentado da Tabela 17.

Tabela 17 - Comparação das metodologias aplicadas do Caso 2

Efeito	p-valores das metodologias abordadas					
	Anova Paramétrica		Transf. Em Postos		Ef. Rel. de Trat.	
	Wald	F	Wald	F	Wald	Anova
Material	<,0001	<,0001	<,0001	<,0001	<,0001	<,0001
Superfície	0,1003	0,1050	0,1432	0,1479	0,1432	0,1432
Examinador	0,0044	0,0054	0,0047	0,0058	0,0090	0,0057
Material x Superfície	0,0006	0,0012	0,0010	0,0019	0,0010	0,0011
Material x Examinador	0,2181	0,2246	0,2350	0,2414	0,0336	0,2401
Superfície x Examinador	0,7364	0,7369	0,7520	0,7524	0,6843	0,7379
Mat x Super x Examin	0,2318	0,2382	0,2266	0,2330	0,1512	0,2321

As decisões tomadas a partir dos valores de probabilidade (p-valores) calculados nas metodologias apresentadas não apresentam grandes diferenças, sendo que todas as metodologias levam às mesmas conclusões quanto a rejeição de  $H_0$ . O resultado que segue é que existe diferença na quantidade de infiltração de uma superfície para outra de acordo com

o material considerado e, também, a resposta da quantidade de infiltração de acordo com o material considerado depende da superfície.

Vários métodos paramétricos e não-paramétricos têm sido propostos para analisar os dados de experimentos de medidas repetidas com respostas categóricas ordinais. Os três métodos mais comumente empregados na prática são os aqui apresentados.

O uso da análise não-paramétrica para medidas repetidas, considerando as metodologias de transformações em postos e de efeito relativo de tratamentos requerem suposições menos restritivas, sendo bastante confiáveis para amostras pequenas. A metodologia de efeito relativo de tratamentos se mostra mais vantajosa em muitos casos devido ao fato de não ser necessária a especificação de uma estrutura de covariância.

Singer *et al.* (2004) consideraram um estudo de simulação para comparar o método não-paramétrico de efeito relativo de tratamentos com o método paramétrico, considerando diferentes conjuntos de escores. Quando são utilizados conjuntos de escores igualmente espaçados, tanto as taxas de erro do tipo-I quanto o poder dos testes baseados no método paramétrico são muito semelhantes aos obtidos pelo método não-paramétrico. Já para os conjuntos de dados que não sejam igualmente espaçados, diferenças substanciais foram detectadas, o que confirma que a escolha dos escores deve ser cuidadosamente considerada se a abordagem paramétrica for usada.

Evidencia-se de imediato a grande utilidade da estatística não-paramétrica permitindo levar a bom termo análises de dados, como nos casos apresentados, onde se justifica o seu uso a partir das dificuldades de enquadramento no campo paramétrico.

## 6 ASPECTOS COMPUTACIONAIS

### 6.1 METODOLOGIA PARAMÉTRICA E METODOLOGIA DE TRANSFORMAÇÕES EM POSTOS

As análises paramétricas propostas podem ser realizadas no pacote estatístico SAS (Statistical Analysis System). Orientações, roteiros e exemplos para esta análise podem ser encontrados em Riboldi *et al.* (2002).

Quanto as metodologias de atribuições de postos, os softwares estatísticos usuais tem rotinas implementadas que realizam esta tarefa.

Shah e Madden (2004) deram uma descrição detalhada de como usar os PROC RANK e PROC MIXED do SAS para implementar os métodos não-paramétricos para diferentes delineamentos experimentais.

### 6.2 METODOLOGIA DE EFEITO RELATIVO DE TRATAMENTOS

Apesar de que os cálculos para execução dos procedimentos não-paramétricos nas análises estatísticas são bastante complexos, uma série de macros que permitem a análise de dados em diferentes configurações experimentais está disponível em <http://www.ams.med.uni-goettingen.de/de/sof/ld/makros.html> que foram desenvolvidas por Brunner e Langer (2000) e Brunner *et al.* (2002) em SAS e validadas em programas no software R. Estas macros podem ser utilizadas para obter-se estimativas dos efeitos relativos de tratamento juntamente com os respectivos erros padrões. Elas podem ser utilizadas também para testar uma variedade de hipóteses de interesse.

O pacote nparLD para o software R foi disponibilizado em setembro de 2012 e implementa métodos não-paramétricos baseados em atribuição de postos para a análise de dados longitudinais em experimentos fatoriais de um ou mais fatores. Noguchi *et al.* (2012) ilustram os procedimentos implementados pelo pacote por meio de estudos de casos, calculando as estatísticas Tipo-Wald e Tipo-Anova propostas por Brunner *et al.* (1999). O pacote nparLD está disponível para download em <http://CRAN.R-project.org/package=nparLD> bem como um manual completo com exemplos e instruções de uso. O pacote nparLD é o primeiro pacote em R completo que comporta métodos não-paramétricos para delineamentos para medidas repetidas com mais fatores.

Alternativamente, Singer *et al.* (2004) desenvolveram macros para o Excel que permitem analisar dados com resposta escalar ordinal com a metodologia de efeito relativo de tratamentos para dois tipos de delineamentos: (1) com um fator dentro de unidades e (2) com um fator entre as unidades e um fator dentro de unidades. As sub-rotinas fornecem estimativas para os efeitos relativos de tratamentos para cada combinação dos níveis dos fatores. Elas também geram as estatísticas de teste Tipo-Wald e Tipo-ANOVA para as hipóteses da forma  $C\boldsymbol{\mu}=\mathbf{0}$ . Os erros padrões dos efeitos relativos de tratamentos ainda não estão disponíveis.

Em experimentos sem fator entre as unidades, a hipótese padrão de nenhum efeito do fator de medidas repetidas é testada, ou seja,  $F_i = \bar{F}$ ,  $i = 1, \dots, t$ , onde  $t$  indica o número de níveis do fator. A sub-rotina também calcula estatísticas de teste para outras hipóteses do tipo  $CF = 0$ ,  $F = (F_1, F_2, \dots, F_t)'$ , com  $C$  correspondendo a uma matriz de contraste  $r \times t$ ,  $1 \leq r \leq t - 1$  especificada pelo usuário. As linhas da matriz  $C$  devem ser linearmente independentes.

Em experimentos com um fator entre unidades, as estatísticas para testar as hipóteses de ausência de interação e ausência de efeitos principais são geradas automaticamente. A matriz de contraste  $C$ ,  $r \times (g \cdot t)$ ,  $1 \leq r \leq (g \cdot t) - 1$ , onde  $t$  denota o número de níveis do fator dentro das unidades e  $g$  o número de níveis do fator entre unidades, utilizada para especificar as hipóteses gerais do tipo  $CF=0$ , deve ser fornecida pelo usuário e deve ter linhas linearmente independentes.

As funções de distribuição  $F_{ij}$ ,  $i = 1, 2, \dots, g$ ,  $j = 1, 2, \dots, t$  são exibidas no vetor  $F$  em ordem lexicográfica, ou seja,

$$F = (F_1, F_2, \dots, F_g), F_i = (F_{i1}, F_{i2}, \dots, F_{it})$$

com os níveis do fator dentro de unidades e o fator entre unidades seguindo a mesma ordem com que aparecem no conjunto de dados.

Os resultados para os testes especificados pelo usuário são apresentados na saída nomeada como “Contraste especificado pelo usuário”. Este tipo de procedimento é útil para análises complementares como as comparações múltiplas e também para testar a interação usual e efeitos dos fatores principais para experimentos com mais fatores, desde que o usuário especifique adequadamente a matriz  $C$  correspondente. Estas macros podem ser acessadas em <http://www.ime.usp.br/~jmsinger>.

## 7 CONCLUSÕES E TRABALHOS FUTUROS

Este trabalho teve como objetivo reunir os principais aspectos das metodologias aplicáveis na análise de dados na estrutura de medidas repetidas, considerando as características estruturais dos dados. Para tanto, comparam-se os resultados obtidos a partir das aplicações das diferentes metodologias em dados retirados da literatura.

Experimentos em algumas áreas de investigação, como por exemplo psicologia e medicina, apresentam frequentemente desfechos classificatórios, resultando na não normalidade dos dados e na dificuldade de especificação da estrutura de covariância, o que inviabiliza a utilização de técnicas paramétricas usuais. Nos casos em que a variável resposta é medida numa escala ordinal, Singer *et al.* (2004) sugere que métodos alternativos com base em suposições menos subjetivas devem ser considerados no caso de escores atribuídos aleatoriamente às categorias da variável resposta. No conjunto de dados do Caso 2, considerando a abordagem paramétrica, observa-se que nos resultados obtidos sob os conjuntos de escores (0 1 5 9 10) e (0 4 5 6 10) apresentam p-valores que podem ser até 8 vezes maiores que o conjunto (0 1 2 3 4), sugerindo que a análise de medidas repetidas com respostas ordinais depende do conhecimento da natureza ordinal da variável resposta.

De forma geral, verifica-se que, nos casos apresentados cuja análise usual seria através dos recursos da tradicional Análise de Variância e suas complementações no campo paramétrico, há concordância entre as três metodologias de análise, levando às mesmas conclusões quanto a significância dos efeitos dos fatores em estudo.

É de se notar maior simplicidade na estruturação das análises não-paramétricas devido a sua menor exigência quanto as suposições em relação ao modelo paramétrico. Porém, considerando a metodologia de Efeito Relativo de Tratamentos, esta vantagem se desfaz frente a não implementação nas rotinas usuais dos *softwares* estatísticos comumente utilizados nas análises de experimentos com estrutura de medidas repetidas. Esta dificuldade tem sido superada por macros desenvolvidas no SAS e recentemente pelo pacote nparLD do R.

Como diretrizes gerais a serem adotadas na escolha das metodologias a serem aplicadas em dados com medidas repetidas, confirma-se a proposição de Koch (1970) para experimentos em parcelas subdivididas:

- 1) se as exigências do modelo do campo paramétrico são plenamente satisfeitas, indica-se o uso desta análise;

- 2) se o modelo é levemente violado, tanto a análise paramétrica como a não-paramétrica poderá ser adotada, devendo ser considerada as vantagens apresentadas pelas técnicas não-paramétricas;
- 3) se o modelo é drasticamente violado, as técnicas não-paramétricas deverão ser adotadas.

Cumprir observar ainda que, apesar do fato de que as metodologias apresentaram uma excelente concordância nos resultados, as questões conceituais de adequação do uso dos modelos devem ser consideradas, fazendo com que a metodologia do Efeito Relativo de Tratamentos seja mais apropriada para os dois casos apresentados.

Em resumo, acredita-se que este trabalho tem consistência e pode servir de referencial teórico e aplicado para o desenvolvimento de análises não-paramétricas para estudos com medidas repetidas, nos casos onde se torna difícil ou inviável o enquadramento de uma análise de variância usual.

Como sugestão para futuros trabalhos, há de se desenvolver estudos abordando aspectos e instrumentações de ferramentas que complementem as análises não-paramétricas abordadas, como por exemplo, comparações múltiplas, contrastes ortogonais e regressão com ajuste de polinômios. Noguchi *et al.* (2012) planejam atualizar o pacote nparLD com novos procedimentos estatísticos não-paramétricos disponíveis para dados longitudinais e implementar procedimentos de testes de contrastes múltiplos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGRESTI, A. & PENDERGAST, J. Comparing Mena Ranks for Repeated Measures Data. **Communications in Statistics, Part A-Theory and Methods**, 15, 1417-1434, 1986.
- AKITAS, M. G.; BRUNNER, E. A unified approach to rank tests for mixed models. **Journal of Statistical Planning and Inference**, 61, 249-277, 1997.
- ANDERSON, T. W. **An introduction to Multivariate Statistical Analysis**. New York; John Wiley, 1958.
- BRUNNER, E.; LANGER, F. Nonparametric Analysis of Ordered Categorical Data in Designs with Longitudinal Observations and Small Sample Sizes. **Biometrical Journal**, 42, p. 663-675, 2000.
- BRUNNER, E.; PURI, M. L. Nonparametric Methodos in Factorial Designs. **Statistical Papers**, 42, p. 1-52, 2001.
- BRUNNER, E.; MUNZEL, U. & PURI, M. L. Rank-Score Tests in Factorial Designs with Repeated Measures. **Journal of Multivariate Analysis**, 70, 287-317, 1999.
- BRUNNER, E.; DETTE, H. & MUNK, A. Box-Type approximations in nonparametric factorial designs. **Journal of the American Statistical Association**, 92, 1494-1502, 1997.
- BRUNNER, E. & DENKER, M. Rank statistics under dependent observations and applications to factorial designs. **Journal of Statistical Planning and Inference**, 42, 353-378, 1994.
- BRUNNER, E.; DOMHOF, S. & LANGER, F. **Nonparametric Analysis of Longitudinal Data in Factorial Designs**. Wiley, New York, 2002.
- BRUNNER, E. & NEUMANN, N. Rank tests for correlated random variables. **Biom. J.** 24, 373-389, 1982.
- CAMPOS, H. **Estatística Experimental Não-Paramétrica**. 4. ed., Piracicaba: ESALQ (USP), 1983.
- CASTRO, S. M. J. **A metodologia de análise de dados longitudinais**. Porto Alegre: UFRGS, 1997. Monografia (Bacharel em Estatística), Instituto de Matemática – Departamento de Estatística, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1997.
- CONOVER, W. J.; IMAN, R. L., On Some Alternative Procedures Using Ranks for the Analysis of Experimental Designs. **Communications in Statistics**, Ser. A, 5, 1348-1368, 1976.
- CONOVER, W. J.; IMAN, R. L., Small Sample Efficiency of Fisher's Randomization Test when Applied to Experimental Designs. **Unpublished manuscript presented at the annual meeting of the American Institute of Decision Sciences**, Las Vegas, November 1980a.

CONOVER, W. J.; IMAN, R. L., Rank transformation as a bridge between parametric and nonparametric statistics. **The American Statistician**, 35, 124–133, 1981.

CROWDER, M.J.; HAND, D.J. **Analysis of repeated measures**. London: Chapman & Hall, 1990.

DA SILVA, H. M. G. **Análise não-paramétrica de experimentos em parcelas subdivididas**. Piracicaba: USP, 1979. Dissertação (Mestrado em Estatística e Experimentação Agronômica), Escola Superior de Agricultura “Luiz de Queiroz”, Universidade de São Paulo, 1979.

DIGGLE, P.J., HEAGERTY, P., LIANG, K. Y. & ZEGER, S. L. **Analysis of Longitudinal Data**. New York; Oxford University Press, 2002.

DIGGLE, P.J. An approach to the analysis of repeated measurements. **Biometrics**, 44, p. 959-971, 1988.

GOVINDARAJULU, Z. Robustness of Mann-Whitney-Wilcoxon test to dependence in the variables. **Studia Scientiarum Mathematicarum Hungarica**, 10, 39-45, 1975.

GRAUBARD, B. I. & KORN, E. L. Choice of column scores for testing independence in ordered 2 x k contingency tables. **Biometrics**, 43, 471-476, 1987.

GREENHOUSE, S. M. & GEISSER, S. On methods in the analysis of profile data. **Psychometrika**, 24, 95-112, 1959.

HOLLANDER, M., PLEDGER, G. & LIN, P. E. Robustness of the Wilcoxon test to a certain dependency between samples. **The Annals of Statistics**, 2, 177-181, 1974.

HUYNH, H.& FELDT, L. S. Conditions under which mean square ratios in repeated measurements designs have exact F-distributions. **Journal of the American Statistical Association**, 65, 1582-1589, 1970.

HUYNH, H.& FELDT, L. S. Estimation of the box correction for degrees of freedom from sample data in randomized block and split-plot designs. **Journal of Educational Statistics**, 1, 69-82, 1976.

IMAN, R.L., QUADE, D. & ALEXANDER, D. Exact probability levels for the Kruskal-Wallis test, in selected tables in *Mathematical Statistics v. 3*, eds. H. L. Harter and D. B. Owen, Providence, R.I: **American Matematical Society**, 1975.

IMAN, R. L. A Power Study of a Rank Transform for the Two Way Classification Model When Interaction May be Present. **Canadian Journal of Statistical**, 2, 227-239, 1974b.

IMAN, R. L. & CONOVER, W. J. A Comparison of Several Rank Tests for the Two-Way Layout. Technical Report SAND76-0631. Albuquerque, New Mexico: **Sandia Laboratories**, 1976.

IMAN, R. L. & CONOVER, W.J. A Comparison of Distribution Free Procedures for the Analysis of Complete Blocks. **Unpublished manuscript presented at the annual meeting of the American Institute of Decision Sciences**, Las Vegas, November 1980a.

IMAN, R. L. DAVENPORT, J.M. Approximations of the Critical Region of the Friedman Statistic. **Communications in Statistics**, Ser. A, 9, 571-595, 1980.

IMAN, R. L. & DAVENPORT, J.M. New approximations to the exact distribution of the Kruskal-Wallis test statistic. **Communications in Statistics**, Ser. A, 5, 1335-1348, 1976.

IVANOVA, A.; BERGER, V. W. Drawbacks to Integer Scoring for Ordered Categorical Data. **Biometrics**, 57, p. 567-570, 2001.

KEPNER, J. L. & ROBINSON, D. H. Nonparametric Methods for Detecting Treatment Effects in Repeated-Measures Designs. **Journal of the American Statistical Association**, 83, 456-461, 1988.

KOCH, G.G.; The use of Non-Parametric Methods in the Statistical Analysis on a Complex Split Plot Experiment. **Biometrics**, 26, p. 105-128, 1970.

KRUSKAL, W. H. & WALLIS, W. A. Use of ranks in one-criterion variance analysis. **Journal of the American Statistical Association**, 47, 583-621, 1952.

LIANG, K. Y. & ZEGER, S. L. Longitudinal Data Analysis Using Generalized Linear Models. **Biometrika**, 73, 13-22, 1986.

MUNZEL, U. LANGER, F. A Global view on parametric and Nonparametric Approaches to the analysis of Ordered Categorical Data. **Biometrical Journal**, 46, 7-18, 2004.

NELDER, J. A. & WEDDERBURN, R. W. M. Generalized linear models. **Journal of the Royal Statistical Society**, Series A, 135, 370-384, 1972.

NOGUCHI, Kimihiro; GEL, Yulia R.; BRUNNER, Edgar; KONIETSCHKE, Frank. nparLD: Na R Software Package for the Nonparametric Analysis of Longitudinal Data in Factorial Experiments. **Journal of Statistical Software**, 50, 2012.

OLSON, C. L. Comparative robustness of six tests in multivariate analysis of variance. **Journal of the American Statistical Association**, 69, 894-908, 1974.

RIBOLDI, João; PRETTO, Karina; FEYH, Michele H.; BOFFO, Gabriela. SAS Versão 82 – Modelos Mistos e Medidas Repetidas. **Cadernos de Matemática e Estatística**. Série B, n. 64, Porto Alegre, s/e, ago. 2002.

ROGAN, J. C.; KESELMAN, H. J. & MENDOZA, J. L. Analysis of repeated measurements. **British Journal of Mathematical and Statistical Psychology**, 32, 269-286, 1979.

SANTOS, S. M.; SINGER, J. M. ANOVA.Npar: Uma sub-rotina (R) para ANOVA não-paramétrica para medidas repetidas. *In: 20º Simpósio Nacional de Probabilidade e Estatística*, João Pessoa-PB, 2012.

SANTOS, S. M.; SINGER, J. M. ANOVA não-paramétrica para estudos com medias repetidas. *In: 57ª Reunião Anual da Região Brasileira da Sociedade Internacional de Biometria*. Escola Superior de Agricultura “Luiz de Queiroz”, Piracicaba-SP, 2012.

SHAH, D. A. & MADDEN, L. V. Nonparametric Analysis of Ordinal Data in Designed Factorial Experiments. *Phytopathology*, 94, 33-43, 2004.

SIEGEL, S. *Estatística Não-Paramétrica para as ciências do comportamento*, São Paulo: McGraw-Hill do Brasil, 1975.

SINGER, J. M.; POLETO, F. Z.; ROSA, P. Parametric and Nonparametric Analyses of Repeated Ordinal Categorical Data. *Biometrical Journal*, 46, p. 460-473, 2004.

SINGER, J.M. & ANDRADE, D.F. Analysis of longitudinal data. *In: Handbook of Statistics*, v. 18: Bio-Environmental and Public Health Statistics, eds. P.K. Sen and C.R. Rao. Amsterdam: North Holland, 115-160, 2000.

THOMPSON, G. L. Asymptotic distribution of rank statistics under dependencies with multivariate applications. *Journal of Multivariate Analysis*, 33, 183-211, 1990.

THOMPSON, G. L. A unified approach to rank tests for multivariate and repeated measures designs. *Journal of the American Statistical Association*, 86, 410-419, 1991.

WITZEL, M. F., GRANDE, R. H. M. & SINGER, J. M. Bonding systems used for sealing: Evaluation of microleakage. *Journal of Clinical Dentistry*, 11, 45-52, 2000.

WOLFINGER, R. & O'CONNEL, M. Generalized Linear Mixed Models: A Pseudo Likelihood Approach. *Journal of Statistical Computation and Simulation*, 22(4), 1079-1106, 1993.

## ANEXO A - PACOTE NPARLD PARA O SOFTWARE R

Como alternativa a métodos paramétricos e semi-paramétricos utilizados para a análise de dados com medidas repetidas, que se baseiam em suposições que raramente podem ser verificadas, o pacote nparLD emprega métodos não-paramétricos baseados em postos, oferecendo uma estrutura flexível e robusta para a análise de uma variedade de estudos. Este pacote permite a análise de dados com variável resposta em uma escala contínua, categórica ordinal ou dicotômica, considerando delineamentos com 1 fator (unifatorial ou dois fatores (fatoriais) de tratamentos (fatores entreunidades) e um ou dois intraunidades. Os resultados fornecidos pelo pacote referem-se a metodologia de efeito relativo de tratamentos, apresentando as estatísticas Tipo-Wald, Tipo-Anova e a estimativa dos efeitos relativos de tratamentos, bem como um representações gráficas contendo estes efeitos.

Este pacote foi disponibilizado em setembro de 2012 e pode ser obtido em <http://CRAN.R-project.org/package=nparLD>. O nome nparLD indica análise não-paramétrica (“npar”) para dados longitudinais (“LD”). Todas as funções implementadas são acompanhadas de arquivos de ajuda bem detalhados e com numerosos exemplos. Segundo Noguchi *et al.* (2012), o pacote será atualizado futuramente, implementando procedimentos de testes de comparações múltiplas e novos procedimentos não-paramétricos disponíveis para dados longitudinais.

De forma a apresentar melhor o pacote nparLD, exemplifica-se com os seguintes casos:

- Caso1: Conjunto de dados Panic, contido no pacote nparLD;
- Caso2: Conjunto de dados obtidos no Núcleo de Assessoria Estatística da UFRGS durante o período de estágio curricular do curso de estatística, no ano de 2012.
- Caso3: Caso 1) da presente monografia
- Caso 4: Caso 2) da presente monografia

### CASO1

O banco de dados Panic presente no pacote nparLD constitui-se das medições do grau de doença em uma escala CGI (impressão clínica global) para um grupo de 16 pacientes que sofrem de distúrbios de pânico e agorafobia que foram tratados com o anti-depressivo Imipramin por um período de 8 semanas. A variável resposta corresponde a uma escala discreta de escores que variam de 2 (não doente) a 8 (extremamente doente) tomada em 5 diferentes ocasiões. Este conjunto de dados corresponde, então, a um experimento somente com um fator intraunidades. Os dados encontram-se na tabela 1.

**Tabela 1 – Dados Panic**

Sujeito	Tempo				
	0	2	4	6	8
1	8	6	5	5	4
2	8	6	5	4	2
3	6	5	5	4	2
4	6	6	6	5	5
5	7	6	6	6	6
6	8	7	3	2	2
7	7	6	7	3	3
8	6	4	5	3	3
9	5	4	3	3	2
10	8	6	5	5	4
11	7	6	5	4	2
12	6	5	5	4	2
13	6	6	6	5	5
14	8	6	6	6	6
15	8	7	4	2	2
16	7	6	7	3	3

Fonte: Pacote nparLD do software R

Para a análise dos dados do caso 1, a função a ser executada do pacote é a *ld.f1*. Esta função realiza diversos testes para os efeitos relativo de tratamentos (no caso o tempo), calculando a estatística Tipo-Wald (WTS), F Hotelling (T-quadrado) e Tipo-ANOVA (ATS).

A função deve ser especificada da seguinte forma:

*ld.f1*(*y*, *time*, *subject*, *w.pat*=NULL, *time.name*="Time", *description*=TRUE, *time.order*=NULL, *plot.RTE*=TRUE, *show.covariance*=FALSE, *order.warning*=TRUE)

Os argumentos contidos na função são os seguintes:

- *y*: vetor contendo a variável de interesse, que no caso *y*=resp. Para casos de “missing”, os valores devem ser especificados como NA;
- *time*: vetor com o fator intraunidades. Neste caso *time*=time;
- *subject*: vetor com os sujeitos do estudo. No caso *subject*=subject;
- *w.pat*: vetor de pesos para as alternativas específicas. A opção padrão é NULL. O tamanho, se especificado, necessariamente deve ser igual ao número de níveis do fator intraunidades (*time*);
- *time.name*: vetor de caracteres que especifica o nome do vetor *time*. A opção padrão é "Time";
- *description*: indicador para saber se uma breve descrição da saída deve ser mostrada. A opção padrão é TRUE;
- *time.order*: caracter numérico ou vetor especificando a ordem dos níveis do fator intraunidades (*time*). A opção padrão é NULL, e nesse caso, os níveis estão na ordem dos dados originais;
- *plot.RTE*: indicador se um gráfico com os efeitos relativos de tratamentos (RTE) deve ser mostrado. A opção padrão é TRUE;
- *show.covariance*: indicador para saber se a matriz de covariância deve ser mostrada. A opção padrão é FALSE, e neste caso, NULL é retornado;
- *order.warning*: indicador para saber se uma breve descrição do alerta sobre a ordenação de fatores deve ser mostrada. A opção padrão é TRUE.

A função *ld.f1* apresenta os seguintes resultados:

- *RTE*: resumo com os efeitos relativos de tratamentos (RTE) na forma de uma matriz  $n \times 3$ , onde  $n$  é o número de níveis do fator intraunidades (*time*). O resumo inclui a média dos postos (RankMeans) na coluna 1, o número de observações sem contar as medições repetidas no interior da célula (NOBS), na coluna 2, e o efeito relativo de tratamentos (RTE) na coluna 3.
- *Wald.test*: a estatística de teste, os graus de liberdade (df) para a distribuição Qui-quadrado e o p-valor correspondente a estatística de teste Tipo-Wald;
- *Hotelling.test*: a estatística de teste, os graus de liberdade do numerador e do denominador (df1, df2), respectivamente, para a distribuição F central e o p-valor da estatística de teste F de Hotelling (T-quadrado). Se o grau de liberdade do denominador (df2) é menor que 1, o retorno será NULL;
- *ANOVA.test*: a estatística de teste, graus de liberdade do numerador (df) para a distribuição F central e o p-valor correspondente a estatística de teste Tipo-Anova;
- *two.sample.test*: a estatística de teste e o p-valor correspondente (aproximado pelas distribuições Normal padronizada e a t de Student's) ao teste sob a situação de variâncias homogêneas. Se há mais de dois níveis no fator intraunidades, o retorno será NULL;
- *two.sample.BF.test*: a estatística de teste e o p-valor correspondente (aproximado pelas distribuições Normal padronizada e a t de Student's) ao teste sob a situação de Behrens-Fisher, onde as variâncias das duas amostras não são assumidas como homogêneas. Se há mais de dois níveis no fator intraunidades, o retorno será NULL;
- *pattern.test*: a estatística de teste e o p-valor correspondente (aproximado pelas distribuições Normal padronizada e a t de Student) ao teste com alternativas especificadas através de *w.pat*;
- *covariance*: matriz de covariância;
- *model.name*: nome do modelo usado;

**Resultados:**

```

> ## Análise usando o delineamento LD-F1 ##
> data(panic)
> attach(panic)
> w.pat=c(5,4,3,2,5)
> ex.f1=ld.f1(y=resp, time=time, subject=subject, w.pat=w.pat, time.name="Week", description=FALSE)
LD F1 Model
-----
Check that the order of the time level is correct.
Time level: 0 2 4 6 8
If the order is not correct, specify the correct order in time.order.

> ## Estatística Tipo-Wald
> ex.f1$Wald.test
      Statistic df  p-value
Week 126.6946 4 1.9822e-26
> ## Estatística Tipo-Anova
> ex.f1$ANOVA.test
      Statistic df  p-value
Week 36.93664 2.234135 1.975781e-18

```

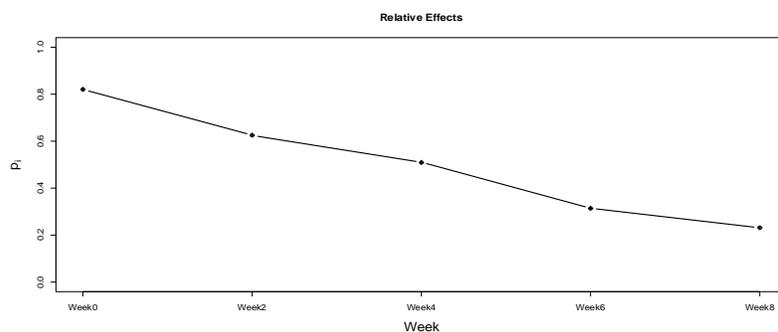


Figura 1 – Efeitos relativos de tratamentos do Caso 1

**CASO 2**

Conjunto de dados obtidos no Núcleo de Assessoria Estatística durante o período de estágio curricular do curso de estatística, no ano de 2012, que refere-se a variável Frequência Cardíaca, medida antes e depois de um procedimento cirúrgico em 10 cavalos. A variável foi medida uma vez antes do procedimento e durante o período de sete dias após o procedimento, duas vezes ao dia (manhã e tarde). Não foram consideradas para a análise os dados obtidos antes do procedimento e os utilizados encontram-se na tabela 2.

**Tabela 2 - Frequência cardíaca**

Cavalo	1º DIA		2º DIA		3º DIA		4º DIA		5º DIA		6º DIA		7º DIA	
	M	T	M	T	M	T	M	T	M	T	M	T	M	T
1	32	36	44	32	40	40	36	36	32	40	32	36	32	42
2	40	40	40	36	48	44	42	44	44	44	44	44	40	52
3	40	48	40	36	40	48	44	48	42	48	44	48	40	44
4	48	44	40	40	36	36	40	40	40	40	36	36	36	36
5	36	36	36	40	36	36	44	40	44	40	44	44	40	36
6	40	40	52	40	48	56	40	56	36	40	48	44	48	52
7	20	36	36	30	32	28	24	32	24	36	28	32	32	28
9	40	48	40	40	36	40	42	48	44	40	44	52	44	44
10	40	44	40	44	40	40	44	48	44	40	36	40	36	42

Fonte: Núcleo de Assessoria Estatística – UFRGS

Este conjunto de dados corresponde, então, a um experimento fatorial com dois fatores intraunidades.

Para a análise dos dados a função a ser executada do pacote é a `ld.f2`. Esta função realiza vários testes para os efeitos relativo de tratamentos, (no caso 2 fatores de tempo) calculando a estatística Tipo-Wald (WTS) e Tipo-ANOVA (ATS) para cada um dos fatores intraunidade bem como a sua interação.

A função deve ser especificada da seguinte forma:

```
ld.f2(y, time1, time2, subject, time1.name="Treatment", time2.name="Time", description=TRUE,
time1.order=NULL, time2.order=NULL, plot.RTE=TRUE, show.covariance=FALSE, order.warning=TRUE)
```

Os argumentos contidos na função são os seguintes:

- `y`: é o vetor contendo a variável de interesse, que no caso `y=Resposta`. Para casos de “missing”, os valores devem ser especificados como NA;
- `time1`: vetor como um fator intraunidades. Neste caso `time1=Turno`;
- `time2`: vetor como um fator intraunidades. Neste caso `time2=Dia`;
- `subject`: vetor com os sujeitos do estudo. No caso `subject=Cavalo`;
- `time1.name`: vetor de caracteres que especifica o nome do vetor `time1`. A opção padrão é "Treatment";
- `time2.name`: vetor de caracteres que especifica o nome do vetor `time2`. A opção padrão é "Time";
- `description`: indicador para saber se uma breve descrição da saída deve ser mostrada. A opção padrão é TRUE;
- `time1.order`: caracter numérico ou vetor especificando a ordem dos níveis do fator intraunidades (`time1`), a opção padrão é NULL , e nesse caso, os níveis estão na ordem dos dados originais;
- `time2.order`: caracter numérico ou vetor especificando a ordem dos níveis do fator intraunidades (`time2`), a opção padrão é NULL , e nesse caso, os níveis estão na ordem dos dados originais;
- `plot.RTE`: indicador se um gráfico com os efeitos relativos de tratamentos (RTE) deve ser mostrado. A opção padrão é TRUE;
- `show.covariance`: indicador para saber se a matriz de covariância deve ser mostrada. A opção padrão é FALSE, e neste caso, NULL é retornado;
- `order.warning`: um indicador para saber se uma breve descrição do alerta sobre a ordenação de fatores deve ser mostrada. A opção padrão é TRUE;

A função `ld.f1` apresenta os seguintes resultados:

- `RTE`: Resumo com os efeitos relativos de tratamentos (RTE) na forma de uma matriz  $n \times 3$ , onde  $n$  é o número total de níveis dos fatores intraunidades (`time1` e `time2`) e suas interações. O resumo inclui a média dos postos (RankMeans) na coluna 1, o número de observações sem contar as medições repetidas no interior da célula (NOBS) na coluna 2, e o efeito relativo de tratamentos (RTE) na coluna 3.
- `Wald.test`: a estatística de teste, os graus de liberdade (df) para a distribuição Qui-quadrado e o p-valor correspondente a estatística de teste Tipo-Wald;
- `ANOVA.test`: a estatística de teste, graus de liberdade do numerador (df) para a distribuição F central e o p-valor correspondente a estatística de teste Tipo-Anova;
- `Covariance`: matriz de covariância;
- `model.name`: nome do modelo usado;

Resultados:

```
> ## Análise usando delineamento LD.F2 ##
> cavalos=read.table("Cavalos.txt", head=T)
> attach(cavalos)
> ex.f2=ld.f2(y=Resposta, time1=Turno, time2=Dia, subject= Cavalo, time1.name="Turno", time2.name="Dia",
description=FALSE)
LD F2 Model
-----
```

```

Check that the order of the time1 and time2 levels are correct.
Time1 level: Manha Tarde
Time2 level: 1 2 3 4 5 6 7
If the order is not correct, specify the correct order in time1.order or time2.order.
Warning(s):
The covariance matrix is singular.
> ## Estatística Tipo-Wald
> ex.f2$Wald.test
      Statistic df  p-value
Turno  4.634780  1 0.03133016
Dia    6.609836  6 0.35843970
Turno:Dia 11.137848 6 0.08420837
> ## Estatística Tipo-ANOVA
> ex.f2$ANOVA.test
      Statistic df  p-value
Turno  4.634780 1.00000 0.03133016
Dia    0.649036 3.22515 0.59446364
Turno:Dia 1.804835 2.61308 0.15178649

```

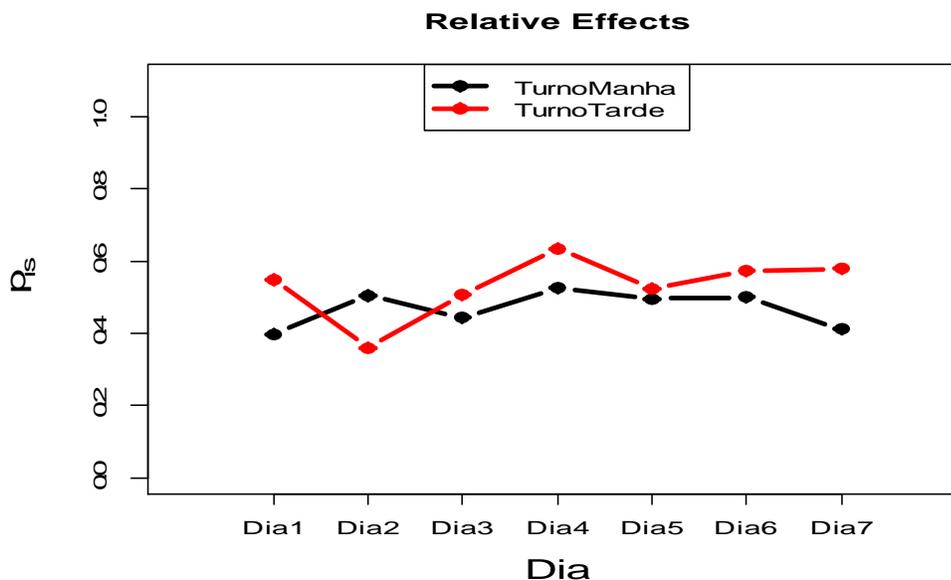


Figura 2 – Efeitos relativos de tratamentos do Caso 2

### CASO 3

Estudo com 3 grupos e 5 tempos realizado no Laboratório Experimental de Poluição Atmosférica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para avaliar os efeitos de agentes oxidantes no sistema respiratório, relatado por Singer e Andrade (2000). A variável resposta é a velocidade de transporte mucociliar relativa definida como o quociente entre a velocidade de transporte mucociliar num determinado instante e aquela obtida antes da intervenção experimental. Foram selecionadas apenas as unidades experimentais relativas aos níveis 1, 8 e 32  $\mu\text{M}$  de concentração de peróxido de hidrogênio -  $\text{H}_2\text{O}_2$  (fator entre unidades experimentais), avaliadas aos 5, 10, 15, 20, 25, 30 e 35 minutos (fator intraunidades experimentais). Este conjunto de dados corresponde, então, a um experimento fatorial com um fator entreunidades e um fator intraunidades.

Para a análise dos dados a função a ser executada do pacote é a `f1.lf`. Esta função realiza vários testes para os efeitos relativo de tratamentos, calculando as estatísticas Tipo-Wald (WTS), Tipo-ANOVA (ATS) e Tipo-ANOVA modificada com a aproximação de Box (1954), para testar o efeito de grupos (tratamentos) de tempo e da interação.

A função deve ser especificada da seguinte forma:

*fl.ld.fl(y, time, group, subject, w.pat=NULL, w.t=NULL, w.g=NULL, time.name="Time", group.name="Group", description=TRUE, time.order=NULL, group.order=NULL, plot.RTE=TRUE, show.covariance=FALSE, order.warning=TRUE)*

Os argumentos contidos na função são os seguintes:

- *y*: vetor contendo a variável de interesse, que no caso *y=resp*. Para casos de “missing”, os valores devem ser especificados como NA;
- *time*: vetor com o fator intraunidades. Neste caso *time=tempo*;
- *group*: vetor com o fator entreunidades. Neste caso *group=Concentracao*;
- *subject*: vetor com os sujeitos do estudo. No caso *subject=subject*;
- *w.pat*: matrix A x T especificando o padrão das alternativas específicas onde A corresponde ao nível do fator entreunidades (group) e T corresponde ao nível do fator intraunidades (time). A opção padrão é NULL;
- *w.t*: vetor com o padrão para alternativas específicas do fator intraunidades (time). A opção padrão é NULL. O tamanho, se especificado, necessariamente deve ser igual ao número de níveis do fator intraunidades;
- *w.g*: vetor com o padrão para alternativas específicas do fator entreunidades (group). A opção padrão é NULL. O tamanho, se especificado, necessariamente deve ser igual ao número de níveis do fator entreunidades;
- *time.name*: vetor de caracteres que especifica o nome do vetor time. A opção padrão é "Time";
- *group.name*: vetor de caracteres que especifica o nome do vetor group. A opção padrão é "Group";
- *description*: indicador para saber se uma breve descrição da saída deve ser mostrada. A opção padrão é TRUE;
- *time.order*: caracter numérico ou vetor especificando a ordem dos níveis do fator intraunidades (time), a opção padrão é NULL, e nesse caso, os níveis estão na ordem dos dados originais;
- *group.order*: caracter numérico ou vetor especificando a ordem dos níveis do fator entreunidades (group), a opção padrão é NULL, e nesse caso, os níveis estão na ordem dos dados originais;
- *plot.RTE*: indicador se um gráfico com os efeitos relativos de tratamentos (RTE) deve ser mostrado. A opção padrão é TRUE;
- *show.covariance*: indicador para saber se a matriz de covariância deve ser mostrada. A opção padrão é FALSE, e neste caso, NULL é retornado;
- *order.warning*: indicador para saber se uma breve descrição do alerta sobre a ordenação de fatores deve ser mostrada. A opção padrão é TRUE.

A função *fl.ld.fl* apresenta os seguintes resultados:

- *RTE*: Resumo com os efeitos relativos de tratamentos (RTE) na forma de uma matriz  $n \times 3$ , onde *n* é o número total de níveis do fator intraunidades (time), níveis do fator entreunidades e da interação. O resumo inclui a média dos postos (RankMeans) na coluna 1, o número de observações sem contar as medições repetidas no interior da célula (NOBS), na coluna 2, e o efeito relativo de tratamentos (RTE) na coluna 3.
- *Case2x2*: a estatística de teste e p-valor correspondente (aproximado pela distribuição Normal padronizada), graus de liberdade (DF) para a distribuição t de Student e p-valor correspondente (aproximado pela distribuição t de Student com graus de liberdade da coluna anterior) para o delineamento 2 x 2 sem observações faltantes. Para os casos que não correspondem ao delineamento 2 x 2 ou quando há valores faltantes no delineamento 2 x 2, o retorno é NULL;
- *Wald.test*: a estatística de teste, os graus de liberdade (df) para a distribuição Qui-quadrado e o p-valor correspondente a estatística de teste Tipo-Wald;
- *ANOVA.test*: a estatística de teste, graus de liberdade do numerador (df) para a distribuição F central e o p-valor correspondente a estatística de teste Tipo-Anova;
- *ANOVA.test.mod.Box*: a estatística de teste, graus de liberdade do numerador e denominador (df1 e df2), respectivamente, para a distribuição F central e o p-valor correspondente da estatística de teste Tipo-Anova para o fator entreunidades (group);
- *Wald.test.time*: a estatística de teste e o p-valor correspondente a estatística de teste Tipo-Wald considerando a hipótese de inexistência de efeito simples do fator intraunidades (time);
- *ANOVA.test.time*: a estatística de teste e o p-valor correspondente a estatística de teste Tipo-ANOVA considerando a hipótese de inexistência de efeito simples do fator intraunidades (time);
- *Pattern.time*: a estatística de teste e p-valor correspondente (aproximado pela distribuição Normal padronizada), graus de liberdade (DF) para a distribuição t de Student e p-valor correspondente

(aproximado pela distribuição t de Student com graus de liberdade da coluna anterior) para o teste padrão para os efeitos simples de tempo (time; fator intraunidades). Se `w.pat` não é especificado, `pattern.time` retorna NULL;

- *pair.comparison*: a estatística de teste, graus de liberdade (df) e o p-valor correspondente as comparações pareadas;
- *pattern.pair.comparison*: a estatística de teste e p-valor correspondente (aproximado pela distribuição Normal padronizada), graus de liberdade (DF) para a distribuição t de Student e p-valor correspondente (aproximado pela distribuição t de Student com graus de liberdade da coluna anterior) para testes específicos para a interação;
- *pattern.group*: a estatística de teste e p-valor correspondente (aproximado pela distribuição Normal padronizada), graus de liberdade (DF) para a distribuição t de Student e p-valor correspondente (aproximado pela distribuição t de Student com graus de liberdade da coluna anterior) para testes padrões do fator entreunidades (group);
- *covariance*: matriz de covariância;
- *model.name*: nome do modelo usado;

### Resultados:

```
> ## Análise usando delineamento F1. LD.F1 ##
> dados=read.table("dados2.txt",head=T)
> attach(dados)
> ex.f1f1=f1.ld.f1(y=resp, time=tempo, group=Concentracao, subject=Sujeito, time.name="tempo",
group.name="Concentracao")
Total number of observations: 210
Total number of subjects: 30
Total number of missing observations: 0
```

#### Class level information

```
-----
Levels of tempo (sub-plot factor time) : 7
Levels of Concentracao (whole-plot factor group) : 3
```

#### Abbreviations

```
-----
RankMeans = Rank means
Nobs = Number of observations
RTE = Relative treatment effect
case2x2 = tests for 2-by-2 design
Wald.test = Wald-type test statistic
ANOVA.test = ANOVA-type test statistic with Box approximation
ANOVA.test.mod.Box = modified ANOVA-type test statistic with Box approximation
Wald.test.time = Wald-type test statistic for simple time effect
ANOVA.test.time = ANOVA-type test statistic for simple time effect
N = Standard Normal Distribution N(0,1)
T = Student's T distribution with respective degrees of freedom
pattern.time (time effects) = Test against patterned alternatives in time using normal distribution ( no pattern
specified )
pair.comparison = Tests for pairwise comparisons (without specifying a pattern)
pattern.pair.comparison = Test for pairwise comparisons with patterned alternatives in time ( no pattern
specified )
pattern.group (group effects) = Test against patterned alternatives in group ( no pattern specified )
covariance = Covariance matrix
Note: The description output above will disappear by setting description=FALSE in the input. See the help file
for details.
```

#### F1 LD F1 Model

```
-----
Check that the order of the time and group levels are correct.
```

Time level: 5 10 15 20 25 30 35

Group level: 1 8 32

If the order is not correct, specify the correct order in time.order or group.order.

```
> ## Estatística Tipo-Wald
```

```
> ex.f1f1$Wald.test
```

	Statistic	df	p-value
Concentracao	39.40172	2	2.779875e-09
tempo	36.73713	6	1.981319e-06
Concentracao:tempo	64.57447	12	3.267309e-09

```
> ## Estatística Tipo-ANOVA
```

```
> ex.f1f1$ANOVA.test
```

	Statistic	df	p-value
Concentracao	13.838146	1.837236	2.311801e-06
tempo	6.308944	2.234340	1.173714e-03
Concentracao:tempo	5.473959	4.189388	1.589567e-04

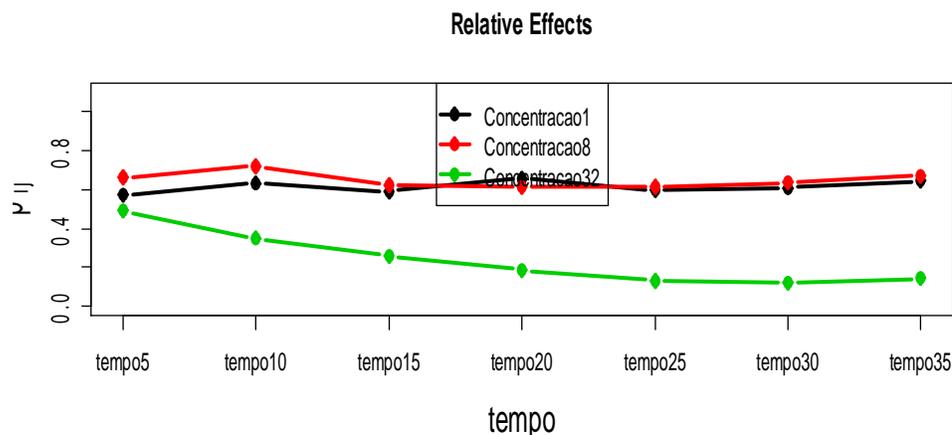


Figura 3 – Efeitos relativos de tratamentos do Caso 3

#### CASO 4

Estudo na área da odontologia com respostas ordinais, analisado por Witzel *et al.* (2000) e reproduzido de forma simplificada por Singer *et al.* (2004). Cada tratamento é definido como uma combinação dos fatores Material, com 3 níveis (Albond, Optibond e Scotchbond) e Condição da superfície, com 2 níveis (Seca e Contaminada) aplicados em 12 dentes selecionados aleatoriamente de um grupo de 72 molares e pré-molares humanos extraídos. Cada dente tratado foi seccionado adequadamente e a quantidade de infiltração detectada na superfície foi classificada por cada um dos 3 examinadores de acordo com uma escala ordenada com 5 níveis, onde o primeiro nível corresponde a “nenhum vazamento” e o último nível corresponde a “vazamento intenso”. Originalmente, a escala de infiltração foi transformada em uma escala quantitativa, atribuindo os escores 0, 1, 2, 3 e 4 para as cinco categorias ordenadas. Este conjunto de dados corresponde, então, a dois fatores entreunidades experimentais e um fator intraunidades experimentais.

Para a análise dos dados a função a ser executada do pacote é a `f2.lf1`. Esta função realiza vários testes para os efeitos relativos de tratamentos, calculando as estatísticas Tipo-Wald (WTS), Tipo-ANOVA (ATS) e Tipo-ANOVA modificada com a aproximação de Box (1954), para testar o efeito de grupos (tratamentos) de tempo e da interação.

A função deve ser especificada da seguinte forma:

```
f2.lf1(y, time, group1, group2, subject, time.name="Time", group1.name="GroupA", group2.name="GroupB",
description=TRUE, time.order=NULL, group1.order=NULL, group2.order=NULL, plot.RTE=TRUE,
show.covariance=FALSE, order.warning=TRUE)
```

Os argumentos contidos na função são os seguintes:

- *y*: vetor contendo a variável de interesse que no caso  $y = \text{resp}$ . Para casos de “missing”, os valores devem ser especificados como NA;
- *time*: vetor como fator intraunidades. Neste caso  $\text{time} = \text{tempo}$ ;
- *group1*: vetor com o primeiro fator entreunidades. Neste caso  $\text{group1} = \text{Surface}$ ;
- *group2*: vetor com o segundo fator entreunidades. Neste caso é  $\text{group2} = \text{Material}$ ;
- *subject*: vetor com os sujeitos do estudo. No caso  $\text{subject} = \text{Sujeito}$ ;
- *time.name*: vetor de caracteres que especifica o nome do vetor *time*. A opção padrão é "Time";
- *group1.name*: vetor de caracteres que especifica o nome do vetor *group1*. A opção padrão é "GroupA";
- *group2.name*: vetor de caracteres que especifica o nome do vetor *group1*. A opção padrão é "GroupB";
- *description*: indicador para saber se uma breve descrição da saída deve ser mostrada. A opção padrão é TRUE;
- *time.order*: caracter numérico ou vetor especificando a ordem dos níveis do fator intraunidades (*time*), a opção padrão é NULL, e nesse caso, os níveis estão na ordem dos dados originais;
- *group1.order*: caracter numérico ou vetor especificando a ordem dos níveis do primeiro fator entreunidades (*group1*), a opção padrão é NULL, e nesse caso, os níveis estão na ordem dos dados originais;
- *group2.order*: caracter numérico ou vetor especificando a ordem dos níveis do segundo fator entreunidades (*group2*), a opção padrão é NULL, e nesse caso, os níveis estão na ordem dos dados originais;
- *plot.RTE*: indicador se um gráfico com os efeitos relativos de tratamentos (RTE) deve ser mostrado. A opção padrão é TRUE;
- *show.covariance*: indicador para saber se a matriz de covariância deve ser mostrada. A opção padrão é FALSE, e neste caso, NULL é retornado;
- *order.warning*: indicador para saber se uma breve descrição do alerta sobre a ordenação de fatores deve ser mostrada. A opção padrão é TRUE.

A função `f2.ld.f1` apresenta os seguintes resultados:

- *RTE*: Resumo com os efeitos relativos de tratamentos (RTE) na forma de uma matriz  $n \times 3$ , onde  $n$  é o número total de níveis dos fatores intraunidades (*time*), *group1* e *group2* e de interações *groups* e *time*. O resumo inclui a média dos postos (RankMeans) na coluna 1, o número de observações sem contar as medições repetidas no interior da célula (NOBS), na coluna 2, e o efeito relativo de tratamentos (RTE) na coluna 3.
- *Wald.test*: a estatística de teste, os graus de liberdade (df) para a distribuição Qui-quadrado e o p-valor correspondente a estatística de teste Tipo-Wald;
- *ANOVA.test*: a estatística de teste, graus de liberdade do numerador (df) para a distribuição F central e o p-valor correspondente a estatística de teste Tipo-Anova;
- *ANOVA.test.mod.Box*: a estatística de teste, graus de liberdade do numerador e denominador (df1 e df2), respectivamente, para a distribuição F central e o p-valor correspondente a estatística de teste Tipo-Anova para os fatores entreunidades e sua interação;
- *Covariance*: matriz de covariância;
- *model.name*: nome do modelo usado;

### Resultados:

```
> ## Análise usando delineamento F2. LD.F1 ##
> dados=read.table("dados.txt", head=T)
> attach(dados)
> f2.ld.f1(y=Resposta, time=Examiner, group1=Surface, group2=Material, subject=Sujeito,
time.name="Examiner", group1.name="Superficie", group2.name="Material", description=TRUE,
time.order=NULL, group1.order=NULL, group2.order=NULL, plot.RTE=TRUE, show.covariance=FALSE,
order.warning=TRUE)
Erro em f2.ld.f1(y = Resposta, time = Examiner, group1 = Surface, group2 = Material, :
  Number of levels of subject (12) times number of levels of time (3)
  is not equal to the total number of observations (216).
> dados=read.table("Arquivo1.txt", head=T)
> attach(dados)
The following object(s) are masked from 'dados (position 3)':
```

```

Examiner, Material, Resposta, Sujeito, Surface
> f2.lf1(y=Resposta, time=Examiner, group1=Surface, group2=Material, subject=Sujeito,
time.name="Examiner", group1.name="Superficie", group2.name="Material", description=TRUE,
time.order=NULL, group1.order=NULL, group2.order=NULL, plot.RTE=TRUE, show.covariance=FALSE,
order.warning=TRUE)
Total number of observations: 216
Total number of subjects: 72
Total number of missing observations: 0

```

#### Class level information

```

-----
Levels of Examiner (sub-plot factor time): 3
Levels of Superficie (whole-plot factor group1): 2
Levels of Material (whole-plot factor group2): 3

```

#### Abbreviations

```

-----
RankMeans = Rank means
Nobs = Number of observations
RTE = Relative treatment effect
Wald.test = Wald-type test statistic
ANOVA.test = ANOVA-type test statistic with Box approximation
ANOVA.test.mod.Box = modified ANOVA-type test statistic with Box approximation
covariance = Covariance matrix
Note: The description output above will disappear by setting description=FALSE in the input. See the help file
for details.

```

#### F2 LD F1 Model

```

-----
Check that the order of the time, group1, and group2 levels are correct.
Time level: 1 2 3
Group1 level: Dry Contaminated
Group2 level: Allbond Optibond Scotchbond
If the order is not correct, specify the correct order in time.order, group1.order, or group2.order.

```

#### \$RTE

	RankMeans	Nobs	RTE
SuperficieDry	101.69907	108	0.4685142
SuperficieContaminated	115.30093	108	0.5314858
MaterialAllbond	120.19444	72	0.5541409
MaterialOptibond	71.79861	72	0.3300862
MaterialScotchbond	133.50694	72	0.6157729
Examiner1	103.06944	72	0.4748585
Examiner2	121.20833	72	0.5588349
Examiner3	101.22222	72	0.4663066
SuperficieDry:MaterialAllbond	110.01389	36	0.5070087
SuperficieDry:MaterialOptibond	87.58333	36	0.4031636
SuperficieDry:MaterialScotchbond	107.50000	36	0.4953704
SuperficieContaminated:MaterialAllbond	130.37500	36	0.6012731
SuperficieContaminated:MaterialOptibond	56.01389	36	0.2570087
SuperficieContaminated:MaterialScotchbond	159.51389	36	0.7361754
SuperficieDry:Examiner1	93.34722	36	0.4298483
SuperficieDry:Examiner2	116.16667	36	0.5354938
SuperficieDry:Examiner3	95.58333	36	0.4402006
SuperficieContaminated:Examiner1	112.79167	36	0.5198688

SuperficieContaminated:Examiner2	126.25000	36	0.5821759
SuperficieContaminated:Examiner3	106.86111	36	0.4924126
MaterialAllbond:Examiner1	118.22917	24	0.5450424
MaterialAllbond:Examiner2	135.75000	24	0.6261574
MaterialAllbond:Examiner3	106.60417	24	0.4912230
MaterialOptibond:Examiner1	55.47917	24	0.2545332
MaterialOptibond:Examiner2	84.58333	24	0.3892747
MaterialOptibond:Examiner3	75.33333	24	0.3464506
MaterialScotchbond:Examiner1	135.50000	24	0.6250000
MaterialScotchbond:Examiner2	143.29167	24	0.6610725
MaterialScotchbond:Examiner3	121.72917	24	0.5612461
SuperficieDry:MaterialAllbond:Examiner1	103.45833	12	0.4766590
SuperficieDry:MaterialAllbond:Examiner2	128.25000	12	0.5914352
SuperficieDry:MaterialAllbond:Examiner3	98.33333	12	0.4529321
SuperficieDry:MaterialOptibond:Examiner1	74.33333	12	0.3418210
SuperficieDry:MaterialOptibond:Examiner2	107.75000	12	0.4965278
SuperficieDry:MaterialOptibond:Examiner3	80.66667	12	0.3711420
SuperficieDry:MaterialScotchbond:Examiner1	102.25000	12	0.4710648
SuperficieDry:MaterialScotchbond:Examiner2	112.50000	12	0.5185185
SuperficieDry:MaterialScotchbond:Examiner3	107.75000	12	0.4965278
SuperficieContaminated:MaterialAllbond:Examiner1	133.00000	12	0.6134259
SuperficieContaminated:MaterialAllbond:Examiner2	143.25000	12	0.6608796
SuperficieContaminated:MaterialAllbond:Examiner3	114.87500	12	0.5295139
SuperficieContaminated:MaterialOptibond:Examiner1	36.62500	12	0.1672454
SuperficieContaminated:MaterialOptibond:Examiner2	61.41667	12	0.2820216
SuperficieContaminated:MaterialOptibond:Examiner3	70.00000	12	0.3217593
SuperficieContaminated:MaterialScotchbond:Examiner1	168.75000	12	0.7789352
SuperficieContaminated:MaterialScotchbond:Examiner2	174.08333	12	0.8036265
SuperficieContaminated:MaterialScotchbond:Examiner3	135.70833	12	0.6259645

\$Wald.test

	Statistic	df	p-value
Superficie	2.1434615	1	1.431785e-01
Material	34.1504747	2	3.839889e-08
Examiner	9.4221666	2	8.995028e-03
Superficie:Material	13.7468282	2	1.034938e-03
Superficie:Examiner	0.7588419	2	6.842575e-01
Material:Examiner	10.4458185	4	3.355157e-02
Superficie:Material:Examiner	6.7239214	4	1.512171e-01

\$ANOVA.test

	Statistic	df	p-value
Superficie	2.1434615	1.000000	1.431785e-01
Material	16.2901602	1.964070	1.060862e-07
Examiner	5.3579407	1.876795	5.647458e-03
Superficie:Material	6.8772642	1.964070	1.112646e-03
Superficie:Examiner	0.2850576	1.876795	7.379114e-01
Material:Examiner	1.3885926	3.472380	2.400266e-01
Superficie:Material:Examiner	1.4134112	3.472380	2.320777e-01

\$ANOVA.test.mod.Box

	Statistic	df1	df2	p-value
Superficie	2.143461	1.00000	60.71054	1.483375e-01
Material	16.290160	1.96407	60.71054	2.488374e-06
Superficie:Material	6.877264	1.96407	60.71054	2.150709e-03

\$covariance  
NULL

\$model.name  
[1] "F2 LD F1 Model"

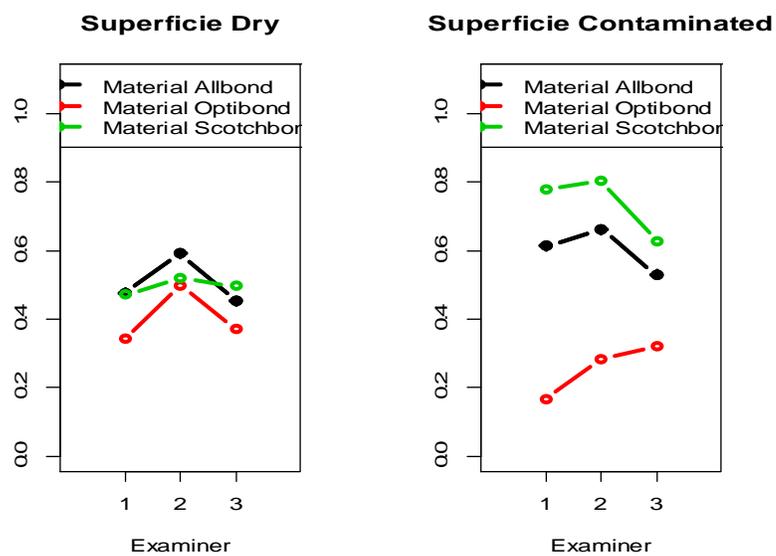


Figura 4 – Efeitos relativos de tratamentos do Caso 4

## ANEXO B - CONJUNTOS DE DADOS

Os dados utilizados nos casos apresentados no anexo A devem estar organizados conforme o apresentado a seguir.

### CASO 1

TABELA 1 – Panic

subject	time	resp
1	0	8
2	0	8
3	0	6
4	0	6
5	0	7
6	0	8
7	0	7
8	0	6
9	0	5
10	0	8
11	0	7
12	0	6
13	0	6
14	0	8
15	0	8
16	0	7
1	2	6
2	2	6
3	2	5
4	2	6
5	2	6
6	2	7
7	2	6
8	2	4
9	2	4
10	2	6
11	2	6
12	2	5
13	2	6
14	2	6
15	2	7
16	2	6
1	4	5
2	4	5
3	4	5
4	4	6
5	4	6
6	4	3
7	4	7
8	4	5
9	4	3
10	4	3
11	4	4
12	4	4
13	4	5
14	4	6
15	4	2
16	4	3
1	6	5
2	6	4
3	6	4
4	6	5
5	6	6
6	6	2
7	6	3
8	6	3
9	6	3
10	6	5
11	6	4
12	6	4
13	6	5
14	6	6
15	6	2
16	6	3
1	8	4
2	8	2
3	8	2
4	8	5
5	8	6
6	8	2
7	8	3
8	8	3
9	8	2
10	8	4
11	8	2
12	8	2
13	8	5
14	8	6
15	8	2
16	8	3

## CASO 2

TABELA 2 – Cavalos.txt

Resposta	Cavalo	Turno	Dia								
32	1	Manha	1	32	7	Manha	3	40	5	Tarde	5
40	2	Manha	1	36	9	Manha	3	40	6	Tarde	5
40	3	Manha	1	40	10	Manha	3	36	7	Tarde	5
48	4	Manha	1	40	1	Tarde	3	40	9	Tarde	5
36	5	Manha	1	44	2	Tarde	3	40	10	Tarde	5
40	6	Manha	1	48	3	Tarde	3	32	1	Manha	6
20	7	Manha	1	36	4	Tarde	3	44	2	Manha	6
40	9	Manha	1	36	5	Tarde	3	44	3	Manha	6
40	10	Manha	1	56	6	Tarde	3	36	4	Manha	6
36	1	Tarde	1	28	7	Tarde	3	44	5	Manha	6
40	2	Tarde	1	40	9	Tarde	3	48	6	Manha	6
48	3	Tarde	1	40	10	Tarde	3	28	7	Manha	6
44	4	Tarde	1	36	1	Manha	4	44	9	Manha	6
36	5	Tarde	1	42	2	Manha	4	36	10	Manha	6
40	6	Tarde	1	44	3	Manha	4	36	1	Tarde	6
36	7	Tarde	1	40	4	Manha	4	44	2	Tarde	6
48	9	Tarde	1	44	5	Manha	4	48	3	Tarde	6
44	10	Tarde	1	40	6	Manha	4	36	4	Tarde	6
44	1	Manha	2	24	7	Manha	4	44	5	Tarde	6
40	2	Manha	2	42	9	Manha	4	44	6	Tarde	6
40	3	Manha	2	44	10	Manha	4	32	7	Tarde	6
40	4	Manha	2	36	1	Tarde	4	52	9	Tarde	6
36	5	Manha	2	44	2	Tarde	4	40	10	Tarde	6
52	6	Manha	2	48	3	Tarde	4	32	1	Manha	7
36	7	Manha	2	40	4	Tarde	4	40	2	Manha	7
40	9	Manha	2	40	5	Tarde	4	40	3	Manha	7
40	10	Manha	2	56	6	Tarde	4	36	4	Manha	7
32	1	Tarde	2	32	7	Tarde	4	40	5	Manha	7
36	2	Tarde	2	48	9	Tarde	4	48	6	Manha	7
36	3	Tarde	2	48	10	Tarde	4	32	7	Manha	7
40	4	Tarde	2	32	1	Manha	5	44	9	Manha	7
40	5	Tarde	2	44	2	Manha	5	36	10	Manha	7
40	6	Tarde	2	42	3	Manha	5	42	1	Tarde	7
30	7	Tarde	2	40	4	Manha	5	52	2	Tarde	7
40	9	Tarde	2	44	5	Manha	5	44	3	Tarde	7
44	10	Tarde	2	36	6	Manha	5	36	4	Tarde	7
40	1	Manha	3	24	7	Manha	5	36	5	Tarde	7
48	2	Manha	3	44	9	Manha	5	52	6	Tarde	7
40	3	Manha	3	44	10	Manha	5	28	7	Tarde	7
36	4	Manha	3	40	1	Tarde	5	44	9	Tarde	7
36	5	Manha	3	44	2	Tarde	5	44	10	Tarde	7
48	6	Manha	3	40	3	Tarde	5	42	10	Tarde	7
				40	4	Tarde	5				

## CASO 3

TABELA 3 – Caso 1 da monografia – dados2.txt

Concentracao	Sujeito	resposta	tempo				
1	1	1.12	5	32	27	0.84	10
1	2	1.07	5	32	28	1.08	10
1	3	0.84	5	32	29	0.66	10
1	4	1.77	5	32	30	0.48	10
1	5	0.92	5	1	1	1.14	15
1	6	1.27	5	1	2	1.49	15
1	7	1.05	5	1	3	0.58	15
1	8	0.88	5	1	4	1.32	15
1	9	1.13	5	1	5	1.06	15
1	10	0.89	5	1	6	1.45	15
8	11	0.81	5	1	7	0.98	15
8	12	1.69	5	1	8	0.82	15
8	13	0.89	5	1	9	1.13	15
8	14	1.10	5	1	10	0.93	15
8	15	1.84	5	8	11	0.99	15
8	16	1.25	5	8	12	1.36	15
8	17	0.90	5	8	13	0.88	15
8	18	1.12	5	8	14	1.32	15
8	19	1.43	5	8	15	2.25	15
8	20	1.26	5	8	16	0.88	15
32	21	0.97	5	8	17	0.90	15
32	22	0.60	5	8	18	0.99	15
32	23	1.37	5	8	19	1.19	15
32	24	1.45	5	8	20	1.20	15
32	25	0.92	5	32	21	0.49	15
32	26	1.12	5	32	22	0.71	15
32	27	0.79	5	32	23	0.65	15
32	28	1.02	5	32	24	0.99	15
32	29	0.83	5	32	25	0.39	15
32	30	0.72	5	32	26	0.80	15
1	1	1.22	10	32	27	0.75	15
1	2	1.36	10	32	28	0.92	15
1	3	0.75	10	32	29	0.55	15
1	4	1.28	10	32	30	0.63	15
1	5	1.16	10	1	1	1.22	20
1	6	1.42	10	1	2	1.49	20
1	7	1.09	10	1	3	0.59	20
1	8	1.02	10	1	4	1.53	20
1	9	1.24	10	1	5	1.28	20
1	10	0.84	10	1	6	1.59	20
8	11	1.18	10	1	7	1.28	20
8	12	1.62	10	1	8	0.74	20
8	13	0.85	10	1	9	1.10	20
8	14	1.57	10	1	10	1.02	20
8	15	2.36	10	8	11	1.08	20
8	16	1.22	10	8	12	1.60	20
8	17	1.05	10	8	13	0.82	20
8	18	1.06	10	8	14	1.56	20
8	19	1.25	10	8	15	2.25	20
8	20	1.24	10	8	16	0.73	20
32	21	0.67	10	8	17	0.88	20
32	22	0.54	10	8	18	0.92	20
32	23	0.83	10	8	19	1.12	20
32	24	1.43	10	8	20	1.13	20
32	25	0.58	10	32	21	0.46	20
32	26	0.96	10	32	22	0.33	20
				32	23	0.56	20

32	24	0.92	20	8	13	1.09	30
32	25	0.24	20	8	14	1.83	30
32	26	0.71	20	8	15	2.08	30
32	27	0.69	20	8	16	0.58	30
32	28	0.79	20	8	17	0.85	30
32	29	0.54	20	8	18	1.01	30
32	30	0.57	20	8	19	1.12	30
1	1	1.46	25	8	20	1.08	30
1	2	1.46	25	32	21	0.35	30
1	3	0.52	25	32	22	0.27	30
1	4	1.30	25	32	23	0.35	30
1	5	0.97	25	32	24	0.51	30
1	6	1.55	25	32	25	0.29	30
1	7	0.98	25	32	26	0.90	30
1	8	0.75	25	32	27	0.53	30
1	9	1.17	25	32	28	0.62	30
1	10	0.93	25	32	29	0.45	30
8	11	1.00	25	32	30	0.53	30
8	12	2.00	25	1	1	1.72	35
8	13	0.95	25	1	2	1.46	35
8	14	1.83	25	1	3	0.57	35
8	15	2.05	25	1	4	1.44	35
8	16	0.66	25	1	5	1.24	35
8	17	0.86	25	1	6	1.53	35
8	18	0.91	25	1	7	1.33	35
8	19	1.13	25	1	8	0.71	35
8	20	1.03	25	1	9	1.06	35
32	21	0.38	25	1	10	0.86	35
32	22	0.29	25	8	11	1.09	35
32	23	0.41	25	8	12	1.86	35
32	24	0.58	25	8	13	1.18	35
32	25	0.23	25	8	14	1.86	35
32	26	0.80	25	8	15	2.13	35
32	27	0.53	25	8	16	0.57	35
32	28	0.64	25	8	17	0.92	35
32	29	0.48	25	8	18	1.00	35
32	30	0.63	25	8	19	1.18	35
1	1	1.76	30	8	20	1.13	35
1	2	1.39	30	32	21	0.29	35
1	3	0.43	30	32	22	0.36	35
1	4	1.32	30	32	23	0.40	35
1	5	1.28	30	32	24	0.46	35
1	6	1.42	30	32	25	0.23	35
1	7	1.30	30	32	26	1.00	35
1	8	0.75	30	32	27	0.65	35
1	9	0.86	30	32	28	0.57	35
1	10	0.89	30	32	29	0.54	35
8	11	1.09	30	32	30	0.54	35
8	12	1.60	30				



Dry	Allbond	6	1	2
Dry	Allbond	7	1	1
Dry	Allbond	8	1	2
Dry	Allbond	9	1	3
Dry	Allbond	10	1	0
Dry	Allbond	11	1	3
Dry	Allbond	12	1	1
Dry	Allbond	1	2	2
Dry	Allbond	2	2	2
Dry	Allbond	3	2	2
Dry	Allbond	4	2	2
Dry	Allbond	5	2	0
Dry	Allbond	6	2	1
Dry	Allbond	7	2	2
Dry	Allbond	8	2	2
Dry	Allbond	9	2	3
Dry	Allbond	10	2	3
Dry	Allbond	11	2	1
Dry	Allbond	12	2	2
Dry	Allbond	1	3	0
Dry	Allbond	2	3	1
Dry	Allbond	3	3	1
Dry	Allbond	4	3	2
Dry	Allbond	5	3	3
Dry	Allbond	6	3	2
Dry	Allbond	7	3	0
Dry	Allbond	8	3	1
Dry	Allbond	9	3	3
Dry	Allbond	10	3	0
Dry	Allbond	11	3	1
Dry	Allbond	12	3	2
Dry	Optibond	1	1	0
Dry	Optibond	2	1	1
Dry	Optibond	3	1	1
Dry	Optibond	4	1	3
Dry	Optibond	5	1	0
Dry	Optibond	6	1	2
Dry	Optibond	7	1	0
Dry	Optibond	8	1	1
Dry	Optibond	9	1	1
Dry	Optibond	10	1	0
Dry	Optibond	11	1	1
Dry	Optibond	12	1	1
Dry	Optibond	1	2	2
Dry	Optibond	2	2	1
Dry	Optibond	3	2	3
Dry	Optibond	4	2	3
Dry	Optibond	5	2	0
Dry	Optibond	6	2	3
Dry	Optibond	7	2	3
Dry	Optibond	8	2	0
Dry	Optibond	9	2	2
Dry	Optibond	10	2	2
Dry	Optibond	11	2	1
Dry	Optibond	12	2	1
Dry	Optibond	1	3	3
Dry	Optibond	2	3	1
Dry	Optibond	3	3	2
Dry	Optibond	4	3	2
Dry	Optibond	5	3	0
Dry	Optibond	6	3	1
Dry	Optibond	7	3	2
Dry	Optibond	8	3	3
Dry	Optibond	9	3	1
Dry	Optibond	10	3	1
Dry	Optibond	11	3	1
Dry	Optibond	12	3	1
Dry	Optibond	10	2	2
Dry	Optibond	11	2	1
Dry	Optibond	12	2	1
Dry	Optibond	1	3	0
Dry	Optibond	2	3	1
Dry	Optibond	3	3	1
Dry	Optibond	4	3	4
Dry	Optibond	5	3	1
Dry	Optibond	6	3	1
Dry	Optibond	7	3	1
Dry	Optibond	8	3	1
Dry	Optibond	9	3	1
Dry	Optibond	10	3	0
Dry	Optibond	11	3	1
Dry	Optibond	12	3	1
Dry	Scotchbond	1	1	0
Dry	Scotchbond	2	1	1
Dry	Scotchbond	3	1	3
Dry	Scotchbond	4	1	3
Dry	Scotchbond	5	1	0
Dry	Scotchbond	6	1	2
Dry	Scotchbond	7	1	1
Dry	Scotchbond	8	1	2
Dry	Scotchbond	9	1	1
Dry	Scotchbond	10	1	0
Dry	Scotchbond	11	1	3
Dry	Scotchbond	12	1	1
Dry	Scotchbond	1	2	0
Dry	Scotchbond	2	2	2
Dry	Scotchbond	3	2	3
Dry	Scotchbond	4	2	3
Dry	Scotchbond	5	2	0
Dry	Scotchbond	6	2	3
Dry	Scotchbond	7	2	2
Dry	Scotchbond	8	2	2
Dry	Scotchbond	9	2	1
Dry	Scotchbond	10	2	0
Dry	Scotchbond	11	2	2
Dry	Scotchbond	12	2	1
Dry	Scotchbond	1	3	3
Dry	Scotchbond	2	3	1
Dry	Scotchbond	3	3	2
Dry	Scotchbond	4	3	2
Dry	Scotchbond	5	3	0
Dry	Scotchbond	6	3	1
Dry	Scotchbond	7	3	2
Dry	Scotchbond	8	3	3
Dry	Scotchbond	9	3	1
Dry	Scotchbond	10	3	1
Dry	Scotchbond	11	3	1
Dry	Scotchbond	12	3	1