

**DELINEAMENTOS ÓTIMOS PARA EXPERIMENTOS
FARMACOCINÉTICOS**

Mauricio Bedim dos Santos

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

BOTUCATU
Sao Paulo - Brasil
Maio - 2010

**DELINEAMENTOS ÓTIMOS PARA EXPERIMENTOS
FARMACOCINÉTICOS**

Mauricio Bedim dos Santos

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
Sao Paulo - Brasil
Maio - 2010

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: **ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE**

Santos, Maurício Bedim dos.

Delineamentos ótimos para experimentos farmacocinéticos / Maurício
Bedim dos. - Botucatu, 2010

Dissertação (mestrado) – Instituto de Biociências de Botucatu,
Universidade Estadual Paulista, 2010

Orientador: Luzia Aparecida Trinca

Assunto CAPES: 21008000

1. Biometria. 2. Farmacocinética. 3. Farmacologia clínica.

Palavras-chave: Critério A; Critério D; Modelo Não Linear.

Dedicatória

Dedico esta dissertação aos meus pais, pelo apoio que sempre me foi dado ao longo de toda minha vida acadêmica, e à minha namorada por seu companheirismo e suporte nos últimos anos.

Agradecimentos

A professora Luzia Aparecida Trinca pela orientação, pelo que me ensinou e pela imensa ajuda durante a realização deste trabalho.

A minha irmã Ana Carla, por sempre me apoiar.

Aos meus companheiros de turma, por toda ajuda e companheirismo durante o mestrado.

Aos meus amigos Elton, André e Wellington, pelo abrigo e companheirismo.

A Diretoria e Gerência da Biocinese, pelo suporte financeiro e disponibilização do tempo durante a realização do mestrado.

Aos professores do Departamento de Bioestatística, pela forma que acolheram e por tudo que me ensinaram.

Aos funcionários do Departamento de Bioestatística, por toda ajuda durante o mestrado.

A todos os meus amigos que de alguma forma me ajudaram.

A Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Sumário

	Página
LISTA DE FIGURAS	vi
LISTA DE TABELAS	vii
RESUMO	viii
SUMMARY	x
1 INTRODUÇÃO	1
2 DELINEAMENTOS ÓTIMOS	5
2.1 Modelos Lineares	5
2.2 Modelos Não Lineares	11
3 UM MODELO FARMACOCINÉTICO	16
3.1 Modelo de Efeitos Fixos	20
3.2 Modelo de Efeitos Aleatórios	23
3.3 Eficiência do Delineamento	25
4 ALGORITMO PARA BUSCA DE DELINEAMENTOS ÓTIMOS VISANDO O MODELO FARMACOCINÉTICO	27
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	30
6 CONCLUSÕES E TRABALHOS FUTUROS	37

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS **39****APÊNDICES** **43**

6.1	Funções do Programa para o Modelo de Efeitos Fixos	45
6.2	Programa para o Modelo de Efeitos Fixos	49
6.3	Funções do Programa para o Modelo de Efeitos Aleatórios	52
6.4	Programa para o Modelo de Efeitos Aleatórios	57

Lista de Figuras

	Página
1 Representação de um modelo monocompartimental	17
2 Curva de concentração segundo o modelo monocompartimental	21

Lista de Tabelas

	Página
1 Alguns delineamentos (tempos de coleta em horas) para o estudo farmacocinético (D -Ótimos e A_w -Ótimos Locais e Bayesianos) para o modelo de efeitos fixos	33
2 Alguns delineamentos (tempos de coleta em horas) para o estudo farmacocinético (D -Ótimos locais e Bayesianos) para o modelo de efeitos aleatórios	36

DELINEAMENTOS ÓTIMOS PARA EXPERIMENTOS FARMACOCINÉTICOS

Autor: MAURICIO BEDIM DOS SANTOS

Orientadora: Profa. Dra. LUZIA APARECIDA TRINCA

RESUMO

Os ensaios na área de farmacologia clínica envolvem coletas sanguíneas e medidas da informação (concentração de um fármaco) em horários pré-estabelecidos. A prática atual, na maioria das vezes, estabelece os tempos de coleta arbitrariamente, o que pode resultar em dados pouco informativos para ajustar um modelo. Uma metodologia para resolver este tipo de problema é a construção de delineamentos ótimos. Em geral, os modelos envolvem equações não lineares. Sendo que um modelo popular é o modelo monocompartimental (de primeira ordem de absorção e eliminação) que possui três parâmetros. O problema principal de delineamento para modelos não lineares é que a matriz de variâncias e covariâncias dos estimadores dos parâmetros depende dos valores destes, dificultando o planejamento. Outra dificuldade é que várias coletas são realizadas num mesmo sujeito e portanto as respostas são correlacionadas. Assim, a matriz de variâncias e covariâncias depende

também das correlações que podem ser incorporadas considerando-se um modelo não linear com efeitos aleatórios. Esse trabalho visa o estudo da teoria de delineamentos ótimos e a construção de um algoritmo de otimização de delineamentos levando-se em consideração o modelo não linear com efeitos fixos e com efeitos aleatórios. A metodologia pode produzir delineamentos ótimos locais, encontrados para algum valor a priori dos parâmetros ou tentar atingir ótimos globais através da incorporação de distribuições de probabilidade aos parâmetros que serão levadas em consideração no cálculo do valor do critério utilizado. Com base em resultados de um experimento da literatura foram obtidos delineamentos D e A_w locais e Bayesianos juntamente com as suas respectivas eficiências.

OPTIMUM DESIGNS FOR PHARMACOKINETICS EXPERIMENTS

Author: MAURICIO BEDIM DOS SANTOS

Adviser: Profa. Dra. LUZIA APARECIDA TRINCA

SUMMARY

Trials in clinical pharmacology involves collecting blood samples and measuring the concentration of a drug at pre-specified moments. Current practice, usually fixes the point times arbitrarily, which can result in uninformative data to fit the aimed model. A methodology for solving such problems is the construction of optimum designs. In general, the models involve nonlinear equations. A popular model is the one-compartment model (first-order absorption and elimination). This model has three parameters. The main problem of design for nonlinear models is that the matrix of variances and covariances of the estimators of the parameters depends on the values of these, making the planning more difficult. Another difficulty is that several samples are performed in the same subject and therefore the responses are correlated. The matrix of variances and covariances also depends on the correlations. The correlations can be incorporated by considering a nonlinear model with random effects. This work aims to study the theory of optimal designs and the construction

of algorithm to optimize designs under the nonlinear model with fixed effects and random effects. The methodology can produce local optimum designs at some prior value of the parameters or try to reach global optimum through the incorporation of probability distributions of the parameters which are taken into account when calculating the value of the criterion used such designs are called Bayesians. Based on the results of an experiment from the literature D and A_w local and Bayesian optimum designs were obtained. To compare designs their efficiencies were calculated.

1 INTRODUÇÃO

Um experimento científico consiste em, deliberadamente, provocar alterações em um determinado sistema com o objetivo de avaliar as consequências destas alterações sobre alguma característica de interesse. Essa característica é chamada de variável resposta enquanto que as alterações recebem o nome de tratamentos ou fatores explicativos ou explanatórios, que, possivelmente, explicam a resposta. A unidade básica que recebe o tratamento é denominada unidade experimental. Os métodos e princípios gerais que norteiam a boa prática da experimentação se consolidaram no século passado, com os trabalhos de Fisher (Fisher, 1935) desenvolvidos na área de agricultura, quando trabalhava na Estação Experimental de Rothamsted, Reino Unido. Fisher introduziu os três princípios básicos da experimentação: replicação, aleatorização e blocagem. Estes três princípios visam a obtenção de estimativas válidas do erro experimental e dos efeitos dos tratamentos. As réplicas de tratamentos em unidades experimentais similares, sob condições ambientais homogêneas, permitem o acesso da variabilidade casual. A blocagem permite controlar e avaliar, sistematicamente, a variabilidade resultante da presença de fatores conhecidos que perturbam o sistema, mas que não se tem interesse em estudá-los e assim evitar o confundimento entre os efeitos destes fatores e a variabilidade casual e/ou os efeitos de tratamentos. Através da aleatorização, o pesquisador faz a distribuição dos tratamentos às unidades experimentais de maneira imparcial e consegue obter uma distribuição de referência dos resultados sob a hipótese de igualdade de efeitos dos tratamentos, permitindo, portanto, a execução de testes de hipóteses sem precisar supor outras condições sobre o comportamento da variável resposta.

A estrutura dos tratamentos, o número total de unidades experimentais

e das réplicas, o tipo de blocagem, se necessária, e a forma de sorteio dos tratamentos definem o delineamento do experimento. Na época de Fisher, balanceamento e ortogonalidade (Box et al., 1978) foram propriedades do delineamento muito importantes pois simplificam os cálculos envolvidos nas análises e interpretações dos resultados. Assim, surgiu uma teoria sólida e elegante, conhecida como Teoria Clássica de Experimentos Planejados, abordada em vários livros textos como Fisher (1935), Cox (1958), Box et al. (1978), Hinkelmann & Kempthorne (1994), Kempthorne (1952), Cochran & Cox (1957).

Os delineamentos clássicos, originados em aplicações na área de agricultura, tem como pontos norteadores a simplicidade dos cálculos e nem sempre correspondem ao desejo do pesquisador de obter o máximo de informação possível usando recursos de maneira eficiente. Mas Kiefer (1959) estruturou uma teoria de construção de delineamentos objetivando a otimização de certas propriedades dos estimadores de efeitos de interesse num experimento (parâmetros do modelo). Esta teoria recebeu o nome de Teoria de Delineamentos Ótimos, que demorou para ser aplicada devido à falta de recursos computacionais. Porém, a partir de 1970, com o desenvolvimento computacional, as propriedades como balanceamento e ortogonalidade deixaram de ser requisitos obrigatórios do delineamento e a nova teoria ganhou espaço. Uma lista de referências básicas que muito contribuiu nessa área é Federov (1972), Atkinson et al. (2007), Cox & Reid (2000), Pukelsheim (1993) e, em língua Portuguesa, Ponce de Leon (1996) e Pinto & Ponce de Leon (2006).

A teoria de delineamentos ótimos supõe que a função matemática (modelo) que relaciona a variável resposta e os fatores é conhecida e apenas seus parâmetros são desconhecidos. Os tratamentos e suas réplicas a serem utilizados no experimento são escolhidos de forma a fornecerem o máximo de informação sobre os parâmetros desconhecidos. Ela é de grande valor nos casos em que um delineamento clássico não é possível, devido às várias restrições com relação ao material e/ou condições experimentais, e no caso de modelos não lineares. Por exemplo, seja x os níveis de uma substância a ser usada como tratamento. Não é difícil compreen-

der que se a parte sistemática do modelo de interesse é descrita por uma parábola, deve-se utilizar pelo menos três valores distintos de x , um em cada extremo e um exatamente no meio dos extremos (níveis igualmente espaçados). Mas agora surge a pergunta, o que é melhor, replicar todos igualmente ou repetir mais o ponto central, ou talvez, repetir mais os extremos? A resposta depende da propriedade que se deseja otimizar. Agora, para ajustar um modelo não linear, o que é melhor? Usar níveis igualmente espaçados e replicados? Haveria regiões que se forem mais representadas no delineamento, trazem benefício ao ajuste? A teoria de delineamentos ótimos ajuda a responder estes tipos de perguntas.

Para modelos lineares a teoria está razoavelmente bem estabelecida e existem recursos computacionais disponíveis para encontrar delineamentos ótimos. Para modelos não lineares o problema é mais complexo e depende das particularidades de cada modelo. Aqui, será abordado o problema de construir delineamentos ótimos para um modelo não linear que descreve um sistema na área de farmacocinética.

Os objetivos do trabalho são fazer uma introdução à teoria dos delineamentos ótimos, começando pelos modelos lineares e evoluindo para os modelos não lineares; compreender a problemática do planejamento em modelos não lineares e estudar as alternativas existentes; especificar, para um modelo farmacocinético monocompartimental, todas as particularidades envolvidas na construção de um delineamento ótimo; propor um algoritmo de busca; implementar numa linguagem computacional e aplicar o método para várias situações, ilustrando o comportamento dos delineamentos ótimos obtidos.

O capítulo 2 refere-se a um breve resumo sobre a teoria para modelos lineares e não lineares em geral, em que as definições dos critérios mais populares de delineamentos ótimos são apresentados. No capítulo 3 é apresentado o modelo farmacocinético monocompartimental juntamente com os modelos de efeitos fixos e efeitos aleatórios. No capítulo 4 um algoritmo é apresentado e no capítulo 5 são apresentados alguns delineamentos ótimos obtidos para os modelos não lineares com

efeitos fixos e aleatórios e no capítulo 6 algumas considerações finais e sugestões para trabalhos futuros.

2 DELINEAMENTOS ÓTIMOS

Neste capítulo será apresentado uma introdução à teoria de delineamentos ótimos. Primeiramente será abordada a teoria referente à construção de delineamentos visando o ajuste de modelos lineares. Na sequência, a experimentos para modelos não lineares.

2.1 Modelos Lineares

O modelo linear geral, que relaciona o vetor de n observações da variável resposta \mathbf{Y} e k variáveis regressoras ou fatores $\mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_k)$ é dado por

$$\mathbf{y} = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \boldsymbol{\epsilon},$$

em que

$$\begin{pmatrix} y_1 \\ y_2 \\ \vdots \\ y_n \end{pmatrix}, \mathbf{X} = \begin{pmatrix} 1 & x_{11} & x_{12} & \dots & x_{1p} \\ 1 & x_{21} & x_{22} & \dots & x_{2p} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 1 & x_{n1} & x_{n2} & \dots & x_{np} \end{pmatrix}, \boldsymbol{\beta} = \begin{pmatrix} \beta_0 \\ \beta_1 \\ \vdots \\ \beta_p \end{pmatrix} \text{ e } \boldsymbol{\epsilon} = \begin{pmatrix} \epsilon_1 \\ \epsilon_2 \\ \vdots \\ \epsilon_n \end{pmatrix},$$

\mathbf{X} é a matriz das variáveis de regressão com dimensão $n \times (p + 1)$, expandida de forma a acomodar o modelo, que pode incluir mais de um parâmetro para cada fator, por exemplo, em modelos polinomiais, $\boldsymbol{\beta}$ é o vetor de parâmetros do modelo com dimensão $(p + 1) \times 1$ e $\boldsymbol{\epsilon}$ é o vetor de erros aleatórios de dimensão $n \times 1$, com $E(\boldsymbol{\epsilon}) = \mathbf{0}$ e $Var(\boldsymbol{\epsilon}) = \mathbf{I}\sigma^2$. Esta forma geral do modelo pode ser usada tanto para fatores qualitativos, cujas colunas são do tipo indicadoras (0 e 1), quanto para fatores quantitativos, cujas colunas são compostas pelos níveis dos fatores e podem formar

um modelo polinomial, ou ainda uma mistura dos dois tipos de fatores. A matriz \mathbf{X} é conhecida como matriz do modelo e será assumido que seu posto é completo, ou seja, é igual a $p + 1$ (no caso de fatores qualitativos será assumido que o modelo foi especificado de forma que \mathbf{X} resulta em posto completo).

O método usual para encontrar os estimadores dos parâmetros é o de quadrados mínimos dos erros que consiste em minimizar $S(\boldsymbol{\beta}) = \sum_{i=1}^n \epsilon_i^2$ (Draper & Smith, 2007). Os estimadores de quadrados mínimos devem satisfazer o sistema de equações

$$\frac{\partial S(\boldsymbol{\beta})}{\partial \boldsymbol{\beta}} \Big|_{\hat{\boldsymbol{\beta}}} = -2\mathbf{X}'\mathbf{y} + 2\mathbf{X}'\mathbf{X}\hat{\boldsymbol{\beta}} = \mathbf{0}$$

ou seja,

$$\mathbf{X}'\mathbf{X}\hat{\boldsymbol{\beta}} = \mathbf{X}'\mathbf{y}.$$

Para obter a solução do vetor dos estimadores dos coeficientes basta multiplicar ambos os lados da expressão pela inversa de $\mathbf{X}'\mathbf{X}$. Então,

$$\hat{\boldsymbol{\beta}} = (\mathbf{X}'\mathbf{X})^{-1}\mathbf{X}'\mathbf{y}.$$

A matrix $\mathbf{X}'\mathbf{X}$ é uma matriz simétrica de dimensões $((p + 1) \times (p + 1))$, onde os elementos da diagonal principal são a soma de quadrados dos elementos das colunas de \mathbf{X} , e os elementos fora da diagonal principal são a soma dos produtos cruzados dos elementos das colunas de \mathbf{X} , duas a duas.

Esta matriz é muito importante do ponto de vista do planejamento, já que ela contém toda a informação determinada pelo delineamento para a estimação dos parâmetros. Além disso, pode-se mostrar que $\hat{\boldsymbol{\beta}}$ é não viciado, ou seja,

$$E(\hat{\boldsymbol{\beta}}) = \boldsymbol{\beta},$$

com variância dada por

$$Var(\hat{\boldsymbol{\beta}}) = (\mathbf{X}'\mathbf{X})^{-1}\sigma^2.$$

$Var(\hat{\boldsymbol{\beta}})$ é a matriz de variâncias e covariâncias dos estimadores de $\boldsymbol{\beta}$ sendo que, na diagonal principal, estão os elementos correspondentes às variâncias

das estimativas de β_j , e fora dela as covariâncias entre $\hat{\beta}_j$ e $\hat{\beta}_{j'}$, $j \neq j'$, a saber,

$$Var(\hat{\boldsymbol{\beta}}) = (\mathbf{X}'\mathbf{X})^{-1}\sigma^2 = \begin{pmatrix} Var(\hat{\beta}_0) & Cov(\hat{\beta}_0, \hat{\beta}_1) & \dots & Cov(\hat{\beta}_0, \hat{\beta}_p) \\ Cov(\hat{\beta}_0, \hat{\beta}_1) & Var(\hat{\beta}_1) & \dots & Cov(\hat{\beta}_1, \hat{\beta}_p) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ Cov(\hat{\beta}_0, \hat{\beta}_p) & Cov(\hat{\beta}_1, \hat{\beta}_p) & \dots & Var(\hat{\beta}_p) \end{pmatrix}.$$

Nos casos em que $\boldsymbol{\epsilon} \sim N(\mathbf{0}, \mathbf{I}\sigma^2)$ este estimador também é o estimador de máxima verossimilhança (Bolfarine & Sandoval, 2001). Além disso, a precisão de $\hat{\boldsymbol{\beta}}$ depende de $\mathbf{X}'\mathbf{X}$, cujos elementos são pré-especificados pelo pesquisador, e de σ^2 que depende apenas da variabilidade aleatória. A matriz $\mathbf{X}'\mathbf{X}$ é conhecida como matriz de informação (sem perda de generalidade pode-se assumir $\sigma^2 = 1$) e o conhecimento de suas propriedades é importante na construção de delineamentos de experimentos.

A teoria de delineamentos ótimos para modelos lineares propõe a otimização de alguma propriedade da matriz $\mathbf{X}'\mathbf{X}$, pois toda a informação para estimar os parâmetros está contida nesta matriz (Atkinson et al., 2007). Por exemplo, a matriz $\mathbf{X}'\mathbf{X}$ não pode ser singular, ou seja, possuir determinante igual a zero. Isto acontece quando o número de linhas de \mathbf{X} é menor que o número de parâmetros (colunas), ou o número de combinações dos níveis dos fatores é menor que o número de parâmetros do modelo, acarretando combinação linear entre as colunas de \mathbf{X} . Como um delineamento singular não permite estimar todos os elementos de $\boldsymbol{\beta}$, a proposta da teoria dos delineamentos ótimos é a seleção dos tratamentos de forma que a matriz $\mathbf{X}'\mathbf{X}$ seja positiva definida e apresente alguma propriedade ótima. Estas propriedades são chamadas de critérios de delineamento (Atkinson et al., 2007). Existem vários critérios de otimalidade descritos na bibliografia especializada, estes também são conhecidos como critérios de otimalidade alfabética já que cada propriedade da matriz é denotada por uma letra do alfabeto. Os principais critérios são:

D-otimalidade: Consiste em minimizar a variância generalizada dos estimadores dos parâmetros, ou seja, minimizar o determinante da matriz de variâncias e

covariâncias dos estimadores dos parâmetros ou maximizar o determinante da matriz de informação $\mathbf{X}'\mathbf{X}$. Draper & Smith (2007) mostram que o volume do elipsóide de confiança para β é inversamente proporcional ao determinante de $\mathbf{X}'\mathbf{X}$. Assim, o critério D minimiza o volume do elipsóide de confiança de β , dada uma estimativa independente de σ^2 . O motivo da letra D de D -otimalidade está relacionado com o operador do determinante. O critério D é univariante a transformações lineares em \mathbf{X} , o que é considerado ser uma vantagem deste critério.

D_s -otimalidade: É uma variação do critério D utilizada quando o interesse é estimar um subconjunto de parâmetros (s parâmetros) com maior precisão ou estimar um número reduzido de parâmetros do modelo ($s < (p + 1)$). Neste caso, pode-se escrever a matriz $\mathbf{X}'\mathbf{X}$ como

$$\mathbf{X}'\mathbf{X} = \begin{pmatrix} \mathbf{X}'_1\mathbf{X}_1 & \mathbf{X}'_1\mathbf{X}_2 \\ \mathbf{X}'_2\mathbf{X}_1 & \mathbf{X}'_2\mathbf{X}_2 \end{pmatrix},$$

em que \mathbf{X}_1 se refere às colunas relativas aos s parâmetros de interesse e \mathbf{X}_2 aos demais parâmetros. Assim, $\mathbf{X}'_1\mathbf{X}_1$, $\mathbf{X}'_1\mathbf{X}_2$ e $\mathbf{X}'_2\mathbf{X}_2$ tem dimensões $(s \times s)$, $(s \times (p + 1 - s))$ e $(p + 1 - s) \times (p + 1 - s)$, respectivamente. Assim, pode-se mostrar que a matriz de variâncias do vetor de parâmetros de interesse é dada por

$$(\mathbf{X}'_1\mathbf{X}_1 - \mathbf{X}'_1\mathbf{X}_2(\mathbf{X}'_2\mathbf{X}_2)^{-1}\mathbf{X}'_1\mathbf{X}_2)^{-1}.$$

O critério D_s minimiza o determinante desta matriz, que é equivalente a maximizar o determinante da sua inversa dada por

$$|\mathbf{X}'_1\mathbf{X}_1 - \mathbf{X}'_1\mathbf{X}_2(\mathbf{X}'_2\mathbf{X}_2)^{-1}\mathbf{X}'_1\mathbf{X}_2|.$$

A -otimalidade: Em muitas situações é natural que o pesquisador estabeleça como prioridade a minimização das variâncias dos estimadores de quadrados mínimos dos parâmetros do modelo. Neste caso, deve-se minimizar a soma das entradas

da diagonal principal da matriz $(\mathbf{X}'\mathbf{X})^{-1}$. Portanto este critério seleciona a matriz \mathbf{X} que minimiza

$$\sum_{j=1}^{p+1} \frac{Var(\hat{\beta}_j)}{\sigma^2} = \sum_{j=1}^{p+1} [(\mathbf{X}'\mathbf{X})^{-1}]_{jj},$$

ou seja, minimiza

$$tr(\mathbf{X}'\mathbf{X})^{-1}.$$

A diferença entre o critério D -otimalidade e A -otimalidade é o fato que no primeiro a função critério é igual ao produto dos autovalores da matriz $\mathbf{X}'\mathbf{X}$, enquanto no segundo, a função critério é igual a soma dos autovalores da matriz $(\mathbf{X}'\mathbf{X})^{-1}$. Entretanto, uma desvantagem do critério A é que o delineamento ótimo depende da escala utilizada para medir os fatores experimentais e da parametrização do modelo utilizada.

A_w -otimalidade: É semelhante ao critério A -otimalidade, no entanto, o que o diferencia do anterior é a possibilidade de associar pesos de prioridades aos parâmetros do modelo. O critério é definido multiplicando uma matriz de pesos \mathbf{W} (diagonal) à matriz $(\mathbf{X}'\mathbf{X})^{-1}$. Esta matriz permite atribuir maior importância aos parâmetros de maior interesse. Portanto, o critério é definido como:

$$tr(\mathbf{W}(\mathbf{X}'\mathbf{X})^{-1}).$$

Quando alguns dos pesos são zero e os demais são 1, tem-se o critério A_s .

G -otimalidade: O critério G -otimalidade está relacionado com a precisão das previsões do valor esperado da variável resposta. Este critério minimiza o máximo da variância de predição na região experimental e é dado por

$$\min_X \left\{ \max_{\mathbf{x}} \left(\frac{Var\{\hat{y}(\mathbf{x})\}}{\sigma^2} \right) \right\} = \min_X \left\{ \max_{\mathbf{x}} \left(f'(\mathbf{x})(\mathbf{X}'\mathbf{X})^{-1}f(\mathbf{x}) \right) \right\},$$

em que, $\hat{y}(\mathbf{x})$ é a resposta predita no ponto \mathbf{x} e $f'(\mathbf{x})$ é um vetor linha definido pelos níveis dos fatores expandidos para acomodar o modelo. Em outras palavras, este critério consiste em determinar o delineamento para o qual a variância

da previsão menos precisa, em toda a região experimental, seja mínima. Este critério é classificado como do tipo *mini – max*.

Para n suficientemente grande não é difícil compreender que delineamentos clássicos são ótimos em algum sentido. Por exemplo, para tratamentos qualitativos, um delineamento balanceado fornece as menores variâncias para as estimativas de diferenças entre médias. Já para o modelo de reta, o melhor delineamento, quanto aos critérios D e A , é aquele que apresenta apenas dois níveis, o mínimo e o máximo de x , ambos igualmente repetidos pois esta configuração maximiza o determinante de $\mathbf{X}'\mathbf{X}$ e também minimiza o traço de $(\mathbf{X}'\mathbf{X})^{-1}$.

Deste modo, os delineamentos ótimos assumem que o modelo considerado é verdadeiro e assim os delineamentos resultantes usam todos os recursos para estimar os parâmetros daquele modelo o mais eficientemente possível. Assim, os delineamentos resultantes podem ser bastante extremos. Em geral, o número de níveis distintos que um fator deve ter é igual ao número de parâmetros no modelo referentes àquele fator. Assim, a teoria é útil quando um delineamento clássico não existe, por exemplo em experimentos com vários fatores em que o número de unidades experimentais não permite o uso das técnicas de fracionamento e/ou confundimento clássicas e nem o uso de fatoriais completos.

Existem pacotes comerciais que apresentam rotina para a busca de delineamentos ótimos para modelos lineares, por exemplo SAS (Proc optex) (SAS Institute Inc., 2007), e outros de distribuição limitada. Em geral, os algoritmos de busca se iniciam com uma amostra de pontos a partir de um conjunto de pontos candidatos. Os pontos desta amostra vão sendo trocados a medida que as trocas melhoram a função do critério. O processo pára quando não há mais trocas que melhoram o delineamento com respeito a essa função. O processo todo é repetido para vários delineamentos iniciais diferentes. Este algoritmo é conhecido como *exchange* (Atkinson et al., 2007), proposto por Federov (1972).

2.2 Modelos Não Lineares

Existem muitas situações nas quais não é possível descrever um fenômeno através de um modelo linear, então, um modelo não linear pode ser utilizado para descrever o sistema de forma que seus parâmetros representem as quantidades específicas do problema estudado. Na prática, quase sempre, os modelos são funções de apenas uma variável explanatória, sendo então este o caso considerado, neste trabalho.

Seja um modelo não linear clássico dado por

$$\mathbf{y} = f(\boldsymbol{\theta}, \mathbf{x}) + \boldsymbol{\epsilon},$$

para n observações de \mathbf{Y} , com $\boldsymbol{\epsilon} \sim N(\mathbf{0}, \mathbf{I}\sigma^2)$, ou seja, os erros são independentes, normalmente e identicamente distribuídos, $\boldsymbol{\theta}$ o vetor de parâmetros do modelo de dimensão p e \mathbf{x} o vetor com os níveis da variável explanatória ($\mathbf{x}' = (x_1, x_2, \dots, x_n)$). Pode-se escrever a soma de quadrados dos erros como

$$SQ_E(\boldsymbol{\theta}) = \sum_{i=1}^n (y_i - f(\boldsymbol{\theta}, x_i))^2.$$

Para encontrar o estimador de quadrados mínimos de $\boldsymbol{\theta}$, $\hat{\boldsymbol{\theta}}$, basta derivar a expressão anterior em relação a θ_j ($j = 1, 2, \dots, p$) e igualar a zero obtendo assim as equações normais

$$\sum_{i=1}^n (y_i - f(\boldsymbol{\theta}, x_i)) \left[\frac{\partial f(\boldsymbol{\theta}, x_i)}{\partial \boldsymbol{\theta}} \right]_{\boldsymbol{\theta}=\hat{\boldsymbol{\theta}}} = \mathbf{0}.$$

A dificuldade que surge agora é que não é possível isolar $\boldsymbol{\theta}$ analiticamente para obter estimativas explícitas de $\boldsymbol{\theta}$, necessitando assim de métodos iterativos para obter uma solução. Existem vários métodos iterativos para obter a solução, dentre eles pode-se listar: Linearização ou Gauss-Newton, Newton ou Newton-Raphson, Marquardt, p-linear (*partial linear least squares*), entre outros. A idéia central de todos os métodos é, a partir de valores iniciais dos parâmetros, melhorar as estimativas através de processos iterativos, até que as diferenças entre os valores em duas iterações sucessivas sejam desprezíveis.

Pelos métodos iterativos, as estimativas dos parâmetros se tornam tendenciosas, porém, para n grande, se os erros forem normais, os estimadores são consistentes. Alternativamente, uma aproximação para a variância dos estimadores $V(\hat{\boldsymbol{\theta}})$ é obtida pela expansão do modelo em série de Taylor

$$f(\boldsymbol{\theta}, x_i) + \epsilon_i = f(\boldsymbol{\theta}^0, x_i) + \sum_{j=1}^p \left[\frac{\partial f(\boldsymbol{\theta}, x_i)}{\partial \theta_j} \right]_{\boldsymbol{\theta}=\boldsymbol{\theta}^0} (\theta_j - \theta_j^0) + \dots + \epsilon_i.$$

Utilizando apenas os termos de primeira ordem tem-se que

$$f(\boldsymbol{\theta}, x_i) - f(\boldsymbol{\theta}^0, x_i) + \epsilon_i = \sum_{j=1}^p \left[\frac{\partial f(\boldsymbol{\theta}, x_i)}{\partial \theta_j} \right]_{\boldsymbol{\theta}=\boldsymbol{\theta}^0} (\theta_j - \theta_j^0) + \epsilon_i. \quad (1)$$

Escrevendo a equação (1) na forma matricial

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

em que $\mathbf{y}^* = f(\boldsymbol{\theta}, \mathbf{x}) - f(\boldsymbol{\theta}^0, \mathbf{x}) + \boldsymbol{\epsilon}$ com dimensão $(n \times 1)$, $\boldsymbol{\theta}^* = (\boldsymbol{\theta} - \boldsymbol{\theta}^0)$ com dimensão $(p \times 1)$ e

$$\mathbf{F}(\boldsymbol{\theta}, \mathbf{x}) = \left[\frac{\partial f(\boldsymbol{\theta}, \mathbf{x})}{\partial \boldsymbol{\theta}} \right]_{\boldsymbol{\theta}=\boldsymbol{\theta}^0} = \begin{pmatrix} \frac{\partial f(\boldsymbol{\theta}, x_1)}{\partial \theta_1} & \frac{\partial f(\boldsymbol{\theta}, x_1)}{\partial \theta_2} & \cdots & \frac{\partial f(\boldsymbol{\theta}, x_1)}{\partial \theta_p} \\ \frac{\partial f(\boldsymbol{\theta}, x_2)}{\partial \theta_1} & \frac{\partial f(\boldsymbol{\theta}, x_2)}{\partial \theta_2} & \cdots & \frac{\partial f(\boldsymbol{\theta}, x_2)}{\partial \theta_p} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f(\boldsymbol{\theta}, x_n)}{\partial \theta_1} & \frac{\partial f(\boldsymbol{\theta}, x_n)}{\partial \theta_2} & \cdots & \frac{\partial f(\boldsymbol{\theta}, x_n)}{\partial \theta_p} \end{pmatrix} \boldsymbol{\theta} = \boldsymbol{\theta}^0$$

com dimensão $(n \times p)$. Agora a matriz de informação $\mathbf{M}(\boldsymbol{\theta}, \mathbf{x}) = \mathbf{F}(\boldsymbol{\theta}, \mathbf{x})'\mathbf{F}(\boldsymbol{\theta}, \mathbf{x})$ (novamente assumindo $\sigma^2 = 1$) é uma função de \mathbf{x} e dos verdadeiros valores dos parâmetros e esta é a grande dificuldade com relação ao planejamento de experimentos para modelos não lineares.

Usando a aproximação de primeira ordem, a matriz de variâncias e covariâncias para o modelo não linear é dada por

$$\mathbf{V} = Var(\hat{\boldsymbol{\theta}}) = Var(\hat{\boldsymbol{\theta}}^*) = [\mathbf{F}(\boldsymbol{\theta}, \mathbf{x})'\mathbf{F}(\boldsymbol{\theta}, \mathbf{x})]^{-1}\sigma^2. \quad (2)$$

Os mesmos tipos de critérios definidos na seção anterior podem ser aplicados à matriz \mathbf{V} , no entanto a dependência desta matriz nos parâmetros faz com que a construção de delineamentos para modelos não lineares seja mais complexa.

Uma alternativa imediata é produzir delineamentos ótimos locais, encontrados para valores fixos a priori para $\boldsymbol{\theta}$. Esta é a forma mais simples para o problema, mas a otimalidade do delineamento resultante está somente garantida para aquele valor específico de $\boldsymbol{\theta}$, ou seja, ele é localmente ótimo. Para qualquer outro valor de $\boldsymbol{\theta}$ o delineamento ótimo local pode mudar (Atkinson et al., 1993). Delineamentos ótimos locais são pouco robustos pois podem ser ineficientes se o valor real de $\boldsymbol{\theta}$ for muito diferente do valor a priori.

Uma segunda solução para amenizar este problema é selecionar um delineamento mais robusto é utilizar idéias da estatística Bayesiana que consiste em incorporar distribuições de probabilidades aos parâmetros, $p(\boldsymbol{\theta})$, ou seja, incorporar informação a priori sobre $\boldsymbol{\theta}$, no sentido de encontrar um delineamento ótimo menos sensível a valores particulares. Na prática, geralmente o pesquisador possui alguma informação sobre o verdadeiro valor de $\boldsymbol{\theta}$, baseado em experimentações anteriores, que pode ser usada para delinear um próximo experimento. Tais delineamentos são chamados de delineamentos ótimos Bayesianos ou pseudo-Bayesianos. Seja \mathbf{x} o vetor de pontos do delineamento ($\mathbf{x}' = (x_1, x_2, \dots, x_n)$) e $\phi(\mathbf{x}|\boldsymbol{\theta})$ uma função de $\mathbf{V}(\hat{\boldsymbol{\theta}}|\boldsymbol{\theta}, \mathbf{x})$ que define um critério de delineamento qualquer. O método Bayesiano para obter o delineamento consiste em otimizar a esperança de $\phi(\mathbf{x}|\boldsymbol{\theta})$, isto é,

$$\varphi(\mathbf{x}) = E_{\boldsymbol{\theta}}[\phi(\mathbf{x}|\boldsymbol{\theta})] = \int_{\boldsymbol{\theta} \in \Theta} \phi(\mathbf{x}|\boldsymbol{\theta})p(\boldsymbol{\theta})d\boldsymbol{\theta}. \quad (3)$$

O delineamento selecionado segundo este critério é chamado de delineamento ótimo Bayesiano, mas poderia também ser chamado de ótimo integrado ou médio, já que a forma da matriz de variâncias e covariâncias ($\mathbf{V}(\hat{\boldsymbol{\theta}}|\boldsymbol{\theta}, \mathbf{x})$) utilizada é a mesma obtida pela inferência clássica. É importante ressaltar que esta alternativa Bayesiana não implica que a análise dos resultados do experimento seja realizada por métodos Bayesianos. Delineamentos ótimos visando inferência Bayesiana também são possíveis e abordados, por exemplo, em Chaloner & Verdinelli (1995).

Todos os critérios definidos anteriormente para modelos lineares podem ter suas versões Bayesianas, basta definir a função de acordo com a propriedade

desejada ($\phi(\mathbf{x}|\boldsymbol{\theta})$). Aqui, serão apresentados alguns critérios na versão Bayesiana.

D-otimalidade: Minimiza:

$$\varphi(\mathbf{x}) = E_{\boldsymbol{\theta}}[\phi(\mathbf{x}|\boldsymbol{\theta})] = \sigma^{-2} \int_{\boldsymbol{\theta} \in \Theta} \log |\mathbf{V}(\hat{\boldsymbol{\theta}}|\boldsymbol{\theta}, \mathbf{x})| p(\boldsymbol{\theta}) d\boldsymbol{\theta},$$

em que $|\cdot|$ indica a função determinante.

A-otimalidade: Minimiza:

$$\varphi(\mathbf{x}) = E_{\boldsymbol{\theta}}[\phi(\mathbf{x}|\boldsymbol{\theta})] = \sigma^{-2} \int_{\boldsymbol{\theta} \in \Theta} \text{tr}[\mathbf{V}(\hat{\boldsymbol{\theta}}|\boldsymbol{\theta}, \mathbf{x})] p(\boldsymbol{\theta}) d\boldsymbol{\theta}.$$

A_w -otimalidade: Minimiza:

$$\varphi(\mathbf{x}) = E_{\boldsymbol{\theta}}[\phi(\mathbf{x}|\boldsymbol{\theta})] = \sigma^{-2} \int_{\boldsymbol{\theta} \in \Theta} \text{tr}[\mathbf{WV}(\hat{\boldsymbol{\theta}}|\boldsymbol{\theta}, \mathbf{x})] p(\boldsymbol{\theta}) d\boldsymbol{\theta}.$$

G-otimalidade:

$$\varphi(\mathbf{x}) = E_{\boldsymbol{\theta}}[\phi(\mathbf{x}|\boldsymbol{\theta})] = \sigma^{-2} \int_{\boldsymbol{\theta} \in \Theta} \min_{\mathbf{x}} \{ \max_x (f'(\boldsymbol{\theta}, x) \mathbf{V}(\hat{\boldsymbol{\theta}}|\boldsymbol{\theta}, \mathbf{x}) f(\boldsymbol{\theta}, x)) \} p(\boldsymbol{\theta}) d\boldsymbol{\theta}.$$

Seja $p(\boldsymbol{\theta}) > 0$, uma priori para $\boldsymbol{\theta}$, de modo que para cada valor de $\boldsymbol{\theta}$, está associado um delineamento ótimo local. Ao tomar o valor esperado do critério de otimalidade, cada experimento ótimo local contribui de acordo com um peso igual a probabilidade do valor de $\boldsymbol{\theta}$ correspondente, na determinação de delineamento ótimo Bayesiano (Pinto & Ponce de Leon, 2006).

Quando as distribuições a priori são contínuas, o cálculo da integral na obtenção da esperança pode ser difícil ou impossível analiticamente, necessitando a utilização de técnicas de integração numéricas para obtê-la. Mesmo usando aproximações numéricas, o tempo computacional envolvido geralmente é grande.

A integral pode ser aproximada numericamente através da geração, aleatória de amostras de $\boldsymbol{\theta}$, $\tilde{\boldsymbol{\theta}}_1, \dots, \tilde{\boldsymbol{\theta}}_r$ a partir da distribuição $p(\boldsymbol{\theta})$. Seja $\tilde{\boldsymbol{\theta}}_m = (\tilde{\theta}_{1m}, \tilde{\theta}_{2m}, \dots)$, os valores da m -ésima geração para $m = 1, 2, \dots, r$. Para cada geração obtém-se $\phi(\mathbf{x}|\boldsymbol{\theta} = \tilde{\boldsymbol{\theta}}_m)$. Assim, uma aproximação para a integral envolvida no critério é

$$\tilde{\varphi}(\mathbf{x}) = \frac{1}{r} \sum_{m=1}^r \phi(\mathbf{x}|\boldsymbol{\theta} = \tilde{\boldsymbol{\theta}}_m),$$

em que r é o tamanho da amostra de θ gerada.

Existe uma ampla literatura em delineamentos Bayesianos, Atkinson et al. (2007) apresentam uma ótima introdução, Pukelsheim (1993) enfatiza os aspectos matemáticos e Chaloner & Verdinelli (1995) apresentam uma revisão bastante completa, onde vários critérios são discutidos.

Devido às particularidades para encontrar a matriz de informação em modelos não lineares, os artigos bibliográficos são bastante específicos. A maioria utiliza delineamentos ótimos contínuos, ou seja, encontram os níveis de \mathbf{x} e seus respectivos pesos. Os pesos somam 1 e estão relacionados com o número de réplicas que os pontos de \mathbf{x} devem ter. Na prática um experimento envolve n (inteiro) ensaios básicos e as réplicas nos pontos de \mathbf{x} também devem ser inteiros e devem somar n . Este delineamento é chamado de exato. Um delineamento ótimo contínuo pode se tornar útil na prática multiplicando-se cada peso por n . O delineamento exato resultante será ótimo para n grande. Para n qualquer o delineamento resultante pode ser menos eficiente, devido aos arredondamentos necessários para satisfazer $n = \sum n_i$.

Em particular, Zocchi & Atkinson (1999) utilizaram a teoria de delineamentos ótimos para delinear experimentos visando o ajuste de um modelo logístico multinomial. Do ponto de vista de construção de delineamentos, os modelos lineares generalizados apresentam a mesma problemática dos modelos não lineares, ou seja, os critérios de delineamento dependem dos verdadeiros valores dos parâmetros do modelo. Neste artigo, os autores encontraram delineamentos ótimos locais e Bayesianos contínuos usando o critério D para o modelo logístico multinomial.

Contudo, não há programas de ampla distribuição para construção de delineamentos ótimos para modelos não lineares. Para ótimos locais os programas para modelos lineares podem ser usados pois basta entrar com os valores da matriz \mathbf{F} no lugar dos pontos candidatos. Para delineamentos Bayesianos, devido às particularidades envolvidas, programas de uso geral não existem ou estão fora do alcance, sendo, portanto, necessária a programação para cada caso.

3 UM MODELO FARMACOCINÉTICO

A experimentação na área de farmacologia clínica é desenvolvida, em sua maioria, através da execução de experimentos que envolvem medidas de concentrações no plasma, após administração do fármaco, e ajustes de curvas de concentração ao longo do tempo. As curvas fornecem informações sobre absorção, distribuição, metabolismo e eliminação de fármacos em organismos vivos.

A problemática envolvida nestes estudos é descrita por modelos farmacocinéticos, representados por modelos não lineares, que caracterizam a curva de concentração do fármaco estudado. Estes modelos representam o corpo (humano ou animal) como uma série de compartimentos ligados reversivelmente entre si. O número de compartimentos necessários para descrever adequadamente o comportamento da droga no corpo é o índice utilizado para classificar esses modelos. Assim, tem-se os modelos monocompartimentais, os modelos de dois compartimentos e os modelos multicompartimentais (Goodman & Gilman, 1996). Do ponto de vista matemático, os modelos são construídos utilizando equações diferenciais lineares. Conceitualmente, a droga tem um comportamento dinâmico e a velocidade de seus processos são quantificados por constantes de velocidade de entrada e saída do compartimento.

Para entender o conceito de absorção de primeira ordem e o processo de eliminação no desenvolvimento de equações que descrevem a evolução temporal dos níveis da droga será utilizado o esquema monocompartimental representado na Figura 1, em que X_0 é a dose oral administrada; X é a quantidade da droga no corpo em qualquer momento (igual ao produto do volume de distribuição da droga (θ_3) e da concentração plasmática da droga (Y)); θ_1 e θ_2 são as taxas de absorção e

eliminação do processo, respectivamente.

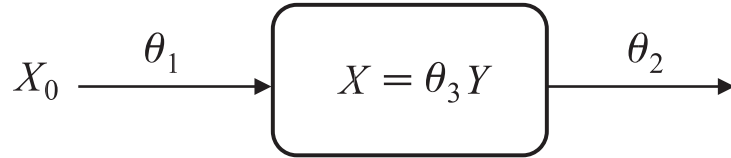


Figura 1 - Representação de um modelo monocompartimental

Para uma droga que entra no organismo por um processo de absorção de primeira ordem e é eliminada por um processo de primeira ordem, e ainda distribuída seguindo um modelo monocompartimental, as equações diferenciais em (3) se aplicam (Venksteswarlu, 2004). A taxa de mudança da quantidade da droga no corpo é igual a taxa de absorção da droga menos a taxa de eliminação da droga,

$$\begin{aligned} \frac{dX}{dt} &= \frac{dX_a}{dt} - \frac{dX_e}{dt} \\ \frac{dX}{dt} &= \theta_1 X_a - \theta_2 X, \end{aligned} \quad (4)$$

em que, X_a é a quantidade de droga disponível no sítio da absorção a qualquer momento e X_e é a quantidade de droga eliminada. Seja F a fração da dose oral (X_0) que será absorvida. No tempo zero, $F X_0$ é a quantidade disponível para absorção e diminui em função do tempo. Portanto,

$$X_{a^0} = F X_0,$$

em que X_{a^0} é a quantidade de droga disponível para absorção em $t = 0$. A taxa de desaparecimento da droga no trato gastrointestinal é descrita por

$$\frac{dX_a}{dt} = -\theta_1 X_a. \quad (5)$$

Integrando a equação (5) nos limites $z = 0$ e $z = t$,

$$\int_0^t (dX_a/X_a) = -\theta_1 \int_0^t dz$$

$$\ln(X_a) - \ln(X_{a^0}) = -\theta_1 t$$

$$\ln(X_a) = \ln(X_{a^0}) - \theta_1 t.$$

Como $X_{a^0} = FX_0$, então

$$\ln(X_a) = \ln(FX_0) - \theta_1 t,$$

que pode ser escrita na forma exponencial,

$$X_a = FX_0 e^{-\theta_1 t}.$$

Como visto em (3), a equação diferencial para a quantidade da droga no plasma é

$$\frac{dX}{dt} = \theta_1 X_a - \theta_2 X,$$

e substituindo X_a tem-se

$$\frac{dX}{dt} = \theta_1 FX_0 e^{-\theta_1 t} - \theta_2 X$$

$$\frac{dX}{dt} + \theta_2 X = \theta_1 FX_0 e^{-\theta_1 t}.$$

Multiplicando esta equação por $e^{\theta_2 t}$ em ambos os lados e reorganizando

$$\frac{dX}{dt} e^{\theta_2 t} + \theta_2 X e^{\theta_2 t} = \theta_1 FX_0 e^{-(\theta_1 - \theta_2)t}$$

$$dX e^{\theta_2 t} + \theta_2 X e^{\theta_2 t} dt = \theta_1 FX_0 e^{-(\theta_1 - \theta_2)t} dt. \quad (6)$$

Integrando a equação (6) nos limites $z = 0$ e $z = t$,

$$\int_0^t (dX e^{\theta_2 z} + \theta_2 X e^{\theta_2 z} dz) = \theta_1 FX_0 \int_0^t e^{-(\theta_1 - \theta_2)z} dz$$

$$X e^{\theta_2 t} = \theta_1 FX_0 \left[\frac{e^{-(\theta_1 - \theta_2)t}}{-(\theta_1 - \theta_2)} + \frac{1}{(\theta_1 - \theta_2)} \right]$$

$$X e^{\theta_2 t} = \frac{\theta_1 FX_0}{(\theta_1 - \theta_2)} [1 - e^{-(\theta_1 - \theta_2)t}].$$

Dividindo por $e^{\theta_2 t}$, tem-se

$$X = \frac{\theta_1 FX_0}{(\theta_1 - \theta_2)} (e^{-\theta_2 t} - e^{-\theta_1 t}). \quad (7)$$

A equação (7) descreve a evolução temporal da quantidade da droga no organismo. Agora dividindo a equação (7) pelo volume de distribuição da droga (θ_3),

$$\frac{X}{\theta_3} = Y = \frac{\theta_1 F X_0}{\theta_3(\theta_1 - \theta_2)} (e^{-\theta_2 t} - e^{-\theta_1 t}). \quad (8)$$

Neste trabalho, será abordado somente o modelo monocompartimental como descrito pelas equações diferenciais escritas anteriormente, já que a cinética de vários fármacos pode ser explicada por este modelo, representado na Figura (1).

Na prática, para um dado fármaco, cujo comportamento pode ser escrito por este modelo, deseja-se conhecer os valores dos parâmetros, $\theta_1, \theta_2, \theta_3$ ($F X_0 = d_0$ é suposto conhecido pois depende da dose administrada). Por sua vez, experimentos são realizados em que indivíduos saudáveis ingerem a dose do medicamento especificada (d_0) no tempo $t = 0$. Em que várias amostras plasmáticas são tomadas de cada indivíduo ao longo do tempo e medidas da concentração do fármaco (Y) são realizadas, e os parâmetros são estimados via métodos de regressão não linear.

A maioria dos estudos farmacológicos tem custo alto e, por serem realizados com seres humanos, necessitam de rigoroso controle quanto às questões éticas a qual se justifica a imensa importância do ensaio ser criteriosamente planejado.

Do ponto de vista de modelagem, vários enfoques podem ser utilizados, como por exemplo, o modelo com parâmetros fixos ou o modelo com parâmetros aleatórios em que se supõe que as constantes de absorção, eliminação e o volume de distribuição são específicas de cada indivíduo e se distribuem de acordo com uma distribuição de probabilidade.

Uma introdução ao problema é apresentada na subseção (3.1) considerando o modelo fixo e desconsiderando as possíveis correlações entre as respostas no mesmo indivíduo. O modelo com efeitos aleatórios é apresentado na subseção (3.2).

3.1 Modelo de Efeitos Fixos

Para o i -ésimo indivíduo, $i = 1, 2, \dots, n$ e y_{ik} , $k = 1, 2, \dots, K$, a concentração da droga observada no tempo t_{ik} , o modelo farmacocinético de primeira ordem de absorção e eliminação (monocompartimental) pode ser escrito como:

$$f(\boldsymbol{\theta}, t_{ik}) = y_{ik} = \frac{\theta_1 d_0}{\theta_3(\theta_1 - \theta_2)} (e^{-\theta_2 t_{ik}} - e^{-\theta_1 t_{ik}}) + \epsilon_{ik} \quad (9)$$

em que θ_1 é o parâmetro de absorção; θ_2 é o parâmetro de eliminação; d_0 é a dose do medicamento (pré-fixada); θ_3 é o volume de distribuição do medicamento, todos positivos e ϵ_{ik} é o erro aleatório. As respostas no mesmo indivíduo podem ser correlacionados. Neste momento será abordado o problema simplificado supondo erros não correlacionados, ou seja $\epsilon_{ik} \sim N(0, \sigma^2)$.

Na Figura (2) é apresentado um exemplo do tipo da curva gerada por este modelo. Em geral, a absorção é rápida e a eliminação mais lenta, sugerindo $\theta_1 > \theta_2$.

Se o interesse principal é nas estimativas dos parâmetros, critérios gerais como D e A ou A_w podem ser utilizados. Seguindo o método de linearização por série de Taylor, a matriz $\mathbf{F}(\boldsymbol{\theta}, \mathbf{t})$ ($\boldsymbol{\theta} = (\theta_1, \theta_2, \theta_3)$ e $\mathbf{t} = (t_1, t_2, \dots, t_K)$) para o modelo na equação (9), para um indivíduo, é dada por

$$\mathbf{F}(\boldsymbol{\theta}, \mathbf{t}) = \begin{pmatrix} \frac{\partial \theta_1 d_0 (e^{-\theta_2 t_1} - e^{-\theta_1 t_1})}{\theta_3 (\theta_1 - \theta_2)} / \partial \theta_1 & \frac{\partial \theta_1 d_0 (e^{-\theta_2 t_1} - e^{-\theta_1 t_1})}{\theta_3 (\theta_1 - \theta_2)} / \partial \theta_2 & \frac{\partial \theta_1 d_0 (e^{-\theta_2 t_1} - e^{-\theta_1 t_1})}{\theta_3 (\theta_1 - \theta_2)} / \partial \theta_3 \\ \frac{\partial \theta_1 d_0 (e^{-\theta_2 t_2} - e^{-\theta_1 t_2})}{\theta_3 (\theta_1 - \theta_2)} / \partial \theta_1 & \frac{\partial \theta_1 d_0 (e^{-\theta_2 t_2} - e^{-\theta_1 t_2})}{\theta_3 (\theta_1 - \theta_2)} / \partial \theta_2 & \frac{\partial \theta_1 d_0 (e^{-\theta_2 t_2} - e^{-\theta_1 t_2})}{\theta_3 (\theta_1 - \theta_2)} / \partial \theta_3 \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ \frac{\partial \theta_1 d_0 (e^{-\theta_2 t_K} - e^{-\theta_1 t_K})}{\theta_3 (\theta_1 - \theta_2)} / \partial \theta_1 & \frac{\partial \theta_1 d_0 (e^{-\theta_2 t_K} - e^{-\theta_1 t_K})}{\theta_3 (\theta_1 - \theta_2)} / \partial \theta_2 & \frac{\partial \theta_1 d_0 (e^{-\theta_2 t_K} - e^{-\theta_1 t_K})}{\theta_3 (\theta_1 - \theta_2)} / \partial \theta_3 \end{pmatrix} \boldsymbol{\theta} = \boldsymbol{\theta}^0$$

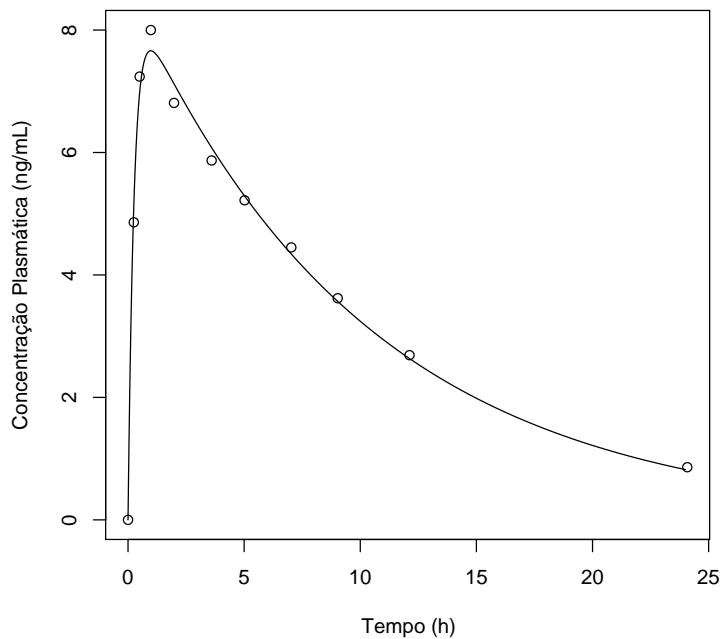


Figura 2 - Curva de concentração segundo o modelo monocompartimental

A matriz de informação é

$$\mathbf{F}(\boldsymbol{\theta}, \mathbf{t})' \mathbf{F}(\boldsymbol{\theta}, \mathbf{t}) = \begin{pmatrix} A_{11} & A_{21} & \dots & A_{i1} \\ A_{12} & A_{22} & \dots & A_{i2} \\ A_{13} & A_{23} & \dots & A_{i3} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} A_{11} & A_{12} & A_{13} \\ A_{21} & A_{22} & A_{23} \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ A_{i1} & A_{i2} & A_{i3} \end{pmatrix}$$

$$= \begin{pmatrix} \sum_{i=1}^n A_{i1}^2 & \sum_{i=1}^n A_{i1}A_{i2} & \sum_{i=1}^n A_{i1}A_{i3} \\ \sum_{i=1}^n A_{i2}A_{i1} & \sum_{i=1}^n A_{i2}^2 & \sum_{i=1}^n A_{i2}A_{i3} \\ \sum_{i=1}^n A_{i3}A_{i1} & \sum_{i=1}^n A_{i3}A_{i2} & \sum_{i=1}^n A_{i3}^2 \end{pmatrix},$$

cujas expressões dos elementos desta matriz encontram-se no Apêndice A.

Para simplificar a notação, $\mathbf{F}(\boldsymbol{\theta}, \mathbf{t})'\mathbf{F}(\boldsymbol{\theta}, \mathbf{t})$ será representada por

$$\mathbf{F}(\boldsymbol{\theta}, \mathbf{t})'\mathbf{F}(\boldsymbol{\theta}, \mathbf{t}) = \begin{pmatrix} a & b & c \\ b & g & h \\ c & h & j \end{pmatrix},$$

em que $a = \sum_{i=1}^n A_{i1}^2$, $b = \sum_{i=1}^n A_{i1}A_{i2}$, $c = \sum_{i=1}^n A_{i1}A_{i3}$, $g = \sum_{i=1}^n A_{i2}^2$, $h = \sum_{i=1}^n A_{i2}A_{i3}$ e $j = \sum_{i=1}^n A_{i3}^2$, cuja inversa é

$$(\mathbf{F}(\boldsymbol{\theta}, \mathbf{t})'\mathbf{F}(\boldsymbol{\theta}, \mathbf{t}))^{-1} = \frac{1}{Det} \begin{pmatrix} gj - h^2 & bj - ch & bh - cg \\ bj - ch & aj - c^2 & ah - bc \\ bh - cg & ah - bc & ag - b^2 \end{pmatrix},$$

em que $Det = agj - ah^2 - b^2j + 2bch - c^2g$ é o determinante da matriz.

Delineamentos D -ótimos maximizam o determinante e A -ótimos minimizam o traço da matriz. No entanto, em alguns casos, algumas funções específicas dos parâmetros são frequentemente de interesse, como abordado em Atkinson et al. (1993). Por exemplo, no caso do modelo farmacocinético, as funções dos parâmetros em foco são:

1. Área sob a Curva de Concentração (ASC):

$$ASC = \int_0^{\infty} f(\boldsymbol{\theta}, t)dt = \frac{\theta_3}{\theta_2} - \frac{\theta_3}{\theta_1} = g_1(\boldsymbol{\theta}).$$

Este parâmetro depende somente de duas razões de três parâmetros e é linear em relação a θ_3 .

2. Tempo até atingir a concentração máxima (T_{max}): O tempo da concentração máxima é encontrado igualando a derivada de $f(\boldsymbol{\theta}, t)$ em relação a t , a zero.

$$T_{max} = \frac{\log\theta_1 - \log\theta_2}{\theta_1 - \theta_2} = g_2(\boldsymbol{\theta}).$$

Este parâmetro não depende de θ_3 .

3. Concentração máxima atingida (C_{max}): A concentração máxima é encontrada através da substituição de t por T_{max} em $f(\boldsymbol{\theta}, \mathbf{t})$, ou seja,

$$C_{max} = f(\boldsymbol{\theta}, T_{max}) = g_3(\boldsymbol{\theta}).$$

As expressões para as variâncias destes parâmetros também são obtidas por aproximações.

Estas funções dos parâmetros são conhecidas na área de farmacologia como "parâmetros" farmacocinéticos, em que C_{max} e T_{max} relacionados, medem a velocidade de absorção do fármaco. Já o parâmetro ASC envolve a quantidade de fármaco absorvida ou extensão de absorção. Um outro parâmetro farmacocinético importante é o $T_{1/2}$ (meia vida do fármaco), que indica o tempo necessário para que a concentração plasmática de determinado fármaco seja reduzida pela metade.

Delineamentos ótimos locais e Bayesianos contínuos para este modelo foram encontrados por Atkinson et al. (1993). Porém, como os autores usaram a alternativa contínua, encontraram delineamentos com apenas três pontos de coleta com diferentes pesos. Entretanto, na prática tais delineamentos não podem ser utilizados já que apenas uma coleta (réplica) é possível em cada momento, para cada sujeito.

3.2 Modelo de Efeitos Aleatórios

Correlações entre as respostas dos vários momentos de coleta no mesmo indivíduo sugerem o uso de um modelo não linear misto. Seja o modelo:

$$y_{ik} = f(\boldsymbol{\theta}_i^*, t_{ik}) + \epsilon_{ik}. \quad (10)$$

com $\boldsymbol{\theta}_i^*$ dado por

$$\boldsymbol{\theta}_i^* = \mathbf{X}_i \boldsymbol{\beta} + \mathbf{u}_i, \quad (11)$$

em que \mathbf{X}_i é a matriz de possíveis covariáveis, $\boldsymbol{\beta}$ é o vetor de parâmetros e $\mathbf{u}_i \sim N(\mathbf{0}, \mathcal{D})$ é o vetor de efeitos de sujeitos. Para o modelo sem covariáveis em (9) tem-se

um caso especial, ou seja, $\boldsymbol{\theta}_i^* = \boldsymbol{\theta}_0^* + \mathbf{u}_i$. Como em (9), θ_1 , θ_2 e θ_3 são positivos, assume-se que $\theta_1 = \exp(l_{\theta_1})$, $\theta_2 = \exp(l_{\theta_2})$ e $\theta_3 = \exp(l_{\theta_3})$, em que, $l_{\theta_1} = \log(\theta_1)$, $l_{\theta_2} = \log(\theta_2)$ e $l_{\theta_3} = \log(\theta_3)$ e possuem distribuição normal. Substituindo $\boldsymbol{\theta}_i^* = (l_{\theta_1}, l_{\theta_2}, l_{\theta_3})$ na equação (9) e considerando $\boldsymbol{\theta}_i^* \sim N(\boldsymbol{\theta}_0^*, \mathcal{D})$, o modelo em (10) pode ser escrito como

$$y_{ik} = \frac{d_0 e^{(l_{\theta_2} + l_{\theta_1} - l_{\theta_3})}}{e^{(l_{\theta_1})} - e^{(l_{\theta_2})}} \left(e^{[-e^{(l_{\theta_2})} t_{ik}]} - e^{[-e^{(l_{\theta_1})} t_{ik}]} \right) + \epsilon_{ik}. \quad (12)$$

Este modelo foi considerado por Jones & Wang (1999) que discutem as dificuldades de seu ajuste e várias abordagens de delineamento. Quando \mathbf{u}_i é pequeno (no sentido em que os elementos de \mathcal{D} são pequenos), pode-se utilizar uma aproximação de primeira ordem por série de Taylor da equação (12). Para o i -ésimo sujeito tem-se

$$\mathbf{y}_i \approx \mathbf{f}_i(\boldsymbol{\theta}^*, \mathbf{t}_i) + \mathbf{F}_i(\boldsymbol{\theta}^*, \mathbf{t}_i) \mathbf{u}_i + \boldsymbol{\epsilon}_i,$$

em que $\mathbf{F}_i(\boldsymbol{\theta}^*, \mathbf{t}_i) = \frac{\partial \mathbf{f}_i(\boldsymbol{\theta}_i, \mathbf{t}_i)}{\partial \boldsymbol{\theta}}$. O estimador de quadrados mínimos generalizados, utilizando a aproximação de primeira ordem em série de Taylor, tem a matriz de variâncias e covariâncias dada por

$$\text{Var}(\widehat{\boldsymbol{\theta}^*}) = \left(\sum_{i=1}^n \mathbf{F}_i' (\mathbf{I}\sigma^2 + \mathbf{F}_i \mathcal{D} \mathbf{F}_i')^{-1} \mathbf{F}_i \right)^{-1}, \quad (13)$$

em que $\mathbf{F}_i = \mathbf{F}_i(\boldsymbol{\theta}^*, \mathbf{t}_i)$, n é o número de indivíduos e σ^2 é a variância dos erros.

Para um delineamento em particular, a matriz inversa da matriz da variância será referida como a matriz de informação do planejamento. Para $\boldsymbol{\theta}^* = \boldsymbol{\theta}_0^*$ a matriz de informação em (13) é utilizada para encontrar delineamentos ótimos locais, ou seja, \mathbf{F}_i é avaliada em $\mathbf{u}_i = \mathbf{0}$.

Lee & Nelder (1996) mostram que condicionando em \mathbf{u}_i , a matriz de informação é

$$\mathbf{C}(\mathbf{u}) = \sum_{i=1}^n \mathbf{C}_i(\mathbf{u}_i),$$

em que, $\mathbf{C}_i(\mathbf{u}_i) = \mathbf{M}_i - \mathbf{M}_i(\mathbf{M}_i - \mathcal{D}^{-1})^{-1} \mathbf{M}_i$ (Searle, 1982) e $\mathbf{M}_i = \sigma^{-2} \mathbf{F}_i^T \mathbf{F}_i$ é avaliado em \mathbf{u}_i . A matriz de informação assintótica é

$$\mathbf{C} = \sum_{i=1}^n \int \mathbf{C}_i(\mathbf{u}_i) dN(\mathbf{u}_i, \mathcal{D}),$$

em que $N(\mathbf{u}_i, \mathcal{D})$ é a função de distribuição de probabilidade de \mathbf{u}_i .

Esta matriz é utilizada para encontrar delineamentos Bayesianos. Novamente, técnicas de integração numérica são utilizadas para o cálculo dos critérios.

Graham et al. (2005) apresentaram um programa, Optdes, para investigar delineamentos ótimos em problemas de metabolismo, farmacocinética, farmacodinâmica e modelos de interação medicamentosa. Os autores abordaram o modelo farmacocinético monocompartimental não levando-se em consideração a covariância entre os parâmetros θ_2^* e θ_3^* e obtiveram delineamentos D -ótimos Bayesianos.

Ucinski & Atkinson (2004) descrevem um algoritmo para construção de delineamentos ótimos para um modelo não linear de cinética química em que os erros têm uma estrutura de correlação, porém os delineamentos encontrados são apenas localmente ótimos.

Graham & Aarons (2006) consideram experimentos em ensaios clínicos nas últimas fases de desenvolvimento de drogas que usam pacientes não internados. Nestes estudos, os horários de coletas são pré-fixados, porém, por restrições logísticas, pode ser impossível obedecer a tais horários (problemas com equipamentos, atrasos inevitáveis, etc.). Os autores consideram o problema de encontrar intervalos ao redor dos pontos determinados sob o critério D de forma que se as coletas são realizadas dentro dos intervalos (*sampling windows*) em que a perda de eficiência está limitada em 5% ou 10%, por exemplo. Seus delineamentos usaram o número mínimo de pontos de coleta para cada paciente, ou seja, três pontos.

3.3 Eficiência do Delineamento

Para qualquer critério do delineamento as estimativas dos parâmetros iniciais ou a distribuição a priori escolhida é crucial, pois o delineamento ótimo muda conforme a especificação dos parâmetros. Assim, é necessário realizar uma análise de sensibilidade para avaliar como o delineamento é eficiente conforme a variação dos valores iniciais dos parâmetros ou das distribuições a priori. Portanto, a eficiência pode ser usada para avaliar a perda de informações de um delineamento especial

em relação a outro delineamento. Em relação ao critério D , a eficiência de um delineamento em particular, denotado por \mathbf{t}_T em relação a um delineamento base, denotado por \mathbf{t}_b é calculada como

$$Eff^D = \left(\frac{|(\mathbf{V}(\hat{\boldsymbol{\theta}}|\boldsymbol{\theta}, \mathbf{t}_T))|}{|(\mathbf{V}(\hat{\boldsymbol{\theta}}|\boldsymbol{\theta}, \mathbf{t}_b))|} \right)^{1/p}$$

Em relação ao critério A o cálculo é

$$Eff^A = \frac{\text{traço}(\mathbf{V}(\hat{\boldsymbol{\theta}}|\boldsymbol{\theta}, \mathbf{t}_b)^{-1})}{\text{traço}(\mathbf{V}(\hat{\boldsymbol{\theta}}|\boldsymbol{\theta}, \mathbf{t}_T)^{-1})}$$

4 ALGORITMO PARA BUSCA DE DELINEAMENTOS ÓTIMOS VISANDO O MODELO FARMACOCINÉTICO

Um dos algoritmos de construção de delineamentos ótimos mais simples é do tipo *exchange*, que consiste na construção de um delineamento inicial cujos pontos são sequencialmente trocados por pontos de um conjunto externo de pontos chamados de pontos candidatos. Os pontos candidatos são formados por grade de pontos entre o menor e o maior valores de t .

A busca do delineamento ótimo se inicia com um delineamento aleatório (amostra aleatória de pontos do conjunto de candidatos) que é otimizado através de substituição de um ponto do delineamento por um outro do conjunto de candidatos. As substituições que resultam em uma melhora do delineamento, com respeito ao critério utilizado, são aceitas. O processo de troca para quando não há mais trocas que melhoram. Para aumentar a probabilidade de se chegar ao melhor delineamento (ótimo global), todo processo é repetido para um número de delineamentos iniciais diferentes.

Problemas computacionais surgem devido ao grande número de trocas entre pontos e o cálculo da inversa ou do determinante da matriz de informação, conforme o critério utilizado, para cada troca.

Existem outros métodos para encontrar delineamentos ótimos, sendo um deles o *simulated annealing* que aceita troca que não melhora o delineamento com certa probabilidade, porém o custo computacional se torna expressivo. A repetição do processo para várias tentativas tem se mostrado aceitável em alguns estudos

(Pegorer, 2007). Angelis et al. (2001) aplica o método *simulated annealing* para busca de delineamentos D e A_w ótimos para um experimento fatorial assumindo a existência de erros correlacionados.

Trinca & Gilmour (2001) implementaram, em linguagem R (R Development Core Team, 2009), um algoritmo do tipo *exchange* para encontrar delineamentos ótimos Bayesianos para um modelo não linear representado por polinômio fracional. Este algoritmo foi adaptado para o modelo farmacocinético monocompartimental considerando tanto na versão do modelo fixo descrito na equação (9) da seção 3.1 como o modelo de efeitos aleatórios descrito na equação (12) da seção 3.2.

O delineamento ótimo neste caso, consiste em determinação dos tempos (pontos) onde serão realizadas as coletas de sangue dos indivíduos. Para otimizar o tempo computacional foram obtidas as expressões do determinante da matriz de informação e a diagonal da sua inversa em um programa simbólico algébrico (Maple) (Maplesoft, 2007).

A seguir serão listados os principais passos do algoritmo para construção de delineamentos ótimos.

1. Entrar com os valores mínimo e máximo de t , a grade em t para formar os pontos candidatos, o número de coletas por indivíduo, o critério a ser otimizado, os valores a priori dos parâmetros, os pesos para cada parâmetro (no caso do critério A_w), o número de delineamentos aleatórios iniciais e o tamanho da amostra de valores dos parâmetros que será simulada pelas distribuições a priori. Também informar se o delineamento deve incluir os pontos 0 e o máximo de t ;
2. Gerar as amostras de valores a priori;
3. Construir a sequência de pontos candidatos;
4. Selecionar aleatoriamente um delineamento inicial, colocando-o em um vetor \mathbf{X} ;

5. Calcular uma aproximação para o valor do critério para o delineamento inicial considerando a amostra de valores a priori. A matriz de variâncias e covariâncias em (1) da seção 2.2 é utilizada para o cálculo do critério quando utilizado o modelo de efeitos fixos e a matriz em (12) da seção 3.2 para o modelo de efeitos aleatórios;
6. Substituir um ponto do vetor X por um da sequência de pontos candidatos;
7. Calcular o valor do critério para o delineamento modificado;
8. Repetir os passos (6) e (7) para todos os pontos e selecionar a substituição que otimiza o critério (minimizar no caso de A e maximizar no caso de D);
9. Repetir o passo (8) até que o delineamento não possa ser mais otimizado;
10. Repetir todo o processo a partir do passo (4) para vários delineamentos iniciais;
11. Selecionar o delineamento com melhor desempenho, com relação ao valor do critério.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para ilustração do algoritmo, considerou-se o estudo realizado por Robert Upton em 1994 (Pinheiro & Bates, 2000), o qual apresentou dados da farmacocinética de um fármaco anti-asmático, teofilina. Foram administradas doses orais de teofilina em doze indivíduos e, em seguida, as concentrações séricas foram medidas durante aproximadamente 24 horas, contemplando 11 pontos (tempos) de coleta, os quais foram: 0,00; 0,25; 0,50; 0,98; 1,98; 3,60; 5,02; 7,03; 9,03; 12,12 e 24,08 horas. Com base nas estimativas dos parâmetros do modelo para dois dos indivíduos deste estudo, distribuições a priori dos parâmetros foram formuladas para se obter os pontos de coletas ótimos que poderiam ser utilizados num futuro experimento.

A cinética da droga teofilina segue um modelo monocompartmental como descrito no capítulo 3. Para o modelo de efeitos fixos (equação (9)), foram atribuídas distribuições a priori do tipo Gama para os parâmetros. Para forçar $\theta_1 > \theta_2$, a priori para θ_2 foi composta por uma soma de θ_1 mais uma diferença entre θ_1 e θ_2 também gerada por Gama. Com os valores médios e a variância obteve-se os parâmetros da distribuição Gama de acordo com a parametrização usada pela função `rgamma` do R. Para o modelo com efeitos aleatórios (equação (11) da seção 3.2) foram consideradas distribuições Normais independentes para θ_1^* , θ_2^* e θ_3^* . Neste caso também foi considerado duas precisões para as distribuições a priori.

Foram encontrados os delineamentos D e A_w ótimos locais e Bayesianos para o modelo (8) e apenas delineamentos D ótimos locais e Bayesianos para o modelo (11), embora o programa no apêndice D possibilite a obtenção para o critério A_w . Os delineamentos encontrados se referem aos pontos de coleta em um único sujeito, entretanto, estes pontos podem ser repetidos para outros sujeitos. Alternativamente,

poderia-se buscar delineamentos para os vários sujeitos simultaneamente.

Para a construção dos delineamentos utilizando o critério A_w as variâncias foram padronizadas pelas variâncias do delineamento D ótimo local. Esta padronização teve o objetivo de eliminar a diferença de escalas entre os parâmetros.

Com o objetivo de avaliar o efeito do aumento da incerteza na informação a priori, dois valores de precisão foram usados, expressos em forma de coeficiente de variação (CV). Um CV de 0,10 indica precisão razoavelmente alta e o CV de 0,30 indica precisão baixa. Utilizou-se um tamanho de amostra de 1000 a partir das distribuições Gama e 500 a partir das distribuições Normais para aproximar o critério Bayesiano. Por outro lado, a busca de delineamentos para o modelo de efeitos aleatórios exige mais tempo computacional devido a necessidade do cálculo da inversa da matriz informação descrita em (12).

Na prática o cronograma de coletas deve contemplar de três a cinco vezes a meia vida do fármaco ($T_{1/2}$). Então, como $T_{1/2}$ da teofilina é de aproximadamente 5 horas, o tempo máximo considerado foi de 24 horas. Para efeito de comparação com o delineamento utilizado no experimento realizado por Upton, o tempo 24 horas foi forçado a entrar no delineamento. O tempo zero sempre está presente nos delineamentos reais, porém este não foi forçado a entrar no delineamento, já que não agrega nenhuma informação para os parâmetros do modelo. Porém existe uma opção no programa para forçar este tempo a entrar no delineamento. Como pontos candidatos utilizou-se intervalos de 5 minutos entre as coletas ($5/60 = 0,0833$ horas).

Dois vetores de médias distintos, $\theta_{01}^* = (-0,3631, -2,6042, -3,4283)$ e $\theta_{02}^* = (0,8976, -2,5081, -3,2300)$, foram utilizados com o objetivo verificar o comportamento dos delineamentos sob diferentes distribuições a priori. No segundo caso a taxa de absorção é bem maior que no primeiro.

Com o intuito de obter comparação, os delineamentos D e A_w ótimos locais e Bayesianos são apresentados na Tabela (1), juntamente com as suas respectivas eficiências. As eficiências foram calculadas com base no delineamento suposto

ótimo local discreto.

Tanto o delineamento D -ótimo quanto o A_w -ótimo locais são menos eficientes que os Bayesianos, como esperado, quanto maior a incerteza menor é a eficiência, mostrando a robustez dos delineamentos Bayesianos. Em geral, os delineamentos D ótimos apresentam pontos em três ou quatro regiões bem definidas. O número de pontos com valores próximos do extremo superior tendem a diminuir com o aumento da dispersão nas distribuições a priori, mostrando que quanto maior for a incerteza, o delineamento fica com a maioria dos pontos nos tempos iniciais. Para os delineamentos A_w ótimos nota-se o aumento de regiões de pontos com o aumento de imprecisão das distribuições a priori, comportamento este também esperado.

Quando o tempo zero foi forçado a entrar no delineamento, por exemplo, o delineamento D ótimo local, utilizando θ_{01}^* com precisão alta ($CV=0,10$), foi: 0,00; 1,17; 1,25; 1,33; 5,33; 5,42; 5,50; 19,58; 19,67; 19,75 e 24,00, e o delineamento D ótimo Bayesiano foi: 0,00; 1,25; 1,33; 1,42; 5,25; 5,33; 5,42; 5,50; 18,58; 18,67 e 24,00. Estes resultados são muito semelhantes aos encontrados sem o zero ser forçado a entrar no delineamento.

É possível também determinar a eficiência dos delineamentos obtidos em relação ao delineamento utilizado por Upton, por exemplo, comparando os delineamentos D ótimos local e Bayesiano com precisão alta obteve-se eficiências de 122,61% e 125,91%, respectivamente. Comparando com os delineamentos A_w ótimos local e Bayesiano com precisão alta obteve-se eficiências de 151,28% e 158,10%, respectivamente. Estes resultados indicam que experimentos mais eficientes do que aqueles estão sendo utilizados na prática são possíveis.

Tabela 1: Alguns delineamentos (tempos de coleta em horas) para o estudo farmacocinético (D -Ótimos e A_w -Ótimos Locais e Bayesianos) para o modelo de efeitos fixos

		$\theta_{01}^* = (-0, 3631, -2, 6042, -3, 4283)$			$\theta_{02}^* = (0, 8976, -2, 5081, -3, 2300)$		
Critério	Local	Bayesiano		Local	Bayesiano		
		CV=0,10	CV=0,30		CV=0,10	CV=0,30	
D	1,17	1,25	1,67	0,33	0,33	0,42	
	1,25	1,33	1,75	0,42	0,42	0,50	
	1,33	1,42	1,83	0,50	0,50	0,58	
	5,33	1,50	1,92	1,92	0,58	1,75	
	5,42	5,33	5,50	2,00	1,92	1,83	
	5,50	5,42	5,58	2,08	2,00	1,92	
	5,58	5,50	5,67	2,16	2,08	2,00	
	19,67	5,58	5,75	14,17	2,17	2,08	
	19,75	18,67	5,83	14,25	13,17	2,17	
	19,83	18,75	5,92	14,33	13,42	2,25	
	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00	
Eficiência (%)	100,00	102,30	120,12	100,00	100,72	118,28	
Critério	Local	Bayesiano		Local	Bayesiano		
		CV=0,10	CV=0,30		CV=0,10	CV=0,30	
A_w	0,83	0,92	1,42	0,25	0,25	0,33	
	0,92	1,00	1,50	0,33	0,33	0,42	
	1,00	1,08	1,58	0,42	0,42	0,50	
	5,58	1,67	1,67	2,08	0,50	0,58	
	5,67	5,25	5,75	2,17	2,00	2,08	
	5,75	5,33	5,92	2,25	2,08	2,17	
	23,67	5,42	6,00	17,00	2,17	2,25	
	23,75	22,67	6,08	17,08	16,17	2,33	
	23,83	22,75	6,83	17,17	16,25	2,42	
	23,92	22,83	18,58	17,25	16,33	12,67	
	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00	
Eficiência (%)	100,00	101,98	123,94	100,00	100,49	116,65	

Na Tabela (2) são apresentados os delineamentos D ótimos locais e Bayesianos, visando o modelo com efeitos aleatórios, com as suas respectivas eficiências. Os delineamentos ótimos locais e Bayesianos com distribuições a priori bem informativas apresentam três grupos de coletas (desconsiderando o tempo 24 horas): no início; um pouco depois de 5 horas e no final. Em contra partida, os delineamentos ótimos Bayesianos com precisão baixa ($CV = 0,30$) apresentam quatro grupos de coletas: no início; depois de 4 horas; coletas entre 7 e 10 horas e no final. Este resultado é o mais semelhante aos delineamentos utilizados na prática, cujos pontos de coletas são estipulados arbitrariamente.

Os delineamentos D ótimos locais são menos eficientes que os Bayesianos. O ganho de eficiência nos delineamentos ótimos Bayesianos em relação ao local foi de 0,18 a 6,39% mostrando que não se perde muito em eficiência se um ótimo local é utilizado. Este resultado é explicado pelo uso da matriz de dispersão \mathcal{D} que também é levada em conta na busca do delineamento ótimo local.

Quanto maior a incerteza, menor é a eficiência, mostrando a robustez dos delineamentos Bayesianos. As eficiências dos delineamentos obtidos em relação ao delineamento utilizado por Upton, comparando os delineamentos D ótimos local e Bayesiano com precisão alta foram de 117,31% e 117,39%, respectivamente. Entretanto, verificou-se que o aumento da incerteza para o vetor de médias θ_{02}^* os delineamentos D ótimos locais não mudam.

Com o tempo zero incluso no delineamento e utilizando θ_{01}^* com precisão alta ($CV=0,10$), foram obtidos os delineamentos D ótimo local dado por 0,00; 0,75; 0,83; 0,92, 1,00; 5,67; 5,75; 5,83; 23,83; 23,92 e 24,00, e o delineamento D ótimo Bayesiano, dado por: 0,00; 0,75; 0,83; 0,91; 1,00; 5,50; 5,58; 5,67; 22,25; 22,33 e 24,00. Estes resultados são muito semelhantes aos encontrados sem o zero ser forçado a entrar no delineamento.

Jones & Wang (1999) obtiveram delineamentos D ótimos locais, Bayesianos e um critério para verificar a falta de ajuste para um modelo monocompartimental com modelo de efeitos aleatórios. Os autores encontraram delineamentos com cinco pontos, porém com repetição. Nesse trabalho também são apresentados dois métodos numéricos para obter a aproximação da matriz de variâncias e covariâncias, o método de primeira ordem em série de Taylor (FOE) e o método para variação inter-sujeitos grande (LSV).

Tabela 2: Alguns delineamentos (tempos de coleta em horas) para o estudo farmacocinético (D -Ótimos locais e Bayesianos) para o modelo de efeitos aleatórios

	$\theta_{01}^* = (-0, 3631, -2, 6042, -3, 4283)$		$\theta_{02}^* = (0, 8976, -2, 5081, -3, 2300)$	
	Local	Bayesiano	Local	Bayesiano
CV=0,10	0,83	0,67	1,17	0,75
	0,92	0,75	1,25	0,83
	1,00	0,83	1,33	0,92
	1,08	0,92	1,42	1,00
	5,58	1,00	7,75	5,67
	5,67	5,42	7,83	5,75
	5,75	5,50	7,92	5,83
	5,83	5,58	23,75	23,58
	23,83	22,67	23,83	23,67
	23,92	22,75	23,92	23,75
	24,00	24,00	24,00	24,00
Eficiência (%)	100,00	100,18	100,00	105,00
	Local	Bayesiano	Local	Bayesiano
CV=0,30	0,75	0,75	1,17	0,75
	0,83	0,83	1,25	0,83
	0,92	0,92	1,33	0,92
	1,00	1,00	1,42	1,00
	1,08	4,50	7,75	4,25
	5,17	4,58	7,83	4,33
	5,25	7,33	7,92	7,00
	5,33	9,08	23,75	10,00
	5,42	23,83	23,83	23,83
	23,67	23,92	23,92	23,92
	24,00	24,00	24,00	24,00
Eficiência (%)	100,00	105,31	100,00	106,39

6 CONCLUSÕES E TRABALHOS FUTUROS

Apresentou-se uma introdução aos delineamentos ótimos para modelos lineares e não lineares, juntamente com uma aplicação a um experimento de uma droga cuja farmacocinética é representada por um modelo não linear monocompartimental com dois enfoques. O primeiro levando-se em conta o modelo com parâmetros fixos e o segundo modelo, com parâmetros aleatórios em que se supõe que as constantes de absorção, eliminação e o volume de distribuição são específicas de cada indivíduo e se distribuem de acordo com uma distribuição de probabilidade.

Dois critérios, A_w e D foram considerados encontrando delineamentos ótimos locais e Bayesianos para o modelo com efeitos fixos e o critério D para os delineamentos com base no modelo de efeitos aleatórios, obtidos através de um algoritmo implementado em linguagem R, oferecendo assim, alternativas para construção de delineamentos ótimos, principalmente por tratar-se de um software livre acessível a qualquer usuário. Com relação a implementação computacional, reconhece-se que ainda existe escopo para torná-la mais eficiente, como por exemplo o uso de algum outro método de integração numérica mais eficiente que o de Monte Carlo, principalmente, quando do uso de distribuições normais como prioris.

Tais aplicações mostraram bons resultados, quando verificada a eficiência do delineamento obtido localmente com o delineamento Bayesiano, ou ainda, quando verificada a eficiência dos delineamentos obtidos com o experimento realizado na prática, indicando a possibilidade de construção de delineamentos para experimentos farmacocinéticos bem mais eficientes dos que são usados na prática. Com relação aos delineamentos ótimos locais, observou-se que suas eficiências são comparáveis com as dos Bayesianos se o modelo misto é usado.

Embora, este trabalho tenha abordado um modelo específico, este pode ser facilmente alterado para acomodar outros modelos não lineares e implementar outras funções dos parâmetros tais como: a estimação do T_{max}, C_{max}, ASC , dentre outros. Outra abordagem interessante é a correlação entre os erros dependente do espaçamento dos pontos ao longo do tempo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANGELIS, L.; BORA-SENTA, E.; MOYSSIADIS, C. Optimal exact experimental designs with correlated errors through a simulated annealing algorithm. **Computational Statistics & Data Analysis**, v.37, n.3, p.275–296, 2001.

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.235–337, 1993.

ATKINSON, A. C.; DONEV, A. N.; TOBIAS, R. D. **Optimum Experimental Designs, with SAS**. New York: Oxford University Press, 2007. 511p.

BOLFARINE, H.; SANDOVAL, M. C. **Introdução à Inferência Estatística**. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Matemática, 2001. 125p.

BOX, G. E. P.; HUNTER, J. S.; HUNTER, W. G. **Statistics for Experimenters**. New York: Wiley, 1978. 664p.

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

COCHRAN, W. G.; COX, G. M. **Experimental Designs**. New York: Wiley, 1957. 640p.

COX, D. R. **Planning of Experiments**. New York: John Wiley & Sons, 1958. 308p.

COX, D. R.; REID, N. **The Theory of the Design of Experiments**. New York: Chapman & Hall, 2000. 298p.

DRAPER, N. R.; SMITH, H. **Applied Regression Analysis**. New York: John Wiley & Sons, 2007. 736p.

FEDEROV, V. V. **Theory of Optimal Experiments**. New York: Academic Press, 1972. 292p.

FISHER, R. A. **The Design of Experiments**. Edinburgh: Olivier & Boyd, 1935. 248p.

GOODMAM, A.; GILMAN, A. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. Rio de Janeiro: McGraw - Hill, 1996. 1848p.

GRAHAM, G.; AARONS, L. Optimum blood sampling time windows for parameter estimation in population pharmacokinetic experiments. **Statistics in Medicine**, v.25, n.23, p.4004–4019, 2006.

GRAHAM, G.; GUEORGUIEVA, I.; DICKENS, K. A program for the optimum design of pharmacokinetic, pharmacodynamic, drug metabolism and drug-drug interaction models. **Computer Methods and Programs in Biomedicine**, v.78, n.3, p.237–249, 2005.

HINKELMANN, K.; KEMPTHORNE, O. **Design and Analysis of Experiments: Volume I - Introduction to Experimental Designs**. New York: John Wiley & Sons, 1994. 520p.

JONES, B.; WANG, J. Construting optimal designs for fitting pharmacokinetic models. **Statistics and Computing**, v.9, n.3, p.209–218, 1999.

KEMPTHORNE, O. **Design and Analysis of Experiments**. New York: Wiley, 1952. 641p.

KIEFER, J. Optimal experimental designs (with discussion). **Journal of the Royal Statistical Society B**, v.21, n.21, p.272–319, 1959.

LEE, Y.; NELDER, J. A. Hierarchical generalized linear models. **Journal of the Royal Statistical Society B**, v.58, p.656–678, 1996.

MAPLESOFT. **Maple 11.00**. Waterloo Maple Inc., CA, 2007.

PEGORER, G. A. Introdução à Modelagem Estatística com Enfoque na Construção de Delineamentos Ótimos, 2007. Monografia (Graduação) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho.

PINHEIRO, J. C.; BATES, D. M. **Mixed-Effects Models in S and S-PLUS**. New York: Springer-Verlag, 2000. 552p.

PINTO, E. R.; PONCE DE LEON, A. C. M. **Planejamento Ótimo de Experimentos**. São Paulo: ABE, 2006. 111p.

PONCE DE LEON, A. C. M. **Introdução à Teoria do Planejamento de Experimentos Ótimos**. SINAPE: ABE, 1996. 53p.

PUKELSHEIM, F. **Optimal Design of Experiments**. New York: John Wiley & Sons, 1993. 484p.

R DEVELOPMENT CORE TEAM. **R: A Language and Environment for Statistical Computing**. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2009. ISBN 3-900051-07-0.

SAS INSTITUTE INC. **SAS/QC User's Guide**. SAS Institute Inc., USA, 2007.

SEARLE, S. R. **Matrix Algebra Useful for Statistics**. New York: John Wiley & Sons, 1982. 438p.

TRINCA, L. A.; GILMOUR, S. G. Optimal designs for fitting fractional polynomial models. Rel. téc., 2001.

UCINSKI, D.; ATKINSON, A. C. Experimental design for time-dependent models with correlated observations. **Studies in Nonlinear Dynamics & Econometrics**, v.8, n.2, p.Article 13, 2004.

VENKSTESWARLU, V. **Biopharmaceutics and Pharmacokinetics**. Warangal
Telengana: Pharma Book Syndicate, 2004. 409p.

ZOCCHI, S. S.; ATKINSON, A. C. Optimum experimental designs for multinomial
logistic models. **Biometrics**, v.55, n.2, p.437–444, 1999.

APÊNDICES

Apêndice A

Expressões dos elementos da matriz $F(\boldsymbol{\theta}, \mathbf{t})'F(\boldsymbol{\theta}, \mathbf{t})$

$$F(\boldsymbol{\theta}, \mathbf{t})'F(\boldsymbol{\theta}, \mathbf{t}) = \begin{pmatrix} \sum_{i=1}^n A_{i1}^2 & \sum_{i=1}^n A_{i1}A_{i2} & \sum_{i=1}^n A_{i1}A_{i3} \\ \sum_{i=1}^n A_{i2}A_{i1} & \sum_{i=1}^n A_{i2}^2 & \sum_{i=1}^n A_{i2}A_{i3} \\ \sum_{i=1}^n A_{i3}A_{i1} & \sum_{i=1}^n A_{i3}A_{i2} & \sum_{i=1}^n A_{i3}^2 \end{pmatrix},$$

$$A_{11} = \frac{\partial^{\theta_1} d_0 (e^{-\theta_2 t_1} - e^{-\theta_1 t_1})}{\theta_3 (\theta_1 - \theta_2)} = \frac{d_0 (-e^{-\theta_2 t_1} \theta_2 + e^{-\theta_1 t_1} \theta_2 + \theta_2^2 t_1 e^{-\theta_1 t_1} - \theta_2 \theta_1 t_1 e^{-\theta_1 t_1})}{\theta_3 (\theta_1 - \theta_2)^2},$$

$$A_{12} = \frac{\partial^{\theta_1} d_0 (e^{-\theta_2 t_1} - e^{-\theta_1 t_1})}{\partial \theta_2} = -\frac{d_0 \theta_1 t_1 e^{\theta_2 t_1}}{\theta_3 (\theta_1 - \theta_2)} + \frac{d_0 \theta_1 (e^{-\theta_2 t_1} - e^{-\theta_1 t_1})}{\theta_3 (\theta_1 - \theta_2)^2},$$

$$A_{13} = \frac{\partial^{\theta_1} d_0 (e^{-\theta_2 t_1} - e^{-\theta_1 t_1})}{\partial \theta_3} = -\frac{d_0 \theta_1 (e^{-\theta_2 t_1} - e^{-\theta_1 t_1})}{\theta_3^2 (\theta_1 - \theta_2)},$$

$$A_{21} = \frac{\partial^{\theta_1} d_0 (e^{-\theta_2 t_2} - e^{-\theta_1 t_2})}{\partial \theta_1} = \frac{d_0 (-e^{-\theta_2 t_2} \theta_2 + e^{-\theta_1 t_2} \theta_2 + \theta_2^2 t_2 e^{-\theta_1 t_2} - \theta_2 \theta_1 t_2 e^{-\theta_1 t_2})}{\theta_3 (\theta_1 - \theta_2)^2},$$

$$A_{22} = \frac{\partial^{\theta_1} d_0 (e^{-\theta_2 t_2} - e^{-\theta_1 t_2})}{\partial \theta_2} = -\frac{d_0 \theta_1 t_2 e^{\theta_2 t_2}}{\theta_3 (\theta_1 - \theta_2)} + \frac{d_0 \theta_1 (e^{-\theta_2 t_2} - e^{-\theta_1 t_2})}{\theta_3 (\theta_1 - \theta_2)^2},$$

$$A_{23} = \frac{\partial^{\theta_1} d_0 (e^{-\theta_2 t_2} - e^{-\theta_1 t_2})}{\partial \theta_3} = -\frac{d_0 \theta_1 (e^{-\theta_2 t_2} - e^{-\theta_1 t_2})}{\theta_3^2 (\theta_1 - \theta_2)},$$

$$A_{31} = \frac{\partial^{\theta_1} d_0 (e^{-\theta_2 t_n} - e^{-\theta_1 t_n})}{\theta_3 (\theta_1 - \theta_2) \partial \theta_1} = \frac{d_0 (-e^{-\theta_2 t_n} \theta_2 + e^{-\theta_1 t_n} \theta_2 + \theta_2^2 t_n e^{-\theta_1 t_n} - \theta_2 \theta_1 t_n e^{-\theta_1 t_n})}{\theta_3 (\theta_1 - \theta_2)^2},$$

$$A_{32} = \frac{\partial^{\theta_1} d_0 (e^{-\theta_2 t_n} - e^{-\theta_1 t_n})}{\theta_3 (\theta_1 - \theta_2) \partial \theta_2} = -\frac{d_0 \theta_1 t_n e^{\theta_2 t_1}}{\theta_3 (\theta_1 - \theta_2)} + \frac{d_0 \theta_1 (e^{-\theta_2 t_n} - e^{-\theta_1 t_n})}{\theta_3 (\theta_1 - \theta_2)^2},$$

$$A_{33} = \frac{\partial^{\theta_1} d_0 (e^{-\theta_2 t_n} - e^{-\theta_1 t_n})}{\theta_3 (\theta_1 - \theta_2) \partial \theta_3} = -\frac{d_0 \theta_1 (e^{-\theta_2 t_n} - e^{-\theta_1 t_n})}{\theta_3^2 (\theta_1 - \theta_2)}.$$

Apêndice B

6.1 Funções do Programa para o Modelo de Efeitos Fixos

```
#####  
#####FUNÇÕES#####  
#####  
# Função que calcula o critério  
Criterion <- function(Design,Nprior,W,Samp,Opt)  
{  
  t1 <- Samp[,1]  
  t2 <- Samp[,2]  
  t3 <- Samp[,3]  
  denom1 <- t3*(t1-t2)  
  denom2 <- t3*((t1-t2)^2)  
  denom3 <- (t3*denom1)  
  x <- matrix(Design,N,Nprior)  
  exp1 <- exp(-matrix(t1,N,Nprior,byrow=T)*x)  
  exp2 <- exp(-matrix(t2,N,Nprior,byrow=T)*x)  
  t1D <- t1*doseinicial  
  Derit1 <- (doseinicial*(exp2-exp1)/denom1)+(t1D*(x*exp1)/denom1)-  
            (t1D*(exp2-exp1)/denom2)  
  Derit2 <- (-t1D*x*exp2/denom1) + (t1D*(exp2-exp1)/denom2)  
  Derit3 <- (-t1D*(exp2-exp1)/denom3)  
  a <- colSums(Derit1^2)  
  b <- colSums(Derit2^2)  
  c <- colSums(Derit3^2)  
  d <- colSums(Derit1*Derit2)  
  e <- colSums(Derit1*Derit3)  
  f <- colSums(Derit2*Derit3)  
  Critpart <- pmax(a*b*c+2*d*e*f-b*e^2-c*d^2-a*f^2,10^(-10))  
  Crit <- ifelse(Opt=='D',sum(log(Critpart))/Nprior,  
                Nprior*sum(Critpart/(W[1]*(b*c-f^2)+W[2]*(a*c-e^2)+W[3]*(a*b-d^2))))  
  list(Crit=Crit)  
}  
  
# Função que calcula a matriz variância/covariância  
Variance <- function(Design,Samp,nprior)  
{  
  t1 <- Samp[,1]  
  t2 <- Samp[,2]  
  t3 <- Samp[,3]  
  denom1 <- t3*(t1-t2)  
  denom2 <- t3*((t1-t2)^2)
```

```

denom3 <- (t3*denom1)
x <- matrix(Design,N,nprior)
exp1 <- exp(-matrix(t1,N,nprior,byrow=T)*x)
exp2 <- exp(-matrix(t2,N,nprior,byrow=T)*x)
t1D <- t1*doseinicial
Derit1 <- (doseinicial*(exp2-exp1)/denom1)+(t1D*(x*exp1)/denom1)-
          (t1D*(exp2-exp1)/denom2)
Derit2 <- (-t1D*x*exp2/denom1) + (t1D*(exp2-exp1)/denom2)
Derit3 <- (-t1D*(exp2-exp1)/denom3)
a <- colSums(Derit1^2)
b <- colSums(Derit2^2)
c <- colSums(Derit3^2)
d <- colSums(Derit1*Derit2)
e <- colSums(Derit1*Derit3)
f <- colSums(Derit2*Derit3)
Var <- diag(solve(matrix(c(a,d,e,d,b,f,e,f,c),3,3)))
list(Var=Var)
}

#Função Troca
ExchangeR <- function(Design,Nprior,W,Critdes,Samp,Opt)
{
  Improve <- 0
  I <- ifelse(xmin=='N',1,2)
  for (J in 1:Maxlev)
  {
    if (Design[I]!=Cand[J])
    {
      Xold <- Design[I]
      Design[I] <- Cand[J]
      Critcand <- Criterion(Design,Nprior,W,Samp,Opt)$Crit
      if (Critcand>Critdes)
      {
        Critdes <- Critcand
        Improve <- 1
      }
    }
    else{Design[I] <- Xold}
  }
}

Design <- as.matrix(Design[order(Design)])
n <- ifelse(xmax=='N',N,N-1)
ii <- ifelse(xmin=='N',2,3)
for (I in ii:n)
{
  if (Design[I]!=Design[I-1])
  {
    for (J in 1:Maxlev)
    {
      if (Design[I]!=Cand[J])
      {
        Xold <- Design[I]
        Design[I] <- Cand[J]
        Critcand <- Criterion(Design,Nprior,W,Samp,Opt)$Crit
        if (Critcand>Critdes)

```

```

        {
            Critdes <- Critcand
            Improve <- 1
        }
    else{Design[I] <- Xold}
}
}
}
Design <- as.matrix(Design[order(Design)])
}
list(Design=Design,Critdes=Critdes,Improve=Improve)
}

# FUNÇÕES PARA O DELINEAMENTO SEM REPETIÇÕES
# Função que impede a troca caso o ponto candidato seja igual ao
do delineamento.

Teste <- function(Design,J)
{
    dif<- 0
    for(W in 1:N)
    {
        if(Cand[J]==Design[W]) {dif <- 1}
    }
    list(dif=dif)
}

#Função Troca sem repetições
Exchange <- function(Design,Nprior,W,Critdes,Samp,Opt)
{
    Improve <- 0
    I <- ifelse(xmin=='N',1,2)
    for (J in 1:Maxlev)
    {
        dif <- Teste(Design,J)$dif
    if (dif==0)
        {
            Xold <- Design[I]
            Design[I] <- Cand[J]
            Critcand <- Criterion(Design,Nprior,W,Samp,Opt)$Crit
            if(Critcand>Critdes)
                {
                    Critdes <- Critcand
                    Improve <- 1
                }
            else{Design[I] <- Xold}
        }
    }
    Design <- as.matrix(Design[order(Design)])
    n <- ifelse(xmax=='N',N,N-1)
    ii <- ifelse(xmin=='N',2,3)
    for (I in ii:n)
    {
        for (J in 1:Maxlev)

```

```

        {
          dif <- Teste(Design,J)$dif
        if(dif==0)
          {
            Xold <- Design[I]
            Design[I] <- Cand[J]
            Critcand <- Criterion(Design,Nprior,W,Samp,Opt)$Crit
            if (Critcand>Critdes)
              {
                Critdes <- Critcand
                Improve <- 1
              }
            else{Design[I] <- Xold}
          }
        }
      Design <- as.matrix(Design[order(Design)])
    }
  list(Design=Design,Critdes=Critdes,Improve=Improve)
}

Busca <- function(Nprior,W,Samp,Opt)
{
  for (K in 1:Tries)
    {
      rep <- ifelse(Rep=='N',FALSE,TRUE)
      if(xmin=='N'&xmax=='N') X <- sample(Cand,N,replace=F)
      else
        {if(xmin==xmax) X <- c(Xmin,sample(Cand[-c(1,Maxlev)],(N-2),
          replace=rep),Xmax)
          if(xmin=='S'&xmax=='N') X <- c(Xmin,sample(Cand[-1] ,(N-1),
            replace=rep))
          if(xmax=='S'&xmin=='N') X <- c(sample(Cand[-Maxlev] ,(N-1),
            replace=rep),Xmax)
        }
      X <- as.matrix(c(X[order(X)]))
      Crit <- Criterion(X,Nprior,W,Samp,Opt)$Crit
      Improve <- 1
      while (Improve==1)
        {
          if (Rep=='N') Swop <- Exchange(X,Nprior,W,Crit,Samp,Opt)
          else Swop <- ExchangeR(X,Nprior,W,Crit,Samp,Opt)
          X <- Swop$Design
          Crit <- Swop$Critdes
          Improve <- Swop$Improve
        }
      if (Crit>Critbest)
        {
          Xbest <- X
          Critbest <- Crit
        }
      Critall[K] <- Crit
    }
  list(Xbest=Xbest,Critbest=Critbest,Critall=Critall,W=W)
}

```

Apêndice C

6.2 Programa para o Modelo de Efeitos Fixos

```
#####  
#####PROGRAMA BÁSICO#####  
#####  
  
doseinicial <- 5 # Valor da dose do medicamento  
Xmin <- 0 # Valor Mínimo de X na escala de interesse  
Xmax <- 24 # Maior valor de X na escala de interesse  
N <- 11 # Número de unidades experimentais  
Maxlev <- ((Xmax/(5/60))+1) # Número de divisões na escala de X  
Tries <- 10 # Número de delineamentos aleatórios iniciais  
Nprior <- 1000 # Número de amostras a priori de cada parâmetro  
Opt <- 'D' # Critério A ou D  
Rep <- 'N' # Delineamento deve incluir pontos repetidos?  
xmin <- 'N' # Delineamento deve incluir o ponto '0'?  
xmax <- 'S' # Delineamento deve incluir o ponto maximo?  
  
# Pesos para o critério 'A'  
w1 <- 1 # Peso para Teta2  
w2 <- 1 # Peso para Teta1  
w3 <- 1 # Peso Para Tata3  
# Matriz de pesos para o Critério A  
W <- matrix(c(w1/(w1+w2+w3), w2/(w1+w2+w3), w3/(w1+w2+w3)), 3, 1)  
  
# Distribuição a priori  
#Especificar valores médios iniciais (e d.p.) dos parametros  
  
mt1 <- exp(-2.6042) # Média para Teta2 --> log(Teta2)  
cv1 <- 0.10 # Cv para Teta2  
sdt1 <- cv1*mt1 # Desvio-padrão para Teta2  
  
mt2 <- exp(-0.36309) # Média para Teta1 --> log(Teta1)  
cv2 <- 0.000001 # verificar a relação (para obtenção)  
sdt2 <- cv2*mt2 # esvio-padrão para Teta1  
  
mt3 <- exp(-3.4283) # Média para Teta3 --> log(Teta3)  
cv3 <- 0.10 # Cv para Teta3  
sdt3 <- cv3*mt3 # Desvio-padrão para Teta3  
  
md <- mt2 - mt1 # Diferença das médias de Teta2 e Teta1  
  
#Desvio-padrão da diferença das médias de Teta2 e Teta1  
sdt4 <- sqrt(sdt1^2+sdt2^2)
```

```

# Gerar distribuição Gama para Teta2
t1 <- rgamma(Nprior, (mt1/sdt1)^2, scale=sdt1^2/mt1)

# Gerar distribuição Gama para Teta1(diferença)
t2 <- t1+rgamma(Nprior, (md/sdtd)^2, scale=sdtd^2/md)

# Gerar distribuição Gama para Teta3
t3 <- rgamma(Nprior, (mt3/sdt3)^2, scale=sdt3^2/mt3)

# Preliminares para o algoritmo

Cand <- seq(Xmin,Xmax,length=Maxlev) # Delineamento Candidato

# Amostra para o delineamento local
Samp0 <- as.matrix(cbind(mt1,mt2,mt3))

# Amostra para o delineamento bayesiano
Samp <- as.matrix(cbind(t1,t2,t3))

# Algoritmo

Critall <- matrix(0,Tries,1)
Critbest <- 0
tstart <- Sys.time() # Começa a contar o tempo

# Encontrar D-ótimo local

(XDlocal <- Busca(1,matrix(1,1,3),Samp0,'D'))
(VarDlocal <- Variance(XDlocal$Xbest,Samp0,1)$Var)

# Encontrar D-ótimo Bayesiano

FdesignD <- Busca(Nprior,W,Samp,'D')
tempo <- Sys.time()-tstart # Mostra o tempo final

# Encontrar A-ótimo local

W <- W/VarDlocal
W <- W/sum(W)
XAlocal <- Busca(1,W,Samp0,'A')
VarAlocal <- Variance(XAlocal$Xbest,Samp0,1)$Var

# Encontrar A-ótimo Bayesiano

FdesignA <- Busca(Nprior,W,Samp,'A')
tempo <- Sys.time()-tstart

# Listar os 4 delineamentos

(cbind(XDlocal$Xbest,XAlocal$Xbest,FdesignD$Xbest,FdesignA$Xbest))

# Cálculo da Eficiência

# Dados do experimento de Upton

```

```
Upton <- Theoph$Time[Theoph$Subject==11]

# Valor do critério do delineamento de Upton
CritbUptonD <- Criterion(Upton,Nprior,W,Samp,'D')$Crit

# Valor do critério do delineamento ótimo local D
CritlocalD <- Criterion(XDlocal$Xbest,Nprior,W,Samp,'D')$Crit

# valor do critério do delineamento ótimo local A
CritlocalA <- Criterion(XAlocal$Xbest,Nprior,W,Samp,'A')$Crit

# Valor do critério do delineamento de Upton
CritbUptonA <- Criterion(Upton,Nprior,W,Samp,'A')$Crit

#Eficiência em relação ao Ótimo local D
(EffD <- (exp(CritlocalD)/exp(FdesignD$Critbest))^(1/3))
(EffDU1 <- exp(CritbUptonD)/(exp(CritlocalD))^(1/3))
(EffDU2 <- (exp(CritbUptonD)/exp(FdesignD$Critbest))^(1/3))

#Eficiência em relação ao Ótimo local A
(EffA <- CritlocalA/FdesignA$Critbest)
(EffAU1 <- CritbUptonA/CritlocalA)
(EffAU2 <- CritbUptonA/FdesignA$Critbest)
```

Apêndice D

6.3 Funções do Programa para o Modelo de Efeitos Aleatórios

```
Criterion <- function(x,nprior,w,samp,opt,md,ene,sigma,dose)
{
  fm <- apply(samp,1,Fmatrix,x,w,opt,md,ene,sigma,dose)
  Crit <- mean(fm)
  list(Crit=Crit)
}

Fmatrix <- function(samp,x,w,opt,md,ene,sigma,dose)
{
  t1 <- samp[1]
  t2 <- samp[2]
  t3 <- samp[3]
  denom1 <- exp(t3)*(exp(t1)-exp(t2))
  denom2 <- exp(t3)*(exp(t1)-exp(t2))^2
  exp1 <- exp(-exp(t1)*x)
  exp2 <- exp(-exp(t2)*x)
  t1D <- exp(t1)*dose
  Derit1 <- t1D*(exp2-exp1)/denom1 + exp(t1)*t1D*x*exp1/denom1
  - exp(t1)*t1D*(exp2-exp1)/denom2
  Derit2 <- (-t1D*x*exp(t2)*exp2/denom1)
  + (t1D*(exp2-exp1)*exp(t2)/denom2)
  Derit3 <- (-t1D*(exp2-exp1)/denom1)
  MF <- cbind(Derit1,Derit2,Derit3)
  V <- diag(rep(sigma^2,ene))+MF%*%md%*%t(MF)
  dv <- det(V)
  Crit <- ifelse(opt=='D', 0, w%*%matrix(rep(10^20,3),nr=3))
  if(dv>(10^(-6))) {V2 <- ginv(V)
    V3 <- t(MF)%*%V2%*%MF
    determ <- det(V3)
    if(determ>(10^(-6))) {VarTeta <- matrix(diag(solve(V3)),nr=3)
      Crit <- ifelse(opt=='D', log(determ), w%*%VarTeta)
    }
    if(determ<=(10^(-6))) {Crit <- ifelse(opt=='D', 0,
      w%*%matrix(rep(10^20,3),nr=3))}
  }
  Crit <- Crit
}

Variance <- function(x,samp,nprior,md,ene,sigma,dose)
{
```

```

t1 <- samp[1]
t2 <- samp[2]
t3 <- samp[3]
denom1 <- exp(t3)*(exp(t1)-exp(t2))
denom2 <- exp(t3)*(exp(t1)-exp(t2))^2
exp1 <- exp(-exp(t1)*x)
exp2 <- exp(-exp(t2)*x)
t1D <- exp(t1)*dose
Derit1 <- t1D*(exp2-exp1)/denom1 + exp(t1)*t1D*x*exp1/denom1
          - exp(t1)*t1D*(exp2-exp1)/denom2
Derit2 <- (-t1D*x*exp(t2)*exp2/denom1)
          + (t1D*(exp2-exp1)*exp(t2)/denom2)
Derit3 <- (-t1D*(exp2-exp1)/denom1)
MF <- cbind(Derit1,Derit2,Derit3)
V <- diag(rep(sigma^2,ene))+MF%*%md%*%t(MF)
dv <- det(V)
if(dv>10^(-6)){V2 <- ginv(V)
                V3 <- t(MF)%*%V2%*%MF
                determ <- det(V3)
                if(determ>10^(-6)){VarTeta <- diag(solve(V3))}
                if(determ<=10^(-6)){VarTeta <- rep(10^20,3)}
                }
if(dv<=10^(-6)){VarTeta <- rep(10^20,3)}
list(VarTeta=VarTeta)
}

#Função Troca

ExchangeR <- function(Design,nprior,w,Critdes,samp,opt,md,ene,sigma,dose)
{
  Improve <- 0
  I <- ifelse(xmin=='N',1,2)
  for (J in 1:Maxlev)
  {
    if (Design[I]!=Cand[J])
    {
      Xold <- Design[I]
      Design[I] <- Cand[J]
      Critcand <- Criterion(Design,nprior,w,samp,opt,md,
                           ene,sigma,dose)$Crit
      if (Critcand>Critdes)
      {
        Critdes <- Critcand
        Improve <- 1
      }
      else{Design[I] <- Xold}
    }
  }
  Design <- as.matrix(Design[order(Design)])
  n <- ifelse(xmax=='N',ene,ene-1)
  ii <- ifelse(xmin=='N',2,3)
  for (I in ii:n)
  {
    if (Design[I]!=Design[I-1])

```

```

{
for (J in 1:Maxlev)
{
  if (Design[I]!=Cand[J])
  {
    Xold <- Design[I]
    Design[I] <- Cand[J]
    Critcand <- Criterion(Design,nprior,w,samp,opt,md,
                        ene,sigma,dose)$Crit

    if (Critcand>Critdes)
    {
      Critdes <- Critcand
      Improve <- 1
    }
    else{Design[I] <- Xold}
  }
}
Design <- as.matrix(Design[order(Design)])
}
list(Design=Design,Critdes=Critdes,Improve=Improve)
}

```

FUNÇÕES PARA O DELINEAMENTO SEM REPETIÇÕES

Função que impede a troca caso o ponto candidato seja igual ao do delineamento.

```

Teste <- function(Design,J,ene)
{
  dif<- 0
  for(W in 1:ene)
  {
    if(Cand[J]==Design[W]) {dif <- 1}
  }
list(dif=dif)
}

```

#Função Troca sem repetições

```

Exchange <- function(Design,nprior,w,Critdes,samp,opt,md,
                    ene,sigma,dose)
{
  Improve <- 0
  I <- ifelse(xmin=='N',1,2)
  for (J in 1:Maxlev)
  {
    dif <- Teste(Design,J,ene)$dif
    if (dif==0)
    {
      Xold <- Design[I]
      Design[I] <- Cand[J]
      Critcand <- Criterion(Design,nprior,w,samp,opt,md,
                          ene,sigma,dose)$Crit
      if(Critcand>Critdes)

```

```

        {
            Critdes <- Critcand
            Improve <- 1
        }
        else{Design[I] <- Xold}
    }
}
Design <- as.matrix(Design[order(Design)])
n <- ifelse(xmax=='N',ene,ene-1)
ii <- ifelse(xmin=='N',2,3)
for (I in ii:n)
{
    for (J in 1:Maxlev)
    {
        dif <- Teste(Design,J,ene)$dif
        if(dif==0)
        {
            Xold <- Design[I]
            Design[I] <- Cand[J]
            Critcand <- Criterion(Design,nprior,w,samp,opt,md,
                                ene,sigma,dose)$Crit
            if (Critcand>Critdes)
            {
                Critdes <- Critcand
                Improve <- 1
            }
            else{Design[I] <- Xold}
        }
    }
    Design <- as.matrix(Design[order(Design)])
}
list(Design=Design,Critdes=Critdes,Improve=Improve)
}
Busca <- function(nprior,w,samp,opt,md,ene,sigma,dose)
{
    for (K in 1:Tries)
    {
        rep <- ifelse(Rep=='N',FALSE,TRUE)
        if(xmin=='N'&xmax=='N') {X <- sample(Cand,ene,replace=FALSE)}else
        {if(xmin==xmax) X <- c(Xmin,sample(Cand[-c(1,Maxlev)],(ene-2),
                                           replace=rep),Xmax)
          if(xmin=='S'&xmax=='N') X <- c(Xmin,sample(Cand[-1] ,(ene-1),
                                                    replace=rep))
          if(xmax=='S'&xmin=='N') X <- c(sample(Cand[-Maxlev] ,(ene-1),
                                                    replace=rep),Xmax)
        }
        X <- matrix(c(X[order(X)]),nr=ene)
        Crit <- Criterion(X,nprior,w,samp,opt,md,ene,sigma,dose)$Crit
        Improve <- 1
        while (Improve==1)
        {
            if (Rep=='N') Swop <- Exchange(X,nprior,w,Crit,samp,opt,md,
                                           ene,sigma,dose)
            else Swop <- ExchangeR(X,nprior,w,Crit,samp,opt,md,

```

```
ene,sigma,dose)
X <- Swop$Design
Crit <- Swop$Critdes
Improve <- Swop$Improve
}
if(K==1)
{
  Xbest <- X
  Critbest <- Crit
}else{
  if (Crit>Critbest)
  {
    Xbest <- X
    Critbest <- Crit
  }}
Critall[K] <- Crit
}
list(Xbest=Xbest,Critbest=Critbest,Critall=Critall)
}
```

Apêndice E

6.4 Programa para o Modelo de Efeitos Aleatórios

```
#####  
#####PROGRAMA BÁSICO#####  
#####  
  
doseinicial <- 5 # Valor da dose do medicamento  
Xmin <- 0 # Valor Mínimo de X na escala de interesse  
Xmax <- 24 # Maior valor de X na escala de interesse  
N <- 11 # Número de unidades experimentais  
Maxlev <- ((Xmax/(5/60))+1) # Número de divisões na escala de X  
Tries <- 10 # Número de delineamentos aleatórios iniciais  
Nprior <- 1000 # Número de amostras a priori de cada parâmetro  
Opt <- 'D' # Critério A ou D  
Rep <- 'N' # Delineamento deve incluir pontos repetidos?  
xmin <- 'N' # Delineamento deve incluir o ponto '0'?  
xmax <- 'S' # Delineamento deve incluir o ponto maximo?  
  
# Pesos para o critério 'A'  
w1 <- 1 # Peso para Teta2  
w2 <- 1 # Peso para Teta1  
w3 <- 1 # Peso Para Tata3  
  
# Matriz de pesos para o Critério A  
W <- matrix(c(w1/(w1+w2+w3), w2/(w1+w2+w3), w3/(w1+w2+w3)), 3, 1)  
  
# Distribuição a priori  
#Especificar valores médios iniciais (e d.p.) dos parametros  
  
mt1 <- -2.6042 # Média para Teta2  
cv1 <- 0.10 # Cv para Teta2  
sdt1 <- cv1*mt1 # Desvio-padrão para Teta2  
  
mt2 <- -0.36309 # Média para Teta1  
cv2 <- 0.000001 # Cv para Teta1  
sdt2 <- cv2*mt2 # Desvio-padrão para Teta1  
  
mt3 <- -3.4283 # Média para Teta3  
cv3 <- 0.10 # Cv para Teta3  
sdt3 <- cv3*mt3 # Desvio-padrão para Teta3  
  
matrizD <- diag(c(cv1*mt1,cv2*mt2,cv3*mt3)^2)  
  
sigma <- 0.5
```

```

# Preliminares p/ o algoritmo

Cand <- seq(Xmin,Xmax,length=Maxlev) # Delineamento Candidato

# Gerar Distribuição Normal para Teta2
T1 <- rnorm(Nprior,-2.6042,sqrt(matrizD[1,1]))

# Gerar Distribuição Normal para Teta1
T2 <- rnorm(Nprior,-0.36309,sqrt(matrizD[2,2]))

# Gerar Distribuição Normal para Teta3
T3 <- rnorm(Nprior,-3.4283 ,sqrt(matrizD[3,3]))

# Amostra para o delineamento local
Samp0 <- as.matrix(cbind(mt1,mt2,mt3))

# Amostra para o delineamento bayesiano
Samp <- as.matrix(cbind(T1,T2,T3))

# Algoritmo
Critall <- matrix(0,Tries,1)
Critbest <- 0
tstart <- Sys.time() # Começa a contar o tempo

# Encontrar D-otimo local

(XDlocal <- Busca(1,matrix(1,1,3),Samp0,'D',matrizD,
                  N,sigma,doseinicial))
(VarDlocal <- Variance(XDlocal$Xbest,Samp0,1,matrizD,
                      N,sigma,doseinicial)$VarTeta)

(FdesignD <- Busca(Nprior,W,Samp,Opt,matrizD,N,sigma,doseinicial))
(tempo <- Sys.time()-tstart)

# Cálculo da Eficiência

# Dados do experimento de Upton
Upton <- Theoph$Time[Theoph$Subject==11]

# Valor do critério do delineamento de Upton
CritbUptonD <- Criterion(Upton,Nprior,W,Samp,Opt,matrizD,
                        N,sigma,doseinicial)$Crit

# Valor do criterio do del. ótimo local D
CritlocalD <- Criterion(XDlocal$Xbest,Nprior,W,Samp,Opt,matrizD,
                       N,sigma,doseinicial)$Crit

#Eficiência em relação ao Ótimo local D

(EffD <- (exp(CritlocalD)/exp(FdesignD$Critbest))^(1/3))
(EffDU1 <- (exp(CritbUptonD)/exp(CritlocalD))^(1/3))
(EffDU2 <- (exp(CritbUptonD)/exp(FdesignD$Critbest))^(1/3))

```