

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 31/01/2020.

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
Programa de Pós-Graduação em Biometria
Departamento de Bioestatística

Utilização de curvas de crescimento longitudinal com
distribuição normal θ generalizada multivariada no
estudo da disfunção cardíaca em ratos com estenose
aórtica supraavalvar

Magali Teresopolis Reis Amaral

BOTUCATU
São Paulo-Brasil
Janeiro/2018

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
DEPARTAMENTO DE BIOESTATÍSTICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOMETRIA

Utilização de curvas de crescimento longitudinal com
distribuição normal θ generalizada multivariada no
estudo da disfunção cardíaca em ratos com estenose
aórtica supravalvar

Magali Teresopolis Reis Amaral

Orientador: Prof. Dr. Carlos Roberto Padovani

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biometria da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - UNESP/Botucatu, como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Doutor em Biometria.

BOTUCATU
São Paulo-Brasil
Janeiro/2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Amaral, Magali Teresopolis Reis.

Utilização de curvas de crescimento longitudinal com distribuição normal theta generalizada multivariada no estudo da disfunção cardíaca em ratos com estenose aórtica supraavalvar / Magali Teresopolis Reis Amaral. - Botucatu, 2018

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu
Orientador: Carlos Roberto Padovani
Capes: 10202056

1. Funções Verossimilhança. 2. Remodelação ventricular.
3. Estenose da válvula aórtica. 4. Crescimento. 5. Análise de variância.

Palavras-chave: Máxima verossimilhança; Curva de crescimento; Estruturas de covariância; Remodelação cardíaca.

“Agradeço todas as dificuldades que enfrentei; não fosse por elas, eu não teria saído do lugar... As facilidades nos impedem de caminhar. Mesmo as críticas nos auxiliam muito.”

Chico Xavier

Agradecimentos

Primeiramente não poderia deixar de expressar meus sinceros agradecimentos a Deus por me guiar, dando-me força nos momentos mais difíceis.

A minha eterna gratidão a minha família e em especial a meus pais Antônio de Lisboa Amaral (in memoriam) e Maria Helena Amaral, pelo grande amor e por compreenderem os longos períodos de afastamento.

Ao Professor Dr. Carlos Roberto Padovani, pela valiosa orientação e por acreditar em mim, apoiando-me em todos os momentos.

O meu profundo agradecimento aos professores, colegas e funcionários do Departamento de Bioestatística pela contribuição em minha formação profissional, convivência agradável durante esse período.

A Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS)-Ba pelo apoio financeiro.

À todos que de forma direta ou indireta, contribuíram para execução deste trabalho.

Resumo

Em muitas situações, existe a necessidade de estudar o comportamento de alguma característica em uma mesma unidade amostral ao longo do tempo, dose acumulada de algum nutriente ou medicamento. Na prática, a estrutura dos dados dessa natureza geralmente estabelece comportamentos não lineares nos parâmetros de interesse, já que estes caracterizam melhor a realidade biológica pesquisada. Essa conjuntura é propícia ao estudo de remodelação cardíaca (RC) por sobrecarga pressórica em ratos submetidos a diferentes manobras sequenciais de cálcio. Como o comportamento da RC não está claramente estabelecido, o objetivo deste trabalho consiste em fazer um estudo comparativo sobre a performance de quatro modelos de curvas de crescimento em quatro grupos experimentais, considerando erros normais θ generalizado multivariado. Além disso, a modelagem dos dados envolve duas estruturas de covariância: a homocedástica com a presença de autocorrelação lag 1 e a heterocedástica multiplicativa. No contexto metodológico, utiliza-se o procedimento de estimação por máxima verossimilhança com a aplicação da técnica de reamostragem bootstrap. Além disso, técnicas de simulações são implementadas para comprovação das propriedades metodológicas aplicadas. Para comparação entre os modelos, utilizam-se alguns avaliadores de qualidade de ajuste. Conclui-se, no presente estudo, que a estrutura homocedástica com autocorrelação lag 1 para os modelos Brody e de Von Bertalanffy, destacam-se por apresentar excelentes estimativas e boa qualidade de ajuste da tensão máxima desenvolvida (TD) em função dos diferentes níveis de doses de cálcio.

Palavras-chave: Remodelação cardíaca, Curva de crescimento, Estruturas de covariância e Máxima verossimilhança.

Abstract

Many situations, there is a need to study the behavior of some characteristic in the same sample unit over time, accumulated dose of some nutrient or medication. In practice, the structure of data of this nature generally establishes non-linear behaviors in the parameters of interest, since these characterize better the biological reality researched. This situation is favorable to the study of cardiac remodeling (CR) by pressure overload in rats submitted to different sequential calcium maneuvers. As the behavior of CR is not clearly established, the objective of this work is to perform a comparative study on the performance of four models of growth curves in four experimental groups, considering normalized multivariate θ standard errors. In addition, the data modeling involves two covariance structures: the homocedastic with the presence of autocorrelation lag 1 and the multiplicative heterocedastic. In the methodological context, the procedure of estimation by maximum likelihood is used with the technique of bootstrap resampling. In addition, simulation techniques are implemented to prove the methodological properties applied. For the comparison between the models, some adjustment quality evaluators are used. It is concluded in the present study that the homocedastic structure with lag 1 autocorrelation for the Brody and Von Bertalanffy models stands out for presenting excellent estimates and good quality of adjustment of the maximum developed stress (TD) as a function of the different levels of calcium doses.

Keywords: Cardiac remodeling, Growth Models, Covariance structures and Maximum Likelihood.

Lista de Figuras

3.1	Esquema experimental	11
4.1	Box-plot da TD segundo a concentração de cálcio.	31
4.2	Histograma do grupo Sham-Norm da TD segundo a concentração de cálcio.	32
4.3	Histograma do grupo Sham-Hiper da TD segundo a concentração de cálcio.	33
4.4	Histograma do grupo EAO-Norm da TD segundo a concentração de cálcio.	33
4.5	Histograma do grupo EAO-Hiper da TD segundo a concentração de cálcio.	34
4.6	Coefficientes de variação da TD segundo a concentração de cálcio.	35
4.7	Resíduos ordinários ajustados pelo método dos mínimos quadrados da TD segundo a concentração de cálcio.	36
4.8	Histogramas dos parâmetros do grupo SHAM-Norm ajustado por meio do modelo Brody considerando estrutura homocedástica com autocorrelação lag 1.	41
4.9	Histogramas dos parâmetros do grupo SHAM-Hiper ajustado por meio do modelo Brody considerando estrutura homocedástica com autocorrelação lag 1.	42
4.10	Histogramas dos parâmetros do grupo EAO-Norm ajustado por meio do modelo Von Bertalanffy considerando estrutura homocedástica com autocorrelação lag 1.	42
4.11	Histogramas dos parâmetros do grupo EAO-Hiper ajustado por meio do modelo Von Bertalanffy considerando estrutura homocedástica com autocorrelação lag 1.	43
4.12	Derivadas dos parâmetros do grupo SHAM ajustado por meio do modelo Brody considerando estrutura homocedástica com autocorrelação lag 1.	44
4.13	Derivadas dos parâmetros do grupo EAO ajustado por meio do modelo Von Bertalanffy considerando estrutura homocedástica com autocorrelação lag 1.	45
4.14	Resíduos do grupo SHAM-Norm ajustado por meio do modelo Brody considerando estrutura homocedástica com autocorrelação lag 1.	46

4.15	Curvas da TD média estimada do grupo SHAM-Norm para os diferentes modelos.	46
4.16	Resíduos do grupo SHAM-Hiper ajustado por meio do modelo Brody considerando estrutura homocedástica com autocorrelação lag 1.	47
4.17	Curvas da TD média estimada do grupo SHAM-Hiper para os diferentes modelos.	47
4.18	Resíduos do grupo EAo-Norm ajustado por meio do modelo Von Bertalanffy considerando estrutura homocedástica com autocorrelação lag 1.	48
4.19	Curvas da TD média estimada do grupo EAo-Norm para os diferentes modelos.	48
4.20	Resíduos do grupo EAo-Hiper ajustado por meio do modelo Von Bertalanffy considerando estrutura homocedástica com autocorrelação lag 1.	49
4.21	Curvas da TD média estimada do grupo EAo-Hiper para os diferentes modelos.	49

Lista de Tabelas

3.1	Composição dos nutrientes e macronutrientes em relação ao valor calórico total das dietas.	12
3.2	Modelos de curvas de crescimento.	14
3.3	Estrutura geral para disposição de dados longitudinais em relação aos momentos das avaliações.	15
4.1	Medidas descritivas da TD do grupo SHAM de acordo com a dieta e níveis de cálcio.	30
4.2	Medidas descritivas da TD do grupo EAo de acordo com a dieta e níveis de cálcio.	30
4.3	EMV e seus respectivos IC bootstrap para o modelo Brody com as estruturas homocedástica com autocorrelação lag 1 (H1) e heterocedástica multiplicativa (H2).	37
4.4	EMV e seus respectivos IC bootstrap para o modelo Gompertz com as estruturas homocedástica com autocorrelação lag 1 (H1) e heterocedástica multiplicativa (H2).	37
4.5	EMV e seus respectivos IC bootstrap para o modelo Logístico com as estruturas homocedástica com autocorrelação lag 1 (H1) e heterocedástica multiplicativa (H2).	38
4.6	EMV e seus respectivos IC bootstrap para o modelo Von Bertalanffy com as estruturas homocedástica com autocorrelação lag 1 (H1) e heterocedástica multiplicativa (H2).	38
4.7	Critério de seleção dos modelos das curvas de crescimento ajustada com as estruturas homocedástica com autocorrelação lag 1 (H1) e heterocedástica multiplicativa (H2).	40
4.8	Sumário dos critérios de seleção com estrutura homocedástica com autocorrelação lag 1.	50
4.9	EMV e seus respectivos IC bootstrap para o modelo Brody.	51

4.10	Sumário dos critérios de seleção com estrutura homocedástica com auto-correlação lag 1.	52
4.11	EMV e seus respectivos IC bootstrap para o modelo de Von Bertalanffy. . .	53
A.1	Perfil de ácidos graxos (%) das dietas normolipídicas e hiperlipídicas. . . .	63
D.1	Resultado do teste de assimetria e curtose da TD do grupo SHAM de acordo com a dieta e níveis de cálcio.	75
D.2	Resultado do teste de assimetria e curtose da TD do grupo EAo de acordo com a dieta e níveis de cálcio.	76

Sumário

1	Introdução	1
2	Revisão de literatura	4
2.1	Modelos de crescimento para dados longitudinais	4
3	Metodologia	8
3.1	Plano experimental	8
3.1.1	Remodelação cardíaca experimental	8
3.1.2	Animais e protocolo experimental	10
3.1.3	Composição percentual das dietas normolipídica e hiperlipídica . . .	12
3.1.4	Análise do perfil funcional cardíaco	13
3.2	Curvas de crescimento	14
3.2.1	Modelo não linear	15
3.3	Estrutura de covariância	17
3.3.1	Estrutura homocedástica com autocorrelação lag 1	18
3.3.2	Estrutura heterocedástica multiplicativa	20
3.4	Distribuição normal θ generalizada multivariada	22
3.4.1	Decomposição de Cholesky	24
3.5	Estimação por máxima verossimilhança	25
3.6	Função escore	25
3.7	Bootstrap não paramétrico	26
3.7.1	Implementação do Algoritmo Bootstrap	26
3.8	Seleção do modelo	27
4	Resultados da modelagem aplicada	29
4.1	Resultados dos dados reais	29
4.1.1	Descrição dos dados	29
4.1.2	Estimação dos parâmetros	36
4.1.3	Seleção dos modelos	40
4.1.4	Estudo dos parâmetros	41

4.1.5	Análises dos resíduos e curvas estimadas	45
4.2	Resultados dos dados simulados	50
4.2.1	Estudo dos dados simulados	50
4.2.2	Simulação modelo Brody	50
4.2.3	Simulação modelo Von Bertalanffy	52
5	Conclusão e discussão	54
A	Perfil de ácidos graxos	63
B	Distribuição de Laplace e Normal a partir da normal θ generalizada	64
C	Cálculo das derivadas	65
D	Teste de assimetria e curtose	75
E	Cálculo das derivadas	77
F	Programas	78
F.1	Matrizes decompostas	78
F.2	Estimação dos parâmetros	79
F.3	Bootstrap não paramétrico	80

Capítulo 1

Introdução

Na área da saúde, as anormalidades cardíacas decorrentes do acúmulo de gordura vêm sendo estudadas por meio dos modelos experimentais que induzem obesidade por dietas. Pesquisas mostram que o desequilíbrio energético na obesidade vem acarretando séria disfunção cardíaca. Diante dessa afirmação, estudos experimentais com ratos têm sido largamente empregados na avaliação da relação entre função cardíaca e metabolismo energético na obesidade.

Normalmente, os modelos de crescimentos utilizados na linha de pesquisas de remodelação cardíaca não avaliam a possível presença da variação heterocedástica e/ou a autocorrelação dos dados ao longo do tempo. Nas ciências da saúde e biológicas, são poucas as publicações aplicadas a curvas de crescimento, a dados longitudinais que consideram os pressupostos inerentes a medidas realizadas na mesma unidade experimental. Neste sentido, propõe-se, no presente trabalho, uma nova abordagem para ajuste dos modelos não lineares, substituindo o pressuposto de normalidade dos erros por uma distribuição normal θ generalizada multivariada. Essa distribuição inclui casos das distribuições normal e de Laplace, sendo inicialmente utilizada por Goodman and Kotz [1973]. Vale ressaltar que a escolha dessa distribuição se deu pelo fato de sua aplicação ser relevante em diversas áreas de pesquisa e por apresentar resultados robustos nas estimações dos parâmetros. Além disso, sugere-se uma família de distribuições não lineares para modelar as curvas de crescimento para dados longitudinais (Brody, Gompertz, logística e Von Bertalanffy), considerando ainda duas diferentes estruturas de covariâncias (estrutura homocedástica com a presença de autocorrelação *lag 1* e estrutura heterocedástica multiplicativa).

É importante salientar que essa formulação foi utilizada para incorporar possíveis dependências entre as observações no mesmo indivíduo, pois estruturas de regressão não linear fornecem a variação das médias e dos parâmetros de dispersão de acordo com as medidas observadas ao longo do tempo, o que pode conduzir a um rendimento satisfatório aos modelos caso haja grande variabilidade nos dados.

O tema abordado é suficientemente capaz de abranger uma ampla gama de aplicações práticas de diferentes áreas de conhecimento, tendo em vista que é de extrema importância construir modelos que acomodem bem essa dependência entre as observações no indivíduo e a possível heterocedasticidade nos dados.

A motivação do estudo se deu pelo fato de que os modelos de crescimentos utilizados em pesquisas de remodelação cardíaca, existentes na literatura médica, não levam em consideração a presença dos erros normais generalizados multivariados, considerando todas as variações dos indivíduos ao longo do tempo.

A partir de dados coletados, o presente estudo discutiu e analisou respostas experimentais da remodelação cardíaca quando são avaliados parâmetros funcionais mecânicos em ratos submetidos a diferentes manobras sequenciais de cálcio. A apresentação e discussão da metodologia de análise estatística do estudo, foram desenvolvidas com dados provenientes de um experimento realizado pelo Grupo de Pesquisa em Cardiologia Experimental da FMB/UNESP-Botucatu. O experimento consiste na remodelação cardíaca de ratos Wistar, induzidos à estenose aórtica (EAo) supravalvar, que foram submetidos a manobra de cálcio envolvendo vários níveis e diferentes dietas administradas aos animais. O interesse fundamental pontua-se na hipótese de que os modelos não lineares, associados às estruturas probabilísticas e de variabilidade, produzem modelos robustos com respostas consistentes em relação a níveis sequenciais crescentes de cálcio administrados nos animais nas diferentes dietas, evidenciando assim um ganho substancial para o pesquisador na qualidade dos resultados obtidos.

O procedimento de estimação de máxima verossimilhança será utilizado para realizar a inferência dos parâmetros desses modelos e as propriedades da metodologia estatística aplicada são investigadas por meio de testes de simulações. Além disso, critérios de seleção dos modelos foram utilizados para selecionar o que melhor se ajusta ao conjunto de dados.

O texto compreende cinco capítulos, estruturados da seguinte forma: No capítulo 1, apresenta-se a justificativa e os objetivos desse trabalho. No capítulo 2, descreve-se uma breve revisão da literatura. No capítulo 3, apresenta-se a descrição metodológica da construção do plano experimental relativo à linha de pesquisa em remodelação cardíaca em ratos e a descrição do método proposto de estimação de máxima verossimilhança para ajuste dos erros normais generalizados multivariados dos quatro modelos de curvas de crescimento estudados. Adicionalmente, introduzem-se as estruturas de covariância para os vetores dos erros, complementando-se com as análises dos resíduos e os critérios de seleção dos modelos. No capítulo 4, destacam-se as aplicações da metodologia para dados reais, no qual foi avaliada a tensão do desenvolvimento (TD) dos ratos Wistar machos, após o recebimento de doses contínuas de cálcio em duas dietas e os resultados das análises

e avaliação do estudo de simulação. Por fim, as conclusões com base nos resultados obtidos e propostas futuras são apresentadas no capítulo 5.

Todas as análises e gráficos contidos nessa pesquisa foram desenvolvidos no ambiente de programação computacional R Development Core Team [2009] versão 3.3.1, cuja versão encontra-se livre e gratuita em www.r-project.org/

Capítulo 5

Conclusão e discussão

Neste trabalho, foram implementados métodos de estimação não linear de quatro modelos de crescimento (Brody, Gompertz, Logístico e Von Bertalanffy), com as estruturas de covariância homocedástica com autocorrelação lag 1 e a heterocedástica multiplicativa, e erros com distribuição normal θ generalizada multivariada.

A metodologia proposta foi baseada no procedimento de estimação por máxima verossimilhança com construção de intervalos de previsão bootstrap não paramétrico. A aplicação buscou, mediante o ajuste desses modelos, descrever todo o comportamento do ventrículo esquerdo, durante o processo de remodelação cardíaca.

Durante o processo de desenvolvimento do modelo, muitas dificuldades foram encontradas, tais como a escolha das condições iniciais e de convergência que podem ser atribuídas ao grande número de parâmetros a serem estimados e ao dimensionamento amostral (pequenas amostras). Além disso, muitos modelos tenderam a subestimar os valores iniciais e finais da TD.

Os resultados das estruturas dos modelos analisados permitem observar que o modelo homocedástico com autocorrelação lag 1 foi o mais eficaz no tratamento dos conjuntos de dados analisados, pois forneceu estimativas e intervalos de confiança bootstrap estatisticamente significante com adequada interpretação biológica dos parâmetros. Os avaliadores da qualidade do ajuste dos modelos decidiram a favor do modelo Von Bertalanffy para os grupos que passaram pelo procedimento de indução da estenose aórtica supraavalvar (EAo) e do modelo Brody para os demais grupos analisados.

Os modelos ajustados corroboram com os resultados encontrados para esse experimento por Campos [2014]. Todavia, há que se considerar que a metodologia empregada por este autor e outros que realizam pesquisa de remodelação cardíaca, ficou limitada à comparação dos vetores médios de respostas das sete concentrações de cálcio utilizadas, isto é, análises realizadas por meio de técnicas multivariadas de modelos com medidas repetidas em grupos independentes, comparadas por meio do teste de comparações

múltiplas de médias de Bonferroni. Embora o procedimento esteja corretamente aplicado, restringe-se a conclusões fragmentadas do vetor da resposta da TD.

Ademais, vale ressaltar que desta maneira a metodologia tradicional descuidava-se fortemente da variabilidade residual acumulada a cada nova dose administrada ao analisar a TD de forma fracionada, sem levar em consideração a presença da dependência contida na informação biológica ao longo de todo o experimento. Contudo, embora por procedimentos distintos, há certa concordância nos resultados obtidos, destacando-se o que mostra que as dietas utilizadas não promovem alterações na função miocárdica e que todas as alterações foram dependentes das manobras de doses de cálcio administradas.

A implementação da metodologia estatística utilizada na presente pesquisa promoveu um indicativo interessante e diferenciado em relação ao Campos [2014], no qual o modelo funcional de resposta da estenose em relação à dose, independentemente da dieta utilizada, consiste numa expressão matemática distinta da EAo em confronto com o controle (SHAM), que leva em consideração a possível agressão da indução da estenose no animal, refletindo na mudança da expressão matemática do modelo.

A necessidade de mudança de modelo torna-se evidente diante da sensível variação na velocidade de crescimento (derivada primeira) e pela atenuação da desaceleração mostrada pela derivada segunda da TD em função da dose, independente da dieta administrada. Ou seja, a mudança do modelo se deu pelo fato de que no grupo EAo, quanto mais lento o crescimento da TD, pior a função cardíaca do animal, pois, para cada unidade de variação requerida pelo modelo Brody, têm-se três unidades de variação no modelo de Von Bertalanffy. Essa situação torna-se evidente nos dados pela antecipação da saturação de cálcio nos animais.

Um fato não configurado na revisão bibliográfica do ajuste dos modelos da remodelação cardíaca é que sob o ponto de vista biológico, a introdução de modelos não convencionais (não linearizáveis), destacou-se por captar toda a estrutura longitudinal da variabilidade da TD, considerando o animal como todo, desde o nível mais baixo até o nível mais elevado da dose de cálcio.

Outro ponto importante no modelo homocedástico com autocorrelação lag 1 são os resultados dos dados simulados. No qual, por meio dos critérios de seleção do modelo e proximidade entre os parâmetros reais e estimados foi possível comprovar a performance eficiente dos modelos implementados.

Um aspecto interessante e motivador para ser utilizado em outras pesquisas, consiste no uso da distribuição normal θ generalizada multivariada na área da saúde por apresentar o terceiro parâmetro referente a forma θ , o qual possibilita modelar as respostas de diversos comportamentos dos conjuntos de dados simétricos com diferentes formas de achatamento (leptocúrtica, mesocúrtica e platicúrtica). Assim, considerando

essa premissa, pode-se destacar a presente metodologia como uma opção de estrutura de variabilidade dos dados, pioneira no uso de um parâmetro a mais, que pode ser utilizado em quaisquer circunstâncias das áreas das ciências biológicas e da saúde para um modelo que apresente um bom indicativo de resposta para dados com estrutura longitudinal.

Quando considera-se a presença da heterocedasticidade no tratamento dos dados, pode-se observar por meio dos intervalos de confiança bootstrap, que muitos parâmetros não foram significantes. Esse fato pode ser explicado, tendo em vista que, a premissa da natureza biológica da amostra sustenta a baixa variabilidade e a autocorrelação nos dados. No entanto, este problema também pode ser atribuído à limitação da teoria assintótica em estimar um elevado número de parâmetros proveniente de pequenas amostras.

Mediante a esse cenário, constatou-se que entre todos os modelos avaliados, a estrutura homocedástica com autocorrelação lag 1, promoveu um ajuste satisfatório que foi capaz de captar toda a estrutura longitudinal exigida pela natureza dos dados, o qual forneceu estimativas consistentes para o entendimento da TD em função das doses administradas.

Por fim, como proposta para futuros trabalhos, pode se adotar outros modelos de crescimento e utilizar a abordagem bayesiana para realizar comparações com presente estudo, além disso, pode-se considerar outras distribuições para os erros desses modelos.

Referências

- H. Akaike. A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 6:716–723, 1974.
- M. T. R. Amaral. *Abordagem bayesiana para curvas de crescimento com restrições nos parâmetros*. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife – PE, 2009.
- Inder S Anand et al. Noninvasive assessment of left ventricular remodeling: concepts, techniques, and implications for clinical trials. *Journal of Cardiac Failure*, 8(6):S452–S464, 2002.
- Paula S Azevedo et al. Remodelação cardíaca: Conceitos, impacto clínico, mecanismos fisiopatológicos e tratamento farmacológico. *Arq. Bras. Cardiol*, 106(1):62–69, 2015.
- Douglas M Bates and Donald G Watts. Nonlinear regression: iterative estimation and linear approximations. *Nonlinear Regression Analysis and its Applications*, 1:32–66, 1988.
- M. O. Boluyt et al. The ageing spontaneously hypertensive rat as a model of the transition from stable compensated hypertrophy to heart failure. *European Heart Journal*, 16 (suppl N):19–30, 1995.
- George EP Box and George C Tiao. A further look at robustness via bayes’s theorem. *Biometrika*, 49(3/4):419–432, 1962.
- Edson Antonio Bregagnollo et al. Papel relativo da remodelação geométrica do ventrículo esquerdo, morfológica e funcional do miocárdio na transição da hipertrofia compensada para a falência cardíaca em ratos com estenose aórtica supravalvar. *Arq Bras Cardiol*, 88(2):225–233, 2007.
- JE Brown et al. A comparison of nonlinear models for describing weight-age relationships in cattle. *Journal of Animal Science*, 42(4):810–818, 1976.

- Aline Minniti de Campos. *Uma abordagem bayesiana para modelos não lineares na presença de assimetria e heteroscedasticidade*. Dissertação de Mestrado, Universidade de São Paulo, São Carlos – SP, 2011.
- Dijon Henrique Salomé de Campos. *Influência da oxidação de glicose sobre a função miocárdica de ratos obesos*. Dissertação de Mestrado, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu – SP, 2010.
- Dijon Henrique Salomé de Campos. *Influência da dieta hiperlipídica ricas em ácidos graxos saturados sobre o metabolismo, estrutura e função cardíaca de ratos com estenose aórtica supralvalvar*. Tese de Doutorado, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu – SP, 2014.
- Elliott JF Cantor et al. A comparative serial echocardiographic analysis of cardiac structure and function in rats subjected to pressure or volume overload. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 38(5):777–786, 2005.
- Marisa Capela Veiga et al. Comparação do ajuste dos modelos de morgan-mercer-flodin e de johnson-mehl-avrami na reação de precipitação na liga cu-3% al-5% ag. *Eclética Química*, 1:197–207, 2001.
- Ngan Hang Chan. *Time series applications to finance with R and S-plus*, volume 837. John Wiley e Sons, INC., New Jersey, second edition, 2002.
- Antonio Carlos Cicogna et al. História natural da remodelação miocárdica: da agressão aos sintomas. *Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo*, 10:8–16, 2000.
- John H Cochrane. Time series for macroeconomics and finance. *Manuscript, University of Chicago*, 2005.
- Jay N Cohn et al. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *Journal of the American College of Cardiology*, 35(3):569–582, 2000.
- R Dennis Cook and S. Weissberg. Diagnostics for heteroscedasticity in regression. *Biometrika*, 70(1):1–10, 1983.
- Martin J Crowder and David J Hand. *Analysis of repeated measures*, volume 41. CRC Press, New Work, third edition, 1990.
- FJA Cysneiros et al. Corrected maximum likelihood estimators in heteroscedastic symmetric nonlinear models. *Journal of Statistical Computation and Simulation*, 80(4): 451–461, 2010.

- Victor Davila. Introdução às séries temporais. *Manuscrito, Universidade Estadual de Campinas, Campinas-São Paulo-Brasil*, 2015.
- Carlos Alberto Ribeiro Diniz et al. Heteroscedastic von bertalanffy growth model and an application to a kubbard female chicken corporeal weight growth data. *Adv. Appl. Stat*, 15:71–81, 2010.
- María Durbán et al. Simple fitting of subject-specific curves for longitudinal data. *Statistics in Medicine*, 24(8):1153–1167, 2005.
- Bradley Efron and R.J. Tibshirani. *An introduction to bootstrap*. Chapman and Hall, 1 edition, 1994. ISBN 9780412042317,0-412-04231-2. URL <http://gen.lib.rus.ec/book/index.php?md5=BF16596F119E917AD6501BF994E30C9E>.
- Ricardo S Ehlers. Análise de séries temporais. *Manuscrito, Universidade Federal do Paraná*, 2007.
- Paula Paccielli Freire et al. Obesidade não acarreta desequilíbrio entre fosforilação e desfosforilação da fosfolambam miocárdica. *Arq Bras Cardiol*, 103(1):41–50, 2014.
- Himadri Ghosh and MA Iquebal. Bootstrap study of parameter estimates for nonlinear richards growth model through genetic algorithm. *Journal of Applied Statistics*, 38(3): 491–500, 2011.
- Herbert Glejser. A new test for heteroskedasticity. *Journal of the American Statistical Association*, 64(325):316–323, 1969.
- Stephen M Goldfeld et al. Nonlinear methods in econometrics. 1(4):399–401, 1973.
- Irwin R Goodman and Samuel Kotz. Multivariate θ -generalized normal distributions. *Journal of Multivariate Analysis*, 3(2):204–219, 1973.
- Andrew C Harvey. Estimating regression models with multiplicative heteroscedasticity. *Econometrica: Journal of the Econometric Society*, 44(3):461–465, 1976.
- Lisiane Hauser et al. Curva de crescimento usando modelo misto: Uma aplicação na progressão da doença de machado-joseph. *Clinical & Biomedical Research*, 29(1), 2009.
- A.R. Joel et al. Estimating regression models with multiplicative heteroscedasticity. *Ciência Rural*, 35(2):461–465, 2005.
- Gilberto Kac et al. *Epidemiologia nutricional*. SCIELO-Editora FIOCRUZ, 2007.

- Azme Khamis et al. Nonlinear growth models for modeling oil palm yield growth. *Journal of Mathematics and Statistics*, 1(3):225–233, 2005.
- Erwin Kreyszig. *Advanced engineering mathematics*, volume 1. John Wiley & Sons, 2010.
- Jin-Guan Lin and B. C Wei. Testing for heteroscedasticity in nonlinear regression models. *Communications in Statistics-Theory and Methods*, 32(1):171–192, 2003.
- Francisco Louzada et al. Skew-normal distribution for growth curve models in presence of a heteroscedasticity structure. *Journal of Applied Statistics*, 6:37–41, 2015.
- A Ludwig. *Ajustamento de curvas exponenciais ao crescimento de gado Nelore e análise de seus parâmetros*. Tese de Doutorado, Universidade Federal de Viçosa, Vicososa – MG, 1977.
- Euclides Braga Malheiros. Precisão da análise de dados longitudinais, com diferentes estruturas para a matriz de variâncias e covariâncias, quando se utiliza o esquema em parcelas subdivididas. *Revista de Matematica e Estatística*, (17):263–273, 1999.
- Fernando Martins et al. Dieta hiperlipídica promove remodelação cardíaca em modelo experimental de obesidade. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia (Impresso)*, 105(1): 479–486, 2015.
- Ana Rita de Assumpção Mazzini. *Análise da curva de crescimento de machos Hereford considerando heterogeneidade de variâncias e autocorrelação dos erros*. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Lavras, Lavras – MG, 2001.
- Olga de Castro Mendes et al. Remodelamento cardíaco: análise seriada e índices de detecção precoce de disfunção ventricular. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, (1): 62–70, 2010.
- MA Mestrinel. *Avaliação morfológica, bioquímica e funcional do remodelamento cardíaco desencadeado por sobrecarga pressórica em ratos com e sem insuficiência cardíaca congestiva*. Dissertação de Mestrado, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu – SP, 2003.
- Vanessa de Oliveira Moreira. *A administração de GH atenua o desenvolvimento de fibrose miocárdica em ratos com insuficiência cardíaca secundária a estenose aórtica*. Dissertação de Mestrado, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu – SP, 2006.
- Thiago Bruder Nascimento et al. Alterações vasculares em ratos obesos por dieta rica em gordura: papel da via l-arginina/no endotelial. *Arq Bras Cardiol*, 97(1):40–5, 2011.

- Paulo Roberto C Nobre et al. Curvas de crescimento de gado nelore ajustadas para diferentes frequências de pesagens. *Pesquisa Agropecuária Brasileira*, 22(09/10):1027–1037, 1987.
- Claudia Cristina Paro Paz. *Associação entre polimorfismos genéticos e parâmetros da curva de crescimento em bovinos de corte*. Dissertação de Mestrado, Universidade de São Paulo, São Paulo – SP, 2002.
- R Development Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2009. URL <http://www.R-project.org>. ISBN 3-900051-07-0.
- David A Ratkowsky. *Handbook of Nonlinear regression modeling.*, volume 1. Dekker, New York., 1990.
- Márcia Ruggiero and Vera L Lopes. *Cálculo numérico: aspectos teóricos e computacionais*, volume 1. Makron Books do Brasil, second edition, 1988.
- G. Schwarz. Estimating the dimension of a model. *Annals of Statistics*, 6(2):461–464, 1978.
- Iábita Fabiana Sousa et al. Fitting nonlinear autoregressive models to describe coffee seed germination. *Ciência Rural*, 44(11):2016–2021, 2014.
- Ana Lucia Souza Brandão. *Modelos não-lineares para análise de dados longitudinais*. Tese de Doutorado, Escola Superior de Agricultura, USP, Piracicaba– SP, 1996.
- Mario Mateus Sugizaki et al. Severe food restriction induces myocardial dysfunction related to serca2 activity. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 87(9): 666–673, 2009.
- Bernard Swynghedauw. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *Physiological Reviews*, 79(1):215–262, 1999.
- Nobuaki Tanaka et al. Transthoracic echocardiography in models of cardiac disease in the mouse. *Circulation*, 94(5):1109–1117, 1996.
- Luís Orlindo Tedeschi et al. Estudo da curva de crescimento de animais da raça guzerá e seus cruzamentos alimentados a pasto, com e sem suplementação. 1. análise e seleção das funções não-lineares. *Revista Brasileira de Zootecnia*, 29(2):630–637, 2000.
- Geeta D Thakker et al. Effects of diet-induced obesity on inflammation and remodeling after myocardial infarction. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 60(5):H2504, 2006.

- GC Tiao and D.R. Lund. The use of olumv estimators in inference robustness studies of the location parameter of a class of symmetric distributions. *Journal of the American Statistical Association*, 65(329):370–386, 1970.
- Clara Matiko Ueda et al. *Modelos não lineares com diferentes estruturas de covariância em curvas de crescimento: uma aplicação no estudo da severidade da doença Late blight*. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, 2003.
- RC Veloso et al. Seleção e classificação multivariada de modelos não lineares para frangos de corte. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec*, 68(1):191–200, 2016.
- Danielle Fernandes Vileigas. *Influência da obesidade induzida por dieta hiperlipídica saturada sobre o comportamento da via beta-adrenérgica miocárdica em ratos Wistar*. Dissertação de Mestrado, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu – SP, 2015.
- Z Wang and M. Zuidhof. Estimation of growth parameters using a nonlinear mixed gompertz model. *Poultry science*, 83(6):847–852, 2004.