Um estudo comparativo do desempenho dos métodos de Fieller e *Bootstrap* para a estimação da variância do estimador da DL50 (TL50) em modelos de Dose/Tempo Resposta.

Rômulo Andrade da Silva
Orientadora: Sílvia Maria de Freitas
Co-orientador: Juvêncio Santos Nobre

Departamento de Estatística e Matemática Aplicada, Universidade Federal do Ceará, Brasil
romuloufc@gmail.com, silvia@ufc.br, juvencio@ufc.br

Resumo: *A proposta deste trabalho é explorar e comparar diversos métodos de intervalos de confiança usados na estimação da dose efetiva ou DLp - dose letal p - A dose letal p é uma informação indispensável aos pesquisadores que realizam experimentos de Dose Resposta, experimentos esses em que o interesse é modelar a relação entre uma variável resposta, medida em número de mortes (ou ocorrências de um evento), em função de diferentes doses (ou tempos) associadas a um medicamento, processo químico, processo mecânico, etc. No entanto, a dose letal p diz respeito a dose utilizada para a obtenção de uma taxa de mortalidade de 100p% dos indivíduos submetidos a mesma. Dados dessa natureza são usualmente modelados através da distribuição binomial associada a modelos de regressão, que são casos particulares dos Modelos Lineares Generalizados – MLG – de Nelder e Wedderburn (1972). Na literatura, tais modelos são conhecidos, em particular, como modelos de Dose Resposta. De forma geral, a estimação da DL50 não é muito complexa, diferentemente das inferências associadas, onde existe a necessidade da informação da variância da estimativa da DL50 que, por ser uma função de razão de Normais dependentes, requer o uso de métodos aproximados para a sua estimação. Utilizando-se conjuntos de dados reais e dados de experimentos simulados, serão explorados os aspectos na estimação da Var(DL50), considerando-se os métodos de Fieller e Bootstrap, bem como os métodos convêncionais assintóticos, Delta de 1^a e 2^a ordem. E através de um estudo comparativo, com respeito a taxa de cobertura real, a amplitude média e entre outros aspectos, conclui-se em que situações os resultados obtidos entre os intervalos de confiança são mais concisos.*

Palavras-chave: *Modelos Lineares Generalizados, Experimentos de Dose/Resposta, Intrervalos de confiança.*

1 Introdução

Os modelos lineares generalizados é uma extensão dos modelos lineares clássicos, proposta por Nelder & Wedderburn (1972). Pois se assume que a variável resposta possa ter qualquer distribuição da família exponêcial da forma canônica com a introdução de um parâmetro de pertubação, não se restringindo ao erro seguindo uma distribuição normal, no caso do modelo clássico de regressão. Essa técnica, geralmente, é utilizada na modelagem de experimentos de Dose/Resposta, na qual se deseja extrair uma informação útil conhecida como Dose letal. A estimativa dessa informação é dada através de intevalo de confiança, pois se tem uma confiança associada ao valor estimado, com uma certa margem de erro. Contudo, exploramos os diferentes métodos de intervalos para a Dose letal, afim de concluir em que situações os resultados obtidos entre os intervalos de confiança são mais concisos.

2 Metodologia

2.1 Definição de MLG

Sejam $Y_1,\ Y_2, \ldots, Y_n$ variáveis aleatórias independentes com média $\mu_1,\ \mu_2, \ldots,\ \mu_n$ de uma distribuição da **família exponêncial** na forma canônica ($t(x)$=x e $\eta(\theta) = \theta$, parâmetro canônico) com a introdução de um parâmetro de pertubação $a(\phi) > 0$, ou seja:

$$f(y_i, \theta_i, \phi) = \exp\{a(\phi)^{-1}[y_i\theta_i - b(\theta_i)] + c(y_i, \phi)\}, \tag{1}$$

em que $b(.)$ e $c(.)$ funções conhecidas. Têm-se também que $E(Y_i) = b^{'}(\theta_i) = \mu_i$, $\text{Var}(Y_i) = a(\phi)b^{''}(\theta_i) = a(\phi)V_i$, com $V = \partial\mu/\partial\theta$ denominado de *função de variância* dependendo unicamente de μ. Esse conjunto de va's é definido como **componete aleatório** que corresponderam a variável resposta.

Seja a **componente sistemática**:

$$\boldsymbol{\eta} = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta}. \tag{2}$$

Tem-se que $\boldsymbol{\eta} = (\eta_1, \ldots, \eta_n)^\top$ é o preditor linear, $\boldsymbol{X}$ representa a matriz do modelo e $\boldsymbol{\beta} = (\beta_1, \ldots, \beta_p)^\top$, $p < n$, o vetor de parâmetros desconhecidos a serem estimados.

Então os *MLG's são definidos* por (1) e pela componente sistemática sendo *relacionados* por uma **função de ligação**, ou seja, essa função relaciona a média ao preditor linear, $\eta_i = g(\mu_i)$, sendo $g(.)$ uma função monótona e diferenciável. Note que na definição não existe um erro aleatório ϵ adicionado a componente sistemática do modelo, como no caso de modelos de regressão simples, na definição já é assumido que a variável resposta segue uma distribuição da família exponencial.

2.2 Intervalo de confiança baseado no método Delta para d_p (1ª ordem)

Esse intervalo de confiança é também conhecido como **intervalo assintótico**, pois utiliza a suposição de n_i suficientemente grande para satisfazer os resultados assintóticos das estimativas. Contudo, a um nível $(1-\alpha)\%$ de confiança, esse intervalo é dado por:

$$\text{IC}_{A1}(d_p)_{1-\alpha} = [\widehat{d_p} \pm z_{(1-\alpha/2)}\sqrt{\text{Var}_{A1}(\widehat{d_p})}], \tag{3}$$

sendo $z_{(1-\alpha/2)}$ o quantil de ordem $1-\alpha/2$ da distribuição Normal padrão e $\text{Var}_{A1}(\widehat{d_p})$ a variância assintótica de 1ª ordem da $\widehat{d_p}$. Note que a $\widehat{d_p}$ é função de $\hat{\boldsymbol{\beta}}$ pela expressão (22), e sua variância assintótica pode ser obtida através da relação dada na equação (24), resultado da aproximação de primeira ordem por série de Taylor de $\widehat{d_p}$, em torno de $\boldsymbol{\beta}$:

$$\widehat{d_p} = d(\widehat{\boldsymbol{\beta}}) = d(\boldsymbol{\beta}) + d^{'}(\boldsymbol{\beta})^\top(\widehat{\boldsymbol{\beta}} - \boldsymbol{\beta}) + O(n^{-2}) \quad \Rightarrow \quad d(\widehat{\boldsymbol{\beta}}) - d(\boldsymbol{\beta}) \approx d^{'}(\boldsymbol{\beta})^\top(\widehat{\boldsymbol{\beta}} - \boldsymbol{\beta}), \tag{4}$$

em que $d^{'}(\boldsymbol{\beta}) = \frac{\partial d(\boldsymbol{\beta})}{\partial\boldsymbol{\beta}} = \left[\frac{-1}{\beta_1}; \frac{1}{\beta_1^2}\left\{\beta_0 - \ln\frac{p}{1-p}\right\}\right]^\top$.

Assim, tem-se que a $\text{Var}_{A1}(\widehat{d_p})$ é:

$$\begin{aligned}
\text{Var}_{A1}(\widehat{d_p}) &= \mathbb{E}\{(d(\widehat{\boldsymbol{\beta}}) - d(\boldsymbol{\beta}))^2\} \\
&\overset{(4)}{=} \mathbb{E}\{[d^{'}(\boldsymbol{\beta})^\top(\widehat{\boldsymbol{\beta}} - \boldsymbol{\beta})][d^{'}(\boldsymbol{\beta})^\top(\widehat{\boldsymbol{\beta}} - \boldsymbol{\beta})]^\top\} \\
&\overset{(12)}{=} d^{'}(\boldsymbol{\beta})^\top I_\beta^{-1} d^{'}(\boldsymbol{\beta}).
\end{aligned} \tag{5}$$

2.3 Intervalo de confiança baseado no método Delta (2ª ordem)

Na seção 2.1, obteve-se um estimador da variância de $\widehat{d_p}$ utilizando o método Delta, expandindo o estimador de d_p até a primeira ordem por série de Taylor, em torno de $\boldsymbol{\beta}$. A seguir, tem-se uma aproximação melhorada do estimador dessa variância, considerando também a segunda ordem da série. Assim, o intervalo de confiança resultante é mais acurado que o de primeira ordem. Dessa forma, tem-se que a expanção por série de Taylor de $\widehat{d_p}$, em torno de $\boldsymbol{\beta}$ é dada por:

$$
\begin{aligned}
d(\hat{\boldsymbol{\beta}}) &= d(\boldsymbol{\beta}) + d^{'}(\boldsymbol{\beta})^{\top}(\hat{\boldsymbol{\beta}} - \boldsymbol{\beta}) + \frac{1}{2}(\hat{\boldsymbol{\beta}} - \boldsymbol{\beta})^{\top}\mathcal{H}_{\beta}(\hat{\boldsymbol{\beta}} - \boldsymbol{\beta}) + O(n^{-3}) \\
d(\hat{\boldsymbol{\beta}}) &\approx d(\boldsymbol{\beta}) + d^{'}(\boldsymbol{\beta})^{\top}(\hat{\boldsymbol{\beta}} - \boldsymbol{\beta}) + \frac{1}{2}(\hat{\boldsymbol{\beta}} - \boldsymbol{\beta})^{\top}\mathcal{H}_{\beta}(\hat{\boldsymbol{\beta}} - \boldsymbol{\beta}),
\end{aligned}
$$

sendo $\mathcal{H}_{\beta}$ a matriz de derivadas de segunda ordem de $d_p = \frac{\eta-\beta_0}{\beta_1}$, isto é,

$$
\mathcal{H}_{\beta} = \begin{bmatrix} 0 & \frac{1}{\beta_1^2} \\ \frac{1}{\beta_1^2} & \frac{2(\eta-\beta_0)}{\beta_1^3} \end{bmatrix}.
$$

Por conseguinte, tem-se que a variância assintótica de segunda ordem de $\widehat{d_p}$, denotada aqui por $\mathrm{Var}_{A2}(\widehat{d_p})$, é dada por:

$$
\begin{aligned}
\mathrm{Var}_{A2}(\widehat{d_p}) &= \mathrm{Var}\{d(\boldsymbol{\beta}) + d^{'}(\boldsymbol{\beta})^{\top}(\hat{\boldsymbol{\beta}} - \boldsymbol{\beta}) + \frac{1}{2}(\hat{\boldsymbol{\beta}} - \boldsymbol{\beta})^{\top}\mathcal{H}_{\beta}(\hat{\boldsymbol{\beta}} - \boldsymbol{\beta})\} \\
&= \mathrm{Var}\{d^{'}(\boldsymbol{\beta})^{\top}(\hat{\boldsymbol{\beta}} - \boldsymbol{\beta})\} + \frac{1}{4}\mathrm{Var}\{(\hat{\boldsymbol{\beta}} - \boldsymbol{\beta})^{\top}\mathcal{H}_{\beta}(\hat{\boldsymbol{\beta}} - \boldsymbol{\beta})\} + \\
&\quad \mathrm{Cov}\{d^{'}(\boldsymbol{\beta})^{\top}(\hat{\boldsymbol{\beta}} - \boldsymbol{\beta}), (\hat{\boldsymbol{\beta}} - \boldsymbol{\beta})^{\top}\mathcal{H}_{\beta}(\hat{\boldsymbol{\beta}} - \boldsymbol{\beta})\} \\
&= d^{'}(\boldsymbol{\beta})^{\top}I_{\beta}^{-1}d^{'}(\boldsymbol{\beta}) + \frac{1}{2}\mathrm{tr}(\mathcal{H}_{\beta}I_{\beta}^{-1})^2,
\end{aligned}
$$

em que tr(.) é o traço da matrix. Dessa forma, o intervalo de confiança de confiança baseado no método Delta de 2ª ordem é:

$$
\mathrm{IC}_{A2}(d_p)_{1-\alpha} = \left[\widehat{d_p} \pm z_{(1-\alpha/2)}\sqrt{d^{'}(\boldsymbol{\beta})^{\top}I_{\beta}^{-1}d^{'}(\boldsymbol{\beta}) + \frac{1}{2}\mathrm{tr}(\mathcal{H}_{\beta}I_{\beta}^{-1})^2}\right] \tag{6}
$$

Note que ao expandir até a segunda ordem a variância de d_p, essa ficou acrescida de um termo positivo $\frac{1}{2}\mathrm{tr}(\mathcal{H}_{\beta}I_{\beta}^{-1})^2$ em relação a primeira ordem. Esse fato mostra que a variância está sendo subestimada ao utilizar o método Delta de 1ª ordem, ocasionando um intervalo mais reduzido, ou seja, a confiança é menor que a se espera, de $1-\alpha\%$.

2.4 Intervalo de confiança baseado no teorema de Fieller

Pode-se obter um intervalo de confiança alternativo para essa razão de normais, através do teorema de Fieller, proposto por Fieller (1940). Sendo $\hat{\beta}_0$ e $\hat{\beta}_1$ estimadores não viciados de β_0 e β_1 seguindo uma distribuição normal, esse teorema parte do princípio de expressar uma combinação linear dessas normais, $\psi = \hat{\beta}_0 - \rho\hat{\beta}_1$, em que $\rho = \frac{\beta_0}{\beta_1}$. Dessa forma, a função ψ tem distribuição normal, com média 0 e variância $V = v_{00} + \rho^2 v_{11} - 2\rho v_{01}$, em que v_{00}, v_{11} e v_{01} são as variâncias de $\hat{\beta}_0$, $\hat{\beta}_1$ e a covariância entre ambos, respectivamente. Assim, tem-se que:

$$
\frac{\hat{\beta}_0 - \rho\hat{\beta}_1}{\sqrt{V}} \sim \mathcal{N}(0,1). \tag{7}
$$

Contudo, os limites do intervalo de confiança baseado no teorema de Fieller para ρ, a $(1-\alpha)\%$ de confiança, são os valores das raízes da seguinte equação quadrática de ρ,

$$
(\hat{\beta}_0 - \rho\hat{\beta}_1)^2 = z_{\alpha/2}^2\{v_{00} + \rho^2 v_{11} - 2\rho v_{01}\},
$$

ou seja, são os limites de ρ que satisfazem o intervalo a $(1-\alpha)\%$ de confiança de (7) para a média.

Usando esse resultado para obter o intervalo para d_{50}, basta fazer $\rho = -d_{50}$ e as raízes da nova equação representaram os limites do intevalo de confiança de Fieller para d_{50} ao nível $(1-\alpha)\%$ de confiança, representado por $\text{IC}_F(d_{50})_{(1-\alpha)}\%$:

$$IC_F(d_{50})_{(1-\alpha)} = \left[\hat{\rho} + \Big(\frac{g}{1-g}\Big)\Big(\hat{\rho} + \frac{\widehat{v_{01}}}{\hat{v_{11}}}\Big) \pm \frac{z_{\alpha/2}}{\hat{\beta}_1(1-g)}\Big\{\widehat{v_{00}} + 2\hat{\rho}\widehat{v_{01}} + \hat{\rho}^2\widehat{v_{11}} - g\Big(\widehat{v_{00}} - \frac{\widehat{v_{01}^2}}{\widehat{v_{11}}}\Big)\Big\}^{-2}\right], \quad (8)$$

sendo $g = z^2_{\alpha/2}v_{11}/\hat{\beta}_1^2$ e $\hat{\rho} = -\frac{\hat{\beta}_0}{\hat{\beta}_1}$. Note que se g é proximo de 1 o intervalo tende para o infinio.

Observe que de modo geral, pode-se escrever $\rho = \frac{(c+\beta_0)}{\beta_1}$, sendo c uma constante, daí obter uma generalização do intervalo de confiança de Fieller para uma dose d_p e uma função de ligação qualquer, pois:

$$\eta = \beta_0 + \beta_1 d \Rightarrow \frac{\eta - \beta_0}{\beta_1} = d,$$

assim, η em um ponto p (probabilidade de sucesso) qualquer será uma constante e fará o papel de c.

2.5 Intervalo de confiança *Bootstrap*

O intervalo de confiança *Bootstrap*, Efron at al. (1993), possui vantagens por não utilizar resultados assintóticos para a distribuição dos estimadores β's, como é suposto válido para as construções dos intervalos de Fieller e Delta. Esse tipo de intervalo é apropriado quando se tem uma amostra "pequena", ou quando for crítica a suposições de normalidade. O método de *Bootstrap* consiste, a partir das estimativas $\widehat{\beta_0}$ e $\widehat{\beta_1}$, em gerar novas variáveis respostas y_i, como se fosse realizado um novo experimento, usando o fato que $y_i \sim \mathcal{B}(n_i, \hat{p_i})$, em que $\hat{p_i}$ dependerá da função de ligação a ser adotada, como por exemplo, no caso da complemento log-log, $\hat{p_i} = \{1 - \exp[-\exp(\widehat{\beta_0} + \widehat{\beta_1}d_i)]\}$, no caso da probito, $\hat{p_i} = \Phi(\widehat{\beta_0} + \widehat{\beta_1}d_i)$. Para cada "novo" experimento gerado $B_j = (y_{j1}, y_{j2}, \ldots, y_{jd})$, com j variando até 1000, por exemplo, recalcula-se as estimativas $\widehat{\beta_0}^*$, $\widehat{\beta_1}^*$ e $\widehat{d_p}^*$, que são denominadas de estimativas *Booststrap*. Dessa forma o intervalo de confiança percentílico *Bootstrap* para a dose d_p ao nível $(1-\alpha)\%$ de confiança é dado pelo quantil amostral de ordem $\alpha/2$ e $1-\alpha/2$ das estimativas *Bootstrap* $\widehat{d_p}^*$. Pode-se obter também o erro padrão de $\widehat{d_p}$, ou seja, basta calular o desvio padrão das estimativas *Bootstrap* de $\widehat{d_p}^*$.

3 Resultados e Conclusões

Os dados utilizados no estudo então disponíveis em Bliss (1935), referem-se à mortalidade de escaravelhos após 5 h de exposição a diferentes doses de disulfeto de carbono gasoso (CS_2). Experimentos desse tipo são denominados de **ensaios do tipo de dose-resposta**, ou seja, experimentos no qual se tem o interesse de modelar a proporção de indivíduos ou elementos que passaram a assumir ou não alguma característica (variável resposta, por exemplo morte) em função de diferentes níveis de dose ou tempo. Geralmente, esses dados de proporções são modelados através de uma distribuição Binomial, isto é, $Y_i \sim \mathcal{B}(n_i, p_i)$, em que p_i é a probabilidade de sucesso (assumir alguma característica) nos individuos ou elementos avaliados na dose ou no tempo i. Esses modelos são úteis pois se pode extrair uma informação conhecida na literatura de *Dose efetiva* ou *letal* ou *tempo efetivo*, denotada respectivamente por DL_{50} e TL_{50}, correspondendo a dose ou tempo associado a uma probabilidade $0,5$ de sucesso (assumir alguma característica) nos indivíduos. De modo geral, tem-se que DL_p (ou TL_p) é a dose ou tempo que causa mudança de estado em $100p\%$ dos indivíduos.

Contudo, fazendo uso dos MLG's para esse experimento, pode-se definir as três componentes da seguinte foma:

- **Componente aleatória**: O número de escaravelhos mortos Y segue uma distribuição Binomial, $Y_i \sim Bin(n_i, p_i)$, em que n_i é o número de insetos designados a dose i (d_i) e p_i é a probabilidade de

Tabela 1: Intervalos de 0,95 de Confiança com as amplitudes para a d_{50} e d_{90}, sob as ligações logística, probito e complemento log-log.

Método	Função de Ligação			Amplitude (10^2)		
	Logist	Probito	C. Log-Log	*Logist*	Probito	C. Log-Log
$IC_A(d_{50})_{0,95}$	[1,7642 ; 1,7793]	[1,7634 ; 1,7783]	[1,7709 ; 1,7866]	1,5124	1,4909	1,5706
$IC_{A2}(d_{50})_{0,95}$	[1,7642 ; 1,7793]	[1,7634 ; 1,7783]	[1,7709 ; 1,7866]	1,5126	1,4911	1,5726
$IC_F(d_{50})_{0,95}$	[1,7639 ; 1,7792]	[1,7631 ; 1,7782]	[1,7702 ; 1,7862]	1,5342	1,5080	1,5950
$IC_B(d_{50})_{0,95}$	[1,7640 ; 1,7795]	[1,7632 ; 1,7783]	[1,7708 ; 1,7868]	1,5476	1,5117	1,5978
$IC_A(d_{90})_{0,95}$	[1,8237 ; 1,8480]	[1,8247 ; 1,8469]	[1,8244 ; 1,8420]	2,4275	2,2135	1,7623
$IC_{A2}(d_{90})_{0,95}$	[1,8236 ; 1,8480]	[1,8247 ; 1,8469]	[1,8244 ; 1,8421]	2,4383	2,2206	1,7665
$IC_F(d_{90})_{0,95}$	[1,8250 ; 1,8499]	[1,8258 ; 1,8483]	[1,8251 ; 1,8431]	2,4834	2,2520	1,7937
$IC_B(d_{90})_{0,95}$	[1,8230 ; 1,8485]	[1,8249 ; 1,8469]	[1,8236 ; 1,8421]	2,5528	2,1989	1,8444

um inseto morrer sob o efeito da dose i. Tem-se que Y_i é da forma dada na expressão (1) com média $I\!E(Y_i) = \mu_i = n_i p_i$.

- **Componente sistemática**: Considera-se o modelo em que se tem uma constante e um parâmetro para o tal efeito.
- **Função de ligação**: Adotando-se as ligações canônica, probito e complemento log-log

A Tabela 1 apresenta uma comparação entre os intervalos de confiança, ao nível de 0,95, utilizando os métodos Delta de 1ª e 2ª ordem, Fieller e *Bootstrap*.

Observa-se que considerando apenas a ligação *Logist*, o intervalo com maior amplitude se deu utilizando o método de *Bootstrap*, para ambas as doses, e o de menor amplitude ficou com o método Delta de 1ª ordem; como era de se esperar, visto na seção 4 que esse método subestima a variância. Para a ligação Probito, o de menor amplitude permanece sob o método Delta de 1ª ordem, mas o de maior amplitude passou a ser sob o método de Fieller, isto para a d_{90}, para a d_{50} o de maior amplitude se dá pelo método de *Bootstrap*. Vê-se claramente que, em geral, a ligação Complemento log-log ajuda a reproduzir intervalos mais reduzidos, ou seja, para doses extremas os intervalos não se tornam amplos, em relação a d_{50}, como se observa nas outras ligações. Dentre todas as três ligações, o intervalo com menor amplitude se deu com a ligação Probito no método Delta de 1ª ordem, e o de maior amplitude ficou com a ligação canônica no método de *Bootstrap*.

3.1 Simulação

Os experimentos simulados apresentam a configuração dada a seguir, os resultados estam dispostos na Tabela 2:

- Modelo Binomial, $Y_i \sim \mathcal{B}(n_i, p_i)$, em que $n_i = 60\ \forall i = 1, \ldots, 8$ e $p_i = \Phi(\beta_0 + \beta_1 d_i)$.
- Consideraram-se quatro casos para os níveis de doses e repetições das doses: **Cenário a** Com 5 doses igualmente espaçadas entre 1,571 e 2,437, cada uma com 1 repetição.

  Cenário b Com 8 doses igualmente espaçadas entre 1,571 e 2,437, cada uma com 1 repetição.

  Cenário A Com 5 doses igualmente espaçadas entre 1,571 e 2,437, cada uma com 3 repetições.

  Cenário B Com 8 doses igualmente espaçadas entre 1,571 e 2,437, cada uma com 3 repetições.
- Os valores dos parâmetros adotados foram $\beta_0 = -60$ e $\beta_1 = 30$.
- Foram gerados 1000 intervalos na simulação.

Tabela 2: Média, desvio padrão, mediana e cobertura da Amplitude intervalar da DL_{50} para o método de Fieller, Delta e Bootstrap, a 0,95 de confiança.

Cenário	**Método**	**Media**	**Desv. Padrão**	**Mediana**	**Cobertura**
a	**Fieller**	0.0147	0.0008	0.0147	0.9538
5 doses	**Delta**	0.0143	0.0008	0.0143	0.9408
1 rep.	**Bootstrap**	0.0142	0.0011	0.0142	0.9440
b	**Fieller**	0.0110	0.0005	0.0110	0.9483
8 doses	**Delta**	0.0109	0.0005	0.0109	0.9443
1 rep.	**Bootstrap**	0.0109	0.0007	0.0108	0.9660
A	**Fieller**	0.0084	0.0003	0.0084	0.9493
5 doses	**Delta**	0.0083	0.0003	0.0083	0.9483
3 rep.	**Bootstrap**	0.0083	0.0005	0.0083	0.9520
B	**Fieller**	0.0063	0.0002	0.0063	0.9486
8 doses	**Delta**	0.0063	0.0002	0.0063	0.9488
3 rep.	**Bootstrap**	0.0063	0.0003	0.0063	0.9540

No exemplo de aplicação notou-se que o método Delta reproduziu intervalos de menor amplitude, como mostra também na simulação. No entento, isso não significa que seja melhor, pois sua taxa de cobertura da DL_{50} real é menor que a esperada (95%). Ao notar o cenário **B**, o método Delta se assemelha ao de Fieller, pois teve um aumento da amostra. Em todos os casos considerados, apenas para o método de Fieller e Delta, a real taxa de cobertura se aproxima mais com a esperada quando se utilisa o método de Fieller, isto é, o intervalo é mais acurado. Nos cenários **b**, **A** e **B**, o método de Bootstrap foi melhor, pois sua taxa de cobertura foi maior que a esperada, além de ter uma amplitude média um pouco menor. No cenário **a**, é provável que as estimativas iniciais dos parâmetros não terem sidos boas, pelo fato de se ter amostra pequena. Devido a isso, essas estimativas prejudicaram os "novos" experimentos. Isso pode ter ocorrido pelo método Bootstrap que foi usado, o percentílico. Com esses resultados iniciais, propomos utilizar outro método Bootstrap para intervalo de confiança, e submeter a simulação aos mais diversos cenários.

Referências

[1] Nelder, J.A. and Wedderburn (1972). Generalized linear models, *Journal of the Royal Statistical Society A*, **74**; 221-232.

[2] Paula, G.A (2004). *Modelos de Regressão com Apoio Computacional.* IME/USP, São Paulo.

[3] Bliss, C. I. (1935). The calculator of the dosage-motality curva, *Ann. Appl. Biol.* **22**; 134-167.

[4] Fieller, E.C. (1954). Some problems in interval estimation, *Journal of the Royal Statistical Society B.*, **16**; 175-185.

[5] Efron, B. and Tibshirani, R. (1993). *An Introduction to the Bootstrap.* New York: Chapman and Hall.

[6] John Fox (2002). *Bootstrapping Regression Models.* Appendix to An R and S-PLUS companion to Applied Regression.

[7] Davison, A. C. and D.V. Hinkley (1997) *Bootstrap Methods and their Application.* Cambridge: Cambridge University Press.

[8] R Development Core Team. (2008) *R: A language and environment for statistical computing.* Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing.