

Raquel de Souza Borges Ferreira

**Análise de sobrevivência com erros de  
classificação desconhecidos**

**Belo Horizonte**

**2014**

Raquel de Souza Borges Ferreira

**Análise de sobrevivência com erros de classificação  
desconhecidos**

Universidade Federal de Minas Gerais

Instituto de Ciências Exatas

Departamento de Estatística

Programa de Pós-Graduação

Orientador: Prof.<sup>a</sup>Dr.<sup>a</sup>Magda Carvalho Pires

Coorientador: Prof. Dr. Enrico Antonio Colosimo

Belo Horizonte

2014

# Agradecimentos

Agradeço aos meus pais, irmãos e à Zahra. Minha base.

Aos meus avós pela inspiração diária.

Por me acolherem, agradeço meus segundos pais e irmãos: tio Alberto, tia Léa, Rodrigo, Gabriel e Sylvinha!

À minha família, em especial tia Vilma, Giovanna e Camila pelo apoio e paciência.

Aos meus amigos e, em particular Yan, Isabela, Sabrina, Dani, Duda, Alice, Marininha, Jaqueline, Bárbara e Cadu pelas conversas, risadas e por me manterem sã durante esses anos todos. Além disso, ao Yan e à Isabela pelo porto seguro, à Sabrina e à Dani por me emprestarem os ouvidos e sempre terem uma palavra de apoio e à Duda pela amizade e companhia constante mesmo em meus piores momentos.

Agradeço à Máisa pelo café salvador de todas as manhãs e tardes e à Rogéria e Rose pelo constante auxílio.

Pelas conversas, constantes ajudas, enorme paciência, confiança e companhia agradeço ao Luís, Maurício e Renan. Meus “coorientadores” da vida nesses últimos anos.

Ao Krav Magá e as pessoas maravilhosas que conheci através dele, em especial Isabela, Flávia, Jeniffer e Ramon.

Aos meus colegas de mestrado, em particular Zaida e Lívia.

Aos membros do projeto InfoSAS pela confiança e pela oportunidade e, aos meus orientadores do InfoSAS professores Renato Assunção e Marcos Prates pela confiança, ensinamentos, paciência e dedicação.

À professora Amalia Magaret da Universidade de Washington por gentilmente me ceder a base de dados e por todo o auxílio na elaboração deste trabalho.

A todos os meus professores, em especial Roger Silva e Rosângela Loschi, pelos ensinamentos e paciência.

À minha orientadora Magda Pires e ao meu coorientador Enrico Colosimo pela confiança e ensinamentos.

À minha professora do ensino médio e fundamental Simone Pereira, pela constante inspiração e lembrete de como a vida deve ser vivida: com alegria e números.

A todos aqueles que fazem parte da minha vida.

# Resumo

Quando o interesse é estudar o tempo de ocorrência de um evento de interesse e a detecção deste está condicionada ao resultado de testes que, por sua vez, podem estar sujeitos a erros de classificação, incorpora-se aos modelos a qualidade do teste imperfeito a partir de suas medidas de sensibilidade e especificidade. Porém, quando não se tem informação sobre tais parâmetros, o modelo apresenta um problema de falta de identificabilidade. Este trabalho se propõe a avaliar e resolver o problema da falta de identificabilidade sob abordagem Bayesiana, além de analisar o impacto de restrições na distribuição *a priori* para os parâmetros de sensibilidade e especificidade do teste de diagnóstico. Apesar das restrições acrescentarem mais informação, para tamanhos amostrais relativamente grandes, as distribuições *a posteriori* não são sensíveis a elas. Incorpora-se também ao modelo subconjuntos de validação. Em um estudo de dados reais no qual se tem informação do teste padrão ouro para todos os indivíduos, verificou-se que utilizando um modelo com subconjunto de validação consegue-se estimar satisfatoriamente os parâmetros. Além disso, estudos de simulação mostram as melhorias ao se incorporar tais subconjuntos.

**Palavras-chaves:** Análise de Sobrevivência, Erros de Classificação, Subconjunto de Validação.

# Abstract

When the interest resides in studying the time to an event, and the detection of this event is conditional to the outcome of some test that, in turn, may be subject to misclassification, the quality of the imperfect test is incorporated through its measures of sensitivity and specificity. However, when there is no information on such parameters, the model presents a problem of non-identifiability. This thesis aims at evaluating and solving the problem of non-identifiability using a Bayesian approach, and in addition analyzing the impact of restrictions on prior distributions for the parameters of sensitivity and specificity of the imperfect diagnostic test. Despite the increase of information via the restrictions, for relatively large samples posterior distributions are not sensitive to them. Validation subsets are also incorporated. In a study of a dataset used as example which has gold standard outcomes to all individuals, it was verified that the model with a validation subset can estimate satisfactorily the parameters. Moreover, simulation studies show improvements by incorporating such subsets.

**Key-words:** Survival analysis, Misclassification errors, Validation subset.

# Lista de ilustrações

Figura 1 – Avaliação da identificabilidade de um modelo via verossimilhança perfilada. Fonte: Raue et al. (2013). . . . .	26
Figura 2 – Função de verossimilhança perfilada para o modelo com erros conhecidos sem covariáveis para os parâmetros (a) de forma $\gamma$ e (b) de escala $\lambda$ da distribuição do tempo de falha . . . . .	28
Figura 3 – Função de verossimilhança perfilada para o modelo com erros conhecidos e com covariáveis para os parâmetros (a) de forma $\gamma$ e (b) de escala $\lambda$ da distribuição do tempo de falha e (c,d) para os coeficientes de regressão das covariáveis . . . . .	29
Figura 4 – Função de verossimilhança perfilada para o modelo com erros desconhecidos sem covariáveis para os parâmetros (a) de forma $\gamma$ e (b) de escala $\lambda$ da distribuição do tempo de falha, (c) para a especificidade $\phi$ e (d) para a sensibilidade ( $\theta$ ) . . . . .	30
Figura 5 – Função de verossimilhança perfilada para o modelo com erros desconhecidos com covariáveis para os parâmetros (a) de forma $\gamma$ e (b) de escala $\lambda$ da distribuição do tempo de falha, (c,d) para os coeficientes de regressão das covariáveis, (e) para a especificidade $\phi$ e (f) para a sensibilidade ( $\theta$ ) . . . . .	31
Figura 6 – Verossimilhança perfilada para o modelo com 10% de indivíduos no subconjunto de validação. . . . .	39
Figura 7 – Verossimilhança perfilada para o modelo com 30% de indivíduos no subconjunto de validação. . . . .	40
Figura 8 – Verossimilhança perfilada para o modelo com 50% de indivíduos no subconjunto de validação. . . . .	40
Figura 9 – Distribuições <i>a priori</i> para a sensibilidade e a especificidade para os casos sem restrição. Em todos os casos a variância é 0,01. . . . .	46
Figura 10 – Distribuições <i>a priori</i> para a sensibilidade e a especificidade para Beta entre 0,5 e 1. Em todos os casos a variância é 0,01. . . . .	47
Figura 11 – Distribuições <i>a priori</i> para os parâmetros da distribuição do tempo de falha (a) $\gamma$ e (b) $\lambda$ e, (c) para os coeficientes $\beta_1, \beta_2$ . . . . .	47
Figura 12 – Resumos das médias <i>a posteriori</i> para os 17 modelos em cada um dos quatro cenários para $n = 250$ : (1) $\theta = \phi = 0,95$ (vermelho), (2) $\theta = 0,95$ e $\phi = 0,75$ (verde), (3) $\theta = 0,75$ e $\phi = 0,95$ (azul), (4) $\theta = \phi = 0,75$ (roxo). As linhas vermelhas são os valores simulados para cada parâmetro. . . . .	50

Figura 13 – Resumos dos DICs para os 17 modelos em cada um dos quatro cenários para $n = 250$ : (1) $\theta = \phi = 0,95$ (vermelho), (2) $\theta = 0,95$ e $\phi = 0,75$ (verde), (3) $\theta = 0,75$ e $\phi = 0,95$ (azul), (4) $\theta = \phi = 0,75$ (roxo). . . . .	53
Figura 14 – Resumos das médias a posteriori para os 17 modelos em cada um dos quatro cenários para $n = 50$ : (1) $\theta = \phi = 0,95$ (vermelho), (2) $\theta = 0,95$ e $\phi = 0,75$ (verde), (3) $\theta = 0,75$ e $\phi = 0,95$ (azul), (4) $\theta = \phi = 0,75$ (roxo). As linhas vermelhas são os valores simulados para cada parâmetro. . . . .	56
Figura 15 – Resumos dos DICs para os 17 modelos em cada um dos quatro cenários para $n = 50$ : (1) $\theta = \phi = 0,95$ (vermelho), (2) $\theta = 0,95$ e $\phi = 0,75$ (verde), (3) $\theta = 0,75$ e $\phi = 0,95$ (azul), (4) $\theta = \phi = 0,75$ (roxo). . . . .	59
Figura 16 – Critério de seleção DIC separados nos cenários. O primeiro é o apresentado nos estudos de simulação, o segundo o modelo com o aumento no número de visitas e o terceiro distribuições <i>a priori</i> mais informativas. . . . .	64
Figura 17 – Resumos das médias a posteriori para os parâmetros $\beta_1, \beta_2, \gamma, \lambda, \phi, \theta$ separados nos cenários. O primeiro é o apresentado nos estudos de simulação com cenário apresentado na Seção 4.2, o segundo o modelo com o aumento no número de visitas e o terceiro distribuições <i>a priori</i> mais informativas. . . . .	65
Figura 18 – Distribuições <i>a priori</i> para os parâmetros . . . . .	68
Figura 19 – Função de verossimilhança perfilada para os parâmetros (a) de forma $\gamma$ , (b) de escala $\lambda$ da distribuição do tempo de falha, (c) especificidade e (d) sensibilidade da endoscopia. . . . .	69
Figura 20 – Médias <i>a posteriori</i> com intervalos HPD de 95% para os dados de recorrência de úlcera. . . . .	73
Figura 21 – Médias <i>a posteriori</i> com intervalos HPD de 95% para os dados de recorrência de úlcera com restrições nos modelos. . . . .	76
Figura 22 – Histogramas dos tempos de falha e censura para o primeiro ELISA e para o ELISA confirmatório . . . . .	78
Figura 23 – Distribuições <i>a priori</i> para os parâmetros. . . . .	80
Figura 24 – Resumos dos resultados. Modelos no eixo horizontal: (1) Modelo sem subconjunto de validação, (2) modelo com subconjunto de validação, (3) modelo convencional e (4) modelo convencional utilizando os dados do teste padrão ouro (segundo ELISA). . . . .	82
Figura 25 – Distribuições <i>a priori</i> e <i>a posteriori</i> para os parâmetros dos dados de HIV. . . . .	83
Figura 26 – Gráficos do logaritmo natural da verossimilhança para os parâmetros dois a dois foram feitos considerando $\lambda = 4/9$ , $\gamma = 2$ , $\beta_1 = 0,5$ , $\beta_2 = 1$ , $\theta = 0,95$ e $\phi = 0,95$ . . . . .	95
Figura 27 – Exemplo de gráfico da autocorrelação para $\phi$ . . . . .	97

Figura 28 – Gráficos das iterações e da distribuição <i>a posteriori</i> para $\phi$ . . . . .	97
Figura 29 – Gráfico da distribuição <i>a priori</i> e <i>a posteriori</i> para os parâmetros no cenário $n = 250, \theta = \phi = 0,95$ e modelo 7. . . . .	99
Figura 30 – Vícios relativos das médias <i>a posteriori</i> para os 17 modelos e separado em cada um dos quatro cenários para $n = 250$ : (1) $\theta = \phi = 0,95$ , (2) $\theta = 0,95$ e $\phi = 0,75$ , (3) $\theta = 0,75$ e $\phi = 0,95$ , (4) $\theta = \phi = 0,75$ . A linha em vermelho é para o valor 0. . . . .	105
Figura 31 – Resumos das amplitudes dos HPDs de 95% para os 17 modelos em cada um dos quatro cenários quando $n = 250$ : (1) $\theta = \phi = 0,95$ (vermelho), (2) $\theta = 0,95$ e $\phi = 0,75$ (verde), (3) $\theta = 0,75$ e $\phi = 0,95$ (azul) ,(4) $\theta = \phi = 0,75$ (roxo). . . . .	106
Figura 32 – Resumos das médias <i>a posteriori</i> para os 17 modelos e separado em cada um dos quatro cenários para $n = 250$ : (1) $\theta = \phi = 0,95$ , (2) $\theta = 0,95$ e $\phi = 0,75$ , (3) $\theta = 0,75$ e $\phi = 0,95$ , (4) $\theta = \phi = 0,75$ . Os pontos em vermelho representam o valor verdadeiro do parâmetro e os azuis as médias das médias <i>a posteriori</i> . . . . .	107
Figura 33 – Vícios relativos das médias <i>a posteriori</i> para os 17 modelos e separado em cada um dos quatro cenários para $n = 50$ : (1) $\theta = \phi = 0,95$ , (2) $\theta = 0,95$ e $\phi = 0,75$ , (3) $\theta = 0,75$ e $\phi = 0,95$ , (4) $\theta = \phi = 0,75$ . A linha em vermelho é para o valor 0. . . . .	113
Figura 34 – Resumos das amplitudes dos HPDs de 95% para os 17 modelos em cada um dos quatro cenários quando $n = 50$ : (1) $\theta = \phi = 0,95$ (vermelho), (2) $\theta = 0,95$ e $\phi = 0,75$ (verde), (3) $\theta = 0,75$ e $\phi = 0,95$ (azul) ,(4) $\theta = \phi = 0,75$ (roxo). . . . .	114
Figura 35 – Resumos das médias <i>a posteriori</i> para os 17 modelos e separado em cada um dos quatro cenários para $n = 50$ : (1) $\theta = \phi = 0,95$ , (2) $\theta = 0,95$ e $\phi = 0,75$ , (3) $\theta = 0,75$ e $\phi = 0,95$ , (4) $\theta = \phi = 0,75$ . Os pontos em vermelho representam o valor verdadeiro do parâmetro e os azuis as médias das médias <i>a posteriori</i> . . . . .	115
Figura 36 – Vícios relativos das médias <i>a posteriori</i> para os 17 modelos e separado em cada um dos três cenários para os casos especiais: (1) cenário apresentado na Seção 4.2, (2) aumento no número de visitas e (3) distribuições <i>a priori</i> mais informativas. A linha em vermelho é para o valor 0. . . . .	116



# Lista de tabelas

Tabela 1 – Percentual de cobertura do intervalo HPD de 95% para tamanho amostral 250 . . . . .	51
Tabela 1 – Percentual de cobertura do intervalo HPD de 95% para tamanho amostral 250 . . . . .	52
Tabela 2 – Frequência de escolha do modelo pelo DIC por blocos de comparação para tamanho amostral 250 . . . . .	55
Tabela 3 – Percentual de cobertura do intervalo HPD de 95% para tamanho amostral 50 . . . . .	57
Tabela 3 – Percentual de cobertura do intervalo HPD de 95% para tamanho amostral 50 . . . . .	58
Tabela 4 – Frequência de escolha do modelo pelo DIC por blocos de comparação para tamanho amostral 50 . . . . .	61
Tabela 5 – Percentual de cobertura do intervalo HPD de 95% para o Caso Especial 1	62
Tabela 6 – Percentual de cobertura do intervalo HPD de 95% para o Caso Especial 2	63
Tabela 7 – Resultados para a Recorrência de Úlcera . . . . .	70
Tabela 8 – Critérios de seleção de modelos para a recorrência de úlceras . . . . .	72
Tabela 9 – Resultados para a recorrência de úlcera com restrições nos modelos . .	75
Tabela 10 – Tabela resumo da variável Trabalho . . . . .	77
Tabela 11 – Tabela de frequência das falhas e censuras dos testes de diagnóstico imperfeito e padrão ouro . . . . .	79
Tabela 12 – Resumos das distribuições <i>a posteriori</i> para o estudo sobre HIV . . . .	81
Tabela 13 – Critérios de seleção de modelos ajustados para o estudo sobre HIV . .	81
Tabela 14 – Fator de redução potencial de escala . . . . .	96
Tabela 15 – Estimativas médias <i>a posteriori</i> para os parâmetros dos modelos . . . . .	100
Tabela 15 – Estimativas médias <i>a posteriori</i> para os parâmetros dos modelos . . . . .	101
Tabela 15 – Estimativas médias <i>a posteriori</i> para os parâmetros dos modelos . . . . .	102
Tabela 15 – Estimativas médias <i>a posteriori</i> para os parâmetros dos modelos . . . . .	103
Tabela 15 – Estimativas médias <i>a posteriori</i> para os parâmetros dos modelos . . . . .	104
Tabela 16 – Estimativas médias <i>a posteriori</i> para os parâmetros dos modelos . . . . .	108
Tabela 16 – Estimativas médias <i>a posteriori</i> para os parâmetros dos modelos . . . . .	109
Tabela 16 – Estimativas médias <i>a posteriori</i> para os parâmetros dos modelos . . . . .	110
Tabela 16 – Estimativas médias <i>a posteriori</i> para os parâmetros dos modelos . . . . .	111
Tabela 16 – Estimativas médias <i>a posteriori</i> para os parâmetros dos modelos . . . . .	112

# Sumário

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>11</b>
<b>1.1</b>	<b>Análise de sobrevivência</b>	<b>12</b>
1.1.1	Função de sobrevivência e função de taxa de falha	12
1.1.2	Modelos paramétricos e estimação	13
<b>1.2</b>	<b>Erros de classificação em análise de sobrevivência</b>	<b>14</b>
<b>1.3</b>	<b>A falta de identificabilidade</b>	<b>16</b>
1.3.1	Identificabilidade Bayesiana	18
<b>1.4</b>	<b>Objetivos</b>	<b>22</b>
<b>2</b>	<b>ANÁLISE DE DADOS COM CENSURA INTERVALAR E ERROS DE CLASSIFICAÇÃO</b>	<b>23</b>
<b>2.1</b>	<b>Modelo</b>	<b>23</b>
<b>2.2</b>	<b>Avaliação da identificabilidade do modelo proposto</b>	<b>26</b>
<b>2.3</b>	<b>Inferência estatística com abordagem Bayesiana</b>	<b>32</b>
2.3.1	Critérios de seleção	33
<b>2.4</b>	<b>Restrições no modelo</b>	<b>34</b>
<b>3</b>	<b>SUBCONJUNTOS DE VALIDAÇÃO NA ANÁLISE DE DADOS COM CENSURA INTERVALAR E ERROS DE CLASSIFICAÇÃO</b>	<b>36</b>
<b>3.1</b>	<b>Modelo Proposto</b>	<b>37</b>
3.1.1	Subconjunto de validação selecionado após o término do estudo	37
<b>3.2</b>	<b>Avaliação da identificabilidade do modelo proposto</b>	<b>38</b>
<b>3.3</b>	<b>Inferência estatística com abordagem Bayesiana</b>	<b>41</b>
3.3.1	Critérios de seleção	41
<b>4</b>	<b>ESTUDOS DE SIMULAÇÃO</b>	<b>43</b>
<b>4.1</b>	<b>Construção do conjunto de dados simulado</b>	<b>43</b>
<b>4.2</b>	<b>Cenários Simulados</b>	<b>44</b>
<b>4.3</b>	<b>Resultados</b>	<b>47</b>
4.3.1	Tamanho amostral 250	48
4.3.2	Tamanho amostral 50	55
4.3.3	Casos Especiais	61
<b>5</b>	<b>EXEMPLOS DE APLICAÇÃO</b>	<b>67</b>
<b>5.1</b>	<b>Recorrência de Úlcera</b>	<b>67</b>
5.1.1	Composição da amostra e metodologia	67

5.1.2	Resultados . . . . .	69
5.1.3	Restrições no modelo . . . . .	74
<b>5.2</b>	<b>Dados de HIV . . . . .</b>	<b>77</b>
5.2.1	Composição da amostra . . . . .	77
5.2.2	Metodologia . . . . .	79
5.2.3	Resultados . . . . .	80
<b>6</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS . . . . .</b>	<b>85</b>
	 <b>Referências . . . . .</b>	 <b>87</b>
	 <b>APÊNDICES . . . . .</b>	 <b>92</b>
	 <b>APÊNDICE A – AVALIAÇÃO DA IDENTIFICABILIDADE DO MO- DELO . . . . .</b>	 <b>93</b>
	 <b>APÊNDICE B – CONVERGÊNCIA DAS CADEIAS SIMULADAS .</b>	 <b>96</b>
	 <b>APÊNDICE C – ESTUDOS DE SIMULAÇÕES . . . . .</b>	 <b>98</b>
<b>C.1</b>	<b>Gráficos e tabelas adicionais . . . . .</b>	<b>98</b>
C.1.1	Tamanho amostral 250 . . . . .	100
C.1.2	Tamanho amostral 50 . . . . .	108
C.1.3	Casos Especiais . . . . .	116

# 1 Introdução

Em análise de sobrevivência, deseja-se estudar o tempo de ocorrência de um evento de interesse, como o tempo até a recidiva de uma doença ou o tempo até a morte de um paciente. É válido lembrar que a detecção do evento de interesse pode estar condicionada ao resultado de testes que, por sua vez, podem estar sujeitos a erros de classificação. Para incorporar a qualidade do teste na análise, é possível utilizar as medidas de sensibilidade e especificidade. Em muitos modelos propostos na literatura, tais medidas são consideradas conhecidas. Porém, quando não se tem informação sobre tais parâmetros, o modelo apresenta um problema da falta de identificabilidade.

A falta de identificabilidade pode ser classificada em estrutural e prática. No primeiro caso esta é relacionada à estrutura do modelo, sendo resultado de uma parametrização redundante. Quando a inidentificabilidade é prática a quantidade/qualidade dos dados é insuficiente. Diante do problema da inidentificabilidade, se esta for estrutural não se consegue uma estimativa única dos parâmetros através de inferência clássica, como o método da máxima verossimilhança, pois diversos valores dos parâmetros correspondem à mesma distribuição dos dados. Caso a inidentificabilidade seja prática a questão passa a ser a acurácia da estimativa e não sua unicidade. Em ambos os casos, necessita-se de mais informação além da trazida pela amostra. Apesar das diversas controvérsias em relação a não identificabilidade no contexto Bayesiano, o problema da não identificabilidade pode ser contornado com a utilização de uma abordagem Bayesiana com distribuições *a priori* próprias e informativas. Isso se dá pois as distribuições *a priori* informativas, isto é, distribuições *a priori* não vagas, introduzem mais informação no modelo.

Raue et al. (2009) classificam a não identificabilidade encontrada em modelos dinâmicos para dados experimentais em dois tipos: estrutural e prática. No primeiro caso, a não identificabilidade é relacionada à estrutura do modelo, sendo resultado de uma parametrização redundante. Já a não identificabilidade prática ocorre quando a quantidade/qualidade dos dados é insuficiente (RAUE et al., 2009). Os autores utilizam a verossimilhança perfilada para determinar se o modelo apresenta ou não algum desses tipos de não identificabilidade e resolvem o problema melhorando o planejamento experimental, o que aumenta a quantidade/qualidade de dados.

A literatura também sugere a utilização de restrições em alguns parâmetros, reduzindo o espaço paramétrico de forma a obter identificabilidade neste espaço restrito. Uma outra possibilidade para acrescentar informações de forma a solucionar o problema da inidentificabilidade é a partir de subconjuntos da amostra nos quais são aplicados um teste padrão ouro. Esses são chamados de subconjunto de validação. Assim, o presente

trabalho investiga o modelo com erros de classificação desconhecidos sob uma abordagem Bayesiana, estudando o efeito das restrições, além do efeito do subconjunto de validação.

Nas seções a seguir será feita uma breve introdução sobre análise de sobrevivência, seu estudo quando existem erros de classificação e o problema da inidentificabilidade.

## 1.1 Análise de sobrevivência

A análise de sobrevivência estuda o tempo de ocorrência de um evento de interesse, como por exemplo o tempo até a morte de um paciente ou o tempo até a recidiva de uma doença. Esse tempo é chamado de tempo de falha e pode ser incompleto ou parcial, sendo nesse caso considerado censurado. Dados censurados podem ocorrer por inúmeras razões: o indivíduo saiu do estudo por motivos não relacionados ao evento de interesse ou, ao final do experimento, o evento de interesse ainda não ocorreu, entre outros. Este último caso é um exemplo de censura à direita e, a informação que o indivíduo fornece sobre o tempo de falha é que esse é superior ao tempo observado. Apesar de serem incompletos, os dados censurados devem ser utilizados na análise (COLOSIMO; GIOLO, 2006).

Além de censura à direita, as censuras podem também ser classificadas como censura à esquerda e intervalar. Na censura à esquerda, o tempo registrado é superior ao tempo de falha. A censura intervalar ocorre quando, por exemplo, pacientes são acompanhados em visitas periódicas e é conhecido que o evento de interesse ocorreu entre visitas. Assim, o valor exato do tempo de falha não é observado, e sabe-se somente que este pertence a um intervalo. A censura intervalar pode ser considerada um caso geral dos tempos exatos de falha, censura à direita e à esquerda (LINDSEY; RYAN, 1998).

### 1.1.1 Função de sobrevivência e função de taxa de falha

Seja  $T$  uma variável aleatória contínua não-negativa. O tempo de falha  $T$  pode ser especificado por sua função de sobrevivência, por sua função de taxa de falha (ou de risco) ou pela sua função densidade de probabilidade. A primeira é a probabilidade de uma observação sobreviver ao tempo  $t$  e é dada por  $S(t) = P(T > t)$ . Note que, como a função de distribuição acumulada é a probabilidade de uma observação não sobreviver até o tempo  $t$ , então  $F(t) = 1 - S(t)$ , em que  $F(t)$  é a função de distribuição acumulada de  $T$ .

Define-se a taxa de falha no intervalo  $[t, t + \Delta t)$  como a probabilidade de a falha ocorrer no intervalo em questão dado que não ocorreu antes de  $t$  dividida pelo comprimento do intervalo, isto é,  $P(t < T < t + \Delta t | T > t) / \Delta t$ . Quando  $\Delta t$  tende a 0, a taxa de falha pode ser considerada instantânea no tempo  $t$  condicionada à sobrevivência até  $t$

(COLOSIMO; GIOLO, 2006). Assim, a função de taxa de falha é dada por

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t < T < t + \Delta t | T > t)}{\Delta t}.$$

De acordo com Colosimo e Giolo (2006), a função de taxa de falha é mais informativa do que a função de sobrevivência, já que diferentes funções de sobrevivência podem ter formas semelhantes, enquanto suas respectivas funções de taxa de falha podem diferir drasticamente.

### 1.1.2 Modelos paramétricos e estimação

A escolha do modelo probabilístico deve ser cuidadosa, já que cada distribuição de probabilidade pode gerar estimadores diferentes para a mesma quantidade desconhecida. Entre as distribuições mais frequentes para modelar o tempo de falha  $T$ , temos a Exponencial e a Weibull.

#### Distribuição Exponencial

Considerada em termos matemáticos a mais simples, a distribuição exponencial apresenta um único parâmetro  $\alpha$  e, é a única a ter a função da taxa de falha constante. Sua função de densidade pode ser escrita como

$$f(t) = \lambda \exp(-\lambda t), \quad t \geq 0 \text{ e } \lambda > 0$$

em que  $\lambda$  é tem a mesma unidade do tempo de falha  $T$ . Suas funções de sobrevivência e de taxa de falha são dadas, respectivamente, por  $S(t) = \exp(-\lambda t)$  e  $h(t) = \lambda$ .

A distribuição exponencial apresenta a característica de falta de memória. Isto implica que, independente de quanto tempo o paciente sobreviveu, a probabilidade de uma falha nos próximos 10 meses, por exemplo, é a mesma que a probabilidade de uma falha nos 10 meses iniciais, ou seja  $P(T > t + s | T > s) = P(T > t)$ .

#### Distribuição Weibull

A função de densidade da variável aleatória  $T$  que tem distribuição Weibull com parâmetros de forma  $\gamma$  e de taxa  $\lambda$  é

$$f(t) = \lambda \gamma t^{\gamma-1} \exp(-\lambda t^\gamma), \quad t \geq 0 \text{ e } \gamma, \lambda > 0.$$

Suas funções de sobrevivência e de taxa de falha são dadas, respectivamente, por

$$S(t) = \exp(-\lambda t^\gamma) \text{ e } h(t) = \lambda \gamma t^{\gamma-1}, \quad t \geq 0 \text{ e } \gamma, \lambda > 0.$$

Note que quando  $\gamma = 1$  estamos no caso da distribuição exponencial. A função de taxa de falha para a distribuição Weibull é monótona e

- estritamente crescente quando  $\gamma > 1$ , sendo linear para  $\gamma = 2$ , côncava quando  $1 < \gamma < 2$  e convexa quando  $\gamma > 2$ .
- estritamente decrescente quando  $\gamma < 1$ ;

Dados de sobrevivência podem ser registrados em intervalos de tempo e, nesse caso, os tempos de falha  $T$  não são mais conhecidos exatamente. Sabe-se somente que o evento de interesse ocorreu no intervalo  $(L, U]$ . Esse tipo de censura é chamada censura intervalar. De acordo com Colosimo e Giolo (2006), a contribuição de um indivíduo para a verossimilhança é dado pela probabilidade de que o tempo de ocorrência do evento pertença ao intervalo  $(L, U]$ . Neste trabalho vamos considerar o tempo de falha e o tempo de censura independentes.

Considere uma amostra de  $n$  indivíduos. Sejam  $l_i$  e  $u_i$  os limites inferior e superior, respectivamente, do intervalo de falha e  $\delta_i$  o indicador de falha para o indivíduo  $i$ , ou seja,

$$\delta_i = \begin{cases} 1 & \text{se o evento ocorreu no intervalo } (l_i, u_i], \\ 0 & \text{se o evento não ocorreu.} \end{cases}$$

Podemos escrever a função de verossimilhança como

$$\prod_{i=1}^n [S(l_i) - S(u_i)]^{\delta_i} [S(l_i)]^{1-\delta_i}.$$

A estimação dos parâmetros da distribuição dos tempos de falha pode ser feita maximizando a função de verossimilhança.

## 1.2 Erros de classificação em análise de sobrevivência

A detecção de um evento pode estar intrinsecamente ligada a exames de diagnósticos que, por sua vez, podem estar sujeitos a erros de classificação. Conforme apontado por Bross (1954), Gaba e Winkler (1992) e Joseph, Gyorkos e Coupal (1995), ignorar tal fato pode levar a vícios na estimação das quantidades de interesse.

Quando o evento de interesse é a prevalência de doenças, os erros mais comuns são classificar um indivíduo como sadio quando este está doente ou classificá-lo como doente quando está sadio. Pode-se quantificar a qualidade dos testes através das medidas de sensibilidade e especificidade. A primeira é a probabilidade do teste em questão classificar corretamente um indivíduo doente. Já a especificidade é a probabilidade de classificar corretamente os indivíduos que não possuem a doença.

Seja  $\theta$  a sensibilidade de um teste,  $\phi$  sua especificidade e  $\delta^o$  o indicador do resultado do teste, ou seja,

$$\delta = \begin{cases} 1 & , \text{ se o indivíduo está de fato doente,} \\ 0 & , \text{ se o indivíduo está de fato sadio,} \end{cases}$$

$$\delta^o = \begin{cases} 1 & , \text{ resultado: indivíduo está doente,} \\ 0 & , \text{ resultado: indivíduo está sadio.} \end{cases}$$

Podemos então escrever a sensibilidade e a especificidade como, respectivamente,  $\theta = P(\delta^o = 1 | \delta = 1)$  e  $\phi = P(\delta^o = 0 | \delta = 0)$ . Observe que um teste seria então considerado bom quando possui altos valores para a sensibilidade e para a especificidade, de modo a ter poucos falsos positivos e poucos falsos negativos.

No contexto de análise de sobrevivência, o objetivo é analisar o tempo até a ocorrência de determinado evento de interesse. Quando o evento é detectado através de exames de diagnósticos, a detecção do evento está condicionada ao resultado de testes que podem estar sujeito a erros de classificação. Caso os testes de diagnósticos sejam perfeitos (com sensibilidade e especificidade iguais a 1), os métodos tradicionais de análise de sobrevivência com censura intervalar podem ser usados (TURNBULL, 1976). Porém, se os erros ocorrem e são desconsiderados, o processo de inferência sobre os parâmetros da distribuição dos tempos de falha é seriamente comprometido (PAGGIARO; TORELLI, 2004). Torna-se, então, necessário incluí-los na análise dos dados.

Paggiaro e Torelli (2004) analisaram indivíduos em dois momentos e ampliaram o modelo em que não se leva em consideração a possibilidade de erros, além de incorporarem os valores de sensibilidade e especificidade sob uma metodologia Bayesiana. Balasubramanian e Lagakos (2001) permitem, em um modelo de censura intervalar, que a sensibilidade do teste varie ao longo do tempo e propõem um estimador formal da probabilidade de transmissão perinatal de HIV que não necessita de informação a respeito do estado verdadeiro de infecção. Balasubramanian e Lagakos (2003) estendem o modelo anterior com uma proposta flexível em termos de permitir diferentes históricos de exposição entre indivíduos e diferentes tipos de testes imperfeitos.

McKeown e Jewell (2010) incorporam as medidas de qualidade dos testes em um método não paramétrico considerando os indivíduos analisados apenas uma vez. Meier, Richardson e Hughes (2003) estenderam o modelo discreto de riscos proporcionais de Kalbfleisch e Prentice (2002) para incorporar os resultados com erros através da sensibilidade e especificidade do teste em cada tempo discreto. Hunsberger, Albert e Dodd (2010) estenderam o modelo de Meier, Richardson e Hughes (2003) incorporando covariáveis que variam no tempo na especificidade e sensibilidade do teste, além de utilizar um subconjunto de validação.

Rosas e Hughes (2010) propõem métodos robustos não paramétricos e semi-pa-



ramétricos considerando sensibilidade e especificidade conhecidas e permitindo que estas variem entre subgrupos. Brown (2010) utiliza uma abordagem Bayesiana na qual propõe um modelo em que a sensibilidade varia no tempo e é desconhecida, permitindo adição de covariáveis para sua estimação, além de demonstrar como dados históricos podem auxiliar na construção de distribuições *a priori* para tal parâmetro.

Silva (2012) desenvolveu, sob uma abordagem clássica, um modelo incorporando a sensibilidade e especificidade mais genérico que o desenvolvido por Meier, Richardson e Hughes (2003) para dados agrupados. Souza (2012) estendeu o modelo de Silva (2012) para dados de censura intervalar, porém sem incluir covariáveis. Tais modelos consideram que a sensibilidade e a especificidade são conhecidas. Se essas quantidades são desconhecidas e deseja-se estimá-las, o modelo é inidentificável (MEIER; RICHARDSON; HUGHES, 2003). Esse problema que surge em diversas áreas da Estatística será brevemente revisado sob o ponto de vista da inferência clássica e da Bayesiana na próxima seção.

### 1.3 A falta de identificabilidade

Seja  $F(\mathbf{y}|\vartheta)$  a função de distribuição dos vetores aleatórios  $\mathbf{Y}$  e  $\Theta$  o espaço paramétrico. Se  $F(\mathbf{y}|\vartheta_0) = F(\mathbf{y}|\vartheta_1) \forall \mathbf{y} \in \mathbf{Y}$ , os pontos  $\vartheta_0$  e  $\vartheta_1$  são chamados de pontos observacionalmente equivalentes. Assim, podemos definir classes equivalentes como o conjunto de pontos  $\vartheta_1$  tais que  $F(\mathbf{y}|\vartheta_0) = F(\mathbf{y}|\vartheta_1), \forall \mathbf{y} \in \mathbf{Y}$  (PAULINO; PEREIRA, 1994).

Paulino e Pereira (1994) definem como um modelo identificável aquele cujas classes equivalentes do espaço paramétrico são singulares, isto é,  $F(\mathbf{y}|\vartheta_0) = F(\mathbf{y}|\vartheta_1)$  implica que  $\vartheta_0 = \vartheta_1 \forall \vartheta \in \Theta$ . De forma simplificada, considera-se um modelo identificável quando os valores dos parâmetros determinam unicamente a distribuição de probabilidade dos dados e a distribuição de probabilidade dos dados determina unicamente os valores dos parâmetros (HUANG, 2005). Portanto, quando o modelo é inidentificável, diversos valores dos parâmetros correspondem à mesma distribuição dos dados (GUSTAFSON et al., 2005). Esse fato impossibilita a utilização de métodos de inferência clássica, nos quais há a necessidade de um modelo identificável para obter, por exemplo, estimadores de máxima verossimilhança únicos (NEATH; SAMANIEGO, 1997).

Desta forma, a identificabilidade de um modelo é definida em termos da injetividade do mapeamento  $\Theta \rightarrow F(\cdot|\vartheta)$ . Sua presença ou ausência é, então, uma característica do processo gerador dos dados (modelo), sendo independente do procedimento inferencial utilizado (PAULINO; PEREIRA, 1994; POIRIER, 1998; RANNALA, 2002).

Raue et al. (2009) classificam a inidentificabilidade encontrada em modelos dinâmicos para dados experimentais em dois tipos: estrutural e prática. No primeiro caso, a inidentificabilidade é relacionada à estrutura do modelo, sendo resultado de uma parametrização redundante. Já a inidentificabilidade prática ocorre quando a quantidade/qualidade

dos dados é insuficiente. Os autores utilizam a verossimilhança perfilada para determinar se o modelo apresenta ou não algum desses tipos de inidentificabilidade e resolvem o problema melhorando o planejamento experimental, o que aumenta a quantidade/qualidade de dados.

Assim como Raue et al. (2009), Dochain, Vanrolleghem e Daele (1995) também classificam a identificabilidade em prática e estrutural. Os autores estudam a identificabilidade estrutural dos parâmetros de modelos cinéticos que descrevem a respiração de lodos ativados. A questão proposta pelos autores em termos de identificabilidade é: “Supondo um determinado número de variáveis de estado disponíveis para medição, no contexto da estrutura do modelo (identificabilidade estrutural) ou do tipo e qualidade dos dados disponíveis (identificabilidade prática), espera-se conseguir da estimação dos parâmetros um valor único para estes?”. No caso da identificabilidade prática, a pergunta pode ainda ser formulada como “Os dados disponíveis são informativos o suficiente de modo que as estimativas tenham uma acurácia desejada?”. Dochain, Vanrolleghem e Daele (1995) exemplificam ainda o contexto da identificabilidade estrutural. Seja o modelo  $y = ax_1 + bx_2 + c(x_1 + x_2)$ . Neste contexto, os parâmetros  $a + c$  e  $b + c$  são estruturalmente identificáveis e não os três parâmetros  $a$ ,  $b$  e  $c$ . Além disso, dois parâmetros serão identificáveis se o terceiro for conhecido. Vanrolleghem, Daele e Dochain (1995) estudam o mesmo modelo de Dochain, Vanrolleghem e Daele (1995) focando na identificabilidade prática do modelo. Os autores apontam como soluções para contornar problemas de identificabilidade prática usar informações adicionais *a priori* ou amostrar mais frequentemente no período de estudo, aumentando assim a informação contida nos dados.

Guedj, Thiébaud e Commenges (2007) também estudam a inidentificabilidade prática, porém em um modelo dinâmico para HIV em um sistema de equações diferenciais ordinárias não lineares. Os autores definem a identificabilidade prática como a capacidade de estimar um dado conjunto de parâmetros com uma acurácia considerada satisfatória em um determinado contexto. A fim de detectar a inidentificabilidade prática, os autores propõem um método para avaliar a matriz de informação de Fisher e concluem que, para contornar o problema, é necessário melhorar a informação, como por exemplo aumentando o tamanho amostral, a precisão da medida e os intervalos de medida.

Outras formas de solucionar o problema da inidentificabilidade são propostas na literatura. Gustafson et al. (2005) mostram que também é possível trabalhar com funções estimáveis dos parâmetros ou reduzir/expandir o modelo. Magaret (2008) incorporou subconjuntos de validação nos modelos de riscos proporcionais para lidar com sensibilidade e especificidade desconhecidas. A autora desenvolve cinco métodos: (a) em um são usados apenas os indivíduos cujos dados completos estão disponíveis (subconjunto de validação), (b) outro utiliza apenas os resultados com erros de classificação (método ingênuo) e (c) nos três restantes todos os dados são utilizados.

Diante da falta de identificabilidade, os dados não trazem informações suficientes para distinguir os valores contidos nas classes equivalentes. Assim, mais informações são necessárias (POIRIER, 1998). Lele e Allen (2006) propõem um método alternativo ao Bayesiano subjetivo para incorporar novas informações a partir da opinião de especialistas. Os autores medem a utilidade da informação de cada especialista, sendo considerado especialista útil aquele cuja opinião acrescenta informação além daquela fornecida pelos dados. A quantificação é feita em termos da mudança na informação de Fisher antes e após o uso da opinião do especialista. As novas informações também podem ser introduzidas, por exemplo, a partir de restrições, como é usualmente feito no modelo de análise de variância simples (SWARTZ et al., 2004).

Molinari (2008) resolve o problema da falta de identificabilidade em dados com erros de classificação com uma abordagem direta, criando uma relação entre o valor verdadeiro e o observado a partir de probabilidades condicionais e da matriz de probabilidades de erros de classificação. A autora cria restrições a partir de informações *a priori* a fim de obter regiões de identificabilidade. Quando essas regiões têm forma fechada a estimação é direta. Em casos em que não se tem a forma fechada, a autora propõe um algoritmo de estimação não linear para solucionar o problema.

Porém, conforme apontado por Gustafson (2003) e Gustafson (2009), introduzir limitações no modelo não identificável ou supor que um palpite é o valor verdadeiro de alguns parâmetros a fim de garantir a identificabilidade do modelo não é um *trade-off* favorável. Gustafson (2009) afirma que a falta de identificabilidade comumente surge devido a limitações reais no planejamento do estudo e na aquisição dos dados. Gustafson et al. (2005) comparam estimativas de modelos identificáveis e inidentificáveis sob abordagem Bayesiana e, mostram a partir de cenários realistas que modelos inidentificáveis podem apresentar bons resultados com uma quantidade moderada de conhecimento *a priori*, enquanto em determinados cenários necessita-se de uma quantidade absurdamente grande de dados para obter inferências razoáveis de um modelo identificável. Wechsler, Izbicki e Esteves (2013) apresentam um modelo simples sob abordagem Bayesiana no qual conseguem identificabilidade do modelo com aleatorização. No exemplo trabalhado, os autores investigam a localização de um avião em determinadas regiões e, concluem que uma informação *a priori* boa pode levar a encontrar o avião de forma mais rápida. Assim, eles argumentam que modelos identificáveis não são necessariamente melhores do que os inidentificáveis.

### 1.3.1 Identificabilidade Bayesiana

Seja um modelo Bayesiano composto pela função de verossimilhança  $f(\boldsymbol{\vartheta}; \mathbf{y})$  e distribuição *a priori*  $\pi(\boldsymbol{\vartheta})$  e, dividimos  $\boldsymbol{\vartheta}$  em  $(\boldsymbol{\vartheta}_1, \boldsymbol{\vartheta}_2)$ . Se  $\pi(\boldsymbol{\vartheta}_2|\boldsymbol{\vartheta}_1, \mathbf{y}) = \pi(\boldsymbol{\vartheta}_2|\boldsymbol{\vartheta}_1)$ , dizemos que  $\boldsymbol{\vartheta}_2$  é inidentificável. Assim, se os dados não atualizam nosso conhecimento em relação

a  $\boldsymbol{\vartheta}_2$  dado  $\boldsymbol{\vartheta}_1$ , dizemos que  $\boldsymbol{\vartheta}_2$  é inidentificável pelos dados (GELFAND; SAHU, 1999). Gelfand e Sahu (1999) apontam que, como  $\pi(\boldsymbol{\vartheta}_2|\boldsymbol{\vartheta}_1, \mathbf{y}) \propto f(\boldsymbol{\vartheta}_1, \boldsymbol{\vartheta}_2; \mathbf{y})\pi(\boldsymbol{\vartheta}_2|\boldsymbol{\vartheta}_1)\pi(\boldsymbol{\vartheta}_1)$ ,  $\boldsymbol{\vartheta}_2$  é inidentificável se, e somente se,  $f(\boldsymbol{\vartheta}_1, \boldsymbol{\vartheta}_2; \mathbf{y})$  é livre de  $\boldsymbol{\vartheta}_2$ . Dessa forma, eles mostram que a definição de inidentificabilidade Bayesiana é a mesma que a definição de inidentificabilidade na função de verossimilhança.

Conforme mencionado por Martin e González (2010), apesar das inúmeras controvérsias que existem sobre a falta de identificabilidade no contexto Bayesiano, diversos autores apontam que a inferência Bayesiana não apresenta dificuldades diante da falta de identificabilidade de alguns parâmetros quando consideram-se distribuições *a priori* próprias (GELFAND; SAHU, 1999; PAULINO; PEREIRA, 1994; NEATH; SAMANIEGO, 1997; WECHSLER; IZBICKI; ESTEVES, 2013). Isso se dá pois, diante de distribuições *a priori* próprias, ou seja, funções não-negativas que integram 1, a distribuição *a posteriori* também o será caso a função de verossimilhança seja limitada. Esta ideia é comumente exemplificada pela famosa citação de Lindley (1972): “In passing it might be noted that unidentifiability causes no real difficulties in the Bayesian approach”.

Gustafson (2009) estuda o limite das distribuições *a posteriori* oriundas de modelos inidentificáveis e, a partir dos exemplos trabalhados, defende que a questão importante não é se a identificabilidade está presente ou não, mas sim com que extensão a falta de identificabilidade impacta na inferência. Poirier (1998) aponta que, apesar de inferências serem possíveis caso a distribuição *a priori* seja própria, existem quantidades para as quais os dados não trazem nenhuma informação, de forma que o conhecimento *a priori* dos dados não seria atualizado. Paulino e Pereira (1994) afirmam ainda que a falta de identificabilidade não pode ser minimizada, apesar de a especificação da distribuição *a priori* “desbloquear” as inferências. Gelfand e Sahu (1999), Rannala (2002), Muthukumarana, Schwarz e Swartz (2008) e Raue et al. (2013) indicam que uma consequência prática da falta de identificabilidade no contexto Bayesiano é um possível problema de convergência no amostrador de Gibbs devido ao espalhamento dos valores amostrados e a forte correlação entre os parâmetros *a posteriori*.

Para melhor compreender a identificabilidade, Gustafson (2003) propõe a reparametrização de  $\boldsymbol{\vartheta}$  em  $\boldsymbol{\varphi} = (\boldsymbol{\varphi}_I, \boldsymbol{\varphi}_N)$ , de forma que  $f(\mathbf{y}|\boldsymbol{\varphi}) = f(\mathbf{y}|\boldsymbol{\varphi}_I)$ , ou seja, a distribuição dos dados dependa somente de  $\boldsymbol{\varphi}_I$ , o chamado componente identificável de  $\boldsymbol{\varphi}$  e, não de  $\boldsymbol{\varphi}_N$ , o componente inidentificável. Essa reparametrização é conhecida como transparente.

Gelfand e Sahu (1999), Gustafson (2003) e Gustafson et al. (2005) mostram que a partir desta separação, apesar de não existir aprendizado Bayesiano na distribuição condicional de  $\boldsymbol{\varphi}_N|\boldsymbol{\varphi}_I$ , marginalmente há aprendizado sobre  $\boldsymbol{\varphi}_N$ , já que, conforme demonstrado por Gustafson et al. (2005), a distribuição marginal *a posteriori* de  $\boldsymbol{\varphi}_N$  difere da distribuição marginal *a priori* de  $\boldsymbol{\varphi}_N$  ( $\pi(\boldsymbol{\varphi}_N|\mathbf{y}) \neq \pi(\boldsymbol{\varphi}_N)$ ), sendo este chamado de aprendizado indireto. O autor mostra ainda que, ao reparametrizar desta forma,

$f(\boldsymbol{\varphi}_I|\mathbf{y}) \propto f(\mathbf{y}|\boldsymbol{\varphi}_I)\pi(\boldsymbol{\varphi}_I)$  é tipicamente governada pela teoria assintótica regular que se aplica a modelos identificáveis.

De forma a garantir bons resultados, cuidados em relação à especificação da distribuição *a priori* adotada devem ser tomados (GELFAND; SAHU, 1999; GUSTAFSON, 2003; GUSTAFSON et al., 2005; POIRIER, 1998; WECHSLER; IZBICKI; ESTEVES, 2013; PAULINO; PEREIRA, 1994). Para garantir o aprendizado indireto, Poirier (1998) mostra a necessidade da dependência entre os parâmetros não identificáveis ( $\boldsymbol{\varphi}_N$ ) e os identificáveis ( $\boldsymbol{\varphi}_I$ ) na distribuição *a priori*. Gelfand e Sahu (1999) e Gustafson et al. (2005) mostram que distribuições *a priori* informativas são interessantes, porém é importante lembrar que distribuições *a priori* muito informativas terão grande peso nas inferências sobre os parâmetros inidentificáveis. Gelfand e Sahu (1999) propõem ainda um meio termo em relação à distribuição *a priori*: se muito precisa, controla a inferência; se muito perto de ser imprópria, leva a superfícies *a posteriori* mal comportadas. Neath e Samaniego (1997) discutem sobre a eficácia da inferência Bayesiana em relação à distância entre as estimativas pontuais *a posteriori* e o valor verdadeiro ser maior do que aquela entre as estimativas *a priori* e o valor verdadeiro. Os autores apontam a forte influência da distribuição *a priori* e, concluem que, mesmo com riscos potenciais, a atualização Bayesiana pode ser eficaz.

Assim, diversos autores utilizam a abordagem Bayesiana como forma de contornar o problema da falta de identificabilidade. Muthukumarana, Schwarz e Swartz (2008) trabalharam com dados de captura-recaptura em um contexto de análise de sobrevivência e, para resolver o problema de identificabilidade que surgiu devido a dois parâmetros aparecerem na função de verossimilhança apenas na forma de produto, utilizaram distribuições *a priori* informativas. Os autores argumentam que a utilização dessas atenua os efeitos da inidentificabilidade. Rekaya, Weigel e Gianola (2001) estudam dados de resposta binária com erros de classificação no contexto de criação de animais. Os autores mostram que ignorar os tais erros leva a vícios na estimação e utilizam a abordagem Bayesiana com conhecimento *a priori* para solucionar o problema da falta de identificabilidade. Pilonetto, Sparacino e Cobelli (2003) propõem uma abordagem Bayesiana em um modelo de cinética da glucose para estimar a sensibilidade à insulina, introduzindo assim novas informações a partir de distribuições *a priori*.

Gaba e Winkler (1992) desenvolvem um modelo para incorporar erros de classificação na estimação de uma proporção de interesse e, ao considerar tais erros desconhecidos, se deparam com um problema de falta de identificabilidade. Os autores recorrem à abordagem Bayesiana, já que esta permite a formalização do conhecimento *a priori*, fornecendo assim informações adicionais necessárias para contornar o problema da falta de identificabilidade.

Gustafson e Greenland (2006) estudam o contexto de caso-controle não pareado

com não diferenciação dos erros de classificação de exposição sob abordagem Bayesiana e acrescentam a restrição que a soma da sensibilidade com a especificidade deve ser maior do que 1. Os autores apontam que ao considerar que a sensibilidade e especificidade do teste de diagnóstico são desconhecidas, a incerteza sobre a associação entre exposição-doença pode ser reduzida.

Swartz et al. (2004) consideram um modelo multinomial na presença de erros de classificação e descrevem dois tipos de problemas de identificabilidade. O primeiro é chamado de permutação e se dá quando a permutação entre os valores dos parâmetros leva a um mesmo valor da função de verossimilhança. Para solucionar essa forma de inidentificabilidade, restrições são propostas. Porém, mesmo com as restrições, alguma inidentificabilidade ainda está presente “nos contornos” da função. Para eliminar esse segundo tipo de falta de identificabilidade, os autores utilizam distribuições *a priori* informativas. Girón, Ginebra e Riba (2005), em um estudo sobre a autoria de determinado livro, também se deparam com a falta de identificabilidade do tipo permutação e, para resolver o problema, adicionam restrições em um contexto Bayesiano.

No contexto de análise de sobrevivência, quando não se tem informação sobre a sensibilidade e especificidade, o modelo apresenta problema de identificabilidade na função de verossimilhança. Paggiaro e Torelli (2002) estudam a transição entre estados com dados de desemprego com erros de classificação desconhecidos e em dois momentos. Os autores apontam como uma condição necessária para a identificabilidade a probabilidade de se classificar no estado correto ser maior do que se classificar no estado incorreto. Porém, mesmo com a restrição, o modelo ainda apresenta problemas de inidentificabilidade. Como os autores afirmam que é razoável ter uma vaga ideia de valores plausíveis para as probabilidades de classificações errôneas, a abordagem Bayesiana supera as dificuldades encontradas devido ao problema de inidentificabilidade. Paggiaro e Torelli (2004) estendem o modelo anterior incluindo covariáveis para auxiliar na estimação dos erros de classificação sob abordagem Bayesiana. Os autores mencionam que basear a inferência apenas na função de verossimilhança leva a resultados insatisfatórios devido à falta de identificabilidade.

Zhang e Lagakos (2008) estudam o tempo até a infecção de HIV em bebês no contexto de erros de classificações. Os autores propõem um modelo não paramétrico sob abordagem Bayesiana considerando apenas uma amostra e permitem que tanto a sensibilidade quanto a especificidade do teste sejam imperfeitas. Devido a possíveis problemas de um grande número de parâmetros ou uma possível função de verossimilhança não côncava, os autores simplicam a verossimilhança através de dados aumentados e usam o amostrador de Gibbs para avaliar a verossimilhança perfilada. As inferências são baseadas em amostras das verossimilhanças perfiladas.

## 1.4 Objetivos

O objetivo desse trabalho é estender o modelo de Souza (2012) para o contexto em que sensibilidade e especificidade são desconhecidas. Para resolver o problema da inidentificabilidade, adotaremos uma abordagem Bayesiana, desenvolvendo rotinas computacionais e aplicando a metodologia a dados reais.

O texto é organizado em seis capítulos. No Capítulo 2 discute-se o modelo proposto e analisa-se a identificabilidade deste. Para solucionar o problema, uma abordagem Bayesiana e restrições no modelo são apresentadas. A incorporação de um subconjunto de validação é feita no Capítulo 3. Estudos de simulação para os modelos propostos nos Capítulos 2 e 3 são apresentados no Capítulo 4. O Capítulo 5 contém aplicações a dados reais. Por fim, no Capítulo 6 apresentam-se as considerações finais.

## 2 Análise de dados com censura intervalar e erros de classificação

### 2.1 Modelo

Em um estudo de sobrevivência, considere  $n$  indivíduos avaliados e  $t_{ij}$  o tempo de avaliação do  $i$ -ésimo indivíduo no momento  $j$ , sendo  $i = 1, \dots, n$  e  $j = 1, \dots, l_i$ , em que  $t_{il_i}$  é o último tempo de avaliação do indivíduo  $i$ .

Seja  $S(\cdot)$  a função de sobrevivência do tempo de falha  $T$ ,  $\theta$  e  $\phi$  a sensibilidade e especificidade do teste para detectar a ocorrência do evento, respectivamente.

#### Contribuição de uma falha na função de verossimilhança

Vamos supor que, para o indivíduo  $i$ , detectou-se uma falha na primeira avaliação. Então estamos diante de duas situações possíveis: (a) a falha ocorreu antes da primeira avaliação (entre  $t_{i0}$  e  $t_{i1}$ ) e o teste a identificou corretamente ou (b) a falha ocorre depois da primeira avaliação e o teste detectou a falha em  $t_{i1}$  erroneamente. Assim, a contribuição deste indivíduo para a função de verossimilhança é

$$(S(t_{i0}) - S(t_{i1}))\theta + S(t_{i1})(1 - \phi).$$

Agora, suponha que a falha foi detectada na segunda avaliação. As possíveis situações são: (a) a falha ocorre antes da primeira avaliação e o teste não a detecta na primeira avaliação, mas a detecta corretamente na segunda; (b) a falha ocorre entre a primeira e a segunda avaliação e o teste acerta nas duas avaliações ou (c) a falha ocorre depois da segunda avaliação, e o teste não a detecta corretamente na primeira avaliação, mas a detecta erroneamente na segunda. A contribuição é dada, então, por

$$(1 - \theta)\theta[S(t_{i0}) - S(t_{i1})] + \phi\theta[S(t_{i1}) - S(t_{i2})] + S(t_{i2})(1 - \phi)\phi.$$

No caso de a falha ser detectada na terceira avaliação, temos:

- (a) a falha ocorre antes da primeira avaliação e o teste só detecta na terceira avaliação;
- (b) a falha ocorre entre a primeira e segunda avaliação, e o teste acerta na primeira avaliação ao não detectar a falha, erra na segunda e acerta na terceira avaliação;
- (c) a falha ocorre entre a segunda e a terceira avaliação e o teste acerta nas três avaliações;



- (d) a falha ocorre depois da terceira avaliação e o teste erra somente na terceira avaliação quando detecta falsamente a falha.

Portanto, podemos escrever a contribuição deste indivíduo como

$$(1 - \theta)^2 \theta [S(t_{i0}) - S(t_{i1})] + (1 - \theta) \phi \theta [S(t_{i1}) - S(t_{i2})] \\ + \phi^2 \theta [S(t_{i2}) - S(t_{i3})] + S(t_{i3}) (1 - \phi) \phi^2.$$

Note que podemos generalizar para o caso em que a falha é detectada na  $l_i$ -ésima avaliação, em que a contribuição é

$$\phi^{l_i-1} (1 - \phi) S(t_{il_i}) + \theta \sum_{j=1}^{l_i} \phi^{j-1} (1 - \theta)^{l_i-j} [S(t_{i(j-1)}) - S(t_{ij})].$$

### Contribuição de uma censura na função de verossimilhança

De forma análoga, podemos entender a contribuição de um dado censurado na função de verossimilhança. Vamos considerar que a censura ocorre na primeira avaliação. Temos então uma das seguintes situações: (a) a falha ocorre antes da primeira avaliação (entre  $t_{i0}$  e  $t_{i1}$ ), porém não é detectada pelo teste em  $t_{i1}$ , (b) a falha ocorre depois da primeira avaliação e o teste corretamente não a detecta. Assim, a contribuição é dada por

$$(1 - \theta) (S(t_{i0}) - S(t_{i1})) + S(t_{i1}) \phi.$$

Caso a censura ocorra na segunda avaliação, são possíveis as seguintes situações: (a) a falha ocorre antes da primeira avaliação e o teste erroneamente não a detectou nas duas primeiras avaliações, (b) a falha ocorre entre a primeira e a segunda avaliação e o teste acerta na primeira, porém erra na segunda avaliação e, (c) a falha ocorre depois da segunda avaliação e o teste acerta em ambas as avaliações. Podemos escrever a contribuição do indivíduo como

$$(1 - \theta)^2 [S(t_{i0}) - S(t_{i1})] + (1 - \theta) \phi [S(t_{i1}) - S(t_{i2})] + \phi^2 S(t_{i2}).$$

Se a censura ocorre na terceira avaliação, então:

- (a) a falha ocorre antes da primeira avaliação e o teste não a detecta nas três avaliações;
- (b) a falha ocorre entre a primeira e a segunda avaliação e o teste acerta apenas na primeira avaliação;
- (c) a falha ocorre entre a segunda e a terceira avaliação e o teste, apesar de acertar as duas primeiras avaliações, não a detecta erroneamente na terceira avaliação;
- (d) a falha ocorre depois da terceira avaliação e o teste acerta em todas as avaliações.

Assim,

$$(1 - \theta)^3 [S(t_{i0}) - S(t_{i1})] + (1 - \theta)^2 \phi [S(t_{i1}) - S(t_{i2})] \\ + (1 - \theta) \phi^2 [S(t_{i2}) - S(t_{i3})] + \phi^3 S(t_{i3}).$$

De forma similiar à contribuição de um tempo de falha, podemos generalizar a contribuição de um dado censurado na  $l$ -ésima avaliação como

$$\phi^{l_i} S(t_{il_i}) + (1 - \theta) \sum_{j=1}^{l_i} \phi^{j-1} (1 - \theta)^{l_i-j} [S(t_{i(j-1)}) - S(t_{ij})].$$

### Construção da função de verossimilhança

Seja  $\delta_i$  o indicador de falha para o indivíduo  $i$ , ou seja,

$$\delta_i = \begin{cases} 1 & , \text{ se o evento foi detectado,} \\ 0 & , \text{ se o evento não foi detectado.} \end{cases}$$

Podemos então escrever a função de verossimilhança como

$$L = \prod_{i=1}^n \left[ \phi^{l_i-1} (1 - \phi) S(t_{il_i}) + \sum_{j=1}^{l_i} \phi^{j-1} (1 - \theta)^{l_i-j} (S(t_{i(j-1)}) - S(t_{ij})) \right]^{\delta_i} \\ \times \left[ \phi^{l_i} S(t_{il_i}) + (1 - \theta) \sum_{j=1}^{l_i} \phi^{j-1} (1 - \theta)^{l_i-j} (S(t_{i(j-1)}) - S(t_{ij})) \right]^{1-\delta_i}. \quad (2.1)$$

Note que para o modelo acima a função de distribuição do tempo de falha  $T$  não foi especificada. Dessa forma, qualquer distribuição pode ser utilizada. Souza (2012) em sua monografia de graduação estuda o modelo sob abordagem clássica, considerando os  $\theta$  e  $\phi$  conhecidos e sem acrescentar covariáveis. Neste trabalho iremos considerar o modelo Weibull de Riscos Proporcionais. Como mostrado anteriormente, se  $T \sim Weibull(\lambda, \gamma)$ , então  $S(t) = \exp(-\lambda t^\gamma)$  e  $h(t) = \lambda \gamma t^{\gamma-1}$ . No contexto de riscos proporcionais, em que  $\mathbf{X}_{n \times p}$  é a matriz de covariáveis e  $\boldsymbol{\beta}$  o vetor de seus respectivos coeficientes de regressão, temos que  $h(t) = \exp(\mathbf{X}\boldsymbol{\beta})\lambda\gamma t^{\gamma-1}$  e, portanto,  $S(t|\mathbf{X}) = \exp(-\exp(\mathbf{X}\boldsymbol{\beta})t^\gamma)$ , em que  $\lambda = \exp(\beta_0)$ . Assim, a função de verossimilhança (2.1) pode ser escrita como

$$\prod_{i=1}^n \left[ \phi^{l_i-1} (1 - \phi) \exp(-\exp(\mathbf{X}\boldsymbol{\beta})t_{il_i}^\gamma) + \theta \sum_{j=1}^{l_i} \phi^{j-1} (1 - \theta)^{l_i-j} \left( \exp(-\exp(\mathbf{X}\boldsymbol{\beta})t_{i(j-1)}^\gamma) - \exp(-\exp(\mathbf{X}\boldsymbol{\beta})t_{ij}^\gamma) \right) \right]^{\delta_i} \\ \times \left[ \phi^{l_i} \exp(-\exp(\mathbf{X}\boldsymbol{\beta})t_{il_i}^\gamma) + (1 - \theta) \sum_{j=1}^{l_i} \phi^{j-1} (1 - \theta)^{l_i-j} \left( \exp(-\exp(\mathbf{X}\boldsymbol{\beta})t_{i(j-1)}^\gamma) - \exp(-\exp(\mathbf{X}\boldsymbol{\beta})t_{ij}^\gamma) \right) \right]^{1-\delta_i}.$$

Quando desconhecemos os valores da sensibilidade e da especificidade, o modelo apresenta um problema de falta de identificabilidade e a estimação dos parâmetros torna-se inviável.

## 2.2 Avaliação da identificabilidade do modelo proposto

Conforme visto na Seção 1.3, a inidentificabilidade de um modelo pode ser classificada em estrutural e prática (RAUE et al., 2009). A primeira ocorre devido a uma parametrização redundante e a função de verossimilhança resultante é um vale perfeitamente plano. Já a inidentificabilidade prática surge quando a quantidade ou qualidade dos dados é insuficiente. Em um espaço paramétrico bidimensional, esta pode ser vista como um vale relativamente plano. Em ambos os casos necessita-se de mais informações para resolver o problema (RAUE et al., 2009).

A fim de avaliar a inidentificabilidade e sua classificação em um espaço paramétrico superior ao bi-dimensional, Raue et al. (2009) e Raue et al. (2013) propõem o método da verossimilhança perfilada. A função de verossimilhança perfilada é dada por  $L_p(y|\vartheta_i) = \max_{\vartheta_j \neq i} [L(y|\boldsymbol{\vartheta})]$  (MURPHY; VAART, 2000). Assim, para cada valor do parâmetro  $\vartheta_i$  maximiza-se a função de verossimilhança. A Figura 1 de Raue et al. (2013) exemplifica como é feita a avaliação da identificabilidade de um modelo através da função de verossimilhança perfilada. A linha vermelha representa a função de verossimilhança perfilada. Em (a) a verossimilhança perfilada é perfeitamente plana indicando o problema de inidentificabilidade estrutural. Note que neste caso não há um único estimador de máxima verossimilhança. Já em (b) encontra-se o problema da inidentificabilidade prática, na qual a verossimilhança perfilada decresce porém há um platô. Na terceira situação (c), o parâmetro possui identificabilidade estrutural e prática.

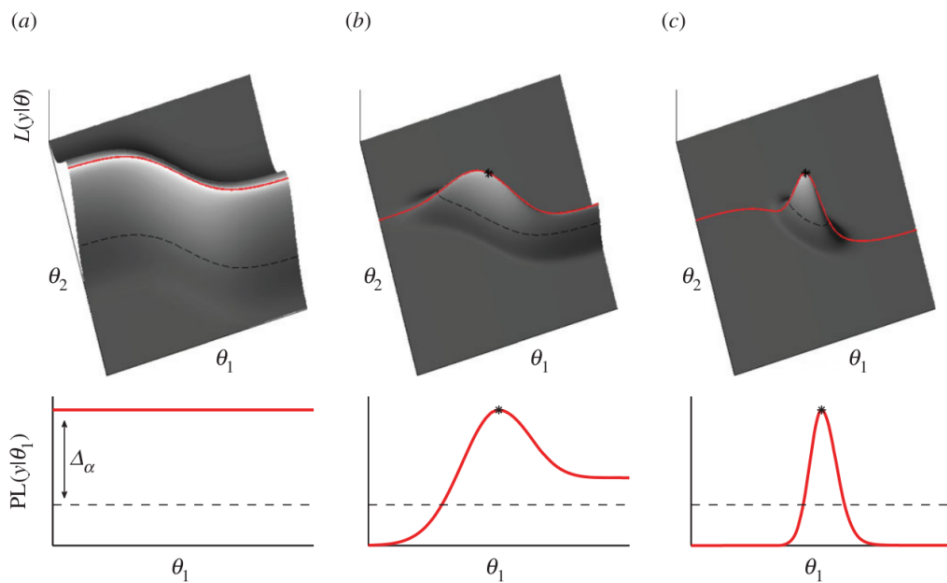


Figura 1 – Avaliação da identificabilidade de um modelo via verossimilhança perfilada.

Fonte: Raue et al. (2013).

Para o modelo, gráficos da verossimilhança perfilada foram construídos conside-

rando as situações em que (i) os erros de classificação são conhecidos, (ii) não há covariáveis, (iii) os erros de classificação são desconhecidos e (iv) há duas covariáveis. Apesar de o modelo no qual há covariáveis e os erros são desconhecidos possuir maior foco neste trabalho, os outros gráficos ajudam a compreender melhor o efeito dessas extensões. A maximização das funções de verossimilhança perfilada foi realizada a partir de otimização numérica na linguagem R (R Core Team, 2013). No caso no qual não há covariável e  $\theta$  e  $\phi$  são conhecidos, o método utilizado foi *L-BFGS-B* (R Core Team, 2013). Devido a alguns problemas de otimização numérica dos diversos métodos encontrados, os métodos *spg* e *multiStart* do pacote “BB” (VARADHAN; GILBERT, 2009), *bobyqa* do pacote “minqa” (BATES et al., 2012) e *nmkb* do pacote “dfoptim” (VARADHAN et al., 2011) foram testados para cada parâmetro e identificou-se qual deles melhor minimizava o logaritmo natural negativo da função de verossimilhança. Todos os métodos permitem a otimização com restrições, já que é importante considerar que  $\gamma, \lambda > 0$  e  $0 \leq \theta, \phi \leq 1$ .

O pacote “dfoptim” implementa o algoritmo Nelder-Mead, método padrão da função *optim* (R Core Team, 2013) da linguagem R, para otimizações que não necessitam de informações sobre as derivadas da função a ser minimizada (ou maximizada), permitindo assim a utilização de restrições. Assim como o pacote “dfoptim”, “minqa” também minimiza funções sem a utilização de derivação. Porém, o pacote utiliza aproximação quadrática. Já o pacote “BB”, com as funções *spg* e *multiStart*, possui como objetivos resolver sistemas de equações não lineares e encontrar máximos ou mínimos locais de uma função escalar. O pacote é adequado para problemas com grandes dimensões devido ao seus mínimos requisitos de memória. Para uma melhor compreensão, o comando `vignette("BB")` em R apresenta uma introdução do pacote.

Para os parâmetros  $\gamma, \lambda, \theta, \phi, \beta_1$  e  $\beta_2$  definiu-se um intervalo de avaliação para a função de verossimilhança perfilada e tentou-se maximizar o logaritmo natural da função de verossimilhança. Para todos os parâmetros, a função que conseguiu uma convergência bem sucedida no algoritmo de minimização foi a função *nmkb* do pacote “dfoptim”. Portanto, as funções log-verossimilhanças perfiladas são calculadas utilizando esta função.

Considerou-se como tamanho amostral  $n = 250$ , sensibilidade e especificidade verdadeiras iguais a 0,95, distribuição do tempo de falha Weibull com parâmetro de escala  $\lambda = 4/9$  e parâmetro de forma  $\gamma = 2$ . Os modelos que possuíam covariáveis tinham como respectivos coeficientes de regressão 0,5 e 1. As covariáveis utilizadas foram uma amostra aleatória de uma distribuição Bernoulli com probabilidade 0,5 e uma amostra aleatória de uma distribuição Normal Padrão, independentes entre si.

As Figuras 2 e 3 apresentam a função de verossimilhança perfilada para o modelo no qual  $\theta$  e  $\phi$  são conhecidos. Já as Figuras 4 e 5 mostram a função de verossimilhança perfilada quando os erros de classificação são desconhecidos.

Pelas Figuras 2, 3, 4 e 5 é possível perceber que os parâmetros de forma  $\gamma$  e

escala  $\lambda$  da distribuição do tempo de falha  $T$  e a especificidade do teste imperfeito de diagnóstico indicam inidentificabilidade prática do modelo. Para auxiliar na visualização da inidentificabilidade, além dos gráficos da função de verossimilhança perfilada para  $\theta$ ,  $\phi$ ,  $\gamma$ ,  $\lambda$ ,  $\beta$ , gráficos do logaritmo da função de verossimilhança para os parâmetros dois a dois encontram-se no Apêndice A.

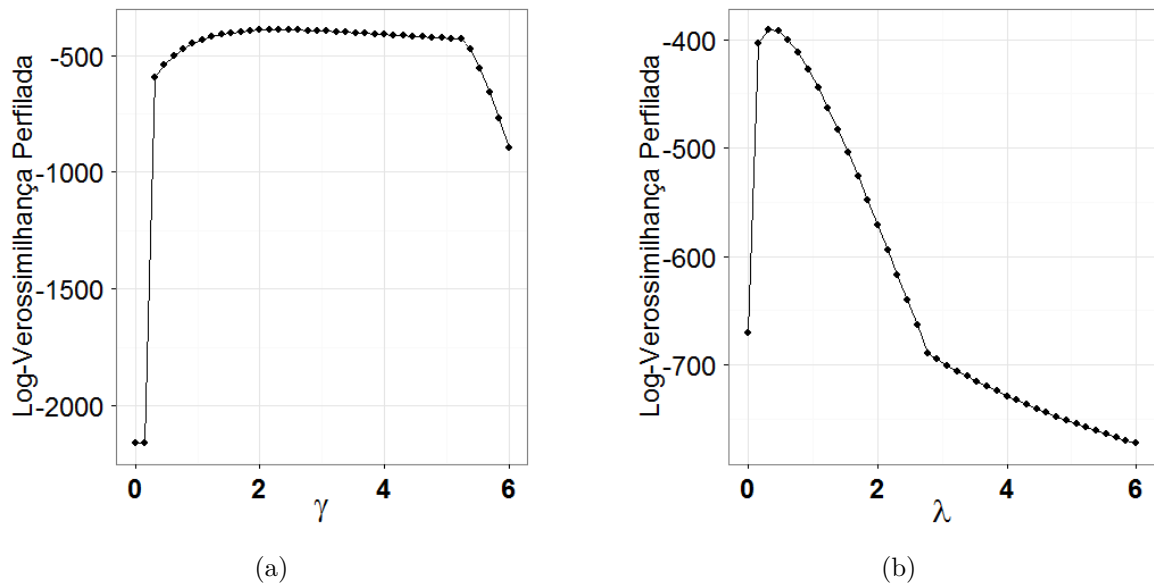


Figura 2 – Função de verossimilhança perfilada para o modelo com erros conhecidos sem covariáveis para os parâmetros (a) de forma  $\gamma$  e (b) de escala  $\lambda$  da distribuição do tempo de falha

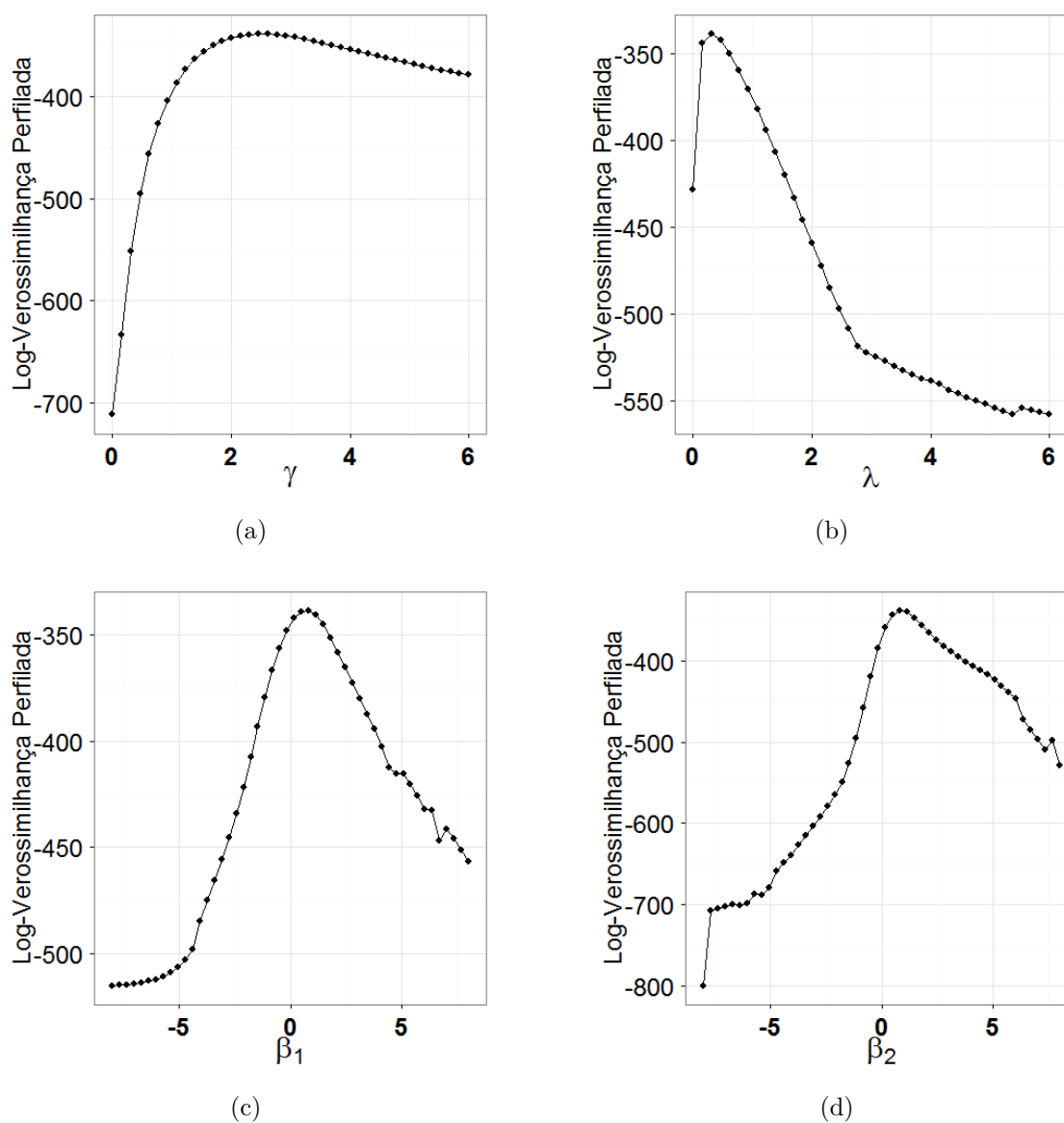


Figura 3 – Função de verossimilhança perfilada para o modelo com erros conhecidos e com covariáveis para os parâmetros (a) de forma  $\gamma$  e (b) de escala  $\lambda$  da distribuição do tempo de falha e (c,d) para os coeficientes de regressão das covariáveis

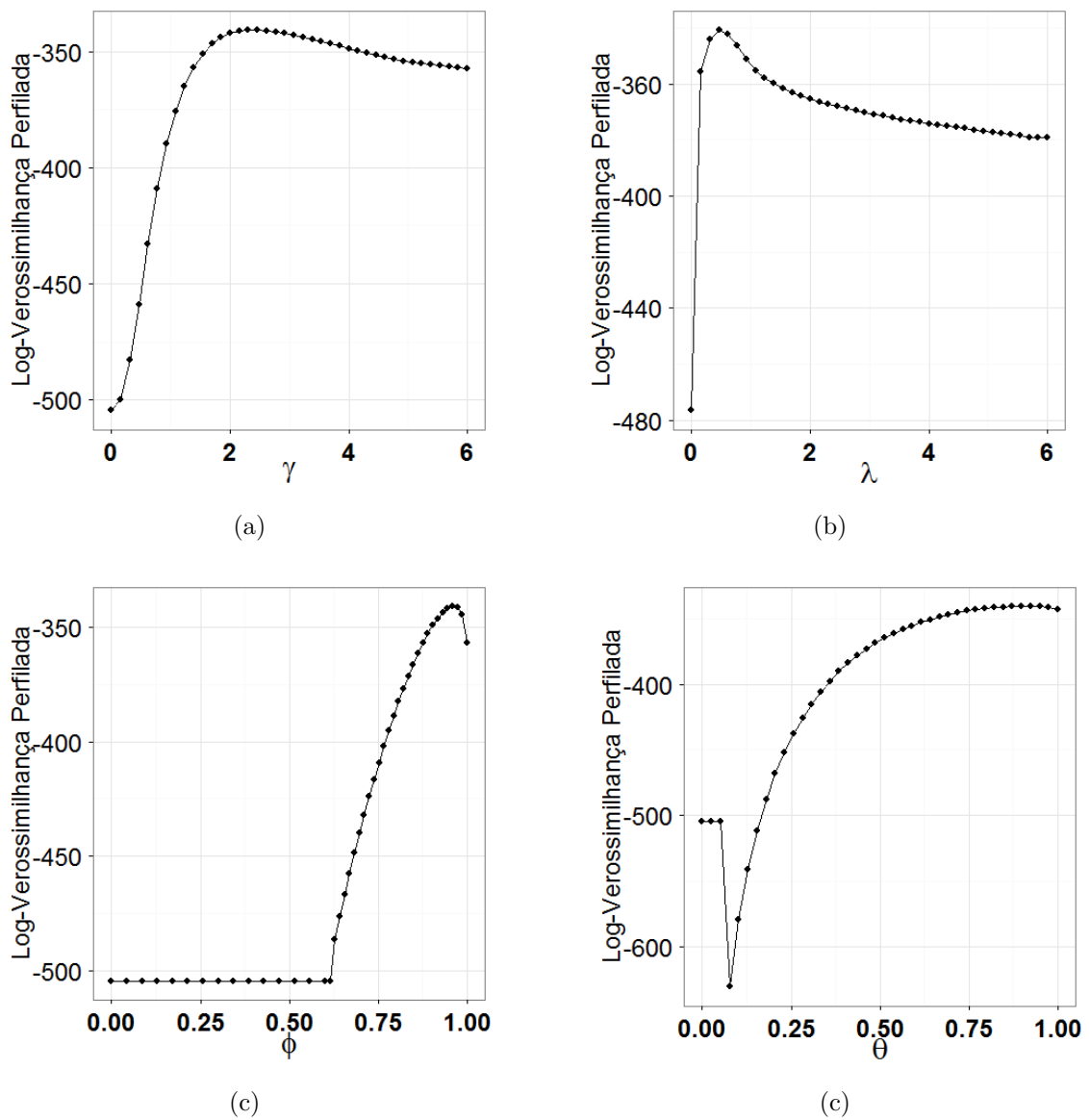


Figura 4 – Função de verossimilhança perfilada para o modelo com erros desconhecidos sem covariáveis para os parâmetros (a) de forma  $\gamma$  e (b) de escala  $\lambda$  da distribuição do tempo de falha, (c) para a especificidade  $\phi$  e (d) para a sensibilidade ( $\theta$ )

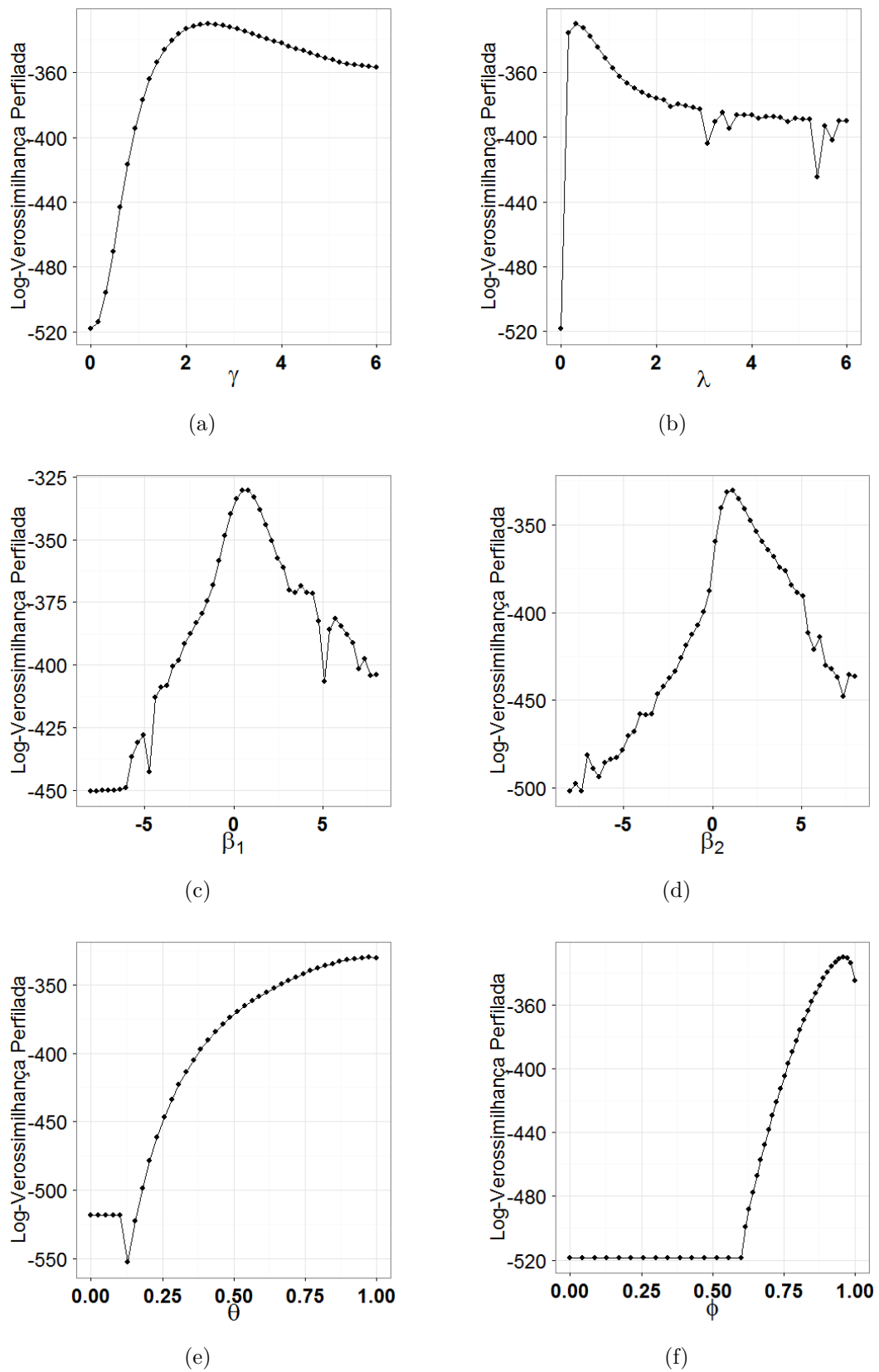


Figura 5 – Função de verossimilhança perfilada para o modelo com erros desconhecidos com covariáveis para os parâmetros (a) de forma  $\gamma$  e (b) de escala  $\lambda$  da distribuição do tempo de falha, (c,d) para os coeficientes de regressão das covariáveis, (e) para a especificidade  $\phi$  e (f) para a sensibilidade ( $\theta$ )



Para o problema da falta de identificabilidade, as soluções apresentadas na literatura (Seção 1.3) sugerem a abordagem Bayesiana e/ou utilização de restrições no modelo de forma a acrescentar mais informações. Nas seções a seguir discutem-se as duas soluções para o modelo trabalhado.

## 2.3 Inferência estatística com abordagem Bayesiana

Na abordagem Bayesiana, ao invés de supor que os parâmetros que desejamos estimar são desconhecidos e fixos, eles são considerados quantidades desconhecidas e aleatórias e, portanto, podemos expressar nossa incerteza sobre eles através de distribuições de probabilidade, chamadas de distribuições *a priori* (CARLIN; LOUIS, 2011). Os dados são então utilizados para atualizar a distribuição *a priori*. Dessa forma, a inferência é feita com base na chamada distribuição *a posteriori*.

Seja  $\boldsymbol{\vartheta}$  o vetor de parâmetros de interesse,  $f(\mathbf{y}; \boldsymbol{\vartheta})$  a função de densidade dos dados e  $\pi(\boldsymbol{\vartheta})$  a distribuição *a priori* de  $\boldsymbol{\vartheta}$ , temos que a distribuição *a posteriori* é dada por

$$\pi(\boldsymbol{\vartheta}|\mathbf{y}) = \frac{f(\mathbf{y}; \boldsymbol{\vartheta})\pi(\boldsymbol{\vartheta})}{\int f(\mathbf{y}; \boldsymbol{\vartheta})\pi(\boldsymbol{\vartheta})d\boldsymbol{\vartheta}}$$

Note que  $\int f(\mathbf{y}; \boldsymbol{\vartheta})\pi(\boldsymbol{\vartheta})d\boldsymbol{\vartheta}$  é a constante normalizadora de  $\pi(\boldsymbol{\vartheta}|\mathbf{y})$ . Em muitos modelos e aplicações a constante não possui forma analítica fechada e, assim, a distribuição *a posteriori*  $\pi(\boldsymbol{\vartheta}|\mathbf{y})$  não tem forma fechada. Nesses casos é necessária a utilização de simulação estocástica (IBRAHIM; CHEN; SINHA, 2001).

De acordo com Ibrahim, Chen e Sinha (2001), a abordagem Bayesiana possui diversas vantagens como: (a) permite a incorporação de informação *a priori* de uma forma natural, (b) possui vantagens em relação à abordagem frequentista no que se refere à disponibilidade e flexibilidade na construção de modelos e ferramentas de análises de dados e, no contexto de análise de sobrevivência, (c) apesar dos modelos serem normalmente difíceis de se ajustar, especialmente na presença de esquemas complexos de censura, utilizando técnicas de MCMC, ajustar tais modelos é bastante simples.

Para o modelo apresentado na Seção 2.1, suponha  $\theta$  e  $\phi$  desconhecidos e considere que  $\boldsymbol{\beta}, \gamma, \theta, \phi$  *a priori* são independentes, ou seja,  $\pi(\boldsymbol{\beta}, \gamma, \theta, \phi) = \pi(\boldsymbol{\beta})\pi(\gamma)\pi(\theta)\pi(\phi)$ . Considere ainda as seguintes distribuições *a priori*:  $\gamma \sim \text{Gama}(r, v)$ ,  $\theta \sim \text{Beta}(a_\theta, b_\theta)$ ,  $\phi \sim \text{Beta}(a_\phi, b_\phi)$  e  $\beta_j \sim \text{Normal}(\mu_j, \sigma_j^2)$   $j = 0, 1, \dots, p$ .

Seja  $\boldsymbol{\vartheta} = (\boldsymbol{\beta}, \gamma, \theta, \phi)$  o vetor de parâmetros e  $\mathbf{X}$  a matriz de covariáveis. Então a

distribuição *a posteriori* pode ser expressa como

$$\begin{aligned} \pi(\boldsymbol{\vartheta}|\mathbf{t}, \boldsymbol{\delta}, \mathbf{X}) \propto & \\ & \prod_{i=1}^n \left[ \phi^{l_i-1} (1-\phi) \exp(-\exp(\mathbf{X}'_i \boldsymbol{\beta}) t_{il_i}^\gamma) + \sum_{j=1}^{l_i} \phi^{j-1} (1-\theta)^{l_i-j} \left( \exp(-\exp(\mathbf{X}'_i \boldsymbol{\beta}) t_{i(j-1)}^\gamma) - \exp(-\exp(\mathbf{X}'_i \boldsymbol{\beta}) t_{ij}^\gamma) \right) \right]^{\delta_i} \\ & \times \left[ \phi^{l_i} \exp(-\exp(\mathbf{X}'_i \boldsymbol{\beta}) t_{il_i}^\gamma) + (1-\theta) \sum_{j=1}^{l_i} \phi^{j-1} (1-\theta)^{l_i-j} \left( \exp(-\exp(\mathbf{X}'_i \boldsymbol{\beta}) t_{i(j-1)}^\gamma) - \exp(-\exp(\mathbf{X}'_i \boldsymbol{\beta}) t_{ij}^\gamma) \right) \right]^{1-\delta_i} \\ & \times \exp \sum_{j=0}^p \left[ \frac{-(\beta_j - \mu_j)^2}{2\sigma_j^2} \right] \gamma^{r-1} \exp(-v\gamma) \theta^{a_\theta-1} (1-\theta)^{b_\theta-1} \phi^{a_\phi-1} (1-\phi)^{b_\phi-1} \end{aligned} \quad (2.2)$$

Caso o especialista forneça noções sobre a média e a variância dos parâmetros, como por exemplo da sensibilidade e especificidade do teste imperfeito, então os hiperparâmetros da distribuição *a priori* para estes são calculados recursivamente. Por exemplo, se o especialista fornecer a informação de que a sensibilidade do teste imperfeito possui média  $\mu$  e variância  $\sigma^2$ , então os hiperparâmetros da distribuição *a priori*  $Beta(a_\theta, b_\theta)$  podem ser calculados a partir das equações

$$\begin{aligned} a_\theta &= \frac{b_\theta \mu}{1-\mu} \\ b_\theta &= \frac{\mu(1-\mu)^2 - \sigma^2(1-\mu)}{\sigma^2} \end{aligned}$$

Como a distribuição conjunta *a posteriori* não é analiticamente tratável, as técnicas MCMC foram implementadas utilizando o sistema OpenBUGS 3.2.2 (LUNN et al., 2009) e o pacote rbugs (YAN; PRATES, 2013) da linguagem R (R Core Team, 2013). Como a função de verossimilhança apresentada na Seção 2.1 não está incluída nas distribuições presentes no software, sua implementação foi necessária utilizando a distribuição genérica do OpenBUGS (`dloglik`).

### 2.3.1 Critérios de seleção

A avaliação do modelo é fundamental se considerarmos que as análises podem ser enganosas quando o modelo não é adequado. Entre os métodos de avaliação dos modelos Bayesianos temos a ordenada da preditiva condicional ( $CPO_i$ ) (CHEN; SHAO; IBRAHIM, 2000; GELFAND; DEY; CHANG, 1992). A  $CPO_i$  em alguns modelos pode ser vista como a verossimilhança marginal preditiva *a posteriori* do  $i$ -ésimo valor observado dado o conjunto de dados sem a  $i$ -ésima observação. Assim, valores altos de  $CPO_i$  indicam um bom ajuste.

Seja  $\boldsymbol{\vartheta}_k$ ,  $k = 1, \dots, K$  uma amostra MCMC da distribuição conjunta *a posteriori*. Chen, Shao e Ibrahim (2000) mostram que a  $CPO_i$  pode ser calculada a partir desta

amostra através de

$$\widehat{CPO}_i = \left( \frac{1}{K} \sum_{k=1}^K \frac{1}{f(t_i|\boldsymbol{\vartheta}_k, \mathbf{x}_i)} \right)^{-1}.$$

Em nosso modelo, para o caso de um tempo falha ( $\delta_i = 1$ ),

$$f(t_i|\boldsymbol{\vartheta}_k, \mathbf{x}_i) = \phi^{l_i-1}(1-\phi)S(t_{il_i}|\mathbf{x}_i, \boldsymbol{\vartheta}_k) + \sum_{j=1}^{l_i} \phi^{j-1}(1-\theta)^{l_i-j} \left( S(t_{i(j-1)}|\mathbf{x}_i, \boldsymbol{\vartheta}_k) - S(t_{ij}|\mathbf{x}_i, \boldsymbol{\vartheta}_k) \right).$$

Já para um caso de censura ( $\delta_i = 0$ ),

$$f(t_i|\boldsymbol{\vartheta}_k, \mathbf{x}_i) = \phi^{l_i}S(t_{il_i}|\mathbf{x}_i, \boldsymbol{\vartheta}_k) + (1-\theta) \sum_{j=1}^{l_i} \phi^{j-1}(1-\theta)^{l_i-j} \left( S(t_{i(j-1)}|\mathbf{x}_i, \boldsymbol{\vartheta}_k) - S(t_{ij}|\mathbf{x}_i, \boldsymbol{\vartheta}_k) \right).$$

Uma estatística resumo para as  $CPO_i$  é  $B = \sum_{i=1}^n \log(\widehat{CPO}_i)/n$ . Quanto maior o valor de B, melhor o ajuste.

Outro critério de comparação de modelos para um conjunto de dados é o critério de informação do desvio (DIC) proposto por Spiegelhalter et al. (2002). Baseado na média *a posteriori* do desvio, DIC pode ser estimado das amostras obtidas pelas técnicas MCMC por  $\widehat{DIC} = 2\bar{D} - D(\bar{\boldsymbol{\beta}}, \bar{\gamma}, \bar{\theta}, \bar{\phi})$ , em que  $\bar{D}$  é a média da função desvio e  $D(\bar{\boldsymbol{\beta}}, \bar{\gamma}, \bar{\theta}, \bar{\phi})$  é a função desvio calculada na média *a posteriori* dos parâmetros. Valores pequenos do DIC indicam um modelo mais bem ajustado aos dados.

## 2.4 Restrições no modelo

Paggiaro e Torelli (2002) propõem a restrição na qual a probabilidade de se classificar em um dos dois estados investigados, E e U, é maior caso este seja o estado verdadeiro, ou seja, a probabilidade de se classificar como E é maior do que a probabilidade de se classificar como U caso o estado verdadeiro seja E. Gustafson e Greenland (2006) restringem a sensibilidade e especificidade do teste imperfeito com a desigualdade sensibilidade + especificidade  $> 1$ . Já Girón, Ginebra e Riba (2005) trabalham com a restrição na qual a proporção de mistura no modelo estudado deve ser igual ou superior a 0,5. Swartz et al. (2004) propõem quatro restrições para os erros de classificação no contexto de dados multinomiais. Ao adaptar as restrições destes diversos autores para o contexto deste trabalho, adotam-se duas restrições: (a)  $\phi, \theta > 0.5$  e (b)  $\theta > 1 - \phi$ . Observe que a primeira restrição contém a segunda. Ou seja, quando  $\phi, \theta > 0,5$ ,  $\theta > 1 - \phi$ .

Considere  $L(\mathbf{t}|\boldsymbol{\delta}, \boldsymbol{\vartheta})I_{\theta^*}$  a função de verossimilhança dos dados com a restrição sobre os parâmetros representada por  $I_{\theta^*}$ ,  $\pi(\boldsymbol{\theta})$  a distribuição *a priori* dos parâmetros e  $\pi(\boldsymbol{\vartheta}|\mathbf{t}, \boldsymbol{\delta})$  sua distribuição *a posteriori*. Dessa forma,

$$I_{\theta^*} = \begin{cases} 1 & , \text{ se } \theta \in \Theta_* \\ 0 & , \text{ se } \theta \notin \Theta_* \end{cases}$$

Note que ao introduzirmos uma restrição na função de verossimilhança ela pode ser incorporada na distribuição *a priori*, conforme segue abaixo.

$$\begin{aligned}\pi(\boldsymbol{\vartheta}|\mathbf{t}, \boldsymbol{\delta}) &\propto L(\mathbf{t}|\boldsymbol{\delta}, \boldsymbol{\vartheta})I_{\boldsymbol{\vartheta}^*}\pi(\boldsymbol{\vartheta}) \text{ e} \\ \pi(\boldsymbol{\vartheta}|\mathbf{t}, \boldsymbol{\delta}) &\propto L(\mathbf{t}|\boldsymbol{\delta}, \boldsymbol{\vartheta})\pi(\boldsymbol{\vartheta})I_{\boldsymbol{\vartheta}^*}\end{aligned}$$

Considerando a restrição  $\theta, \phi > 0.5$ , por exemplo e sem perda de generalidade, como as distribuições *a priori* são consideradas independentes, temos que

$$\begin{aligned}\pi(\boldsymbol{\vartheta}|\mathbf{t}, \boldsymbol{\delta}) &\propto L(\mathbf{t}|\boldsymbol{\delta}, \boldsymbol{\vartheta})I_{(\theta \geq 0.5)}I_{(\phi \geq 0.5)}\pi(\lambda)\pi(\gamma)\pi(\boldsymbol{\beta})\pi(\theta)\pi(\phi) \\ \pi(\boldsymbol{\vartheta}|\mathbf{t}, \boldsymbol{\delta}) &\propto L(\mathbf{t}|\boldsymbol{\delta}, \boldsymbol{\vartheta})\pi(\lambda)\pi(\gamma)\pi(\boldsymbol{\beta})\pi(\theta)I_{(\theta \geq 0.5)}\pi(\phi)I_{(\phi \geq 0.5)} \\ \pi(\boldsymbol{\vartheta}|\mathbf{t}, \boldsymbol{\delta}) &\propto L(\mathbf{t}|\boldsymbol{\delta}, \boldsymbol{\vartheta})\pi(\lambda)\pi(\gamma)\pi(\boldsymbol{\beta})\pi^*(\theta)\pi^*(\phi)\end{aligned}\tag{2.3}$$

em que  $\pi^*(\theta) = \pi(\theta)I_{(\theta > 0.5)}$  e  $\pi^*(\phi) = \pi(\phi)I_{(\phi > 0.5)}$ . Diante das restrições, as distribuições *a priori* para  $\theta$  e  $\phi$  são distribuições Beta Generalizadas (JOHNSON; KOTZ; BALAKRISHNAN, 1995).

É importante observar que ao impor a restrição *a priori*  $\theta > 1 - \phi$  e deseja-se que a média e a variância *a priori* sejam os valores fornecidos pelo especialista, novas restrições são impostas ao parâmetro  $\phi$ . Isso se dá pois ao considerar uma variável aleatória  $W \sim$  Beta Generalizada com parâmetros  $c, d, p$  e  $q$  com função densidade de probabilidade igual a  $f(w) = \frac{(w-c)^{p-1}(d-w)^{q-1}}{B(p, q)(d-c)^{p+q+1}}$ , para obter  $p$  e  $q$  garantindo uma média  $\mu$  e uma variância  $\sigma^2$ , tem-se que

$$\begin{aligned}p &= \frac{q(\mu - c)}{d - \mu} > 0 \text{ e} \\ q &= \frac{(\mu - c)(1 - \mu)^2 - \sigma^2(1 - \mu)}{\sigma^2(d - c)} > 0.\end{aligned}\tag{2.4}$$

No caso em que  $\theta|\phi \sim$  Beta Generalizada( $1 - \phi, 1, p, q$ ) e desejamos que sua média seja  $\mu$  e sua variância  $\sigma^2$ , temos que

$$\begin{aligned}p &= \frac{q(\mu - 1 + \phi)}{1 - \mu} > 0 \text{ e} \\ q &= \frac{(\mu - 1 + \phi)(1 - \mu)^2 - \sigma^2(1 - \mu)}{\sigma^2\phi} > 0.\end{aligned}$$

Portanto, temos ainda que  $\phi > \frac{v}{1 - \mu} + (1 - \mu)$ . Assim, para a restrição  $\theta > 1 - \phi$ , as distribuições *a priori* para  $\theta|\phi$  e  $\phi$  no caso em que a média *a priori* é  $\mu$  e a variância  $v$  são: (a)  $\theta|\phi \sim$  Beta Generalizada( $1 - \phi, 1, p, q$ ) e (b)  $\phi \sim$  Beta Generalizada  $\left(\frac{v}{1 - \mu} + 1 - \mu, 1, r, s\right)$  com  $p, q, r$  e  $s$  definidos pelas Equações (2.4).

Assim como a função de verossimilhança, a distribuição Beta Generalizada não está incluída nas distribuições implementadas no OpenBUGS. Dessa forma, ao considerar distribuições *a priori* Beta Generalizadas, a função `dloglik` do OpenBUGS foi novamente utilizada.

### 3 Subconjuntos de validação na análise de dados com censura intervalar e erros de classificação

Considere um subconjunto de indivíduos da amostra para os quais aplicou-se o teste padrão ouro em todos os tempos, ou seja, em todas as visitas. Esse subconjunto é chamado de subconjunto de validação. Para os indivíduos que não estão no subconjunto de validação, não há informação sobre o teste padrão ouro em nenhum momento do tempo.

O subconjunto de validação pode ser selecionado antes do início do estudo ou após seu término. No primeiro caso, em cada momento do tempo aplica-se tanto o teste imperfeito quanto o padrão ouro. Considera-se falha apenas quando o teste padrão ouro a detecta. No segundo caso, aplica-se o teste retrospectivamente e, portanto, no momento em que o teste imperfeito detecta uma falha não é possível verificar se é um falso positivo. Caso seja, nenhuma informação sobre o paciente após o falso positivo é obtida. A seleção retrospectiva do subconjunto de validação pode ocorrer devido a diversos fatores tais como o teste padrão ouro envolver uma máquina cara, um aplicador experiente ou uma questão logística.

Magaret (2008) incorporou subconjuntos de validação nos modelos de riscos proporcionais para lidar com sensibilidade e especificidade desconhecidas. Em um dos cinco métodos propostos pela autora considerando aplicação retrospectiva do teste padrão ouro, trabalha-se com a distribuição conjunta da falha observada pelo teste padrão ouro e da falha observada pelo teste imperfeito.

Apesar de ser possível selecionar o subconjunto de validação antes do início do estudo, neste trabalho vamos considerar que o subconjunto de validação é selecionado após o término e a aplicação do teste padrão ouro é feita retrospectivamente.

Sejam  $\theta$  e  $\phi$  a sensibilidade e especificidade do teste imperfeito de diagnóstico respectivamente,  $\delta_i^o$  a função indicadora de falha para o  $i$ -ésimo indivíduo do teste imperfeito e o modelo trabalhado na Seção 2.1. A incorporação do subconjunto de validação é discutida na Seção 3.1. Para os indivíduos que não fazem parte do subconjunto de validação sua contribuição para a verossimilhança é a apresentada na Seção 2.1.

## 3.1 Modelo Proposto

### 3.1.1 Subconjunto de validação selecionado após o término do estudo

No caso em que a seleção do subconjunto de validação é feita após o término do estudo, acompanha-se o indivíduo até o teste imperfeito detectar a falha ou ocorrer uma censura. Porém, no momento da detecção da falha não é possível verificar se esta foi corretamente detectada ou se é um falso positivo. Assim, após a detecção da falha não se tem mais informação sobre o indivíduo.

#### Contribuição de uma falha (verdadeira) na função de verossimilhança

Para um indivíduo  $i$  que falhou verdadeiramente em  $f_i$ , mas teve como último momento de avaliação  $l_i$ , com  $f_i \leq l_i$ , tem-se que até o momento anterior à falha ( $f_i - 1$ ) o teste imperfeito diagnostica corretamente o indivíduo. Após a falha verdadeira e até  $l_i - 1$ , o teste resulta em falsos negativos. Em  $l_i$  o teste pode diagnosticar corretamente ou não, já que em  $l_i$  pode-se ter uma censura observada ou uma falha observada. Assim, a contribuição do indivíduo para a função de verossimilhança pode ser escrita como

$$\begin{aligned} & \left[ S(t_{i(f_i-1)}) - S(t_{if_i}) \right] \phi^{f_i-1} (1-\theta)^{l_i-f_i} \theta^{\delta_i^o} (1-\theta)^{1-\delta_i^o} \\ & = \left[ S(t_{i(f_i-1)}) - S(t_{if_i}) \right] \phi^{f_i-1} (1-\theta)^{l_i-f_i+1-\delta_i^o} \theta^{\delta_i^o}. \end{aligned}$$

#### Contribuição de uma censura (verdadeira) na função de verossimilhança

De forma análoga, para um indivíduo  $i$  que foi verdadeiramente censurado na  $l_i$ -ésima avaliação, isto é, a falha ocorre após  $l_i$ , sabe-se que até a avaliação anterior à  $l_i$ -ésima ( $l_i - 1$ ) o teste imperfeito não detectou a falha; caso contrário, não teríamos a  $l_i$ -ésima avaliação. Nesta, o teste imperfeito pode ter resultado em um falso positivo ou o teste pode ter acertado e não ter detectado a falha e o indivíduo foi censurado por alguma outra razão. Assim, note que a contribuição de um indivíduo no subconjunto de validação que não apresenta a falha até em  $l_i$  é dada por

$$S(t_{il_i}) \phi^{l_i-1} \phi^{1-\delta_i^o} (1-\phi)^{\delta_i^o} = S(t_{il_i}) \phi^{l_i-\delta_i^o} (1-\phi)^{\delta_i^o}.$$

#### Construção da função de verossimilhança

Seja  $V$  o subconjunto de validação e  $\bar{V}$  o conjunto dos indivíduos que não pertencem ao subconjunto de validação,  $\delta_i$  o indicador de falha para o  $i$ -ésimo indivíduo submetido ao teste padrão ouro e  $\delta_i^o$  o indicador de falha para o  $i$ -ésimo indivíduo sub-

metido ao teste imperfeito. Podemos escrever a função de verossimilhança como

$$\begin{aligned}
 L = & \prod_{i \in \mathcal{V}} \left[ \left( S(t_{i(f_i-1)}) - S(t_{if_i}) \right) \phi^{f_i-1} (1 - \theta)^{l_i - f_i + 1 - \delta_i^\circ} \theta^{\delta_i^\circ} \right]^{\delta_i} \\
 & \times \left[ S(t_{il_i}) \phi^{l_i - \delta_i^\circ} (1 - \phi)^{\delta_i^\circ} \right]^{1 - \delta_i} \\
 & \times \prod_{i \in \bar{\mathcal{V}}} \left[ \phi^{l_i-1} (1 - \phi) S(t_{il_i}) + \sum_{j=1}^{l_i} \phi^{j-1} (1 - \theta)^{l_i-j} \left( S(t_{i(j-1)}) - S(t_{ij}) \right) \right]^{\delta_i^\circ} \\
 & \times \left[ \phi^{l_i} S(t_{il_i}) + (1 - \theta) \sum_{j=1}^{l_i} \phi^{j-1} (1 - \theta)^{l_i-j} \left( S(t_{i(j-1)}) - S(t_{ij}) \right) \right]^{1 - \delta_i^\circ}. \quad (3.1)
 \end{aligned}$$

## 3.2 Avaliação da identificabilidade do modelo proposto

De forma análoga à Seção 2.2, foram feitos gráficos de verossimilhança perfilada para os parâmetros  $\theta, \phi, \gamma, \lambda, \beta_1$  e  $\beta_2$  utilizando a função *nmkb* do pacote “dfoptim”. Considerou-se como tamanho amostral 250, sensibilidade e especificidade verdadeiras igual a 0,95, distribuição do tempo de falha Weibull com parâmetro de escala 4/9 e parâmetro de forma 2. Os modelos que possuíam covariáveis tinham como respectivos coeficientes de regressão 0,5 e 1. As covariáveis utilizadas foram uma amostra aleatória de uma distribuição Bernoulli com probabilidade 0,5 e uma amostra aleatória de uma distribuição Normal Padrão.

A Figura 6 apresenta a função de verossimilhança perfilada quando apenas 10% dos indivíduos fazem parte do subconjunto de validação. Já nas Figuras 7 e 8, considerou-se 30% e 50% dos indivíduos no subconjunto de validação, respectivamente.

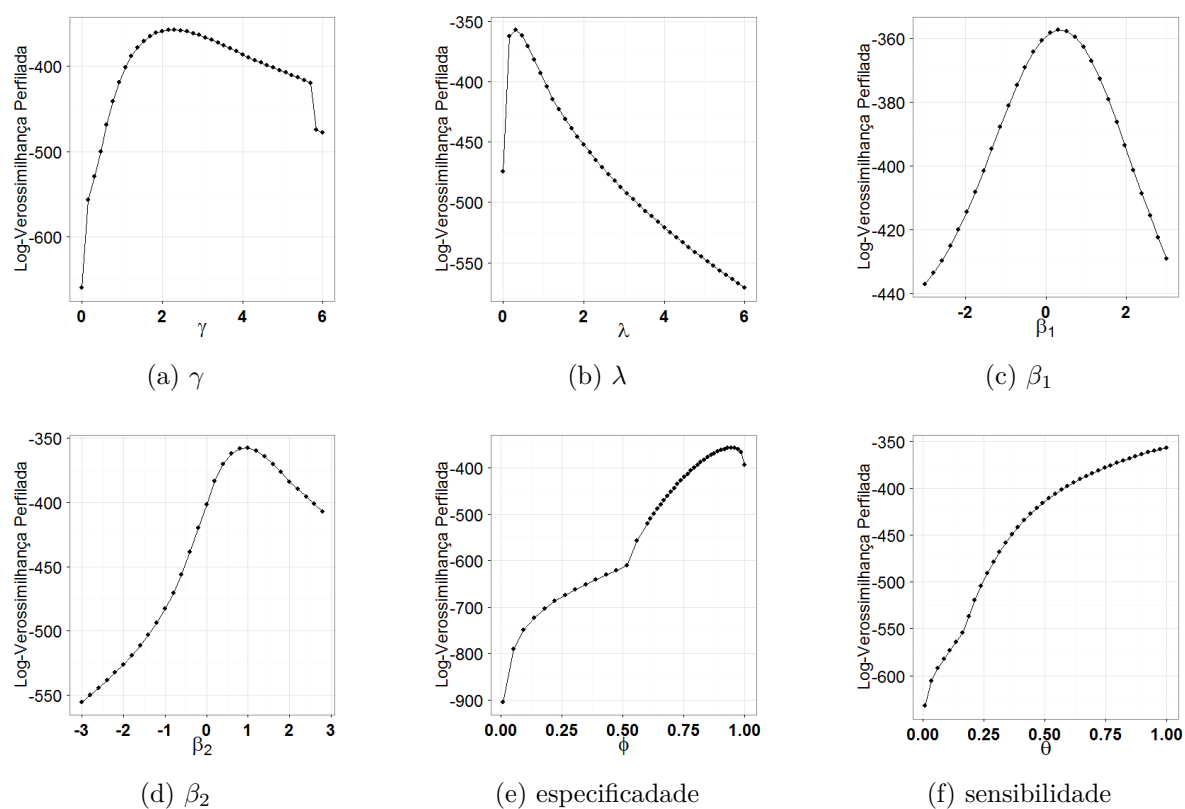


Figura 6 – Verossimilhança perfilada para o modelo com 10% de indivíduos no subconjunto de validação.



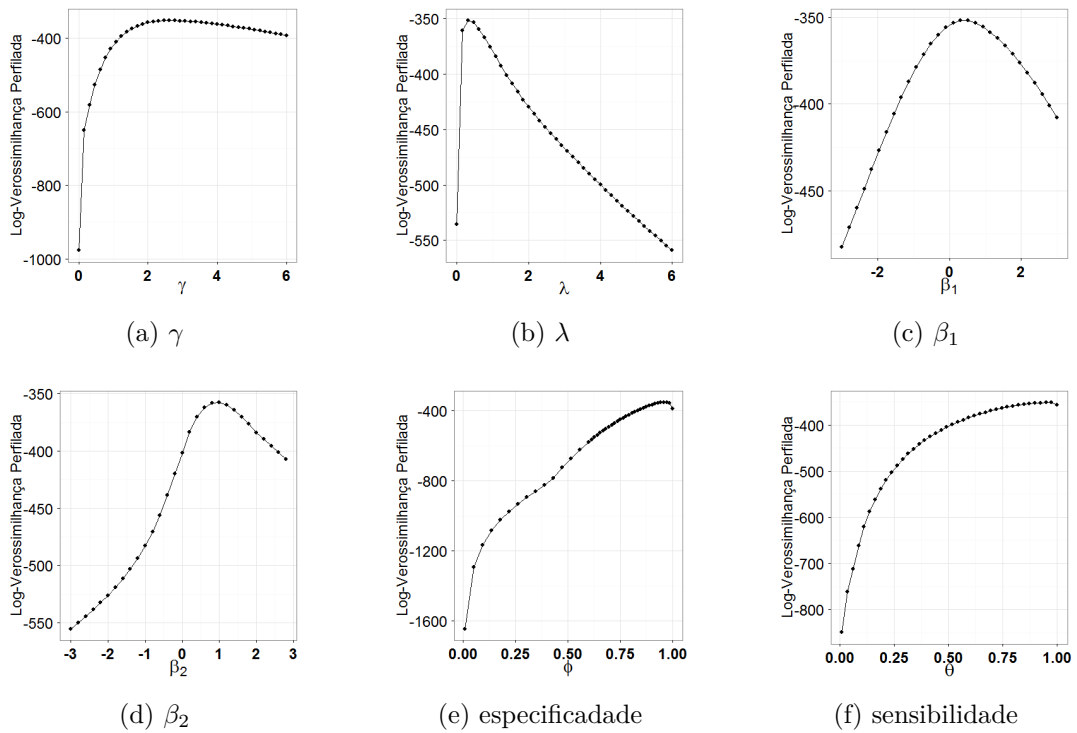


Figura 7 – Verossimilhança perfilada para o modelo com 30% de indivíduos no subconjunto de validação.

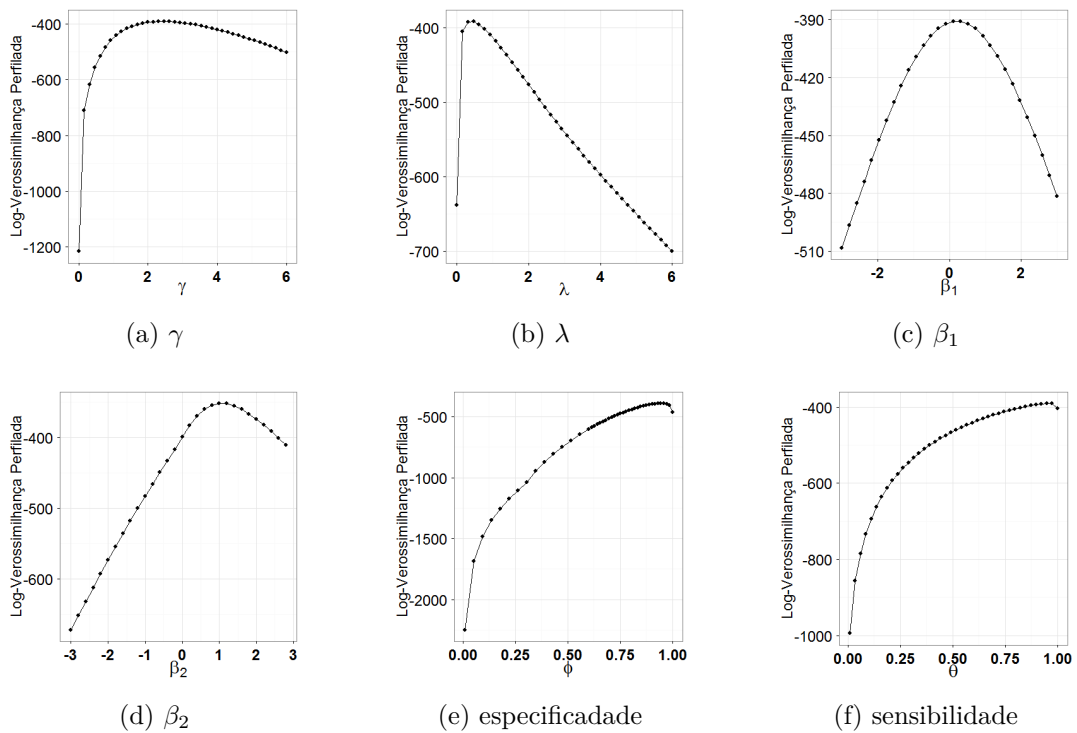


Figura 8 – Verossimilhança perfilada para o modelo com 50% de indivíduos no subconjunto de validação.

Pelas Figuras 6, 7 e 8 é possível perceber que os parâmetros que nas Figuras da Seção 2.2 indicavam a falta de identificabilidade ( $\gamma$ ,  $\lambda$  e  $\phi$ ) apresentam uma expressiva melhoria. O parâmetro de forma  $\gamma$  ainda parece exibir um decaimento mais lento, porém ainda é estruturalmente identificável.

### 3.3 Inferência estatística com abordagem Bayesiana

De forma análoga à Seção 2.3, utiliza-se uma abordagem Bayesiana para o modelo apresentado na Seção 3.1. Suponha  $\theta$  e  $\phi$  desconhecidos e considere que  $\boldsymbol{\beta}, \gamma, \theta$  e  $\phi$  *a priori* são independentes, ou seja,  $\pi(\boldsymbol{\beta}, \gamma, \theta, \phi) = \pi(\boldsymbol{\beta})\pi(\gamma)\pi(\theta)\pi(\phi)$ . Considere ainda as seguintes distribuições *a priori*:  $\gamma \sim \text{Gama}(r, v), \theta \sim \text{Beta}(a_\theta, b_\theta), \phi \sim \text{Beta}(a_\phi, b_\phi)$  e  $\beta_j \sim \text{Normal}(\mu_j, \sigma_j^2)$   $j = 0, 1, \dots, p$ .

Sejam  $\boldsymbol{\vartheta} = (\boldsymbol{\beta}, \gamma, \theta, \phi)$  o vetor de parâmetros e  $\mathbf{X}$  as covariáveis. Então, a distribuição *a posteriori* de  $\boldsymbol{\vartheta}$  pode ser expressa como

$$\begin{aligned} \pi(\boldsymbol{\vartheta}|\mathbf{t}, \boldsymbol{\delta}) &\propto \\ &\times \prod_{i \in V} \left[ \left( S(t_{i(f_{i-1})}) - S(t_{i f_i}) \right) \phi^{f_i-1} (1-\theta)^{l_i-f_i+1-\delta_i^o} \theta^{\delta_i^o} \right]^{\delta_i} \\ &\times \left[ S(t_{i l_i}) \phi^{l_i-\delta_i^o} (1-\phi)^{\delta_i^o} \right]^{1-\delta_i} \\ &\prod_{i \in \bar{V}} \left[ \phi^{l_i-1} (1-\phi) S(t_{i l_i}) + \sum_{j=1}^{l_i} \phi^{j-1} (1-\theta)^{l_i-j} \left( S(t_{i(j-1)}) - S(t_{i j}) \right) \right]^{\delta_i^o} \\ &\times \left[ \phi^{l_i} S(t_{i l_i}) + (1-\theta) \sum_{j=1}^{l_i} \phi^{j-1} (1-\theta)^{l_i-j} \left( S(t_{i(j-1)}) - S(t_{i j}) \right) \right]^{1-\delta_i^o} \\ &\times \exp \sum_{j=0}^p \left[ \frac{-(\beta_j - \mu_j)^2}{2\sigma_j^2} \right] \gamma^{r-1} \exp(-v\gamma) \theta^{a_\theta-1} (1-\theta)^{b_\theta-1} \phi^{a_\phi-1} (1-\phi)^{b_\phi-1}. \end{aligned} \quad (3.2)$$

Como a distribuição conjunta *a posteriori* não é analiticamente tratável, as técnicas MCMC foram implementadas utilizando o sistema OpenBUGS 3.2.2 (LUNN et al., 2009) e o pacote rbugs (YAN; PRATES, 2013) do software estatístico R(R Core Team, 2013).

#### 3.3.1 Critérios de seleção

Conforme feito na Seção ??, os critérios de seleção de modelo  $DIC$  e  $CPO_i$  são calculados. Para o critério de seleção  $CPO_i$  e para o modelo proposto, considere  $\delta_o$  e  $\delta$  a função indicadora de falha para o teste imperfeito e para o teste padrão ouro respectivamente. Para indivíduos que não pertencem ao subconjunto de validação e  $\delta_i^o = 1$ ,

$$f(t_i|\boldsymbol{\vartheta}_k, \mathbf{x}_i) = \phi^{l_i-1} (1-\phi) S(t_{i l_i}|\mathbf{x}_i, \boldsymbol{\vartheta}_k) + \sum_{j=1}^{l_i} \phi^{j-1} (1-\theta)^{l_i-j} \left( S(t_{i(j-1)}|\mathbf{x}_i, \boldsymbol{\vartheta}_k) - S(t_{i j}|\mathbf{x}_i, \boldsymbol{\vartheta}_k) \right).$$

Já para indivíduos que não pertencem ao subconjunto de validação mas  $\delta_i^o = 0$ ,

$$f(t_i|\boldsymbol{\vartheta}_k, \mathbf{x}_i) = \phi^{l_i} S(t_{il_i}|\mathbf{x}_i, \boldsymbol{\vartheta}_k) + (1 - \theta) \sum_{j=1}^{l_i} \phi^{j-1} (1 - \theta)^{l_i-j} \left( S(t_{i(j-1)}|\mathbf{x}_i, \boldsymbol{\vartheta}_k) - S(t_{ij}|\mathbf{x}_i, \boldsymbol{\vartheta}_k) \right).$$

Para os indivíduos que estão no subconjunto de validação e apresentam falha ( $\delta_i = 1$ ),

$$f(t_i|\boldsymbol{\vartheta}_k, \mathbf{x}_i) = \left( S(t_{i(f_i-1)}|\mathbf{x}_i, \boldsymbol{\vartheta}_k) - S(t_{if_i}|\mathbf{x}_i, \boldsymbol{\vartheta}_k) \right) \phi^{f_i-1} (1 - \theta)^{l_i-f_i+1-\delta_i^o} \theta^{\delta_i^o}.$$

Para os indivíduos que estão no subconjunto de validação e apresentam censura ( $\delta_i = 0$ ),

$$f(t_i|\boldsymbol{\vartheta}_k, \mathbf{x}_i) = S(t_{il_i}|\mathbf{x}_i, \boldsymbol{\vartheta}_k) \phi^{l_i-\delta_i^o} (1 - \phi)^{\delta_i^o}.$$

## 4 Estudos de simulação

Os modelos propostos nos Capítulos 2 e 3 serão avaliados através de estudos de simulação.

### 4.1 Construção do conjunto de dados simulado

Na geração dos tempos de avaliação, usa-se o fato de que, se  $T \sim Weibull(\lambda, \gamma)$  e  $C \sim Weibull(\kappa, \gamma)$  é possível mostrar que  $P(T < C) = \frac{\lambda}{\lambda + \kappa}$ , em que  $T$  é o tempo de falha e  $C$  o tempo de censura. Dessa forma, pode-se ter um controle maior sobre o percentual de censura. Para  $\lambda$ ,  $\gamma$  e proporção de censura igual a 10%, por exemplo, os passos para a construção do conjunto de dados são:

**Passo 1** Gera-se  $T \sim Weibull(\lambda, \gamma)$  e  $C \sim Weibull(\kappa, \gamma)$ . Cria-se então um vetor de tempos observados  $t = \min(T, C)$ .

**Passo 2** 2.1 Para construir os tempos de avaliação para os indivíduos com  $T = t$ , seleciona-se aleatoriamente quantas avaliações serão feitas antes e depois da falha, de forma a garantir que o número total máximo de avaliações seja 6. Essa seleção é feita a partir de uma distribuição Uniforme discreta. Por exemplo, seleciona-se que serão feitas três avaliações antes do tempo de falha e duas depois.

2.2 Gera-se aleatoriamente da distribuição Uniforme contínua tais tempos, garantindo que o tempo de falha está contido em algum intervalo entre avaliações. Por exemplo, para o caso em que temos três avaliações antes da falha e duas depois, gera-se aleatoriamente três tempos de avaliação de uma distribuição Uniforme com limite inferior 0 e limite superior o tempo de falha observado. As avaliações após a falha são obtidas somando ao tempo de falha observado valores aleatório gerados de uma distribuição Uniforme (0,1).

**Passo 3** A geração aleatória dos tempos de avaliação para indivíduos censurados é similar a geração para indivíduos que apresentam a falha. Para construir os tempos de avaliação para os indivíduos censurados, seleciona-se aleatoriamente quantas avaliações serão feitas antes, em que novamente os tempos de avaliação serão gerados pela distribuição Uniforme. Porém, considera-se a última avaliação o tempo de censura  $C$ .

Em cada avaliação, “aplica-se” o exame de diagnóstico através de uma variável aleatória Bernoulli com probabilidade que leva em conta a sensibilidade e especificidade

do teste. Por exemplo, suponha que o tempo de falha do  $i$ -ésimo indivíduo é 0,9 e sejam o tempo de avaliação 1,9, a sensibilidade 0,95 e a especificidade 0,9. No tempo 1,9 sabemos que o  $i$ -ésimo indivíduo já falhou; portanto, a probabilidade do teste acertar é equivalente à sua sensibilidade (0,95). Assim, a aplicação do teste equivale a gerar uma variável Bernoulli com probabilidade 0,95. Se obtivermos o valor 1, então o teste detectou a falha; caso contrário o teste apresentou um falso negativo. É importante ressaltar que o número de avaliações dos indivíduos pode variar.

## 4.2 Cenários Simulados

A fim de avaliar o modelo, as estimativas pontuais dos parâmetros dos modelos propostos foram obtidas através da média *a posteriori* e comparadas em alguns cenários de simulação propostos. Cada cenário teve 500 réplicas de forma a incorporar nos resultados a variabilidade amostral. Os cenários de simulação são:

**Tamanho amostral** As simulações são feitas considerando dois tamanhos amostrais: 50 e 250.

**Modelos estudados** Os modelos comparados são:

1. modelo convencional, que supõe  $\theta = \phi = 1$ , utilizando somente os dados do teste imperfeito;
2. modelos supondo  $\theta$  e  $\phi$  desconhecidos e sem subconjunto de validação.
3. modelo convencional usando somente os dados do subconjunto de validação (30% do tamanho amostral quando este é 250 e 50% quando o tamanho amostral é 50);
4. modelo considerando subconjunto de validação com 10% e 30% da amostra no subconjunto de validação para o caso em que o tamanho amostral é 250 e 30% e 50% da amostra no subconjunto de validação para o caso no qual o tamanho amostral é 50.

**Valores reais de  $\theta$  e  $\phi$**  Consideram-se dois valores para a sensibilidade e especificidade: 0,95 e 0,75. Assim, têm-se

1.  $\theta = \phi = 0,95$ ;
2.  $\theta = 0,95$  e  $\phi = 0,75$ ;
3.  $\theta = 0,75$  e  $\phi = 0,95$ ;
4.  $\theta = \phi = 0,75$ ;

**Distribuições *a priori*** Em relação às distribuições *a priori* para a sensibilidade e para a especificidade, três cenários são utilizados:

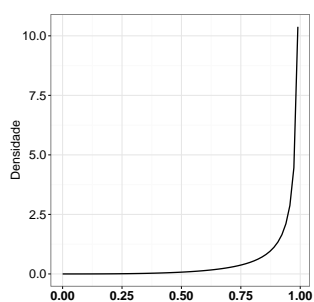
1. Beta(1,1) (distribuição *a priori* não informativa);
2. Beta com parâmetros de forma a garantir que a média *a priori* seja igual ao valor simulado e desvio padrão *a priori* igual a 0,1 (vamos chamar este caso de Beta Centrada);
3. Beta com parâmetros de forma a garantir que a média *a priori* seja igual ao valor simulado subtraindo 0,1 e desvio padrão *a priori* igual a 0,1 (vamos chamar este caso de Beta Deslocada).

Além disso, cada distribuição *a priori* para o modelo sem subconjunto de validação também pode ser separada em três situações:

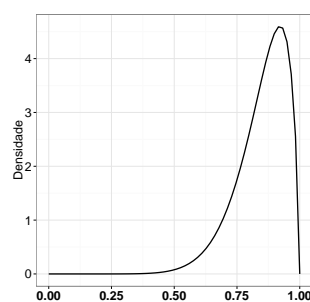
- i.  $\theta$  e  $\phi$  independentes *a priori* sem restrições;
- ii.  $\theta$  e  $\phi$  independentes *a priori* com a restrição de serem superiores a 0,5;
- iii.  $\theta$  e  $\phi$  com restrição *a priori* de que  $\theta > 1 - \phi$ .

As distribuições *a priori* para os parâmetros  $\theta$  e  $\phi$  utilizadas no estudo de simulação são apresentadas abaixo. Na Figura 9 têm-se os gráficos da distribuições *a priori* quando não há restrição (o espaço paramétrico tanto de  $\theta$  quanto de  $\phi$  é o intervalo  $(0, 1)$ ). Já na Figura 10, a restrição na qual  $\theta, \phi > 0, 5$  é utilizada. Para  $\gamma$  e  $\beta$  as distribuições *a priori* utilizadas são  $\gamma \sim \text{Gama}(2, 1)$  com média e variância iguais a 2,  $\beta_j \sim N(0, 10)$ , para  $j = 1, 2$  e  $\beta_0 \sim N(0, 1)$ , na qual  $\beta_0 = \log(\lambda)$ . Estas distribuições são mostradas na Figura 11. Note que  $\beta_0 \sim N(0, 1)$  implica em alta probabilidade *a priori* entre -3 e 3 para  $\beta_0$ , o que equivale a uma grande probabilidade *a priori* para  $\lambda$  entre 0,05 e 20.

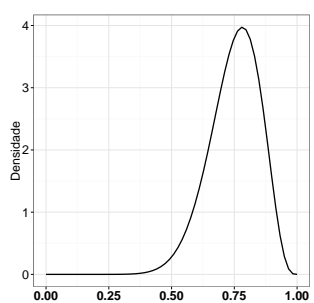
Nos cenários mantém-se constante o percentual de censura (10%). Além disso, as covariáveis utilizadas são  $X_1 \sim \text{Bin}(n, 0, 5)$  e  $X_2 \sim N(0, 1)$ , com coeficientes de regressão  $\beta = (0, 5, 1)$ . A distribuição do tempo de falha é uma Weibull( $\lambda = 4/9, \gamma = 2$ ) e supomos riscos proporcionais.



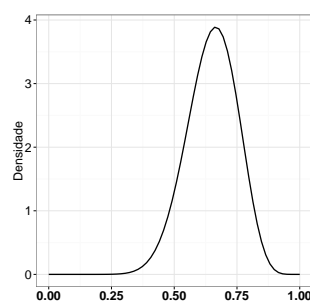
(a) Beta Centrada para  $\phi$  e  $\theta$  iguais a 0,95



(b) Beta Deslocada para  $\phi$  e  $\theta$  iguais a 0,95



(c) Beta Centrada para  $\phi$  e  $\theta$  iguais a 0,75



(d) Beta Deslocada para  $\phi$  e  $\theta$  iguais a 0,75

Figura 9 – Distribuições *a priori* para a sensibilidade e a especificidade para os casos sem restrição. Em todos os casos a variância é 0,01.

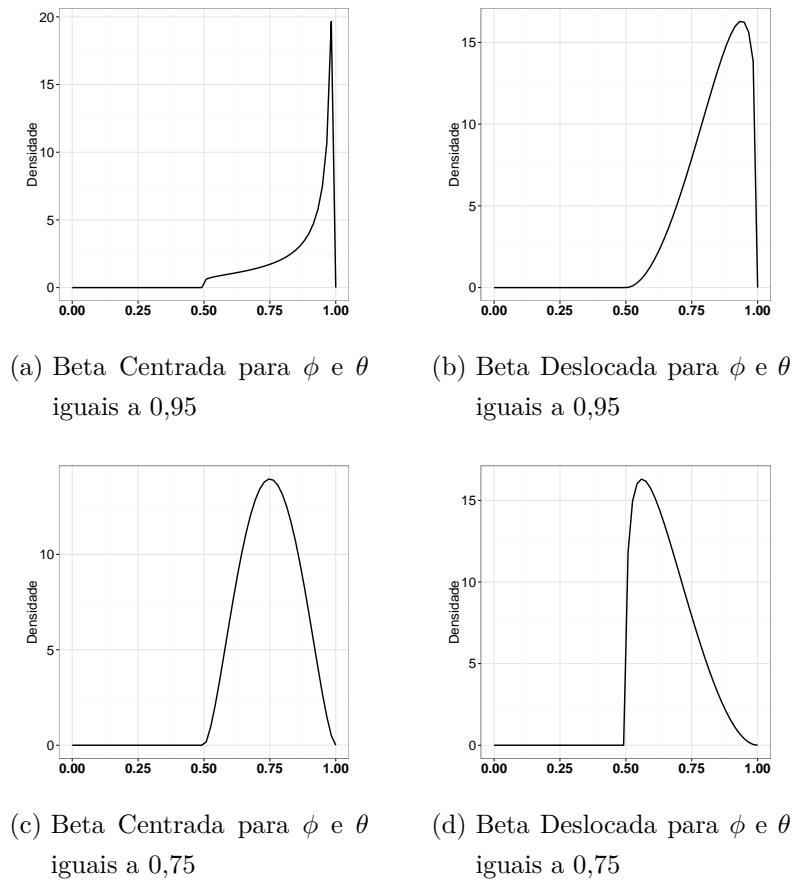


Figura 10 – Distribuições *a priori* para a sensibilidade e a especificidade para Beta entre 0,5 e 1. Em todos os casos a variância é 0,01.

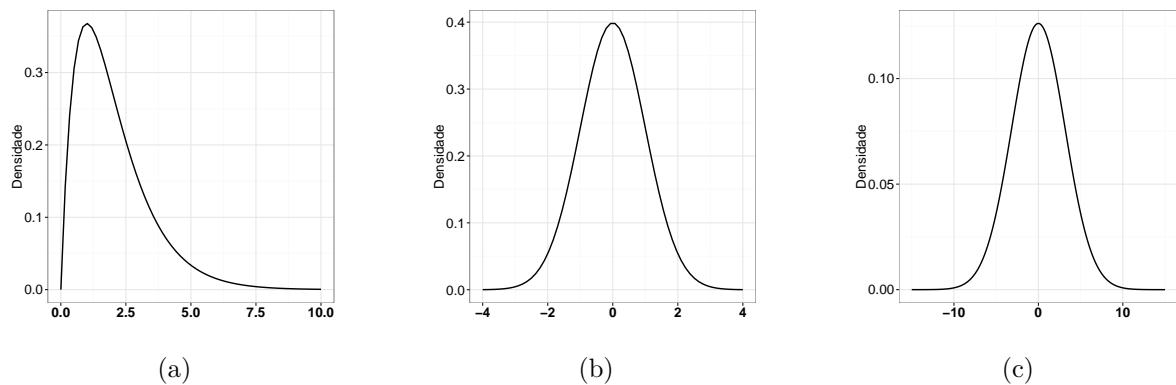


Figura 11 – Distribuições *a priori* para os parâmetros da distribuição do tempo de falha (a)  $\gamma$  e (b)  $\lambda$  e, (c) para os coeficientes  $\beta_1, \beta_2$ .

### 4.3 Resultados

Para monitorar a convergência das cadeias, recorreu-se aos métodos recomendados por Cowles e Carlin (1996). Um exemplo da verificação pode ser encontrado no Apêndice



B. Em cada tamanho amostral, fez-se um pequeno estudo identificando-se quando a cadeia parecia ter convergido para diversos valores iniciais. Os valores de *burn-in* e espaçamento são, respectivamente, 7500 e 50, resultando em uma amostra da distribuição *a posteriori* de tamanho 500. Em um computador com 15,4 GiB de memória e processador Intel® Core™ i5-3330 CPU @ 3.00GHz x 4 , considerando  $n = 250$  e  $\theta$  e  $\phi$  fixados, para gerar uma amostra aleatória e rodar os 17 modelos, o tempo de processamento foi por volta de uma hora e 30 minutos. Para o caso em que  $n = 50$  o tempo de simulação foi de 30 minutos para realizar o mesmo procedimento.

De forma a facilitar a visualização e interpretação dos resultados, gráficos e tabelas foram separados de acordo com os dois tamanhos amostrais. Nas seções seguintes apresentamos os resultados para cada tamanho amostral. Gráficos e tabelas adicionais podem ser encontrados no Apêndice C.

### 4.3.1 Tamanho amostral 250

A Figura 12 apresenta os resumos das médias *a posteriori* para cada parâmetro em cada cenário. Já a Figura 13 mostra os valores para DIC calculados para cada modelo em cada cenário nas 500 simulações. A Tabela 1 apresenta os percentuais de cobertura do intervalo de mais alta densidade a 95% de credibilidade. O Apêndice C contém gráficos e tabelas adicionais. Para simplificar gráficos e tabelas, os modelos avaliados foram identificados de 1 a 17, conforme segue abaixo:

1 a 3 Modelo proposto para subconjunto de validação considerando 10% da amostra no subconjunto de validação:

- 1 Distribuições *a priori* para  $\theta$  e  $\phi$  não informativas;
- 2 Distribuições *a priori* para  $\theta$  e  $\phi$  centradas nos valores simulados;
- 3 Distribuições *a priori* para  $\theta$  e  $\phi$  deslocadas.

4 a 6 Modelo proposto para subconjunto de validação considerando 30% da amostra no subconjunto de validação:

- 4 Distribuições *a priori* para  $\theta$  e  $\phi$  não informativas;
- 5 Distribuições *a priori* para  $\theta$  e  $\phi$  centradas nos valores simulados;
- 6 Distribuições *a priori* para  $\theta$  e  $\phi$  deslocadas.

7 a 9 Modelo proposto sem subconjunto de validação e sem restrições:

- 7 Distribuições *a priori* para  $\theta$  e  $\phi$  não informativas;
- 8 Distribuições *a priori* para  $\theta$  e  $\phi$  centradas nos valores simulados;

- 
- 9 Distribuições *a priori* para  $\theta$  e  $\phi$  deslocadas.
- 10 a 12 Modelo proposto sem subconjunto de validação e com restrição  $\theta, \phi \in (0, 5; 1)$ :
- 10 Distribuições *a priori* para  $\theta$  e  $\phi$  não informativas;
  - 11 Distribuições *a priori* para  $\theta$  e  $\phi$  centradas nos valores simulados;
  - 12 Distribuições *a priori* para  $\theta$  e  $\phi$  deslocadas.
- 13 a 15 Modelo proposto sem subconjunto de validação e com restrição  $\theta > 1 - \phi$ :
- 13 Distribuições *a priori* para  $\theta$  e  $\phi$  não informativas;
  - 14 Distribuições *a priori* para  $\theta$  e  $\phi$  centradas nos valores simulados;
  - 15 Distribuições *a priori* para  $\theta$  e  $\phi$  deslocadas.
- 16 Modelo convencional considerando os dados do teste imperfeito sem subconjunto de validação.
- 17 Modelo convencional considerando apenas os 30% das observações pertencentes ao subconjunto de validação.

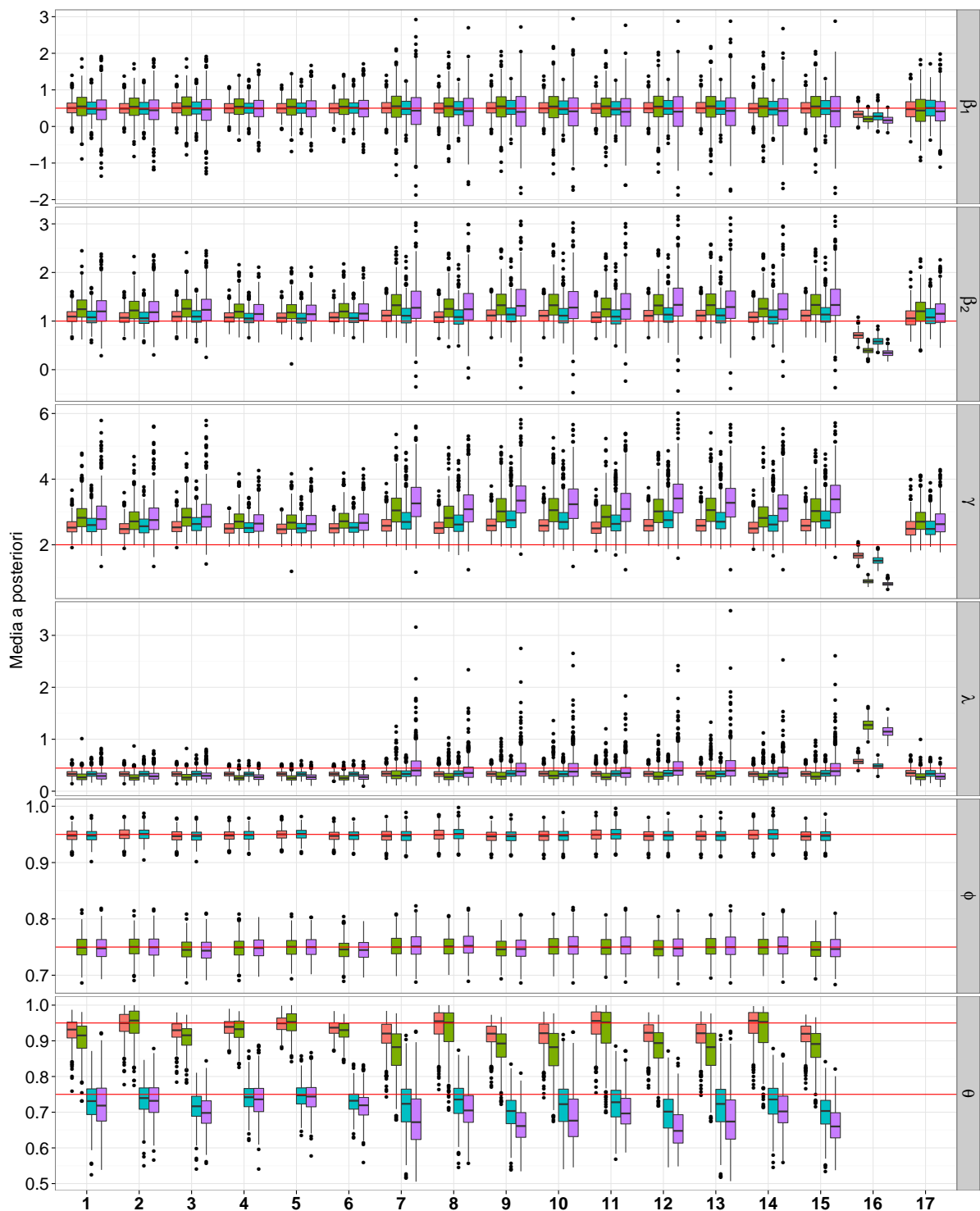


Figura 12 – Resumos das médias *a posteriori* para os 17 modelos em cada um dos quatro cenários para  $n = 250$ : (1)  $\theta = \phi = 0,95$  (vermelho), (2)  $\theta = 0,95$  e  $\phi = 0,75$  (verde), (3)  $\theta = 0,75$  e  $\phi = 0,95$  (azul), (4)  $\theta = \phi = 0,75$  (roxo). As linhas vermelhas são os valores simulados para cada parâmetro.

Tabela 1 – Percentual de cobertura do intervalo HPD de 95% para tamanho amostral 250

$\theta - \phi$	Modelo	$\beta_1$	$\beta_2$	$\gamma$	$\lambda$	$\phi$	$\theta$
0,95 - 0,95	1	91,20	91,20	27,60	54,00	92,80	90,20
0,95 - 0,95	2	91,20	91,80	35,00	51,40	90,80	85,00
0,95 - 0,95	3	92,20	90,80	27,00	55,00	94,60	91,80
0,95 - 0,95	4	92,60	91,00	23,80	47,40	93,80	93,60
0,95 - 0,95	5	93,00	90,40	26,20	46,80	92,60	91,20
0,95 - 0,95	6	93,20	91,40	22,20	46,80	93,20	93,00
0,95 - 0,95	7	91,20	92,40	32,60	59,80	93,60	90,00
0,95 - 0,95	8	90,60	91,60	40,20	57,00	92,40	83,80
0,95 - 0,95	9	92,00	90,40	29,00	60,20	92,80	91,20
0,95 - 0,95	10	92,80	90,80	31,60	60,80	93,80	90,40
0,95 - 0,95	11	90,40	91,80	38,20	57,60	91,20	81,80
0,95 - 0,95	12	91,60	91,20	31,60	60,80	92,60	91,40
0,95 - 0,95	13	91,40	90,20	30,40	61,40	94,00	90,20
0,95 - 0,95	14	91,60	92,00	42,60	58,20	92,80	81,60
0,95 - 0,95	15	91,60	91,00	28,80	60,00	93,20	90,80
0,95 - 0,95	16	78,60	7,40	15,60	44,60		
0,95 - 0,95	17	94,40	93,60	56,80	72,40		
0,95 - 0,75	1	95,40	90,40	49,40	47,40	95,60	90,60
0,95 - 0,75	2	96,20	89,20	52,40	39,80	95,60	84,60
0,95 - 0,75	3	95,40	88,20	47,20	43,40	95,60	92,00
0,95 - 0,75	4	94,60	84,80	32,40	27,60	94,80	94,60
0,95 - 0,75	5	92,80	85,60	34,80	22,40	94,80	83,80
0,95 - 0,75	6	95,60	86,00	30,00	26,00	94,20	95,80
0,95 - 0,75	7	96,00	92,80	61,20	72,80	96,40	80,80
0,95 - 0,75	8	94,80	90,00	65,40	56,20	96,60	90,00
0,95 - 0,75	9	95,80	91,20	59,60	63,60	96,80	84,20
0,95 - 0,75	10	96,60	91,20	61,60	72,60	96,40	81,60
0,95 - 0,75	11	94,40	89,40	64,00	56,00	95,40	86,80
0,95 - 0,75	12	96,00	91,20	60,60	65,20	96,20	85,60
0,95 - 0,75	13	96,00	92,80	62,00	70,80	96,20	81,00
0,95 - 0,75	14	95,40	93,20	68,00	55,80	96,60	90,00
0,95 - 0,75	15	96,40	91,60	59,40	63,20	96,40	83,80
0,95 - 0,75	16	36,20	0,00	0,00	0,00		
0,95 - 0,75	17	94,40	91,80	55,20	50,00		
0,75 - 0,95	1	94,20	93,40	42,40	64,00	92,80	90,00
0,75 - 0,95	2	93,60	94,80	46,00	62,40	91,00	93,80

Tabela 1 – Percentual de cobertura do intervalo HPD de 95% para tamanho amostral 250

$\theta - \phi$	Modelo	$\beta_1$	$\beta_2$	$\gamma$	$\lambda$	$\phi$	$\theta$
0,75 - 0,95	3	94,40	94,20	39,00	64,40	93,20	88,20
0,75 - 0,95	4	94,60	93,60	29,60	51,20	93,60	93,00
0,75 - 0,95	5	94,20	92,20	30,00	50,60	93,60	95,80
0,75 - 0,95	6	94,60	92,80	27,60	51,40	93,80	92,60
0,75 - 0,95	7	95,60	95,60	52,00	71,20	94,00	87,40
0,75 - 0,95	8	94,80	95,60	57,40	70,80	92,20	91,20
0,75 - 0,95	9	95,60	95,20	48,60	73,20	93,60	84,80
0,75 - 0,95	10	95,00	95,80	52,80	69,80	94,00	86,40
0,75 - 0,95	11	95,40	95,00	56,80	72,00	92,40	89,80
0,75 - 0,95	12	95,40	94,60	49,80	75,40	94,40	81,80
0,75 - 0,95	13	95,40	95,00	53,40	69,40	94,40	87,20
0,75 - 0,95	14	96,20	96,60	57,00	71,80	93,60	92,00
0,75 - 0,95	15	95,80	95,20	49,60	74,40	94,00	83,60
0,75 - 0,95	16	65,80	0,40	2,00	87,60		
0,75 - 0,95	17	95,00	90,40	58,40	71,40		
0,75 - 0,75	1	95,60	94,80	73,60	66,20	95,00	90,80
0,75 - 0,75	2	95,40	94,60	74,60	65,80	95,00	95,00
0,75 - 0,75	3	95,40	93,20	69,60	68,60	93,20	89,00
0,75 - 0,75	4	94,40	90,60	50,60	37,40	93,60	94,20
0,75 - 0,75	5	93,80	90,20	53,20	37,00	93,80	95,60
0,75 - 0,75	6	94,00	89,80	50,20	38,60	92,60	94,00
0,75 - 0,75	7	97,80	97,20	87,60	91,80	94,80	84,00
0,75 - 0,75	8	96,80	96,60	88,00	88,60	95,00	94,60
0,75 - 0,75	9	96,60	96,00	83,80	94,40	95,40	76,60
0,75 - 0,75	10	97,80	97,40	87,20	91,40	95,60	81,00
0,75 - 0,75	11	97,40	96,80	86,40	89,40	96,00	90,40
0,75 - 0,75	12	98,00	96,60	84,40	95,20	95,20	64,80
0,75 - 0,75	13	98,00	97,40	87,60	93,20	95,20	84,40
0,75 - 0,75	14	97,40	97,00	88,20	89,40	95,80	94,00
0,75 - 0,75	15	97,40	96,60	82,40	94,40	95,00	77,60
0,75 - 0,75	16	29,40	0,00	0,00	0,00		
0,75 - 0,75	17	92,80	92,20	59,60	53,80		

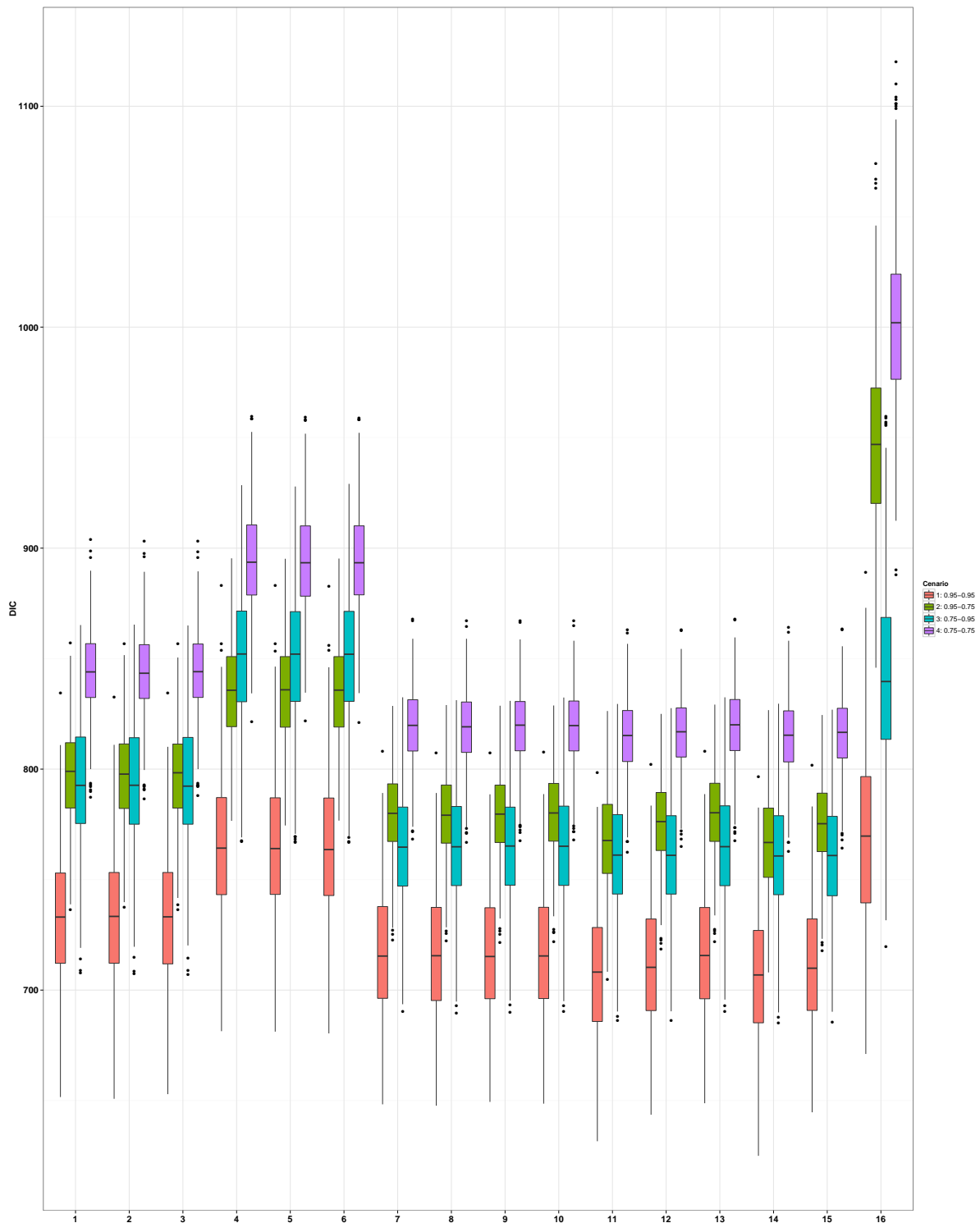


Figura 13 – Resumos dos DICs para os 17 modelos em cada um dos quatro cenários para  $n = 250$ : (1)  $\theta = \phi = 0,95$  (vermelho), (2)  $\theta = 0,95$  e  $\phi = 0,75$  (verde), (3)  $\theta = 0,75$  e  $\phi = 0,95$  (azul), (4)  $\theta = \phi = 0,75$  (roxo).

Para as 500 réplicas de tamanho amostral 250, pela Figura 12 é possível perceber que as médias *a posteriori* para  $\beta_1$  dos modelos propostos nos capítulos anteriores e o modelo convencional somente com dados do subconjunto de validação conseguem recuperar

o valor simulado 0,5. As estimativas do modelo convencional com os dados contaminados, apesar de conseguir recuperar, parece apresentar uma ligeira subestimação, principalmente quando a especificidade possui um valor menor. Para os parâmetros  $\gamma$  e  $\beta_2$ , as estimativas dos modelos propostos neste trabalho e do modelo convencional considerando somente o subconjunto de validação tendem a sobrestimar os valores dos parâmetros, enquanto o modelo convencional sem o subconjunto de validação o subestima. Pela figura 30, pode-se notar que o vício relativo para  $\beta_2$  é maior do que para  $\beta_1$ . As estimativas obtidas dos modelos para a especificidade conseguem recuperar os valores simulados. Porém, a sensibilidade tende a ser subestimada em todos os cenários. De acordo com a Tabela 1, o percentual de cobertura do intervalo de mais alta densidade (HPD) de 95% para  $\theta$  e  $\beta_2$  são relativamente baixos porém com valores acima de 90% para os modelos propostos (1-15). Para  $\beta_2$  nos cenários nos quais a sensibilidade e/ou a especificidade são menores, a cobertura para o modelo convencional é baixa. Para  $\lambda$ , apesar de os valores estimados ficarem relativamente próximos do valor simulado, os intervalos de mais alta densidade tem um percentual de cobertura baixo. Estes apresentam valores maiores quando a sensibilidade e especificidade são menores, provavelmente devido ao aumento na amplitude do intervalo. Para todos os parâmetros, no cenário com valores menores de sensibilidade e especificidade, as médias *a posteriori* e as amplitudes dos HPDs apresentaram maior variabilidade.

Analisando a Figura 12, para todos os parâmetros, suas respectivas estimativas não diferem em relação às distribuições *a priori* com restrições e sem restrições nos modelos propostos na seção 2.1 (modelos 7 a 15). Além disso, as estimativas para os parâmetros  $\beta_1, \beta_2$  e  $\phi$  nas diferentes distribuições *a priori* para  $\theta$  e  $\phi$  em relação a informação (não informativa, centrada e deslocada) possuem pouca diferença entre si. Já para  $\gamma, \lambda$  e  $\theta$ , a distribuição *a priori* centrada possui uma variabilidade relativamente menor e com valores menos distantes do valor verdadeiro.

Comparando os modelos com subconjunto de validação com o modelo sem subconjunto de validação e sem restrição e com o modelo convencional com apenas os dados do subconjunto de validação, nota-se que a variabilidade das estimativas diminui e a precisão é um pouco maior com a inclusão do subconjunto de validação. Para os parâmetros  $\beta_1$  e  $\phi$  a diferença é menor, enquanto para  $\theta$  e  $\gamma$  a diferença com a inclusão de 10% de subconjunto de validação é notada mais facilmente. Para  $\lambda$ , a variabilidade diminui com a inclusão do subconjunto de validação. Porém, como existe a tendência à subestimação deste, os modelos sem subconjunto apresentam estimativas mais próximas do valor verdadeiro, especialmente para valores menores de  $\theta$  e  $\phi$ .

É importante ressaltar que as análises do critério de seleção DIC devem ser feitas considerando separadamente os cenários e blocos de análise. Os blocos correspondem a modelos comparáveis. No contexto simulado, os DICs devem, então, ser comparados

entre os seguintes blocos: (a) modelos 1 a 3, (b) modelos 4 a 6 e (c) modelos 7 a 16. Além disso, estes devem ser analisados para cada cenário separadamente. Isso se dá pois as amostras utilizadas nos cálculos dos DICs vão apresentar diferenças que impactam diretamente o critério de seleção. A Tabela 2 apresenta a frequência com que cada modelo foi escolhido comparado somente em seus respectivos blocos de análise. Os valores do critério de seleção DIC para o modelo convencional considerando dados do subconjunto de validação não foram incluídos na análise pois possuem uma diferença em relação ao tamanho amostral, já que ele foi construído com apenas 75 indivíduos. É possível perceber pela Tabela 2 e pela Figura 13 que os modelos com distribuições *a priori* informativas para  $\theta$  e  $\phi$  são escolhidos com uma frequência maior. Porém, a Figura 13 mostra que há pouca diferença nos valores do DIC para diferentes distribuições *a priori* referentes à informação da sensibilidade e da especificidade e para os modelos com e sem restrições nestes parâmetros.

Tabela 2 – Frequência de escolha do modelo pelo DIC por blocos de comparação para tamanho amostral 250

Cenário	Modelos									
	1	2	3	4	5	6	11	12	14	15
0,95-0,95	144	123	233	162	107	231	73	65	211	151
0,95-0,75	59	224	217	118	146	236	83	19	307	91
0,75-0,95	84	227	189	117	208	175	20	77	155	248
0,75-0,75	54	312	134	69	255	176	215	57	208	20

### 4.3.2 Tamanho amostral 50

A Figura 14 apresenta os resumos das médias *a posteriori* para cada parâmetro em cada cenário. A Figura 34 mostra as amplitudes dos intervalos HPD de 95%. Já a Figura 15 mostra os valores para DIC calculados para cada modelo em cada cenário nas 500 réplicas. A Tabela 3 apresenta os percentuais de cobertura do intervalo HPD de 95%. O ApêndiceC contém gráficos e tabelas adicionais. Os modelos avaliados foram identificados de 1 a 17, da mesma forma que para o tamanho amostral 250.



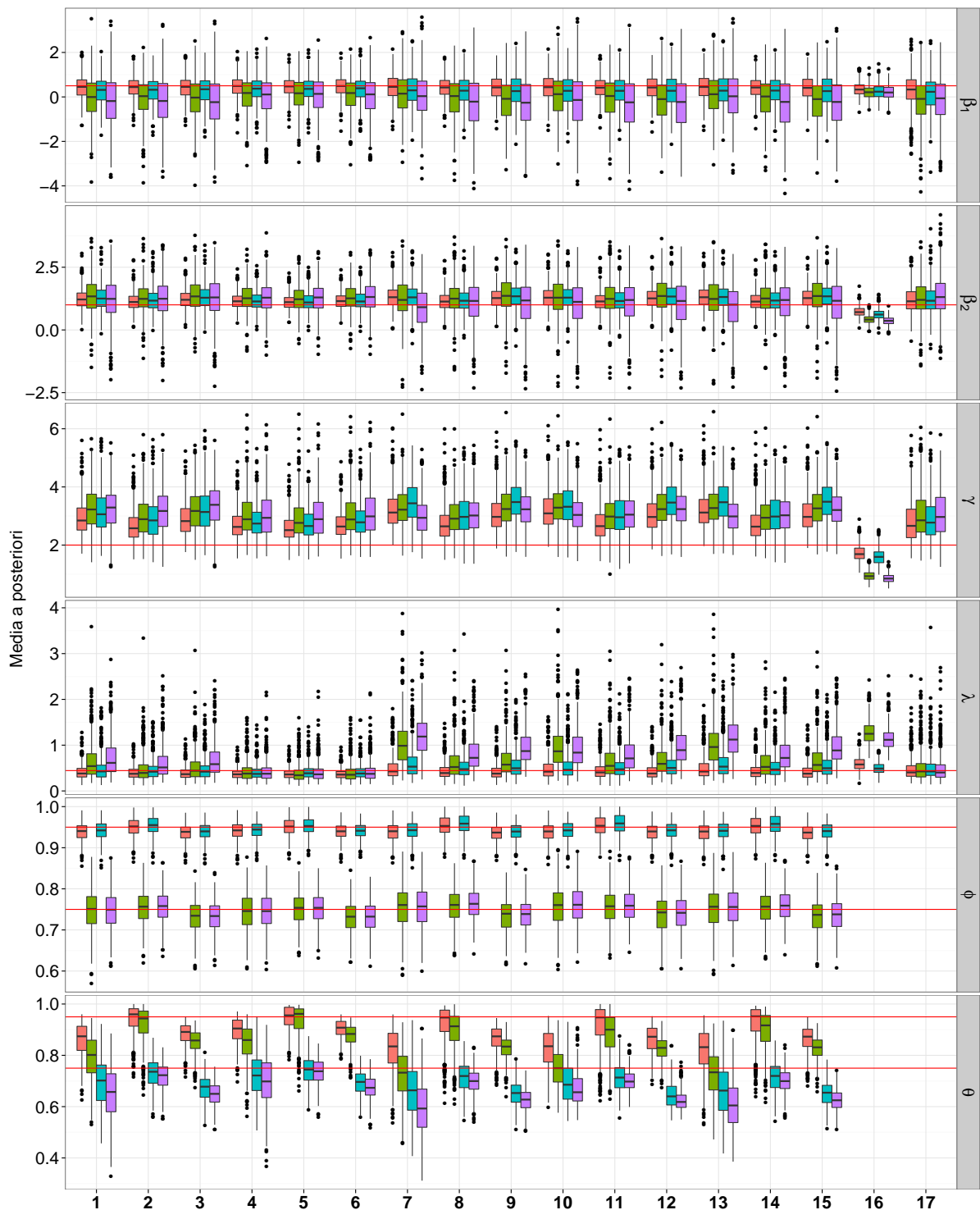


Figura 14 – Resumos das médias a posteriori para os 17 modelos em cada um dos quatro cenários para  $n = 50$ : (1)  $\theta = \phi = 0,95$  (vermelho), (2)  $\theta = 0,95$  e  $\phi = 0,75$  (verde), (3)  $\theta = 0,75$  e  $\phi = 0,95$  (azul), (4)  $\theta = \phi = 0,75$  (roxo). As linhas vermelhas são os valores simulados para cada parâmetro.

Tabela 3 – Percentual de cobertura do intervalo HPD de 95% para tamanho amostral 50

$\theta - \phi$	Modelo	$\beta_1$	$\beta_2$	$\gamma$	$\lambda$	$\phi$	$\theta$
0,95 - 0,95	1	96,00	95,20	81,20	91,80	96,40	89,80
0,95 - 0,95	2	94,40	94,80	83,60	88,60	87,80	92,20
0,95 - 0,95	3	96,40	95,60	78,80	90,20	96,40	93,00
0,95 - 0,95	4	95,20	95,80	75,60	85,20	94,80	94,40
0,95 - 0,95	5	95,40	95,20	79,20	83,80	90,60	85,60
0,95 - 0,95	6	95,20	96,20	76,80	83,40	95,00	95,60
0,95 - 0,95	7	97,60	95,60	81,00	94,40	97,00	81,60
0,95 - 0,95	8	94,40	94,80	86,80	92,00	87,40	94,80
0,95 - 0,95	9	97,00	96,20	81,20	93,00	97,20	90,00
0,95 - 0,95	10	97,20	95,60	81,60	95,80	96,80	80,40
0,95 - 0,95	11	94,20	94,80	85,60	89,20	86,00	90,60
0,95 - 0,95	12	96,60	96,60	82,40	93,20	97,20	89,00
0,95 - 0,95	13	96,80	96,00	82,00	95,00	96,20	81,80
0,95 - 0,95	14	97,00	95,80	89,00	91,80	88,40	94,80
0,95 - 0,95	15	96,60	96,80	82,00	92,40	96,40	89,80
0,95 - 0,95	16	92,80	67,60	64,20	86,60		
0,95 - 0,95	17	93,20	95,20	89,80	96,20		
0,95 - 0,75	1	96,40	98,40	94,40	98,00	95,60	80,80
0,95 - 0,75	2	95,20	95,60	92,20	92,40	95,80	97,20
0,95 - 0,75	3	96,60	98,20	94,40	96,40	97,00	92,20
0,95 - 0,75	4	93,60	95,20	90,60	90,60	93,80	89,00
0,95 - 0,75	5	92,00	94,20	90,00	85,60	94,60	97,00
0,95 - 0,75	6	93,40	94,80	89,00	87,40	95,80	93,00
0,95 - 0,75	7	98,40	98,80	97,60	99,80	96,20	67,60
0,95 - 0,75	8	95,80	97,20	96,60	98,00	96,80	99,20
0,95 - 0,75	9	97,20	98,60	96,20	99,40	97,20	91,00
0,95 - 0,75	10	97,40	98,00	97,20	100,00	96,00	61,00
0,95 - 0,75	11	95,80	96,80	96,20	97,60	96,40	96,40
0,95 - 0,75	12	96,80	98,40	96,60	99,20	96,40	88,00
0,95 - 0,75	13	98,80	98,20	97,60	99,80	95,60	67,60
0,95 - 0,75	14	96,80	97,80	97,40	98,20	97,80	99,80
0,95 - 0,75	15	96,60	98,40	96,80	99,20	97,00	91,20
0,95 - 0,75	16	83,60	10,40	0,00	0,60		
0,95 - 0,75	17	93,20	96,80	96,00	96,60		
0,75 - 0,95	1	95,20	96,20	82,20	92,20	95,00	90,40
0,75 - 0,95	2	94,40	94,80	86,20	93,40	86,60	97,60

Tabela 3 – Percentual de cobertura do intervalo HPD de 95% para tamanho amostral 50

$\theta - \phi$	Modelo	$\beta_1$	$\beta_2$	$\gamma$	$\lambda$	$\phi$	$\theta$
0,75 - 0,95	3	94,80	96,40	79,00	93,60	96,20	88,20
0,75 - 0,95	4	92,60	94,20	77,80	87,60	93,40	91,00
0,75 - 0,95	5	92,40	94,00	83,00	89,60	87,00	98,20
0,75 - 0,95	6	92,60	93,60	75,80	90,60	94,40	92,60
0,75 - 0,95	7	96,00	97,20	85,20	97,20	96,40	87,20
0,75 - 0,95	8	95,80	96,00	91,20	96,00	85,40	98,20
0,75 - 0,95	9	96,60	97,00	82,20	96,80	97,60	85,00
0,75 - 0,95	10	96,60	98,00	85,40	94,80	95,80	88,80
0,75 - 0,95	11	95,20	96,40	90,20	95,60	85,60	95,60
0,75 - 0,95	12	96,00	97,20	83,60	97,80	96,40	71,60
0,75 - 0,95	13	97,00	97,40	86,00	97,00	96,20	87,00
0,75 - 0,95	14	94,80	95,80	89,40	95,20	86,20	98,00
0,75 - 0,95	15	97,20	96,60	80,60	97,20	96,60	84,60
0,75 - 0,95	16	88,00	46,40	51,40	93,80		
0,75 - 0,95	17	92,80	95,00	88,80	95,20		
0,75 - 0,75	1	95,20	98,20	98,20	99,80	95,40	90,00
0,75 - 0,75	2	94,00	97,60	98,40	99,40	96,40	99,00
0,75 - 0,75	3	95,80	97,80	98,20	99,80	96,80	89,20
0,75 - 0,75	4	94,20	97,20	93,60	92,00	94,60	92,20
0,75 - 0,75	5	93,80	97,80	95,00	90,00	95,40	99,20
0,75 - 0,75	6	92,80	97,40	91,40	92,40	95,20	92,20
0,75 - 0,75	7	98,80	98,00	98,80	100,00	96,40	82,00
0,75 - 0,75	8	96,40	98,20	98,60	100,00	96,00	99,60
0,75 - 0,75	9	99,20	98,60	99,40	100,00	98,20	86,00
0,75 - 0,75	10	98,00	98,00	98,60	100,00	95,20	92,00
0,75 - 0,75	11	95,80	97,60	98,80	100,00	96,80	98,80
0,75 - 0,75	12	98,40	98,60	98,80	100,00	96,20	66,80
0,75 - 0,75	13	98,80	98,60	99,00	100,00	96,00	81,60
0,75 - 0,75	14	97,00	97,80	98,60	100,00	97,00	99,60
0,75 - 0,75	15	98,80	98,60	99,40	100,00	97,40	81,20
0,75 - 0,75	16	83,60	5,00	0,00	5,60		
0,75 - 0,75	17	91,40	96,40	94,80	96,20		

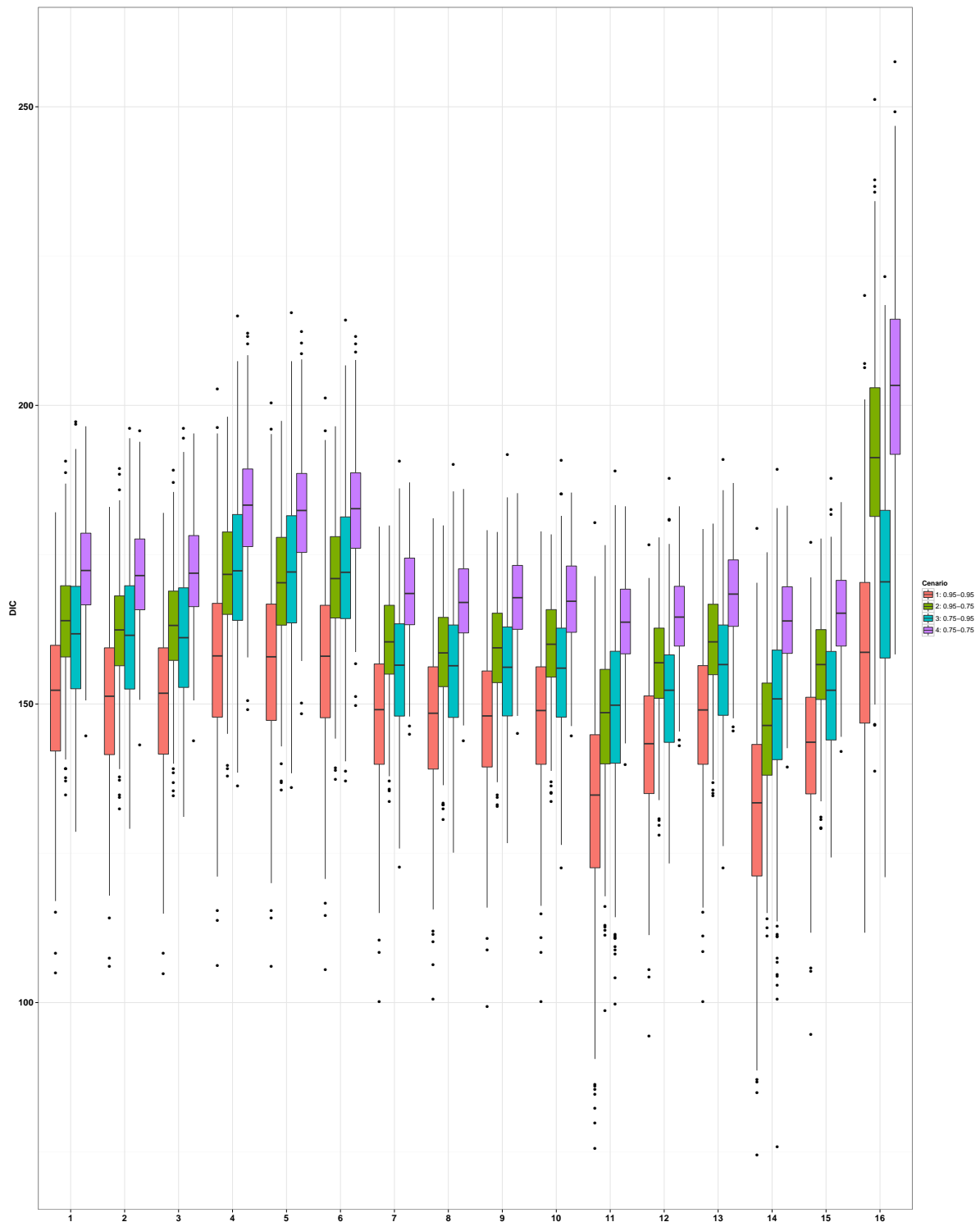


Figura 15 – Resumos dos DICs para os 17 modelos em cada um dos quatro cenários para  $n = 50$ : (1)  $\theta = \phi = 0,95$  (vermelho), (2)  $\theta = 0,95$  e  $\phi = 0,75$  (verde), (3)  $\theta = 0,75$  e  $\phi = 0,95$  (azul), (4)  $\theta = \phi = 0,75$  (roxo).

Para as 500 réplicas de tamanho amostral 50, a Figura 14 mostra que as médias *a posteriori* para  $\beta_1$  dos modelos propostos nas seções anteriores e o modelo convencional somente com dados do subconjunto de validação conseguem recuperar o valor simulado

0,5, especialmente quando a especificidade é 0,95. Assim como no tamanho amostral 250, para os parâmetros  $\gamma$  e  $\beta_2$ , os modelos propostos neste trabalho e o modelo convencional considerando somente o subconjunto de validação tendem a sobrestimar os parâmetros, enquanto o modelo convencional os subestima. Para  $\lambda$ , nos cenários nos quais a especificidade simulada é 0,75, os modelos sem subconjunto de validação e que consideram os erros desconhecidos tendem a sobrestimar o parâmetro. Já para a especificidade, os modelos conseguem recuperar os valores simulados, especialmente para as distribuições *a priori* centradas no valor verdadeiro, o que era esperado, pois foi acrescentada mais informação. Porém, a sensibilidade tende a ser subestimada em todos os cenários.

A Figura 14 nos auxilia a perceber que para todos os parâmetros, suas respectivas estimativas não diferem para as distribuições *a priori* com restrições e sem restrições nos modelos propostos na Seção 2.1, com exceção de  $\theta$  quando o valor simulado para a sensibilidade e especificidade foram iguais a 0,75. Além disso, as estimativas para os parâmetros  $\beta_1, \beta_2, \gamma$  e  $\phi$  nas diferentes distribuições *a priori* para  $\theta$  e  $\phi$  em relação à informação (não informativa, centrada e deslocada) possuem pouca diferença, mas apresentando uma menor distância do valor verdadeiro para a distribuição *a priori* com média igual ao valor simulado. Já para  $\theta$ , a distribuição *a priori* centrada acarreta uma variabilidade relativamente menor e com valores menos distantes do valor verdadeiro, enquanto a distribuição *a priori* não informativa provoca alta variabilidade. Para  $\lambda$  a distribuição *a priori* não informativa acarreta médias *a posteriori* mais distantes do valor verdadeiro quando a especificidade simulada é 0,75.

Comparando os modelos com subconjunto de validação (1-6) com o modelo sem subconjunto de validação e sem restrição e com o modelo convencional com apenas os dados do subconjunto de validação (modelos 7-15 e 17), nota-se que a variabilidade das estimativas diminui e a precisão é um pouco maior com a inclusão do subconjunto de validação. Para  $\lambda$ , quando a especificidade é menor, a diferença com a inclusão de 30% de subconjunto de validação é notada mais facilmente.

É importante lembrar que as análises do critério de seleção DIC devem ser feitas considerando separadamente os cenários e blocos de análise. Os blocos correspondem a modelos comparáveis. No contexto simulado, os DICs devem, então, ser comparados entre os seguintes blocos: (a) modelos 1 a 3, (b) modelos 4 a 6 e (c) modelos 7 a 16. Além disso, estes devem ser analisados para cada cenário separadamente. Isso se dá pois as amostras utilizadas nos cálculos dos DICs vão apresentar diferenças que impactam diretamente o critério de seleção. A Tabela 4 apresenta a frequência com que cada modelo foi escolhido comparado somente em seus respectivos blocos de análise. Os valores do critério de seleção DIC para o modelo convencional considerando dados do subconjunto de validação não foram incluídos na análise pois possuem uma diferença em relação ao tamanho amostral. É possível perceber pela Tabela 4 e pela Figura 15 que, para todos

os cenários, os modelos com distribuições *a priori* informativas para  $\theta$  e  $\phi$  são escolhidos com uma frequência maior. A Figura 15 mostra que, em todos os cenários, há pouca diferença nos valores do DIC para diferentes distribuições *a priori* referentes à informação da sensibilidade e da especificidade para os modelos com subconjuntos de validação e para o modelo sem subconjunto de validação e sem restrição. Já para os modelos com restrições nos parâmetros da sensibilidade e da especificidade, distribuições *a priori* informativas apresentam menores valores de DIC, sendo selecionadas mais vezes, especialmente as cuja informação é correta, conforme era esperado.

Em relação aos diferentes tamanhos amostrais, conforme esperado, as médias *a posteriori* nos modelos propostos (1-15) para os parâmetros apresentam uma maior variabilidade e maior distância do valor verdadeiro para o tamanho amostral 50. Em particular, os parâmetros  $\gamma$ ,  $\lambda$  e  $\theta$  parecem sofrer uma influência maior, especialmente para os casos nos quais a especificidade é menor. Além disso, para estes parâmetros, pelas Figuras 31 e 34 que se encontram no Apêndice C, a amplitude do intervalo HPD de 95% é maior para um menor tamanho amostral, o que provavelmente explica a maior cobertura nestes casos. Pelas Figuras 13 e 15, o critério de seleção DIC seleciona os modelos propostos no Capítulo 2, sendo que no caso com menor tamanho amostral as restrições na distribuição *a priori* para a sensibilidade e especificidade apresentam valores de DIC menores.

Tabela 4 – Frequência de escolha do modelo pelo DIC por blocos de comparação para tamanho amostral 50

Cenário	Modelos													
	1	2	3	4	5	6	7	10	11	12	13	14	15	
0,95-0,95	10	271	219	36	228	236	0	0	147	35	0	288	30	
0,95-0,75	20	325	155	8	299	193	0	3	95	7	0	372	23	
0,75-0,95	81	179	240	63	182	255	0	0	144	189	1	114	52	
0,75-0,75	45	301	154	37	283	180	2	0	222	135	0	141	0	

### 4.3.3 Casos Especiais

No contexto analisado neste trabalho, em que os erros de classificação são desconhecidos, informações adicionais podem ser incorporadas de diversas maneiras, entre elas: (a) aumentar o tempo de acompanhamento dos pacientes e (b) especificar distribuições *a priori* mais informativas. Para verificar se essas alterações provocam melhoria no desempenho dos estimadores, estudos de simulação para esses casos especiais foram feitos. Considerou-se o caso em que  $\theta = \phi = 0,75$  e o tamanho amostral é 50. As simulações foram feitas de forma semelhantes ao Capítulo 4. Os resultados seguem a seguir. Os modelos analisados são aqueles identificados na Seção 4.3.2.

## Aumento no número de avaliações por paciente

Para verificar se o aumento no número de avaliações por paciente implicaria em estimativas com maior acurácia, considerou-se o máximo de 10 avaliações por indivíduo.

Tabela 5 – Percentual de cobertura do intervalo HPD de 95% para o Caso Especial 1

Modelo	$\beta_1$	$\beta_2$	$\gamma$	$\lambda$	$\phi$	$\theta$
1	95,60	98,20	99,20	100,00	93,00	91,80
2	94,40	97,00	99,00	98,20	95,60	99,60
3	95,00	96,60	99,20	99,80	95,20	91,60
4	94,20	96,40	95,60	94,40	92,20	97,00
5	95,20	96,20	95,80	92,60	94,20	99,80
6	94,20	95,40	94,40	94,40	94,20	96,00
7	99,20	98,60	100,00	100,00	94,60	86,20
8	96,60	97,60	99,80	100,00	95,20	100,00
9	98,40	98,20	99,60	100,00	97,20	94,40
10	97,60	97,80	100,00	100,00	94,60	98,20
11	97,20	97,00	99,80	100,00	95,40	100,00
12	97,60	98,20	100,00	100,00	95,20	76,40
13	99,20	99,00	100,00	100,00	96,20	86,80
14	96,80	97,20	100,00	100,00	96,20	100,00
15	98,40	98,40	100,00	100,00	97,40	91,20
16	80,00	5,00	0,00	0,20		
17	90,20	96,60	96,80	97,60		

Distribuições *a priori* mais informativas

As distribuições *a priori* mais informativas estabelecidas nesse cenário foram: (a)  $\gamma \sim Gama(8, 4)$  com média 2 e variância 0,5, (b)  $\beta_1, \beta_2 \sim Normal(0, 2^2)$ .

Tabela 6 – Percentual de cobertura do intervalo HPD de 95% para o Caso Especial 2

Modelo	$\beta_1$	$\beta_2$	$\gamma$	$\lambda$	$\phi$	$\theta$
1	98,02	98,41	99,80	99,40	94,84	93,06
2	97,22	97,82	100,00	98,81	95,24	99,80
3	96,83	98,21	99,80	99,60	97,62	94,05
4	95,63	96,43	99,21	95,24	93,65	93,65
5	95,63	96,63	99,40	94,44	96,43	99,40
6	96,43	97,22	98,81	95,44	95,04	94,64
7	99,21	98,61	100,00	100,00	93,65	91,67
8	98,21	97,42	100,00	99,80	95,24	99,60
9	99,01	98,81	100,00	100,00	98,41	93,65
10	98,61	98,02	100,00	99,80	93,25	97,02
11	98,21	97,82	100,00	99,80	95,24	99,60
12	99,01	98,61	100,00	100,00	96,63	77,78
13	99,40	98,02	100,00	100,00	94,64	93,06
14	97,82	97,82	100,00	100,00	95,24	100,00
15	99,01	98,61	100,00	99,80	96,83	91,87
16	83,93	7,94	0,00	4,37		
17	95,63	96,23	100,00	97,82		



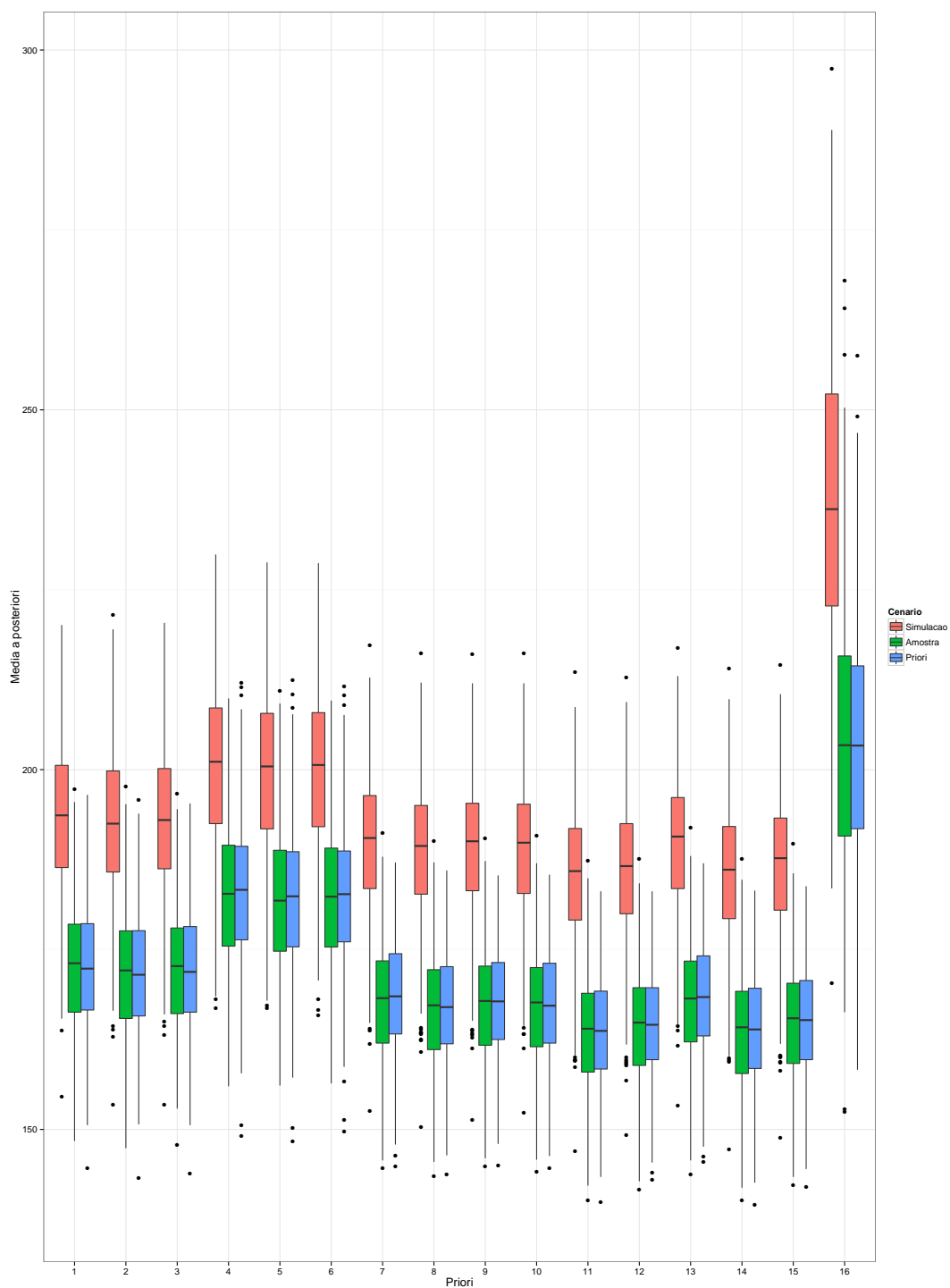


Figura 16 – Critério de seleção DIC separados nos cenários. O primeiro é o apresentado nos estudos de simulação, o segundo o modelo com o aumento no número de visitas e o terceiro distribuições *a priori* mais informativas.

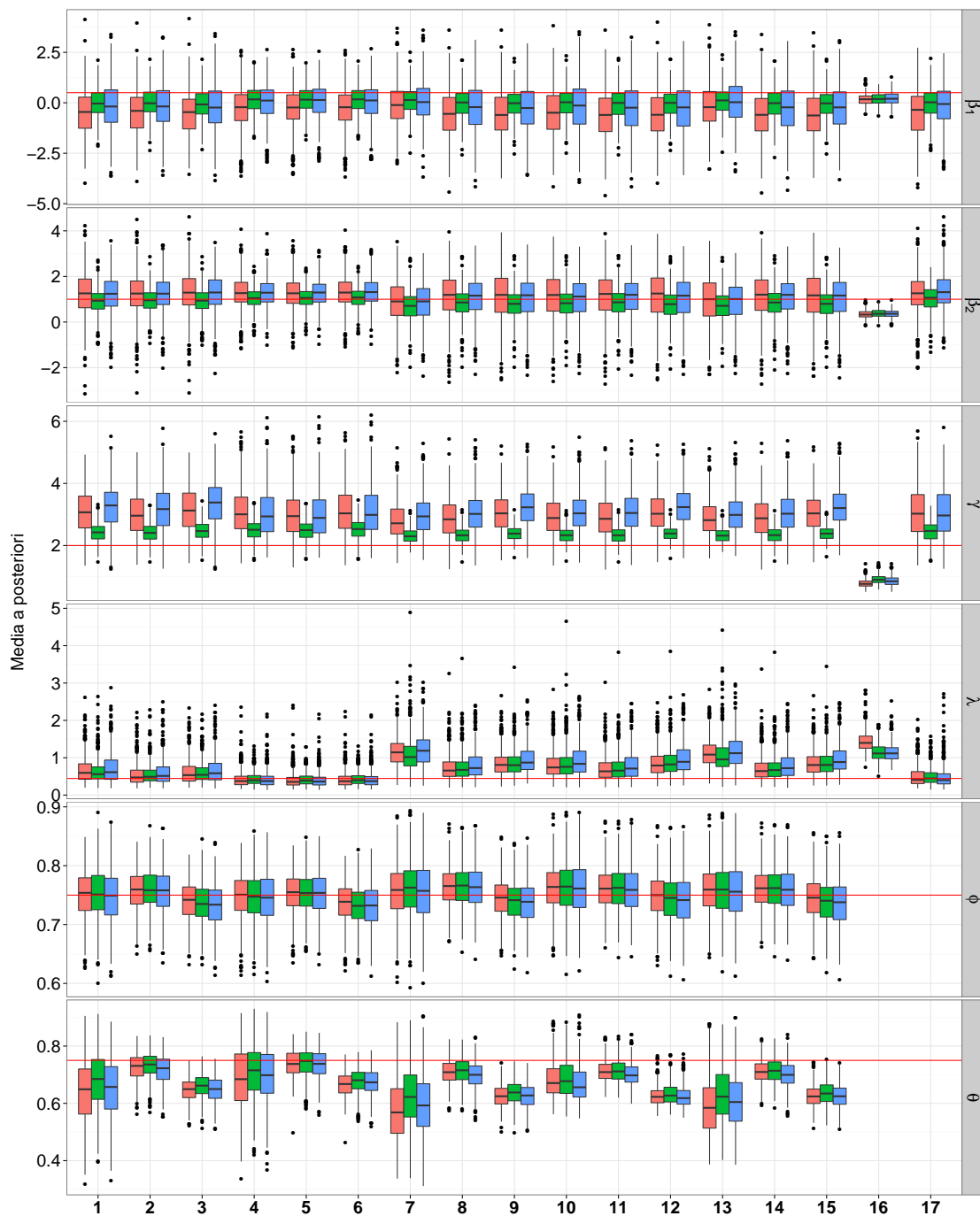


Figura 17 – Resumos das médias a posteriori para os parâmetros  $\beta_1, \beta_2, \gamma, \lambda, \phi, \theta$  separados nos cenários. O primeiro é o apresentado nos estudos de simulação com cenário apresentado na Seção 4.2, o segundo o modelo com o aumento no número de visitas e o terceiro distribuições *a priori* mais informativas.

De acordo com a Figura 17, o aumento da informação através das distribuições *a priori* não parece aumentar a acurácia, enquanto o aumento no número de avaliações dos indivíduos influencia em especial os parâmetros  $\gamma, \beta_2$  e  $\beta_1$  nos modelos propostos (1-15). A especificidade parece ser a menos sensível ao acréscimo de informação pelas alternativas

estudadas. As Tabelas 5 e 6 indicam valores altos para os intervalos HPD de 95%. Pela Figura 16, para todos os modelos não parece haver diferença entre os valores de DIC para os dois casos especiais, porém, conforme esperado, estes possuem DIC menores que a situação trabalhada no estudo de simulação inicial. Entretanto, em todas as situações, os menores valores para DIC são para os modelos propostos no Capítulo 2, em particular com as restrições.

## 5 Exemplos de aplicação

Os modelos propostos foram aplicados a dois conjuntos de dados analisados na literatura. Os resultados foram comparados com o modelo convencional que supõe  $\theta = \phi = 1$ .

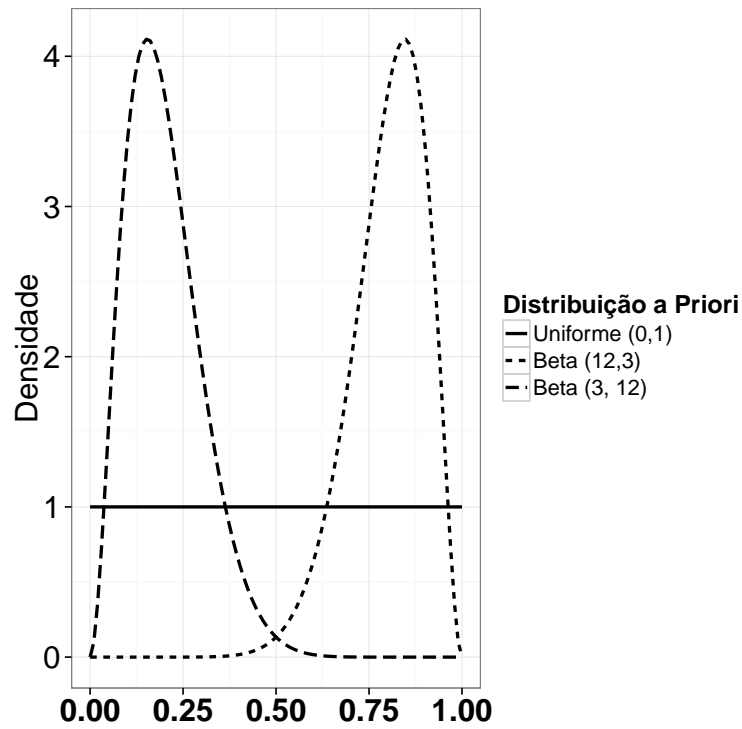
### 5.1 Recorrência de Úlcera

#### 5.1.1 Composição da amostra e metodologia

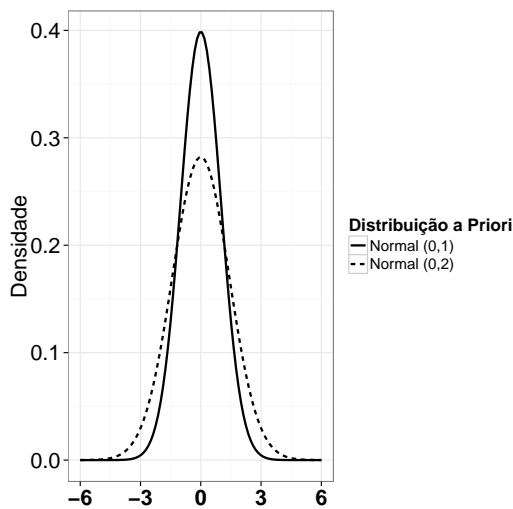
Os dados retirados de Collett (2003) sobre recorrência de úlceras tratam de um estudo clínico duplo cego para comparar tratamentos de úlceras. Visitas regulares foram agendadas para os pacientes e endoscopias foram realizadas seis e 12 meses após a aleatorização, porém alguns indivíduos apresentaram sinais de úlcera entre as visitas agendadas e, portanto, para estes as endoscopias foram feitas no momento em que apresentaram os sintomas.

A amostra é composta por 43 indivíduos. Para cada um destes tem-se sua idade ( $X_1$ ), a duração da doença verificada categorizada em 0 se foi menor do que 5 anos, 1 se for igual ou superior a 5 anos ( $X_2$ ) e o Tratamentos genericamente designado por A (0) ou B (1) ( $X_3$ ). Dos 43 pacientes no estudo, 11 tiveram recorrência de úlcera.

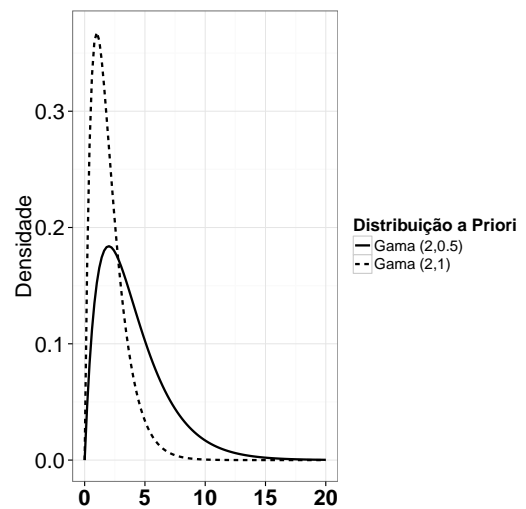
Suponha que a detecção da úlcera esteja sujeita a erros de classificação de magnitude desconhecida. Então, como não há informação *a priori* sobre os parâmetros, um estudo de sensibilidade das distribuições *a priori* para  $\theta$ ,  $\phi$  e  $\gamma$  parâmetros foi feito. Além disso, ajustou-se o modelo convencional supondo  $\theta = \phi = 1$ . Para o caso dos modelos com erros de classificação desconhecidos, as distribuições *a priori* para  $\theta$  e  $\phi$  foram: (a) Beta(1,1) cuja média e variância são 0,5 e 1/12, (b) Beta(12,3) cuja média e variância são 0,8 e 0,01 e (c) Beta(3,12) cuja média e variância são 0,2 e 0,01. Para  $\gamma$  as distribuições *a priori* utilizadas foram: (a) Gama(2,1) com média e variância iguais a 2 e (b) Gamma(2, 0,5) com média 4 e variância 8, enquanto que para  $\beta_0$  as distribuições *a priori* foram: (a) N(0,1) e (b) N(0,2). Já para os coeficientes  $\beta$ , a distribuição *a priori* é Normal(0,10). Os gráficos destas distribuições seguem na Figura 18 a seguir. Para cada modelo foram geradas 2 cadeias com tamanho com 550.000 iterações, *burn-in* de 50.000 e espaçamento de 100, resultando assim em uma amostra de tamanho 10.000 da distribuição *a posteriori*.



(a)  $\theta, \phi$



(b)  $\beta_0$



(c)  $\gamma$

Figura 18 – Distribuições *a priori* para os parâmetros

Assim como feito nos Capítulos 2 e 3, a função de verossimilhança perfilada pode ser utilizada na análise da identificabilidade do modelo para esta amostra. Como a falta de identificabilidade prática possui ligação com a qualidade e/ou quantidade de dados, gráficos da função de verossimilhança perfilada para os parâmetros que indicaram o problema da inidentificabilidade na Seção 2.2 ( $\gamma, \lambda$  e  $\phi$ ) e para a sensibilidade da endoscopia foram construídos e são apresentados na Figura 19. Pela Figura 19 os parâmetros da distribuição

do tempo de falha e a especificidade apontam a falta de identificabilidade.

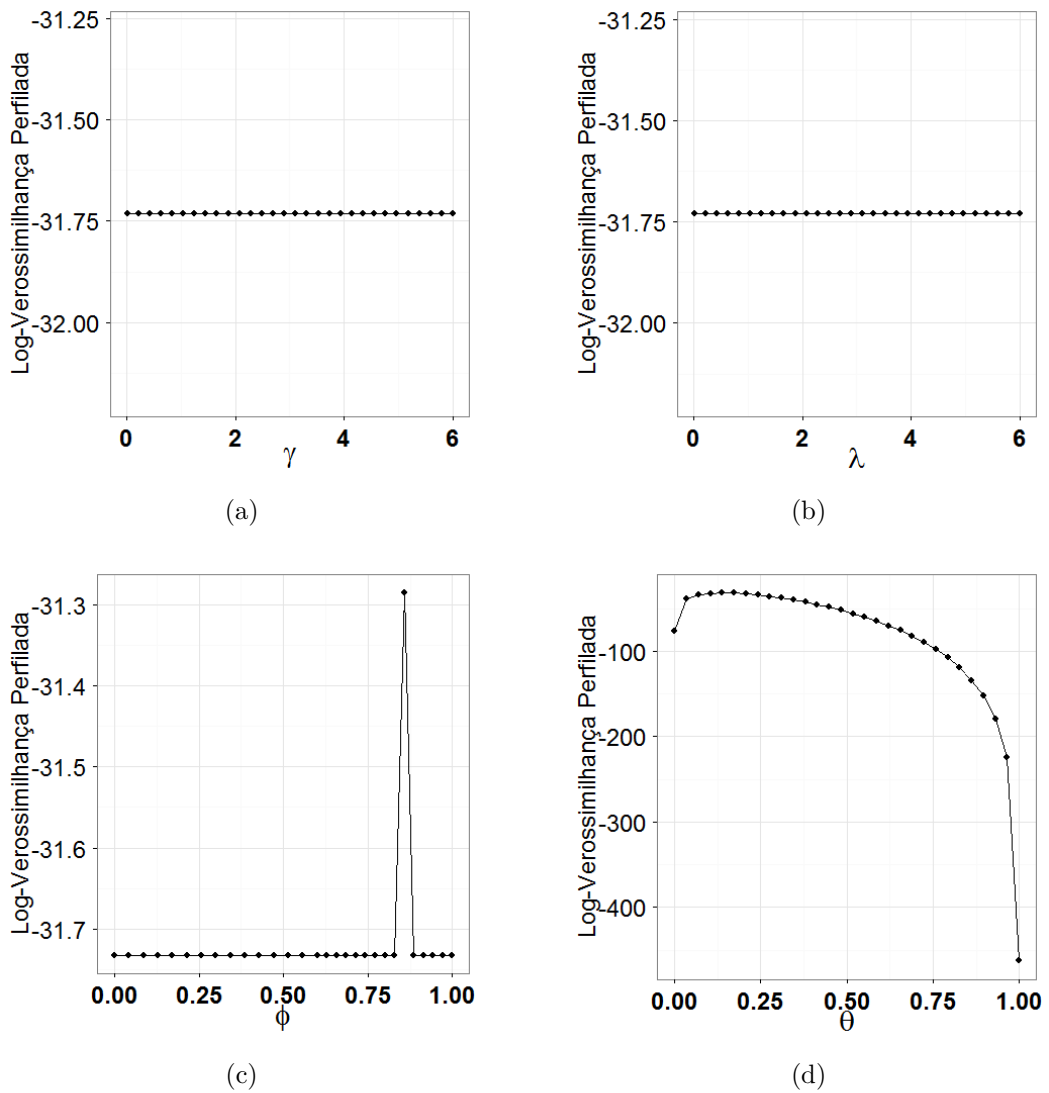


Figura 19 – Função de verossimilhança perfilada para os parâmetros (a) de forma  $\gamma$ , (b) de escala  $\lambda$  da distribuição do tempo de falha, (c) especificidade e (d) sensibilidade da endoscopia.

### 5.1.2 Resultados

A Tabela 7 e a Figura 20 apresentam um resumo das estimativas para os 16 modelos ajustados. Já na Tabela 8 encontram-se os valores de DIC e B para estes modelos.

Os modelos avaliados foram identificados de 1 a 16, conforme segue abaixo:

1 a 4  $\gamma \sim Gama(2, 1)$  e  $\beta_0 \sim N(0, 1)$

1. Modelo apresentado no Capítulo 2 sem restrições e  $\theta, \phi \sim Beta(1, 1)$ ;
2. Modelo apresentado no Capítulo 2 sem restrições e  $\theta, \phi \sim Beta(12, 3)$ ;

3. Modelo apresentado no Capítulo 2 sem restrições e  $\theta, \phi \sim Beta(3, 12)$ ;
4. Modelo convencional.

5 a 8  $\gamma \sim Gama(2, 0, 5)$  e  $\beta_0 \sim N(0, 1)$

5. Modelo apresentado no Capítulo 2 sem restrições e  $\theta, \phi \sim Beta(1, 1)$ ;
6. Modelo apresentado no Capítulo 2 sem restrições e  $\theta, \phi \sim Beta(12, 3)$ ;
7. Modelo apresentado no Capítulo 2 sem restrições e  $\theta, \phi \sim Beta(3, 12)$ ;
8. Modelo convencional.

9 a 12  $\gamma \sim Gama(2, 1)$  e  $\beta_0 \sim N(0, 2)$

9. Modelo apresentado no Capítulo 2 sem restrições e  $\theta, \phi \sim Beta(1, 1)$ ;
10. Modelo apresentado no Capítulo 2 sem restrições e  $\theta, \phi \sim Beta(12, 3)$ ;
11. Modelo apresentado no Capítulo 2 sem restrições e  $\theta, \phi \sim Beta(3, 12)$ ;
12. Modelo convencional.

10 a 12  $\gamma \sim Gama(2, 0, 5)$  e  $\beta_0 \sim N(0, 2)$

13. Modelo apresentado no Capítulo 2 sem restrições e  $\theta, \phi \sim Beta(1, 1)$ ;
14. Modelo apresentado no Capítulo 2 sem restrições e  $\theta, \phi \sim Beta(12, 3)$ ;
15. Modelo apresentado no Capítulo 2 sem restrições e  $\theta, \phi \sim Beta(3, 12)$ ;
16. Modelo convencional.

Tabela 7 – Resultados para a Recorrência de Úlcera

Modelo	$\beta_1$				$\beta_2$			
	Média	Desvio Padrão	HPD de 95%		Média	Desvio Padrão	HPD de 95%	
			Inferior	Superior			Inferior	Superior
1	-0,05	3,23	-6,62	6,01	0,03	3,15	-5,88	6,48
2	-2,69	1,83	-6,20	-0,12	-0,02	3,14	-5,91	6,22
3	2,43	1,89	-0,14	6,18	0,00	3,11	-5,96	6,16
4	-0,03	0,02	-0,06	-0,00	-0,35	0,69	-1,71	0,95
5	0,02	3,17	-6,30	6,05	0,07	3,19	-6,24	6,20
6	-2,85	1,84	-6,39	-0,20	-0,06	3,17	-6,30	6,20
7	2,31	1,97	-0,30	6,18	0,04	3,13	-5,92	6,36
8	-0,03	0,02	-0,07	-0,00	-0,34	0,68	-1,71	0,96
9	-0,01	3,19	-6,15	6,17	-0,05	3,15	-6,39	5,91
10	-2,72	1,87	-6,36	-0,12	-0,06	3,19	-6,23	6,15
11	2,48	1,92	-0,14	6,21	0,03	3,12	-6,10	6,21
12	-0,03	0,02	-0,06	0,01	-0,27	0,69	-1,58	1,10
13	-0,03	3,16	-6,11	6,16	0,06	3,12	-6,09	5,97
14	-2,83	1,83	-6,43	-0,24	-0,01	3,15	-5,72	6,54
15	2,30	1,99	-0,28	6,26	0,04	3,08	-5,88	6,21
16	-0,03	0,02	-0,06	0,01	-0,28	0,69	-1,65	1,02

$\beta_3$

$\gamma$

Modelo	Média	Desvio Padrão	HPD de 95%		Média	Desvio Padrão	HPD de 95%	
			Inferior	Superior			Inferior	Superior
1	0,04	3,15	-6,15	6,28	2,00	1,41	0,02	4,76
2	-0,03	3,16	-6,04	6,27	1,95	1,36	0,05	4,67
3	0,10	3,12	-5,97	6,27	2,05	1,46	0,03	4,93
4	0,03	0,58	-1,15	1,15	0,71	0,23	0,29	1,16
5	0,01	3,13	-6,09	6,10	3,96	2,85	0,11	9,50
6	-0,09	3,15	-6,31	6,14	3,78	2,67	0,05	8,99
7	0,12	3,13	-5,92	6,33	4,26	3,04	0,08	10,16
8	0,02	0,58	-1,08	1,14	0,74	0,23	0,32	1,21
9	0,03	3,12	-6,08	6,16	1,99	1,42	0,05	4,79
10	-0,04	3,12	-6,01	6,08	1,94	1,35	0,05	4,61
11	0,11	3,14	-5,80	6,46	2,05	1,46	0,03	4,92
12	0,10	0,60	-1,12	1,22	0,78	0,25	0,31	1,26
13	0,00	3,19	-6,33	6,08	3,98	2,90	0,10	9,64
14	-0,11	3,14	-6,25	6,00	3,72	2,61	0,10	8,84
15	0,20	3,16	-6,02	6,52	4,24	2,98	0,10	9,89
16	0,10	0,59	-1,04	1,27	0,81	0,26	0,34	1,33

$\lambda$

$\phi$

Modelo	Média	Desvio Padrão	HPD de 95%		Média	Desvio Padrão	HPD de 95%	
			Inferior	Superior			Inferior	Superior
1	1,63	2,19	0,03	5,01	0,67	0,27	0,09	1,00
2	1,61	2,07	0,03	4,95	0,85	0,04	0,78	0,92
3	1,65	2,08	0,02	5,23	0,20	0,10	0,03	0,39
4	0,34	0,27	0,02	0,87				
5	1,65	2,16	0,03	5,32	0,65	0,28	0,04	0,94
6	1,63	2,08	0,03	5,30	0,85	0,04	0,78	0,92
7	1,62	2,07	0,03	5,08	0,20	0,10	0,03	0,40
8	0,33	0,27	0,02	0,84				
9	2,62	6,16	0,01	9,82	0,67	0,27	0,10	1,00
10	2,70	7,18	0,00	9,94	0,85	0,04	0,78	0,92
11	2,92	11,81	0,00	10,93	0,20	0,10	0,02	0,39
12	0,22	0,23	0,01	0,65				
13	2,73	6,45	0,00	9,93	0,65	0,28	0,04	0,94
14	2,75	7,76	0,00	10,50	0,85	0,04	0,78	0,92
15	2,71	6,83	0,01	9,89	0,20	0,10	0,03	0,40
16	0,21	0,22	0,01	0,61				

$\theta$

Modelo	Média	Desvio Padrão	HPD de 95%		Média	Desvio Padrão	HPD de 95%	
			Inferior	Superior			Inferior	Superior
1	0,31	0,27	0,00	0,90				
2	0,80	0,10	0,61	0,97				
3	0,15	0,04	0,08	0,22				
5	0,31	0,26	0,01	0,90				
6	0,80	0,10	0,60	0,97				
7	0,15	0,04	0,08	0,23				
9	0,32	0,27	0,05	0,94				
10	0,80	0,10	0,61	0,97				
11	0,15	0,04	0,08	0,22				
13	0,31	0,27	0,06	0,95				
14	0,80	0,10	0,61	0,97				
15	0,15	0,04	0,08	0,22				



Tabela 8 – Critérios de seleção de modelos para a recorrência de úlceras

Modelo	DIC	B	Modelo	DIC	B
1	52,82	23,76	9	52,31	23,85
2	65,18	21,75	10	65,19	21,88
3	64,96	19,18	11	64,96	19,18
4	84,37	19,42	12	83,61	19,41
5	53,72	25,02	13	53,02	25,54
6	65,20	21,85	14	65,19	21,86
7	64,45	19,18	15	64,51	19,18
8	84,27	19,42	16	83,68	19,41

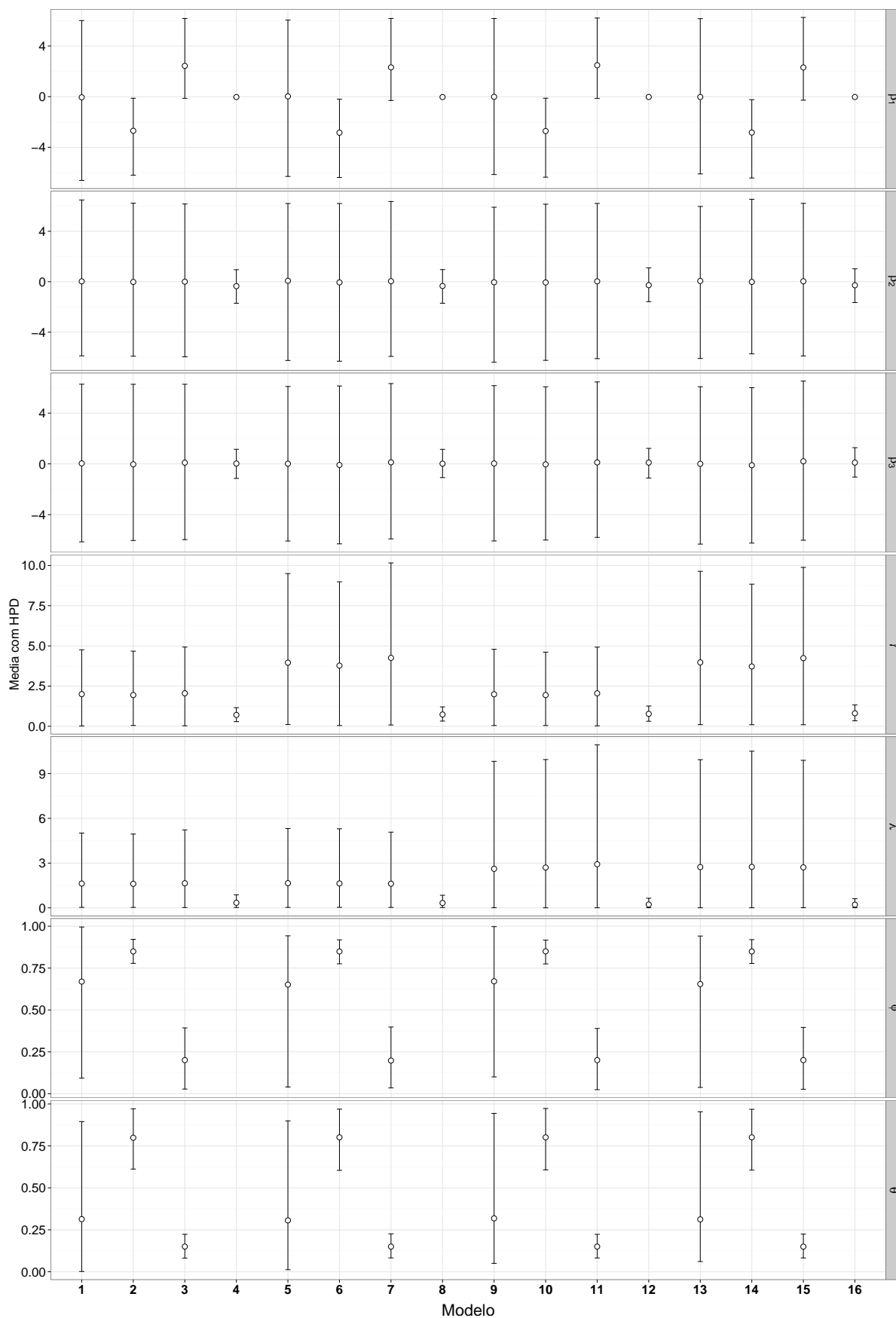


Figura 20 – Médias *a posteriori* com intervalos HPD de 95% para os dados de recorrência de úlcera.

Observa-se que em todos os modelos as variáveis tipo de tratamento ( $X_3$ ) e duração do tratamento ( $X_2$ ) não foram estatisticamente significantes, isto é, os intervalos HPD de 95% incluíam o valor 0. A variável idade foi significativa nos modelos nos quais as distribuições a priori para  $\theta$  e  $\phi$  era informativa. O coeficiente estimado desta apresenta ainda sinal contrário quando a informação sobre a sensibilidade e especificidade altera. Para o parâmetro de forma  $\gamma$ , as estimativas (médias *a posteriori* e os intervalos HPD de 95% não apresentam muita diferença com a alteração das distribuições *a priori* para  $\theta$  e  $\phi$ , apresentando conforme esperado uma menor amplitude do HPD e menor estimativa para a distribuição *a priori* Gama(2,1). O mesmo ocorre para o parâmetro de escala  $\lambda$ , sendo menos sensíveis às distribuições *a priori* de  $\gamma, \theta$  e  $\phi$ . As estimativas obtidas pelo modelo convencional apresenta as menores amplitudes do HPD para todos os parâmetros. Os parâmetros de sensibilidade e especificidade possuem sensibilidade à escolha da distribuição *a priori*. Conforme era esperado, distribuições *a priori* informativas para  $\theta$  e  $\phi$  apresentam menores amplitudes dos intervalos HPD de 95%.

De acordo com os critérios de seleção *DIC* e *B*, os modelos que consideram a distribuição *a priori* não informativa para  $\theta$  e  $\phi$  apresentam os melhores ajustes. Além disso, os valores do DIC para modelos que diferem apenas na distribuição *a priori* informativa para a sensibilidade e para a especificidade do teste imperfeito são próximos.

### 5.1.3 Restrições no modelo

Apesar de não se ter informações sobre a qualidade do teste de endoscopia, uma possível suposição é que o teste, por ser utilizado na prática, passou por testes de validação e apresenta sensibilidade e especificidade superiores a 0,5. Assim, ajustou-se os modelos propostos na Seção 2.4. As distribuições *a priori* para os coeficientes  $\beta$  são Normais com média 0 e variância 10, sendo que para  $\beta_0$  a variância é 1. A distribuição *a priori* para o parâmetro de escala  $\gamma$  foi Gama(2,1). Para o estudo de sensibilidade, as distribuições *a priori* para a sensibilidade e especificidade da endoscopia foram: (a) Uniforme (0,5;1), (b) Beta Generalizada (3,2) de forma a ter média 0,8 e variância 0,01.

Tabela 9 – Resultados para a recorrência de úlcera com restrições nos modelos

$\beta_1$								
Modelo	Média	Desvio Padrão	HPD de 95%		$\beta_2$		HPD de 95%	
			Inferior	Superior	Média	Desvio Padrão	Inferior	Superior
1	-2,72	1,88	-6,34	-0,09	-0,01	3,15	-6,07	6,26
2	-2,69	1,87	-6,36	-0,10	-0,09	3,13	-6,20	6,10
3	-0,03	0,02	-0,06	-0,00	-0,35	0,69	-1,72	0,94

$\beta_3$								
Modelo	Média	Desvio Padrão	HPD de 95%		$\gamma$		HPD de 95%	
			Inferior	Superior	Média	Desvio Padrão	Inferior	Superior
1	-0,05	3,16	-6,06	6,27	1,95	1,37	0,06	4,64
2	-0,03	3,16	-6,00	6,43	1,95	1,37	0,06	4,71
3	0,03	0,58	-1,12	1,16	0,71	0,23	0,29	1,14

$\lambda$								
Modelo	Média	Desvio Padrão	HPD de 95%		$\phi$		HPD de 95%	
			Inferior	Superior	Média	Desvio Padrão	Inferior	Superior
1	1,60	2,00	0,02	5,15	0,85	0,04	0,77	0,92
2	1,67	2,28	0,03	5,32	0,85	0,04	0,77	0,92
3	0,33	0,28	0,02	0,83				

$\theta$				
Modelo	Média	Desvio Padrão	HPD de 95%	
			Inferior	Superior
1	0,75	0,14	0,52	0,99
2	0,80	0,10	0,61	0,98

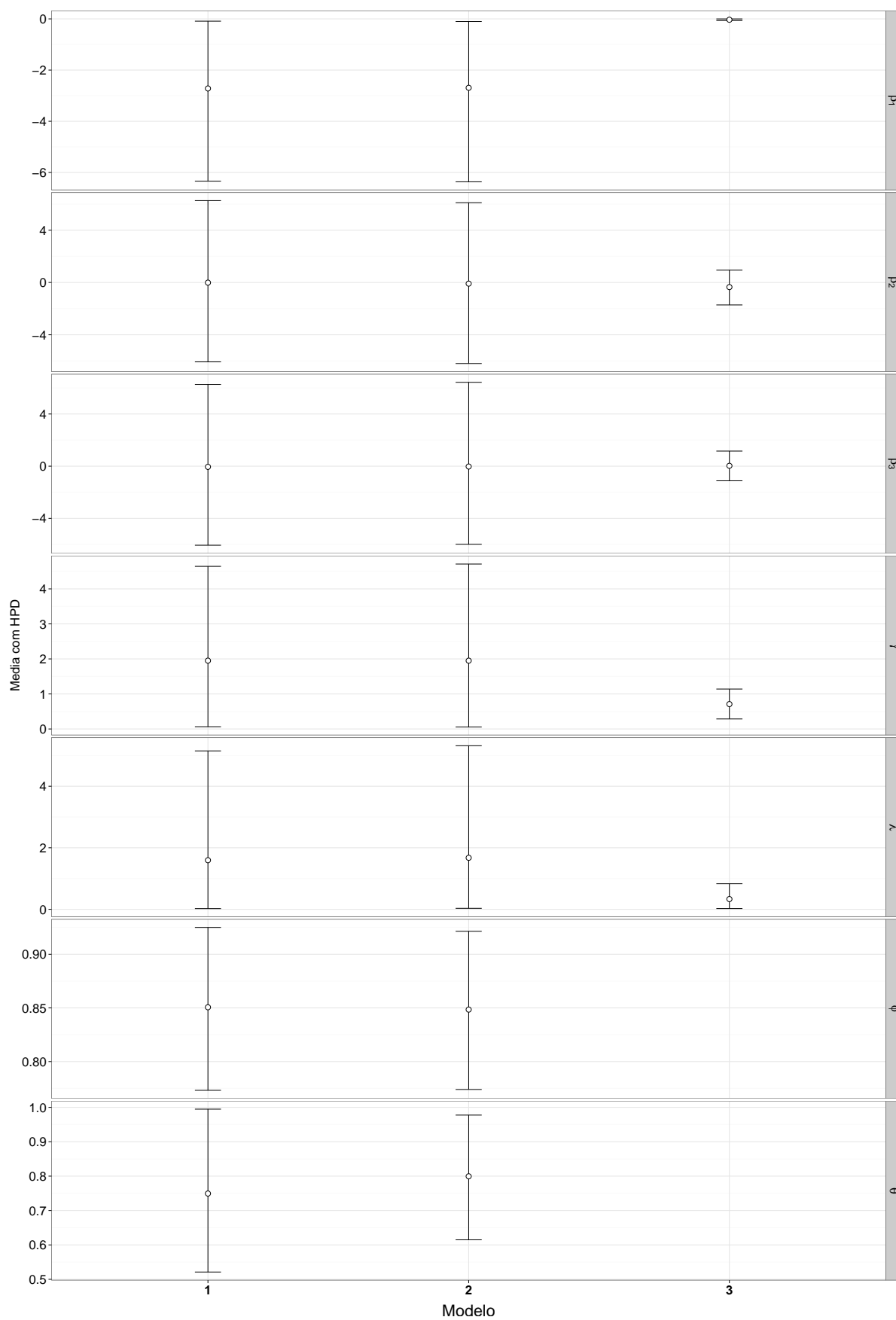


Figura 21 – Médias *a posteriori* com intervalos HPD de 95% para os dados de recorrência de úlcera com restrições nos modelos.

Pela Figura 21 e pelas Tabelas 9 e 7, observa-se que, conforme esperado, os modelos com restrição se comportam de forma similar ao modelo sem restrições mas com distribuição *a priori* informativa Beta (12,3). As médias *a posteriori* para  $\gamma$  e  $\lambda$  são maiores para os modelos propostos do que para o modelo convencional. Os dados parecem trazer pouca informação sobre a sensibilidade da endoscopia neste contexto.

## 5.2 Dados de HIV

Analisou-se dados de um estudo de coorte observacional e retrospectivo com profissionais do sexo em Mombasa, Quênia, no qual os indivíduos foram regularmente testados para detecção de HIV e outras doenças sexualmente transmissíveis. Os resultados completos, e uma análise mais detalhada da base de dados encontra-se em Martin et al. (1998).

Os testes de diagnóstico para HIV foram realizados mensalmente usando um primeiro ELISA e, para confirmação utilizou-se um segundo ELISA. Quando os resultados eram contraditórios, testes adicionais de exames de sangue foram realizados. Como não se esperava falsos negativos, testes confirmatórios para resultados do teste ELISA negativos não foram feitos (MAGARET, 2008).

A sensibilidade e especificidade dos dois testes de diagnósticos usados foram de, respectivamente, 100% e 99% para o primeiro ELISA (detect-HIV do Biochem Immunosystems) (MAGARET, 2008; GALLI et al., 1996) e 100% e 99,9% para o ELISA confirmatório (Recombigen do Cambrigde Biotech) (MAGARET, 2008; KUUN; BRASHAW; HEYNS, 1997).

### 5.2.1 Composição da amostra

A base de dados contém inicialmente 1757 indivíduos. Para todos os indivíduos se tem informação sobre o tempo até detecção de HIV, o tempo até o primeiro ELISA, indicadores de falha e censura para ambos os tempos. Para 62 indivíduos não se tem informação sobre o local de trabalho (bar ou casa noturna) e, portanto foram retirados da amostra. A Tabela 10 apresenta a frequência da variável (local de) trabalho.

Tabela 10 – Tabela resumo da variável Trabalho

Local de Trabalho	Frequência	Proporção (%)
Bar (0)	1316	77,64
Casa Noturna (1)	379	22,36
<b>Total</b>	<b>1695</b>	<b>100</b>

Os histogramas apresentados na Figura 22 mostram os tempos de falha e censura para o primeiro e segundo ELISA. A Tabela 11 apresenta a frequência de censura e falha

nos dois testes utilizados. É possível perceber que o primeiro ELISA apresentou alguns falsos positivos.

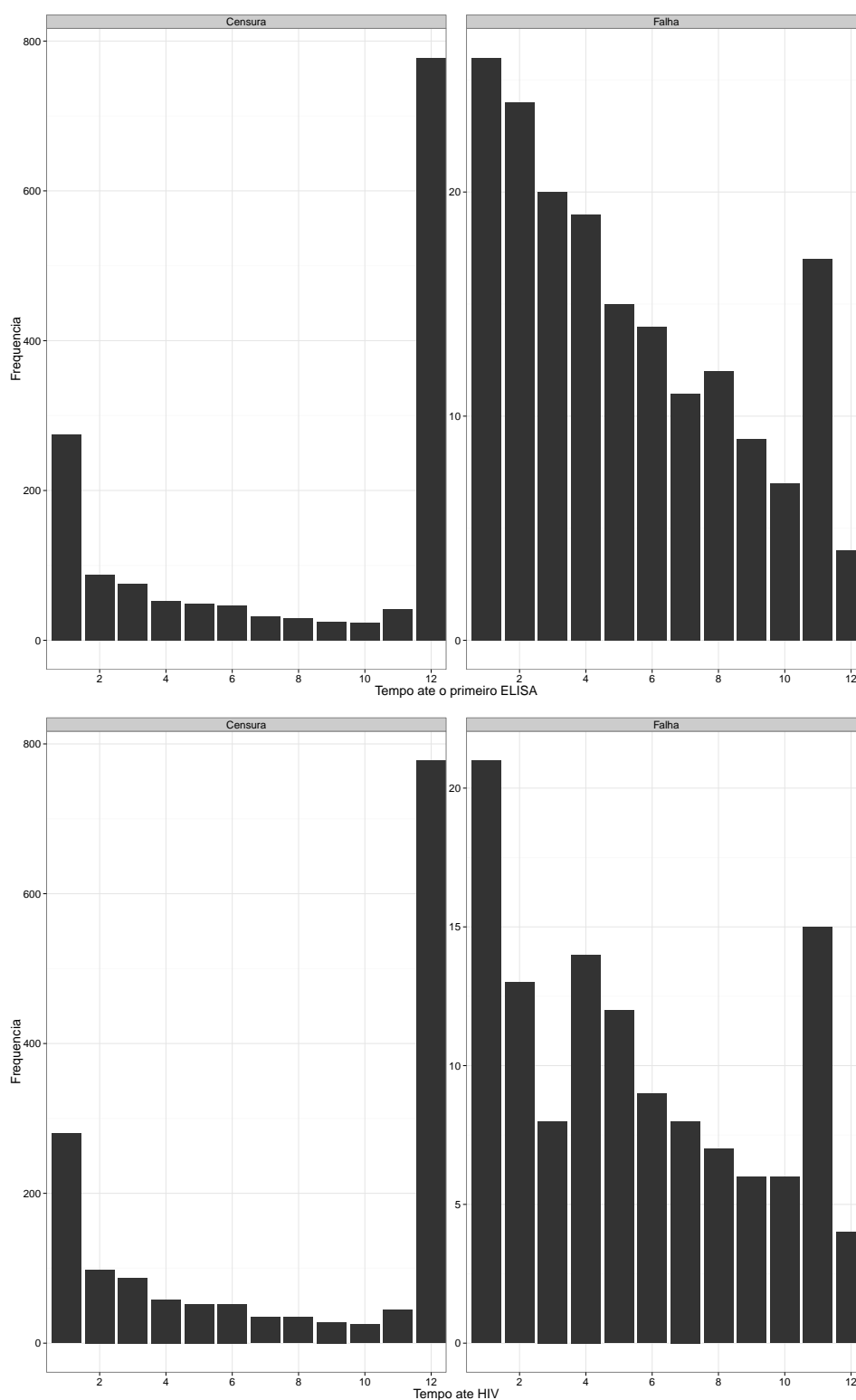


Figura 22 – Histogramas dos tempos de falha e censura para o primeiro ELISA e para o ELISA confirmatório

Tabela 11 – Tabela de frequência das falhas e censuras dos testes de diagnóstico imperfeito e padrão ouro

<b>Primeiro ELISA</b>	<b>Frequência</b>	<b>Proporção (%)</b>
Falha	178	10,50
Censura	1517	89,50
<b>Segundo ELISA</b>		
Falha	123	7,26
Censura	1572	92,70

### 5.2.2 Metodologia

Como citado por Magaret (2008), como o primeiro ELISA possui sensibilidade igual a 100%, falsos negativos não ocorreram. Pode-se então considerar que o teste ELISA confirmatório foi aplicado em todos os momentos para o subconjunto de validação. Assim, os dados são adequados para os modelos propostos. O segundo teste ELISA confirmatório foi considerado o teste padrão ouro para as análises.

Conforme citado anteriormente, o primeiro ELISA possui valores próximos ou iguais a um para especificidade e sensibilidade. Assim, espera-se que o modelo convencional com os dados do primeiro ELISA e o modelo convencional com os dados do ELISA confirmatório apresentem resultados semelhantes. Desejamos comparar os modelos propostos nos capítulos anteriores com os modelos convencionais, além de estimar os valores da sensibilidade e especificidade do primeiro ELISA. Como para todos os 1695 indivíduos tem-se o teste padrão ouro, ajustamos os seguintes modelos: (1) modelo proposto na Seção 2.1, (2) modelo com subconjunto de validação proposto na Seção 3.1, (3) modelo convencional para os dados somente do primeiro ELISA e (4) modelo convencional com os dados do ELISA confirmatório. O percentual de indivíduos da amostra selecionados aleatoriamente para compor subconjunto de validação é de 30% do tamanho amostral. Os modelos são comparados com as estimativas dos parâmetros e dos valores de DIC e B. Em cada modelo, gerou-se duas cadeias com 350.000 iterações, com *burn-in* de 150.000 e espaçamento de 100, resultando em uma amostra da distribuição *a posteriori* de tamanho 4.000.

As distribuições *a priori* utilizadas são:

$\gamma$  : Distribuição Gama (4, 0.5) com média 8 e variância 16;

$\beta_0$  : Distribuição Normal (0,1);

$\beta_1$  : Distribuição Normal(1,10). A média é centrada em 1 devido aos achados de Magaret (2008), que estimou o parâmetro com valores próximos a 1 para os diversos



métodos estudados.

$\theta$  e  $\phi$  : A sensibilidade e especificidade seguem *a priori* uma distribuição Beta(27,25, 1,43), de forma a ter média e desvio padrão iguais a 0,90 e 0,04, respectivamente.

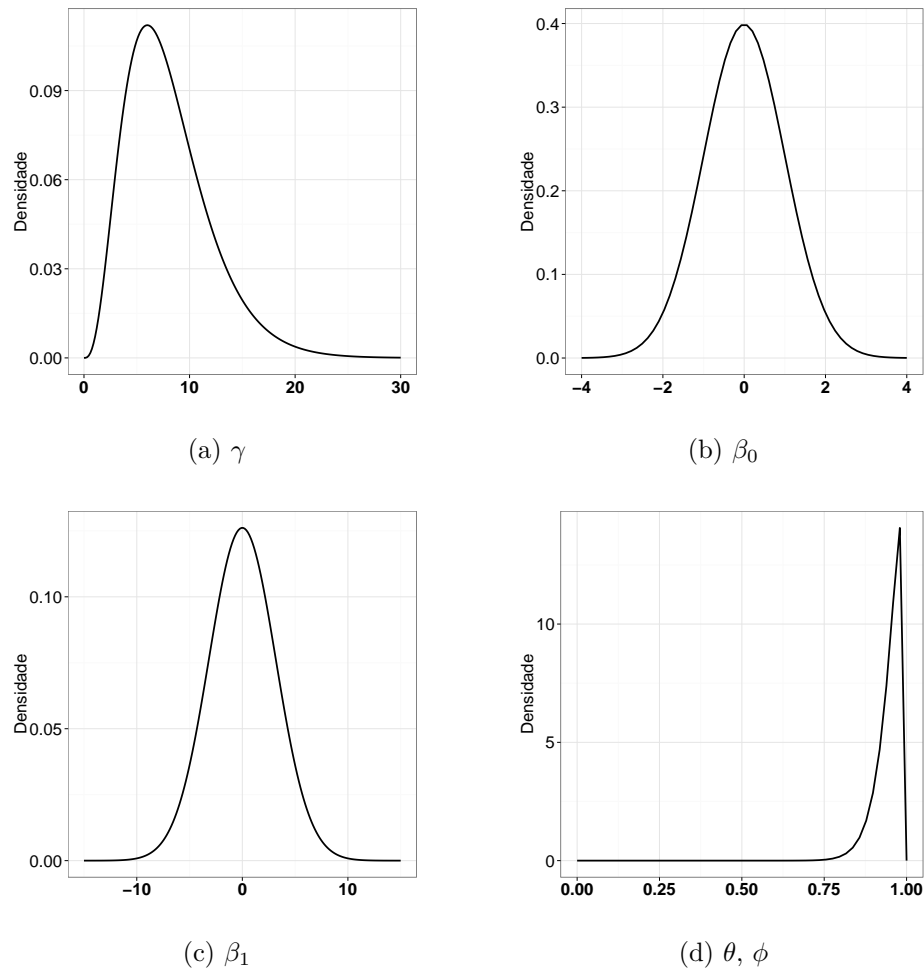


Figura 23 – Distribuições *a priori* para os parâmetros.

### 5.2.3 Resultados

A Tabela 12 e a Figura 24 apresentam um resumo das estimativas para os quatro modelos ajustados. Já na Tabela 13 encontram-se os valores de DIC e B para os modelos ajustados.

Tabela 12 – Resumos das distribuições *a posteriori* para o estudo sobre HIV

Parâmetro	Modelo	Média	Desvio Padrão	HPD (95%)	
				Inferior	Superior
$\beta$	Sem Subconjunto de Validação	-2.8562	1.7323	-6.3090	-0.4726
	Com Subconjunto de Validação	-1.7454	0.5204	-2.7760	-0.8204
	Convencional	-0.9558	0.2361	-1.4090	-0.4952
	Convencional com padrão ouro	-1.3939	0.3328	-2.0540	-0.7808
$\gamma$	Sem Subconjunto de Validação	0.7931	0.0922	0.6027	0.9692
	Com Subconjunto de Validação	0.8338	0.0743	0.6928	0.9784
	Convencional	0.8807	0.0620	0.7568	0.9989
	Convencional com padrão ouro	0.8892	0.0745	0.7444	1.0350
$\lambda$	Sem Subconjunto de Validação	0.0187	0.0042	0.0109	0.0272
	Com Subconjunto de Validação	0.0186	0.0034	0.0121	0.0252
	Convencional	0.0218	0.0035	0.0155	0.0287
	Convencional com padrão ouro	0.0156	0.0029	0.0104	0.0217
$\phi$	Sem Subconjunto de Validação	0.9950	0.0020	0.9915	0.9992
	Com Subconjunto de Validação	0.9959	0.0008	0.9941	0.9974
$\theta$	Sem Subconjunto de Validação	0.9406	0.0482	0.8468	0.9997
	Com Subconjunto de Validação	0.9781	0.0180	0.9413	1.0000

Tabela 13 – Critérios de seleção de modelos ajustados para o estudo sobre HIV

	DIC	B
Sem Subconjunto de Validação	1866	17,14
Com Subconjunto de Validação	1935	17,16
Convencional	1861	17,14
Convencional com padrão ouro	1374	16,99

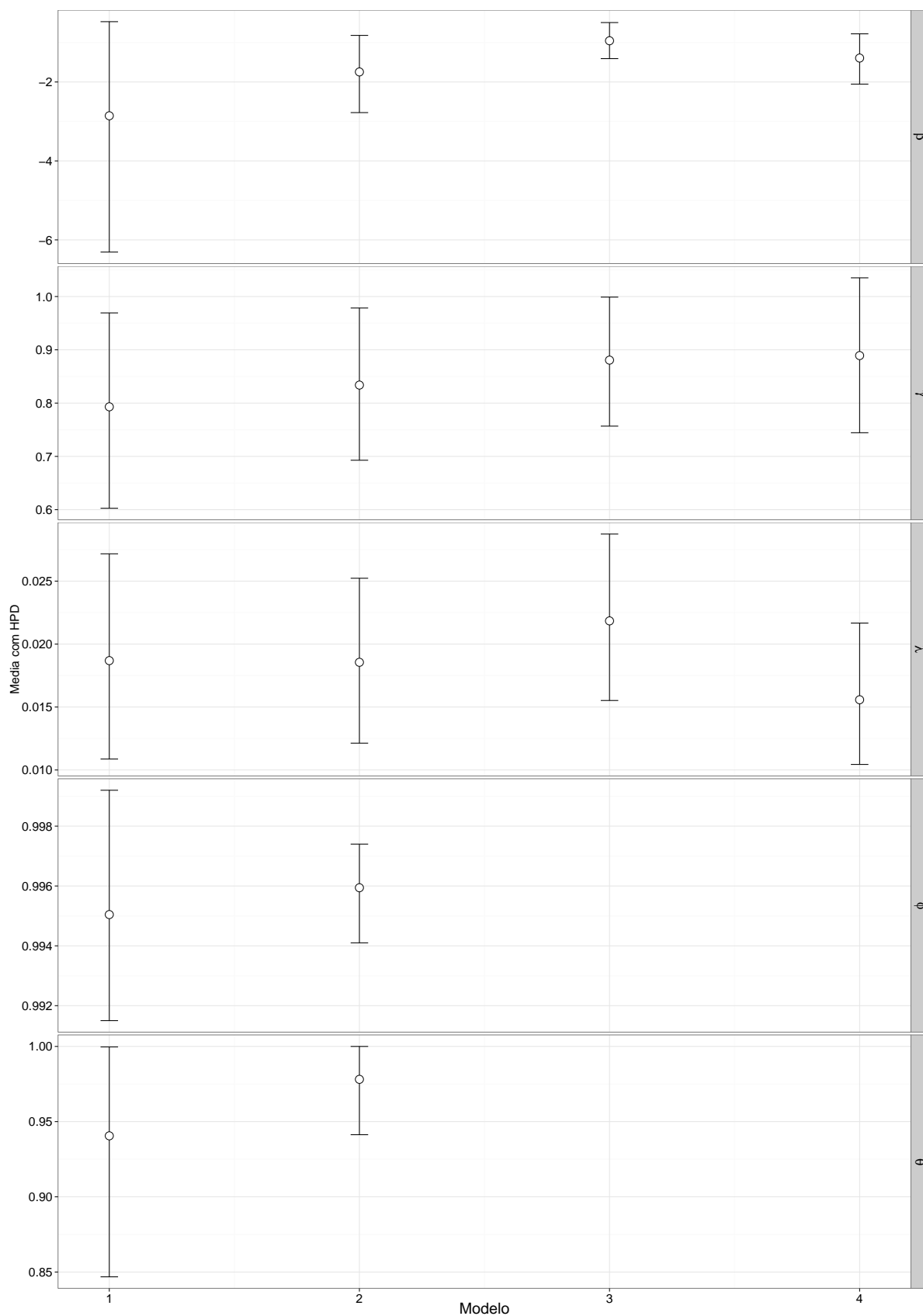


Figura 24 – Resumos dos resultados. Modelos no eixo horizontal: (1) Modelo sem subconjunto de validação, (2) modelo com subconjunto de validação, (3) modelo convencional e (4) modelo convencional utilizando os dados do teste padrão ouro (segundo ELISA).

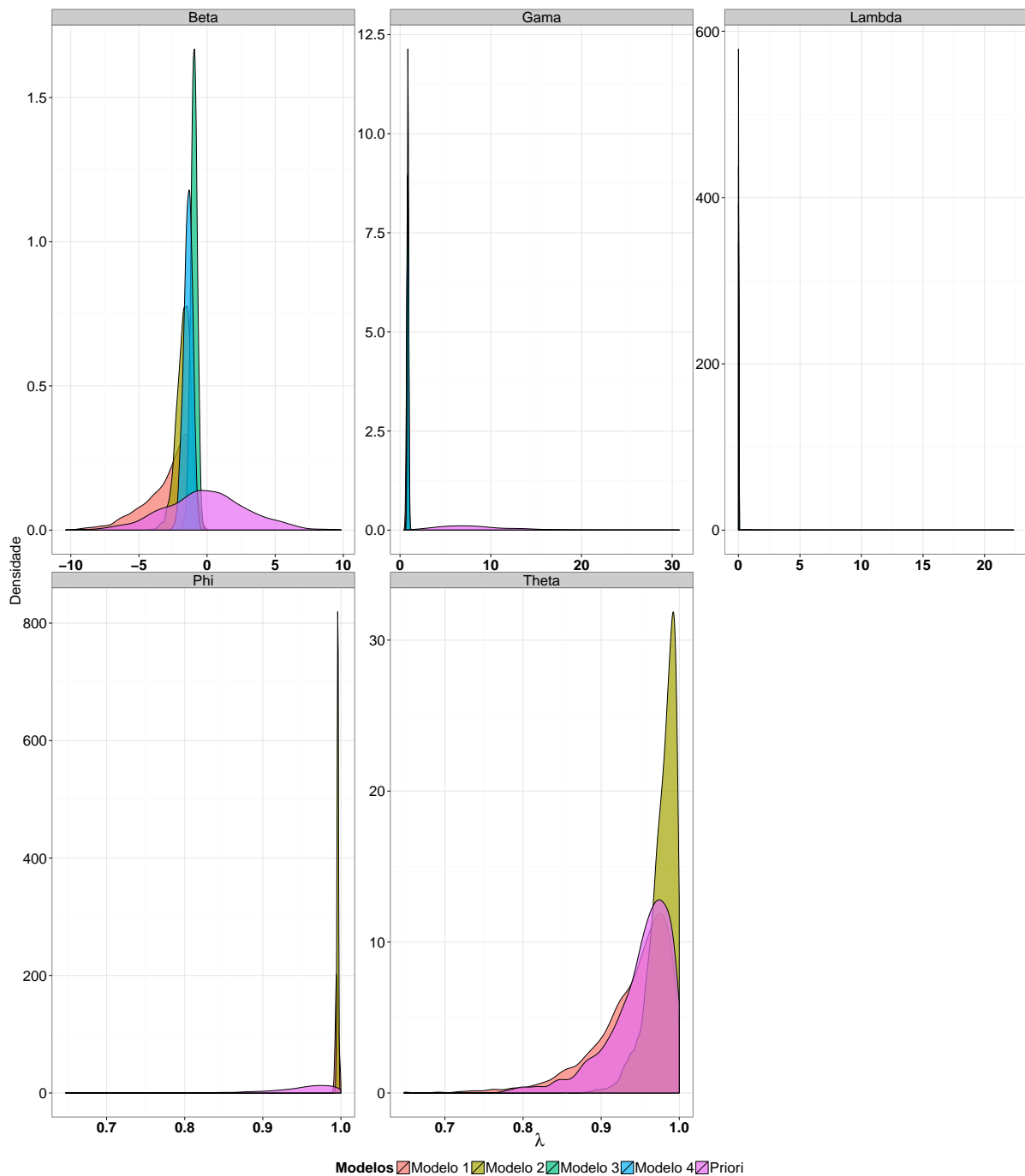


Figura 25 – Distribuições *a priori* e *a posteriori* para os parâmetros dos dados de HIV.

Observa-se que em todos os modelos a variável Trabalho foi estatisticamente significativa. Como as estimativas para  $\beta$  foram negativas, isso indica que os indivíduos que trabalham em bar tem uma risco maior de contrair o HIV. As estimativas do modelo da Seção 2.1 sem incluir o subconjunto de validação apresentam as maiores amplitudes dos intervalos HPD de 95% para todos os parâmetros, em especial no caso de  $\beta$ . Os resultados para as estimativas obtidas do modelo convencional considerando os dados do ELISA confirmatório (teste padrão ouro) são referências pois não há erros de classifica-

ção. Pela amplitude do HPD de 95% e considerando a média *a posteriori* como estimativa dos parâmetros, há uma melhora quando tem-se um subconjunto de validação, o que era esperado já que melhora-se a informação. Para  $\gamma$ , parâmetro de forma da distribuição do tempo de falha, a menor amplitude do HPD é a obtida pelo modelo convencional com os dados do primeiro ELISA e as amplitudes das estimativas do modelo com os dados do teste padrão ouro e do modelo com subconjunto de validação são muito próximas, sendo 0,2906 para o primeiro e 0,2856 para o segundo. Para o parâmetro  $\lambda$ , a média *a posteriori* obtida com o modelo convencional é a mais distante da média *a posteriori* do modelo usando os dados do teste padrão ouro. Porém, as amplitudes do HPD de 95% e as estimativas para  $\lambda$  apresentam valores relativamente pequenos. A especificidade estimada e utilizada por Magaret (2008) foi 0,996, muito próxima das estimativas dos modelos com e sem subconjunto de validação. Para a sensibilidade do primeiro ELISA, os intervalos englobam valores altos, mostrando a alta sensibilidade do teste.

Devido à alta sensibilidade e especificidade do primeiro ELISA e ao grande tamanho amostral, o modelo convencional apresenta estimativas próximas do modelo convencional usando os dados do teste padrão ouro. Os modelos apresentados nas Seções 2.1 e 3.1 apresentam bons resultados, porém com um desvio padrão *a posteriori* maior para o modelo sem subconjunto de validação, especialmente para o parâmetro  $\beta$ . Os modelos conseguem também mostrar os altos valores de sensibilidade e especificidade do primeiro ELISA.

Os métodos de seleção de modelo apresentam resultados contraditórios. Para o critério DIC, o modelo que melhor se ajusta aos dados é o esperado, modelo convencional com os dados do teste padrão ouro. Já para o  $B$ , o modelo que melhor se ajusta é o modelo com subconjunto de validação. Para o modelo convencional com os dados do primeiro ELISA e o modelo sem subconjunto de validação os valores são próximos tanto para o DIC quanto para  $B$ .

## 6 Considerações Finais

Em análise de sobrevivência, ao estudar o tempo de ocorrência de um evento de interesse, a detecção deste pode estar condicionada ao resultado de testes que podem estar sujeitos a erros de classificação. De forma a considerar tais erros, evitando possíveis vícios e tornando os modelos mais realistas, a qualidade do teste é incorporada na análise através de suas medidas de sensibilidade e especificidade. Em muitos modelos propostos na literatura, tais medidas são consideradas conhecidas. Quando não se tem informação sobre tais parâmetros, o modelo apresenta um problema de falta de identificabilidade.

Neste trabalho propomos um modelo para o caso em que a sensibilidade e especificidade do teste de diagnóstico são desconhecidas. A fim de avaliar a falta de identificabilidade do modelo, utilizou-se as funções de verossimilhança perfilada. Apesar de o método identificar a inidentificabilidade prática, a forma como este foi abordado apresenta limitações por ter sido relativamente visual e que se baseia em amostras. Para solucionar o problema da falta de identificabilidade propomos uma abordagem Bayesiana e investigamos o efeito de acrescentar restrições nas distribuições *a priori*. Neste contexto, simulações a fim de entender a sensibilidade dos resultados em relação a estas distribuições e avaliações de desempenho dos modelos apresentados foram feitas. Além disso, estendemos o modelo considerando um subconjunto de validação, investigando a sensibilidade das estimativas em relação às distribuições *a priori* para os parâmetros da qualidade do teste imperfeito.

As distribuições *a posteriori* dos parâmetros parecem ser pouco sensíveis às restrições nas distribuições *a priori* para a sensibilidade e especificidade do teste de diagnóstico imperfeito, especialmente em um tamanho amostral maior. Para um tamanho amostral menor, alguns parâmetros foram mais sensíveis, como a sensibilidade do teste de diagnóstico imperfeito. Conclusões similares ocorrem ao comparar os resultados quando as distribuições *a priori* para a sensibilidade e especificidade variam em relação às suas respectivas médias *a priori*. Nestes casos, os parâmetros parecem ser pouco sensíveis às alterações, apresentando maiores diferenças quando o tamanho amostral é menor, especialmente o parâmetro da sensibilidade.

Com tamanho amostral 50 observou-se que os modelos trabalhados necessitam de mais informações pois, a partir dele, não se obteve estimativas satisfatórias para alguns parâmetros. Os estudos de casos adicionais mostram que há pouca diferença para os resultados com a especificação de uma distribuição *a priori* mais informativa. Com o aumento no número de visitas, as estimativas do modelo apresentam melhor desempenho. Os modelos propostos, portanto, apresentam dificuldades em casos em que há pouca

informação. A incorporação do subconjunto de validação mostrou melhorias em relação às médias *a posteriori*.

Aplicamos os modelos a dois conjuntos de dados retirados da literatura. Para o primeiro conjunto retirado de Collett (2003) sobre recorrência de úlceras, devido às poucas informações sobre o teste de endoscopia realizado na obtenção dos dados e ao pequeno tamanho amostral (43 indivíduos avaliados em no máximo dois momentos diferentes), os modelos considerando erros de classificação foram sensíveis às diferentes distribuições *a priori*. Dessa forma, para o modelo proposto no Capítulo 2, neste contexto de recorrência de úlcera, é necessário mais informação, seja aumentando o tamanho amostral maior ou o número de visitas. Como exemplificado, distribuições *a priori* mais informativas não conseguem contornar completamente o problema da falta de identificabilidade.

Já o segundo conjunto de dados possui um tamanho amostral relativamente grande, com pacientes acompanhados por um período considerável, além de se ter mais referências sobre a qualidade dos testes de diagnóstico utilizados. Neste contexto, os modelos propostos são mais realistas ao considerar os erros de classificação e apresentam bons resultados. Além disso, as estimativas obtidas dos modelos para a sensibilidade e a especificidade corroboram os altos valores do primeiro ELISA apresentados na literatura.

Os modelos propostos apresentam algumas limitações, como o fato de serem paramétricos e portanto mais limitados do que modelos não paramétricos. Além disso, não consideramos as variações no tempo que a sensibilidade e/ou especificidade do teste imperfeito podem sofrer. Outra situação não incorporada é a possibilidade do evento de interesse nunca ocorrer. Nesse caso, uma possível extensão é a incorporação de fração de cura nos modelos.

Os modelos consideram ainda que os tempos de falha  $t_{ij}$  são independentes. Dessa forma, pode-se acrescentar uma estrutura de dependência entre os tempos para o indivíduo  $i$ . Dentre as possíveis extensões, estão ainda medidas de adequação dos modelos, considerar riscos competitivos e o uso de variáveis latentes, como por exemplo trabalhar com dados aumentados.

Neste trabalho propomos um modelo no qual o subconjunto de validação é selecionado após o término do estudo. Porém, a seleção pode ser feita antes do início do estudo, acompanhando-se o indivíduo até que o teste padrão ouro detecte a falha ou ocorra uma censura. Assim, outra possível extensão é não só considerar este contexto como também compará-lo com o trabalhado, verificando se há diferenças importantes nos resultados de uma maneira geral. Além disso, é interessante considerar as situações nas quais a seleção retrospectiva pode gerar dados faltantes.

## Referências

- BALASUBRAMANIAN, R.; LAGAKOS, S. W. Estimation of the timing of perinatal transmission of hiv. *Biometrics*, v. 57, n. 4, p. 1048–1058, 2001.
- BALASUBRAMANIAN, R.; LAGAKOS, S. W. Estimation of a failure time distribution based on imperfect diagnostic tests. *Biometrika*, v. 90, n. 1, p. 171–182, 2003.
- BATES, D. et al. *minqa: Derivative-free optimization algorithms by quadratic approximation*. [S.l.], 2012. R package version 1.2.1. Disponível em: <<http://CRAN.R-project.org/package=minqa>>.
- BROSS, I. Misclassification in 2 x 2 tables. *Biometrics*, v. 10, n. 4, p. 478–486, 1954.
- BROWN, E. R. Bayesian estimation of the time-varying sensitivity of a diagnostic test with application to mother-to-child transmission of hiv. *Biometrics*, v. 66, n. 4, p. 1266–1274, 2010.
- CARLIN, B. P.; LOUIS, T. A. *Bayesian Methods for Data Analysis*. [S.l.]: Chapman and Hall/CRC, Boca Raton, 2011.
- CHEN, M.-H.; SHAO, Q.-M.; IBRAHIM, J. G. *Monte Carlo Methods in Bayesian Computation*. [S.l.]: Springer New York, 2000.
- COLLETT, D. *Modelling Survival Data in Medical Research*. [S.l.]: Chapman and Hall, CRC, 2003. (Chapman & Hall/CRC texts in statistical science series).
- COLOSIMO, E.; GIOLO, S. *Análise de sobrevivência aplicada*. [S.l.]: Edgard Blücher, 2006. (ABE - Projeto Fisher). ISBN 9788521203841.
- COWLES, M. K.; CARLIN, B. P. Markov chain monte carlo convergence diagnostics: a comparative review. *Journal of the American Statistical Association*, Taylor & Francis, v. 91, n. 434, p. 883–904, 1996.
- DOCHAIN, D.; VANROLLEGHEM, P. A.; DAELE, M. V. Structural identifiability of biokinetic models of activated sludge respiration. *Water Research*, Elsevier, v. 29, n. 11, p. 2571–2578, 1995.
- GABA, A.; WINKLER, R. L. Implications of errors in survey data: a bayesian model. *Management Science*, INFORMS, v. 38, n. 7, p. 913–925, 1992.
- GALLI, R. A. et al. Performance characteristics of recombinant enzyme immunoassay to detect antibodies to human immunodeficiency virus type 1 (hiv-1) and hiv-2 and to measure early antibody responses in seroconverting patients. *Journal of Clinical Microbiology*, Am Soc Microbiol, v. 34, n. 4, p. 999–1002, 1996.
- GELFAND, A. E.; DEY, D. K.; CHANG, H. *Model determination using predictive distributions with implementation via sampling-based methods*. [S.l.], 1992.
- GELFAND, A. E.; SAHU, S. K. Identifiability, improper priors, and gibbs sampling for generalized linear models. *Journal of the American Statistical Association*, Taylor & Francis, v. 94, n. 445, p. 247–253, 1999.



- GIRÓN, J.; GINEBRA, J.; RIBA, A. Bayesian analysis of a multinomial sequence and homogeneity of literary style. *The American Statistician*, Taylor & Francis, v. 59, n. 1, p. 19–30, 2005.
- GUEDJ, J.; THIÉBAUT, R.; COMMENGES, D. Practical identifiability of hiv dynamics models. *Bulletin of mathematical biology*, Springer, v. 69, n. 8, p. 2493–2513, 2007.
- GUSTAFSON, P. *Measurement Error and Misclassification in Statistics and Epidemiology: Impacts and Bayesian Adjustments*. [S.l.]: CRC Press, 2003.
- GUSTAFSON, P. What are the limits of posterior distributions arising from nonidentified models, and why should we care? *Journal of the American Statistical Association*, Taylor & Francis, v. 104, n. 488, p. 1682–1695, 2009.
- GUSTAFSON, P. et al. On model expansion, model contraction, identifiability and prior information: Two illustrative scenarios involving mismeasured variables [with comments and rejoinder]. *Statistical Science*, JSTOR, p. 111–140, 2005.
- GUSTAFSON, P.; GREENLAND, S. Curious phenomena in bayesian adjustment for exposure misclassification. *Statistics in Medicine*, Wiley Online Library, v. 25, n. 1, p. 87–103, 2006.
- HUANG, G.-H. Model identifiability. *Encyclopedia of Statistics in Behavioral Science*, Wiley Online Library, 2005.
- HUNSBERGER, S.; ALBERT, P. S.; DODD, L. Analysis of progression-free survival data using a discrete time survival model that incorporates measurements with and without diagnostic error. *Clinical Trials*, SAGE Publications, v. 7, n. 6, p. 634–642, 2010.
- IBRAHIM, J. G.; CHEN, M.-H.; SINHA, D. *Bayesian Survival Analysis*. [S.l.]: Springer, 2001.
- JOHNSON, N.; KOTZ, S.; BALAKRISHNAN, N. *Continuous Univariate Distributions*. [S.l.]: Wiley & Sons, 1995.
- JOSEPH, L.; GYORKOS, T. W.; COUPAL, L. Bayesian estimation of disease prevalence and the parameters of diagnostic tests in the absence of a gold standard. *American Journal of Epidemiology*, Oxford Univ Press, v. 141, n. 3, p. 263–272, 1995.
- KALBFLEISCH, J. D.; PRENTICE, R. L. *The Statistical Analysis of Failure Time Data*. [S.l.]: Wiley-Interscience, 2002.
- KUUN, E.; BRASHAW, M.; HEYNS, A. d. P. Sensitivity and specificity of standard and rapid hiv-antibody tests evaluated by seroconversion and non-seroconversion low-titre panels. *Vox Sanguinis*, Wiley Online Library, v. 72, n. 1, p. 11–15, 1997.
- LELE, S. R.; ALLEN, K. L. On using expert opinion in ecological analyses: a frequentist approach. *Environmetrics*, Wiley Online Library, v. 17, n. 7, p. 683–704, 2006.
- LINDLEY, D. V. *Bayesian statistics: A review*. [S.l.]: SIAM, 1972.
- LINDSEY, J. C.; RYAN, L. M. Methods for interval-censored data. *Statistics in Medicine*, Wiley Online Library, v. 17, n. 2, p. 219–238, 1998.

- LUNN, D. et al. The bugs project: Evolution, critique and future directions. *Statistics in Medicine*, Wiley Online Library, v. 28, n. 25, p. 3049–3067, 2009.
- MAGARET, A. S. Incorporating validation subsets into discrete proportional hazards models for mismeasured outcomes. *Statistics in Medicine*, Wiley Online Library, v. 27, n. 26, p. 5456–5470, 2008.
- MARTIN, E. S.; GONZÁLEZ, J. Bayesian identifiability: Contributions to an inconclusive debate. *Chilean Journal of Statistics*, v. 1, p. 69–91, 2010.
- MARTIN, H. L. et al. Hormonal contraception, sexually transmitted diseases, and risk of heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. *Journal of Infectious Diseases*, Oxford University Press, v. 178, n. 4, p. 1053–1059, 1998.
- MCKEOWN, K.; JEWELL, N. P. Misclassification of current status data. *Lifetime Data Analysis*, Springer, v. 16, n. 2, p. 215–230, 2010.
- MEIER, A. S.; RICHARDSON, B. A.; HUGHES, J. P. Discrete proportional hazards models for mismeasured outcomes. *Biometrics*, Wiley Online Library, v. 59, n. 4, p. 947–954, 2003.
- MOLINARI, F. Partial identification of probability distributions with misclassified data. *Journal of Econometrics*, Elsevier, v. 144, n. 1, p. 81–117, 2008.
- MURPHY, S. A.; VAART, A. W. Van der. On profile likelihood. *Journal of the American Statistical Association*, Taylor & Francis Group, v. 95, n. 450, p. 449–465, 2000.
- MUTHUKUMARANA, S.; SCHWARZ, C. J.; SWARTZ, T. B. Bayesian analysis of mark-recapture data with travel time-dependent survival probabilities. *Canadian Journal of Statistics*, Wiley Online Library, v. 36, n. 1, p. 5–21, 2008.
- NEATH, A. A.; SAMANIEGO, F. J. On the efficacy of bayesian inference for nonidentifiable models. *The American Statistician*, Taylor & Francis, v. 51, n. 3, p. 225–232, 1997.
- PAGGIARO, A.; TORELLI, N. The effect of classification errors in survival data analysis. *IASS Topics, 53rd Session of the International Statistical Institute, Proceedings, Invited Papers*, p. 391–410, 2002.
- PAGGIARO, A.; TORELLI, N. The effect of classification errors in survival data analysis. *Statistical Methods and Applications*, Springer, v. 13, n. 2, p. 213–225, 2004.
- PAULINO, C. D. M.; PEREIRA, C. A. de B. On identifiability of parametric statistical models. *Journal of the Italian Statistical Society*, Springer, v. 3, n. 1, p. 125–151, 1994.
- PILLONETTO, G.; SPARACINO, G.; COBELLI, C. Numerical non-identifiability regions of the minimal model of glucose kinetics: superiority of bayesian estimation. *Mathematical Biosciences*, Elsevier, v. 184, n. 1, p. 53–67, 2003.
- POIRIER, D. J. Revising beliefs in nonidentified models. *Econometric Theory*, Cambridge Univ Press, v. 14, n. 4, p. 483–509, 1998.
- R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Vienna, Austria, 2013. Disponível em: <<http://www.R-project.org/>>.

- RANNALA, B. Identifiability of parameters in mcmc bayesian inference of phylogeny. *Systematic Biology*, Oxford University Press, v. 51, n. 5, p. 754–760, 2002.
- RAUE, A. et al. Structural and practical identifiability analysis of partially observed dynamical models by exploiting the profile likelihood. *Bioinformatics*, Oxford Univ Press, v. 25, n. 15, p. 1923–1929, 2009.
- RAUE, A. et al. Joining forces of bayesian and frequentist methodology: a study for inference in the presence of non-identifiability. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, The Royal Society, v. 371, n. 1984, 2013.
- REKAYA, R.; WEIGEL, K.; GIANOLA, D. Threshold model for misclassified binary responses with applications to animal breeding. *Biometrics*, Wiley Online Library, v. 57, n. 4, p. 1123–1129, 2001.
- ROSAS, V. G. Sal y; HUGHES, J. P. Nonparametric and semiparametric analysis of current status data subject to outcome misclassification. *Statistical communications in infectious diseases*, NIH Public Access, v. 2010, p. 364, 2010.
- SILVA, A. S. *Erros de Classificação em Análise de Sobrevivência*. Dissertação (Mestrado) — Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2012.
- SOUZA, S. L. *Análise de Sobrevivência com Erros de Classificação e Censura Intervalar*. Dissertação (Graduação) — Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2012.
- SPIEGELHALTER, D. J. et al. Bayesian measures of model complexity and fit. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology)*, Wiley Online Library, v. 64, n. 4, p. 583–639, 2002.
- SWARTZ, T. B. et al. Bayesian identifiability and misclassification in multinomial data. *Canadian Journal of Statistics*, Wiley Online Library, v. 32, n. 3, p. 285–302, 2004.
- TURNBULL, B. W. The empirical distribution function with arbitrarily grouped, censored and truncated data. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, JSTOR, p. 290–295, 1976.
- VANROLLEGHEM, P. A.; DAELE, M. V.; DOCHAIN, D. Practical identifiability of a biokinetic model of activated sludge respiration. *Water Research*, Elsevier, v. 29, n. 11, p. 2561–2570, 1995.
- VARADHAN, R.; GILBERT, P. BB: An R package for solving a large system of nonlinear equations and for optimizing a high-dimensional nonlinear objective function. *Journal of Statistical Software*, v. 32, n. 4, p. 1–26, 2009. Disponível em: <<http://www.jstatsoft.org/v32/i04/>>.
- VARADHAN, R. et al. *dfoptim: Derivative-free Optimization*. [S.l.], 2011. R package version 2011.8-1. Disponível em: <<http://CRAN.R-project.org/package=dfoptim>>.
- WECHSLER, S.; IZBICKI, R.; ESTEVES, L. G. A bayesian look at nonidentifiability: A simple example. *The American Statistician*, Taylor & Francis Group, v. 67, n. 2, p. 90–93, 2013.

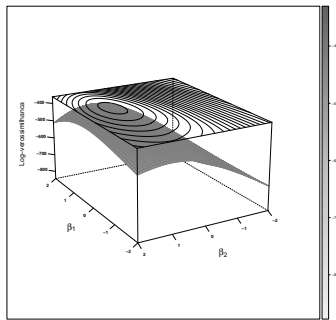
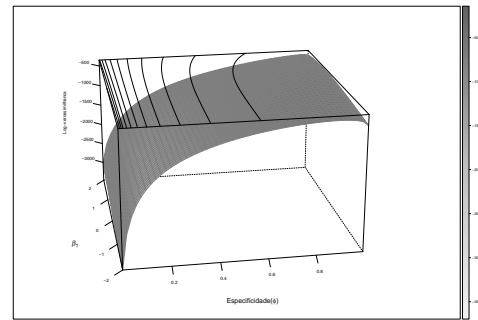
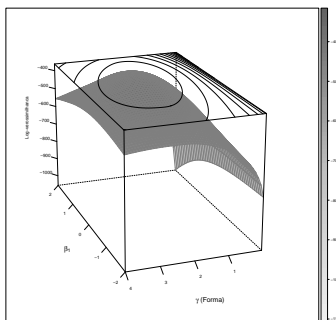
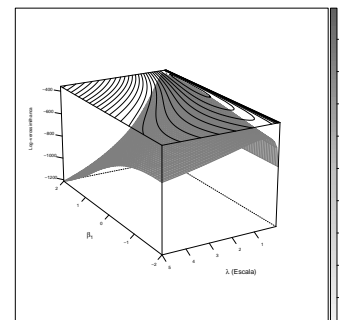
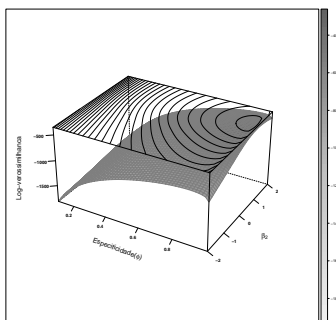
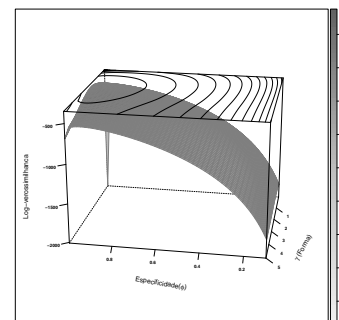
YAN, J.; PRATES, M. *rbugs: Fusing R and OpenBugs and Beyond*. [S.l.], 2013. R package version 0.5-9. Disponível em: <<http://CRAN.R-project.org/package=rbugs>>.

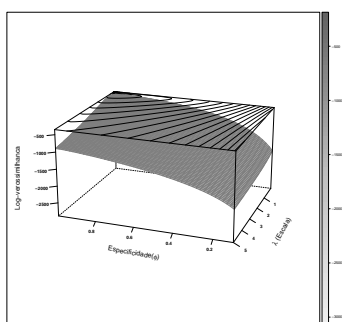
ZHANG, P.; LAGAKOS, S. W. Analysis of time to a silent event whose occurrence is monitored with error, with application to mother-to-child hiv transmission. *Statistics in Medicine*, Wiley Online Library, v. 27, n. 23, p. 4637–4646, 2008.

# Apêndices

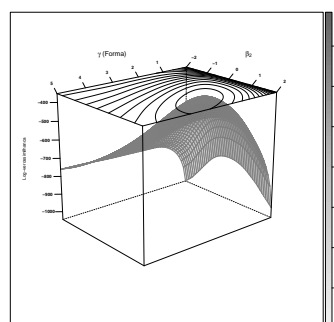
# APÊNDICE A – Avaliação da Identificabilidade do Modelo

A fim de auxiliar na avaliação da identificabilidade do modelo apresentado na Seção 2.2, gráficos do logaritmo natural da verossimilhança para os parâmetros dois a dois foram construídos para os casos em que os erros de classificação são desconhecidos. Na Figura 26, os valores para  $\theta$  e  $\phi$  foram 0,95. Considerou-se ainda duas covariáveis com respectivos coeficientes  $\beta_1 = 0,5$  e  $\beta_2 = 1$ . Além disso, a distribuição do tempo de falha é uma Weibull com parâmetro de forma  $\gamma = 2$  e de escala  $\lambda = 4/9$

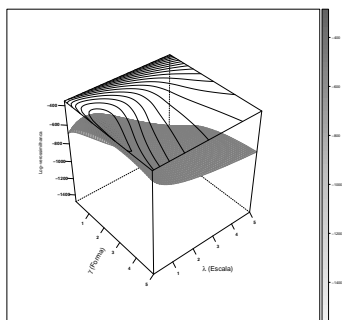
(a) Gráfico para  $\beta_1$  e  $\beta_2$ (b) Gráfico para  $\beta_1$  e  $\phi$ (c) Gráfico para  $\beta_1$  e  $\gamma$ (d) Gráfico para  $\beta_1$  e  $\lambda$ (e) Gráfico para  $\phi$  e  $\beta_2$ (f) Gráfico para  $\phi$  e  $\gamma$



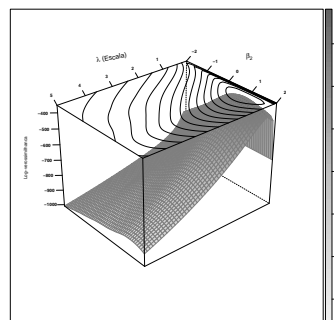
(g) Gráfico para  $\phi$  e  $\lambda$



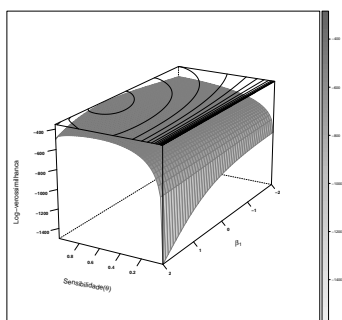
(h) Gráfico para  $\gamma$  e  $\beta_2$



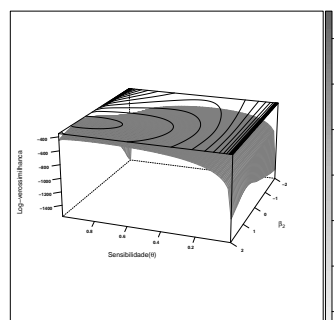
(i) Gráfico para  $\gamma$  e  $\lambda$



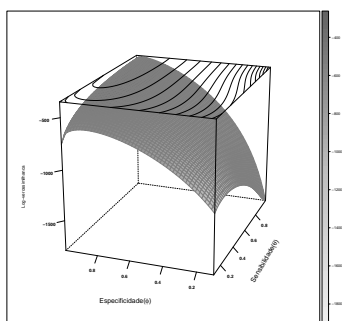
(j) Gráfico para  $\lambda$  e  $\beta_2$



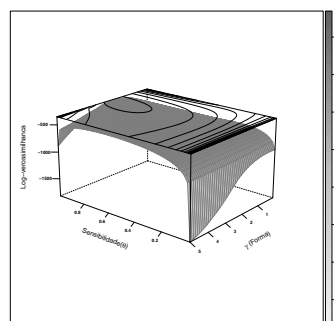
(k) Gráfico para  $\theta$  e  $\beta_1$



(l) Gráfico para  $\theta$  e  $\beta_2$



(m) Gráfico para  $\theta$  e  $\phi$



(n) Gráfico para  $\theta$  e  $\gamma$

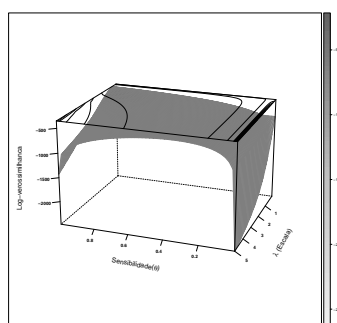
(o) Gráfico para  $\theta$  e  $\lambda$ 

Figura 26 – Gráficos do logaritmo natural da verossimilhança para os parâmetros dois a dois foram feitos considerando  $\lambda = 4/9$ ,  $\gamma = 2$ ,  $\beta_1 = 0,5$ ,  $\beta_2 = 1$ ,  $\theta = 0,95$  e  $\phi = 0,95$ .



# APÊNDICE B – Convergência das Cadeias Simuladas

Para monitorar a convergência das cadeias MCMC seguimos as recomendações de Cowles e Carlin (1996). Portanto, geramos duas cadeias com valores iniciais diferentes e o fator de redução potencial de escala,  $\hat{R}$ , proposto por Gelman e Rubin (1992) foi calculado. Este fator mede o quanto as cadeias estão misturadas. Valores próximos de 1 indicam convergência. Além disso, fez-se uma análise gráfica da convergência e da autocorrelação das cadeias. Vamos considerar o cenário em que  $n = 250$ , o tempo de falha  $T \sim Weibull(4/9, 2)$ ,  $\beta = (0, 5, 1)$ ,  $\theta = \phi = 0,95$ , em que a distribuição *a priori* para os últimos é uma distribuição Uniforme entre 0 e 1. As Figuras 27 e 28 exemplificam a análise gráfica da convergência e da autocorrelação para  $\phi$ . Para todos os parâmetros a análise é feita de forma similar. A Tabela 14 apresenta os valores de  $\hat{R}$ . A análise gráfica dos traços e distribuições *a posteriori* obtidas é feita conforme após *burn-in* de 7500 e espaçamento de 50.

Tabela 14 – Fator de redução potencial de escala

	Estimativa Pontual	IC Superior
$\beta_1$	1,00	1,00
$\beta_2$	1,00	1,01
$\gamma$	1,00	1,02
$\lambda$	1,00	1,01
$\phi$	1,00	1,01
$\theta$	1,00	1,01
$\hat{R}$ multivarido	1,01	

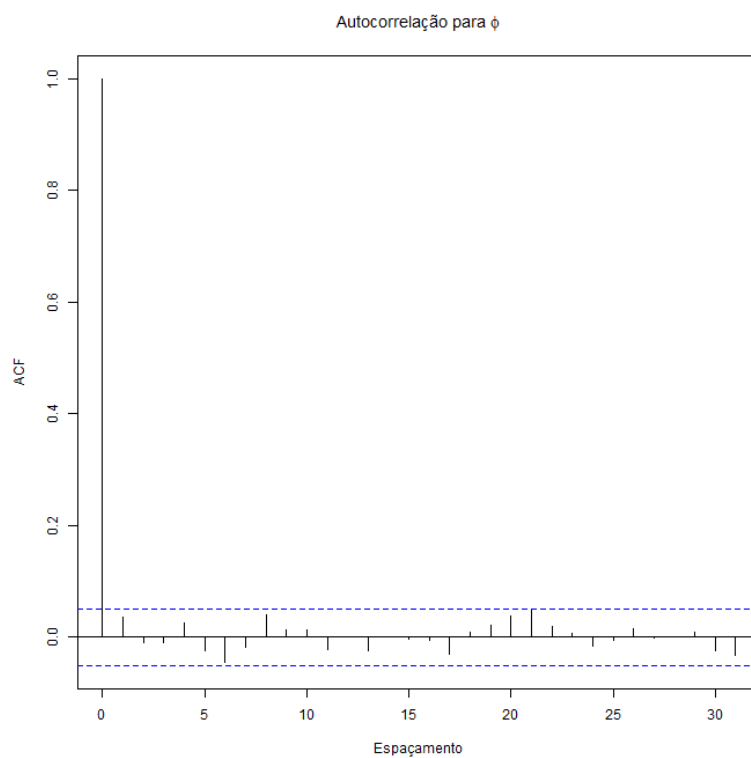


Figura 27 – Exemplo de gráfico da autocorrelação para  $\phi$

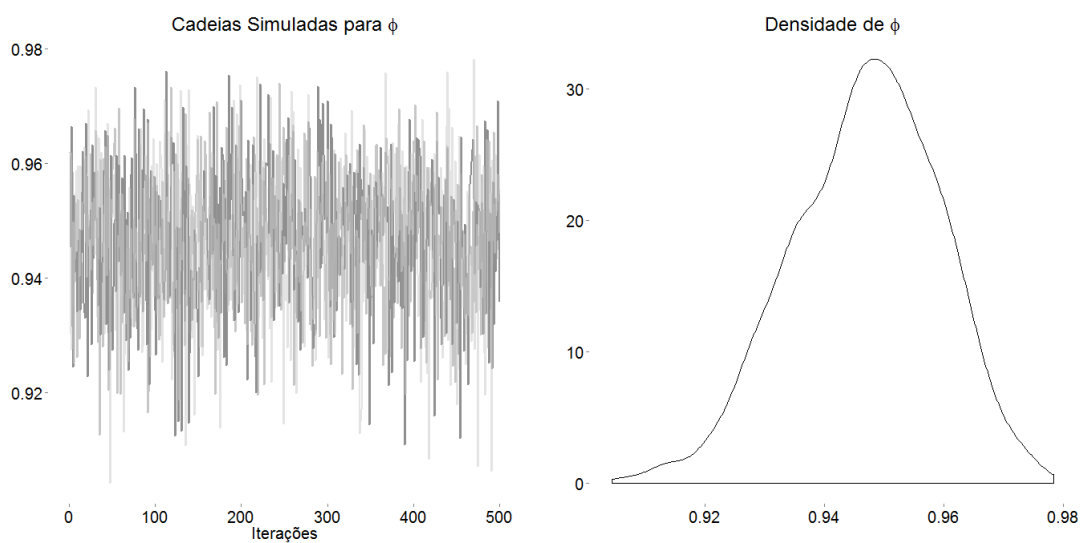


Figura 28 – Gráficos das iterações e da distribuição *a posteriori* para  $\phi$

# APÊNDICE C – Estudos de Simulações

## C.1 Gráficos e tabelas adicionais

Para o cenário  $n = 250$  e  $\theta = \phi = 0,95$  e modelo 7 (sem subconjunto de validação, sem restrição e com distribuições *a priori* para  $\theta$  e  $\phi$  não informativas) gráficos da distribuição *a priori* e *a posteriori* para uma amostra foram construídos e seguem abaixo.

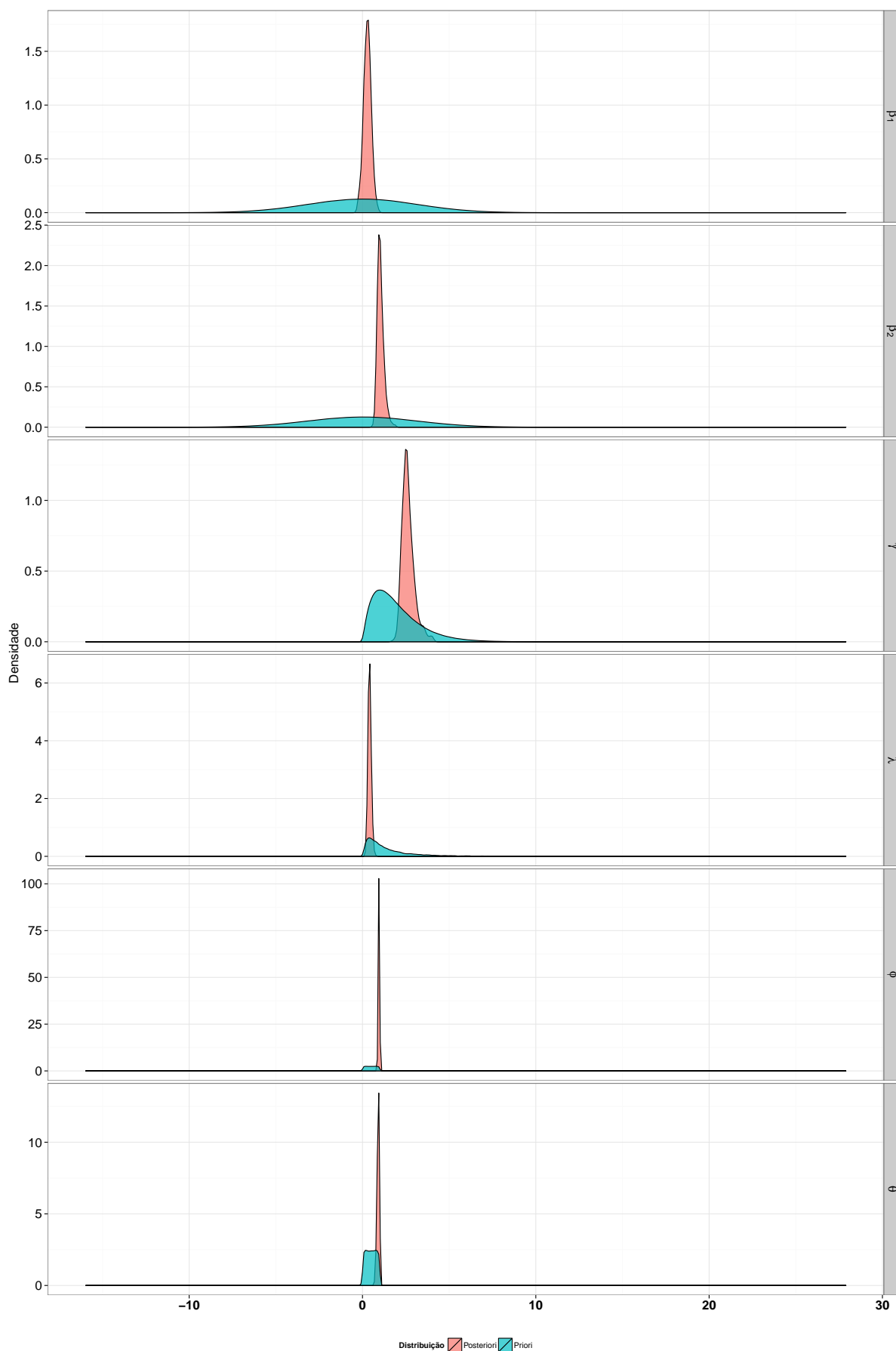


Figura 29 – Gráfico da distribuição *a priori* e *a posteriori* para os parâmetros no cenário  $n = 250, \theta = \phi = 0,95$  e modelo 7.

### C.1.1 Tamanho amostral 250

Tabela 15 – Estimativas médias *a posteriori* para os parâmetros dos modelos

$\theta - \phi$	Modelo	$\beta_1$			$\beta_2$		
		Média	Desvio Padrão	Amplitude	Média	Desvio Padrão	Amplitude
0,95 - 0,95	1	0,51	0,20	0,77	1,10	0,15	0,56
0,95 - 0,95	2	0,50	0,19	0,74	1,08	0,14	0,54
0,95 - 0,95	3	0,51	0,20	0,77	1,10	0,15	0,56
0,95 - 0,95	4	0,50	0,19	0,73	1,08	0,13	0,51
0,95 - 0,95	5	0,50	0,19	0,72	1,07	0,13	0,50
0,95 - 0,95	6	0,50	0,19	0,72	1,08	0,13	0,51
0,95 - 0,95	7	0,51	0,21	0,81	1,12	0,16	0,62
0,95 - 0,95	8	0,50	0,20	0,78	1,09	0,15	0,59
0,95 - 0,95	9	0,51	0,21	0,82	1,12	0,16	0,62
0,95 - 0,95	10	0,51	0,21	0,82	1,12	0,16	0,62
0,95 - 0,95	11	0,50	0,20	0,77	1,09	0,15	0,58
0,95 - 0,95	12	0,51	0,21	0,81	1,12	0,16	0,62
0,95 - 0,95	13	0,51	0,21	0,82	1,12	0,16	0,62
0,95 - 0,95	14	0,50	0,20	0,78	1,09	0,15	0,59
0,95 - 0,95	15	0,51	0,21	0,82	1,12	0,16	0,62
0,95 - 0,95	16	0,33	0,14	0,55	0,70	0,08	0,32
0,95 - 0,95	17	0,47	0,30	1,17	1,08	0,20	0,78
0,95 - 0,75	1	0,55	0,37	1,41	1,27	0,28	1,07
0,95 - 0,75	2	0,54	0,34	1,31	1,23	0,26	0,98
0,95 - 0,75	3	0,55	0,37	1,41	1,27	0,28	1,06
0,95 - 0,75	4	0,54	0,30	1,16	1,22	0,22	0,83
0,95 - 0,75	5	0,54	0,30	1,14	1,20	0,21	0,81
0,95 - 0,75	6	0,54	0,30	1,17	1,22	0,22	0,83
0,95 - 0,75	7	0,54	0,45	1,75	1,35	0,38	1,43
0,95 - 0,75	8	0,53	0,40	1,54	1,28	0,33	1,22
0,95 - 0,75	9	0,54	0,44	1,70	1,35	0,37	1,38
0,95 - 0,75	10	0,54	0,45	1,75	1,36	0,38	1,43
0,95 - 0,75	11	0,53	0,41	1,55	1,29	0,34	1,24
0,95 - 0,75	12	0,54	0,44	1,70	1,35	0,37	1,38
0,95 - 0,75	13	0,54	0,46	1,76	1,36	0,38	1,44
0,95 - 0,75	14	0,53	0,40	1,56	1,29	0,33	1,24
0,95 - 0,75	15	0,54	0,44	1,71	1,36	0,37	1,38
0,95 - 0,75	16	0,21	0,13	0,52	0,39	0,07	0,28
0,95 - 0,75	17	0,45	0,42	1,62	1,21	0,29	1,10
0,75 - 0,95	1	0,50	0,25	0,95	1,09	0,18	0,70
0,75 - 0,95	2	0,49	0,24	0,93	1,07	0,18	0,68
0,75 - 0,95	3	0,50	0,25	0,96	1,10	0,18	0,71
0,75 - 0,95	4	0,51	0,21	0,82	1,07	0,15	0,57
0,75 - 0,95	5	0,50	0,21	0,82	1,06	0,15	0,57
0,75 - 0,95	6	0,51	0,21	0,82	1,07	0,15	0,58
0,75 - 0,95	7	0,51	0,28	1,08	1,13	0,23	0,88
0,75 - 0,95	8	0,50	0,27	1,04	1,10	0,22	0,82

Tabela 15 – Estimativas médias *a posteriori* para os parâmetros dos modelos

$\theta - \phi$	Modelo	Média	Desvio Padrão	Amplitude	Média	Desvio Padrão	Amplitude
0,75 - 0,95	9	0,52	0,29	1,10	1,15	0,23	0,88
0,75 - 0,95	10	0,51	0,28	1,08	1,13	0,23	0,87
0,75 - 0,95	11	0,50	0,27	1,04	1,10	0,22	0,83
0,75 - 0,95	12	0,52	0,29	1,11	1,15	0,24	0,89
0,75 - 0,95	13	0,51	0,28	1,08	1,13	0,23	0,87
0,75 - 0,95	14	0,50	0,27	1,04	1,10	0,22	0,83
0,75 - 0,95	15	0,51	0,29	1,10	1,15	0,23	0,88
0,75 - 0,95	16	0,28	0,15	0,56	0,58	0,08	0,31
0,75 - 0,95	17	0,50	0,31	1,17	1,10	0,21	0,80
0,75 - 0,75	1	0,45	0,47	1,82	1,23	0,35	1,33
0,75 - 0,75	2	0,45	0,46	1,77	1,22	0,34	1,30
0,75 - 0,75	3	0,45	0,48	1,86	1,25	0,36	1,36
0,75 - 0,75	4	0,50	0,34	1,33	1,18	0,24	0,92
0,75 - 0,75	5	0,50	0,34	1,32	1,17	0,24	0,92
0,75 - 0,75	6	0,50	0,35	1,34	1,18	0,24	0,93
0,75 - 0,75	7	0,41	0,72	2,79	1,34	0,58	2,16
0,75 - 0,75	8	0,39	0,64	2,49	1,30	0,52	1,94
0,75 - 0,75	9	0,40	0,72	2,79	1,38	0,59	2,20
0,75 - 0,75	10	0,40	0,69	2,69	1,34	0,57	2,12
0,75 - 0,75	11	0,39	0,64	2,49	1,31	0,53	1,97
0,75 - 0,75	12	0,39	0,73	2,85	1,39	0,61	2,26
0,75 - 0,75	13	0,41	0,72	2,79	1,34	0,59	2,18
0,75 - 0,75	14	0,39	0,65	2,50	1,31	0,53	1,96
0,75 - 0,75	15	0,39	0,73	2,82	1,39	0,60	2,23
0,75 - 0,75	16	0,17	0,14	0,52	0,34	0,07	0,27
0,75 - 0,75	17	0,43	0,42	1,61	1,18	0,28	1,08
		$\gamma$			$\lambda$		
0,95 - 0,95	1	2,55	0,24	0,90	0,34	0,06	0,24
0,95 - 0,95	2	2,50	0,23	0,86	0,34	0,06	0,23
0,95 - 0,95	3	2,56	0,24	0,91	0,33	0,06	0,24
0,95 - 0,95	4	2,51	0,20	0,77	0,33	0,06	0,21
0,95 - 0,95	5	2,49	0,20	0,76	0,33	0,06	0,21
0,95 - 0,95	6	2,51	0,20	0,77	0,33	0,06	0,21
0,95 - 0,95	7	2,61	0,28	1,07	0,34	0,07	0,27
0,95 - 0,95	8	2,53	0,26	0,98	0,34	0,07	0,25
0,95 - 0,95	9	2,62	0,28	1,06	0,34	0,07	0,26
0,95 - 0,95	10	2,61	0,28	1,07	0,34	0,07	0,27
0,95 - 0,95	11	2,53	0,26	0,98	0,34	0,07	0,25
0,95 - 0,95	12	2,61	0,28	1,06	0,34	0,07	0,27
0,95 - 0,95	13	2,61	0,28	1,07	0,34	0,07	0,27
0,95 - 0,95	14	2,53	0,26	0,99	0,34	0,07	0,26
0,95 - 0,95	15	2,62	0,28	1,06	0,34	0,07	0,27
0,95 - 0,95	16	1,67	0,10	0,38	0,57	0,06	0,24
0,95 - 0,95	17	2,52	0,29	1,11	0,35	0,09	0,32

Tabela 15 – Estimativas médias *a posteriori* para os parâmetros dos modelos

$\theta - \phi$	Modelo	Média	Desvio Padrão	Amplitude	Média	Desvio Padrão	Amplitude
0,95 - 0,75	1	2,87	0,47	1,76	0,28	0,09	0,34
0,95 - 0,75	2	2,76	0,43	1,60	0,27	0,08	0,31
0,95 - 0,75	3	2,88	0,46	1,74	0,27	0,09	0,33
0,95 - 0,75	4	2,74	0,33	1,26	0,26	0,07	0,26
0,95 - 0,75	5	2,71	0,32	1,23	0,26	0,07	0,25
0,95 - 0,75	6	2,75	0,33	1,27	0,26	0,07	0,25
0,95 - 0,75	7	3,09	0,72	2,58	0,33	0,15	0,51
0,95 - 0,75	8	2,88	0,59	2,15	0,30	0,12	0,41
0,95 - 0,75	9	3,07	0,67	2,45	0,31	0,13	0,45
0,95 - 0,75	10	3,10	0,71	2,58	0,33	0,15	0,51
0,95 - 0,75	11	2,91	0,61	2,20	0,30	0,12	0,42
0,95 - 0,75	12	3,07	0,68	2,46	0,31	0,13	0,45
0,95 - 0,75	13	3,10	0,72	2,60	0,33	0,15	0,51
0,95 - 0,75	14	2,89	0,60	2,19	0,29	0,12	0,42
0,95 - 0,75	15	3,08	0,68	2,47	0,31	0,13	0,45
0,95 - 0,75	16	0,89	0,06	0,22	1,27	0,12	0,46
0,95 - 0,75	17	2,75	0,41	1,55	0,28	0,09	0,33
0,75 - 0,95	1	2,63	0,31	1,19	0,34	0,08	0,28
0,75 - 0,95	2	2,60	0,30	1,15	0,34	0,07	0,28
0,75 - 0,95	3	2,66	0,31	1,20	0,34	0,08	0,29
0,75 - 0,95	4	2,53	0,23	0,89	0,33	0,06	0,23
0,75 - 0,95	5	2,52	0,23	0,88	0,33	0,06	0,23
0,75 - 0,95	6	2,55	0,23	0,89	0,33	0,06	0,23
0,75 - 0,95	7	2,78	0,45	1,64	0,35	0,09	0,35
0,75 - 0,95	8	2,69	0,41	1,52	0,35	0,09	0,33
0,75 - 0,95	9	2,82	0,45	1,66	0,35	0,09	0,34
0,75 - 0,95	10	2,78	0,44	1,63	0,34	0,09	0,34
0,75 - 0,95	11	2,71	0,41	1,53	0,35	0,09	0,33
0,75 - 0,95	12	2,83	0,46	1,68	0,35	0,09	0,35
0,75 - 0,95	13	2,79	0,45	1,65	0,34	0,09	0,35
0,75 - 0,95	14	2,70	0,41	1,53	0,35	0,09	0,33
0,75 - 0,95	15	2,82	0,45	1,66	0,35	0,09	0,35
0,75 - 0,95	16	1,52	0,09	0,36	0,48	0,06	0,21
0,75 - 0,95	17	2,54	0,29	1,13	0,35	0,09	0,32
0,75 - 0,75	1	2,87	0,58	2,18	0,31	0,12	0,43
0,75 - 0,75	2	2,84	0,57	2,13	0,30	0,11	0,41
0,75 - 0,75	3	2,94	0,59	2,22	0,31	0,12	0,43
0,75 - 0,75	4	2,69	0,36	1,38	0,27	0,08	0,29
0,75 - 0,75	5	2,68	0,36	1,38	0,27	0,08	0,28
0,75 - 0,75	6	2,71	0,36	1,39	0,27	0,08	0,29
0,75 - 0,75	7	3,32	1,11	3,92	0,48	0,35	1,02
0,75 - 0,75	8	3,14	0,99	3,53	0,40	0,25	0,77
0,75 - 0,75	9	3,42	1,11	3,97	0,45	0,30	0,91
0,75 - 0,75	10	3,30	1,09	3,87	0,46	0,31	0,93

Tabela 15 – Estimativas médias *a posteriori* para os parâmetros dos modelos

$\theta - \phi$	Modelo	Média	Desvio Padrão	Amplitude	Média	Desvio Padrão	Amplitude
0,75 - 0,75	11	3,18	1,00	3,57	0,40	0,24	0,75
0,75 - 0,75	12	3,47	1,15	4,10	0,48	0,32	0,98
0,75 - 0,75	13	3,33	1,11	3,94	0,48	0,36	1,02
0,75 - 0,75	14	3,16	1,00	3,56	0,40	0,25	0,77
0,75 - 0,75	15	3,43	1,14	4,04	0,46	0,31	0,93
0,75 - 0,75	16	0,81	0,05	0,20	1,15	0,11	0,42
0,75 - 0,75	17	2,69	0,40	1,52	0,29	0,09	0,34
			$\phi$			$\theta$	
0,95 - 0,95	1	0,95	0,01	0,04	0,93	0,03	0,12
0,95 - 0,95	2	0,95	0,01	0,04	0,95	0,03	0,10
0,95 - 0,95	3	0,95	0,01	0,04	0,93	0,03	0,11
0,95 - 0,95	4	0,95	0,01	0,04	0,94	0,02	0,09
0,95 - 0,95	5	0,95	0,01	0,04	0,95	0,02	0,08
0,95 - 0,95	6	0,95	0,01	0,04	0,94	0,02	0,09
0,95 - 0,95	7	0,95	0,01	0,05	0,92	0,04	0,14
0,95 - 0,95	8	0,95	0,01	0,05	0,94	0,04	0,12
0,95 - 0,95	9	0,95	0,01	0,05	0,92	0,04	0,13
0,95 - 0,95	10	0,95	0,01	0,05	0,92	0,04	0,14
0,95 - 0,95	11	0,95	0,01	0,05	0,94	0,04	0,12
0,95 - 0,95	12	0,95	0,01	0,05	0,92	0,04	0,14
0,95 - 0,95	13	0,95	0,01	0,05	0,92	0,04	0,14
0,95 - 0,95	14	0,95	0,01	0,05	0,95	0,04	0,12
0,95 - 0,95	15	0,95	0,01	0,05	0,92	0,04	0,13
0,95 - 0,75	1	0,75	0,02	0,08	0,91	0,05	0,17
0,95 - 0,75	2	0,75	0,02	0,08	0,95	0,04	0,13
0,95 - 0,75	3	0,75	0,02	0,08	0,91	0,04	0,16
0,95 - 0,75	4	0,75	0,02	0,08	0,93	0,03	0,12
0,95 - 0,75	5	0,75	0,02	0,08	0,95	0,03	0,10
0,95 - 0,75	6	0,74	0,02	0,08	0,93	0,03	0,12
0,95 - 0,75	7	0,75	0,02	0,09	0,87	0,06	0,22
0,95 - 0,75	8	0,75	0,02	0,08	0,93	0,05	0,17
0,95 - 0,75	9	0,75	0,02	0,09	0,88	0,05	0,20
0,95 - 0,75	10	0,75	0,02	0,09	0,87	0,06	0,22
0,95 - 0,75	11	0,75	0,02	0,08	0,93	0,05	0,17
0,95 - 0,75	12	0,75	0,02	0,09	0,88	0,06	0,20
0,95 - 0,75	13	0,75	0,02	0,09	0,87	0,06	0,22
0,95 - 0,75	14	0,75	0,02	0,09	0,93	0,05	0,17
0,95 - 0,75	15	0,75	0,02	0,09	0,88	0,06	0,20
0,75 - 0,95	1	0,95	0,01	0,04	0,73	0,05	0,19
0,75 - 0,95	2	0,95	0,01	0,04	0,74	0,05	0,17
0,75 - 0,95	3	0,95	0,01	0,04	0,71	0,04	0,17
0,75 - 0,95	4	0,95	0,01	0,04	0,74	0,04	0,15
0,75 - 0,95	5	0,95	0,01	0,04	0,75	0,04	0,14
0,75 - 0,95	6	0,95	0,01	0,04	0,73	0,04	0,14



Tabela 15 – Estimativas médias *a posteriori* para os parâmetros dos modelos

$\theta - \phi$	Modelo	Média	Desvio Padrão	Amplitude	Média	Desvio Padrão	Amplitude
0,75 - 0,95	7	0,95	0,01	0,05	0,72	0,06	0,24
0,75 - 0,95	8	0,95	0,01	0,05	0,73	0,05	0,21
0,75 - 0,95	9	0,95	0,01	0,05	0,70	0,05	0,20
0,75 - 0,95	10	0,95	0,01	0,05	0,72	0,06	0,23
0,75 - 0,95	11	0,95	0,01	0,05	0,73	0,06	0,21
0,75 - 0,95	12	0,95	0,01	0,05	0,70	0,06	0,22
0,75 - 0,95	13	0,95	0,01	0,05	0,72	0,06	0,24
0,75 - 0,95	14	0,95	0,01	0,05	0,73	0,05	0,21
0,75 - 0,95	15	0,95	0,01	0,05	0,70	0,05	0,20
0,75 - 0,75	1	0,75	0,02	0,08	0,72	0,07	0,25
0,75 - 0,75	2	0,75	0,02	0,08	0,73	0,06	0,22
0,75 - 0,75	3	0,74	0,02	0,08	0,70	0,05	0,21
0,75 - 0,75	4	0,75	0,02	0,08	0,74	0,05	0,20
0,75 - 0,75	5	0,75	0,02	0,08	0,74	0,05	0,18
0,75 - 0,75	6	0,74	0,02	0,08	0,72	0,05	0,18
0,75 - 0,75	7	0,75	0,02	0,09	0,68	0,08	0,31
0,75 - 0,75	8	0,75	0,02	0,09	0,71	0,07	0,27
0,75 - 0,75	9	0,75	0,02	0,09	0,66	0,06	0,24
0,75 - 0,75	10	0,75	0,02	0,09	0,69	0,08	0,29
0,75 - 0,75	11	0,75	0,02	0,09	0,70	0,07	0,26
0,75 - 0,75	12	0,75	0,02	0,09	0,66	0,07	0,25
0,75 - 0,75	13	0,75	0,02	0,09	0,68	0,08	0,31
0,75 - 0,75	14	0,75	0,02	0,09	0,71	0,07	0,27
0,75 - 0,75	15	0,75	0,02	0,09	0,66	0,06	0,24

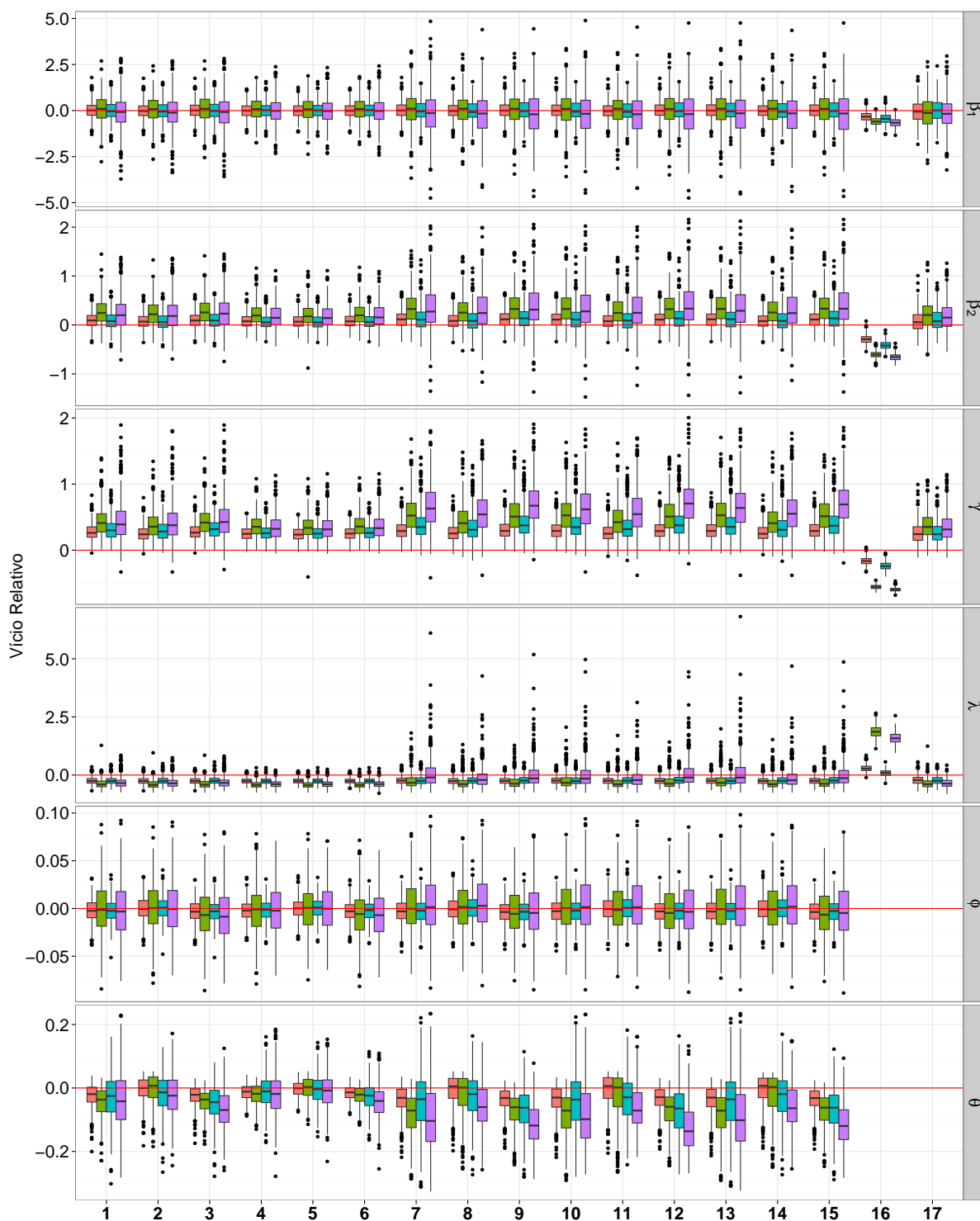


Figura 30 – Vícios relativos das médias *a posteriori* para os 17 modelos e separado em cada um dos quatro cenários para  $n = 250$ : (1)  $\theta = \phi = 0,95$ , (2)  $\theta = 0,95$  e  $\phi = 0,75$ , (3)  $\theta = 0,75$  e  $\phi = 0,95$ , (4)  $\theta = \phi = 0,75$ . A linha em vermelho é para o valor 0.

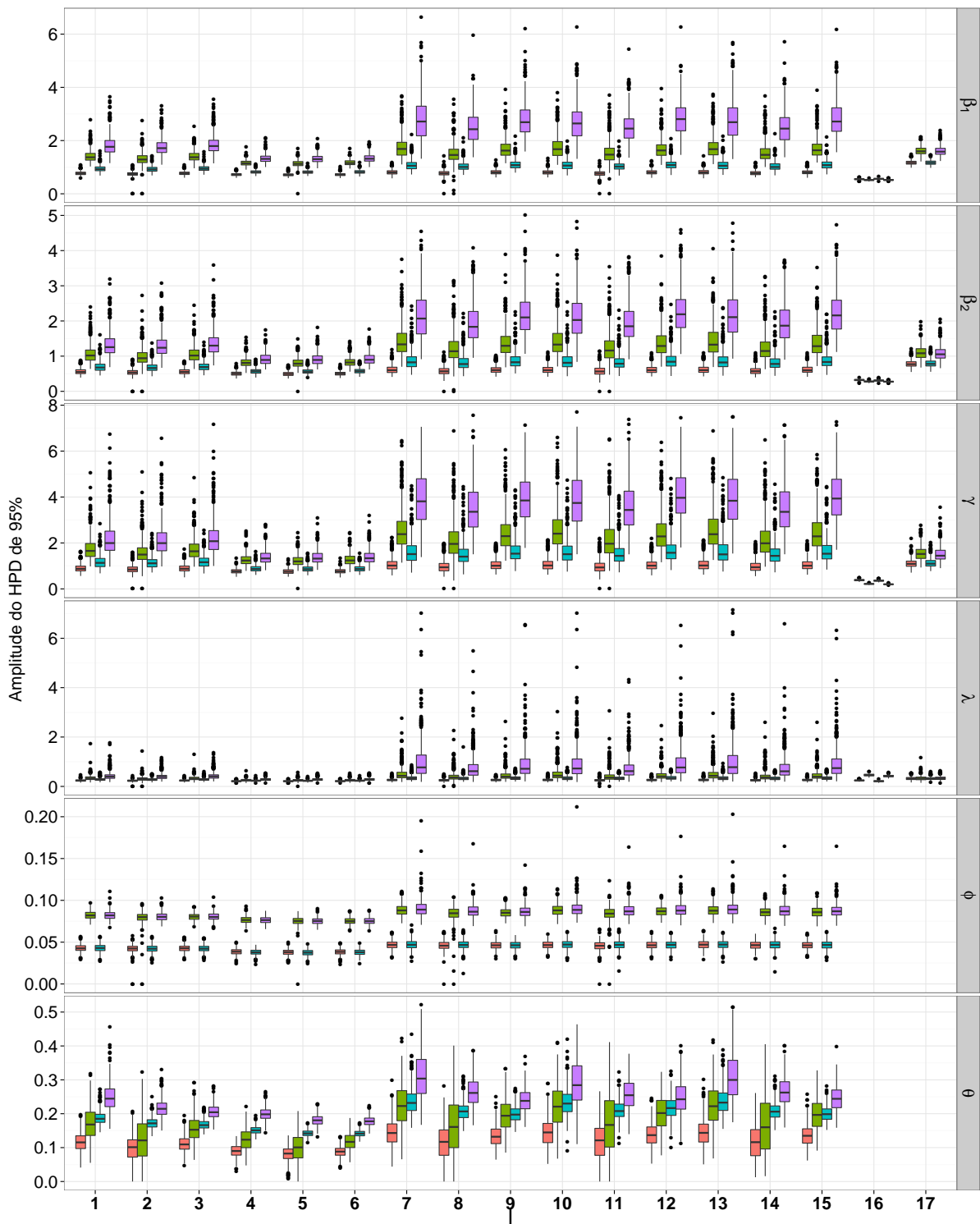


Figura 31 – Resumos das amplitudes dos HPDs de 95% para os 17 modelos em cada um dos quatro cenários quando  $n = 250$ : (1)  $\theta = \phi = 0,95$  (vermelho), (2)  $\theta = 0,95$  e  $\phi = 0,75$  (verde), (3)  $\theta = 0,75$  e  $\phi = 0,95$  (azul), (4)  $\theta = \phi = 0,75$  (roxo).

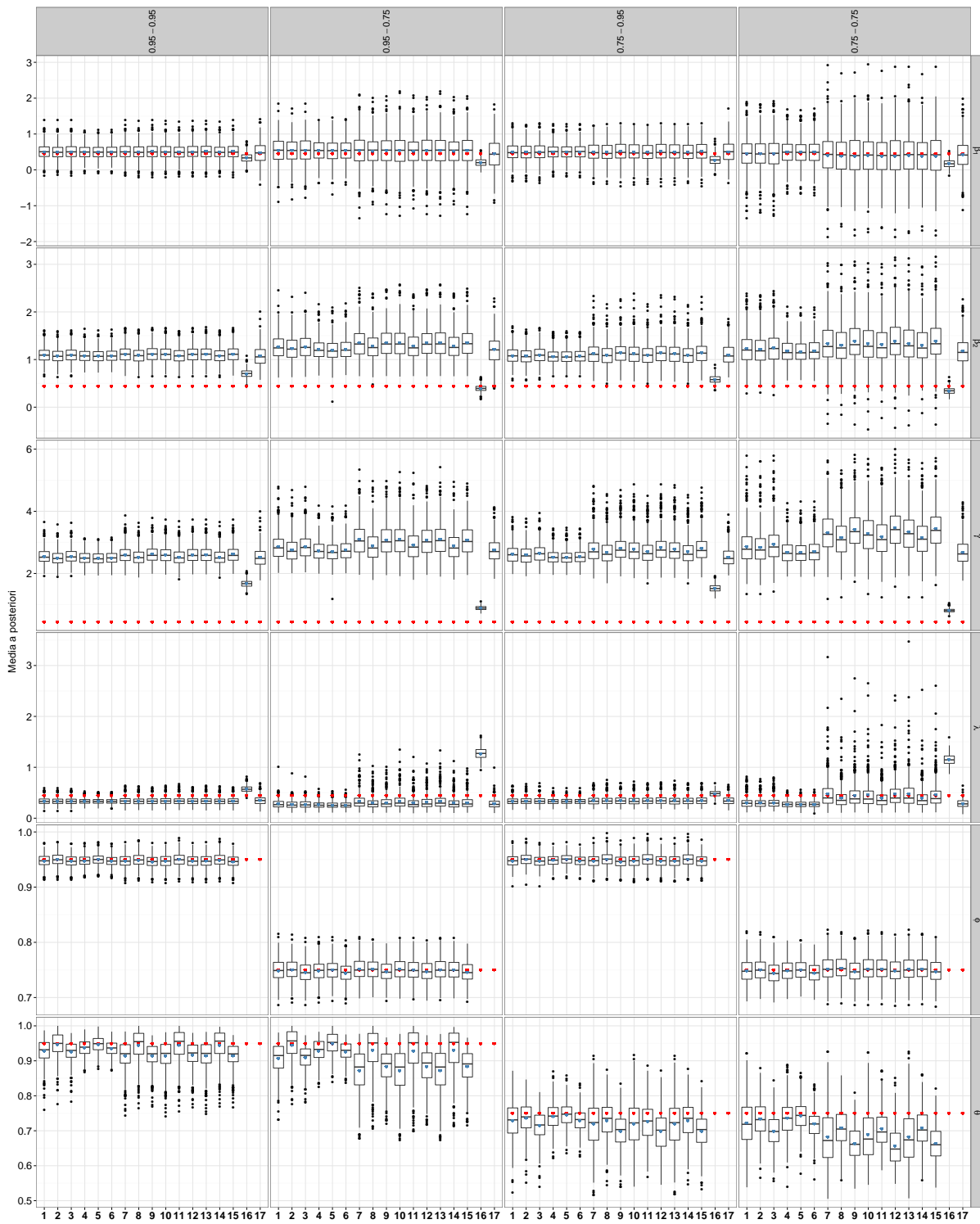


Figura 32 – Resumos das médias *a posteriori* para os 17 modelos e separado em cada um dos quatro cenários para  $n = 250$ : (1)  $\theta = \phi = 0,95$ , (2)  $\theta = 0,95$  e  $\phi = 0,75$ , (3)  $\theta = 0,75$  e  $\phi = 0,95$ , (4)  $\theta = \phi = 0,75$ . Os pontos em vermelho representam o valor verdadeiro do parâmetro e os azuis as médias das médias *a posteriori*.

### C.1.2 Tamanho amostral 50

Tabela 16 – Estimativas médias *a posteriori* para os parâmetros dos modelos

$\theta - \phi$	Modelo	Média	$\beta_1$		$\beta_2$		
			Desvio Padrão	Amplitude	Média	Desvio Padrão	Amplitude
0,95 - 0,95	1	0,44	0,54	2,10	1,25	0,42	1,58
0,95 - 0,95	2	0,43	0,47	1,79	1,14	0,35	1,32
0,95 - 0,95	3	0,44	0,52	2,02	1,24	0,40	1,53
0,95 - 0,95	4	0,47	0,46	1,78	1,17	0,34	1,28
0,95 - 0,95	5	0,47	0,43	1,66	1,12	0,31	1,18
0,95 - 0,95	6	0,48	0,46	1,77	1,17	0,33	1,27
0,95 - 0,95	7	0,44	0,64	2,49	1,32	0,51	1,92
0,95 - 0,95	8	0,43	0,51	1,93	1,16	0,40	1,47
0,95 - 0,95	9	0,42	0,58	2,26	1,29	0,46	1,74
0,95 - 0,95	10	0,44	0,64	2,46	1,32	0,51	1,89
0,95 - 0,95	11	0,42	0,51	1,94	1,16	0,40	1,48
0,95 - 0,95	12	0,42	0,59	2,26	1,29	0,46	1,74
0,95 - 0,95	13	0,44	0,65	2,50	1,33	0,52	1,93
0,95 - 0,95	14	0,42	0,52	1,98	1,16	0,40	1,50
0,95 - 0,95	15	0,42	0,59	2,27	1,30	0,47	1,75
0,95 - 0,95	16	0,34	0,33	1,27	0,73	0,20	0,76
0,95 - 0,95	17	0,29	0,75	2,87	1,20	0,53	2,04
0,95 - 0,75	1	-0,01	1,14	4,40	1,32	0,85	3,25
0,95 - 0,75	2	-0,01	0,95	3,62	1,28	0,66	2,50
0,95 - 0,75	3	-0,06	1,08	4,13	1,35	0,77	2,92
0,95 - 0,75	4	0,11	0,81	3,12	1,32	0,58	2,21
0,95 - 0,75	5	0,13	0,74	2,84	1,26	0,53	1,99
0,95 - 0,75	6	0,11	0,80	3,09	1,32	0,57	2,16
0,95 - 0,75	7	0,15	1,53	6,08	1,23	1,22	4,81
0,95 - 0,75	8	-0,03	1,18	4,55	1,27	0,83	3,17
0,95 - 0,75	9	-0,14	1,31	5,10	1,38	0,95	3,65
0,95 - 0,75	10	0,08	1,42	5,60	1,29	1,09	4,24
0,95 - 0,75	11	-0,03	1,19	4,62	1,27	0,85	3,25
0,95 - 0,75	12	-0,13	1,31	5,08	1,37	0,95	3,64
0,95 - 0,75	13	0,12	1,53	6,04	1,25	1,21	4,75
0,95 - 0,75	14	-0,04	1,20	4,66	1,27	0,85	3,25
0,95 - 0,75	15	-0,15	1,33	5,14	1,37	0,96	3,68
0,95 - 0,75	16	0,21	0,31	1,20	0,42	0,17	0,66
0,95 - 0,75	17	-0,19	1,07	4,13	1,28	0,75	2,87
0,75 - 0,95	1	0,30	0,66	2,54	1,27	0,52	1,94
0,75 - 0,95	2	0,31	0,59	2,29	1,19	0,46	1,73
0,75 - 0,95	3	0,30	0,66	2,56	1,30	0,52	1,95
0,75 - 0,95	4	0,34	0,52	2,01	1,17	0,38	1,44
0,75 - 0,95	5	0,34	0,50	1,94	1,14	0,36	1,39
0,75 - 0,95	6	0,34	0,53	2,04	1,19	0,38	1,46
0,75 - 0,95	7	0,33	0,82	3,18	1,33	0,64	2,43
0,75 - 0,95	8	0,30	0,68	2,61	1,20	0,53	1,99

Tabela 16 – Estimativas médias *a posteriori* para os parâmetros dos modelos

$\theta - \phi$	Modelo	Média	Desvio Padrão	Amplitude	Média	Desvio Padrão	Amplitude
0,75 - 0,95	9	0,29	0,80	3,10	1,37	0,64	2,39
0,75 - 0,95	10	0,29	0,76	2,95	1,31	0,60	2,26
0,75 - 0,95	11	0,29	0,66	2,57	1,20	0,53	1,96
0,75 - 0,95	12	0,29	0,80	3,09	1,36	0,64	2,39
0,75 - 0,95	13	0,32	0,82	3,20	1,33	0,65	2,45
0,75 - 0,95	14	0,30	0,67	2,60	1,20	0,54	1,99
0,75 - 0,95	15	0,29	0,80	3,09	1,36	0,64	2,39
0,75 - 0,95	16	0,25	0,33	1,29	0,62	0,19	0,73
0,75 - 0,95	17	0,17	0,75	2,90	1,22	0,54	2,06
0,75 - 0,75	1	-0,19	1,37	5,30	1,21	1,03	3,95
0,75 - 0,75	2	-0,17	1,25	4,80	1,23	0,91	3,46
0,75 - 0,75	3	-0,23	1,37	5,28	1,27	1,01	3,87
0,75 - 0,75	4	0,04	0,90	3,47	1,30	0,67	2,55
0,75 - 0,75	5	0,06	0,88	3,39	1,28	0,65	2,46
0,75 - 0,75	6	0,03	0,92	3,53	1,33	0,68	2,60
0,75 - 0,75	7	0,08	1,99	7,97	0,89	1,66	6,68
0,75 - 0,75	8	-0,21	1,60	6,28	1,10	1,19	4,64
0,75 - 0,75	9	-0,25	1,82	7,21	1,08	1,45	5,70
0,75 - 0,75	10	-0,17	1,68	6,59	1,07	1,28	5,03
0,75 - 0,75	11	-0,27	1,58	6,17	1,11	1,17	4,56
0,75 - 0,75	12	-0,25	1,80	7,08	1,08	1,41	5,55
0,75 - 0,75	13	0,05	1,95	7,78	0,94	1,58	6,32
0,75 - 0,75	14	-0,26	1,61	6,28	1,10	1,19	4,64
0,75 - 0,75	15	-0,26	1,83	7,23	1,07	1,45	5,71
0,75 - 0,75	16	0,20	0,31	1,20	0,36	0,17	0,65
0,75 - 0,75	17	-0,15	1,06	4,07	1,34	0,78	2,96
			$\gamma$			$\lambda$	
0,95 - 0,95	1	2,95	0,71	2,59	0,41	0,18	0,64
0,95 - 0,95	2	2,66	0,57	2,08	0,39	0,15	0,54
0,95 - 0,95	3	2,90	0,67	2,46	0,39	0,16	0,57
0,95 - 0,95	4	2,71	0,51	1,92	0,37	0,13	0,49
0,95 - 0,95	5	2,59	0,47	1,76	0,37	0,13	0,47
0,95 - 0,95	6	2,71	0,50	1,90	0,37	0,13	0,48
0,95 - 0,95	7	3,23	0,94	3,36	0,50	0,30	0,92
0,95 - 0,95	8	2,75	0,69	2,46	0,44	0,21	0,68
0,95 - 0,95	9	3,08	0,83	2,98	0,42	0,21	0,70
0,95 - 0,95	10	3,21	0,93	3,32	0,49	0,28	0,88
0,95 - 0,95	11	2,76	0,70	2,49	0,45	0,21	0,70
0,95 - 0,95	12	3,07	0,83	2,97	0,43	0,21	0,71
0,95 - 0,95	13	3,24	0,95	3,39	0,50	0,31	0,92
0,95 - 0,95	14	2,75	0,71	2,52	0,44	0,21	0,69
0,95 - 0,95	15	3,09	0,83	2,99	0,42	0,21	0,70
0,95 - 0,95	16	1,73	0,23	0,88	0,59	0,14	0,54
0,95 - 0,95	17	2,80	0,72	2,70	0,48	0,24	0,84

Tabela 16 – Estimativas médias *a posteriori* para os parâmetros dos modelos

$\theta - \phi$	Modelo	Média	Desvio Padrão	Amplitude	Média	Desvio Padrão	Amplitude
0,95 - 0,75	1	3,27	1,17	4,26	0,65	0,53	1,53
0,95 - 0,75	2	2,97	0,97	3,50	0,49	0,35	1,01
0,95 - 0,75	3	3,21	1,10	4,01	0,52	0,39	1,15
0,95 - 0,75	4	3,04	0,85	3,15	0,43	0,24	0,79
0,95 - 0,75	5	2,88	0,77	2,85	0,39	0,20	0,67
0,95 - 0,75	6	3,03	0,84	3,11	0,40	0,21	0,72
0,95 - 0,75	7	3,31	1,41	5,09	1,05	1,18	2,95
0,95 - 0,75	8	3,00	1,14	4,05	0,62	0,61	1,51
0,95 - 0,75	9	3,32	1,30	4,69	0,66	0,63	1,65
0,95 - 0,75	10	3,35	1,39	4,99	0,97	1,03	2,61
0,95 - 0,75	11	3,04	1,16	4,12	0,65	0,65	1,63
0,95 - 0,75	12	3,31	1,30	4,69	0,68	0,64	1,68
0,95 - 0,75	13	3,34	1,42	5,12	1,03	1,14	2,89
0,95 - 0,75	14	3,00	1,16	4,13	0,61	0,62	1,54
0,95 - 0,75	15	3,32	1,31	4,69	0,66	0,63	1,65
0,95 - 0,75	16	0,94	0,13	0,50	1,28	0,28	1,04
0,95 - 0,75	17	3,02	0,97	3,59	0,53	0,34	1,11
0,75 - 0,95	1	3,15	0,88	3,19	0,48	0,28	0,89
0,75 - 0,95	2	2,92	0,78	2,86	0,46	0,22	0,76
0,75 - 0,95	3	3,21	0,88	3,21	0,47	0,25	0,83
0,75 - 0,95	4	2,82	0,59	2,23	0,41	0,16	0,59
0,75 - 0,95	5	2,75	0,57	2,16	0,41	0,16	0,58
0,75 - 0,95	6	2,86	0,60	2,26	0,41	0,17	0,60
0,75 - 0,95	7	3,49	1,19	4,23	0,62	0,50	1,38
0,75 - 0,95	8	3,05	0,98	3,47	0,54	0,31	0,98
0,75 - 0,95	9	3,54	1,17	4,19	0,56	0,40	1,17
0,75 - 0,95	10	3,38	1,12	3,98	0,54	0,37	1,09
0,75 - 0,95	11	3,04	0,97	3,45	0,53	0,29	0,94
0,75 - 0,95	12	3,53	1,18	4,20	0,58	0,40	1,19
0,75 - 0,95	13	3,50	1,20	4,27	0,62	0,51	1,38
0,75 - 0,95	14	3,06	0,99	3,50	0,53	0,32	0,98
0,75 - 0,95	15	3,53	1,18	4,20	0,57	0,41	1,18
0,75 - 0,95	16	1,60	0,22	0,84	0,50	0,13	0,47
0,75 - 0,95	17	2,88	0,74	2,78	0,51	0,26	0,90
0,75 - 0,75	1	3,26	1,30	4,72	0,73	0,67	1,84
0,75 - 0,75	2	3,16	1,23	4,43	0,61	0,51	1,45
0,75 - 0,75	3	3,36	1,32	4,79	0,68	0,59	1,68
0,75 - 0,75	4	3,03	0,91	3,39	0,43	0,26	0,85
0,75 - 0,75	5	2,99	0,89	3,31	0,42	0,24	0,80
0,75 - 0,75	6	3,09	0,92	3,43	0,43	0,26	0,84
0,75 - 0,75	7	2,99	1,47	5,25	1,21	1,46	3,60
0,75 - 0,75	8	3,05	1,38	4,91	0,83	0,87	2,23
0,75 - 0,75	9	3,25	1,50	5,38	0,96	1,06	2,69
0,75 - 0,75	10	3,08	1,42	5,08	0,94	1,00	2,61

Tabela 16 – Estimativas médias *a posteriori* para os parâmetros dos modelos

$\theta - \phi$	Modelo	Média	Desvio Padrão	Amplitude	Média	Desvio Padrão	Amplitude
0,75 - 0,75	11	3,07	1,39	4,93	0,80	0,81	2,12
0,75 - 0,75	12	3,25	1,50	5,39	0,98	1,03	2,70
0,75 - 0,75	13	3,03	1,47	5,26	1,17	1,40	3,45
0,75 - 0,75	14	3,06	1,39	4,95	0,81	0,85	2,18
0,75 - 0,75	15	3,25	1,50	5,40	0,97	1,06	2,69
0,75 - 0,75	16	0,86	0,12	0,47	1,14	0,25	0,94
0,75 - 0,75	17	3,07	0,98	3,65	0,49	0,31	1,03
			$\phi$			$\theta$	
0,95 - 0,95	1	0,94	0,03	0,09	0,86	0,08	0,28
0,95 - 0,95	2	0,95	0,02	0,08	0,94	0,06	0,17
0,95 - 0,95	3	0,94	0,02	0,09	0,88	0,06	0,22
0,95 - 0,95	4	0,94	0,02	0,08	0,90	0,06	0,21
0,95 - 0,95	5	0,95	0,02	0,08	0,95	0,04	0,14
0,95 - 0,95	6	0,94	0,02	0,08	0,90	0,05	0,18
0,95 - 0,95	7	0,94	0,03	0,10	0,82	0,10	0,34
0,95 - 0,95	8	0,95	0,02	0,09	0,92	0,07	0,22
0,95 - 0,95	9	0,94	0,03	0,09	0,86	0,07	0,26
0,95 - 0,95	10	0,94	0,03	0,10	0,82	0,09	0,33
0,95 - 0,95	11	0,95	0,02	0,08	0,92	0,07	0,23
0,95 - 0,95	12	0,94	0,03	0,10	0,86	0,08	0,27
0,95 - 0,95	13	0,94	0,03	0,10	0,82	0,10	0,34
0,95 - 0,95	14	0,95	0,03	0,09	0,92	0,07	0,21
0,95 - 0,95	15	0,94	0,03	0,10	0,86	0,07	0,26
0,95 - 0,75	1	0,75	0,05	0,19	0,79	0,11	0,39
0,95 - 0,75	2	0,75	0,04	0,16	0,92	0,08	0,24
0,95 - 0,75	3	0,73	0,04	0,16	0,85	0,08	0,28
0,95 - 0,75	4	0,74	0,04	0,17	0,85	0,09	0,31
0,95 - 0,75	5	0,75	0,04	0,15	0,93	0,06	0,18
0,95 - 0,75	6	0,73	0,04	0,16	0,88	0,07	0,24
0,95 - 0,75	7	0,76	0,06	0,21	0,73	0,13	0,46
0,95 - 0,75	8	0,76	0,05	0,17	0,90	0,10	0,31
0,95 - 0,75	9	0,74	0,04	0,17	0,83	0,09	0,32
0,95 - 0,75	10	0,76	0,05	0,20	0,75	0,11	0,39
0,95 - 0,75	11	0,76	0,05	0,18	0,88	0,11	0,33
0,95 - 0,75	12	0,74	0,05	0,19	0,83	0,09	0,32
0,95 - 0,75	13	0,75	0,05	0,21	0,73	0,13	0,45
0,95 - 0,75	14	0,75	0,05	0,18	0,90	0,11	0,32
0,95 - 0,75	15	0,73	0,05	0,18	0,83	0,09	0,33
0,75 - 0,95	1	0,94	0,02	0,09	0,70	0,10	0,37
0,75 - 0,95	2	0,95	0,02	0,08	0,73	0,08	0,29
0,75 - 0,95	3	0,94	0,02	0,09	0,67	0,07	0,28
0,75 - 0,95	4	0,94	0,02	0,08	0,72	0,08	0,31
0,75 - 0,95	5	0,95	0,02	0,07	0,74	0,07	0,25
0,75 - 0,95	6	0,94	0,02	0,08	0,69	0,07	0,25



Tabela 16 – Estimativas médias *a posteriori* para os parâmetros dos modelos

$\theta - \phi$	Modelo	Média	Desvio Padrão	Amplitude	Média	Desvio Padrão	Amplitude
0,75 - 0,95	7	0,94	0,03	0,09	0,66	0,12	0,42
0,75 - 0,95	8	0,96	0,02	0,08	0,72	0,08	0,32
0,75 - 0,95	9	0,94	0,02	0,09	0,65	0,08	0,30
0,75 - 0,95	10	0,94	0,03	0,09	0,69	0,10	0,34
0,75 - 0,95	11	0,96	0,02	0,08	0,71	0,08	0,30
0,75 - 0,95	12	0,94	0,02	0,09	0,65	0,08	0,28
0,75 - 0,95	13	0,94	0,03	0,10	0,66	0,12	0,42
0,75 - 0,95	14	0,96	0,02	0,08	0,72	0,08	0,32
0,75 - 0,95	15	0,94	0,02	0,09	0,65	0,08	0,30
0,75 - 0,75	1	0,75	0,05	0,19	0,65	0,12	0,46
0,75 - 0,75	2	0,76	0,04	0,16	0,72	0,09	0,32
0,75 - 0,75	3	0,73	0,04	0,16	0,65	0,08	0,31
0,75 - 0,75	4	0,75	0,04	0,17	0,70	0,11	0,40
0,75 - 0,75	5	0,75	0,04	0,16	0,74	0,08	0,29
0,75 - 0,75	6	0,73	0,04	0,16	0,67	0,08	0,29
0,75 - 0,75	7	0,75	0,06	0,23	0,60	0,13	0,50
0,75 - 0,75	8	0,76	0,05	0,18	0,70	0,09	0,35
0,75 - 0,75	9	0,74	0,05	0,18	0,63	0,09	0,33
0,75 - 0,75	10	0,76	0,05	0,20	0,67	0,11	0,36
0,75 - 0,75	11	0,76	0,05	0,18	0,70	0,09	0,32
0,75 - 0,75	12	0,74	0,05	0,19	0,63	0,08	0,27
0,75 - 0,75	13	0,76	0,05	0,21	0,61	0,13	0,47
0,75 - 0,75	14	0,76	0,05	0,18	0,70	0,09	0,35
0,75 - 0,75	15	0,74	0,05	0,18	0,63	0,09	0,32

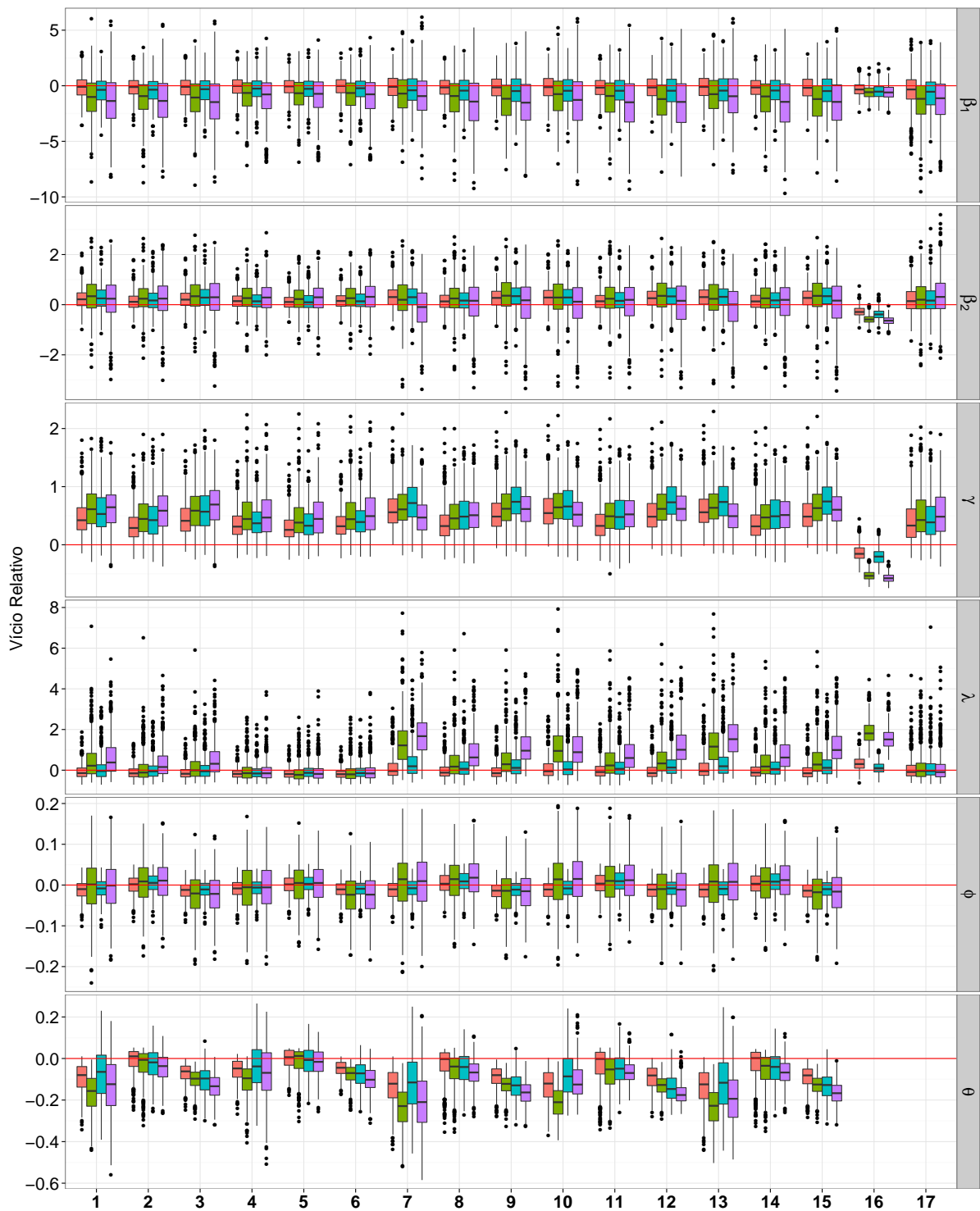


Figura 33 – Vícios relativos das médias *a posteriori* para os 17 modelos e separado em cada um dos quatro cenários para  $n = 50$ : (1)  $\theta = \phi = 0,95$ , (2)  $\theta = 0,95$  e  $\phi = 0,75$ , (3)  $\theta = 0,75$  e  $\phi = 0,95$ ,(4)  $\theta = \phi = 0,75$ . A linha em vermelho é para o valor 0.

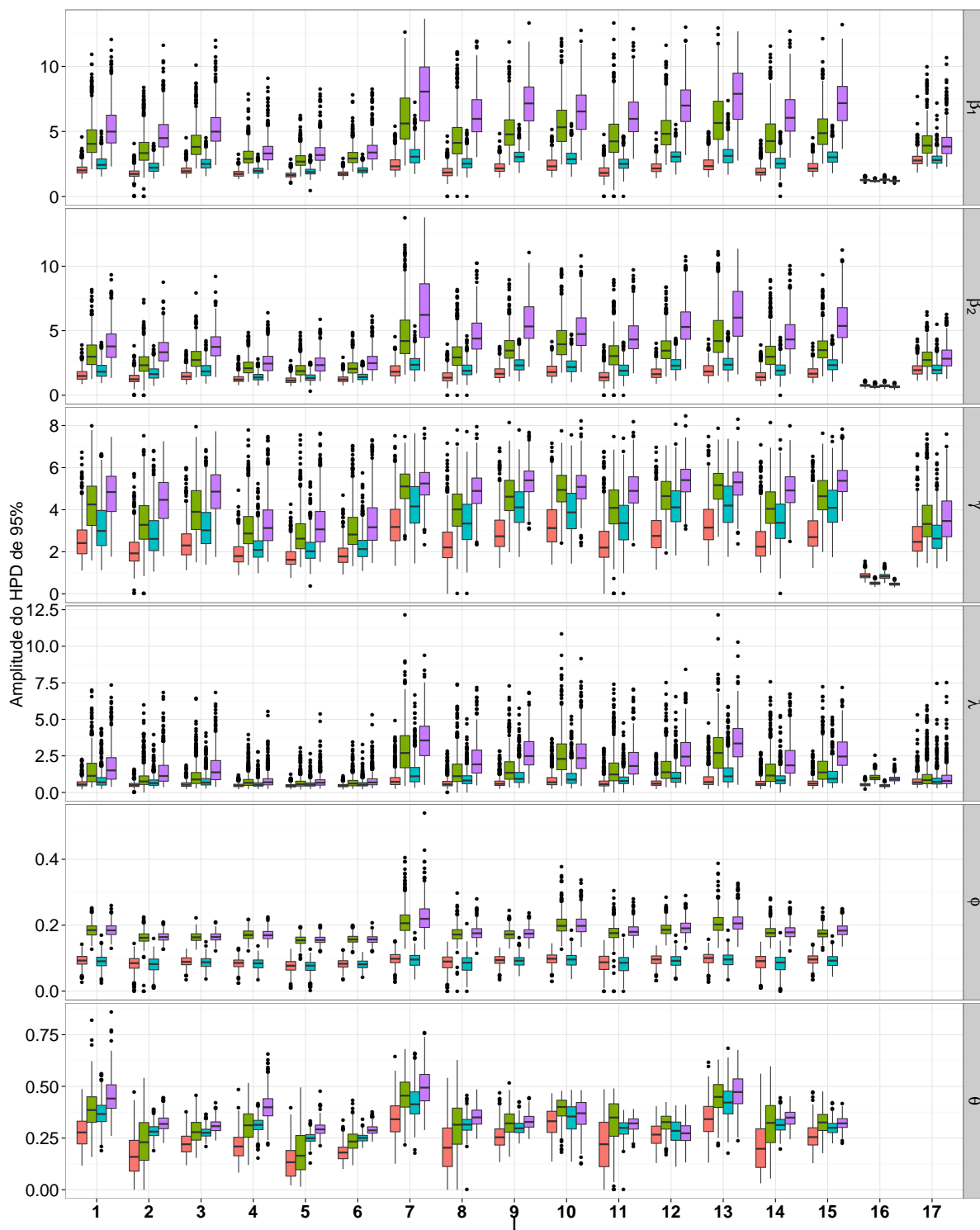


Figura 34 – Resumos das amplitudes dos HPDs de 95% para os 17 modelos em cada um dos quatro cenários quando  $n = 50$ : (1)  $\theta = \phi = 0,95$  (vermelho), (2)  $\theta = 0,95$  e  $\phi = 0,75$  (verde), (3)  $\theta = 0,75$  e  $\phi = 0,95$  (azul), (4)  $\theta = \phi = 0,75$  (roxo).

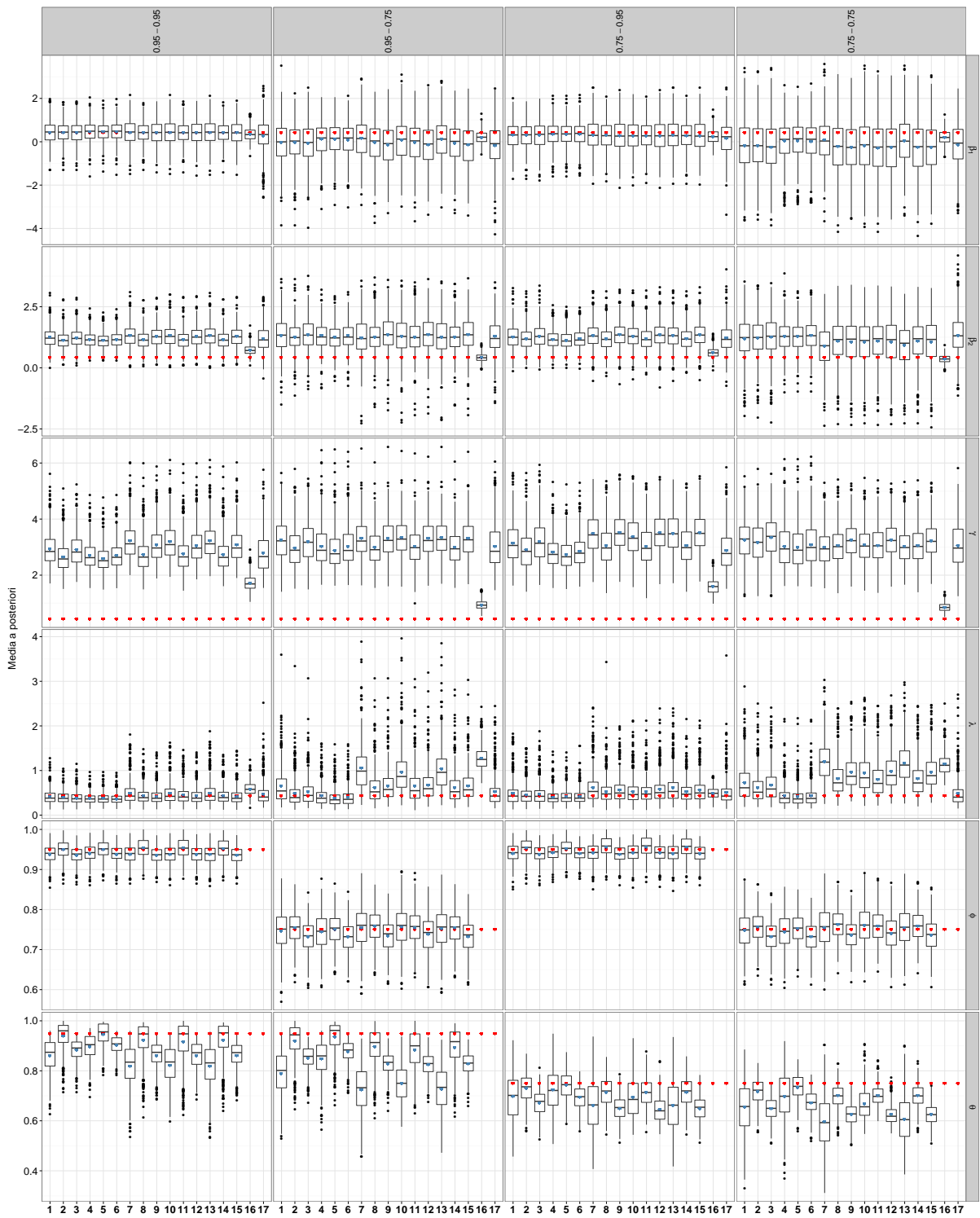


Figura 35 – Resumos das médias *a posteriori* para os 17 modelos e separado em cada um dos quatro cenários para  $n = 50$ : (1)  $\theta = \phi = 0,95$ , (2)  $\theta = 0,95$  e  $\phi = 0,75$ , (3)  $\theta = 0,75$  e  $\phi = 0,95$ , (4)  $\theta = \phi = 0,75$ . Os pontos em vermelho representam o valor verdadeiro do parâmetro e os azuis as médias das médias *a posteriori*.

### C.1.3 Casos Especiais

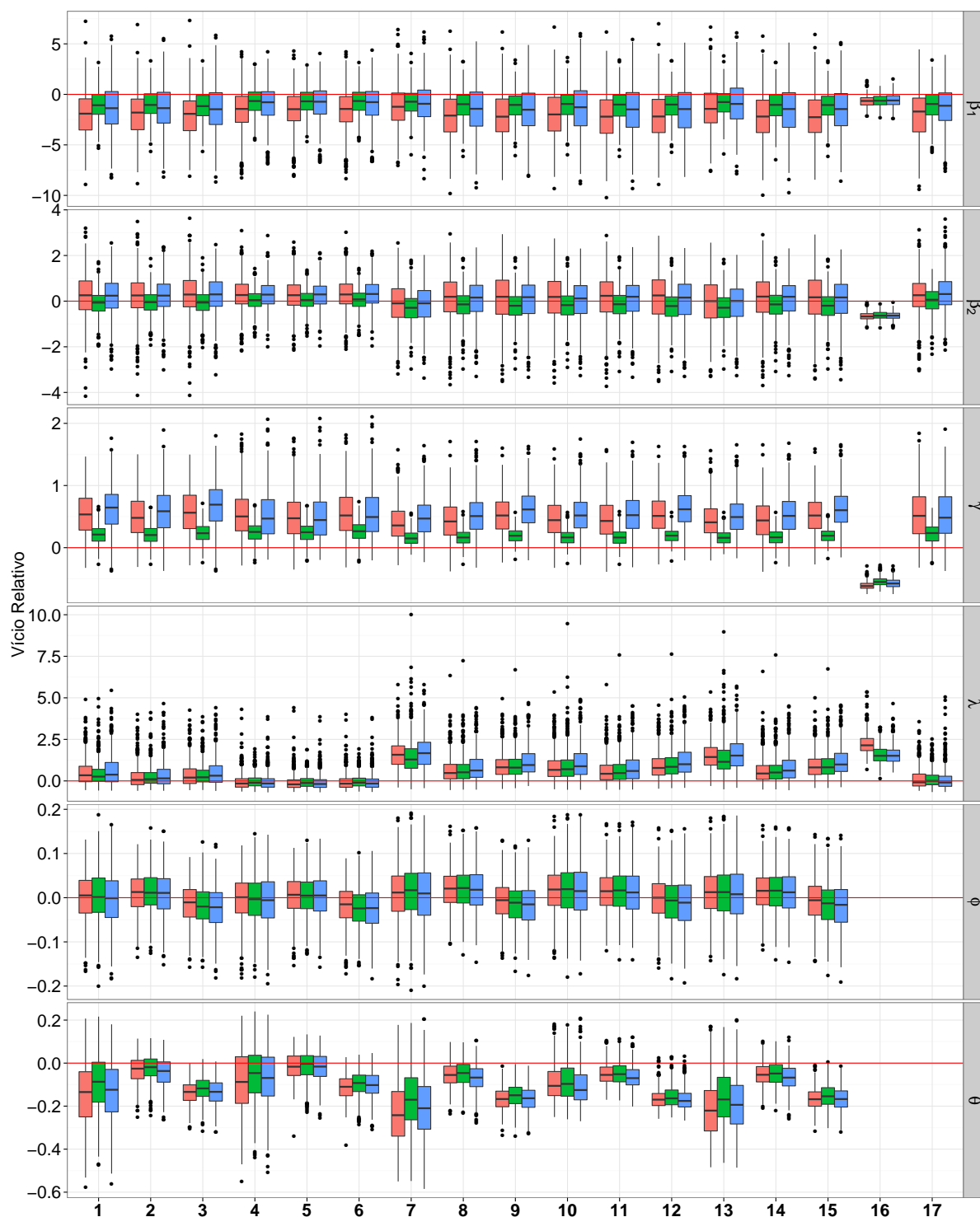


Figura 36 – Vícios relativos das médias *a posteriori* para os 17 modelos e separado em cada um dos três cenários para os casos especiais: (1) cenário apresentado na Seção 4.2, (2) aumento no número de visitas e (3) distribuições *a priori* mais informativas. A linha em vermelho é para o valor 0.