

Construção de Intervalos de Confiança via *Bootstrap*

Raphael Costa Xanchão & Frederico R. B. Cruz

Departamento de Estatística - ICEX - UFMG

rcxanchao@hotmail.com, fcruz@est.ufmg.br

Resumo

Este trabalho utiliza-se de uma técnica computacionalmente intensiva para construção de intervalos de confiança, o *bootstrap*. Este método é indicado para circunstâncias em que outras técnicas não são aplicáveis, em particular no caso em que o tamanho das amostras é reduzido. Ao longo desse trabalho, apresenta-se uma comparação empírica entre os métodos clássicos e *bootstrap* para construção de intervalos de confiança, para diversas populações de interesse (distribuições simétricas e assimétricas, contínuas e discretas). Dados reais são também analisados.

Palavras-chave: *bootstrap*, intervalos de confiança, estatística computacional.

1. Introdução

1.1. Preliminares

A estatística tem ocupado um lugar de crescente destaque no dia a dia. Exemplos de uso da estatística incluem situações em que somos cobrados a entender a variabilidade, ou seja, a observação sucessiva de dados de um sistema ou fenômeno nos mostra resultados diferentes a cada repetição do processo. Essa variabilidade está presente em nosso cotidiano e a análise estatística dessa variabilidade pode ser bastante vantajosa nos processos de tomada de decisão. Por exemplo, considere o desempenho de consumo de energia elétrica de sua residência. Você não consome sempre a mesma quantidade de energia mensalmente. Na realidade, algumas vezes o consumo varia consideravelmente. Essa variabilidade constatada no consumo de energia elétrica depende de fatores tais como época do ano (se o horário de verão é ou não vigente), tipos de aparelhos usados com maior ou menor frequência dependendo da sua necessidade, horários em que você e os outros moradores estão em casa e possivelmente a condição financeira dos moradores, entre outros. Esses fatores representam *fontes potenciais de variabilidade* no sistema. O estudo estatístico nos proporciona uma estrutura para análise dessa variabilidade e filtragem, dentre esses fatores, daqueles que são mais relevantes para o

estudo proposto e quais deles tem maior relevância no consumo de energia elétrica em uma residência.

Encontramos também variabilidade em problemas de outras áreas do conhecimento, como na economia, engenharias, finanças, medicina, geografia e em várias outras. Vejamos como exemplo a situação em que se deseja verificar a eficácia de um novo remédio que está sendo criado, comparando-o com um que já exista no mercado, o que é conhecido como estudo de bioequivalência. Conforme explica Chellini (2007) em sua dissertação de mestrado, os estudos de bioequivalência são exigidos para a liberação de medicamentos genéricos para o mercado. Frequentemente o delineamento *crossover* 2 x 2 é utilizado com a administração a voluntários sadios de duas formulações e, seguindo um cronograma previamente estabelecido, são coletadas amostras de sangue para determinação das concentrações do fármaco. São então geradas importantes medidas farmacocinéticas, tais como a área sob a curva de concentração plasmática *versus* tempo (ASC) e o pico de concentração plasmática (C_{MAX}) (vide Figura 1.1). Declara-se então que dois medicamentos são bioequivalentes se os intervalos de 90% de confiança para a razão ou diferença das médias tanto para ASC quanto para C_{MAX} estiverem totalmente dentro do intervalo de bioequivalência. Pela legislação brasileira, este intervalo está entre 80 e 125%. Como referência recente sobre o assunto, pode-se destacar o artigo de Siqueira et al. (2005), que contém informações adicionais.

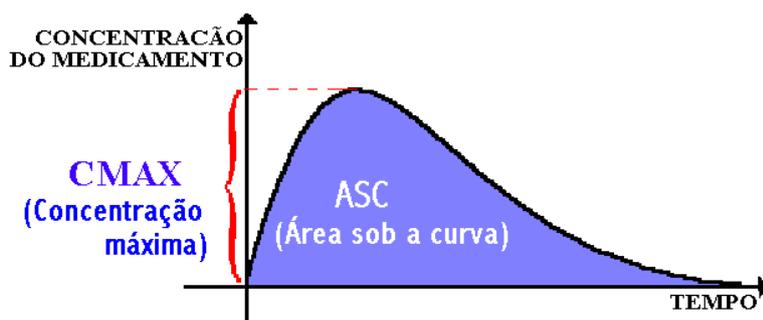


Figura 1.1: Concentração máxima (C_{MAX}) e área sob a curva (ASC) de um medicamento

Tome-se, como exemplo hipotético, que a análise de dois medicamentos resulte em diagramas box-plot como os apresentados na Figura 1.2. Assuma-se também que os intervalos de confiança sejam como aqueles apresentados na Figura 1.3. Nesse caso, poder-se-ia concluir que o novo medicamento testado é bioequivalente ao já existente, uma vez que teria sido observada a interseção entre os intervalos de confiança construídos.

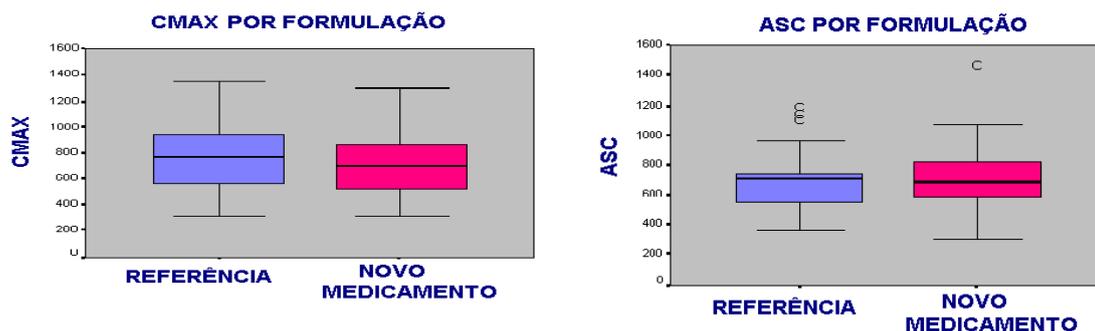


Figura 1.2: Box-plots para o CMAX e a ASC de dois medicamentos

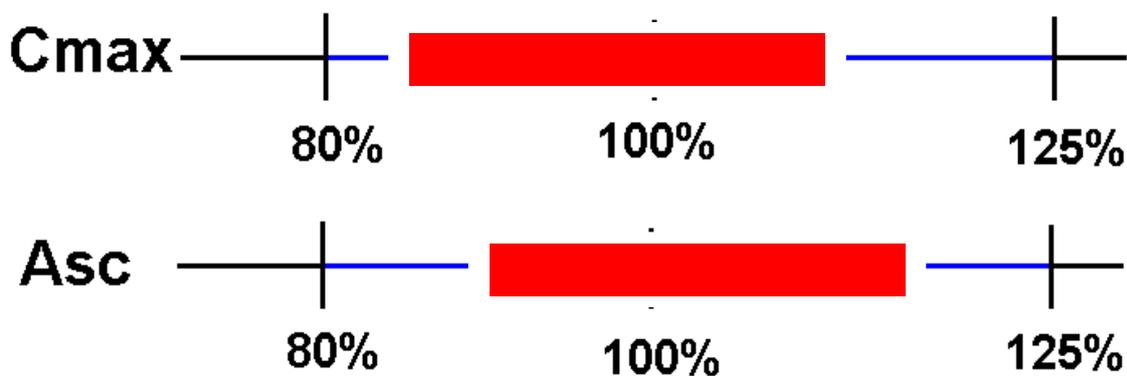


Figura 1.3: Intervalos de confiança para o CMAX e a ASC de dois medicamentos

Dessa forma, temos uma visão geral da estatística, que é uma parte da matemática aplicada que fornece métodos para coleta, organização, descrição, análise e interpretação de dados, e que pode ser utilizada com ferramenta auxiliar na tomada de decisões.

A coleta, organização, descrição dos dados, cálculo e interpretação de coeficientes pertencem à *estatística descritiva*, enquanto que a análise e a interpretação dos dados, associado a uma margem de incerteza, ficam a cargo da *estatística indutiva* ou *inferencial*, que compreende métodos solidamente fundamentados na teoria da probabilidade.

A organização dos dados estatísticos é de grande importância para o êxito dos estudos propostos sobre um conjunto de dados ou do problema de cunho estatístico. Entre as fases que devem ser observadas temos as seguintes:

- **definição do problema:** saber exatamente aquilo que se pretende pesquisar é o mesmo que definir corretamente o problema;
- **planejamento:** nesta fase preocupa-se em como levantar informações, que dados deverão ser obtidos, qual levantamento a ser utilizado, se censitário ou por amostragem, o cronograma de atividades e os custos envolvidos;
- **coleta de dados:** esta é a fase operacional, em que se faz um registro sistemático de dados, com um objetivo determinado; os tipos de dados incluem:
 - **dados primários,** que são aqueles publicados pela própria pessoa ou organização que os haja recolhido (por exemplo, as tabelas do censo demográfico do IBGE);
 - **dados secundários,** que são aqueles que são publicados por outra organização (por exemplo, estatísticas que determinado jornal publica referentes ao censo demográfico extraídas do IBGE; observa-se que é mais seguro trabalhar com fontes primárias, pois o uso da fonte secundária traz o grande risco de erros de transcrição);
 - **coleta direta,** que são dados obtidos diretamente da fonte (por exemplo, uma empresa realiza uma pesquisa para saber a preferência dos consumidores pela sua marca);
 - **coleta contínua,** dados como registros de nascimento, óbitos e casamentos;
 - **coleta periódica,** dados como recenseamento demográfico e censo industrial;
 - **coleta ocasional,** dados como registro de casos de dengue;
 - **coleta indireta,** dados obtidos por deduções a partir dos elementos conseguidos pela coleta direta, por analogia, por avaliação, indícios ou proporção;
- **apuração dos dados:** nesta fase faz-se o resumo dos dados através de sua contagem e agrupamento; é a condensação e tabulação de dados;
- **apresentação dos dados:** em linhas gerais, há duas formas de apresentação, que não se excluem mutuamente; a *apresentação tabular*, ou seja, uma apresentação numérica dos dados em linhas e colunas distribuídas de modo ordenado, segundo regras práticas, e a *apresentação gráfica* dos dados numéricos, que

constitui uma apresentação geométrica que permite uma visão rápida e clara do fenômeno;

- **análise e interpretação dos dados:** é a última fase do trabalho estatístico e é a mais importante e delicada. Está ligada essencialmente ao cálculo de medidas e coeficientes, cuja finalidade principal é descrever o fenômeno (estatística descritiva).

O processo estatístico de tomada de decisões é ilustrado na Figura 1.4.

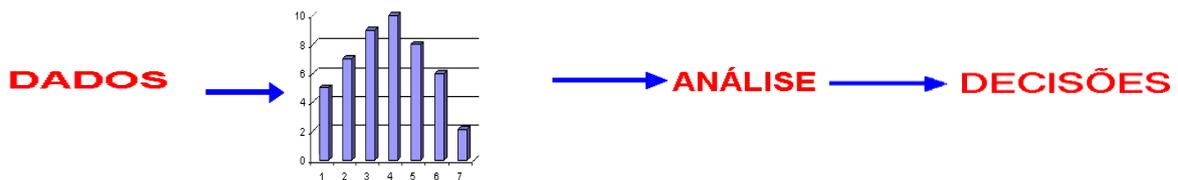


Figura 1.4: Processo estatístico de tomada de decisões

1.2. Motivação

Novamente, a construção de intervalos de confiança tem grande importância prática, pois permite obterem-se medidas de incerteza dos dados analisados. A análise da incerteza de uma previsão, por exemplo, permite analisar melhor o erro envolvido no problema. Neste artigo, são comparadas duas formas de construção de intervalos de confiança. Temos a família de métodos clássicos e também a dos métodos computacionalmente intensivos, os quais incluem os métodos de reamostragem, métodos Monte Carlo e métodos *bootstrap*. Neste trabalho focaremos apenas nestes últimos. A motivação do estudo baseia-se no fato de que em certas situações de interesse prático os pressupostos para aplicação dos métodos clássicos não se aplicam ou são de difícil verificação. Assim, tem-se como objetivo principal deste trabalho a análise de desempenho do método de construção de intervalos de confiança via *bootstrap*.

1.3. Organização

Na Seção 2 são apresentados resumidamente os métodos clássicos para construção de intervalos de confiança. A Seção 3 detalha o método *bootstrap* para construção de intervalos de confiança, ressaltando sua importância aos tipos de dados aqui tratados. A Seção 4 descreve o desenvolvimento do programa (macro) desenvolvido para

construção dos intervalos de confiança para as médias. Finalmente, a Seção 5 conclui este trabalho com algumas observações finais.

2. Métodos Clássicos para Construção de Intervalos de Confiança

Os métodos clássicos para construção de intervalo de confiança para um parâmetro desconhecido θ usam a idéia de considerar X_1, X_2, \dots, X_n , uma amostra aleatória com n observações. Supomos a possibilidade de encontrar uma estatística $g(X_1, X_2, \dots, X_n; \theta)$ que seja uma função que depende da amostra e do parâmetro θ .

Assim, considerando que o parâmetro de interesse seja a média populacional, temos que $\theta = \mu$ e a estatística g é dada por

$$g(X_1, X_2, \dots, X_n; \mu) = \bar{X} - Z_{\alpha/2} \sigma / \sqrt{n}.$$

A variável aleatória acima depende da amostra e de μ e tem uma distribuição normal padrão, desde que o desvio-padrão σ seja conhecido. Agora temos que encontrar C_L e C_U de modo a

$$P[C_L \leq g(X_1, X_2, \dots, X_n; \theta) \leq C_U] = 1 - \alpha,$$

em que $1-\alpha$ é o nível de confiança requerido. Note que C_L e C_U não dependem de θ e podemos considerar $C_L = -Z_{\alpha/2}$ e $C_U = Z_{\alpha/2}$. Finalmente, temos de manipular as desigualdades, de modo a obtermos

$$P[L(X_1, X_2, \dots, X_n) \leq \theta \leq U(X_1, X_2, \dots, X_n)] = 1 - \alpha.$$

Isso fornece $L(X_1, X_2, \dots, X_n)$ e $U(X_1, X_2, \dots, X_n)$ como os limites inferior e superior de confiança, definindo o intervalo de $100(1-\alpha)\%$ de confiança para a média μ . No nosso caso, encontramos

$$L(X_1, X_2, \dots, X_n) = \bar{X} - Z_{\alpha/2} \sigma / \sqrt{n} \text{ e}$$

$$U(X_1, X_2, \dots, X_n) = \bar{X} + Z_{\alpha/2} \sigma / \sqrt{n}.$$

3. Método *Bootstrap* para Construção de Intervalos de Confiança

A técnica *bootstrap* (Efron e Tibshirani, 1993) foi introduzida como uma abordagem para o cálculo de intervalos de confiança de parâmetros, em circunstâncias em que outras técnicas não eram aplicáveis, em particular no caso em que o tamanho da amostra era reduzido e a população seguia uma distribuição qualquer.

Esta técnica foi extrapolada para muitos outros problemas que seriam de difícil resolução pelas técnicas de análise estatísticas tradicionais (baseadas na hipótese de uma amostra de grande tamanho). O *bootstrap* tenta realizar o que seria desejável realizar na prática: repetir-se exaustivamente a experiência. As observações são escolhidas de forma aleatória e as estimativas re-calculadas. Assim uma vez que não se dispõe de toda a população, mas tão somente de uma amostra (observações), faça-se o melhor com o que se tem disponível, isto é, a amostra

$$\mathbf{X} = (X_1, X_2, \dots, X_N).$$

Assim, a técnica de *bootstrap* trata a amostra observada como se esta representasse exatamente toda a população (conjunto de experiências, de realizações). Seja \mathbf{X} a amostra, contendo N observações. Construiremos B amostras $\mathbf{X}^{*(1)}, \mathbf{X}^{*(2)}, \dots, \mathbf{X}^{*(B)}$, *i.i.d.* de comprimento N cada uma. Na terminologia do *bootstrap*, as B amostras *i.i.d.*, construídas a partir da população finita (X_1, X_2, \dots, X_N) , corresponde a amostrar com substituição a partir do conjunto \mathbf{X} .

Podemos usar um exemplo para ilustrar o que foi dito anteriormente. Seja a estimativa da média de uma variável aleatória \mathbf{X}

$$\hat{\mu} = \frac{X_1 + X_2 + \dots + X_N}{N}.$$

Para construção do intervalo de confiança, realizamos primeiramente a experiência, obtendo-se, por exemplo, o seguinte conjunto de amostras:

$$\mathbf{X} = (-2,41; 4,86; 6,06; 9,11; 10,2; 12,81; 13,17; 14,1; 15,77; 15,79),$$

com $N = 10$ e $\hat{\mu} = 9,946$.

Usando-se um gerador de números aleatórios, selecionamos aleatoriamente uma amostra de tamanho igual a 10, a partir de \mathbf{X} , por exemplo:

$$\mathbf{X}^{*(1)} = (9,11; 9,11; 6,06; 13,17; 10,2; -2,41; 4,86; 12,81; -2,41; 4,86).$$

Obtemos assim a estimativa *bootstrap* $\hat{\mu}_1^* = 6,54$, para a média. Pela repetição dos passos anteriores um número elevado de vezes (por exemplo, $B = 1.000$), obtemos as demais estimativas:

$$\hat{\mu}_1^*, \hat{\mu}_2^*, \dots, \hat{\mu}_B^*.$$

Ordenamos, então, as estimativas por ordem crescente, para aproximação da distribuição

$$\hat{\mu}_{(1)}^* \leq \hat{\mu}_{(2)}^* \leq \dots \leq \hat{\mu}_{(B)}^*,$$

em que $\hat{\mu}_{(k)}^*$ é o k -ésimo menor valor de $\hat{\mu}_1^*, \hat{\mu}_2^*, \dots, \hat{\mu}_B^*$.

Dessa forma, o intervalo de confiança *bootstrap* a $(1-\alpha)100\%$ é dado por

$$\left(\hat{\mu}_{(q_1)}^*, \hat{\mu}_{(q_2)}^* \right),$$

em que

$$q_1 = \text{parteinteira} \left(B \times \frac{\alpha}{2} \right) \text{ e}$$

$$q_2 = B - q_1 + 1.$$

Exemplificando, para um nível de significância $\alpha = 0.005$ e $B = 1.000$, vem que

$$q_1 = 25 \text{ e}$$

$$q_2 = 976.$$

A Figura 1.5 apresenta uma ilustração representando todo o processo de construção de intervalos de confiança pelo método *bootstrap*.

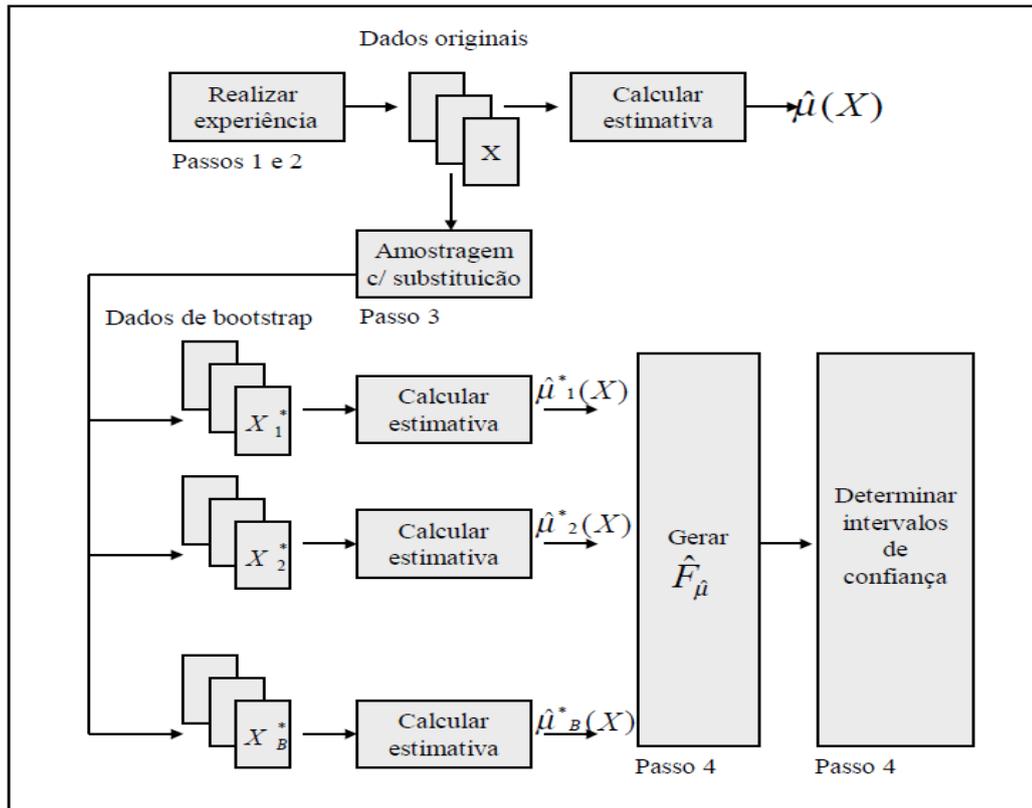


Figura 1.5: Representação ilustrativa do método *bootstrap*

4. Desenvolvimento de um Programa para o Minitab®

Apresentaremos agora os detalhes do desenvolvimento de um programa (macro) para o Minitab® 15. Inicialmente apresentamos o algoritmo que descreve o método *bootstrap* para construção de intervalos de confiança para a média, visto na Figura 4.1.

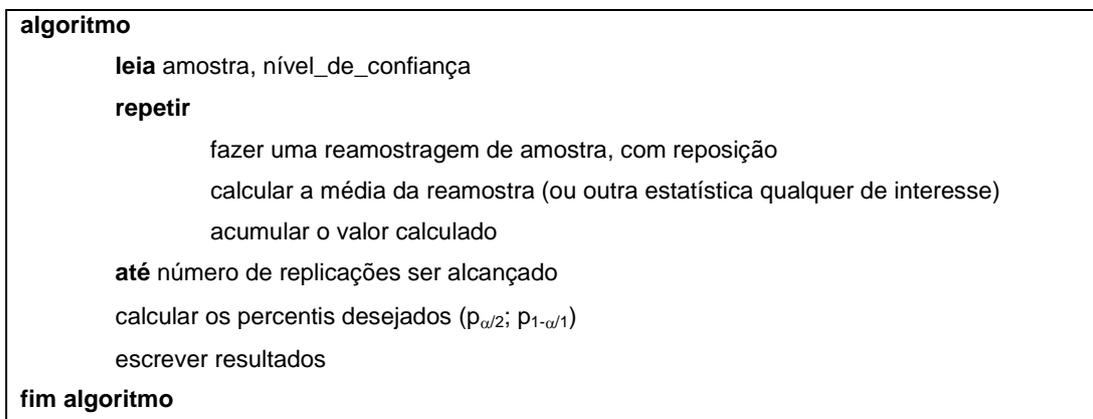


Figura 4.1: Algoritmo para construção de intervalos de confiança via *bootstrap*

Note-se que o algoritmo inicia-se lendo a amostra da população de interesse e o nível de confiança desejado (*e.g.*, 90%, 95%). Caso este não seja fornecido, o algoritmo assume 95% como valor *default*. A amostra é então reamostrada, com reposição, e a estatística de interesse é calculada (no caso, estamos interessados em construir intervalos de confiança para a média; assim, essa é a estatística que será calculada para a reamostra). Esse procedimento é repetido diversas vezes, normalmente entre 100 e 1000. Utilizaremos nesse trabalho 200 replicações, que mostrou ser nos nossos experimentos um bom compromisso entre uma execução rápida da macro e uma boa qualidade do resultado final. O programa desenvolvido (macro) para o Minitab® 15 pode ser encontrado no Apêndice I.

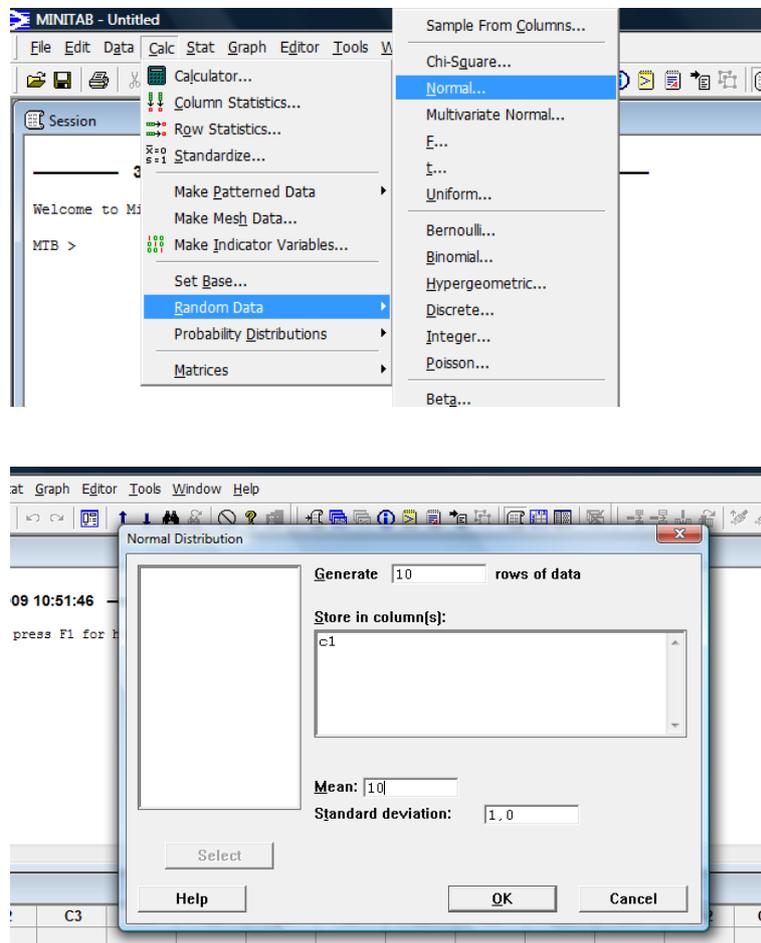


Figura 5.1: Geração de uma amostra $N(10; 1)$ de tamanho 10

5. Resultados Experimentais

Apresentaremos e discutiremos agora os resultados obtidos. Inicialmente, lidamos com dados simulados. Testamos amostras de várias distribuições (simétricas, assimétricas,

contínuas e discretas). Também utilizamos vários tamanhos de amostras. Inicialmente, apresentamos os resultados para dados simulados.

5.1. Dados Simulados

A geração de dados com uso do Minitab® é bastante fácil e intuitiva. Por exemplo, a geração de dados de uma distribuição normal, com média igual a 10, desvio-padrão 1,0, de tamanho 10, pode ser conseguida com simples cliques de mouse, conforme ilustrado na Figura 5.1.

A Figura 5.1 mostra também a caixa de diálogo resultante do comando para geração da amostra aleatória. Note que a geração de outras distribuições (por exemplo, exponencial, Poisson etc.) é igualmente simples e facilmente acessível via menus.

A chamada à macro desenvolvida não é complexa. Na janela de seção do Minitab®, podemos executar a construção de intervalos de confiança via *bootstrap* por meio do comando ilustrado na Figura 5.2. Note que a macro *precisa* estar no diretório padrão do Minitab® (por exemplo, “C:\Program Files\MINITAB 15\English\Macros”), para que o comando funcione.

```
MTB> %icboot c1 #primeira opção de chamada, para 95% de confiança
...
MTB> %icboot c2;
SUBC> conf 90. #segunda opção de chamada, para 90% de confiança
...
```

Figura 5.2: Opções de utilização da macro desenvolvida

Na Figura 5.2 vemos as duas formas pelas quais a macro **icboot** pode ser chamada. Na primeira forma, queremos calcular o intervalo de confiança via *bootstrap* de uma amostra localizada na coluna C1 do Minitab®, no nível de confiança *default* de 95%. Note que nenhuma restrição é feita quanto à localização da amostra, que poderá estar em qualquer coluna. A segunda forma de chamada tem a mesma função, mas adiciona-se ao cálculo um nível de confiança diferente (no exemplo, igual a 90%).

Para validação dos resultados da macro **icboot**, realizaremos comparações com o método clássico para construção de intervalos de confiança.. A realização de tais testes no Mintab® é também bastante simples, pois a macro já fornece os valores pelo método clássico.

A Tabela 5.1 apresenta os resultados obtidos para amostras provenientes de diversas distribuições. Nesta fase preliminar do estudo utilizamos apenas *uma única amostra* para cada combinação de distribuição e de tamanho. Notamos inicialmente, que os intervalos de confiança calculados pelos dois métodos não diferem significativamente, quando estamos diante de amostras normais, ou quando o tamanho da amostra é grande (vide casos de amostra de tamanhos 40 e 100).

Tabela 5.1: Resultados para diversas populações e tamanhos de amostras

Distribuição	Tamanho	IC	
		<i>Bootstrap</i>	Clássico
Normal(10; 1.)	5	[9,99;10,41]	[9,84;10,53]
	10	[9,56;10,39]	[9,43;10,50]
	20	[9,38;10,05]	[9,37;10,14]
	40	[9,56;10,03]	[9,54;10,04]
	100	[9,62;10,01]	[9,61;10,01]
Exponencial(1)	5	[0,54;2,06]	[-0,09;2,48]
	10	[0,58;2,04]	[0,41;2,14]
	20	[0,54;1,44]	[0,45;1,44]
	40	[0,63;1,13]	[0,59;1,14]
	100	[0,88;1,24]	[0,90;1,24]
Poisson(1)	5	[0,00;2,40]	[-0,84;3,24]
	10	[0,60;1,30]	[0,49;1,31]
	20	[0,90;1,80]	[0,91;1,79]
	40	[0,75;1,28]	[0,74;1,31]
	100	[1,00;1,34]	[0,95;1,35]

Entretanto, conforme visto na Figura 5.3, para os experimentos realizados, o *bootstrap* fornece intervalos de confiança com menores amplitudes, em média. Entretanto, a diferença entre amplitudes é menos notável na medida em que os tamanhos de amostra aumentam. Quando a amostra é grande, a diferença entre amplitudes é praticamente imperceptível. Ou seja, os dois métodos, *bootstrap* e clássico, tendem a concordar nos

intervalos de confiança nesses casos. Note que nada foi dito com relação à probabilidade de cobertura dos intervalos construídos. Experimentos adicionais seriam necessários para o estabelecimento do desempenho dos dois métodos, mas esse é um tópico fora do escopo deste trabalho.

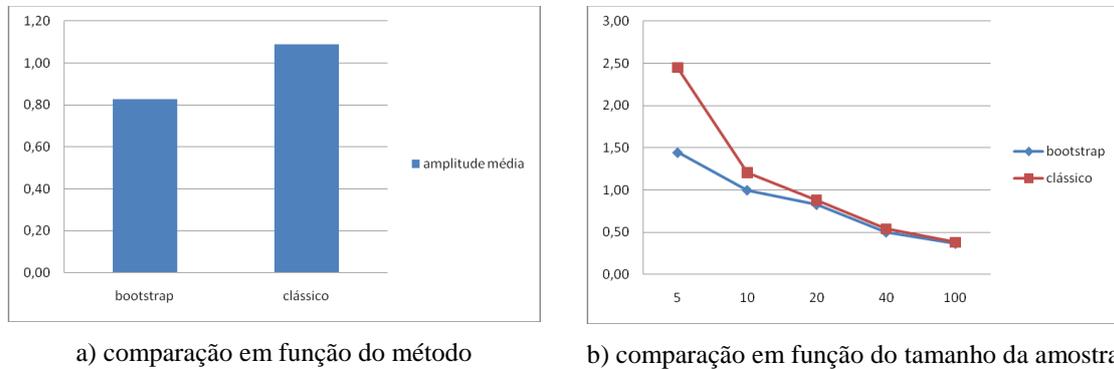


Figura 5.3: Amplitudes médias dos intervalos de confiança

5.2. Dados Reais

Para melhor ilustrar a utilidade dos intervalos de confiança via *bootstrap*, usaremos dados reais em dois exemplos, extraídos de Montgomery & Runger (2003).

Exemplo 1

Um artigo publicado na revista *Nuclear Engineering International* (p. 33, fevereiro de 1988) descreve várias características de bastões combustíveis usados em um reator pertencente a uma utilidade elétrica na Noruega. Medidas de porcentagem de não enriquecimento de 12 bastões foram reportadas como se segue.

97,06; 97,25; 97,25; 97,19; 97,10; 97,10; 97,18; 97,05; 97,00; 97,05; 97,00; 96,95

Uma análise descritiva preliminar desses dados pode ser vista na Figura 5.4. Esta análise mostra que a hipótese de normalidade não é rejeitada (valor- $p > 0,10$), mas o tamanho dessa amostra é pequeno. Há então para esse caso a indicação para utilização da técnica *bootstrap*.

Os intervalos de confiança de 95% de confiança, pelo *bootstrap* e pelo método clássico são, respectivamente,

$$IC_1(\mu; 95\%) = (97,047; 97,156) \text{ e}$$

$$IC_2(\mu; 95\%) = (97,035; 97,161).$$

Notamos que os dois intervalos de confiança diferem muito pouco e o pesquisador poderá escolher qualquer um deles ou poderá escolher o intervalo *bootstrap* (IC_1), que nos casos testados demonstrou apresentar, em média, menores amplitudes. Entretanto, outro fator importante nesta escolha é a qualidade dos intervalos obtidos, aferida pela probabilidade de cobertura. Infelizmente, está fora do escopo deste trabalho a realização de experimentos para a determinação das probabilidades de cobertura.

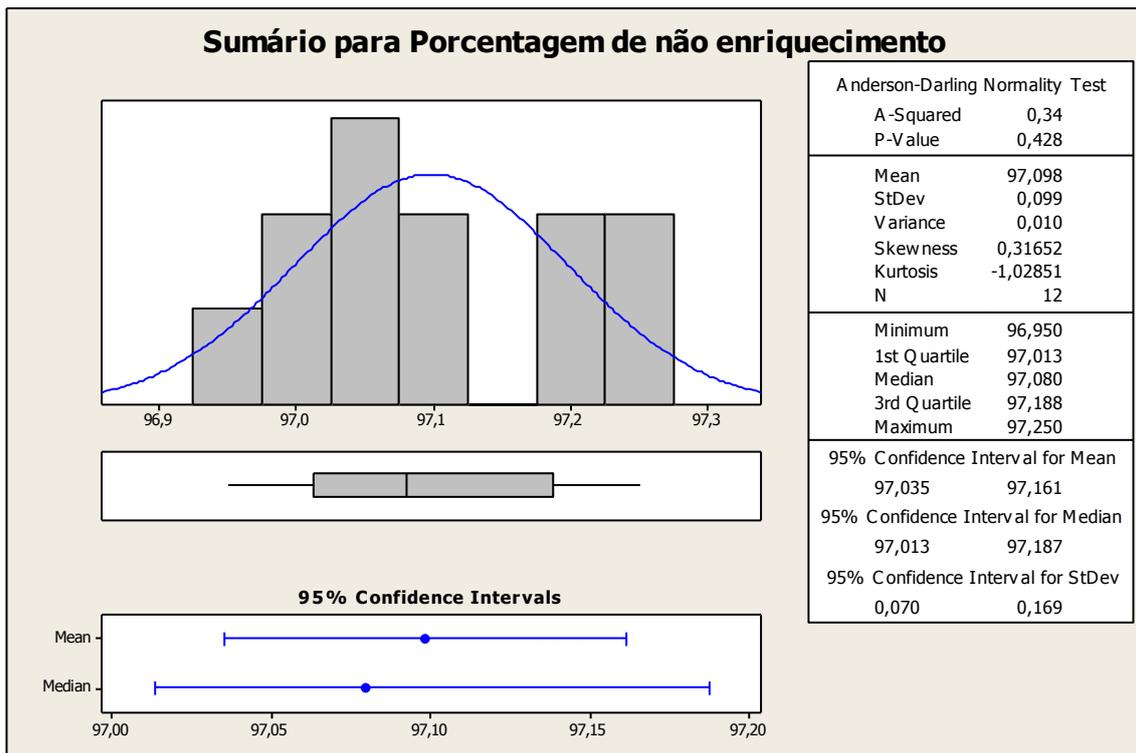


Figura 5.4: Análise descritiva para o exemplo 1

Exemplo 2

Um artigo no *Journal of Composite Materials* (vol. 23, p. 1200, dezembro de 1989) descreve o efeito da laminação na frequência natural de vigas feitas de laminados compósitos. Cinco dessas vigas laminadas foram submetidas a cargas e as frequências (em Hz) resultantes foram as seguintes.

230,66; 229,28; 233,05; 232,58; 232,58

O tamanho dessa amostra é ainda menor que a do exemplo 1. Uma análise descritiva preliminar pode ser vista na Figura 5.5. Notamos que os dados são bastante assimétricos, mas a normalidade ainda não é rejeitada (valor- $p = 0,174 > 0,10$).

Os intervalos de 95% de confiança, pelas duas técnicas, *bootstrap* e clássica, são, respectivamente,

$$IC_1(\mu; 95\%) = (230,310; 232,768) \text{ e}$$

$$IC_2(\mu; 95\%) = (229,639; 233,621).$$

Novamente, neste exemplo, o pesquisador poderá escolher utilizar qualquer dos intervalos de confiança, embora o intervalo *bootstrap*, IC_1 , tenha apresentado a menor amplitude média, para os casos testados via simulação.

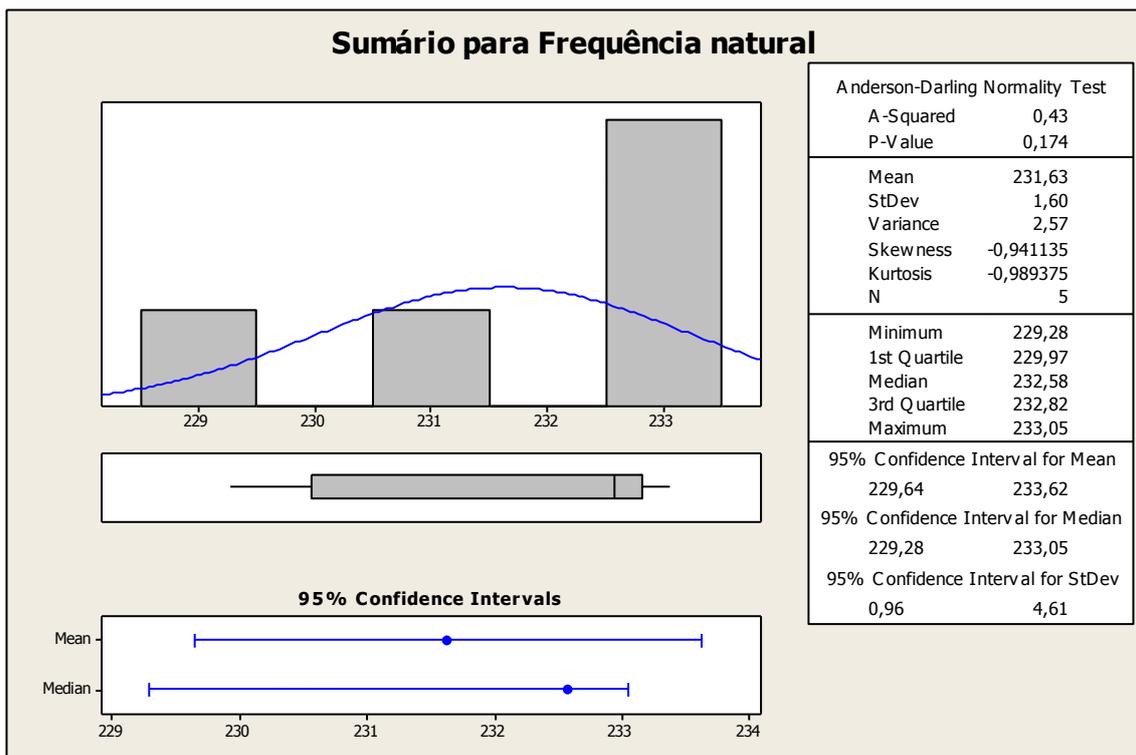


Figura 5.5: Análise descritiva para o exemplo 2

6. Conclusões e Observações Finais

Descrevemos neste trabalho o desenvolvimento e os resultados de um teste preliminar de um programa (macro) em Minitab® 15, para construção de intervalos de confiança, por meio de uma técnica computacionalmente intensiva bastante popular, conhecida como

bootstrap. A grande vantagem desta técnica é que não há necessidade de fazer-se nenhuma suposição em relação à população da qual os dados são provenientes, nem em relação ao tamanho da amostra. Além disso, pelos experimentos realizados, em amostras pequenas, o *bootstrap* fornece, em média, intervalos de confiança com menores amplitudes. Tópicos para trabalhos futuros incluem a realização de simulações adicionais, para verificação da eficiência dos intervalos de confiança construídos, no que diz respeito às suas probabilidades de cobertura.

7. Referências

- Chellini, P. R. (2007). Boas Práticas Estatísticas em Estudos de Bioequivalência com Delineamento *Crossover 2x2*. *Dissertação de Mestrado*, Departamento de Estatística – ICEX – UFMG, Belo Horizonte – MG.
- Efron, B.; Tibshirani, R. (1993). *An Introduction to the Bootstrap*. Chapman & Hall, London, UK.
- Montgomery, D. C. & Runger, G. C. (2003). *Estatística Aplicada e Probabilidade para Engenheiros*. 2ª Edição, LTC Livros Técnicos e Científicos Editora S.A., Rio de Janeiro, RJ.
- Siqueira, A. L.; Whitehead, A.; Todd, S. & Lucini, M. (2005). Comparison of sample size formulae for 2 x 2 cross-over designs applied to bioequivalence studies. *Pharmaceutical Statistics* 4(4):233-243.

Apêndice I – Macro ICBoot

Apresentamos abaixo, a macro ICBoot, desenvolvida para o Minitab®

```
MACRO
# TEMPLATE
ICBOOT C1;
  CONF K5.
# DECLARACOES
MCOLUMN C1 C2 C3 C4
MCONSTANT K1 K2 K3 K4 K5 K6 K7 K8 K9
k10 k11
# VALOR DEFAULT PARA A CONFIANCA
IF CONF=0
  LET K5 = 95
ENDIF
# INICIALIZACOES
BRIEF 0
LET K6 = 1 - K5/100
LET K7 = 200
LET K8 = K7*K6/2
LET K9 = K7-K8+1
```

```
# PROCESSAMENTO
do K3 = 1:K7
  Count C1 K1
  Sample K1 C1 C2;
  Replace.
  Mean C2 K2
  LET C3[K3]=K2
enddo
SORT C3 C3
LET k10 = C3[K8]
LET k11 = C3[K9]
BRIEF
PRINT k10 k11
ONET C1;
  CONFIDENCE K5.
ENDMACRO
```