

**DELINEAMENTOS ÓTIMOS PARA MODELOS NÃO-LINEARES:
EFEITOS FIXOS E EFEITOS ALEATÓRIOS**

Ronaldo Rouvher Guedes Silva

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” para a obtenção do título de Mestre em Biometria.

BOTUCATU
São Paulo - Brasil
Dezembro – 2012

**DELINEAMENTOS ÓTIMOS PARA MODELOS NÃO-LINEARES:
EFEITOS FIXOS E EFEITOS ALEATÓRIOS**

Ronaldo Rouvher Guedes Silva

Orientadora: **Profa. Dra. Luzia Aparecida Trinca**

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” para a obtenção do título de Mestre em Biometria.

BOTUCATU
São Paulo - Brasil
Dezembro – 2012

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO DE AQUIS. E TRATAMENTO DA INFORMAÇÃO

DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: **ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE**

Silva, Ronaldo Rouvher Guedes.

Delineamentos ótimos para modelos não-lineares : efeitos fixos e efeitos aleatórios / Ronaldo Rouvher Guedes Silva. - Botucatu : [s.n.], 2012

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências de Botucatu

Orientador: Luzia Aparecida Trinca

Capes: 10202072

1. Biometria. 2. Farmacocinética. 3. Modelos não lineares (Estatística).
4. Teoria bayesiana de decisão estatística.

Palavras-chave: Critério pseudo-bayesiano; Delineamento d-ótimo; Efeitos mistos; Modelo não-linear.

AOS MEUS PAIS M.L.S. E N.G.S.

Agradecimentos

Sou muito grato a minha orientadora Luzia Aparecida Trinca pelos ensinamentos e orientações. Ao longo do tempo dedicado a este mestrado e durante a realização deste trabalho muitas foram as horas em que trabalhamos juntos.

Da minha família tenho recebido todo amor e carinho que sempre aquecem meu coração.

Muito obrigado a Cíntia, Bettina, Farid e Thiago, colegas de mestrado e amigos, pelos momentos acadêmicos e pessoais que fizeram do nosso ambiente de trabalho e de nossa morada em Botucatu algo mais produtivo e agradável.

Agradeço aos professores Rogério, Paulo, Padovani, Miriam e Fernando do Departamento de Bioestatística pelos aconselhamentos e ensinamentos.

Agradeço pelo encorajamento e apoio que tenho recebido de Julia Näckel e Tahir Omer para a conclusão deste trabalho e aos mesmos sou grato por todo suporte que tenho recebido para a continuação de minha caminhada após este mestrado.

Durante a realização deste trabalho obtive suporte financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) o que foi primordial. Sou muito grato por este suporte.

Sumário

	Página
LISTA DE FIGURAS	vii
LISTA DE TABELAS	viii
RESUMO	x
SUMMARY	xii
1 INTRODUÇÃO	1
2 DELINEAMENTOS ÓTIMOS PARA MODELOS NÃO-LINEARES	5
2.1 Modelo não-linear de efeitos fixos	5
2.2 Modelo não-linear de efeitos mistos	11
2.3 Quadratura múltipla e algoritmo adaptativo	13
3 EXPERIMENTAÇÃO EM FARMACOCINÉTICA	21
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	25
4.1 Modelo não-linear de efeitos fixos	25
4.1.1 Modelo de decaimento exponencial	25
4.1.2 Modelo monocompartimental com três parâmetros	30
4.2 Modelo não-linear de efeitos mistos	35
4.2.1 Modelo monocompartimental com 3 parâmetros	35

5 CONCLUSÕES	42
5.1 Modelo não-linear de efeitos fixos	42
5.1.1 Modelo de decaimento exponencial	42
5.1.2 Modelo monocompartimental com três parâmetros	43
5.2 Modelo não-linear de efeitos mistos - Modelo monocompartimental . . .	43
ANEXOS	45
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	53

Lista de Figuras

Página

1	Perfil de um fármaco administrado de forma extravascular descrito pelo modelo monocompartimental caracterizado pelas fases de absorção, pós-absorção e eliminação.	22
2	Concentração ($\mu g/L$) de Verapamil no sangue para 8 indivíduos após administração oral de 80mg (Rowland & Tozer, 1995).	24
3	Concentração de teofilina em função do tempo para um dos cavalos do experimento de Button (1979).	31
4	Função de distribuição acumulada empírica da eficiência relativa para os novos delineamentos com respeito ao delineamentos de Button (1979). . .	34
5	Função de distribuição acumulada empírica da eficiência relativa para os novos delineamentos com respeito ao delineamentos de Atkinson et al. (1993).	34
6	Função de distribuição acumulada empírica da eficiência relativa para os novos delineamentos com respeito ao delineamentos de Gotwalt et al. (2009). .	35

Lista de Tabelas

Página

1	Funções critério alternativas que conduzem à D -otimalidade	10
2	Delineamentos D -ótimos pseudo-Bayesianos e D -eficiências para o modelo de decaimento exponencial usando <i>priori</i> Uniforme. Delineamentos construídos por Atkinson et al. (2007) (discretizado) e pelo método QMAA+QN	27
3	Delineamentos D -ótimos pseudo-Bayesianos para o modelo de decaimento exponencial usando distribuição <i>a priori</i> Lognormal segundo o método de integração utilizado	29
4	D -eficiência dos delineamentos D -ótimos pseudo-Bayesianos para o modelo de decaimento exponencial produzidos pelo método de discretização de Atkinson et al. (2007) e pelo método QMAA+QN	30
5	Delineamentos D -ótimos pseudo-Bayesianos para o modelo monocompartimental da equação (34), efeitos fixos. Os valores representam o tempo para coleta em horas, após administração do fármaco	33
6	Delineamentos pseudo-Bayesianos e localmente D -ótimos com no máximo 5 tempos distintos encontrados usando a aproximação EPO e os métodos de integração QMAA e GH com otimização QN. Variância entre indivíduos igual a $\mathbf{D} + \mathbf{\Sigma}$ e \mathbf{D} para delineamentos pseudo-Bayesianos e localmente D -ótimos, respectivamente	37

7	Delineamentos pseudo-Bayesianos e localmente D -ótimos com no máximo 5 tempos, encontrados usando a aproximação VGEI e os métodos de integração QMAA, GH e otimização QN. Variância entre indivíduos igual a $\mathbf{D}+\mathbf{\Sigma}$ e \mathbf{D} para delineamentos pseudo-Bayesiano e localmente D -ótimos, respectivamente	38
8	Delineamentos D -ótimos pseudo-Bayesianos , com no máximo 5 tempos, encontrados usando a aproximação EPO e o método de integração QMAA e otimização QN para diferentes variâncias entre indivíduos	39
9	Delineamentos pseudo-Bayesianos D -ótimos, com no máximo 5 tempos, encontrados usando a aproximação VGEI e o método de integração QMAA e otimização QN para diferentes variâncias entre indivíduos . . .	39
10	Delineamentos D -ótimos pseudo-Bayesianos, com no máximo 3 e 4 tempos distintos encontrados usando a aproximação EPO, o método de integração QMAA e otimização QN para diferentes variâncias entre indivíduos . . .	40
11	Delineamentos pseudo-Bayesianos e localmente D -ótimos, com no máximo 3 e 4 tempos, encontrados usando a aproximação VGEI, o método de integração QMAA e otimização QN para diferentes variâncias entre indivíduos	40

DELINEAMENTOS ÓTIMOS PARA MODELOS NÃO-LINEARES: EFEITOS FIXOS E EFEITOS ALEATÓRIOS

Autor: RONALDO ROUVHER GUEDES SILVA

Orientadora: PROFA. DRA. LUZIA APARECIDA TRINCA

RESUMO

Encontrar delineamentos experimentais eficientes para modelos não-lineares, amplamente utilizados em farmacocinética, exige integração numérica sobre o espaço dos parâmetros e otimização numérica sobre o espaço do delineamento, duas tarefas computacionalmente muito exigentes. O esforço computacional aumenta à medida que o número de parâmetros do modelo aumenta. Assim, há uma necessidade de métodos rápidos e precisos para a resolução do problema. O objetivo desta pesquisa é aplicar e explorar a performance das regras básicas de quadratura múltipla BF e B'F e de um algoritmo adaptativo para a aproximação de integrais múltiplas implementados em `cubature` (código C por Steven G. Johnson e R por Balasubramanian Narasimhan, 2009) do R (R Development Core Team, 2012). Os delineamentos D-ótimos encontrados utilizando esta abordagem para dois modelos não-lineares em farmacocinética, decaimento exponencial (um parâmetro) e monocompartimental (três parâmetros), no contexto de efeitos fixos e efeitos mistos

foram comparados com delineamentos de experimentos encontrados pelos autores Button (1979), Atkinson et al. (2007), Gotwalt et al. (2009), no caso de efeitos fixos, e Jones & Wang (1999), no caso de efeitos mistos, que usaram técnicas de otimização e integração numérica diversas.

OPTIMUM DESIGNS FOR NONLINEAR MODELS: FIXED AND RANDOM EFFECTS

Author: RONALDO ROUVHER GUEDES SILVA

Adviser: PROFA. DRA. LUZIA APARECIDA TRINCA

SUMMARY

Finding efficient experimental designs for nonlinear models widely used in pharmacokinetics requires numerical integration over the parameter's space and numerical optimization over the design's space, two computationally demanding tasks. Computational effort increases as the number of parameters in the model increases. Thus, there is a need for fast and accurate methods to solve the problem. The purpose of this research is to apply and explore the performance of the basic rules BF and B'F and of an adaptive algorithm for approximating multiple integrals implemented in `cubature` (C code by Steven G. Johnson and R by Balasubramanian Narasimhan, 2009) in R (R Development Core Team, 2012). The obtained D-optimum designs using this approach for two pharmacokinetic nonlinear models, exponential decay (one parameter) and mono-compartmental (three parameters), in the context of fixed and mixed effects were compared with designs of experiments found by Button (1979), Atkinson et al. (2007), Gotwalt et al. (2009), in case of

fixed effects, e Jones & Wang (1999), in case of random effects, who used several optimization and multiple integration methods.

1 INTRODUÇÃO

A realização de experimentos controlados é a forma de investigação mais poderosa para se fazer inferências sobre relações de causa e efeito, que são simplificadas por equações matemáticas cujos parâmetros são estimados através de dados experimentais. O planejamento do experimento é uma etapa crucial na pesquisa. Quanto melhor planejado o experimento maior a eficiência na estimação dos parâmetros do modelo estatístico. O planejamento envolve a escolha do delineamento que, em geral, determina o tamanho do experimento, a configuração das combinações dos fatores de causa que se deseja estudar, o número de réplicas de cada combinação e a forma de alocação das unidades experimentais às combinações.

Dentre os possíveis delineamentos que podem ser utilizados na execução de um experimento, o pesquisador deve optar por aquele que, além de ser viável na prática, seja eficiente segundo propriedades que refletem os objetivos do estudo. Após o planejamento experimental, segue a execução, coleta de dados, análise e interpretação dos resultados do experimento. A estatística tem dado suporte em cada uma das etapas, permitindo ao pesquisador fazer inferências sobre os resultados obtidos com grau máximo de incerteza controlado. Destes delineamentos experimentais existe uma classe de delineamentos que são ótimos segundo algum critério estatístico.

Uma das áreas de pesquisa em grande expansão é a de desenvolvimento de novos fármacos e também do estudo da cinética de novos fármacos em sistemas biológicos, ou seja, a farmacocinética. Os experimentos farmacocinéticos nem sempre se beneficiam do potencial das técnicas de delineamentos ótimos talvez devido aos protocolos rígidos estabelecidos por agências reguladoras governamentais

(no caso de experimentos com humanos) ou talvez por falta de conhecimento das técnicas. No entanto, a construção de delineamentos ótimos para modelos farmacocinéticos possibilitam inferências mais precisas e é um grande desafio que motivou este trabalho.

Para citar um exemplo de pesquisa, quando o sistema biológico é o corpo humano tais estudos devem seguir protocolos rígidos estabelecidos por agências reguladoras governamentais que nem sempre se beneficiam do potencial das técnicas de delineamentos ótimos. No entanto, a construção de delineamentos eficientes para modelos farmacocinéticos é um grande desafio e é a motivação deste trabalho.

Em estudos farmacocinéticos existe uma classe de modelos matemáticos que usam a ideia de compartimentos para descrever um sistema biológico. Esta ideia de compartimentos simplifica a complexidade de um sistema biológico e facilita o estudo das variáveis farmacocinéticas como a taxa de absorção, distribuição e taxa de eliminação, a partir de medidas da concentração de fármaco no plasma sanguíneo. Como exemplo, o perfil de um fármaco administrado de forma extravascular pode ser descrito pelo modelo monocompartimental e caracterizado pela taxa e velocidade de absorção. Para fármacos administrados de forma intravascular a absorção é considerada instantânea e as fases de distribuição e eliminação são descritas pelo modelo de decaimento exponencial (Rowland & Tozer, 1995).

O problema experimental é a escolha, para o ajuste dos modelos farmacocinéticos, dos tempos nos quais serão coletadas amostras de sangue do indivíduo para se fazer as medidas da concentração de fármaco no sistema biológico.

Segundo Rowland & Tozer (1995), as questões relacionadas com as magnitudes das respostas terapêuticas e tóxicas, a diminuição do efeito do fármaco com o tempo após a administração de uma dose e custo (em termos de efeitos secundários, toxicidade e econômicos) devem ser respondidas. O perfil de absorção com a concentração do fármaco no plasma sanguíneo ao longo do tempo auxiliam nas respostas a essas questões e contribuem na recomendação de uma posologia e intervalo entre as doses ótimas respeitando um limite terapêutico para atingir o efeito

desejado e evitar a toxicidade. Portanto, para uma posologia ótima, é necessário o conhecimento dos mecanismos de absorção, distribuição e eliminação do fármaco juntamente com a cinética destes, ou seja, sua farmacocinética.

A metodologia de delineamentos experimentais ótimos pode ser utilizada na escolha dos melhores tempos para coletar amostras de sangue do indivíduo a fim de estimar os parâmetros farmacocinéticos com precisão. Como será ilustrado neste trabalho os modelos farmacocinéticos mais usuais são não-lineares nos parâmetros e podem ser de efeitos fixos, aleatórios ou mistos.

Modelos não-lineares de efeitos fixos não levam em consideração a variabilidade entre indivíduos e, a posologia individualizada fica comprometida. Nos modelos não-lineares de efeitos mistos a variabilidade entre indivíduos é considerada e permite incorporar correlações entre as respostas medidas nos vários tempos de coleta no mesmo indivíduo.

Uma característica importante de delineamentos para modelos não-lineares é que a matriz de informação depende dos verdadeiros valores dos parâmetros do modelo (Atkinson et al., 2007). Portanto, para obter delineamentos informativos e eficientes é necessário incorporar conhecimento *a priori* dos parâmetros desconhecidos que serão estimados apenas após a realização do experimento. Essa dependência nos valores desconhecidos leva ao uso de métodos pseudo-Bayesianos que introduzem incerteza sobre os parâmetros, proporcionando robustez do experimento a essa incerteza (Chaloner & Verdinelli, 1995), e por conseguinte aumento na eficiência.

A busca por delineamentos ótimos frequentemente envolve otimização numérica sobre o espaço paramétrico do delineamento, enquanto critérios pseudo-Bayesianos requerem integração numérica sobre o espaço dos parâmetros no caso de distribuições *a priori* contínuas. Assim, há necessidade de métodos computacionais rápidos e precisos para a otimização de funções critério e para a aproximação de integrais. Neste trabalho delineamentos ótimos para modelos farmacocinéticos são construídos, utilizando-se funções do programa R (R Development Core Team, 2012). Tais como a função `optim` para a otimização de funções critério utilizado o método

de quase-Newton e o pacote `cubature` (código em C por Steven G. Johnson e R por Balasubramanian Narasimhan, 2009) para aproximação de integrais múltiplas utilizando duas regras de quadratura múltipla e um algoritmo adaptativo global.

Delineamentos ótimos para o modelo de decaimento exponencial de efeitos fixos e o modelo monocompartimental com três parâmetros com efeitos fixos e efeitos mistos são os delineamentos de interesse. O critério de delineamento mais popular, o critério D, que minimiza a variância generalizada, ou seu logaritmo, dos estimadores dos parâmetros (Atkinson et al., 2007), é utilizado.

Este trabalho está dividido da seguinte forma. No Capítulo 2 são apresentados alguns fundamentos básicos da estimação de parâmetros para modelos não lineares, a teoria de delineamentos ótimos para tais modelos, métodos de quadratura e o algoritmo adaptativo para aproximação de integrais múltiplas; no Capítulo 3, os conceitos de experimentação, modelos estatísticos e fundamentos em farmacocinética são revistos. Os resultados apresentados no Capítulo 4 ilustram a aplicação do método de quadratura múltipla e algoritmo adaptativo em modelos farmacocinéticos com as respectivas conclusões estão no Capítulo 5.

2 DELINEAMENTOS ÓTIMOS PARA MODELOS NÃO-LINEARES

Um delineamento ótimo depende dos objetivos do experimentador, por exemplo, discriminar modelos estatísticos ou estimar os parâmetros de um determinado modelo. Neste trabalho o foco são experimentos para estimar parâmetros, dado um modelo de interesse. O procedimento assume que o modelo escolhido se aplica e o objetivo experimental é estimar os parâmetros de tal modelo de forma tão precisa quanto possível.

Os parâmetros dos modelos estatísticos podem ser considerados como fixos ou como aleatórios. São fixos quando representam efeitos de níveis ou categorias controladas pelo pesquisador e aleatórios quando representam efeitos de itens que fazem parte do experimento devido algum mecanismo aleatório, sorteio, por exemplo.

Neste capítulo serão apresentados alguns fundamentos básicos da estimação de parâmetros em modelos não-lineares. A teoria de delineamentos ótimos é explorada tanto no contexto de modelos não-lineares de efeitos fixos quanto de efeitos mistos. Métodos de quadratura múltipla e o algoritmo adaptativo são discutidos para aproximação numérica de integrais múltiplas.

2.1 Modelo não-linear de efeitos fixos

Considere um modelo não-linear com uma variável regressora \mathbf{x} (quantitativa), tal que a resposta pode, genericamente, ser representada por

$$\mathbf{y} = \eta(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}) + \epsilon \quad (1)$$

em que $E(\mathbf{y}) = \eta(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta})$ é uma função não-linear em pelo menos um dos p parâmetros do vetor $\boldsymbol{\theta}$ e $\boldsymbol{\epsilon}$ é o vetor de erros aleatórios tal que $E(\boldsymbol{\epsilon}) = \mathbf{0}$ e $Var(\boldsymbol{\epsilon}) = \mathbf{I}\sigma^2$.

Realiza-se experimentos fixando valores da variável \mathbf{x} e assume-se que esta variável tem poder de explicação sobre a variável \mathbf{y} cujos valores são obtidos pós-experimento. Seja N o número de unidades experimentais. Na base de dados do experimento há valores da variável \mathbf{x} , valores observacionais para a variável \mathbf{y} e os valores dos parâmetros precisam ser estimados. Um critério de estimação é o de mínimos quadrados dos erros que encontra as estimativas de $\boldsymbol{\theta}$ de modo que a soma dos erros ao quadrado seja mínima.

O método de mínimos quadrados é diretamente aplicável a modelos lineares. Dado que $\eta(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta})$ é não-linear em pelo menos um dos parâmetros, uma alternativa é fazer uso da expansão em série de Taylor de primeira ordem para linearização de $\eta(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta})$ em torno de um conjunto de valores pontuais *a priori* $\boldsymbol{\theta}_0$. Desprezando-se os termos de alta ordem, a expansão é dada por

$$\mathbf{y} - \eta(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}_0) = \mathbf{F}(\boldsymbol{\theta}_0)(\boldsymbol{\theta} - \boldsymbol{\theta}_0) + \boldsymbol{\epsilon} \quad (2)$$

em que a matriz $\mathbf{F}(\boldsymbol{\theta}_0)_{N \times p}$ é tal que cada linha $i = 1, \dots, N$ é dada pelo vetor de derivadas

$$\mathbf{f}_i^T(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}_0) = \left\{ \frac{\partial \eta(x_i, \boldsymbol{\theta})}{\partial \theta_1} \dots \frac{\partial \eta(x_i, \boldsymbol{\theta})}{\partial \theta_p} \right\} \Big|_{\boldsymbol{\theta} = \boldsymbol{\theta}_0}$$

conhecido como função de sensibilidade aos parâmetros.

Fixado $\boldsymbol{\theta}_0$, $\eta(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}_0)$ está determinado e escrevendo $\mathbf{y} - \eta(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}_0) = \mathbf{y}^*$ e $\boldsymbol{\theta} - \boldsymbol{\theta}_0 = \boldsymbol{\theta}^*$ pode-se reescrever o modelo (2) como

$$\mathbf{y}^* = \mathbf{F}(\boldsymbol{\theta}_0)\boldsymbol{\theta}^* + \boldsymbol{\epsilon}, \quad (3)$$

o que resulta na mesma expressão geral de um modelo linear. Note que \mathbf{F} é função de $\boldsymbol{\theta}$ mas, por simplicidade de notação essa dependência não será explicitada neste momento. Para este modelo a soma dos quadrados a ser minimizada é

$$S(\mathbf{F}) = \boldsymbol{\epsilon}^T \boldsymbol{\epsilon} = (\mathbf{y}^* - \mathbf{F}\boldsymbol{\theta}^*)^T (\mathbf{y}^* - \mathbf{F}\boldsymbol{\theta}^*). \quad (4)$$

Das derivadas parciais da equação (4) em relação aos parâmetros do modelo tem-se a equação de mínimos quadrados

$$\mathbf{F}^T \mathbf{F} \hat{\boldsymbol{\theta}} = \mathbf{F}^T \mathbf{y}^* \quad (5)$$

em que $\hat{\boldsymbol{\theta}}$ é o estimador de mínimos quadrados dos parâmetros.

A solução da equação (5) existe e é única quando a matriz $\mathbf{F}^T \mathbf{F}$ admite inversa, ou seja, a matriz \mathbf{F} tem posto completo. Quando essas condições são satisfeitas expressa-se o estimador dos parâmetros por

$$\hat{\boldsymbol{\theta}} = [\mathbf{F}^T \mathbf{F}]^{-1} \mathbf{F}^T \mathbf{y}^*.$$

A dependência de $\boldsymbol{\theta}$ no lado direito da equação implica no uso de métodos iterativos até convergência de $\hat{\boldsymbol{\theta}}$. Se suposto normalidade de $\boldsymbol{\epsilon}$, a solução de $\hat{\boldsymbol{\theta}}$ se equivale à do método de máxima verossimilhança, e $(\mathbf{F}^T \mathbf{F})_{p \times p}$, multiplicada por uma constante $(\frac{1}{\sigma^2})$ é a matriz de informação de Fisher para $\boldsymbol{\theta}$.

A matriz de variâncias e covariâncias assintótica de $\hat{\boldsymbol{\theta}}$ é aproximada por

$$Var(\hat{\boldsymbol{\theta}}) = \sigma^2 [\mathbf{F}^T \mathbf{F}]^{-1}. \quad (6)$$

A variância de $\hat{\theta}_j$ é proporcional ao j -ésimo elemento da diagonal de $(\mathbf{F}^T \mathbf{F})^{-1}$ com covariância de $\hat{\theta}_j$ e $\hat{\theta}_k$ proporcionais ao elemento (j, k) desta matriz. Na busca por delineamentos ótimos o valor de σ^2 não é relevante, desde que o valor seja o mesmo para todos os delineamentos propostos para um experimento em particular (Atkinson et al., 2007). Desta forma, sem perda de generalidade, σ^2 será considerado igual a 1.

Da equação (6),

$$|(\mathbf{F}^T \mathbf{F})^{-1}| = \frac{1}{|(\mathbf{F}^T \mathbf{F})|}, \quad (7)$$

em que $|\cdot|$ representa o operador determinante e é chamada variância generalizada de $\hat{\boldsymbol{\theta}}$ (Atkinson et al., 2007). Delineamentos que maximizam $|(\mathbf{F}^T \mathbf{F})|$, a fim de minimizar

a variância de $\hat{\boldsymbol{\theta}}$, são chamados D -ótimos. Equivalentemente o delineamento também é D -ótimo se $-\log|(\mathbf{F}^T \mathbf{F})|$ é minimizado.

Suponha que o fator \mathbf{x} na equação (1) é quantitativo com $a \leq \mathbf{x} \leq b$. A região experimental é um intervalo denotada por $\chi = [a, b]$. Um problema típico é escolher n pontos em χ tal que o delineamento encontrado minimize a variância generalizada dos estimadores. Um delineamento pode ser contínuo (aproximado) ou discreto (exato). Um delineamento contínuo pode ser representado pela medida ξ sobre o espaço χ (Atkinson et al., 2007), ou seja, $\xi = \begin{cases} x_1 & \dots & x_n \\ w_1 & \dots & w_n \end{cases}$ em que x_i são os níveis da variável explanatória \mathbf{x} e w_i são os pesos relacionados à x_i representando o esforço experimental em cada nível. O delineamento ótimo ξ^* é a melhor combinação dos valores x_i no espaço contínuo χ e seus respectivos pesos w_i tal que $\sum w_i = 1$.

No delineamento discreto $w_i = \frac{r_i}{N}$ tal que r_i é inteiro e $\sum r_i = N$. Na prática o delineamento deve ser discreto porém, na otimização no espaço discreto não existe o conceito de diferenciação para auxiliar na direção de busca do ótimo. Com isso, a definição da direção de busca é feita por aproximação, tornando o processo de busca de delineamentos ótimos mais laborioso (Pierre, 1969). Desta forma, costuma-se construir delineamentos contínuos e aproximá-los para o caso discreto.

Para delineamentos contínuos ξ , a matriz de informação pode ser denotada por

$$\mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta}) = \mathbf{F}^T(\boldsymbol{\theta}) \mathbf{W} \mathbf{F}(\boldsymbol{\theta}), \quad (8)$$

em que $\mathbf{F}(\boldsymbol{\theta}) = \mathbf{F}(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta})$ tem dimensão $n \times p$ e \mathbf{W} é a matriz diagonal dos pesos experimentais associados (w_1, \dots, w_n) . Note que a matriz \mathbf{F} foi redefinida. Esta matriz depende do delineamento ξ e dos valores dos parâmetros $\boldsymbol{\theta}$. Obviamente, na fase de delineamento os valores dos parâmetros são desconhecidos. Note que n é o número de valores distintos de x .

Na busca por delineamentos ótimos no espaço $\Xi = \{x_i \in \chi^n : \sum w_i = 1\}$ uma função unidimensional de $\mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta})$, $\Psi(\mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta}))$, é otimizada. Esta função é chamada de função critério e reflete uma medida de imprecisão no processo de

estimação. Como \mathbf{M} depende de $\boldsymbol{\theta}$ a função Ψ também depende de $\boldsymbol{\theta}$. O melhor delineamento será aquele em que Ψ é máximo ou mínimo, dependendo da propriedade.

Para a D -otimalidade a função critério é dada por

$$\Psi(\mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta})) = \log|\mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta})| \quad (9)$$

e deve ser maximizada.

A forma mais imediata e simples de contornar o problema da dependência de Ψ nos parâmetros é assumir um valor *a priori* para $\boldsymbol{\theta}$, ou seja, estipular $\boldsymbol{\theta} = \boldsymbol{\theta}_0$. Assim, o delineamento encontrado será D -ótimo apenas se $\boldsymbol{\theta} = \boldsymbol{\theta}_0$. Portanto, tal delineamento é apenas localmente ótimo. Assim, a equação (9) é escrita como $\Psi(\mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta}_0)) = \log|\mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta}_0)|$ em que $\boldsymbol{\theta}_0$ são valores *a priori* para $\boldsymbol{\theta}$. O problema do delineamento localmente ótimo é que ele pode ser muito ineficiente caso os verdadeiros valores dos parâmetros sejam muito diferentes dos valores *a priori* utilizados. Como delineamentos ótimos locais dependem de valores *a priori* para os parâmetros, tais valores podem ser obtidos de experimentos pilotos ou de valores encontrados em experimentos similares publicados na literatura.

Para construção de delineamentos ótimos robustos, ou seja, menos sensíveis aos valores pontuais supostos *a priori* para os parâmetros, uma alternativa é a incorporação, na função critério, de uma distribuição de probabilidade *a priori* dos parâmetros desconhecidos, o que caracteriza um delineamento pseudo-Bayesiano.

A teoria pseudo-Bayesiana é baseada na tomada de decisões ótimas sob incertezas representadas por distribuições de probabilidades associadas aos parâmetros.

Em delineamentos pseudo-Bayesianos a função critério é definida como o valor esperado, sob o espaço paramétrico, da propriedade de interesse $\Psi\{\mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta})\}$, dada por

$$\Phi(\xi) = E_{\Theta}\Psi\{\mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta})\} = \int_{\Theta} \Psi\{\mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta})\}p(\boldsymbol{\theta})d\boldsymbol{\theta},$$

em que $p(\boldsymbol{\theta})$ representa a distribuição multivariada *a priori* de $\boldsymbol{\theta}$ tal que $\boldsymbol{\theta} \subset \Theta$.

Assim, a versão da função D -otimalidade é expressa como

$$\Phi(\xi) = E_{\Theta}[\Psi(\mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta}))] = E_{\Theta}[\log|\mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta})|]. \quad (10)$$

No entanto, Atkinson et al. (2007) discute que outras alternativas diferentes para a D -otimalidade poderiam ser usadas. Essas alternativas estão apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1: Funções critério alternativas que conduzem à D -otimalidade

Critério	$\Phi(\xi)$
I	$E\log \mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta})^{-1} $
II	$\log E \mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta})^{-1} $
III	$\log E\mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta})^{-1} $
IV	$\log\{E \mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta}) \}^{-1}$
V	$\log E\mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta}) ^{-1}$

Como destacado por Atkinson (1988), uma propriedade interessante da D -otimalidade, o que faz com que esse critério seja mais popular, é que os delineamentos encontrados são invariantes a transformações lineares da parametrização do modelo.

Delineamentos ótimos não são necessariamente únicos (Atkinson et al., 2007) e como em geral, um experimento apresenta vários objetivos, tem-se interesse na comparação dos vários delineamentos alternativos em relação as propriedades de interesse. Essas comparações podem ser feitas pela eficiência que nada mais é do que a razão entre os valores das propriedades de interesse dos dois delineamentos ξ_1 e ξ_2 sendo comparados. No caso da D -otimalidade a eficiência é dada por

$$D_{eff} = \left\{ \frac{\exp\{\Psi(\xi_1, \boldsymbol{\theta}_0)\}}{\exp\{\Psi(\xi_2, \boldsymbol{\theta}_0)\}} \right\}^{1/p}.$$

2.2 Modelo não-linear de efeitos mistos

Em farmacocinética experimentos são realizados numa amostra de N indivíduos e pode-se ter interesse no ajuste de uma curva para cada um deles, o que justifica o uso de modelos mistos. Nesta seção será apresentado algumas características fundamentais do problema.

Suponha que para cada indivíduo i , $i = 1, \dots, N$, uma resposta seja observada no tempo t_{ij} , com $j = 1, \dots, r$. Essa resposta pode ser modelada por

$$y_{ij} = \eta_{ij}(\boldsymbol{\theta}_i, t_{ij}) + \epsilon_{ij} \quad (11)$$

em que, $\eta_{ij}(\boldsymbol{\theta}_i, t_{ij})$ é uma função não-linear conhecida e comum a todos os indivíduos, $\boldsymbol{\theta}_i = (\theta_{1i}, \dots, \theta_{pi})^T$ é o vetor de parâmetros de dimensão p e $\epsilon_{ij} \sim N(0, \sigma^2)$.

Nesta formulação considera-se que existe uma variabilidade aleatória entre os indivíduos além da variabilidade proporcionada pelos erros aleatórios. Para considerar os efeitos aleatórios entre indivíduos, pode-se modelar $\boldsymbol{\theta}_i$ como

$$\boldsymbol{\theta}_i = \mathbf{X}_i \boldsymbol{\beta} + \mathbf{u}_i \quad (12)$$

em que \mathbf{X}_i é uma matriz de possíveis covariáveis, $\boldsymbol{\beta}$ é o vetor de parâmetros correspondentes aos efeitos de \mathbf{X} e $\mathbf{u}_i \sim N(\mathbf{0}, \mathbf{D})$ é o vetor de efeitos aleatórios de indivíduos. No caso do modelo sem covariáveis tem-se $\boldsymbol{\theta}_i = \boldsymbol{\theta} + \mathbf{u}_i$.

Para efeito de notação matricial o modelo (11) é reescrito como,

$$\mathbf{y}_i = \boldsymbol{\eta}_i(\boldsymbol{\theta}_i, \mathbf{t}_i) + \boldsymbol{\epsilon}_i \quad (13)$$

em que \mathbf{y}_i , $\boldsymbol{\eta}_i$, \mathbf{t}_i e $\boldsymbol{\epsilon}_i$ são vetores de y_{ij} , η_{ij} , t_{ij} e ϵ_{ij} ($i = 1, \dots, N$; $j = 1, \dots, r$) respectivamente. Para a estimação dos parâmetros ($\boldsymbol{\theta}$, \mathbf{D} e σ^2) uma opção é usar o método de máxima verossimilhança para estimar \mathbf{D} e σ^2 e depois usar estas estimativas para encontrar $\hat{\boldsymbol{\theta}}$ por mínimos quadrados generalizados (Pinheiro & Bates, 2004).

No entanto, a menos que se trate de um modelo linear de efeitos mistos com as suposições $\mathbf{u}_i \sim N(\mathbf{0}, \mathbf{D})$, independência condicional e independência entre

\mathbf{u}_i e ϵ_i em que formas fechadas para a máxima verossimilhança podem ser utilizadas, esta suposição de normalidade de \mathbf{u}_i em modelos não-lineares de efeitos mistos leva ao uso de métodos computacionais para cálculo de N integrais (Lai & Shih, 2000).

Um abordagem comum adotada por Lindstrom & Bates (1990) é aproximar a verossimilhança por método iterativo baseado na expansão de primeira ordem (EPO), em torno de $E(\mathbf{u}) = \mathbf{0}$, de $\eta_i(\mathbf{X}_i\boldsymbol{\beta} + \mathbf{u}_i, \mathbf{t}_i)$, o que resulta em

$$\mathbf{y}_i = \eta_i(\boldsymbol{\theta}_i, \mathbf{u}_i, \mathbf{t}_i) + \boldsymbol{\epsilon}_i \cong \eta_i(\boldsymbol{\theta}_i, \mathbf{0}, \mathbf{t}_i) + \mathbf{F}_i(\boldsymbol{\theta}_i, \mathbf{0}, \mathbf{t}_i)\mathbf{u}_i + \boldsymbol{\epsilon}_i$$

em que $\mathbf{F}_i = \frac{\partial \eta_i(\boldsymbol{\theta}_i, \mathbf{t}_i)}{\partial \boldsymbol{\theta}}$, de modo que a suposição de normalidade de \mathbf{u}_i possa ser usada para reduzir o problema para aquele do modelo linear normal de efeitos mistos a cada passo do processo iterativo (Lai & Shih, 2000).

O estimador de $\boldsymbol{\theta}$ usando a EPO e o método de mínimos quadrados generalizados dos erros é dado por

$$\hat{\boldsymbol{\theta}} = \left(\sum_{i=1}^N \mathbf{F}_i^T (\mathbf{I}\sigma^2 + \mathbf{F}_i \mathbf{D} \mathbf{F}_i^T)^{-1} \mathbf{F}_i \right)^{-1} \mathbf{F}_i^T \sum_{i=1}^N (\mathbf{I}\sigma^2 + \mathbf{F}_i \mathbf{D} \mathbf{F}_i^T) \mathbf{y}_i. \quad (14)$$

A matriz de variâncias e covariâncias de $\hat{\boldsymbol{\theta}}$ é aproximada por

$$\text{Var}(\hat{\boldsymbol{\theta}}) = \left(\sum_{i=1}^N \mathbf{F}_i^T (\mathbf{I}\sigma^2 + \mathbf{F}_i \mathbf{D} \mathbf{F}_i^T)^{-1} \mathbf{F}_i \right)^{-1}. \quad (15)$$

Seguindo Jones & Wang (1999) considera-se o inverso de (15) como matriz de informação dada por

$$\mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta}, \mathbf{D} | \sigma^2) = \sum_{i=1}^N \mathbf{F}_i^T (\mathbf{I}\sigma^2 + \mathbf{F}_i \mathbf{D} \mathbf{F}_i^T)^{-1} \mathbf{F}_i. \quad (16)$$

Similarmente ao caso de efeitos fixos, delineamentos ótimos são construídos otimizando-se alguma propriedade de \mathbf{M} .

Para a busca de delineamentos localmente ótimos fixa-se valores *a priori* para $\boldsymbol{\theta}$, \mathbf{D} e σ^2 . Uma versão pseudo-Bayesiana incorpora distribuição de probabilidade para $\boldsymbol{\theta}$.

Para o caso de variância grande entre indivíduos (VGEI) a aproximação EPO não é adequada. A matriz de informação condicional em \mathbf{u}_i é dada por

$$\mathbf{M}(\xi, \mathbf{u}) = \sum_{i=1}^N \int \mathbf{C}_i(\mathbf{u}_i) d\mathfrak{F}(\mathbf{u}_i, \mathbf{D}) \quad (17)$$

em que $\mathfrak{F}(\mathbf{u}_i, \mathbf{D})$ é a função de distribuição de probabilidade de \mathbf{u}_i , $\mathbf{C}_i(\mathbf{u}_i) = \mathbf{M}_i - \mathbf{M}_i(\mathbf{M}_i + \mathbf{D}^{-1})^{-1}\mathbf{M}_i$ e $\mathbf{M}_i = \sigma^{-2}\mathbf{F}_i^T\mathbf{F}_i$ é avaliado em \mathbf{u}_i (Jones & Wang, 1999). Embora não explicitado, a expressão de \mathbf{M} em (17) depende dos parâmetros do modelo dificultando o problema da busca do delineamento ótimo. Para delineamentos localmente D -ótimos é necessário o cálculo das integrais em (17). Para a versão pseudo-Bayesiana Jones & Wang (1999) preferem o critério III apresentado na Tabela 1 cuja função D-otimalidade é definida como

$$\Phi(\xi) = E_{\Theta}[\Psi(\mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta}))] = \log|E_{\Theta}[\mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta})]|,$$

argumentando economia em termos do número de integrais que devem ser calculadas quando a matriz de informação dada em (17) é escrita como

$$\mathbf{M}(\xi, \mathbf{u}, \boldsymbol{\theta}) = \sum_{i=1}^N \int \mathbf{C}_i(\boldsymbol{\theta} + \mathbf{u}_i) d\mathfrak{F}(\boldsymbol{\theta}_0, \mathbf{D} + \Sigma) \quad (18)$$

que pressupõe que a distribuição *a priori* de $\boldsymbol{\theta}$ é normal e independente dos efeitos de indivíduos, isto é, $\boldsymbol{\theta} \sim N(\boldsymbol{\theta}_0, \Sigma)$ e $Cov(\boldsymbol{\theta}, \mathbf{u}) = \mathbf{0}$. Assim, a integração numérica em (18) é apenas p -dimensional enquanto que se a versão I for utilizada, a integral é $2p$ -dimensional já que a Esperança de uma função não-linear não é a função aplicada na esperança.

2.3 Quadratura múltipla e algoritmo adaptativo

Para a construção de delineamentos pseudo-Bayesianos o valor esperado, sob o espaço paramétrico, da propriedade de interesse $\Psi\{\mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta})\}$, dada por

$$\Phi(\xi) = E_{\Theta}\Psi\{\mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta})\} = \int_{\Theta} \Psi\{\mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta})\}p(\boldsymbol{\theta})d\boldsymbol{\theta}, \quad (19)$$

em que $p(\boldsymbol{\theta})$ representa a distribuição multivariada *a priori* de $\boldsymbol{\theta}$, deve ser calculado. Frequentemente a resolução analítica dessa esperança não é possível e aproximações baseadas em métodos de integração numérica são necessárias.

O conhecimento prévio do integrando $f(\boldsymbol{\theta}) = \Psi\{\mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta})\}p(\boldsymbol{\theta})$ antes da escolha de uma estratégia de aproximação da integral está relacionado com o quão boa essa aproximação será. Ou seja, o valor da integral (19) pode ser aproximado de forma que a estimativa do erro dessa integral seja tão pequeno quanto se queira. No entanto, obter o máximo de informação (forma da curva, identificar singularidades, conhecer o comportamento da calda, etc.) sobre o integrando pode ser difícil e tomar muito tempo. Como destacado por Evans & Swartz (2000), a falta desse conhecimento prévio sobre o integrando pode levar algoritmos a falharem até mesmo em problemas de dimensão baixa. O algoritmo adaptativo global pode ser utilizado para resolver esse problema e será apresentado nesta seção.

Em (19) considere $\Theta = [a_1, b_1] \times \cdots \times [a_p, b_p] \subset R^p$ a região de integração p -dimensional e o integrando $f : \Theta \rightarrow R$ calculável em qualquer ponto $\boldsymbol{\theta} = (\theta_1, \dots, \theta_p)$ dentro da região de integração.

Uma regra de quadratura, regra para dimensão p de ordem q e grau d , para aproximar a integral em (19) é feita por meio de combinação linear dos valores do integrando $f(\boldsymbol{\theta})$

$$I[f]_d^{p,q} = \sum_{i=1}^q \sum_{j=1}^p \rho_{ij} f(\theta_{ij}, \dots, \theta_{ij}) \quad (20)$$

para uma escolha adequada dos pontos (ou abscissas) de integração $\theta_{ij} \in \Theta$ acompanhados por seus respectivos pesos ρ_{ij} para $i = 1, \dots, q$ e $j = 1, \dots, p$ (Davis & Rabinowitz, 1984). A escolha de uma regra de quadratura determina o grau d e o modo como os pontos de integração e pesos para a aproximação da integral serão escolhidos ou calculados.

Note que, $I[f]_d^{p,q}$ o valor aproximado da integral (19), não envolve conhecimento de uma expressão analítica para sua primitiva. Apesar dessa vantagem, métodos de aproximação por quadratura podem ser caros computacionalmente, principalmente por causa do efeito dimensional, e regras de quadratura devem ser

avaliadas.

Quando $p > 1$ tem-se o caso de integração múltipla. O efeito dimensional, descrito por Evans & Swartz (1995), é uma característica relacionada ao problema de aproximação da integral no qual a performance do método utilizado é rapidamente diminuída a medida que o número de dimensões p do problema aumenta (no caso, o número de dimensões é a quantidade de parâmetros envolvidos na função critério utilizada). Uma escolha adequada do método de quadratura pode diminuir esse efeito dimensional.

Para o problema de integração apresentado em (19) uma solução resulta no valor da aproximação da integral e numa estimativa do erro ao fazer tal aproximação. A análise do erro é uma medida de quão boa a aproximação é (Evans & Swartz, 2000). Outro fator a ser considerado quanto ao erro na aproximação de uma integral é que na prática existem dois tipos de erros: o erro intrínseco do método de aproximação utilizado e o erro de arredondamento numérico próprio do método computacional utilizado.

Um método que pode ser considerado para a aproximação de integrais múltiplas é a regra do produto (Davis & Rabinowitz, 1984). Esse método utiliza uma regra de quadratura unidimensional apropriada para cada dimensão e essas regras são combinadas na forma de produto

$$\int_{\Theta} \cdots \int_{\Theta} f(\theta_1, \dots, \theta_p) d\theta_1 \cdots d\theta_p \simeq \sum_{i_1=1}^q \cdots \sum_{i_p=1}^q \rho_{i_1} \cdots \rho_{i_p} f(\theta_{i_1}, \dots, \theta_{i_p}) \quad (21)$$

fornecendo uma regra de integração para integrais múltiplas. Usualmente as regras unidimensionais são interpolações polinomiais em que os pontos θ_i e pesos ρ_i são escolhidos para um determinado q e a regra integrará exatamente todos polinômios com grau $\leq d$ que podem estar relacionados com o inteiro q , como no caso da regra de Gauss que tem $d = 2q - 1$. Este método pode ser caro computacionalmente pois o número de funções calculadas (q^p) cresce exponencialmente com p (efeito dimensional) como destacado por van Dooren & de Ridder (1976).

Dado o problema do efeito dimensional, outros métodos de quadratura

como de Monte Carlo e regra de malha foram propostos como uma resposta a esse problema. O método de Monte Carlo, que tem como regra de quadratura

$$B_q(f) = \frac{V}{q} \sum_{i=1}^q f(\boldsymbol{\theta}_i), \quad (22)$$

em que V é o volume da região de integração e a avaliação dos pontos de integração $\boldsymbol{\theta}_i$ são escolhidos de R com distribuição de probabilidade uniforme. Para várias classes de integrandos essas regras convergem para $I(f)$ com um erro que é $O(\frac{1}{\sqrt{q}})$. As regras simples de Monte Carlo permitem um aumento facilmente controlado do esforço computacional, e a variância da amostra fornece uma estimativa do erro robusta, mas sua convergência lenta limita severamente sua utilidade.

As regras de malha tem a mesma forma das regras de Monte Carlo, mas os pontos x_i são escolhidos de R como tão equidistribuídos quanto possíveis para um particular q . A determinação dos parâmetros que são usados para gerar o conjunto de pontos ótimos envolve um procedimento de busca computacional intensivo, mas esta busca precisa ser feita somente uma vez para cada q para uma região padrão R (exemplo o hipercubo unitário p -dimensional). A regra ótima para um q particular pode então ser transformada linearmente para qualquer outra região do tipo hiper-retângulo finita. Para uma grande classe de integrandos essas regras convergem com um erro que aumenta quase tão rápido quanto $O(\frac{1}{q})$. Portanto, as estimativas de erros estatísticos usadas pelas regras de Monte Carlo não podem ser usadas por regras de malha, assim, mesmo que as regras de malha frequentemente produzem resultados melhores para um q particular, não é fácil determinar o quanto melhor esses resultados são. Uma técnica aleatória desenvolvida por Cranley & Patterson (1976) usa amostra aleatória dessas regras para fornecer uma estimativa do erro baseada na variância da amostra, mas isto aumenta o total do número de pontos. Outro problema com essas regras é que o conjunto de pontos ótimos são avaliados somente para uma gama limitada de valores de q e p .

van Dooren & de Ridder (1976) apresentam outro método com melhor desempenho para a aproximação de integrais múltiplas; um integrador automático

para o cubo p -dimensional que usa duas regras de quadratura básica e um algoritmo de estratégia adaptativa e global baseada em uma fórmula não-produto.

Como descrito por Kuonen (2003) um algoritmo é adaptativo se ele compensa um subintervalo difícil de ser integrado aumentando automaticamente o número de pontos de quadratura x_i nessa região usando uma estratégia global ou local para a aproximação da integral. A classificação da estratégia como local ou global é devido ao tipo de critério utilizado para aceitação de um intervalo na sequência de intervalos no espaço de integração propostos pelo algoritmo. Segundo Malcolm & Simpson (1975) na estratégia local, usando $l(I_\Delta)$ para denotar o tamanho do intervalo I_Δ o critério de aceitação desse intervalo é

$$\varepsilon(I_\Delta) \leq \frac{l(I_\Delta)\epsilon}{b - a}, \quad (23)$$

em que ϵ é o erro tolerado na aproximação da integral e $b - a$ é o comprimento do espaço de integração.

Na estratégia global um intervalo é aceito se

$$\sum_{m \in P} \varepsilon(I_\Delta) \leq \epsilon \quad (24)$$

em que P representa os intervalos pendentes de aceitação. Se em alguma etapa do processo em (24) não é satisfeita, determina-se $M \in P$ tal que

$$\varepsilon(I_M) \geq \varepsilon(I_m) \quad (25)$$

para todo $m \in P$ e, particionando I_M adicionando suas metades esquerda e direita para o conjunto pendente e verifica-se novamente (24).

Malcolm & Simpson (1975) e Berntsen et al. (1991) descrevem o algoritmo adaptativo como uma estratégia para processar sequência de subintervalos $\{I_\Delta\}$. Os principais componentes desse algoritmo são:

- (i) uma regra de quadratura para aproximar o valor da integral;
- (ii) um método para calcular $\varepsilon(I_\Delta)$ e uma estimativa do erro na aproximação da integral;

(iii) um critério para decidir que subintervalo na sequência $\{I_\Delta\}$ será subdividido em cada estágio e decidir quando terminar.

van Dooren & de Ridder (1976), usaram uma estratégia global para aceitação de intervalo para a componente (iii). Nas componentes (i) e (ii) usaram duas regras básicas de quadratura chamadas I_7 e I_5 . Dada a integral a ser aproximada

$$I = \int_{a_p}^{b_p} \cdots \int_{a_1}^{b_1} f(\theta_1, \dots, \theta_p) d\theta_1 \cdots d\theta_p \quad (26)$$

com $a_1, \dots, a_p, b_1, \dots, b_p \in \Theta$, as duas regras de quadratura são da seguinte forma:

$$\begin{aligned} I_7 = & \rho_1 f(0, \dots, 0) + \rho_2 \sum_{FS} f(\lambda_2, 0, \dots, 0) + \rho_3 \sum_{FS} f(\lambda_3, 0, \dots, 0) \\ & + \rho_4 \sum_{FS} f(\lambda_4, \lambda_4, 0, \dots, 0) + \rho_5 \sum_{FS} f(\lambda_5, \lambda_5, \lambda_5, 0, \dots, 0) \end{aligned} \quad (27)$$

$$\begin{aligned} I_5 = & \rho'_1 f(0, \dots, 0) + \rho'_2 \sum_{FS} f(r, 0, \dots, 0) + \rho'_3 \sum_{FS} f(r, r, 0, \dots, 0) \\ & + \varepsilon_7 \sum_{FS} f(\nu, \nu, \nu, 0, \dots, 0) \end{aligned} \quad (28)$$

em que I_7 e I_5 tem graus de exatidão 7 e 5 respectivamente, ε é a estimativa do erro e \sum_{FS} significa totalmente simétrica: a somatória de todas as permutações de coordenadas com mudança de sinal incluído.

As regras de quadratura I_7 e I_5 são derivadas para o cubo p -dimensional com vértices $(\pm 1, \dots, \pm 1)$. Por uma transformação linear elas também podem ser aplicadas para qualquer região afim com o cubo.

O resultado I_7 é usado para estimar I ($I \cong I_7$). $\varepsilon = |I_7 - I_5|$ é considerado como uma estimativa do erro $|I - I_7|$.

Em cada passo a área total de integração é particionada em sub-regiões (cubos com p dimensões) s_i . Em cada um desses cubos a regra básica é aplicada para obter uma estimativa da integral Int_i e uma estimativa do erro ε_i . $HALF = \sum_i Int_i$ e $\varepsilon ps = \sum_i \varepsilon_i$ são aproximações para a integral e o erro sobre a área total de integração, respectivamente. O passo seguinte consiste em encontrar a sub-região s_j

com a maior estimativa ε_j de todo o conjunto $\{\varepsilon_i\}$ e subdividi-lo em p -cubos menores para melhorar o resultado global. A interação termina quando εps é menor que a precisão requisitada. Para melhorar a adaptabilidade a região s_j não é subdividida em 2^p regiões (dividindo cada dimensão em dois), mas somente em duas regiões. $Diff_k^*$ - a medida para a dificuldade de integração em cada dimensão, chamada quarta diferença - é utilizada para escolher a direção de maior dificuldade de integração.

Genz & Malik (1980) modificaram a regra básica (HF) proposta por van Dooren & de Ridder (1976) e a chamaram de BF

$$\begin{aligned} BF &= \rho_1 f(0, \dots, 0) + \rho_2 \sum_{FS} f(\lambda_2, \dots, 0) + \rho_3 \sum_{FS} f(\lambda_3, \dots, 0) \\ &+ \rho_4 \sum_{FS} f(\lambda_4, \lambda_4, 0, \dots, 0) + \rho_5 \sum_{FS} f(\lambda_5, \lambda_5, \dots, \lambda_5) \end{aligned} \quad (29)$$

em que todas somas são totalmente simétricas sobre todas as permutações das coordenadas e os sinais estão incluídos. A diferença entre essa nova regra básica BF e HF está no último termo em que HF usa uma soma da forma $\sum F(\lambda, \lambda, \lambda, 0, \dots, 0)$.

A nova regra BF requer $2^p + 2p^2 + 2p + 1$ funções avaliadas para uma função de p variáveis. Os autores compararam as duas regras básicas e, para $p > 2$ e $p < 10$, BF usa menos funções avaliadas que HF.

Da mesma forma que van Dooren & de Ridder (1976), Genz & Malik (1980) fazem uso de uma regra de grau 5 (chamada B'F) para estimar o erro em BF. B'F tem a forma

$$\begin{aligned} B'F &= \rho'_1 f(0, \dots, 0) + \rho'_2 \sum_{FS} f(\lambda_2, 0, \dots, 0) + \rho'_3 \sum_{FS} f(\lambda_3, 0, \dots, 0) \\ &+ \rho'_4 \sum_{FS} f(\lambda_4, \lambda_4, 0, \dots, 0) \end{aligned} \quad (30)$$

com λ_2 , λ_3 e λ_4 os mesmos que em BF e não é necessário que novas funções sejam avaliadas.

Os valores das funções das somas associadas com ρ_2 e ρ_3 em BF também podem ser utilizadas para calcular a quarta diferença na direção dos eixos coordenados.

Como concluído por Genz & Malik (1980) a regra básica BF descrita avalia menos funções que a regra HF para integrais com um grande número de dimensões p . Os parâmetros de BF, λ_2 , λ_3 , λ_4 e λ_5 , são independentes de p o que facilita a implementação de algoritmos. Os autores apresentam estimativas para esses parâmetros em que $\lambda_2^2 = \frac{9}{70}$, $\lambda_3^2 = \frac{9}{10}$, $\lambda_4^2 = \frac{9}{10}$ e $\lambda_5^2 = \frac{9}{19}$. Os parâmetros ρ_i dependem da dimensão p da integral e foram estimados como segue: $\rho_1 = 2^p \frac{12824-9120p+400p^2}{19683}$, $\rho_2 = 2^p \frac{980}{6561}$, $\rho_3 = 2^p \frac{1820-400p}{19683}$, $\rho_4 = 2^p \frac{200}{19683}$ e $\rho_5 = \frac{6859}{19683}$.

As regras básicas de quadratura múltipla BF e B'F e o algoritmo adaptativo estão implementados no pacote `cubature` do R que usa estimativas dos parâmetros apresentadas acima.

3 EXPERIMENTAÇÃO EM FARMACOCINÉTICA

Em estudos de farmacocinética, os experimentos são realizados a fim de estudar os processos de absorção, distribuição e eliminação de fármacos. O estudo destes parâmetros farmacocinéticos aliados ao estudo de suas cinéticas auxiliam na pesquisa e desenvolvimento de fármacos, na administração ótima de medicamentos e na indicação de posologia individualizada de modo a otimizar a resposta terapêutica de uma medicação minimizando a chance de uma reação adversa ao medicamento (Bauer, 2008).

A absorção (quando um fármaco é administrado extravascular) deve ocorrer para que as moléculas do fármaco possam atingir o sistema vascular após passar por várias barreiras fisiológicas. A distribuição ocorre quando as moléculas do fármaco que entraram no sistema vascular passam da corrente sanguínea para vários tecidos, tais como sistema nervoso central, pulmão, coração (mais vascularizados) e, músculos e tecido adiposo (menos vascularizados) a fim de atingir o local de ação terapêutica. Estabelecido o material biológico para quantificação da concentração de fármaco, por exemplo o plasma sanguíneo, eliminação é caracterizado pelos processos de excreção e metabolismo. Excreção é a remoção irreversível de fármaco do sistema biológico. Metabolismo é a transformação química da molécula do fármaco, geralmente por meio de uma reação enzimática, em outro composto químico nomeado metabólito (Bauer, 2008).

Um experimento deste tipo envolve uma amostra (considerada aleatória) de N indivíduos. Em cada indivíduo é administrada uma dose d_0 do

fármaco no tempo $t = 0$. Após a administração do fármaco várias coletas de sangue em tempos distintos são tomadas ao longo do tempo para cada indivíduo gerando um conjunto de amostras. Cada conjunto de amostras é quantificado para determinar as concentrações de fármaco presente em cada tempo. Para cada indivíduo, é construído um gráfico das concentrações em função dos tempos e isto fornece um perfil da relação da concentração-tempo (Figura 1).

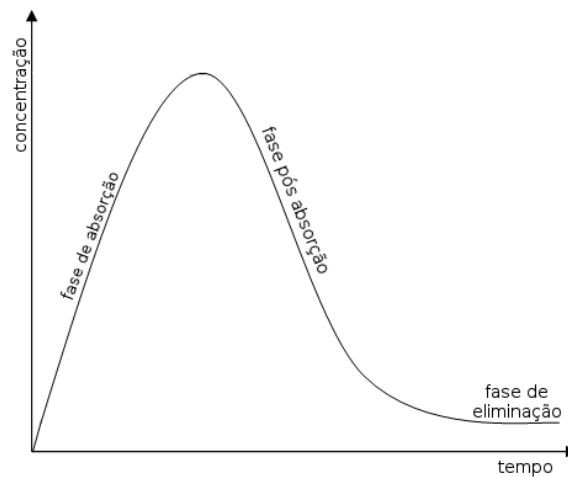


Figura 1 - Perfil de um fármaco administrado de forma extravascular descrito pelo modelo monocompartimental caracterizado pelas fases de absorção, pós-absorção e eliminação.

O modelo não-linear na equação (31) é um exemplo de modelo monocompartimental de 3 parâmetros em que a administração de fármaco é por via extravascular (Rowland & Tozer, 1995).

$$y = \frac{k_a d_0}{V(k_a - k_e)}(e^{-k_e t} - e^{-k_a t}) + \epsilon \quad (31)$$

A resposta y representa a concentração de fármaco no sangue no tempo t .

Neste modelo é considerado que o sistema biológico é descrito como um grande compartimento em que a distribuição do fármaco entre o sangue e tecidos ocorre instantaneamente (Bauer, 2008). A dose (d_0) do fármaco é introduzida dentro

do compartimento e passa a ser absorvida a uma taxa constante (k_a); distribuída imediatamente dentro de um volume de distribuição (V); e removida do corpo via metabolismo e eliminação com taxa de eliminação constante (k_e). $V \times d_0 =$ é a quantidade de fármaco no sistema biológico.

O material biológico para quantificação da concentração de fármaco é o plasma sanguíneo. Qualquer alteração na concentração de fármaco na corrente sanguínea é a reflexão de uma alteração proporcional na concentração de fármaco em todo o sistema biológico. Neste trabalho delineamentos D -ótimos foram construídos para este modelo parametrizado como em (31) e (34) e comparados com os delineamentos obtidos por outros autores como Button (1979), Atkinson et al. (1993), Jones & Wang (1999), e Gotwalt et al. (2009).

Para fármacos administrados por via intravascular é considerado a absorção instantânea do fármaco e as fases de distribuição e eliminação são descritas pelo modelo de decaimento exponencial apresentado a seguir

$$\eta(t, \boldsymbol{\theta}) = \exp(-\theta t) \quad (t \geq 0, \theta > 0). \quad (32)$$

O modelo na equação (32) reflete a transformação do fármaco em um metabólito a uma taxa constante θ (Rowland & Tozer, 1995). Delineamentos encontrados para este modelo utilizando o método proposto foram comparados com os delineamentos publicados por Atkinson et al. (2007).

Uma característica importante que será considerada é que os parâmetros dos modelos variam com os indivíduos e precisam ser tratados como efeitos aleatórios (Jones & Wang, 1999), como mostra os dados na Figura 2 no estudo do verapamil com 8 indivíduos usando a mesma posologia oral (80mg).

No Capítulo 4 serão obtidos resultados de delineamentos ótimos para os modelos nas equações (31) e (32). Neste último as versões de efeitos fixos e mistos serão consideradas.

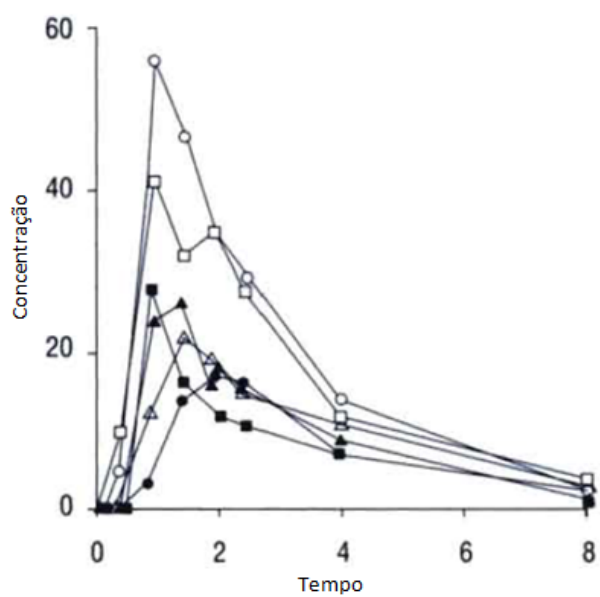


Figura 2 - Concentração ($\mu\text{g/L}$) de Verapamil no sangue para 8 indivíduos após administração oral de 80mg (Rowland & Tozer, 1995).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para avaliar a performance das regras básicas de quadratura múltipla BF e B'F o algoritmo adaptativo (QMAA) do pacote `cubature` e a otimização quase-Newton (QN) da função `optim` na construção de delineamentos D -ótimos, os delineamentos encontrados utilizando esta abordagem para os dois modelos não-lineares farmacocinéticos descritos no Capítulo 3, o modelo com decaimento exponencial e monocompartimental em duas parametrizações, no contexto de efeitos fixos e efeitos mistos, são comparados com aqueles encontrados por autores usando métodos diversos.

4.1 Modelo não-linear de efeitos fixos

4.1.1 Modelo de decaimento exponencial

O modelo de decaimento exponencial decorrente da cinética química de primeira ordem (apenas um parâmetro) descreve a transformação de um composto 'A' (fármaco) em um composto 'B' (metabólito) a uma taxa constante θ . O modelo não-linear de efeito fixo para a concentração de 'A', ignorando a concentração inicial que é fixada, no tempo t é dado por

$$\eta(t, \theta) = \exp(-\theta t) \quad (t \geq 0, \theta > 0), \quad (33)$$

sob a suposição comum de erros aditivos, independentes e de variância constante. O problema de delineamento é decidir em quais tempos deve-se realizar coletas de amostras para que a medida de concentração de fármaco no plasma sanguíneo seja feita.

Delineamentos para esse modelo foram explorados por Atkinson et al. (2007). Como mostrado por eles, a função de sensibilidade do parâmetro, $f(t, \theta) = \frac{\partial \eta(t, \theta)}{\partial \theta} = -t \exp(-\theta t)$, enfatiza a dependência da matriz de informação no parâmetro θ .

O delineamento localmente D -ótimo pode ser encontrado algebricamente e é de fato dado por um único ponto, ou seja, consiste na medição da concentração do composto num único tempo a saber $t = \frac{1}{\theta_0}$ em que θ_0 é um valor *a priori* de θ . Atkinson et al. (2007) encontraram delineamentos D -ótimos pseudo-Bayesianos variando-se tanto o tipo quanto a incerteza da distribuição de probabilidade *a priori* para θ . Eles utilizaram uma forma de discretização das distribuições de forma a calcular o valor da função critério em (10). Neste trabalho as mesmas distribuições foram especificadas e o método de quadratura múltipla e algoritmo adaptativo (QMAA) e otimização quase-Newton (QN) utilizados.

Os referidos autores atribuíram uma distribuição de probabilidade *a priori* Uniforme discreta para $\theta \in \{1/\nu, 1/\sqrt{\nu}, 1, \sqrt{\nu}, \nu\}$. Os valores de ν foram variados tal que valores grandes significam distribuições *a priori* menos informativas. Em concordância com tais distribuições *a priori* neste trabalho considerou-se que $\log \theta \sim U(-\frac{5}{4} \log \nu, \frac{5}{4} \log \nu)$.

Os novos delineamentos assim como os encontrados por Atkinson et al. (2007) são apresentados e comparados na Tabela 2. Lembre que t se refere aos tempos de coleta e w ao esforço experimental no respectivo tempo, obtidos no processo de otimização.

Tal abordagem de construção de delineamentos não considera que quantificações são realizadas no mesmo indivíduo, ou seja, dado que são realizadas N coletas independentes, por exemplo, o primeiro delineamento da Tabela 2 diz que 76,9% delas deve ser feita no tempo $t = 0,6506$ e 23,1% deve ser no tempo $t = 1,5749$.

Como era esperado, o aumento da incerteza *a priori* leva a um aumento no número de pontos do delineamento.

Tabela 2: Delineamentos D -ótimos pseudo-Bayesianos e D -eficiências para o modelo de decaimento exponencial usando *priori* Uniforme. Delineamentos construídos por Atkinson et al. (2007) (discretizado) e pelo método QMAA+QN

Delineamentos ótimos segundo						
o método de aproximação						
ν	discretizado		QMAA+QN		Ef. ¹	Ef. ²
	t	w	t	w		
3	0,6506	0,7690	0,6218	0,7272	99,96	29,52
	1,5749	0,2310	1,5513	0,2727		
7	0,2405	0,4781	0,2160	0,4300	99,84	54,69
	1,4858	0,2706	1,0160	0,2441		
	3,9897	0,2513	3,5902	0,3258		
13	0,1109	0,3371	0,5237	0,2120	99,80	68,55
	0,4013	0,1140	0,1002	0,3307		
	1,2841	0,1954	1,8554	0,1954		
	6,1463	0,3279	7,5635	0,2619		
100	0,0106	0,2137	0,0307	0,2375	99,71	100,00
	0,1061	0,1992	0,2973	0,2230		
	1,0610	0,2000	2,9204	0,2274		
	10,6490	0,2009	3,0102	0,0098		
	100,0000	0,1862	42,4478	0,3023		

¹ D -eficiência do delineamento obtido pelo método discretizado contra o método QMAA+QN;

² D -eficiência para os novos delineamentos baseado na distribuição *a priori* menos informativa ($\nu = 100$).

As eficiências (coluna com título Ef.¹) mostram que para esse modelo de um parâmetro e *priori* Uniforme a perda em eficiência é pequena quando o método de discretização é utilizado. Note que embora ambas abordagens produzem delinea-

mentos com o mesmo número de pontos distintos, o novo delineamento para $\nu = 100$ inclui um peso w muito pequeno. A menos que na prática o experimento seja muito grande (cerca de 100 unidades experimentais) o delineamento exato conteria apenas quatro pontos distintos.

A coluna com título Ef.² se refere a eficiências dos delineamentos obtidos sob distribuições de probabilidade *a priori* mais informativas, baseado no delineamento sob *priori* mais dispersa ($\nu = 100$) e mostra a falta de robustez dos delineamentos quando muita informação é incorporada, o que é esperado pela teoria.

Alternativamente à distribuição de probabilidade Uniforme, Atkinson et al. (2007) usaram $\log \theta$ como Normal com desvio padrão τ tal que θ é Lognormal. O valor de τ foi escolhido em concordância com o desvio padrão da distribuição Uniforme *a priori* para $\nu = 7$. A *priori* Normal foi truncada no intervalo entre $-2,5\tau$ e $2,5\tau$. Este intervalo foi dividido em sete e quinze sub-intervalos iguais. A probabilidade foi calculada integrando a densidade Normal em cada sub-intervalo e a integração na equação $E_{\Theta}(\log |\mathbf{M}(\xi, \theta)|) = \int_{\Theta} \log |\mathbf{M}(\xi, \theta)| p(\theta) d\theta$ foi substituída por soma ponderada pelas probabilidades.

Esta mesma densidade *a priori* foi utilizada aplicando-se o método QMAA+QN para encontrar delineamentos D-ótimos pseudo-Bayesianos. Mas, diferente de Atkinson et al. (2007) considerou-se o intervalo entre $-2,5\tau$ e $2,5\tau$ contínuo. Os delineamentos encontrados são apresentados na Tabela 3 juntamente com os de Atkinson et al. (2007).

Para a mesma distribuição de probabilidade *a priori* os métodos produziram delineamentos com valores muito próximos, a eficiência do método discretizado sendo 96,18% para 7 intervalos e 98,96% para 15 intervalos, indicando novamente que o método de discretização é bem razoável. para avaliar aumento de incerteza na distribuição *a priori*.

Adicionalmente, para avaliar o aumento de incerteza na distribuição *a priori* Lognormal, neste trabalho foi considerada uma *priori* menos informativa ($\nu=13$).

Tabela 3: Delineamentos D -ótimos pseudo-Bayesianos para o modelo de decaimento exponencial usando distribuição $a priori$ Lognormal segundo o método de integração utilizado

		Delineamentos ótimos segundo o método de aproximação			
		discretizado		QMAA+QN	
Intervalos ¹	ν	t	w	t	w
7	7	0,1013	0,0947	0,0871	0,1209
		0,2295	0,1427	0,3440	0,3198
		0,6221	0,3623	1,2566	0,3802
		1,6535	0,2549	2,9524	0,0062
		4,2724	0,1454	5,1220	0,1730
15	7	0,1077	0,1098		
		0,3347	0,2515		
		0,7480	0,2153		
		1,4081	0,2491		
		3,7769	0,1743		
-	13			0,0669	0,1734
				0,3961	0,3713
				1,9167	0,1946
				2,9728	0,0152
				5,3584	0,2455

¹ Número de intervalos no método discretizado.

Eficiências dos delineamentos obtidos sob $a priori$ mais informativa quando comparados com delineamento obtido sob $a priori$ menos informativa são apresentados na Tabela 4. Os resultados mostram que quando uma distribuição $a priori$ muito informativa é utilizada e no problema real o valor do parâmetros está

distante daqueles que foram assumidos na obtenção do delineamento, a perda de eficiência pode chegar a 10%.

Tabela 4: D -eficiência dos delineamentos D -ótimos pseudo-Bayesianos para o modelo de decaimento exponencial produzidos pelo método de discretização de Atkinson et al. (2007) e pelo método QMAA+QN

<i>Priori</i> usada para o delineamento	D-eficiência (%)
Lognormal discretizada com 7 intervalos, $\nu = 7$	91,31
Lognormal discretizada com 15 intervalos, $\nu = 7$	90,17
Lognormal, $\nu = 7$ e QMAA+QN	96,18
Lognormal, $\nu = 13$ e QMAA+QN	100,00
Lognormal discretizada com 15 intervalos, $\nu = 7$	98,96
Lognormal, $\nu = 7$ e QMAA+QN	100,00

4.1.2 Modelo monocompartimental com três parâmetros

Button (1979) publicou um experimento no qual ajustou um modelo monocompartimental com três parâmetros na forma

$$\eta(t, \boldsymbol{\theta}) = \theta_3 \{ \exp(-\theta_2 t) - \exp(\theta_1 t) \} \quad (t \geq 0), \quad (34)$$

considerando os efeitos fixos para a concentração do fármaco teofilina no plasma sanguíneo de equínos no tempo t . Coleta de amostras em tempos igualmente espaçados na escala logarítmica foi a abordagem utilizada por Button (1979) ao realizar o experimento com seis cavalos no qual cada um recebeu 15 mg/kg de teofilina. As amostras foram coletadas nos tempos, em horas, 0,166; 0,333; 0,5; 0,666; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 24; 30 e 48 dando um delineamento de 18 tempos.

O problema do delineamento experimental ótimo é escolher em que tempos deve-se coletar amostras de sangue para que medidas de concentração de fármaco no plasma sanguíneo sejam feitas. Este problema foi considerado por Atkinson et al. (1993) e Gotwalt et al. (2009) usando os resultados para apenas um dos cavalos a partir das quais obtiveram estimativas pontuais para serem utilizadas em informação *a priori* no planejamento de um próximo experimento. A curva estimada para este cavalo esta apresentada na Figura 3.

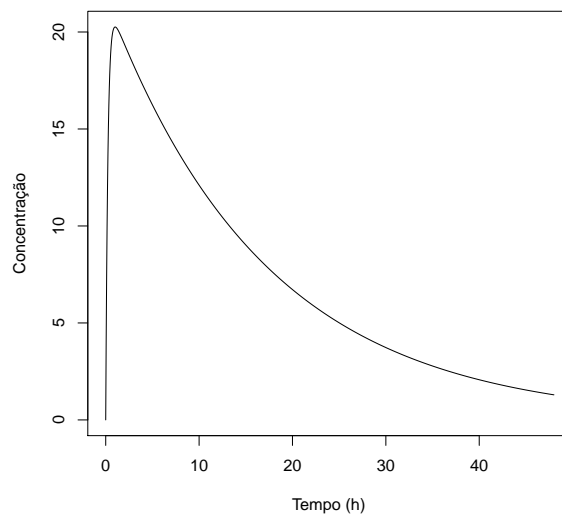


Figura 3 - Concentração de teofilina em função do tempo para um dos cavalos do experimento de Button (1979).

A função de sensibilidade dos parâmetros para o modelo na equação (34), $f^T(t, \theta) = \{-\theta_3 t \exp(-\theta_1 t), \theta_3 t \exp(-\theta_2 t), \exp(-\theta_1 t) - \exp(-\theta_2 t)\}$, novamente destaca a dependência da matriz de informação do vetor de parâmetros $\theta = (\theta_1, \theta_2)^T$ que precisa ser estimado. Os parâmetros θ_1 e θ_2 descrevem o transporte de fármaco e θ_3 está relacionada à concentração inicial de teofilina antes da absorção pelo sangue e ao volume de distribuição. Note que portanto, o modelo é mais simples do que em (31) e é linear em θ_3 .

Atkinson et al. (1993) e Gotwalt et al. (2009) atribuíram a mesma

distribuição de probabilidade, $\theta_1 \sim U(0,01884; 0,09884)$ e $\theta_2 \sim U(0,298; 8,298)$ assumindo que $\theta_3 = 21,80$ embora desnecessário. O delineamento D -ótimo pseudo-Bayesiano foi encontrado por Atkinson et al. (1993) por otimização numérica direta da função critério. A forma de cálculo da integral não foi explicitada pelos autores.

Gotwalt et al. (2009) encontraram delineamentos experimentais D -ótimos pseudo-Bayesianos por meio de um esquema de quadratura após realizar a reparametrização e decomposição da integral em uma integral radial.

Neste trabalho delineamentos D -ótimos pseudo-Bayesianos foram encontrados usando o método QMAA+QN. Os delineamentos já publicados pelos autores e o construído neste trabalho são apresentados na Tabela 5. Os pesos foram arredondados para comparar com os delineamentos com 18 tempos dos outros autores. O novo delineamento apresenta a mesma quantidade de pontos distintos (quatro) do delineamento de Gotwalt et al. (2009), e um a menos do que o de Atkinson et al. (1993). Comparados com os novos delineamentos, as eficiências são de 83,00%, 98,40% e 99,80% para Button (1979), Gotwalt et al. (2009) e Atkinson et al. (1993), respectivamente, indicando melhor desempenho para o último (novo) delineamento.

Relacionando os pontos dos delineamentos e a curva na Figura 3 nota-se um tempo de coleta de amostra sanguínea logo após a administração do fármaco, dois tempos de coleta próximos do ponto de máximo (um inferior e outro superior) e um tempo de coleta próximo ao ponto de inflexão da curva onde a fase de eliminação é predominante.

A eficiência dos delineamentos também foram calculadas por meio de simulações com 100.000 amostras do vetor de parâmetros das distribuições de probabilidade *a priori*. A função de densidade acumulada resultante da eficiência relativa dos novos delineamentos contra os de Button (1979), Atkinson et al. (1993) e Gotwalt et al. (2009) são mostrados nas Figuras 4, 5 e 6, respectivamente.

As linhas pontilhadas nessas figuras representam a mediana, vigésimo quinto e setuagésimo quinto percentis. As eficiências médias relativas dadas por 131,7%, 100,2% e 100,5%, são favoráveis aos novos delineamentos em comparação

com os delineamentos dos autores Button (1979), Atkinson et al. (1993) e Gotwalt et al. (2009), respectivamente.

Tabela 5: Delineamentos D -ótimos pseudo-Bayesianos para o modelo monocompartimental da equação (34), efeitos fixos. Os valores representam o tempo para coleta em horas, após administração do fármaco

Delineamento			
Button (1979)	Gotwalt et al. (2009)	Atkinson et al. (1993)	Novo
0,166	0,2030	0,2034	0,2051
0,333	0,2030	0,2034	0,2051
0,500	0,2030	0,2034	0,2051
0,666	0,2030	0,2034	0,2051
1	0,2030	0,2034	0,2051
1,5	0,9717	1,1967	1,3032
2	0,9717	1,1967	1,3032
2,5	0,9717	1,1967	1,3032
3	0,9717	1,1967	1,3032
4	3,3439	2,8323	1,3032
5	3,3439	2,8323	4,4300
6	3,3439	7,8229	4,4300
8	20,1917	20,1899	20,0605
10	20,1917	20,1899	20,0605
12	20,1917	20,1899	20,0605
24	20,1917	20,1899	20,0605
30	20,1917	20,1899	20,0605
48	20,1917	20,1899	20,0605

No artigo de Gotwalt et al. (2009) os autores apresentam uma eficiência média de 99,60% comparado ao delineamento de Atkinson et al. (1993). A curva

dentro da área rachurada representa os vetores de amostra onde os delineamentos de Button (1979), Atkinson et al. (1993) e Gotwalt et al. (2009) são mais eficientes que o novo.

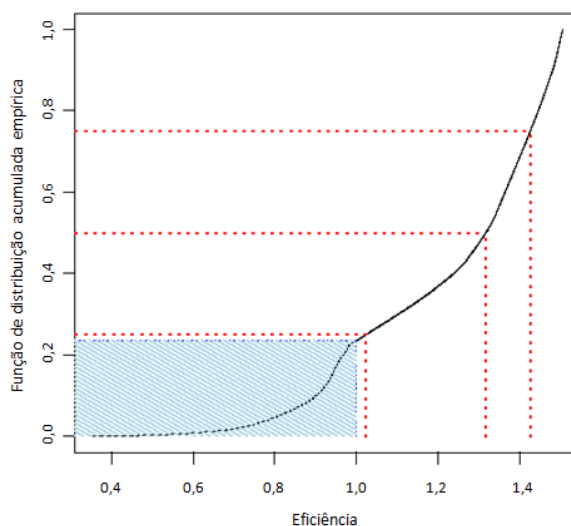


Figura 4: Função de distribuição acumulada empírica da eficiência relativa para os novos delineamentos com respeito ao delineamento de Button (1979).

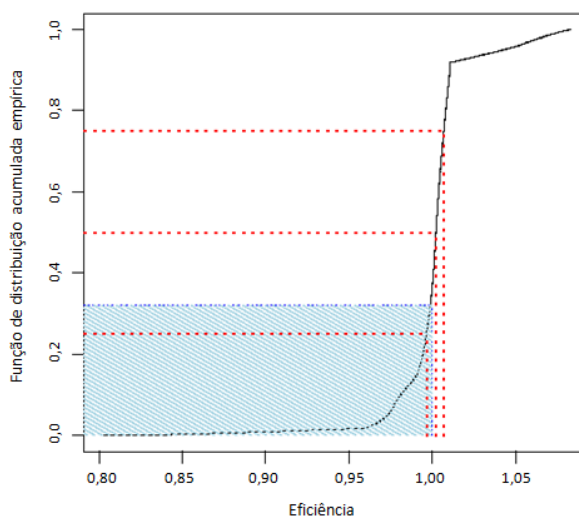


Figura 5: Função de distribuição acumulada empírica da eficiência relativa para os novos delineamentos com respeito ao delineamento de Atkinson et al. (1993).

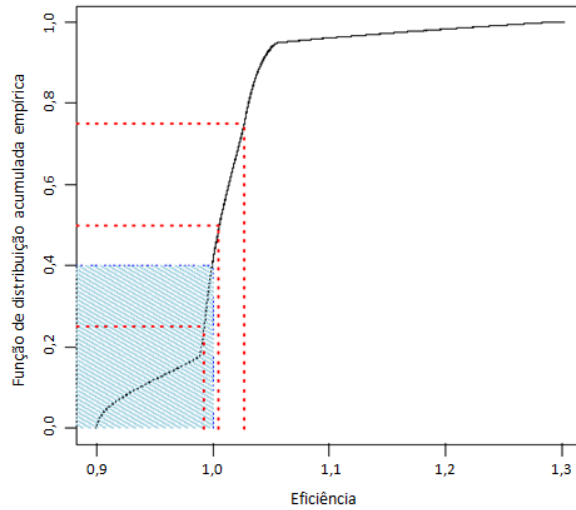


Figura 6: Função de distribuição acumulada empírica da eficiência relativa para os novos delineamentos com respeito ao delineamentos de Gotwalt et al. (2009).

Portanto, a área complementar mostra que o novo delineamento comparado com os delineamentos dos outros autores são mais eficientes para 76,4%, 68,0% e 60,0% dos vetores de amostras, respectivamente. As eficiências mínimas do novo delineamento comparado com Button (1979), Atkinson et al. (1993) e Gotwalt et al. (2009) são de 35,51%, 80,21% and 89,85%, respectivamente.

4.2 Modelo não-linear de efeitos mistos

4.2.1 Modelo monocompartimental com 3 parâmetros

Para ilustrar o uso do método QMAA+QN na busca de delineamentos ótimos para modelos não-lineares de efeitos mistos e comparar com os resultados da literatura o modelo monocompartimental na equação (31) foi utilizado como reparametrizado em Jones & Wang (1999).

Na busca pelos delineamentos ótimos foi usado a aproximação EPO com a matriz de informação dada em (16) juntamente com o resultado apresentado na equação (35) de Searle (1982) em anexo, para diminuição da dimensão da matriz

proporcionando ganhos em termos computacionais. Dado t , as três linhas da matriz \mathbf{F} são dadas por

$$F_1(k_a, t) = \left(\frac{d_0^2(k_a\alpha - (k_a - k_e)(\alpha + k_at\beta))^2}{(k_a - k_e)^4V^2}, \right. \\ \left. - \frac{d_0^2k_a(-k_a\alpha + K(\alpha + k_at\beta))(-\alpha + (k_a - k_e)t\gamma)}{KV^2}, \right. \\ \left. \frac{d_0^2k_a\alpha(k_a\alpha - K(\alpha + k_at\beta))}{KV^3} \right),$$

$$F_2(k_e, t) = \left(- \frac{d_0^2k_a(-k_a\alpha + K(\alpha + k_at\beta))(-\alpha + Kt\gamma)}{K^4V^2}, \frac{(-d_0k_a\alpha + d_0Kk_at\gamma)^2}{KV^2}, \right. \\ \left. \frac{d_0^2k_a^2\alpha(-\alpha + Kt\gamma)}{K^3V^3} \right)$$

$$F_3(V, t) = \left(\frac{d_0^2k_a\alpha(k_a\alpha - K(\alpha + k_at\beta))}{K^3V^3}, \frac{d_0^2k_a^2\alpha(-\alpha + Kt\gamma)}{KV^3}, \frac{d_0^2k_a^2\alpha^2}{K^2V^4} \right)$$

onde $\alpha = -e^{-k_at} + e^{-k_et}$, $\beta = e^{-k_at}$, $\gamma = e^{-k_et}$ e $K = k_a - k_e$.

Uma vez que os parâmetros do modelo descrito em (31) precisam ser positivos, Jones & Wang (1999) assumiram que $V = \exp(l_V)$, $k_a = \exp(l_a)$ e $k_e = \exp(l_e)$ tais que

$$l_a \sim N(l_{a0}; 0, 05),$$

$$l_e \sim N(l_{e0}; 0, 05),$$

$$l_V \sim N(l_{V0}; 0, 1),$$

$$\varepsilon_{ij} \sim N(0; 0, 05^2),$$

de forma que a estrutura de variância entre indivíduos seja $\mathbf{D} = \text{diag}(0,05; 0,05; 0,1)$. Como d_0 é conhecido, obviamente não é necessário especificação de distribuição *a priori*.

Para a busca do delineamento localmente ótimo fixou-se como valores médios dos parâmetros o vetor $(l_a, l_e, l_V) = (1, 0, 1)$. No caso Bayesiano assumiu-se que $(l_a, l_e, l_V) \sim N((1, 0, 1)^T, \mathbf{D} + \mathbf{\Sigma})$ e $\mathbf{\Sigma} = \mathbf{D}$.

Na busca pelo delineamento ótimo, fixou-se um número máximo de 5 coletas de amostras por indivíduo, no intervalo de 0,05 a 3 unidades de tempo, e uma dose inicial do fármaco arbitrária.

Na Tabela 6 os novos delineamentos encontrados utilizando o método QMAA e otimização QN são comparados com os delineamentos de Jones & Wang (1999). Os autores usaram otimização QN e a quadratura de Gauss-Hermite (GH) tanto para o caso de aproximação de primeira ordem quanto para o caso variância grande entre indivíduos.

Tabela 6: Delineamentos pseudo-Bayesianos e localmente D -ótimos com no máximo 5 tempos distintos encontrados usando a aproximação EPO e os métodos de integração QMAA e GH com otimização QN. Variância entre indivíduos igual a $\mathbf{D} + \Sigma$ e \mathbf{D} para delineamentos pseudo-Bayesianos e localmente D -ótimos, respectivamente

Critério	Método utilizado	Valor do critério	Tempos de coleta ¹				
Φ	QMAA+QN	5,771	0,173	0,173	0,905	2,838	2,838
	GH+QN	5,694	0,226	0,878	1,105	2,538	2,538
Ψ	(1) QN	5,848	0,173	0,173	0,906	2,846	2,846
	(2)* QN	5,788	0,232	1,000	1,000	2,549	2,549

* Delineamento de Jones & Wang (1999); Φ Pseudo-Bayesiano; Ψ Local; ¹ Tempo em hora.

A eficiência do delineamento pseudo-Bayesiano encontrado pelo método GH+QN é de 97,47% quando comparado com o delineamento encontrado pelo método QMAA+QN. A eficiência do delineamento localmente ótimo encontrado por Jones & Wang (1999) pelo método QN é de 98,01% quando comparado com o novo delineamento. O delineamento pseudo-Bayesiano pelo método QMAA+QN apresenta 3 tempos distintos enquanto que o do método GH+QN apresenta 4 tempos distintos (Tabela 6). No caso localmente ótimo os dois delineamentos apresentam 3 tempos distintos. Nota-se que o delineamento localmente D -ótimo encontrado neste

trabalho difere do delineamento de Jones & Wang (1999) e o novo delineamento é mais eficiente do que o publicado.

Para o caso de variância grande entre os indivíduos (aproximação VGEI) foi utilizado a matriz de informação em (17) com as mesmas definições para as $F_i, i = 1, 2, 3$. Os delineamentos encontrados são apresentados na Tabela 7.

Tabela 7: Delineamentos pseudo-Bayesianos e localmente D -ótimos com no máximo 5 tempos, encontrados usando a aproximação VGEI e os métodos de integração QMAA, GH e otimização QN. Variância entre indivíduos igual a $\mathbf{D} + \mathbf{\Sigma}$ e \mathbf{D} para delineamentos pseudo-Bayesiano e localmente D -ótimos, respectivamente

Critério	Método utilizado	Valor do critério	Tempos de coleta ¹				
Φ	QMAA+QN	4,401	0,148	0,148	0,835	2,143	2,999
	GH+QN	2,990	0,186	0,774	1,202	2,765	2,765
Ψ	(1) QN	7,238	0,172	0,172	0,906	2,846	2,846
	(2)* QN	7,200	0,197	0,936	0,948	2,675	2,675

* Delineamento de Jones & Wang (1999); Φ Pseudo-Bayesiano; Ψ Local; ¹ Tempo em hora.

Da mesma forma, as eficiências do delineamento pseudo-Bayesiano encontrado pelo método GH+QN são de 99,85% quando comparado com o delineamento encontrado pelo método QMAA+QN. A eficiência do delineamento localmente ótimo encontrado por Jones & Wang (1999) pelo método QN é de 98,74% quando comparado com o novo delineamento. Os delineamentos encontrados pelos métodos QMAA+QN e QN apresentam 4 tempo distintos para o critério D -ótimo pseudo-Bayesiano e 3 tempos distintos para o critério localmente D -ótimo enquanto que os delineamentos encontrados por Jones & Wang (1999) utilizando os métodos GH+QN e QN apresentam 4 tempos distintos para os dois tipos de critérios (Tabela 7).

Neste trabalho investigou-se também o efeito da magnitude das matrizes \mathbf{D} e $\mathbf{\Sigma}$ nos delineamentos. As matrizes $\mathbf{D}_1 = \text{diag}(0,01; 0,01; 0,02)$ e

$\mathbf{D}_2 = \text{diag}(0,09; 0,09; 0,18)$ foram usadas para testar o efeito quando \mathbf{D}_1 é 80% menor e \mathbf{D}_2 é 80% maior que \mathbf{D} . Note que, no caso pseudo-Bayesiano fixou-se $\mathbf{\Sigma} = \mathbf{D}$, $\mathbf{\Sigma}_1 = \mathbf{D}_1$ e $\mathbf{\Sigma}_2 = \mathbf{D}_2$. Os resultados são apresentados nas Tabelas 8 e 9. Os delineamentos encontrados apresentam 3 tempos distintos quando a aproximação EPO é usada, porém, nota-se que a amplitude aumentou para $\mathbf{D}_2 + \mathbf{\Sigma}_2$ e diminuiu para $\mathbf{D}_1 + \mathbf{\Sigma}_1$. Na aproximação VGEI o delineamento apresenta 3 tempos distintos para a variância $\mathbf{D}_1 + \mathbf{\Sigma}_1$ e 4 tempos distintos quando aumenta-se a variância para $\mathbf{D}_2 + \mathbf{\Sigma}_2$.

Tabela 8: Delineamentos D-ótimos pseudo-Bayesianos , com no máximo 5 tempos, encontrados usando a aproximação EPO e o método de integração QMAA e otimização QN para diferentes variâncias entre indivíduos

Variância	Valor do critério	Tempos de coleta ¹				
$\mathbf{D}_1 + \mathbf{\Sigma}_1$	8,230	0,208	0,208	0,869	0,869	2,489
$\mathbf{D}_2 + \mathbf{\Sigma}_2$	4,574	0,166	0,166	0,901	2,852	2,852

¹ Tempo em hora.

Tabela 9: Delineamentos pseudo-Bayesianos D-ótimos, com no máximo 5 tempos, encontrados usando a aproximação VGEI e o método de integração QMAA e otimização QN para diferentes variâncias entre indivíduos

Variância	Valor do critério	Tempos de coleta ¹				
$\mathbf{D}_1 + \mathbf{\Sigma}_1$	7,544	0,182	0,182	0,922	2,829	2,829
$\mathbf{D}_2 + \mathbf{\Sigma}_2$	3,004	0,154	0,154	0,903	2,628	3,000

¹ Tempo em hora.

Adicionalmente, a fim de investigar o número máximo de tempos de coleta num mesmo indivíduo no delineamento ótimo, fez-se buscas com 4 e 3 coletas de amostras por indivíduo usando o mesmo intervalo entre 0,05 e 3. Os resultados são apresentados nas Tabelas 10 e 11.

Tabela 10: Delineamentos D-ótimos pseudo-Bayesianos, com no máximo 3 e 4 tempos distintos encontrados usando a aproximação EPO, o método de integração QMAA e otimização QN para diferentes variâncias entre indivíduos

N ¹	Variância	Valor do critério	Tempos de coleta ²			
	$\mathbf{D} + \Sigma$	5,452	0,169	0,169	0,852	2,655
4	$\mathbf{D}_1 + \Sigma_1$	7,947	0,226	0,950	2,707	2,707
	$\mathbf{D}_2 + \Sigma_2$	4,295	0,162	0,162	0,844	2,672
	$\mathbf{D} + \Sigma$	5,196	0,197	0,902	2,680	-
3	$\mathbf{D}_1 + \Sigma_1$	7,500	0,222	0,915	2,561	-
	$\mathbf{D}_2 + \Sigma_2$	4,081	0,189	0,897	2,700	-

¹ Número máximo de tempos no delineamento; ² Tempo em hora.

Tabela 11: Delineamentos pseudo-Bayesianos e localmente D-ótimos, com no máximo 3 e 4 tempos, encontrados usando a aproximação VGEI, o método de integração QMAA e otimização QN para diferentes variâncias entre indivíduos

N ¹	Variância	Valor do critério	Tempos de coleta ²			
	$\mathbf{D} + \Sigma$	4,253	0,156	0,156	0,867	2,778
4	$\mathbf{D}_1 + \Sigma_1$	7,198	0,179	0,179	0,875	2,664
	$\mathbf{D} + \Sigma$	4,084	0,182	0,931	2,828	-
3	$\mathbf{D}_1 + \Sigma_1$	6,887	0,204	0,922	2,691	-

¹ Número máximo de tempos no delineamento; ² Tempo em hora.

Avaliando-se os resultados encontrados parece não restar dúvidas de que o delineamento D -ótimo para o modelo com efeitos aleatórios para a aproximação EPO apresenta apenas 3 tempos de coleta. O número de tempos não aumentou com o aumento da variabilidade entre indivíduos e nem com o aumento da incerteza nas distribuições *a priori*. Apenas a amplitude do intervalo de tempo ficou maior com o

aumento das variâncias. No caso da aproximação VGEI o delineamento apresenta 4 tempos distintos de coleta no caso das variâncias $\mathbf{D} + \mathbf{\Sigma}$ e $\mathbf{D}_2 + \mathbf{\Sigma}_2$ e um tempo a menos quando a variância é menor ($\mathbf{D}_1 + \mathbf{\Sigma}_1$), mostrando que no aumento da variabilidade entre indivíduos mais um tempo de coleta é necessário. No caso da restrição de número máximo de coletas para 3 e 4 tempos distintos, todos delineamentos pelo método VGEI apresentam 3 pontos de coletas distintos.

Para comparar os delineamentos obtidos com N distintos o valor do critério foi corrigido por N , ou seja, $\frac{\Phi(\xi)}{N}$.

Assim, no caso da aproximação EPO as eficiências dos delineamentos pseudo-Bayesianos com $N = 3$ em relação aos com $N = 4$ são 127,07%, 125,83% e 126,69% para as variâncias *a priori* $\mathbf{D} + \mathbf{\Sigma}$, $\mathbf{D}_1 + \mathbf{\Sigma}_1$ e $\mathbf{D}_2 + \mathbf{\Sigma}_2$, respectivamente, indicando que, de acordo com o critério utilizado, o delineamento ótimo apresenta apenas 3 tempos distintos.

No caso da aproximação VGEI as eficiências dos delineamentos pseudo-Bayesianos com $N = 3$ em relação aos com $N = 4$ são 128,04% e 127,57% para as variâncias *a priori* $\mathbf{D} + \mathbf{\Sigma}$ e $\mathbf{D}_1 + \mathbf{\Sigma}_1$ respectivamente. Para o caso da variância *a priori* $\mathbf{D}_2 + \mathbf{\Sigma}_2$ a eficiência do delineamento com $N = 4$ em relação ao $N = 5$ é de 119,44% indicando que o delineamento ótimo com 4 tempos distintos é mais eficiente.

5 CONCLUSÕES

Neste trabalho investigou-se o uso de um método de otimização de uso geral e um método de integração do critério de delineamento pseudo-Bayesiano para a construção de delineamentos ótimos contínuos para modelos não-lineares. Modelos com efeitos fixos e efeitos mistos foram considerados. Os delineamentos obtidos foram comparados com delineamentos ótimos publicados na literatura.

As comparações foram, em geral, favoráveis aos delineamentos contruídos, indicando utilidade e praticidade do método.

5.1 Modelo não-linear de efeitos fixos

5.1.1 Modelo de decaimento exponencial

Os delineamentos obtidos foram comparados com os delineamentos de Atkinson et al. (2007) que utilizou um método de discretização simples da distribuição de probabilidade *a priori*. Os resultados mostraram que para esse modelo de um parâmetro e *priori* Uniforme a perda em eficiência é pequena quando o método de discretização é utilizado. No caso do método QMAA e otimização QN, as eficiências dos delineamentos obtidos sob distribuições de probabilidade *a priori* mais informativas, baseado no delineamento sob *priori* mais dispersa, são menos robustos como esperado.

Para *a priori* Lognormal, os dois métodos produziram delineamentos com valores muito próximos, a eficiência do método discretizado sendo 99,25%, indicando novamente que o método de discretização é bem razoável. As eficiências dos delineamentos obtidos sob *priori* mais informativa quando comparados com delinea-

amento obtido sob *priori* menos informativa mostram que pode ocorrer uma perda grande de eficiência se uma distribuição *a priori* muito informativa é utilizada e no problema real os valores dos parâmetros estão distantes daqueles que foram assumidos na obtenção do delineamento.

5.1.2 Modelo monocompartimental com três parâmetros

Para o modelo monocompartimental com 3 parâmetros, efeitos fixos, os delineamentos construídos com o método QMAA+QN foram comparados com os de Button (1979), Gotwalt et al. (2009) e Atkinson et al. (1993). O delineamento encontrado apresentou a mesma quantidade de tempos distintos (quatro) do delineamento de Gotwalt et al. (2009), e um a menos do que o de Atkinson et al. (1993). Comparados com os novos delineamentos as eficiências são de 83,00%, 98,40% e 99,80% para Button (1979), Gotwalt et al. (2009) e Atkinson et al. (1993), respectivamente.

A eficiência dos delineamentos foram calculadas também por meio de uma simulação de 100.000 amostras do vetor de parâmetros das distribuições de probabilidade *a priori*. As eficiências médias relativas dadas por, 131,7%, 100,2% e 100,5%, são favoráveis aos novos delineamentos em comparação com os delineamentos dos autores Button (1979), Atkinson et al. (1993) e Gotwalt et al. (2009), respectivamente. Os novos delineamentos comparados com os delineamentos dos autores são mais eficientes para 76,4%, 68,0% and 60,0% dos vetores de amostras, respectivamente. As eficiências mínimas dos novos delineamentos comparados com Button (1979), Atkinson et al. (1993) e Gotwalt et al. (2009) são de 35,51%, 80,21% and 89,85%, respectivamente.

5.2 Modelo não-linear de efeitos mistos - Modelo monocompartimental

As eficiências dos delineamentos pseudo-Bayesianos e localmente D -ótimos usando a aproximação EPO encontrados pelos métodos GH+QN e QN usa-

dos por Jones & Wang (1999) são de 97,47% e 98,01%, respectivamente quando comparados com os delineamentos encontrados pelos métodos QMAA+QN e QN deste trabalho. O delineamento pseudo-Bayesiano pelo método QMAA+QN apresenta 3 tempos distintos enquanto que o do método QNGH+QN apresenta 4 tempos distintos. No caso localmente ótimo os delineamentos encontrados pelos dois métodos apresentam o mesmo número tempos distintos, mas os valores dos tempos não coincidem. O valor do critério para o novo delineamento é maior, indicando que o delineamento é melhor.

Para o caso de variância grande entre os indivíduos, aproximação VGEI, as eficiências dos delineamentos pseudo-Bayesianos e localmente D -ótimos encontrados pelos métodos GH+QN e QN são de 99,85% e 98,74%, respectivamente quando comparados com os delineamentos encontrados pelos métodos QMAA+QN e QN. Os delineamentos encontrados pelo método QMAA+QN apresentam 4 tempos distintos para o critério D -ótimo pseudo-Bayesiano e 3 tempos distintos para o critério localmente D -ótimo enquanto que o do método GH+QN apresentam 4 tempos distintos para os dois tipos de critérios.

Aumento na incerteza das distribuições *a priori* e variabilidade entre indivíduos produziu delineamentos com o mesmo número de tempos distintos porém o intervalo de tempo aumentou. Alterações no número máximo de pontos distintos indicaram que para EPO o delineamento ótimo apresenta apenas 3 tempos enquanto para VGEI são necessários 4 tempos quando a incerteza é grande.

Anexos

Aspectos computacionais

Nesta seção tópicos relacionados a diminuição da dimensão da matriz de informação e transformação de variáveis para otimização em espaço irrestrito são apresentados com o objetivo de se obter cálculos e processos computacionais mais rápidos. É apresentado também a codificação em R para o modelo não-linear de efeitos mistos monocompartmental.

Dimensão da matriz de informação

Considerando que a inversão de matrizes é usualmente custoso em termos computacionais, inverter matrizes menores significa menos tempo computacional. Na aproximação para a matriz de informação de Fisher apresentada em 16 faz-se necessário a inversão da matriz $(\mathbf{I}\sigma^2 + \mathbf{F}_i\mathbf{D}\mathbf{F}_i^T)$ que tem dimensão $N \times N$ devido ao fato que $\mathbf{F}(\boldsymbol{\theta})$ tem dimensão $N \times p$ (para $p < N$). Usando o resultado

$$(\mathbf{I}\sigma^2 + \mathbf{F}_i\mathbf{D}\mathbf{F}_i^T)^{-1} = \mathbf{I}\sigma^{-2} - \sigma^{-2} \mathbf{F}(\mathbf{D}^{-1} + \mathbf{F}^T\mathbf{I}\sigma^{-2}\mathbf{F})^{-1}\mathbf{F}^T\sigma^{-2} \quad (35)$$

onde o lado direito da igualdade é um resultado de Searle (1982) proporciona economia em termos computacionais por inverter apenas a matriz $\mathbf{D}^{-1} + \mathbf{F}^T\mathbf{I}\sigma^{-2}\mathbf{F}$ de dimensão $p \times p$.

Otimização irrestrita sobre o espaço do delineamento

Comumente é utilizado o método de quase-Newton na otimização sobre o espaço do delineamento. E, usar transformação em variáveis sujeitas a restrições

permite-nos buscar por delineamentos ótimos em um espaço irrestrito. Em delineamentos ótimos é comum a utilização de restrições para duas variáveis n -dimensionais. São elas x_i ($i = 1, 2, \dots, n$) os níveis das variáveis explanatórias restritas a valores máximo e mínimo, no qual chamamos de espaço do delineamento e, $0 \leq w_i \leq 1$ as réplicas associadas chamadas pesos do delineamento, restritas a ($\sum_{i=1}^n w_i = 1$). Ambas transformações foram sugeridas por Atkinson (1969).

A transformação para a variável restrita n -dimensional X onde cada x_i assume valores entre dois valores, isto é, $X_{min} < x_i < X_{max}$ é

$$x_i = X_{min} + (X_{max} - X_{min}) * \sin^2 z_i. \quad (36)$$

Para as restrições em \mathbf{W} aplicamos a transformação

$$\begin{aligned} w_1 &= \sin^2 z_1 \\ w_i &= \sin^2 z_i \prod_{j=1}^{i-1} \cos^2 z_j \quad i = 2, \dots, n \\ w_{n+1} &= \prod_{j=1}^n \cos^2 z_j. \end{aligned} \quad (37)$$

Codificação em R

A codificação em R apresentada aqui é referente ao modelo não-linear de efeitos mistos monocompartimental. Estende-se facilmente para os modelos de efeitos fixos monocompartimental e decaimento exponencial escrevendo-se apropriadamente a matriz de informação do modelo desejado.

```
##* PARAMETRIZAÇÃO *****
##* by B. Jones and J. Wang.;
##* Constructing optimal designs for fitting pharmacokinetics models
##* yij = (kai D)/(Vi(Kai - Kei)x(exp(-kei tij) - exp(-kai tij))+Eij
##* where, for subject i
##* Kai -> first-order absorption rate;
##* Kei -> first-order elimination rate
```

```

** D -> Dose; Vi -> Volume of distribution
** Vi x D -> amount of drug in the body
** D -> usually known, but the rest need to be estimated.
** lai ~ N(la, 0.05); lei ~ N(le, 0.05); lvi ~ N(lv, 0.1);
** Eij ~ N(0, 0.05^2)
** Therefore, D = diag(0.05, 0.05, 0.1)
** For the local design searches (la, le, lv) = (1, 0, 1)
** For the Bayesian design searches (la, le, lv) = N((1,0,1),SIGMA)
** and SIGMA = D, Vz = SIGMA + D
** For LSV procedure (la, le, lv) = N ((1,0,1), Vz)
*****
# Pacotes utilizados
require(cubature)
require(MASS)

# Valores dos parâmetros
lai_media <- 1    #log(Kai) - taxa de absorção
lei_media <- 0    #log(Kei) - taxa de eliminação
lvi_media <- 1    #log(Vi) - volume de distribuição
lz1 <- lai_media
lz2 <- lei_media
lz3 <- lvi_media
Design <- c(0.00001,9.680733,17.861947,27.496961,43.593974)
N <- length(Design)  #número de pontos de suporte do delineamento
Dose <- 5           #Valor arbitrário, porque o delineamento
                    #pseudo-Bayesiano não depende da dose.
Xmin <- 0.05       #valor mínimo para o ponto de suporte
Xmax <- 3          #valor máximo para o ponto de suporte
                    #escolha do tipo de aproximação e delineamento

```

```

aproximacao <- "LSV" #aproximação variância grande entre sujeitos
aproximacao <- "FOE" #aproximação de primeira ordem
tipo <- "Bayes"
tipo <- "Local"
#Matriz covariância e variância .....
#igual do artigo
SIGMA <- diag( c(0.05,0.05,0.1)) #para Tetha(parâmetros)
D <- diag( c(0.05,0.05,0.1)) #para u (efeito aleatório do sujeito)
#80% menor
SIGMA <- diag( c(0.01,0.01,0.02))
D <- diag( c(0.01,0.01,0.02))
#80% maior
SIGMA <- diag( c(0.09,0.09,0.18))
D <- diag( c(0.09,0.09,0.18))
#Aproximacao LSV .....
PRECISAO <- diag(rep(0.05^-2,3)) #precisão (inverso da variância)
#Bayesiana
Vz <- D + SIGMA
#Local
Vz <- D

Dz1 <- sqrt(Vz[1,1])
Dz2 <- sqrt(Vz[2,2])
invVz <- solve(Vz)
#Aproximacao FOE .....
ERRO <- diag(rep(0.05^2,N))
invERRO <- solve(ERRO)
invD <<- solve(D)
D1 <- D[1,1]

```

```

D2 <- D[2,2]
# Critério D, otimizaremos so o t (tempo) pois, queremos sem replicas.
CritD <- function(theta,tij)
{
  if (tipo=="Bayes")
  { lz1 <- theta[1]
    lz2 <- theta[2]
  }
  Kai <- exp(lz1)
  Kei <- exp(lz2)
  Vi <- exp(lz3)
  KaiKei <- Kai - Kei
  ViKaiKei <- Vi*KaiKei
  expKeiKai <- exp(-Kei*tij)-exp(-Kai*tij)
  FKai <- Dose * (-expKeiKai * Kai/(ViKaiKei*KaiKei)+
  expKeiKai/ViKaiKei +
  exp(-Kai*tij)*Kai*tij/ViKaiKei)
  FKei <- Dose * (expKeiKai * Kai/(ViKaiKei*KaiKei)- exp(-Kei*tij)*
  Kai* tij/ViKaiKei)
  FVi <- Dose * (-expKeiKai * Kai/(ViKaiKei*Vi))
  F <- cbind(FKai,FKei,FVi)
  critério <- (10^-6)
  if (aproximacao=="LSV")
  { Mi <- PRECISA0%%(t(F))%%F)
    V <- (Mi+invVz) #Variância do y e sua inversa
    detV <- det(V)
    if (detV > 10^-6) #testa se a matriz e singular
    { invV <- solve(V)
  }
  M <- Mi - (Mi%%invV%%Mi)

```

```

criterio <- det(M)
if (criterio > 10^-6)
  { if (tipo=="Bayes")
    { criterio <- criterio*dnorm(lz1,lai_media,Dz1)*
      dnorm(lz2,lei_media,Dz2)
    }
    else if (tipo=="Local")
    { criterio <- log(criterio)*dnorm(lz1,lai_media,Dz1)*
      dnorm(lz2,lei_media,Dz2)
    }
  }
}

else if (aproximacao=="FOE")
  { #Usando a igualdade (17) pagina 261,livro Matrix Algebra
    Useful For Statistics by Shayler R. Searle para rescrever
    a inversa (7) do artigo Jones & Wang
V <- invD+(t(F)%*%invERRO)%*%F)
if (det(V) > 10^-6) #testa se a matriz e singular
  { invV <- solve(V)
    V2 <- t(F)%*%(invERRO-invERRO)%*%F)%*%invV)%*%t(F)%*%
      invERRO)%*%F
    if (tipo=="Local")
      { criterio <- log(max(det(V2),10^-6))
      }
    else if (tipo=="Bayes")
      { criterio <- log(max(det(V2),10^-6))*
        dnorm(lz1,lai_media,D1)*dnorm(lz2,lei_media,D2)
      }
  }
}

```



```

    }
  }
}
return(criterio)
}

#Função para busca num espaço sem restrição .....
Xtransf <- function(x,Xmin,Xmax)
{ Xt <- matrix(0,nc=N,nr=1)
  for (i in 1:N)
    { Xt[i] <- Xmin + ((Xmax - Xmin)*sin(x[i])^2)
    }
  return(Xt)
}

# Cálculo da integral .....
crit <- function(x)
{ tij <- as.vector(Xtransf(x,Xmin,Xmax))
  if (aproximacao=="LSV")
    { if (tipo=="Bayes")
      { log(adaptIntegrate(roxygen::Curry(CritD,tij=tij),
        lowerLimit=c(-3*Dz1+lai_media,-3*Dz2+lei_media),
        upperLimit=c(3*Dz1+lai_media,3*Dz2+lei_media))$integral)
      }
    }
  else if (tipo=="Local")
    { adaptIntegrate(roxygen::Curry(CritD,tij=tij),
      lowerLimit=c(-3*Dz1+lai_media,-3*Dz2+lei_media),
      upperLimit=c(3*Dz1+lai_media,3*Dz2+lei_media))$integral
    }
}
}

```

```

else if (aproximacao=="FOE")
  { if (tipo=="Bayes")
{ adaptIntegrate(roxygen::Curry(CritD,tij=tij),
  lowerLimit=c(-3*D1+lai_media,-3*D2+lei_media),
    upperLimit=c(3*D1+lai_media,3*D2+lei_media))$integral
}
else if (tipo=="Local")
  { CritD(tij=tij)
  }
  }
}
# Chamada da função para otimização .....
optimize <- function(x)
  { crit(x)
  }
*****
# Maximização e contagem do tempo de processamento
tempo <- system.time(xbest <- optim(Design,optimize,method="BFGS",
control=list(fnscale=-1)))
(Xt<- sort(Xtransf(xbest$par,Xmin,Xmax)))#Pontos de suportes otimizados
xbest #valor do critério e pontos de
tempo #suporte transformados.
*****

```

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ATKINSON, A. C. Constrained maximisation and the design of experiments. **Technometrics**, v.11, n.3, p.616–618, 1969.

ATKINSON, A. C. Recent developments in the methods of optimum and related experimental designs. **International Statistical Review**, v.56, n.2, p.99–115, 1988.

ATKINSON, A. C.; CHALONER, K.; HERZBERG, A. M.; JURITZ, J. Optimum experimental designs for properties of a compartmental model. **Biometrics**, v.49, n.2, p.325–337, 1993.

ATKINSON, A. C.; DONEV, A. N.; TOBIAS, R. D. **Optimum experimental designs, with SAS**. Oxford: Oxford University Press, 2007. 511p.

BAUER, L. A. **Applied Clinical Pharmacokinetics**. New York: Mc Graw Hill Medical, 2008. 826p.

BERNTSEN, J.; ESPELID, T. O.; GENZ, A. An adaptive algorithm for the approximate calculation of multiple integrals. **ACM Transactions on Mathematical Software**, v.17, n.4, p.437–451, 1991.

BUTTON, C. Pharmacokinetics, bioavailability and dosage regimens of digoxin in the horse and dog. Texas, 1979. 301p. Tese (Doutorado) - Texas A&M University.

CHALONER, K.; VERDINELLI, I. Bayesian experimental design: A review. **Statistical Science**, v.10, n.3, p.273–304, 1995.

CRANLEY, R.; PATTERSON, T. Randomization of number theoretic methods for multiple integration. **Journal on Numerical Analysis**, v.13, n.1, p.904–914, 1976.

- DAVIS, P. J.; RABINOWITZ, P. **Computers Science and Applied Mathematics - Methods of numerical integration**. California: Academic Press, 1984. 612p.
- VAN DOOREN, P.; DE RIDDER, L. An adaptive algorithm for numerical integration over an n-dimensional cube. **Journal of Computational and Applied Mathematics**, v.2, n.3, 1976.
- EVANS, M.; SWARTZ, T. Methods for approximating integrals in statistics with special emphasis on Bayesian integration problems. **Statistical Science**, v.10, n.3, p.254–272, 1995.
- EVANS, M.; SWARTZ, T. **Approximating integrals via Monte Carlo and deterministic methods**. Oxford: Oxford University Press, 2000. 288p.
- GENZ, A. C.; MALIK, A. A. Remarks on algorithm 006: An adaptive algorithm for numerical integration over an N-dimensional rectangular region. **Journal of Computational and Applied Mathematics**, v.6, n.4, p.295–302, 1980.
- GOTWALT, C. M.; JONES, B. A.; STEINBERG, D. M. Remarks on algorithm 006: An adaptive algorithm for numerical integration over an N-dimensional rectangular region. **Technometrics**, v.51, n.1, p.88–95, 2009.
- JONES, B.; WANG, J. Constructing optimal designs for fitting pharmacokinetic models. **Statistics and Computing**, v.9, p.209–218, 1999.
- KUONEN, D. Numerical integration in S-Plus or R: A survey. **Journal of Statistical Software**, v.8, n.14, 2003.
- LAI, T. L.; SHIH, M. C. Estimation in nonlinear and generalized linear mixed effects models. **Technical Report**, v.42, n.2000, p.27, 2000.
- LINDSTROM, M. J.; BATES, D. M. Nonlinear mixed effects models for repeated measures data. **Biometrics**, v.46, n.3, p.673–687, 1990.

MALCOLM, M. A.; SIMPSON, R. B. Local versus global strategies for adaptive quadrature. **ACM Transactions on Mathematical Software**, v.1, n.2, p.129–146, 1975.

PIERRE, A. D. **Optimization theory with applications**. New York: John Wiley & Sons, 1969. 612p.

PINHEIRO, J. C.; BATES, D. M. **Mixed-effects models in S and S-Plus**. New York: Springer, 2004. 528p.

R DEVELOPMENT CORE TEAM. **R: A Language and Environment for Statistical Computing**. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2012. ISBN 3-900051-08-9.

ROWLAND, M.; TOZER, T. N. **Clinical Pharmacokinetics - Concepts and Applications**. São Paulo: Lippincott Williams e Wilkins, 1995. 601p.

SEARLE, S. R. **Matrix algebra useful for statistics**. New York: Wiley-Interscience, 1982. 438p.