
Modelos Matemáticos e Aplicações – 2017-18

Exercícios de Modelos Lineares Generalizados

AVISO: O ficheiro `dadosMLG.RData` contém os objectos `tabaco` (Exercício 1), `ratos` (Exercício 2), `Elisa1` (Exercício 5), `Elisa2` (Exercício 6), `flea.beetles` (Exercício 9) e `sangue` (Exercício 11). O ficheiro deve ser carregado para uma sessão do R com o comando `load`.

1. No livro de W.N. Venables e B.D. Ripley, *Modern Applied Statistics with S-Plus* (1994, Springer-Verlag), refere-se uma experiência que estuda a resistência da larva do tabaco *heliethis virescens* a doses de uma substância tóxica. Lotes de 20 traças de cada sexo foram expostas, durante 3 dias, a doses da referida substância, e registou-se o número de indivíduos de cada lote que morria, ou ficava inactivo, no fim desse período de exposição. Os resultados (isto é, o número de mortes) são sintetizados na seguinte tabela, sendo as doses expressas em μg .

Sexo	Dose					
	1	2	4	8	16	32
Machos	1	4	9	13	18	20
Fêmeas	0	2	6	10	12	16

- (a) Crie uma *data frame* contendo os dados e adequada para ajustar modelos com componente aleatória Binomial/n.
 - (b) Construa uma nuvem de pontos com, no eixo horizontal, a variável Dose, e no eixo vertical, a proporção de Mortes em cada lote de 20 indivíduos. Repita, mas agora utilizando cores diferentes para representar os lotes associados a indivíduos de cada Sexo. Comente.
 - (c) Repita a alínea anterior, mas agora associando o eixo horizontal à variável $\log_2(\text{Dose})$. Esta transformação pode justificar-se, tendo em conta que as doses utilizadas duplicam em cada nova situação experimental. Comente.
 - (d) Ajuste uma Regressão Logística aos dados, ignorando as diferenças de sexo, e utilizando como variável preditora $\log_2(\text{Dose})$. Comente os resultados obtidos. Trace, por cima da nuvem de pontos obtida na alínea anterior, a curva estimada para a probabilidade de morte, $p(x)$, onde x indica valores de $\log_2(\text{Dose})$. Discuta o significado do valor do parâmetro estimado b_1 .
 - (e) Repita a alínea anterior, mas utilizando agora um modelo *Probit*. Qual a dosagem a que corresponde uma probabilidade de morte de 50%?
 - (f) Ajuste agora um modelo linear generalizado com componente aleatória adequada e utilizando uma função de ligação log-log do complementar. Comente os resultados.
2. A fim de estudar os efeitos cancerígenos de um produto tóxico em ratos, foram administradas três diferentes doses da substância tóxica (0, 0.45 e 0.75 partes por 10 000) a algumas centenas de ratos, durante um de dois períodos de exposição (16 ou 24 meses). No final do período de exposição verificava-se a existência de tumores nos ratos. Os resultados da experiência foram os seguintes:

Exposição		Dose		
		0	0.45	0.75
16 meses	Ratos com tumores	1	3	7
	Ratos sem tumores	204	301	186
24 meses	Ratos com tumores	20	98	118
	Ratos sem tumores	742	790	469

Os dados encontram-se disponíveis na *data frame* `ratos`. Ajustou-se um Modelo Linear Generalizado adequado para uma componente aleatória dicotómica, com função de ligação *probit*, considerando os preditores `Dose` e tempo de `Exposicao` como variáveis numéricas. Obtiveram-se os seguintes resultados:

```
> summary(ratos.probit.var)
Call:
glm(formula = cbind(com, sem) ~ Dose + Exposicao, family = binomial(probit),
     data = ratos)
[...]
Coefficients:
              Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept)  -4.8474      0.3948 -12.279 < 2e-16 ***
Dose           1.4344      0.1397  10.269 < 2e-16 ***
Exposicao       0.1229      0.0163   7.538 4.78e-14 ***
---
Null deviance: 198.5347 on 5 degrees of freedom
Residual deviance:  1.3381 on 3 degrees of freedom
AIC: 33.594
Number of Fisher Scoring iterations: 4
```

- (a) Descreva em maior pormenor o tipo de modelo ajustado, indicando a relação considerada entre o surgimento de tumores e as variáveis predictoras.
- (b) Comente a qualidade do ajustamento do modelo aos dados.
- (c) Considera possível simplificar ulteriormente o modelo sem prejuízo significativo na qualidade do ajustamento? Justifique formalmente.
- (d) Com base no modelo ajustado, responda às seguintes questões:
 - i. Para uma dose de 0.75 partes por 10 000 da substância tóxica, qual a proporção esperada de ratos com tumores ao fim de 36 meses de exposição?
 - ii. Qual a dose associada a 50% de ratos com tumor ao fim de 24 meses de exposição?

Entretanto, é levantada a objecção de que o baixíssimo número de diferentes valores dos preditores `Dose` e `Exposicao` desaconselha a sua utilização como variáveis numéricas. Decidiu-se assim ajustar um novo modelo, com estes dois preditores considerados como factores. Não se previram efeitos de interacção entre os factores. O ajustamento produziu os seguintes resultados:

```
> summary(ratos.probit.fac)
Call:
glm(formula = cbind(com, sem) ~ as.factor(Dose) + as.factor(Exposicao),
     family = binomial(probit), data = ratos)
[...]
Coefficients:
              Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept)  -2.9038      0.1561 -18.602 < 2e-16 ***
as.factor(Dose)0.45  0.6880      0.1069   6.435 1.24e-10 ***
as.factor(Dose)0.75  1.0859      0.1081  10.042 < 2e-16 ***
as.factor(Exposicao)24  0.9826      0.1302   7.545 4.52e-14 ***
[...]
```

Null deviance: 198.5347 on 5 degrees of freedom
Residual deviance: 1.0902 on 2 degrees of freedom
AIC: 35.347

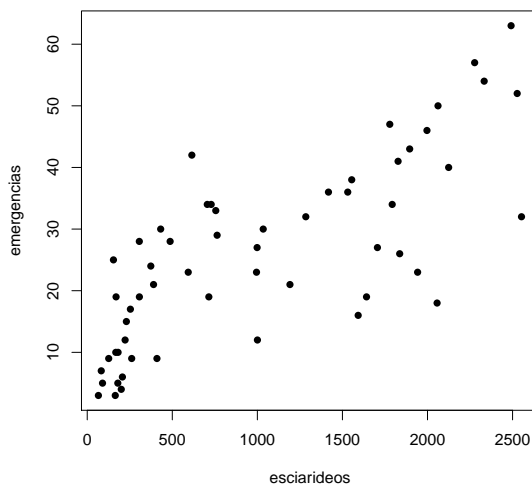
Number of Fisher Scoring iterations: 4

- (e) Descreva em pormenor o modelo agora ajustado. Comente as semelhanças e diferenças com o modelo considerado inicialmente.
 - (f) Qual a probabilidade estimada pelo modelo de um rato ter tumor ao fim de 16 meses, caso não tenha sido exposto ao tóxico? Como é que essa probabilidade estimada se compara com a frequência relativa de tumores nessa situação experimental? Como é que esta probabilidade estimada se compara com a que é obtida a partir do modelo inicial? Comente.
 - (g) É possível estimar a probabilidade de os ratos terem tumores se forem sujeitos a um período de exposição de 36 meses, a partir deste modelo?
 - (h) Com base nos indicadores de qualidade dos ajustamentos disponíveis no enunciado, da discussão efectuada até aqui, e tendo em conta as reservas expressas ao modelo inicialmente considerado, qual dos modelos considera preferível?
 - (i) Ajuste agora um terceiro modelo, considerando *Dose* e *Exposicao* como factores, mas prevendo também efeitos de interacção no modelo. Como explica o facto de o desvio do modelo, e todos os resíduos do desvio, serem nulos? Que implicações decorrem desse facto?
3. No pacote `MASS` encontra-se a *data frame* `Traffic`, com os resultados dum estudo sobre a aplicação e fiscalização de limites de velocidade nas estradas suecas, efectuado em 1961 (veja-se `help(Traffic)` para mais pormenores).
- (a) Ajuste um modelo log-linear com componente aleatória igual a número de acidentes registados em cada dia, e um factor preditor de apenas dois níveis: sim ou não estavam em vigor os limites de velocidade. Interprete os valores ajustados dos parâmetros.
 - (b) Calcule o número médio de acidentes nos dias em que havia limites de velocidade e o número médio de acidentes nos dias sem limite de velocidade. Relacione com os valores ajustados dos parâmetros obtidos na alínea anterior.
 - (c) **[Material Complementar:]** Determine as equações do sistema obtido igualando a zero as derivadas parciais da log-verosimilhança do modelo log-linear correspondente a este caso. Resolva o sistema. Diga se as relações observadas na alínea anterior são, ou não, fruto do acaso.
 - (d) Tendo em conta as alíneas anteriores, discuta as vantagens comparativas de utilizar um modelo log-linear neste caso, quando comparado com a abordagem alternativa de efectuar um teste *t* clássico para comparar as médias da variável “número de acidentes por dia” nas duas populações definidas por haver, ou não, limites de velocidade.
4. No módulo `MASS` existe uma tabela de contingências do tipo local \times espécie, contida num objecto de nome `waders`. O conjunto de dados refere-se a frequências de observações de dezanove espécies de aves limícolas (*waders*), em quinze diferentes locais da costa da África Austral (Namíbia e África do Sul).
- (a) Efectue um tradicional teste χ^2 à independência dos factores “locais” e “espécies”, utilizando a estatística de Pearson. (AVISO: O comando para efectuar esse teste no R é o comando `chisq.test`.)

- (b) Crie uma `data frame` adequada para ajustar um MLG aos dados, isto é, uma `data frame` com três colunas: as contagens, os locais e as espécies respectivas. utilize o seguinte comando do R:

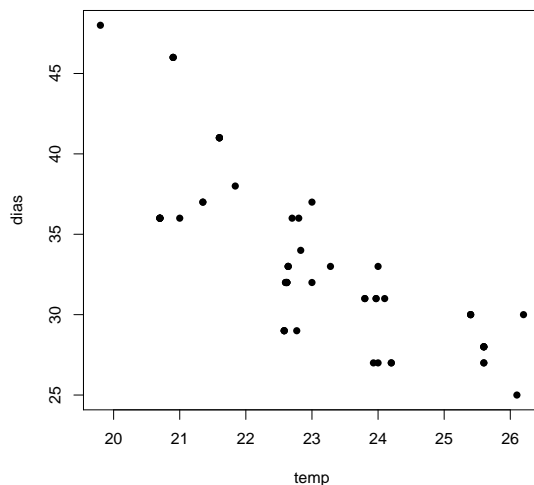
```
> limicolas <- data.frame(obs=as.vector(as.matrix(waders)), local=rep(LETTERS[1:15],19),
                           especie=rep(paste("S",1:19,sep=""),each=15))
```

- (c) Considere um modelo log-linear para os dados, com dois factores explicativos (aditivos): `local` e `especie`. Discuta a natureza da equação do modelo. Indique o valor esperado, ao abrigo do modelo, do número de observações da espécie S14, no local C.
- (d) Ajuste o modelo indicado na alínea anterior e discuta a sua qualidade, com base no desvio do modelo. Compare o número de observações da espécie S14, no local C, com o seu valor esperado ajustado. Comente.
- (e) Calcule a soma dos quadrados dos desvios de Pearson do modelo. Compare o valor obtido com o valor da estatística de Pearson do teste χ^2 da primeira alínea. Comente.
- (f) Interprete o significado da diferença de dois parâmetros do mesmo tipo, por exemplo $\alpha_4 - \alpha_3$, onde α_i indica o efeito do nível i do factor `local`.
- (g) Construa um intervalo de confiança (assintótico) para $\alpha_4 - \alpha_3$ e interprete o seu significado.
- (h) Com base nas alíneas anteriores, comente a utilidade do seu modelo.
5. A fêmea adulta de um predador coloca os ovos num substrato de terra e aveia com fungo, infestada com mosquitos que servem de alimentação às larvas. Pretende-se perceber relação entre número de larvas de mosquitos presentes no substrato – variável `esciarideos` – e o número de adultos que emergem na geração seguinte (depois de se alimentarem enquanto larva e puparem) – variável `emergencias`. O número de mosquitos foi calculado extrapolando o número de larvas observado numa amostra para o volume total de substrato. Os dados obtidos encontram-se na `data.frame` de nome `Elisa1` e a nuvem de pontos obtida encontra-se no gráfico.



- (a) Reproduza a nuvem de pontos dada acima.
- (b) Considera adequado um modelo para a variável resposta `emergencias` associado a uma distribuição de Poisson?
- (c) Considera adequado usar a função de ligação canónica para as distribuições de Poisson?

- (d) Ajuste um modelo log-linear e discuta os resultados obtidos. Em particular, a estimativa do parâmetro β_1 é $b_1 = 0.0005248347$. Como se pode interpretar este valor, à luz do problema sob estudo?
- (e) Trace, sobre a nuvem de pontos, a curva ajustada pelo modelo. Comente.
- (f) Calcule intervalos a 95% de confiança para os parâmetros do modelo (β_0 e β_1), usando a teoria assintótica associada aos estimadores de máxima verosimilhança. Comente. Em particular, diga se, com base nestes intervalos, se pode afirmar que a um aumento do número de mosquitos presentes no substrato corresponde um aumento do número de adultos na geração seguinte.
6. Num estudo sobre controlo de pragas pretende-se modelar, para uma dada espécie de insectos, a relação entre número de dias separando a postura de ovos e a emergência de novos adultos (variável resposta, designada `dias`) e a temperatura do meio ambiente (variável preditora, designada `temp`). Num estudo envolvendo $n = 57$ repetições, foram recolhidos os dados constantes da `data.frame` `Elisa2`, a que corresponde a seguinte nuvem de pontos.



- (a) Ajuste um modelo log-linear aos dados. Em particular,
- Indique todas as opções que fez;
 - Discuta a adequação dum modelo log-linear à relação observada na nuvem de pontos;
 - Trace a curva ajustada sobre a nuvem de pontos.
- (b) Um analista comenta que, sendo a variável resposta `dias` uma contagem de tempo, trata-se na realidade duma variável contínua que foi discretizada. Nesse sentido, sugere que se poderia optar por ajustar um MLG análogo ao da alínea anterior, com apenas uma modificação: considerar que a distribuição da variável resposta é Normal. Discuta o novo MLG ajustado, e em particular:
- Diga porque é que o modelo que ajustou *não* é um modelo *linear*.
 - Explicita a equação da curva ajustada e trace-a sobre a nuvem de pontos. Como se explica que esta curva seja diferente da anterior? E como se explica que seja próxima da anterior?
 - Considere o valor do desvio residual associado a este modelo, e comente o facto de ser substancialmente diferente do obtido ao ajustar o modelo anterior. Comente em particular

a seguinte afirmação: “o modelo ajustado na alínea anterior é melhor, uma vez que tem um desvio residual menor”.

- (c) Ajuste agora um *modelo linear* que melhor corresponda ao modelo ajustado na alínea anterior. Em particular,
- Explicitite a equação e pressupostos do modelo ajustado, e compare-os com os modelos anteriores.
 - Indique a equação da curva ajustada, e trace-a sobre a nuvem de pontos anterior.
 - Estude os resíduos deste modelo *linear* e comente a validade dos pressupostos do modelo.
 - Sendo um modelo linear um caso particular dum MLG, tem de fazer sentido falar no desvio residual do modelo ajustado nesta alínea. Calcule-o com o auxílio do R e diga, justificando, se o seu valor pode ser comparado com o valor obtido no modelo da alínea anterior, em que também se admitiu uma distribuição Normal da variável resposta.

7. Existem parametrizações alternativas da função densidade da distribuição Gama. A parametrização dada nos acetatos é

$$f(y | \mu, \nu) = \frac{\nu^\nu}{\mu^\nu \Gamma(\nu)} y^{\nu-1} e^{-\frac{\nu y}{\mu}},$$

cujo parâmetro μ é o valor esperado da variável e cujo segundo parâmetro ν ajuda a construir a variância, $V[Y] = \frac{\mu^2}{\nu}$.

- (a) Outra parametrização da densidade Gama é:

$$f(y | \alpha, \beta) = \frac{1}{\beta^\alpha \Gamma(\alpha)} y^{\alpha-1} e^{-\frac{y}{\beta}}.$$

Mostre que se trata duma diferente parametrização da mesma função, com $\mu = \alpha\beta$ e $\nu = \alpha$.

- (b) No livro *Probabilidades e Estatística*, de prof. Bento Murteira (McGraw-Hill de Portugal, 1979), dá-se uma terceira parametrização da Gama, da forma:

$$f(y | n, \gamma) = \frac{\gamma^n}{\Gamma(n)} y^{n-1} e^{-\gamma y}.$$

Identifique as relações entre os parâmetros desta expressão e os das anteriores parametrizações. Relacione o valor esperado e variância nesta parametrização com os da parametrização usada nas aulas.

8. Defina os seguintes conceitos, no contexto de Modelos Lineares Generalizados:

- função de ligação
- resíduo do desvio

9. Dezanove escaravelhos da espécie *Haltica oleracea* e vinte escaravelhos da espécie *Haltica carduorum* foram sujeitos a medições morfométricas em quatro variáveis: a distância do sulco transversal à borda posterior do pró-torax (variável *TG*), o comprimento do élitro (variável *Elytra*), o comprimento do segundo segmento das antenas (variável *Second.Antenna*) e o comprimento do terceiro segmento das antenas (variável *Third.Antenna*). As unidades de todas as variáveis *excepto o comprimento do élitro* são micrómetros (milionésima parte do metro, μm). O comprimento do élitro é dado em centésimas de milímetro.

Alguns dos dados obtidos são indicados na tabela seguinte.

	Species	TG	Elytra	Second.Antenna	Third.Antenna
1	oleracea	189	245	137	163
2	oleracea	192	260	132	217
3	oleracea	217	276	141	192
4	oleracea	221	299	142	213
(...)					
18	oleracea	181	255	146	183
19	oleracea	192	287	141	198
20	carduorum	181	305	184	209
21	carduorum	158	237	133	188
(...)					
36	carduorum	192	276	154	209
37	carduorum	181	278	149	235
38	carduorum	175	271	140	192
39	carduorum	197	303	170	205

variância		196.888	502.7085	216.0445	341.8313
média		186.8205	279.2308	147.5385	197.8974

Haltica oleracea



Pretende-se determinar um modelo que permita identificar a que espécie pertence um dado escaravelho, isto é, pretende-se efectuar uma análise discriminante da espécie. Tendo em atenção a dificuldade em obter medições precisas, dada a pequena dimensão dos animais, considera-se importante que o modelo seja parcimonioso, com o menor número possível de características morfométricas.

- (a) Efectuou-se uma Regressão Logística, tomando como ponto de partida as quatro variáveis morfométricas referidas. Obtiveram-se os seguintes resultados.

```
Call: glm(formula = (Species == "carduorum") ~ TG + Elytra + Second.Antenna
+ Third.Antenna, family = binomial, maxit = 50, data=flea.beetles)
```

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)
(Intercept)	-6.237e+02	1.869e+06	-3.34e-04	1
TG	-1.162e+01	2.077e+04	-0.001	1
Elytra	5.559e+00	9.735e+03	0.001	1
Second.Antenna	7.634e+00	1.757e+04	4.34e-04	1
Third.Antenna	8.133e-01	1.411e+04	5.77e-05	1

```
Null deviance: 5.4040e+01 on 38 degrees of freedom
Residual deviance: 4.7616e-10 on 34 degrees of freedom
AIC: 10          Number of Fisher Scoring iterations: 28
```

- i. Descreva completamente o modelo ajustado, enquanto Modelo Linear Generalizado, indicando as suas três componentes fundamentais.
 - ii. Comente a qualidade do modelo proposto para efeitos de identificação da espécie dos escaravelhos. Como se pode explicar o desvio quase nulo do modelo ajustado? Há um problema de sobreparametrização?
 - iii. Interprete o significado do valor 7.634 para a estimativa associada à variável *Second.Antenna*.
 - iv. Com base na informação disponível, diga se é possível simplificar o modelo sem perda significativa na qualidade da discriminação entre espécies efectuada. Em caso afirmativo, qual a primeira variável preditora a ser excluída do modelo por um método de tipo exclusão sequencial, com base na informação disponível no enunciado?
- (b) Foi utilizado um algoritmo de exclusão sequencial, usando a função `step` do R. Comente os vários passos do algoritmo e indique qual o modelo final.

```

> step(flea.glm.logit)
Start: AIC=10
(Species == "carduorum") ~ TG + Elytra + Second.Antenna + Third.Antenna

              Df Deviance   AIC
- Third.Antenna  1   0.000  8.000
- Second.Antenna  1   0.000  8.000
<none>          0   0.000 10.000
- Elytra        1  10.132 18.132
- TG            1  24.686 32.686

Step: AIC=8
(Species == "carduorum") ~ TG + Elytra + Second.Antenna

              Df Deviance   AIC
<none>          0 0.0000  8.000
- Second.Antenna  1  9.8414 15.841
- Elytra         1 16.6409 22.641
- TG            1 29.7719 35.772

Call: glm(formula = (Species == "carduorum") ~ TG + Elytra +
          Second.Antenna, family = binomial, data = flea.beetles, maxit = 50)

Coefficients:
      (Intercept)              TG          Elytra  Second.Antenna
          -968.93            -19.46             9.37             13.91

Degrees of Freedom: 38 Total (i.e. Null);  35 Residual
Null Deviance:      54.04
Residual Deviance:  3.846e-10  AIC:  8

```

- (c) Independentemente da sua resposta no ponto anterior, decidiu-se ajustar um modelo com apenas duas variáveis preditoras. O melhor modelo desse tipo resultou ser o que deixava de fora as medições relativas às antenas. Alguns dos resultados respectivos são indicados de seguida.

```

Call: glm(formula = (Species == "carduorum") ~ TG + Elytra,
          family = binomial, maxit = 50, data=flea.beetles)

Coefficients:
              Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept)  10.1559    12.8285   0.792  0.4286
TG          -0.4271     0.1792  -2.384  0.0171 *
Elytra       0.2505     0.1038   2.413  0.0158 *
---
Null deviance: 54.0398 on 38 degrees of freedom
Residual deviance:  9.8414 on 36 degrees of freedom
AIC: 15.841    Number of Fisher Scoring iterations: 8

```

- i. Teste formalmente se este modelo e o modelo inicial diferem significativamente.
 - ii. Diga quais as probabilidades para cada espécie previstas pelo modelo agora ajustado, no caso de um escaravelho com $TG = 200$ e $Elytra = 250$. Qual a espécie a que associaria um tal escaravelho?
- (d) Decidiu-se agora experimentar uma diferente função de ligação, e em particular a função de ligação log-log do complementar, utilizando apenas os dois preditores referidos no ponto 9c. Os resultados obtidos foram agora os seguintes:

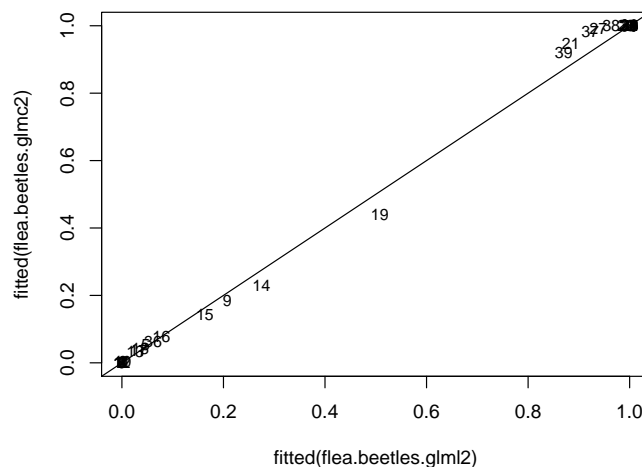

```
Call: glm(formula = (Species == "carduorum") ~ TG + Elytra,
          family = binomial(link = "cloglog"), maxit = 50)
```

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)
(Intercept)	7.78272	7.75729	1.003	0.3157
TG	-0.33889	0.13206	-2.566	0.0103 *
Elytra	0.19769	0.07766	2.546	0.0109 *

Null deviance: 54.0398 on 38 degrees of freedom
 Residual deviance: 8.7522 on 36 degrees of freedom
 AIC: 14.752 Number of Fisher Scoring iterations: 12

- i. O seguinte gráfico indica as probabilidades ajustadas por cada modelo, com os valores relativos ao modelo com função ligação log-log do complementar no eixo vertical e os relativos à ligação canónica no eixo horizontal. Comente os resultados. Discuta, em particular, o indivíduo 19.



- ii. Diga qual dos modelos com dois preditores prefere: este, ou o indicado no ponto 9c. Justifique.
- iii. Diga qual a probabilidade prevista para um indivíduo com valores observados $TG = 200$ e $Elytra = 250$. Compare com o resultado análogo obtido com o modelo do ponto 9c e comente.
10. Considere de novo os dados do Exercício 1. Ajuste um modelo de regressão logística para modelar a probabilidade de morte, mas desta vez considerando na componente sistemática não apenas a variável numérica $\log_2(dose)$, mas igualmente o factor **sexo**.
- Obtenha um único modelo que possa ser interpretado como tendo dois preditores lineares $\beta_0 + \beta_1 \log_2(Dose)$ diferentes, uma para machos e outra para fêmeas, cada qual com os seus parâmetros específicos.
 - Ajuste o modelo da alínea anterior aos dados e comente. Pode considerar-se que este modelo é melhor que o modelo ajustado no Exercício 1?
 - Considere agora um terceiro modelo, em que na componente sistemática se admite que o coeficiente da log-dose seja igual para os dois sexos, mas que a constante aditiva pode diferir consoante o sexo. Ajuste o modelo, e compare os resultados obtidos com os dois modelos anteriormente considerados. Comente.

(d) Por qual dos três modelos considerados optaria? Justifique.

11. No livro de P. McCullagh e J.A. Nelder, *Generalized Linear Models* (2a. edição, 1989, Chapman & Hall), nas páginas 300-302, é discutido um conjunto de dados onde se mediram tempos de coagulação (em segundos) de sangue, para plasma normal diluído com nove diferentes concentrações de plasma sem a proteína protrombina (do tipo protease serina, produzida no fígado e que, quando activada - gerando a trombina - está associada à coagulação do sangue). Dois diferentes lotes de um agente activador da coagulação foram utilizados. Os dados observados foram os seguintes.

Concentração	Tempo de coagulação	
	Lote 1	Lote 2
5	118	69
10	58	35
15	42	26
20	35	21
30	27	18
40	25	16
60	21	13
80	19	12
100	18	12

Deseja-se estudar o efeito das diferentes concentrações de plasma sem protrombina sobre os tempos de coagulação. Comece por ignorar os efeitos associadas aos lotes.

- (a) Represente graficamente *tempo* de coagulação (eixo vertical) contra *concentrações* de plasma (eixo horizontal), utilizando símbolos e/ou cores diferentes para representar as observações de cada lote. Comente.
- (b) É sugerido que a relação entre as variáveis *tempo* e concentração de plasma sem protrombina (variável *conc*) é de tipo hiperbólico, ou seja da forma $tempo = \frac{1}{\beta_0 + \beta_1 \cdot conc}$. Produza uma representação gráfica adequada para validar visualmente esta proposta. Comente.
- (c) Após um estudo gráfico adequado, conclui-se que a relação mais adequada parece ser do tipo hiperbólico mas sobre os logaritmos das concentrações de plasma, ou seja, da forma $tempo = \frac{1}{\beta_0 + \beta_1 \ln(conc)}$. Confirme, produzindo a representação gráfica adequada.
- (d) Para ajustar a relação indicada na alínea anterior, a função de ligação indicada é a função recíproco, $g(\mu) = \frac{1}{\mu}$, utilizando como predictor a variável das log-concentrações. Mas permanece de pé a escolha de qual a distribuição a associar à variável-resposta *tempo*. Ajuste dois diferentes MLGs, admitindo:
- que *tempo* tem distribuição Normal (Nota: No *R*, este ajustamento corresponde a dar o argumento `family=gaussian(link="inverse")` no comando `glm`);
 - que *tempo* tem distribuição Gama (Nota: No *R*, este ajustamento corresponde a dar o argumento `family=Gamma`, não sendo necessário especificar a função de ligação, uma vez que a função recíproco é a função de ligação canónica para a distribuição Gama).

Trace as curvas correspondentes a cada ajustamento por cima da nuvem de pontos de *tempo* (eixo vertical) contra log-concentrações de plasma (eixo horizontal). Comente.

- (e) Compare os ajustamentos obtidos na alínea anterior. Comente, e diga qual a escolha mais adequada para distribuição de *tempo*, tendo em conta a natureza e valores dessa variável resposta, e o conjunto da informação disponível.

Nas alíneas seguintes considere o factor **lote**, com os seus dois níveis.

- (f) Ajuste modelos com componente aleatória Normal e Gama, e função de ligação recíproco, mas prevendo agora que se cruza o preditor quantitativo log-concentração com o factor **lote**.
- (g) Interprete o significado dos parâmetros obtidos, traçando as curvas ajustada para cada lote num gráfico de tempo *vs.* log-concentração.
- (h) Comente a qualidade dos ajustamentos agora obtidos.