

UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ  
DEPARTAMENTO ACADÊMICO DE ELETROTÉCNICA  
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM ENGENHARIA DE CONFIABILIDADE

SUELLEN TEIXEIRA ZAVADZKI

**ABORDAGEM LONGITUDINAL APLICADA À ANÁLISE DE CONFIABILIDADE  
NA ÁREA DA SAÚDE**

MONOGRAFIA DE ESPECIALIZAÇÃO

CURITIBA 2017

SUELLEN TEIXEIRA ZAVADZKI

**ABORDAGEM LONGITUDINAL APLICADA À ANÁLISE DE CONFIABILIDADE  
NA ÁREA DA SAÚDE**

Monografia de especialização apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Universidade Tecnológica Federal do Paraná como requisito parcial para obtenção de título de especialista em Engenharia da Confiabilidade

Orientador: Prof. Dr. Inácio Andruski

Co-Orientador: Vinícius Menarin

CURITIBA 2017



Ministério da Educação  
Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Campus Curitiba  
Diretoria de Pesquisa e Pós-Graduação  
Departamento Acadêmico de Eletrotécnica  
Especialização em Engenharia da Confiabilidade



---

## TERMO DE APROVAÇÃO

### TÉCNICAS DE CONFIABILIDADE APLICADAS NA ÁREA DA SAÚDE

por

SUELLEN TEIXEIRA ZAVADZKI

Esta monografia foi apresentada em 15 de fevereiro de 2017, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Engenharia da Confiabilidade, outorgado pela Universidade Tecnológica Federal do Paraná. A aluna foi arguida pela Banca Examinadora composta pelos professores abaixo assinados. Após deliberação, a Banca Examinadora considerou o trabalho aprovado.

---

Prof. Inácio Andruski.  
Professor Orientador - UTFPR

---

Prof. Emerson Rigoni.  
Membro Titular da Banca - UTFPR

---

Prof. Carlos Henrique Mariano Dr.  
Membro Titular da Banca - UTFPR

O Termo de Aprovação assinado encontra-se na Coordenação do Curso.

*Dedico este trabalho a pessoas fundamentais na minha vida:*

*Aos meus pais **Sueli e Jefferson**, que com muito esforço me deram todo suporte nos estudos enquanto precisei e me ensinaram a valorizar o conhecimento. Agradeço a eles pelos valores que me passaram, pelo carinho e orgulho que sentem por mim.*

*Às minhas irmãs **Fernanda e Camila** pela compreensão e auxílio neste momento em que a data de entrega do projeto era próxima a data do meu casamento. Agradeço a elas por toda a ajuda, pois sem elas eu não teria conseguido.*

*Ao meu noivo **Peterson**, que me incentivou a iniciar este desafio, acreditou em todo momento em mim, foi meu parceiro, meu ouvinte e que me surpreendeu durante esta caminhada com um pedido de casamento.*

## Agradecimentos

Agradeço a Deus por me iluminar na trajetória deste curso, por me abençoar com o conhecimento e a viabilidade para realizar esta pós-graduação.

Agradeço ao professor Inácio Andruski por ter servido de inspiração já nas primeiras aulas deste curso de pós-graduação devido a sua capacidade didática de explicar o tema estatística de maneira clara e comprometida.

Agradeço ao meu co-orientador e amigo que admiro muito Vinícius Menarin pela disponibilidade e conhecimento que me passou, dado que o tema abordado foi foco de sua tese de mestrado. Agradeço por ter sido todo o suporte necessário.

Agradeço aos professores da pós graduação em Engenharia da confiabilidade da UTFPR por terem compartilhado seus conhecimentos em diversos temas e terem se dedicado para este curso.

Agradeço aos meus colegas de sala pelo companheirismo e auxílio em exemplos práticos da engenharia.

## Resumo

SUELLEN, Teixeira Zavadzki. **Técnicas de confiabilidade aplicadas na área da saúde**. 2017. 49 folhas. Monografia (Especialização em Engenharia da Confiabilidade) - Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Curitiba, 2017.

A área da engenharia da confiabilidade estuda a confiabilidade de sistemas durante o seu ciclo de vida, desejou-se neste trabalho abordar o tema com uma aplicação diferenciada, como a área da saúde. Fez-se então uma revisão das metodologias propostas para a análise de dados binários longitudinais e desenvolveu-se a aplicação da metodologia através da avaliação do efeito de um determinado tratamento no estado de pacientes com doença respiratória. Fez-se uma série de análises descritivas inicialmente para observar possíveis características que aumentariam a confiabilidade dos pacientes, ou seja, que aumentariam os pacientes com estado respiratório bom, ao longo de 4 visitas de ensaio. Então, utilizou-se a técnica de Modelos lineares generalizados para avaliação das variáveis em conjunto dos 111 indivíduos e após alguns testes entre possíveis modelos explicativos, chegou-se a conclusão de que o medicamento ativo fez aumentar a confiabilidade, e outras informações também mostraram significância, como o estado inicial do paciente e a clínica em que ele fez o tratamento.

**Palavras-chave:** Equações de estimação generalizadas. Modelos lineares generalizados. Confiabilidade. Dados binários longitudinais.

## ABSTRACT

SUELLEN, Teixeira Zavadzki. **Reliability techniques applied in the health area.** 2017. xx sheets. Monography (Specialization in Reliability Engineering) - Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Curitiba, 2017.

The area of reliability engineering studies the reliability of systems during their life cycle, it was wanted in this work to approach the theme with a differentiated application, such as the health area. A review of the proposed methodologies for the analysis of longitudinal binary data was carried out and the application of the methodology was developed through the evaluation of the effect of a given treatment on the condition of patients with respiratory disease. We performed a series of descriptive analyzes initially to observe possible characteristics that would increase the reliability of the patients, that is, that would increase the patients with good respiratory state, during 4 test visits. The generalized linear models technique was then used to evaluate the variables together of the 111 individuals and after some tests between possible explanatory models, it was concluded that the active drug increased reliability, and other information also showed significance , such as the initial state of the patient and the clinic in which he did the treatment.

**Keywords:** Generalized estimation equations. Generalized linear models. Reliability. Binary longitudinal data.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>10</b>
1.1 PREMISSAS E PROBLEMA DE PESQUISA.....	10
1.2 FORMULAÇÃO DO PROBLEMA.....	11
1.3 OBJETIVO.....	12
1.3.1 Objetivo geral.....	12
1.3.2 Objetivos específicos.....	12
1.4 JUSTIFICATIVA.....	12
1.5 APRESENTAÇÃO DO TEMA.....	12
<b>2. REFERENCIAL TEORICO.....</b>	<b>14</b>
2.1 TAXA DE FALHAS NA ANÁLISE DA CONFIABILIDADE.....	14
2.2 DADOS LONGITUDINAIS NA ÁREA DA SAÚDE.....	16
2.3 MODELOS LINEARES GENERALIZADOS (MLG).....	16
2.4 VARIÁVEIS DICOTÔMICAS.....	17
2.5 EQUAÇÕES DE ESTIMAÇÃO GENERALIZADAS (EEG).....	19
<b>3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>25</b>
3.1 BASE DE DADOS.....	25
3.2 ANÁLISE DESCRITIVA.....	25
3.2.1 Informações iniciais.....	25
3.2.2 Gênero.....	26
3.2.3 Idade.....	30
3.2.4 Clínica.....	32
3.2.5 Tratamento.....	35
3.3 SELEÇÃO DO MODELO.....	36
<b>4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>50</b>

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. PREMISSAS E PROBLEMA DE PESQUISA

A área da engenharia da confiabilidade estuda a confiabilidade de sistemas durante o seu ciclo de vida, utilizando basicamente duas abordagens, descritas a seguir:

- Abordagem qualitativa, que abrange o estudo dos modos de falhas e suas consequências para o sistema. Utilizada na manutenção centrada na confiabilidade.
- Abordagem quantitativa, focada na medição do número de falhas, tempo de parada e custos associados na manutenção e na perda de produção. Nesta parte é feita a abordagem estatística, na qual o sistema é modelado por uma distribuição de probabilidade de falha.

O foco deste trabalho será na forma quantitativa descrita acima com uma aplicação diferenciada: em vez de máquinas, a aplicação será em humanos. Neste caso, será analisada uma amostra de 111 pacientes de duas clínicas diferentes. Estes indivíduos foram avaliados quanto a uma doença respiratória durante quatro visitas e também quanto ao estado dos mesmos em um período anterior a estas avaliações. Para fazer um comparativo com a confiabilidade na engenharia, pode-se considerar cada indivíduo como uma máquina (ou sistema artificial) , enquanto as clínicas seriam diferentes unidades fabris. A doença respiratória seria o que na confiabilidade denomina-se de falha e o ciclo de vida analisado seriam as quatro visitas ou intervalos entre inspeções. Além disso, alguns pacientes receberam um tratamento ativo, enquanto outros receberam placebo (medicamento neutro, sem efeito), o que pode ser relacionado a alguma ação corretiva. Os dados analisados estão disponíveis no pacote geepack do software estatístico R.

Estudos científicos, de diversas áreas, são comumente realizados de tal forma que observações das características de interesse (variável resposta) são coletadas de amostras pareadas. Há análises nas quais se observa cada indivíduo de uma

amostra uma única vez em um determinado instante e outras em que são feitas duas ou mais observações em momentos distintos. A primeira abordagem é denominada transversal e a segunda longitudinal (Singer et al., 2012). Neste trabalho será adotada a abordagem longitudinal, dado o conhecimento da amostra já descrita anteriormente.

O estudo longitudinal pretende analisar as variações das características de uma amostra ao longo de um período de tempo. É frequentemente utilizado nas áreas de psicologia, medicina, sociologia e economia. Estudos desta natureza possuem características observacionais, ou seja, não é comum a alteração de fatores de interesse no decorrer do processo de coleta de dados, além disso, utilizam a mesma amostra durante todo o processo, ao contrário do estudo *cross section* que utiliza diferentes amostras a cada etapa da coleta.

Um modelo estatístico é um processo que consiste em explicar o comportamento da variável resposta de acordo com variáveis explicativas estatisticamente relevantes, por meio de uma expressão matemática, dependendo essencialmente da abordagem utilizada, transversal ou longitudinal.

Geralmente, em estudos transversais, utilizam-se os modelos clássicos, assumindo observações independentes entre si, já que se trata de indivíduos independentes com apenas uma observação. Já no cenário longitudinal espera-se que observações feitas em um mesmo indivíduo sejam dependentes entre si e, portanto, há a necessidade de modelos especiais para estes casos, podendo ser marginais, mistos ou de transição. Neste trabalho será utilizado um modelo marginal. É importante esclarecer que este tipo de modelo difere dos estudos de séries temporais, nos quais em geral uma única amostra é avaliada em vários períodos enquanto a análise longitudinal várias amostras são avaliadas em um período de tempo geralmente menor.

## 1.2. FORMULAÇÃO DO PROBLEMA

Um ensaio clínico foi realizado com 111 pacientes de duas clínicas, com a finalidade de verificar, ao longo de quatro visitas, se estes indivíduos apresentaram

um quadro de doença respiratória ou não, ou seja, a falha. Alguns destes pacientes foram tratados com medicamento ativo e outros com placebo. Há necessidade de determinar se esta corretiva foi assertiva, ou seja, se teve um resultado significativo para a melhora dos pacientes (aumento da confiabilidade). Além disso, deve-se avaliar se outras variáveis estão influenciando na probabilidade de melhora dos pacientes (gênero, idade, etc.). Também se deseja entender qual o melhor modelo a ser aplicado ao estudo de caso.

### 1.3. OBJETIVO

#### 1.3.1. OBJETIVO GERAL

Deseja-se avaliar o efeito do medicamento e demais variáveis no estado respiratório dos pacientes ao longo de quatro visitas.

#### 1.3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Fazer uma revisão das metodologias propostas para a análise de dados binários longitudinais e desenvolver a aplicação da metodologia através da avaliação do efeito de determinado tratamento no estado de pacientes com doença respiratória.

### 1.4. JUSTIFICATIVA

O trabalho visa aplicar o conhecimento da engenharia da confiabilidade na área da saúde, revisar a metodologia para dados binários longitudinais, além de testar a eficiência do modelo proposto, aplicando-se o mesmo a um conjunto de dados.

### 1.5. APRESENTAÇÃO DO TEMA

As análises estatísticas na área da saúde são muito utilizadas na comparação de tratamentos, a fim de avaliar a eficiência dos mesmos. Nos dados analisados, 111 pacientes com doença respiratória foram avaliados antes e em quatro visitas durante o tratamento, alguns com tratamento ativo e outros com placebo. Deseja-se avaliar

se os pacientes com o tratamento tiveram melhora no quadro respiratório, ou seja, se houve diminuição da taxa de falhas.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1. TAXA DE FALHAS NA ANÁLISE DA CONFIABILIDADE

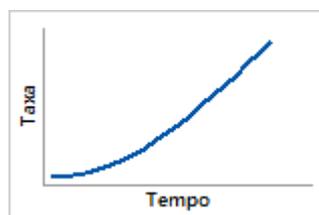
A confiabilidade é a probabilidade de um sistema cumprir uma determinada missão em um determinado período de tempo sem falhar. As falhas são inevitáveis, e com relação à duração podem ser classificadas como:

- Falhas temporárias: ocorrem por um período de tempo somente;
- Falhas intermitentes: ocorrem em intervalos distintos de tempo;
- Falhas permanentes: ocorrem sem pausa.

A função da taxa de falha corresponde à quantidade de falhas em um determinado tempo. As diferentes funções destas taxas de falhas são modeladas com diferentes modelos estatísticos, brevemente descritos a seguir.

Função crescente: Nesta representação a indicação é de que os itens falham com o tempo. Como exemplos podem ser citados itens mecânicos propensos ao estresse ou fadiga e até o ser humano em seu sistema respiratório por exemplo.

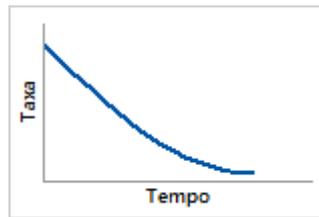
Figura 2.1 – Taxa de falhas crescente.



Fonte: Support Minitab

Função decrescente: Neste caso a maior ocorrência das falhas está no início da vida útil do produto. Um exemplo são produtos de metais que enrijecem com o uso e ficam mais resistentes com o tempo. Frequentemente é modelado com distribuição Weibull com parâmetro de forma menor que 1.

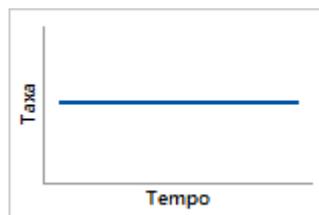
Figura 2.2 – Taxa de falhas decrescente.



Fonte: Support Minitab

Função constante: Este caso indica probabilidade de falha constante durante toda a vida útil do produto. Pode ser modelada com a distribuição exponencial.

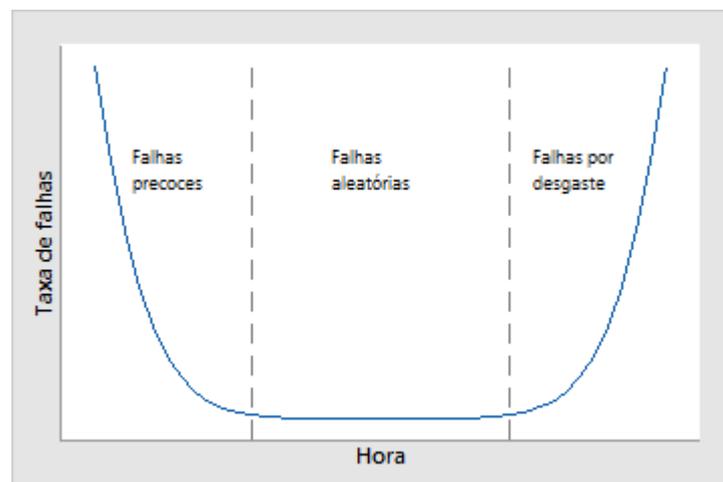
Figura 2.3 – Taxa de falhas constante.



Fonte: Support Minitab

Função em forma de banheira: Neste caso a taxa de falhas é alta inicialmente, no período também chamado de juvenil, baixa no centro e alta novamente ao final da vida útil. Esta função ocorre em circuitos eletrônicos, rolamentos, lâmpadas elétricas, um exemplo também é a taxa de mortalidade dos indivíduos, maior nos primeiros meses de vida, estável a partir de certo tempo e crescente na velhice.

Figura 2.4 – Taxa de falhas em forma de “banheira”.



Fonte: Support Minitab

## 2.2. DADOS LONGITUDINAIS NA ÁREA DA SAÚDE

Na área da saúde são comuns os estudos que consideram várias medidas de uma mesma variável, observadas em um mesmo indivíduo. Quando a necessidade é avaliar a alteração de uma variável em dois momentos no tempo a opção apropriada seria o teste t, de Student, indicado para amostras emparelhadas com distribuição normal. Já se a medição for feita em mais momentos é necessário fazer uma análise de variância para medidas repetidas (ANOVA-MR), considerada um modelo linear generalizado. Porém, há uma série de pressupostos desta análise que muitas vezes impossibilitam a sua aplicação. Um deles é de que para a ANOVA-MR a variável deve ser quantitativa e seguir uma distribuição normal multivariada, ou seja, a variável dependente em cada subgrupo precisa seguir distribuição normal, com variâncias iguais em todos os momentos e correlação igual. Além disto, não pode haver nenhuma falha na coleta dos dados. Também só é possível avaliar fatores que não variem ao longo do tempo. É devido a estas restrições que cada vez mais são realizados estudos sobre as vantagens dos modelos lineares mistos e das equações de estimações generalizadas (GEE) (GUIMARÃES, 2013).

## 2.3. MODELOS LINEARES GENERALIZADOS (MLG)

Inicialmente os modelos de regressão foram propostos para uma variável resposta que segue distribuição normal, considerando um vetor  $y$  de  $n$  observações independentes (2.1)  $\underline{y}_i = (y_{i1}, y_{i2}, \dots, y_{in_i})^T$  que representam a variável resposta de uma matriz  $X$  de  $p$  variáveis preditoras. Neste caso,  $y$  segue distribuição normal com (2.2)  $E[y] = \mu = X\beta$  e variância (2.3)  $V[y] = \sigma^2$ .

Os Modelos Lineares Generalizados foram apresentados por John Nelder e Robert Wedderburn (NELDER e WEDDERBURN, 1972) com o objetivo de estender o modelo de regressão para toda a família exponencial de distribuições de probabilidade, e assim reunir em uma mesma família vários modelos estatísticos que até então eram tratados separadamente. Isto permitiu desenvolver um algoritmo geral para a estimativa de máxima verossimilhança em todos estes modelos. O MLG relaciona a função de distribuição com a parte não aleatória (o

preditor linear) através de uma função chamada função de ligação. (NELDER e WEDDERBURN, 1972). Uma característica do MLG é a suposição de independência entre as observações, e para a sua construção é necessário saber:

- A distribuição de probabilidades da resposta deve pertencer à família exponencial, denominado componente aleatório;
- Variáveis preditoras (quantitativas e/ou qualitativas), denominadas componente sistemático do modelo;
- Função de ligação para relacionar os componentes aleatório e sistemático.

Tanto os modelos lineares generalizados quanto a regressão de mínimos quadrados tem como objetivo avaliar a relação entre a variável resposta e a(s) preditor(a)s.

Quando uma variável tem escala formada por um conjunto de categorias ela é chamada categórica. Variáveis deste tipo podem ser classificadas em dicotômicas (com duas categorias) ou politômicas (três ou mais categorias). Um exemplo de variável resposta dicotômica é a classificação como “bom” ou “ruim”. Também pode-se classificar quanto a natureza da categoria: ordinais quando há alguma ordenação, nominais quando não há ordenação.

Há modelos estatísticos específicos para variáveis nominais e ordinais, por isso deve-se tomar cuidado ao decidir qual modelo utilizar. O caso ordinal, por exemplo não deve ser aplicado no nominal, já o inverso é possível, mas com perda de informação (MENARIN,2016).

### 2.3.1. VARIÁVEIS DICOTÔMICAS

Para variáveis categóricas dicotômicas, geralmente, assume-se que os dados resultam de  $n$  ensaios independentes e idênticos com duas possíveis respostas (classificações), frequentemente chamadas de “sucesso” e “fracasso”. Assumir ensaios idênticos significa que a probabilidade de sucesso é a mesma para todos, e por ensaios independentes entende-se que as respostas são variáveis aleatórias independentes, ou ainda que a resposta de um ensaio não interfere no outro. Na

literatura isso também é conhecido como ensaio, ou experimento aleatório, de Bernoulli. Feitas tais considerações,  $Y$  tem distribuição binomial com probabilidade de sucesso em cada ensaio representada por  $\pi$ . A probabilidade de ocorrência de  $y$  sucessos em  $n$  ensaios é dada por:

$$(2.4) \quad P[Y = y] = \frac{n!}{y!(n-y)!} \pi^y (1 - \pi)^{n-y}, y = 0, 1 \dots n$$

A média e a variância da distribuição binomial são dadas respectivamente por (2.5)  $E[Y] = \mu = n\pi$  e (2.6)  $Var[Y] = n\pi(1 - \pi)$ . A função de ligação canônica da binomial é dada por:

$$(2.7) \quad \eta = \ln\left(\frac{\pi}{1-\pi}\right) = \ln\left(\frac{\mu}{n-\mu}\right).$$

Essa função de ligação é chamada logit (abreviação de logaritmico unit) e caracteriza o que é conhecido por modelo logístico. Denotando o preditor linear na forma (2.8)  $\eta = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_p x_p = x'\beta$ , o modelo logístico (em função das covariáveis  $x$ ) fica definido pela relação:

$$(2.9) \quad \ln\left(\frac{\pi(x)}{1-\pi(x)}\right) = x'\beta$$

A probabilidade de ocorrência do evento escolhido como “sucesso” é dada por

$$(2.10) \quad \pi(x) = \frac{\exp(x'\beta)}{1 + \exp(x'\beta)}$$

Considerando, por exemplo, um preditor linear da forma (2.11)  $\eta = \beta_0 + \beta_1 x$ , se  $\beta_1 > 0$ , tem-se que a probabilidade de  $\pi$  diminui. Outra forma bastante intuitiva e utilizada de interpretar os parâmetros estimados em um modelo logístico é por meio

das razões de chances (*odds ratios*), representadas por  $\psi$ . Para o modelo simples exemplificado neste parágrafo, a chance (*odds*) de sucesso é dada por:

$$(2.12) \frac{\pi(x)}{1-\pi(x)} = \exp(\beta_0 + \beta_1 x) = e^{\beta_0} (e^{\beta_1})^x$$

Esta expressão permite concluir que, para cada unidade de acréscimo de  $x$ , a chance de sucesso é multiplicada por  $e^{\beta_1}$ , pois a razão de chances ( $\psi$ ) é dada por:

$$(2.13) \psi = \frac{\frac{\pi(x+1)}{1-\pi(x+1)}}{\frac{\pi(x)}{1-\pi(x)}} = \frac{e^{\beta_0} (e^{\beta_1})^{x+1}}{e^{\beta_0} (e^{\beta_1})^x} = e^{\beta_1}$$

Desta forma, a chance de sucesso de um indivíduo com valor  $(x+1)$  é  $e^{\beta_1}$  vezes a chance de sucesso de um indivíduo com valor  $x$ . Quando  $x$  for uma variável qualitativa,  $e^{\beta_1}$  representa o aumento de chance de sucesso quando se comparam os níveis desta variável (sempre em relação ao nível de referência). (MENARIN,2016)

#### 2.4. EQUAÇÕES DE ESTIMAÇÃO GENERALIZADAS (EEG)

Há casos em que, apesar dos sujeitos da análise serem independentes, as variáveis são colhidas repetidas vezes ao longo do tempo e as observações de uma mesma unidade amostral (indivíduo) acabam se tornando correlacionadas, não possuindo, portanto, o pressuposto de independência. Neste caso o uso do MLG pode causar distorção nas estimativas dos parâmetros e inferências errôneas. Para observações correlacionadas há três principais abordagens: equações de estimação generalizada (EEG), modelos mistos e modelos de transição. Contudo, o foco deste trabalho concentra-se na primeira abordagem (EEG).

Quando a variável resposta é contínua há pouca diferença entre os métodos, já para variáveis dicotômicas os resultados podem ser bem diferentes, sendo aconselhada a utilização de EEG para contexto populacional e modelos mistos para individual. EEG é uma extensão de GLM, sem a necessidade de assumir a resposta como família exponencial.

Liang e Zeger (Liang e Zeger, 1986) propuseram as Equações de Estimação Generalizadas (EEG) para dados longitudinais com base na metodologia de Modelos Lineares Generalizados. Para a construção da EEG é suposto que:

- A relação entre a média da variável resposta  $\mu_i$  e as variáveis explicativas  $X$  pode ser expressa de forma linear pela função de ligação, dada por:

$$(2.14) g(\mu_i) = X_i' \beta$$

- A variância da variável resposta pode ser expressa por uma função conhecida da média desta variável (2.15)  $V_i = f(\mu_i)/\phi$ ,  $\phi$  sendo o parâmetro de dispersão definido como na família exponencial

A estimativa de  $\beta$  é a solução da equação:

$$(2.16) U_k(\beta) = \sum_{i=1}^n D_i V_i^{-1} S_i = 0, \quad k = 1, \dots, p,$$

onde

$$(2.17) D_i = \frac{\partial \mu_i}{\partial \beta_k} \text{ e } S_i = (y_i - \mu_i).$$

Para utilizar estas equações em dados correlacionados foi então especificada uma matriz  $R_i(\alpha)$  que torna-se uma matriz de covariância para o  $i$ -ésimo grupo:

$$(2.18) V_i = A_i^{\frac{1}{2}} R_i(\alpha) A_i^{\frac{1}{2}} / \phi$$

onde  $A_i$  é uma matriz  $m_i \times m_i$  com  $f(\mu_i)$  como o elemento da diagonal principal e  $\phi$  é o parâmetro de escala para distribuição da família exponencial. Quando  $m_i = 1$ , ou

se houver independência, o estimador de EEG equivale ao de GLM. (AGRANONIK, 2017). O estimador de  $\alpha$  varia conforme a escolha da matriz  $R_i(\alpha)$ . Uma forma geral de estimativa é dada por:

$$(2.19) \hat{R}_{uv} = \sum_{i=1}^n (\hat{r}_{iu} \hat{r}_{iv}) / (N - p)$$

onde  $N = \sum_{i=1}^n T_i$  e  $\hat{r}_{it}$  é o resíduo de Pearson definido por:

$$(2.20) \hat{r}_{it} = \frac{y_{it} - \hat{\mu}_{it}}{\sqrt{V(\hat{\mu}_{it})}}$$

Dentre as possíveis matrizes, há a **estrutura independente**. Nesta, a matriz  $R_t(\alpha)$  é a identidade, o que equivale a assumir que não há correlação entre as observações de um mesmo indivíduo. Por exemplo, para um estudo com 6 observações por indivíduo tem-se:

$$R_t(\alpha) = I_6 \quad \rightarrow \quad \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

Outra opção é a matriz **permutável**, em que todas as correlações entre os tempos são consideradas iguais:

$$R_t(\alpha) = \begin{cases} 1 & \text{se } t = t' \\ \rho & \text{se } t \neq t' \end{cases} \quad \rightarrow \quad \begin{bmatrix} 1 & \rho & \rho & \rho & \rho & \rho \\ \rho & 1 & \rho & \rho & \rho & \rho \\ \rho & \rho & 1 & \rho & \rho & \rho \\ \rho & \rho & \rho & 1 & \rho & \rho \\ \rho & \rho & \rho & \rho & 1 & \rho \\ \rho & \rho & \rho & \rho & \rho & 1 \end{bmatrix}$$

Estrutura **m-dependente** considera que as correlações com defasagens maiores que  $m$  são nulas, e as correlações com mesma defasagem são iguais entre si. Por exemplo, uma estrutura 2-dependente tem a forma:

$$R_i(\alpha) = \begin{cases} 1 & \text{se } |t - t'| > 2 \\ \rho_{|t-t'|} & \text{se } |t - t'| \leq 2 \end{cases} \rightarrow \begin{bmatrix} 1 & \rho_1 & \rho_2 & \rho & \rho & \rho \\ \rho_1 & 1 & \rho_1 & \rho_2 & \rho & \rho \\ \rho_2 & \rho_1 & 1 & \rho_1 & \rho_2 & \rho \\ \rho & \rho_2 & \rho_1 & 1 & \rho_1 & \rho_2 \\ \rho & \rho & \rho_2 & \rho_1 & 1 & \rho_1 \\ \rho & \rho & \rho & \rho_2 & \rho_1 & 1 \end{bmatrix}$$

Outra estrutura é a **autorregressiva (AR-1)**. Nesta, as correlações defasadas de  $t$  tempos são consideradas como  $\rho^t$

$$R_i(\alpha) = \begin{cases} 1 & \text{se } t = t' \\ \rho^{|t-t'|} & \text{se } t \neq t' \end{cases} \rightarrow \begin{bmatrix} 1 & \rho^1 & \rho^2 & \rho^3 & \rho^4 & \rho^5 \\ \rho^1 & 1 & \rho^1 & \rho^2 & \rho^3 & \rho^4 \\ \rho^2 & \rho^1 & 1 & \rho^1 & \rho^2 & \rho^3 \\ \rho^3 & \rho^2 & \rho^1 & 1 & \rho^1 & \rho^2 \\ \rho^4 & \rho^3 & \rho^2 & \rho^1 & 1 & \rho^1 \\ \rho^5 & \rho^4 & \rho^3 & \rho^2 & \rho^1 & 1 \end{bmatrix}$$

E também há a opção **não-estruturada**. Neste caso todas as correlações são assumidas como diferentes umas das outras, mas isso implica em um grande número de parâmetros a serem estimados e faz dessa estrutura uma opção pouco utilizada, somente em casos extremos:

$$R_i(\alpha) = \begin{cases} 1 & \text{se } t = t' \\ \rho_{tt'} & \text{se } t \neq t' \end{cases} \rightarrow \begin{bmatrix} 1 & \rho_{12} & \rho_{13} & \rho_{14} & \rho_{15} & \rho_{16} \\ \rho_{12} & 1 & \rho_{23} & \rho_{24} & \rho_{25} & \rho_{26} \\ \rho_{13} & \rho_{23} & 1 & \rho_{34} & \rho_{35} & \rho_{36} \\ \rho_{14} & \rho_{24} & \rho_{34} & 1 & \rho_{45} & \rho_{46} \\ \rho_{15} & \rho_{25} & \rho_{35} & \rho_{45} & 1 & \rho_{56} \\ \rho_{16} & \rho_{26} & \rho_{36} & \rho_{46} & \rho_{56} & 1 \end{bmatrix}$$

As diferentes estruturas de correlação adotadas para a matriz  $R_i(\alpha)$  afetam pouco as estimativas dos parâmetros  $\beta$ , tendo efeito apenas sobre os respectivos erros padrões (o que influencia diretamente na avaliação da significância das variáveis). Uma maneira de decidir é analisar a matriz de correlações observada entre os tempos. Outro fator importante e que deve ser considerado é a parcimônia, ou seja, deve-se escolher a estrutura com menor número de parâmetros a serem estimados, sendo necessário também avaliar se esta pode se encaixar no caso em questão. No caso de a resposta ser categórica há a possibilidade de utilizar razão de chances para captar associação e entre observações.

Ainda, como a inclusão de uma matriz de trabalho tem por finalidade reduzir os erros-padrões das estimativas dos parâmetros, pode-se analisar estes erros-padrões obtidos conforme cada uma das estruturas para auxiliar na escolha da matriz a ser considerada. Outro critério informal é escolher a estrutura que propicie a menor soma de quadrados dos resíduos (pois indica um erro menor).

Um critério adicional que auxilia na escolha da estrutura de correlação para a seleção das variáveis é o *quasi-likelihood information criterion* (QIC). É uma modificação do critério tradicional AIC, que não pode ser utilizado em EEG por ser baseado na teoria da máxima verossimilhança. Já no QIC utiliza-se a quase-verossimilhança. Para ambos o menor valor indica melhor adequação do modelo (MENARIN,2016). Quando se utilizam as EEG no ajuste do modelo não é assumida nenhuma distribuição para a variável resposta e, portanto, não há uma função de verossimilhança. Com isso o uso do AIC na seleção do modelo fica inviável, e faz-se necessário outro critério. O QIC, baseado na quase-verossimilhança  $Q(\cdot)$ , é definido por (2.21)  $QIC(R) = -2Q(\hat{\beta}(R); I; D) + 2 \text{tr}(\hat{\Omega}_I \hat{V}_r)$  (PAN, 2001), onde:

- $R$  é a matriz de trabalho assumida;
- $\hat{\beta}(R)$  são as estimativas dos parâmetros utilizando a matriz  $R$ ;
- $I$  é a matriz de trabalho independente;
- $D$  representa os valores observados nos dados de cada animal, de forma que  $D = \{(Y_1, X_1), (Y_2, X_2), \dots, (Y_n, X_n)\}$ ;
- (2.22)  $\hat{\Omega}_I = -\frac{\partial^2 Q(\beta; I; D)}{\partial \beta \partial \beta'}$
- (2.23)  $\hat{V}_r$  é o estimador de  $\text{cov}(\hat{\beta})$ .

O uso do (2.24)  $QIC_u(R) = -2Q(\hat{\beta}(R); I; D) + 2p$  é sugerido como uma aproximação para o  $QIC(R)$ . O  $QIC_u(R)$  deve ser utilizado na seleção das variáveis, enquanto que o  $QIC(R)$  deve ser utilizado na escolha da matriz de trabalho

adequada. Caso o  $QIC(R)$  indique que a matriz de trabalho adequada aos dados seja a independente, o modelo recai em um MLG.

A estatística de teste a ser utilizada para testar a hipótese relativa à permanência ou não das covariáveis no modelo é a estatística de Wald, que é um teste baseado na distribuição assintótica normal de  $\hat{\beta}_i$ , e é uma generalização da estatística t de Student, dada por:

$$(2.25) W = \frac{\hat{\beta}_i - \beta_i}{\sqrt{\hat{V}[\hat{\beta}_i]}}$$

A hipótese testada por ela é

$$\begin{cases} H_0: \beta_i = 0 \\ H_a: \beta_i \neq 0. \end{cases}$$

O nível de significância adotado neste trabalho será de 5%. Logo, quando o p-valor relativo a uma covariável for inferior a esse nível, esta permanecerá no modelo.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO:

#### 3.1. BASE DE DADOS

Para o desenvolvimento deste estudo foi utilizada uma base de informação do pacote *geepack* do software R 2.14.1 (R DEVELOPMENT CORE TEAM, 2011). Nele constam informações de 111 pacientes ao longo de quatro visitas. As variáveis disponíveis são:

- Clínica (centro 1 e centro 2);
- Gênero (feminino e masculino);
- Idade (anos);
- Tratamento (placebo ou ativo);
- Estado inicial de saúde (bom ou ruim);
- Estado de saúde em cada uma das 4 visitas (bom ou ruim).

Para o gerenciamento do banco de dados foi utilizado o *software* Microsoft Excel® 2010 e o software R 2.14.1 (R DEVELOPMENT CORE TEAM, 2011).

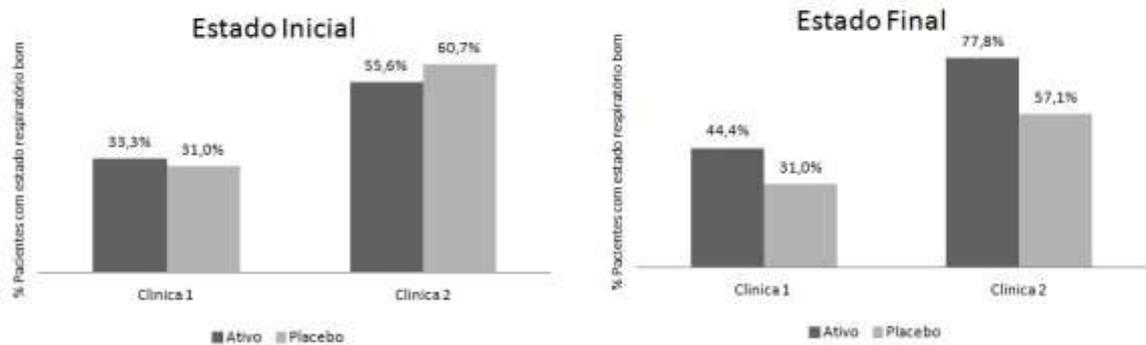
#### 3.2. ANÁLISE DESCRITIVA

##### 3.2.1. Informações iniciais

Foram observados 56 pacientes da clínica 1 e 55 da clínica 2. Ao avaliar as informações, tem-se que o estado inicial dos pacientes na clínica 1 é inferior ao da clínica 2 tanto para quem recebeu o medicamento ativo quanto para quem recebeu o placebo. O percentual de confiabilidade no caso deste estudo é de 45% (pacientes com estado respiratório bom), contra o inverso (taxa de falhas), no caso os 55% de pacientes com estado respiratório ruim. Dos pacientes que receberam placebo o percentual de confiabilidade inicial (antes do medicamento) foi de 46% e para os que receberam medicamento ativo 44%.

Após o experimento, tem-se que na clínica 1 o percentual de pacientes com estado respiratório bom em que foi aplicado o medicamento ativo teve aumento em 11,1p.p e na clínica 2 este mesmo aumento foi de 22,2p.p. Ao analisar-se o placebo, para a clínica 1 observa-se que não houve alteração e na clínica 2 houve uma queda de 3,6p.p, esta queda pode ter ocorrido devido ao fato de alguns pacientes terem adquirido o problema ao longo do experimento. Para ambas as clínicas o aumento foi mais significativo em pacientes com medicamento ativo, portanto há evidências de aumento da confiabilidade com o tratamento.

Figura 3.1 - Estado inicial e final dos pacientes com medicamentos ativo e placebo nas clínicas 1 e 2.



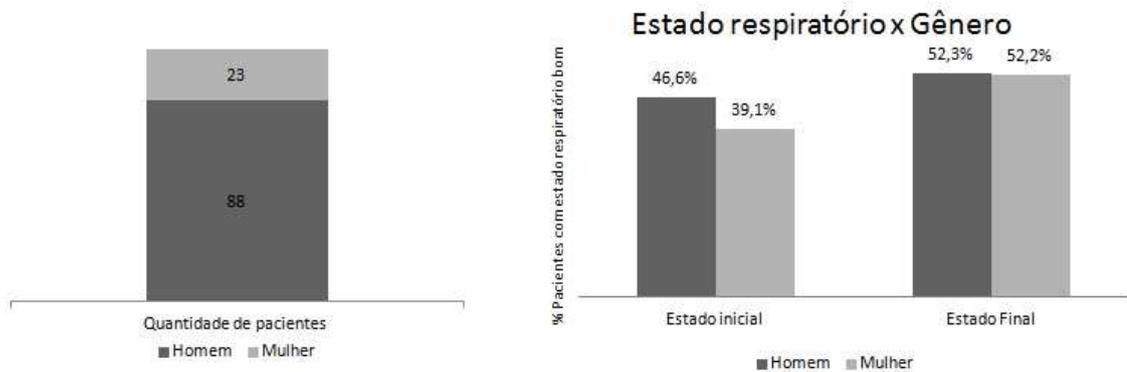
Fonte: Autoria própria

### 3.2.2. Gênero

Com relação ao gênero, 88 pacientes são homens e 23 são mulheres. Ao comparar-se o aumento de pontos percentuais do estado inicial para o final por gênero, tem-se que o aumento da confiabilidade foi maior para as mulheres, para estas o percentual de pacientes com estado respiratório bom aumentou em 13,1p.p. Este aumento pode ter ocorrido pelo fato de a confiabilidade inicial para o sexo feminino já ter sido inferior a dos homens, pois enquanto o percentual de mulheres com estado respiratório bom já no início era de 39,1% o de homens neste mesmo momento era de 46,6%. Também deve-se levar em consideração que o percentual de mulheres que recebeu o medicamento ativo é inferior ao de homens que receberam o mesmo medicamento. Vale também pontuar que o volume de amostra feminina é menor.

Estas hipóteses serão testadas posteriormente no modelo estatístico, em que serão avaliadas todas as variáveis em conjunto.

Figura 3.2 – Estado respiratório e quantidade de pacientes homens e mulheres.



Fonte: Autoria própria

Na Tabela 3.1, que mostra os volumes por gênero, pode-se observar que o percentual de homens que recebeu um medicamento ativo foi de 55% e o de mulheres foi de 26%, portanto fica complicado afirmar que o aumento do percentual da confiabilidade para mulheres ocorre devido ao medicamento.

Tabela 3.1 - Volumetria de homens e mulheres com medicamento ativo e placebo.

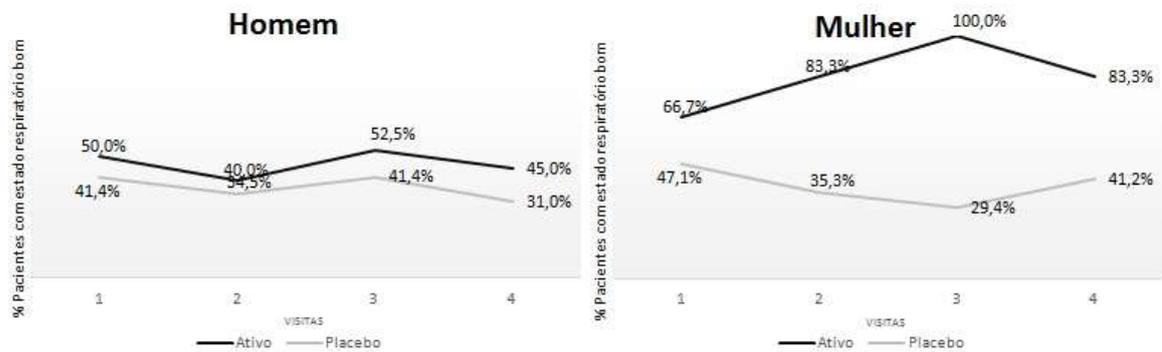
Gênero	Homem	Mulher	Homem(%)	Mulher(%)	Total
Ativo	48	6	55%	26%	54
Placebo	40	17	45%	74%	57
Total	88	23	100%	100%	111

Fonte: Autoria própria

Ao comparar homens e mulheres ao longo das visitas, conforme a Figura 3.3, nota-se que a confiabilidade para mulheres com medicamento ativo é muito superior àquelas em que o tratamento aplicado foi placebo, lembrando que o volume analisado é de seis pacientes. Com relação aos homens pode-se observar que

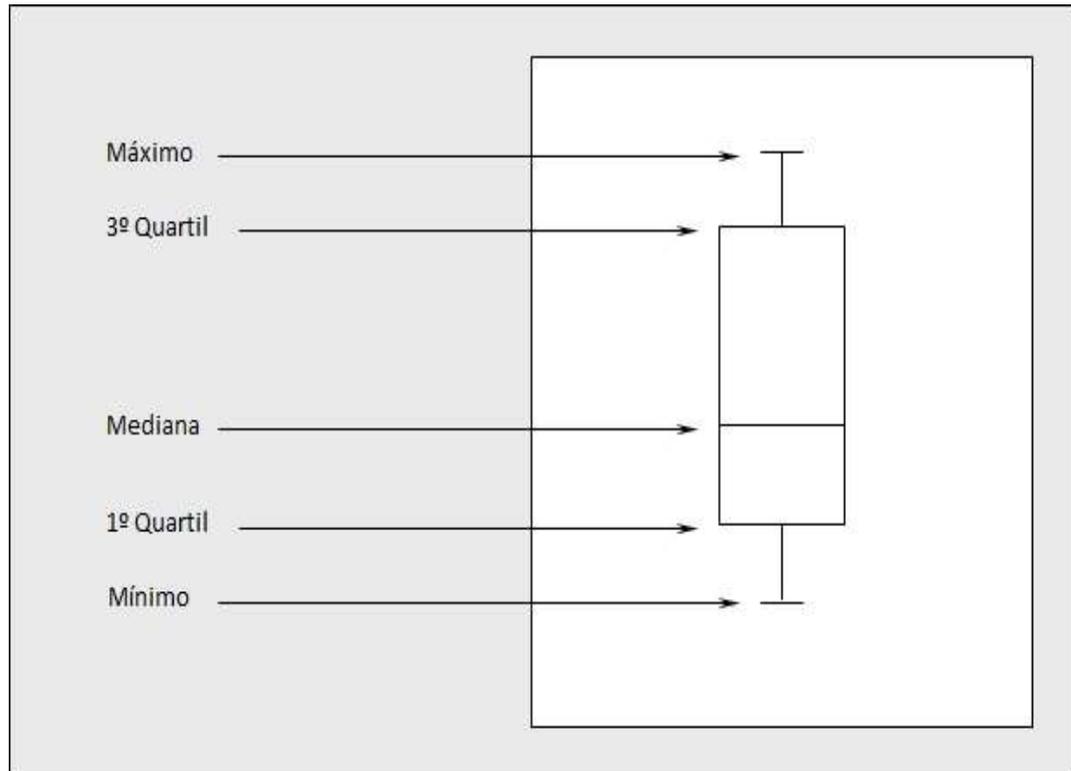
também o comparativo é válido, porém não na mesma proporção. Isto pode ter ocorrido devido ao volume de mulheres na amostra.

Figura 3.3 - Confiabilidade dos pacientes por gênero ao longo das visitas.



Fonte: Autoria própria

Uma maneira interessante de avaliar os dados na estatística é através do gráfico *boxplot*, que avalia os dados por quartil (a quarta parte dos dados). Neste tipo de gráfico, cuja forma é mostrada na Figura 3.4, a leitura é feita por quartil. O primeiro quartil vai do limite inferior até a parte inferior da caixa, o segundo quartil, ou mediana, é da parte inferior da caixa até a linha que corta a caixa, o terceiro quartil é da mediana até a parte superior da caixa e o quarto quartil é desta parte até o limite superior. Os valores fora dos limites superiores e inferiores são considerados discrepantes (*outliers*), representados por pontos.

Figura 3.4 – Gráfico *boxplot*.

Fonte: Autoria própria

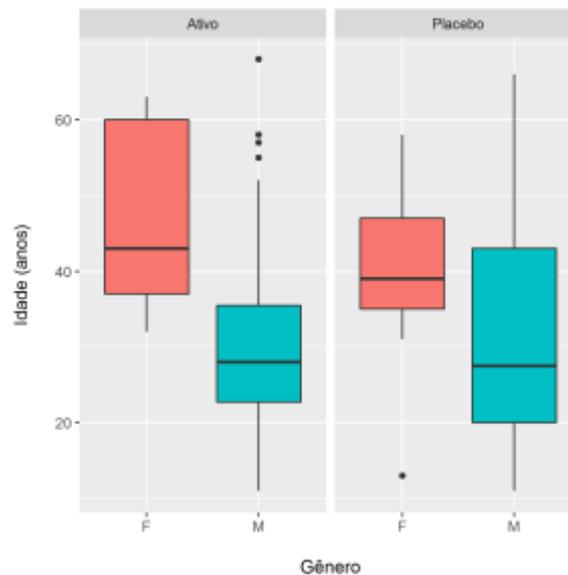
O cálculo dos limites é feito da seguinte forma:

Limite inferior:  $Q_1 - 1,5(Q_3 - Q_1)$

Limite superior:  $Q_3 + 1,5(Q_3 - Q_1)$

Na Figura 3.5 pode-se observar esta avaliação entre gênero e idade para as observações com medicamento ativo e placebo.

Figura 3.5 - Boxplot do gênero versus idade dos pacientes.



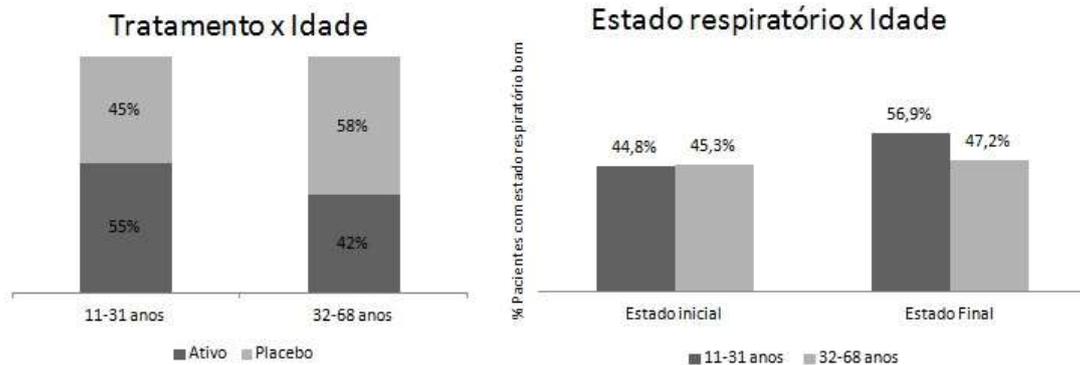
Fonte: Autoria própria

Observa-se que os homens possuem maior dispersão de idade do que as mulheres e também que são mais novos, isto vale ao observar-se os que foram medicados com placebo e também os que receberam medicamento ativo.

### 3.2.3. Idade

A idade dos pacientes está entre 11 e 68 anos, o primeiro quartil (quarta parte dos dados) vai de 11 a 23 anos, o segundo de 24 a 31, o terceiro de 32 a 43 e o quarto de 44 a 68 anos. Em média os indivíduos possuem 33 anos e a mediana é 31. Abaixo o primeiro gráfico foi avaliado dividindo a amostra em 2, ou seja na mediana, formou-se grupos então de 11 a 31 anos e 32 a 68 anos.

Figura 3.6 - Estado dos pacientes em relação à idade e ao medicamento.

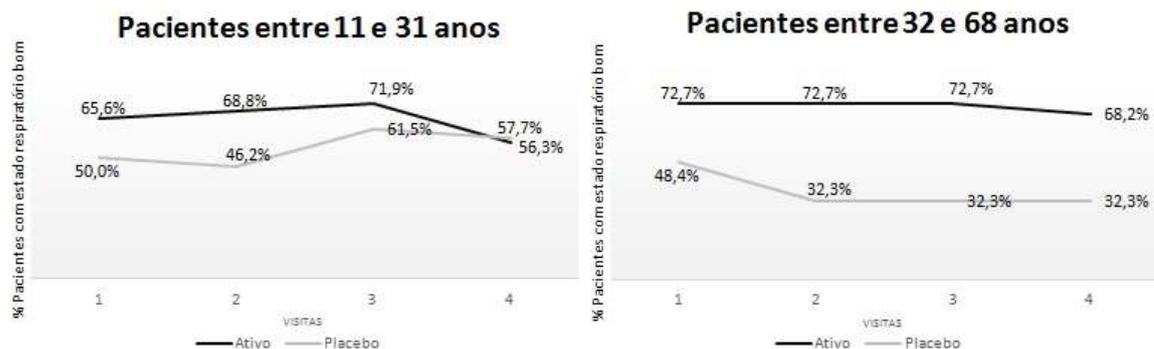


Fonte: Autoria própria

Pode-se observar que a maioria dos pacientes mais jovens (11 a 31 anos) recebeu o medicamento ativo (55%), já os mais velhos (32 a 68) mais da metade recebeu placebo (58%).

Ao analisar o estado inicial e o estado final destes pacientes separados pelas faixas de idade, pode-se verificar que há uma melhora significativa do quadro nos pacientes de menor idade, foram de 44,8% de pacientes com estado respiratório bom para 56,9%, o que representa um aumento de 12,1 p.p, para os de mais idade este aumento foi de 1,9p.p, porém, não se pode afirmar que o aumento da confiabilidade se deve a idade pois a faixa de maior aumento (mais jovens) também teve mais pacientes com tratamento ativo.

Figura 3.7 - Confiabilidade dos pacientes de 11 a 31 anos e de 32 a 68 ao longo das visitas.



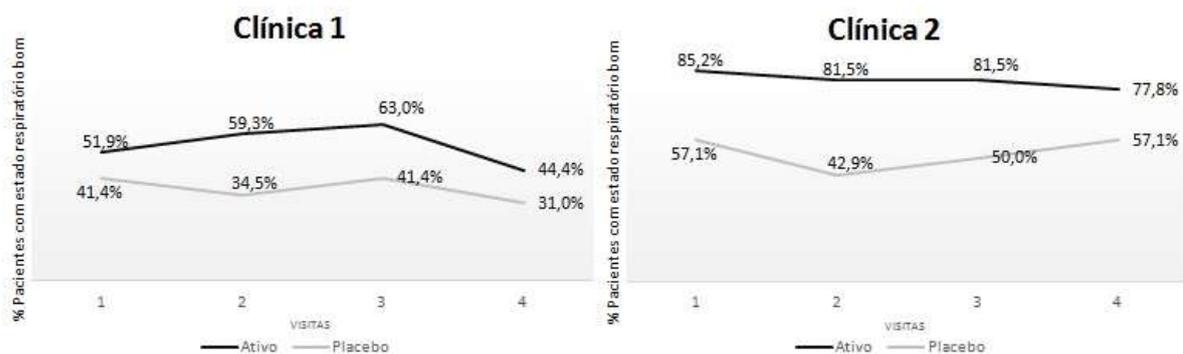
Fonte: Autoria própria

Observa-se que ao longo das quatro visitas os pacientes mais jovens (11 a 31 anos) possuem uma maior confiabilidade quando tratados com medicamento ativo e o mesmo pode-se observar com os pacientes mais velhos, porém com um delta superior.

### 3.2.4. Clínica

Ao avaliar-se as clínicas 1 e 2 pode-se perceber que a confiabilidade é maior na clínica 2. Em ambas as clínicas é evidente que o percentual de pacientes com estado respiratório bom é maior para os que receberam o medicamento ativo, esta evidência é maior na clínica 2. Isto pode ser consequência de um maior comprometimento dos profissionais desta clínica ou até mesmo de pacientes com melhor aceitação do medicamento, com estado saudável melhor.

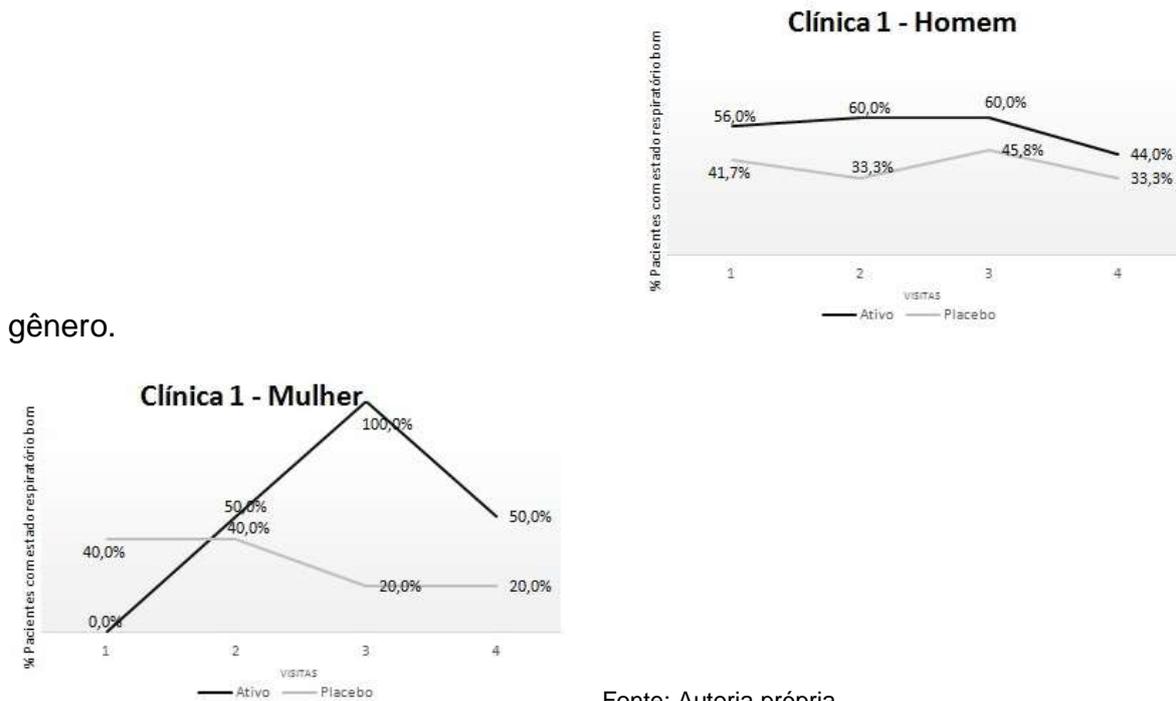
Figura 3.8 - Confiabilidade dos pacientes ao longo das visitas nas clínicas 1 e 2.



Fonte: Autoria própria

Na clínica 1 há 49 homens, sendo que para 25 foi dado o medicamento ativo e para 24 o placebo. Há sete mulheres nesta mesma clínica, sendo que para duas foi dado medicamento ativo e para cinco placebo. Percebe-se na Figura 3.9 que entre as mulheres que receberam medicamento ativo, a confiabilidade inicial era de 0% e na terceira visita passa a 100%. Isto se deve ao baixo volume para esta análise, sendo aconselhável, portanto, não tomar conclusões com relação as mulheres neste caso.

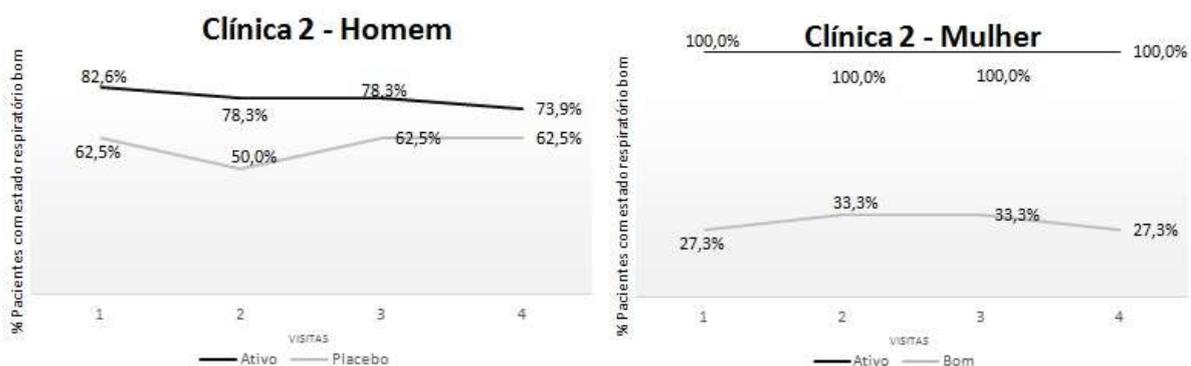
Figura 3.9 - Confiabilidade dos pacientes ao longo das visitas na clinica 1 por gênero.



Fonte: Autoria própria

Na clínica 2 a amostra é de 39 homens, sendo que 23 receberam o medicamento ativo e 16 o placebo. Do gênero feminino são 16, sendo que quatro receberam medicamento ativo e 12 placebo. No gráfico a seguir pode-se perceber que todas as mulheres que receberam o medicamento ativo não possuíam problemas respiratórios, ou seja, confiabilidade de 100%, vale lembrar que ainda 4 amostras podem interferir nesse percentual de confiabilidade.

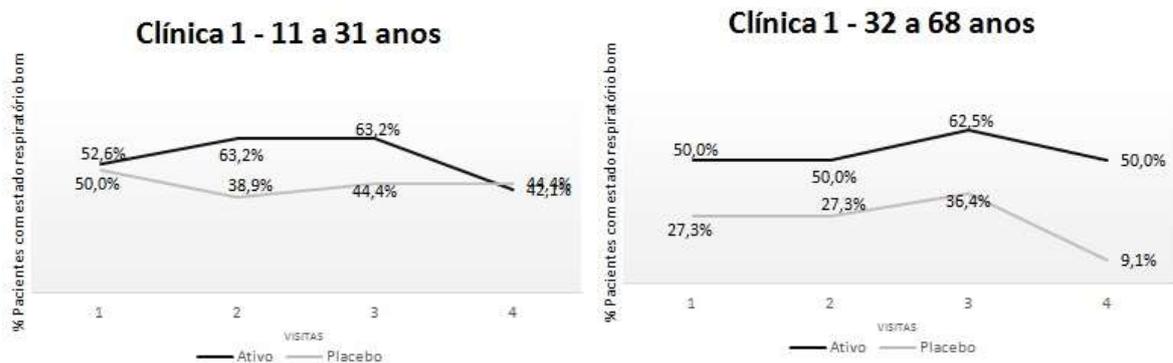
Figura 3.10 - Confiabilidade dos pacientes ao longo das visitas na clinica 2 por gênero.



Fonte: Autoria própria

Com relação a clínica 1, na avaliação por faixa etária, o volume de pacientes de 11 a 31 anos é de 37, sendo que 19 receberam o medicamento ativo e 18 placebo. Na faixa de 32 a 68 anos são 19 pacientes, sendo que oito receberam medicamento ativo e 11 placebo. Percebe-se que no geral para ambos o medicamento ativo aumenta a confiabilidade e não há uma faixa de idade que se destaque.

Figura 3.11 - Confiabilidade dos pacientes ao longo das visitas na clínica 1 por faixa de idade.

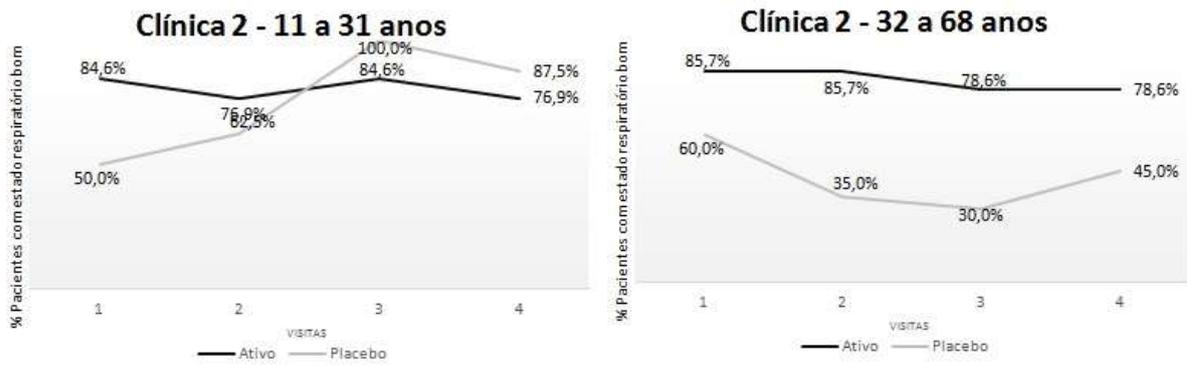


Fonte: Autoria própria

Para a clínica 2 tem-se 21 pacientes entre 11 e 31 anos, 13 receberam medicamento ativo e 8 placebo. Há 34 pacientes na faixa entre 32 e 68 anos, sendo que 14 receberam o medicamento ativo e 20 placebo.

Para esta clínica nota-se uma maior eficiência no aumento da confiabilidade com o medicamento nos pacientes da faixa maior de idade. Para aqueles de menor faixa em alguns momentos os medicados com placebo apresentam maior confiabilidade.

Figura 3.12 - Confiabilidade dos pacientes ao longo das visitas na clínica 2 por faixa de idade.



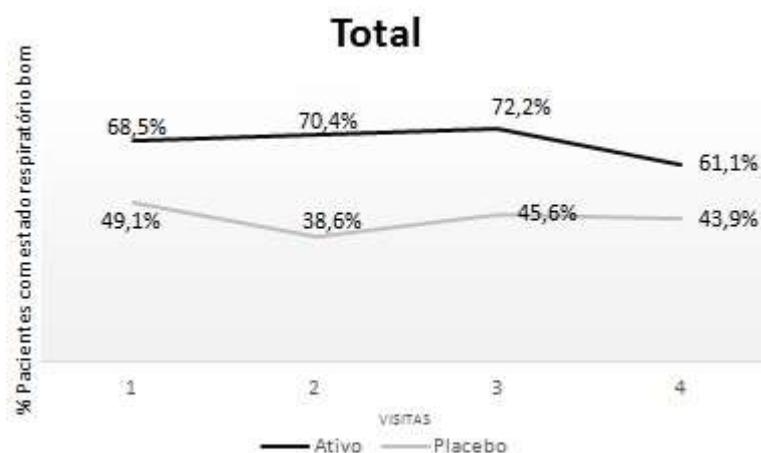
Fonte: Autoria própria

### 3.2.5. Tratamento

Do total dos 111 pacientes analisados, 54 receberam medicamento ativo e destes 27 estavam na clínica 1 e 27 na clínica 2. Dos 57 que receberam placebo, 29 estavam na clínica 1 e 28 na clínica 2.

Ao avaliar a confiabilidade ao longo das quatro visitas, pode-se observar que em todas elas o % de pacientes com estado respiratório bom é maior para quem recebeu o medicamento ativo do que para quem recebeu placebo.

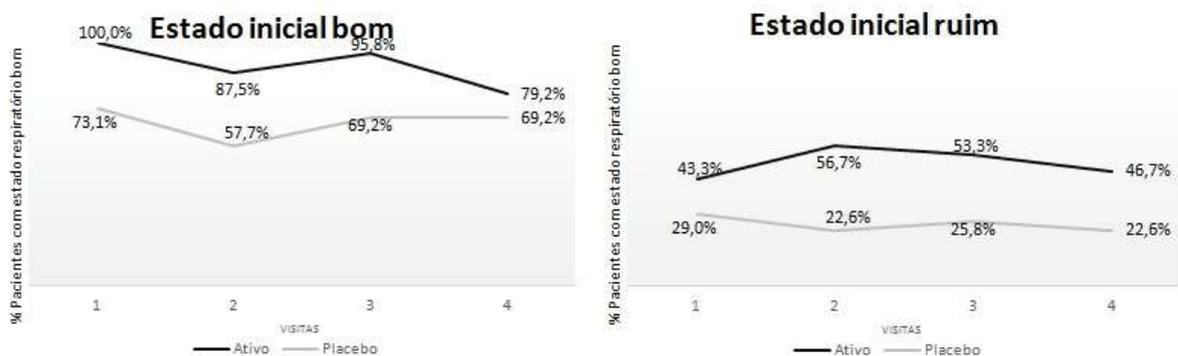
Figura 3.13 - Confiabilidade dos pacientes ao longo das visitas.



Fonte: Autoria própria

Esta informação tem sido afirmativa também no geral das avaliações feitas separadamente entre homens e mulheres, por faixa de idade e também entre as clínicas.

Figura 3.14 - Confiabilidade dos pacientes ao longo das visitas x estado inicial.



Fonte: Autoria própria

Percebe-se que a confiabilidade é maior para aqueles indivíduos que já estavam com estado inicial bom antes do experimento, isto tanto para placebo quanto para medicamento ativo e esta diferença é considerável ao comparar com aqueles que estavam com problemas respiratórios no início.

Tanto para aqueles que estavam com estado bom quanto para os que não estavam, o uso do medicamento trouxe um aumento da confiabilidade, o que mais uma vez indica que é eficiente.

Várias informações foram evidenciadas através das análises das variáveis isoladas ou entre algumas variáveis. Agora será selecionado o melhor modelo partindo de todas as possíveis variáveis influenciadoras e definindo as que melhor

expliquem o aumento da confiabilidade, ou seja, maior percentual de melhora da resposta doença respiratória.

### 3.3. Seleção do modelo

Após a explanação das variáveis disponíveis no estudo através da análise descritiva, têm-se alguns indícios do que contribui para o aumento da confiabilidade. Agora se faz uma avaliação mais profunda com todas as variáveis juntas em um modelo explicativo cuja resposta é estado respiratório bom.

Vários modelos podem ser propostos para este estudo, através de testes deve-se procurar o que mais explica a variável resposta. Para avaliação de quais modelos melhor se encaixam inicialmente foi avaliado um modelo completo (com todas as variáveis) e testado a retirada de variável por variável para assim avaliar o efeito de exclusão destas variáveis. A seguir estão os modelos avaliados:

Tabela 3.2: Modelos de teste.

<b>Modelo</b>	<b>Preditor Linear</b>
1	Estado inicial + Tratamento + Gênero + Idade + Centro + Visita
2	Estado inicial + Tratamento + Gênero + Idade + Centro
3	Estado inicial + Tratamento + Gênero + Idade + Visita
4	Estado inicial + Tratamento + Gênero + Centro + Visita
5	Estado inicial + Tratamento + Idade + Centro + Visita
6	Estado inicial + Gênero + Idade + Centro + Visita
7	Tratamento + Gênero + Idade + Centro + Visita
8	Estado inicial + Tratamento + Idade + Centro
9	Estado inicial + Tratamento + Idade + Visita
10	Estado inicial + Tratamento + Centro + Visita
11	Estado inicial + Idade + Centro + Visita

---

12	Tratamento + Idade + Centro + Visita
13	Estado inicial + Tratamento + Idade
14	Estado inicial + Tratamento + Centro
15	Estado inicial + Idade + Centro
16	Tratamento + Idade + Centro
17	Estado inicial + Tratamento + Idade + Centro + Idade <sup>2</sup>
18	Estado inicial + Tratamento + Idade + Idade <sup>2</sup>

---

Fonte: Autoria própria

O modelo 1 é aquele já mencionado composto de todas as variáveis, depois então estão outros modelos candidatos e que serão testados. O teste feito no *software* chama-se Teste Wald e deve ser interpretado da seguinte forma: traz-se os dois modelos a serem testados, por exemplo, Modelo 1 x Modelo 2:

$$(3.1) \text{ Modelo 1} = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \beta_4 x_4 + \beta_5 x_5 + \beta_6 x_6$$

$$(3.2) \text{ Modelo 2} = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \beta_4 x_4 + \beta_5 x_5$$

$x_1$  = Estado Inicial

$x_2$  = Tratamento

$x_3$  = Gênero

$x_4$  = Idade

$x_5$  = Centro

$x_6$  = Visita

Pode-se perceber que a diferença entre os modelos é que no modelo 2 há uma variável a menos (visita), é esta a variável a ser testada em questão, o teste resulta se o  $\beta_6$  é significativo ou não. Aqui se colocou 5% de significância para o resultado do teste, então se o p-valor for inferior a 0,05 a variável deve permanecer no modelo, pois  $\beta_6 \neq 0$ . O resultado do teste deste exemplo foi de 0,31, o que é superior a 0,05 e portanto a variável visita deve ser descartada. Vale também resaltar que a variável visita aqui foi descartada no comparativo de um modelo com

todas as variáveis, se alguma outra variável for retirada do modelo, a variável visita pode ser avaliada novamente pois os betas são recalculados.

A primeira avaliação dos modelos então é feita a seguir retirando uma variável por vez:

Tabela3.3: Modelos testados.

<b>Comparação</b>	<b>p-valor</b>	<b>Escolha</b>
Modelo 1 x Modelo 2	0.31	Modelo 2
Modelo 1 x Modelo 3	0.035	Modelo 1
Modelo 1 x Modelo 4	0.2	Modelo 4
Modelo 1 x Modelo 5	0.8	Modelo 5
Modelo 1 x Modelo 6	0.0008	Modelo 1
Modelo 1 x Modelo 7	0	Modelo 1

Fonte: Autoria própria

Pode-se perceber inicialmente que as variáveis centro testada no modelo 3, tratamento testado no modelo 6 e estado inicial testado no modelo 7 mostraram-se significativas no comparativo com o modelo com todas as variáveis. A variável gênero testada no modelo 5 possui pouca influência. Apesar de as variáveis visita, testada no modelo 2 e idade testada no modelo 4 também terem-se mostrado não significativas optou-se por testá-las novamente. Então, a seguir foi testado a ausência das demais variáveis no Modelo 5 (sem a variável gênero).

Tabela 3.4: Modelos testados sem a variável gênero.

<b>Comparação</b>	<b>p-valor</b>	<b>Escolha</b>
Modelo 5 x Modelo 8	0.3	Modelo 8
Modelo 5 x Modelo 9	0.026	Modelo 5
Modelo 5 x Modelo 10	0.19	Modelo 10
Modelo 5 x Modelo 11	0	Modelo 5

Modelo 5 x Modelo 12	0	Modelo 5
----------------------	---	----------

Fonte: Autoria própria

Pode-se perceber que as mesmas variáveis testadas anteriormente mostram-se significativas com o novo modelo de referencia (sem a variável gênero). Agora optou-se pela retirada da variável visita do modelo e seguem-se os testes novamente agora sem as variáveis gênero e visita:

Tabela 3.5: Modelos testados sem as variáveis gênero e visita.

<b>Comparação</b>	<b>p-valor</b>	<b>Escolha</b>
Modelo 8 x Modelo 13	0.028	Modelo 8
Modelo 8 x Modelo 14	0.17	Modelo 14
Modelo 8 x Modelo 15	0.00034	Modelo 8
Modelo 8 x Modelo 16	0	Modelo 8
Modelo 8 x Modelo 17	0.0021	Modelo 8

Fonte: Autoria própria

As variáveis tratamento, estado inicial e clínica sempre se mantiveram significativas, já a variável idade mostrou-se significativa apenas ao adicionar o termo quadrático ( $Idade^2$ ) representado pelo modelo 17. Agora vale testar o modelo 17 sem a variável clínica:

Tabela 3.6: Modelos testados com termo quadrático.

<b>Comparação</b>	<b>p-valor</b>	<b>Escolha</b>
Modelo 17 x Modelo 18	0.06	Modelo 17

Fonte: Autoria própria

Para a avaliação entre os modelos 17 e 18, o p-valor foi de 0.06, como o nível de significância utilizado no estudo é de 5%, a variável clínica já seria retirada do modelo, porém, ambos os modelos ainda serão avaliados para melhor explicação.

A matriz  $R$  utilizada nos testes foi a matriz independente. Ao testar com as demais matrizes o erro resultante foi o mesmo, portanto decidiu-se continuar com a matriz de estrutura independente, pois esta não necessita de mais parâmetros.

Depois de encontrar as matrizes, têm-se os betas e a estrutura dos modelos, que são os seguintes:

$$(3.4) \text{ Modelo 17} = 2.76630 + 1.84894x_1 + 0.66826x_2 - 1.16330x_3 - 0.17473x_4 + 0.00218x_5$$

$$(3.5) \text{ Modelo 18} = 2.91490 + 1.99805x_1 - 1.14961x_2 - 0.17518x_3 + 0.00228x_4$$

$x_1$  = Estado Inicial

$x_2$  = Tratamento

$x_3$  = Idade

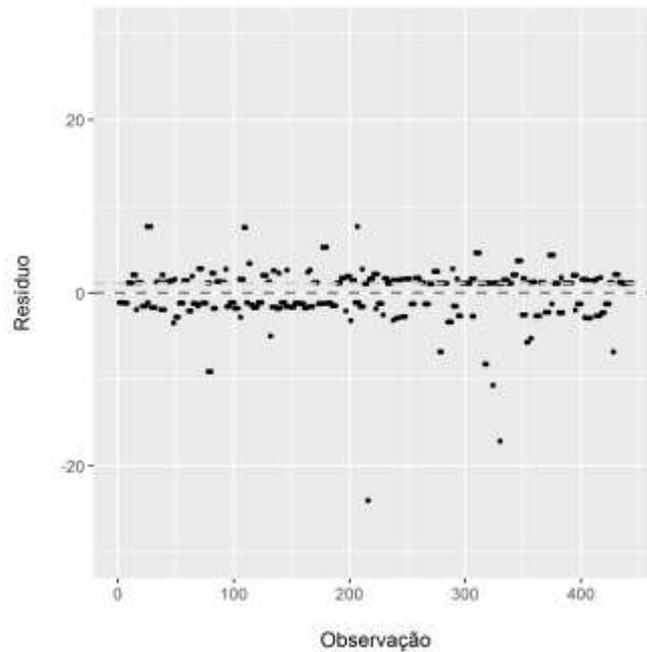
$x_4$  = Idade<sup>2</sup>

$x_5$  = Centro

O gráfico a seguir mostra os resíduos do modelo, quanto mais próximo de zero, menor é o erro do modelo, então, ao avaliar este gráfico, deve-se sempre desejar que os pontos de observações tendam a estar em torno de zero.

Para o modelo 17, o gráfico de resíduos é o seguinte:

Figura 3.15 - Gráfico de resíduos com variável centro.

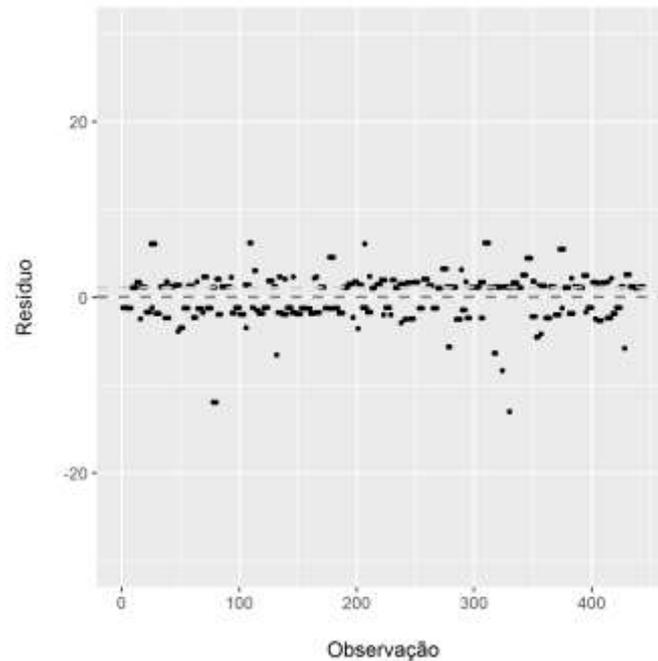


Fonte: Autoria própria

Pode-se perceber que há alguns pontos que se afastam do erro próximo a linha do zero, há principalmente um ponto mais abaixo do gráfico que se destaca. O indicado neste caso ao optar-se pela escolha deste modelo é de retirar esta observação para que o modelo seja novamente ajustado e os valores dos betas recalculados.

Agora avalia-se o modelo 18 que também está como possível candidato. O gráfico de resíduos é representado a seguir.

Figura 3.16 - Gráfico de resíduos sem variável centro.



Fonte: Autoria própria

Observa-se que no modelo 17 (com a variável centro) há *outliers*, enquanto no modelo 18 pode-se perceber que as observações não chegam ao mesmo nível de discrepância.

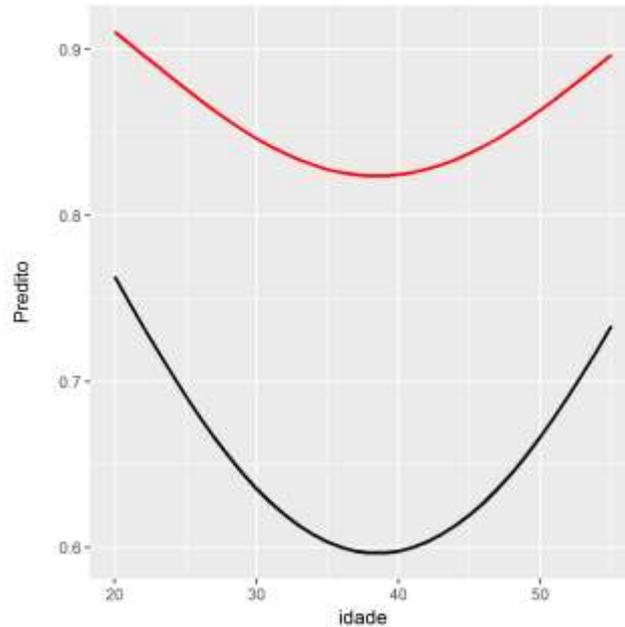
Considera-se o modelo 18 então como o escolhido. Agora se pode prever a probabilidade das observações nas idades dos pacientes. Como há uma variação de idades nos perfis, foi fixada a variável estado inicial como bom e observa-se a idade de 20 a 55 anos para ser a mesma faixa de observação para tratamento ativo e placebo.

Pode-se notar no gráfico a seguir que as observações com medicamento ativo possuem maior confiabilidade do que aquelas com o placebo. Para estas observações, como o estado inicial era bom, alguns pacientes com determinada idade podem ter passado a ter a doença no decorrer das visitas.

Ao avaliar o gráfico na prática não faz sentido pelo fato de apresentar uma parábola, ou seja, mostra que pacientes mais jovens possuem uma confiabilidade maior e depois diminui, porém cresce novamente pelos 40 anos de idade. Isto se

deve provavelmente ao fato de haver um termo quadrático explicando a variável resposta.

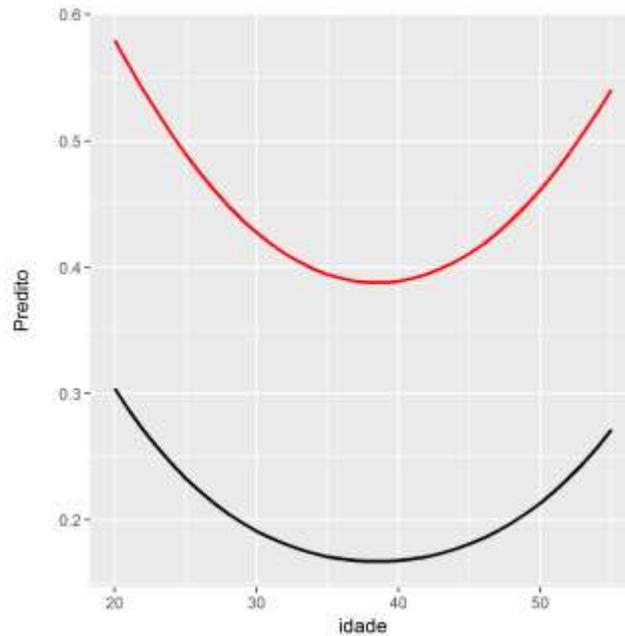
Figura 3.17 - Gráfico de predito x idade para estado inicial bom.



Fonte: Autoria própria

A seguir o gráfico com a mesma faixa de idade, porém com estado inicial ruim. Também nota-se o comportamento de parábola para estas observações, tanto para os que receberam medicamento ativo quanto placebo.

Figura 3.18 - Gráfico de predito x idade para estado inicial ruim.



Fonte: Autoria própria

Após esta evidência, descartam-se os modelos 17 e 18 e analisam-se os modelos anteriores. O modelo 14 foi o anteriormente sugerido:

$$(3.6) \text{ Modelo 14} = -0.245 + 1.896x_1 - 1.177x_2 + 0.632x_3$$

$x_1$  = Estado Inicial

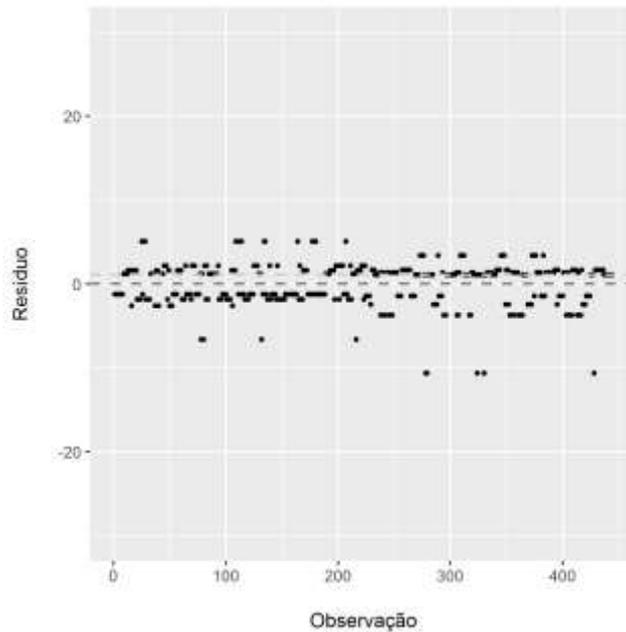
$x_2$  = Tratamento

$x_3$  = Centro

Novamente faz-se o gráfico de resíduos, pois devido à mudança de modelo e consequentemente de parâmetros (betas), os erros também serão diferentes. O gráfico a seguir mostra os resíduos do modelo 14.

Pode-se perceber que a média dos erros está em torno de zero e que não há nenhum ponto muito distante dessa média, o que indica que o modelo está bem ajustado.

Figura 3.19 - Gráfico de resíduos do modelo escolhido.



Fonte: Autoria própria

Após serem aplicados os valores dos betas, tem-se que a probabilidade de sucesso é a seguinte:

$$(3.7) \pi(x) = \frac{\exp(-0.245 + 1.896x_1 - 1.177x_2 + 0.632x_3)}{1 + \exp(-0.245 + 1.896x_1 - 1.177x_2 + 0.632x_3)}$$

Ao avaliar, por exemplo, a probabilidade de sucesso (estado respiratório bom) das observações no estado inicial bom ( $x_1 = 1$ ), com tratamento ativo ( $x_2 = 0$ ), no centro 1 ( $x_3 = 0$ ), tem-se a seguinte equação:

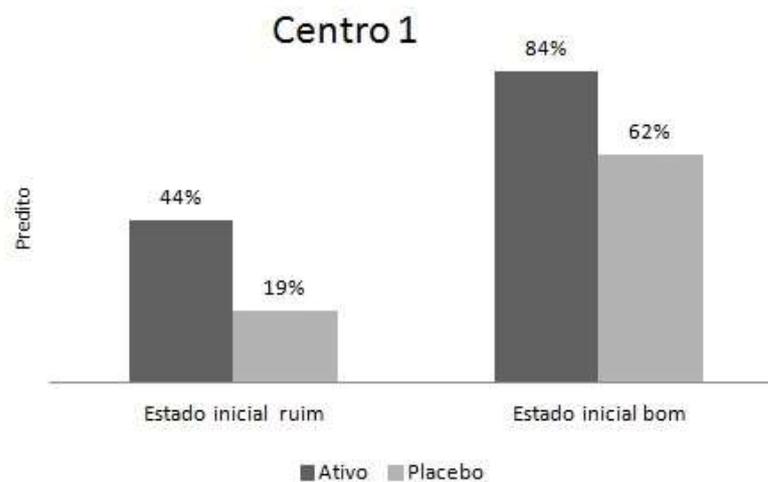
$$(3.8) \pi(x) = \frac{\exp(-0.245 + 1.896)}{1 + \exp(-0.245 + 1.896)}$$

Este resultado corresponde a 84%, então é esta a confiabilidade para o grupo analisado. Ao aplicar as condições para estado inicial bom ( $x_1 = 1$ ), com tratamento placebo ( $x_2 = 1$ ), no centro 1 ( $x_3 = 0$ ), ou seja, nas mesmas condições anteriores somente com a alteração do medicamento, tem-se que 62%. Isso evidencia a relevância do medicamento para a resposta de sucesso, ou seja, para a maior confiabilidade.

Ao avaliar a probabilidade de sucesso das observações no estado inicial bom ( $x_1 = 1$ ), com tratamento ativo ( $x_2 = 0$ ), no centro 2 ( $x_3 = 1$ ), tem-se 91% de confiabilidade e no estado inicial bom ( $x_1 = 1$ ), com tratamento placebo ( $x_2 = 1$ ), no centro 2 ( $x_3 = 1$ ), ou seja, com alteração somente de medicamento tem-se resposta de 75%. Pode-se então perceber que para o centro 2 também a confiabilidade é maior para as observações com medicamento ativo, também nota-se que a confiabilidade no centro 2 foi maior do que a no centro 1, isto pode ocorrer devido a estrutura local, comprometimento dos profissionais e até características dos pacientes que frequentam este centro.

Agora, avaliam-se os pacientes mais críticos, aqueles que já estavam com estado ruim inicialmente, então  $x_1 = 0$ . Ao avaliar as observações com tratamento ativo ( $x_2 = 1$ ), no centro 1 ( $x_3 = 0$ ), tem-se confiabilidade de 44% e com tratamento placebo ( $x_2 = 0$ ) neste mesmo centro, a probabilidade de sucesso é de 19%. No centro 2 ( $x_3 = 1$ ), a confiabilidade no tratamento ativo foi de 60% e com placebo 31%.

Figura 3.20 - Avaliação do predito no centro 1.

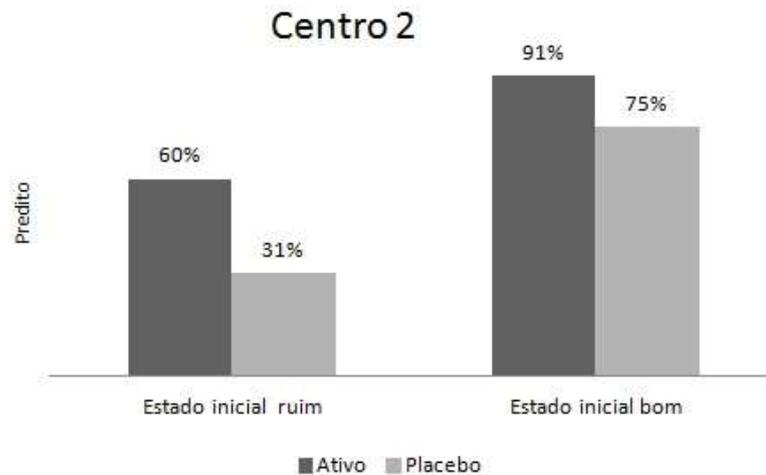


Fonte: Autoria própria

O gráfico acima indica as confiabilidades resultantes do modelo já descritas, pode-se avaliar que o medicamento ativo fez efeito tanto para as observações em que desde o início o estado era ruim quanto para aquelas que eram bom. Percebe-se também que a confiabilidade no geral é inferior para aquelas observações com

estado inicial ruim, esta informação também faz sentido, pois dado que a observação já possuía problema respiratório inicialmente a chance de permanecer é muito superior à aqueles que estavam saudáveis.

Figura 3.21 - Avaliação do predito no centro 2.



Fonte: Autoria própria

Com o gráfico do centro 2 pode-se chegar as mesmas conclusões já avaliadas no centro 1, vale também destacar que a confiabilidade é maior no centro 2 do que no centro 1 tanto analisando o estado inicial quanto o medicamento.

O modelo ajustado proporciona várias comparações por meio dos parâmetros estimados, sendo de grande valia o uso de razões de chances para comparar os diferentes níveis das variáveis selecionadas, auxiliando inclusive a evidenciar as interpretações feitas anteriormente. Com a fórmula abaixo pode-se substituir os betas e assim encontrar as razões de chance.

$$(3.9) \psi = \frac{\frac{\pi(x+1)}{1-\pi(x+1)}}{\frac{\pi(x)}{1-\pi(x)}} = \frac{e^{\beta_0}(e^{\beta_1})^{x+1}}{e^{\beta_0}(e^{\beta_1})^x} = e^{\beta_1}$$

Para o estado inicial tem-se que  $\beta_1 = 1,896$ , portanto a razão de chances corresponde a  $e^{1,896}=6,6$ , ou seja, a chance da observação com estado inicial bom ter uma resposta de sucesso é quase sete vezes a chance da observação em que o estado inicial da observação era ruim.

Agora ao avaliar o tratamento, tem-se que  $\beta_2 = -1,177$ , então a razão de chances é de  $e^{-1.177} = 0,31$ . Não se pode esquecer que no caso do tratamento o  $x_2 = 1$  representa o placebo, então a interpretação desta chance é de que a repostagem de sucesso das observações que receberam placebo é de 0,3 a chance daqueles que receberam medicamento ativo, ao fazer o caminho inverso,  $1/e^{-1.177} = 3,22$  tem-se que a chance das observações que receberam o medicamento ativo é três vezes àqueles que receberam placebo. Para a clínica tem-se que  $\beta_3 = 0,632$  e, portanto  $e^{-1.177} = 1,88$ , o que quer dizer que a chance de sucesso na clínica 2 é aproximadamente duas vezes a chance da clínica 1.

Tabela 3.7: Confiabilidade do modelo.

<b>Combinação</b>	<b>Confiabilidade</b>
Clínica 2 + estado inicial bom + ativo	91%
Clínica 1 + estado inicial bom + ativo	84%
Clínica 2 + estado inicial bom + placebo	75%
Clínica 1 + estado inicial bom + placebo	62%
Clínica 2 + estado inicial ruim + ativo	60%
Clínica 1 + estado inicial ruim + ativo	44%
Clínica 2 + estado inicial ruim + placebo	31%
Clínica 1 + estado inicial ruim + placebo	19%

Fonte: Autoria própria

Sabe-se que a confiabilidade inicial dos dados era de 45%, para o aumento da confiabilidade deve se avaliar as confiabilidades possíveis com as variáveis influenciadoras e buscar a maior.

Tem-se que para a clínica 2, medicamento ativo e estado respiratório inicial bom a confiabilidade passa a ser 91%, ou seja, passa a ser cerca de 50% a mais do que a avaliada inicialmente. Também com estado inicial bom e tratamento ativo, porém na clínica 1 a confiabilidade foi de 84%, o que representa um aumento de aproximadamente 86% da confiabilidade inicial.

Após estas confiabilidades em ordem decrescente está estado inicial bom e placebo nas clinicas 2 e 1 respectivamente. Com esta informação pode-se perceber que pelo fato de o paciente estar com estado inicial bom talvez em 4 observações ele não teria adquirido o problema e por isso o placebo entrou neste caso.

Já para aqueles que já estavam com um estado inicial ruim o as confiabilidades com medicamento ativo foram maiores, o que evidenciou a importância do medicamento para o aumento da confiabilidade.

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O objetivo deste trabalho é explanar o campo da engenharia da confiabilidade da forma quantitativa, com avaliação do número de falhas, probabilidade e taxas de falhas com enfoque na estatística.

Desejou-se mostrar aplicação da engenharia da confiabilidade em outros campos, explanar a técnica de análise longitudinal, em que se têm observações ao longo do tempo. No caso estudado foram avaliados indivíduos com resposta a falha humana: estado respiratório bom/ruim, e, fazendo um paralelo com a engenharia, considerou-se cada indivíduo como uma máquina, com alguma resposta de falha técnica.

Também foi esplanada a análise descritiva dos dados, informações que muitas vezes podem trazer já bastantes evidências e que muitas vezes pode não se ter avaliado.

Para a construção do modelo foi utilizada a técnica estatística de EEG dado que as observações ocorriam ao longo do tempo e, apesar de os indivíduos serem independentes a repetição das observações, são correlacionadas. Foram testados vários modelos até encontrar aquele que explique melhor os dados. Também foram identificadas as variáveis que mais influenciaram no aumento da confiabilidade.

A metodologia apresentada permite tanto a avaliação da quantia de pacientes em determinados grupos, quanto a identificação de possíveis fatores que influenciam a ocorrência da doença. Através da modelagem dos dados, pôde-se fazer o teste estatístico a fim de buscar as variáveis que aumentam/reduzem o percentual de pacientes com a doença respiratória no decorrer das visitas. Além disto, o teste identifica as variáveis que devem permanecer no modelo final, possibilitando ao profissional de saúde a tomada de decisão com maior confiabilidade.

## 5. BIBLIOGRAFIA

GUIMARÃES, L.S.P. **Uso do Modelo de Equações de Estimções Generalizadas na análise de dados longitudinais**. Porto Alegre, 2013. Disponível em: < <http://seer.ufrgs.br/>>. Acesso em: 20 jan. 2017.

AGRANONIK, Marilyn. **Equações de estimções generalizadas (GEE). Aplicação em estudo sobre mortalidade neonatal em gemelares de Porto Alegre, RS (1995-2007)**. Porto Alegre, 2009. Disponível em <http://www.lume.ufrgs.br/>. Acesso em 20 jan. 2017.

MENARIN, Vinicius. **Modelos estatísticos para dados politômicos nominais em estudos longitudinais com uma aplicação à área agrônômica**. Piracicaba,2016. Disponível em < <http://www.teses.usp.br>>. Acesso em 20 nov de 216. Tese defendida em 2016.

Support Minitab. Disponível em : <<http://support.minitab.com/pt-br/minitab/17/topic-library/modeling-statistics/reliability/distributions-in-reliability-analysis/hazard-functions/>>. Acesso em 20 jan de 2017.