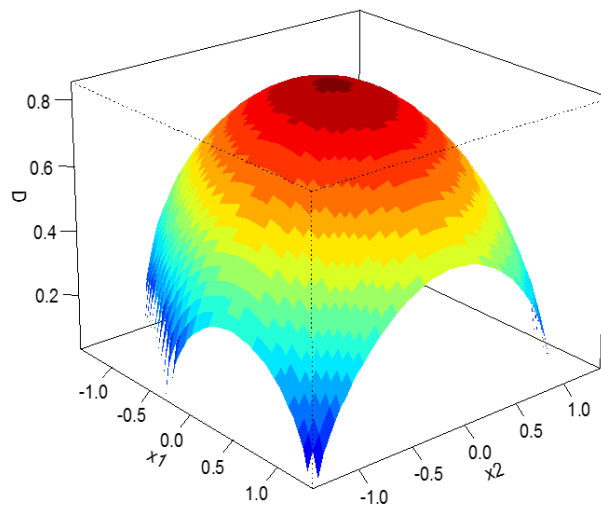


UNIVERSIDADE ABERTA



## **Fundamentos e Aplicações da Metodologia de Superfície de Resposta**



Maria da Conceição Dias Leal

Mestrado em Estatística, Matemática e Computação  
(especialização em Estatística Computacional)

Lisboa 2015

UNIVERSIDADE ABERTA



**Fundamentos e Aplicações da Metodologia de Superfície  
de Resposta**

Maria da Conceição Dias Leal

Mestrado em Estatística, Matemática e Computação  
(especialização em Estatística Computacional)

Dissertação orientada por  
Professora Doutora Teresa Paula Costa Azinheira Oliveira  
e coorientada por  
Professor Doutor Amílcar Manuel do Rosário Oliveira

Lisboa 2015



*Aos meus pais*

*Às minhas amigas especiais...*





## RESUMO

A otimização de processos e produtos, a caracterização do sistema e a quantificação do impacto da incerteza dos parâmetros de entrada na resposta do sistema, assumem importância cada vez maior na investigação nas mais diversas áreas da sociedade, seja pelo impacto económico seja pelas consequências que possam advir. A Metodologia de Superfície de Resposta (MSR), nas suas mais diversas abordagens, tem-se revelado uma ferramenta da maior importância nestas áreas.

Desde a publicação do artigo de Box e Wilson (1951) que a metodologia foi sendo objeto do interesse de investigadores no âmbito dos fundamentos e das aplicações. Esta metodologia, na abordagem tradicional, tem um carácter sequencial e em cada iteração contemplam-se três etapas: definição do planeamento experimental, ajuste do modelo e otimização. Nestas seis décadas, os planeamentos experimentais foram sendo desenvolvidos para responder às aplicações e aos objetivos, com vista a proporcionar um modelo o mais preciso possível. Os modelos utilizados para aproximar a resposta foram evoluindo dos modelos polinomiais de primeira e segunda ordem para os modelos de aprendizagem automática, passando por diferentes modelos não lineares. Os métodos de otimização passaram pelo mesmo processo de expansão da metodologia, com vista a responder a desafios cada vez mais exigentes.

A este caminho não são alheios o desenvolvimento computacional e a simulação. Se no início a metodologia se aplicava apenas a sistemas reais, hoje, a simulação de sistemas, nas mais diversas áreas e com crescente grau de complexidade, socorre-se dos metamodelos para reduzir os custos computacionais associados. A quantificação probabilística da incerteza é um excelente exemplo da aplicação da MSR.

A quantificação do impacto da incerteza nas variáveis de entrada na resposta do sistema pode ser obtida implementando a metodologia com uma abordagem estocástica. Esta forma de implementação da metodologia também permite implementar a análise de sensibilidade.

Neste trabalho faz-se um levantamento dos desenvolvimentos da MSR, nas várias fases da implementação da metodologia, nas seis décadas que decorreram desde a sua introdução. Apresentam-se três aplicações: na indústria da cerâmica, na produção florestal e na área da saúde, mais especificamente no prognóstico do cancro da mama.

**Palavras-chave:** Metodologia de Superfície de Resposta, Metodologia de Superfície de Resposta Estocástica, Modelos de Superfície de Resposta, Planeamentos de Superfície de Resposta, Algoritmos Genéticos, Prognóstico do Cancro da Mama.

## SUMMARY

The processes and products optimization, the system characterization and quantification of the uncertainty impact of the input parameters on the system response assume increasing importance in research in several areas of society, either by economic impact or by the consequences that may ensue. The Response Surface Methodology (RSM), in its various approaches, has proven itself to be a tool of major importance in these fields.

Since the publication of the paper of Box and Wilson (1951) the methodology has been a subject of interest to researchers in the context of the fundamentals and applications. In the traditional approach, this methodology has a sequential character, and for each iteration there are three steps involved: defining the experimental design, fitting the model and optimization.

In these six decades, the experimental designs have been developed to respond to the applications and objectives, in order to provide the most accurate model possible, according to the purpose. The models used to approximate the response have evolved from first and second order polynomials models to machine learning models, going through different nonlinear models. Optimization methods have gone through the same process of expansion of the methodology, in order to meet increasingly demanding challenges.

And this path is not unconnected with the computational development and computer simulation. If at the beginning the methodology was applied only to real systems, today, in simulation systems, in different areas and with increasing degree of complexity, we use the metamodel to reduce the associated computational costs.

The probabilistic quantification of uncertainty is an excellent example of the application of the MSR. The quantification of the input uncertainties impact in the system response can be obtained by implementing the method with a stochastic approach. This way of implementing the methodology also allows the implementation of the sensitivity analysis.



In this paper we make a survey of the developments of the MSR, at various stages of the implementation of the methodology, in the six decades that have elapsed since its introduction. We present three applications: in the ceramics industry, in forestry production and in healthcare, specifically in the breast cancer prognostic.

**Key words:** Response Surface Methodology, Stochastic Response Surface Methodology, Response Surface Models, Response Surface Design, Genetic Algorithm, Breast Cancer Prognosis.

## **AGRADECIMENTOS**

A concretização de um sonho, de um projeto ou de um desafio nunca acontece se não for o resultado de um convergir de vontades.

A concretização do projeto aqui apresentado é o resultado disso mesmo. De uma recolha de vontades que se juntaram à minha!

À Professora Doutora Teresa Oliveira agradeço a vontade imensa de me fazer ir cada vez mais longe e o apoio nessa caminhada.

Ao Professor Doutor Amílcar Oliveira agradeço a vontade de ajudar, manifestada na disponibilidade com que sempre acolheu as minhas dúvidas.

A todos os Professores e Colegas que caminharam comigo agradeço a vontade de partilharem os seus conhecimentos e as suas experiências.

Às minhas amigas, que não preciso nomear, agradeço a vontade de partilharem o seu tempo e me apoiarem e estimularem em todas as etapas.

Aos meus pais agradeço a vontade de fazerem comigo o caminho que culmina com este trabalho, em todos os momentos e incondicionalmente.



## ÍNDICE

Introdução.....	1
Capítulo 1 .....	5
1. MODELOS DE SUPERFÍCIE DE RESPOSTA.....	7
1.1. Modelos de superfície de resposta – metodologia clássica .....	7
1.2. Seleção do modelo .....	10
1.3. Estimaco dos parâmetros do modelo .....	10
1.4. Metodologia de superfície de resposta e simulaco - metamodelos .....	12
Capítulo 2 .....	15
2. PLANEAMENTOS DE SUPERFÍCIE DE RESPOSTA.....	17
2.1. Critérios para a seleço de um planeamento de superfície de resposta.....	19
2.1.1. Robustez.....	19
2.1.2. Rotatividade .....	22
2.1.3. Ortogonalidade.....	23
2.2. Objetivo do planeamento .....	24
2.2.1. Planeamentos para explorar a superfície de resposta .....	24
2.2.2. Planeamentos para estimar os parâmetros do modelo.....	25
2.2.2.1. Modelos de primeira ordem .....	27
2.2.2.2. Modelos de segunda ordem.....	27
2.2.2.3. Modelos de terceira ordem.....	30
2.2.2.4. Modelos de simulaco.....	31
2.2.2.5. Planeamentos ótimos/ Planeamentos para estimaco de parâmetros robustos.....	32
2.2.2.6. Planeamentos para Modelos Lineares Generalizados (MLG).....	37
2.2.2.7. Modelos no lineares.....	40
2.2.2.8. Modelos de multiresposta .....	42
2.3. Planeamentos com outros objetivos .....	44

2.3.1. Discriminação entre modelos. Incremento do poder dos testes à bondade de ajustamento.	44
2.3.2. Aumento de um planeamento.....	47
2.3.3. Planeamentos para estimar o gradiente da equação de superfície de resposta.....	48
Capítulo 3 .....	53
3. METODOLOGIA E MÉTODOS DE OTIMIZAÇÃO .....	55
3.1. Metodologia .....	56
3.1.1. Implementação da MSR na forma tradicional.....	56
3.2. Métodos de otimização .....	60
3.2.1. Método do Gradiente Ascendente ( <i>Steepest Ascent</i> ).....	60
3.2.1.1. Seleção do tamanho do passo.....	63
3.2.1.2. Método <i>Steepest Ascent</i> com restrições .....	64
3.2.1.3. Outras formas de implementação do método <i>Steepest Ascent</i> .....	66
3.2.1.4. Método <i>Steepest Ascent</i> e regiões de confiança.....	67
3.2.2. Algoritmos Genéticos e MSR. Função <i>desirability</i> .....	68
3.2.2.1. Algoritmos Genéticos.....	70
3.2.2.2. Função <i>desirability</i> .....	72
3.3. Algumas aplicações.....	74
3.4. Casos práticos .....	76
3.4.1. <i>Pasta cerâmica</i> .....	76
88	
Discussão dos resultados .....	88
3.4.2. <i>Taxi-Branco</i> .....	90
Discussão dos resultados .....	99
Capítulo 4 .....	101

4. APLICAÇÃO DA METODOLOGIA DE SUPERFÍCIE DE RESPOSTA À AVALIAÇÃO DE RISCO	103
4.1. Metodologia de Superfície de Resposta e Risco .....	105
4.1.1. Análise de sensibilidade .....	108
4.1.2. Análise de incerteza .....	108
4.2. A Metodologia de Superfície de Resposta Estocástica – expansão em polinómios de caos	111
4.3. Aplicações e recursos computacionais .....	116
4.4. Uma aplicação na área da saúde.....	120
4.4.1. Estudo dos dados não censurados - com recorrência .....	123
4.4.2. Estudos com dados censurados .....	133
Capítulo 5 .....	143
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPETIVAS DE INVESTIGAÇÃO FUTURA.....	145
BIBLIOGRAFIA.....	147



## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Forma canónica de um modelo de segunda ordem (adaptado de Myers <i>et al.</i> , 2009).....	58
<b>Figura 2:</b> Gráficos de linhas de contorno da superfície de resposta.....	59
<b>Figura 3:</b> Caminho de progressão ascendente numa sub-região da região experimental.....	61
<b>Figura 4:</b> Iterações sucessivas do método <i>Steepest Ascent</i> . ....	62
<b>Figura 5:</b> Algoritmo de implementação do método <i>Steepest Ascent</i> com restrições (Angün,2004). .....	66
<b>Figura 6:</b> (a) Gráfico da superfície de resposta da variável “ <i>Distância da Densidade a 1.7</i> ”; (b) Gráfico de linhas de contorno. ....	78
<b>Figura 7:</b> População final de soluções para a <i>Densidade</i> obtida com <b>y1</b> . ....	79
<b>Figura 8:</b> (a) Gráfico da função <i>desirability</i> obtida com função que dá a <i>Densidade</i> da pasta cerâmica; (b) Gráficos de linhas de contorno.....	80
<b>Figura 9:</b> Representação da população final de soluções para a <i>desirability</i> da <i>Densidade</i> obtida com <b>d1</b> .....	81
<b>Figura 10:</b> (a) Gráfico da superfície de resposta da variável “ <i>Distância da fluidez a 300º</i> ”; (b) Gráfico de linhas de contorno .....	82
<b>Figura 11:</b> Representação da população final de soluções para a <i>Fluidez</i> obtida com <b>y2</b> . ....	84
<b>Figura 12:</b> (a) Gráfico da função <i>desirability</i> da função que dá a <i>Fluidez</i> da pasta cerâmica; (b) Gráfico de linhas de contorno. ....	84
<b>Figura 13:</b> Representação da população final de soluções para a <i>desirability</i> da <i>Fluidez</i> obtida com <b>d2</b> .....	85
<b>Figura 14:</b> (a) Gráfico da função <i>desirability</i> global das respostas <i>densidade</i> e <i>fluidez</i> da pasta cerâmica; (b) Gráfico de linhas de contorno. ....	86
<b>Figura 15:</b> Representação da população final de soluções para a <i>desirability</i> global. ....	87
<b>Figura 16:</b> Sobreposição dos gráficos de contorno obtidos na otimização das resposta, individualmente.....	88
<b>Figura 17:</b> (a) Gráfico da superfície de resposta de DAP; (b) Gráfico de linhas de contorno. ....	91



<b>Figura 18:</b> (a) Gráfico da superfície de resposta da altura comercial (HC); (b) Gráfico de linhas de contorno. ....	93
<b>Figura 19:</b> (a) Gráfico da superfície de resposta da altura total (HT); (b) Gráfico de linhas de contorno. ....	94
<b>Figura 20:</b> (a) Gráfico da superfície de resposta do volume total (VT); (b) Gráfico de linhas de contorno. ....	96
<b>Figura 21:</b> (a) Gráfico da função <i>desirability</i> global das respostas DAP, HC, HT e VT do Taxi-branco;.....	97
<b>Figura 22:</b> Representação da população final de soluções para a <i>desirability</i> global. ....	98
<b>Figura 23:</b> Modelo de simulação do risco (adaptado de Oladyshkin e Nowak (2012a)).....	107
<b>Figura 24:</b> Algoritmo de implementação da MSRE.....	112
<b>Figura 25:</b> Gráficos das funções densidade de probabilidade: (a) simulada; (b) empírica. ....	128
<b>Figura 26:</b> Gráficos das funções de (a) sobrevivência simulada; (b) ajustada com o modelo de Cox. ....	129
<b>Figura 27:</b> Gráficos das PDF teóricas ajustadas aos dados simulados.....	130
<b>Figura 28:</b> Gráficos das funções de sobrevivência obtidas com os dados simulados e com a distribuição Gama ajustada aos dados simulados .....	130
<b>Figura 29:</b> Gráficos das funções de sobrevivência obtidas com os dados simulados e com a distribuição Weibull ajustada aos dados simulados .....	131
<b>Figura 30:</b> Gráficos das funções de sobrevivência obtidas com os dados simulados e com a distribuição Lognormal ajustada aos dados simulados .....	131
<b>Figura 31:</b> Gráfico da função Hazard obtida com a PDF Gama ajustada aos dados simulados. ..	132
<b>Figura 32:</b> Gráficos das funções Hazard obtidas com: (a) PDF Lognormal; (b) Weibull ajustadas aos dados simulados.....	132
<b>Figura 33:</b> Gráficos (a) e (b), das funções CDF ajustadas aos dados simulados da variável TTR, tomando-os como censurados. ....	134
<b>Figura 34:</b> Gráficos das funções: (a) PDF simulada; (b) empírica, da variável TTR.....	137
<b>Figura 35:</b> Gráficos das funções: (a) sobrevivência simulada; (b) ajustada com o modelo de Cox. ....	137

<b>Figura 36:</b> Gráficos das funções: (a) PDF teóricas ajustadas aos dados simulados; (b) PDF simulada. .....	139
<b>Figura 37:</b> Gráficos das funções de sobrevivência simulada e obtida com a distribuição Lognormal que é a que melhor se ajustou aos dados simulados.....	139
<b>Figura 38:</b> Gráficos da função Hazard obtida com a distribuição Lognormal ajustada aos dados simulados. ....	140



## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Combinações de níveis dos fatores para a otimização da <i>Densidade</i> e da <i>Fluidez</i> ....	88
<b>Tabela 2:</b> Combinações de níveis dos fatores para a otimização das variáveis resposta.....	97
<b>Tabela 3:</b> Combinações de níveis dos fatores para a otimização das variáveis resposta com os diversos métodos e resultantes da simulação de 100, 1000, 10 000, 100 000 iterações do AG sobre a <i>desirability</i> global .....	99
<b>Tabela 4:</b> Transformações das variáveis preditoras .....	113
<b>Tabela 5:</b> Pacotes do <i>software</i> R úteis para a análise de risco .....	119
<b>Tabela 6:</b> Caracterização da base de dados WPBC.....	122
<b>Tabela 7:</b> Estatísticas e critérios da bondade de ajustamento da variável TRR a uma distribuição. ....	129
<b>Tabela 8:</b> Estatísticas e critérios da bondade de ajustamento da variável TRR a uma distribuição .....	138



## SIMBOLOGIA E NOTAÇÕES

<b>MSR</b>	Metodologia de Superfície de Resposta
<b>MSRE</b>	Metodologia de Superfície de Resposta Estocástica
<b>AG</b>	Algoritmos Genéticos
<b>TTR</b>	Tempo até à recorrência ( <i>Time to recur</i> )
<b>Nsim</b>	Número de simulações
$X^T$	Matriz transposta da matriz $X$
<b>dens.rsm</b>	Modelo de superfície de resposta de segundo grau da variável Densidade da pasta cerâmica.
<b>flu.rsm</b>	Modelo de superfície de resposta de segundo grau da variável Fluidez da pasta cerâmica
<b>DAP</b>	Diâmetro do Taxi-branco à altura do peito, em centímetros
<b>HC</b>	Altura comercial do Taxi-branco, em metros
<b>HT</b>	Altura total do Taxi-branco, em metros
<b>VT</b>	Volume total do Taxi-branco, em $m^3/Árvore$
$d_i$	Função <i>desirability</i>
<b>PCE</b>	Expansão em polinómio de caos
<b>PCER</b>	Modelo de superfície de resposta em expansão em polinómio de caos de segundo grau da variável TTR, com dados com recorrência.
<b>PCEs</b>	Modelo de superfície de resposta em expansão em polinómio de caos de segundo grau da variável TTR, com dados com recorrência para simulação.
<b>estPCE</b>	Modelo de superfície de resposta em expansão em polinómio de caos de segundo grau da variável TTR, com dados censurados.
<b>WAREAN</b>	Área extrema (média das áreas dos três núcleos com maior área numa imagem padronizada.
<b>WTEXTUREN</b>	Textura extrema (média padronizada das medidas das texturas dos três núcleos com maior textura numa imagem.
<b>SIZEN</b>	Tamanho padronizado do tumor.



## INTRODUÇÃO

Tradicionalmente, a Metodologia de Superfície de Resposta (MSR), introduzida por Box e Wilson em 1951, enquadra-se no contexto do planeamento experimental, da aproximação da superfície de resposta e da otimização de processos (Myers, 1999). No entanto, ao longo das últimas seis décadas, evoluiu em direções bem mais abrangentes: simulação computacional, métodos robustos, métodos não paramétricos, planeamento Bayesiano, modelos lineares generalizados (GLM), análise de incerteza passaram a integrar a metodologia, sendo a panóplia de ferramentas e de aplicações cada vez mais diversa.

O ajuste do modelo é o centro da metodologia, para onde converge o planeamento experimental e de onde se parte para a caracterização e/ou otimização do sistema.

Na sua génese, a MSR é uma metodologia de simulação, que pode ser vista em duas perspetivas: uma em que a estimação de um modelo que relacione as variáveis de entrada e a função objetivo de saída é feita em todo o domínio de interesse (metamodelo), e em que este é tratado como uma função determinista à qual são aplicados métodos determinísticos de otimização; outra em que, de forma iterativa, se aplica um conjunto de procedimentos sequenciais em pequenas regiões do domínio de interesse, e que termina quando o valor ótimo é localizado na região experimental (Fu, 1994).

A MSR tem como finalidade essencial responder a três tipos de problema:

- de que forma um conjunto de variáveis de entrada afeta a resposta particular numa região de interesse;
- que conjunto de variáveis de entrada dá origem a produtos ou processos que satisfazem simultaneamente um conjunto de especificações desejadas;
- que valores das variáveis produzem um valor ótimo de resposta e como se comportam as respostas em torno desse valor.

Em última análise, o objetivo principal da metodologia é a otimização de produtos ou processos, embora a componente da caracterização do sistema que a metodologia proporciona seja sobejamente reconhecida.



Os campos de aplicação da metodologia são cada vez mais vastos e com relevância cada vez maior. Se inicialmente a predominância aconteceu na indústria, onde continua a ter um papel fundamental, com o passar do tempo propagou-se à biologia, à biomedicina, às engenharias mais diversas, passando pela aeronáutica, segurança nuclear, pelas mais diversas áreas das ciências da vida e das ciências económicas, e por muitas outras áreas. A atestar esta afirmação está a grande quantidade de artigos com aplicação da metodologia que é possível encontrar numa simples pesquisa na *web*.

A Metodologia de Superfície de Resposta é uma das áreas mais ativas da Estatística Aplicada, tendo em conta que:

- os problemas a que atende são cada vez mais desafiantes e mais relevantes;
- um dos objetivos principais é o desenvolvimento, o incremento e a otimização de produtos e processos, problemática fundamental no controlo de qualidade e na competitividade;
- há um sem número de possibilidades de aplicações práticas, seja no desenvolvimento de estudos científicos ou nas aplicações práticas nas mais diversas áreas de interesse da sociedade, seja em sistemas reais ou sistemas simulados;
- ainda há muitas áreas de investigação em aberto, tanto no que respeita aos planeamentos, como à análise da superfície de resposta e às técnicas de otimização, nomeadamente para experiências de multiresposta, experiências computacionais, restrição à aleatorização ou ainda às propriedades de convergência na simulação da otimização, à não automatização da metodologia.

Hill e Hunter (1966), Mead e Pike (1975), Myers, Khuri e Carter (1989), Myers (1999), Myers *et al.* (2004) e Khuri e Mukhopadhyay (2010) apresentam revisões de literatura, no que respeita aos desenvolvimentos e aplicações, que permitem ter uma visão de alguma forma abrangente do processo de evolução por que foi passando a metodologia desde o artigo de Box e Wilson.

Khuri e Cornel (1996) e Myers, Montgomery e Anderson-Cook (2009) são duas referências fundamentais para os fundamentos teóricos da metodologia.

Khuri (2006) reúne um conjunto de artigos que proporcionam uma cobertura muito interessante sobre diversos assuntos relacionados com a MSR.

O objetivo do presente trabalho é o de fazer uma revisão dos fundamentos da metodologia e dos seus desenvolvimentos nas três etapas da metodologia: modelação, planeamentos e métodos de otimização, que trace o caminho percorrido nas últimas seis décadas de desenvolvimento da metodologia. Pretende-se ainda apresentar casos práticos que ilustrem a sua aplicação em abordagens não tradicionais.

No primeiro capítulo é feita uma vasta revisão de literatura sobre os modelos de superfície de resposta.

No segundo capítulo, a revisão incide sobre os planeamentos de superfície de resposta. Aqui são analisados diversos tipos de planeamentos, de acordo com o objetivo a que se destinam.

No terceiro capítulo é feita a caracterização da MSR na forma clássica da implementação, com especial ênfase no método tradicional de otimização: o método *Steepest Ascent*. Numa abordagem menos tradicional, analisa-se a otimização de mutirresposta com recurso à função *desirabilty* e os algoritmos genéticos como método de otimização. São apresentadas duas aplicações, uma na área da indústria da cerâmica e outra na área da produção florestal.

No quarto capítulo é analisada a metodologia de superfície de resposta como ferramenta ao serviço da análise de risco e em particular na análise de incerteza. A Metodologia de Superfície de Resposta Estocástica vem sendo aplicada à simulação de sistemas complexos, simulados computacionalmente. Neste capítulo ensaia-se a sua aplicação numa nova área: a da medicina e, em particular, a análise de sobrevivência.

As aplicações são feitas com recurso ao *software* R. O pacote *rms*, concebido para a aplicação da MSR na sua forma tradicional, não serve o objetivo da sua aplicação em formas menos usuais. Assim, foram exploradas funções que fazem parte de diversos pacotes que, embora não tenham sido concebidas para o objetivo que aqui se impõe, serviram-no e permitiram que as aplicações fossem implementadas apenas com recurso a funções já definidas.



## **CAPÍTULO 1**

# **MODELOS DE SUPERFÍCIE DE RESPOSTA**



## 1. MODELOS DE SUPERFÍCIE DE RESPOSTA

A Metodologia de Superfície de Resposta (MSR) é um conjunto de técnicas matemáticas e estatísticas utilizadas com o objetivo de encontrar uma relação funcional adequada entre a(s) resposta(s) de interesse e um conjunto de variáveis independentes, que são controláveis, no pressuposto de que existe esta relação funcional.

Ao longo de cerca de seis décadas de desenvolvimento da metodologia, traçou-se um caminho que se iniciou com a estimação de modelos polinomiais de grau reduzido a partir de dados resultantes da experimentação em sistemas reais até à estimação de modelos de complexidade crescente, a partir de dados reais ou simulados na experimentação computacional.

Neste capítulo esse caminho é delineado, partindo dos modelos polinomiais de grau reduzido da metodologia clássica até aos metamodelos utilizados na simulação.

### 1.1. MODELOS DE SUPERFÍCIE DE RESPOSTA – METODOLOGIA CLÁSSICA

A Metodologia de Superfície de Resposta (MSR) assenta no pressuposto de que a resposta  $\eta$  de um produto, processo ou sistema é função de um conjunto de variáveis  $x_1, x_2, \dots, x_k$  e que esta função pode ser aproximada por uma função  $f$  tal que  $\eta = f(x_1, x_2, \dots, x_k) + \varepsilon$ . A forma da verdadeira função  $f$  é desconhecida e  $\varepsilon$  é uma componente de erro (erro estatístico) que representa fontes de variação não contempladas em  $f$ . Na forma tradicional de aplicação da metodologia, assume-se que  $\varepsilon$  é normalmente distribuído com valor médio zero e variância constante mas outras formas de implementação foram surgindo que são livres destes pressupostos. A função  $f$  é estimada com um conjunto de pontos experimentais ou simulados.

Apesar do artigo de Box e Wilson (1951) e dos trabalhos produzidos posteriormente por Box e pelos seus colaboradores serem a fonte principal das ideias fundamentais da Metodologia de Superfície de Resposta, a ideia de ajustar modelos funcionais a conjuntos de dados experimentais, com o objetivo de caracterizar fenómenos que envolvem a relação

entre variáveis, tinha sido desenvolvida antes. No seu artigo de revisão da metodologia, Mead e Pike (1975) apresentam exemplos em três áreas: curvas de crescimento, Análise Probit e Agronomia. Wishart (1938, 1939) trabalhou na aproximação empírica de polinómios ortogonais para traduzir a relação entre taxas de crescimento de animais e fatores nutricionais; a curva de Gompertz foi utilizada com o mesmo propósito num artigo de Winson (1932), e a curva logística foi utilizada para modelar curvas de crescimento em função do tempo (p.e. Reed e Berkson, 1929). A análise Probit, desenvolvida por Gaddum (1933) e Bliss (1935a, b), é um outro exemplo que cedo introduziu a procura de aproximações de modelos funcionais, para traduzir a relação entre a resposta e um conjunto de variáveis independentes. Na Agronomia, as curvas de Mitscherlich (1930) são relações assintóticas entre a produção agrícola e fatores para estimular a produção e foram usadas, nomeadamente, por Crowther e Yates (1941).

Como já referido, na maioria dos casos não se conhece a forma da função resposta. Embora haja problemas em que o que se conhece dos dados permite a utilização de um modelo teórico, regra geral, o modelo empírico descreve os dados com uma eficácia muito semelhante ao modelo teórico, tendo um número mais reduzido de parâmetros.

Box e Wilson trabalharam no pressuposto de que a resposta pode ser aproximada por um modelo polinomial. No entanto, estes não são os únicos modelos que dão resposta a todo e qualquer tipo de problema, ou a todo e qualquer objetivo de investigação. A escolha do modelo deve obedecer aos objetivos da investigação e, na maioria das vezes, estes objetivos são conflituosos, pelo que o modelo que responde melhor a um objetivo não é o que responde melhor a outro. O modelo que melhor se aproxima da verdadeira relação funcional entre as variáveis resposta e as variáveis independentes pode assumir diversas formas: polinomial, hiperbólico, polinomial inverso, exponencial, trigonométrico ou combinação linear de alguns destes modelos. As funções definidas por dois ou mais ramos lineares também são comuns em algumas áreas, como a biologia.

Embora na forma clássica de aplicação da MSR sejam usados os modelos lineares (polinómios de grau reduzido), esta também se aplica a modelos não-lineares e a modelos lineares generalizados. Estes últimos modelos surgiram numa abordagem mais recente à Metodologia de Superfície de Resposta para resolver o problema da não normalidade dos erros. A forma da distribuição dos dados tem um impacto significativo na estimação dos

parâmetros do modelo pelo que, se esta for conhecida, pode-se fazer uso dessa informação. McCullagh e Nelder (1983) propuseram esquemas para o tratamento de problemas subjacentes a dados cuja distribuição é da família das funções exponenciais: binomial, Poisson, binomial negativa ou beta-binomial, gama, normal - os Modelos Lineares Generalizados. Foram vários os trabalhos em que se estabeleceu a ligação entre a Metodologia de Superfície de Resposta e os Modelos Lineares Generalizados. A título de exemplo, Solana *et al.* (1986) usaram uma regressão binomial negativa numa MSR, para modelar um problema, e Tarsicio (2006) estabeleceu os princípios da Metodologia de Superfície de Resposta para modelos logísticos.

Nelder e Wedderburn (1972) introduziram os Modelos Lineares Generalizados como uma extensão dos modelos lineares. McCullagh e Nelder (1989) publicaram um livro de referência sobre o tema e, posteriormente, outros autores publicaram sobre o mesmo tema, na perspectiva das aplicações: Lindsey (1997), Gill (2000), McCulloch e Searle (2001), Dobson (2002) e Myers *et al.* (2002; 2012).

Os modelos de superfície de resposta podem variar quanto à natureza dos efeitos do modelo. Na metodologia clássica o modelo linear é de efeitos polinomiais fixos, sendo toda a fonte de erro incluída numa única componente de erro. Os modelos de efeitos mistos e de efeitos aleatórios, com ou sem efeitos de blocos, foram estudados na metodologia de superfície de resposta por autores como Myers *et al.* (1992) e Khuri (1992; 1996a; 2003; 2006).

A metodologia tem evoluído para outras aproximações, como as redes neuronais que se têm revelado uma ferramenta poderosa para o ajuste de modelos de superfície de resposta mais precisos que os modelos polinomiais usados na forma tradicional de aplicação da MSR.



## 1.2. SELEÇÃO DO MODELO

A Metodologia de Superfície de Resposta assenta no pressuposto de que há um modelo funcional que se ajusta ao conjunto de pontos experimentais ou simulados. Uma vez que se pretende ajustar um modelo empírico, é necessário selecionar um modelo a ajustar, de entre os muitos disponíveis, e que se aproxime do verdadeiro modelo. No entanto, há um erro inerente a esta seleção, seja porque é um modelo aproximado, seja porque há uma má escolha do modelo que se traduz numa falta de ajustamento que compromete significativamente os resultados da análise.

Chatfield (1995) faz uma revisão dos efeitos da incerteza na seleção do modelo e discute formas de os evitar ou minimizar.

Os testes à adequação do modelo e as metodologias de seleção mediante determinados critérios são diversos. Na literatura surgem muito trabalhos versando sobre estes dois aspetos. A título de exemplo, Box e Draper (1959), Cox e Coh (1989), Falsone e Impollonia (2004), Papila *et al.* (2004), Qu *et al.* (2004) Hamad (2006) e Goel *et al.* (2007) tratam de aspetos relacionados com a adequação e a qualidade do ajuste do modelo; Buckland *et al.* (1997), Zucchini (2000), Zao Yu (2007) e Pintar (2010) abordam critérios e técnicas para selecionar o modelo a ajustar aos dados.

## 1.3. ESTIMAÇÃO DOS PARÂMETROS DO MODELO

Os modelos – deterministas (saturados), estocásticos ou estatísticos (deterministas com uma componente probabilística) – são representações abstratas simplificadas da realidade e são usados com frequência na ciência e na tecnologia. Box disse a propósito que “*Todos os modelos são errados, mas alguns são úteis*” (Box, G.E.,1999b). De facto, o objetivo dos investigadores é escolher, para cada situação, o modelo que melhor se ajusta à realidade, ou seja, aquele cujas respostas mais se assemelham ao conjunto de respostas observadas ou simuladas, mas que seja o mais parcimonioso possível.

A especificação do modelo é um processo que tem como objetivo principal estabelecer quais as variáveis explicativas a incluir no modelo e quais as que se deve ignorar, postulando

uma relação probabilística e/ou matemática entre as variáveis explicativas e a(s) variável (eis) de saída, mediante um critério de sucesso. O sucesso do processo depende mais da arte do investigador que do seu conhecimento científico, uma vez que mesmo um pequeno conjunto de fatores permite um grande número de especificações. No entanto, geralmente, o investigador tem uma justificação teórica e um conjunto de convenções baseadas no que se conhece do fenómeno para especificar o modelo que vai utilizar.

Os problemas de estimação dos parâmetros do modelo funcional dependem do tipo de modelo que se pretende estimar: modelos lineares com termos de erros independentes e aditivos, todos os modelos lineares ou não lineares com termos de erros independentes mas não necessariamente aditivos, modelos de curvas para sequências de observações para a mesma unidade experimental, para a qual os termos de erro podem não ser independentes.

Mead e Pike (1975) referem diversos autores que, numa época próxima do início do desenvolvimento da MSR, descrevem métodos de ajuste de modelos lineares com termos de erro independentes e aditivos: Método dos Mínimos Quadrados ou Método da Máxima Verosimilhança, no pressuposto de normalidade dos erros. Kempthorne (1952), Scheffé (1959), Plackett (1960), Graybill (1961), Draper e Smith (1966), são alguns desses autores. Box e Draper (1987), Khuri e Cornell (1996), Myers, Montgomery e Cook (2009) são ainda referências incontornáveis nesta área.

Em épocas mais próximas do início do desenvolvimento da MSR, o ajustamento de modelos não lineares foi objeto de muita discussão. Cornell e Speckman (1967) discutiram e compararam nove métodos de ajustamento de modelos não lineares – modelos exponenciais unidimensionais, que foram surgindo na literatura estatística; os modelos logísticos foram extensamente discutidos e Finney (1971) fez uma abordagem da análise Probit. Stevens (1951) desenvolveu métodos de estimação dos parâmetros de Máxima Verosimilhança, e de aproximação da matriz de variância-covariância das estimativas, por processos iterativos baseados na série de Taylor, métodos que convergem bem com estimativas iniciais razoáveis, mesmo com fraca qualidade dos dados. Foram desenvolvidas técnicas para melhorar as propriedades de convergência destes métodos, que foram publicadas por Hartley (1961), Marquardt (1963) e Hartley e Booker (1965) e Smith e Shanno (1971), entre outros. Muitas destas técnicas deixaram de ter relevância prática com o desenvolvimento dos computadores e dos métodos numéricos de otimização, rapidamente

implementados. Powell (1965), Nelder e Mead (1965) e Box, Davies e Swann (1969) descreveram métodos eficientes de estimação de parâmetros de modelos não lineares pelo método da Máxima Verossimilhança. Os modelos lineares multivariados, bem como a respetiva análise, foram desenvolvidos e analisados por Rao (1965, 1966, 1967). O mesmo autor apresentou uma formulação geral destes modelos no seu livro “*Linear Statistic Inference and its Applications*” (1973), e Grizzle e Allen (1969) fizeram uma abordagem mais prática dos mesmos.

Anderson–Cook e Prewitt (2005) exploram algumas condições para a estimação de modelos de superfície de resposta usando métodos não paramétricos, que permitem aumentar a flexibilidade das superfícies obtidas.

Bashiria e Moslemia (2011) apresentam um método de estimação do modelo de superfície de resposta que é robusto à presença de *outliers* ou de padrões nos resíduos.

#### **1.4. METODOLOGIA DE SUPERFÍCIE DE RESPOSTA E SIMULAÇÃO - METAMODELOS**

O desenvolvimento da tecnologia computacional levou a Metodologia de Superfície de Resposta para outros patamares. Inicialmente, a sua aplicação situou-se em sistemas do mundo real, cuja complexidade, em muitos casos, tornava a avaliação analítica e a otimização de resposta quase impraticáveis. O desenvolvimento computacional a nível de *hardware* e de *software* veio não só tornar possíveis a análise e a otimização destes sistemas reais, como permitir a implementação da simulação de sistemas, com benefício claro para os custos e para a amplitude da pesquisa. Foram propostos modelos de resposta mais flexíveis, novos métodos de construção da superfície de resposta e aproximações alternativas das suas estimativas; foram concebidos novos métodos de amostragem e outras extensões da metodologia para quantificar a incerteza na resposta ou o desempenho de características baseadas na resposta.

Os modelos computacionais são especialmente importantes quando o processo experimental real é muito dispendioso, seja em termos de tempo ou de custos, ou quando é impossível de implementar. A simulação em áreas como a modelação do clima, a ecologia

vegetal, a fusão nuclear, a aeronáutica ou os circuitos integrados é de extrema importância, embora venha sendo feita na maioria das áreas industriais e científicas.

É de notar, no entanto, que os modelos de simulação são por vezes tão complexos que também eles implicam custos computacionais que são em muitos casos inabarcáveis. Assim, em muitos problemas de Simulação-Otimização, para reduzir custos computacionais, torna-se necessário aproximar (substituir) o modelo de simulação por um modelo mais simples que estabeleça uma relação funcional entre os valores de entrada e de saída, que está implícita no modelo de simulação. Esta aproximação é designada por metamodelo (Kleijnen 1975; 2008).

As famílias de superfície de resposta usadas nas diferentes aproximações da Metodologia de Superfície de Resposta vão hoje muito para além da família de funções polinomiais, características da forma tradicional de aplicação da metodologia. Para além dos modelos não polinomiais referidos anteriormente, é possível encontrar na literatura mais recente adaptações da MSR em que são usados modelos de elementos finitos, modelos de Processo Gaussiano ou Kriging, introduzidos por Sacks *et al.* (1989), modelos Spline - *Multivariate adaptive regression splines* (MARS), introduzidos por Friedman (1991), funções de domínios de frequência (transformadas de Fourier ou transformadas de *Wavelets*), redes neuronais artificiais, em particular as funções de base radial e mais geralmente modelos obtidos por Programação Genética. A literatura sobre a metamodelação é vasta, seja no que diz respeito ao estudo e comparação dos diferentes modelos e à sua aplicação, seja no que diz respeito às adaptações metodológicas à Metodologia de Superfície de Resposta tradicional, seja na comparação de metamodelos e nas aplicações. Citam-se alguns autores como Schruben e Cogliano (1987), Barton (1992;1998; 2009), Donohue *et al.* (1993a; 1993b; 1995), Hood e Welch (1993), Kilmer *et al.* (1994), Kleijnen (1998), Simpson *et al.* (1998), Santos e Nova (1999), Alvarez (2000), Jin *et al.* (2000), Kleijnen e Sargent (2000), Neddermeijer *et al.* (2000), Irizarry *et al.* (2001), Jones (2001), Simpson *et al.* (2001a; 2001b), Safizadeh (2002), Kleijnen e Beers (2004b), Hendrick e Dhaene (2005;2006), Qian *et al.* (2006), Rutherford *et al.* (2006), Cook e Skadron (2007), Wang e Shan (2007), Bucher e Most (2008), Kleijnen (2009), e Santos e Santos (2010).

Os métodos não paramétricos de regressão, como a *k-nearest-neighbor* ou a regressão Kernel (Altman, 1992; Takeda *et al.*, 2007; Sanchez *et al.*, 2008) surgem como alternativa à regressão paramétrica tradicional para estimar os parâmetros dos modelos.

Forrest e Keane (2009) oferecem uma revisão dos métodos de otimização baseados em diferentes metamodelos.

A seleção do modelo pode ter um impacto substancial nos resultados de uma análise. Nesta, deve-se ter em conta diversos fatores: a capacidade de obter uma superfície que respeite o requisito de suavidade ou lisura exigido na aplicação a que se destina, a variabilidade que se percebe na medição das respostas ou os objetivos da análise. Os custos computacionais e a precisão do modelo também devem ser tidos em consideração.

Os objetivos da utilização dos metamodelos são diversos, não sendo por isso possível escolher o metamodelo que seja o mais adequado para todo o tipo de problema. A sua utilização permite ao investigador trabalhar com um conjunto de funções matemáticas e de técnicas de análise de simulações, sem a execução de programas de computador complexos, para resolver problemas que vão desde a simplificação do modelo, a otimização global ou local, a interpretação do modelo, a generalização para outros modelos de sistemas similares, a eficiente análise de sensibilidade do modelo, e a utilização de modelos substitutos de funções matemáticas para responder a perguntas sobre diferentes variáveis dentro de um estudo de simulação.

Na sequência da análise apresentada, para além do estudo dos modelos MSR, perspectivamos ser de importância crucial a exploração dos planeamentos de superfície de resposta no âmbito da otimização da resposta do sistema.

## **CAPÍTULO 2**

# **PLANEAMENTOS DE SUPERFÍCIE DE RESPOSTA**



## 2. PLANEAMENTOS DE SUPERFÍCIE DE RESPOSTA

Para estimar os parâmetros de um modelo de superfície de resposta é necessário obter um conjunto de  $n$  pontos experimentais nos quais a resposta  $y$  é observada ou simulada. Este conjunto de pontos é designado por planeamento de superfície de resposta.

O planeamento experimental desempenha, na Metodologia de Superfície de Resposta (MSR), um papel fundamental na investigação de qualquer relação funcional que represente a resposta do sistema. É possível encontrar vasta literatura que explora este tema. Davies (1954), Cochran e Cox (1957), Cox (1958), Roy *et al.* (1970), Myers (1971), Federov (1972), Khuri e Cornell (1996), Box e Draper (1975;1987) são alguns exemplos de uma fase mais clássica do desenvolvimento da MSR. Ryan (2007) e Myers *et al.* (2009) são duas referências importantes, mais recentes. O desenvolvimento computacional abriu dois novos campos no planeamento experimental, os planeamentos gerados por computador e os planeamentos para a experimentação computacional. O planeamento experimental na metamodelação apresenta particularidades que levaram os investigadores a procurar planeamentos que respondam de forma mais adequada a estas especificidades. Autores como McKay *et al.* (1979), Fang (1980), Shewry e Wynn (1987), Sacks *et al.* (1989), Johnson *et al.* (1990), Donohue *et al.* (1993a;1993b), Donohue (1994), Koehler e Owen (1996), Batmaz e Tunali (2002), Chen *et al.* (2003), Wang e Fang (2003), Kleijnen (2005), Bates *et al.* (2006), Bursztyn e Steinberg (2006), Steinberg e Lin (2006), Bingham *et al.* (2009), Pang *et al.* (2009), Qian *et al.* (2009), Lin *et al.* (2010), Sun *et al.* (2010), Ai, He Liu (2012) e Yin e Liu (2012) debruçaram-se sobre os planeamentos para experimentação computacional. Steinberg e Hunter (1984), Welch (1984), Hardin e Sloane (1991), Montgomery (1992), Kennard e Stone (1996), são exemplos de autores que se debruçam sobre os planeamentos gerados em computador. Steinberg e Hunter apresentam uma revisão de literatura e uma extensa lista de referências neste e noutros aspetos que são referidos de seguida.

A escolha apropriada de um planeamento é muito importante na investigação de superfície de resposta, uma vez que a precisão de uma predição, medida pela dimensão da variância de predição, depende da matriz do planeamento. Snee (1985), Box e Draper (1975, 1987) e Andersen e Whitcomb (2005) começaram por propor listas de propriedades desejáveis num planeamento de superfície de resposta. Box e Draper (1975) sugerem um



conjunto de catorze propriedades desejáveis num planeamento de superfície de resposta: 1) gerar uma distribuição satisfatória do comportamento da variável resposta ao longo da região de interesse; 2) assegurar que a resposta ajustada,  $\hat{y}$ , está tão próxima quanto possível da verdadeira resposta; 3) ter uma boa capacidade para detetar falta de ajustamento; 4) permitir transformações para a estimação; 5) permitir experiências em blocos; 6) permitir a extensão a ordens crescentes, para ser construído sequencialmente; 7) proporcionar uma estimativa interna do erro; 8) ser insensível às observações extremas e à violação dos pressupostos usuais da normalidade; 9) proporcionar um número mínimo de pontos experimentais; 10) proporcionar um padrão de dados simples que permita uma interpretação visual; 11) assegurar simplicidade nos cálculos; 12) reagir bem na presença de erros na seleção dos níveis das variáveis preditoras; 13) não exigir um largo número de níveis das variáveis preditoras; 14) permitir avaliar o pressuposto da homogeneidade da variância do erro. É de notar que é praticamente impossível que um plano experimental verifique todas as características enumeradas. No entanto, dependendo dos objetivos da situação experimental, há propriedades que são fundamentais e então essas devem ser acauteladas. Algumas destas propriedades podem ser ignoradas nos planeamentos para a experimentação computacional, especialmente no caso da simulação determinista (Anderson e Whitcomb, 2005). Santner *et al.* (2003) propõe uma lista bem mais curta de propriedades para estes casos: i) proporcionar informação sobre todas as porções da região experimental e ii) permitir o ajustamento de vários modelos.

Selecionar o planeamento adequado é fundamental para que a experimentação seja eficaz. O desejo de obter tanta informação quanto possível sobre as relações do par fator/resposta deve ser equilibrado, o mais possível, com os custos e a eficiência da experimentação. Estão disponíveis diversas ferramentas para selecionar e avaliar planeamentos que asseguram a maior adequação possível à investigação pretendida.

## **2.1.CRITÉRIOS PARA A SELEÇÃO DE UM PLANEAMENTO DE SUPERFÍCIE DE RESPOSTA**

O objetivo inicial dos planeamentos de superfície de resposta prendeu-se com a obtenção da resposta ótima na superfície de resposta. Os planeamentos fatoriais foram os primeiros a ser usados com este objetivo. Com o aumento do interesse dos investigadores pela descrição da forma da superfície de resposta e com o desenvolvimento computacional surgiram trabalhos onde se discutem diferentes critérios para escolher a matriz do planeamento e que dependem do objetivo principal do planeamento. Box e Draper (1959) agruparam-nos de acordo com esse objetivo: explorar a superfície de resposta, estimar os parâmetros do modelo ou discriminar os modelos de superfície de resposta.

Na escolha de um planeamento há algumas propriedades que são desejáveis, qualquer que seja o objetivo da experimentação (real ou simulada): rotatividade, ortogonalidade, variância e viés mínimos (robustez), propriedades que permitem uma estimação eficiente dos parâmetros do modelo, conferindo-lhe uma boa capacidade preditiva.

### **2.1.1. ROBUSTEZ**

A noção de robustez foi introduzida por Box e Draper (1959;1963). Um planeamento é robusto se algumas das características enumeradas anteriormente: 1), 3), 8) e 14) não sofrerem um impacto significativo quando os pressupostos do modelo e da distribuição dos erros não são verificados.

Os autores apresentaram argumentos convincentes para que, não só não se deva ignorar o enviesamento devido ao erro de especificação do modelo, mas se deva considerar este aspeto na escolha do planeamento, mesmo que se suspeite que esse erro é pequeno. Contrariamente a investigadores anteriores que apresentam como principal preocupação a minimização da variância do erro, estes consideram que pode ser preferível ignorar a variação na amostragem, a ignorar o viés no modelo. A filosofia fundamental destes autores assenta na consideração de que o valor esperado do quadrado médio do erro, normalizado

com respeito ao número de observações e à variância, e integrado ao longo de toda uma região R,

$$J = \frac{NK}{\sigma^2} \int_R E[\hat{y}(x) - g(x)]^2 dx \quad (1)$$

(R- região de interesse, K – inverso do volume de R, N – número total de observações,  $\sigma^2$  – variância constante do erro,  $\hat{y}(x)$  modelo polinomial ajustado e  $g(x)$  – modelo verdadeiro), se divide na soma da variância do erro e do quadrado do viés do erro, calculados, em média, ao longo de toda a região R. Uma estratégia robusta de escolha de planeamento é aquela em que o viés está próximo do mínimo, uma vez que o mínimo de  $J$  não se pode obter. Draper e Lawrence (1965) e Draper e Guttman (1986, 1992) desenvolveram trabalhos na mesma temática. Draper e Lawrence desenvolveram planeamentos que são robustos ao erro de especificação do modelo em regiões cuboidais, completando o trabalho de Box e Draper que o fizeram em regiões esféricas. Allen *et al.* (2003) apresentam um estudo de caso em que este critério é aplicado para minimizar o erro de predição de um metamodelo para a fundição de alumínio.

Karson *et al.* (1969) propuseram uma modificação às propostas de Box e Draper na escolha do planeamento para minimizar o viés - não ignorar a variância, uma vez que concluíram que os planeamentos ótimos obtidos segundo as propostas de Box-Draper, no caso dos polinómios de primeiro e segundo grau, são muito próximos dos que se obtêm considerando as duas fontes de erro. Estes investigadores alegaram que, se se aceitar a pouca importância dada à variância, não se justifica a utilização do método dos mínimos quadrados para estimar os parâmetros do modelo. Assim, propuseram que o método de estimação dos parâmetros fosse no sentido de minimizar  $J$ , considerando as duas componentes: variância e viés do erro. A ideia é obter um estimador que minimize o viés devido à omissão de termos de ordem superior na equação estimada e minimizar depois a variância, visando alcançar o viés mínimo. Assim, é possível construir planeamentos em que  $J$  é mínimo. Karson (1970) propôs a introdução de um critério que proporciona proteção em modelos de grau superior a dois. Kupper e Meydrecht (1973; 1974) adotaram um método para minimizar  $J$  sem uma aproximação sequencial como a proposta por Karson *et al.* Draper e Herzberg (1971) desenvolveram uma técnica que permite estudar a natureza das possíveis fontes de enviesamento.

Montepiedra e Fedorov (1997) desenvolveram um método para obter planeamentos que proporcionam equilíbrio entre o viés e a variância. DuMouchel e Jones (1994) desenvolveram uma aproximação *Bayesiana* para obter planeamentos menos sensíveis à especificação do modelo.

Allen e Yu (2002) usam o critério do viés mínimo para planeamentos de simulação. Donohue *et al.* (1995) estudam planeamentos de simulação considerando um critério que contempla as duas fontes de erro, viés e variância.

Como já foi referido, a robustez dos planeamentos MSR diz respeito também à robustez à presença de *outliers* nos dados, aos erros nos níveis dos fatores e à extrapolação sob condições de erro na especificação do modelo. A robustez aos *outliers* foi estudada na MSR por Box e Draper (1975). Estes autores lembram que um planeamento experimental é concebido para vários objetivos e que é necessário ter presente que o que se procura são planeamentos de compromisso (*Compromise Design*), uma vez que é pouco plausível obter planeamentos que sejam ótimos para todos os objetivos. Vários autores partilham a mesma opinião como, por exemplo, Kiefer (1975) e Atkinson (1982).

Herzberg e Andrews (1976) ocuparam-se de planeamentos ótimos sob condições que não são ótimas, nomeadamente com dados em falta e na presença de *outliers*. Draper e Herzberg (1979b) publicaram um artigo em que se ocuparam simultaneamente do erro de especificação do modelo e da presença de *outliers*. Siddiqi (2010) propõe-se gerar planeamentos Draper e Lin (1990) que são robustos à presença de um *outlier* e compara-os com outros planeamentos através de diversos critérios de otimalidade. Bhar e Gupta (2001) também propõem um critério de robustez à presença de *outliers*.

Draper e Beggs (1971) e Vuchlov e Boyadjieva (1983) ocuparam-se de famílias de planeamentos robustos na presença de erros nos níveis dos fatores. Box (1963), apesar de não apresentar qualquer critério para planeamentos robustos nestas condições, fez uma análise dos danos quando ocorrem erros nas variáveis preditoras.

Draper e Herzberg (1973; 1979a) dedicaram-se aos planeamentos que são robustos quanto aos erros de extrapolação, em modelos de primeira e de segunda ordem. Assumem que a capacidade de extrapolar a partir de um modelo é influenciada pela presença de termos de ordem mais elevada no modelo real, em relação ao modelo ajustado. Dette e Wong (1996) mostram que a eficiência de um planeamento ótimo para extrapolação a partir de um

polinómio de grau  $m$  é a mesma quando o verdadeiro modelo é um polinómio de grau  $k$  ou de grau  $m - k$ , com  $k = 1, 2, \dots, m-1$ .

Akhtar e Prescott (1986) usaram o planeamento composto central para ilustrar a seleção de planeamentos robustos a dados em falta. Lal *et al.* (2001) investigam a robustez de planeamentos desenhados para estimar modelos lineares gerais.

Na modelação não linear e, em particular, nos Modelos Lineares Generalizados, a robustez à escolha dos parâmetros iniciais é um aspeto importante a ter em conta na escolha do planeamento. Os planeamentos *bayesianos* e os planeamentos sequenciais desempenham um papel fundamental nesta área.

### 2.1.2. ROTATIVIDADE

Box e Hunter (1957), no seu artigo, deram ênfase especial à variância de predição,  $\frac{\text{var}(\hat{y}(x))}{\sigma^2}$ , para a comparação de planeamentos de superfície de resposta. Exploraram a distribuição da variância dos valores preditos pela região de interesse e consideraram uma propriedade natural: a rotatividade. Um planeamento diz-se rotativo se a variância dos valores preditos se mantém constante em pontos que são equidistantes do centro do planeamento. Os planeamentos rotativos para a exploração da superfície de resposta foram introduzidos neste artigo.

Khuri (1988) introduziu uma medida quantitativa da rotatividade de um planeamento, em percentagem, em função dos momentos do planeamento. O valor 100% corresponde a um planeamento rotativo. Esta medida tem as vantagens de permitir: a) comparar planeamentos com base na rotatividade, b) avaliar a extensão do desvio da rotatividade quando esta é sacrificada para satisfazer outra propriedade desejada e c) aumentar a rotatividade através de um adequado aumento de um planeamento não rotativo. Draper e Guttman (1988) introduziram uma outra medida de rotatividade, que fornece informação sobre a forma total da distribuição da variância para planeamentos de segunda ordem simétricos. Box e Hunter (1957) introduziram ainda a propriedade de precisão uniforme num planeamento rotativo: a variância do valor predito é a mesma no centro do planeamento e na

hiperesfera de raio 1. Esta propriedade ajuda a produzir alguma estabilidade na variância de predição na vizinhança do centro do planeamento.

Draper e diversos coautores debruçaram-se sobre os planeamentos rotativos, nomeadamente os planeamentos rotativos de terceira ordem. Outros autores citados na bibliografia estudaram a construção de planeamentos rotativos e medidas de rotatividade.

Uma vantagem dos planeamentos rotativos resulta de a variância de predição se manter constante em qualquer direção, na superfície de uma hiperesfera, o que permite comparar valores preditos na hiperesfera. Estes planeamentos são especialmente importantes quando se deseja a otimização da resposta nas superfícies de hiperesferas concêntricas, como acontece com a aplicação da análise *ridge*.

A ênfase muitas vezes não está no valor absoluto da resposta mas na diferença da resposta em dois pontos experimentais e, mais especificamente, na taxa de variação da resposta, ou seja, na estimação das primeiras derivadas em relação a cada uma das variáveis independentes. Diversos autores estudaram medidas de rotatividade e planeamentos rotativos com este fim (*slope-rotatable designs*), seja na construção seja na obtenção de medidas de rotatividade destes planeamentos, tais como Hader e Park (1978), Park (2006), Park e diversos coautores.

### 2.1.3. ORTOGONALIDADE

Um planeamento diz-se ortogonal se  $X^T X$  é uma matriz diagonal, sendo X a matriz do modelo. Neste caso, os coeficientes estimados são não correlacionados, sendo possível estimar cada coeficiente independentemente dos outros. Se os erros verificarem os pressupostos usuais, planeamentos com esta propriedade permitem que se teste facilmente a significância dos parâmetros desconhecidos do modelo.

A análise de planeamentos experimentais é simplificada quando estes são ortogonais ou quase ortogonais, pelo que esta é uma propriedade desejável num planeamento.

Um planeamento diz-se em blocos ortogonais se os efeitos lineares, quadráticos ou os produtos cruzados são estimados independentemente do efeito dos blocos. Uma vantagem dos planeamentos em blocos ortogonais, em comparação com os planeamentos em blocos

não ortogonais, é os primeiros originarem valores pequenos para as variâncias da resposta estimada e dos parâmetros estimados. Outra vantagem reside no facto de um planeamento rotativo conduzido em blocos ortogonais ainda ser rotativo.

Box e Hunter (1957, 1961a, b) desenvolveram condições gerais que originam blocos ortogonais em planeamentos de superfície de resposta de segunda ordem. É possível encontrar diversos exemplos de aplicação a problemas reais em que o planeamento em blocos ortogonais é parte integrante do planeamento: Myers (1976), Box e Draper (1987) e Cornell e Khuri (1987).

Na experimentação computacional, um grande número de variáveis de entrada pode levar à existência de correlação significativa entre pares de variáveis, o que pode complicar a análise posterior de dados e dificultar a identificação dos fatores mais importantes para o estudo de simulação. Por este facto, a ortogonalidade dos planeamentos é uma característica importante a ter em conta na definição do planeamento. Citam-se alguns autores que se debruçaram sobre a construção de planeamentos ortogonais para experimentação computacional: Butler (2001), Cioppa e Lucas (2007), Joseph e Hung (2008) e Bingham *et al.* (2009).

## **2.2.OBJETIVO DO PLANEAMENTO**

Para além das três características analisadas, a escolha do planeamento é condicionada pelo objetivo a que se destina. Prossegue-se este trabalho analisando alguns desses objetivos.

### **2.2.1. PLANEAMENTOS PARA EXPLORAR A SUPERFÍCIE DE RESPOSTA**

Quando se assume que existe uma relação funcional entre as variáveis independentes e a variável resposta, que sendo desconhecida tem que ser estimada, o objetivo do planeamento é o de explorar a superfície de resposta procurando o modelo a estimar que melhor se adequa aos dados experimentais e que melhor poderá caracterizar a verdadeira resposta.

Neste processo, Box e Wilson (1951) identificam duas fontes de erro: o erro experimental na estimação do modelo e o viés resultante da discrepância entre o modelo estimado, escolhido pelo investigador, e o modelo real. Assim, na seleção do planeamento devem ser considerados a variância do erro e o viés. Box e Hunter (1957) e Box e Draper (1959; 1963; 1974) salientam a necessidade de ter critérios precisos de avaliação dos planeamentos e apontam conjuntos de características, sendo o mais amplo proposto por Box e Draper (1974) e já anteriormente referido.

Karson *et al.* (1969), Karson (1970), Kupper e Meydrech (1973; 1974) são alguns autores que se debruçaram sobre o critério do viés mínimo na construção e seleção de planeamentos.

Na fase inicial do desenvolvimento da Metodologia de Superfície de Resposta, os modelos privilegiados eram os modelos polinomiais de ordem reduzida. O advento da tecnologia computacional permitiu a diversificação de modelos passíveis de caracterizar a superfície de resposta e alargou o leque de escolhas. No entanto, muitas vezes a complexidade dos modelos e o custo computacional inerente exigem que se procure um modelo aproximado, a ajustar aos dados, e o consequente planeamento experimental. Simpson *et al.* (1997), Montepiedra e Federov (1997), Allen e Yu (2002), Allen *et al.* (2003), Wang (2003) e Lin *et al.* (2010) são alguns dos autores que se debruçaram sobre planeamentos experimentais para explorar a superfície de resposta simulada computacionalmente.

Donohue *et al.* (1992; 1995) consideram, num ambiente de simulação, a seleção de planeamentos para estimar o metamodelo de segunda ordem, e avaliam a qualidade do ajuste, com base no critério de Box e Draper (1959) do quadrado médio do erro da resposta predita.

### **2.2.2. PLANEAMENTOS PARA ESTIMAR OS PARÂMETROS DO MODELO**

Na forma tradicional de implementação da MSR, a experimentação processa-se de forma sequencial e, consequentemente, os planeamentos tradicionais de superfície de resposta são conduzidos sequencialmente: numa primeira fase aplica-se um planeamento de triagem (*Screening Design* – planeamento de resolução III) com um número pequeno de dados, que pode ser um planeamento fatorial, um planeamento fatorial fracionário a dois níveis com



pontos centrais, um planeamento Plackett – Burman com pontos centrais ou ainda um planeamento *simplex* regular sugerido por Box (1951). Ajustar um modelo linear de primeira ordem permite identificar os fatores importantes, que são posteriormente investigados recorrendo a uma superfície de resposta obtida ajustando um modelo de primeira ordem mais refinado. Se este modelo providenciar um bom ajustamento pode ser utilizado para os objetivos da investigação.

É a utilização do método *Steepest Ascent* que permite progredir na região experimental de interesse em direção à solução ótima. Este método pode ser usado várias vezes para melhorar as condições pretendidas ou pode-se proceder a transformações nos dados que permitam a sua representação por um modelo de primeira ordem. Quando tal não é possível há que considerar o ajustamento a um modelo de segunda ordem, que pode também ele exigir transformação nas variáveis, se não se revelar adequado. Um modelo de ordem superior deve ser o último recurso quando nenhuma estratégia das anteriormente referidas é eficaz.

Este processo sequencial pode falhar na primeira etapa se houver interação significativa dos fatores, dificultando por isso a identificação dos fatores principais. Se houver suspeita de que esta situação se verifica deve ser conduzido um planeamento de resolução IV. Também pode não ser prático conduzir sequencialmente um planeamento e neste caso, Bursztyn e Steinberg (2001) e Cheng e Wu (2001), entre outros, sugerem que a triagem dos fatores, o ajustamento de superfície de resposta e a otimização sejam feitos com uma única experiência, devendo o planeamento ter um número de pontos que permita estimar todos os parâmetros do modelo e obter uma estimativa da variância do erro. No entanto, pode ser difícil, neste caso, encontrar a solução ótima se o planeamento não cobrir a região experimental.

Os planeamentos de superfície de resposta definidos para a estimação dos parâmetros do modelo dependem naturalmente da forma do modelo a ajustar. Biswas e Chaudhuri (2002) estudaram planeamentos para modelos lineares. Chaudhuri e Mykland (1995) consideram planeamentos adaptativos para modelos não lineares que otimizam a informação de Fisher associada e apresentam um extenso conjunto de referências no tema.

Dependendo da ordem do modelo a ajustar tem-se planeamentos de primeira ordem, de segunda ordem, e assim sucessivamente ou ainda modelos não lineares, modelos lineares generalizados: binários, de Poisson, ou outros.

### 2.2.2.1. MODELOS DE PRIMEIRA ORDEM

Os planeamentos de primeira ordem, adequados para estimar os parâmetros de um modelo linear de primeira ordem que, segundo Box e Wilson (1951), devem ser ortogonais, distribuem-se entre os planeamentos fatoriais e fatoriais fracionários com possíveis pontos centrais - Plackett e Burman (1946) e Box e Hunter (1961a; 1961b) e os planeamentos *Simplex* – Spendley *et al.* (1962).

Hussey *et al.* (1987) exploram os planeamentos de superfície de resposta para modelos de primeira ordem num ambiente de simulação. Donohuen *et al.* (1993b) analisam planeamentos de simulação que proporcionem proteção contra a possível falha na especificação do modelo de primeira ordem, para além da atenção dada à variância do erro, com o objetivo de ajudar os investigadores a fazerem uma boa escolha do planeamento de simulação.

### 2.2.2.2. MODELOS DE SEGUNDA ORDEM

Os planeamentos de segunda ordem foram introduzidos por Box e Wilson (1951) e foram discutidos e investigados inicialmente por Box e Hunter (1957), Box e Draper (1959; 1963), Bose e Carter (1959), Bose e Draper (1959), De Baum (1959), Dykstra (1959; 1960), Hartley (1959), Box e Behnken (1960a; 1960b), Draper (1960a), Das e Narasimham (1962) e Das (1963). Nguyen e Borkowski (2008) apresentam um leque significativo de planeamentos de segunda ordem que têm um conjunto interessante de propriedades desejadas.

Os planeamentos de segunda ordem mais importantes e mais frequentes são os Planeamentos Compostos, sendo a classe dos Planeamentos Compostos Centrais (CCD) a mais representativa. A génese destes planeamentos pode ser encontrada em Box e Wilson (1951), a motivação para a sua invenção pode ser encontrada em Box (1999a) e o relato da controvérsia que envolveu a passagem dos planeamentos fatoriais e fatoriais fracionários para estes planeamentos pode ser encontrada em Bisgaard (1997).

Estes planeamentos são constituídos por  $2^k$  pontos fatoriais,  $2k$  pontos axiais com parâmetro  $\alpha$  (distância do ponto axial ao centro do planeamento) e  $n_0$  pontos centrais. A importância destes planeamentos deve-se às suas propriedades de ortogonalidade e de rotatividade e à sua flexibilidade e utilidade como planeamento adequado para experiências sequenciais. Os pontos fatoriais e os pontos centrais utilizam-se numa fase preliminar para ajustar um modelo de primeira ordem e avaliar a importância do erro quadrático puro, respetivamente. Os pontos axiais são utilizados para, numa segunda fase, estimar os coeficientes dos termos quadráticos. Encontram-se textos de referência com uma abordagem completa destes planeamentos, por exemplo, em Myers (1976), Box e Draper (1987) e Cornell e Khuri (1987).

A flexibilidade destes planeamentos reside muito na possibilidade de escolha de  $\alpha$  e de  $n_0$ , com respeito a vários critérios que se pretenda usar na definição dos planeamentos. Myers *et al.* (1989) apresentam alguns critérios de escolha destes parâmetros.

É possível encontrar muitas variações destes planeamentos, resultantes da escolha dos pontos axiais, nomeadamente os planeamentos em que os pontos axiais são substituídos por centros das faces de uma região cuboidal – planeamentos CCF (*Face Center Cube design*), ou em que os pontos axiais estão nos eixos, numa região esférica mas dentro da esfera – CCI (*Inscribed Central Composite design*).

Mateus *et al.* (2008) estudam a viabilidade do planeamento composto central na obtenção do ótimo na superfície de resposta.

Hartley (1959) deu um contributo importante para os planeamentos de segunda ordem ao introduzir os planeamentos *Small Composite*, que constituem uma classe económica de planeamentos. Hartley defendeu que se pode usar um planeamento de resolução III para a componente fatorial do planeamento CCD conjuntamente com outros métodos propostos por Gosh e Al-Sbah (1996) e Draper e Lin (1990), além de outros. Além de serem económicos, estes planeamentos reduzem a correlação entre os efeitos quadráticos estimados à medida que é reduzido o número de pontos fatoriais. Westlake (1965), usando frações irregulares de um planeamento  $2^k$  e Draper (1985), usando colunas dos planeamentos Plackett-Burman, desenvolveram esforços no mesmo sentido. Draper e Lin (1990) ampliaram estes planeamentos encontrando planeamentos para um maior número de fatores e desenvolveram

planeamentos que Draper (1985) supunha não existirem. Os planeamentos construídos não são rotativos, além de termos da mesma ordem não serem estimados com a mesma precisão.

Para além dos planeamentos CCD, há outros planeamentos de segunda ordem cuja referência se impõe: Box e Behnken (1960a) propuseram os planeamentos Box-Behnken rotativos e que consistem num subconjunto de combinações fatoriais de um planeamento fatorial  $3^k$  – Myers (1976), Box e Draper (1987), e Khuri e Cornell (1996) são referências mais atuais para a construção destes planeamentos. A sua utilização é mais usual na indústria, uma vez que são económicos e requerem apenas três níveis de cada fator. Zhang *et al.* (2011) propõem planeamentos ortogonais Box-Behnken mas com um menor número de pontos experimentais que os tradicionais e que permitem o ajustamento de modelos de segunda ordem com uma eficiência razoavelmente elevada. Edwards e Mee (2010) propõem planeamentos Box-Behnken fracionários para implementar a MSR numa única fase, isto é, usam um único planeamento para a triagem dos fatores principais e o ajustamento do modelo.

Segue-se a referência a outros exemplos de planeamentos de segunda ordem: os planeamentos Hoke (1974), baseados em frações irregulares de um planeamento fatorial  $3^k$  e que constituem uma classe económica de planeamentos; os planeamentos híbridos, desenvolvidos por Roquemore (1976) e que são, como os de Hoke, planeamentos saturados (o número de parâmetros a estimar é igual ao número de pontos experimentais disponíveis) ou quase saturados, e que têm muitas semelhanças com um planeamento CCD; Notz (1982) sugeriu um método para construir planeamentos que são muito eficientes em termos de variância generalizada, que são saturados e são construídos a partir de um planeamento  $3^k$  *lattice*. Box e Draper (1974) também propuseram planeamentos saturados e eficientes, de acordo com o mesmo critério de eficiência em termos de variância generalizada – D-Eficiência. Mitchell e Bayne (1978), Welch (1982) e outros desenvolveram trabalhos na mesma linha. Note-se que os planeamentos saturados têm um problema de cobertura da região de interesse.

Pode-se referir ainda os planeamentos Uniform Shell e Koshal. Os primeiros foram desenvolvidos por Dorhlert (1970) e Dohlert e Klee (1972) e são planeamentos para  $k$  fatores que se distribuem uniformemente sobre uma esfera de dimensão  $k$ . Há registo de muitas aplicações destes planeamentos, como por exemplo Dumenil *et al.* (1988), Hu e Massart

(1989), Araujo *et al.* (2012), Araujo e Janagap (2012). Os segundos, desenvolvidos por Koshal (1933), são muito simples e requerem um número muito reduzido de pontos experimentais para estimar os efeitos (são planeamentos saturados). Myers *et al.* (2009) apresentam o desenvolvimento teórico destes planeamentos.

Ryan (2007) apresenta uma discussão sobre diversos planeamentos de superfície de resposta em blocos: CCD, Box-Behnken e outros.

Johnson e Montgomery (2009) exploram a escolha de planeamentos de segunda ordem adequados a modelos binomiais e de Poisson.

Montgomery e Evans (1975) usam os planeamentos de segunda ordem para experimentação computacional num simulador digital de uma rede de ruas.

Donohue *et al.* (1992; 1995) exploram a seleção de planeamentos para ajustar metamodelos de segunda ordem para a resposta e para os gradientes da resposta.

Batmaz e Tunali (2002) analisam e comparam um conjunto de planeamentos de segunda ordem para estimar o metamodelo quadrático, tendo em conta propriedades como eficiência, ortogonalidade, rotatividade, robustez, viés e variância de predição.

### **2.2.2.3. MODELOS DE TERCEIRA ORDEM**

Os planeamentos de terceira ordem, discutidos em diversos artigos: Gardiner *et al.* (1956) e Gardiner *et al.* (1959), Draper (1960b; 1960c; 1961; 1962) e Herzberg (1964), Huda (1983), Draper e Pukelsheim (1994), Mukerjee e Huda (1985), Draper *et al.* (1996), Huda e Al-Shiha (1998), Huda *et al.* (2007), Yang (2008), são aplicados quando um modelo de segunda ordem se revela inadequado. Mas como já foi referido, a utilização de um modelo de terceira ordem só deve ser usado quando transformações simples não permitem o ajustamento a um modelo de segunda ordem, uma vez que o número de parâmetros é muito elevado no modelo de terceiro grau.

#### 2.2.2.4. MODELOS DE SIMULAÇÃO

A simulação está amplamente disseminada pelos mais variados campos da investigação científica ou tecnológica mas os elevados custos computacionais conduziram os investigadores à procura de técnicas estatísticas que incluem a estimação de modelos e o planeamento experimental.

A literatura produzida nesta área é muito vasta. Para além dos exemplos já citados, segue-se a referência a alguns trabalhos.

Simpson *et al.* (2001) apresentam um estudo comparativo usando cinco tipos de planeamento experimental e quatro tipos de metamodelos, em termos da sua capacidade de gerar aproximações precisas para duas aplicações típicas da engenharia: uma da engenharia de estruturas e outra para incremento das características de manipulação de um veículo.

Chen *et al.* (2003) apresentam uma revisão de métodos estatísticos adequados à experimentação computacional, com ênfase na seleção do planeamento experimental e no ajuste do modelo.

Kleijnen *et al.* (2005) refletem sobre um conjunto de questões típicas dos problemas de simulação e que devem ser tidos em conta na seleção de planeamentos adequados à sua implementação.

Johnson *et al.* (2008) comparam planeamentos para experiências simuladas computacionalmente com base na sua variância de predição, usando gráficos de Frações do Espaço de Planeamento.

Chen *et al.* (1999), Romero *et al.* (2000), Kleijnen e Beers (2004), Busby *et al.* (2007), Santos (2008), Balestrassi *et al.* (2009), Yin e Liu (2012) constituem algumas de entre as muitas referências que versam sobre os mais variados assuntos relacionados com o planeamento de experiências computacionais e metamodelação.

### 2.2.2.5. PLANEAMENTOS ÓTIMOS/ PLANEAMENTOS PARA ESTIMAÇÃO DE PARÂMETROS ROBUSTOS

Na década de setenta e princípio da década de oitenta, o desenvolvimento do planeamento experimental fez-se em torno dos critérios de otimalidade: Otimização e Eficiência dos planeamentos. A teoria dos planeamentos ótimos foi impulsionada por trabalhos de vários investigadores como Elfving (1952, 1954, 1959), Chernoff (1953), Kiefer (1958; 1959; 1960; 1961; 1962a; 1962b), Kiefer e Wolfowitz (1959; 1960) e Karlin e Studden (1966), podendo remontar a um artigo de Smith (1918), e a trabalhos de Wald (1943) e Mood (1946). A característica principal da teoria dos planeamentos ótimos é a minimização da variância dos parâmetros estimados ou da resposta estimada. O critério D-Ótimo, introduzido por Wald (1943), enfatiza a qualidade das estimativas dos parâmetros. Sob este critério, o planeamento selecionado é o que minimiza a variância generalizada dos parâmetros do modelo, maximizando o determinante da matriz de informação  $X^T X$ , em que  $X$  é a matriz do planeamento. Este critério depende da pré-especificação do modelo e tem como objetivo a comparação de planeamentos.

A D-eficiência de um planeamento  $\xi^*$  é medida pela potência

$$\left( \frac{|X^T X|_{\xi^*}}{\max_{\xi} |X^T X|} \right)^{\frac{1}{p}} \quad (2)$$

sendo  $p$  o número de parâmetros do modelo.

No critério A-Ótimo, formalizado algebricamente por Yang (2008), minimiza-se o traço da matriz  $(X^T X)^{-1}$ , o que é equivalente a minimizar a soma das variâncias da estimativas dos coeficientes do modelo. A A-eficiência de um planeamento  $\xi^*$  é medida por

$$\frac{\text{tr}(X^T X)_{\xi^*}^{-1}}{\text{tr}((X^T X)^{-1}_{\xi^*})} \quad (3)$$

No critério G-Ótimo, introduzido por Smith (1918), minimiza-se a variância máxima normalizada da resposta predita,

$$\frac{N \text{Var}[\hat{y}(x)]}{\sigma^2} = N f^T(x) (X^T X)^{-1} f(x) \quad (4)$$

sendo  $f(x)$  o vetor função das potências e produtos cruzados das variáveis controladas  $x_1, x_2, \dots, x_n$ , até um grau  $d \geq 1$ , em todo  $x$  da região de interesse  $R$ .

A G-eficiência de um planeamento  $\xi^*$  é medida por

$$\frac{p}{\underset{x \in R}{\text{Máx}} \left[ \frac{NVar(\hat{y}(x))}{\sigma^2} \right]} \quad (5)$$

No critério I-Ótimo, introduzido por Fedorov (1972), minimiza-se a variância média integrada da resposta predita em toda a região de interesse

$$\frac{1}{\int_R dx} \int_R \frac{NVar[\hat{y}(x)]}{\sigma^2} dx \quad (6)$$

A I-eficiência de um planeamento  $\xi^*$  é medida por

$$\frac{\underset{\xi}{\text{Min}} \left[ \frac{NVar(\hat{y}(x))}{\sigma^2} \right]}{\left[ \frac{NVar(\hat{y}(x))}{\sigma^2} \right]_{\xi^*}} \quad (7)$$

sendo  $\xi$  um planeamento qualquer.

Pelo critério E-ótimo, introduzido por Ehrenfeld (1955), a seleção do planeamento é feita pela minimização do máximo valor próprio  $\lambda$  da matriz  $(X^T X)^{-1}$ . A E-eficiência de um planeamento  $\xi^*$  é medida por

$$\frac{\lambda_{\min}(X^T X)_{\xi^*}^{-1}}{\lambda_{\min}(X^T X)_{\xi_E}^{-1}} \quad (8)$$

Até esta época, os critérios para a construção de planeamentos de superfície de resposta assentavam na minimização do viés do erro de especificação do modelo, aspeto que nos planeamentos ótimos tem pouca importância. No entanto, a minimização do viés do erro é um aspeto importante da superfície de resposta e por isso a aplicação dos planeamentos ótimos à MSR deve ser feita com cautela.

Na superfície de resposta, o critério D-Ótimo tem outra formulação: DN-Ótimo. Este planeamento consiste em  $N$  réplicas, com  $N$  fixo, e o determinante da matriz da informação,  $X^T X$ , para o modelo ajustado, é máximo. Com os critérios de otimalidade e porque dependem de um único valor, foi possível desenvolver algoritmos para gerar planeamentos



com recurso ao computador. Há vários algoritmos para construir estes planeamentos. Um exemplo é o que se designa por DETMAX, de Mitchell (1974), que foi melhorado por Galil e Kiefer (1980) e que consiste em adicionar (apagar) pontos ao planeamento que aumentam (diminuem) o determinante de  $X^T X$ . Outro exemplo é o algoritmo de Fedorov (1972). Este algoritmo gera N pontos experimentais de forma que o determinante de  $X^T X$  não decresce. É possível encontrar uma revisão de algoritmos para construir planeamentos DN-Ótimos em Cook e Nachtsheim (1980) e Johnson e Nachtsheim (1983).

Na literatura encontra-se uma grande diversidade de abordagens destes planeamentos, no que diz respeito a comparação com outros planeamentos, a aplicações ou ainda a técnicas para obtenção dos mesmos.

Seguem-se alguns exemplos.

Unal *et al.* (1998) aplicam a MSR ao estudo da otimização da configuração de um foguete movido por um veículo de lançamento para comparar três planeamentos: CCD, *Bayesiano* e D-Ótimo.

Kitsos e Kolovos (2013) apresentam uma compilação de aplicações de planeamentos D-Ótimos em Cinética.

Lucas (1974; 1976; 1977) usou os critérios de D-eficiência e G-eficiência para avaliar o desempenho de alguns planeamentos de superfície de resposta tradicionais.

Wang *et al.* (2006a; 2006b) e Russell *et al.* (2008) constroem planeamentos D-Ótimos para modelos de Poisson, e Antille e Weinberg (2000) estudam a eficiência de planeamentos D-Ótimos para polinómios com grau conhecido ou não.

Detle *et al.* (2004) resolvem problemas de planeamentos E- e c-Ótimos (minimiza-se a variância do estimador BLUE de uma combinação linear dos parâmetros do modelo pré-determinada) para modelos não lineares, em particular para modelos racionais, logísticos, exponenciais. Dette e Kiss (2012) consideram problemas de planeamentos localmente ótimos para funções racionais.

Chipman e Welch (1996) desenvolvem, para os Modelos Lineares Generalizados, um critério de D-Optimalidade análogo ao usado para os modelos de regressão linear e proporcionam exemplos em que comparam e contrastam planeamentos D-Ótimos para Modelos Lineares Generalizados e para modelos de regressão linear.

Das e Lin (2011) constroem planeamentos de primeira ordem D-Ótimos para séries temporais com uma estrutura de correlação bem conhecida, sendo que estas não respeitam os pressupostos da MSR convencional.

Os planeamentos D-Ótimos foram sujeitos a críticas por se basearem num conjunto de pressupostos que podem ser pouco realistas. Mas, a preocupação com o viés que pode estar presente no modelo ajustado na Metodologia de Superfície de Resposta, foi igualmente alvo de crítica em certos aspetos. Por exemplo, Kiefer (1975) considera que o critério da minimização da variância dos valores preditos é comprometido por causa da preocupação com o viés. No entanto, Box, principal defensor do critério do viés, e Kiefer concordam que a seleção de um planeamento experimental deve ser orientada por mais que um critério.

Myers (1999) é de opinião que até certa altura os investigadores depositaram muita confiança nos planeamentos ótimos e deram-lhe muita ênfase em detrimento da robustez, tendo com isso comprometido a criação de ferramentas mais flexíveis para a aplicação na MSR.

Heredia-Langner *et al.* (2003) e Park Y. J. *et al.* (2005) contribuíram para a discussão propondo a utilização de algoritmos genéticos em alternativa aos algoritmos usuais para construir planeamentos D-Ótimos. Os primeiros compararam os planeamentos assim obtidos com os que se obtêm usando técnicas de troca de pontos ou troca de coordenadas. Haines (1987) usa o algoritmo de emparelhamento (*annealing algorithm*) para construir planeamentos D-, I- e G-Ótimos para modelos de regressão linear.

Nos anos oitenta, com Taguchi, surgiu a discussão sobre os planeamentos para parâmetros robustos numa perspetiva diferente da abordada atrás. A metodologia Taguchi, motivada essencialmente pelo interesse na melhoria de produtos e processos e não necessariamente na sua otimização, tem por pressuposto que no desenvolvimento de produtos devem ser considerados dois conjuntos de fatores: fatores de controlo – variáveis que são controladas na experiência e fatores de “ruído” – variáveis que podem ser controladas na experiência mas não no processo. Neste âmbito, o experimentador procura conjuntos de fatores de controlo que são insensíveis à variabilidade introduzida na resposta pelas variáveis “ruído”.

Esta metodologia resultou num conjunto de discussões levadas a cabo por alguns autores como Easterling (1985), Pignatiello e Ramberg (1985), Box (1985; 1988), Box *et al.* (1988),

Nair e Pregibon (1988), Welch *et al.* (1990), Myers *et al.* (1992), Nair (1992), Miller e Wu (1996), entre outros.

Na linha da metodologia Taguchi para a construção de planeamentos para parâmetros robustos, foram introduzidas, nos anos noventa, duas aproximações de superfície de resposta: uma em que são ajustados dois modelos: um para a média e outro para a variância do processo – otimização de resposta dual (Myers e Carter, 1973) e outro com um único modelo ajustado para os dois propósitos e um único planeamento.

Vining e Myers (1990) foram os primeiros a defender e mostrar, usando a aproximação de resposta dual, que o objetivo preconizado pela metodologia Taguchi, de manter um valor fixo de resposta média enquanto a variância é minimizada, pode ser atingido pela superfície de resposta, ou seja, a Metodologia de Superfície de Resposta também serve o objetivo da metodologia Taguchi.

Del Castillo e Montgomery (1993) resolveram o mesmo problema que Vining e Myers usando um procedimento não linear e substituindo o valor fixo da resposta média por intervalos de variação. Lin e Tu (1995) propuseram uma metodologia baseada no critério do quadrado médio do erro e com o mesmo exemplo de Vining e Myers mostraram que é possível reduzir a variância introduzindo um pouco de viés no erro. Uma crítica à utilização deste critério é que nenhuma limitação é considerada na distância da resposta média à resposta objetivo. Este problema foi resolvido por Copeland e Nelson (1996) que minimizaram a variância mantendo a distância entre a média e o objetivo de resposta menor que um valor fixo. Del Castillo *et al.* (1997), Kim e Lin (1998), Fan (2000), Kim e Cho (2002), Tang e Xu (2002) e Koksoy e Doganaksoy (2003), Ding e Lin (2004), Miro-Quesada e Del Castillo (2004), Jeong *et al.* (2005), Lam e Tang (2005), entre outros, foram proporcionando vários desenvolvimentos no âmbito da resposta dual. Myers *et al.* (1992) propuseram uma aproximação para a estimação robusta de parâmetros de modelos lineares de efeitos mistos (o vetor dos coeficientes de regressão das variáveis ruído e os efeitos de interação destas e das variáveis controladas foram tomadas como variáveis aleatórias). Myers *et al.* (2005) propuseram uma aproximação de resposta dual quando se usam planeamentos de parâmetros robustos nos Modelos Lineares Generalizados.

Welch *et al.* (1990) propuseram uma matriz combinada, em substituição da matriz cruzada da metodologia Taguchi, que constitui um planeamento experimental único para as

variáveis controle e para as variáveis ruído. Esta matriz, que se revelou substancialmente mais econômica que a matriz cruzada de Taguchi uma vez que requer menos réplicas e, simultaneamente, permite ao investigador estimar possíveis interações importantes, foi usada por Myers *et al.* (1992) para ajustar um modelo contendo variáveis dos dois tipos. Estes autores mostraram que, embora apenas um modelo seja ajustado às variáveis dos dois tipos, continuam a definir-se duas superfícies de resposta: uma para a média e uma para a variância. Draper e John (1988), Welch *et al.* (1990), Montgomery (1990), Shoemaker *et al.* (1991), Atkinson e Donev (1992) (propuseram um algoritmo para construir planeamentos próximo do D-Ótimo envolvendo variáveis das duas naturezas), Lucas (1994), Chen *et al.* (1996), Borkowski e Lucas (1997), Borror e Montgomery (2000), Shaibu *et al.* (2009), Kunert *et al.* (2007), Myers *et al.* (2009), constituem referências importantes nas matrizes combinadas e nas suas aplicações.

Aggarwal e Bansal (1998), Wu e Ding (1998) e Aggarwal *et al.* (2000) consideraram planeamentos robustos para os parâmetros envolvendo fatores qualitativos e quantitativos. Brenneman e Myers (2003) consideraram o modelo simples com variáveis controladas e de ruído para modelo de resposta, considerando as variáveis de ruído de natureza categórica. Robinson *et al.* (2006) também discutiram os planeamentos robustos com variáveis ruído de natureza categórica.

Dellino *et al.* (2010) usaram Hipercubos Latinos e adaptaram a sistemas simulados a metodologia de otimização de Montgomery e Myers (1995) que combina a filosofia de Taguchi com a MSR.

#### **2.2.2.6. PLANEAMENTOS PARA MODELOS LINEARES GENERALIZADOS (MLG)**

Os Modelos Lineares Generalizados (MLG), introduzidos por Nelder e Wedderburn (1972) e discutidos por McCullagh e Nelder (1989) e por Myers *et al.* (2002), correspondem a uma estratégia de modelação unificadora que permite obter estimativas de máxima verosimilhança para situações em que os modelos pertencem à família dos modelos exponenciais. São usados para ajustar modelos a dados discretos e contínuos e não estão sujeitos aos pressupostos de normalidade e homocedasticidade dos erros, como os modelos de regressão linear usuais.

O critério para um bom planeamento experimental para o ajuste a Modelos Lineares Generalizados é uma variância dos valores preditos ou um quadrado médio do erro de predição baixos. Este critério sofre de um problema de dependência pois os valores a minimizar – variância de predição ou quadrado médio dos erros de predição – dependem dos parâmetros do modelo, que são desconhecidos. Khuri *et al.* (2006) apresentam um levantamento de diversas abordagens para a resolução deste problema, para além de apresentarem diversos critérios para a seleção de planeamentos para os MLG.

Para se poder construir um planeamento para estes modelos é necessário assumir valores iniciais para os parâmetros, com base em algum conhecimento *a priori* sobre os mesmos. A adequação do planeamento depende da proximidade dos valores escolhidos aos verdadeiros valores dos parâmetros. Planeamentos construídos com base nesta escolha e sob um determinado critério de otimização são chamados planeamentos localmente ótimos. Algumas referências nesta área são, para além dos atrás referidos, Abdelbasit e Plackett (1983), Minkin (1987), Khan e Yazdi (1988), Wu (1988), Chaloner e Larntz (1989), Ford *et al.* (1989), Sitter (1992), Mukhopadhyay e Haines (1995), Sitter e Wu (1993), Mathew e Sinha (2001).

Ford *et al.* (1992), Sitter e Wu (1993), Kalish (1990) e Kalish e Rosenberger (1978) desenvolveram planeamentos localmente ótimos para regressão logística com uma variável independente. Heise e Myers (1996) estudaram planeamentos ótimos e planeamentos robustos para regressão logística bivariada, Yang e Stufken (2009) fizeram-no para modelos não lineares com dois parâmetros e Zocchi e Atkinson (1999) para modelos logísticos multinomiais.

A aproximação por planeamentos sequenciais é usada na construção de planeamentos para Modelos Lineares Generalizados. Wu (1985), Sitter e Forbes (1997) e Sitter e Wu (1999), entre outros, construíram planeamentos sequenciais para estes modelos.

As referências apresentadas apoiam a seleção e construção dos planeamentos essencialmente em critérios alfabéticos de otimalidade. Na aproximação *Bayesiana* para os MLG, a seleção de planeamentos assenta em critérios de otimização equivalentes aos critérios alfabéticos de otimização D, G, A, E e F (o planeamento F-ótimo minimiza a largura de um intervalo de confiança para o quociente de duas médias – intervalo de Fieller (Finney, 1971)) e no pressuposto de que os parâmetros desconhecidos têm uma distribuição definida

*a priori*. Vários autores debruçaram-se sobre esta aproximação e construíram planeamentos para famílias de modelos exponenciais: Zack (1977) (critério *Bayesiano* D-Ótimo), Chaloner (1988), Chaloner e Larntz (1989, 1992), Chaloner e Verdinelli (1995). Dette e Sperlich (1994), Mukhopadhyay e Haines (1995) e Dette e Neugebauer (1997). Atkinson *et al.* (1993) desenvolveram planeamentos *Bayesianos* D-Ótimos e DS-Ótimos (ótimos para um subconjunto) para modelos parcelares.

Merlé e Mentré (1995) comparam planeamentos para modelos não lineares com a distribuição de parâmetros conhecida *a priori*, usando três critérios: o determinante da matriz de informação *Bayesiana*, o determinante da matriz de covariância preposterior e a informação esperada numa experiência. Robinson e Khuri (2003) desenvolveram uma aproximação gráfica de quantis de dispersão numa situação de regressão logística. O critério de comparação de planeamentos para modelos MLG para pequenas amostras, usado por estes autores, é o quadrado médio do erro de predição, uma vez que, neste caso, os parâmetros estimados sofrem de algum viés. Estes autores, mais tarde, aplicaram este critério para comparar planeamentos para modelos log-lineares representando dados com distribuição de Poisson. Mais recentemente, Mukhopadhyay (2006), na sua tese de doutoramento, propôs uma solução para o problema da dependência de um planeamento para um MLG dos parâmetros desconhecidos do modelo ajustado, recorrendo a uma técnica gráfica (*Quantile Dispersion Graphs*) que também é usada para comparar e avaliar planeamentos para MLG uni e multivariados. Mukhopadhyay e Khuri (2008) usaram esta técnica para comparar planeamentos para MLG multivariados. Ozol-Godfrey *et al.* (2008) adaptaram representações de Frações do Espaço do Planeamento para avaliar planeamentos para MLG.

Na comparação de planeamentos para os MLG, a robustez a estimativas pobres dos parâmetros iniciais para os MLG é importante. Sitter (1992), usando procedimento MINMAX para dados binomiais, mostrou que um planeamento localmente ótimo para dados binomiais é menos robusto a parâmetros iniciais pobres que os planeamentos que construiu com base em critérios D-Ótimos e F-Ótimos. King e Wong (2000) ampliaram o trabalho de Sitter.

Citam-se alguns trabalhos mais recentes desenvolvidos na área dos planeamentos para MLG. Woods *et al.* (2006) propõem um método para obter planeamentos exatos recorrendo

a um critério que permite a incerteza na função de ligação, no preditor linear ou nos parâmetros do modelo, conjuntamente com a definição do planeamento experimental. Avaliam e comparam estes planeamentos, por simulação da distribuição de ganhos de eficiência, com planeamentos localmente ótimos, ao longo de um espaço de modelos possíveis. Dror e Steinberg (2006) sugerem uma heurística simples que permite encontrar planeamentos para MLG que são robustos à escolha dos parâmetros por parte do experimentador, incluindo incerteza nos valores dos coeficientes, na equação do preditor linear ou na função de ligação. Dror e Steinberg (2008) desenvolvem um procedimento para implementar planeamentos sequenciais eficientes para os MLG, considerando que um planeamento eficiente requer conhecimento dos parâmetros, e portanto é útil utilizar todos os dados atuais para escolher os próximos pontos experimentais. Russel *et al.* (2008) obtêm uma solução analítica para um planeamento D-ótimo para um modelo de regressão de Poisson com um modelo de ligação log-linear, um preditor linear aditivo e um número qualquer de variáveis independentes. Estabelecem a D-otimalidade local de uma classe de planeamentos com a utilização de uma forma canónica do problema e de um teorema de equivalência geral. Nandy *et al.* (2010) exploram planeamentos D-, A-, e E-ótimos num modelo de regressão logística binário de dois parâmetros, após introduzir um classificador qualitativo com níveis independentes. Yang *et al.* (2011) estudam planeamentos experimentais ótimos para modelos multifatores *logit* e *probit* e proporcionam fórmulas explícitas para uma vasta gama destes planeamentos. McGree e Eccleston (2012) apresentam um resultado analítico para a obtenção de planeamentos robustos através de uma distribuição *a priori* sobre o espaço de parâmetros, o que dispensa métodos computacionalmente dispendiosos tipicamente associados com planeamentos robustos. Waite *et al.* (2012) desenvolvem e comparam planeamentos ótimos para os modelos lineares generalizados mistos.

#### **2.2.2.7. MODELOS NÃO LINEARES**

Até ao momento não foram feitas referências explícitas aos planeamentos para a estimação de parâmetros de modelos não lineares, cuja aplicação é muito comum na área da

biologia e das ciências químicas. Note-se que os MLG correspondem a uma abordagem linear de modelos não lineares.

Os modelos não lineares são função de um vetor  $X$  de variáveis da experiência, do vetor de erros aleatórios e de um vetor variável  $\theta$ , de parâmetros desconhecidos. O critério principal de otimização nestes modelos é o critério D-Ótimo, que Chernoff (1953) designou por critério localmente D-Ótimo e que envolve a maximização da matriz de informação, que é equivalente à minimização da variância generalizada. Este critério foi formalizado por Box e Lucas (1959), no que foi o avanço mais significativo no planeamento para modelos não lineares, sob o pressuposto da distribuição normal dos parâmetros e do conhecimento *a priori* da matriz de variância-covariância de  $\theta$ . A sua aplicação é feita numa forma linearizada do modelo não linear: se  $f(x, \theta)$  é aproximadamente linear em  $\theta$ , numa vizinhança de  $\theta_0$ , então um planeamento D-Ótimo é escolhido de forma a maximizar o determinante  $|F^T(D, \theta_0)F(D, \theta_0)|$ , sendo  $F$  a matriz  $N \times p$ , cujas colunas são as derivadas parciais de  $f$  em ordem às  $p$  componentes de  $\theta$ , para  $\theta = \theta_0$  e para as  $N$  observações  $X_i$  de  $X$ . Estes autores discutiram especificamente a estimação de um certo conjunto de modelos não lineares por aplicação deste método. No entanto, a utilização da variância generalizada tem limitações no que respeita a permitir avaliar a importância de determinados parâmetros em relação a outros e de os estimar com grande precisão.

Atkinson (1965) e Box, M.J. (1971) consideraram uma forma reduzida de variância generalizada para estimar subconjuntos de parâmetros de um modelo não linear. M. J. Box também adaptou o argumento para modelos não lineares em situações de multirresposta e de matrizes de variância-covariância não constante.

M. J. Box em 1968 (a, b) e em artigos subsequentes fez uma revisão dos avanços na área do planeamento para modelos não lineares e tratou o uso do critério de Box-Lucas da minimização da variância generalizada dos parâmetros num modelo não linear, onde é assumido que é possível obter uma estimativa preliminar do vetor dos parâmetros, o que cria uma situação de dependência nos planeamentos. Silvey e Silvey (1980) discutiram este problema usando vários exemplos de modelos não lineares.

A aproximação proposta por M. J. Box é não sequencial, no sentido em que qualquer experiência é planeada por completo antes de qualquer avaliação de resultados. Entretanto,



este autor mostrou a existência de planeamentos ótimos com tantos pontos experimentais quantos os parâmetros a serem estimados.

Para atenuar o problema da dependência no planeamento para a estimação dos parâmetros do modelo não linear, Box e Hunter (1963) desenvolveram uma aproximação sequencial: em cada etapa da experiência a variância generalizada é reavaliada à luz da informação entretanto recolhida. Os melhores níveis experimentais em cada nova etapa são escolhidos para minimizar o determinante da matriz de dispersão da distribuição posterior, com respeito ao novo conjunto de níveis. Este método consiste portanto numa sequência em que alternam a fase de planeamento e a fase de estimação de parâmetros. Zaks (1977) propôs uma aproximação *Bayesiana* para resolver este mesmo problema, considerando a maximização do valor esperado do determinante referido atrás, com respeito a alguma distribuição *a priori* de  $\theta$ . Nesta aproximação aplica-se um procedimento sequencial semelhante ao proposto por Box e Hunter.

ElAbiad *et al.* (2008) propõem um procedimento sequencial com uma alteração relativamente ao tradicional: considerar as observações anteriores não só durante as fases de estimação dos parâmetros, mas também no critério utilizado durante as fases de conceção do planeamento.

Box e Draper (1965), M.J. Box e Draper (1972) e Draper e Hunter (1966, 1967a, b) propuseram critérios ligeiramente diferentes, mas relacionados, para situações de multirresposta.

Santos e Santos (2008) propõem um procedimento sequencial para construir planeamentos para simulação de metamodelos não lineares.

#### **2.2.2.8. MODELOS DE MULTIRRESPOSTA**

Na secção anterior fez-se referência aos planeamentos para modelos de multirresposta. Um planeamento para ajustar um modelo de multirresposta é uma coleção de pontos de um espaço Euclideano  $k$ -dimensional que especifica o planeamento experimental para as variáveis preditoras. Os critérios de escolha do planeamento de multirresposta, à semelhança dos planeamentos para os modelos em que há apenas uma resposta, passam por permitir

obter boas estimativas dos parâmetros do modelo, aumentar a potência do teste à bondade de ajustamento do modelo, aumentar a robustez dos testes com respeito à presença de *outliers* ou contra desvios particulares aos pressupostos do modelo e proporcionar previsões fiáveis a partir do modelo ajustado.

Embora Zellner (1962) e Box e Draper (1965) tivessem abordado o problema da estimação de parâmetros de modelos de resposta múltipla, foram Draper e Hunter quem publicaram o primeiro artigo sobre o planeamento de multirresposta em 1966, onde propuseram um critério para selecionar réplicas adicionais após um certo número de dados ter sido escolhido, usando uma aproximação *Bayesiana*. Ainda Draper e Hunter (1967a; 1967b) estenderam esta aproximação a situações em que o vetor dos parâmetros do modelo tem uma distribuição multinormal. Outra extensão ao critério inicial foi introduzida por M.J. Box e Draper (1972): o planeamento é dividido em blocos, cada um com uma estrutura diferente de variância-covariância, que pode ser desconhecida.

Os planeamentos adequados aos modelos de multirresposta podem ser os localmente D-Ótimos, os planeamentos para incrementar a potência do teste à bondade de ajustamento e os planeamentos rotativos de multirresposta. O critério mais comum é o D-Ótimo e foi proposto por Fedorov (1972), supondo a matriz de variância-covariância conhecida. A utilização de uma estimativa desta matriz em cada passo do processo sequencial foi proposta por Cooray-Wijesinha e Khuri (1987b), quando a matriz é desconhecida.

Cooray-Wijesinha e Khuri (1987a; 1991) propuseram outros critérios para a definição de um bom planeamento para estes modelos: o critério da potência e o da robustez, este último proposto também por Yue (2002).

O critério do quadrado médio do erro integrado,  $J$ , proposto por Box e Draper para problemas de uma resposta foi ampliado por Kim e Draper (1994) ao caso de duas respostas.

Krafft e Schaefer (1992), Bischoff (1993), Kurotschka e Schwabe (1996), Chang (1994; 1997), Imhof (2000), Chang *et al.* (2001), Chen e Asprey (2003), Noorossana *et al.* (2009), Liu *et al.* (2011), Su e Chen (2012) abordam diversas questões e introduzem novas aproximações, relacionadas com os planeamentos de multirresposta.

## 2.3. PLANEAMENTOS COM OUTROS OBJETIVOS

### 2.3.1. DISCRIMINAÇÃO ENTRE MODELOS. INCREMENTO DO PODER DOS TESTES À BONDADE DE AJUSTAMENTO.

Vários autores propuseram métodos para proceder à avaliação da adequação de um modelo funcional para ajustar à resposta. Hoel (1968) mostrou que é possível recorrer a uma aplicação sequencial de testes F ao grau do polinómio, quando o modelo considerado é polinomial.

Uma aproximação mais geral consiste na aplicação de uma sequência de técnicas para a construção do modelo proposto por Box e Hunter (1962). Esta aproximação apoia-se no princípio de que os parâmetros devem permanecer invariantes quando se usam diferentes níveis de fator em diferentes experiências. A avaliação deste facto é feita através da aplicação de uma análise estatística aos parâmetros do modelo ajustado e a não verificação deste critério dá indicação sobre a natureza da inadequação do modelo.

M. J. Box (1969), baseado no critério da discriminação entre modelos de Box e Hill (1967), propôs uma aproximação diferente à discriminação entre modelos. O critério de discriminação entre modelos é usado para comparar um determinado modelo com outros modelos ajustados como, por exemplo, modelos polinomiais. Se o modelo escolhido for o correto, então o critério de discriminação referido será sempre favorável a este modelo.

Hunter e Reiner (1965) propuseram um procedimento sequencial cuja ideia base consiste em escolher como próximo ponto experimental aquele que melhor discrimina entre dois modelos rivais - o que produz maior diferença entre as respostas estimadas, e indicam como avaliar o critério de discriminação apropriado baseado na maior diferença estimada na resposta. Também aventam a possibilidade de escolher vários pontos simultaneamente em cada etapa da experiência. Box e Hill (1967) apontaram uma falha a este procedimento, uma vez que não tem em conta a magnitude do erro da estimativa da diferença. Estes autores só consideram o critério da discriminação entre modelos quando se assume que a variação do erro das observações é conhecida. Usam o conceito de entropia (Shannon, 1948) e de Teoria da Informação (Kullback, 1959), em conjunto com experimentação sequencial e aproximação *Bayesiana*, para avaliarem a probabilidade de cada modelo. Esta aproximação

é generalizada por Hunter e Hill (1969) ao caso em que se desconhece a variância. Atkinson (1981) compara planeamentos para discriminar dois modelos de regressão linear, obtidos aplicando os dois critérios: de Box e Hill (1967) e de Hunter e Reiner (1965).

Hill *et al.* (1968) discutiram o problema conjunto da discriminação do modelo e da estimação dos parâmetros. Quando o investigador explora a discriminação entre modelos e só depois estima os parâmetros corre o risco de escolher o modelo errado e perder tempo a estimar parâmetros de um modelo incorreto. Para contornar este problema, os autores propõem um critério que utiliza simultaneamente o critério Box-Lucas para estimação dos parâmetros e o critério de discriminação entre modelos de Box-Hill, com pesos relativos, que podem variar à medida que a experiência vai sendo realizada. M. J. Box (1968b) mostrou que esta técnica pode ser aplicada em várias circunstâncias, nomeadamente quando a variância do erro não é constante ou quando o planeamento experimental é feito em blocos. Borth (1975) propôs a entropia total como medida das incertezas sobre o modelo que está correto e sobre o vetor de parâmetros do modelo. Aplicou este critério a planeamentos sequenciais para modelos de regressão. Srivastava (1975) propôs um critério designado por “poder de resolução” para medir a capacidade de um planeamento discriminar entre modelos e cujo objetivo é desenvolver uma forma ótima de procura do planeamento que tem a capacidade de estimar e discriminar um conjunto de candidatos a modelos.

Borowiak (1983) desenvolveu um procedimento sequencial que produz a probabilidade da seleção incorreta de modelos. Buzzi *et al.* (1983; 1984) propõem planeamentos sequenciais para discriminação de modelos de resposta única e de multiresposta.

Atkinson e Cox (1974), Atkinson e Federov (1975a; 1975b) Atkinson (2008; 2010), Dette e Titoff (2009), Braess e Dette (2011) e Dette *et al.* (2012) desenvolveram planeamentos para discriminação de modelos com base no critério T-Ótimo. Neste critério minimiza-se a distância ponderada entre o suposto verdadeiro modelo e o modelo ajustado:  $\min_{\vartheta_1 \in \Theta_1} (\sum_{i=1}^N w_i \|\eta(x_i, \beta) - \eta_1(x_i, \beta, \vartheta_1)\|^2)$  sendo  $\vartheta_1$  um vetor de parâmetros desconhecidos pertencentes a um conjunto compacto  $\Theta_1$  conhecido, e  $\|\cdot\|$  a norma Euclideana. O critério assenta no princípio de que o verdadeiro modelo é conhecido, bem como os seus parâmetros.

Meyer *et al.* (1996) e Bingham (2002) propõem critérios *Bayesianos* para escolherem planeamentos ótimos de discriminação do modelo.

Zen e Tsai (2002), Jones *et al.* (2007), Schwaab *et al.* (2006; 2008), Atkinson (2008), Wiens (2009), Alberton *et al.* (2010; 2011; 2012), Donckels *et al.* (2012) são algumas referências mais recentemente que desenvolveram trabalhos nos planeamentos para discriminação de modelos usando diversos critérios. Dariva *et al.* (1998), Lorenz *et al.* (2007), Myung *et al.* (2009), Skanda, Lebiez (2010; 2012) desenvolveram planeamentos para discriminar modelos, para aplicações em áreas concretas, como a termodinâmica, processos biológicos e processos químicos ou a psicologia.

Além da escolha do modelo que melhor se ajusta aos dados experimentais e da avaliação da adequação de um modelo concreto aos dados experimentais, é importante detetar falta de ajustamento do modelo numa etapa inicial do processo experimental.

Draper e Herzberg (1971) lançaram algumas ideias sobre a natureza das hipóteses que podem ser testadas com testes de falta de bondade no ajustamento do modelo, quando é possível obter réplicas de um ou mais pontos experimentais.

Thompson (1973) usou um critério para construir um planeamento da classe de planeamentos com viés médio mínimo que permite estimar um modelo polinomial de terceiro grau e testar a falta bondade no ajustamento do modelo.

O planeamento experimental deve ser selecionado de forma a maximizar o poder de um teste à bondade de ajustamento. Foram surgindo várias aproximações a este problema: Atkinson (1972) usou planeamentos D-Ótimos para a estimação precisa de parâmetros do verdadeiro modelo, que não estavam incluídos no modelo ajustado, mas estes planeamentos podem fornecer estimativas pobres dos parâmetros do modelo ajustado; Atkinson e Fedorov (1975a, 1975b) apontaram procedimentos suscetíveis de permitir testar a falta de ajustamento e Jones e Mitchel (1978) adotaram um procedimento MAXMIN para desenvolver um critério de planeamento que permita detetar a inadequação do modelo.

Box e Draper (1982) discutiram alguns planeamentos de primeira e de segunda ordem no que respeita à sua capacidade de detetar a necessidade de usar um modelo mais complexo do que o escolhido para ajustar aos dados, especificamente para os modelos polinomiais de primeiro e segundo grau.

Shelton *et al.* (1983) propuseram um método para selecionar pontos para um planeamento de forma a aumentar o poder do teste à bondade de ajustamento de um modelo.

Morris e Mitchel (1983) desenvolveram planeamentos para detetar a presença de interação de dois fatores entre vários fatores com dois níveis, quando é ajustado um modelo de primeira ordem.

Goos (2005) apresenta uma aproximação cujo objetivo é a redução de dependência da escolha do modelo e que incorpora no critério de seleção do planeamento o viés e a capacidade de testar a bondade de ajustamento do modelo.

Cooray-Wijesinha e Khuri (1987a) desenvolveram planeamentos de multirresposta para aumentar a potência do teste à bondade de ajustamento do modelo.

### **2.3.2. AUMENTO DE UM PLANEAMENTO**

A possibilidade de ampliar um planeamento é fundamental em MSR, uma vez que a metodologia pressupõe várias etapas de experimentação e de análise. Na maioria das situações reais de aplicação de MSR é necessário planejar sequencialmente uma experiência, para que diversos modelos possam ser ajustados e/ou para que se possa proceder ao ajustamento do modelo e à análise, movendo a experiência de uma região experimental para outra até que o objetivo seja atingido. Frequentemente é necessário proceder a repetições adicionais após uma experiência ter sido realizada, ou porque é necessário obter mais informação acerca da resposta em certa região experimental, se a que se recolheu não cobre adequadamente alguma parte da região experimental, ou porque a informação recolhida teve apenas como objetivo planejar a próxima etapa, entre outros motivos. Myers *et al.* (1989) dão exemplos de artigos de investigadores que abordam e descrevem diversas técnicas para proceder ao aumento de um planeamento de Superfície de Resposta, com diversos objetivos e com diversos critérios.

Citam-se a título de exemplo mais alguns autores cujos trabalhos versam sobre aumento de planeamentos com diversos fins, como por exemplo Johnson e Nachtsheim (1983), Nelson *et al.* (2000), Scibilia *et al.* (2002), Montgomery e Jennings (2006), Edwards e Mee (2010).

### 2.3.3. PLANEAMENTOS PARA ESTIMAR O GRADIENTE DA EQUAÇÃO DE SUPERFÍCIE DE RESPOSTA

Para muitas aplicações é mais importante a estimação dos gradientes da função resposta do que estimar a resposta média, pois é a partir das derivadas que se localizam os pontos estacionários numa análise de segunda ordem ou se utilizam as técnicas do gradiente no método *Steepest Ascent* ou análise *ridge*.

As propriedades dos planeamentos para a resposta média não se conservam nas derivadas estimadas. Atkinson (1970), observou que a diferença entre respostas pode interessar mais a um investigador do que a resposta média e que as estimativas destas diferenças podem ser usadas na estimação das inclinações locais das curvas. Estudou planeamentos para estimar os gradientes da função de superfície de resposta de primeira ordem num ponto específico ou numa região de interesse. Os planeamentos foram escolhidos para minimizar o quadrado médio do erro da derivada direcional esperada, calculada, em média, em todas as direções possíveis, quantidade que é dividida em duas parcelas: variância do erro e viés do erro, à semelhança do proposto por Box e Draper (1959,1963) para a resposta estimada. Ott e Mendenhall (1972) propuseram a estimação de gradientes de modelos lineares de segunda ordem e compararam os seus resultados com os de Atkinson (1970) e com os que foram obtidos usando o critério MINMAX de Kiefer e Wolfowitz (1959). Murty e Studden (1972) consideraram modelos de regressão polinomial, e para selecionar o planeamento, usaram o critério da variância mínima da derivada estimada num ponto fixo e calculada, em média, ao longo de um intervalo.

Outros autores desenvolveram os seus trabalhos em planeamentos para a diferença de duas respostas estimadas. Citam-se alguns: Herzberg (1967), Box e Draper (1980), Huda (1985; 1997; 2006), Mukerjee e Huda (1984; 2010), Dette *et al.* (2010).

Myers e Lahoda (1975) aplicaram o critério do quadrado médio do erro integrado para a falta de especificação do modelo, de Box e Draper, para estimar um conjunto de modelos paramétricos e, em particular, de gradientes.

Mukerjee e Huda (1985), Huda e Al-Shiha (1999; 2001) aplicaram os critérios alfabéticos de otimização a planeamentos para estimação dos gradientes da função de superfície de resposta em todos os pontos do espaço dos fatores, para modelos polinomiais

de segunda e terceira ordem, sobre uma região esférica. Huda e Shafiq (1992) e Huda e Al-Shiha (1998; 2000; 2001; 2003) fizeram-no para hipercubos.

Hader e Park (1978) ampliaram a noção de rotatividade de um planeamento, para abranger a derivada num ponto, no caso de um modelo de segunda ordem – um planeamento em que a variância das derivadas estimadas é constante para todas os pontos equidistantes do centro do planeamento.

Das (1997) introduziu o conceito de planeamentos rotativos robustos de segunda ordem. Park e Kwon (1998) introduziram o conceito de rotatividade dos planeamentos para os gradientes com variância direcional máxima igual, para modelos de superfície de resposta de segunda ordem. Das (2003) introduziu o conceito de planeamento rotativo e rotativo robusto de segunda ordem para o gradiente, com erros correlacionados e variância do gradiente estimado constante. Das e Park (2006) exploraram planeamentos rotativos robustos para estimar o gradiente de modelos de segundo grau, em todas as direções, com erros correlacionados. Das *et al.* (2010) exploram planeamentos robustos de segunda ordem rotativos, para o gradiente, com variância direcional máxima igual, para modelos de segundo grau com observações correlacionadas.

Park e Kim (1992) introduziram uma medida para aceder ao grau de rotatividade de um dado planeamento construído para estimar o gradiente de superfície de resposta. Jang e Park (1993) propuseram uma medida da rotatividade dos planeamentos para o gradiente, em todas as direções e usaram-na para construir Gráficos de Dispersão da Variância do gradiente que permitem avaliar a rotatividade do gradiente em todas as direções do planeamento de superfície de resposta e comparar esses planeamentos. Kim *et al.* (1996) propuseram um método para estimar a distribuição da variância média do gradiente numa hiperesfera representando graficamente os seus quantis, proporcionando assim maior informação que os gráficos propostos por Jang e Park, uma vez que estes apenas consideram os valores máximo e mínimo da variância média do gradiente.

Jang (2002) propuseram um método gráfico para avaliar a rotatividade do planeamento para estimar o gradiente na direção axial, para modelos de segunda ordem.

Das e Park (2009) desenvolveram uma medida da robustez de um planeamento rotativo para o gradiente de superfícies de resposta de segunda ordem, sob um padrão geral fixado para a estrutura de correlações das observações.



Dette *et al.* (2009; 2011) consideraram o problema da conceção de planeamentos ótimos para a estimação do gradiente da resposta esperada em modelos não lineares.

#### 2.4. COMPARAÇÃO DE PLANEAMENTOS

Na escolha de um planeamento de entre os potenciais candidatos deve-se ter em conta as características desejáveis mas também a consciência de que é necessário encontrar o equilíbrio entre o que é desejável e o que é possível. O investimento numa boa escolha pode evitar problemas cuja resolução, após a recolha de dados, pode ser impossível ou proibitiva dado os gastos que o aumento de um planeamento pode implicar.

Na avaliação e comparação de planeamentos, para além das características específicas dos diferentes planeamentos e o objetivo da experimentação, deve-se considerar os critérios de otimalidade na estimação de parâmetros e na capacidade preditiva do modelo.

A utilização de um único critério ou de um critério baseado num único valor pode não ser suficiente para assegurar uma boa escolha. Os critérios de otimalidade alfabética baseiam-se num único valor e não permitem avaliar a qualidade da predição ao longo de toda a região experimental. O recurso a ferramentas gráficas como Gráficos de Dispersão de Variância (Giovannitti-Jensen e Myers, 1989), representações das Frações do Espaço de Planeamento (Zahran *et al.*, 2003), Representação dos Quantis (Khuri *et al.*, 1996) ou Gráficos de Dispersão Quantílica (Khuri, 1997) permitem obter uma maior informação sobre o desempenho de um planeamento.

Anderson-Cook, Borror e Montgomery (2009), para além da discussão sobre critérios de otimalidade alfabética para comparar planeamentos, discutem os dois primeiros métodos gráficos de comparação e avaliação de planeamentos, incluindo casos especiais como planeamentos de parâmetros robustos, planeamentos *Split-Plot*, planeamentos para experiências de mistura e para Modelos Lineares Generalizados.

A comparação de planeamentos foi sempre uma preocupação dos investigadores. Citam-se seguidamente algumas contribuições.

Vining e Myers (1991) propõem uma aproximação gráfica para a avaliação de planeamentos de superfície de resposta em termos de quadrado médio do erro de predição

na superfície da esfera numa região de interesse. Anderson-Cook, Borror e Jones (2009), discutem a comparação de planeamentos especificamente quando há falta de ajustamento do modelo, através da representação gráfica do quadrado médio do erro esperado.

Lucas (1976), Hamilton e Watts (1985), Haines (1987), Hardin e Sloane (1993), Borkowsk e Valeroso (2001), Hamada *et al.* (2001), Meckesheimer *et al.* (2001), Zhou (2001), Batmaz e Tunali (2003), Borkowski (2003), Heredia-Langner *et al.* (2003; 2004) tratam da construção e comparação de planeamentos usando os critérios de otimalidade alfabética e estratégias computacionais diversificadas. Saliente-se a importância destes critérios para a modelação computacional.

Giovannitti-Jensen e Myers (1989) introduzem os Gráficos de Dispersão de Variância (*Variance Dispersion Graph – VDG*) para medir a capacidade de predição em locais da superfície de uma hiperesfera. Estes gráficos consistem na representação bidimensional do máximo, do mínimo e da média da variância de predição em esferas concêntricas escolhidas dentro da região de interesse, em função do seu raio.

Estes gráficos foram frequentemente usados para a comparação de planeamentos. Vining *et al.* (1993) usaram-nos para comparar planeamentos de mistura. Jang e Park (1993) usaram-nos para representar a variância de dispersão do gradiente e comparar planeamentos concorrentes. Liang *et al.* (2006) usaram a versão tridimensional destes gráficos para comparar planeamentos *Split-Plot*.

A representação da distribuição da variância de predição padronizada através dos seus quantis (*Quantile Plot - QP*) foi proposta por Khuri *et al.* (1996) e a representação do mínimo e máximo da distribuição (em termos de quantis) do estimador da componente de variância de predição na ANOVA sobre um subconjunto de parâmetros do espaço de planeamento produz os Gráficos de Dispersão dos Quantis (*Quantile Dispersion Graph – QDG*) foi proposta por Khuri (1997). Os gráficos QP foram usados para comparar planeamentos de superfície de resposta para modelos lineares e para modelos de mistura em regiões limitadas.

Khuri e Lee (1998) usaram a representação QP para o erro quadrático médio de predição para comparar planeamentos não lineares. Lee e Khuri (1999; 2000) usaram os QDG para comparar planeamentos para modelos aleatórios ou mistos. Saha e Khuri (2009) usaram este método para comparar planeamentos para modelos de superfície de resposta com efeito de blocos aleatórios. Robinson e Khuri (2003) e Mukhopadhyay e Khuri (2008) generalizaram

o método aos MLG, aplicando-o à comparação de planeamentos para modelos logísticos e a MLG multivariados, respetivamente.

Zahran *et al.* (2003) introduziram a representação gráfica de variância de predição em função de frações do espaço de planeamento (*Fraction Design Space – FDS*) que têm variância de predição inferior ou igual a um valor predefinido. Este método completa o anterior dando ao investigador maior informação sobre a distribuição da variância de predição e da capacidade preditiva do planeamento.

Goldfarb *et al.* (2004) aplicaram este método a planeamentos de mistura. Ozol-Godfrey *et al.* (2005) comparam planeamentos quanto à sua robustez usando um conjunto de potenciais modelos num espaço predefinido de modelos. Liang *et al.* (2006) usaram o método para comparar planeamentos *Split-Plot* e Ozol-Godfrey *et al.* (2008) adaptaram o método para comparar planeamentos para Modelos Lineares Generalizados.

Haines (2006) faz uma revisão de diversos métodos para avaliar o desempenho de um planeamentos e ilustra-os recorrendo a um planeamento composto não *standard*.

Alam (2004) compara planeamentos experimentais para a simulação de metamodelos de redes neuronais.

Uma vez analisados os planeamentos de superfície de resposta, está-se em condições de avançar para a descrição da metodologia. No próximo capítulo é feita uma revisão da metodologia de superfície de resposta clássica e do método de otimização *Steepest Ascent*, utilizado tradicionalmente nesta abordagem à metodologia. Faz-se uma incursão nos algoritmos genéticos, método de otimização que pode ser utilizado em alternativa ao *Steepest Ascent*, nomeadamente na otimização de problemas de multirresposta.

## **CAPÍTULO 3**

# **METODOLOGIA E MÉTODOS DE OTIMIZAÇÃO**



### 3. METODOLOGIA E MÉTODOS DE OTIMIZAÇÃO

A Metodologia de Superfície de Resposta consiste num processo iterativo, aplicado de forma faseada, que permite ao investigador adquirir conhecimento sobre o sistema em investigação (Box e Draper, 2007). Numa primeira fase conjectura-se sobre a forma do modelo empírico a utilizar para aproximar o verdadeiro modelo, que, regra geral, é parcial ou totalmente desconhecido. Além de conjecturar sobre o modelo a ajustar numa região compacta, é necessário decidir os níveis dos fatores em que a experimentação será conduzida, se as variáveis de entrada devem ser transformadas ou ser analisadas na forma original, e em que escala as variáveis de saída serão medidas. Segue-se a escolha do plano experimental adequado para desenvolver, estimar e testar o modelo da conjectura atual, e a implementação da experiência. Por fim, procede-se à análise dos resultados experimentais com vista à verificação da adequação do modelo conjecturado e à modificação ou definição de nova conjectura, recorrendo a estatísticas, análise de variância e técnicas de análise gráfica.

O objetivo da aplicação da MSR é a exploração progressiva do sistema em investigação, o que proporciona um conhecimento cada vez maior, seja da região experimental seja da combinação de níveis dos fatores que conduz à resposta ótima.

Quando as variáveis de entrada são quantitativas e o erro experimental não é demasiado grande em comparação com a área coberta pelas respostas observadas, pode ser proveitoso ajustar um modelo empírico.

### 3.1. METODOLOGIA

#### 3.1.1. IMPLEMENTAÇÃO DA MSR NA FORMA TRADICIONAL

Na forma tradicional de implementação da metodologia os modelos empíricos usados são, como já referido, os modelos polinomiais de grau reduzido, que são obtidos por regressão múltipla, e que se revelam como boas aproximações locais da verdadeira relação funcional entre as variáveis.

Os modelos polinomiais de primeira ordem, utilizados na primeira fase de implementação da metodologia, e os modelos polinomiais de segunda ordem, usados na segunda fase, assumem, respetivamente, a forma

$$y = \beta_0 + \sum_{i=1}^k \beta_i x_i + \varepsilon \quad (9)$$

e

$$y = \beta_0 + \sum_{i=1}^k \beta_i x_i + \sum_{i < j} \beta_{ij} x_i x_j + \sum_{i=1}^k \beta_{ii} x_i^2 + \varepsilon \quad (10)$$

sendo  $y$  a variável resposta,  $x_1, x_2, \dots, x_k$  as variáveis independentes contínuas e controláveis,  $\beta_i$  e  $\beta_{ij}$ , com  $i, j = 1, 2, \dots, k$  coeficientes do modelo e  $\varepsilon$  a componente de erro associado à resposta  $y$ , com distribuição  $N(0, \sigma^2)$ . No caso de haver  $r$  variáveis resposta, o modelo linear para a  $i$ -ésima resposta é  $Y_i = Z_i \beta_i + \varepsilon_i$ , sendo  $Y_i$  o vetor de observações da  $i$ -ésima resposta,  $Z_i$  a matriz das funções conhecidas do conjunto de variáveis independentes,  $\beta_i$  o vetor dos coeficientes e  $\varepsilon_i$  o vetor aleatório dos erros associados à  $i$ -ésima resposta com distribuição  $N(0, \sigma^2)$  e não correlacionados. Os coeficientes do modelo são determinados pelo Método dos Mínimos Quadrados Ordinários.

A adequação do modelo aos dados experimentais é examinada através da análise de resíduos, para avaliar os pressupostos sobre os erros, e a Análise de Variância é usada para testar a bondade de ajustamento do modelo. Box e Draper (1987) mostraram que o teste à bondade de ajustamento avalia simultaneamente a existência de interação entre os fatores e a existência de curvatura.

A aplicação da metodologia começa com um planeamento experimental para ajustar um modelo de primeiro grau, que é usado, inicialmente, para a triagem dos fatores principais do sistema e, posteriormente, para progredir na região experimental até que a análise revele a presença de curvatura. O caminho de progressão na região experimental é obtido pelo método do gradiente ascendente/descendente (método *Steepest Ascent/Descent*) aplicado a modelos polinomiais de primeiro grau e conduz a experimentação de uma região experimental, que inicialmente se localiza longe da solução ótima, para regiões mais pequenas e mais próximas da solução que se procura. Quando o modelo de primeiro grau revela falta de bondade de ajustamento, mesmo após a transformação das variáveis, passa-se para a segunda fase ajustando um modelo de segundo grau num ponto na proximidade do que se espera seja a solução ótima, após a recolha de mais pontos experimentais definidos no plano experimental. Por fim, por derivação simples do polinómio localmente ajustado, pela análise dos gráficos de contorno (curvas de nível) ou por Análise Canónica determinam-se as possíveis combinações das variáveis de entrada que originam a resposta ótima. A Análise Canónica permite determinar a natureza da função objetivo ajustada na vizinhança do centro região experimental (se é convexa – admite mínimo, côncava - admite máximo ou indefinida - admite um ponto de sela) e a Análise *Ridge* revela a natureza do ótimo estimado (se a solução ótima é única ou se há múltiplas soluções ótimas).

O modelo ajustado de segunda ordem na forma matricial assume a forma:

$$\hat{y} = b_0 + X'b + X^T \hat{B}X \quad (11)$$

em que  $X^T = (x_1, x_2, \dots, x_n)$ ,  $b^T = (b_1, b_2, \dots, b_n)$  e

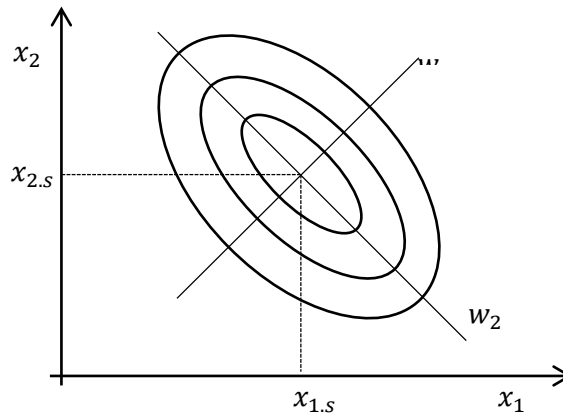
$$B = \begin{bmatrix} b_{11} & b_{12}/2 & \dots & b_{1n}/2 \\ & b_{22} & \dots & b_{2n}/2 \\ & & \ddots & \vdots \\ Sim & & & b_{nn} \end{bmatrix}$$

A determinação do ponto estacionário consiste na determinação da solução do sistema de equações  $\frac{\partial \hat{y}}{\partial X} = 0$ , cuja solução é dada por  $X_s = -\frac{1}{2} \hat{B}^{-1} b$ .

A representação das curvas de nível da superfície de resposta para resposta concretas, quando o número de variáveis é pequeno, ou a Análise Canónica permitem determinar a natureza do ponto estacionário; mínimo, máximo ou ponto de sela.



A Análise Canónica consiste em escrever o modelo na forma canónica exprimindo-o num novo referencial cuja origem é  $X_s$  e cujos eixos coincidam com os eixos da superfície de resposta, através das transformações apropriadas das coordenadas (figura 1).



**Figura 1:** Forma canónica de um modelo de segunda ordem (adaptado de Myers *et al.*, 2009)

Nesse referencial a forma da superfície é

$$\hat{Y} = \hat{Y}_s + \lambda_1 w_1^2 + \lambda_2 w_2^2 + \dots + \lambda_n w_n^2, \quad (12)$$

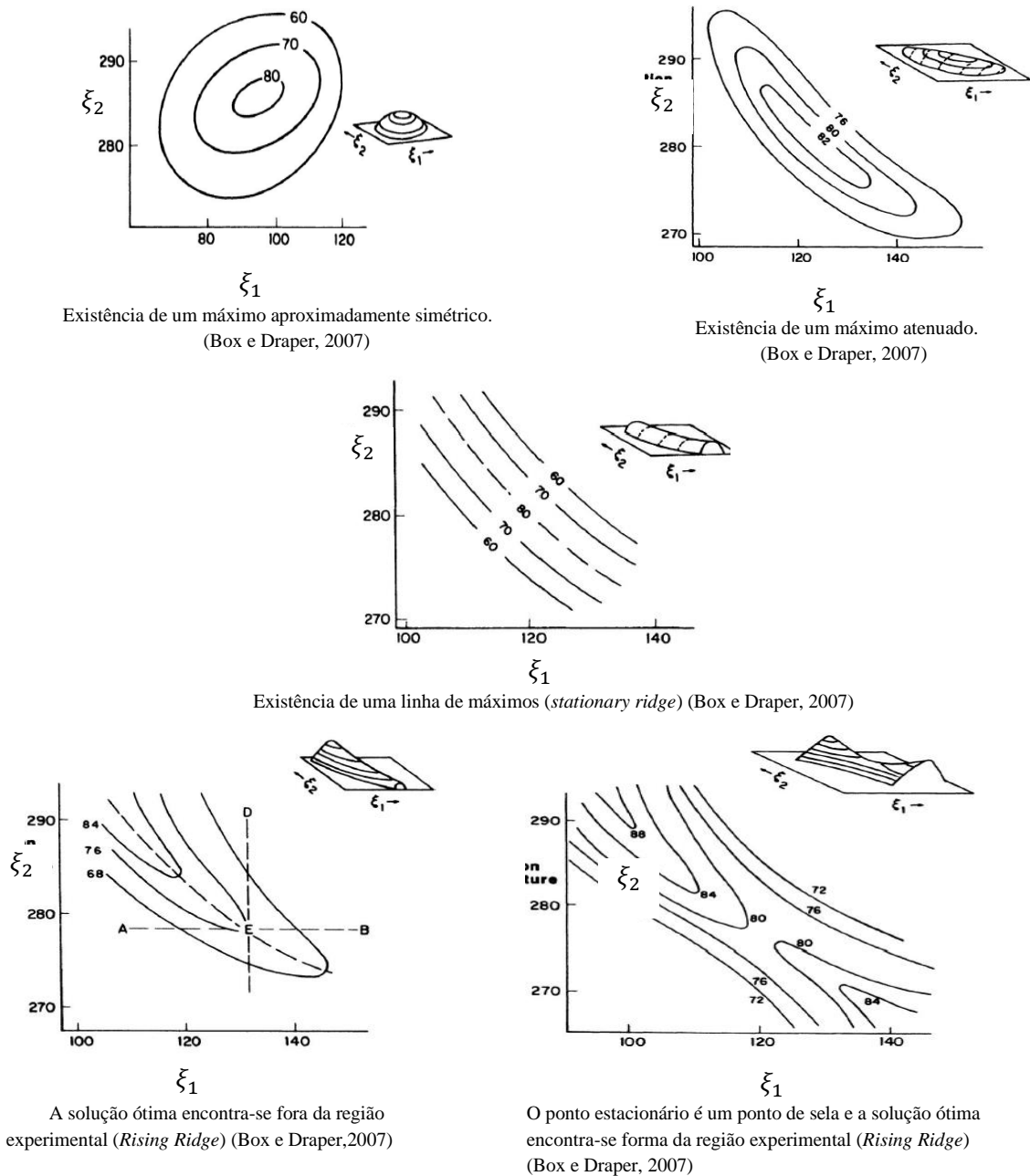
onde  $w_i$ ,  $i = 1, 2, \dots, n$ , são as variáveis independentes transformadas e  $\lambda_i$ ,  $i = 1, 2, \dots, n$ , são valores próprios da matriz B.

Se  $\lambda_i$ ,  $i = 1, 2, \dots, n$  são todos positivos, então em  $X_s$  há um mínimo; se  $\lambda_i$ ,  $i = 1, 2, \dots, n$  são todos negativos, então em  $X_s$  há um máximo e se há  $\lambda_i$ ,  $i = 1, 2, \dots, n$  com sinais diferentes então em  $X_s$  há um ponto de sela.

A ordem de grandeza de  $\lambda_i$ ,  $i = 1, 2, \dots, n$  e a análise dos gráficos de contorno permitem concluir que nem sempre o máximo ou o mínimo são únicos ou então que se localizam fora da região de experimentação. Quando o ponto estacionário origina um máximo e se procura um máximo mas há valores próprios  $\lambda_i$  que são muito próximos de zero, então há uma “crista” (*ridge*) na superfície de resposta que corresponde a uma linha de máximos na direção do eixo do valor próprio correspondente, uma vez que a resposta do sistema varia muito pouco com a variação da variável associada. Quando se quer um máximo mas o ponto estacionário é um mínimo ou ponto de sela e há algum valor  $\lambda_i$  muito próximo de zero, então o ponto estacionário localiza-se fora da região experimental e a direção paralela ao eixo da variável correspondente pode ser a direção ao longo da qual a resposta aumenta. Será nesta

direção que o investigador deve continuar a experimentação para tentar localizar a solução pretendida.

A representação das curvas de nível, quando o número de variáveis é reduzido, constitui a forma mais reveladora de ilustrar e interpretar a superfície de resposta (Myers *et al.*, 2009) (figura 2 – adaptado de Box e Draper, 2007). Quando há muitas variáveis independentes envolvidas, é possível representar o gráfico de contornos de um par de variáveis, considerando as restantes constantes.



**Figura 2:** Gráficos de linhas de contorno da superfície de resposta

Assim, a implementação da metodologia caracteriza-se pela seguinte sequência:

- ✓ Conduzir a experiência com as variáveis tomando valores em torno do ponto operacional atual, usando um planeamento experimental fatorial e alguns pontos centrais;
- ✓ Obter um modelo ajustado com os pontos resultantes da experiência. Normalmente a regressão é o método utilizado e um modelo linear representa suficientemente bem o verdadeiro modelo, na vizinhança do centro da experimentação.
- ✓ Mover o ponto experimental na direção de subida/descida mais íngreme e repetir os passos anteriores;
- ✓ Quando o incremento obtido na resposta é muito pequeno, o ótimo está nas proximidades.
- ✓ Conduzir um planeamento de segunda ordem em torno do ponto experimental atual;
- ✓ Obter o modelo quadrático ajustado com este conjunto de pontos, por regressão;
- ✓ Baseada na equação quadrática determinar o ótimo.
- ✓ Conduzir nova experimentação para verificar os resultados obtidos.

## 3.2. MÉTODOS DE OTIMIZAÇÃO

### 3.2.1. MÉTODO DO GRADIENTE ASCENDENTE (*STEEPEST ASCENT*)

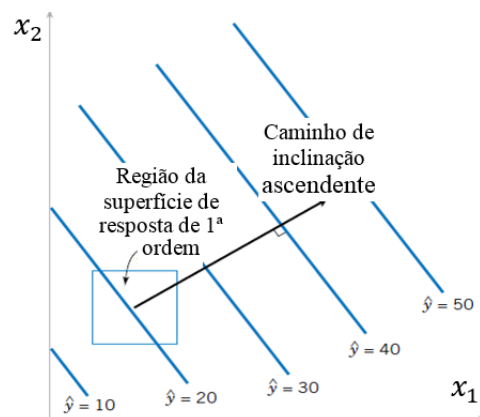
Na forma tradicional da MSR, a pesquisa da solução ótima é feita com recurso a métodos numéricos de otimização baseados no gradiente ascendente ou descendente (*Steepest Ascent/Descent Method*).

Quando se inicia uma pesquisa, o conhecimento que se tem do sistema, normalmente, é reduzido e esta inicia-se numa região afastada da solução ótima. Neste caso, a curvatura é reduzida e um modelo de primeiro grau oferece uma boa aproximação da verdadeira relação funcional entre as variáveis. Assim, este método de procura aplica-se a modelos de primeiro grau obtidos por regressão, com planeamentos fatoriais completos ou fracionários, de dois níveis,  $2^k$  ou  $2^{k-p}$  e com alguns pontos centrais, e envolve um movimento experimental

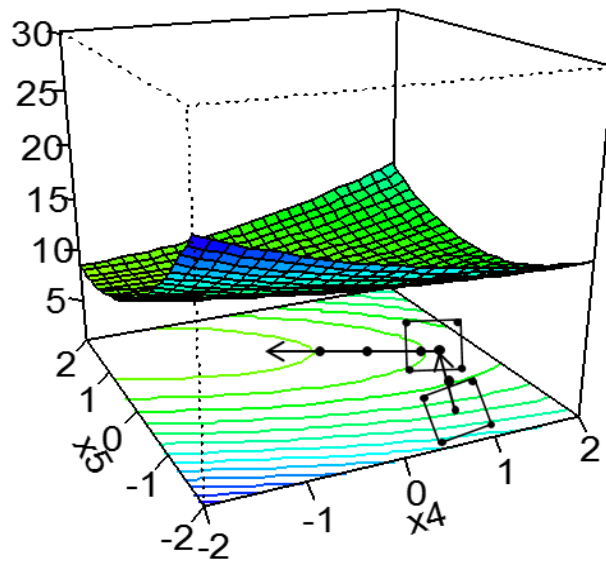
sequencial de uma região experimental para outra. A direção de pesquisa é estimada a partir do modelo ajustado e um número de passos é considerado ao longo dessa direção até que não se verifique um acréscimo evidente na função objetivo. Aqui, uma nova sub-região de experimentação é utilizada para repetir o processo.

Sem perda de generalidade vai-se analisar o método de gradiente ascendente, uma vez que basta considerar a maximização da função simétrica da função objetivo  $f$ ,  $-f$ , se se pretende localizar o mínimo.

Para iniciar o método do gradiente ascendente é selecionado um ponto inicial  $X_0$  na região de experimentação definida, ponto este que deve estar próximo do perímetro da região experimental. É calculado nesse ponto o gradiente da função ajustada e é tomada para a progressão a direção positiva do gradiente, direção essa que é perpendicular à curva de nível do valor predito da superfície, na vizinhança de  $X_0$  (figura 3). O ponto seguinte é escolhido de tal forma que o avanço seja proporcional ao gradiente e com o mesmo sinal. Assim, para repetir o processo, a partir de um ponto  $X_k$  é selecionado um ponto  $X_{k+1}$  tal que  $X_{k+1} = X_k + \lambda \nabla f(X_k)$ . A experiência é conduzida uma ou mais vezes em cada um destes novos pontos. Quando há evidência que a resposta deixou de aumentar o processo para, é escolhido novamente um planejamento experimental de primeira ordem, centrado no ponto atual e com pontos centrais para testar a curvatura, e ajusta-se novamente um modelo de primeira ordem (figura 4). O processo continua até que não haja um bom ajustamento a um modelo de primeiro grau, situação que se verifica quando o vetor gradiente não é significativamente diferente do vetor nulo. Aqui, um modelo polinomial de segundo grau é ajustado.



**Figura 3:** Caminho de progressão ascendente numa sub-região da região experimental.



**Figura 4:** Iterações sucessivas do método *Steepest Ascent*.

Cada modelo ajustado de primeiro grau é objeto de um teste à bondade do ajustamento. É prática comum ajustar um novo modelo de primeiro grau após um a três resultados experimentais com a resposta a diminuir (Fan *et al.*, 2011). Myers *et al.* (2009) sugerem como regra de ouro continuar o processo experimental até obter duas resposta consecutivas a diminuir. No entanto, este procedimento pode levar a que o processo de otimização pare prematuramente. Ou então, se o processo é repetido mais vezes, este pode ser ineficaz por ir além do ótimo, uma vez que há desperdício de recursos na experimentação. Apesar de não se encontrarem descritos na literatura os procedimentos a adotar para mudar de direção de procura ou parar a investigação da localização do ótimo, é possível encontrar algumas regras. Myers e Khuri (1979) definem uma regra formal de paragem do processo, baseada num teste de hipótese formal, para determinar se uma redução na resposta é estatisticamente significativa, isto é, se esta diminuição resulta do erro amostral ou do ruído, ou se há efetivamente uma diminuição da resposta. Esta regra assenta em dois pressupostos: os erros são normalmente distribuídos e o número de passos para atingir o ponto ótimo é antecipado pelo investigador. Del Castillo (1997) propôs uma regra de paragem que assenta num processo recursivo, que ajusta uma parábola à sequência de valores observados até ao momento e testa se a derivada é negativa. O termo independente e o coeficiente do termo de primeiro grau são estimados com as respostas das etapas anteriores e o coeficiente do termo

de segundo grau é estimado com a resposta da etapa atual. Este método não exige a normalidade da distribuição dos erros mas é aplicado apenas a funções quadráticas com erros aditivos. Também aqui é necessário estimar o número de passos necessários para atingir o ótimo. Miró e Del Castillo (2004) melhoraram esta regra de paragem obtendo uma regra mais robusta que a proposta por Del Castillo. De facto, a regra de Del Castillo foi aplicada apenas para modelos quadráticos com erros aditivos, no pressuposto que a verdadeira função é bem modelada por estes modelos, e é muito sensível a um comportamento não quadrático da função. Miró e Del Castillo propõem duas alterações que tornam a regra robusta à ausência de comportamento quadrático: o coeficiente do termo de segundo grau passa a ser estimado também com as observações das etapas anteriores e é definido um número limitado de experiências de forma que o modelo quadrático é ajustado apenas numa região limitada.

Miró e Del Castillo, através de extensos estudos de simulação, verificaram que a sua regra de paragem é mais robusta à não normalidade dos erros (problema verificado pela regra de Myers e Khuri) e a comportamentos não quadráticos (problema da regra de Del Castillo).

### 3.2.1.1. SELEÇÃO DO TAMANHO DO PASSO

O passo da progressão é decidido pelo investigador mas depende das características da superfície de reposta e, regra geral, deve ser pequeno para provocar alterações pequenas na resposta e manter o algoritmo estável. Segundo Myers *et al.* (2009), será vantajoso escolher o passo na variável  $x_i$  sobre a qual se tem mais informação ou então na variável que tem coeficiente no modelo com maior valor absoluto. O incremento nas restantes variáveis é então definido por  $\Delta x_j = \frac{b_j}{b_i/\Delta x_i}$ , sendo  $b_i$  e  $b_j$  as estimativas dos coeficientes de  $x_i$  e  $x_j$  no modelo ajustado.

Considerando uma região limitada, definida pela restrição  $\sum_{i=1}^k x_i^2 = r^2$  e aplicando o Método dos Multiplicadores de Lagrange a um hiperplano com esta restrição, mostra-se que  $x_i = \lambda b_i$ , para todo  $i = 1, 2, \dots, k$ , com  $\lambda$  positivo. Portanto, o avanço de cada  $x_i$  é proporcional à magnitude do coeficiente de regressão e com o mesmo sinal desse coeficiente.

Este método de otimização, usado na forma tradicional de implementação da metodologia, tem alguns problemas, nomeadamente: a magnitude relativa da progressão de

cada fator depende da escala utilizada, a solução obtida depende de uma boa escolha do ponto inicial, e o passo a utilizar para avançar na região de experimentação é selecionado intuitivamente pelo investigador (Myers *et al.*, 2009). Este deve recorrer a todo o conhecimento que tenha ao seu dispor sobre o sistema para a aplicação deste método de otimização, de forma a minimizar estes problemas.

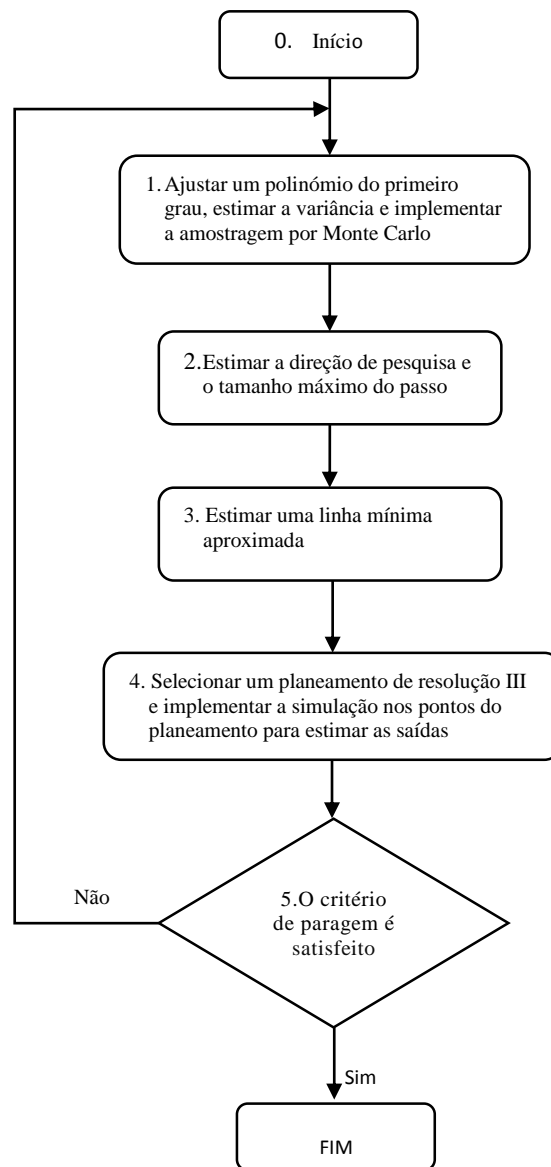
Alguns autores tentaram encontrar formas de ultrapassar estes problemas. Kleinjen *et al.* (2004a) propuseram uma adaptação do método de gradiente ascendente/descendente ajustando os efeitos dos fatores de primeira ordem estimados, através da sua matriz de variância-covariância estimada e provaram que o problema da dependência da escala fica resolvido. O problema da escolha do tamanho do passo também foi abordado e obtiveram uma possível solução. Propuseram e compararam duas técnicas, uma que designaram por *Adapted Steepest Ascent* (ASA), e que proporciona a direção de pesquisa e o tamanho do passo, e outra que usa o método *Steepest Ascent* (SA) tradicional para selecionar a direção de pesquisa mas que seleciona o tamanho do passo ao longo do caminho dado pela estimativa local do gradiente, inspirado no tamanho da técnica ASA. Na técnica ASA inicia-se o caminho no ponto com menor variância de predição e escolhe-se para próximo ponto de experimentação aquele que minimiza o limite inferior do intervalo de confiança a  $(1 - \alpha)\%$  para a resposta predita. A matriz de variância-covariância dos coeficientes de regressão é que conduz a direção de progressão ascendente/descendente e proporciona o tamanho do passo apropriado. Através de simulações de Monte Carlo, os autores mostraram que a técnica ASA, em geral, proporciona uma melhor direção de pesquisa que a tradicional SA. Driessen *et al.* (2001; 2006) tinham mostrado que o método é independente de transformações afim.

### 3.2.1.2. MÉTODO *STEEPEST ASCENT* COM RESTRIÇÕES

A MSR, na sua forma clássica, foi concebida para resolver problemas de otimização com uma função objetivo estocástica e apenas com restrições deterministas. No entanto, e uma vez que, na prática, os problemas de otimização também têm restrições estocásticas, foram desenvolvidas abordagens para a resolução de problemas com restrições nas variáveis de entrada. Khuri (1996b) faz uma revisão de diferentes abordagens à resolução de problemas de otimização com restrições, estocásticas ou deterministas, nas variáveis de entrada: função

*desirability*, distância generalizada, resposta dual. Em todas estas aproximações, o problema de otimização com restrições é reformulado, combinando as restrições com a função objetivo original numa única função objetivo, usando transformações adequadas. A solução ótima é depois investigada, como se de um problema sem restrições se tratasse, por um algoritmo de programação não linear comum. A escolha das transformações é arbitrária, o que representa um problema. Angün (2004), Kleinjen (2008) e Angün *et al.* (2009), abstando-se de transformar o problema com restrições num problema de otimização sem restrições, propuseram uma alternativa focada no problema inicial com restrições. A abordagem assenta na generalização da estimativa da direção de pesquisa descendente, usando algoritmos de escala afim. Propuseram uma heurística para a aplicação desta metodologia a problemas de simulação dispendiosos. A metodologia recorre a ferramentas padrão de métodos de pontos interiores e de programação não linear e a sua aplicação inicia-se em pontos do interior da região admissível e parte em direção à solução ótima. A direção de pesquisa proposta gera um vetor de entrada que evita atingir a fronteira, de forma a assegurar que o programa de simulação não falha ou não se torna inválido porque a progressão na experimentação ultrapassou os limites da região admissível. Provaram que a direção proposta é independente da escala e é, de facto, uma direção de pesquisa ascendente/descendente. Propõem uma heurística para usar iterativamente em polinómios de primeiro grau, com a direção de pesquisa proposta, e que rapidamente conduza o experimentador à vizinhança da solução ótima (figura 5).





**Figura 5:** Algoritmo de implementação do método *Steepest Ascent* com restrições (Angün,2004).

### 3.2.1.3. OUTRAS FORMAS DE IMPLEMENTAÇÃO DO MÉTODO *STEEPEST ASCENT*

Outra adaptação do método do gradiente ascendente foi proposta por Joshi *et al.* (1998) e Fan *et al.* (2011). Estes autores propuseram integrar no método *Steepest Ascent* o gradiente conjugado. O algoritmo proposto por Joshi *et al.* (1998), para pesquisas multidimensionais, além de integrar a direção do gradiente conjugado, inclui duas técnicas de reiniciação do algoritmo durante o processo de procura, quando os critérios de ativação de reinício são

desencadeados. O método proposto por Fan *et al.* (2011) introduz o gradiente conjugado na definição da mudança de direção de investigação quando há uma diminuição da resposta. Se inicialmente se ajusta um modelo de primeiro grau sem interações, então é necessário considerar um planeamento composto central para estimar o Hessiano que é usado para definir a direção conjugada. Se é ajustado um modelo de primeiro grau com interações, então o Hessiano pode ser estimado sem recurso ao planeamento CCD, o que resulta num menor esforço experimental. Estudos de simulação revelaram que a precisão e a estabilidade do ponto onde ocorre o ótimo e a resposta ótima são melhoradas com a aplicação desta metodologia, que para ao fim de  $N$  iterações -  $N$  é a dimensão da matriz Hessiana -, do que usando a regra clássica de paragem (até três diminuições da resposta) ou a regra de Myers e Khuri (1979). Note-se que este método não requer uma estimativa inicial do número de passos para a obtenção de um ótimo, e permite evitar cálculos matemáticos e estatísticos adicionais.

#### **3.2.1.4. MÉTODO *STEEPEST ASCENT* E REGIÕES DE CONFIANÇA**

A precisão do caminho *Steepest Ascent* é um aspeto importante a ter em conta. O tamanho do passo e a qualidade do ajuste do modelo de primeiro grau condicionam a precisão do caminho de investigação. Se o modelo ajustado é pobre, as estimativas dos parâmetros dos efeitos principais e consequentemente a estimativa do gradiente são pobres, o que significa que não se deve confiar na direção máxima ascendente estimada. No entanto, o ajuste do modelo pode ser razoável e ainda assim é necessário ter cautela na escolha do tamanho do passo.

Box e Draper (1987) discutiram uma metodologia introduzida por Box (1955) para calcular a região de confiança ou o cone (ou hipercone) de confiança para a direção da progressão obtida pelo método *Steepest Ascent*. A proporção de direções incluídas no cone de confiança dá uma medida da precisão do percurso de subida mais íngreme, e é medido tomando a razão entre a área da base do cone e a área de superfície da esfera que o contém (o centro da esfera é o vértice do cone) (Myers *et al.* 2009).

Se a fração de todas as possíveis direções em torno do caminho de subida mais íngreme que estão incluídas no cone de confiança é pequena, então pode dizer-se que este foi

estimado com precisão suficiente e pode-se continuar a conduzir a experimentação ao longo desse caminho. Caso contrário, é prudente considerar passos pequenos nessa direção ou é necessário incrementar o planeamento para melhorar a precisão do caminho ou determinar se a superfície de resposta é essencialmente plana. Para mais detalhes ver Del Castillo (2008).

### **3.2.2. ALGORITMOS GENÉTICOS E MSR. FUNÇÃO *DESIRABILITY***

A maioria dos problemas de interesse da investigação, nas mais diversas áreas, envolve mais que uma resposta e, neste caso, o objetivo principal é a otimização simultânea das várias respostas envolvidas no sistema em estudo. Enquanto uma parte significativa dos estudos em Metodologia de Superfície de Resposta diz respeito a uma única resposta do sistema ou às respostas analisadas uma a uma, na maioria das aplicações é necessário e conveniente considerar simultaneamente todas as respostas, até porque é comum encontrar problemas de otimização com várias respostas conflituosas. Historicamente, o problema da otimização simultânea de um conjunto de variáveis resposta, no contexto da MSR, foi resolvido com a modelação de cada uma das variáveis resposta e a sobreposição de gráficos de contorno da cada uma delas. A análise da sobreposição assim obtida permite encontrar visualmente uma combinação de níveis das variáveis do sistema que se aproxima o mais possível de satisfazer todas as especificações desejáveis para as respostas. É muito improvável encontrar um único ponto que produza uma solução ótima para todas as respostas simultaneamente.

Este método é útil mas a sua utilização fica limitada a situações de duas a três dimensões. No entanto, o desenvolvimento de *softwares* de visualização 3D veio permitir que, rapidamente, se explore a sobreposição de gráficos de contorno com qualquer escolha de três fatores e qualquer número de respostas identificadas por superfícies de contorno de cores diferentes, além de permitir visualizar simultaneamente vários gráficos 3D deste tipo no ecrã do computador, ao mesmo tempo.

A otimização em problemas de multiresposta pode ser implementada com abordagens mais formais.

Um problema de otimização em problemas de multiresposta pode ser transformado num problema de otimização univariado com restrições (Myers e Carter,1973; Biles, 1975; Del

Castillo e Montgomery,1993). Nesta abordagem é selecionada uma das respostas para função objetivo e as restantes respostas surgem em restrições. O problema é formulado da seguinte forma:  $\max(\min) \hat{y}_k = f_k(x)$ , com as restrições  $I_i \leq \hat{y}_i \leq S_i, i = 1, 2, \dots, k - 1, k + 1, \dots, n$  e  $x$  pertencente à região experimental.  $I_i$  e  $S_i$  são os limites inferiores e superior das restantes respostas. Del Castillo (1996) usou técnicas de programação não linear para obter soluções que satisfazem simultaneamente restrições da região de confiança de todas as respostas modeladas com modelos lineares ou quadráticos, usando planeamentos rotativos.

Uma outra abordagem consiste na combinação das respostas numa função univariada, atribuindo pesos às diferentes respostas. Na prática, é difícil escolher os pesos para as respostas e por isso esta abordagem não é utilizada mais amplamente. A função mais popular neste tipo de abordagem é a função *desirability* (Derringer e Suich,1980) que será tratada mais adiante neste trabalho.

O índice de capacidade de um especificação. Este índice pode ser usado nos problemas de otimização de multirresposta. A maximização do índice de capacidade do processo pode ser usada como um critério para a otimização, num problema de otimização de multirresposta (Plante, 2001).

Khuri e Conlon (1981) propuseram uma abordagem em que se minimiza uma função que mede a distância do vetor de respostas estimadas à estimativa do ótimo "ideal". Esta abordagem permite obter condições de operacionalidade adequadas para a otimização simultânea das respostas, através da minimização da função de distância prescrita sobre a região experimental.

Os métodos de otimização utilizados para a obtenção da solução ótima, usando estas funções, dividem-se em duas classes: métodos de procura direta e algoritmos de otimização matemática. Na primeira classe incluem-se o método de busca padrão de Hooke e Jeeves (1961) e o método *simplex* sequencial (Nelder e Mead, 1965; Copeland e Nelson, 1996). Estes métodos iniciam-se com uma solução inicial e progridem na direção do gradiente local ou de uma aproximação deste. Uma vez que, na maioria dos casos, há vários ótimos locais, este processo não garante que seja localizado o ótimo global, o que é uma desvantagem da utilização destes métodos. Seria desejável obter todas as soluções ótimas, uma vez que umas soluções podem ser melhores que outras, tendo em conta considerações práticas. A forma de

aliviar este potencial problema é selecionar vários pontos iniciais e aplicar o método de busca direta nestes diversos pontos iniciais.

Os algoritmos de otimização matemática são diversos. O método do gradiente reduzido generalizado (Lasdon *et al.*, 1973; Del Castillo e Montgomery, 1993) usa as derivadas explicitamente e por este facto é mais eficiente que os métodos de busca direta. Além disso, têm a capacidade de localizar soluções localmente ótimas para problemas com restrições não lineares. A ideia principal destes métodos é a utilização do gradiente para direção de busca.

Problemas com funções objetivo altamente não lineares ou multimodais são difíceis de resolver, situação que se agrava na presença de múltiplos objetivos. Os métodos de busca heurística, como os algoritmos genéticos e os *simulated annealing*, são métodos de busca do ótimo global que, apesar de não garantirem que este seja atingido, evitam que o algoritmo fique “preso” num ótimo local.

Os algoritmos genéticos têm proporcionado uma alternativa aos métodos tradicionais de otimização e, nos últimos anos, têm sido usados cada vez mais em conjugação com a MSR.

Neste trabalho serão abordados os algoritmos genéticos e são apresentadas duas aplicações - uma na indústria cerâmica e uma na exploração florestal-, para otimizar a função *desirability* global e os modelos de superfície de resposta obtidos com recurso à MSR para respostas individuais.

### 3.2.2.1. ALGORITMOS GENÉTICOS

Os Algoritmos Genéticos (AG) constituem uma classe de algoritmos evolucionários que foram introduzidos por Holland (1975) e posteriormente desenvolvidos por Goldberg (1989) e são aplicados para encontrar soluções exatas ou aproximadas de problemas de otimização e de busca.

Algoritmo Genético, de acordo com Busacca *et al.* (2001), é um método de busca estocástico baseado na evolução genética natural das espécies e difere da maioria das técnicas de otimização devido ao seu critério de busca global. Assim, ao contrário dos métodos de gradientes, que iniciam a busca do ponto de ótimo, a partir de uma única solução inicial (otimização local), o AG parte de uma população de soluções, sendo capaz de

encontrar ótimos globais para problemas de otimização restritos e irrestritos, assim como para uma ou múltiplas funções objetivo. As funções objetivo podem ser contínuas ou discretas, convexas ou não, unimodais ou multimodais. Esta versatilidade é uma das principais vantagens dos AG, além da sua capacidade de realizar pesquisas paralelas no espaço de experimentação e testes de pequenos blocos de boas soluções em vários cenários, o que os torna muito eficientes. A desvantagem mais importante dos algoritmos genéticos é o grande número de parâmetros que têm de ser definidos para obter um bom desempenho.

Dada a sua filosofia, a linguagem usada nos AG é influenciada pela linguagem usada na genética. Uma população é um conjunto de indivíduos que representam soluções do problema em estudo. Cada indivíduo da população é chamado de cromossoma. Os cromossomos evoluem através de sucessivas iterações, chamadas gerações. Durante cada geração, os cromossomos são avaliados, utilizando algumas medidas de aptidão - *fitness*. Para criar a próxima geração, os novos cromossomos, chamados de descendentes, são formados por um ou outro cruzamento (*crossover*) ou operador de mutação (*mutation*). A nova geração é formada de acordo com os valores de *fitness* dos cromossomos. Depois de várias gerações, o algoritmo converge para o melhor cromossoma.

Para implementar um AG, o investigador precisa definir primeiro o tipo de variáveis que vai utilizar e a sua codificação. Tem que definir a função *fitness* (aptidão) que, em geral, é a função que quer otimizar e que não tem que ser continua nem diferenciável, uma vez que o algoritmo usa apenas o valor da função *fitness*. Uma vez que é necessário usar os operadores genéticos *reproduction*, *crossover* e *mutation*, em cada passo do processo evolutivo, têm que ser definidas as respetivas probabilidades de ocorrência. Finalmente deve-se definir um critério de paragem que normalmente é o número de iterações. Quando o aumento do número de iterações provoca uma variação na resposta que não é significativo, o algoritmo para. É necessário definir também o número de elementos da população.

Assim, no processo de otimização em que se utiliza o AG, segue-se os passos seguintes (Álvarez *et al.*, 2009):

1. Gerar aleatoriamente uma população inicial de soluções candidatas;
2. Calcular os valores de aptidão de cada indivíduo da população atual, usando a função *fitness* escolhida;

3. Gerar a próxima população usando os operadores genéticos:
  - 3.1. *Selection* – escolher um conjunto de soluções promissoras em detrimento de outras menos aptas para o objetivo.
  - 3.2. *Crossover* - processo que consiste em considerar dois cromossomas da população e trocar aleatoriamente entre si partes dos “genes” que os compõem para obter uma nova solução. Este processo aplica-se a uma proporção da população definida pela taxa previamente estabelecida de *crossover*.
  - 3.3. *Mutation* – este processo altera aleatoriamente “genes” de cromossomas da população numa proporção definida pela taxa de *mutation* previamente assumida. As mutações servem para manter a diversidade da população, reduzindo a probabilidade de encontrar um mínimo ou máximo local em detrimento de ótimo global.
  - 3.4. Regressar ao passo 2 até que o critério de paragem seja satisfeito.

O número de elementos da população, a taxa de cruzamentos (*crossover*) e a taxa de mutação (*mutation*) são parâmetros importantes para a eficiência do algoritmo.

#### **3.2.2.2. FUNÇÃO *DESIRABILITY***

Obter combinação de níveis das variáveis independentes que resultam na resposta ótima complica-se num problema com mais que uma variável resposta a otimizar e a dificuldade é maior se as respostas dependem de várias variáveis independentes e sujeitas a restrições. A MSR permite ajustar um modelo para cada resposta individualmente. Obtidos estes modelos pode usar-se diversos métodos de otimização para obter uma combinação de níveis que se aproxime o melhor possível de uma otimização simultânea de todas as variáveis.

Um dos métodos de otimização simultânea consiste em definir uma função que combina os modelos ajustados a cada resposta individualmente numa única resposta univariada, que pode depois ser otimizada.

A otimização usando a função *desirability*, proposta por Derringer e Suich (1980), é um dos métodos mais utilizados na indústria para lidar com a otimização de problemas de múltipla resposta. Baseia-se na ideia de que a qualidade de um produto que tem múltiplas características de qualidade é completamente inaceitável se uma das características se

encontra fora dos limites desejados. Este método atribui uma pontuação para um conjunto de respostas e escolhe a combinação de níveis das variáveis independentes que maximiza a essa pontuação.

Nesta abordagem, após a modelação de cada uma das repostas, individualmente, os valores preditos são transformados em valores do intervalo  $[0,1]$  usando um de três métodos, de acordo com três critérios diferentes de otimização: minimização, maximização ou aproximação a um valor alvo. Definida a função *desirability*,  $d_i$  de cada resposta individual, define-se a *desirability* global através da média geométrica das *desirabilities* individuais:

$$d(x) = \left( d_1(\hat{y}_1(X)) \cdot d_2(\hat{y}_2(X)) \dots d_m(\hat{y}_m(X)) \right)^{\frac{1}{m}} \quad (13)$$

sendo  $m$  o número de variáveis resposta.

Conforme o que se pretenda, a função *desirability* para cada uma das variáveis resposta é um índice que reflete a *desirability* para cada resposta. Toma o valor próximo de 1 se a *desirability* é grande e um valor próximo de zero se esta é pequena. A *desirability* global é zero quando alguma das *desirabilities* individuais é zero.

Se o objetivo é, por exemplo, minimizar a variável resposta, então a função *desirability* toma a forma:

$$d_i(X) = \begin{cases} 1 & \text{se } \hat{y}_i \leq A_i \\ \left( \frac{B_i - \hat{y}_i}{B_i - A_i} \right)^r & \text{se } A_i \leq \hat{y}_i \leq B_i \\ 0 & \text{se } \hat{y}_i \geq B_i \end{cases} \quad (14)$$

em que  $A_i$  e  $B_i$  são os limites inferior e superior admissíveis para a variável resposta  $\hat{y}_i$ , respetivamente.

No caso de se pretender obter não um máximo ou mínimo da função objetivo, mas manter o valor objetivo num intervalo  $[A_i, B_i]$ , então a função toma a forma:



$$d_i(X) = \begin{cases} 0 & \text{se } \hat{y}_i \leq A_i \\ \left( \frac{\hat{y}_i - A_i}{T - A_i} \right)^r & \text{se } A_i \leq \hat{y}_i \leq T \\ \left( \frac{B_i - \hat{y}_i}{B_i - T} \right)^r & \text{se } T \leq \hat{y}_i \leq B_i \\ 0 & \text{se } \hat{y}_i \geq B_i \end{cases} \quad (15)$$

em que  $A_i$  e  $B_i$  são os limites inferior e superior admissíveis para a variável resposta  $\hat{y}_i$ , respetivamente e  $T$  é o valor alvo previamente definido.

Definida a função *desirability* global, pode ser aplicado um método de otimização para determinar a combinação de níveis das variáveis independentes que a maximizam. Por exemplo, Derringer and Suich (1980) usaram o método de busca direta. Hooke-Jeeves (1961) e Castillo *et al.* (1996) usaram o método do gradiente reduzido generalizado, Pasandideh e Niaki (2006) usaram os algoritmos genéticos.

### 3.3. ALGUMAS APLICAÇÕES

A combinação da Metodologia de Superfície de Resposta com os Algoritmos Genéticos não se resume à otimização de condições de operacionalidade através da otimização de modelos de superfície de resposta, mas também à criação de planeamentos ótimos mediante diferentes critérios de otimalidade que podem ser simulados computacionalmente. Alvaréz *et al.* (2009) fazem uma revisão interessante de aplicações de algoritmos genéticos nestas duas vertentes. Rodriguez *et al.* (2009) apresentam outras referências relativas à construção de planeamentos recorrendo aos algoritmos genéticos.

Ainda Rodriguez *et al.* (2009) propõem um critério de seleção de planeamentos que envolvem variáveis de controlo e variáveis de ruído, considerando as propriedades de predição dos planeamentos. Na metodologia proposta combinam na função *desirability* dois modelos, um para a variância da resposta média, relacionada com a variabilidade das variáveis de controlo, e outro para a variância do declive, diretamente relacionada com a variabilidade das variáveis de ruído. A otimização desta função, com recurso a um algoritmo genético, proporciona a otimização conjunta das duas variâncias e pode ser usada para

produzir planejamentos experimentais altamente eficientes e robustos a problemas de planejamento.

Su e Chen (2012) apresentam um algoritmo genético para procurar planejamentos D-Ótimos exatos, para modelos de superfície de resposta multivariados, e mostram que este algoritmo apresenta uma representação estável em vários problemas de planejamento de multirresposta. Usam um exemplo com duas respostas para comparar este algoritmo com o algoritmo de multirresposta proposto por Chang (1997) que permite gerar planejamentos D-Ótimos para multirresposta, assumindo que os pontos suporte do modelo de multirresposta é a reunião dos pontos suporte D-Ótimo para cada resposta e que a matriz de variância-covariância é a matriz identidade durante o cálculo do planejamento. Mostram que o algoritmo proposto tem um bom desempenho, e que melhora com taxas elevadas de *crossover*.

Sirisom *et al.* (2014) introduzem uma abordagem para gerar planejamentos  $D_s$ -Ótimos para subconjuntos de parâmetros do modelo de superfície de resposta de segunda ordem para espaços de planejamentos em hipercubos de dimensão 2, 3 e 4 e que, ao mesmo tempo, satisfazem um valor mínimo especificado para a D-eficiência, para o modelo completo. Usam diversos algoritmos e mostram que o algoritmo genético revela valores mais elevados de  $D_s$  que os restantes algoritmos.

Na perspectiva da otimização da variável resposta a um sistema, Escobar e Cavalca (2007) combinam a MSR e os Algoritmos Genéticos Multi-Objetivo para prever a resposta dinâmica de um sistema de rotor com rolamento a partir da simulação teórica do sistema.

Freitas *et al.* (2011) combinam MSR, o Método do Critério Global e os Algoritmos Genéticos para encontrar a combinação de níveis de fator que otimiza o processo de revestimento do aço carbono ABNT 1020 com aço inoxidável ABNT 316L, utilizando a soldagem com arame tubular. O Método do Critério Global aplica-se à otimização de problemas de resposta múltipla, e consiste em, a partir de valores alvo definidos para cada resposta de interesse, combinar as múltiplas funções objetivo numa única função, a qual passa a ser a função de otimização global do processo (Rao e Rao, 2009). Este método pressupõe que se conheçam as múltiplas funções objetivo entre os parâmetros de entrada e as variáveis resposta, o que, para a maioria dos problemas, não se verifica. A MSR surge

como uma boa alternativa, na medida em que permite que as relações matemáticas entre parâmetros e as respostas sejam estimadas a partir de dados experimentais.

Nos casos práticos que se seguem, é aplicado um algoritmo genético para otimizar a função *desirability* de várias respostas a um problema de pasta cerâmica e um problema de produção florestal.

### 3.4. CASOS PRÁTICOS

#### 3.4.1. PASTA CERÂMICA

Mondim (2014) investiga um problema na indústria cerâmica, cujo objetivo é encontrar a melhor combinação de níveis de quantidade de água e de desfloculante a misturar na pasta cerâmica, para obter o mínimo desvio da densidade e da fluidez da pasta a dois valores alvo obtidos em laboratório: 1.7 e 300°, respetivamente.

O autor usou a Metodologia de Superfície de Resposta para obter a combinação de níveis dos fatores que otimiza as variáveis resposta individualmente, mas não estudou o problema da otimização simultânea.

No presente trabalho pretende-se estudar, com recurso a algoritmos genéticos, a otimização simultânea das variáveis, através da função *desirability* global. Para poder comparar resultados, manteve-se as variáveis resposta definidas pelo autor, e manteve-se o objetivo de minimizar a distância de cada uma das características: densidade e fluidez, aos valores alvo estabelecidos. Poder-se-ia usar as variáveis *densidade* e *fluidez* e usar a função *desirability* definida em (2).

O autor mostrou que o modelo polinomial de primeira ordem não proporciona um bom ajuste aos dados. Vai-se partir dos modelos ajustados de segunda ordem para proceder ao estudo e supor que os pressupostos do modelo foram analisados pelo autor e estão garantidos.

No desenvolvimento do estudo foi usado o *software* R, e em particular, os pacotes *rsm* (Lenth, 2009) e *GA* (Scrucca, 2012).

Relembra-que Mondim (2014) apresenta como valores alvo para a densidade da pasta cerâmica 1.7 (1 litro de pasta pesa 1700 g) e para a fluidez 300° e que as variáveis resposta, que aqui se designam por “*Densidade*” e “*Fluidez*”, representam a distância a estes valores. Os níveis inferior e superior da quantidade de água são 300 e 350 litros, respetivamente e os desfloculante 2 e 4 kg.

Usando a codificação das variáveis proposta pelo autor, para o ajuste dos modelos de segunda ordem às variáveis “*Quantidade de água*” ( $x_1 = \frac{\text{Quantidade de água} - 325}{25}$ ) e “*Quantidade de desfloculante*” ( $x_2 = \frac{\text{Quantidade de desfloculante} - 3}{1} Q$ ), usou-se a função *rsm* do pacote *rsm* para fazer a análise da superfície de resposta pela abordagem tradicional.

### Densidade ( $y_1$ )

```
> dens.rsm <- rsm(Densidade ~ SO(x1, x2), data = ceramicac)
              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)  0.065000   0.022344  2.9091 0.019618 *
x1           0.015178   0.019351  0.7844 0.455428
x2           0.036390   0.019352  1.8805 0.096837 .
x1:x2       -0.085000   0.027366 -3.1061 0.014531 *
x1^2        0.083746   0.020141  4.1580 0.003174 **
x2^2        0.073767   0.020145  3.6618 0.006385 **
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

### Analysis of Variance Table

```
Response: Densidade
              Df  Sum Sq  Mean Sq  F value  Pr(>F)
FO(x1, x2)    2  0.012435  0.006218   2.0757 0.187872
TWI(x1, x2)   1  0.028900  0.028900   9.6478 0.014531
PQ(x1, x2)    2  0.085450  0.042725  14.2631 0.002301
Residuals     8  0.023964  0.002996
Lack of fit   3  0.017014  0.005671   4.0801 0.082103
Pure error    5  0.006950  0.001390
```

Stationary point of response surface:

```
              x1              x2
-0.3049600 -0.4223592
```

Stationary point in original units:

Água	Desfloculante
317.376000	2.577641

Eigenanalysis:

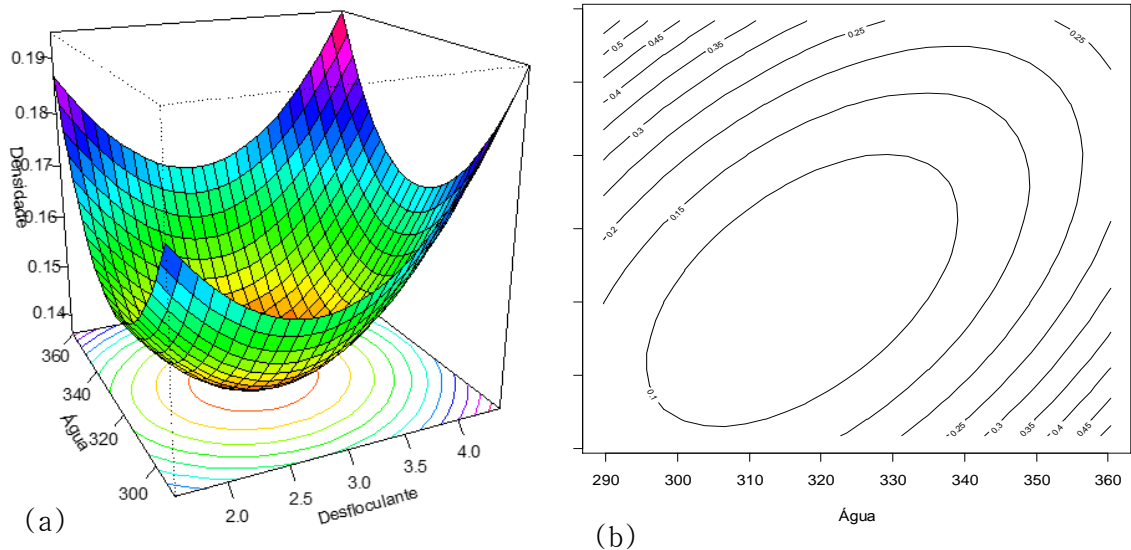
\$values

[1] 0.12154808 0.03596432

Como se pode observar, a variável “*Quantidade de água*” não se revelou significativa e a bondade do ajustamento do modelo é significativa a 10%.

O modelo obtido é definido por:

$$y_1 = 0.065 + 0.015x_1 + 0.036x_2 + 0.084x_1^2 - 0.085x_1x_2 + 0.074x_2^2$$



**Figura 6:** (a) Gráfico da superfície de resposta da variável “*Distância da Densidade a 1.7*”; (b) Gráfico de linhas de contorno.

O ponto estacionário nas variáveis codificadas tem coordenadas  $x_1 = -0.30496$  e  $x_2 = -0.4223592$ . Nas variáveis naturais, as coordenadas são *Quantidade de água* = 317.376 e *Quantidade de Desfloculante* = 2.577641. Como se verifica pela representação gráfica da função e pelos sinais dos valores próprios, ambos negativos, no ponto estacionário a função admite um mínimo.

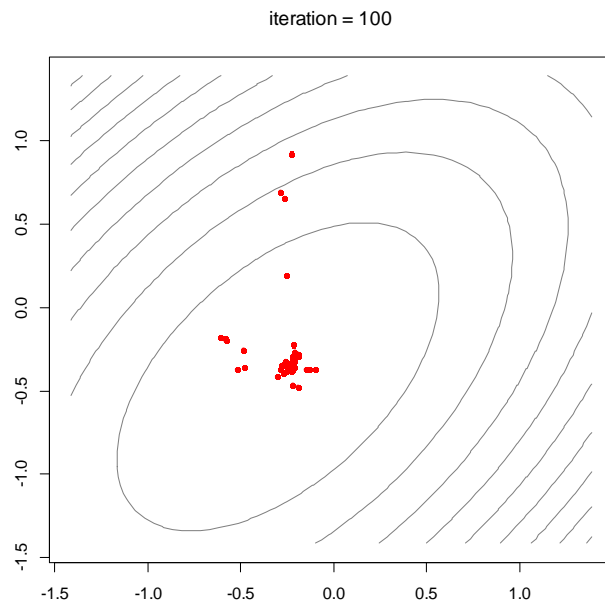
Aplicou-se o algoritmo genético à variável  $y_1$  e obteve-se o seguinte *output*:

```
GA settings:
Type           = real-valued
Population size = 50
Number of generations = 100
Elitism        =
Crossover probability = 0.8
Mutation probability = 0.1
```

```
Search domain
      x1      x2
Min -1.414 -1.414
Max  1.414  1.414
GA results:
Iterations           = 100
Fitness function value = -0.05528211
Solution            =
                   x1      x2
[1,] -0.2993906 -0.4155053
```

A combinação de valores das variáveis independentes que origina o ótimo é  $x_1 = -0.2993906$  e  $x_2 = -0.4155053$ , nas variáveis codificadas, e *Quantidade de água* = 317.515235 e *Quantidade de desfloclante* = 2.5844947, nas variáveis naturais.

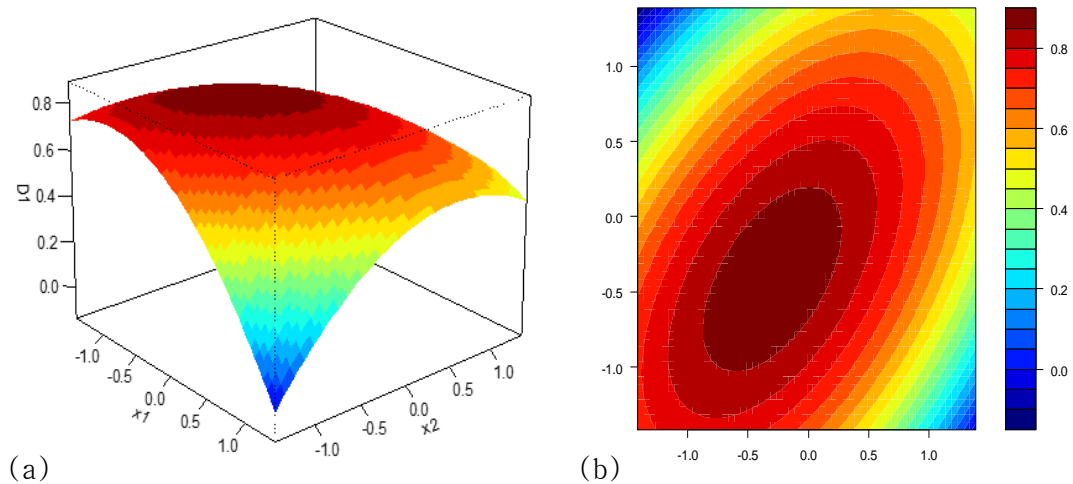
A população final, quando o algoritmo parou, tinha a seguinte configuração:



**Figura 7:** População final de soluções para a *Densidade* obtida com  $y_1$ .

Definiu-se a função *desirability* desta variável,  $d1 = \left(\frac{0.5 - \hat{y}_1}{0.5}\right)$ , tomando 0 e 0.5 como limites admissíveis para  $y_1$  (este último valor foi identificado por Mondim, uma vez que afirma que a densidade da pasta cerâmica deve variar entre 1.65 e 1.75, de acordo com os especialistas).

As representações gráficas da função  $d1$  permitem perceber o seu comportamento.



**Figura 8:** (a) Gráfico da função *desirability* obtida com função que dá a *Densidade* da pasta cerâmica; (b) Gráficos de linhas de contorno.

Aplicado o algoritmo genético à função  $d1$ , obteve-se o seguinte *output*:

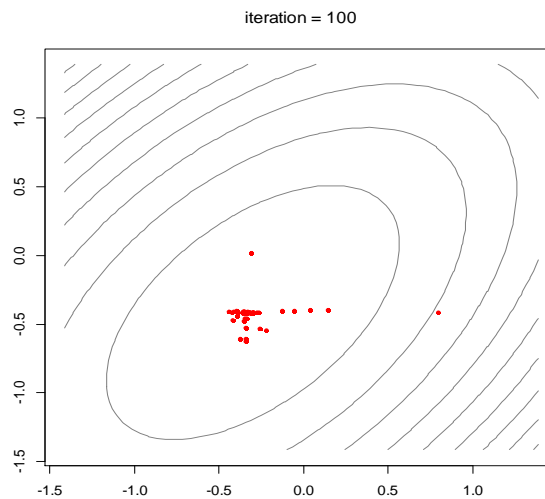
```
GA settings:
Type                = real-valued
Population size     = 50
Number of generations = 100
Elitism             =
Crossover probability = 0.8
Mutation probability = 0.1
Search domain
    x1      x2
Min -1.414 -1.414
Max  1.414  1.414

GA results:
Iterations          = 100
Fitness function value = 0.8894356
```

```
Solution =
      x1      x2
[1,] -0.2990015 -0.4137192
```

A combinação de valores das variáveis independentes que origina o ótimo é  $x_1 = -0.2990015$  e  $x_2 = -0.4137192$ , nas variáveis codificadas, e *Quantidade de água* = 317.525 e *Quantidade de desfloculante* = 2.58628, nas variáveis naturais. Neste ponto a função *desirability* tem um máximo, como se pode confirmar pela representação da superfície de resposta.

A população final, quando o algoritmo parou, tinha a seguinte configuração:



**Figura 9:** Representação da população final de soluções para a *desirability* da *Densidade* obtida com **d1**.

## Fluidez

```
> flu.rsm <- rsm(Fluidez ~ SO(x1, x2), data = ceramicac)
```

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t )							
(Intercept)	9.9999	2.2639	4.4171	0.0022351	**						
x1	3.0178	1.9606	1.5392	0.1623140							
x2	-5.5183	1.9607	-2.8144	0.0226879	*						
x1:x2	17.5000	2.7727	6.3116	0.0002299	***						
x1^2	8.1238	2.0407	3.9810	0.0040563	**						
x2^2	18.1293	2.0411	8.8821	2.042e-05	***						
---											
Signif. codes:	0	'***'	0.001	'**'	0.01	'*'	0.05	'.'	0.1	' '	1



**Analysis of Variance Table**

Response: Fluidez

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
FO(x1, x2)	2	316.43	158.22	5.1451	0.0366007
TWI(x1, x2)	1	1225.00	1225.00	39.8359	0.0002299
PQ(x1, x2)	2	2762.56	1381.28	44.9179	4.471e-05
Residuals	8	246.01	30.75		
Lack of fit	3	46.01	15.34	0.3834	0.7700270
Pure error	5	200.00	40.00		

Stationary point of response surface:

x1	x2
-0.7282372	0.5036740

Stationary point in original units:

Água	Desfloculante
306.794070	3.503674

Eigenanalysis:

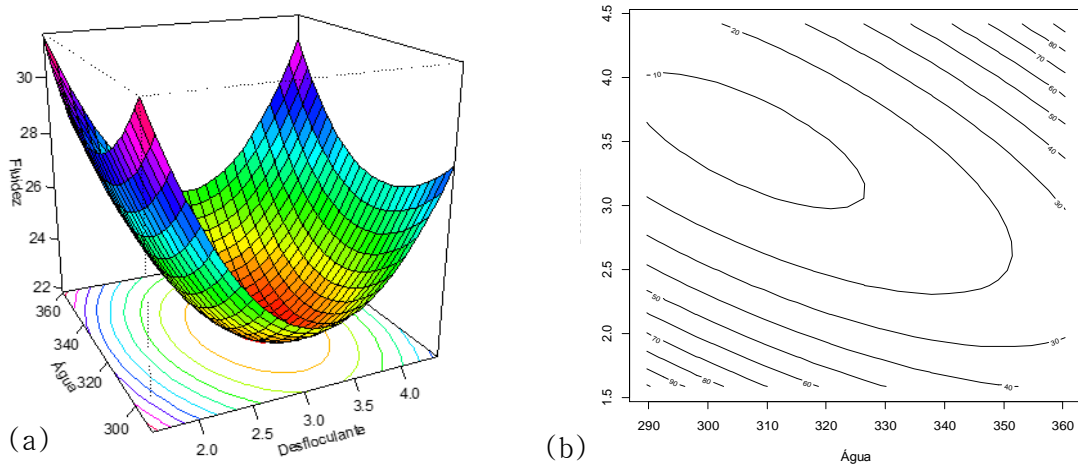
\$values

[1]	23.205710	3.047339
-----	-----------	----------

Mais uma vez, a variável *quantidade de água* não se revelou significativa no modelo. O teste à bondade de ajustamento do modelo não foi significativo.

O modelo obtido é definido por:

$$y_2 = 10 + 3.018x_1 - 5.518x_2 + 8.126x_1^2 + 17.5x_1x_2 + 18.129x_2^2$$



**Figura 10:** (a) Gráfico da superfície de resposta da variável “Distância da fluidez a 300°”; (b) Gráfico de linhas de contorno.

O ponto estacionário nas variáveis codificadas tem coordenadas  $x_1 = -0.7282372$  e  $x_2 = 0.5036740$ . Nas variáveis naturais, as coordenadas são *Quantidade de água* = 306.79407 e *Quantidade de desflocculante* = 3.503674. Como se verifica pela representação gráfica da função e pelos sinais dos valores próprios, ambos negativos, no ponto estacionário a função admite um mínimo.

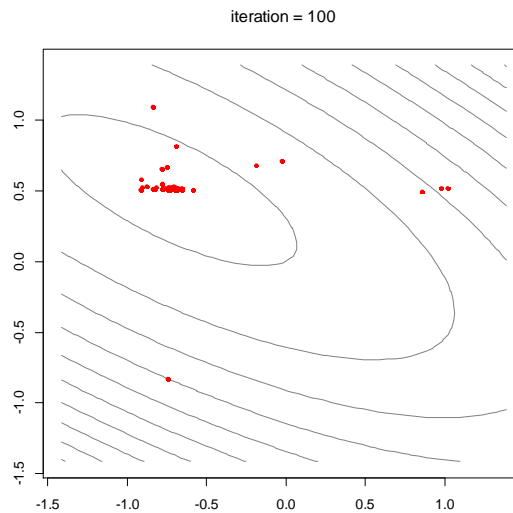
Aplicou-se o algoritmo genético à variável  $y_2$  e obteve-se o seguinte *output*:

```
GA settings:
Type           = real-valued
Population size = 50
Number of generations = 100
Elitism        =
Crossover probability = 0.8
Mutation probability = 0.1
Search domain
      x1      x2
Min -1.414 -1.414
Max  1.414  1.414

GA results:
Iterations           = 100
Fitness function value = -7.512567
Solution             =
      x1      x2
[1,] -0.727554 0.5031815
```

A combinação de valores das variáveis independentes que origina o ótimo foi  $x_1 = -0.727554$  e  $x_2 = 0.5031815$ , nas variáveis codificadas e *Quantidade de água* = 306.81115 e *Quantidade de desflocculante* = 3.5031815, nas variáveis naturais.

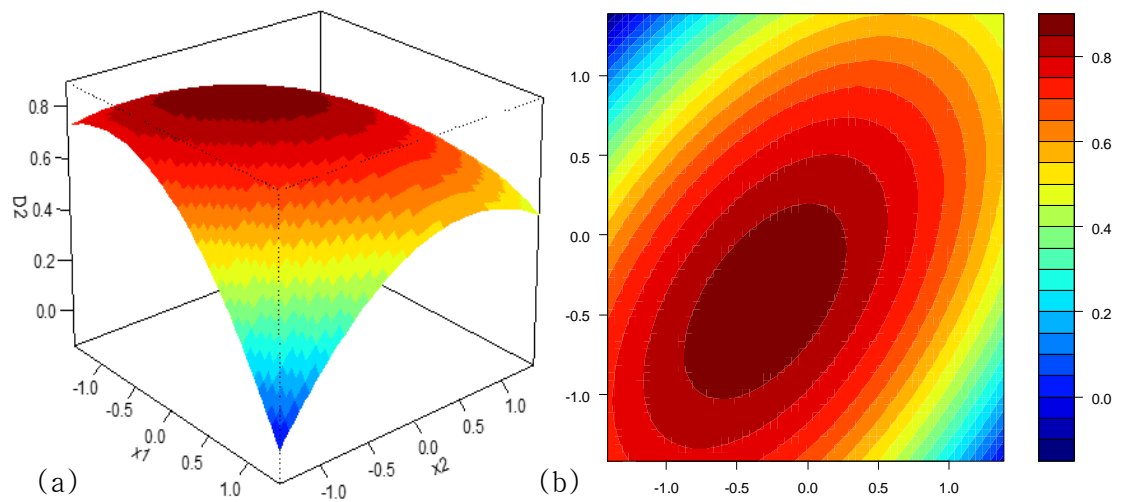
A população final, quando o algoritmo parou tinha a seguinte configuração:



**Figura 11:** Representação da população final de soluções para a *Fluidez obtida com  $y_2$* .

Definiu-se a função *desirability* desta variável,  $d2 = \left(\frac{60 - \hat{y}_2}{60}\right)$ , tomando como limites admissíveis 0 e 60 para  $y_2$  (este último valor foi assumido tendo em conta os valores observados, por não se ter acesso à informação de um especialista).

As representações gráficas da função  $d2$  permitem perceber o seu comportamento.



**Figura 12:** (a) Gráfico da função *desirability* da função que dá a Fluidez da pasta cerâmica; (b) Gráfico de linhas de contorno.

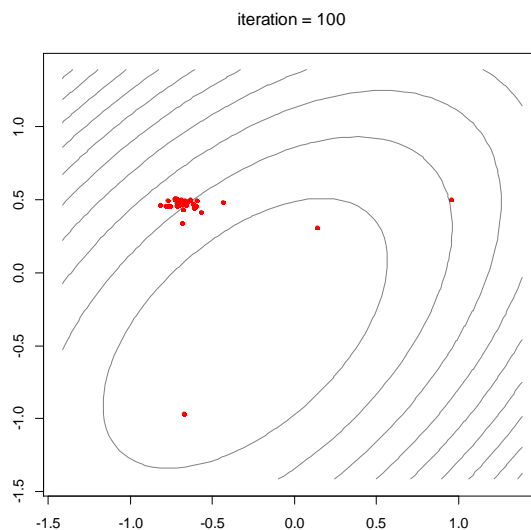
Aplicado o algoritmo genético à função  $d2$ , obteve-se o seguinte *output*:

```
GA settings:
Type           = real-valued
Population size = 50
Number of generations = 100
Elitism        =
Crossover probability = 0.8
Mutation probability = 0.1
Search domain
      x1      x2
Min -1.414 -1.414
Max  1.414  1.414
```

```
GA results:
Iterations           = 100
Fitness function value = 0.8747905
Solution            =
      x1      x2
[1,] -0.728104 0.5032504
```

A combinação de valores das variáveis independentes que origina o ótimo é  $x_1 = -0.728104$  e  $x_2 = 0.5032504$ , nas variáveis codificadas e  $\text{Água} = 306.7974$  e  $\text{Desfloculante} = 3.5038504$ , nas variáveis naturais. Neste ponto a função *desirability* tem um máximo, como se pode confirmar pela representação da superfície de resposta.

A população final, quando o algoritmo parou, tinha a seguinte configuração:



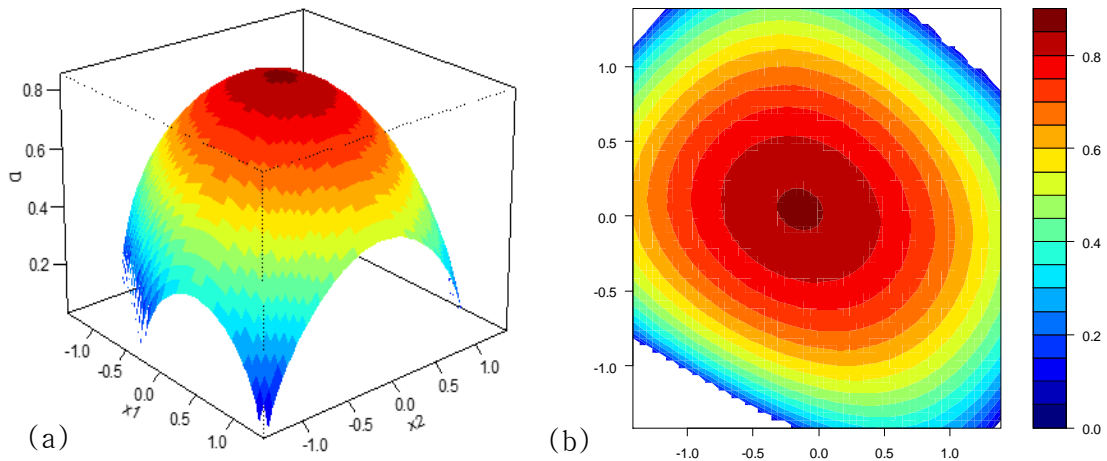
**Figura 13:** Representação da população final de soluções para a *desirability* da *Fluidez* obtida com  $d2$ .

### Função *desirability* global

Definiu-se a função *desirability* global que consiste na média geométrica das funções  $d1$  e  $d2$ :

$$d(X) = (d1(X) \cdot d2(X))^{\frac{1}{2}}. \quad (16)$$

As representações gráficas da função  $d$  permitem perceber o seu comportamento.



**Figura 14:** (a) Gráfico da função *desirability* global das respostas *densidade* e *fluidez* da pasta cerâmica; (b) Gráfico de linhas de contorno.

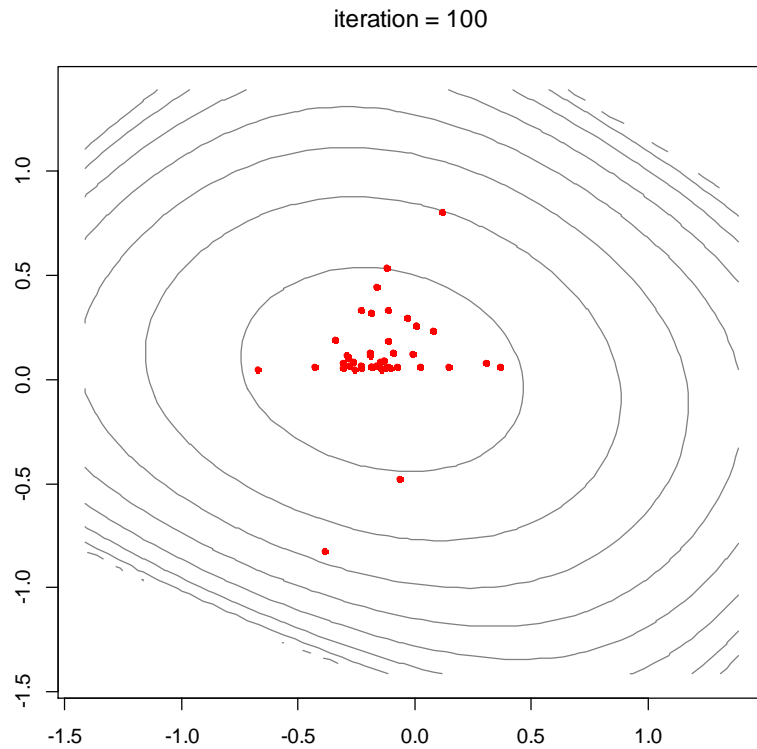
Aplicado o algoritmo genético à função  $d$ , obteve-se o seguinte *output*:

```
GA settings:
Type                = real-valued
Population size     = 50
Number of generations = 100
Elitism             =
Crossover probability = 0.8
Mutation probability = 0.1
Search domain
    x1      x2
Min -1.414 -1.414
Max  1.414  1.414

GA results:
Iterations          = 100
Fitness function value = 0.8546129
Solution            =
    x1      x2
[1,] -0.1424848 0.04486722
```

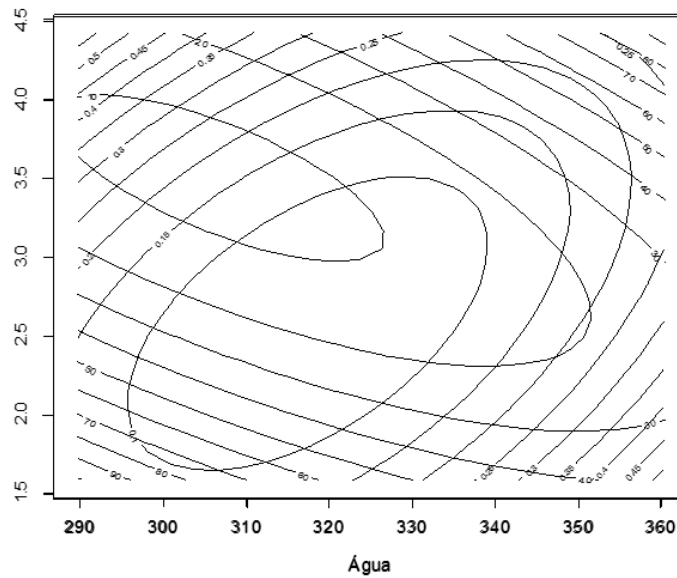
A combinação de valores das variáveis independentes que origina o melhor compromisso com a pretensão de otimizar as duas respostas é  $x_1 = -0.1424848$  e  $x_2 = 0.04486722$ , nas variáveis codificadas e  $\text{Água} = 321.4288$  e  $\text{Desfloculante} = 3.0448672$ , nas variáveis naturais. Neste ponto, a função *desirability* tem um máximo, como se pode confirmar pela representação da superfície de resposta.

A população final, quando o algoritmo parou, tinha a seguinte configuração:



**Figura 15:** Representação da população final de soluções para a *desirability* global.

Uma alternativa à otimização de multiresposta obtida com a função *desirability* global seria estimar a solução através da sobreposição dos gráficos de contorno obtidos para as duas resposta individualmente. Como se pode observar, a solução não é óbvia nem sequer por aproximação, tendo uma carga subjetiva que não ocorre se se otimizar a função *desirability*.



**Figura 16:** Sobreposição dos gráficos de contorno obtidos na otimização das resposta, individualmente.

## DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

**Tabela 1:** Combinações de níveis dos fatores para a otimização da *Densidade* e da *Fluidez*

Função	Método otimização	Qtd.de água	Qtd. de defloculante	$ densidade - 1.7 $	$ fluidez - 300 $
$y_1$	<i>Steepest Ascent</i>	317.376	2.5776	0,055285153	17,94488904
$y_1$	GA	317.515	2.5845	0,055282224	17,6535449
$d_1$	GA	317.525	2.5863	0,05528211	17,70690527
$y_2$	<i>Steepest Ascent</i>	306.794	3.5037	0,166706754	0,222540934
$y_2$	GA	306.811	3.5032	0,166613726	0,227170664
$d_2$	GA	306.797	3.5039	0,166519325	0,236331187
$d$	GA	321.429	3.0449	0,066875672	9,195074078

Na tabela 1 é possível observar que o método *Steepest Ascent* e o Algoritmo Genético proporcionam soluções de otimização muito próximas para cada variável resposta, seja com o modelo ajustado à resposta, seja com a função *desirability*.

Observa-se ainda que as soluções encontradas para a otimização das duas respostas, individualmente, são mais distantes. O impacto dessa diferença nas respostas é significativo, quer na *densidade*, quer na *fluidez*. Note-se que a amplitude de variações admissíveis nas duas situações é bem diferente: na *densidade* ( $y_1$ ) é de uma unidade e na *fluidez* ( $y_2$ ) é de 60 unidades. No entanto, recorde-se que a primeira variação admissível foi definida por especialistas, enquanto a segunda foi admitida a partir dos dados observados.

A combinação de valores obtida com a função *desirability* global oferece a combinação de níveis das variáveis independentes que proporciona o melhor compromisso entre as duas variáveis resposta para uma otimização simultânea. Observa-se que a variação da *densidade* em relação ao valor ideal, para as soluções encontradas com a otimização da variável associada à *densidade* e com a otimização simultânea são muito próximas. Nas soluções encontradas para a *fluidez*, a resposta toma valores significativamente maiores, se tivermos em conta que o valor máximo admissível considerado foi 0.5. No caso da *fluidez*, há uma diferença mais significativa entre os conjuntos de soluções, o que poderá ser devido a uma muito maior amplitude do conjunto de valores admissíveis assumida e que não teve a opinião de um especialista.

Os resultados obtidos devem ser analisados por um especialista em pasta de cerâmica, de forma a avaliar qual das variáveis *Densidade* ou *Fluidez* interessa manter mais próximos de valores ideais. Interessa também ter em conta que a variável “*quantidade de água*” não se revelou significativa no modelo ajustado a qualquer uma das variáveis resposta.

O algoritmo genético revelou ter pelo menos a mesma capacidade que o método *Steepest Ascent* em encontrar a melhor combinação de níveis das variáveis independentes que otimiza as variáveis resposta individualmente.

A otimização da função *desirability* global permitiu encontrar a solução de otimização simultânea, sem haver a preocupação da diferenciabilidade da função. A versatilidade dos algoritmos genéticos no que toca à função *fitness* é sem dúvida uma vantagem deste método. No entanto, a sensibilidade do método à seleção dos parâmetros aconselha que o estudo seja repetido com outros operadores genéticos, com outros valores de probabilidade para os operadores *crossover* e *mutation* e com o limite superior da variável relacionada com a *fluidez* definido por especialistas, uma vez que o limite inferior mais adequado será zero pois desta forma a variável resposta assume o valor ideal.



### 3.4.2. TAXI-BRANCO

Com o objetivo de avaliar a dinâmica de crescimento do taxi-branco (*Sclerobium paniculatum Vogel*), uma espécie florestal nativa, usaram-se dados de um ensaio experimental em Itacoatiara-Manaus disponibilizado por Roberval Lima. O planejamento foi feito num esquema fatorial em blocos casualizados, em parcelas subdivididas, com dois fatores: E – espaçamento e D – dosagem de fósforo. O objetivo do estudo foi o de encontrar a combinação dos níveis dos fatores E ( $x_1$ ) e D ( $x_2$ ) que conduz à maximização de quatro variáveis resposta das árvores produzidas: DAP (diâmetro à altura do peito, em centímetros –  $y_1$ ), HC (altura comercial, em metros –  $y_2$ ), HT (altura total, em metros –  $y_3$ ) e VT (volume total, em  $m^3/Árvore$  –  $y_4$ ). A otimização foi aplicada a cada resposta individual e às quatro respostas em simultâneo.

A MSR foi utilizada para ajustar um modelo de segunda ordem a cada uma das variáveis resposta e foram usados dois métodos de otimização: o método *Steepest Ascent*, aplicado no modelo de segunda ordem ajustado, e o algoritmo genético, aplicado à função *desirability* de cada resposta. A otimização simultânea foi aplicada à função *desirability* global.

#### DAP (diâmetro à altura do peito, em centímetros)

```
rsm(formula = DAP ~ SO(x1, x2), data = taxiTc)
```

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t )	
(Intercept)	10.15452	0.50261	20.2034	< 2e-16	*** (0,1%)
x1	0.48846	0.28785	1.6969	0.09289	. (10%)
x2	0.56743	0.28197	2.0124	0.04692	* (5%)
x1:x2	0.15221	0.35689	0.4265	0.67068	
x1^2	-0.24873	0.47207	-0.5269	0.59945	
x2^2	-1.03738	0.49013	-2.1165	0.03683	*

#### Analysis of Variance Table

Response: DAP

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
FO(x1, x2)	2	35.98	17.9908	3.3779	0.03814
TWI(x1, x2)	1	0.91	0.9090	0.1707	0.68041
PQ(x1, x2)	2	24.89	12.4434	2.3363	0.10205

Residuals	98	521.95	5.3260		
Lack of fit	4	15.53	3.8827	0.7207	0.57991
Pure error	94	506.42	5.3875		

O produto cruzado **Espaçamento** × **Dosagem** e **Espaçamento**<sup>2</sup> não são estatisticamente significativos. O teste à falta de bondade do ajustamento não é estatisticamente significativo.

O modelo é definido por:

$$y_1 = 10.15452 + 0.48846x_1 + 0.56743x_2 - 0.24873x_1^2 + 0.15221x_1x_2 - 1.03738x_2^2$$

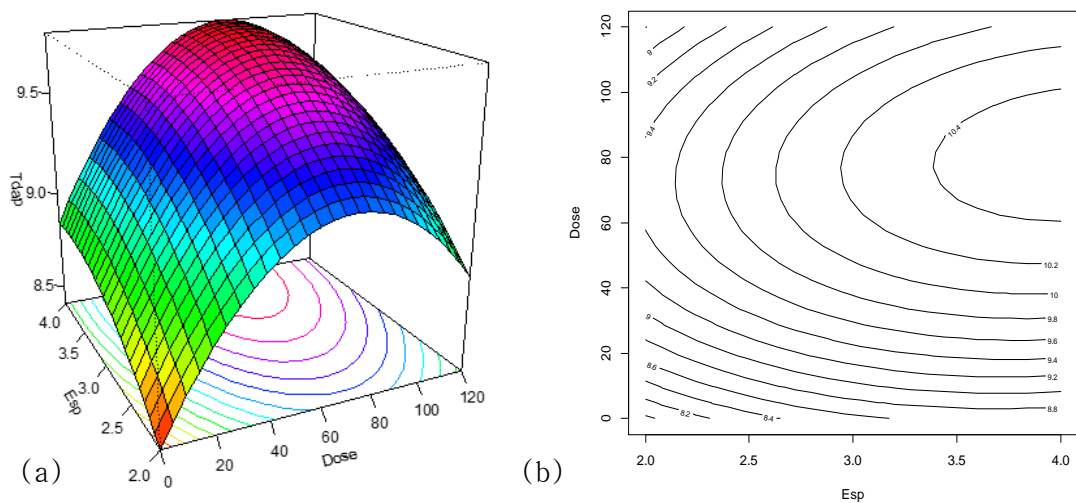
Stationary point in original units:

Esp	Dose
4.090047	81.207809

Eigenanalysis:

\$values

[1] -0.241456 -1.044656



**Figura 17:** (a) Gráfico da superfície de resposta de DAP; (b) Gráfico de linhas de contorno.

O máximo, obtido pelo método *Steepest Ascent*, é atingido em  $E = 4 m$  e  $D = 81 gr$ .

### HC (altura comercial, em metros)

```
rsm(formula = HC ~ SO(x1, x2), data = taxiTc)
```

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t )
(Intercept)	10.611954	0.369086	28.7520	<2e-16 *** (01%)
x1	0.018995	0.211379	0.0899	0.9286
x2	0.134442	0.207056	0.6493	0.5177
x1:x2	0.083682	0.262074	0.3193	0.7502
x1^2	-0.374426	0.346655	-1.0801	0.2827
x2^2	-0.155933	0.359920	-0.4332	0.6658

### Analysis of Variance Table

Response: HC

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
FO(x1, x2)	2	0.888	0.4439	0.1546	0.85699
TWI(x1, x2)	1	0.217	0.2170	0.0756	0.78399
PQ(x1, x2)	2	3.784	1.8922	0.6589	0.51972
Residuals	98	281.459	2.8720		
Lack of fit	4	27.756	6.9391	2.5710	0.04282
Pure error	94	253.702	2.6990		

Apenas o intersepto é significativo, pelo menos a 10%. O teste à falta de bondade do ajustamento é significativo ao nível de significância de 5%.

O modelo é definido por:

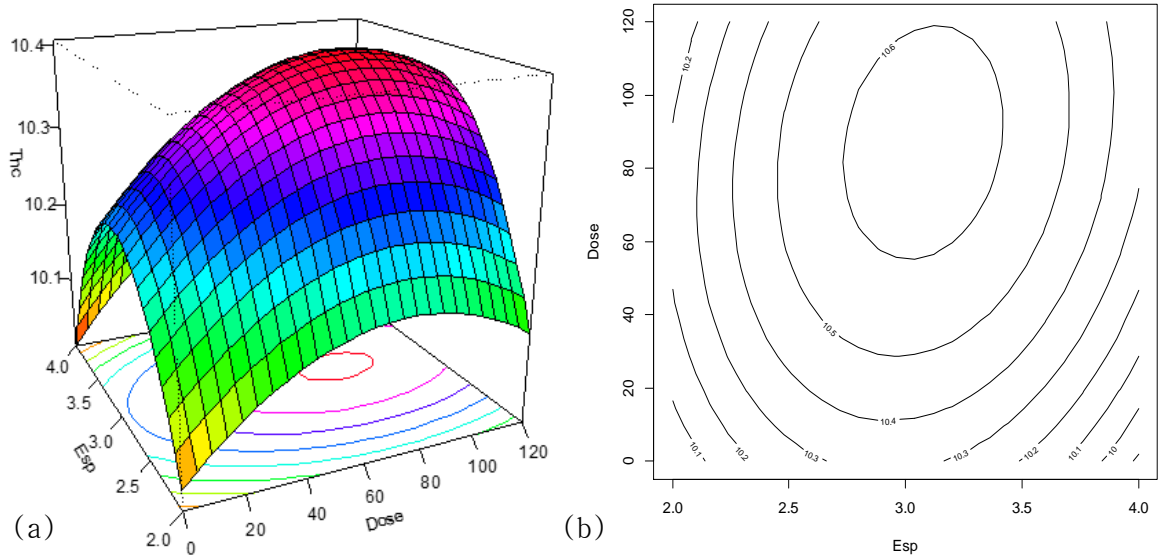
$$y_2 = 10.611954 + 0.018995x_1 + 0.134442x_2 - 0.374426x_1^2 + 0.083682x_1x_2 - 0.155933x_2^2$$

Stationary point in original units:

Esp	Dose
3.075811	87.085853

Eigenanalysis:

```
$values
[1] -0.1481943 -0.3821642
```



**Figura 18:** (a) Gráfico da superfície de resposta da altura comercial (HC); (b) Gráfico de linhas de contorno.

O máximo, obtido pelo método *Steepest Ascent*, é atingido em  $E = 3\text{ m}$  e  $D = 90\text{ gr}$ .

### HT (altura total, em metros)

```
rsm(formula = HT ~ SO(x1, x2), data = taxiTc)
```

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t )
(Intercept)	12.370572	0.388182	31.8679	<2e-16 ***
x1	0.264395	0.222316	1.1893	0.2372
x2	0.043885	0.217770	0.2015	0.8407
x1:x2	0.432248	0.275634	1.5682	0.1201
x1^2	-0.443880	0.364591	-1.2175	0.2263
x2^2	-0.456990	0.378543	-1.2072	0.2302

### Analysis of Variance Table

Response: HT

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
FO(x1, x2)	2	6.596	3.2980	1.0381	0.35798
TWI(x1, x2)	1	7.362	7.3619	2.3173	0.13116
PQ(x1, x2)	2	8.966	4.4832	1.4112	0.24877
Residuals	98	311.338	3.1769		
Lack of fit	4	26.114	6.5286	2.1516	0.08049
Pure error	94	285.224	3.0343		

Apenas o intersepto é significativo, pelo menos a 10%. O teste à falta de bondade do ajustamento é significativo ao nível de significância de 10%.

O modelo é definido por:

$$y_3 = 12.370572 + 0.264395x_1 + 0.043885x_2 - 0.44388x_1^2 + 0.432248x_1x_2 - 0.45699x_2^2$$

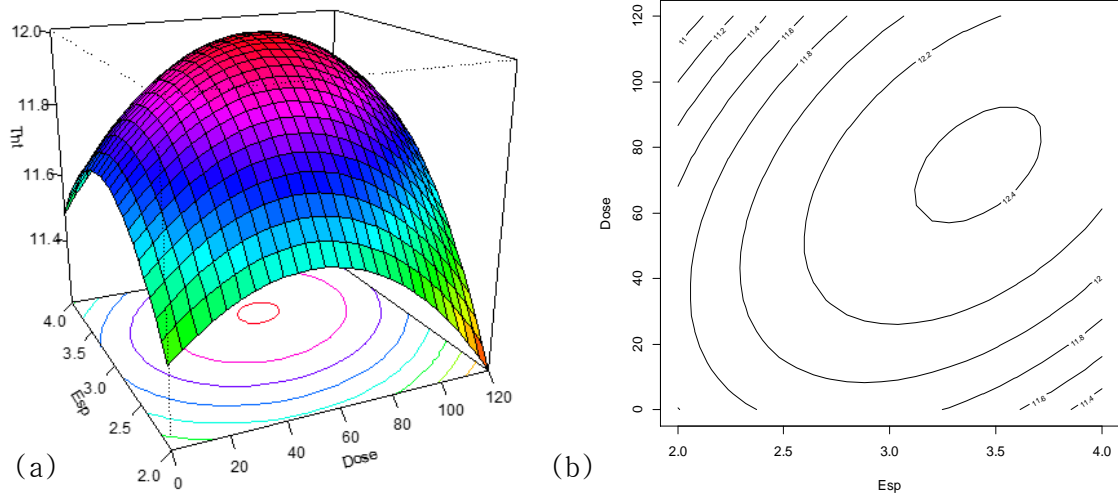
Stationary point in original units:

Esp	Dose
3.41729	74.72180

Eigenanalysis:

\$values

[1] -0.2342116 -0.6666583



**Figura 19:** (a) Gráfico da superfície de resposta da altura total (HT); (b) Gráfico de linhas de contorno.

O máximo, obtido pelo método *Steepest Ascent*, é atingido em  $E = 3.4 m$  e  $D = 75 gr$ .

**VT (volume total, em metro<sup>3</sup>/árvore)**

```
rsm(formula = VT ~ SO(x1, x2), data = taxiTc)
```

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t )	
(Intercept)	0.0624837	0.0061618	10.1405	<2e-16	*** (0,1%)
x1	0.0028173	0.0035289	0.7983	0.4266	
x2	0.0055633	0.0034568	1.6094	0.1107	
x1:x2	0.0032437	0.0043753	0.7414	0.4602	
x1^2	-0.0028045	0.0057873	-0.4846	0.6290	
x2^2	-0.0112736	0.0060088	-1.8762	0.0636	. (10%)

**Analysis of Variance Table**

Response: VT

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
FO(x1, x2)	2	0.002378	0.00118897	1.4853	0.2315
TWI(x1, x2)	1	0.000426	0.00042552	0.5316	0.4677
PQ(x1, x2)	2	0.002950	0.00147517	1.8428	0.1638
Residuals	98	0.078447	0.00080048		
Lack of fit	4	0.003767	0.00094177	1.1854	0.3223
Pure error	94	0.074680	0.00079447		
Lack of fit	4	26.114	6.5286	2.1516	0.08049
Pure error	94	285.224	3.0343		

O intersepto e o quadrado da Dosagem são os únicos termos significativos, pelo menos a 10%. O teste à falta de bondade do ajustamento não é estatisticamente significativo.

O modelo é definido por:

$$y_4 = 0.0624837 + 0.0028173x_1 + 0.0055633x_2 - 0.0028045x_1^2 + 0.0032437x_1x_2 - 0.0112736x_2^2$$

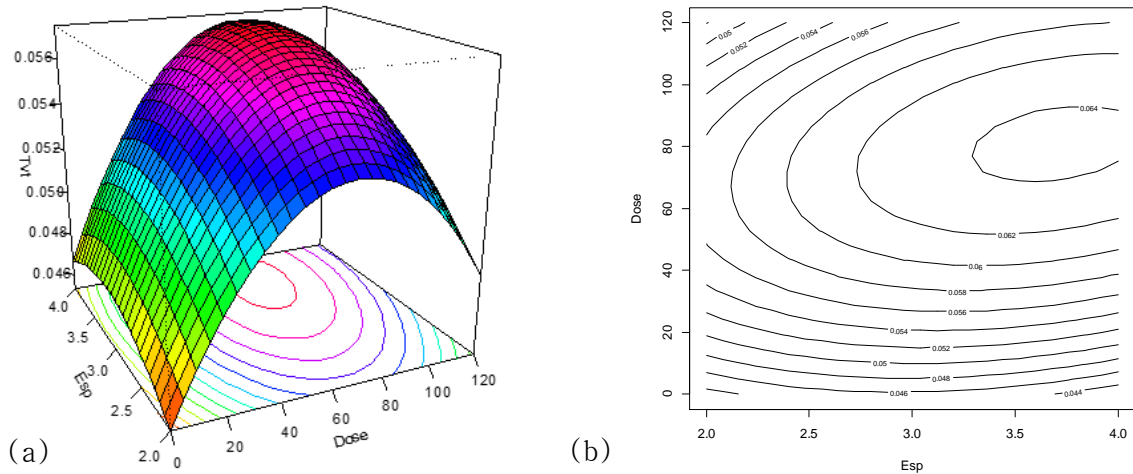
Stationary point in original units:

Esp	Dose
3.703492	80.876573

Eigenanalysis:

\$values

[1] -0.002504554 -0.011573610



**Figura 20:** (a) Gráfico da superfície de resposta do volume total (VT); (b) Gráfico de linhas de contorno.

O máximo, obtido pelo método *Steepest Ascent*, é atingido em  $E = 3.7 m$  e  $D = 81 gr$ .

Uma vez que o objetivo do estudo é maximizar a variável resposta, a função *desirability* toma a forma

$$d_i(X) = \begin{cases} 0 & \text{se } \hat{y}_i \leq A_i \\ \left( \frac{\hat{y}_i - A_i}{B_i - A_i} \right)^r & \text{se } A_i \leq \hat{y}_i \leq B_i \\ 1 & \text{se } \hat{y}_i \geq B_i \end{cases} \quad (17)$$

$A_i$  e  $B_i$  são, respetivamente, os limites inferior e superior da resposta  $\hat{y}_i$

Para definir as funções *desirability* tomamos para as variáveis resposta os limites admissíveis seguintes: 3 cm a 20 cm para DAP, 2 m a 20 m para HC, 2 m a 13 m para HT e 0.002 m<sup>3</sup>/árvore a 0.2 m<sup>3</sup>/árvore.

Aplicando os algoritmos genéticos às funções *desirability* e ao modelo de segunda ordem de cada variável resposta, obteve-se os resultados apresentados na tabela 2.

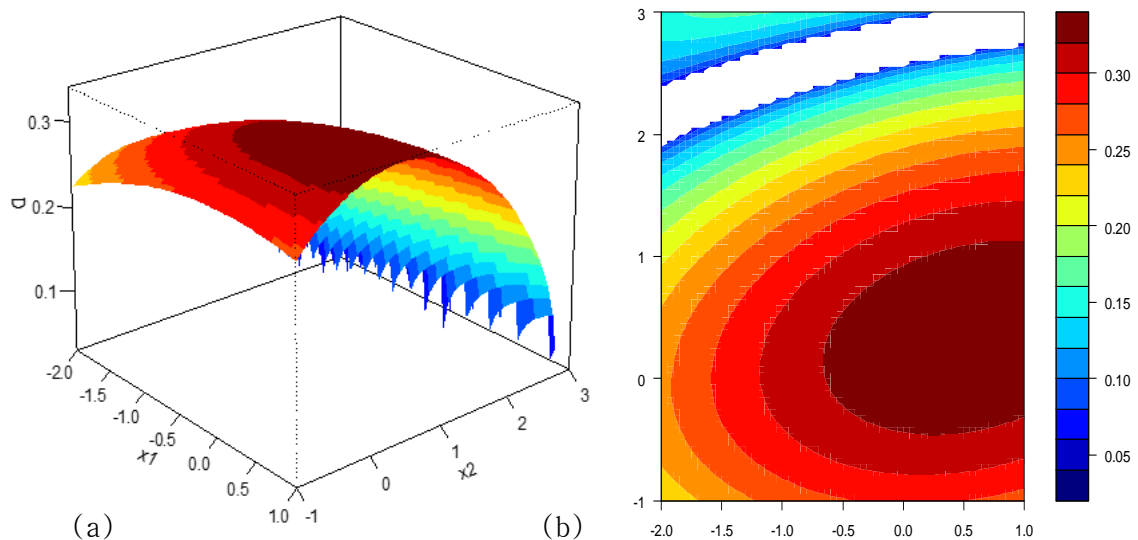
Observa-se que apenas para as variáveis HC e VT há alguma diferença entre os valores obtidos para a variável dosagem de fósforo, embora não sejam diferenças significativas.

**Tabela 2:** Combinações de níveis dos fatores para a otimização das variáveis resposta.

Função	Método de otimização	Espaçamento	Dosagem de fósforo	DAP	Função	Método de otimização	Espaçamento	Dosagem de fósforo	HC
<b>DAP</b>	<i>Steepest Ascent</i>	4.0904	81.21	10,521	<b>HC</b>	<i>Steepest Ascent</i>	3.0756	87.09	10,633
	GA	4.0904	81.27	10,450		GA	3.0756	90.08	10,635
<b>d<sub>1</sub></b>	GA	3.9831	82.02	10,518	<b>d<sub>2</sub></b>	GA	3.0764	87.52	10,633
				<b>HT</b>					<b>VT</b>
<b>HT</b>	<i>Steepest Ascent</i>	3.4172	74.72	12.431	<b>VT</b>	<i>Steepest Ascent</i>	3.7034	80.88	0,0644
	GA	3.4167	74.68	12.431		GA	3.7036	80.84	0,0644
<b>d<sub>3</sub></b>	GA	3.4182	74.78	12.431	<b>d<sub>4</sub></b>	GA	3.4160	74.67	0,0642

A função *desirability* global, média geométrica das funções *desirability* individuais  $d_1, d_2, d_3$  e  $d_4$  é definida por:  $d = (d_1(x)d_2(x)d_3(x)d_4(x))^{\frac{1}{4}}$

A representação gráfica desta função é a seguinte:



**Figura 21:** (a) Gráfico da função *desirability* global das respostas DAP, HC, HT e VT do Taxi-branco; (b) Gráfico das linhas de contorno.

Aplicando o algoritmo genético a esta função, para a otimização simultânea das quatro variáveis resposta obtém-se o seguinte *output*:



```

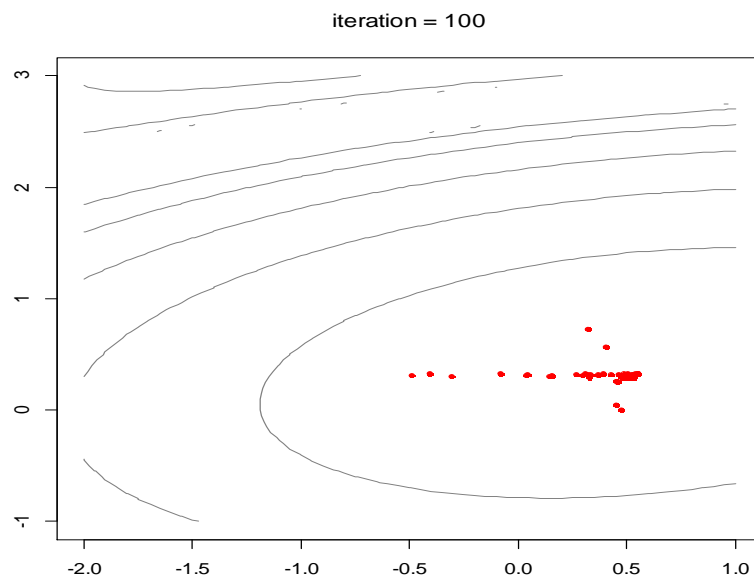
GA settings:
Type           = real-valued
Population size = 50
Number of generations = 100
Elitism        =
Crossover probability = 0.8
Mutation probability = 0.1
Search domain
  x1 x2
Min -2 -1
Max  1  3
    
```

```

GA results:
Iterations           = 100
Fitness function value = 0.3392566
Solution            =
  x1      x2
[1,] 0.5505346 0.3290395
    
```

Com esta abordagem o máximo é atingido para  $E = 3.6 m$  e  $D = 80 gr$ , valores que otimizam o compromisso numa otimização simultânea das quatro variáveis resposta.

A população final, quando o algoritmo parou, tinha a seguinte configuração:



**Figura 22:** Representação da população final de soluções para a *desirability* global.

O algoritmo genético foi aplicado em  $10^2$ ,  $10^3$ ,  $10^4$  e  $10^5$  iterações e, como se pode observar, a solução está a tender para  $E=3.6$  m e  $D=80$  gr.

### DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

**Tabela 3:** Combinações de níveis dos fatores para a otimização das variáveis resposta com os diversos métodos e resultantes da simulação de 100, 1000, 10 000, 100 000 iterações do AG sobre a *desirability* global

Função	Método de otimização	Espaçamen to	Dosagem de fósforo	Função	Método de otimização	Espaçamen to	Dosagem de fósforo
<b>DAP</b>	<i>Steepest Ascent</i>	4.0904	81.21	<b>HC</b>	<i>Steepest Ascent</i>	3.0756	87.09
	GA	4.0904	81.27		GA	3.0756	90.08
<b>d<sub>1</sub></b>	GA	3.9831	82.02	<b>d<sub>2</sub></b>	GA	3.0764	87.52
<b>HT</b>	<i>Steepest Ascent</i>	3.4172	74.72	<b>VT</b>	<i>Steepest Ascent</i>	3.7034	80.88
	GA	3.4167	74.68		GA	3.7036	80.84
<b>d<sub>3</sub></b>	GA	3.4182	74.78	<b>d<sub>4</sub></b>	GA	3.4160	74.67
<b>d</b> 10 <sup>2</sup> iter)	GA	3.5505	79.83	<b>d</b> 10 <sup>3</sup> iter)	GA	3.5509	79.858
<b>d</b> 10 <sup>4</sup> iter)	GA	3.5512	79.862	<b>d</b> 10 <sup>5</sup> iter)	GA	3.5513	79.864

Na tabela 3 é possível observar que o método *Steepest Ascent* e o Algoritmo Genético produzem combinações dos níveis dos fatores muito semelhantes, em cada variável resposta, seja com o modelo ajustado à resposta, seja com a função *desirability*. Apenas na variável HC se verifica uma pequena diferença na dosagem de fósforo quando se aplica o algoritmo genético ao modelo ajustado por regressão e na variável VT a diferença verifica-se na função *desirability* em relação às duas variáveis independentes. No entanto, esta diferença não é significativa se se tiver em conta a escala de medição das variáveis. O valor das variáveis resposta para cada uma das soluções não revela diferenças significativas. O mesmo acontece com as respostas obtidas com a combinação de valores das variáveis obtidas com a função *desirability* global que resultam em valores muito próximos dos que se obtiveram com a otimização individual:  $DAP = 10,450$  cm,  $HC = 10,658$  m,  $HT = 12,425$  e  $VT = 0,064$  m<sup>3</sup>/Árvore.



## **CAPÍTULO 4**

### **APLICAÇÃO DA METODOLOGIA DE SUPERFÍCIE DE RESPOSTA À AVALIAÇÃO DE RISCO**



## **4. APLICAÇÃO DA METODOLOGIA DE SUPERFÍCIE DE RESPOSTA À AVALIAÇÃO DE RISCO**

A Análise de Risco é o processo de sistematicamente identificar e avaliar os potenciais riscos e incertezas que ocorrem num sistema mais ou menos complexo e, em seguida, encontrar uma estratégia viável para mais eficientemente controlar esses riscos. Envolve a probabilidade de ocorrência e a magnitude das consequências de uma percepção de risco específico. É um tema com grande impacto na sociedade moderna, seja no contexto de investigação ou na área das aplicações, uma vez que é um processo de análise de informação sobre eventos indesejáveis que podem representar um perigo potencial. As diferentes perspectivas com que o risco é abordado nas diversas áreas científicas, a multiplicidade de aplicações e as diferentes conotações sociais que lhe são atribuídas, tornam difícil a sua objetivação, avaliação e gestão e tornam ambíguas as fronteiras que separam estes aspetos.

A Avaliação de Risco é abordada como processo científico, cuja metodologia pode ser qualitativa, quantitativa ou semiquantitativa se combina estas duas formas de análise. Em avaliações qualitativas de risco, os resultados são expressos de forma descritiva, enquanto em processos quantitativos, o risco é quantificado através da combinação da probabilidade ou frequência de ocorrência de um perigo iminente com a magnitude do resultado desta ocorrência (Royal Society, 1992).

A metodologia da avaliação do risco e a forma como se quantifica o erro variam conforme as áreas de aplicação. No entanto, o objetivo final é sempre a caracterização do risco, de forma a fornecer dados para a tomada de decisão.

O manancial de aplicações da análise de risco é vastíssimo. As aplicações à gestão de projetos ou megaprojetos industriais ou às diferentes Engenharias, à proteção ambiental e ecológica, às possíveis catástrofes naturais ou resultantes do erro humano, à saúde pública, à transmissão de informação, ao terrorismo ou sabotagem, ao sistema financeiro estão sobejamente documentadas na literatura.

A complexidade de grande parte dos sistemas, a impossibilidade de recorrer a sistemas reais, a falta de dados decorrentes dessa impossibilidade ou dos elevados custos da sua

obtenção, faz com que o recurso à simulação seja uma opção quase obrigatória, em muitas situações. Esta ferramenta permite estimar modelos para prever comportamentos dos sistemas, nomeadamente relativos à identificação dos perigos, para estimar a probabilidade de ocorrência de determinado evento e para as consequências dessa ocorrência. O grau de incerteza presente na simulação, seja nos parâmetros do modelo ou nos dados utilizados, seja na forma do próprio modelo, faz com que a quantificação da incerteza seja um pré-requisito na avaliação probabilística do risco.

O método determinista da avaliação de risco assenta no pressuposto de que os eventos são completamente predeterminados e na avaliação utilizam-se apenas alguns valores como por exemplo: os valores extremos, o valor médio, o percentil 95%, o valor ótimo. Esta metodologia tem diversas desvantagens pois usa apenas alguns valores e com o mesmo peso, o que não é realista. Também a interdependência entre os valores de entrada e o impacto diferente que têm nos valores de saída, não são considerados, havendo demasiada simplificação do modelo e a consequente redução da sua precisão.

Na avaliação probabilística do risco, a incerteza é considerada e o risco é caracterizado por uma distribuição probabilística, cujo modelo é depois usado para criar/simular diferentes cenários de risco. A simulação numérica implica frequentemente elevados custos computacionais, de tal forma que se impõe o recurso a metamodelos. A Metodologia de Superfície de Resposta é uma ferramenta adequada à estimação de metamodelos, quer para comportamentos do sistemas e avaliação do risco quer para a quantificação das incertezas, revelando-se, neste caso, uma boa alternativa à simulação de Monte Carlo ou uma ferramenta subsidiária desta metodologia. Na próxima secção faz-se uma revisão das diversas vertentes da utilização da Metodologia de Superfície de Resposta na avaliação do risco.

#### 4.1.METODOLOGIA DE SUPERFÍCIE DE RESPOSTA E RISCO

A identificação e caracterização dos perigos, a identificação de padrões de exposição, a identificação e análise dos principais fatores de risco e dos eventos que podem afetar o sistema no que diz respeito ao impacto, à probabilidade de ocorrência, à propagação das incertezas, são vertentes a ter em conta numa análise de risco. Em todas estas questões a simulação e a modelação têm um papel fundamental, uma vez que se pretende avaliar diferentes cenários, para antecipar ações, prevenir, atenuar e, se possível, eliminar situações passíveis de causar dano.

É na implementação destas ações que a Metodologia de Superfície de Resposta tem um papel importante. A aplicação desta metodologia proporciona modelos que permitem a caracterização e/ou otimização de um sistema ou das suas componentes, ou metamodelos simples que substituem modelos de simulação numérica complexos e podem ser usados num quadro de análise de incerteza computacionalmente intensivo, o que a torna uma ferramenta que importa ter em conta na análise de risco.

Embora esta metodologia tenha aplicações em áreas cada vez mais diversificadas, é na indústria, especialmente em projetos de engenharia, que o mais vasto leque de aplicações tem impacto visível. A Metodologia de Superfície de Resposta é uma ferramenta extremamente útil para o planeamento de produtos e processos, para a modelação e para a otimização de sistemas. A melhoria da qualidade e a inovação em produtos e processos industriais com o mais baixo custo possível, tem inspirado a necessidade de melhorar os instrumentos estatísticos e procurar novas abordagens e a MSR tem acompanhado esta tendência. Douglas Montgomery, Raymond Myers, George Box e seus coautores são referências importantes uma vez que abordam a metodologia em várias publicações, dando ênfase à sua relevância nas referidas áreas da indústria e particularmente em engenharia.

Como referido, a MSR consiste na construção de uma função  $f$  que simula o modelo real no espaço das variáveis de entrada. A função  $f$  é estimada com um conjunto de pontos experimentais ou simulados. No modelo podem ser introduzidas variáveis controladas (fatores) ou incluídas variáveis aleatórias que representam as incertezas do sistema – superfície de resposta estocástica. Para substituir a verdadeira função podem ser usados



diferentes modelos matemáticos, nomeadamente a expansão em polinómios de Taylor e em polinómios de caos e cujos parâmetros é necessário estimar por não serem conhecidos.

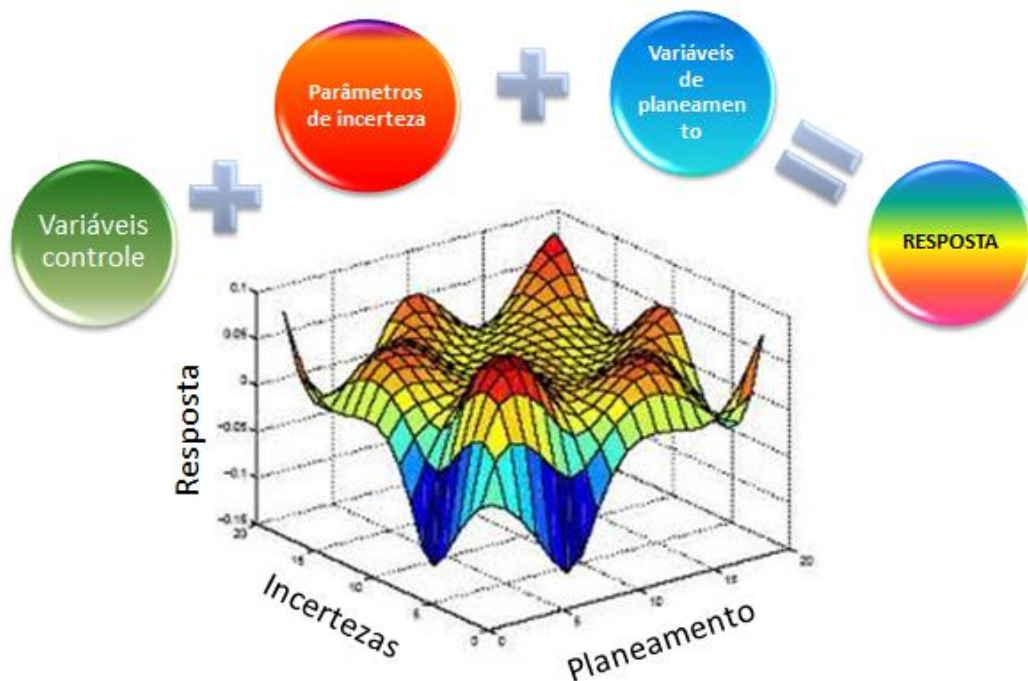
Esta metodologia tem sido usada com sucesso no tratamento do risco em áreas como a eliminação de resíduos radioativos (Helton (1993), aspetos ambientais (Isukapalli *et al.*, 1998; Iooss *et al.*, 2006; Wilde *et al.*, 2012), exploração de campos de petróleo (Madeira, 2005; Amorim, 2012), aspetos geológicos (Kleijnen, 1992; Oladyshkin *et al.*, 2009; 2011a; 2011b; Rohmer e Bouc, 2010), problemas de confiabilidade estrutural (Bucher e Bourgund, 1990; Steffen *et al.*, 2008; Henriques, 1998), incêndios (Wang e Song, 2012), campos de petróleo (Risso *et al.*, 2006; 2008; Feraille e Marrel, 2012). Outras áreas de aplicação, incluem desastres naturais (Iervolino *et al.*, 2004; Rossetto e Elnashai, 2005; Liel *et al.*, 2009; Taflanidis *et al.*, 2011; Tanase, 2012), o setor financeiro (Baysal *et al.*, 2008), toxicologia (El-Masri, 1997; Groten *et al.*, 2001; Patel *et al.*, 2011). A forma estocástica da metodologia com a expansão em polinómios de caos é muito utilizada. Também em termos de Análise de Risco na indústria, e em particular em projetos de engenharia, a MSR se torna crucial. Estes projetos geralmente envolvem sistemas muito complexos, com vários riscos associados, e gerir eficazmente o equilíbrio entre a produtividade e a segurança é um desafio em muitas indústrias que operam sistemas de engenharia críticos. Esta complexidade leva a modelos computacionais complexos, ressaltando a necessidade de estudos precisos e, portanto, envolvendo alto custo computacional associado. A MSR desempenha um papel fundamental na simulação e análise destes sistemas.

A definição quantitativa de risco mais divulgada é aquela em que o risco de um evento é o produto da probabilidade de ocorrência do evento pela magnitude das suas consequências (perda potencial). Nesta aproximação, o produto da resposta do modelo de probabilidade pela resposta do modelo de consequências, em cada cenário, proporciona uma medida probabilística do risco do evento. Obtém-se uma medida do risco global adicionando a medida de risco de cada evento individual do sistema.

A curva de risco representa a variação das magnitudes das consequências do evento em função das probabilidades estimadas para a ocorrência do mesmo. Parte da dificuldade da avaliação do risco reside na estimação das suas componentes: a probabilidade de ocorrência de um evento nocivo e a perda potencial resultante da ocorrência desse evento. As duas componentes de avaliação de risco são estimadas recorrendo a modelos de simulação

numérica ou a metamodelos. Em qualquer dos casos, a modelação de sistemas físicos é complicada pela existência de diversas fontes de incerteza. No entanto, apesar da dificuldade em incorporar as incertezas no processo de modelação, estas devem ser consideradas, uma vez que permitem a avaliação da precisão da estimativa do risco.

O modelo de simulação do risco (figura 23) pode incluir variáveis controladas pelo investigador mas deve incluir variáveis aleatórias que representam as incertezas do sistema, de forma que se possa avaliar a sua relevância no sistema e a sua propagação na resposta. Por exemplo, Oladyshkin *et al.* (2011b) consideram uma aproximação integrativa de superfície de resposta em que o modelo de simulação do armazenamento subterrâneo de  $CO_2$  contempla simultaneamente os dois tipos de variáveis. No entanto, em muitas abordagens o modelo de avaliação de risco contempla apenas as variáveis incertas.



**Figura 23:** Modelo de simulação do risco (adaptado de Oladyshkin e Nowak (2012a))

#### **4.1.1. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE**

O número de variáveis de entrada do modelo condiciona o custo computacional do processo de simulação de um cenário probabilístico (conjunto de eventos que podem ocorrer num sistema, previstos ou propostos a partir de dados da realidade). Uma vez que há necessidade de simular diferentes cenários para obter estimativas das componentes da quantificação do risco, quanto menor for o número de variáveis no modelo menor será o custo computacional associado. A análise de sensibilidade consiste na avaliação da incerteza de cada variável envolvida no sistema e da variabilidade do fenómeno, permitindo identificar as variáveis cuja incerteza tem maior impacto na resposta do modelo. Note-se que a análise de sensibilidade não avalia o risco do impacto das incertezas no sistema.

A Metodologia de Superfície de Resposta pode ser usada na análise de sensibilidade, especialmente em processos estocásticos. A utilização de um metamodelo mais simples que o modelo de simulação numérica possibilita a redução de custos computacionais, além de permitir a identificação de possíveis interações entre as variáveis. Bauer *et al.* (1999) apresentam a MSR como uma ferramenta eficiente na análise de sensibilidade. Iooss *et al.* (2006) usam Superfície de Resposta para a análise de sensibilidade num estudo do impacto da transferência de radionuclídeos para o homem após a libertação de gás de uma instalação nuclear. Song *et al.* (2012) utilizam uma metodologia baseada na MSR para a análise de sensibilidade num modelo hidrológico. Oladyshkin *et al.* (2012) propõem um método de superfície de resposta para análise de sensibilidade global (com base na expansão caos polinomial arbitrária).

#### **4.1.2. ANÁLISE DE INCERTEZA**

A incerteza é a falta de conhecimento sobre o verdadeiro valor de uma variável, a falta de conhecimento sobre o modelo que melhor descreve um sistema de interesse ou sobre qual das várias funções de distribuição de probabilidade alternativas deve representar uma quantidade de interesse (Frey *et al.*, 2004). A incerteza pode estar associada a vários elementos do sistema tais como as medições nos dados de entrada, os valores dos parâmetros e a estrutura de modelo e mesmo aos algoritmos para a obtenção do modelo e ao

comportamento humano. Assim, é comum considerar três componentes na incerteza: a incerteza estrutural, que diz respeito ao desconhecimento sobre o verdadeiro modelo, a incerteza nos parâmetros, introduzida com a necessidade de usar estimativas para os seus valores e incerteza estocástica, resultante da possibilidade dos parâmetros ou outras quantidades importantes do sistema poderem variar.

A incerteza no modelo pode ser abordada em duas perspectivas: uma em que se assume que o modelo para a avaliação de risco ou as suas componentes não variam e outra em que estes variam em função do tempo ou do espaço em que se avalia o risco. No primeiro caso, a importância da incerteza do modelo está em saber se e quando o modelo pode ser aplicado para produzir resultados razoáveis ou quando irá falhar. A validação é a melhor forma de proceder à avaliação da incerteza do modelo (Hoffman *et al.*, 1983; Hosmer e Lemeshow, 2013). Para implementar o processo de validação podem ser aplicadas diversas técnicas. São exemplos a comparação dos valores preditos pelo modelo com numerosos conjuntos de dados obtidos independentemente e em condições idênticas às que estão subjacentes à avaliação de risco, a validação cruzada, a metodologia *Bootstrap* ou a metodologia *Jackknife* (Efron, 1982). No caso em que o modelo de avaliação de risco varia no tempo ou espaço, é possível usar diversas aproximações para quantificar o impacto da incerteza no modelo. Poderão ser avaliadas as consequências dessa variação através da simulação de diferentes modelos, podem ser comparados diferentes valores das variáveis de entrada em diferentes modelos e podem ser usadas diferentes aproximações *Bayesianas* para analisar as incertezas do modelo (Der Kiureghian, 1991; Rose *et al.*, 1991a; 1991b; Raftery, 1995; Bouda *et al.*, 2011; Cheung *et al.*, 2011).

A análise de incerteza estocástica – nos parâmetros do modelo e nas variáveis de entrada – é a que se encontra mais frequentemente na literatura da análise de risco e a que mais tem despertado o interesse do ponto de vista da ciência ou da tomada de decisão, dado que estas fontes de incerteza terão impacto na resposta do modelo de avaliação de risco. A propagação da incerteza na resposta do modelo é de importância crucial na análise de risco, uma vez que a tomada de decisões é condicionada pela estimativa do risco obtida a partir da resposta do modelo. A análise de incerteza permite aferir sobre o nível de confiança nas estimativas do modelo, identificar as principais fontes de incerteza e quantificar o grau de confiança nos dados e no modelo existentes.

Diversas metodologias quantitativas foram desenvolvidas para analisar a propagação de incertezas estocásticas, e a teoria da probabilidade, juntamente com as estatísticas, fornecem os principais conceitos de sua implementação, dada a necessidade de estimar os parâmetros e quantificar a aleatoriedade. Estas metodologias variam com a complexidade do sistema e com o modelo que é usado para avaliar o risco. Irão ser abordados métodos baseados na amostragem por simulação de Monte Carlo ou Hipercubos Latinos e métodos de Superfície de Resposta.

A análise de incerteza estocástica contempla três etapas principais: (1) a caracterização da incerteza nos parâmetros do modelo ou nas variáveis de entrada, baseada nas suas funções de densidade de probabilidade (PDF) ou de distribuição de probabilidade (CDF), (2) a propagação destas funções pelas equações do modelo para obter as funções PDF ou CDF da(s) variável(eis) resposta e (3) a gestão do resultado da incerteza (Quim *et al.*, 2006).

A caracterização da incerteza nos parâmetros do modelo ou nas variáveis de entrada é baseada nas funções PDF respetivas. No entanto, estas funções são geralmente desconhecidas e devem ser estimadas utilizando dados experimentais ou de simulação ou devem ser feitas suposições sobre elas.

A caracterização da incerteza na variável resposta é proporcionada pela distribuição de probabilidades das respostas do modelo. Uma vez que esta é desconhecida, uma estimativa pode ser obtida por simulação numérica de um elevado número de amostras de dados de entrada a usar no modelo, para a obtenção de um elevado número de respostas. A amostragem de Monte Carlo ou os Hipercubos Latinos são os métodos mais usados para obter as amostras dos valores de entrada.

Para cada parâmetro de entrada que tem associada incerteza ou variabilidade, a aplicação do método de Monte Carlo exige que uma distribuição de probabilidade (ou a distribuição de frequências) e os limites de incerteza para cada parâmetro sejam fornecidos. O método consiste em gerar repetidos valores pseudoaleatórios independentes das variáveis de entrada incertas, a partir da distribuição conhecida (assumida ou estimada) e dentro dos limites das restrições impostas, seguido pela aplicação do modelo usando estes valores, para gerar um conjunto de respostas do modelo que são analisadas estatisticamente de forma a obter a função de distribuição de probabilidades empírica das respostas.

Como alternativa ao método de amostragem de Monte Carlo, os Hipercubos Latinos podem ser usados para selecionar as amostras dos valores de entrada de uma forma relativamente simples e sem perder generalidade nas aplicações. Além disso, este método permite obter amostras que refletem a forma da função de densidade, da qual a amostra é gerada, de maneira mais precisa. Isto permite obter uma estimativa da distribuição de probabilidades que, em geral, é melhor ou igual à que se obtém com a amostragem de Monte Carlo (Helton *et al.*, 2006).

Para produzir uma estimativa precisa da função de distribuição de probabilidade, é necessário simular um número muito elevado de cenários. Sendo o método descrito computacionalmente intensivo, a sua utilização pode ser impraticável pelos elevados custos computacionais, no caso de um sistema muito complexo ou sempre que estiverem envolvidos modelos complexos.

#### **4.2. A METODOLOGIA DE SUPERFÍCIE DE RESPOSTA ESTOCÁSTICA – EXPANSÃO EM POLINÓMIOS DE CAOS**

O recurso ao Método de Monte Carlo ou Hipercubo Latino para estudar a propagação da incerteza e para estimar a distribuição de probabilidade da resposta pode ter, como anteriormente referido, custos computacionais muito elevados. Por este motivo, é necessário recorrer a metodologias que convirjam para a solução mais rapidamente.

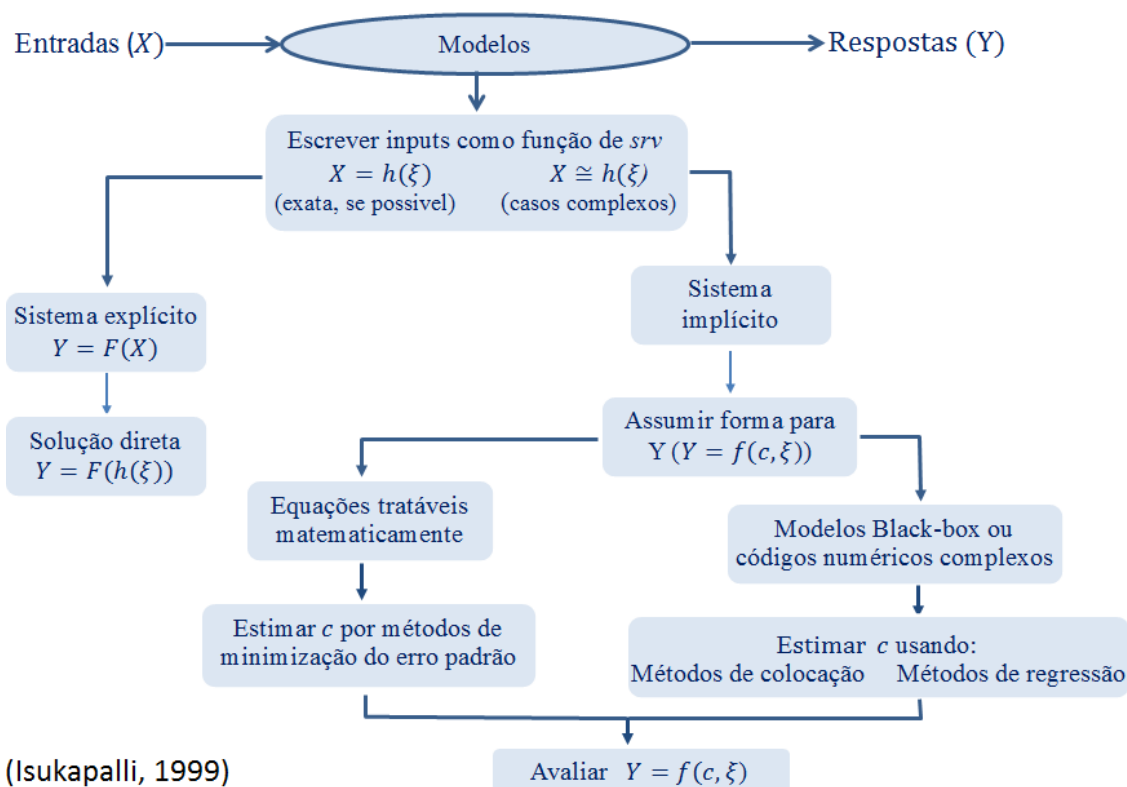
A Metodologia de Superfície de Resposta Estocástica (MSRE) (Isukapalli e Georgopoulos, 1998, e Isukapalli, 1999) permite gerar um modelo de resposta reduzido, computacionalmente menos exigente e estatisticamente equivalente ao modelo numérico completo. Para a estimação dos seus coeficientes são necessários apenas os resultados de um número limitado de simulações do modelo completo. A ideia básica da metodologia é a de representar a resposta de um modelo às alterações nas variáveis através de uma superfície de resposta que é definida com a ajuda de uma base de polinómios ortogonais em relação a uma medida de probabilidade no espaço de parâmetros. A MSRE assenta no princípio de que as variáveis aleatórias, cujas funções de densidade de probabilidade têm quadrado

integrável, podem ser aproximadas pela expansão em séries estocásticas de variáveis aleatórias ou por transformação direta destas (Balakrishnan *et al.*, 2003).

A expansão em polinómios de caos consiste na expansão em série de polinómios ortogonais de variáveis aleatórias que, na prática, é aproximada pela retenção de um número finito de termos. O domínio de aplicação desta aproximação vai desde a estimação de quantis, à análise de sensibilidade e otimização da solução para a sensibilidade e quantificação estatística dos momentos.

A metodologia é implementada de forma sequencial como se segue: (i) representação das variáveis incertas de entrada em função de variáveis aleatórias padrão (*srv*); (ii) representação da variável resposta; (iii) estimação dos parâmetros do modelo; (iv) cálculo das propriedades estatísticas da resposta; (v) avaliação da aproximação das respostas do modelo. O algoritmo da figura 24 ilustra a aplicação da metodologia.

### Representação esquemática do método de Superfície de Resposta Estocástica



**Figura 24:** Algoritmo de implementação da MSRE.

Na forma clássica, a metodologia começa pela seleção de um vetor de  $n$  variáveis aleatórias independentes  $\xi = (\xi_i), i = 1, \dots, n$ , com distribuição de probabilidades (PDF)  $N(0,1)$ , para representar o vetor de variáveis incertas  $x = (x_i)$  do modelo, tal que  $x_i = h(\xi_i)$ . A transformação  $h$  das variáveis  $(x_i)$  pode ocorrer por transformação direta (tabela 4), por transformação via aproximação por séries, por transformação via distribuições empíricas ou por transformação de dados de entrada correlacionados, quando as variáveis de entrada não são independentes.

**Tabela 4:** Transformações das variáveis predictoras

Tipo de distribuição	Transformação <sup>a</sup>
Uniforme $(a, b)$	$a + (b - a) \left( \frac{1}{2} + \frac{1}{2} \operatorname{erf}(\xi/\sqrt{2}) \right)$
Normal $(\mu, \sigma)$	$\mu + \sigma \xi$
Lognormal $(\mu, \sigma)$	$\operatorname{Exp}(\mu + \sigma \xi)$
Gama $(a, b)$	$ab \left( \xi \sqrt{\frac{1}{9a} + 1 - \frac{1}{9a}} \right)$
Exponencial $(\lambda)$	$-\frac{1}{\lambda} \log \left( \frac{1}{2} + \frac{1}{2} \operatorname{erf}(\xi/\sqrt{2}) \right)$
Weibull $(a)$	$y^{\frac{1}{a}}$
Valor extremo	$-\log(y)$

<sup>a</sup>  $\xi$  é  $N(0,1)$  e  $y$  tem distribuição exponencial de parâmetro 1

Feita a seleção e a necessária transformação, as variáveis resposta são representadas em função do mesmo vetor de variáveis aleatórias:  $Y = f(c, \xi)$ , sendo  $c$  o vetor de coeficientes do modelo do sistema, a estimar. As estimativas dos coeficientes do modelo são obtidas através da resposta do modelo completo do sistema a várias realizações de  $\xi$ , após a aplicação da transformação inversa das variáveis  $x_i$ . Os coeficientes  $c_i$  quantificam a dependência da resposta  $Y$  do vetor de entrada  $\xi$ , para cada concretização de  $x$ .

A forma da função  $Y$  resulta da expansão em polinômios de caos – polinômios  $\Psi_i$  que constituem uma base de polinômios ortogonais em relação a uma dada medida de probabilidade) com  $P$  termos e é expressa por  $Y = f(c, \xi)$ , sendo

$$f(c, \xi) \approx c_0 \Psi_0 + \sum_{i_1=1}^n c_{i_1} \Psi_1(\xi_{i_1}) + \sum_{i_1=1}^n \sum_{i_2=1}^{i_1} c_{i_1 i_2} \Psi_2(\xi_{i_1}, \xi_{i_2}) + \dots \quad (18)$$



$$P = \sum_{i=0}^p \binom{n+i-1}{i} \quad (19)$$

é o número de termos retidos na expansão truncada até aos termos de grau  $p$ , numa aproximação com  $n$  variáveis aleatórias e que corresponde ao número total de coeficientes da expansão a estimar.

No caso da aplicação clássica da expansão, é usada a medida Gaussiana e os polinómios Hermite (ver Wiener (1938), Ghanem e Spanos (1991)). Xiu e Karniadakis (2002a; 2002b; 2003a; 2003b) mostraram que é possível obter uma melhor aproximação da resposta usando polinómios ortogonais do esquema de Askey, diferentes dos polinómios Hermite, para representar processos não Gaussianos. Neste caso, os polinómios Hermite são substituídos por bases de polinómios ortogonais em relação à medida de probabilidade das variáveis de entrada (Xiu e Karniadakis, 2002a). Esta aproximação foi designada por expansão em polinómio de caos generalizada. Ernst *et al.* (2012) apresentaram condições sobre as medidas de probabilidade que implicam a convergência quadrática média da expansão em polinómios de caos generalizada.

Oladyshkin e Nowak (2012b) propuseram uma nova generalização da metodologia, designada por expansão em polinómio de caos arbitrária ou controlada pelos dados (*data-driven*). Nesta nova abordagem, as distribuições de probabilidade das variáveis de entrada são arbitrárias bem como as medidas de probabilidade. Os momentos estatísticos são a única fonte de informação que é propagada no modelo estocástico. As distribuições de probabilidade podem ser discretas, contínuas ou contínuas discretizadas e podem ser especificadas por via analítica (através de PDF ou CFD), numericamente, através de um histograma, ou usando os dados em bruto. Nesta aproximação, todas as distribuições são admissíveis para as variáveis de entrada de um dado modelo, bastando que tenham momentos finitos até à ordem  $2d - 1$ , sendo  $d$  o grau dos polinómios usados na expansão.

Sendo  $P_j^{(k)}(x_j)$  uma combinação linear de  $k$  potências da variável de entrada  $x_j$ , é construído um conjunto de polinómios ortogonais com todos os produtos possíveis dos polinómios univariados obtidos para  $x_i$ . A base multivariada de polinómios ortogonais resulta da reunião dos conjuntos de polinómios obtidos para cada variável de entrada. Os

coeficientes de  $P_j^{(k)}(x_j)$  obtêm-se com a matriz dos momentos das variáveis de entrada da seguinte forma:

$$\begin{bmatrix} \mu_{0,j} & \mu_{1,j} & \dots & \mu_{k,j} \\ \mu_{1,j} & \mu_{2,j} & \dots & \mu_{k+1,j} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \mu_{k-1,j} & \mu_{k,j} & \dots & \mu_{2k-1,j} \\ 0 & 0 & \dots & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} p_{0,j}^{(k)} \\ p_{0,j}^{(k)} \\ \dots \\ p_{0,j}^{(k)} \\ p_{0,j}^{(k)} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ \dots \\ 0 \\ 1 \end{bmatrix} \quad (20)$$

A normalização da base simplifica a análise.

Assim, no caso de se considerar um polinómio truncado, basta conhecer um número finito de momentos, não sendo necessário o conhecimento completo da função de densidade de probabilidade ou mesmo a sua existência, o que liberta o investigador da necessidade de assumir distribuições que nem sempre são suportadas pelos dados existentes e lhe dá liberdade de escolha dos pressupostos estatísticos em que se move. De acordo com a literatura é sabido que esta expansão converge exponencialmente e mais rapidamente que a expansão clássica.

Definido o modelo, a estimação dos parâmetros depende da sua complexidade (Isukapalli e Geogopoulos, 2001). No caso de o modelo ser invertível, os parâmetros podem ser obtidos diretamente a partir das variáveis aleatórias de entrada  $(\xi_i)_{i=1}^n$ . Se as equações do modelo são matematicamente manipuláveis, apesar das não linearidades, então os seus coeficientes podem ser obtidos por minimização de uma norma apropriada dos resíduos, após a substituição das variáveis aleatórias de entrada pelas respetivas transformações em termos de variáveis Gaussianas  $N(0,1)$  (método de Galerkin) (Isukapalli, 1999). Quando as equações do modelo são difíceis de manipular ou o modelo é do tipo “Caixa Negra”, os coeficientes podem ser estimados por métodos de colocação de pontos. Cada conjunto de pontos, escolhido de forma que as estimativas do modelo nesses pontos sejam exatas, origina um conjunto de  $N$  equações lineares cuja resolução permite obter os  $N$  parâmetros do modelo.

Isukapalli e Geogopoulos (2001) apresentam alguns métodos de estimação de parâmetros baseados no método de colocação: o Método de Colocação Probabilística, o Método de Colocação Eficiente e a o Método baseado na Regressão e discutem as respetivas vantagens e desvantagens.

A expansão em polinómios de caos é uma ferramenta simples mas poderosa para a modelação estocástica. Funções de densidade de probabilidade, funções de distribuição de probabilidade ou outras estatísticas de interesse podem ser estimadas e avaliadas rapidamente via simulação de Monte Carlo sobre o metamodelo, uma vez que a avaliação da resposta numa função polinomial é mais rápida do que a avaliação da resposta no modelo original, quando este é complexo.

Se é usada a expansão arbitrária para a análise de risco, pode-se usar diretamente um conjunto de dados de grande dimensão ou a função densidade de probabilidade da entropia máxima ou mínima relativa uma vez que, neste caso, os momentos relevantes da expansão são compatíveis com os das variáveis de entrada. O método de reamostragem *Bootstrap* pode ser usado para obter estimativas mais precisas dos momentos a partir de um conjunto reduzido de dados disponíveis, proporcionando uma estimação mais precisa do modelo de avaliação de risco. Oladyshkin *et al.* (2013) propõem uma aplicação na calibração de modelos para ajuste histórico para o armazenamento de  $CO_2$  em reservatórios subterrâneos.

### 4.3. APLICAÇÕES E RECURSOS COMPUTACIONAIS

A Metodologia de Superfície de Resposta, nas suas diversas abordagens, tem um papel importante na geração de modelos reduzidos, ou metamodelos (*proxy models*), substituindo o simulador em processos complexos que exigem um número muito elevado de simulações. As aplicações são diversas e muitas delas dizem respeito à Metodologia de Superfície de Resposta Estocástica para a quantificação da incerteza em processos estocásticos.

Além dos exemplos já citados neste trabalho, há algumas outras aplicações na análise de risco que merecem uma referência especial.

Taflanidis *et al.* (2011) usam a metodologia para avaliar o potencial de inundação de um ciclone tropical e Ha e Garland (2006) usam-na na avaliação probabilística do risco num acidente com um reator nuclear. Isukapalli e Georgopoulos (1998) aplicam a metodologia a dois estudos de caso: um para a análise de incerteza sobre os efeitos carcinogénicos do percloroetileno no ser humano e outro sobre um modelo para avaliar concentrações de poluentes ambientais e fontes de emissão.

A Metodologia de Superfície de Resposta Estocástica tem especial interesse na simulação de sistemas dinâmicos ambientais e biológicos, como o transporte de fluidos e de gases e o seu impacto na saúde humana, o armazenamento subterrâneo de gases como o  $CO_2$  e o seu impacto ambiental ou de sistemas estruturais e a análise de risco associados, nomeadamente para a quantificação da incerteza associada.

Li *et al.* (2014) aplicaram a MSRE para analisar a confiabilidade de uma caverna subterrânea, associada a métodos determinísticos de Elementos Finitos. Mais concretamente, a MSRE foi usada para realizar a análise probabilística de desempenho de manutenção da caverna.

Bastug *et al.* (2013) aplicaram a MSRE num modelo de injeção de gás em meios porosos, e mostraram a sua eficiência na análise de incerteza e de sensibilidade de modelos numéricos complexos.

Ahmed e Soubra (2012) combinaram a técnica da simulação em subconjuntos (*Subset Simulation*) com a MSRE, para analisar as incertezas dos parâmetros de resistência do solo a uma tira contínua de betão que serve para distribuir o peso de um muro de suporte de carga através de uma área no solo. Esta combinação consistiu na utilização de diferentes valores da resposta do sistema, obtidos pela simulação de eventos raros, para a determinação dos coeficientes desconhecidos da expansão em polinómios de caos.

Datta (2013) aplicou a MSRE para estimar a propagação das incertezas nos parâmetros da função de retenção do estrôncio no organismo humano.

Datta e Kushwaha (2011) aplicaram a MSRE para estudar o papel dos vários parâmetros geológicos e hídricos na avaliação da incerteza da concentração de contaminantes químicos nas águas subterrâneas resultantes da indústria nuclear, para projetar as instalações de eliminação de resíduos e planos de ação corretiva. Este estudo fornece um programa de monitorização ambiental na indústria nuclear.

Li *et al.* (2011) aplicaram a MSRE para analisar a confiabilidade estocástica da estabilidade de vertentes rochosas envolvendo variáveis não-normais correlacionadas.

Isukapalli e Georgopoulos (1998) aplicaram a MSRE a quatro estudos de caso cujos modelos abrangeram diversas aplicações, tanto do ponto de vista da aplicação do modelo (biologia, qualidade do ar e águas subterrâneas) como da sua complexidade.

Oladyshkin *et al.* (2012) aplicaram a MSRE, baseada na expansão em polinómios de caos arbitrária, a um problema de transporte de contaminantes num aquífero heterogéneo 3D e ao risco para a saúde humana, decorrentes de uma população exposta.

Oladyshkin e diversos coautores (2009; 2010; 2011a; 2011b; 2013) aplicaram a MSRE, com diversas abordagens e combinada com outras metodologias, em diversos problemas relacionados com o armazenamento de  $CO_2$  em formações geológicas subterrâneas e com os riscos associados. Sun *et al.* (2013) aplicaram a MSRE generalizada para avaliar a deteção de fugas em locais geológicos de armazenamento de  $CO_2$ . Demonstraram como a MSRE pode ser usada para a construção de mapas de probabilidade que permitem avaliar a deteção de anomalias na cobertura das formações geológicas subterrâneas de armazenamento, no espaço e no tempo.

A implementação da Metodologia de Superfície de Resposta na sua forma clássica para a otimização e exploração da superfície de resposta, está disponível, por exemplo, nos *softwares* comerciais *Design-Expert*, *Optimus* ou *SAS*. O *software* livre R dispõe de um pacote para a implementação da metodologia na forma clássica, *rsm*, e de alguns pacotes que contêm ferramentas que contribuem para formas mais atuais da implementação da metodologia, nomeadamente para gerar planeamentos diferentes dos planeamentos clássicos, a implementação da amostragem de Monte Carlo, a otimização por Algoritmos Genéticos (cf. tabela 5). No entanto, não há registo de qualquer pacote específico para a implementação da forma estocástica da metodologia. Existem algumas ferramentas gratuitas que auxiliam a implementação do MSRE, particularmente aqueles fornecidos pelo Portal da Comunidade para Diferenciação Automática e pelo Projeto DAKOTA.

**Tabela 5:** Pacotes do *software* R úteis para a análise de risco

Pacote	Descrição
<i>rsm</i>	Fornece funções para gerar planeamentos de superfície de resposta, modelos de primeira e de segunda ordem, representação gráfica da superfície e de linhas de controlo, método do gradiente ascendente, Análise Canónica e Análise <i>Ridge</i> .
<i>propagate</i>	Propagação de incerteza usando expansão em Polinómios de Taylor de grau elevado e simulação de Monte Carlo.
<i>FME</i>	Fornece funções para ajudar no ajuste modelos aos dados, para executar simulação de Monte Carlo, para a análise de sensibilidade e de identificabilidade. Pretende-se desenvolver modelos escritos como um conjunto de equações diferenciais que são resolvidos ou por uma rotina de integração de <i>deSolve</i> pacote, ou por um solucionador de estado estacionário do pacote <i>rootSolve</i> .
<i>Lhs</i>	Fornece métodos para criar e aumentar Amostras em Hipercubo Latino.
<i>fitdistrplus</i>	Este pacote dispõe de diversas funções que ajudam a ajustar distribuições paramétricas aos dados, censurados ou não. Além do método de estimação de máxima verosimilhança, o pacote proporciona ainda a estimação pela correspondência dos momentos, pela correspondência dos quantis e pela maximização da bondade do ajustamento (disponíveis apenas para dados não cesurados).
<i>EQL</i>	Este pacote dispõe de uma função que permite calcular o valor dos polinómios Hermite para diferentes concretizações.

#### 4.4. UMA APLICAÇÃO NA ÁREA DA SAÚDE

Não se encontrou na literatura nenhuma aplicação desta metodologia na área da medicina, apesar da incerteza confundir a compreensão dos fatos médicos essenciais e a forma como são integrados (Dittus *et al.*, 1989). A incerteza de parâmetros, a heterogeneidade do paciente, e a incerteza estocástica de resultados são conceitos cada vez mais importantes em modelos de decisão médica. Dittus *et al.* (1989) e Koerkamp *et al.* (2010) apresentam vários métodos para analisar a incerteza e a heterogeneidade do paciente nos modelos de decisão.

O prognóstico do cancro da mama é notadamente heterogêneo, e a pesquisa tem-se focado muitas vezes no efeito prognóstico de fatores relacionados com a doença, tais como a expressão de recetores de estrogénio, o tamanho do tumor e outros. Ainda continua em aberto a questão da modelação dos dados de tempo de recorrência, a complexidade da forma da função de risco ao longo período de acompanhamento, e a identificação dos fatores que podem afetá-la, recorrendo a uma abordagem totalmente paramétrica (Ardoino *et al.*, 2012).

Técnicas de mineração de dados como Máquinas de Vetor Suporte (*Support Vector Machine* (SVM)), Redes Neurais (*Neural Network*), Árvores de Decisão e outras têm sido estudadas e aplicadas no prognóstico do cancro da mama, para predizer o tempo até à recorrência ou o tempo de sobrevida.

Citam-se alguns exemplos.

Kim *et al.* (2012) propoem um modelo de prognóstico do cancro da mama baseado em SVM para predizer a recorrência do cancro da mama na população coreana, no prazo de 5 anos após a cirurgia, e comparar o desempenho de previsão deste modelo com os modelos previamente estabelecidos.

Kreike *et al.* (2010) apresentam uma abordagem baseado em *splines* naturais (segunda derivada nula nos extremos do domínio de interpolação) e no modelo de riscos proporcionais de Cox para a análise da relação entre os resultados de *microarray* e os dados de sobrevivência do cancro da mama.

Ritthipravat (2009) apresenta uma revisão da utilização das Redes Neurais Artificiais na predição da recorrência do cancro da mama.

Jerez-Aragonés *et al.* (2002) apresentam uma ferramenta de apoio à decisão médica no prognóstico de recorrência do cancro da mama que combina árvores de decisão para a seleção de fatores de prognóstico com redes neuronais que utilizam como entrada as variáveis selecionadas de forma a melhorar a probabilidade de classificação correta.

No presente estudo utiliza-se a base de dados *Wisconsin Prognostic Breast Cancer* (WPBC), disponibilizada publicamente e criada por William H. Wolberg, W. Nick Street e Olvi, L. Mangasarian (recolhida entre 1984 e 1995 ) para ensaiar uma aplicação na área da análise de sobrevivência recorrendo à MSRE. Exploram-se características morfológicas dos núcleos das células malignas obtidas a partir de imagens dos núcleos celulares e o tamanho do tumor como fatores de prognóstico. A expansão em polinómio de caos é aplicada para ajustar um modelo de superfície de resposta estocástica que relaciona o tempo até à recorrência (TTR) com características morfológicas do tumor, em doentes com cancro da mama que foram submetidos a cirurgia para extirpar o cancro. Este modelo é usado com a simulação de Monte Carlo, para estimar a função densidade de probabilidade da resposta TTR, a função de sobrevivência (DFS – *Disease Free Survival*) e a função do risco de recorrência ao fim de um determinado tempo, em meses.

A base de dados WPBC tem sido usada em diversos trabalhos de investigação em diagnóstico e prognóstico do cancro da mama, com recurso a sistemas inteligentes e de aprendizagem automática. Destes, destacam-se os trabalhos desenvolvidos por um dos responsáveis pela criação da base de dados, Wolberg e seus coautores, em particular o método de aprendizagem automática RSA - *Recurrence Surface Approximation*. O objetivo desta metodologia é estimar um hiperplano que otimiza a previsão do tempo até à recorrência do cancro, em doentes a quem foi extirpado o tumor. O modelo permite prever o tempo livre de doença nos doentes sujeitos a cirurgia, em função de características morfológicas do núcleo de células malignas: tamanho, forma e textura. Mangasarian *et al.* (1995), Street *et al.* (1995), Street (1998), Wolberg *et al.* (1999), Mangasarian *et al.* (2000) discutem a metodologia. Anagnostopoulos *et al.* (2006) usaram a base de dados para melhorar o trabalho de Street (1998) na previsão do tempo livre de doença com modelos de redes neuronais. Outros autores, como Veillard *et al.* (2013), estudaram o mesmo tipo de fatores de prognóstico, recorrendo a dados mais atuais e outras técnicas de avaliação de imagens dos núcleos celulares.



A base de dados WPBC é constituída por dados de 253 doentes que foram sujeitos a cirurgia para excisão de cancro da mama, invasivo mas sem metástases. Os dados dizem respeito a dez características de cada núcleo celular das células de massa de mama recolhida por FNA (*Aspiração com agulha fina – Fine Needle Aspiration*), que foram extraídos através de um programa (*xcyt*) e dependem da análise de imagens celulares. Além destas características constam duas características tradicionais de prognóstico: o tamanho do tumor e do estado dos linfonodos axilares. Constan ainda os tempos até à remissão, nos doentes em que a remissão ocorreu durante o estudo, e os tempos livres de doença dos doentes que não tiveram remissão até ao final do estudo ou os tempos do último exame dos que abandoaram o estudo. A base de dados está muito bem descrita em Mangasarian *et al.* (1999).

**Tabela 6:** Caracterização da base de dados WPBC

Atributo	Variação
Raio (distância média do centro a todos os pontos do perímetro)	10.95 a 27.22
Textura (desvio padrão dos valores da escala de cinzas no interior)	10.38 a 39.28
Perímetro	71.9 a 182.1
Área (nº de pixéis do interior mais metade dos pontos do perímetro)	361.6 a 2250
Suavidade (variação local dos comprimentos do raio)	0.075 a 0.145
Compacidade $\left(\frac{\text{perímetro}^2}{\text{área}} - 1.0\right)$	0.046 a 0.311
Concavidade (severidade das porções concavas do contorno)	0.024 a 0.427
Pontos côncavos (número de porções concavas no contorno)	0.020 a 0.201
Simetria	0.131 a 0.304
Dimensão fractal (“aproximação da linha costeira”-1)	0.050 a 0.097
Tamanho do tumor (diâmetro do tumor retirado, em centímetros)	0.400 a 10.00
Estado dos nodos linfáticos (nº de nodos linfáticos axilares positivos aquando da cirurgia)	0 a 27

Na tabela 6 estão descritas as variáveis consideradas. Como cada imagem consta de um certo número de núcleos celulares, de cada uma destas características foram consideradas

três medidas: a média e o desvio padrão das medidas obtidas em todos os núcleos da imagem, e a média dos três maiores valores registados (designada por medida extrema).

No estudo desenvolvido para este trabalho estudou-se a base de dados no que respeita aos pressupostos de normalidade e independência das covariáveis. Foram simulados diferentes modelos variando o grau dos polinómios e o número e natureza das covariáveis a incluir, nomeadamente os conjuntos referidos atrás. Verificou-se que sempre que duas variáveis estavam correlacionadas deixavam de ser significativas no modelo, sendo no entanto significativas quando consideradas individualmente. Além disso, e contrariando o que acontece com a aplicação de outras técnicas, o estado dos linfonodos axilares não se revelou uma característica significativa no modelo.

O objetivo do estudo é a estimação de um modelo de superfície de resposta com polinómios Hermite, em que a variável resposta é o tempo até à recorrência (TTR) e os parâmetros de incerteza são três das 32 covariáveis disponíveis. Foram usadas as variáveis *área extrema*, *textura extrema* e o *tamanho do tumor* (codificação: WAREA, WTEXTURE e SIZE)

Assumiu-se a normalidade das covariáveis dado o número elevado de dados, as variáveis foram transformadas de acordo com este pressuposto – em função de variáveis aleatórias normais padrão:  $x_i = \mu_i + \sigma_i \xi_i$  e a resposta foi expressa como uma expansão em polinómios de caos com uma base de polinómios Hermite:

$$PCE = c_0 + \sum_{i=1}^n c_i \xi_i + \sum_{ii=1}^n c_{ii} (\xi_i^2 - 1) + \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j>i}^n c_{ij} \xi_i \xi_j \quad (21)$$

#### 4.4.1. ESTUDO DOS DADOS NÃO CENSURADOS - COM RECORRÊNCIA

Numa primeira abordagem, dos 253 casos, foram usados apenas os 69 que correspondem aos doentes que tiveram remissão até ao final do estudo. De seguida fez-se o estudo com todos os casos, sendo que 184 casos são censurados à direita.

O modelo será usado para estimar a distribuição da variável resposta e as consequentes funções de sobrevivência e de risco. Uma vez que o número de dados a usar para a regressão é significativo, apesar de as variáveis WAREA e SIZE revelarem um afastamento

significativo da normalidade assumiu-se o pressuposto da normalidade das covariáveis e como as covariáveis selecionadas revelaram pequenos valores de coeficientes de correlação assumiu-se o pressuposto da independência.

	WAREAN	SIZEN	WTEXTUREN	
WAREAN	1.00000000	0.01935254	-0.19143970	shapiro.test
SIZEN	0.01935254	1.00000000	0.03612967	WAREA p-value = 2.014e-09
WTEXTUREN	-0.19143970	0.03612967	1.00000000	WTEXTURE p-value = 0.3144
				SIZE p-value = 4.054e-07

Matriz de correlações

Ajustaram-se vários modelos de distribuição de probabilidades à variável resposta (pacote `fitdistrplus` do R, função `fitdist`). A distribuição que se revelou com melhor ajustamento foi a distribuição Gama (menores valores das estatísticas e dos critérios).

Goodness-of-fit statistics		Goodness-of-fit criteria	
	1-mle-gamma		1-mle-gamma
Kolmogorov-Smirnov statistic	0.09362092	Aikake's Information Criterion	609.1817
Cramer-von Mises statistic	0.07370940	Bayesian Information Criterion	613.6499
Anderson-Darling statistic	0.40613205		

A estimação dos coeficientes do modelo da expansão em polinómios de caos pode ser obtida através do planeamento experimental usando pontos experimentais que resultem da combinação de raízes do polinómio Hermite de grau superior numa unidade ao grau da expansão e que se localizem mais próximos de zero por serem pontos de maior probabilidade. A experiência (ou o modelo de simulação completo) é implementada nestes pontos. Com este conjunto de pontos experimentais obtém-se o modelo determinista ou o modelo de regressão, dependendo do número de pontos experimentais recolhidos. Acontece que na situação presente não é possível o recurso a pontos experimentais, pelo que a estimação dos coeficientes do modelo será feita por regressão sobre os dados amostrais.

Para tal, prepararam-se os dados. A primeira *data-frame* (`DATAR`) contém os dados não codificados. A segunda *data-frame* (`DATARN`) contém as variáveis transformadas de acordo com a transformação adequada a uma distribuição normal escrita à custa de variáveis aleatórias normais:  $x_i = \mu_i + \sigma_i \xi_i$ . A terceira *data-frame* (`DATARNS`) é `DATARN` e não contém as variáveis resposta.

```

> DATAR<-data.frame (TIME=cancroR$TIME_A, STATUS=cancroR$CODE_A, WAREA=cancroR$WAREA,
SIZE=cancroR$SIZE, WTEXTURE=cancroR$WTEXTURE, Y=cancroR$TIME_A, Z=cancroR$TIME_B)
> DATARN<-data.frame (TIME=cancroR$TIME_A, STATUS=cancroR$CODE_A, WAREAN=(cancroR$WAREA-
mean(cancroR$WAREA))/sd(cancroR$WAREA),
+SIZEN=(cancroR$SIZE-mean(cancroR$SIZE))/sd(cancroR$SIZE), WTEXTUREN=(cancroR$WTEXTURE-
mean(cancroR$WTEXTURE))/sd(cancroR$WTEXTURE), Y=cancroR$TIME_A, Z=cancroR$TIME_B)
> DATARNS<- data.frame (WAREAN=(cancroR$WAREA-mean(cancroR$WAREA))/sd(cancroR$WAREA),
+SIZEN=(cancroR$SIZE-mean(cancroR$SIZE))/sd(cancroR$SIZE), WTEXTUREN=(cancroR$WTEXTURE-
mean(cancroR$WTEXTURE))/sd(cancroR$WTEXTURE))
> x1t<-hermite (DATARNS, 1, prob=TRUE)
> x2t<-hermite (DATARNS, 2, prob=TRUE)
> M31<-matrix (c (x1t[, 1]*x1t[, 2], x1t[, 1]*x1t[, 3], x1t[, 2]*x1t[, 3]), 69, 3)
> M3<-data.frame (TIME, STATUS, x1t, x2t, M31, R=Y)

```

Construiu-se a matriz M31 com as imagens dos polinômios Hermite até ao segundo grau, nas três variáveis.  $x1t$  é a matriz das imagens dos polinômios Hermite do primeiro grau e  $x2t$  é a matriz das imagens dos polinômios Hermite do 2º grau do tipo  $\xi^2 - 1$  e  $x1t[, i] * x1t[, j]$  contêm as imagens de  $\xi_i \times \xi_j$ , com  $i = 1, 2$  e  $j = 2, 3$ .

Foi ajustado um modelo linear de primeiro grau com as variáveis WAREA, WTEXTURA e SIZE e um polinômio Hermite de segundo grau.

A *data-frame* M3 contém as variáveis Tempo e Status, as variáveis  $\xi_i$  (WAREAN, WTEXTUREN e SIZEN),  $\xi_i^2 - 1$  (WAREAN.1, WTEXTUREN.1 e SIZEN.1) e  $\xi_i \times \xi_j$  (x1, x2, x3), com  $i = 1, 2, 3$   $j = 2, 3$ .

```

> PCER1<-lm (R~WAREAN+WTEXTUREN+SIZEN, data=M3)
> summary(PCER1)
Call:
lm(formula = R ~ WAREAN + WTEXTUREN + SIZEN, data = M3)
Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-32.546 -19.567  -8.448  13.273  79.719

```

```

Coefficients:
              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)   30.101      3.130   9.616 4.13e-14 ***
WAREAN        -6.154      3.214  -1.915  0.0599 .
WTEXTUREN     -5.382      3.215  -1.674  0.0990 .
SIZEN         -3.617      3.157  -1.146  0.2560
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
Residual standard error: 26 on 65 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.09709,    Adjusted R-squared:  0.05542
F-statistic:  2.33 on 3 and 65 DF,  p-value: 0.08249
    
```

No modelo de primeiro grau (PCER1), observa-se a variável *SIZE* não dá um contributo significativo para o modelo.

Ajustado o modelo de segundo grau (PCER) observa-se que o intersepto e os termos *WAREA*,  $WAREA^2 - 1$  a interação *WAREA* × *SIZE* são estatisticamente significativos.

```

> PCER<-lm(R~WAREAN+WTEXTUREN+SIZEN+WAREAN.1+WTEXTUREN.1+SIZEN.1+X1+
+ X2+X3,data=M3)
> summary(PCER)
Call:
lm(formula = R ~ WAREAN + WTEXTUREN + SIZEN + WAREAN.1 + WTEXTUREN.1 +
    SIZEN.1 + X1 + X2 + X3, data = M3)
Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-39.22 -14.14  -5.16   11.88   67.28
Coefficients:
              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)   32.1121      3.0828  10.416 5.45e-15 ***
WAREAN        -15.9632      4.9758  -3.208  0.00216 **
WTEXTUREN     -4.3264      3.5873  -1.206  0.23261
SIZEN         -5.6808      4.8694  -1.167  0.24805
WAREAN.1       4.9667      1.6113   3.082  0.00312 **
WTEXTUREN.1    1.0145      2.5324   0.401  0.69015
SIZEN.1        3.8970      2.7047   1.441  0.15492
X1             -0.9427      5.0620  -0.186  0.85291
X2              8.8460      5.0944   1.736  0.08771 .
X3             -5.0721      3.1098  -1.631  0.10822
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
    
```

```
Residual standard error: 24.19 on 59 degrees of freedom
Multiple R-squared: 0.2906, Adjusted R-squared: 0.1823
F-statistic: 2.685 on 9 and 59 DF, p-value: 0.01098
```

Ajustou-se o modelo de Cox e verificou-se que as variáveis WAREA e WTEXTURE se revelaram estatisticamente significativa ao nível de significância de 10%:

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z )
WAREA	0.0002016	1.0002016	0.0001094	1.843	0.0654 .
SIZE	0.0644939	1.0666191	0.0501149	1.287	0.1981
WTEXTURE	0.0333426	1.0339047	0.0201914	1.651	0.0987 .

O teste ao pressuposto da proporcionalidade dos riscos com cada variável assim como modelo global não revelou evidência estatística de que estes sejam não proporcionais.

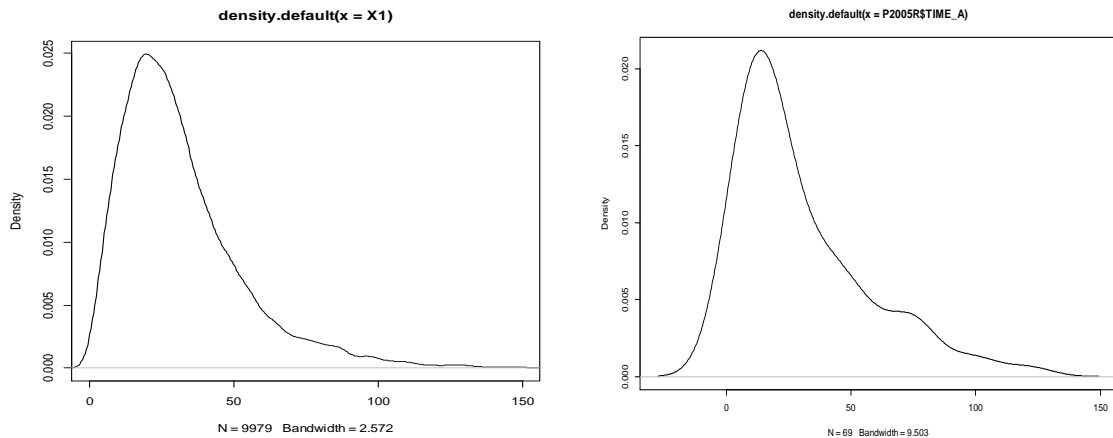
	rho	chisq	p
WAREA	0.0392	0.0526	0.819
SIZE	0.1314	1.0142	0.314
WTEXTURE	0.1801	2.0357	0.154
GLOBAL	NA	2.8132	0.421

Recorrendo ao modelo de segundo grau ajustado com polinómios Hermite é possível simular, por amostragem Monte Carlo, a distribuição de probabilidade da variável resposta.

```
> Nsim<-10^4
> t<-0
> X<-0
> for (i in 1:Nsim) {
+ u1=rnorm(1)
+ u2=rnorm(1)
+ u3=rnorm(1)
+
+ T<-function(a1,a2,a3) {
+ PCEs<- 32.1121-15.9632*a1 -4.3264*a2-5.6808*a3+
+ 4.9667*(a1^2-1)+1.0145*(a2^2-1)+3.8970*(a3^2-1)-
+ 0.9427*(a1*a2)+8.8460*a1*a3 -5.0721*(a2*a3) }
+ t<-T(u1,u2,u3)
+ X[i]<-t }
> X
```

```
> X1<-X[X>0] # Eliminar os valores negativos)
> length(X1)
[1] 9979
> f<-density(X1)
> plot(f)
> fdados<-density(Y)
> plot(fdados)
```

A função densidade de probabilidade da variável TTR pode ser então representada graficamente e comparada com a PDF empírica (fig. 25).



(a) Função densidade simulada da variável TTR

(b) Função densidade empírica da variável TTR

**Figura 25:** Gráficos das funções densidade de probabilidade: (a) simulada; (b) empírica.

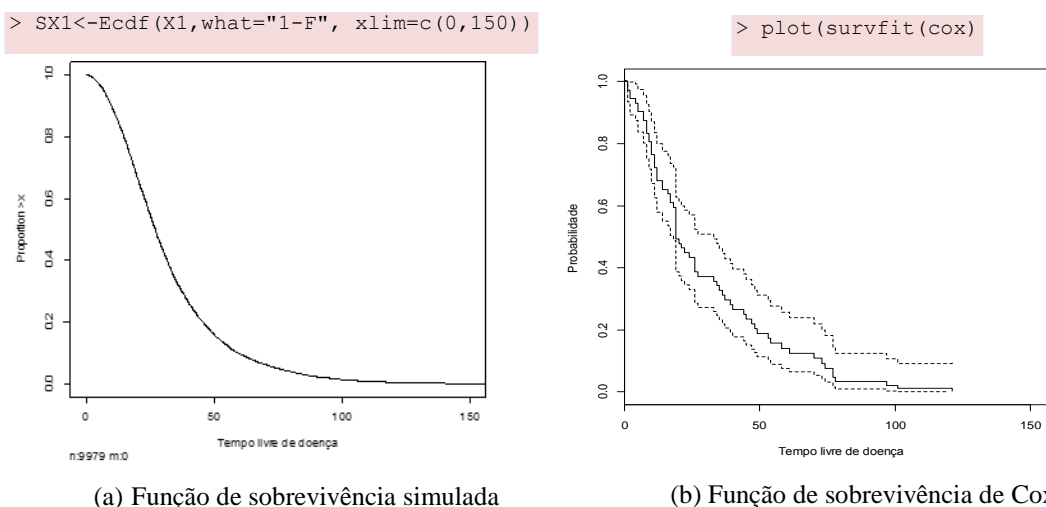
Tempo até à Recorrência simulado (TTR)

```
> mean(X1)      31.99089
> sd(X1)        22.00658
> kurtosis(X1)  4.714502
> skewness(X1)  1.712969
```

Tempo até à Recorrência empírico (TTR)

```
> mean(Y)      [1] 30.10145
> sd(Y)        [1] 26.75496
> kurtosis(Y)  [1] 1.182963
> skewness(Y)  [1] 1.317374
```

A partir do momento em que se dispõe da estimativa da função densidade da resposta é possível estimar a função de sobrevivência (distribuição de probabilidade do tempo livre de doença) que é definida por:  $S(t) = 1 - F(t)$ , sendo F a função distribuição da variável T e compará-la com a função de sobrevivência que se obtém com o modelo de Cox (fig. 26).



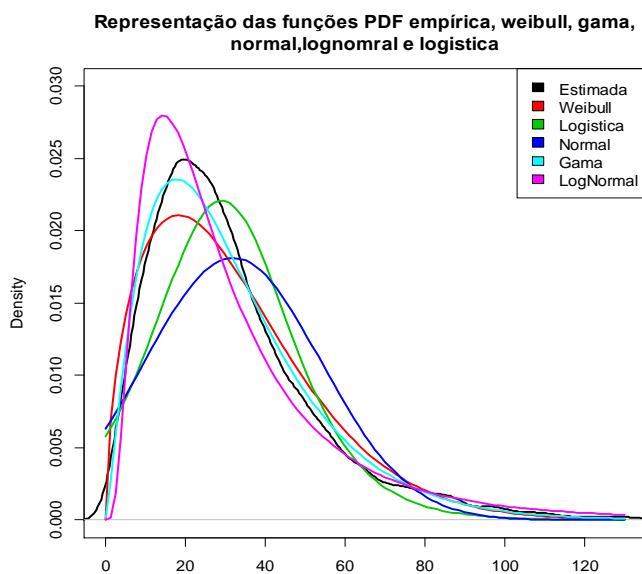
**Figura 26:** Gráficos das funções de (a) sobrevivência simulada; (b) ajustada com o modelo de Cox.

Para estimar a função de Risco é necessário obter a distribuição que melhor se ajusta à função de densidade simulada e conseqüentemente à função de sobrevivência (fig. 27). Verifica-se que a função Gama é a que melhor se ajusta aos dados simulados para o TTR. No entanto, as funções Weibull e Lognormal proporcionam um bom ajustamento uma vez que os valores das estatísticas e dos critérios são quase todos muito próximos dos que se verificam para a função Gama (tabela 7).

**Tabela 7:** Estatísticas e critérios da bondade de ajustamento da variável TRR a uma distribuição.

Weibull	Gama	Normal
<pre>&gt; gofstat(fs2)</pre>	<pre>&gt; gofstat(fs3)</pre>	<pre>&gt; gofstat(fs4)</pre>
Goodness-of-fit statistics	Goodness-of-fit statistics	Goodness-of-fit statistics
<b>1-mle-weibull</b>	1-mle-gamma	<b>1-mle-lnorm</b>
Kolmogorov-Smirnov statistic 0.03318575	Kolmogorov-Smirnov statistic 0.03932581	Kolmogorov-Smirnov statistic 0.048958
Cramer-von Mises statistic 4.45026661	Cramer-von Mises statistic 3.81328090	Cramer-von Mises statistic 8.572841
Anderson-Darling statistic 27.00488424	Anderson-Darling statistic 25.14518037	Anderson-Darling statistic 52.040569
Goodness-of-fit criteria	Goodness-of-fit criteria	Goodness-of-fit criteria
1-mle-weibull	1-mle-gamma	1-mle-lnorm
Aikake's Information Criterion 82226.78	Aikake's Information Criterion 82352.04	Aikake's Information Criterion 86847.34
Bayesian Information Criterion 82241.17	Bayesian Information Criterion 82366.43	Bayesian Information Criterion 86861.76

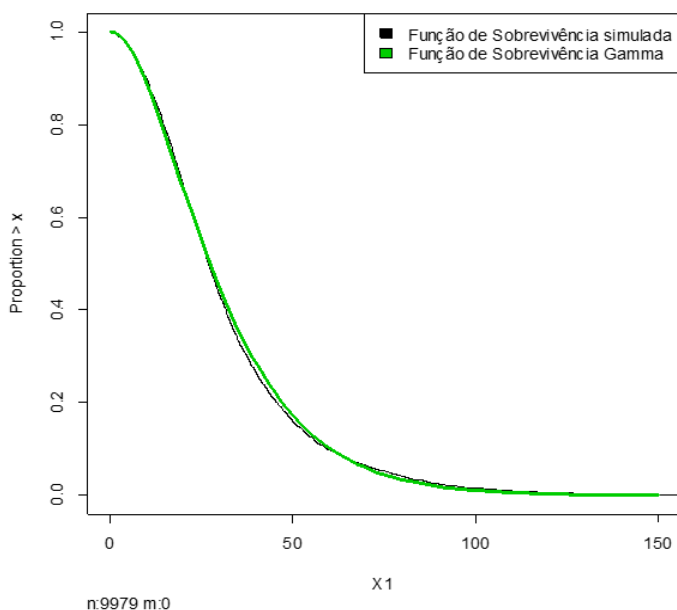




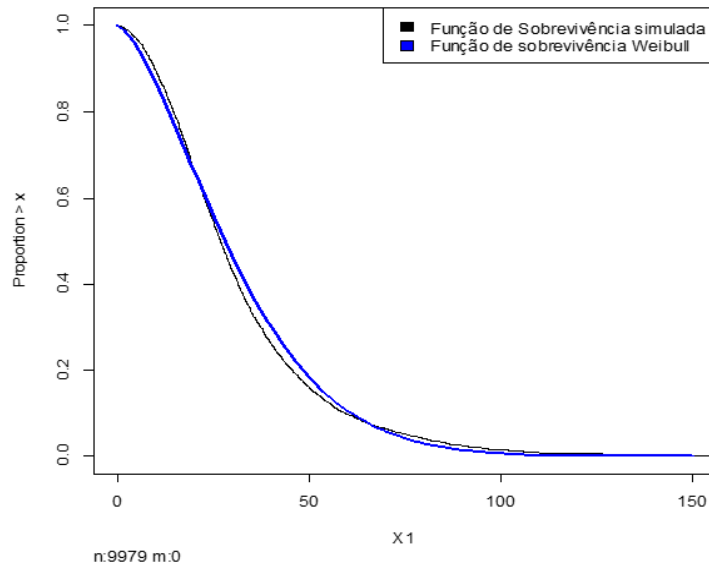
**Figura 27:** Gráficos das PDF teóricas ajustadas aos dados simulados

Usando as funções PDF Gama, Weibull e Lognormal com os parâmetros que se obtiveram do ajustamento anterior, pode-se obter os gráficos das funções de sobrevivência e compará-los com a função de sobrevivência simulada (figs. 28,29 e 30).

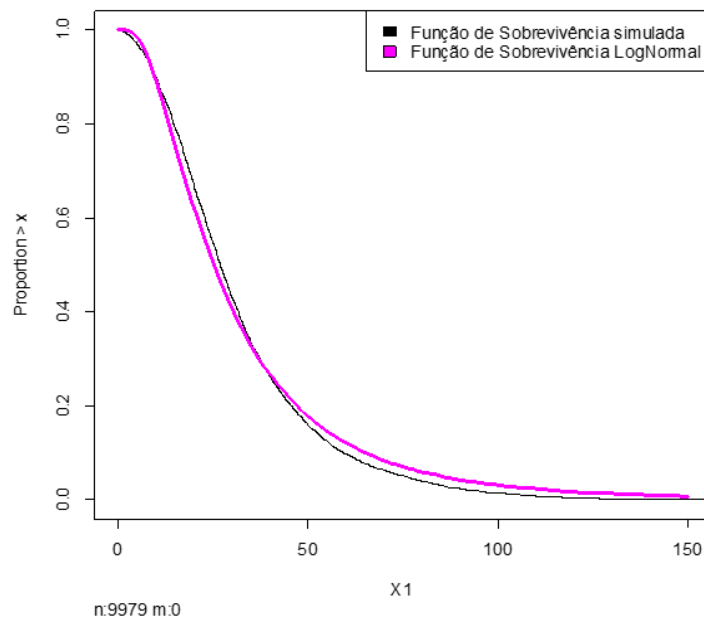
```
> SX1<-Ecdf(X1,what="1-F", xlim=c(0,150))
> Sgamma<-plot(function(x) 1- pgamma(x, 2.27284347,0.07104233),xlim=c(0, 150),add=TRUE,
col=3, lwd=3)
```



**Figura 28:** Gráficos das funções de sobrevivência obtidas com os dados simulados e com a distribuição Gama ajustada aos dados simulados



**Figura 29:** Gráficos das funções de sobrevivência obtidas com os dados simulados e com a distribuição Weibull ajustada aos dados simulados



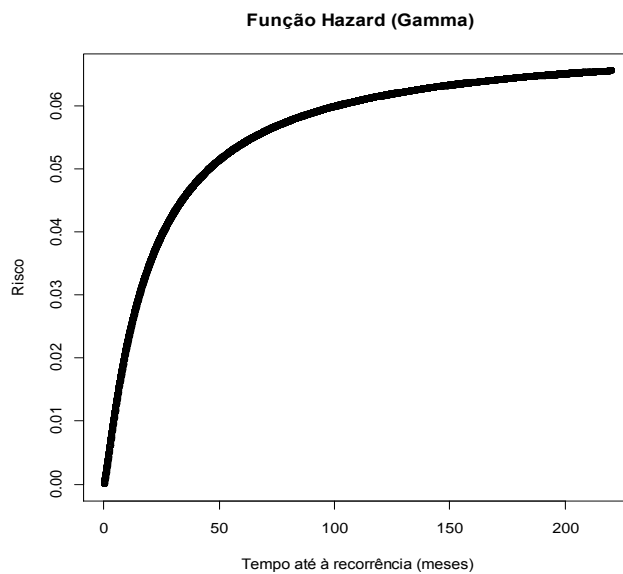
**Figura 30:** Gráficos das funções de sobrevivência obtidas com os dados simulados e com a distribuição Lognormal ajustada aos dados simulados

Recorde-se que a função que melhor se ajusta aos dados amostrais para a resposta TTR é a função Gama.

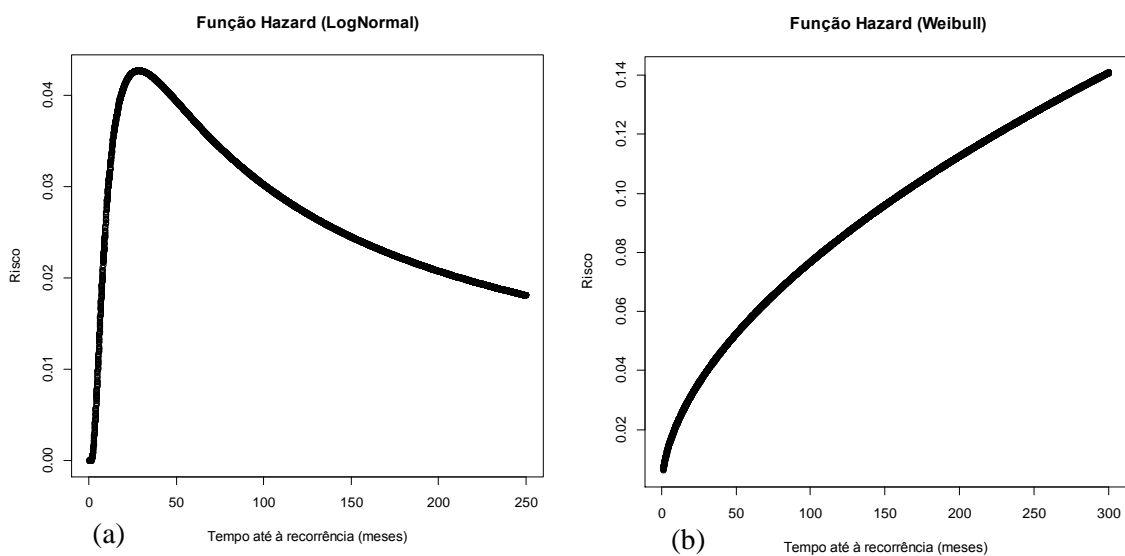
Uma vez identificada a distribuição que melhor se ajusta à função de sobrevivência e tendo em conta que a função Risco (Hazard) de um doente sofrer remissão é definida por

$H(t) = \frac{f(t)}{S(t)}$ , sendo  $f(t)$  a função densidade da variável  $T$ , é possível estimar  $H$  e obter a sua representação gráfica (fig. 31 e 32).

```
> x<-runif(10000,0,220)
> g<-function(x) {
+ g<-dgamma(x,2.27284347,0.07104233) }
> S<-function(x) {
+ S<-1-pgamma(x,2.27284347,0.07104233) }
> h<-g(x)/S(x)
> H<-data.frame(x,h)
> plot(H$x,H$h, main=" Função Hazard (Gamma)",xlab="Tempo até à
recorrência (meses)", ylab="Risco")
```



**Figura 31:** Gráfico da função Hazard obtida com a PDF Gama ajustada aos dados simulados.



**Figura 32:** Gráficos das funções Hazard obtidas com: (a) PDF Lognormal; (b) Weibull ajustadas aos dados simulados.

Como referido, a função Gama ajusta-se melhor aos dados simulados que a função Weibull ou a função Lognormal. Como se pode observar estas três funções diferem significativamente. Ardoino *et al.* (2012) investigam o modelo Gama Generalizado, proposto por Cox *et al.* (2007), para estimar a função Hazard, com o objetivo de estudar a dinâmica do cancro da mama e Wahed *et al.* (2009) propõem uma generalização da função Weibull: os modelos são ajustados com um conjunto de dados de cancro da mama previamente analisados, e o seu desempenho é avaliado usando métodos convencionais de avaliação do ajuste de um modelo.

#### 4.4.2. ESTUDOS COM DADOS CENSURADOS

Espera-se que os resultados obtidos no estudo efetuado inicialmente conduzam a resultados enviesados, uma vez que se utilizou apenas os dados de doentes que tiveram remissão durante o estudo, e portanto com tempos de remissão relativamente curtos.

Da base de dados fazem parte 184 doentes que não tiveram remissão até ao final do estudo ou então abandonaram o estudo, conhecendo-se apenas o tempo do último exame. Estes dados são censurados à direita uma vez que, não tendo havido recorrência até ao final do estudo, não há um momento a partir do qual o doente se possa considerar recorrente.

O modelo será ajustado com o mesmo conjunto de covariáveis e com os 253 dados.

As covariáveis foram estudadas quanto ao pressuposto de normalidade e foram calculadas as correlações para aferir sobre a independência:

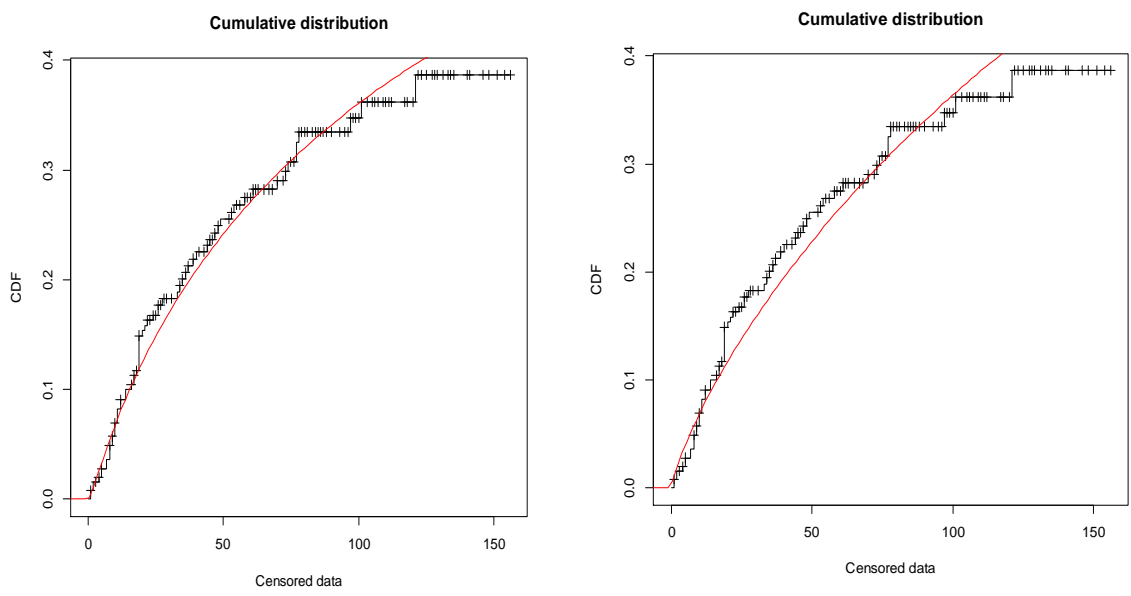
	WAREAN	SIZEN	WTEXTUREN	
WAREAN	1.00000000	0.128161296	-0.028645159	shapiro.test WAREA p-value = 5.308e-16 WTEXTURE p-value = 0.3376 SIZE p-value = 2.2e-16
SIZEN	0.12816130	1.000000000	0.006101366	
WTEXTUREN	-0.02864516	0.006101366	1.000000000	

Matriz de correlações

Mais uma vez as variáveis WAREA e SIZE revelaram um afastamento significativo da normalidade, mas dada a dimensão da amostra (253 casos) vai-se assumir o pressuposto da normalidade. Além disso, dado que os valores das correlações são pequenos, vai-se assumir que as variáveis são independentes.

Recorrendo à função *fitdist* do pacote *fitdistrplus* verificou-se que a variável TTR revelou um melhor ajustamento à distribuição Weibull, apesar da bondade do ajustamento à distribuição Gama ser muito próxima. No entanto, esta função ajusta uma distribuição univariada a dados não censurados. Recorrendo à função *fitdistcens* do mesmo pacote, que ajusta um distribuição univariada a dados censurados pela máxima verosimilhança, a função Lognormal foi a que resultou nos menores valores dos critérios AIC e BIC, embora os valores para função Weibull fossem muito próximos.

DISTRIBUTION	lnorm	AIC:	853.1694	BIC:	860.2362
DISTRIBUTION	weibull	AIC:	860.0726	BIC:	867.1394



(a) Ajustamento à distribuição Lognormal

(b) Ajustamento à distribuição Weibull

**Figura 33:** Gráficos (a) e (b), das funções CDF ajustadas aos dados simulados da variável TTR, tomando-os como censurados.

Ajustou-se o modelo de Cox e verificou-se que as variáveis WAREA e SIZE se revelaram estatisticamente muito significativas. O pressuposto da proporcionalidade dos riscos para cada variável e global não é violado.

```

> cox<-coxph(formula = Surv(TIME,STATUS) ~ WAREA + SIZE + WTEXTURE, data
= DATA)
> summary(cox)
Call:
coxph(formula = Surv(TIME, STATUS) ~ WAREA + SIZE + WTEXTURE,
      data = DATA)

      n= 253, number of events= 69

              coef  exp(coef)    se(coef)      z Pr(>|z|)
WAREA      0.0003934  1.0003935  0.0001281  3.070  0.00214 **
SIZE       0.1883845  1.2072976  0.0462469  4.073  4.63e-05 ***
WTEXTURE  -0.0136452  0.9864474  0.0189745 -0.719  0.47206
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
    
```

Foi ajustado um polinómio Hermite de segundo grau, usando regressão sobre dados censurados. Para implementar esta função usou-se a função *survreg* do pacote *survival* usando a distribuição gaussiana para a distribuição da variável dependente, pois é necessário assumir uma distribuição para a variável resposta.

Construiu-se a matriz M3 com as imagens dos polinómios Hermite até ao segundo grau, nas três variáveis.

```

> x1t<-hermite(DATANS,1,prob=TRUE)
> x2t<-hermite(DATANS,2,prob=TRUE)
>M31<-matrix(c(x1t[,1]*x1t[,2],x1t[,1]*x1t[,3],x1t[,2]*x1t[,3]),253,3)
> M3<-data.frame(TIME,STATUS,x1t,x2t,M31,R=Y)
> PCENC<-lm(R~WAREAN+WTEXTUREN+SIZE+WAREAN.1+WTEXTUREN.1+SIZE.1+X1+
+ X2+X3,data=M3)
    
```

Ajustado o modelo de segundo grau observa-se que o intersepto e os termos *WAREA*, *SIZE*,  $WAREA^2 - 1$ ,  $SIZE^2 - 1$  e a interação  $WAREA \times WTEXTURE$  são estatisticamente significativos.

```

> estPCE<- survreg(Surv(TIME, STATUS) ~ WAREAN+SIZEN+WTEXTUREN+WAREAN.1+S
IZEN.1+WTEXTUREN.1+X1+X2+X3, data = M3, dist="gaussian")
> summary(estPCE)
Call:
survreg(formula = Surv(TIME, STATUS) ~ WAREAN + SIZEN + WTEXTUREN + WAREA
N.1 + SIZEN.1 + WTEXTUREN.1 + X1 + X2 + X3, data = M3, dist = "gaussian")

              Value Std. Error      z      p
    
```

```
(Intercept) 122.044      8.376 14.570 4.34e-48
WAREAN      -24.269      8.451 -2.872 4.08e-03
SIZEN       -37.768     10.490 -3.601 3.17e-04
WTEXTUREN   -2.023      6.104 -0.331 7.40e-01
WAREAN.1     4.245      2.294  1.851 6.42e-02
SIZEN.1      9.529      4.337  2.197 2.80e-02
WTEXTUREN.1  0.807      4.234  0.191 8.49e-01
X1           2.180      7.682  0.284 7.77e-01
X2          14.925      6.542  2.281 2.25e-02
X3          -4.571      6.126 -0.746 4.56e-01
Log(scale)   4.233      0.093 45.508 0.00e+00

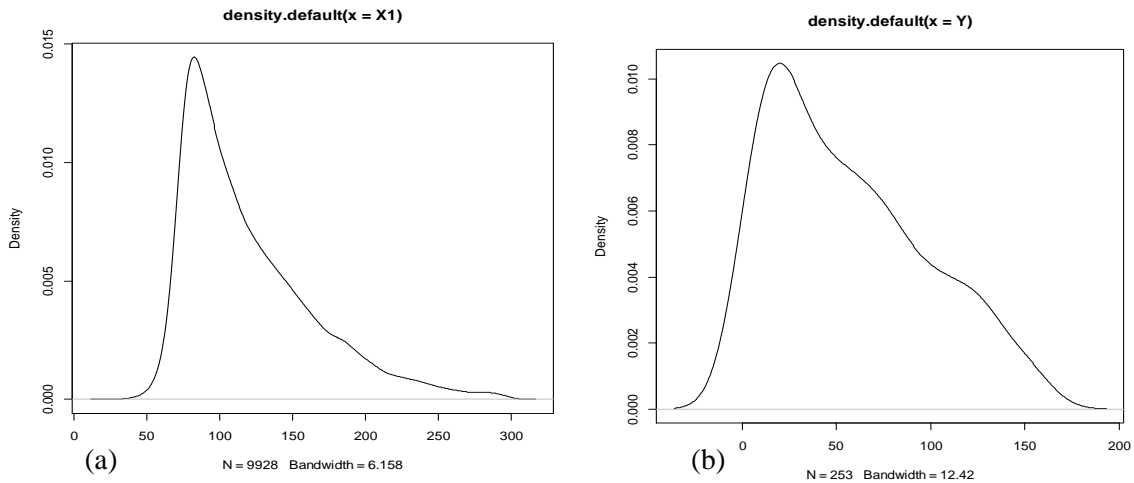
Scale= 68.9
Gaussian distribution
Loglik(model)= -460.2   Loglik(intercept only)= -478.3
      Chisq= 36.32 on 9 degrees of freedom, p= 3.5e-05
Number of Newton-Raphson Iterations: 4
n= 253
```

Recorrendo ao modelo de segundo grau ajustado com polinómios Hermite é possível simular, por amostragem Monte Carlo, a distribuição de probabilidade da variável resposta.

```
> Nsim<-10^4
> t<-0
> X<-0
> for (i in 1:Nsim) {
+ u1=rnorm(1)
+ u2=rnorm(1)
+ u3=rnorm(1)
+
+ T<-function(a1,a2,a3) {
+ PCEs<- 122.044 -24.269*a1 -2.023 *a2-37.768*a3+
+ 4.245 *(a1^2-1)+0.807 *(a2^2-1)+9.529 *(a3^2-1)+2.180 *(a1*a2)+
+ 14.925*a1*a3 -4.571 *(a2*a3) }
+ t<-T(u1,u2,u3)
+ X[i]<-t }
> X
```

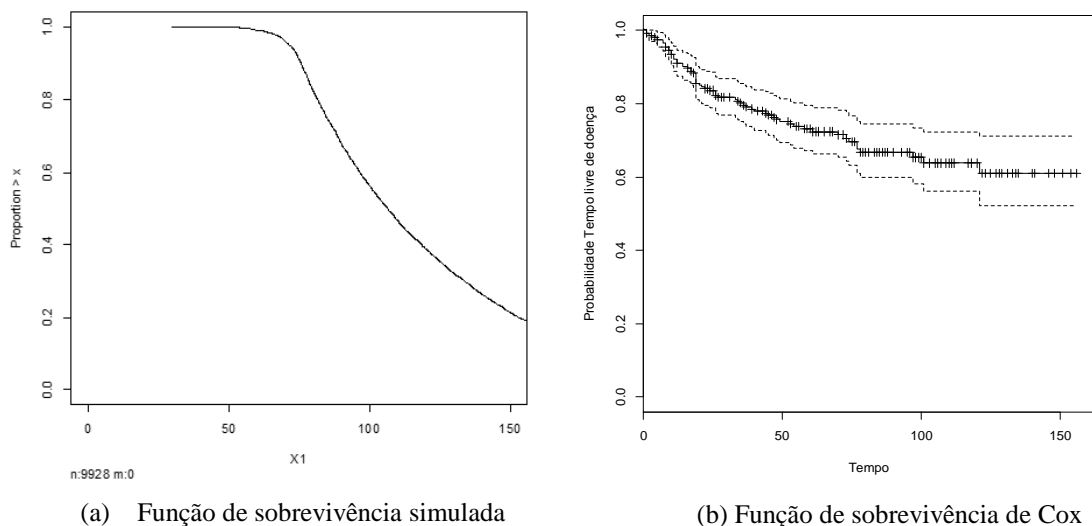
```
> f<-density(X1)
> plot(f)
> fdados<-density(Y)
> plot(fdados)
```

A função densidade de probabilidade da variável TTR pode ser então representada graficamente e comparada com a PDF empírica (fig. 34). Observa-se que a moda da PDF simulada ocorre próximo dos 60 meses, o que corrobora o facto reconhecido cientificamente de haver um pico de recorrência cinco anos após o diagnóstico.



**Figura 34:** Gráficos das funções: (a) PDF simulada; (b) empírica, da variável TTR.

Com a estimativa da função densidade da resposta é possível estimar a função de sobrevivência e compará-la com a função de sobrevivência que se obtém com o modelo de Cox (fig. 35).



(a) Função de sobrevivência simulada

(b) Função de sobrevivência de Cox

**Figura 35:** Gráficos das funções: (a) sobrevivência simulada; (b) ajustada com o modelo de Cox.

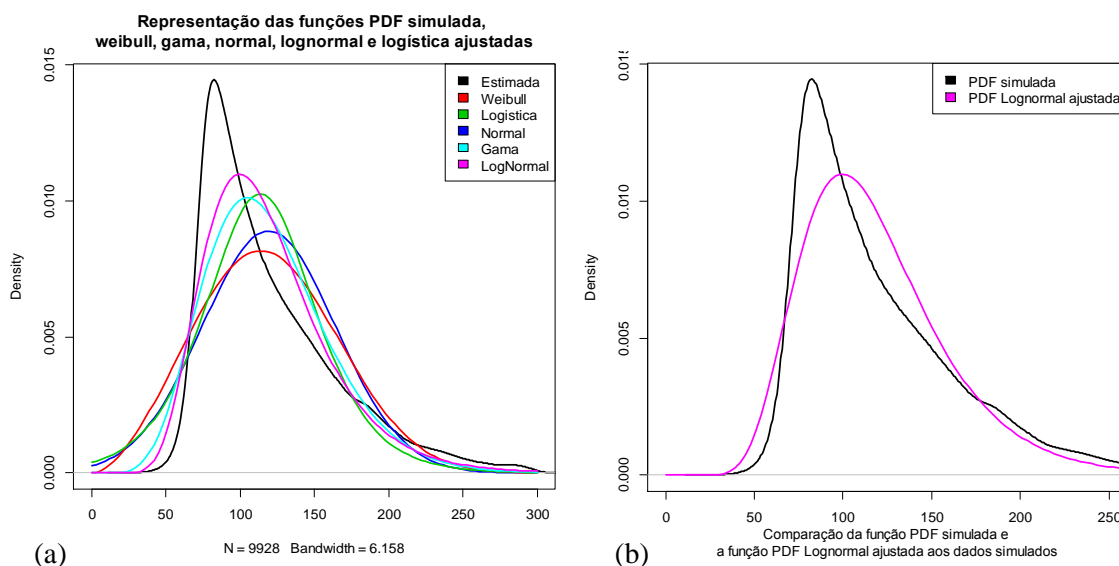


Para estimar a função de Risco procurou-se a PDF que melhor se ajusta à função de densidade simulada e conseqüentemente à função de sobrevivência. Verifica-se que a função Lognormal é a que melhor se ajusta aos dados simulados para o TTR (fig. 36). A função Gama é a que tem valores das estatísticas e dos critérios mais próximo dos mínimos obtidos para a função Lognormal, mas como se pode observar, com valores não suficientemente próximos que possa ser tomada como uma boa alternativa.

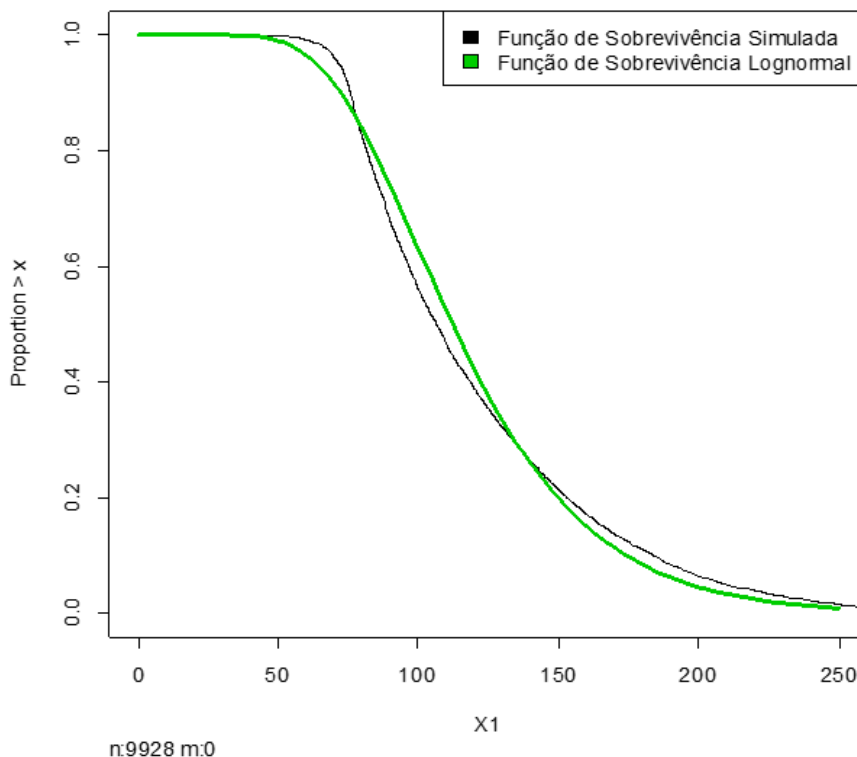
**Tabela 8:** Estatísticas e critérios da bondade de ajustamento da variável TRR a uma distribuição

Lognormal	Gama
Goodness-of-fit statistics <b>1-mle-lnorm</b>	Goodness-of-fit statistics <b>1-mle-gamma</b>
Kolmogorov-Smirnov statistic 0.07095166	Kolmogorov-Smirnov statistic 0.08508617
Cramer-von Mises statistic 16.00217770	Cramer-von Mises statistic 25.19694968
Anderson-Darling statistic 99.01777616	Anderson-Darling statistic 153.37327692
Goodness-of-fit criteria <b>1-mle-lnorm</b>	Goodness-of-fit criteria <b>1-mle-gamma</b>
Aikake's Information Criterion 100668.2	Aikake's Information Criterion 101366.6
Bayesian Information Criterion 100682.6	Bayesian Information Criterion 101381.0

Usando a função PDF Lognormal com os parâmetros obtidos com o ajustamento anterior, pode-se obter o gráfico da função de sobrevivência e compará-lo com a função de sobrevivência simulada (fig. 37). Note-se que a distribuição com melhor ajustamento aos dados simulados é da mesma família da que melhor se ajusta aos dados amostrais.

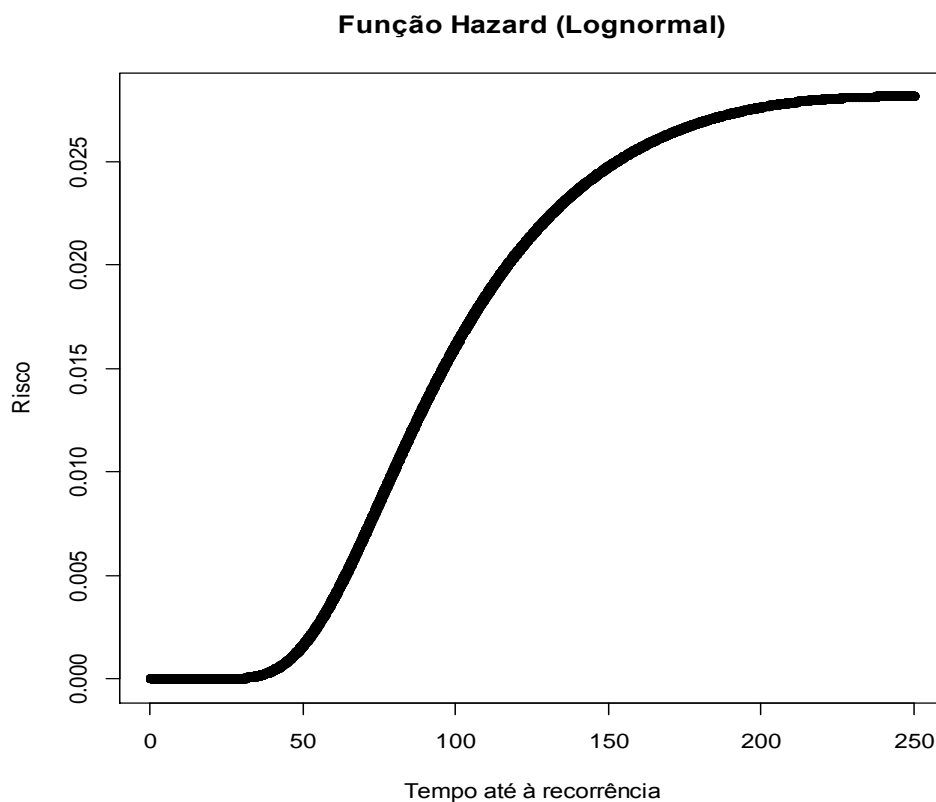


**Figura 36:** Gráficos das funções: (a) PDF teóricas ajustadas aos dados simulados; (b) PDF simulada.



**Figura 37:** Gráficos das funções de sobrevivência simulada e obtida com a distribuição Lognormal que é a que melhor se ajustou aos dados simulados.

Uma vez identificada a distribuição que melhor se ajusta à função de sobrevivência, é possível estimar a função Hazard para TTR e obter a sua representação gráfica (fig. 38).



**Figura 38:** Gráficos da função Hazard obtida com a distribuição Lognormal ajustada aos dados simulados.

A aplicação da Metodologia de Superfície de Resposta Estocástica tem maior expressão na modelação computacional de sistemas complexos, uma vez que a simulação do modelo completo, normalmente, implica elevados custos computacionais. A metodologia tem sido aplicada maioritariamente à análise de risco ambiental, em problemas de transporte de partículas e de fluídos, e à análise de confiabilidade estrutural. Neste trabalho ensaiou-se a sua aplicação a um problema de análise de sobrevivência, em dados relacionados com características morfológicas dos núcleos de células de tumores mamários.

Recorreu-se à Metodologia de Superfície de Resposta Estocástica para ajustar um modelo com polinómios Hermite para estimar o tempo até à recorrência do cancro da mama, após a excisão do tumor, em função de três características dos núcleos das células malignas: *área extrema*, *textura extrema* e o *tamanho do tumor*. Foram feitos dois estudos: um primeiro em

que se usaram apenas dados com recorrência, dados não censurados, e um segundo, em que se juntou a estes os dados censurados, dados de doentes que não tiveram recorrência até ao final do estudo ou que saíram do estudo antes deste ter terminado.

Esperava-se que o ajustamento do modelo apenas com os dados com recorrência conduzisse a resultados enviesados para a função PDF. Como referido por Street *et al.* (1995), a maioria dos dados com recorrência têm um tempo curto (a média é de 24 meses) e portanto um método de regressão que use apenas estes dados resultará em predições de tempo de recorrência baixas, coincidindo com o viés deste conjunto particular de dados. No entanto, refira-se Demicheli *et al.* (1996) que aponta um dos picos de recorrência aos 18 meses. O modelo obtido com os dados censurados conduziu a uma função PDF com um pico por volta dos 60 meses, sendo este pico referido com frequência na literatura (Retsky, 1997; Jatou *et al.*, 2005).

Os modelos obtidos permitiram, através da simulação de Monte Carlo, estimar a função densidade de probabilidade da variável resposta,  $f(t)$ , e a função de sobrevivência,  $S(t)$ , que representa a probabilidade de um doente se manter livre da doença em função do tempo.

A função Hazard obtém-se com as expressões analíticas das funções  $f(t)$  e  $S(t)$ . Assim, procurou-se as funções PDF que se melhor se ajustassem a  $f(t)$  para estimar funções de risco em cada um dos estudos. Os modelos generalizados de funções usados por Ardoino *et al.* (2012) e Wahed *et al.* (2009) poderão ser explorados em trabalhos futuros.



## **CAPÍTULO 5**

### **CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPETIVAS DE INVESTIGAÇÃO FUTURA**



## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPETIVAS DE INVESTIGAÇÃO FUTURA

O artigo de Box e Wilson (1951) abriu caminho a um amplo campo de pesquisa e de aplicações. O planeamento experimental, a modelação, os métodos numéricos de otimização, ao longo das últimas seis décadas, tiveram desenvolvimentos muito significativos, o mesmo acontecendo no campo das aplicações. Myers *et al.* (2004) perspetivaram que a MSR se manteria uma das áreas mais ativas das aplicações da estatística. E na perspetiva abrangente que a metodologia assumiu, este facto parece inquestionável.

O trabalho desenvolvido pretendeu dar conta destes desenvolvimentos. Constatou-se que as ramificações que a metodologia assumiu são de tal forma numerosas, quer em termos de métodos de modelação ou de planeamento experimental, quer em termos de métodos de otimização, que se revelou impossível neste âmbito o estudo exaustivo do tema. Pensa-se, no entanto, que se reuniu um conjunto significativo de referências que permite ter uma visão abrangente das ferramentas disponíveis para a aplicação da metodologia.

A aplicação dos algoritmos genéticos como método de otimização mostrou-se uma boa alternativa ao método da sobreposição das linhas de contorno nos problemas de multirresposta. Por outro lado, a utilização deste método na otimização individual revelou resultados muito semelhantes aos que se obtiveram com o método *Steepest Ascent*.

A importância crescente da simulação computacional de sistemas complexos vem por si só justificar a importância que a MSR pode ter neste âmbito de aplicação. De facto, a simulação de sistemas complexos pode ter custos computacionais de tal forma elevados, quando se utiliza o modelo completo, que o recurso a um metamodelo se pode tornar imprescindível.

Outra aplicação importante da MSR na modelação refere-se à quantificação da incerteza. A importância da quantificação da incerteza num sistema e o impacto que terá na resposta é clara.

O método mais comumente aplicado para obter esta quantificação é a simulação de Monte Carlo, para estimar a distribuição de probabilidade da variável resposta. A combinação da simulação de Monte Carlo com um metamodelo que substitua o modelo total pode permitir



uma redução significativa dos custos computacionais. Gallina (2009) analisa a importância da MSR na análise de incerteza quando se pretende fazer uma análise não determinista de um problema de simulação computacional (problemas de dinâmica estrutural).

Isukapalli (1998) vai mais longe e propõe uma abordagem que contempla a incerteza nas variáveis de entrada e introduz a Metodologia de Superfície de Resposta Estocástica (MSRE). As aplicações mais comuns desta metodologia situam-se a nível ambiental, de análise estrutural e de dinâmica de fluidos. Neste trabalho ensaiou-se a aplicação desta metodologia a dados amostrais na área da saúde. Estimou-se um modelo de expansão em polinómio de caos com dois conjuntos de dados amostrais – só com dados não censurados e a estes em conjunto com dados censurados – de doentes com cancro da mama. Este modelo foi utilizado em combinação com a simulação de Monte Carlo para estimar a função PDF para o tempo de sobrevivência, a função de sobrevivência e a função de risco, para os dois conjuntos de dados. Utilizou-se uma base de polinómios Hermite, no pressuposto da normalidade das variáveis preditoras.

Em trabalhos futuros pode-se explorar a MSRE com a abordagem proposta por Oladyshkin e Nowak (2010), uma vez que só se dispõe de dados amostrais e esta abordagem será mais adequada. Com esta abordagem não há lugar à suposição da distribuição das variáveis de incerteza e a base de polinómios ortogonais é construída com os dados. Esta metodologia evita a subjetividade do julgamento do investigador na suposição da distribuição das variáveis de incerteza e não exige a transformação das variáveis. Esta metodologia pode ainda ser explorada em problemas de dose – resposta. Neste caso é possível implementar a metodologia acompanhada de um planeamento experimental, usando o método de colocação para selecionar os pontos experimentais a usar para estimar o modelo. Na aplicação apresentada neste trabalho não é possível o recurso a outros dados que não sejam os dados amostrais.

No trabalho presente não se quantificou o impacto da incerteza de cada variável de entrada, mas tal é possível se se fixar um valor para cada uma das restantes variáveis.

## BIBLIOGRAFIA

1. Abdelbasit, K. M., & Plackett, R. L. (1983). Experimental design for binary data. *Journal of the American Statistical Association*, 78(381), 90-98.
2. Aggarwal, M. L., & Bansal, A. (1998). Robust response surface design for quantitative and qualitative factors. *Communications in Statistics-Theory and Methods*, 27(1), 89-106
3. Aggarwal, M. L., Gupta, B. C., & Bansal, A. (2000). Small robust response-surface designs for quantitative and qualitative factors. *American Journal of Mathematical and Management Sciences*, 20(1-2), 103-130.
4. Ahmed, A., & Soubra, A. H. (2012). Extension of subset simulation approach for uncertainty propagation and global sensitivity analysis. *Georisk: Assessment and Management of Risk for Engineered Systems and Geohazards*, 6(3), 162-176.
5. Ai, M., He, Y., & Liu, S. (2012). Some new classes of orthogonal Latin hypercube designs. *Journal of Statistical Planning and Inference*.
6. Akhtar, M., & Prescott, P. (1986). Response surface designs robust to missing observations. *Communications in Statistics-Simulation and Computation*, 15(2), 345-363.
7. Alam, F. M., McNaught, K. R., & Ringrose, T. J. (2004). A comparison of experimental designs in the development of a neural network simulation metamodel. *Simulation Modelling Practice and Theory*, 12(7), 559-578.
8. Alberton, A. L., Schwaab, M., Chalbaud Biscaia, E., & Carlos Pinto, J. (2010). Sequential experimental design based on multiobjective optimization procedures. *Chemical Engineering Science*, 65(20), 5482-5494.
9. Alberton, A. L., Schwaab, M., Lobão, M. W. N., & Pinto, J. C. (2011). Experimental design for the joint model discrimination and precise parameter estimation through information measures. *Chemical Engineering Science*, 66(9), 1940-1952.
10. Alberton, A. L., Schwaab, M., Lobão, M. W. N., & Pinto, J. C. (2012). Design of experiments for discrimination of rival models based on the expected number of eliminated models. *Chemical Engineering Science*.
11. Allen, T. T., & Yu, L. (2002). Low-cost response surface methods from simulation optimization. *Quality and Reliability Engineering International*, 18(1), 5-17.
12. Allen, T. T., Yu, L., & Schmitz, J. (2003). An experimental design criterion for minimizing meta-model prediction errors applied to die casting process design. *Journal of the Royal Statistical Society: Series C (Applied Statistics)*, 52(1), 103-117.
13. Altman, N. S. (1992). An introduction to kernel and nearest-neighbor nonparametric regression. *The American Statistician*, 46(3), 175-185.
14. Alvarez, L. (2000). Design optimization based on genetic programming. University of Bradford, UK.
15. Álvarez, M. J., Ilzarbe, L., Viles, E., & Tanco, M. (2009). The use of genetic algorithms in response surface methodology. *Quality Technology and Quantitative Management*, 6(3), 295-307.
16. Amorim, T. C. D. A. (2012). Utilização de modelo de fluxo substituto na análise de risco de reservatórios de petróleo.
17. Anagnostopoulos, I., & Maglogiannis, I. (2006). Neural network-based diagnostic and prognostic estimations in breast cancer microscopic instances. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 44(9), 773-784.

18. Anderson, M., Whitcomb, P. (2005). RSM Simplified, Optimizing Processes Using Response surface Methods for Design of Experiments. Taylor Francis Group, LLC
19. Anderson-Cook, C. M., & Prewitt, K. (2005). Some guidelines for using nonparametric methods for modeling data from response surface designs. *Journal of Modern Applied Statistical Methods*, 4(1), 106-119.
20. Anderson-Cook, C. M., Borror, C. M., & Jones, B. (2009). Graphical tools for assessing the sensitivity of response surface designs to model misspecification. *Technometrics*, 51(1), 75-87.
21. Anderson-Cook, C. M., Borror, C. M., & Montgomery, D. C. (2009). Response surface design evaluation and comparison (with discussion). *Journal of Statistical Planning and Inference*, 139, 629-641.
22. Angun, M.E. (2004), Black box simulation optimization: generalized response surface methodology. CentER Dissertation series, Tilburg University, Tilburg, the Netherlands
23. Angün, E., Kleijnen, J., den Hertog, D., & Gürkan, G. (2009). Response surface methodology with stochastic constraints for expensive simulation. *Journal of the operational research society*, 60(6), 735-746.
24. Araujo P, Janagap S.(2012). Doehlert uniform shell designs and chromatography. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.*1;910:14-21.
25. Araujo, P., Janagap, S., & Holen, E. (2012). Application of Doehlert uniform shell designs for selecting optimal amounts of internal standards in the analysis of prostaglandins and leukotrienes by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*.
26. Ardoino, I., Biganzoli, E. M., Bajdik, C., Lisboa, P. J., Boracchi, P., & Ambrogi, F. (2012). Flexible parametric modelling of the hazard function in breast cancer studies. *Journal of Applied Statistics*, 39(7), 1409-1421.
27. Atkinson, A. C. (1965). The design of several experiments to estimate a few parameters. DIC Dissertation.
28. Atkinson, A. C. (1970). The design of experiments to estimate the slope of a response surface. *Biometrika*, 57(2), 319-328.
29. Atkinson, A. C. (1972). Planning experiments to detect inadequate regression models. *Biometrika*, 59(2), 275-293.
30. Atkinson, A. C. (1981). A comparison of two criteria for the design of experiments for discriminating between models. *Technometrics*, 23(3), 301-305.
31. Atkinson, A. C. (1982). Developments in the Design of Experiments, Correspondent Paper. *International Statistical Review/Revue Internationale de Statistique*, 161-177.
32. Atkinson, A. C. (2008). DT-optimum designs for model discrimination and parameter estimation. *Journal of Statistical planning and Inference*, 138(1), 56-64.
33. Atkinson, A. C. (2010). The non-uniqueness of some designs for discriminating between two polynomial models in one variable. In *mODa 9—Advances in Model-Oriented Design and Analysis* (pp. 9-16). Physica-Verlag HD.
34. Atkinson, A. C., & Cox, D. R. (1974). Planning experiments for discriminating between models. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 321-348.
35. Atkinson, A. C., & Fedorov, V. V. (1975a). The design of experiments for discriminating between two rival models. *Biometrika*, 62(1), 57-70.
36. Atkinson, A. C., & Fedorov, V. V. (1975b). Optimal design: experiments for discriminating between several models. *Biometrika*, 62(2), 289-303.

37. Atkinson, A.C. and Donev, A.N. (1992) *Optimum Experimental Designs*, Oxford University Press, New York, NY
- Atkinson, A. C., Chaloner, K., Herzberg, A. M., & Juritz, J. (1993). Optimum experimental designs for properties of a compartmental model. *Biometrics*, 325-337.
38. Balakrishnan, S., Roy, A., Ierapetritou, M. G., Flach, G. P., & Georgopoulos, P. G. (2003). Uncertainty reduction and characterization for complex environmental fate and transport models: An empirical Bayesian framework incorporating the stochastic response surface method. *Water Resources Research*, 39(12).
39. Balestrassi, P. P., Popova, E., Paiva, A. D., & Marangon Lima, J. W. (2009). Design of experiments on neural network's training for nonlinear time series forecasting. *Neurocomputing*, 72(4), 1160-1178.
40. Barton, R. R. (1992, December). Metamodels for simulation input-output relations. In *Proceedings of the 24th conference on Winter simulation* (pp. 289-299). ACM.
41. Barton, R. R. (1998, December). Simulation metamodels. In *Simulation Conference Proceedings, 1998. Winter* (Vol. 1, pp. 167-174). IEEE.
42. Barton, R. R. (2009, December). Simulation optimization using metamodels. In *Simulation Conference (WSC), Proceedings of the 2009 Winter* (pp. 230-238). IEEE.
43. Bashiria, M., & Moslemia, A. (2011). A robust moving average iterative weighting method to analyze the effect of outliers on the response surface design. *International Journal of Industrial Engineering*, 2.
44. Bastug, E., Menafoglio, A., & Okhulkova, T. (2013). Polynomial Chaos Expansion for an Efficient Uncertainty and Sensitivity Analysis of Complex Numerical Models. Conference Paper. ESREL 2013, Amsterdam, Netherlands.
45. Bates, R. A., Kenett, R. S., Steinberg, D. M., & Wynn, H. P. (2006). Achieving robust design from computer simulations. *Quality Technology and Quantitative Management*, 3(2), 161-177.
46. Batmaz, I., & Tunali, S. (2002). Second-order experimental designs for simulation metamodeling. *Simulation*, 78(12), 699-715.
47. Batmaz, I., & Tunali, S. (2003). Small response surface designs for metamodel estimation. *European Journal of Operational Research*, 145(2), 455-470.
48. Bauer, K. W., Parnell, G. S., & Meyers, D. A. (1999). Response surface methodology as a sensitivity analysis tool in decision analysis. *Journal of Multi-Criteria Decision Analysis*, 8(3), 162-180.
49. Baysal, R. E., Nelson, B. L., & Staum, J. (2008, December). Response surface methodology for simulating hedging and trading strategies. In *Simulation Conference, 2008. WSC 2008. Winter* (pp. 629-637). IEEE.
50. Bhar, L., & Gupta, V. K. (2001). A useful statistic for studying outliers in experimental designs. *Sankhyā: The Indian Journal of Statistics, Series B*, 338-350.
51. Biles, W. E. (1974, January). A gradient—regression search procedure for simulation experimentation. In *Proceedings of the 7th conference on Winter simulation-Volume 2* (pp. 491-497). Winter Simulation Conference.
52. Bingham, D., & Chipman, H. (2002). Optimal designs for model selection. *Technometrics*, to appear.
53. Bingham, D., Sitter, R. R., & Tang, B. (2009). Orthogonal and nearly orthogonal designs for computer experiments. *Biometrika*, 96(1), 51-65.
54. Bischoff, W. (1993). On D-optimal designs for linear models under correlated observations with an application to a linear model with multiple response. *Journal of statistical planning and inference*, 37(1), 69-80.

55. Bisgaard, S. (1997). Quality Quandaries\*: Why Three-Level Designs Are Not So Useful for Technological Experiments. *Quality Engineering*, 9(3), 545-550.
56. Biswas, A., & Chaudhuri, P. (2002). An efficient design for model discrimination and parameter estimation in linear models. *Biometrika*, 89(3), 709-718.
57. Bliss, C. I. (1935a, 2008). The calculation of the dosage-mortality curve. *Annals of Applied Biology*, 22(1), 134-167.
58. Bliss, c. I. (1935b), the comparison of dosage-mortality data. *Annals of applied biology*, 22: 307–333.
59. Borkowski, J. J. (2003). Using a genetic algorithm to generate small exact response surface designs. *Journal of Probability and Statistical Science*, 1(1), 65-88.
60. Borkowski, J. J., & Lucas, J. M. (1997). Designs of mixed resolution for process robustness studies. *Technometrics*, 39(1), 63-70.
61. Borkowski, J. J., & Valeroso, E. S. (2001). Comparison of Design Optimality Criteria of Reduced Models for Response Surface Designs in the Hypercube. *Technometrics*, 468-477.
62. Borowiak, D. (1983). A multiple model discrimination procedure. *Communications in Statistics-Theory and Methods*, 12(24), 2911-2921.
63. Borror, C. M., & Montgomery, D. C. (2000). Mixed resolution designs as alternatives to Taguchi inner/outer array designs for robust design problems. *Quality and Reliability Engineering International*, 16(2), 117-127.
64. Borth, D. M. (1975). A total entropy criterion for the dual problem of model discrimination and parameter estimation. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 77-87.
65. Bose, R. C., & Carter, R. L. (1959). Complex representation in the construction of rotatable designs. *The Annals of Mathematical Statistics*, 30(3), 771-780.
66. Bose, R. C., & Draper, N. R. (1959). Second order rotatable designs in three dimensions. *The Annals of Mathematical Statistics*, 30(4), 1097-1112.
67. Bouda, M., Rousseau, A. N., Konan, B., Gagnon, P., & Gumiere, S. J. (2011). Bayesian Uncertainty Analysis of the Distributed Hydrological Model HYDROTEL. *Journal of Hydrologic Engineering*, 17(9), 1021-1032.
68. Box, G.E. (1955), "Contribution to the discussion, Symposium on Interval Estimation" *JRSS B*,16, 211–212
69. Box, G. E. P. (1963). The effects of errors in the factor levels and experimental design. *Technometrics*, 5(2), 247-262.
70. Box, G. E. (1982). Choice of Response Surface Design and Alphabetic Optimality (No. MRC-TSR-2333). Wisconsin Univ-Madison Mathematics Research Center.
71. Box, G. E. P.(1985). Discussion: Off-Line Quality Control, Parameter Design, And The Taguchi Method. *Journal Of Quality Technology* 17, Pp. 198-206.
72. Box, G. E. (1988). Signal-to-noise ratios, performance criteria, and transformations. *Technometrics*, 30(1), 1-17.
73. Box, G. E. (1999a)). Quality Quandaries: The Invention of the Composite Design. *Quality Engineering*, 12(1), 119-122.Box, G. E. (1999b)). Statistics as a catalyst to learning by scientific method part II-a discussion. *Journal of Quality Technology*, 31, 16-29.
74. Box, G. E., & Behnken, D. W. (1960a). Simplex-sum designs: a class of second order rotatable designs derivable from those of first order. *The Annals of Mathematical Statistics*, 31(4), 838-864.

75. Box, G. E., & Behnken, D. W. (1960b). Some new three level designs for the study of quantitative variables. *Technometrics*, 2(4), 455-475.
76. Box, G. E., & Draper, N. R. (1959). A basis for the selection of a response surface design. *Journal of the American Statistical Association*, 54(287), 622-654.
77. Box, G. E., & Draper, N. R. (1963). The choice of a second order rotatable design. *Biometrika*, 335-352.
78. Box, G. E., & Draper, N. R. (1965). The Bayesian estimation of common parameters from several responses. *Biometrika*, 52(3-4), 355-365.
79. Box, G. E., & Draper, N. R. (1975). Robust designs. *Biometrika*, 62(2), 347-352.
80. Box, G. E. P., & Draper, N. R. (1980). The variance function of the difference between two estimated responses. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 79-82.
81. Box, G. E., & Draper, N. R. (1982). Measures of lack of fit for response surface designs and predictor variable transformations. *Technometrics*, 24(1), 1-8.
82. Box, G.E.P & Draper, N. R. (1987). Empirical model-building and response surfaces. J. Wiley & Sons, Wiley Series in Probability and Mathematical statistics. MR, 861118.
83. Box, G., Draper, N. (2007). Response surfaces, mixtures and ridge analyses; 2ed.. WSPS, Wiley: New York, NY, USA Box, G. E., & Hill, W. J. (1967). Discrimination among mechanistic models. *Technometrics*, 9(1), 57-71.
84. Box, G. E., & Hunter, J. S. (1957). Multi-factor experimental designs for exploring response surfaces. *The Annals of Mathematical Statistics*, 28(1), 195-241.
85. Box, G. E., & Hunter, J. S. (1961a). The 2 k-p Fractional Factorial Designs. *Technometrics*, 3(3), 311-351.
86. Box, G. E., & Hunter, J. S. (1961b). The 2 k-p Fractional Factorial Designs Part II. *Technometrics*, 3(4), 449-458.
87. Box, G. E., & Hunter, W. G. (1962). A useful method for model-building. *Technometrics*, 4(3), 301-318.
88. Box, G. E., & Hunter, W. G. (1963). Sequential design of experiments for nonlinear models. *Wisconsin Univ Madison*.
89. Box, G. E., & Lucas, H. L. (1959). Design of experiments in non-linear situations. *Biometrika*, 77-90.
90. Box, G. E., & Wilson, K. B. (1951). On the experimental attainment of optimum conditions. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 13(1), 1-45.
91. Box, G. E., & Wilson, K. B. (1951). On the experimental attainment of optimum conditions. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 13(1), 1-45.
92. Box, M. J. (1968a). The Use of Designed Experiments in Non-linear Model-Building. *The Future of Statistics*. DG Watts (Ed.), Academic Press, Inc., New York, 241, 257.
93. Box, M. J. (1968b). The occurrence of replications in optimal designs of experiments to estimate parameters in non-linear models. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 290-302.
94. Box, M. J. (1969). Planning experiments to test the adequacy of non-linear models. *Applied Statistics*, 241-248.
95. Box, M. J. (1971). An experimental design criterion for precise estimation of a subset of the parameters in a nonlinear model. *Biometrika*, 58(1), 149-153.

96. Box, M. J., & Draper, N. R. (1972). Estimation and design criteria for multiresponse non-linear models with non-homogeneous variance. *Journal of the Royal Statistical Society. Series C (Applied Statistics)*, 21(1), 13-24.
97. Box, M. J., & Draper, N. R. (1974). On minimum-point second-order designs. *Technometrics*, 16(4), 613-616.
98. Box, M. J., Davies, D., & Swann, W. H. (1969). Non-linear optimization techniques (No. 5). Oliver & Boyd.
99. Braess, D., & Dette, H. (2011). Optimal discriminating designs for several competing regression models.
100. Brennenman, W. A., & Myers, W. R. (2003). Robust parameter design with categorical noise variables. *Journal of quality technology*, 35(4), 335-341.
101. Bucher, C. G., & Bourgund, U. (1990). A fast and efficient response surface approach for structural reliability problems. *Structural safety*, 7(1), 57-66.
102. Bucher, C., & Most, T. (2008). A comparison of approximate response functions in structural reliability analysis. *Probabilistic Engineering Mechanics*, 23(2), 154-163.
103. Buckland, S. T., Burnham, K. P., & Augustin, N. H. (1997). Model selection: an integral part of inference. *Biometrics*, 603-618.
104. Bursztyn, D., & Steinberg, D. M. (2001). Rotation designs for experiments in high-bias situations. *Journal of statistical planning and inference*, 97(2), 399-414.
105. Bursztyn, D., & Steinberg, D. M. (2006). Comparison of designs for computer experiments. *Journal of Statistical Planning and Inference*, 136(3), 1103-1119.
106. Busacca, P. G., Marseguerra, M., & Zio, E. (2001). Multiobjective optimization by genetic algorithms: application to safety systems. *Reliability Engineering & System Safety*, 72(1), 59-74.
107. Busby, D., Farmer, C. L., & Iske, A. (2007). Hierarchical nonlinear approximation for experimental design and statistical data fitting. *SIAM Journal on Scientific Computing*, 29(1), 49-69.
108. Butler, N. A. (2001). Optimal and orthogonal Latin hypercube designs for computer experiments. *Biometrika*, 88(3), 847-857.
109. Buzzi-Ferraris, G., & Forzatti, P. (1983). A new sequential experimental design procedure for discriminating among rival models. *Chemical Engineering Science*, 38(2), 225-232.
110. Buzzi Ferraris, G., Forzatti, P., Emig, G., & Hofmann, H. (1984). Sequential experimental design for model discrimination in the case of multiple responses. *Chemical engineering science*, 39(1), 81-85.
111. Chaloner, K. (1988). An approach to experimental design for generalized linear models. *Model Oriented Data Analysis*, Springer, Berlin, 3-12.
112. Chaloner, K., & Larntz, K. (1989). Optimal Bayesian design applied to logistic regression experiments. *Journal of Statistical Planning and Inference*, 21(2), 191-208.
113. Chaloner, K., & Larntz, K. (1992). Bayesian design for accelerated life testing. *Journal of Statistical Planning and Inference*, 33(2), 245-259.
114. Chaloner, K., & Verdinelli, I. (1995). Bayesian experimental design: A review. *Statistical Science*, 273-304.
115. Chang, S. (1994). Some Properties of Multiresponse  $D$ -Optimal Designs. *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, 184(2), 256-262.
116. Chang, S. (1997). An algorithm to generate near  $D$ -optimal designs for multiple response surface models. *IIE transactions*, 29(12), 1073-1081.

117. Chatfield, C. (1995). Model Uncertainty, Data Mining and Statistical Inference. *Journal of the Royal Statistical Society. Series A (Statistics in Society)*, Vol. 158, No. 3, pp. 419-466.
118. Chaudhuri, P., & Mykland, P. A. (1995). On efficient designing of nonlinear experiments. *Statistica Sinica*, 5(2), 421-440.
119. Chen, B. H., & Asprey, S. P. (2003). On the design of optimally informative dynamic experiments for model discrimination in multiresponse nonlinear situations. *Industrial & engineering chemistry research*, 42(7), 1379-1390.
120. Chen, V. C., Ruppert, D., & Shoemaker, C. A. (1999). Applying experimental design and regression splines to high-dimensional continuous-state stochastic dynamic programming. *Operations Research*, 47(1), 38-53.
121. Chen, W., Allen, J. K., Tsui, K. L., & Mistree, F. (1996). Procedure for robust design: minimizing variations caused by noise factors and control factors. *Journal of Mechanical design, Transactions of the ASME*, 118(4), 478-485.
122. Cheng, S. W., & Wu, C. F. J. (2001). Factor screening and response surface exploration. *Statistica Sinica*, 11(3), 553-579.
123. Chernoff, H. (1953). Locally optimal designs for estimating parameters. *The Annals of Mathematical Statistics*, 24(4), 586-602.
124. Cheung, S. H., Oliver, T. A., Prudencio, E. E., Prudhomme, S., & Moser, R. D. (2011). Bayesian uncertainty analysis with applications to turbulence modeling. *Reliability Engineering & System Safety*, 96(9), 1137-1149.
125. Chipman, H., & Welch, W. J. (1996). D-optimal design for generalized linear models. Unpublished.
126. Cioppa, T. M., & Lucas, T. W. (2007). Efficient nearly orthogonal and space-filling Latin hypercubes. *Technometrics*, 49(1).
127. Cochran, W.G. and Cox, G.M. (1957). *Experimental Designs*, Second Edition, New York: John Wiley & Sons, Inc.
128. Cook, Henry, Skadron, Kevin. (2007); *Genetically Programmed Response Surfaces for Efficient Design Space Exploration*
129. Cook, R. D., & Nachtrheim, C. J. (1980). A comparison of algorithms for constructing exact D-optimal designs. *Technometrics*, 22(3), 315-324.
130. Cooray Wijesinha, M., & Khuri, A. (1987a). Construction of optimal designs to increase the power of the multiresponse lack of fit test. *Journal of statistical planning and inference*, 16, 179-192.
- 131.~ Cooray-Wijesinha, M., & Khuri, A. I. (1987b). The sequential generation of multiresponse d-optimal designs when the variance-covariance matrix is not known: The sequential generation. *Communications in Statistics-Simulation and Computation*, 16(1), 239-259.
132. Cooray-Wijesinha, M. C., & Khuri, A. I. (1991). Robust designs for first-order multiple design multivariate models. *Communications in Statistics-Theory and Methods*, 20(9), 2987-2999.
133. Copeland, K. A., & Nelson, P. R. (1996). Dual response optimization via direct function minimization. *Journal of Quality Technology*, 28(3), 331-336.
134. Cornell, J. A., & Khuri, A. I. (1987). *Response surfaces: designs and analyses*. Marcel Dekker, Inc..
135. Cornell, R. G., & Speckman, J. A. (1967). Estimation for a simple exponential model. *Biometrics*, 717-737.



136. Cox, C., Chu, H., Schneider, M. F., & Muñoz, A. (2007). Parametric survival analysis and taxonomy of hazard functions for the generalized gamma distribution. *Statistics in medicine*, 26(23), 4352-4374.
137. Cox, D. R. (1958). *Planning of experiments*. John Wiley & Sons, Inc.
138. Cox, D., & Koh, E. (1989). A smoothing spline based test of model adequacy in polynomial regression. *Annals of the Institute of Statistical Mathematics*, 41(2), 383-400.
139. Crowther, E. M., & Yates, F. (1941). Fertilizer policy in wartime: the fertilizer requirements of arable crops. *Emp. J. Exp. Agric*, 9, 77-97
140. Dariva, C., Oliveira, J. V., & Pinto, J. C. (1998). Experimental design for model discrimination of thermodynamic models. *Fluid phase equilibria*, 146(1), 35-50.
141. Das, M. N. (1963). On construction of second order rotatable designs through balanced incomplete block designs with blocks of unequal sizes. *Calcutta Statist. Assoc. Bult*, 12, 31-46.
142. Das, M. N., & Narasimham, V. L. (1962). Construction of rotatable designs through balanced incomplete block designs. *The Annals of Mathematical Statistics*, 1421-1439.
143. Das, R. N. (1997). Robust second order rotatable designs: Part I. *Bulletin of the Calcutta Statistical Association*, 47(187), 199-214.
144. Das, R. N. (2003). Slope rotatability with correlated errors. *Bulletin of the Calcutta Statistical Association*, 54(213-214), 57-70.
145. Das, R. N., & Lin, D. K. (2011). On D-optimal robust designs for lifetime improvement experiments. *Journal of statistical planning and inference*, 141(12), 3753-3759.
146. Das, R.N. & H Park, S. (2006). Slope rotatability over all directions with correlated errors. *Applied Stochastic Models in Business and Industry*, 22(5-6), 445-457.
147. Das, R. N., & Park, S. H. (2008). On efficient robust first order rotatable designs with autocorrelated error. *Journal of the Korean Statistical Society*, 37(2), 95-106.
148. Das, R. N., & Park, S. H. (2009). A measure of robust slope-rotatability for second-order response surface experimental designs. *Journal of Applied Statistics*, 36(7), 755-767.
149. Das, R. N., Park, S. H., & Aggarwal, M. (2010). Robust Second-Order Slope-Rotatable Designs with Maximum Directional Variance. *Communications in Statistics—Theory and Methods*, 39(5), 803-814.
150. Datta, D. (2013). Uncertainty modeling of retention function in biokinetic model using polynomial chaos theory-development of computational algorithm. *International Journal of Mathematical Archive (IJMA) ISSN 2229-5046*, 4(4).
151. Datta, D., & Kushwaha, H. S. (2011) Uncertainty Quantification Using Stochastic Response Surface Method Case Study--Transport of Chemical Contaminants through Groundwater. *International Journal of Energy, Information & Communications*, 2(3).
152. Davies, O. L. (1954). *The design and analysis of industrial experiments*. The design and analysis of industrial experiments.
153. De Baun, R. M. (1959). Response surface designs for three factors at three levels. *Technometrics*, 1(1), 1-8.
154. Del Castillo, E. (1996). Multiresponse process optimization via constrained confidence regions. *Journal of Quality Technology*, 28(1), 61-70.

155. Del Castillo, E. (1997). Stopping rules for steepest ascent in experimental optimization. *COMMUN STAT PART B SIMUL COMPUT*, 26(4), 1599-1615.
156. Del Castillo, E., (2008). *Process Optimization: A Statistical Approach*, NY: Springer (International Series in Operations Research and Management Science), July 2007. (Reviewed in: *Journal of Quality Technology*, 40, 2008).
157. Del Castillo, E., & Hurwitz, A. M. (1997). Run-to-run process control: literature review and extensions. *Journal of Quality Technology*, 29(2), 184-196.
158. Del Castillo, E., & Montgomery, D. (1993). A nonlinear programming solution to the dual response problem. *Journal of Quality Technology*, 25(3).
159. Dellino, G., Kleijnen, J. P., & Meloni, C. (2010). Robust optimization in simulation: Taguchi and response surface methodology. *International Journal of Production Economics*, 125(1), 52-59.
160. Demicheli, R., Abbattista, A., Miceli, R., Valagussa, P., & Bonadonna, G. (1996). Time distribution of the recurrence risk for breast cancer patients undergoing mastectomy: further support about the concept of tumor dormancy. *Breast cancer research and treatment*, 41(2), 177-185.
161. Der Kiureghian, A. (1991). Bayesian analysis of model uncertainty in structural reliability. In *Reliability and Optimization of Structural Systems' 90* (pp. 211-221). Springer Berlin Heidelberg.
162. Derringer, G., and Suich, R.,. Simultaneous Optimization of Several Response Variables, *Journal of Quality Technology*, Vol. 12, No. 4, 1980, pp. 214-219.
163. Dette, H. & Sperlich, S. (1994). A Note on Bayesian D-optimal Designs for a Generalization of the Exponential Growth Model. *South African Statistical Journal*, 28, 103-117.
164. Dette, H., & Kiss, C. (2012). Optimal designs for rational regression models.
165. Dette, H., & Neugebauer, H. M. (1997). Bayesian D-optimal designs for exponential regression models. *Journal of Statistical Planning and Inference*, 60(2), 331-349.
166. Dette, H., & Titoff, S. (2009). Optimal discrimination designs. *The Annals of Statistics*, 37(4), 2056-2082.
167. Dette, H., & Wong, W. K. (1996). Robust optimal extrapolation designs. *Biometrika*, 83(3), 667-680.
168. Dette, H., Melas, V. B., & Pepelyshev, A. (2004). Optimal designs for a class of nonlinear regression models. *The Annals of Statistics*, 32(5), 2142-2167.
169. Dette, H., Melas, V. B., & Pepelyshev, A. (2010). Optimal designs for estimating the slope of a regression. *Statistics*, 44(6), 617-628.
170. Dette, H., Melas, V. B., & Shpilev, P. (2009). Optimal designs for estimating the slope in nonlinear regression. *SFB 823*.
171. Dette, H., Melas, V. B., & Shpilev, P. (2011). Optimal designs for estimating the derivative in nonlinear regression. *Statistica Sinica*, 21(4), 1557.
172. Dette, H., Melas, V. B., & Shpilev, P. (2012a). T-optimal designs for discrimination between two polynomial models. *The Annals of Statistics*, 40(1), 188-205.
173. Ding, R., Lin, D. K., & Wei, D. (2004). Dual-response surface optimization: a weighted MSE approach. *Quality Engineering*, 16(3), 377-385.
174. Dittus, R. S., Roberts, S. D., & Wilson, J. R. (1989). Quantifying uncertainty in medical decisions. *Journal of the American College of Cardiology*, 14(3), A23-A28.
175. Dobson, A. J. (2001). *An introduction to generalized linear models*. Chapman & Hall/CRC.
176. Doehlert, D. H. (1970). Uniform shell designs. *Applied statistics*, 231-239.

177. Doehlert, D. H., & Klee, V. L. (1972). Experimental designs through level reduction of the  $d$ -dimensional cuboctahedron. *Discrete Mathematics*, 2(4), 309-334.
178. Donckels, B. M., De Pauw, D. J., Vanrolleghem, P. A., & De Baets, B. (2012). Performance assessment of the anticipatory approach to optimal experimental design for model discrimination. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 110(1), 20-31.
179. Donohue, J. M. (1994, December). Experimental designs for simulation. In *Simulation Conference Proceedings, 1994. Winter* (pp. 200-206). IEEE.
180. Donohue, J. M., Houck, E. C., & Myers, R. H. (1992). Simulation designs for quadratic response surface models in the presence of model misspecification. *Management Science*, 38(12), 1765-1791.
181. Donohue, J. M., Houck, E. C., & Myers, R. H. (1993a). A sequential experimental design procedure for the estimation of first-and second-order simulation metamodels. *ACM Transactions on Modeling and Computer Simulation (TOMACS)*, 3(3), 190-224.
182. Donohue, J. M., Houck, E. C., & Myers, R. H. (1993b). Simulation designs and correlation induction for reducing second-order bias in first-order response surfaces. *Operations Research*, 41(5), 880-902.
183. Donohue, J. M., Houck, E. C., & Myers, R. H. (1995). Simulation designs for the estimation of quadratic response surface gradients in the presence of model misspecification. *Management Science*, 41(2), 244-262.
184. Draper, N. R. (1960a). Second order rotatable designs in four or more dimensions. *The Annals of Mathematical Statistics*, 31(1), 23-33.
185. Draper, N. R. (1960b). Third order rotatable designs in three dimensions. *The Annals of Mathematical Statistics*, 31(4), 865-874.
186. Draper, N. R. (1960c). A third order rotatable design in four dimensions. *The Annals of Mathematical Statistics*, 31(4), 875-877.
187. Draper, N. R. (1961). Third order rotatable designs in three dimensions: some specific designs. *The Annals of Mathematical Statistics*, 32(3), 910-913.
188. Draper, N. R. (1962). Third Order Rotatable Designs in Three Factors: Analysis'. *Technometrics*, 4(2), 219-234.
189. Draper, N. R. (1985). Small composite designs. *Technometrics*, 27(2), 173-180.
190. Draper, N. R., & Beggs, W. J. (1971). Errors in the factor levels and experimental design. *The Annals of Mathematical Statistics*, 42(1), 46-58.
191. Draper, N. R., & Guttman, I. (1986). Response surface designs in flexible regions. *Journal of the American Statistical Association*, 81(396), 1089-1094.
192. Draper, N. R., & Guttman, I. (1988). An index of rotatability. *Technometrics*, 30(1), 105-111.
193. Draper, N. R., & Guttman, I. (1992). Treating bias as variance for experimental design purposes. *Annals of the Institute of Statistical Mathematics*, 44(4), 659-671.
194. Draper, N. R., & Herzberg, A. M. (1971). On lack of fit. *Technometrics*, 13(2), 231-241.
195. Draper, N. R., & Herzberg, A. M. (1973). Some designs for extrapolation outside a sphere. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 268-276.
196. Draper, N. R., & Herzberg, A. M. (1979a). An investigation of first-order and second-order designs for extrapolation outside a hypersphere. *Canadian Journal of Statistics*, 7(1), 97-101.

197. Draper, N. R., & Herzberg, A. M. (1979b). Designs to Guard against Outliers in the Presence or Absence of Model Bias. *The Canadian Journal of Statistics/La Revue Canadienne de Statistique*, 127-135.
198. Draper, N. R., & Hunter, W. G. (1966). Design of experiments for parameter estimation in multiresponse situations. *Biometrika*, 53(3-4), 525-533.
199. Draper, N. R., & Hunter, W. G. (1967a). The use of prior distributions in the design of experiments for parameter estimation in non-linear situations. *Biometrika*, 54(1-2), 147-153.
200. Draper, N. R., & Hunter, W. G. (1967b). The use of prior distributions in the design of experiments for parameter estimation in non-linear situations: multiresponse case. *Biometrika*, 54(3-4), 662-665.
201. Draper, N. R., & John, J. A. (1988). Response-surface designs for quantitative and qualitative variables. *Technometrics*, 30(4), 423-428.
202. Draper, N. R., & Lawrence, W. E. (1965). Designs which minimize model inadequacies: cuboidal regions of interest. *Biometrika*, 52(1/2), 111-118.
203. Draper, N. R., & Lin, D. K. (1990). Small response-surface designs. *Technometrics*, 32(2), 187-194.
204. Draper, N. R., & Pukelsheim, F. (1994). On third order rotatability. *Metrika*, 41(1), 137-161.
205. Draper N R & Smith H.(1966). *Applied regression analysis*. New York: Wiley & Son.
206. Draper, N. R., Heiligers, B., & Pukelsheim, F. (1996). On optimal third order rotatable designs. *Annals of the Institute of Statistical Mathematics*, 48(2), 395-402.
207. Driessen, L., Brekelmans, R., Hamers, H., & Den Hertog, D. (2001). On D-optimality based trust regions for black-box optimization problems. Tilburg University.
208. Driessen, L., Brekelmans, R., Hamers, H., & den Hertog, D. (2006). On D-optimality based trust regions for black-box optimization problems. *Structural and Multidisciplinary Optimization*, 31(1), 40-48.
209. Dror, H. A., & Steinberg, D. M. (2006). Robust experimental design for multivariate generalized linear models. *Technometrics*, 48(4), 520-529.
210. Dror, H. A., & Steinberg, D. M. (2008). Sequential experimental designs for generalized linear models. *Journal of the American Statistical Association*, 103(481), 288-298.
211. Duménil, G., Mattei, G., Sergent, M., Bertrand, J. C., Laget, M., & Phan-Tan-Luu, R. (1988). Application of a Doehlert experimental design to the optimization of microbial degradation of crude oil in sea water by continuous culture. *Applied microbiology and biotechnology*, 27(4), 405-409.
212. DuMouchel, W., & Jones, B. (1994). A simple Bayesian modification of D-optimal designs to reduce dependence on an assumed model. *Technometrics*, 36(1), 37-47.
213. Dykstra, O. (1959). Partial duplication of factorial experiments. *Technometrics*, 1(1), 63-75.
214. Dykstra, O. (1960). Partial duplication of response surface designs. *Technometrics*, 2(2), 185-195.
215. Easterling, R. G. (1985). Discussion Of “Off-Line Quality Control, Parameter Design, And The Taguchi Method” By R.N. Kacker. *Journal of Quality Technology*, Vol. 17, pp. 176 – 209.
216. Edwards, D. J., & Mee, R. W. (2010). Fractional Box–Behnken designs.

217. Efron, B., & Efron, B. (1982). The jackknife, the bootstrap and other resampling plans (Vol. 38). Philadelphia: Society for industrial and applied mathematics.
218. Ehrenfeld, S. (1955). On the efficiency of experimental designs. *The Annals of Mathematical Statistics*, 247-255.
219. ElAbiad, H., Le Brusquet, L., & Davoust, M. E. (2008, March). Sequential experimental design for misspecified nonlinear models. In *Acoustics, Speech and Signal Processing, 2008. ICASSP 2008. IEEE International Conference on* (pp. 3609-3612). IEEE.
220. Elfving, G. (1952). Optimum allocation in linear regression theory. *The Annals of Mathematical Statistics*, 23(2), 255-262.
221. Elfving, G. (1954). Geometric allocation theory. *Scandinavian Actuarial Journal*, 1954(2), 170-190.
222. Elfving, G. (1959). Design of linear experiments. *Cramér Festschrift volume*, 58-74.
223. El-Masri, H. A., Reardon, K. F., & Yang, R. S. (1997). Integrated approaches for the analysis of toxicologic interactions of chemical mixtures. *CRC Critical Reviews in Toxicology*, 27(2), 175-197.
224. Ernst, O. G., Mugler, A., Starkloff, H. J., & Ullmann, E. (2012). On the convergence of generalized polynomial chaos expansions. *ESAIM: Mathematical Modelling and Numerical Analysis*, 46(02), 317-339.
225. Escobar, R. L., & Cavalca, K. L. (2007). Parameter Prediction in Dynamic Analysis using Response Surface Method and Multi-Objective Genetic Algorithms. In *Proc. 12th IFToMM World Congress-Machine and mechanisms, Besançon* (Vol. 1, pp. 1-6).
226. Falsone, G., & Impollonia, N. (2004). About the accuracy of a novel response surface method for the analysis of finite element modeled uncertain structures. *Probabilistic engineering mechanics*, 19(1), 53-63.
227. Fan, S. K. S. (2000). A generalized global optimization algorithm for dual response systems. *Journal of quality technology*, 32(4), 444-456.
228. Fan, S. K. S., & Huang, K. N. (2011). A new search procedure of steepest ascent in response surface exploration. *Journal of Statistical Computation and Simulation*, 81(6), 661-678.
229. Fang, K. T. (1980). The uniform design: application of number-theoretic methods in experimental design. *Acta Math. Appl. Sinica*, 3, 363-372.
230. Fedorov, V. (1972) *Theory of Optimal Experiments*. Academic Press
231. Fedorov, V., & Khabarov, V. (1986). Duality of optimal designs for model discrimination and parameter estimation. *Biometrika*, 183-190.
232. Feraille, M., & Marrel, A. (2012). Prediction under Uncertainty on a Mature Field. *Oil & Gas Science and Technology—Rev. IFP Energies nouvelles*, 67(2), 193-206.
233. Finney, D. J. 1947. *Probit Analysis*. Cambridge University Press, New York. 256 p
234. Finney, D. J. (1971), *Probit Analysis*, Third Edition, London: Cambridge University Press
235. Ford, I., Titterton, D. M., & Kitsos, C. P. (1989). Recent advances in nonlinear experimental design. *Technometrics*, 31(1), 49-60x.
236. Ford, I., Torsney, B., & Wu, C. J. (1992). The use of a canonical form in the construction of locally optimal designs for non-linear problems. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 569-583.
237. Forrester, A. I., & Keane, A. J. (2009). Recent advances in surrogate-based optimization. *Progress in Aerospace Sciences*, 45(1), 50-79.

238. Freitas Gomes, J. H., da Costa, S. C., de Paiva, A. P., & Balestrassi, P. P. Otimização de Múltiplos Objetivos na Soldagem de Revestimento de Chapas de Aço Carbono ABNT 1020 Utilizando Arame Tubular Inoxidável Austenítico..
239. Frey, H. C., Mokhtari, A., & Zheng, J. (2004). Recommended practice regarding selection, application, and interpretation of sensitivity analysis methods applied to food safety process risk models. US Department of Agriculture. <http://www.ce.ncsu.edu/risk/Phase3Final.pdf>.
240. Friedman, J. H. (1991). Multivariate adaptive regression splines. *The annals of statistics*, 1-67.
241. Fu, .C.(1994). Optimization via Simulation: a review. *Annals of Operations Research*, Vol. 53 (pp. 199-274)
242. Gaddum, J.H. 1933. Reports on biological standards. III. Methods of biological assay depending on a quantal response. *Spec. Rep. Ser. Med. Res. Council*, London, No. 183. Cited by Finney ( 1947).
243. Galil, Z., & Kiefer, J. (1980). Time-and space-saving computer methods, related to Mitchell's DETMAX, for finding D-optimum designs. *Technometrics*, 22(3), 301-313.
244. Gallina, A. (2009). Response Surface Methodology as a tool for analysis of uncertainty in structural dynamics (Doctoral dissertation, Ph. D. Dissertation, AGH-University of Science and Technology, Department of Mechatronics and Robotics, Krakow).
245. Gardiner, D. A., Grandage, A. H. E., & Hader, R. J. (1956). Some third order rotatable designs (Doctoral dissertation, North Carolina State University).
246. Gardiner, D. A., Grandage, A. H. E., & Hader, R. J. (1959). Third order rotatable designs for exploring response surfaces. *The Annals of Mathematical Statistics*, 1082-1096.
247. Ghanem, R.G., Spanos, P.D., 1991. *Stochastic Finite Elements: A Spectral Approach*. Springer, New York.
248. Ghosh, S., & Al-Sabah, W. S. (1996). Efficient composite designs with small number of runs. *Journal of statistical planning and inference*, 53(1), 117-132.
249. Gill, J. (2000). *Generalized linear models: a unified approach* (Vol. 134). Sage Publications, Incorporated.
250. Giovannitti-Jensen, A., & Myers, R. H. (1989). Graphical assessment of the prediction capability of response surface designs. *Technometrics*, 31(2), 159-171.
251. Goel, T., Haftka, R. T., Shyy, W., & Queipo, N. V. (2007). Ensemble of surrogates. *Structural and Multidisciplinary Optimization*, 33(3), 199-216.
252. Goldfarb, H. B., Anderson-Cook, C. M., Borror, C. M., & Montgomery, D. C. (2004). Fraction of design space plots for assessing mixture and mixture-process designs. *Journal of Quality Technology*, 36(2), 169-179.
253. Gomes, F. P., & Malavolta, E. (1949). Aspectos matemáticos e estatísticos da lei de Mitscherlich. *Anais da Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz*, 6, 193-229.
254. Goos, P., Kobilinsky, A., O'Brien, T. E., & Vandebroek, M. (2005). Model-robust and model-sensitive designs. *Computational statistics & data analysis*, 49(1), 201-216.
255. Graybill, F. A. (1961). *An introduction to a linear statistical models*. MacGraw, New York.
256. Grizzle, J. E. and D. M. Allen. 1969. Analysis of growth and dose response curves. *Biometrics* 25:357.

257. Groten, J. P., Feron, V. J., & Sühnel, J. (2001). Toxicology of simple and complex mixtures. *Trends in pharmacological sciences*, 22(6), 316-322.
258. Ha, T., & Garland, W. J. Loss of Coolant Accident (LOCA) Analysis for McMaster Nuclear Reactor through Probabilistic Risk Assessment (PRA). In *Proceedings of 27th Annual Conference of the Canadian Nuclear Society Toronto, Ontario, Canada* (2006, June 11-14).
259. Hader, R. J., & Park, S. H. (1978). Slope-rotatable central composite designs. *Technometrics*, 20(4), 413-417.
260. Haines, L. M. (1987). The application of the annealing algorithm to the construction of exact optimal designs for linear-regression models. *Technometrics*, 29(4), 439-447.
261. Haines, L. M. (2006). Evaluating the Performance of Non-Standard Designs: The San Cristobal Design. *Response Surface Methodology And Related Topics*, 251.
262. Hamad, H. (2006, December). A new metric for measuring metamodels quality-of-fit for deterministic simulations. In *Proceedings of the 38th conference on Winter simulation* (pp. 882-888). Winter Simulation Conference.
263. Hamada, M., Martz, H. F., Reese, C. S., & Wilson, A. G. (2001). Finding near-optimal Bayesian experimental designs via genetic algorithms. *The American Statistician*, 55(3), 175-181.
264. Hamilton, D. C., & Watts, D. G. (1985). A quadratic design criterion for precise estimation in nonlinear regression models. *Technometrics*, 27(3), 241-250.
265. Hardin, R. H., & Sloane, N. J. A. (1991). Computer-generated minimal (and larger) response-surface designs:(I) The sphere. preprint.
266. Hardin, R. H., & Sloane, N. J. A. (1993). A new approach to the construction of optimal designs. *Journal of statistical planning and inference*, 37(3), 339-369.
267. Hartley, H. O. (1959). Smallest composite designs for quadratic response surfaces. *Biometrics*, 611-624.
268. Hartley, H. O. (1961). The modified Gauss-Newton method for the fitting of nonlinear regression functions by least squares. *Technometrics*, 3(2), 269-280.
269. Hartley, H. O., & Booker, A. (1965). Nonlinear least squares estimation. *The Annals of mathematical statistics*, 638-650.
270. Heise, M. A., & Myers, R. H. (1996). Optimal designs for bivariate logistic regression. *Biometrics*, 613-624.
271. Helton, J. C. (1993). Uncertainty and sensitivity analysis techniques for use in performance assessment for radioactive waste disposal. *Reliability Engineering & System Safety*, 42(2), 327-367.
272. Helton, J. C., Johnson, J. D., Sallaberry, C. J., & Storlie, C. B. (2006). Survey of sampling-based methods for uncertainty and sensitivity analysis. *Reliability Engineering & System Safety*, 91(10), 1175-1209.
273. Hendrickx, W., & Dhaene, T. (2005, December). Sequential design and rational metamodelling. In *Proceedings of the 37th conference on Winter simulation* (pp. 290-298). Winter Simulation Conference.
274. Hendrickx, W., Gorissen, D., & Dhaene, T. (2006, December). Grid enabled sequential design and adaptive metamodeling. In *Proceedings of the 38th conference on Winter simulation* (pp. 872-881). Winter Simulation Conference.
275. Henriques, A. A. R. (1998). *Aplicação de novos conceitos de segurança no dimensionamento do betão estrutural*. Porto: Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto.

276. Heredia-Langner, A., Carlyle, W. M., Montgomery, D. C., Borrer, C. M., & Runger, G. C. (2003). Genetic algorithms for the construction of D-optimal designs (No. PNNL-SA-36807). Pacific Northwest National Laboratory (PNNL), Richland, WA (US).
277. Heredia-Langner, A., Montgomery, D. C., Carlyle, W. M., & Borrer, C. M. (2004). Model-Robust Optimal Designs: A Genetic Algorithm Approach. *Journal of Quality Technology*, 36(PNNL-SA-41527).
278. Herzberg, A. M. (1964). Two third order rotatable designs in four dimensions. *The Annals of Mathematical Statistics*, 35(1), 445-446.
279. Herzberg, A. M. (1967). The behaviour of the variance function of the difference between two estimated responses. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 174-179.
280. Herzberg, A. M., & Andrews, D. F. (1976). Some considerations in the optimal design of experiments in non-optimal situations. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 284-289.
281. Hill, W. J., & Hunter, W. G. (1966). A review of response surface methodology: a literature survey. *Technometrics*, 8(4), 571-590.
282. Hill, W. J., Hunter, W. G., & Wichern, D. W. (1968). A joint design criterion for the dual problem of model discrimination and parameter estimation. *Technometrics*, 10(1), 145-160.
283. Hoel, P. G. (1968). On Testing for the Degree of a Polynomial. *Technometrics*, 10(4), 757-767.
284. Hoffman, F. O., Miller, C. W., & Ng, Y. C. (1983). Uncertainties in radioecological assessment models (No. IAEA-SR-84/4; CONF-831032-1). Oak Ridge National Lab., TN (USA); Lawrence Livermore National Lab., CA (USA).
285. Hoke, A. T. (1974). Economical second-order designs based on irregular fractions of the  $3n$  factorial. *Technometrics*, 16(3), 375-384.
286. Holland, J. (1975). *Adaptation in Natural and Artificial Systems*. The University of Michigan Press, Ann Arbor. MI.
287. Hood, S. J., & Welch, P. D. (1993, December). Response surface methodology and its application in simulation. In *Proceedings of the 25th conference on Winter simulation* (pp. 115-122). ACM.
288. Hooke, R., & Jeeves, T. A. (1961). "Direct Search" Solution of Numerical and Statistical Problems. *Journal of the ACM (JACM)*, 8(2), 212-229.
289. Hosmer Jr, D. W., Lemeshow, S., & Sturdivant, R. X. (2013). *Applied logistic regression*. Wiley. com.
290. Hu, Y., & Massart, D. L. (1989). Uniform shell designs for optimization in reversed-phase liquid chromatography. *Journal of Chromatography A*, 485, 311-323.
291. Huda, S. (1983). Two third-order rotatable designs in four dimensions. *Journal of Statistical Planning and Inference*, 8(2), 241-243.
292. Huda, S. (1985). Variance of the difference between two estimated responses. *Journal of Statistical Planning and Inference*, 11(1), 89-93.
293. Huda, S. (1997). Minimax second-order designs over hypercubes for the difference between estimated responses at a point and at the centre. *Statistics & probability letters*, 33(2), 193-199.
294. Huda, S. (2006). Design of experiments for estimating differences between responses and slopes of the response. *Response Surface Methodology and Related Topics*, 427-446.



- 295.Huda, S., & Al-Shiha, A. A. (1998). Minimax designs for estimating the slope of a third-order response surface in a hypercubic region. *Communications in Statistics-Simulation and Computation*, 27(2), 345-356.
- 296.Huda, S., & Al-Shiha, A. A. (1999). On D-optimal designs for estimating slope. *Sankhyā: The Indian Journal of Statistics, Series B*, 488-495.
- 297.Huda, S., & Al-Shiha, A. A. (2000). On D-and E-minimax optimal designs for estimating the axial slopes of a second-order response surface over hypercubic regions. *Communications in Statistics-Theory and Methods*, 29(8), 1827-1849.
- 298.Huda, S., & Al-Shiha, A. A. (2001). On E-optimal designs for estimating slopes. *J. Appl. Statist. Sci*, 10, 357-364.
- 299.Huda, S. , & Al-Shiha, A. A. (2003). Fitted Minimax Designs for Estimating the Slope of a Third-Order Polynomial Model in a Hypercubic Region. *Pak. J. Statist*, 19(1), 53-72.
- 300.Huda, S., & Mukerjee, R. (1984). Minimizing the maximum variance of the difference between two estimated responses. *Biometrika*, 71(2), 381-385.
- 301.Huda, S., & Mukerjee, R. (2010). Minimax second-order designs over cuboidal regions for the difference between two estimated responses. *Indian Journal of Pure and Applied Mathematics*, 41(1), 303-312.
- 302.Huda, S., & Shafiq, M. (1992). Minimax designs for estimating the slope of a second-order response surface in a cubic region. *Journal of Applied Statistics*, 19(4), 501-507.
- 303.Huda, S., Benkherouf, L., & Alqallaf, F. (2007). On A-and D-rotatability of two-dimensional third-order designs. *Ali Feitschrift*, 71-77.
- 304.Hunter, W. G., & Reiner, A. M. (1965). Designs for discriminating between two rival models. *Technometrics*, 7(3), 307-323.
- 305.Hunter, W. G., Hill, W. J., & Henson, T. L. (1969). Designing experiments for precise estimation of all or some of the constants in a mechanistic model. *The Canadian Journal of Chemical Engineering*, 47(1), 76-80.
- 306.Hussey, J. R., Myers, R. H., & Houck, E. C. (1987). Correlated simulation experiments in first-order response surface design. *Operations Research*, 35(5), 744-758.
- 307.Iervolino, I., Fabbrocino, G., & Manfredi, G. (2004). Fragility of standard industrial structures by a response surface based method. *Journal of earthquake engineering*, 8(06), 927-945.
- 308.Iooss, B., Van Dorpe, F., & Devictor, N. (2006). Response surfaces and sensitivity analyses for an environmental model of dose calculations. *Reliability Engineering & System Safety*, 91(10), 1241-1251.
- 309.Irizarry, M. D. L. A., Wilson, J. R., & Trevino, J. (2001). A flexible simulation tool for manufacturing-cell design, II: response surface analysis and case study.IIE *Transactions*, 33(10), 837-846.
- 310.Isukapalli, S. S. (1999). Uncertainty analysis of transport-transformation models (Doctoral dissertation, Rutgers, The State University of New Jersey).
- 311.Isukapalli, S. S., & Georgopoulos, P. G. (1999). Computational methods for efficient sensitivity and uncertainty analysis of models for environmental and biological systems. CCL/EDMAS-03, Piscataway, NJ.
- 312.Isukapalli, S. S., & Georgopoulos, P. G. (2001). Computational methods for sensitivity and uncertainty analysis for environmental and biological models. New Jersey: Environmental and Occupational Health Sciences Institute.

313. Isukapalli, S. S., Roy, A., & Georgopoulos, P. G. (1998). Stochastic response surface methods (SRSMs) for uncertainty propagation: application to environmental and biological systems. *Risk analysis*, 18(3), 351-363.
314. Jang, D. H. (2002). A graphical method for evaluating slope-rotatability in axial directions for second order response surface designs. *Computational statistics & data analysis*, 39(3), 343-349.
315. Jang, D. H., & Park, S. H. (1993). A measure and a graphical method for evaluating slope rotatability in response surface designs. *Communications in Statistics-Theory and methods*, 22(7), 1849-1863.
316. Jatoi, I., Tsimelzon, A., Weiss, H., Clark, G. M., & Hilsenbeck, S. G. (2005). Hazard rates of recurrence following diagnosis of primary breast cancer. *Breast cancer research and treatment*, 89(2), 173-178.
317. Jeong, I., Kim, K., & Chang, S. Y. (2005). Optimal weighting of bias and variance in dual response surface optimization. *Journal of quality technology*, 37(3), 236-247.
318. Jerez-Aragonés, J. M., Gómez-Ruiz, J. A., Ramos-Jiménez, G., Muñoz-Pérez, J., & Alba-Conejo, E. (2003). A combined neural network and decision trees model for prognosis of breast cancer relapse. *Artificial intelligence in medicine*, 27(1), 45-63.
319. Jin, R., Chen, W., & Simpson, T. W. (2000). Comparative studies of metamodelling techniques under multiple modelling criteria. *Structural and Multidisciplinary Optimization*, 23(1), 1-13.
320. Johnson, M. E., & Nachtsheim, C. J. (1983). Some guidelines for constructing exact D-optimal designs on convex design spaces. *Technometrics*, 25(3), 271-277.
321. Johnson, M. E., Moore, L. M., & Ylvisaker, D. (1990). Minimax and maximin distance designs. *Journal of statistical planning and inference*, 26(2), 131-148.
322. Johnson, R. T., & Montgomery, D. C. (2009). Choice of second-order response surface designs for logistic and Poisson regression models. *International Journal of Experimental Design and Process Optimisation*, 1(1), 2-23.
323. Johnson, R. T., Montgomery, D. C., Jones, B., & Fowler, J. W. (2008, December). Comparing designs for computer simulation experiments. In *Proceedings of the 40th Conference on Winter Simulation* (pp. 463-470). Winter Simulation Conference.
324. Jones, B. A., Li, W., Nachtsheim, C. J., & Ye, K. Q. (2007). Model discrimination—another perspective on model-robust designs. *Journal of Statistical Planning and Inference*, 137(5), 1576-1583.
325. Jones, D. R. (2001). A taxonomy of global optimization methods based on response surfaces. *Journal of global optimization*, 21(4), 345-383.
326. Joseph, V. R., & Hung, Y. (2008). Orthogonal-maximin Latin hypercube designs. *Statistica Sinica*, 18(1), 171.
327. Joshi, S., Sherali, H. D., & Tew, J. D. (1998). An enhanced response surface methodology.
328. Kalish, L.A. (1990), "Efficient Design for Estimation of Median Lethal Dose and Quantal Dose-Response Curves," *Biometrics*, 46, 737-748.
329. Kalish, L.A. and Rosenberger J.L. (1978), "Optimal Design for the Estimations of the Logistic Function", Technical Report, 33, Department of Statistics, Pennsylvania State University.
330. Karson, M. J. (1970). Design criterion for minimum bias estimation of response surfaces. *Journal of the American Statistical Association*, 65(332), 1565-1572.
331. Karson, M. J., Manson, A. R., & Hader, R. J. (1969). Minimum bias estimation and experimental design for response surfaces. *Technometrics*, 11(3), 461-475.

332. Kempthorne, O. (1952). *The Design and Analysis of Experiments*. New York: Wiley.
333. Kennard, R. W., & Stone, L. A. (1969). Computer aided design of experiments. *Technometrics*, 11(1), 137-148.
334. Kennedy, A. B., Westerink, J. J., Smith, J. M., Hope, M. E., Hartman, M., Taflanidis, A. A., ... & Dawson, C. (2012). Tropical cyclone inundation potential on the Hawaiian Islands of Oahu and Kauai. *Ocean Modelling*, 52, 54-68.
335. Khan, M. K., & Yazdi, A. A. (1988). On D-optimal designs for binary data. *Journal of statistical planning and inference*, 18(1), 83-91.
336. Khuri, A. I. (1988). A measure of rotatability for response-surface designs. *Technometrics*, 30(1), 95-104.
337. Khuri, A. I. (1990). Multiresponse rotatability. *Journal of statistical planning and inference*, 25(1), 1-6.
338. Khuri, A. I. (1992). Response surface models with random block effects. *Technometrics*, 34(1), 26-37.
339. Khuri A. I. (1996a). Response surface models with mixed effects. *J Quality Technol*, 28:177-186.
340. Khuri, A. I. (1996b). Multiresponse surface methodology. In *Handbook of Statistics 13*. S. Ghosh, and C. R. Rao, eds. Elsevier, Amsterdam.
341. Khuri, A. I. (1997). Quantile dispersion graphs for analysis of variance estimates of variance components. *Journal of Applied Statistics*, 24(6), 711-722.
342. Khuri, A. I. (2003). Ch. 6. Current modeling and design issues in response surface methodology: GLMs and models with block effects. *Handbook of Statistics*, 22, 209-229.
343. Khuri, A. I. (2006). *Response surface methodology and related topics*. World Scientific Publishing Company.
344. Khuri, A. I., & Conlon, M. (1981). Simultaneous optimization of multiple responses represented by polynomial regression functions. *Technometrics*, 23(4), 363-375.
345. Khuri, A. I., & Cornell, J. A. (1996). *Response surfaces: designs and analyses (Vol. 152)*. CRC Press LLC.
346. Khuri, A. I., & Mukhopadhyay, S. (2010). *Response surface methodology*. Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Statistics, 2(2), 128-149.
347. Khuri, A. I., Kim, H. J., & Um, Y. (1996). Quantile plots of the prediction variance for response surface designs. *Computational statistics & data analysis*, 22(4), 395-407.
348. Khuri, A. I., Mukherjee, B., Sinha, B. K., & Ghosh, M. (2006). Design issues for generalized linear models: A review. *Statistical Science*, 376-399.
349. Khuri, A., & Lee, J. (1998). A graphical approach for evaluating and comparing designs for nonlinear models. *Computational statistics & data analysis*, 27(4), 433-443.
350. Kiefer, J. (1958). On the nonrandomized optimality and randomized nonoptimality of symmetrical designs. *The Annals of Mathematical Statistics*, 675-699.
351. Kiefer, J. (1959). Optimum experimental designs. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 272-319.
352. Kiefer, J. (1961). Optimum designs in regression problems, II. *The Annals of Mathematical Statistics*, 298-325.
353. Kiefer, J. (1962a). Two more criteria equivalent to D-optimality of designs. *The Annals of Mathematical Statistics*, 33(2), 792-796.
354. Kiefer, J. (1962b). An extremum result. *Canad. J. Math*, 14, 597-601.

- 355.Kiefer, J. (1975). Optimal design: Variation in structure and performance under change of criterion. *Biometrika*, 62(2), 277-288.
- 356.Kiefer, J., & Wolfowitz, J. (1959). Optimum designs in regression problems. *The Annals of Mathematical Statistics*, 271-294.
- 357.Kiefer, J., & Wolfowitz, J. (1960). The equivalence of two extremum problems. *Canadian Journal of Mathematics*, 12(363-366), 234.
- 358.Kilmer, R. A., Smith, A. E., & Shuman, L. J. (1994). Neural networks as a metamodeling technique for discrete event stochastic simulation. *Intelligent Engineering Systems Through Artificial Neural Networks*, 4(1).
- 359.Kim, H. J., Um, Y., & Khuri, A. I. (1996). Quantile plots of the average slope variance for response surface designs. *Communications in Statistics-Simulation and Computation*, 25(4), 995-1014.
- 360.Kim, K. J., & Lin, D. K. (1998). Dual response surface optimization: a fuzzy modeling approach. *Journal of Quality Technology*, 30(1), 1-10.
- 361.Kim, N. H., Wang, H., & Queipo, N. V. (2006). Adaptive reduction of random variables using global sensitivity in reliability-based optimisation. *International Journal of Reliability and Safety*, 1(1), 102-119.
- 362.Kim, W. B. and N. R. Draper (1994). Choosing a design for straight line fits to two correlated responses. *Statist. Sinica* 4, 275-280.
- 363.Kim, W., Kim, K. S., Lee, J. E., Noh, D. Y., Kim, S. W., Jung, Y. S., ... & Park, R. W. (2012). Development of novel breast cancer recurrence prediction model using support vector machine. *Journal of breast cancer*, 15(2), 230-238.
- 364.Kim, Y. J., & Cho, B. R. (2002). Development of priority-based robust design. *Quality Engineering*, 14(3), 355-363.
- 365.King, J., & Wong, W. K. (2000). Minimax D-Optimal Designs for the Logistic Model. *Biometrics*, 56(4), 1263-1267.
- 366.Kitsos, C. P., K. G. Kolovos (2013). A Compilation of the D-Optimal Designs in Chemical Kinetics. *Chemical Engineering Communications*, Vol 200 (2), pp 185-204.
- 367.Kleijnen, J. P. (1975). A Comment on Blanning's "Metamodel for Sensitivity Analysis: The Regression Metamodel in Simulation". *Interfaces*, 5(3), 21-23
- 368.Kleijnen, J. P. (1998). Experimental design for sensitivity analysis, optimization, and validation of simulation models. *Handbook of simulation*, 173-223.
- 369.Kleijnen, J. P. (2005). An overview of the design and analysis of simulation experiments for sensitivity analysis. *European Journal of Operational Research*, 164(2), 287-300.
- 370.Kleijnen, J. P. (2008). Response surface methodology for constrained simulation optimization: An overview. *Simulation Modelling Practice and Theory*, 16(1), 50-64.
- 371.Kleijnen, J. P. (2009). Kriging metamodeling in simulation: A review. *European Journal of Operational Research*, 192(3), 707-716.
- 372.Kleijnen, J. P., & Sargent, R. G. (2000). A methodology for fitting and validating metamodels in simulation. *European Journal of Operational Research*, 120(1), 14-29.
- 373.Kleijnen, J. P., & Van Beers, W. C. (2004b). Application-driven sequential designs for simulation experiments: Kriging metamodeling. *Journal of the Operational Research Society*, 55(8), 876-883.
- 374.Kleijnen, J. P., Den Hertog, D., & Angün, E. (2004a). Response surface methodology's steepest ascent and step size revisited. *European Journal of Operational Research*, 159(1), 121-131.

375. Kleijnen, J. P., Sanchez, S. M., Lucas, T. W., & Cioppa, T. M. (2005a). State-of-the-art review: a user's guide to the brave new world of designing simulation experiments. *INFORMS Journal on Computing*, 17(3), 263-289.
376. Kleijnen, J. P., van Ham, G., & Rotmans, J. (1992). Techniques for sensitivity analysis of simulation models: a case study of the CO<sub>2</sub> greenhouse effect. *Simulation*, 58(6), 410-417. ( cl ssica)
377. Koehler, J. R., & Owen, A. B. (1996). Computer experiments. *Handbook of statistics*, 13(13), 261-308.
378. Koerkamp, B. G., Weinstein, M. C., Stijnen, T., Heijnenbrok-Kal, M. H., & Hunink, M. M. (2010). Uncertainty and patient heterogeneity in medical decision models. *Medical Decision Making*, 30(2), 194-205.
379. K ksoy, O., & Doganaksoy, N. (2003). Joint optimization of mean and standard deviation using response surface methods. *Journal of Quality Technology*, 35(3), 239-252.
380. Koshal, R. S. (1933). Application of the method of maximum likelihood to the improvement of curves fitted by the method of moments. *Journal of the Royal Statistical Society*, 96(2), 303-313.
381. Krafft, O., & Schaefer, M. (1992). D-optimal designs for a multivariate regression model. *Journal of multivariate analysis*, 42(1), 130-140.
382. Kreike, B., Hart, G., Bartelink, H., & van de Vijver, M. J. (2010). Analysis of breast cancer related gene expression using natural splines and the Cox proportional hazard model to identify prognostic associations. *Breast cancer research and treatment*, 122(3), 711-720.
383. Kullback, S. (1959). *Statistics and Information theory*. J. Wiley and Sons, New York
384. Kunert, J., Auer, C., Erdbr gge, M., & Ewers, R. (2007). An experiment to compare Taguchi's product array and the combined array. *Journal of quality technology*, 39(1), 17-34.
385. Kupper, L. L., & Meydrech, E. F. (1973). A new approach to mean squared error estimation of response surfaces. *Biometrika*, 60(3), 573-579.
386. Kupper, L. L., & Meydrech, E. F. (1974). Experimental design considerations based on a new approach to mean square error estimation of response surfaces. *Journal of the American Statistical Association*, 69(346), 461-463.
387. Kurorschka, V. G., & Schwabe, R. (1996). The reduction of design problems for multivariate experiments to univariate possibilities and their limitations. *Research Developments in Probability and Statistics. Festschrift in Honor of Madan L. Puri on the Occasion of his 65th Birthday* (E. Brunner and M. Denker, eds.). VSP, Utrecht, 193-204.
388. Lal, K., Gupta, V. K., & Bhar, L. (2001). Robustness of designed experiments against missing data. *Journal of Applied Statistics*, 28(1), 63-79.
389. Lam, S. W., & Tang, L. C. (2005, January). A graphical approach to the dual response robust design problems. In *Reliability and Maintainability Symposium, 2005. Proceedings. Annual* (pp. 200-206). IEEE.
390. Lasdon, L. S., Fox, R. L., & Ratner, M. W. (1973). Nonlinear optimization using the generalized reduced gradient method (No. TM-325). Case Western Reserve Univ Cleveland OH Dept of operations Research.
391. Lasdon, Leon S., Richard L. Fox, and Margery W. Ratner (1973.). Nonlinear optimization using the generalized reduced gradient method. No. TM-325. Case Western Reserve Univ Cleveland Oh Dept Of Operations Research, 1973.

392. Leal, C., Oliveira, T. A. and Oliveira, A. (2014): On Response Surface Models. In *Statistical and Biometrical Challenges: Theory and Applications*. Biometrie und medizinische Informatik, Vol. 23. Shaker Verlag, pp. 217-239.
393. Leal, C., Oliveira, T. A. and Oliveira, A. (2014): Stochastic Response Surface Methodology: A study on polynomial chaos expansion. *SMTDA Proceedings*, Lisbon. In Press.
394. Leal, C., Oliveira, T. A. and Oliveira, A. (2014): Stochastic Response Surface Methodology: A Study in the Human Health Area, in T. E. Simos, G. Psihoyios, Ch. Tsitouras and Z. Anastassi (eds.), *Numerical Analysis and Applied Mathematics ICNAAM 2014*, AIP Conference Proceedings, American Institute of Physics, to be published.
395. Lee, J., & Khuri, A. I. (1999). Graphical technique for comparing designs for random models. *Journal of Applied Statistics*, 26(8), 933-947.
396. Lee, J., & Khuri, A. I. (2000). Quantile dispersion graphs for the comparison of designs for a random two-way model. *Journal of statistical planning and inference*, 91(1), 123-137.
397. Lenth, R. V. (2009). Response-Surface Methods in R, using rsm. *Journal of Statistical Software*, 32(7), 1-17.
398. Li, D., Chen, Y., Lu, W., & Zhou, C. Stochastic response surface method for reliability analysis of rock slopes involving correlated non-normal variables. *Computers and Geotechnics*, 38(1), 58-68 (2011).
399. Li, D. Q., Jiang, S. H., Chen, Y. F., & Zhou, C. B. (2014). Reliability analysis of serviceability performance for an underground cavern using a non-intrusive stochastic method. *Environmental Earth Sciences*, 71(3), 1169-1182.
400. Liang, L., Anderson-Cook, C. M., & Robinson, T. J. (2006). Fraction of Design Space Plots for Split-plot Designs. *Quality and Reliability Engineering International*, 22(3), 275-289.
401. Liel, A. B., Haselton, C. B., Deierlein, G. G., & Baker, J. W. (2009). Incorporating modeling uncertainties in the assessment of seismic collapse risk of buildings. *Structural Safety*, 31(2), 197-211.
402. Lin, C. D., Bingham, D., Sitter, R. R., & Tang, B. (2010). A new and flexible method for constructing designs for computer experiments. *The Annals of Statistics*, 38(3), 1460-1477.
403. Lin, D. K., & Tu, W. (1995). Dual response surface optimization. *Journal of Quality Technology*, 27(1), 34-39.
404. Lindsey, J. K. (1997). *Applying generalized linear models*. Springer.
405. Liu, X., Yue, R. X., & Hickernell, F. J. (2011). Optimality criteria for multiresponse linear models based on predictive ellipsoids. *Statistica Sinica*, 21(1), 421.
406. Lorenz, S., Diederichs, E., Telgmann, R., & Schütte, C. (2007). Discrimination of dynamical system models for biological and chemical processes. *Journal of computational chemistry*, 28(8), 1384-1399.
407. Lucas, J. M. (1974). Optimum composite designs. *Technometrics*, 16(4), 561-567.
408. Lucas, J. M. (1976). Which response surface design is best: a performance comparison of several types of quadratic response surface designs in symmetric regions. *Technometrics*, 18(4), 411-417.
409. Lucas, J. M. (1977). Design efficiencies for varying numbers of centre points. *Biometrika*, 145-147.

410. Lucas, J. M. (1994) How to achieve a robust process using response surface methodology. *J Quality Technol*; Vol 26:248–260.
411. Madeira, M. G. (2005). *Comparação de Técnicas de Análise de Risco Aplicadas ao desenvolvimento de Campos de Petróleo*. Campinas. Faculdade de Engenharia Mecânica. UNICAMP.
412. Mangasarian, O. L., Street, W. N., & Wolberg, W. H. (1995). Breast cancer diagnosis and prognosis via linear programming. *Operations Research*, 43(4), 570-577.
413. Mangasarian, Y. J. L. O., & Wolberg, W. H. (2000). Breast cancer survival and chemotherapy: a support vector machine analysis. In *Discrete Mathematical Problems with Medical Applications: DIMACS Workshop Discrete Mathematical Problems with Medical Applications*, December 8-10, 1999, DIMACS Center (Vol. 55, p. 1). American Mathematical Soc..
414. Marquardt, D. W. (1963). An algorithm for least-squares estimation of nonlinear parameters. *Journal of the Society for Industrial & Applied Mathematics*, 11(2), 431-441.
415. Mateus, N. B., Barbin, D., & Conagin, A. (2008). Viabilidade de uso do delineamento composto central. *Acta Scientiarum. Technology*, 23, 1537-1546.
416. Mathew, T., & Sinha, B. K. (2001). Optimal designs for binary data under logistic regression. *Journal of Statistical Planning and Inference*, 93(1), 295-307.
417. McCullagh, P., & Nelder, J. A. (1983). *Generalised linear modelling*. Chapman and Hall, London. Negro, JJ & Hiraldo, F. (1992) Sex ratios in broods of the lesser kestrel *Falco naumanni*. *Ibis*, 134, 190-191.
418. McCullagh, P., & Nelder, J. A. (1989). *Generalized linear models* (Vol. 37). Chapman & Hall/CRC.
419. McCulloch, C. E., and Searle, S. R. (2001), *Generalized, Linear, and Mixed. Models*, New York: Wiley. [1617,1620,1622]
420. McGree, J. M., & Eccleston, J. A. (2012). Robust designs for Poisson regression models. *Technometrics*, 54(1), 64-72
421. McKay, M. D., Beckman, R. J., & Conover, W. J. (1979). Comparison of three methods for selecting values of input variables in the analysis of output from a computer code. *Technometrics*, 21(2), 239-245.
422. Mead, R., & Pike, D. J. (1975). A biometrics invited paper. A review of response surface methodology from a biometric viewpoint. *Biometrics*, 31(4), 803-851.
423. Meckesheimer, M., Barton, R. R., Simpson, T., Limayem, F., & Yannou, B. (2001). Metamodeling of combined discrete/continuous responses. *AIAA journal*, 39(10), 1950-1959.
424. Merlé, Y., & Mentré, F. (1995). Bayesian design criteria: computation, comparison, and application to a pharmacokinetic and a pharmacodynamic model. *Journal of pharmacokinetics and biopharmaceutics*, 23(1), 101-125.
425. Meyer, R. D., Steinberg, D. M., & Box, G. (1996). Follow-up designs to resolve confounding in multifactor experiments. *Technometrics*, 38(4), 303-313.
426. Miller, A., & Wu, C. J. (1996). Parameter design for signal-response systems: a different look at Taguchi's dynamic parameter design. *Statistical Science*, 11(2), 122-136.
427. Minkin, S. (1987). Optimal designs for binary data. *Journal of the American Statistical Association*, 82(400), 1098-1103.

- 428.Miro-Quesada, G., & Del Castillo, E. (2004). Two approaches for improving the dual response method in robust parameter design. *Journal of Quality Technology*, 36(2), 154-168.
- 429.Mitchell, T. J. (1974). An algorithm for the construction of "D-optimal" experimental designs. *Technometrics*, 16(2), 203-210.
- 430.Mitchell, T. J., & Bayne, C. K. (1978). D-optimal fractions of three-level factorial designs. *Technometrics*, 20(4), 369-380.
- 431.Mondim, A. F. D. S. (2014). Metodologias de superfície de resposta: uma investigação no âmbito da indústria cerâmica e do vidro.
- 432.Montepiedra, G., & Fedorov, V. V. (1997). Minimum bias designs with constraints. *Journal of Statistical Planning and Inference*, 63(1), 97-111.
- 433.Montgomery, D. C. (1990). Using fractional factorial designs for robust process development. *Quality Engineering*, 3(2), 193-205.
- 434.Montgomery, D. C. (1992), "Some Problems in Computer-aided Design of Experiments," *Proceedings of the SAS Users Group International Honolulu, HI*
- 435.Montgomery, D. C., & Evans, D. M. (1975). Second-order response surface designs in computer simulation. *Simulation*, 25(6), 169-178.
- 436.Montgomery, D. C., & Jennings, C. L. (2006). An Overview of Industrial Screening Experiments. In *Screening* (pp. 1-20). Springer New York.
- 437.Montgomery, D. C., & Myers, R. H. (1995). *Response surface methodology: process and product optimization using designed experiments*. Raymond H. Meyers and Douglas C. Montgomery. A Wiley-Interscience Publications.
- 438.Mood, A. M. (1946). On Hotelling's weighing problem. *The Annals of Mathematical Statistics*, 17(4), 432-446.
- 439.Morris, M. D., & Mitchell, T. J. (1983). Two-level multifactor designs for detecting the presence of interactions. *Technometrics*, 25(4), 345-355.
- 440.Mukerjee, R. & Huda, S., (1985). Minimax second-and third-order designs to estimate the slope of a response surface. *Biometrika*, 72(1), 173-178.
- 441.Mukhopadhyay, S. (2006). *Design Considerations and Optimization for Univariate and Multivariate Generalized Linear Models* (Doctoral dissertation, University of Florida).
- 442.Mukhopadhyay, S., & Haines, L. M. (1995). Bayesian D-optimal designs for the exponential growth model. *Journal of Statistical Planning and Inference*, 44(3), 385-397.
- 443.Mukhopadhyay, S., & Khuri, A. I. (2008). Comparison of designs for multivariate generalized linear models. *Journal of Statistical Planning and Inference*, 138(1), 169-183.
- 444.Murthy, M. R., & Krishna, T. P. (1998). On a New Type of Slope Rotatable Central Composite Design. *Jour. Ind. Soc. Ag. Statistics*, 51(1), 11-16.
- 445.Murty, V. N., & Studden, W. J. (1972). Optimal designs for estimating the slope of a polynomial regression. *Journal of the American Statistical Association*, 67(340), 869-873.
- 446.Myers, R.H. (1976), *Response Surface Methodology*, Blacksburg, VA: Virginia Polytechnic Institute and State University.
- 447.Myers, R. H. (1999). Response Surface Methodology—Current Status and Future Directions. *Journal of Quality Technology*, Vol. 31, No.1, pp 30-44.
- 448.Myers, R. H., & Carter, W. H. (1973). Response surface techniques for dual response systems. *Technometrics*, 15(2), 301-317.



449. Myers, R. H., & Khuri, A. I. (1979). A new procedure for steepest ascent. *Communications in Statistics-Theory and Methods*, 8(14), 1359-1376.
450. Myers, R. H., & Lahoda, S. J. (1975). A Generalization of the Response Surface Mean Square Error Criterion with a Specific Application to the Scope. *Technometrics*, 17(4), 481-486.
451. Myers, R. H., Khuri, A. I., & Carter, W. H. (1989). Response Surface Methodology: 1966–1988. *Technometrics*, 31(2), 137-157.
452. Myers, R. H., Khuri, A. I., & Vining, G. (1992). Response surface alternatives to the Taguchi robust parameter design approach. *The American Statistician*, 46(2), 131-139.
453. Myers, R. H., Montgomery, D. C., & Anderson-Cook, C. M. (2009). Response surface methodology: process and product optimization using designed experiments (Vol. 705). John Wiley & Sons.
454. Myers, R. H., Montgomery, D. C., & Vining, G. G. (2002). Generalized linear models with application in engineering and sciences.
455. Myers, R. H., Montgomery, D. C., Vining, G. G., & Robinson, T. J. (2012). Generalized linear models: with applications in engineering and the sciences (Vol. 791). John Wiley & Sons.
456. Myers, R. H., Montgomery, D. C., Vining, G. G., Borror, C. M., & Kowalski, S. M. (2004). Response surface methodology: a retrospective and literature survey. *Journal of Quality Technology*, 36(1), 53-77.
457. Myers, W. R., Brenneman, W. A., & Myers, R. H. (2005). A dual-response approach to robust parameter design for a generalized linear model. *Journal of quality technology*, 37(2), 130-138. Myung, J. I., Pitt, M. A., Tang, Y., & Cavagnaro, D. R. (2009). Bayesian adaptive optimal design of psychology experiments. In *Proceedings of the 2nd International Workshop in Sequential Methodologies (IWSM2009)*.
458. Nair, V. N. (ed.) (1992) Taguchi's parameter design: a panel discussion. *Technometrics*, 34, 127-161.
459. Nair, V. N., & Pregibon, D. (1988). Analyzing dispersion effects from replicated factorial experiments. *Technometrics*, 30(3), 247-257.
460. Nandy, K., Helle, S., Liski, A., & Liski, E. (2010). Optimal Designs for Binary Logistic Regression with a Qualitative Classifier with Independent Levels. *Communications in Statistics-Simulation and Computation*, 39(10), 1962-1977.
461. Neddermeijer, H. G., van Oortmarssen, G. J., Piersma, N., & Dekker, R. (2000, December). A framework for response surface methodology for simulation optimization. In *Proceedings of the 32nd conference on Winter simulation* (pp. 129-136). Society for Computer Simulation International.
462. Nelder, J. A., & Mead, R. (1965). A simplex method for function minimization. *The computer journal*, 7(4), 308-313.
463. Nelder, J. A., & Wedderburn, R. W. (1972). Generalized linear models. *Journal of the Royal Statistical Society. Series A (General)*, 370-384.
464. Nelson, B. J., Montgomery, D. C., Elias, R. J., & Maass, E. (2000). A comparison of several design augmentation strategies. *Quality and Reliability Engineering International*, 16(5), 435-449.
465. Nguyen, N. K., & Borkowski, J. J. (2008). New 3-level response surface designs constructed from incomplete block designs. *Journal of Statistical Planning and Inference*, 138(1), 294-305.

466. Noorossana, R., Tajbakhsh, S. D., & Saghaei, A. (2009). An artificial neural network approach to multiple-response optimization. *The International Journal of Advanced Manufacturing Technology*, 40(11-12), 1227-1238.
467. Notz, W. (1982). Minimal point second order designs. *Journal of Statistical planning and Inference*, 6(1), 47-58.
468. Oladyshkin, S., & Nowak, W. (2012a). Polynomial Response Surfaces for Probabilistic Risk Assessment and Risk Control via Robust Design. In *Novel Approaches and Their Applications in Risk Assessment*. Ed. Yuzhou Luo.
469. Oladyshkin, S., & Nowak, W. (2012b). Data-driven uncertainty quantification using the arbitrary polynomial chaos expansion. *Reliability Engineering & System Safety*, 106, 179-190.
470. Oladyshkin, S., de Barros, F. P. J., & Nowak, W. (2012). Global sensitivity analysis: a flexible and efficient framework with an example from stochastic hydrogeology. *Advances in Water Resources*, 37, 10-22.
471. Oladyshkin, S., Class, H., & Nowak, W. (2013). Bayesian updating via bootstrap filtering combined with data-driven polynomial chaos expansions: methodology and application to history matching for carbon dioxide storage in geological formations. *Computational Geosciences*, 1-17.
472. Oladyshkin, S., Class, H., Helmig, R., & Nowak, W. (2009). Highly Efficient Tool for Probabilistic Risk Assessment of CCS Joint with Injection Design. *Computational Geosciences*, 13, 451-467.
473. Oladyshkin, S., Class, H., Helmig, R., & Nowak, W. (2011a). An integrative approach to robust design and probabilistic risk assessment for CO<sub>2</sub> storage in geological formations. *Computational Geosciences*, 15(3), 565-577.
474. Oladyshkin, S., Class, H., Helmig, R., & Nowak, W. (2011b). A concept for data-driven uncertainty quantification and its application to carbon dioxide storage in geological formations. *Advances in Water Resources*, 34(11), 1508-1518.
475. Oliveira, T.A., Leal, C., Oliveira, A. (2014). Stochastic Response Surface Methodology: A Study in the Human Health Area. ICNAAM Proceedings, Rhodes-Greece. In Press.
476. Oliveira, T.A, Leal, C. and Oliveira, A. (2015). Response Surface Methodology: a review of applications to risk assessment”, in Kitsos, C., Oliveira, T., Rigas, A. and Gulati, S. (eds.), Chapter XXIX in *Theory and Practice of Risk Assessment*, Springer Proceedings in Mathematics and Statistics, to be published (2015).
477. Ott, L., & Mendenhall, W. (1972). Designs for estimating the slope of a second order linear model. *Technometrics*, 14(2), 341-353.
478. Ozol-Godfrey, A., Anderson-Cook, C. M., & Montgomery, D. C. (2005). Fraction of design space plots for examining model robustness. *Journal of quality technology*, 37(3), 223-235.
479. Ozol-Godfrey, A., Anderson-Cook, C., & Robinson, T. J. (2008). Fraction of design space plots for generalized linear models. *Journal of Statistical Planning and Inference*, 138(1), 203-219.
480. Pang, F., Liu, M. Q., & Lin, D. K. (2009). A construction method for orthogonal Latin hypercube designs with prime power levels. *Statistica Sinica*, 19(4), 1721.
481. Papila, M., Haftka, R. T., & Watson, L. T. (2004). Pointwise Bias Error Bounds for Response Surface Approximations and Min-Max Bias Design.
482. Park, S. H. (2006). Concepts of slope-rotatability for second order response surface designs. *Response Surface Methodology and Related Topics*, 409-426.

483. Park, S. H. and Kim, H. T. (1992). A measure of slope rotatability for second order response surface experimental designs, *Journal of Applied Statistics*, Vol. 19, 391-404.
484. Park, S. H., & Kwon, H. T. (1998). Slope-rotatable designs with equal maximum directional variance for second order response surface models. *Communications in Statistics-Theory and Methods*, 27(11), 2837-2851.
485. Park, S. H., Jung, H. S., & Das, R. N. (2009). Slope-Rotatability of Second Order Response Surface Regression Models with Correlated Error.
486. Park, S. H., Lim, J. H., & Baba, Y. (1993). A measure of rotatability for second order response surface designs. *Annals of the Institute of Statistical Mathematics*, 45(4), 655-664.
487. Park, Y. J., Richardson, D. E., Montgomery, D. C., Ozol-Godfrey, A., Borrer, C. M., & Anderson-Cook, C. M. (2005). Prediction variance properties of second-order designs for cuboidal regions. *Journal of quality technology*, 37(4), 253-266.
488. Pasandideh, S. H. R., & Niaki, S. T. A. (2006). Multi-response simulation optimization using genetic algorithm within desirability function framework. *Applied Mathematics and Computation*, 175(1), 366-382.
489. Patel, T., Telesca, D., George, S., & Nel, A. (2011). Toxicity profiling of engineered nanomaterials via multivariate dose response surface modeling.
490. Pignatiello, Joseph J., and Ramberg John, S. (1985), "Discussion of Off-Line Quality Control, Parameter Design, and the Taguchi Methods," *Journal of Quality Technology*, 17, 198-206.
491. Pintar, A. L. (2010). Model selection for good estimation or prediction over a user-specified covariate distribution. Digital Repository @ Iowa State University
492. Plackett, R. L. (1960). Models in the analysis of variance. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 195-217.
493. Plackett, R. L., & Burman, J. P. (1946). The design of optimum multifactorial experiments. *Biometrika*, 33(4), 305-325.
494. Plante, R. D. (2001). Process capability: a criterion for optimizing multiple response product and process design. *IIE Transactions*, 33(6), 497-509.
495. Powell, M. J. D. (1965). A method for minimizing a sum of squares of non-linear functions without calculating derivatives. *The Computer Journal*, 7(4), 303-307.
496. Pukelsheim, F., & Rosenberger, J. L. (1993). Experimental designs for model discrimination. *Journal of the American Statistical Association*, 88(422), 642-649.
497. Qian, P. Z., Ai, M., & Wu, C. F. (2009). Construction of nested space-filling designs. *The Annals of Statistics*, 37(6A), 3616-3643.
498. Qian, Z., Seepersad, C. C., Joseph, V. R., Allen, J. K., & Wu, C. J. (2006). Building surrogate models based on detailed and approximate simulations. *TRANSACTIONS-AMERICAN SOCIETY OF MECHANICAL ENGINEERS JOURNAL OF MECHANICAL DESIGN*, 128(4), 668.
499. Qu, X., Venter, G., & Haftka, R. T. (2004). New formulation of minimum-bias central composite experimental design and Gauss quadrature. *Structural and Multidisciplinary Optimization*, 28(4), 231-242.
500. R Development Core Team, "R: A Language and Environment for Statistical Computing". R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, ISBN 3-900051-07-0 (2012).
501. Raftery, A. E. (1995). Bayesian model selection in social research. *Sociological methodology*, 25, 111-164.

502. Rao, C. R. (1965). The theory of least squares when the parameters are stochastic and its application to the analysis of growth curves. *Biometrika*, 52(3/4), 447-458.
503. Rao, C. R. (1966). Characterization of the distribution of random variables in linear structural relations. *Sankhyā: The Indian Journal of Statistics, Series A*, 251-260.
504. Rao, C. R. (1967). Least squares theory using an estimated dispersion matrix and its application to measurement of signals. In *Proceedings of the Fifth Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability (Vol. 1, pp. 355-372)*. University of California Press.
505. Rao, C. R. (1973). *Linear statistical inference and its applications*. 2nd edition. John Wiley & Sons.
506. Rao, S. S., & Rao, S. S. (2009). *Engineering optimization: theory and practice*. John Kaufman, S., Heller, R., Heller, Y., & Gorfine, M. (2013). Consistent distribution-free tests of association between univariate random variables. arXiv preprint arXiv:1308.1559.
507. Reed, L. J., & Berkson, J. (1929). The application of the logistic function to experimental data. *The Journal of Physical Chemistry*, 33(5), 760-779.
508. Retsky, M. W., Demicheli, R., Swartzendruber, D. E., Bame, P. D., Wardwell, R. H., Bonadonna, G., ... & Valagussa, P. (1997). Computer simulation of a breast cancer metastasis model. *Breast cancer research and treatment*, 45(2), 193-202.
509. Risso, F. V. A., Risso, V. F., & Schiozer, D. J. (2006). Aplicação de Planejamento Estatístico e Metamodelos na análise de Risco de Campos de Petróleo. In *Rio Oil & Gas Expo and Conference, Rio de Janeiro, Brazil*.
510. Risso, F., Risso, F., & Schiozer, D. (2008). Risk Assessment of Oil Fields Using Proxy Models: A Case Study. *Journal of Canadian Petroleum Technology*, 47(8).
511. Ritthipravat, P. (2009, January). Artificial neural networks in cancer recurrence prediction. In *Computer Engineering and Technology, 2009. ICCET'09. International Conference on (Vol. 2, pp. 103-107)*. IEEE.
512. Robinson, K. S., & Khuri, A. I. (2003). Quantile dispersion graphs for evaluating and comparing designs for logistic regression models. *Computational statistics & data analysis*, 43(1), 47-62.
513. Robinson, T. J., Brenneman, W. A., & Myers, W. R. (2006). Process optimization via robust parameter design when categorical noise factors are present. *Quality and Reliability Engineering International*, 22(3), 307-320.
514. Rodriguez, M., Montgomery, D. C., & Borrer, C. M. (2009). Generating experimental designs involving control and noise variables using genetic algorithms. *Quality and Reliability Engineering International*, 25(8), 1045-1065.
515. Rohmer, J., & Bouc, O. (2010). A response surface methodology to address uncertainties in cap rock failure assessment for CO<sub>2</sub> geological storage in deep aquifers. *International Journal of Greenhouse Gas Control*, 4(2), 198-208
516. Romero, V. J., Swiler, L. P., & Giunta, A. A. (2000). Application of finite element, global polynomial, and kriging response surfaces in progressive lattice sampling designs (No. SAND2000-1059C). Sandia National Labs., Albuquerque, NM (US); Sandia National Labs., Livermore, CA (US).
517. Roquemore, K. G. (1976). Hybrid designs for quadratic response surfaces. *Technometrics*, 18(4), 419-423.
518. Rose, K. A., Brenkert, A. L., Cook, R. B., Gardner, R. H., & Hettelingh, J. P. (1991a). Systematic comparison of ILWAS, MAGIC, and ETD watershed acidification

- models: 2. Monte Carlo analysis under regional variability. *Water resources research*, 27(10), 2591-2603.
519. Rose, K. A., Cook, R. B., Brenkert, A. L., Gardner, R. H., & Hettelingh, J. P. (1991b). Systematic comparison of ILWAS, MAGIC, and ETD watershed acidification models: 1. Mapping among model inputs and deterministic results. *Water Resources Research*, 27(10), 2577-2589.
520. Rossetto, T., & Elnashai, A. (2005). A new analytical procedure for the derivation of displacement-based vulnerability curves for populations of RC structures. *Engineering structures*, 27(3), 397-409.
521. Roy, S. N., Gnanadesikan, R., & Srivastava, J. N. (1971). Analysis and design of certain quantitative multiresponse experiments. *International Series of Monographs in Applied Statistics and Biometry*, Oxford: Pergamon Press, | c1971, 1.
522. Royal Society (1992): Risk: Analysis, Perception and Management. Report of a Royal Society Study Group, London, The Royal Society, 89-134
523. Russell, K. G., Woods, D. C., Lewis, S. M., & Eccleston, J. A. (2008). D-optimal designs for Poisson regression models.
524. Rutherford, B. M., Swiler, L. P., Paez, T. L., & Urbina, A. (2006). Response surface (meat-model) methods and applications. In *Proc. 24th Int. Modal Analysis Conf.* (St. Louis, MO) (pp. 184-197).
525. Ryan, Thomas P. (2007); *Modern Experimental Design*; John Wiley & Sons
526. Sacks, J., Schiller, S. B., & Welch, W. J. (1989). Designs for computer experiments. *Technometrics*, 31(1), 41-47.
527. Sacks, J., Welch, W. J., Mitchell, T. J., & Wynn, H. P. (1989). Design and analysis of computer experiments. *Statistical science*, 4(4), 409-423.
528. Safizadeh, M. H. (2002). Minimizing the bias and variance of the gradient estimate in RSM simulation studies. *European Journal of Operational Research*, 136(1), 121-135.
529. Saha, S., & Khuri, A. I. (2009). Comparison of designs for response surface models with random block effects. *Quality Tech Quantitative Manage*, 6, 219-234.
530. Sanchez, E., Pintos, S., & Queipo, N. V. (2008). Toward an optimal ensemble of kernel-based approximations with engineering applications. *Structural and Multidisciplinary Optimization*, 36(3), 247-261.
531. Santner, T, Williams, B & Notz, W (2003). *The Design and Analysis of Computer Experiments*. New York: Springer-Verlag.
532. Santos, M., & Porta Nova, A. M. (1999, December). The main issues in nonlinear simulation metamodel estimation. In *Proceedings of the 31st conference on Winter simulation: Simulation---a bridge to the future-Volume 1* (pp. 502-509). ACM.
533. Santos, M., dos & dos Santos, P. M. R. (2008). Sequential experimental designs for nonlinear regression metamodels in simulation. *Simulation Modelling Practice and Theory*, 16(9), 1365-1378.
534. Santos, P. R., & Santos, I. R. (2010, December). Reinsch's smoothing spline simulation metamodels. In *Simulation Conference (WSC), Proceedings of the 2010 Winter* (pp. 925-934). IEEE.
535. Scheffe, H. *The analysis of variance*. New York: Wiley, 1959
536. Schruben, L. W., & Cogliano, V. J. (1987). An experimental procedure for simulation response surface model identification. *Communications of the ACM*, 30(8), 716-730.
537. Schwaab, M., Luiz Monteiro, J., & Carlos Pinto, J. (2008). Sequential experimental design for model discrimination: Taking into account the posterior covariance matrix

- of differences between model predictions. *Chemical Engineering Science*, 63(9), 2408-2419.
538. Schwaab, M., Silva, F. M., Queipo, C. A., Barreto Jr, A. G., Nele, M., & Pinto, J. C. (2006). A new approach for sequential experimental design for model discrimination. *Chemical engineering science*, 61(17), 5791-5806.
539. Scibilia, B., Kobi, A., Chassagnon, R., & Barreau, A. (2002). Minimal Design Augmentation Schemes to Resolve Complex Aliasing in Industrial Experiments. *Quality Engineering*, 14(4), 523-529.
540. Scrucca, L. (2012). GA: a package for genetic algorithms in R. *Journal of Statistical Software*, 53, 1-37.
541. Shaibu, A. B., & Cho, B. R. (2009). Another view of dual response surface modeling and optimization in robust parameter design. *The International Journal of Advanced Manufacturing Technology*, 41(7-8), 631-641.
542. Shannon, C. E. (1948). *Bell System Tech. J.* 27 (1948) 379; CE Shannon. *Bell System Tech. J.*, 27, 623.
543. Shelton, J. T., Khuri, A. I., & Cornell, J. A. (1983). Selecting check points for testing lack of fit in response surface models. *Technometrics*, 25(4), 357-365.
544. Shewry, M. C., & Wynn, H. P. (1987). Maximum entropy sampling. *Journal of Applied Statistics*, 14(2), 165-170.
545. Shoemaker, A. C., Tsui, K. L., & Wu, C. J. (1991). Economical experimentation methods for robust design. *Technometrics*, 33(4), 415-427.
546. Siddiqi, A. F. (2010). Outlier Robust Draper & Lin Designs. *Pakistan Journal of Statistics and Operation Research*, 7(1).
547. Simpson, T. W., Lin, D. K., & Chen, W. (2001). Sampling strategies for computer experiments: design and analysis. *International Journal of Reliability and Applications*, 2(3), 209-240.
548. Simpson, T. W., Mauery, T. M., Korte, J. J., & Mistree, F. (1998). Comparison of response surface and kriging models for multidisciplinary design optimization. *AIAA paper 98*, 4758(7).
549. Simpson, T. W., Peplinski, J., Koch, P. N., & Allen, J. K. (1997). On the use of statistics in design and the implications for deterministic computer experiments. *Design Theory and Methodology-DTM'97*, 14-17.
550. Simpson, T. W., Poplinski, J. D., Koch, P. N., & Allen, J. K. (2001b). Metamodels for computer-based engineering design: survey and recommendations. *Engineering with computers*, 17(2), 129-150
551. Sirisom, P., Chaimongkol, S., & Borkowski, J. J. (2014). Using genetic algorithms to generate D s-optimal response surface designs. *Lobachevskii Journal of Mathematics*, 35(1), 27-37.
552. Sitter, R. R. (1992). Robust designs for binary data. *Biometrics*, 1145-1155.
553. Sitter, R. R., & Forbes, B. E. (1997). Optimal two-stage designs for binary response experiments. *Statistica Sinica*, 7, 941-956.
554. Sitter, R. R., & Wu, C. J. (1993). On the accuracy of Fieller intervals for binary response data. *Journal of the American Statistical Association*, 88(423), 1021-1025.
555. Sitter, R. R., & Wu, C. J. (1999). Two-Stage Design of Quantal Response Studies. *Biometrics*, 55(2), 396-402.
556. Skanda, D., & Lebedz, D. (2010). An optimal experimental design approach to model discrimination in dynamic biochemical systems. *Bioinformatics*, 26(7), 939-945.

557. Skanda, D., & Lebedez, D. (2012). A robust optimization approach to experimental design for model discrimination of dynamical systems. *Mathematical Programming*, 1-29.
558. Smith, F. B., & Shanno, A. F. (1971). An improved Marquardt procedure for nonlinear regressions. *Technometrics*, 13(1), 63-74.
559. Snee, R. D. (1985). Computer Aided Design of Experiments-Some Practical Experiences. *Journal of Quality Technology*, 17(4), 231.
560. Solana, R. P., Chinchilli, V. M., Wilson, J., Carter Jr, W. H., & Carchman, R. A. (1986). Estimation and analysis of the concentration-response surfaces associated with multiple-agent combinations. *Toxicology and applied pharmacology*, 85(2), 231-238.
561. Song, X., Zhan, C., Xia, J., & Kong, F. (2012). An efficient global sensitivity analysis approach for distributed hydrological model. *Journal of Geographical Sciences*, 22(2), 209-222.
562. Spendley, W., Hext, G. R., & Himsworth, F. R. (1962). Sequential application of simplex designs in optimisation and evolutionary operation. *Technometrics*, 4(4), 441-461.
563. Srivastava, J. N. (1975). Designs for searching non-negligible effects. A survey of statistical design and linear models, 507-519.
564. Steffen, O. K. H., Contreras, L. F., Terbrugge, P. J., Venter, J., (2008), "A Risk Evaluation Approach for Pit Slope Design". 42nd US Rock Mechanics Symposium and 2nd U.S.-Canada Rock Mechanics Symposium, held in San Francisco, June 29-July 2, 2008.
565. Steinberg, D. M., & Hunter, W. G. (1984). Experimental design: review and comment. *Technometrics*, 26(2), 71-97.
566. Steinberg, D. M., & Lin, D. K. (2006). A construction method for orthogonal Latin hypercube designs. *Biometrika*, 93(2), 279-288.
567. Stevens, W. L. (1951). Asymptotic regression. *Biometrics*, 247-267.
568. Street, W. N. (1998, July). A Neural Network Model for Prognostic Prediction. In *ICML* (pp. 540-546).
569. Street, W. N., Mangasarian, O. L., & Wolberg, W. H. (1995). An inductive learning approach to prognostic prediction. In *ICML* (pp. 522-530).
570. Su, P. L., & Chen, Y. S. (2012). Implementation of a genetic algorithm on MD-optimal designs for multivariate response surface models. *Expert Systems with Applications*, 39(3), 3207-3212.
571. Sun, A. Y., Zeidouni, M., Nicot, J. P., Lu, Z., & Zhang, D. (2012). Assessing Leakage Detectability at Geologic CO<sub>2</sub> Sequestration Sites Using the Probabilistic Collocation Method. *Advances in Water Resources*.
572. Sun, A. Y., Zeidouni, M., Nicot, J. P., Lu, Z., & Zhang, D. (2013). Assessing leakage detectability at geologic CO<sub>2</sub> sequestration sites using the probabilistic collocation method. *Advances in Water Resources*, 56, 49-60.
573. Sun, F., Liu, M. Q., & Lin, D. K. (2010). Construction of orthogonal Latin hypercube designs with flexible run sizes. *Journal of Statistical Planning and Inference*, 140(11), 3236-3242.
574. Sztendur, E. M. (2005). Precision of the path of steepest ascent in response surface methodology (Doctoral dissertation, Victoria University).
575. Taflanidis, A. A., Kennedy, A. B., Westerink, J. J., Smith, J., Cheung, K. F., Hope, M., & Tanaka, S. (2011, April). Probabilistic Hurricane Surge Risk Estimation

- through High-Fidelity Numerical Simulation and Response Surface Approximations. ASCE.
576. Taflanidis, A. A., Kennedy, A. B., Westerink, J. J., Smith, J., Cheung, K. F., Hope, M., & Tanaka, S. (2012). Rapid Assessment of Wave and Surge Risk during Landfalling Hurricanes: Probabilistic Approach. *Journal of Waterway, Port, Coastal, and Ocean Engineering*, 139(3), 171-182.
  577. Takeda, Hiroyuki, Sina Farsiu, and Peyman Milanfar. "Kernel regression for image processing and reconstruction." *Image Processing, IEEE Transactions on* 16.2 (2007): 349-366.
  578. Tanase, F. N. (2012). Seismic performance assessment using response surface methodology. *Constructii: Journal of Civil Engineering Research*, 13.
  579. Tang, L. C., & Xu, K. (2002). Response Surface Optimization. *Six Sigma*, 307.
  580. Tarsicio De Zan, A. (2006). principios de metodología de superficie de respuesta para modelos logísticos. *Technology* 37, 130-138
  581. Thompson, W. O. (1973). Secondary criteria in the selection of minimum bias designs in two variables. *Technometrics*, 15(2), 319-328.
  582. Unal, R., Lepsch, R. A., & McMillin, M. L. (1998, September). Response surface model building and multidisciplinary optimization using D-optimal designs. In *Proceedings of the 7th AIAA/USAF/NASA/ISSMO Symposium on Multidisciplinary Analysis and Optimization (Vol. 1, pp. 405-411)*.
  583. Veillard, A., Kulikova, M. S., & Racocceanu, D. (2012, December). Cell nuclei extraction from breast cancer histopathology images using color, texture, scale and shape information. In *11th European Congress on Telepathology and 5th International Congress on Virtual Microscopy*.
  584. Vining, G., & Myers, R. (1990). Combining Taguchi and response surface philosophies- A dual response approach. *Journal of quality technology*, 22, 38-45.
  585. Vining, G. G., & Myers, R. H. (1991). A graphical approach for evaluating response surface designs in terms of the mean squared error of prediction. *Technometrics*, 33(3), 315-326.
  586. Vining, G. G., Cornell, J. A., & Myers, R. H. (1993). A graphical approach for evaluating mixture designs. *Applied statistics*, 127-138.
  587. Vuchkov, I. N., & Boyadjieva, L. N. (1983). The robustness of experimental designs against errors in the factor levels. *Journal of Statistical Computation and Simulation*, 17(1), 31-41.
  588. Wahed, A. S., Luong, T. M., & Jeong, J. H. (2009). A new generalization of Weibull distribution with application to a breast cancer data set. *Statistics in medicine*, 28(16), 2077-2094.
  589. Waite, T. W., Woods, D. C., & Waterhouse, T. H. (2012). Designs for generalized linear models with random block effects.
  590. Wald, A. (1943). On the efficient design of statistical investigations. *The annals of mathematical statistics*, 14(2), 134-140.
  591. Wang, G. G. (2003). Adaptive response surface method using inherited latin hypercube design points. *Transactions-American Society of Mechanical Engineers Journal of Mechanical Design*, 125(2), 210-220.
  592. Wang, G. G., & Shan, S. (2007). Review of metamodeling techniques in support of engineering design optimization. *Journal of Mechanical Design*, 129(4), 370.
  593. Wang, X., & Song (2012), Z. Reliability Analysis of Evacuation B Improved Response Surface Method. *2nd International Conference on Electronic &*



- Mechanical Engineering and Information Technology (EMEIT-2012). Published by Atlantis Press, Paris, France.
594. Wang, Y., Smith, E. P., & Ye, K. (2006a). Sequential designs for a Poisson regression model. *Journal of statistical planning and inference*, 136(9), 3187-3202.
  595. Wang, Y., Myers, R. H., Smith, E. P., & Ye, K. (2006b). D-optimal designs for Poisson regression models. *Journal of statistical planning and inference*, 136(8), 2831-2845.
  596. Welch, W. J. (1982). Branch-and-bound search for experimental designs based on D optimality and other criteria. *Technometrics*, 24(1), 41-48.
  597. Welch, W. J. (1984). Computer-aided design of experiments for response estimation. *Technometrics*, 26(3), 217-224.
  598. Welch, W., Yu, T., Kang, S. M., & Sacks, J. (1990). Computer experiments for quality control by parameter design. *Journal of Quality Technology*, 22(1), 15-22.
  599. Westlake, W. J. (1965). Composite designs based on irregular fractions of factorials. *Biometrics*, 324-336.
  600. Wiener, N. (1938). The homogeneous chaos. *American Journal of Mathematics*, 60(4), 897-936.
  601. Wiens, D. P. (2009). Robust discrimination designs. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology)*, 71(4), 805-829.
  602. Wilde, M. L., Kümmerer, K., & Martins, A. F. (2012). Multivariate optimization of analytical methodology and a first attempt to an environmental risk assessment of  $\beta$ -blockers in hospital wastewater. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 23(9), 1732-1740.
  603. Winsor, C. P. (1932). The Gompertz curve as a growth curve. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 18(1), 1.
  604. Wisconsin Breast Cancer Prognosis Dataset. <http://pages.cs.wisc.edu/~olvi/uwmp/cancer.html#prog>
  605. Wishart, J. (1938). Growth-rate determinations in nutrition studies with the bacon pig, and their analysis. *Biometrika*, 30(1/2), 16-28.
  606. Wishart, J. (1939). Statistical treatment of animal experiments. Supplement to the *Journal of the Royal Statistical Society*, 6(1), 1-22
  607. Wolberg, W. H., Street, W. N., & Mangasarian, O. L. (1999). Importance of nuclear morphology in breast cancer prognosis. *Clinical Cancer Research*, 5(11), 3542-3548.
  608. Woods, D. C., Lewis, S. M., Eccleston, J. A., & Russell, K. G. (2006). Designs for generalized linear models with several variables and model uncertainty. *Technometrics*, 48(2), 284-292.
  609. Wu and Ding (1998). Construction of response surface designs for qualitative and quantitative factors. *J. Statist. Plann. Inf*, 71, 331-348.
  610. Wu, C. J. (1985). Efficient sequential designs with binary data. *Journal of the American Statistical Association*, 80(392), 974-984.
  611. Wu, C. J. (1988). Optimal design for percentile estimation of a quantal response curve. *Optimal design and analysis of experiments*, 213-223.
  612. Xiu, D., & Karniadakis, G. (2002a). Modeling uncertainty in steady state diffusion problems via generalized polynomial chaos. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, 191(43), 4927-4948.
  613. Xiu, D., & Karniadakis, G. E. (2002b). The Wiener-Askey polynomial chaos for stochastic differential equations. *SIAM Journal on Scientific Computing*, 24(2), 619-644.

614. Xiu, D., & Karniadakis, G. E. (2003a). Modeling uncertainty in flow simulations via generalized polynomial chaos. *Journal of Computational Physics*, 187(1), 137-167.
615. Xiu, D., & Karniadakis, G. E. (2003b). A new stochastic approach to transient heat conduction modeling with uncertainty. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 46(24), 4681-4693.
616. Yang, M., & Stufken, J. (2009). Support points of locally optimal designs for nonlinear models with two parameters. *The Annals of Statistics*, 518-541.
617. Yang, M., Zhang, B., & Huang, S. (2011). Optimal designs for generalized linear models with multiple design variables. *Statistica Sinica*, 21(3), 1415.
618. Yang, Y. (2008). Multiple Criteria Third-Order Response Surface Design and Comparison.
619. Yin, Y., & Liu, M. Q. (2012). Orthogonal Latin hypercube designs for Fourier-polynomial models. *Journal of Statistical Planning and Inference*.
620. Yue, R. X. (2002). Model-robust designs in multiresponse situations. *Statistics & Probability Letters*, 58(4), 369-379.
621. Zacks, S. (1977). Problems and approaches in design of experiments for estimation and testing in non-linear problems. In: P.R. Krishnaiah, Ed., *Multivariate Analysis IV*. North-Holland, Amsterdam, 209-223.
622. Zahran, A., Anderson-Cook, C. M., Myers, R. H., & Smith, E. P. (2003). Modifying 22 factorial designs to accommodate a restricted design space. *Journal of quality technology*, 35(4), 387-392.
623. Zellner, A. (1962). An efficient method of estimating seemingly unrelated regressions and tests for aggregation bias. *Journal of the American statistical Association*, 57(298), 348-368.
624. Zen, M. M., & Tsai, M. H. (2002). Some criterion-robust optimal designs for the dual problem of model discrimination and parameter estimation. *Sankhyā: The Indian Journal of Statistics, Series B*, 322-338.
625. Zhang, T. F., Yang, J. F., & Lin, D. K. (2011). Small Box–Behnken design. *Statistics & Probability Letters*, 81(8), 1027-1033.
626. Zhao, P., & Yu, B. (2007). On model selection consistency of Lasso. *Journal of Machine Learning Research*, 7(2), 2541.
627. Zhou, J. (2001). A robust criterion for experimental designs for serially correlated observations. *Technometrics*, 43(4), 462-467.
628. Zocchi, S. S., & Atkinson, A. C. (1999). Optimum experimental designs for multinomial logistic models. *Biometrics*, 55(2), 437-444.
629. Zucchini, W. (2000). An introduction to model selection. *Journal of Mathematical Psychology*, 44(1), 41-61.