

UMA ANÁLISE BAYESIANA PARA DADOS LONGITUDINAIS DE POISSON

Emílio Augusto Coelho BARROS¹
Jorge Alberto ACHCAR¹
Edson Zangiacomi MARTINEZ¹
Davi Casale ARAGON¹
Eloisa Moralles do PINHO¹
Simone Saldanha MARRONI²
Frederico Nakane NAKANO²
Norberto Garcia CAIRASCO²

- RESUMO: O presente estudo foi motivado a partir de um banco de dados obtido em um projeto de pesquisa realizado no Laboratório de Neurofisiologia e Neuroetologia Experimental (LNNE) analisado pelo Centro de Métodos Quantitativos da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (CEMEQ), e consiste em apresentar uma análise Bayesiana para verificar os comportamentos de autolimpeza (*grooming*) em ratos *Wistar* machos, quando neles foram injetados salina (controle) e ocitocina. Como os dados são apresentados em forma de contagem, para sua análise foi proposto um modelo de Poisson. Também foi feita uma análise comparativa considerando as metodologias Clássica e Bayesiana.
- PALAVRAS-CHAVE: Modelo de Poisson; análise Bayesiana; dados longitudinais.

1 Introdução

Muitos modelos são propostos na literatura para análise de dados discretos sob uma abordagem clássica, (Gourieroux, Monfort e Trognon, 1984; Santner e Duffy, 2004; Stukel, 1988). Uma alternativa, ou muitas vezes a solução mais

¹Departamento de Medicina Social, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, FMRP/USP, Ribeirão Preto, SP, Brasil, E-mail: *eacbarros@hotmail.com*.

²Departamento de Fisiologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, FMRP/USP, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

viável a essa metodologia, é a utilização de modelos Bayesianos, dada a possível dificuldade na obtenção de estimadores de máxima verossimilhança e resultados assintóticos não confiáveis. Hoje, as técnicas Bayesianas vêm sendo utilizadas em larga escala, principalmente na área médica (Berry, 2006; Berry e Stangl, 1996). Este fato se verifica, pois o uso de métodos Bayesianos levam a resultados que não são dependentes de resultados assintóticos e ainda permitem a incorporação de informações de especialistas a partir da escolha de distribuições *a priori* para os parâmetros do modelo. Além disso, há maior simplicidade em estruturar a correlação dos dados discretos longitudinais a partir de uma análise Bayesiana hierárquica.

O banco de dados utilizado no presente estudo foi obtido a partir da contagem dos comportamentos de autolimpeza (*grooming*) observados em ratos *Wistar* machos, injetados com salina (controle) e ocitocina. Em cada animal, injetou-se salina e, 24 horas depois, ocitocina. Durante o período de uma hora foram feitas contagens dos comportamentos de autolimpeza. Para a contagem, foi anotada a presença de qualquer um dos itens comportamentais contidos na categoria chamada autolimpeza, que compreende: limpeza de cabeça, de focinho, de garras, autolimpeza do corpo, de genitais, coçar etc., sem nenhuma discriminação de que tipo específico foi observado, apenas se esteve presente ou não. O registro foi feito em intervalos de 15 segundos, sendo obtido um banco de dados com as contagens totais de autolimpeza de 5 em 5 minutos. Para verificar se a seqüência do tratamento influencia na contagem de autolimpeza, um grupo de animais foi injetado primeiro com salina e depois com ocitocina e um outro grupo de animais foi injetado primeiro com ocitocina e depois com salina. É importante frisar que o período de aplicação entre uma substância e outra foi de um dia, garantindo, assim, que o local de injeção no sistema nervoso central do rato tenha depurado a substância aplicada anteriormente.

Estudos desse tipo são conhecidos na literatura como *cross-over*, (Senn, 1993; Hills e Armitage, 1979). O estudo *cross-over* é um planejamento de blocos aleatorizados modificados, nos quais cada bloco recebe mais de uma formulação de uma mesma droga, em períodos diferentes. Um bloco pode ser um indivíduo ou um grupo de indivíduos. Os indivíduos em cada bloco recebem uma seqüência diferente de formulações. Ou seja, no caso de um estudo caso-controle, cada indivíduo serve como seu próprio controle.

2 Apresentação dos dados

Os dados fornecidos podem ser visualizados nas Tabelas 1 e 2, juntamente com a contagem média dos comportamentos de autolimpeza para cada tempo. Quanto à descrição, pode-se observar estas médias expostas na forma gráfica (Figura 1).

Dos resultados das Tabelas 1 e 2, observa-se que as contagens médias para cada tempo em cada tratamento são diferentes das variâncias para a maioria dos casos, indicando a presença de uma variabilidade extra-Poisson.

Tabela 1 - Contagem dos comportamentos de autolimpeza em ratos *Wistar* machos, injetados com salina e depois com ocitocina

Ratos	Salina									Média	Desvio Padrão	Variância
	R-1	R-2	R-3	R-4	R-5	R-6	R-7	R-8	R-9			
t(min)												
5	3	1	3	0	3	1	1	1	1	1,556	1,130	1,278
10	5	3	6	4	1	5	0	10	3	4,111	2,934	8,611
15	7	3	6	6	8	4	0	7	5	5,111	2,472	6,111
20	0	0	12	2	5	0	6	4	0	3,222	4,055	16,444
25	11	0	10	1	12	0	1	0	4	4,333	5,172	26,750
30	1	0	11	0	0	0	0	0	0	1,333	3,640	13,250
35	5	0	1	0	0	0	0	0	4	1,111	1,965	3,861
40	2	0	0	9	0	0	1	0	0	1,333	2,958	8,750
45	1	0	0	7	0	0	0	1	0	1,000	2,291	5,250
50	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,111	0,333	0,111
55	0	0	0	7	9	0	0	0	0	1,778	3,563	12,694
60	0	0	0	0	0	2	0	1	6	1,000	2,000	4,000
	Ocitocina											
t(min)												
5	10	2	5	2	7	8	0	6	5	5,000	3,202	10,250
10	13	6	1	6	1	3	5	11	0	5,111	4,512	20,361
15	13	12	9	13	12	0	0	0	5	7,111	5,883	34,611
20	11	5	6	3	9	1	0	0	0	3,889	4,137	17,111
25	16	13	14	0	1	0	0	0	10	6,000	7,053	49,750
30	9	10	13	15	0	1	0	8	0	6,222	6,037	36,444
35	10	16	10	8	16	0	0	9	0	7,667	6,403	41,000
40	9	14	17	1	16	0	0	2	0	6,556	7,418	55,028
45	4	9	14	0	0	0	0	1	0	3,111	5,085	25,861
50	18	15	0	0	0	0	4	0	7	4,889	7,061	49,861
55	0	8	0	0	6	0	2	0	0	1,778	3,073	9,444
60	0	0	0	0	15	0	0	0	0	1,667	5,000	25,000

Tabela 2 - Contagem dos comportamentos de autolimpeza em ratos *Wistar* machos, injetados com ocitocina e depois com salina

Ratos	Ocitocina								Média	Desvio Padrão	Variância
	R-10	R-11	R-12	R-13	R-14	R-15	R-16				
t(min)											
5	1	1	3	2	6	2	0		2,143	1,952	3,810
10	6	4	9	0	11	1	5		5,143	3,976	15,810
15	11	0	1	7	10	4	0		4,714	4,680	21,905
20	8	6	8	1	11	9	5		6,857	3,237	10,476
25	13	8	11	0	8	6	7		7,571	4,117	16,952
30	9	10	3	0	9	18	14		9,000	6,110	37,333
35	0	7	12	0	15	2	18		7,714	7,410	54,905
40	0	0	9	0	7	18	14		6,857	7,313	53,476
45	0	0	6	6	5	8	4		4,143	3,078	9,476
50	0	0	7	6	5	0	0		2,571	3,259	10,619
55	0	0	0	11	7	1	0		2,714	4,461	19,905
60	0	0	1	0	6	0	0		1,000	2,236	5,000
	Salina										
t(min)											
5	2	3	10	1	3	3	1		3,286	3,094	9,571
10	0	5	1	1	5	7	7		3,714	2,984	8,905
15	0	9	0	4	7	12	2		4,857	4,634	21,476
20	0	0	8	0	0	11	4		3,286	4,572	20,905
25	0	0	1	0	0	0	0		0,143	0,378	0,143
30	0	1	12	0	0	0	0		1,857	4,488	20,143
35	1	0	8	1	0	0	0		1,429	2,936	8,619
40	0	0	0	0	1	0	0		0,143	0,378	0,143
45	0	0	0	7	0	0	0		1,000	2,646	7,000
50	0	5	0	1	0	0	0		0,857	1,864	3,476
55	0	0	0	2	0	0	0		0,286	0,756	0,571
60	0	0	0	0	0	0	0		0,000	0,000	0,000

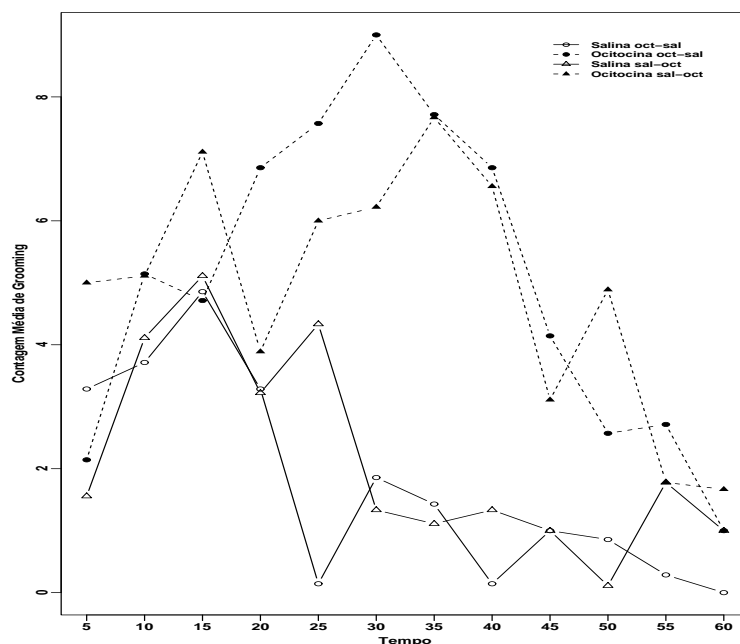


Figura 1 - Contagem média dos comportamentos de autolimpeza.

Observando a Figura 1, é possível perceber que, aparentemente, a ocitocina tem um efeito maior quando comparada com a salina, pois a contagem média dos comportamentos de autolimpeza para os ratos que receberam ocitocina é maior que a contagem média dos comportamentos de autolimpeza para os ratos que receberam salina. Nota-se também que, aparentemente, a seqüência do tratamento não influencia na contagem de autolimpeza, pois a contagem média dos comportamentos de autolimpeza para os ratos que receberam salina e depois ocitocina não parece diferir da contagem média dos comportamentos de autolimpeza daqueles ratos que receberam primeiro ocitocina depois salina.

3 Modelagem estatística dos dados

Para a análise dos dados foi proposto o modelo de Poisson, pois os dados referem-se a uma contagem, ou seja, y_{ij} é o número de vezes que o i -ésimo animal manifestou algum comportamento de autolimpeza no j -ésimo tempo ($i = 1, \dots, 16$ e $j = 1, \dots, 24$). Assim, $y_{ij} \sim Poisson(\lambda_{ij})$, com função de probabilidade escrita na forma

$$P(Y_{ij} = y_{ij}) = \frac{e^{-\lambda_{ij}} \lambda_{ij}^{y_{ij}}}{y_{ij}!}, \quad y_{ij} = 0, 1, 2, \dots \quad (1)$$

onde

$$\lambda_{ij} = \alpha_j \exp(\beta_j X_{ij} + w_i),$$

$X_{ij} = 0$ indica que inicialmente foi aplicada no rato a solução salina e depois a solução ocitocina e $X_{ij} = 1$ indica que foi aplicada inicialmente a solução ocitocina e depois a solução salina. Portanto, α_j é a taxa média de autolimpeza, no j -ésimo tempo, para os ratos que receberam primeiro a solução salina e depois a solução ocitocina, $\alpha_j e^{\beta_j}$ é a taxa média de autolimpeza, no j -ésimo tempo, para os ratos que receberam primeiro a solução ocitocina e depois a solução salina e β_j é o parâmetro que indica se houve ou não efeito de seqüência de tratamento. Além disso, foi incorporado um efeito aleatório w_i que captura a possível correlação entre as contagens para os mesmos animais e também a variabilidade extra-Poisson. Estes efeitos são considerados como variáveis aleatórias identicamente distribuídas com distribuição normal de média zero e variância τ^2 , isto é, $w_i \sim N(0, \tau^2)$.

Observa-se que $E(y_{ij}|\lambda_{ij}) = \lambda_{ij}$ e $Var(y_{ij}|\lambda_{ij}) = \lambda_{ij}$, portanto, tem-se

$$\begin{aligned} E(y_{ij}|\alpha_j, \beta_j, w_i, X_{ij}) &= \alpha_j \exp(\beta_j X_{ij} + w_i) \\ Var(y_{ij}|\alpha_j, \beta_j, w_i, X_{ij}) &= \alpha_j \exp(\beta_j X_{ij} + w_i). \end{aligned} \quad (2)$$

Como

$$E(y_{ij}|\alpha_j, \beta_j, X_{ij}) = E[E(y_{ij}|\alpha_j, \beta_j, w_i, X_{ij})],$$

tem-se, por (2),

$$E(y_{ij}|\alpha_j, \beta_j, X_{ij}) = \alpha_j e^{\beta_j X_{ij}} E(e^{w_i}).$$

Se $w_i \sim N(0, \tau^2)$, então e^{w_i} tem uma distribuição log-normal com média $E(e^{w_i}) = e^{\tau^2/2}$ e variância $Var(e^{w_i}) = (e^{\tau^2} - 1)e^{\tau^2}$, assim,

$$E(y_{ij}|\alpha_j, \beta_j, X_{ij}) = \alpha_j e^{\beta_j X_{ij}} e^{\tau^2/2} \quad (3)$$

Da mesma forma, como

$$Var(y_{ij}|\alpha_j, \beta_j, X_{ij}) = Var[E(y_{ij}|\alpha_j, \beta_j, w_i, X_{ij})] + E[Var(y_{ij}|\alpha_j, \beta_j, w_i, X_{ij})],$$

tem-se, por (2),

$$Var(y_{ij}|\alpha_j, \beta_j, X_{ij}) = \alpha_j^2 e^{2\beta_j X_{ij}} Var(e^{w_i}) + \alpha_j e^{\beta_j X_{ij}} E(e^{w_i}).$$

Assim,

$$Var(y_{ij}|\alpha_j, \beta_j, X_{ij}) = \alpha_j^2 e^{2\beta_j X_{ij}} (e^{\tau^2} - 1)e^{\tau^2} + \alpha_j e^{\beta_j X_{ij}} e^{\tau^2/2} \quad (4)$$

De (3) e (4), observa-se que a média e a variância de y_{ij} dado α_j , β_j e X_{ij} são diferentes, isto é, há a presença da variabilidade extra-Poisson, dada por $\alpha_j^2 e^{2\beta_j X_{ij}} (e^{\tau^2} - 1)e^{\tau^2}$, incorporada ao modelo (1).

Considerando o modelo (1), a função de verossimilhança para $\alpha = (\alpha_1, \dots, \alpha_{24})$ e $\beta = (\beta_1, \dots, \beta_{24})$ dado os dados observados y_{ij} , as variáveis latentes não-observadas w_i e as covariáveis X_{ij} , $i = 1, 2, \dots, 16$; $j = 1, 2, \dots, 24$, é dada por

$$\begin{aligned} L(\alpha, \beta) &= \prod_{i=1}^n \prod_{j=1}^t \frac{e^{-\lambda_{ij}} \lambda_{ij}^{y_{ij}}}{y_{ij}!} \\ &\propto \exp\left(-\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^t \lambda_{ij}\right) \prod_{i=1}^n \prod_{j=1}^t \lambda_{ij}^{y_{ij}}, \end{aligned}$$

onde

$$\lambda_{ij} = \alpha_j \exp(\beta_j X_{ij} + w_i),$$

logo

$$\begin{aligned} L(\alpha, \beta) &\propto \exp\left[-\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^t \alpha_j \exp(\beta_j X_{ij} + w_i)\right] \prod_{i=1}^n \prod_{j=1}^t [\alpha_j \exp(\beta_j X_{ij} + w_i)]^{y_{ij}} \\ &\propto \exp\left(-\sum_{i=1}^n e^{w_i} \sum_{j=1}^t \alpha_j e^{\beta_j X_{ij}}\right) \exp\left[\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^t y_{ij} (\beta_j X_{ij} + w_i)\right] \prod_{i=1}^n \prod_{j=1}^t \alpha_j^{y_{ij}}. \end{aligned} \quad (5)$$

3.1 Uma análise Bayesiana

Para uma análise Bayesiana hierárquica dos dados das Tabelas 1 e 2, observa-se que sob o enfoque Bayesiano os efeitos aleatórios ou fragilidades w_i , são considerados parâmetros do modelo (Paulino, Turkman e Murteira, 2003). Assim, foi considerado para o primeiro estágio da análise Bayesiana hierárquica as seguintes distribuições *a priori* para α_j , β_j e w_i

$$\begin{aligned} \alpha_j &\sim \text{Gama}(a; b); a, b \text{ conhecidos} \\ \beta_j &\sim N(c; d^2); c, d \text{ conhecidos} \\ w_i &\sim N(0; \tau^2) \end{aligned} \quad (6)$$

onde $i = 1, 2, \dots, 16$; $j = 1, 2, \dots, 24$; *Gama*($a; b$) denota uma distribuição gama com média a/b e variância a/b^2 e *N*($c; d^2$) denota uma distribuição normal com média c e variância d^2 .

Para o segundo estágio da análise Bayesiana foi considerado uma distribuição gama inversa para τ^2 , isto é,

$$\tau^2 \sim IG(f; g) \quad (7)$$

onde f e g são conhecidos.

Além disso, foi assumido independência *a priori* entre os parâmetros. Assim, a distribuição *a priori* conjunta é dada por,

$$\begin{aligned} \pi(\alpha, \beta, \mathbf{w}, \tau^2) &\propto \prod_{j=1}^t \alpha_j^{a-1} e^{-b\alpha_j} \times \prod_{j=1}^t \exp\left[-\frac{1}{2d^2}(\beta_j - c)^2\right] \times \\ &\times \prod_{i=1}^n \frac{1}{\sqrt{2\pi\tau^2}} \exp\left(-\frac{w_i^2}{2\tau^2}\right) \times (\tau^2)^{-(f+1)} \exp\left(-\frac{g}{\tau^2}\right). \end{aligned} \quad (8)$$

A distribuição *a posteriori* conjunta para os parâmetros é obtida combinando-se a distribuição *a priori* (8) com a função de verossimilhança (5) a partir da fórmula de Bayes.

As distribuições condicionais para o amostrador de *Gibbs* (Gelfand e Smith, 1990), são dadas por:

(i) Para α_j onde $j = 1, 2, \dots, 24$,

$$\begin{aligned} \pi(\alpha_j | \alpha_{(j)}, \beta, \mathbf{w}, \tau^2, \mathbf{y}, \mathbf{x}) &\propto \alpha_j^{a-1} e^{-b\alpha_j} \times \exp\left(-\alpha_j \sum_{i=1}^n e^{w_i} e^{\beta_j X_{ij}}\right) \left(\prod_{i=1}^n \alpha_j^{y_{ij}}\right) \\ &\propto \alpha_j^{a + \sum_{i=1}^n y_{ij} - 1} \exp\left[-\alpha_j \left(b + \sum_{i=1}^n e^{w_i} e^{\beta_j X_{ij}}\right)\right], \quad \alpha_j \geq 0 \end{aligned}$$

onde $\alpha_{(j)} = (\alpha_1, \dots, \alpha_{j-1}, \alpha_{j+1}, \dots, \alpha_t)$; \mathbf{y} é o vetor dos dados e \mathbf{x} é o vetor da covariáveis. Logo

$$\alpha_j | \alpha_{(j)}, \beta, \mathbf{w}, \mathbf{y}, \mathbf{x} \sim \text{Gama}\left(a + \sum_{i=1}^n y_{ij}, b + \sum_{i=1}^n e^{w_i} e^{\beta_j X_{ij}}\right).$$

(ii) Para β_j onde $j = 1, 2, \dots, 24$,

$$\begin{aligned} \pi(\beta_j | \alpha, \beta_{(j)}, \mathbf{w}, \tau^2, \mathbf{y}, \mathbf{x}) &\propto \exp\left[-\frac{1}{2d^2}(\beta_j - c)^2\right] \times \exp\left(-\alpha_j \sum_{i=1}^n e^{w_i} e^{\beta_j X_{ij}}\right) \times \\ &\times \exp\left[\sum_{i=1}^n y_{ij}(\beta_j X_{ij} + w_i)\right], \quad -\infty < \beta_j < \infty \end{aligned}$$

onde $\beta_{(j)} = (\beta_1, \dots, \beta_{j-1}, \beta_{j+1}, \dots, \beta_t)$.

Logo

$$\pi(\beta_j | \alpha, \beta_{(j)}, \mathbf{w}, \tau^2, \mathbf{y}, \mathbf{x}) \propto N(c, d^2) \psi_1(\alpha, \beta, \mathbf{w} | \mathbf{y}, \mathbf{x}),$$

onde

$$\psi_1(\alpha, \beta, \mathbf{w} | \mathbf{y}, \mathbf{x}) = \exp\left(-\alpha_j \sum_{i=1}^n e^{w_i} e^{\beta_j X_{ij}} + \sum_{i=1}^n y_{ij} (\beta_j X_{ij} + w_i)\right).$$

(iii) Para w_i onde $i = 1, 2, \dots, 16$,

$$\begin{aligned} \pi(w_i | \alpha, \beta, \mathbf{w}_{(i)}, \tau^2, \mathbf{y}, \mathbf{x}) &\propto \exp\left(-\frac{w_i^2}{2\tau^2}\right) \times \exp\left(-e^{w_i} \sum_{j=1}^t \alpha_j e^{\beta_j X_{ij}}\right) \times \\ &\times \exp\left[\sum_{j=1}^t y_{ij} (\beta_j X_{ij} + w_i)\right], \quad -\infty < w_i < \infty \end{aligned}$$

onde $\mathbf{w}_{(i)} = (w_1, \dots, w_{i-1}, w_{i+1}, \dots, w_n)$.

Logo

$$\pi(w_i | \alpha, \beta, \mathbf{w}_{(i)}, \tau^2, \mathbf{y}, \mathbf{x}) \propto N(0, \tau^2) \psi_2(\alpha, \beta, \mathbf{w} | \mathbf{y}, \mathbf{x}),$$

onde

$$\psi_2(\alpha, \beta, \mathbf{w} | \mathbf{y}, \mathbf{x}) = \exp\left[-e^{w_i} \sum_{j=1}^t \alpha_j e^{\beta_j X_{ij}} + \sum_{j=1}^t y_{ij} (\beta_j X_{ij} + w_i)\right].$$

(iv) Para τ^2 ,

$$\begin{aligned} \pi(\tau^2 | \alpha, \beta, \mathbf{w}, \mathbf{y}, \mathbf{x}) &\propto \prod_{i=1}^n \frac{1}{\sqrt{2\pi\tau^2}} \exp\left[-\frac{w_i^2}{2\tau^2}\right] \times \tau^{2-(f+1)} \exp\left[-\frac{g}{\tau^2}\right] \\ &\propto \tau^{2-n/2} \exp\left[-\frac{1}{2\tau^2} \sum_{i=1}^n w_i^2\right] \times \tau^{2-(f+1)} \exp\left[-\frac{g}{\tau^2}\right] \\ &\propto \tau^{2-(f+n/2+1)} \exp\left[-\frac{1}{\tau^2} \left(g + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n w_i^2\right)\right], \quad \tau^2 \geq 0 \end{aligned}$$

logo

$$\tau^2 | \alpha, \beta, \mathbf{w}, \mathbf{y}, \mathbf{x} \sim IG\left(f + \frac{n}{2}, g + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n w_i^2\right).$$

Para a análise Bayesiana dos dados das Tabelas 1 e 2, considera-se $a = b = 0,01$; $c = 0$; $d^2 = 1.000$; $f = g = 0,1$ nas distribuições *a priori* (6) e (7). Essa escolha dos hiperparâmetros foi motivada para se ter distribuições *a priori* aproximadamente não-informativas, de modo que a convergência do algoritmo de simulação (*Gibbs* com *Metropolis-Hastings*) fosse observada.

Para obtenção das estimativas dos parâmetros do modelo (1), baseado no método Bayesiano via amostrador de *Gibbs*, utilizou-se o Software *Winbugs* (ver Apêndice A). Os parâmetros foram estimados via algoritmos *Gibbs-Sampling* e *Metropolis-Hastings*. Foram geradas 1.005.000 amostras, das quais 5.000 foram descartadas (“*burn in*”) com a finalidade de eliminar o efeito dos valores iniciais usados no algoritmo de simulação. Considerou-se, também, as iterações $100^a, 200^a, 300^a, \dots$, resultando em uma amostra final de 10.000 amostras para cada parâmetro. A convergência do algoritmo foi verificada por meio de gráficos temporais das amostras geradas e utilizando técnicas usuais existentes na literatura, (Gelman e Rubin, 1992).

Nas Tabelas 3 e 4, tem-se os sumários *a posteriori* obtidos para os parâmetros do modelo.

Para verificar o efeito de tratamento para os ratos que receberam primeiro a solução salina e depois a solução ocitocina estimou-se um parâmetro θ_k dado por $\theta_k = \alpha_{k+12} - \alpha_k$, para $k = 1, 2, \dots, 12$; para verificar o efeito de tratamento para os ratos que receberam primeiro a solução ocitocina e depois a solução salina estimou-se um parâmetro η_k dado por $\eta_k = \alpha_{k+12}e^{\beta_{k+12}} - \alpha_k e^{\beta_k}$ para $k = 1, 2, \dots, 12$. Essas estimativas Bayesianas também são dadas nas Tabelas 3 e 4.

Com propósito comparativo, também foi considerado uma análise clássica dos dados das Tabelas 1 e 2.

Para a obtenção das estimativas dos parâmetros do modelo (1), baseado na metodologia clássica, utilizou-se a rotina *PROC NLMIXED* (ver Apêndice A) do software *SAS*, onde foram encontrados estimadores de máxima verossimilhança para os parâmetros do modelo (1).

Os erros padrão das estimativas dos parâmetros foram encontrados pelo método Delta. Este método (Rao e Toutenburg, 1999) calcula a $\widehat{Var}(\hat{\alpha}_j)$, por exemplo, a partir da matriz de variâncias-covariâncias de α_j e β_j , estimada pela inversa da matriz de segundas derivadas da função de log-verossimilhança.

Os intervalos de confiança foram construídos a partir da estatística *t de Wald*, com graus de liberdade igual ao número de indivíduos menos o número de efeitos aleatórios. As estimativas dos parâmetros e seus respectivos intervalos de confiança encontram-se nas Tabelas 5 e 6.

Verificou-se, para o modelo clássico, que os valores preditos se aproximaram dos valores observados e as suposições residuais foram atendidas. Para o modelo Bayesiano observou-se que os valores preditos se aproximaram dos valores observados.

Tabela 3 - Estimativas dos parâmetros do modelo via método Bayesiano

Parâmetro	Média a <i>posteriori</i>	Desvio padrão	Intervalo de credibilidade 95%	Amplitude do intervalo
β_1	0,9054	0,4720	(-0,0021; 1,8630)	1,8651
β_2	0,0446	0,4123	(-0,7495; 0,8655)	1,6150
β_3	0,0966	0,3898	(-0,6557; 0,8638)	1,5195
β_4	0,1681	0,4237	(-0,6532; 0,9972)	1,6504
β_5	-3,8090	1,3250	(-6,9760; -1,7560)	5,2200
β_6	0,4838	0,5172	(-0,5147; 1,5010)	2,0157
β_7	0,4006	0,5517	(-0,6879; 1,4990)	2,1869
β_8	-2,6100	1,3620	(-5,8810; -0,5395)	5,3415
β_9	0,1283	0,6144	(-1,0840; 1,3070)	2,3910
β_{10}	2,6970	1,3750	(0,4989; 5,8780)	5,3791
β_{11}	-1,9030	0,8935	(-3,8750; -0,3363)	3,5387
β_{12}	-26,5100	18,6000	(-70,5000; -2,8840)	67,616
β_{13}	-0,7162	0,4385	(-1,5840; 0,1430)	1,7270
β_{14}	0,1545	0,3898	(-0,6104; 0,9281)	1,5385
β_{15}	-0,2677	0,3885	(-1,0350; 0,5079)	1,5429
β_{16}	0,7189	0,3895	(-0,0399; 1,5090)	1,5489
β_{17}	0,3841	0,3779	(-0,3553; 1,1350)	1,4903
β_{18}	0,5245	0,3699	(-0,1917; 1,2700)	1,4617
β_{19}	0,1549	0,3713	(-0,5712; 0,8982)	1,4694
β_{20}	0,1951	0,3768	(-0,5381; 0,9396)	1,4777
β_{21}	0,4421	0,4207	(-0,3832; 1,2900)	1,6732
β_{22}	-0,5101	0,4300	(-1,3560; 0,3431)	1,6991
β_{23}	0,5854	0,4751	(-0,3278; 1,5550)	1,8828
β_{24}	-0,3971	0,5731	(-1,5200; 0,7107)	2,2307
θ_1	2,8320	0,9286	(1,2880; 4,9400)	3,6520
θ_2	0,8246	0,8768	(-0,8454; 2,6640)	3,5094
θ_3	1,6520	1,0310	(-0,1668; 3,9150)	4,0818
θ_4	0,5601	0,7596	(-0,9023; 2,1450)	3,0473
θ_5	1,3810	0,9614	(-0,3113; 3,4770)	3,7883
θ_6	4,0400	1,1570	(2,1560; 6,5950)	4,4390
θ_7	5,4240	1,4190	(3,1020; 8,6390)	5,5370
θ_8	4,3120	1,2050	(2,3440; 7,0250)	4,6810
θ_9	1,7430	0,6828	(0,6040; 3,3040)	2,7000
θ_{10}	3,9590	1,0400	(2,2830; 6,3140)	4,0310
θ_{11}	0,0025	0,5258	(-1,0260; 1,0650)	2,0910
θ_{12}	0,5590	0,4723	(-0,2931; 1,570)	1,8631
η_1	-1,1040	0,9170	(-3,0800; 0,5342)	3,6140
η_2	1,3830	1,1730	(-0,7172; 3,9070)	4,6242
η_3	-0,1338	1,1560	(-2,4890; 2,2110)	4,7000
η_4	3,4560	1,4900	(1,0430; 6,8640)	5,8210
η_5	7,2060	2,0960	(3,9740; 12,0800)	8,1060
η_6	6,9480	2,1170	(3,6600; 11,9100)	8,2500
η_7	6,0940	1,9220	(3,1360; 10,5400)	7,4040
η_8	6,5170	1,9410	(3,5120; 11,0400)	7,5280
η_9	3,0640	1,1600	(1,2400; 5,8010)	4,5610
η_{10}	1,6570	0,8103	(0,3667; 3,5130)	3,1463
η_{11}	2,3650	0,8978	(1,0090; 4,4690)	3,4600
η_{12}	0,9704	0,4522	(0,3332; 2,0480)	1,7148
τ^2	0,4094	0,1949	(0,1757; 0,9036)	0,7279

Tabela 4 - Estimativas das taxas médias de autolimpeza via método Bayesiano

Parâmetro	Média a <i>posteriori</i>	Desvio padrão	Intervalo de credibilidade 95%	Amplitude do intervalo
α_1	1,2990	0,4544	(0,6053; 2,3640)	1,7587
α_2	3,3990	0,9155	(1,9160; 5,4620)	3,5460
α_3	4,2330	1,1070	(2,4360; 6,6590)	4,2230
α_4	2,6660	0,7552	(1,4500; 4,3920)	2,9420
α_5	3,5890	0,9593	(2,0200; 5,7340)	3,7140
α_6	1,1020	0,3983	(0,4799; 2,0470)	1,5671
α_7	0,9193	0,3512	(0,3905; 1,7460)	1,3555
α_8	1,1090	0,4060	(0,4936; 2,0660)	1,5724
α_9	0,8251	0,3290	(0,3307; 1,6200)	1,2893
α_{10}	0,0909	0,0939	(0,0023; 0,3453)	0,3430
α_{11}	1,4650	0,4782	(0,7199; 2,5670)	1,8471
α_{12}	0,8212	0,3247	(0,3257; 1,5790)	1,2533
α_{13}	4,1310	1,0670	(2,3850; 6,5460)	4,1610
α_{14}	4,2240	1,0830	(2,4510; 6,6290)	4,1780
α_{15}	5,8850	1,4400	(3,5220; 9,1520)	5,6300
α_{16}	3,2260	0,8757	(1,8180; 5,2320)	3,4140
α_{17}	4,9700	1,2840	(2,8940; 7,8750)	4,9810
α_{18}	5,1420	1,2990	(3,0030; 8,0490)	5,0460
α_{19}	6,3440	1,5540	(3,7810; 9,8880)	6,1070
α_{20}	5,4200	1,3590	(3,1690; 8,4880)	5,3190
α_{21}	2,5680	0,7350	(1,3980; 4,2720)	2,8740
α_{22}	4,0500	1,0510	(2,3450; 6,4160)	4,0710
α_{23}	1,4680	0,4899	(0,7060; 2,6030)	1,8970
α_{24}	1,3800	0,4637	(0,6459; 2,4480)	1,8021
$\alpha_1 e^{\beta_1}$	3,1850	1,0490	(1,6150; 5,6080)	3,9930
$\alpha_2 e^{\beta_2}$	3,6060	1,1700	(1,8230; 6,2190)	4,3960
$\alpha_3 e^{\beta_3}$	4,7150	1,4370	(2,5060; 8,0130)	5,5070
$\alpha_4 e^{\beta_4}$	3,1950	1,0540	(1,5890; 5,6350)	4,0460
$\alpha_5 e^{\beta_5}$	0,1405	0,1499	(0,0033; 0,5483)	0,5449
$\alpha_6 e^{\beta_6}$	1,7960	0,6834	(0,7872; 3,4010)	2,6138
$\alpha_7 e^{\beta_7}$	1,3850	0,5684	(0,5613; 2,7760)	2,2147
$\alpha_8 e^{\beta_8}$	0,1395	0,1462	(0,0031; 0,5340)	0,5309
$\alpha_9 e^{\beta_9}$	0,9624	0,4460	(0,3293; 2,0410)	1,7117
$\alpha_{10} e^{\beta_{10}}$	0,8377	0,4145	(0,2638; 1,8360)	1,5722
$\alpha_{11} e^{\beta_{11}}$	0,2800	0,2185	(0,0319; 0,8412)	0,8093
$\alpha_{12} e^{\beta_{12}}$	0,0037	0,0231	(1,6666 $\times 10^{-31}$; 0,0396)	0,0396
$\alpha_{13} e^{\beta_{13}}$	2,0800	0,7609	(0,9581; 3,8830)	2,9249
$\alpha_{14} e^{\beta_{14}}$	4,9890	1,5320	(2,6390; 8,5390)	5,9000
$\alpha_{15} e^{\beta_{15}}$	4,5810	1,4410	(2,3920; 7,9020)	5,5100
$\alpha_{16} e^{\beta_{16}}$	6,6510	1,9410	(3,6170; 11,1800)	7,5630
$\alpha_{17} e^{\beta_{17}}$	7,3460	2,1230	(4,0810; 12,2400)	8,1590
$\alpha_{18} e^{\beta_{18}}$	8,7440	2,4540	(4,9250; 14,5700)	9,6450
$\alpha_{19} e^{\beta_{19}}$	7,4790	2,1550	(4,1620; 12,4900)	8,3280
$\alpha_{20} e^{\beta_{20}}$	6,6560	1,9670	(3,5980; 11,2000)	7,6020
$\alpha_{21} e^{\beta_{21}}$	4,0260	1,2780	(2,0760; 7,0730)	4,9970
$\alpha_{22} e^{\beta_{22}}$	2,4940	0,8744	(1,1910; 4,5120)	3,3210
$\alpha_{23} e^{\beta_{23}}$	2,6450	0,9244	(1,2840; 4,8050)	3,5210
$\alpha_{24} e^{\beta_{24}}$	0,9741	0,4523	(0,3400; 2,0560)	1,7160

Tabela 5 - Estimativas dos parâmetros do modelo via método clássico

Parâmetro	Estimativa	Desvio padrão	Intervalo de confiança 95%	Amplitude do intervalo
β_1	0,7410	0,4647	(-0,2068; 1,6888)	1,8956
β_2	-0,1082	0,4081	(-0,9406; 0,7242)	1,6648
β_3	-0,0575	0,3902	(-0,8532; 0,7382)	1,5914
β_4	0,0129	0,4231	(-0,8500; 0,8759)	1,7259
β_5	-3,4184	1,0613	(-5,5828; -1,2539)	4,3289
β_6	0,3248	0,5112	(-0,7178; 1,3674)	2,0852
β_7	0,2447	0,5487	(-0,8744; 1,3638)	2,2382
β_8	-2,2401	1,0883	(-4,4597; -0,0205)	4,4392
β_9	-0,0067	0,5958	(-1,2219; 1,2085)	2,4304
β_{10}	2,0353	1,1255	(-0,2602; 4,3309)	4,5911
β_{11}	-1,8349	0,8147	(-3,4964; -0,1734)	3,3230
β_{12}	-11,9777	150,31	(-318,54; 294,58)	613,12
β_{13}	-0,6600	0,4336	(-1,5444; 0,2244)	1,7688
β_{14}	0,1935	0,3856	(-0,5929; 0,9799)	1,5728
β_{15}	-0,2240	0,3809	(-1,0009; 0,5529)	1,5538
β_{16}	0,7544	0,3854	(-0,0317; 1,5406)	1,5723
β_{17}	0,4199	0,3695	(-0,3338; 1,1736)	1,5074
β_{18}	0,5564	0,3645	(-0,1871; 1,2998)	1,4869
β_{19}	0,1935	0,3635	(-0,5479; 0,9350)	1,4829
β_{20}	0,2322	0,3701	(-0,5226; 0,9869)	1,5095
β_{21}	0,4736	0,4115	(-0,3657; 1,3130)	1,6787
β_{22}	-0,4552	0,4212	(-1,3143; 0,4039)	1,7182
β_{23}	0,6106	0,4629	(-0,3335; 1,5547)	1,8882
β_{24}	-0,3235	0,5556	(-1,4567; 0,8096)	2,2663
θ_1	2,5398	1,0927	(0,3112; 4,7685)	4,4573
θ_2	0,4430	1,3792	(-2,3699; 3,2559)	5,6258
θ_3	1,1377	1,7480	(-2,4275; 4,7028)	7,1303
θ_4	0,2568	1,1183	(-2,0241; 2,5377)	4,5618
θ_5	0,9415	1,5164	(-2,1512; 4,0341)	6,1853
θ_6	3,6750	1,2640	(1,0971; 6,2528)	5,1557
θ_7	4,9821	1,4788	(1,9660; 7,9982)	6,0322
θ_8	3,9335	1,3163	(1,2490; 6,6180)	5,3690
θ_9	1,5531	0,7581	(0,0070; 3,0992)	3,0922
θ_{10}	3,6874	0,9820	(1,6845; 5,6903)	4,0058
θ_{11}	-0,1431	0,6684	(-1,5063; 1,2202)	2,7265
θ_{12}	0,4355	0,5449	(-0,6758; 1,5468)	2,2226
η_1	-0,7880	1,1268	(-3,0860; 1,5101)	4,5961
η_2	1,6473	1,6910	(-1,8016; 5,0962)	6,8978
η_3	0,2775	1,7677	(-3,3277; 3,8827)	7,2104
η_4	3,6101	1,9731	(-0,4140; 7,6343)	8,0483
η_5	6,9433	1,9263	(3,0146; 10,8719)	7,8573
η_6	6,8208	2,3111	(2,1073; 11,5343)	9,4270
η_7	5,9856	2,0120	(1,8822; 10,0890)	8,2068
η_8	6,2763	1,7681	(2,6702; 9,8823)	7,2121
η_9	3,0171	1,2179	(0,5331; 5,5010)	4,9679
η_{10}	1,6721	0,8693	(-0,1008; 3,4450)	3,5458
η_{11}	2,2902	0,8510	(0,5547; 4,0258)	3,4711
η_{12}	0,9329	0,4152	(0,0862; 1,7797)	1,6935
τ^2	0,3840	0,1117	(0,1561; 0,6118)	0,4557

Tabela 6 - Estimativas das taxas médias de autolimpeza via método clássico

Parâmetro	Estimativa	Desvio padrão	Intervalo de confiança 95%	Amplitude do intervalo
α_1	1,3285	0,4516	(0,4074; 2,2497)	1,8423
α_2	3,5111	0,9368	(1,6005; 5,4218)	3,8213
α_3	4,3648	1,1205	(2,0796; 6,6501)	4,5705
α_4	2,7519	0,7718	(1,1779; 4,3260)	3,1481
α_5	3,7007	0,9777	(1,7066; 5,6947)	3,9881
α_6	1,1387	0,4066	(0,3094; 1,9680)	1,6586
α_7	0,9489	0,3603	(0,2141; 1,6838)	1,4697
α_8	1,1386	0,4065	(0,3095; 1,9677)	1,6582
α_9	0,8539	0,3364	(0,1678; 1,5401)	1,3723
α_{10}	0,0950	0,0970	(-0,1029; 0,2928)	0,3957
α_{11}	1,5183	0,4959	(0,5070; 2,5296)	2,0226
α_{12}	0,8539	0,3364	(0,1677; 1,5400)	1,3723
α_{13}	3,8684	0,9957	(1,8376; 5,8992)	4,0616
α_{14}	3,9541	1,0141	(1,8860; 6,0223)	4,1363
α_{15}	5,5025	1,3441	(2,7612; 8,2438)	5,4826
α_{16}	3,0087	0,8107	(1,3553; 4,6622)	3,3069
α_{17}	4,6422	1,1611	(2,2741; 7,0102)	4,7361
α_{18}	4,8137	1,1974	(2,3716; 7,2558)	4,8842
α_{19}	5,9311	1,4348	(3,0048; 8,8573)	5,8525
α_{20}	5,0721	1,2525	(2,5175; 7,6266)	5,1091
α_{21}	2,4070	0,6797	(1,0207; 3,7933)	2,7726
α_{22}	3,7824	0,9773	(1,7892; 5,7756)	3,9864
α_{23}	1,3752	0,4489	(0,4598; 2,2907)	1,8309
α_{24}	1,2893	0,4290	(0,4145; 2,1642)	1,7497
$\alpha_1 e^{\beta_1}$	2,7874	0,8848	(0,9828; 4,5919)	3,6091
$\alpha_2 e^{\beta_2}$	3,1511	0,9750	(1,1625; 5,1397)	3,9772
$\alpha_3 e^{\beta_3}$	4,1209	1,2133	(1,6463; 6,5955)	4,9492
$\alpha_4 e^{\beta_4}$	2,7877	0,8849	(0,9830; 4,5925)	3,6095
$\alpha_5 e^{\beta_5}$	0,1213	0,1247	(-0,1330; 0,3755)	0,5085
$\alpha_6 e^{\beta_6}$	1,5757	0,5772	(0,3984; 2,7529)	2,3545
$\alpha_7 e^{\beta_7}$	1,2120	0,4807	(0,2317; 2,1924)	1,9607
$\alpha_8 e^{\beta_8}$	0,1212	0,1246	(-0,1330; 0,3754)	0,5084
$\alpha_9 e^{\beta_9}$	0,8482	0,3795	(0,0742; 1,6222)	1,5480
$\alpha_{10} e^{\beta_{10}}$	0,7271	0,3441	(0,0253; 1,4289)	1,4036
$\alpha_{11} e^{\beta_{11}}$	0,2424	0,1809	(-0,1267; 0,6114)	0,7381
$\alpha_{12} e^{\beta_{12}}$	0,000005	0,0008	(-0,0016; 0,0017)	0,0033
$\alpha_{13} e^{\beta_{13}}$	1,9994	0,6979	(0,5761; 3,4228)	2,8467
$\alpha_{14} e^{\beta_{14}}$	4,7984	1,3820	(1,9798; 7,6169)	5,6371
$\alpha_{15} e^{\beta_{15}}$	4,3984	1,2859	(1,7758; 7,0210)	5,2452
$\alpha_{16} e^{\beta_{16}}$	6,3979	1,7638	(2,8006; 9,9952)	7,1946
$\alpha_{17} e^{\beta_{17}}$	7,0645	1,9222	(3,1441; 10,9850)	7,8409
$\alpha_{18} e^{\beta_{18}}$	8,3965	2,2380	(3,8320; 12,9609)	9,1289
$\alpha_{19} e^{\beta_{19}}$	7,1976	1,9538	(3,2128; 11,1825)	7,9697
$\alpha_{20} e^{\beta_{20}}$	6,3975	1,7637	(2,8004; 9,9946)	7,1942
$\alpha_{21} e^{\beta_{21}}$	3,8653	1,1574	(1,5049; 6,2257)	4,7208
$\alpha_{22} e^{\beta_{22}}$	2,3992	0,7983	(0,7710; 4,0274)	3,2564
$\alpha_{23} e^{\beta_{23}}$	2,5326	0,8315	(0,8367; 4,2285)	3,3918
$\alpha_{24} e^{\beta_{24}}$	0,9329	0,4152	(0,0862; 1,7797)	1,6935

Conclusões

Como é possível observar (Tabelas 3 e 5), muitos intervalos de confiança e de credibilidade para o parâmetro β_j contêm o valor zero, indicando que não existe evidências estatísticas de que o efeito de seqüência está presente, ou seja, não existe diferença estatisticamente significativa na contagem de autolimpeza em aplicar primeiro a solução salina e depois a solução ocitocina ou aplicar primeiro a solução ocitocina e depois a solução salina. Percebe-se, também, que existe evidências de que os tratamentos se diferem, pois um grande número de intervalos de confiança e de credibilidade para os parâmetros θ_k e η_k não contêm o valor zero, ou seja, existe diferença estatisticamente significativa na contagem de autolimpeza entre o grupo que recebeu a solução salina e o grupo que recebeu a solução ocitocina.

A título de comparação, percebe-se que as estimativas Bayesianas apresentaram melhores resultados se comparado com as estimativas clássicas, pois a maioria dos desvios padrão para as estimativas dos parâmetros do modelo via método Bayesiano e a maioria das amplitudes dos intervalos de credibilidade apresentaram um resultado menor se comparado ao método clássico. Percebe-se, também, que na estimativa clássica o parâmetro β_{12} retornou um desvio padrão muito alto, tornando sua estimativa e intervalo de confiança não muito confiáveis. Como na modelagem Bayesiana foram utilizadas *priories* não-informativas, esperava-se que as estimativas dos parâmetros do modelo fossem semelhantes às estimativas obtidas pela modelagem clássica e, porém, percebe-se que as estimativas via modelagem Bayesiana retornaram melhores resultados, por esse motivo é muito importante a comparação dos modelos clássicos com os modelos Bayesianos.

É importante salientar que os resultados da informação Bayesiana são muito mais sensíveis na captura de efeitos de fatores que muitas vezes não são observados usando informação clássica baseada na teoria assintótica, isso é observado nas informações por intervalo para os parâmetros η_4 e η_{10} (ver Tabelas 3 e 5) onde o método Bayesiano mostra efeito significativo.

O modelo Bayesiano apresentou melhores resultados, uma vez que visa a estimação de quantidades desconhecidas utilizando outras informações além da amostra expressa pela Verossimilhança. Essas informações adicionais são consideradas subjetivas, pois expressam a incerteza sobre o parâmetro antes de observarmos os dados e são representadas pela distribuição *a priori*. Além disso, os métodos clássicos são baseados em resultados assintóticos nem sempre de boa precisão, especialmente para situações de amostras pequenas.

Agradecimentos

À Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência (FAEPA) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP/USP), pelo auxílio financeiro concedido.

BARROS, E. A. C.; ACHCAR, J.; MARTINEZ, E.; ARAGON, D. C.; PINHO, E. M. do; MARRONI, S.; NAKANO, F.; CAIRASCO, N.; Bayesian analysis for Poisson longitudinal data. *Rev. Mat. Estat.*, São Paulo, v.24, n.3, p.95-113, 2006.

■ **ABSTRACT:** *The present study was motivated by a data set collect at the Neurophysiology and Experimental Neuroethology Laboratory (LNNE, University of São Paulo) and analyzed at the Quantitative Methods Center of the Faculty of Medicine of Ribeirão Preto – University of São Paulo (CEMEQ). Its purpose is to provide a Bayesian analysis in which we investigate the grooming behavior in male Wistar rats when the researchers injected saline (control group) and oxytocin (treatment group). Considering data counts, a Poisson model was proposed for the analysis. Moreover, an analysis was conducted comparing the results obtained by the classical and the Bayesian methods.*

■ **KEYWORDS:** *Poisson model; Bayesian analysis; longitudinal data.*

Referências

- BERRY, D. A. Bayesian clinical trials. *Nat. Rev.*, v.5, London, p.27-36, 2006.
- BERRY, D. A.; STANGL, D. K. *Bayesian Biostatistics*. New York: Marcel Dekker, 1996. 696p.
- GELFAND, A. E.; SMITH, A. F. M. Sampling-based approaches to calculating marginal densities. *J. Am. Stat. Assoc.*, New York, v.85, n.410, p.398-409, 1990.
- GELMAN, A.; RUBIN, B. D. Inference from iterative simulation using multiple sequences. *Stat. Sci.*, Hayward, v.7, n.4, p.457-511, 1992.
- GOURIEROUX C.; MONFORT A.; TROGNON A. Pseudo maximum likelihood methods: Applications to poisson models. *Econometrica*, Chicago, v.52, n. 3, p.701-720, 1984.
- HILLS, M.; ARMITAGE, P. The two-period crossover clinical trial. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, Oxford, v.8, p.7-20, 1979.
- PAULINO, C.; TURKMAN, M.; MURTEIRA, B. *Estatística Bayesiana*. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2003. 446p.
- RAO, C. R.; TOUTENBURG, H. *Linear models*. 2.ed. New York: Springer-Verlag, 2005. 452p.
- SANTNER, T. J.; DUFFY, D. E. *The statistical analysis of discrete data*. New York:Springer-Verlang, 2004. 388p.
- SENN, S. *Cross-over Trials in Clinical Research*. 2.ed. New York: John Wiley & Sons, 2002. 364p.

SPIEGELHALTER, D. J. et al. *Bugs: Bayesian inference using gibbs sampling*, version 0.50, 2004. Disponível em: <<http://www.mrcbsu.cam.ac.uk/bugs>>. Acesso em: 11 nov. 2006

STUKEL T. A. Generalized logistic models. *J. Am. Stat. Assoc.*, New York, v.83, n.402, p.426-431, 1988.

WOLFINGER, R. D. *Fitting nonlinear mixed models with the new NLMIXED procedure*. Cary: SAS Institute, 2004. 10p.

Recebido em 29.06.2006.

Aprovado após revisão em 10.10.2006.

Apêndice

A Programas

Este Apêndice apresenta uma introdução ao software *Winbugs* e da *PROC NLMIXED*, implementada no software *SAS*. Estes dois recursos foram utilizados para a resolução do problema proposto neste artigo. No final de cada seção deste Apêndice será mostrado os programas utilizados para a resolução do problema.

A.1 *PROC NLMIXED* do software *SAS*

A *Procedure NLMIXED*, (WOLFINGER, 2004) do Software *SAS* foi criada para ajustar modelos mistos não-lineares, ou seja, modelos não-lineares que apresentam efeitos fixos e aleatórios. Estes modelos apresentam inúmeras aplicações, sendo muito utilizados na área de farmacocinética e de dados binomiais com overdispersão. Essa *Procedure* permite especificar uma distribuição condicional para os dados (dado o efeito aleatório), permitindo especificar uma distribuição usual (Normal, Binomial, Poisson etc.) já implementada pela *Procedure* ou uma distribuição qualquer implementada pelo usuário, utilizando códigos de programação em *SAS*.

A *Procedure NLMIXED* estima os parâmetros do modelo maximizando a função de verossimilhança. Tem-se à disposição uma variedade de técnicas de otimização para realizar a maximização, o *default* utilizado pela *Procedure* é o algoritmo de *Quasi-Newton Dual*. A convergência do problema de otimização é baseada na matriz de derivadas de segunda ordem da função de verossimilhança. Os erros padrão dos parâmetros estimados são calculados utilizando o método delta.

O programa desenvolvido na *Procedure NLMIXED* utilizado para resolver o problema proposto neste artigo pode ser visto na Listagem 1.

Listing 1 - Programa desenvolvido na *Procedure NLMIXED*

```

1  parms  alpha1=1  alpha2=1  alpha3=1  alpha4=1  alpha5=1  alpha6=1
2         alpha7=1  alpha8=1  alpha9=1  alpha10=1  alpha11=1  alpha12=1
3         alpha13=1  alpha14=1  alpha15=1  alpha16=1  alpha17=1  alpha18=1
4         alpha19=1  alpha20=1  alpha21=1  alpha22=1  alpha23=1  alpha24=1
5         beta1=1   beta2=1   beta3=1   beta4=1   beta5=1   beta6=1
6         beta7=1   beta8=1   beta9=1   beta10=1  beta11=1  beta12=1
7         beta13=1  beta14=1  beta15=1  beta16=1  beta17=1  beta18=1
8         beta19=1  beta20=1  beta21=1  beta22=1  beta23=1  beta24=1
9         s2=1;
10
11  if (Tempo = 1) then lambda = alpha1*exp(beta1*Seq + w);
12  if (Tempo = 2) then lambda = alpha2*exp(beta2*Seq + w);
13  if (Tempo = 3) then lambda = alpha3*exp(beta3*Seq + w);
14  if (Tempo = 4) then lambda = alpha4*exp(beta4*Seq + w);
15  if (Tempo = 5) then lambda = alpha5*exp(beta5*Seq + w);
16  if (Tempo = 6) then lambda = alpha6*exp(beta6*Seq + w);
17  if (Tempo = 7) then lambda = alpha7*exp(beta7*Seq + w);
18  if (Tempo = 8) then lambda = alpha8*exp(beta8*Seq + w);
19  if (Tempo = 9) then lambda = alpha9*exp(beta9*Seq + w);
20  if (Tempo = 10) then lambda = alpha10*exp(beta10*Seq + w);
21  if (Tempo = 11) then lambda = alpha11*exp(beta11*Seq + w);
22  if (Tempo = 12) then lambda = alpha12*exp(beta12*Seq + w);
23  if (Tempo = 13) then lambda = alpha13*exp(beta13*Seq + w);
24  if (Tempo = 14) then lambda = alpha14*exp(beta14*Seq + w);
25  if (Tempo = 15) then lambda = alpha15*exp(beta15*Seq + w);
26  if (Tempo = 16) then lambda = alpha16*exp(beta16*Seq + w);
27  if (Tempo = 17) then lambda = alpha17*exp(beta17*Seq + w);
28  if (Tempo = 18) then lambda = alpha18*exp(beta18*Seq + w);
29  if (Tempo = 19) then lambda = alpha19*exp(beta19*Seq + w);
30  if (Tempo = 20) then lambda = alpha20*exp(beta20*Seq + w);
31  if (Tempo = 21) then lambda = alpha21*exp(beta21*Seq + w);
32  if (Tempo = 22) then lambda = alpha22*exp(beta22*Seq + w);
33  if (Tempo = 23) then lambda = alpha23*exp(beta23*Seq + w);
34  if (Tempo = 24) then lambda = alpha24*exp(beta24*Seq + w);
35
36  model Grooming ~ poisson(lambda);
37  random w ~ normal(0,s2) subject=Rato;
38  run;

```

A.2 Software *Winbugs*

A análise Bayesiana exige um esforço computacional muito alto, pois depende de algoritmos que nem sempre são de fácil implementação. Visto este grande esforço computacional, foi desenvolvido o software *Winbugs*, (Spiegelhalter et al. 2004), que apesar de ser programável, não necessita da implementação dos algoritmos necessários à análise Bayesiana (*Gibbs-Sampling*, *Metropolis-Hastings*), pois estes estão implementados no programa. Com uma fácil linguagem de programação, semelhante a C++, o software *Winbugs* vem sendo utilizado em grande escala pelos usuários da estatística Bayesiana. Uma das grandes vantagens deste software é que, além de ser muito eficaz na análise Bayesiana, é distribuído gratuitamente. O software *Winbugs* pode ser obtido por *download* no site <http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/bugs>

O programa principal desenvolvido no software *Winbugs* utilizado para resolver o problema proposto neste artigo pode ser visto na Listagem 2.

Listing 2 - Programa desenvolvido no software *Winbugs*

```
1  {
2    for (i in 1:ratos)
3      {
4        for (j in 1:tempos)
5          {
6            y[i,j] ~ dpois(lambda[i,j])
7            lambda[i,j] <- alpha[j]*exp(beta[j]*x[i,j]+w[i])
8          }
9        w[i] ~ dnorm(0.0, sigma)
10     }
11    for (j in 1:tempos)
12      {
13        alpha[j] ~ dgamma(0.01, 0.01)
14        beta[j] ~ dnorm(0.0, 1.0E-3)
15      }
16    sigma ~ dgamma(0.1, 0.1)
17  }
```
