

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
DEPARTAMENTO DE ESTATÍSTICA**

GILBERTO DE ARAUJO PEREIRA

**AVALIAÇÃO DE TESTES DIAGNÓSTICOS NA
AUSÊNCIA DE PADRÃO OURO CONSIDERANDO
RELAXAMENTO DA SUPOSIÇÃO DE INDEPENDÊNCIA
CONDICIONAL, COVARIÁVEIS E ESTRATIFICAÇÃO DA
POPULAÇÃO: UMA ABORDAGEM BAYESIANA**

**SÃO CARLOS
2011**

**AVALIAÇÃO DE TESTES DIAGNÓSTICOS NA
AUSÊNCIA DE PADRÃO OURO CONSIDERANDO
RELAXAMENTO DA SUPOSIÇÃO DE INDEPENDÊNCIA
CONDICIONAL, COVARIÁVEIS E ESTRATIFICAÇÃO DA
POPULAÇÃO: UMA ABORDAGEM BAYESIANA**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
DEPARTAMENTO DE ESTATÍSTICA**

GILBERTO DE ARAUJO PEREIRA

**AVALIAÇÃO DE TESTES DIAGNÓSTICOS NA
AUSÊNCIA DE PADRÃO OURO CONSIDERANDO
RELAXAMENTO DA SUPOSIÇÃO DE INDEPENDÊNCIA
CONDICIONAL, COVARIÁVEIS E ESTRATIFICAÇÃO DA
POPULAÇÃO: UMA ABORDAGEM BAYESIANA**

**Tese apresentada ao Departamento de Estatística da
Universidade Federal de São Carlos, como parte dos
requisitos para a obtenção do Título de Doutor em
Estatística.**

Orientador: Prof. Dr. Francisco Louzada-Neto

**SÃO CARLOS
2011**

**Ficha catalográfica elaborada pelo DePT da
Biblioteca Comunitária/UFSCar**

P436at

Pereira, Gilberto de Araujo.

Avaliação de testes diagnósticos na ausência de padrão ouro considerando relaxamento da suposição de independência condicional, covariáveis e estratificação da população : uma abordagem Bayesiana / Gilberto de Araujo Pereira. -- São Carlos : UFSCar, 2012.

234 f.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal de São Carlos, 2011.

1. Estatística. 2. Variável latente. 3. Chagas, Doença de. 4. Análise de sensibilidade. 5. Doadores de sangue. 6. Identificabilidade. I. Título.


CDD: 519.5 (20^a)

**FOLHA DE APROVAÇÃO
GILBERTO DE ARAUJO PEREIRA**

**AVALIAÇÃO DE TESTES DIAGNÓSTICOS NA AUSÊNCIA DE
PADRÃO OURO CONSIDERANDO RELAXAMENTO DA
SUPOSIÇÃO DE INDEPENDÊNCIA CONDICIONAL,
COVARIÁVEIS E ESTRATIFICAÇÃO DA POPULAÇÃO: UMA
ABORDAGEM BAYESIANA.**


**Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação, como parte
dos requisitos para obtenção do Título de Doutor em Estatística,
Universidade Federal de São Carlos.
São Carlos, 16 de Dezembro de 2011.**

1º. Examinador
IME-USP



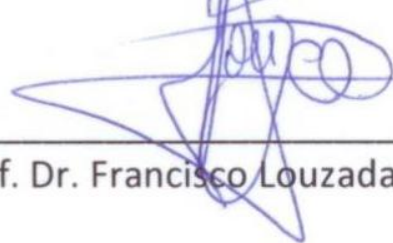
Prof. Dr. Antonio Carlos Pedroso de Lima

2º. Examinador
DEs-UFSCar



Prof. Dr. Carlos Alberto Ribeiro Diniz

Orientador
ICMC-USP




Prof. Dr. Francisco Louzada Neto

3º. Examinador
CM-UFTM



Prof. Dr. Helio Moraes de Souza

4º. Examinador
ICMC-USP



Prof. Dr. Vicente Garibay Cancho

À memória do meu querido pai José Carlos Pereira, um exemplo de Homem Honrado, cuja trajetória em vida foi simples, intensa e de evolução, por isso foi tão bela e deixou tanta saudade...

Pai, você está vivo no meu coração!

Às amadas “Doutoras em desenvolvimento infanto juvenil e em relações humanas”, Rosa Cândida de Araujo Pereira (minha mãe) e Valdirene de Fátima Barbosa (minha esposa).

Aos meus amados filhos, Gabriela e Pedro.

AGRADECIMENTOS

Agradeço,

A Deus pela força e coragem de lutar que me concede a cada dia.

Ao meu orientador Prof. Dr. Francisco Louzada-Neto, primeiramente por aceitar a função de me orientar nesse trabalho, pela motivação ao tema de estudo, pelo respeito às diferenças, pela amizade e pela sabedoria na condução do trabalho, fundamentais para produzir ações positivas neste momento tão importante de minha vida profissional e pessoal.

Ao Prof. Dr. Helio Moraes de Souza pela confiança, amizade, por me incluir no Grupo de Pesquisa em Segurança Transfusional tornando possível o acesso à situação que motivou grande parte do desenvolvimento desse trabalho, pelas inúmeras discussões sobre os resultados práticos obtidos e, pela disponibilidade dos conjuntos de dados tão importantes para realização deste trabalho.

Aos colegas Professores e Técnicos Administrativos do Curso de Graduação em Enfermagem da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (CGE-UFTM), em especial aos do Departamento Didático-Científico de Enfermagem em Educação e Saúde Comunitária (DEESC), no qual estou lotado, pela oportunidade concedida a partir do afastamento integral de minhas funções, pelos esforços coletivos e individuais, pela confiança, amizade e torcida dispensada os quais foram fundamentais para que eu pudesse desenvolver esse trabalho.

A Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da UFTM pelo competente trabalho no acompanhamento e orientação neste período de qualificação profissional.

As pessoas dos demais setores da UFTM que de alguma forma direta ou indireta contribuíram para o desenvolvimento desse trabalho.

Aos membros do Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Estatística da Universidade Federal de São Carlos (DEs-UFSCar) que se empenham na constante busca pela qualidade do Programa.

Aos Professores do DEs, em especial aqueles que dividiram neste período de doutorado um pouco do seu precioso tempo e conhecimento, são eles, Prof. Dr. Adriano Polpo de Campos (Probabilidade Avançada), Prof. Dr. Josemar Rodrigues (Inferência Estatística e Inferência Bayesiana), Prof. Dr. Francisco Louzada-Neto (Tópicos Especiais Avançados I e II) e Profa. Dra. Mariana Cúri (Modelos Lineares Generalizados-ICMC-USP).

Aos colegas de doutorado, Beth (DEs-UFSCar), Flávia (ICMC-USP), Marcel (ICMC-USP) e Ricardo (ICMC-USP), pelos longos períodos dedicados aos estudos das disciplinas e também pelos escassos mas valiosos momentos de descontração.

Ao amigo Luis Ernesto (DEs-UFSCar) pelo companheirismo durante todo esse período, pelo inestimável apoio e colaboração no desenvolvimento desse trabalho, muitas vezes de forma altruísta.

A colega Márcia Ferreira Silva, doutoranda do Programa de Patologia Clínica da UFTM, pelo árduo trabalho de sua tese que resultou nos conjuntos de dados utilizados tanto na motivação quanto na ilustração dos modelos propostos nesse trabalho.

A minha amada irmã Gislene, não somente pelo amor e apoio ao longo da vida mas, também, pela inestimável contribuição na elaboração dos programas computacionais construídos no pacote R e, utilizados no desenvolvimento deste trabalho e, se não bastasse por emprestar de forma solidária seu recém adquirido computador para que eu pudesse implementar os estudos de sensibilidades dos modelos.

Ao prezado Prof. Dr. Acir Mário Karwoski pela revisão gramatical e dicas sobre as normas da ABNT.

A querida amiga Profa. Dra. Rosimár Alves Querino pela inestimável ajuda na estruturação do texto e revisão segundo as normas da ABNT.

Ao querido amigo Vicente de Paula Antunes Teixeira pelo apoio no início do doutorado, pelas palavras de incentivo que sempre me dirigiu e, as quais me impulsionaram a fazer o melhor, inclusive o desenvolvimento desse trabalho e, especialmente por me considerar como um dos seus amigos.

A minha amada mãe Rosa Cândida, por ter me preparado juntamente com meu amado pai José Carlos (*in memoriam*) para encarar a vida sempre de frente, respeitar os mais sábios, ser imparcial as vezes mas jamais indiferente.

A minha amada esposa Valdirene (Val), a pessoa que mais contribuiu de forma direta e contínua para a realização desse trabalho. Primeiramente por cuidar da nossa família cultivando um ambiente sem desencontros entre nós e nossos filhos (Belinha e Pedrão) de tal forma que eu me dedicasse sem culpas ao trabalho. Se não bastasse, agradeço também pelo apoio no desenvolvimento algébrico dos modelos, pelas longas discussões filosóficas e pelo apoio e revisão dos textos produzidos.

Ao meu amado irmão Gilson, pelo apoio ao longo de toda a vida, por estar sempre à disposição e torcer para que eu conseguisse êxito também nesta empreitada.

Aos meus amados filhos Gabriela (Belinha) e Pedro (Pedrão) por adentrarem, as vezes individual outras coletivamente, de forma aleatória ou sistemática (não sei), ao meu escritório para simplesmente me fazer um carinho e, dessa forma, me livrando do enfarte e, também, por entenderem que as vezes a porta tinha que estar fechada.

A minha querida amiga Fátima Luiza Prince pelo apoio no início do doutorado, pelas raras mas importantes conversas sobre o desenvolvimento desse trabalho e sobre a vida e, principalmente por me considerar um dos seus amigos.

A Dona Maria das Graças Fornazier pela inestimável ajuda no cuidado dos meus queridos filhos durante parte desse período de estudo a qual foi fundamental para que eu me dedicasse de forma mais tranquila ao desenvolvimento desse trabalho.

A Capes pela bolsa de qualificação docente concedida durante parte deste período de qualificação a partir do programa Prodoutoral, fundamental para o desenvolvimento desse trabalho.

Aos membros da banca examinadora pelas valiosas sugestões as quais foram fundamentais para a qualidade do trabalho.

Enfim, agradeço a todos que direta ou indiretamente contribuíram para que eu chegasse até aqui.

“Mantenha seus pensamentos positivos, porque seus pensamentos tornam-se suas palavras. Mantenha suas palavras positivas, porque suas palavras tornam-se suas atitudes. Mantenha suas atitudes positivas, porque suas atitudes tornam-se seus hábitos. Mantenha seus hábitos positivos, porque seus hábitos tornam-se seus valores. Mantenha seus valores positivos, porque seus valores... Tornam-se seu destino. ”

Mahatma Gandhi

RESUMO

Na área da saúde a aplicação de teste de referência padrão ouro na totalidade ou parte da amostra sob investigação é, muitas vezes, impraticável devido à inexistência de consenso sobre o teste a ser considerado padrão ouro, ao elevado nível de invasão da técnica, ao alto custo da aplicação em grande escala ou por questões éticas. Contudo, conhecer o desempenho dos testes é fundamental no processo de diagnóstico. Na modelagem estatística voltada à estimação da taxa de prevalência da doença (ξ) e dos parâmetros de desempenho de testes diagnósticos (sensibilidade (S) e especificidade (E)), a literatura tem explorado: estratificação da população, relaxamento da suposição de independência condicional, inclusão de covariáveis, tipo de verificação pelo teste padrão ouro e técnicas para substituir o teste padrão ouro inexistente ou inviável de ser aplicado em toda a amostra. Neste trabalho, propomos uma nova estrutura de estratificação da população considerando taxas de prevalências e parâmetros de desempenho diferentes entre os estratos (HWE). Apresentamos uma modelagem bayesiana de classe latente para o caso geral de K testes diagnósticos sob investigação, relaxamento da suposição de independência condicional segundo as formulações de efeito fixo (DCEF) e efeito aleatório (DCEA) com dependência de ordem ($h \leq K$) e inclusão de M covariáveis. A aplicação dos modelos a dois conjuntos de dados sobre avaliação do desempenho de testes diagnósticos utilizados na triagem da doença de Chagas em doadores de sangue apresentou resultados coerentes com os estudos de sensibilidade. Observamos, para a estrutura de estratificação proposta, HWE, desempenho superior e estimativas muito próximas dos valores nominais quando comparados à estrutura de estratificação na qual somente as taxas de prevalências são diferentes entre os estratos (HW), mesmo quando consideramos dados com taxas de S , E e ξ muito próximas entre os estratos. Geralmente, na estrutura de classe latente, quando temos baixa ou alta prevalência da doença, as estimativas das sensibilidades e especificidades apresentam, respectivamente, erro padrão mais elevado. No entanto, quando há alta concordância de resultados positivos ou negativos, tal erro diminui. Independentemente da estrutura de estratificação (HWE, HW), do tamanho amostral e dos diferentes cenários utilizados para modelar o conhecimento a priori, os modelos de DCEF e de DCEA apresentaram, a partir dos critérios de informação (AIC, BIC e DIC), desempenhos superiores à estrutura de independência condicional (IC), sendo o de DCEF com melhor desempenho e estimativas mais próximas dos valores nominais. Além da ligação *logito*, derivada da distribuição logística com forma simétrica, encontramos na ligação *VEG*, derivada da distribuição de valor extremo generalizada a qual acomoda formas simétricas e assimétricas, interessante alternativa para construir a estrutura de DCEA. Como alternativa ao problema de identificabilidade, neste tipo de modelo, os critérios para elicitar as prioris informativas, combinando análise descritiva dos dados com ajuste de modelos de estruturas mais simples, contribuíram para produzir estimativas com baixo erro padrão e muito próximas dos valores nominais.

Palavras-Chave: Testes diagnósticos. Ausência de padrão ouro. Classe latente. Covariáveis. Estratificação da população. Abordagem Bayesiana. Identificabilidade. Dependência condicional. Doença de Chagas.

ABSTRACT

The application of a gold standard reference test in all or part of the sample under investigation is often not feasible for the majority of diseases affecting humans, either by a lack of consensus on which testing may be considered a gold standard, the high level of invasion of the gold standard technique, the high cost of financially large-scale application, or by ethical questions, so to know the performance of existing tests is essential for the process of diagnosis of these diseases. In statistical modeling aimed to obtain robust estimates of the prevalence of the disease (ξ) and the performance parameters of diagnostic tests (sensitivity (Se) and specificity (Sp)), various strategies have been considered such as the stratification of the population, the relaxation of the assumption of conditional independence, the inclusion of covariates, the verification type (partial or total) and the techniques to replace the gold standard. In this thesis we propose a new structure of stratification of the population considering both the prevalence rates and the parameters of test performance among the different strata (EHW). A Bayesian latent class modeling to estimate these parameters was developed for the general case of K diagnostic tests under investigation, relaxation of the assumption of conditional independence according to the formulations of the fixed effect (FECD) and random (RECD) with dependent order ($h \leq k$) and M covariates. The application of models to two data sets about the performance evaluation of diagnostic tests used in screening for Chagas disease in blood donors showed results consistent with the sensitivity studies. Overall, we observed for the structure of stratification proposal (EHW) superior performance and estimates closer to the nominal values when compared to the structure of stratification when only the prevalence rates are different between the strata (HW), even when we consider data set with rates of Se , Sp and ξ close among the strata. Generally, the structure of latent class, when we have low or high prevalence of the disease, estimates of sensitivity and specificity rates have higher standard errors. However, in these cases, when there is high concordance of positive or negative results of the tests, the error pattern of these estimates are reduced. Regardless of the structure of stratification (EHW, HW), sample size and the different scenarios used to model the prior information, the model of conditional dependency from the FECD and RECD had, from the information criteria (AIC, BIC and DIC), superior performance to the structure of conditional independence (CI) and to FECD with improved performance and estimates closer to the nominal values. Besides the connection *logit*, derived from the logistic distribution with symmetrical shape, find in the link *GEV*, derived from the generalized extreme value distribution which accommodates symmetric and asymmetric shapes, a interesting alternative to construct the conditional dependence structure from the RECD. As an alternative to the problem of identifiability, present in this type of model, the criteria adopted to elicit the informative priors by combining descriptive analysis of data, adjustment models from simpler structures, were able to produce estimates with low standard error and very close to the nominal values.

Keywords: Diagnostic tests. Absence of a gold standard. Latent class. Covariates. Stratification. Bayesian approach. Identifiability. Conditional dependence. Chagas disease.

LISTA DE FIGURAS

- 1 Temas gerais considerados na avaliação diagnóstica e aqueles abordados no desenvolvimento desse estudo. p. 43
- 2 Organização esquemática do estudo. p. 46
- 3 Distribuição Beta(a, b) para diferentes valores de a e b p. 128
- 4 Probabilidade de Cobertura do intervalo de credibilidade 95% ($PC_n(\theta)$), segundo a região de valores de θ , tamanho amostral (n) e as prioris Beta U-Uniforme, R-Rukhim e J-Jeffreys. p. 185
- 5 Erro médio Absoluto (EMA) do intervalo de credibilidade 95%, segundo a região de valores de θ , tamanho amostral (n) e as prioris Beta U-Uniforme, R-Rukhim e J-Jeffreys. p. 186
- 6 Amplitude do intervalo de credibilidade 95% ($A_n(\theta)$), segundo a região de valores de θ , tamanho amostral (n) e as prioris Beta U-Uniforme, R-Rukhim e J-Jeffreys. p. 187
- 7 Erro médio (EM) do intervalo de credibilidade 95%, segundo a região de valores de θ , tamanho amostral (n) e as prioris Beta U-Uniforme, R-Rukhim e J-Jeffreys. p. 188
- 8 Média a posteriori e Erro padrão $\times 10^{-2}$, para os parâmetros S_1 e E_1 obtidos a partir do modelo com estrutura de independência condicional (IC), dois testes e população não estratificada ($K = 2, V = 1$), segundo o tamanho amostral (n) e as prioris Beta U-Uniforme, J-Jeffreys e R-Rukhim para a configuração CONFI (a). p. 191
- 9 Média a posteriori e Erro padrão $\times 10^{-2}$, para os parâmetros S_1 e E_1 obtidos a partir do modelo com estrutura de independência condicional (IC), dois testes e população não estratificada ($K = 2, V = 1$), segundo o tamanho amostral (n) e as prioris Beta U-Uniforme, J-Jeffreys e R-Rukhim para a configuração CONFII (a). p. 192
- 10 Média a posteriori e Erro padrão $\times 10^{-2}$, para os parâmetros S_1 e E_1 obtidos a partir do modelo com estrutura de independência condicional (IC), dois testes e população não estratificada ($K = 2, V = 1$), segundo o tamanho amostral (n) e as prioris Beta U-Uniforme, J-Jeffreys e R-Rukhim para a configuração CONFIII (a). p. 193

11	Média a posteriori e Erro padrão $\times 10^{-2}$, para os parâmetros S_1 e E_1 obtidos a partir do modelo com estrutura de independência condicional (IC), dois testes e população não estratificada ($K = 2, V = 1$), segundo o tamanho amostral (n) e as prioris Beta U-Uniforme, J-Jeffreys e R-Rukhim para a configuração CONFIV (a).	p. 194
12	Média a posteriori e Erro padrão $\times 10^{-2}$, para os parâmetros S_1 e E_1 obtidos a partir do modelo com estrutura de independência condicional (IC), dois testes e população não estratificada ($K = 2, V = 1$), segundo o tamanho amostral (n) e as prioris Beta U-Uniforme, J-Jeffreys e R-Rukhim para a configuração CONFVI (a).	p. 195
13	Erro padrão $\times 10^{-2}$ para os parâmetros S_1 e E_1 obtidos a partir do modelo com estrutura de independência condicional (IC), dois testes sob investigação e população estratificada em dois estratos a partir da suposição de Hui e Walter (HW) (MODELO II: $K = 2, V = 3$) e priori Beta Uniforme.	p. 196
14	Erro padrão $\times 10^{-2}$ para os parâmetros S_{1v} e E_{1v} obtidos a partir do modelo com estrutura de independência condicional (IC), dois testes sob investigação e população estratificada em dois estratos a partir da proposta de extensão à suposição de Hui e Walter (HWE) (MODELO III: $K = 2, V = 3$) e priori Beta Uniforme.	p. 197
15	Média a posteriori para os parâmetros S_{1v} e E_{1v} obtidos a partir do modelo com estrutura de independência condicional (IC), dois testes sob investigação e população estratificada em dois estratos a partir da suposição de HW e da proposta de extensão à suposição de Hui e Walter (HWE) (MODELOS II e III: $K = 2, V = 3$) e priori Beta Uniforme.	p. 198
16	Média a posteriori e Erro padrão $\times 10^{-2}$ dos parâmetros S_{1v}, E_{1v} e ξ_v obtidos a partir dos modelos com estrutura de independência condicional (IC), segundo o tamanho amostral (n), suposição de estratificação (HW e HWE) e priori Beta Uniforme.	p. 202
17	Média a posteriori e Erro padrão $\times 10^{-2}$ dos parâmetros S_{1v}, E_{1v} e ξ_v obtidos a partir dos modelos com estrutura de dependência condicional de efeito fixo (DCEF), segundo o tamanho amostral (n), suposição de estratificação (HW e HWE) e o cenário III para modelar a informação a priori.	p. 203
18	Média a posteriori e Erro padrão $\times 10^{-2}$ dos parâmetros S_{1v}, E_{1v} e ξ_v obtidos a partir dos modelos com estrutura de dependência condicional de efeito aleatório (DCEA) e ligação <i>logito</i> , segundo o tamanho amostral (n), suposição de estratificação (HW e HWE) e o cenário I para modelar a informação a priori.	p. 204

19	Média a posteriori e Erro padrão $\times 10^{-2}$ dos parâmetros S_{1v} , E_{1v} e ξ_v obtidos a partir dos modelos com estrutura de dependência condicional de efeito aleatório (DCEA) e ligação <i>logito</i> , segundo o tamanho amostral (n), suposição de estratificação (HW e HWE) e o cenário II para modelar a informação a priori.	p. 205
20	Média a posteriori e Erro padrão $\times 10^{-2}$ dos parâmetros S_{1v} , E_{1v} e ξ_v obtidos a partir dos modelos com estrutura de dependência condicional de efeito aleatório (DCEA) e ligação <i>VEG</i> , segundo o tamanho amostral (n), suposição de estratificação (HW e HWE) e o cenário Ib para modelar a informação a priori.	p. 206
21	Média a posteriori dos parâmetros S_{1v} , E_{1v} e ξ_v obtidos a partir dos modelos com estrutura de IC, DCEF e DCEA, segundo o tamanho amostral (n), respectivo cenário com melhor desempenho utilizado para modelar a informação a priori, estrutura de estratificação HWE e configuração CONFI para gerar os dados.	p. 207
22	Média a posteriori dos parâmetros S_{1v} , E_{1v} e ξ_v obtidos a partir dos modelos com estrutura de IC, DCEF e DCEA, segundo o tamanho amostral (n), respectivo cenário com melhor desempenho utilizado para modelar a informação a priori, estrutura de estratificação HWE e configuração CONFII para gerar os dados.	p. 208
23	Média a posteriori para as sensibilidades $S_{kv W=0}$ obtidas a partir dos modelos com estrutura de IC, DCEF e DCEA, segundo o tamanho amostral (n), cenário Ic para modelar a informação a priori e estrutura de estratificação HWE.	p. 210
24	Média a posteriori para as sensibilidades $S_{kv W=1}$ obtidas a partir dos modelos com estrutura de IC, DCEF e DCEA, segundo o tamanho amostral (n), cenário Ic para modelar a informação a priori e estrutura de estratificação HWE.	p. 211
25	Média a posteriori para as especificidades $E_{kv W=0}$ obtidas a partir dos modelos com estrutura de IC, DCEF e DCEA, segundo o tamanho amostral (n), cenário Ic para modelar a informação a priori e estrutura de estratificação HWE.	p. 212
26	Média a posteriori para as especificidades $E_{kv W=1}$ obtidas a partir dos modelos com estrutura de IC, DCEF e DCEA, segundo o tamanho amostral (n), cenário Ic para modelar a informação a priori e estrutura de estratificação HWE.	p. 213
27	Média a posteriori para as prevalências $\xi_{v W}$ obtidas a partir dos modelos com estrutura de IC, DCEF e DCEA, segundo o tamanho amostral (n), cenário Ic para modelar a informação a priori e estrutura de estratificação HWE.	p. 214

LISTA DE TABELAS

- 1 Probabilidades de ocorrência para cada resultado do teste diagnóstico 1, segundo a verdadeira condição de saúde do sujeito (D) verificada por um teste padrão ouro. p. 49
- 2 Probabilidades de ocorrência para cada resultado de dois testes diagnósticos, segundo a verdadeira condição de saúde do sujeito (D) verificada por um teste padrão ouro. p. 52
- 3 Quantidade de parâmetros do modelo (Qp) versus graus de liberdade (gl) de acordo com a quantidade de testes (K) e estratos na população (V) p. 57
- 4 Quantidade de parâmetros (Qp) versus os graus de liberdade (gl) segundo a quantidade de testes diagnósticos (K), de covariáveis (M) e estratos (V) para a estrutura de independência condicional a partir da ligação *logito* e suposição de estratificação de Hui e Walter. p. 65
- 5 Quantidade de parâmetros (Qp) versus os graus de liberdade (gl) segundo a quantidade de testes diagnósticos (K), de covariáveis (M) e de estratos (V) para a estrutura de independência condicional a partir da ligação *logito* e extensão à suposição de Hui e Walter. p. 67
- 6 Quantidade de parâmetros no modelo (Qp) versus os graus de liberdade (gl), segundo a quantidade de testes diagnósticos (K), de covariáveis (M) e de estratos (V) para a estrutura de dependência condicional de efeito fixo ($h \leq K$) a partir da ligação *logito* e suposição de Hui e Walter. p. 86
- 7 Quantidade de parâmetros no modelo (Qp) versus os graus de liberdade (gl), segundo a quantidade de testes diagnósticos (K), de covariáveis (M) e de estratos (V) para a estrutura de dependência condicional de efeito fixo ($h \leq K$) a partir da ligação *logito* e extensão à suposição de Hui e Walter. p. 91
- 8 Configurações utilizadas para simulação dos dados artificiais referente à Análise I do estudo de sensibilidade 8.2. p. 130
- 9 Configurações utilizadas para simulação dos dados artificiais referente à Análise II do estudo de sensibilidade 8.2. p. 130
- 10 Configurações utilizadas para simulação dos dados artificiais referente ao estudo de sensibilidade 8.3. p. 131
- 11 Configurações utilizadas para simulação dos dados artificiais referente ao estudo de sensibilidade 8.4. p. 137

12	Quantidade de doadores para cada combinação de resultados dos quatro testes sob investigação, referentes à Amostra I, segundo os grupos de doadores.	p. 157
13	Quantidade de doadores para cada combinação de resultados dos quatro testes sob investigação, referentes à Amostra II, segundo a faixa etária e duas variáveis epidemiológicas (GEN:Genêro; HDCF: História de doença de Chagas na família).	p. 159
14	Desempenho dos modelos com dois testes sob investigação ($K = 2$) a partir da análise de sensibilidade 8.2, segundo o tamanho amostral (n), configurações utilizadas para a simulação dos dados artificiais e distribuição para modelar a informação a priori.	p. 190
15	Desempenho dos modelos com seis testes sob investigação ($K = 6$) a partir da análise de sensibilidade 8.2, segundo o tamanho amostral (n), as configurações utilizadas para a simulação dos dados artificiais e distribuição para modelar a informação a priori.	p. 199
16	Desempenho dos modelos descritos na análise de sensibilidade 8.3, segundo o tamanho amostral (n), as configurações utilizadas para a simulação dos dados artificiais e os cenários para modelar a informação a priori.	p. 201
17	Desempenho dos modelos descritos na análise de sensibilidade 8.4, segundo o tamanho amostral (n) e os cenários utilizados para modelar a informação a priori.	p. 209
18	Resumos a posteriori obtidos a partir do modelo de Independência Condicional (IC) com estrutura de estratificação HWE, segundo os tamanhos amostrais ($n = 150$) e ($n = 1000$) e cenários para modelar a informação a priori.	p. 216
19	Resumos a posteriori obtidos a partir do modelo de dependência condicional de efeito fixo (DCEF-I) ($I:\Upsilon = \beta_{dvJ}$) com estrutura de estratificação HWE, segundo o tamanho amostral ($n = 150$) e cenários para modelar a informação a priori.	p. 217
20	Resumos a posteriori obtidos a partir do modelo de dependência condicional de efeito fixo (DCEF-I) ($I:\Upsilon = \beta_{dvJ}$) com estrutura de estratificação HWE, segundo o tamanho amostral ($n = 1000$) e cenários para modelar a informação a priori.	p. 218
21	Resumos a posteriori obtidos a partir do modelo de dependência condicional de efeito fixo (DCEF-II) ($II:\Upsilon = \beta_{dvJ} + \gamma'_{dvJ}W$) com estrutura de estratificação HWE, segundo o tamanho amostral ($n = 150$) e cenários para modelar a informação a priori.	p. 219

22	Resumos a posteriori obtidos a partir do modelo de dependência condicional de efeito fixo (DCEF-II) ($II:Y = \beta_{dvJ} + \gamma'_{dvJ}W$) com estrutura de estratificação HWE, segundo o tamanho amostral ($n = 1000$) e cenários para modelar a informação a priori.	p. 220
23	Resumos a posteriori obtidos a partir do modelo de dependência condicional de efeito aleatório (DCEA), com estrutura de estratificação HWE, segundo o tamanho amostral ($n = 150$) e cenários para modelar a informação a priori. .	p. 221
24	Resumos a posteriori obtidos a partir do modelo de dependência condicional de efeito aleatório (DCEA), com estrutura de estratificação HWE, segundo o tamanho amostral ($n = 1000$) e cenários para modelar a informação a priori. .	p. 222
25	Desempenho dos modelos (ausência de covariáveis) aplicados à Amostra I, a partir dos critérios de informação (AIC, BIC e DIC), segundo a estrutura do modelo (IC, DCEF e DCEA), suposição de estratificação (HWE e HW) e cenários utilizados para modelar a informação a priori.	p. 224
26	Estimativas das taxas de sensibilidades e especificidades dos testes e prevalência de infecção chagásica para a Amostra I, segundo o grupo de sorologia (estrato), obtidas a partir da aplicação dos modelos com estrutura de IC, DCEF e DCEA, respectivo cenário com melhor desempenho utilizado para modelar a informação a priori e a suposição de estratificação HWE. . . .	p. 225
27	Estimativas das taxas de sensibilidades e especificidades dos pares de testes segundo os esquemas Paralelo e Série para a Amostra I, segundo o grupo de sorologia (estrato), obtidas a partir da aplicação do modelo com estrutura de DCEF, cenário II para modelar a informação a priori e a suposição de estratificação HWE.	p. 225
28	Estimativas dos valores preditivos positivos (VPP) e negativos (VPN) para os testes individualmente e os pares de testes segundo os esquemas Paralelo e Série para a Amostra I, segundo o grupo de sorologia (estrato), obtidas a partir da aplicação do modelo com estrutura de DCEF, suposição de estratificação HWE e o cenário II para modelar a informação a priori.	p. 226
29	Desempenho dos modelos (ausência de covariáveis) aplicados à Amostra II, a partir dos critérios de informação (AIC, BIC e DIC), segundo a estrutura do modelo (IC, DCEF e DCEA), suposição de estratificação (HWE e HW) e cenários utilizados para modelar a informação a priori.	p. 227
30	Estimativas das taxas de sensibilidades e especificidades dos testes e prevalência de infecção chagásica para a Amostra II, segundo a faixa etária (estrato), obtidas a partir da aplicação dos modelos com estrutura de IC, DCEF e DCEA, suposição de estratificação HWE e cenário I para modelar a informação a priori.	p. 228

- 31 Desempenho dos modelos (presença de covariáveis) aplicados à Amostra II, a partir dos critérios de informação (AIC, BIC e DIC), segundo a estrutura do modelo (IC, DCEF e DCEA), suposição de estratificação (HWE e HW) e cenários utilizados para modelar a informação a priori. p. 229
- 32 Estimativas das taxas de sensibilidades e especificidades dos testes e prevalência de infecção chagásica para Amostra II, segundo a faixa etária, sexo e história de doença de Chagas na família, obtidas a partir da aplicação do modelo com estrutura de IC, suposição de estratificação HWE e cenário III para modelar a informação a priori. p. 230
- 33 Estimativas das taxas de sensibilidades e especificidades dos testes e prevalência de infecção chagásica para Amostra II, segundo a faixa etária, sexo e história de doença de Chagas na família, obtidas a partir da aplicação do modelo com estrutura de DCEF, suposição de estratificação HWE e cenário III para modelar a informação a priori. p. 231
- 34 Estimativas das taxas de sensibilidades e especificidades dos testes e prevalência de infecção chagásica para Amostra II, segundo a faixa etária, sexo e história de doença de Chagas na família, obtidas a partir da aplicação do modelo com estrutura de DCEA, suposição de estratificação HWE e cenário III para modelar a informação a priori. p. 232
- 35 Estimativas das taxas de sensibilidades e especificidades dos pares de testes segundo os esquemas Paralelo e Série para a Amostra II, segundo a faixa etária, sexo e história de doença de Chagas na família, obtidas a partir da aplicação do modelo com estrutura de DCEF, suposição de estratificação HWE e cenário III para modelar a informação a priori. p. 233
- 36 Estimativas dos valores preditivos positivos (VPP) e negativos (VPN) para os pares de testes segundo os esquemas Paralelo e Série para a Amostra II, segundo a faixa etária, sexo e história de doença de Chagas na família, obtidas a partir da aplicação do modelo com estrutura de DCEF, suposição de estratificação HWE e cenário III para modelar a informação a priori. p. 234

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT Associação Brasileira de Normas Técnicas

AIC *Akaike Information Criterium*

ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BIC *Bayesian Information Criterium*

CEP Comitê de Ética em Pesquisa com seres Humanos

CGE Curso de Graduação em Enfermagem

CNEG Controle Negativo

CPOS Controle Positivo

CRS *Composite Reference Standard*

D verdadeiro estado de saúde do sujeito sob investigação

DCEA Dependência Condicional de Efeito Aleatório

DCEAcCOV Dependência Condicional de Efeito Aleatório e Presença de Covariáveis

DCEAsCOV Dependência Condicional de Efeito Aleatório e Ausência de Covariáveis

DCEF Dependência Condicional de Efeito Fixo

DCEFcCOV Dependência Condicional de Efeito Fixo e Presença de Covariáveis

DCEFsCOV Dependência Condicional de Efeito Fixo e Ausência de Covariáveis

DEESC Departamento Didático-Científico de Enfermagem e Educação em Saúde Comunitária

DEs Departamento de Estatística

DIC *Distance Information Criterium*

E-BIO ELISA BioMérieux

E-WIE ELISA Winner recombinante

ELISA *Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay*

EM *Expectation-Maximization*

EMV Estimador de Máxima Verossimilhança

FDA Função Distribuição Acumulada

fdpm Função Densidade de Probabilidade Marginal

gl graus de liberdade

h ordem da associação entre os testes

HIV *Human Immunodeficiency Virus*

HRU Hemocentro Regional de Uberaba

HW suposição de Hui e Walter

HWE proposta de extensão à suposição de Hui e Walter

IC Independência Condicional

ICcCOV Independência Condicional e Presença de Covariáveis

ICMC Instituto de Ciências Matemática e de Computação

ICsCOV Independência Condicional e Ausência de Covariáveis

IgG1 ELISA Winner-extrato total a partir da sub-classe IgG 1

iid Independentes e Identicamente Distribuídos

IND Sorologia Indeterminada na triagem

K quantidade de testes sob investigação

M quantidade de covariáveis sob investigação

MAR *Missing at Random*

MCAR *Missing Completely at Random*

MCMC *Markov Chain Monte Carlo*

n tamanho amostral

NEG Sorologia Negativa na triagem

NI *Non-Ignorable*

Prodoutoral Programa de formação doutoral docente

Qp Quantidade de Parâmetros

ROC *Receiver Operating Characteristic*

RTFP Razão entre as Taxas de Falso Positivo

SR Sensibilidade Relativa

TB *Imunoblotting* TESA-blot

TCLE Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TFN Taxa de Falso Negativo

TFP Taxa de Falso Positivo

TVNR Taxa de Verdadeiro Negativo Relativa

TVP Taxa de Verdadeiro Positivo

TVPR Taxa de Verdadeiro Positivo Relativa

UFSCar Universidade Federal de São Carlos

UFTM Universidade Federal do Triângulo Mineiro

USP Universidade de São Paulo

V quantidade de estratos na população

VEG Distribuição de Valor Extremo Generalizada

VPN Valor Preditivo Negativo

VPP Valor Preditivo Positivo

LISTA DE SÍMBOLOS

θ - vetor de parâmetros na escala original

S_{kv} - taxa de sensibilidade do k -ésimo teste no v -ésimo estrato

E_{kv} - taxa de especificidade do k -ésimo teste no v -ésimo estrato

ξ_v - taxa de prevalência da doença no v -ésimo estrato

ρ_{dvJ} - covariância entre a J -ésima combinação de testes sob investigação condicionada à presença ($d = 1$) ou ausência ($d = 0$) da doença no v -ésimo estrato

$\rho_{dvJ|w}$ - coeficiente de correlação entre a J -ésima combinação de testes sob investigação condicionada à presença ($d = 1$) ou ausência ($d = 0$) da doença no v -ésimo estrato e w -ésimo nível da covariável W

g^{-1} - função de ligação

η - vetor de parâmetros na escala g^{-1}

α_v - taxa de prevalência da doença no v -ésimo estrato via ligação g^{-1}

γ_c - efeito da c -ésima covariável sobre taxa de prevalência da doença no v -ésimo estrato via ligação g^{-1}

α_{dkv} - taxa de sensibilidade ($d = 1$) ou especificidade ($d = 0$) do k -ésimo teste no v -ésimo estrato via ligação g^{-1}

γ_{dkvc} - efeito da c -ésima covariável sobre a taxa de sensibilidade ($d = 1$) ou especificidade ($d = 0$) do k -ésimo teste no v -ésimo estrato via ligação g^{-1}

β_{dvJ} - grau de associação entre a J -ésima combinação de testes no v -ésimo estrato condicionado à presença ($d = 1$) e ausência ($d = 0$) da doença via ligação g^{-1}

γ_{dvJc} - efeito da c -ésima covariável sobre grau de associação entre a J -ésima combinação de testes no v -ésimo estrato condicionado à presença ($d = 1$) e ausência ($d = 0$) da doença via ligação g^{-1}

- tamanho

λ_v - parâmetro de forma da distribuição VEG em relação à taxa de prevalência da doença no v -ésimo estrato via ligação g^{-1}

λ_{dv} - parâmetro de forma da distribuição VEG em relação às taxas de sensibilidade ($d = 1$) ou especificidade ($d = 0$) do k -ésimo teste no v -ésimo estrato via ligação g^{-1}

t_{ikv} - resultado do k -ésimo teste para o i -ésimo sujeito no v -ésimo estrato

w_{ivc} - resultado da c -ésima covariável para o i -ésimo sujeito no v -ésimo estrato

y_{iv} - verdadeira, porém, desconhecida condição de saúde do i -ésimo sujeito no v -ésimo estrato estimada pela distribuição Bernoulli(τ_{iv})

τ_{iv} - probabilidade de sucesso da distribuição Bernoulli para o i -ésimo sujeito no v -ésimo estrato

Z_i - efeito aleatório latente $N(0,1)$ utilizado para construir a estrutura de dependência condicional na formulação de efeito aleatório

μ - parâmetro de locação da distribuição Normal

σ^2 - parâmetro de escala da distribuição Normal

Υ - preditor linear

SUMÁRIO

1	Introdução	p. 28
1.1	Motivação	p. 28
1.2	Verificação Parcial	p. 30
1.3	Ausência Total de Verificação	p. 34
1.4	Análise Discrepante	p. 35
1.5	Modelo de Classe Latente	p. 35
1.5.1	Relaxamento da Suposição de Independência Condicional	p. 36
1.5.2	Identificabilidade	p. 40
1.6	Justificativa	p. 44
1.7	Objetivos	p. 44
1.8	Organização do Texto	p. 45
2	Suposição de Independência Condicional e Ausência de Covariáveis	p. 47
2.1	Parâmetros de Desempenho de Testes Diagnósticos	p. 47
2.2	Ausência de Estratificação da População	p. 48
2.2.1	Um Teste Diagnóstico sob Investigação ($K = 1$)	p. 48
2.2.2	Dois Testes Diagnósticos sob Investigação ($K = 2$)	p. 51
2.2.3	Três ou mais Testes Diagnósticos sob Investigação ($K \geq 3$)	p. 54
2.3	Presença de Estratificação da População	p. 54
2.3.1	Suposição Original de Hui e Walter	p. 54
2.3.2	Extensão à Suposição de Hui e Walter: Uma Proposta	p. 56
2.4	Abordagem Bayesiana I	p. 57
2.4.1	Priori	p. 58
2.4.2	Posteriori	p. 58
3	Suposição de Independência Condicional e Presença de Covariáveis	p. 60
3.1	Função de Ligação	p. 60
3.2	Presença de Estratificação da População ($V > 1$)	p. 63
3.2.1	Suposição Original de Hui e Walter	p. 63
3.2.2	Extensão à Suposição Original de Hui e Walter	p. 65
3.3	Análise Bayesiana II	p. 66
3.3.1	Priori	p. 67
3.3.2	Condicionais a Posteriori	p. 68

4	Suposição de Dependência Condicional de Efeito Fixo e Ausência de Covariáveis	p. 71
4.1	Ausência de Estratificação da População	p. 71
4.1.1	Dependência Condicional entre dois testes ($h = K = 2$)	p. 71
4.1.2	Dependência Condicional entre os pares ($h = 2$) de K testes	p. 74
4.1.3	Dependência Condicional entre até três ($h = 3$) de K testes	p. 77
4.1.4	Dependência Condicional entre até h de K testes ($h \leq K$)	p. 81
4.2	Presença de Estratificação da População	p. 87
4.2.1	Suposição Original de Hui e Walter: Dependência Condicional entre até h de K testes ($h \leq K$)	p. 87
4.2.2	Extensão à Suposição Original de Hui e Walter: Dependência Condicional entre até h de K testes ($h \leq K$)	p. 88
4.3	Análise Bayesiana III	p. 90
4.3.1	Priori	p. 91
4.3.2	Condicionais a Posteriori	p. 93
5	Suposição de Dependência Condicional de Efeito Fixo e Presença de Covariáveis	p. 95
5.1	Extensão à Suposição Original de Hui e Walter: Dependência Condicional entre até h de K testes	p. 95
5.2	Análise Bayesiana IV	p. 100
5.2.1	Priori	p. 101
5.2.2	Condicionais a Posteriori	p. 102
6	Suposição de Dependência Condicional de Efeito Aleatório e Ausência de Covariáveis	p. 105
6.1	Ausência de Estratificação da População	p. 106
6.1.1	Dependência Condicional entre dois testes ($h = K = 2$), somente na presença da doença ($D = 1$)	p. 106
6.1.2	Dependência Condicional entre dois testes ($h = K = 2$), tanto na presença ($D = 1$) quanto na ausência da doença ($D = 0$)	p. 108
6.1.3	Dependência condicional entre h de K testes ($h \leq K$)	p. 108
6.2	Presença de Estratificação da População	p. 110
6.2.1	Suposição Original de Hui e Walter: Dependência Condicional entre h de K testes ($h \leq K$)	p. 110
6.2.2	Extensão à Suposição Original de Hui e Walter: Dependência Condicional entre h de K testes ($h \leq K$)	p. 111
6.3	Análise Bayesiana V	p. 114
6.3.1	Priori	p. 114
6.3.2	Condicionais a Posteriori	p. 115

7	Suposição de Dependência Condicional de Efeito Aleatório e Presença de Covariáveis	p. 118
7.1	Extensão à Suposição Original de Hui e Walter: Dependência Condicional entre até h de K testes	p. 118
7.2	Análise Bayesiana VI	p. 123
7.2.1	Priori	p. 123
7.2.2	Condicionais a Posteriori	p. 124
8	Estudos de Sensibilidade dos Modelos	p. 127
8.1	Propriedades Frequentistas para Três Configurações da Distribuição Beta(a, b)	p. 127
8.2	Independência Condicional e Ausência de Covariáveis	p. 129
8.2.1	Análise I: Ausência de Estratificação	p. 129
8.2.2	Análise II: Presença de Estratificação	p. 129
8.3	Relaxamento da Independência Condicional, Ausência de Covariáveis e Presença de Estratificação	p. 130
8.3.1	Análise I: Independência Condicional	p. 131
8.3.2	Análise II: Dependência Condicional de Efeito Fixo	p. 131
8.3.3	Análise III: Dependência Condicional de Efeito Aleatório	p. 133
8.4	Relaxamento da Independência Condicional, Presença de Covariáveis e de Estratificação	p. 136
8.4.1	Análise I: Independência Condicional	p. 137
8.4.2	Análise II: Dependência Condicional de Efeito Fixo	p. 139
8.4.3	Análise III: Dependência Condicional de Efeito Aleatório	p. 140
8.5	Simulação dos Dados Artificiais	p. 142
8.6	Aspectos Computacionais	p. 143
8.6.1	Estimativas a Posteriori	p. 143
8.6.2	Esquemas de Testes em Paralelo e Série	p. 145
8.6.3	Amostras MCMC	p. 146
8.6.4	CrITÉrios para Avaliar as Condicionais a Posteriori	p. 146
9	Resultados	p. 148
9.1	Estudos de Sensibilidade dos Modelos	p. 148
9.1.1	Propriedades Frequentistas para Três Configurações da Distribuição Beta(a, b)	p. 148
9.1.2	Independência Condicional e Ausência de Covariáveis	p. 149
9.1.3	Relaxamento da Independência Condicional, Ausência de Covariáveis e Presença de Estratificação	p. 151
9.1.4	Relaxamento da Independência Condicional, Presença de Covariáveis e de Estratificação	p. 153
9.2	Aplicação: Doença de Chagas	p. 154

9.2.1	Amostras	p. 156
10	Conclusão	p. 161
	Referências Bibliográficas	p. 166
	Apêndice A – Algoritmo MCMC e Seleção de Modelos	p. 178
A.1	Algoritmo MCMC	p. 178
A.1.1	Algoritmo <i>Gibbs-Sampling</i>	p. 180
A.1.2	Algoritmo <i>Metropolis-Hastings</i>	p. 180
A.1.3	Critério de Convergência de Gelman e Rubin	p. 181
A.2	Seleção de Modelos	p. 183
	Apêndice B – Estudos de Sensibilidade dos Modelos	p. 184
B.1	Propriedades Frequentistas para Três Configurações da Distribuição Beta(a, b)	p. 184
B.2	Independência Condicional e Ausência de Covariáveis	p. 189
B.2.1	Análise I: Ausência de Estratificação	p. 191
B.2.2	Análise II: Presença de Estratificação	p. 196
B.3	Relaxamento da Independência Condicional, Ausência de Covariáveis e Presença de Estratificação	p. 200
B.3.1	Análise I: Independência Condicional	p. 202
B.3.2	Análise II: Dependência Condicional de Efeito Fixo	p. 203
B.3.3	Análise III: Dependência Condicional de Efeito Aleatório	p. 204
B.4	Relaxamento da Independência Condicional e Presença de Covariáveis e Estratificação	p. 209
B.4.1	Análise I: Independência Condicional	p. 215
B.4.2	Análise II: Dependência Condicional de Efeito Fixo	p. 217
B.4.3	Análise III: Dependência Condicional de Efeito Aleatório	p. 221
	Apêndice C – Aplicação: Doença de Chagas	p. 223
C.1	Amostra I	p. 224
C.2	Amostra II	p. 227
C.2.1	Ausência de Covariáveis	p. 227
C.2.2	Presença de Covariáveis	p. 229

1 INTRODUÇÃO

1.1 Motivação

Uma considerável quantidade de decisões práticas tomadas por profissionais das diversas áreas do conhecimento, Humanas, Biológicas, Sociais e/ou Exatas, na maioria das vezes baseia-se em resultados obtidos a partir de modelagens estatísticas. Tais decisões podem afetar direta ou indiretamente a vida das pessoas, seja no aspecto social, econômico ou de saúde. Dessa forma, é necessário garantir que as estimativas estatísticas de interesse estejam livres de vícios e com risco mínimo de tomá-las erroneamente como estimativa do respectivo parâmetro real (LEHMANN; CASELLA, 1998). Portanto, ainda na fase de planejamento do estudo, é fundamental identificar e controlar fontes potenciais que possam produzir algum viés nessas estimativas (BREALEY; SCALLY, 2001). Tais cuidados na modelagem estatística, associados aos conhecimentos específicos do profissional da área em estudo, podem contribuir consideravelmente para a correta tomada de decisão.

Direcionando a atenção para a área da Saúde, em especial para a Medicina Diagnóstica, o conjunto de procedimentos de intervenção e/ou previsão da evolução de determinado evento ou doença, denominado de prognóstico médico, é necessariamente baseado no procedimento analítico que o médico realiza a partir dos sinais e sintomas observados, das análises do histórico clínico, exame físico e exames complementares, resultando no diagnóstico médico. Dessa forma, o prognóstico médico se apresenta como o fórum responsável para a tomada de importantes decisões as quais podem afetar diretamente a saúde e a qualidade de vida das pessoas, devendo, portanto, ser necessariamente baseado em um diagnóstico altamente confiável, no qual a modelagem estatística é parte importante e, se realizada adequadamente, pode auxiliar consideravelmente.

No final da década de 1980, já havia a preocupação sobre o crescente aumento de interesse no uso de técnicas estatísticas para a tomada de decisões na área da Medicina ocorrido nas duas últimas décadas anteriores (DOUBILET, 1988, p.745). Atualmente, o que se verifica a partir de uma busca rápida nos principais periódicos da área médica é uma expansão ainda maior neste cenário devido, principalmente, às exigências para que os trabalhos, quando pertinentes, apresentem resultados e discussões pautados em detalhada e adequada análise estatística, que vai desde o planejamento e obtenção da amostra passando pelas técnicas de análises dos dados, descritiva ou inferencial, e finalizando na adequada descrição e interpretação dos resultados

desta análise.

Neste contexto, temos na área Médica, em especial no diagnóstico, um campo profícuo para o desenvolvimento de pesquisas sobre novas modelagens estatísticas, no sentido de encontrar modelos capazes de produzir estimativas confiáveis (robustas). Estes modelos, dependendo das particularidades do problema em questão, podem apresentar estruturas bastante complexas tanto do ponto de vista algébrico quanto numérico, a partir de uma abordagem frequentista ou bayesiana.

Nos últimos anos, os grandes avanços científicos, principalmente nas ciências física, química, biológica e de tecnologia, contribuíram consideravelmente para o aperfeiçoamento e desenvolvimento de métodos de diagnóstico complementares para os mais variados eventos ou doenças, buscando menor nível de invasão da técnica, menor custo financeiro para uso em grande escala e elevados níveis de sensibilidade (S) e especificidade (E), sejam eles baseados em material biológico ou de imagens.

Enquanto o resultado do teste diagnóstico indica a presença ou ausência de determinado evento ou doença, a sensibilidade e a especificidade são os principais parâmetros de desempenho que traduzem o nível de confiabilidade do resultado desse teste. Portanto, para que o verdadeiro estado de saúde do sujeito seja diagnosticado corretamente pelo médico, é necessário, além da análise do histórico clínico e do exame físico, a estimação dos parâmetros de desempenho dos testes diagnósticos sob investigação que, na maioria dos casos, depende de uma modelagem estatística específica ao problema sob investigação.

Tanto do ponto de vista frequentista quanto bayesiano, a estimação dos parâmetros de desempenho dos testes, quando todos os sujeitos do estudo são submetidos a um teste de referência padrão ouro (aquele que classifica corretamente o estado de saúde do sujeito com taxas de falso positivo (TFP) e negativo (TFN) iguais a zero) é relativamente simples e, nessas condições o modelo apresenta condição básica para identificabilidade, ou seja, graus de liberdade (gl) igual ou superior à quantidade de parâmetros (Qp) a serem estimados ($gl \geq Qp$) (ROGAN; GLADEN, 1978; HUI; WALTER, 1980; GASTWIRTH, 1987; WALTER; IRWIG, 1988; JOHNSON; GASTWIRTH, 1991; KRAEMER, 1992).

No entanto, para grande parte das doenças ou eventos na área da saúde, é impraticável a aplicação de um teste padrão ouro, seja na totalidade ou parte da amostra sob investigação, devido à ausência de consenso sobre qual teste pode ser considerado padrão ouro, elevado nível de invasão da técnica padrão ouro existente, alto custo financeiro da aplicação em grande escala ou, então, devido a questões éticas em que o risco à integridade física, moral e psicológica do sujeito é relativamente superior ao benefício que a aplicação dessa técnica possa proporcionar.

Substituir o teste de referência padrão, quando este não existe, por um teste de referência imperfeito, aquele com sensibilidade e/ou especificidade inferiores a 100% (QU; HADGU, 1998), considerar o conceito de análise discrepante (HADGU, 1999) ou então o conceito CRS-*Composite Reference Standard* (ALONZO; PEPE, 1999; NÉRETTE

et al., 2008), não submeter ao teste padrão ouro àqueles sujeitos com resultados negativos nos testes sob investigação, excluindo-os da análise (KOSINSKI; BARNHART, 2003b) ou considerando-os como verdadeiros negativos (GUPTA; ROEHRBORN, 2004), são algumas das alternativas utilizadas para solucionar o problema de estimação dos parâmetros de desempenho de testes diagnósticos na ausência de padrão ouro, mas que podem contribuir para potenciais vieses ou tendências nas estimativas de interesse.

Uma das alternativas mais utilizadas, na ausência de padrão ouro, tem sido a inclusão de uma variável latente com distribuição de probabilidade conhecida na estrutura do modelo para para estimar a verdadeira, porém, desconhecida condição de saúde do sujeito, por exemplo, a partir da distribuição Bernoulli(τ) quando esta assume dois possíveis resultados (doente ou saudável) e, neste caso, denominado de modelo de duas classes latentes (HADGU; QU, 1998).

De forma geral, a ausência de verificação pela técnica padrão ouro, tem fomentado ampla discussão na literatura com diferentes propostas de modelagens. Algumas delas no sentido de mensurar o efeito da ausência de verificação sobre as estimativas de interesse, solucionar e/ou diminuir este efeito a partir de métodos que visam a correção de vieses e outras com objetivo de encontrar alternativas probabilísticas e/ou não probabilísticas para substituir a técnica padrão ouro e, dessa forma, contribuir para o diagnóstico da verdadeira condição de saúde do sujeito sob investigação.

Várias dessas propostas são tratadas na literatura como um problema de dados ausentes (*missing data*) em que a natureza da modelagem proposta e suas complexidades dependem, por exemplo, do tipo de ausência de verificação, se total ou parcial, e se parcial da característica do processo utilizado para verificação pelo teste padrão ouro, da quantidade de testes diagnósticos sob investigação, do relaxamento da suposição de independência condicional entre os testes, da estratificação da população a partir da suposição de que a taxa de prevalência da doença seja diferente entre os estratos, da presença de covariáveis, entre outros.

Segundo Hadgu e Qu (1998), as técnicas diagnósticas são desenvolvidas bem mais rapidamente que os métodos estatísticos voltados para análise do desempenho dessas técnicas. Além disso, eles alertam para o fato da avaliação diagnóstica não ter recebido atenção adequada por parte dos estatísticos e, como também apontado por Begg (1987) e Reid, Lachs e Feinstein (1995), existem muitos problemas metodológicos no planejamento e análise de estudos sobre a avaliação de desempenho diagnóstico na literatura, particularmente na médica.

1.2 Verificação Parcial

De acordo com Begg e Greenes (1983), é comum os parâmetros de desempenho dos testes diagnósticos sob investigação serem estimados com base em uma amostra limitada de casos verificados pela técnica de referência ouro, sendo que a omissão dos casos não verificados, devido a impossibilidade da aplicação da técnica ouro, pode contribuir para vieses

nas estimativas. Tal omissão é denominada de viés de verificação. Para corrigir estes vieses é necessário fazer suposições sobre o mecanismo utilizado na seleção da amostra a ser submetida à verificação pelo teste padrão ouro.

Tais mecanismos de verificação foram descritos originalmente por Little (1976) e Rubin (1976) e classificados por eles como: MAR (*Missing at Random* ou Ausência ao Acaso) quando o mecanismo de verificação pelo padrão ouro depende de variáveis observadas, por exemplo, os resultados dos testes sob investigação, as características clínicas e/ou epidemiológicas, mas independe de variáveis não observadas, por exemplo, a verdadeira, porém, desconhecida condição de saúde do sujeito; MCAR (*Missing Completely at Random* ou Ausência Completamente ao Acaso) quando a verificação pelo padrão ouro independe de qualquer variável, seja ela observada ou não observada; NI (*Non-Ignorable* ou Não Ignorável) quando o mecanismo de verificação pelo padrão ouro depende das variáveis não observadas.

No final da década de 1990, Kenward e Molengerghs (1998) apresentam uma detalhada discussão crítica, do ponto de vista frequentista, sobre alguns trabalhos da literatura que tratam a verificação parcial como um problema de dados ausentes a partir dos mecanismos descritos por Little (1976) e Rubin (1976). Zhou (1998) apresenta uma revisão sobre os problemas de estimação diagnóstica na presença de viés de verificação e métodos de correção de vícios.

Brealey e Scally (2001) apresentam um resumo geral das possíveis fontes potenciais de vieses presentes na análise de desempenho de testes diagnósticos na presença de verificação parcial. Os autores chamam a atenção, primeiramente, para os vieses devido à forma como são selecionados os elementos das amostras, à falta de padrão entre os profissionais técnicos e, à falta de padrão entre as técnicas de diagnóstico. Para os vieses devido aos critérios de aplicação do teste padrão ouro, definem a ocorrência de viés de verificação quando somente uma parte da amostra sob estudo é submetida ao teste de referência padrão, *work-up-bias* como um caso específico de viés de verificação e viés devido à incorporação quando o teste sob investigação é utilizado para construir um teste padrão ouro ou, então, usado como teste de referência padrão. Por último, relatam os vieses devido às medidas dos resultados, por exemplo, viés devido à provável evolução da doença entre o diagnóstico e o atendimento, viés de retirada causado principalmente pela exclusão não aleatória de elementos da amostra sob investigação, viés devido aos valores indeterminados que se considerados na análise como negativos podem inflacionar a especificidade e como positivo a sensibilidade, viés devido à perda de seguimento, dentre outros. Ressaltam, ainda, que mesmo se todas essas fontes de vieses forem eliminadas deve-se dar atenção necessária para outros aspectos metodológicos que poderão por ventura limitar o valor do estudo, por exemplo, o tamanho da amostra, principalmente na abordagem frequentista.

Kosinski e Flanders (1999) consideram um modelo de regressão logística geral que acomoda os diferentes mecanismos de verificação para avaliar dois testes diagnósticos condicionalmente independentes (independentes entre si condicionado à condição de saúde do

sujeito) na presença de covariáveis (discreta ou contínua). Este modelo pode ser estendido para o caso de ausência total de verificação.

Em um estudo sobre a avaliação de desempenho de dois testes diagnósticos condicionalmente independentes, considerando que os sujeitos com resultados negativos em ambos os testes sob investigação não foram submetidos ao teste de referência padrão ouro, mecanismo de verificação MAR, Schatzkin et al. (1987) propõem estimativas para a sensibilidade relativa (SR) e razão entre as taxas de falso positivo (RTFP) dos testes, uma vez que não é possível obter estimativas não viciadas de forma direta analiticamente para as sensibilidades e especificidades dos testes.

Para o mesmo esquema amostral, Chock, Berry e Glasziou (1997) apresentam estimadores não viciados para as taxas relativas de verdadeiro positivo (TVPR) e de verdadeiro negativo (TVNR), chamando a atenção para o uso de classe latente como alternativa para obtenção de estimativas mais acuradas e Cheng e Macaluso (1997) propõem estimadores pontuais e intervalares para a variância das SR e RTFP.

Uma extensão do modelo de Schatzkin et al. (1987) no sentido de obter estimadores de máxima verossimilhança (EMV) diretos para as sensibilidades, especificidades, TFP e TFN via método numérico a partir do uso de classe latente é apresentada por Walter (1999).

A partir de um estudo de simulação, Cheng, Macaluso e Hardin (2000) avaliam a cobertura média dos intervalos de confiança para os parâmetros do modelo proposto por Schatzkin et al. (1987), enquanto Pepe e Alonzo (2001) propõem a inclusão de um vetor de covariáveis a partir do modelo logístico. Também a partir de uma aproximação frequentista, Macaskill et al. (2002) apresentam um modelo para estimação pontual e intervalar da razão de verossimilhança.

Molenberghs, Kenward e Goetghebeur (2002) combinam a idéia de imprecisão estatística com o conceito de “ignorância” e propõem estimativas intervalares para o caso geral de tabela de contingência incompleta. Merwe e Maritz (2002) propõem uma extensão neste modelo a partir da inclusão de um vetor de parâmetros para medir a correlação entre as taxas de falso positivo dos dois testes. Martinez, Achcar e Louzada-Neto (2006) apresentam um modelo bayesiano a partir da inclusão de uma covariável, enquanto Lloyd e Frommer (2004) apresentam um modelo de regressão logística para estimar a taxa de falso negativo, a partir de uma abordagem frequentista, para o mesmo mecanismo de verificação, mas para o caso geral K testes diagnósticos sob investigação. Chu et al. (2010) avaliam o efeito do relaxamento da suposição de independência condicional sobre os parâmetros de desempenho de dois testes diagnósticos, a partir das aproximações frequentista e bayesiana.

Zhou e Castelluccio (2003) elaboram uma proposta pioneira no caso do mecanismo de verificação NI para estimação da curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) a partir de uma combinação do método *profile* e EMV com o uso de *bootstrap* para verificação do ajuste do modelo.

Seguindo o conceito de “ignorância” abordado por Molenberghs, Kenward e Goetghebeur (2002), uma proposta de análise de sensibilidade global para as sensibilidades e especificidades dos testes sob investigação é apresentada por Kosinski e Barnhart (2003b), a partir do que denominaram de região de ignorância do teste, comparando os estimadores obtidos entre os esquemas MAR e MCAR. Em outro trabalho publicado no mesmo ano, os autores propõem um modelo frequentista geral de regressão com dados ausentes nas covariáveis, o qual pode acomodar as várias formas de mecanismos de verificação (MAR, MCAR, NI) e tipos de covariáveis (categóricas, contínuas) para avaliação de desempenho dos testes diagnósticos especificamente na presença do mecanismo NI (KOSINSKI; BARNHART, 2003a).

A partir de uma proposta bayesiana, Achcar, Martinez e Louzada-Neto (2005) propõem uma modelagem considerando a presença de um vetor de covariáveis via algoritmo *Gibbs Sampling* e *Metropolis-Hastings*. Alonzo e Pepe (2005) trazem uma proposta de correção de vícios para as estimativas das taxas de verdadeiro positivo (TVP) e de falso positivo (TFP) baseado no método de imputação e reponderação para o caso de testes com resultados do tipo contínuo. No mesmo ano, Alonzo (2005) apresenta os EMV para as taxas relativas de erros e seus correspondentes intervalos de confiança para o caso em que uma amostra aleatória (via mecanismo MAR) é verificada pela técnica ouro.

Nofuentes e Castillo (2006) propõem os EMV para o risco de erro e para o coeficiente de Kappa do risco de erro entre dois testes diagnósticos. Albert (2007) apresenta um modelo para estimar os parâmetros de desempenho baseado no método de imputação argumentando que este tem melhor desempenho quando comparado com os modelos de classe semi-latente considerados por boa parte dos autores.

Albert e Dodd (2008), motivados pelo trabalho publicado em 2004, propõem uma aproximação frequentista e estudo de simulação para examinar o vício e seleção de modelos entre os três mecanismos de verificação (MAR, MCAR, NI) a partir do conceito de modelagem de efeito aleatório (QU; TAN; KUTNER, 1996) e mistura finita (ALBERT et al., 2001; ALBERT; DODD, 2004) para modelar a estrutura de dependência entre os testes.

Considerando o processo de verificação, denominado de aleatorizado pareado de triagem positiva, no qual os sujeitos são selecionados aleatoriamente para receber inicialmente dois testes sob investigação; no entanto, recebem o segundo teste sob investigação e o de referência padrão ouro somente se o primeiro teste apresentou resultado positivo, Alonzo e Kittelson (2006) propõem um modelo frequentista para obter as estimativas pontuais e intervalares para as taxas de erros relativas.

Buzoianu e Kadane (2008) apresentam um modelo bayesiano para corrigir o viés de verificação sobre os parâmetros de desempenho de testes diagnósticos quando alguns fatores de riscos e resultados dos testes sob investigação são critérios utilizados para que os sujeitos sejam ou não verificados pelo teste padrão ouro. Além disso, avaliam a importância dos resultados estatísticos a partir da perspectiva da tomada de decisão clínica.

Lu et al. (2010) propõem um modelo bayesiano como alternativa para solucionar

simultaneamente os problemas de viés de verificação e viés de referência padrão; este último, ocorre quando o teste de referência utilizado apresenta sensibilidade e/ou especificidade menor que 100%, mas esta informação é ignorada na análise, contribuindo para uma subestimação destes parâmetros. Além disso, avaliam o efeito do relaxamento da suposição de independência condicional e consideram a inclusão de covariáveis na estrutura do modelo a partir da ligação logística.

1.3 Ausência Total de Verificação

Desde de 1988, o trabalho de Walter e Irwig (1988) tem sido referenciado pela maioria das propostas de modelagens que envolve o erro de classificação e/ou viés de verificação, particularmente na ausência de padrão ouro e suposição de independência condicional. Os autores elaboram um importante resumo das propostas de modelagens apresentadas até então na avaliação de testes diagnósticos sob o ponto de vista frequentista, chamando a atenção para o uso de classe latente a partir de métodos numéricos e a necessidade de restrições nos parâmetros e/ou estratificação da população segundo a suposição proposta por Hui e Walter (1980). Embora, a suposição de independência condicional seja considerada na maioria dos trabalhos apresentados, os autores indicam alguns artigos que abordam o efeito do relaxamento desta suposição sobre as estimativas de interesse, quando os testes são positivamente correlacionados, tanto para a estrutura sem ou com estratificação da população.

Dez anos depois, Hui e Zhou (1998), apresentam alguns trabalhos não relatados por Walter e Irwig (1988), ainda sob a suposição de independência condicional, como por exemplo, a inclusão de covariáveis na estrutura do modelo a partir do modelo logístico, abordagem bayesiana a partir dos algoritmos MCMC (*Markov Chain Monte Carlo*), dados longitudinais segundo a abordagem frequentista e estrutura de dependência condicional a partir da formulação de efeito aleatório.

Como alternativa à estratificação da população ou restrições nos parâmetros, Joseph, Gyorkos e Coupal (1995) expõem uma modelagem bayesiana a partir do algoritmo *Gibbs-Sampling*, para avaliar o desempenho de dois testes diagnósticos condicionalmente independentes, considerando prioris informativas para as sensibilidades e especificidades dos testes e priori não informativa (Uniforme: Beta(1;1)) para a prevalência da doença. No ano seguinte, Joseph e Gyorkos (1996) apresentam uma outra proposta bayesiana para estimar a razão de verossimilhança e, assim, comparar a superioridade de desempenho de um teste em relação ao outro.

Usando o conceito de análise discrepante, Alonzo e Pepe (1999) propõem um padrão de referência a partir da combinação dos vários testes diagnósticos sob investigação denominado por eles de *Composite Reference Standard (CRS)*, para avaliar o desempenho dos testes segundo uma abordagem frequentista, argumentando que esta aproximação possui desempenho superior ao modelo de classe latente e de análise discrepante. Hadgu e Miller

(2001) criticam este trabalho e defendem a proposta de classe latente em especial a partir de efeitos aleatórios.

Uma extensão do modelo de Joseph, Gyorks e Coupal (1995), a partir da inclusão de um vetor de covariáveis e uso do algoritmo *Metropolis-Hastings*, é apresentada por Martinez, Achcar e Louzada-Neto (2005) e, posteriormente, generalizada para o caso de múltiplos testes e covariáveis por Martinez et al. (2008).

1.4 Análise Discrepante

A análise discrepante tem sido uma alternativa bastante polêmica mas muito utilizada em problemas de estimação dos parâmetros de desempenho de testes diagnósticos na ausência de verificação parcial ou total, particularmente na detecção de doenças infecciosas e parasitárias. Essa técnica consiste basicamente em dois estágios: no primeiro, os testes sob investigação são confrontados com um teste de referência imperfeito (S e/ou $E < 100\%$); e, no segundo estágio, aqueles com resultados discordantes, por exemplo, $[+, -]$ ou $[-, +]$, são submetidos ao teste denominado de *resolver test*, que pode ser um teste padrão ouro ou outro teste de referência imperfeito.

Segundo Hadgu (2000), a principal crítica à análise discrepante é o fato de que se trata de uma técnica sem validade científica. Além disso, as sensibilidades e especificidades dos testes sob investigação serão sempre superestimadas, mesmo quando um teste de referência padrão ouro é utilizado para confirmar os resultados discrepantes (HADGU, 1997). De acordo com Miller (1998), a magnitude deste vício depende das sensibilidades e especificidades dos testes sob investigação e do teste utilizado no primeiro estágio como referência padrão. Green, Black e Johnson (1998) mostram que o vício na especificidade de um teste sob investigação é menor quando é considerado um *resolver test* com taxa de sensibilidade menor que a do teste sob investigação.

Para maiores detalhes sobre discussões filosóficas, propostas e aplicações da técnica de análise discrepante, testes imperfeitos como padrão ouro ou composição de uma referência padrão, seja para o caso da suposição de independência condicional ou relaxamento desta suposição e inclusão de covariáveis, podem ser vistos os estudos de: Hilden (1997); Peterson et al. (1997); Qu e Hadgu (1998); Hadgu (1999); Alonzo e Pepe (1999); McAdam (2000); Pepe e Thompson (2000); Hawkins, Garrett e Stephenson (2001); Macaskill et al. (2002) e Hadgu, Dendukuri e Hielde (2005).

1.5 Modelo de Classe Latente

Tanto do ponto de vista frequentista quanto bayesiano, a maioria das propostas apresentadas na literatura para avaliação dos parâmetros de desempenho de testes diagnósticos, seja na ausência de verificação ou na verificação parcial pelo teste padrão ouro, considerando

a violação da suposição de independência condicional ou estratificação da população segundo a suposição proposta por Hui e Walter (1980), tem considerado modelagens com estrutura que envolve um elemento de incerteza a partir da inclusão de classes latentes (DEMPSTER; LAIRD; RUBIN, 1977; TANNER; WONG, 1987).

Segundo Hadgu e Qu (1998), a modelagem a partir do conceito de classe latente (LAZARFELD; HENRY, 1968; GOODMAN, 1974; McCUTCHEON, 1987; ARMINGER; CLOGG; SOBEL, 1995) tem sido bastante utilizada na literatura como alternativa para resolver problemas na área Biomédica, em especial na avaliação de testes diagnósticos na ausência de padrão ouro. Por exemplo: na avaliação da confiabilidade de radiologista na leitura de espessamento pleural (IRWIG et al., 1979); na análise de biopsia para evidência de rejeição de transplante cardíaco (SPIEGELHALTER; STOVIN, 1983); teste diagnóstico para tuberculose (RUDD; GELLERT; VENNING, 1982); triagem de câncer de mama (SIMPSON; CHAMBERLAIN; GRAVELLE, 1978; GOLDBERG; WITTES, 1978); diagnóstico de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (ALVORD et al., 1988); diagnóstico histológico de *Helicobacter pylori* (CHRISTENSEN et al., 1992) e triagem de câncer de colo-retal (WALTER et al., 1991).

Na avaliação do desempenho de testes diagnósticos na ausência de padrão ouro, uma das funções da classe latente é substituir a verdadeira, porém, desconhecida condição de saúde do sujeito sob investigação (doente ou não doente) por uma variável latente Y com distribuição de probabilidade conhecida, por exemplo, a de Bernoulli, no caso de dois possíveis resultados; ou, então, a distribuição Multinomial, no caso de mais que dois resultados.

A inclusão desta variável, transforma a função de verossimilhança dos dados observados, incompleta pela ausência de padrão ouro, em uma função de verossimilhança de dados completos (*likelihood function augmented*). Dessa forma, simplifica consideravelmente a obtenção das quantidades de interesse a partir da aplicação de métodos numéricos, como, por exemplo, o algoritmo EM (*Expectation-Maximization*) na abordagem frequentista (DEMPSTER; LAIRD; RUBIN, 1977) e *Gibbs Sampling* (GELFAND; SMITH, 1990) ou *Metropolis-Hastings* (CHIB; GREENBERG, 1995; TANNER; WONG, 1987) na abordagem bayesiana.

Segundo Hadgu, Dendukuri e Hielde (2005), quanto maior a quantidade de testes sob investigação, maior será o conhecimento sobre a verdadeira, porém, desconhecida condição de saúde do sujeito a partir da abordagem de classe latente. Entretanto, uma das maiores dificuldades do modelo de classe latente está relacionada à identificabilidade de seus parâmetros em ambas as aproximações. De acordo com Forman (2003), para vários casos, este problema de identificabilidade do modelo de classe latente tem resistido a uma solução analítica.

1.5.1 Relaxamento da Suposição de Independência Condicional

Quando o resultado de um teste sob investigação condicionado a situação de saúde do sujeito (doente ou saudável) está, de alguma forma, associado com o resultado de

outro teste, dizemos que estes testes são condicionalmente dependentes.

Muitos dos trabalhos voltados para o desenvolvimento e aprimoramento de métodos de avaliação do desempenho de testes diagnósticos, seja na ausência parcial ou total de verificação pelo teste padrão ouro, têm considerado a suposição de independência condicional. No entanto, desde o início dos anos 1980, vários autores têm considerado o relaxamento desta suposição.

A estrutura de dependência condicional do modelo tem sido construída basicamente segundo duas formulações: formulação de efeito fixo, em que a dependência entre os testes sob investigação, condicionado à situação de saúde do sujeito, é mensurada a partir do conceito de covariância condicional; ou então, formulação de efeito aleatório, na qual a dependência é construída pela inclusão de uma variável latente do tipo contínua Z_i , com distribuição de probabilidade $N(0, 1)$ indexada ao i -ésimo sujeito ($i = 1, 2, \dots, n$). Quando aplicado o mesmo efeito aleatório latente Z_i , para cada sujeito em todos os prováveis testes correlacionados, produz uma estrutura de dependência entre os testes sob investigação condicionado à situação de saúde do sujeito, sem a referência explícita de um parâmetro de covariância como no modelo a partir da formulação de efeito fixo (DENDUKURI; JOSEPH, 2001; MENTEN; BOELAERT; LESAFFRE, 2008).

Do ponto de vista algébrico e computacional, o desenvolvimento da estrutura a partir da formulação de efeito aleatório é mais simples, uma vez que, dada a situação de saúde do sujeito ($D = d_i, d_i = \{0, 1\}$, 0: saudável e 1: doente) e o efeito aleatório latente ($Z_i \sim N(0, 1)$), os K testes diagnósticos sob investigação podem ser considerados independentes. Por exemplo, $P(T_1 = t_{i1}, T_2 = t_{i2}, \dots, T_K = t_{iK} | D = d_i, Z_i = z_i) = P(T_1 = t_{i1} | D = d_i, Z_i = z_i) \times P(T_2 = t_{i2} | D = d_i, Z_i = z_i) \times \dots \times P(T_K = t_{iK} | D = d_i, Z_i = z_i)$, em que t_{ik} é o resultado do k -ésimo teste para o i -ésimo sujeito ($t_{ik} = \{0, 1\}$, 0: negativo e 1: positivo).

Na década de 1980, dois importantes trabalhos demonstraram que assumir dois testes condicionalmente independentes quando, na verdade, estes testes estão correlacionados positivamente, pode contribuir para a subestimação das taxas de falso positivo ($TFP = (1 - E)$), ou seja, uma superestimação da especificidade (E).

Thibodeau (1981) foi o primeiro a demonstrar tal fenômeno para o caso não estratificado e presença de um teste de referência com taxas de erros conhecidas, e este viés aumenta à medida que o desempenho do teste de referência utilizado diminui. Vacek (1985), além de demonstrar tal fenômeno para o caso estratificado segundo a suposição de Hui e Walter (1980), considerando ambos os testes com taxas de erros conhecidos, foi pioneira na proposta de modelar o parâmetro que mensura a correlação entre os testes a partir do conceito de covariância condicional (Dependência Condicional de Efeito Fixo).

De acordo com Georgiadis, Gardner e Hedrick (1998) e Georgiadis et al. (2003), para o caso sem covariáveis, quando os parâmetros de desempenho dos testes, tais como a sensibilidade (S) e especificidade (E) estão próximos a 100%, o modelo com estrutura de independência condicional parece ser adequado mesmo quando os testes estão correlacionados.

No entanto, apesar de sugerirem a suposição de independência condicional, para os casos de baixa ($\leq 0,20$) ou moderada para alta correlação entre os testes, desde que, $S = E \cong 1$, pois, nessas condições, além de indetectável o modelo produz estimativas muito semelhantes as do modelo com estrutura de dependência condicional; os autores alertam que é preferível considerar os testes condicionalmente dependentes ou, então, avaliar, a partir de estudos de sensibilidade, os efeitos do relaxamento da suposição de independência condicional sobre as estimativas de interesse.

Yang e Becker (1997) apresentam um modelo de classe latente frequentista, considerando quatro testes sob investigação e estrutura em que os pares de testes são condicionalmente dependentes a partir de um modelo log-linear. Os EMV dos parâmetros de interesse são obtidos a partir do algoritmo EM gradiente acelerado (LANGE, 1995).

Hadgu e Qu (1998) esboçam uma extensão ao modelo de classe latente proposto por Qu, Tan e Kutner (1996), considerando os pares de testes condicionalmente dependentes a partir da formulação de efeitos aleatórios, e a inclusão de um vetor de covariável segundo o modelo probito, para avaliar as taxas de sensibilidade e especificidade de seis testes diagnósticos utilizados na investigação de doenças sexualmente transmissíveis, e os EMV são obtidos com o método de Newton-Raphson.

Qu e Hadgu (1998) consideram uma análise de sensibilidade no modelo de Hadgu e Qu (1998), para avaliar o efeito do relaxamento da suposição de independência condicional, uso de um teste de referência imperfeito como padrão ouro e inclusão de covariáveis, sobre as sensibilidades e especificidades de cinco testes diagnósticos, na qual os EMV são obtidos com a combinação dos algoritmos EM e Newton-Raphson.

Gardner et al. (2000), além de produzirem uma excelente explicação sobre os conceitos de dependência e independência condicional, esboçam uma proposta frequentista para avaliar o efeito do relaxamento da suposição de independência condicional, segundo a formulação de efeito fixo, sobre as sensibilidades e especificidades de seis testes binários. Além disso, avaliam a relação entre a covariância condicional e o coeficiente de Kappa, para o caso da população estratificada segundo a suposição original de Hui e Walter (1980). Embora tenham considerado um teste de referência com taxas de erros conhecidas, este modelo é facilmente estendido para o caso de ausência de verificação parcial ou total pelo padrão ouro.

Cook, Ng e Meade (2000) defendem uma aproximação frequentista para avaliar dois testes aplicados longitudinalmente na ausência de padrão ouro a partir de uma proposta geral log-linear.

Enquanto Hanson, Johnson e Gardner (2000) propõem os modelos log-linear e logístico para construir a estrutura de dependência condicional entre os testes, Black e Craig (2002) descrevem um modelo bayesiano para estimar a prevalência da doença, considerando os pares de testes condicionalmente dependentes, a partir de três modelos que variam na forma de dependência simplesmente por considerar restrições na distribuição de probabilidade conjunta dos resultados dos testes sob investigação, ou seja, restrições ao modelo com estrutura de

independência condicional.

A partir de 2001, a maioria dos trabalhos que envolve estrutura de dependência condicional tem referenciado o estudo de Dendukuri e Joseph (2001), em que apresentam duas aproximações bayesianas para modelar a estrutura de dependência condicional entre dois testes a partir das formulações de efeitos fixos e aleatórios, considerando a ausência total de verificação pelo teste padrão ouro. Adel e Berkvens (2002) esboçam uma função generalizada para modelar a covariância de ordem h , para o caso da estrutura de dependência condicional a partir da formulação de efeito fixo.

Vach (2005) divulga um estudo demonstrando o forte efeito de diferentes configurações da taxa de prevalência da doença sobre o coeficiente de Kappa, muito utilizado para avaliar a associação entre os resultados de dois testes.

Berkvens et al. (2006) elaboram uma aproximação frequentista com restrição sobre a especificidade e uma aproximação bayesiana com priori informativa, para estimar a prevalência da doença, trazendo para a discussão a condição básica de identificabilidade do modelo. Segundo os autores, quando a suposição de independência condicional é violada, o modelo de classe latente saturado, tanto para a formulação de efeito fixo quanto aleatório, não apresenta condição básica para identificabilidade, ou seja, graus de liberdade igual ou superior à quantidade de parâmetros a serem estimados ($gl \geq Qp$) e, ainda, esta condição não pode ser reestabelecida, seja a partir do aumento da quantidade de testes sob investigação e/ou de estratos segundo a técnica de estratificação da população proposta por Hui e Walter (1980).

Engel et al. (2006) propõem uma aproximação bayesiana de classe latente para estimar as sensibilidades e especificidades de três testes na ausência de padrão ouro considerando quatro diferentes prevalências da doença e ausência de covariáveis, trazendo para discussão a escolha das prioris e a identificabilidade dos parâmetros.

Menten, Boelaert e Lesaffre (2008) consideram, na avaliação do desempenho de quatro testes diagnósticos, um modelo de classe latente, com estrutura de dependência condicional entre pares de testes, para cinco casos particulares de interesse, segundo as formulações de efeitos fixos e aleatórios.

Outras propostas e/ou aplicações de modelos de classe latente com estruturas de dependência condicional, tanto para o caso sem ou com estratificação da população segundo a suposição de Hui e Walter (1980), voltadas para avaliação de desempenho diagnóstico podem ser vistas em: Georgiadis, Gardner e Hedrick (1998); Shih e Albert (1999); Hanson, Johnson e Gardner (2000); Goetghebeur, Boelaert e Stuyft (2000); Shen, Wu e Zelen (2001); Enøe et al. (2001); Black e Craig (2002); Garrett, Eaton e Zeger (2002); Paap (2002); Vermunt e Magidson (2002); Albert e Dodd (2004); Nielsen, Toft e Ersboll (2004); Branscum, Gardner e Johnson (2005); Berkvens et al. (2006); Harel e Miglioretti (2007); Pepe e Janes (2007); Habe-Hesketh e Skronnal (2008); Xu e Craig (2009); Dendukuri, Hadgu e Wang (2009) e Jones et al. (2010).

1.5.2 Identificabilidade

Em ambas as abordagens, frequentista ou bayesina, os modelos podem apresentar falta de identificabilidade.

Na abordagem frequentista, isso pode ser contornado, por exemplo, a partir de restrições sobre alguns parâmetros reduzindo o espaço paramétrico (WALTER; IRWIG, 1988) e, na abordagem bayesiana, a partir do uso de prioris informativas segundo critérios bem definidos de elicitação de prioris (KADANE; WOLFSON, 1998; O'HAGAN, 1998)).

Goodman (1974) compara as estimativas frequentistas entre modelos de classes latentes identificáveis e não identificáveis propostos para estimar o desempenho de quatro testes e, Neath e Samaniego (1997), discutem a viabilidade da estimação bayesiana para modelos não identificáveis sugerindo que esta pode produzir estimativas razoáveis mesmo na falta de identificabilidade do modelo.

Tem sido amplamente aceito na literatura que, quando a quantidade de graus de liberdade (gl) dos dados é igual ou maior que a quantidade de parâmetros (Qp), então o modelo tem a condição básica para ser identificável. No entanto, segundo Jones et al. (2010), mesmo atendendo a esta condição o modelo pode não ser identificável ou apresentar fraca identificabilidade.

Goodman (1974) advoga um algoritmo para estimação de parâmetros e sugere que o Jacobiano igual a zero indica falta de identificabilidade, enquanto Garrett e Zeger (2000) esboçam um método gráfico complementar para avaliar a identificabilidade fraca em modelos de classe latente, no qual defendem que a fraca identificabilidade está relacionada ao tamanho amostral reduzido, de tal forma que a quantidade de indivíduos não é suficiente para atribuir um elemento a cada uma das classes e, dessa forma, estimar suas probabilidades. Os autores argumentam ainda que, apesar de um modelo bayesiano não ser identificável, é válido no sentido de que pode adequadamente descrever os dados a partir de seus parâmetros identificáveis e das informações contidas nas prioris.

De acordo com Swartz et al. (2004), os grandes avanços na área da informática tem motivado a construção de modelos cada vez mais complexos. Como consequência disso, alguns destes modelos podem não ser bem compreendidos e causar sérios estragos na ausência de identificabilidade ou na presença de fraca identificabilidade. Mesmo havendo uma escola de pensamento, a qual sugere que a falta de identificabilidade não caracteriza um problema a partir da abordagem bayesiana, esses autores são de opinião contrária e afirmam que isto representa preocupações tanto de ordem prática quanto filosófica.

De ordem prática, citam a forte correlação que pode ocorrer entre os parâmetros da posteriori, resultando em falta de convergência, tempo de trabalho computacional elevado ou, até mesmo, elevados tamanhos amostrais que são incapazes de superar a informação a priori. Do ponto de vista filosófico, os autores atribuem, por exemplo, o uso inadequado de prioris vagas com valores constantes ao longo dos contornos da falta de identificabilidade e entendem que os

estatísticos sejam os culpados pela construção de modelos absurdos, no qual nem os dados nem as informações a priori são capazes de distinguir quais são os parâmetros não identificáveis e sugerem o uso de prioris informativas. Uma das lições práticas obtidas pelos autores é que a falta de identificabilidade do modelo se torna relativamente menos importante à medida que aumenta a quantidade de testes diagnósticos sob investigação.

De acordo com Berkvens et al. (2006), o modelo com K testes condicionalmente independentes, apresentam ($Qp = 2K + 1$) parâmetros para serem estimados (K sensibilidades, K especificidades e 1 taxa de prevalência) e ($gl = 2^K - 1$) parâmetros possíveis de serem estimados (graus de liberdade). Dessa forma, o modelo poderá apresentar condição básica para identificabilidade se três ou mais testes diagnósticos forem considerados ($K \geq 3$).

Uma alternativa para inflacionar os graus de liberdade do modelo e, dessa forma, reestabelecer a condição básica para identificabilidade ($gl \geq Qp$), muito utilizada na literatura, é o uso da técnica de estratificação da população em V estratos segundo a suposição original proposta por Hui e Walter (1980), em que as taxas de prevalências da doença são diferentes entre os estratos, mas os parâmetros de desempenho dos testes, tais como as sensibilidades e especificidades, são semelhantes entre os estratos. Para a estrutura de independência condicional, esta técnica de estratificação da população aumenta a quantidade de parâmetros do modelo para ($Qp = 2K + V$) e os graus de liberdade para ($2^K V - V$).

Dessa forma, o modelo possui condição básica para identificabilidade a partir de uma quantidade menor de testes sob investigação à medida que aumenta a quantidade de estratos. Esse modelo, conhecido como paradigma de Hui e Walter, tem sido amplamente discutido e aplicado segundo as abordagens frequentista e bayesiana, tanto para modelos com estruturas de independência quanto de dependência condicional, mais detalhes podem ser colhidos em: Singer et al. (1998); Johnson, Gastwirth e Pearson (2001); Nielsen et al. (2002); Gustafson (2005); Gardner (2000); Toft, Jørgensen e Højsgaard (2005); Branscum, Gardner e Johnson (2005) Bertrand et al. (2005); Engel et al. (2006) e Toft et al. (2007).

Apesar de mais flexível, de acordo com Andersen (1997), esta técnica de estratificação não necessariamente reestabelece a identificabilidade do modelo e as estimativas podem convergir para valores diferentes dos verdadeiros parâmetros mesmo com o aumento do tamanho amostral.

Motivado pela divergência de opiniões sobre o uso de prioris informativas *versus* estratificação da população para o planejamento e análise de tais estudos, Gustafson (2005) apresenta uma ampla discussão sobre as vantagens e desvantagens do uso de prioris informativas *versus* estratificação da população para os modelos não identificáveis, argumentando que o uso de prioris informativas pode levar a inferências razoáveis no caso não estratificado, o que não necessariamente ocorre com a identificabilidade reestabelecida a partir da estratificação da amostra.

Segundo Toft, Jørgensen e Højsgaard (2005), devemos nos atentar para potenciais armadilhas quando usamos, na prática, a suposição original de Hui e Walter (1980),

particularmente quanto à exatidão (maior exatidão está associada a maior proximidade da estimativa com seu parâmetro real) e à repetibilidade (maior repetibilidade está associada a maior proximidade das observações em relação ao valor médio estimado) das estimativas. De acordo com os autores, quanto menor a diferença das taxas de prevalência entre os estratos menor a repetibilidade das estimativas e, ainda, as sensibilidades e especificidades dos testes, obtidas a partir da suposição de Hui e Walter, se aproximam das sensibilidades e especificidades daqueles estratos mais e menos prevalentes, respectivamente, se calculadas separadamente; ou seja, ambas podem ser superestimadas. Além disso, quando a suposição de independência condicional é relaxada, o modelo não dispõe de condição básica para identificabilidade e esta não pode ser reestabelecida, seja pelo aumento da quantidade de testes sob investigação ou pelo de estratos.

Como alternativa à técnica de estratificação da população segundo a suposição de Hui e Walter (1980) e, na tentativa de obter estimativas razoáveis para um modelo sem condição básica de identificabilidade, Joseph, Gyorkos e Coupal (1995) combinaram o uso de priori não informativa para a prevalência da doença e prioris informativas para os parâmetros de desempenho de dois testes sob investigação, considerando a ausência total de verificação pelo teste padrão ouro.

Particularmente, a partir da abordagem bayesiana, a escolha de distribuições a priori tem sido de grande interesse tanto na elicitação de priori não informativa quanto informativa, as quais são comumente utilizadas nos estudos de sensibilidades sobre a identificabilidade do modelo (BERGER, 2006). De acordo com Gustafson (2005), na avaliação de testes diagnósticos isto é motivado por um cenário realístico de conhecimento a priori que varia entre os extremos, de total ignorância e conhecimento completo sobre as características dos testes.

De forma geral, temos na Figura 1, um resumo dos temas considerados na modelagem sobre a avaliação de desempenho de testes diagnósticos e aqueles abordados no desenvolvimento desse trabalho.

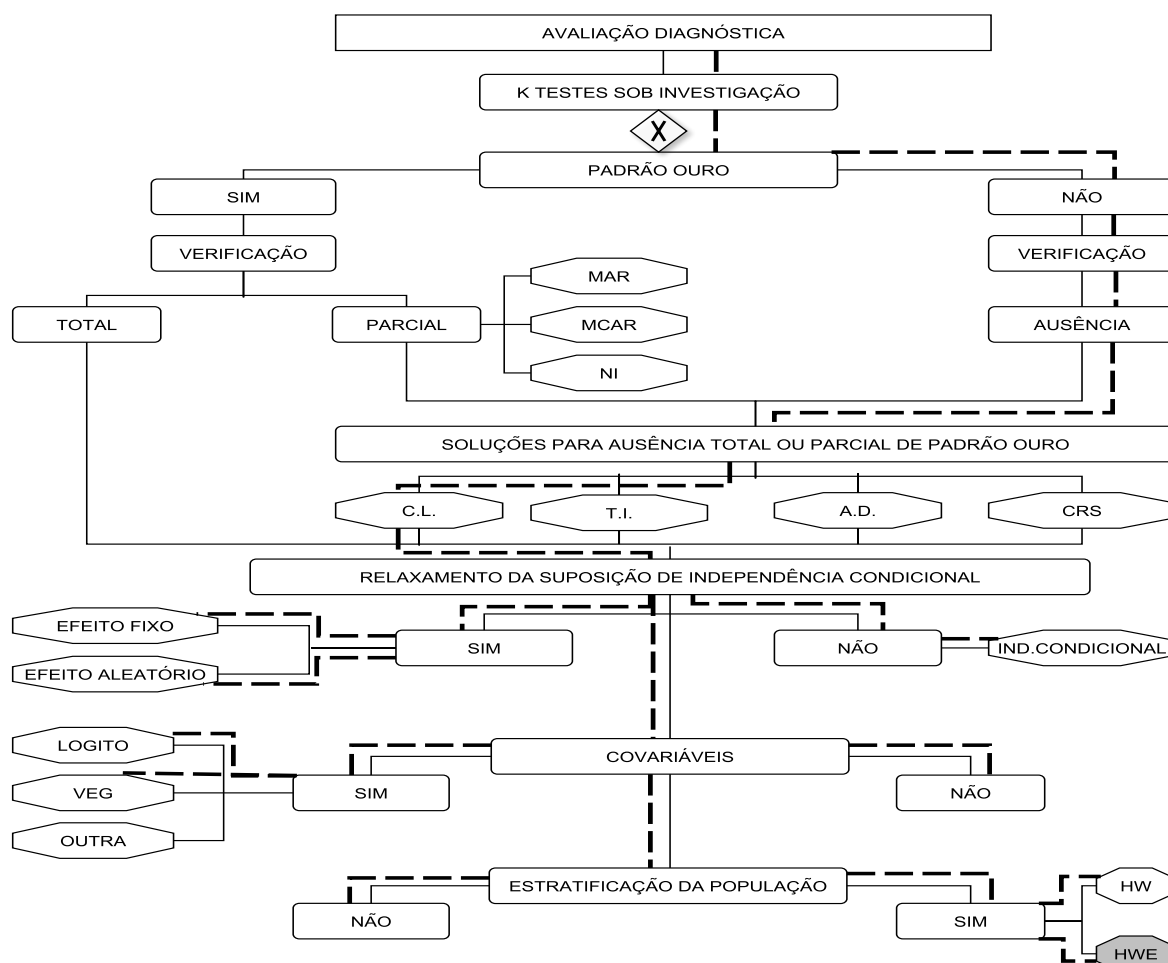


Figura 1: Temas gerais considerados na avaliação diagnóstica e aqueles abordados no desenvolvimento desse estudo.

MAR: *Missing at Random*; MCAR *Missing Completely at Random*; NI: *Non-Ignorable*; C.L.: Classe Latente; T.I.: Teste Imperfeito; A.D.: *Análise Discrepante*; CRS: *Combine Reference Standard*; HW: suposição de Hui e Walter; HWE: extensão à suposição de Hui e Walter; VEG: Distribuição de Valor Extremo Generalizada; ■ ■ ■: temas abordados no desenvolvimento desse trabalho.

1.6 Justificativa

As evidências apresentadas até o momento, justificam a realização desse trabalho. Entendemos que ainda existem inúmeras particularidades a serem consideradas na modelagem sobre a avaliação diagnóstica na ausência total de verificação da verdadeira condição de saúde do sujeito a partir de um teste de referência padrão ouro.

Considerando a dificuldade prática em encontrar uma estratificação da população que mantém a suposição originalmente proposta por Hui e Walter (1980), a baixa repetibilidade (precisão) e a baixa exatidão das estimativas de interesse produzidas a partir desta suposição, parece razoável estender a proposta de Hui e Walter supondo tanto as taxas de prevalência quanto os parâmetros de desempenho dos testes (sensibilidades e especificidades) diferentes entre os estratos.

Defendemos ser importante apresentar estruturas generalizadas dos modelos para situações de múltiplos testes, covariáveis e estratos, seja a partir da suposição original de Hui e Walter ou a partir da extensão proposta a esta suposição.

Além disso, é preciso compreender melhor o efeito do relaxamento da suposição de independência condicional, do tipo de estratificação, do tamanho amostral e distribuição a priori sobre as estimativas dos parâmetros de interesse.

Esperamos, com o desenvolvimento desse trabalho, contribuir para a modelagem sobre avaliação diagnóstica e, principalmente, que os modelos desenvolvidos possam ser implementados e utilizados em situações práticas pelos profissionais da área de saúde.

1.7 Objetivos

Considerando o exposto, e no intuito de contribuir para o desenvolvimento de modelos de avaliação do desempenho de testes diagnósticos no caso de ausência total de verificação pela técnica padrão ouro, inclusão de covariáveis, estratificação da população e relaxamento da suposição de independência condicional, delineamos os seguintes objetivos:

Geral: Propor uma modelagem bayesiana de classe latente para estimar a taxa de prevalência (ξ) de determinado evento ou doença e os parâmetros de desempenho de testes diagnósticos tais como as taxas de sensibilidade (S) e especificidades (E) dos testes, considerando: ausência total de verificação pela técnica ouro; K testes diagnósticos sob investigação; suposição de independência condicional (IC) e relaxamento desta suposição segundo as formulações de efeito fixo (DCEF) e aleatório (DCEA); inclusão de M covariáveis e estratificação da população em V estratos.

Específicos:

1. Considerar a suposição original de Hui e Walter (HW) para o caso geral de K testes sob

investigação, M covariáveis e população dividida em V estratos.

2. Estender a suposição de Hui e Walter considerando tanto as taxas de prevalência quanto os parâmetros de desempenho dos testes diferentes entre os estratos (HWE) para o caso geral de K testes sob investigação, M covariáveis e população dividida em V estratos.
3. Considerar as suposições de independência condicional (IC), dependência condicional de efeito fixo (DCEF) e de efeito aleatório (DCEA).
4. Verificar, via estudos de sensibilidade, o efeito dos seguintes fatores sobre as estimativas dos parâmetros de desempenho dos testes sob investigação:
 - (a) tipo de estratificação (HW ou HWE);
 - (b) tamanho amostral (n);
 - (c) distribuição de probabilidade para modelar o conhecimento a priori;
 - (d) relaxamento da suposição de independência condicional.

1.8 Organização do Texto

O estudo está organizado em dez capítulos e três apêndices. No Capítulo 1 apresentado acima, discorremos sobre o problema motivador da pesquisa, o referencial teórico, os objetivos e as justificativas para realização do trabalho. Os modelos gerais a partir da nova suposição de estratificação proposta se encontram desenvolvidos nos capítulos: estrutura de independência condicional e ausência de covariáveis no Capítulo 2 e presença de covariáveis no Capítulo 3; estrutura de dependência condicional de efeito fixo e ausência de covariáveis no Capítulo 4 e presença de covariáveis no Capítulo 5; estrutura de dependência condicional de efeito aleatório e ausência de covariáveis no Capítulo 6 e presença de covariáveis no Capítulo 7.

Apresentamos no Capítulo 8 três estudos de sensibilidades para avaliar o comportamento da estrutura proposta frente alguns fatores como cenário para modelar a informação a priori, técnica de estratificação, tamanho amostral e região de valores dos parâmetros de interesse. Neste capítulo apresentamos, também, alguns aspectos computacionais utilizados para o desenvolvimento deste trabalho. No Capítulo 9, os resultados referentes aos estudos de sensibilidades e da aplicação das estruturas propostas em dois conjuntos de dados sobre a avaliação de desempenho de testes diagnósticos utilizados na triagem da doença de Chagas em doadores de sangue.

As conclusões e considerações futuras se encontram no Capítulo 10. No Apêndice A, detalhamos os algoritmos MCMC utilizados para obtenção das marginais a posteriori e o critério de convergência de Gelman e Rubin. No Apêndice B, expomos as tabelas e gráficos referentes aos resultados dos estudos de sensibilidades. O Apêndice C, por sua vez,

traz as tabelas com os resultados da aplicação das estruturas propostas aos dois conjuntos de dados.

Temos na Figura (2), a organização do conteúdo do estudo representado em um fluxograma.

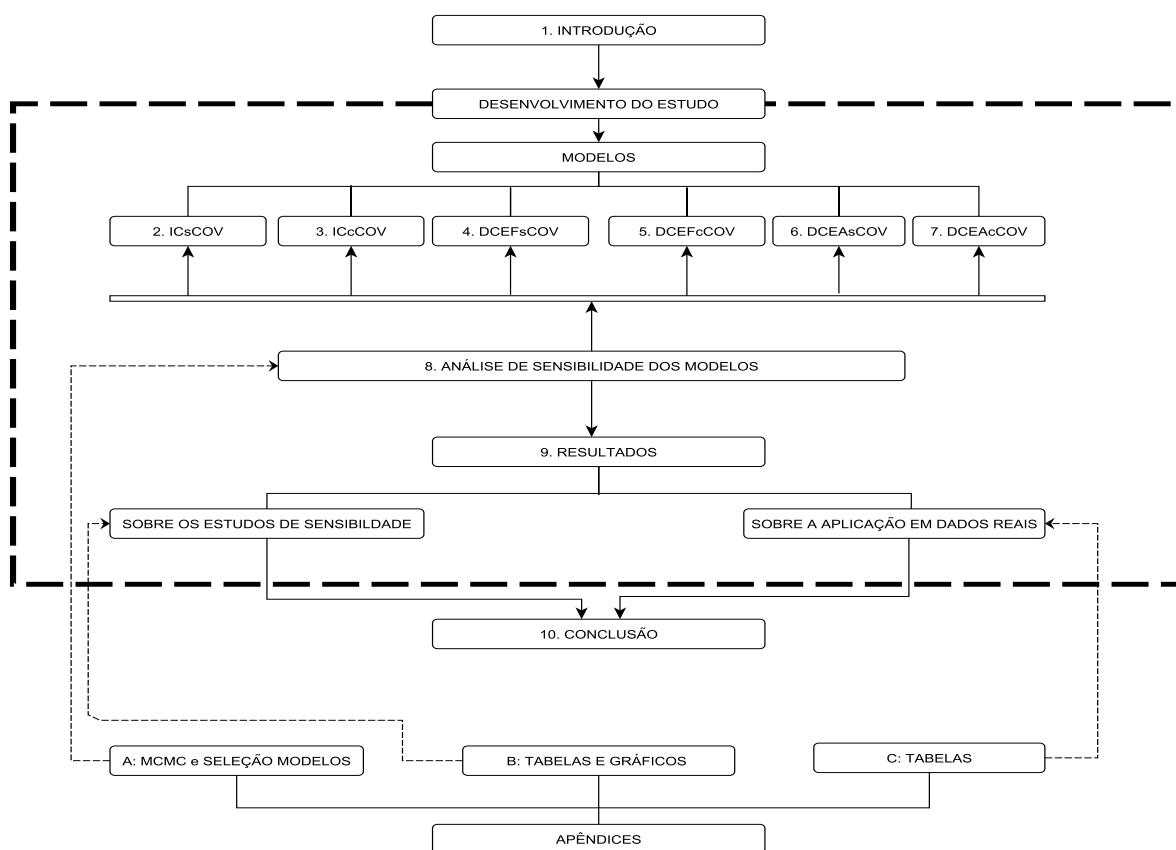


Figura 2: Organização esquemática do estudo.

ICsCOV: Independência Condicional e Ausência de Covariáveis; ICcCOV: Independência Condicional e Presença de Covariáveis; DCEFsCOV: Dependência Condicional de Efeito Fixo e Ausência de Covariáveis; DCEFcCOV: Dependência Condicional de Efeito Fixo e Presença de Covariáveis; DCEAsCOV: Dependência Condicional de Efeito Aleatório e Ausência de Covariáveis; DCEAcCOV: Dependência Condicional de Efeito Aleatório e Presença de Covariáveis; MCMC: *Markov Chain Monte Carlo*; ■ ■ ■: Desenvolvimento do estudo.

2 SUPOSIÇÃO DE INDEPENDÊNCIA CONDICIONAL E AUSÊNCIA DE COVARIÁVEIS

2.1 Parâmetros de Desempenho de Testes Diagnósticos

Considere $D = 1$, a presença de determinado evento ou doença na população e $D = 0$, a ausência. A prevalência, definida matematicamente por $\xi = P(D = 1)$, é a probabilidade a priori de ocorrência deste evento ou doença na população e tem efeito direto nos demais parâmetros de desempenho de um teste diagnóstico, tais como sensibilidade, especificidade, taxas de falso positivo e negativo e valores preditivo positivo e negativo. Consequentemente, $(1 - \xi) = 1 - P(D = 1) = P(D = 0)$ é a probabilidade a priori de não ocorrência deste evento ou doença na população.

A sensibilidade do k -ésimo teste é a probabilidade deste teste apresentar um resultado positivo ($T_k = 1$) para um sujeito verdadeiramente portador da doença ($D = 1$) e pode ser expressa matematicamente por $S_k = P(T_k = 1|D = 1)$. Se este teste não é 100% sensível, pode falhar em detectar a doença em sujeitos sabidamente doentes. Portanto, a probabilidade do k -ésimo teste apresentar um resultado negativo para um sujeito verdadeiramente portador da doença ($D = 1$) é conhecida como taxa de falso negativo e pode ser expressa por $TFN_k = P(T_k = 0|D = 1) = 1 - P(T_k = 1|D = 1) = 1 - S_k$.

Por outro lado, a especificidade do k -ésimo teste é a probabilidade deste teste apresentar um resultado negativo ($T_k = 0$) para um sujeito verdadeiramente saudável ($D = 0$), e pode ser expressa por $E_k = P(T_k = 0|D = 0)$. Se o k -ésimo teste não é 100% específico, pode indicar falsamente a presença da doença em indivíduos sabidamente saudáveis. Portanto, a probabilidade deste teste apresentar um resultado positivo ($T_k = 1$) para um sujeito verdadeiramente saudável ($D = 0$), é conhecida como taxa de falso positivo, e pode ser expressa por ($TFP_k = P(T_k = 1|D = 0) = 1 - P(T_k = 0|D = 0) = 1 - E_k$). Em outras palavras, quanto maior a especificidade do teste, menor a probabilidade deste apresentar um resultado falso positivo e, consequentemente, quanto maior a sensibilidade do teste, menor a probabilidade de apresentar um resultado falso negativo.

Geralmente, quando o k -ésimo teste apresenta sensibilidade e especificidade de 100%, é considerado como teste de referência padrão ouro ($S_k = E_k = 100\%$), ou seja, é o teste

que não apresenta taxa de erro, seja no diagnóstico de um sujeito verdadeiramente portador da doença ou de um sujeito verdadeiramente saudável, com taxas de falso negativo e positivo de 0% [$(TFN_k = 1 - S_k = 1 - 1 = 0)$; $(TFP_k = 1 - E_k = 1 - 1 = 0)$].

Segundo Greenhouse e Mantel (1950, p.399), tais taxas, maiores que zero, não necessariamente invalidam um determinado teste, mas é importante definir limites máximos aceitáveis. Por exemplo, exigir que determinado teste classifique corretamente no mínimo 95% de sujeitos verdadeiramente doentes ($S_k \geq 0,95$), ou seja, apresente taxa de falso negativo inferior a 5% ($TFN_k \leq 0,05$), e/ou então, aceitar que classifique erradamente no máximo 2,5% de sujeitos verdadeiramente saudáveis ($TFP_k \leq 0,025$), ou seja, apresente especificidade de no mínimo 97,5% ($E_k \geq 0,975$).

Outros dois importantes parâmetros de desempenho do teste, que podem auxiliar no diagnóstico e prognóstico médico, são os valores preditivo positivo (VPP) e preditivo negativo (VPN).

O VPP mensura a capacidade do teste prever a presença da doença, ou seja, é a probabilidade do sujeito ser verdadeiramente portador da doença ($D = 1$) caso o teste apresente um resultado positivo ($T_k = 1$) e, pode ser expresso matematicamente por $VPP_k = P(D = 1 | T_k = 1) = P(D = 1, T_k = 1) / P(T_k = 1) = P(D = 1)P(T_k = 1 | D = 1) / P(D = 1 | T_k = 1) + P(D = 0 | T_k = 1)$.

Por outro lado, o VPN mensura a capacidade do teste prever a ausência da doença, ou seja, é a probabilidade do sujeito ser verdadeiramente saudável ($D = 0$) caso o teste apresente um resultado negativo ($T_k = 0$) e, pode ser expresso por $VPN_k = P(D = 0 | T_k = 0) = P(D = 0, T_k = 0) / P(T_k = 0) = P(D = 0)P(T_k = 0 | D = 0) / P(D = 0 | T_k = 0) + P(D = 1 | T_k = 0)$.

É importante observar que prevalência baixa contribui para um VPP também baixo, mesmo quando a sensibilidade e a especificidade do teste são altas; baixa sensibilidade contribui para um baixo VPP e o peso da especificidade para o VPP é maior quando a prevalência é baixa (ARAGON, 2007, p.22).

2.2 Ausência de Estratificação da População

2.2.1 Um Teste Diagnóstico sob Investigação ($K = 1$)

Presença de Padrão Ouro

Considere o esquema amostral (Tabela 1), em que um novo teste diagnóstico sob investigação é confrontado com um teste de referência padrão ouro, aquele que classifica corretamente a verdadeira condição de saúde do sujeito.

Tabela 1: Probabilidades de ocorrência para cada resultado do teste diagnóstico 1, segundo a verdadeira condição de saúde do sujeito (D) verificada por um teste padrão ouro.

		D	
T ₁	1	0	
1	$P(T_1 = 1, D = 1)$	$P(T_1 = 1, D = 0)$	
0	$P(T_1 = 0, D = 1)$	$P(T_1 = 0, D = 0)$	

$T_1 = 0$: resultado negativo; $T_1 = 1$: resultado positivo; $D = 0$: Saudável; $D = 1$: Doente.

No contexto de avaliação diagnóstica, a variável aleatória de interesse $T_1|D$ tem função densidade de probabilidade dada por:

$$f_{T_1|D}(t_{i1}|d) = [P(T_1 = t_{i1}, D = 1)]^{d_i} [P(T_1 = t_{i1}, D = 0)]^{(1-d_i)}, \quad (2.1)$$

sendo $t_{i1} = \{0, 1\}$, $i = 1, 2, \dots, n$, o resultado do teste diagnóstico sob investigação para o i -ésimo sujeito e $d_i = \{0, 1\}$ a verdadeira condição de saúde do i -ésimo sujeito verificada a partir do teste padrão ouro.

A função de verossimilhança, para uma amostra de n sujeitos independentes e identicamente distribuídos (iid), é dada por (2.2),

$$L(\boldsymbol{\theta}) = \prod_{i=1}^n [P(T_1 = t_{i1}, D = 1)]^{d_i} [P(T_1 = t_{i1}, D = 0)]^{(1-d_i)} \quad (2.2)$$

com $\boldsymbol{\theta} = (\xi, S_1, E_1)$.

Segundo as leis de probabilidades condicionais (MAGALHÃES, 2006) e os conceitos básicos demonstrados anteriormente na Seção 2.1, temos na Tabela 1, quatro possíveis contribuições para a função de verossimilhança (2.2), que podem ser escritas em (2.3):

$$\begin{aligned} P(T_1 = 1, D = 1) &= P(D = 1)P(T_1 = 1|D = 1) = \xi S_1 \\ P(T_1 = 0, D = 1) &= P(D = 1)P(T_1 = 0|D = 1) = \xi(1 - S_1) \\ P(T_1 = 1, D = 0) &= P(D = 0)P(T_1 = 1|D = 0) = (1 - \xi)(1 - E_1) \\ P(T_1 = 0, D = 0) &= P(D = 0)P(T_1 = 0|D = 0) = (1 - \xi)E_1. \end{aligned} \quad (2.3)$$

A partir das probabilidades (2.3), podemos reescrever a função de verossimilhança (2.2) em (2.4):

$$L(\boldsymbol{\theta}) = \prod_{i=1}^n \left[\xi S_1^{t_{i1}} (1 - S_1)^{(1-t_{i1})} \right]^{d_i} \left[E_1^{(1-t_{i1})} (1 - E_1)^{t_{i1}} \right]^{(1-d_i)}. \quad (2.4)$$

Considerando que a sensibilidade e a especificidade do teste padrão ouro são

conhecidas e iguais a 100%, este modelo apresenta condição básica de identificabilidade, ou seja, $gl \geq Qp$, com três graus de liberdade ($gl = 2^{K+1} - 1 = 2^2 - 1 = 3$) e três parâmetros a serem estimados ($Qp = 2K + 1 = 2 \times 1 + 1 = 3$): a sensibilidade (S_1) e a especificidade (E_1) do novo teste sob investigação e a prevalência da doença (ξ).

Segundo Kraemer (1992), nesta situação particular, o vetor de parâmetros de interesse $\theta = (\xi, S_1, E_1)$, podem ser estimados analiticamente de forma direta.

Ausência de Padrão Ouro

Considere agora que a verdadeira condição de saúde do sujeito (D) não pode ser verificada por um teste de referência padrão ouro, seja pela inexistência do teste padrão ouro ou pela dificuldade de aplicação da técnica por motivos éticos ou financeiros.

A função de verossimilhança dos dados observados, para uma amostra de n sujeitos iid, pode ser escrita em (2.5):

$$L(\theta) = \prod_{i=1}^n \left[\xi S_1^{t_{i1}} (1 - S_1)^{(1-t_{i1})} + (1 - \xi) E_1^{(1-t_{i1})} (1 - E_1)^{t_{i1}} \right]. \quad (2.5)$$

Devido à ausência de verificação, este modelo não apresenta condição básica de identificabilidade ($gl \geq Qp$), com um grau de liberdade ($gl = 2^K - 1 = 2^1 - 1 = 1$) e os mesmos três parâmetros a serem estimados ($Qp = 3$).

Uma alternativa viável e muito utilizada na literatura é considerar na estrutura do modelo a inclusão de uma variável latente Y , com distribuição de probabilidade conhecida (DEMPSTER; LAIRD; RUBIN, 1977).

A variável latente tem o papel principal de estimar a verdadeira, porém, desconhecida condição de saúde do i -ésimo sujeito, não verificada devido à ausência de um teste padrão ouro ($D = y_i$). Neste caso, y_i pode ser estimada a partir da distribuição de probabilidade Bernoulli(τ_i) por estarmos considerando dois possíveis diagnósticos (doente ou saudável).

Considere y_1, y_2, \dots, y_n , n observações iid da variável Y , a função densidade de probabilidade marginal (fdpm) de Y , é dada por (2.6):

$$f_Y(y) = \tau_i^{y_i} (1 - \tau_i)^{(1-y_i)}, \quad 0 \leq \tau_i \leq 1, \quad y_i = \{0, 1\}, \quad i = 1, 2, \dots, n. \quad (2.6)$$

A função de verossimilhança para n observações iid da variável latente Y , é dada em (2.7):

$$L(\tau) = \prod_{i=1}^n \tau_i^{y_i} (1 - \tau_i)^{(1-y_i)}. \quad (2.7)$$

Considere a probabilidade de sucesso τ_i , dada por (2.8):

$$\begin{aligned}\tau_i &= P(D = 1 | T_1 = t_{i1}) = \frac{P(D = 1, T_1 = t_{i1})}{P(T_1 = t_{i1})} \\ &= \frac{P(D = 1)P(T_1 = t_{i1} | D = 1)}{P(D = 1)P(T_1 = t_{i1} | D = 1) + P(D = 0)P(T_1 = t_{i1} | D = 0)} \\ &= \frac{\xi S_1^{t_{i1}} (1 - S_1)^{(1-t_{i1})}}{\xi S_1^{t_{i1}} (1 - S_1)^{(1-t_{i1})} + (1 - \xi) E_1^{(1-t_{i1})} (1 - E_1)^{t_{i1}}}. \quad (2.8)\end{aligned}$$

Combinando a função de verossimilhança dos dados incompletos (2.5) com a verossimilhança da variável latente (2.7), após algum trabalho algébrico, a função de verossimilhança aumentada (*likelihood function augmented*) para o caso particular de um teste diagnóstico sob investigação é dada em (2.9):

$$L(\boldsymbol{\theta}) = \prod_{i=1}^n \left[\xi S_1^{t_{i1}} (1 - S_1)^{(1-t_{i1})} \right]^{y_i} \left[(1 - \xi) E_1^{(1-t_{i1})} (1 - E_1)^{t_{i1}} \right]^{(1-y_i)}, \quad (2.9)$$

sendo $\boldsymbol{\theta} = (\xi, S_1, E_1)$ o vetor de parâmetros de interesse (ξ : a prevalência da doença, S_1 e E_1 : a sensibilidade e a especificidade do novo teste sob investigação, respectivamente), $t_{i1} = \{0, 1\}$ o resultado do teste sob investigação para o i -ésimo sujeito, $y_i = \{0, 1\}$ a verdadeira, porém, desconhecida condição de saúde do i -ésimo sujeito que deve ser estimada pela distribuição de Bernoulli(τ_i), com probabilidade de sucesso τ_i dada em (2.8).

Neste caso, tanto para a abordagem frequentista quanto a bayesiana, a utilização de métodos numéricos, tais como o algoritmo EM (*Expectation-Maximization*) (DEMPSTER; LAIRD; RUBIN, 1977), *Gibbs-Sampling* e *Metropolis-Hastings* (TANNER; WONG, 1987), podem ser consideradas como alternativas para obtenção das estimativas dos parâmetros de interesse do vetor $\boldsymbol{\theta}$.

2.2.2 Dois Testes Diagnósticos sob Investigação ($K = 2$)

Presença de Padrão Ouro

Considere o esquema amostral no qual dois testes diagnósticos sob investigação são confrontados com um teste de referência padrão ouro (Tabela 2).

Tabela 2: Probabilidades de ocorrência para cada resultado de dois testes diagnósticos, segundo a verdadeira condição de saúde do sujeito (D) verificada por um teste padrão ouro.

		D			
		1		0	
		T ₂		T ₂	
T ₁		1	0	1	0
1	$P(T_1 = 1, T_2 = 1, D = 1)$	$P(T_1 = 1, T_2 = 0, D = 1)$	$P(T_1 = 1, T_2 = 1, D = 0)$	$P(T_1 = 1, T_2 = 0, D = 0)$	
0	$P(T_1 = 0, T_2 = 1, D = 1)$	$P(T_1 = 0, T_2 = 0, D = 1)$	$P(T_1 = 0, T_2 = 1, D = 0)$	$P(T_1 = 0, T_2 = 0, D = 0)$	

$T_k = 0$: resultado negativo; $T_k = 1$: resultado positivo; $k = 1, 2$; $D = 0$: Saudável; $D = 1$: Doente.

Para este esquema amostral, temos oito possíveis contribuições para a função de verossimilhança, que podem ser escritas como em (2.10):

$$\begin{aligned}
P(T_1 = 1, T_2 = 1, D = 1) &= P(D = 1)P(T_1 = 1, T_2 = 1|D = 1) \\
P(T_1 = 1, T_2 = 0, D = 1) &= P(D = 1)P(T_1 = 1, T_2 = 0|D = 1) \\
P(T_1 = 0, T_2 = 1, D = 1) &= P(D = 1)P(T_1 = 0, T_2 = 1|D = 1) \\
P(T_1 = 0, T_2 = 0, D = 1) &= P(D = 1)P(T_1 = 0, T_2 = 0|D = 1) \\
P(T_1 = 1, T_2 = 1, D = 0) &= P(D = 0)P(T_1 = 1, T_2 = 1|D = 0) \\
P(T_1 = 1, T_2 = 0, D = 0) &= P(D = 0)P(T_1 = 1, T_2 = 0|D = 0) \\
P(T_1 = 0, T_2 = 1, D = 0) &= P(D = 0)P(T_1 = 0, T_2 = 1|D = 0) \\
P(T_1 = 0, T_2 = 0, D = 0) &= P(D = 0)P(T_1 = 0, T_2 = 0|D = 0). \tag{2.10}
\end{aligned}$$

A partir da suposição de independência condicional, das leis de probabilidades condicionais e dos conceitos básicos demonstrados na Seção 2.1, podemos desenvolver as probabilidades condicionais (2.10) e apresentá-las em (2.11).

$$\begin{aligned}
P(D = 1)P(T_1 = 1, T_2 = 1|D = 1) &= P(D = 1)P(T_1 = 1|D = 1)P(T_2 = 1|D = 1) = \xi S_1 S_2 \\
P(D = 1)P(T_1 = 1, T_2 = 0|D = 1) &= P(D = 1)P(T_1 = 1|D = 1)P(T_2 = 0|D = 1) = \xi S_1 (1 - S_2) \\
P(D = 1)P(T_1 = 0, T_2 = 1|D = 1) &= P(D = 1)P(T_1 = 0|D = 1)P(T_2 = 1|D = 1) = \xi (1 - S_1) S_2 \\
P(D = 1)P(T_1 = 0, T_2 = 0|D = 1) &= P(D = 1)P(T_1 = 0|D = 1)P(T_2 = 0|D = 1) = \xi (1 - S_1)(1 - S_2) \\
P(D = 0)P(T_1 = 1, T_2 = 1|D = 0) &= P(D = 0)P(T_1 = 1|D = 0)P(T_2 = 1|D = 0) = (1 - \xi)(1 - E_1)(1 - E_2) \\
P(D = 0)P(T_1 = 1, T_2 = 0|D = 0) &= P(D = 0)P(T_1 = 1|D = 0)P(T_2 = 0|D = 0) = (1 - \xi)(1 - E_1)E_2 \\
P(D = 0)P(T_1 = 0, T_2 = 1|D = 0) &= P(D = 0)P(T_1 = 0|D = 0)P(T_2 = 1|D = 0) = (1 - \xi)E_1(1 - E_2) \\
P(D = 0)P(T_1 = 0, T_2 = 0|D = 0) &= P(D = 0)P(T_1 = 0|D = 0)P(T_2 = 0|D = 0) = (1 - \xi)E_1 E_2. \tag{2.11}
\end{aligned}$$

Portanto, neste caso particular, a função de verossimilhança, para uma amostra de n sujeitos iid, é dada por (2.12):

$$L(\boldsymbol{\theta}) = \prod_{i=1}^n \left[\xi \prod_{k=1}^2 S_k^{t_{ik}} (1 - S_k)^{(1-t_{ik})} \right]^{d_i} \left[(1 - \xi) \prod_{k=1}^2 E_k^{(1-t_{ik})} (1 - E_k)^{t_{ik}} \right]^{(1-d_i)}, \tag{2.12}$$

em que $\boldsymbol{\theta} = (\xi, \mathbf{S}, \mathbf{E})$ é o vetor de parâmetros, com $\mathbf{S} = (S_1, S_2)$ e $\mathbf{E} = (E_1, E_2)$ (ξ a prevalência da doença; S_k e E_k a sensibilidade e a especificidade do k -ésimo teste, respectivamente); $t_{ik} = \{0, 1\}$ é o resultado do k -ésimo teste diagnóstico para o i -ésimo sujeito ($k = 1, 2$) e $d_i = \{0, 1\}$ é a verdadeira condição de saúde do i -ésimo sujeito, verificada pelo teste padrão ouro.

Assim como no caso de um teste diagnóstico sob investigação, este modelo também apresenta condição básica de identificabilidade ($gl \geq Qp$), com sete graus de liberdade ($gl = 2^{K+1} - 1 = 2^3 - 1 = 7$) e cinco parâmetros a serem estimados ($Qp = 2K + 1 = 2 \times 2 + 1 = 5$). Além disso, o vetor de parâmetros de interesse $\boldsymbol{\theta}$ pode ser estimado analiticamente de forma direta (KRAEMER, 1992).

Ausência de Padrão Ouro

Considere agora uma situação na qual os dois testes sob investigação, não são confrontados com um teste de referência padrão ouro, ou seja, a verdadeira condição de saúde do sujeito não é conhecida.

De forma análoga ao caso de um teste sob investigação, a partir da inclusão da variável latente Y com distribuição de probabilidade Bernoulli(τ), a função de verossimilhança aumentada, para o caso de dois testes diagnósticos condicionalmente independentes, aplicados a uma amostra de n sujeitos iid, pode ser escrita como em (2.13):

$$L(\boldsymbol{\theta}) = \prod_{i=1}^n \left[\xi \prod_{k=1}^2 S_k^{t_{ik}} (1 - S_k)^{(1-t_{ik})} \right]^{y_i} \left[(1 - \xi) \prod_{k=1}^2 E_k^{(1-t_{ik})} (1 - E_k)^{t_{ik}} \right]^{(1-y_i)}, \quad (2.13)$$

em que $y_i = \{0, 1\}$ é a verdadeira, porém, desconhecida condição de saúde do i -ésimo sujeito que deve ser estimada a partir da variável latente $Y \sim \text{Bernoulli}(\tau)$, com probabilidade de sucesso τ_i dada em (2.14):

$$\begin{aligned} \tau_i &= P(D = 1 | T_1 = t_{i1}, T_2 = t_{i2}) = \frac{P(D = 1, T_1 = t_{i1}, T_2 = t_{i2})}{P(T_1 = t_{i1}, T_2 = t_{i2})} \\ &= \frac{\overbrace{P(D = 1)P(T_1 = t_{i1} | D = 1)P(T_2 = t_{i2} | D = 1)}^{\mathbb{A}}}{\mathbb{A} + P(D = 0)P(T_1 = t_{i1} | D = 0)P(T_2 = t_{i2} | D = 0)} \\ &= \frac{\overbrace{\xi S_1^{t_{i1}} (1 - S_1)^{(1-t_{i1})} S_2^{t_{i2}} (1 - S_2)^{(1-t_{i2})}}^{\mathbb{A}}}{\mathbb{A} + (1 - \xi)E_1^{(1-t_{i1})} (1 - E_1)^{t_{i1}} E_2^{(1-t_{i2})} (1 - E_2)^{t_{i2}}}. \end{aligned} \quad (2.14)$$

Nesta situação, o modelo não apresenta condição básica de identificabilidade ($gl \geq Qp$), com três graus de liberdade ($gl = 2^K - 1 = 2^2 - 1 = 3$) e os mesmos cinco parâmetros a serem estimados ($Qp = 5$).

A diferença básica entre as funções de verossimilhança (2.12) e (2.13) é que,

na primeira, a verdadeira condição de saúde do sujeito (D) é verificada pelo teste padrão ouro ($d_i = \{0, 1\}$), enquanto que, na segunda, esta condição de saúde é estimada a partir de uma variável latente Y , com distribuição de probabilidade conhecida ($y_i = \{0, 1\}$).

2.2.3 Três ou mais Testes Diagnósticos sob Investigação ($K \geq 3$)

Ausência de Padrão Ouro

Generalizando essa estrutura para o caso de K testes diagnósticos sob investigação, considerando a ausência de verificação, temos que a função de verossimilhança aumentada para uma amostra de n sujeitos iid é dada por (2.15):

$$L(\boldsymbol{\theta}) = \prod_{i=1}^n \left[\xi \prod_{k=1}^K S_k^{t_{ik}} (1 - S_k)^{(1-t_{ik})} \right]^{y_i} \left[(1 - \xi) \prod_{k=1}^K E_k^{(1-t_{ik})} (1 - E_k)^{t_{ik}} \right]^{(1-y_i)}, \quad (2.15)$$

em que $\boldsymbol{\theta} = (\xi, \mathbf{S}, \mathbf{E})$ é o vetor de parâmetros, com $\mathbf{S} = (S_1, \dots, S_K)$ e $\mathbf{E} = (E_1, \dots, E_K)$ (ξ : a prevalência da doença, S_k e E_k : a sensibilidade e a especificidade do k -ésimo teste sob investigação, respectivamente); $t_{ik} = \{0, 1\}$ é o resultado do k -ésimo teste para o i -ésimo sujeito da amostra; $y_i = \{0, 1\}$ é a verdadeira, porém, desconhecida condição de saúde do sujeito que deve ser estimada a partir da variável latente $Y \sim \text{Bernoulli}(\tau)$, com probabilidade de sucesso τ_i dada em (2.16):

$$\tau_i = \frac{\xi \prod_{k=1}^K S_k^{t_{ik}} (1 - S_k)^{(1-t_{ik})}}{\xi \prod_{k=1}^K S_k^{t_{ik}} (1 - S_k)^{(1-t_{ik})} + (1 - \xi) \prod_{k=1}^K E_k^{(1-t_{ik})} (1 - E_k)^{t_{ik}}}. \quad (2.16)$$

Devido à ausência de verificação, o modelo (2.15) pode apresentar condição básica de identificabilidade ($gl \geq Qp$) a partir de três testes diagnósticos sob investigação ($K \geq 3$), veja os graus de liberdade (gl) e a quantidade de parâmetros (Qp) na Tabela 3 (colunas dois e três).

Na abordagem frequentista ou na bayesiana, as estimativas do vetor de parâmetros de interesse $\boldsymbol{\theta}$ podem ser obtidas a partir de métodos numéricos.

2.3 Presença de Estratificação da População

2.3.1 Suposição Original de Hui e Walter

Considere o estudo, no qual nenhum sujeito da amostra é submetido à verificação pelo teste padrão ouro, para o caso geral de K testes diagnósticos condicionalmente

independentes aplicados em V subpopulações a partir da suposição original de Hui e Walter (1980), em que as taxas de prevalência da doença ($\xi_v = P_v(D = 1); v = 1, 2, \dots, V$) são diferentes, mas os parâmetros de desempenho dos testes ($S_k, E_k; k = 1, 2, \dots, K$) são semelhantes entre essas subpopulações (estratos).

De acordo com Singer et al. (1998), para esse caso particular, a função de verossimilhança dos dados observados, incompleta devido à ausência de padrão ouro, pode ser escrita como em (2.17):

$$L(\boldsymbol{\theta}) = \prod_{v=1}^V \prod_{i=1}^{n_v} \left[\xi_v \prod_{k=1}^K S_k^{t_{ikv}} (1 - S_k)^{(1-t_{ikv})} + (1 - \xi_v) \prod_{k=1}^K E_k^{(1-t_{ikv})} (1 - E_k)^{t_{ikv}} \right], \quad (2.17)$$

em que $\boldsymbol{\theta} = (\boldsymbol{\xi}, \mathbf{S}, \mathbf{E})$ são os parâmetros de interesse, com $\boldsymbol{\xi} = (\xi_1, \dots, \xi_V)$, $\mathbf{S} = (S_1, \dots, S_K)$ e $\mathbf{E} = (E_1, \dots, E_K)$; n_v é a quantidade conhecida de sujeitos no v -ésimo estrato e t_{ikv} é o resultado observado do k -ésimo teste para o i -ésimo sujeito dentro do v -ésimo estrato, com $n = (n_1 + n_2 + \dots + n_V)$.

A verdadeira, porém, desconhecida condição de saúde do i -ésimo sujeito no v -ésimo estrato deve ser estimada a partir da variável latente Y_v com distribuição de probabilidade Bernoulli(τ_{iv}) e probabilidade de sucesso τ_{iv} , $i = 1, 2, \dots, n$, $v = 1, 2, \dots, V$, dada por:

$$\tau_{iv} = \frac{\xi_v \prod_{k=1}^K S_k^{t_{ik}} (1 - S_k)^{(1-t_{ik})}}{\xi_v \prod_{k=1}^K S_k^{t_{ik}} (1 - S_k)^{(1-t_{ik})} + (1 - \xi_v) \prod_{k=1}^K E_k^{(1-t_{ik})} (1 - E_k)^{t_{ik}}}. \quad (2.18)$$

De forma análoga à estrutura sem estratificação (Seção 2.2), considere $y_{i1}, y_{i2}, \dots, y_{iV}$, V variáveis aleatórias independentes com função densidade de probabilidade marginal (fdpm) dada por:

$$f_Y(y) = \tau_{iv}^{y_{iv}} (1 - \tau_{iv})^{(1-y_{iv})}, \quad 0 \leq \tau_{iv} \leq 1, \quad y_{iv} = \{0, 1\}, \quad i = 1, 2, \dots, n. \quad (2.19)$$

A função de verossimilhança para n observações independentes da variável latente Y , pode ser escrita como:

$$L(\boldsymbol{\tau}) = \prod_{v=1}^V \prod_{i=1}^{n_v} \tau_{iv}^{y_{iv}} (1 - \tau_{iv})^{(1-y_{iv})}. \quad (2.20)$$

Combinando a função de verossimilhança dos dados observados (2.17) com a função de verossimilhança da variável latente Y_v (2.20), temos após algum trabalho algébrico, a função de verossimilhança aumentada (2.21):

$$L(\boldsymbol{\theta}) = \prod_{v=1}^V \prod_{i=1}^{n_v} \left[\xi_v \prod_{k=1}^K S_k^{t_{ik}} (1 - S_k)^{(1-t_{ik})} \right]^{y_{iv}} \left[(1 - \xi_v) \prod_{k=1}^K E_k^{(1-t_{ik})} (1 - E_k)^{t_{ik}} \right]^{(1-y_{iv})}, \quad (2.21)$$

em que y_{iv} é a verdadeira, porém, desconhecida condição de saúde do i -ésimo sujeito no v -ésimo estrato que deve ser estimada a partir da distribuição de Bernoulli(τ_{iv}), com probabilidade de sucesso τ_{iv} dada em (2.18).

O modelo particular (2.21), apresenta $(2^K V - V)$ graus de liberdade (gl) e $(2K + V)$ parâmetros a serem estimados (Qp). Portanto, pode apresentar condição básica de identificabilidade ($gl \geq Qp$) a partir da aplicação de três testes diagnósticos ($K \geq 3$) para o caso de único estrato ($V = 1$) e da aplicação de dois testes ($K \geq 2$) para o caso da população dividida em dois ou mais estratos ($V \geq 2$), ou seja, para reestabelecer a condição básica de identificabilidade do modelo a quantidade de testes diagnósticos sob investigação é inversamente proporcional à quantidade de estratos que a população é dividida (ver gl e Qp_1 na Tabela 3 para os casos em que $V > 1$). Além disso, é importante observar que o modelo (2.15) é caso particular do modelo (2.21) quando $V = 1$.

2.3.2 Extensão à Suposição de Hui e Walter: Uma Proposta

Propomos, nesta Seção, uma nova suposição de estratificação da população a partir da extensão ao modelo original de Hui e Walter (1980), supondo tanto as taxas de prevalência da doença quanto os parâmetros de desempenho dos testes, tais como as sensibilidades e especificidades, diferentes entre os estratos.

Segundo essa nova suposição, a função de verossimilhança aumentada para o caso geral de K testes diagnósticos condicionalmente independentes e população dividida em V estratos é dada em (2.22):

$$L(\boldsymbol{\theta}) = \prod_{v=1}^V \prod_{i=1}^{n_v} \left[\xi_v \prod_{k=1}^K S_{kv}^{t_{ikv}} (1 - S_{kv})^{(1-t_{ikv})} \right]^{y_{iv}} \left[(1 - \xi_v) \prod_{k=1}^K E_{kv}^{(1-t_{ikv})} (1 - E_{kv})^{t_{ikv}} \right]^{(1-y_{iv})}, \quad (2.22)$$

em que $\boldsymbol{\theta} = (\xi_v, S_{kv}, E_{kv})$, $k = 1, 2, \dots, K$, $v = 1, 2, \dots, V$, são os parâmetros de interesse (ξ_v : a prevalência da doença no v -ésimo estrato; S_{kv} e E_{kv} : a sensibilidade e a especificidade do k -ésimo teste no v -ésimo estrato, respectivamente), $t_{ikv} = \{0, 1\}$ é o resultado do k -ésimo teste

no v -ésimo estrato para o i -ésimo sujeito e, y_{iv} é a verdadeira, porém, desconhecida condição de saúde (doente ou saudável) do i -ésimo sujeito no v -ésimo estrato que deve ser estimada a partir da distribuição de probabilidade de Bernoulli(τ_{iv}), com probabilidade de sucesso τ_{iv} dada por,

$$\tau_{iv} = \frac{\xi_v \prod_{k=1}^K S_{kv}^{t_{ikv}} (1 - S_{kv})^{(1-t_{ikv})}}{\xi_v \prod_{k=1}^K S_{kv}^{t_{ikv}} (1 - S_{kv})^{(1-t_{ikv})} + (1 - \xi_v) \prod_{k=1}^K E_{kv}^{(1-t_{ikv})} (1 - E_{kv})^{t_{ikv}}}. \quad (2.23)$$

O modelo proposto (2.22) apresenta $(2^K V - V)$ graus de liberdade (gl) e $(2KV + V)$ parâmetros a serem estimados (Qp). Portanto, dispõe de condição básica de identificabilidade ($gl \geq Qp$) a partir de três testes diagnósticos sob investigação ($K \geq 3$) quando a população é dividida em dois ou mais estratos ($V \geq 2$) (ver gl e Qp_2 na Tabela 3 para $(V > 1)$).

Tabela 3: Quantidade de parâmetros do modelo (Qp) versus graus de liberdade (gl) de acordo com a quantidade de testes (K) e estratos na população (V)

K	V							
	1		2			3		
gl	$Qp_{1,2}$	gl	Qp_1	Qp_2	gl	Qp_1	Qp_2	
1	1	3	2	4	6	3	5	9
2	3	5	6	6	10	9	7	15
3	7	7	14	8	14	21	9	21
4	15	9	30	10	18	45	11	27
5	31	11	62	12	22	93	13	33
6	63	13	126	14	26	189	15	39
\vdots	\vdots	\vdots	\vdots	\vdots	\vdots	\vdots	\vdots	\vdots

$gl = (2^K V - V)$; Qp_1 : quantidade de parâmetros no modelo a partir da suposição de Hui e Walter considerando taxas de prevalência diferentes mas parâmetros de desempenho semelhantes entre os estratos ($Qp_1 = 2K + V$); Qp_2 : quantidade de parâmetros no modelo a partir da extensão à suposição de Hui e Walter, considerando taxas de prevalência e parâmetros de desempenho dos testes diferentes entre os estratos ($Qp_2 = 2KV + V$).

2.4 Abordagem Bayesiana I

O modelo (2.15) com estrutura para K testes sob investigação, ausência de estratificação ($V = 1$) e vetor de parâmetros $\theta = (\xi, \mathbf{S}, \mathbf{E})$, com $\mathbf{S} = (S_1, \dots, S_K)$ e $\mathbf{E} = (E_1, \dots, E_K)$ e o modelo (2.21) com estrutura para K testes, população dividida em V estratos a partir da suposição original de Hui e Walter (1980) e vetor de parâmetros $\theta = (\xi, \mathbf{S}, \mathbf{E})$, com $\xi = (\xi_1, \dots, \xi_v)$, $\mathbf{S} = (S_1, \dots, S_K)$ e $\mathbf{E} = (E_1, \dots, E_K)$, são casos particulares do modelo

proposto (2.22) com estrutura para K testes, população dividida em V estratos a partir de uma extensão à suposição original de Hui e Walter considerando tanto as taxas de prevalência quanto os parâmetros de desempenho dos testes (sensibilidade e especificidade) diferentes entre os estratos e vetor de parâmetros de interesse $\boldsymbol{\theta} = (\xi_v, S_{kv}, E_{kv}), k = 1, 2, \dots, K, v = 1, 2, \dots, V$.

Dessa forma, apresentamos nesta seção a priori conjunta $\pi(\boldsymbol{\theta})$, a posteriori conjunta $\pi(\boldsymbol{\theta}|\mathfrak{D}, \mathbf{y})$ e as respectivas condicionais a posteriori $\theta^*|\mathfrak{D}, \mathbf{y}, \boldsymbol{\theta}_{(\theta^*)}$ para o modelo geral (2.22). Em que \mathfrak{D} são os dados observados, \mathbf{y} é a verdadeira, porém, desconhecida condição de saúde do sujeito e, $\boldsymbol{\theta}_{(\theta^*)}$ é parte do vetor $\boldsymbol{\theta}$ dado o parâmetro θ^* conhecido.

2.4.1 Priori

Acompanhando Dendukuri e Joseph (2001), supomos independência a priori entre os parâmetros do vetor $\boldsymbol{\theta} = (\xi_v, S_{kv}, E_{kv}), k = 1, 2, \dots, K, v = 1, 2, \dots, V$, e, consideramos a distribuição Beta(a, b), com densidade de probabilidade (2.24), para modelar o conhecimento a priori sobre cada um dos parâmetros de interesse do vetor $\boldsymbol{\theta}$,

$$f(\theta) = \frac{\Gamma(a+b)}{\Gamma(a)\Gamma(b)} \theta^{a-1} (1-\theta)^{b-1}, \quad a > 0, b > 0 \text{ e } \theta \in [0, 1]. \quad (2.24)$$

Dessa forma, a distribuição a priori conjunta $\pi(\boldsymbol{\theta})$ é dada em (2.25):

$$\pi(\boldsymbol{\theta}) \propto \prod_{v=1}^V \xi_v^{a_{\xi_v}-1} (1-\xi_v)^{b_{\xi_v}-1} \prod_{k=1}^K S_{kv}^{a_{S_{kv}}-1} (1-S_{kv})^{b_{S_{kv}}-1} E_{kv}^{a_{E_{kv}}-1} (1-E_{kv})^{b_{E_{kv}}-1}. \quad (2.25)$$

2.4.2 Posteriori

Combinando a função de verossimilhança aumentada (2.22) com a distribuição a priori conjunta (2.25), temos a distribuição a posteriori conjunta dada por,

$$\begin{aligned} \pi(\boldsymbol{\theta}|\mathfrak{D}, \mathbf{y}) \propto & \prod_{v=1}^V \left[\xi_v^{\sum_{i=1}^{n_v} y_{iv} + a_{\xi_v} - 1} (1-\xi_v)^{n_v - \sum_{i=1}^{n_v} y_{iv} + b_{\xi_v} - 1} \right] \\ & \prod_{k=1}^L \left[S_{kv}^{\sum_{i=1}^n t_{ikv} y_{iv} + a_{S_{kv}} - 1} (1-S_{kv})^{\sum_{i=1}^n t_{ikv} (1-y_{iv}) + b_{S_{kv}} - 1} \right. \\ & \left. E_{kv}^{\sum_{i=1}^n (1-t_{ikv})(1-y_{iv}) + a_{E_{kv}} - 1} (1-E_{kv})^{\sum_{i=1}^n t_{ikv} (1-y_{iv}) + b_{E_{kv}} - 1} \right]. \quad (2.26) \end{aligned}$$

As condicionais a posteriori para cada um dos parâmetros do vetor $\boldsymbol{\theta}$, obtidas a

partir da posteriori conjunta (2.26), são dadas em (2.27):

$$\begin{aligned}
 \xi_v | n_v, y_{iv}, a_{\xi_v}, b_{\xi_v} &\sim \text{Beta} \left(\sum_{i=1}^{n_v} y_{iv} + a_{\xi_v}, \left(n_v - \sum_{i=1}^{n_v} y_{iv} \right) + b_{\xi_v} \right) \\
 S_{kv} | n_v, y_{iv}, t_{ikv}, a_{S_{kv}}, b_{S_{kv}} &\sim \text{Beta} \left(\sum_{i=1}^{n_v} t_{ikv} y_{iv} + a_{S_{kv}}, \sum_{i=1}^{n_v} (1 - t_{ikv}) y_{iv} + b_{S_{kv}} \right) \\
 E_{kv} | n_v, y_{iv}, t_{ikv}, a_{E_{kv}}, b_{E_{kv}} &\sim \text{Beta} \left(\sum_{i=1}^{n_v} (1 - t_{ikv}) (1 - y_{iv}) + a_{E_{kv}}, \sum_{i=1}^{n_v} t_{ikv} (1 - y_{iv}) + b_{E_{kv}} \right),
 \end{aligned} \tag{2.27}$$

em que n_v é o número de sujeito no v -ésimo estrato com $n = (n_1 + n_2 + \dots + n_V)$, y_{iv} é a verdadeira, porém, desconhecida condição de saúde do i -ésimo sujeito no v -ésimo estrato que deve ser estimada a partir da distribuição de Bernoulli(τ_{iv}) com probabilidade de sucesso τ_{iv} dada em (2.23), t_{ikv} é o resultado observado do k -ésimo teste para o i -ésimo sujeito dentro do v -ésimo estrato, a e b são os hiperparâmetros conhecidos da distribuição a priori Beta para cada um dos parâmetros do vetor θ a serem estimados.

As marginais a posteriori para cada parâmetro do vetor θ podem ser obtidas a partir da simulação das respectivas condicionais a posteriori (2.27) via aplicação do algoritmo MCMC-Gibbs-Sampling (ver no Apêndice A, a Seção A.1.1).

3 SUPOSIÇÃO DE INDEPENDÊNCIA CONDICIONAL E PRESENÇA DE COVARIÁVEIS

3.1 Função de Ligação

Considere K testes diagnósticos sob investigação como sendo K variáveis aleatórias independentes condicionadas à verdadeira, porém, desconhecida condição de saúde do sujeito Y ($Y, T_k \in \{0, 1\}$, $k = 1, 2, \dots, K$) e as seguintes funções médias dessas variáveis aleatórias:

$$\begin{aligned}
 \mathbb{E}(Y = 1) = P(Y = 1) &= \xi \\
 \mathbb{E}(Y = 0) = P(Y = 0) &= (1 - \xi) \\
 \mathbb{E}(T_k = 1|Y = 1) = P(T_k = 1|Y = 1) &= S_k \\
 \mathbb{E}(T_k = 0|Y = 1) = P(T_k = 0|Y = 1) &= (1 - S_k) \\
 \mathbb{E}(T_k = 0|Y = 0) = P(T_k = 0|Y = 0) &= E_k \\
 \mathbb{E}(T_k = 1|Y = 0) = P(T_k = 1|Y = 0) &= (1 - E_k).
 \end{aligned} \tag{3.1}$$

Dado a natureza dicotômica das variáveis T e Y , temos em (3.2) as distribuições de probabilidades para as variáveis Y , $T_k|Y = 1$ e $T_k|Y = 0$, com probabilidades de sucesso ξ , S_k , E_k , respectivamente,

$$\begin{aligned}
 f_Y(y, \xi) &= \xi^y(1 - \xi)^{(1-y)}, \quad y = \{0, 1\}, \quad \xi \in [0, 1] \\
 f_{T_k|Y=1}(t_k|y = 1, S_k) &= S_k^{t_k}(1 - S_k)^{(1-t_k)}, \quad t_k = \{0, 1\}, \quad S_k \in [0, 1] \\
 f_{T_k|Y=0}(t_k|y = 0, E_k) &= E_k^{(1-t_k)}(1 - E_k)^{t_k}, \quad t_k = \{0, 1\}, \quad E_k \in [0, 1].
 \end{aligned} \tag{3.2}$$

Uma matriz de covariáveis $\mathbf{W} = (\mathbf{W}_1, \mathbf{W}_2, \dots, \mathbf{W}_M)$ pode ser ligada às funções médias dadas em (3.1) a partir de um preditor linear $\mathbf{Y} = \mathbf{W}'\boldsymbol{\eta}$, segundo a relação $\boldsymbol{\theta} = g(\mathbf{Y}) = g^{-1}(\mathbf{W}'\boldsymbol{\eta})$. Sendo g uma função monótona e diferenciável, g^{-1} é a função de ligação, $\boldsymbol{\theta} = (\xi, S_k, E_k)$, $k = 1, 2, \dots, K$, é o vetor de parâmetros originais e $\boldsymbol{\eta}$ é o novo vetor de parâmetros

de dimensão p (McCULLAGH; NELDER, 1989).

De forma geral, como as variáveis respostas (dependentes) $Y, T_k|Y = 1$ e $T_k|Y = 0$ são dicotômicas pertencentes à família exponencial com as proporções de sucesso ξ, S_k e E_k , respectivamente e \mathbf{W} as variáveis explicativas (independentes), em vez de considerar um modelo linear do tipo $\mathbf{Y} = \mathbf{W}'\boldsymbol{\eta}$ diretamente sobre essas proporções de sucesso, transforma-se o intervalo $[0, 1]$ no intervalo $(-\infty, +\infty)$ a partir de uma função de ligação g^{-1} .

No contexto de testes diagnósticos, duas funções de ligação têm sido amplamente utilizadas: a ligação *logito* derivada da distribuição logística e a *probit* derivada da distribuição normal padrão, ambas com densidade de probabilidade simétrica (padrão de forma simétrica). No entanto, várias outras funções de ligação são apresentadas na literatura, voltadas para modelos de proporções de sucesso Binominal; são elas, na sua maioria, derivadas de distribuições naturalmente assimétricas ou então derivadas de distribuições que apresentam um parâmetro de forma λ e, portanto, podem assumir tanto um padrão de forma simétrica quanto assimétrica, por exemplo as ligações, *Complemento Log Log*, *Weibull*, *Prentice*, *Aranda-Ordaz*, *Stukel*, *Probit Assimétrica*, entre outras. Maiores detalhes e referências sobre modelos de ligação ver: Bazan, Branco e Bolfarine (2006); Bali (2007); Wang e Dey (2010) e Caron (2010).

Neste trabalho, consideramos as distribuições Logística (CARON, 2010) e de Valor Extremo Generalizada (WANG; DEY, 2010) para derivar as funções de ligação g^{-1} .

- Distribuição Logística

Considere U uma variável aleatória com função densidade de probabilidade,

$$f_U(u, \mu, \sigma) = \frac{1}{\sigma} \frac{\exp\left\{\frac{u-\mu}{\sigma}\right\}}{\left[1 + \exp\left\{\frac{u-\mu}{\sigma}\right\}\right]^2}, \quad \mu \in \mathbb{R}, \quad \sigma > 0, \quad -\infty < u < \infty, \quad (3.3)$$

em que μ é o parâmetro de locação e σ é o de escala, quando $\mu = 0$ e $\sigma = 1$ temos a distribuição logística padrão. Dessa forma, a função de distribuição acumulada (FDA) é dada por:

$$F_U(u) = \frac{\exp\{u\}}{1 + \exp\{u\}}. \quad (3.4)$$

- Distribuição Valor Extremo Generalizada

Considere U uma variável aleatória com função densidade de probabilidade,

$$f_U(u, \lambda, \mu, \sigma) = \frac{1}{\sigma} \left(1 + \lambda \frac{(u-\mu)}{\sigma}\right)^{-1-\frac{1}{\lambda}} \exp\left\{-\left(1 + \lambda \frac{(u-\mu)}{\sigma}\right)^{\frac{-1}{\lambda}}\right\},$$

$$\mu \in \mathbb{R}, \quad \sigma > 0, \quad -\infty < u < \infty, \quad \left(1 + \lambda \frac{(u-\mu)}{\sigma}\right) > 0, \quad (3.5)$$

em que μ é o parâmetro de locação, σ é o de escala e λ é o parâmetro de forma. Quando $\mu = 0$ e $\sigma = 1$ temos a distribuição de Valor Extremo Generalizada padrão. Quando $\lambda = -0,5$ temos a distribuição Weibull de Valor Extremo, $\lambda = 0$ a distribuição Gumbell de Valor Extremo e quando $\lambda = +0,5$ temos a distribuição Fréchet de Valor Extremo. A função de distribuição acumulada (FDA) da densidade Valor Extremo Generalizada (VEG) é dada por,

$$F_U(u) = \exp \left\{ - \left(1 + \lambda \frac{(u - \mu)}{\sigma} \right)^{\frac{-1}{\lambda}} \right\}. \quad (3.6)$$

Dessa forma, para o modelo geral (2.22) com estrutura de estratificação da população em V estratos segundo a suposição original de Hui e Walter (1980), podemos ligar a matriz de covariáveis \mathbf{W} aos parâmetros originais do vetor $\boldsymbol{\theta}$ a partir das funções de ligação *logito* (3.7) e *VEG* (3.8).

1. Ligação *Logito*

$$\begin{aligned} \xi_v = g^{-1}(\Upsilon_{vc}) &= \frac{\exp \left\{ \alpha_v + \sum_{c=1}^M \gamma_{vc} W_{ivc} \right\}}{\left(1 + \exp \left\{ \alpha_v + \sum_{c=1}^M \gamma_{vc} W_{ivc} \right\} \right)}; \\ S_{kv} = g^{-1}(\Upsilon_{1kvc}) &= \frac{\exp \left\{ \alpha_{1kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1kvc} W_{ivc} \right\}}{\left(1 + \exp \left\{ \alpha_{1kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1kvc} W_{ivc} \right\} \right)}; \\ E_{kv} = g^{-1}(\Upsilon_{0kvc}) &= \frac{\exp \left\{ \alpha_{0kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0kvc} W_{ivc} \right\}}{\left(1 + \exp \left\{ \alpha_{0kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0kvc} W_{ivc} \right\} \right)}. \end{aligned} \quad (3.7)$$

2. Ligação *VEG*

$$\begin{aligned} \xi_v = g^{-1}(\Upsilon_{vc}) &= 1 - \exp \left\{ - \left(1 + \lambda_v \left(\alpha_v + \sum_{c=1}^M \gamma_{vc} W_{ivc} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_v}} \right\}; \\ S_{kv} = g^{-1}(\Upsilon_{1kvc}) &= 1 - \exp \left\{ - \left(1 + \lambda_{1v} \left(\alpha_{1kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1kvc} W_{ivc} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_{1v}}} \right\}; \\ E_{kv} = g^{-1}(\Upsilon_{0kvc}) &= 1 - \exp \left\{ - \left(1 + \lambda_{0v} \left(\alpha_{0kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0kvc} W_{ivc} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_{0v}}} \right\}; \end{aligned} \quad (3.8)$$

em que α_v , α_{1kv} e α_{0kv} são $(2KV + V)$ parâmetros relacionados aos interceptos que representam a taxa de prevalência da doença no v -ésimo estrato, a sensibilidade e a especificidade do k -ésimo teste no v -ésimo estrato, respectivamente, quando todas as covariáveis são nulas e, γ_{vc} , γ_{1kvc} e γ_{0kvc} são $M(2KV + V)$ parâmetros relacionados às inclinações que representam o efeito da c -ésima covariável sobre a taxa de prevalência da doença no v -ésimo estrato, a sensibilidade e a especificidade do k -ésimo teste no v -ésimo estrato, respectivamente. Além disso, λ_v , λ_{1v} e λ_{0v} são os parâmetros de forma da distribuição de Valor Extremo Generalizada referente à taxa de prevalência, sensibilidade e especificidade dos testes no v -ésimo estrato, respectivamente, $k = 1, 2, \dots, K$, $v = 1, 2, \dots, V$, $c = 1, 2, \dots, M$.

3.2 Presença de Estratificação da População ($V > 1$)

Apresentamos, nesta seção, duas propostas para o caso geral de K testes V estratos e M covariáveis: estrutura de estratificação da população segundo a suposição original de Hui e Walter (1980) e uma extensão a essa suposição considerando tanto as taxas de prevalências quanto os parâmetros de desempenho dos testes diferentes entre os estratos.

3.2.1 Suposição Original de Hui e Walter

Substituindo os parâmetros originais $\theta = (\xi_v, S_k, E_k)$, presentes na função de verossimilhança aumentada (2.21) pela função de ligação *logito* (3.7) considerando ($V > 1$) e vetor de parâmetros $\eta = (\alpha_v, \gamma_{vc}, \alpha_{1k}, \gamma_{1kc}, \alpha_{0k}, \gamma_{0kc})$ e a ligação *VEG* (3.8) considerando ($V > 1$) e vetor de parâmetros $\eta = (\alpha_v, \gamma_{vc}, \lambda_v, \alpha_{1k}, \gamma_{1kc}, \lambda_1, \alpha_{0k}, \gamma_{0kc}, \lambda_0)$, $k = 1, 2, \dots, K$, $v = 1, 2, \dots, V$, $c = 1, 2, \dots, M$, teremos, após algum trabalho algébrico, as funções de verossimilhança aumentadas (3.9) e (3.10), referentes aos modelos de classe latente com estrutura que comporta a inclusão de M covariáveis a partir das ligações *logito* e *VEG*, respectivamente, para o caso geral de K testes diagnósticos condicionalmente independentes e população estratificada segundo a suposição original de Hui e Walter (1980).

1. Função de Verossimilhança Aumentada - *Logito*

$$\begin{aligned}
 L(\eta) \propto & \prod_{v=1}^V \prod_{i=1}^{n_v} \left[\frac{\exp \{ \alpha_v + \sum_{c=1}^M \gamma_{vc} W_{ivc} \}}{1 + \exp \{ \alpha_v + \sum_{c=1}^M \gamma_{vc} W_{ivc} \}} \prod_{k=1}^K \left(\frac{\exp \{ \alpha_{1k} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1kc} W_{ivc} \}}{1 + \exp \{ \alpha_{1k} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1kc} W_{ivc} \}} \right)^{t_{ikv}} \right. \\
 & \left. \left(1 - \frac{\exp \{ \alpha_{1k} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1kc} W_{ivc} \}}{1 + \exp \{ \alpha_{1k} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1kc} W_{ivc} \}} \right)^{(1-t_{ikv})} \right]^{y_{iv}} \\
 & \left[\left(1 - \frac{\exp \{ \alpha_v + \sum_{c=1}^M \gamma_{vc} W_{ivc} \}}{1 + \exp \{ \alpha_v + \sum_{c=1}^M \gamma_{vc} W_{ivc} \}} \right) \prod_{k=1}^K \left(\frac{\exp \{ \alpha_{0k} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0kc} W_{ivc} \}}{1 + \exp \{ \alpha_{0k} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0kc} W_{ivc} \}} \right)^{(1-t_{ikv})} \right. \\
 & \left. \left(1 - \frac{\exp \{ \alpha_{0k} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0kc} W_{ivc} \}}{1 + \exp \{ \alpha_{0k} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0kc} W_{ivc} \}} \right)^{t_{ikv}} \right]^{(1-y_{iv})}, \tag{3.9}
 \end{aligned}$$

com $\boldsymbol{\eta} = (\alpha_v, \gamma_{cv}, \alpha_{1k}, \gamma_{1kc}, \alpha_{0k}, \gamma_{0kc})$ o vetor de parâmetros de dimensão $([2K + V][M + 1])$. O modelo (3.9) tem como caso particular os modelos apresentados por Martinez, Achcar e Louzada-Neto (2006) e por Menten, Boelaert e Lesaffre (2008) quando $V = 1$.

2. Função de Verossimilhança Aumentada - VEG

$$\begin{aligned}
L(\boldsymbol{\eta}) \propto & \prod_{v=1}^V \prod_{i=1}^{n_v} \left[\left(1 - \exp \left\{ \left(1 - \lambda_v \left(\alpha_v + \sum_{c=1}^M \gamma_{vc} W_{ivc} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_v}} \right\} \right) \right. \\
& \prod_{k=1}^K \left(1 - \exp \left\{ \left(1 - \lambda_1 \left(\alpha_{1k} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1kc} W_{ivc} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_1}} \right\} \right)^{t_{ikv}} \\
& \left. \left(\exp \left\{ \left(1 - \lambda_1 \left(\alpha_{1k} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1kc} W_{ivc} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_1}} \right\} \right)^{(1-t_{ikv})} \right]^{y_{iv}} \\
& \left[\left(\exp \left\{ \left(1 - \lambda_v \left(\alpha_v + \sum_{c=1}^M \gamma_{vc} W_{ivc} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_v}} \right\} \right) \right. \\
& \prod_{k=1}^K \left(1 - \exp \left\{ \left(1 - \lambda_0 \left(\alpha_{0k} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0kc} W_{ivc} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_0}} \right\} \right)^{(1-t_{ikv})} \\
& \left. \left(\exp \left\{ \left(1 - \lambda_0 \left(\alpha_{0k} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0kc} W_{ivc} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_0}} \right\} \right)^{t_{ikv}} \right]^{(1-y_{iv})},
\end{aligned} \tag{3.10}$$

com $\boldsymbol{\eta} = (\alpha_v, \gamma_{cv}, \lambda_v, \alpha_{1k}, \gamma_{1kc}, \lambda_1, \alpha_{0k}, \gamma_{0kc}, \lambda_0)$ o vetor de parâmetros de dimensão $([2K + V][M + 1] + [V + 2])$.

Para ambos os modelos, os graus de liberdade são $gl = (2^K V - V)$, W_{ivc} é a c -ésima covariável observada para o i -ésimo sujeito no v -ésimo estrato t_{ikv} é o resultado do k -ésimo teste para o i -ésimo sujeito no v -ésimo estrato e y_{iv} é a verdadeira, porém, desconhecida condição de saúde do i -ésimo sujeito no v -ésimo estrato que pode ser estimada para os modelos (3.9) e (3.10) a partir da distribuição de Bernoulli (τ_{iv}) com probabilidade de sucesso τ_{iv} dada em (2.18), substituindo os parâmetros originais $\boldsymbol{\theta} = (\xi_v, S_k, E_k)$, $k = 1, 2, \dots, K$, $v = 1, 2, \dots, V$, pela correspondente função de ligação *logito* (3.7) ou VEG (3.8), respectivamente. Para que estes modelos apresentem condição básica de identificabilidade ($gl \geq Qp$), são necessários, por exemplo, seis ou mais testes sob investigação ($K \geq 6$) para o caso de cinco covariáveis ($M = 5$) e população dividida em dois estratos ($V = 2$), ou então, cinco ou mais testes ($K \geq 5$) para o caso de cinco covariáveis ($M = 5$) e população dividida em três estratos ($V = 3$) (ver Tabela 4).

Tabela 4: Quantidade de parâmetros (Qp) versus os graus de liberdade (gl) segundo a quantidade de testes diagnósticos (K), de covariáveis (M) e estratos (V) para a estrutura de independência condicional a partir da ligação *logito* e suposição de estratificação de Hui e Walter.

		M																	
		1						2						3					
		V						V						V					
K	gl	QP	gl	QP	gl	QP	gl	QP	gl	QP	gl	QP	gl	QP	gl	QP	gl	QP	
1	1	6	2	8	3	10	1	9	2	12	3	15	1	12	2	16	3	20	
2	3	10	6	12	9	14	3	15	6	18	9	21	3	20	6	24	9	28	
3	7	14	14	16	21	18	7	21	14	24	21	27	7	28	14	32	21	36	
4	15	18	30	20	45	22	15	27	30	30	45	33	15	36	30	40	45	44	
5	31	22	62	24	93	26	31	33	62	36	93	39	31	44	62	48	93	52	
6	63	26	126	28	189	30	63	39	126	42	189	45	63	52	126	56	189	60	
7	127	30	254	32	381	34	127	45	254	48	381	51	127	60	254	64	381	68	
8	255	34	510	36	765	38	255	51	510	54	765	57	255	68	510	72	765	76	
9	511	38	1022	40	1533	42	511	57	1022	60	1533	63	511	76	1022	80	1533	84	
10	1023	42	2046	44	3069	46	1023	63	2046	66	3069	69	1023	84	2046	88	3069	92	
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	

		M																	
		4						5						6					
		V						V						V					
K	gl	QP	gl	QP	gl	QP	gl	QP	gl	QP	gl	QP	gl	QP	gl	QP	gl	QP	
1	1	15	2	20	3	25	1	18	2	24	3	30	1	21	2	28	3	35	
2	3	25	6	30	9	35	3	30	6	36	9	42	3	35	6	42	9	49	
3	7	35	14	40	21	45	7	42	14	48	21	54	7	49	14	56	21	63	
4	15	45	30	50	45	55	15	54	30	60	45	66	15	63	30	70	45	77	
5	31	55	62	60	93	65	31	66	62	72	93	78	31	77	62	84	93	91	
6	63	65	126	70	189	75	63	78	126	84	189	90	63	91	126	98	189	105	
7	127	75	254	80	381	85	127	90	254	96	381	102	127	105	254	112	381	119	
8	255	85	510	90	765	95	255	102	510	108	765	114	255	119	510	126	765	133	
9	511	95	1022	100	1533	105	511	114	1022	120	1533	126	511	133	1022	140	1533	147	
10	1023	105	2046	110	3069	115	1023	126	2046	132	3069	138	1023	147	2046	154	3069	161	
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	

$gl = (2^K V - V)$; $Qp = ([2K + V][M + 1])$; para a ligação *VEG* basta adicionar $(V + 2)$ referente aos parâmetros de forma λ .

3.2.2 Extensão à Suposição Original de Hui e Walter

De forma análoga ao caso anterior, substituindo os parâmetros originais $\theta = (\xi_v, S_{kv}, E_{kv})$, $k = 1, 2, \dots, K$, $v = 1, 2, \dots, V$, presentes na função de verossimilhança aumentada (2.22), pela função de ligação *logito* (3.7) considerando $V > 1$ e vetor de parâmetros $\eta = (\alpha_v, \gamma_{vc}, \alpha_{1kv}, \gamma_{1kvc}, \alpha_{0kv}, \gamma_{0kvc})$ e a ligação *VEG* (3.8) considerando $V > 1$ e vetor de parâmetros $\eta = (\alpha_v, \gamma_{vc}, \lambda_v, \alpha_{1kv}, \gamma_{1kvc}, \lambda_{1v}, \alpha_{0kv}, \gamma_{0kvc}, \lambda_{0v})$, $c = 1, 2, \dots, M$, teremos após algum trabalho algébrico, as funções de verossimilhança aumentadas (3.11) e (3.12), referentes aos modelos de classe latente com estrutura que comporta a inclusão de M covariáveis a partir das ligações *logito* e *VEG*, respectivamente, para o caso geral de K testes diagnósticos condicionalmente independentes e população estratificada segundo a extensão à suposição proposta por Hui e Walter (1980).

1. Função de Verossimilhança Aumentada - *Logito*

$$\begin{aligned}
 L(\eta) \propto & \prod_{v=1}^V \prod_{i=1}^{n_v} \left[\frac{\exp \{ \alpha_v + \sum_{c=1}^M \gamma_{vc} W_{ivc} \}}{1 + \exp \{ \alpha_v + \sum_{c=1}^M \gamma_{vc} W_{ivc} \}} \prod_{k=1}^K \left(\frac{\exp \{ \alpha_{1kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1kvc} W_{ivc} \}}{1 + \exp \{ \alpha_{1kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1kvc} W_{ivc} \}} \right)^{t_{ikv}} \right. \\
 & \left. \left(1 - \frac{\exp \{ \alpha_{1kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1kvc} W_{ivc} \}}{1 + \exp \{ \alpha_{1kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1kvc} W_{ivc} \}} \right)^{(1-t_{ikv})} \right]^{y_{iv}} \\
 & \left[\left(1 - \frac{\exp \{ \alpha_v + \sum_{c=1}^M \gamma_{vc} W_{ivc} \}}{1 + \exp \{ \alpha_v + \sum_{c=1}^M \gamma_{vc} W_{ivc} \}} \right) \prod_{k=1}^K \left(\frac{\exp \{ \alpha_{0kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0kvc} W_{ivc} \}}{1 + \exp \{ \alpha_{0kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0kvc} W_{ivc} \}} \right)^{(1-t_{ikv})} \right. \\
 & \left. \left(1 - \frac{\exp \{ \alpha_{0kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0kvc} W_{ivc} \}}{1 + \exp \{ \alpha_{0kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0kvc} W_{ivc} \}} \right)^{t_{ikv}} \right]^{(1-y_{iv})}, \tag{3.11}
 \end{aligned}$$

com $\boldsymbol{\eta} = (\alpha_v, \gamma_{cv}, \alpha_{1kv}, \gamma_{1kvc}, \alpha_{0kv}, \gamma_{0kvc})$ o vetor de parâmetros de dimensão $([2KV + V][M + 1])$.

2. Função de Verossimilhança Aumentada - VEG

$$\begin{aligned}
 L(\boldsymbol{\eta}) \propto & \prod_{v=1}^V \prod_{i=1}^{n_v} \left[\left(1 - \exp \left\{ \left(1 - \lambda_v \left(\alpha_v + \sum_{c=1}^M \gamma_{vc} W_{ivc} \right) \right) \frac{-1}{\lambda_v} \right\} \right) \right. \\
 & \prod_{k=1}^K \left(1 - \exp \left\{ \left(1 - \lambda_{1v} \left(\alpha_{1kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1kvc} W_{ivc} \right) \right) \frac{-1}{\lambda_{1v}} \right\} \right)^{t_{kv}} \\
 & \left. \left(\exp \left\{ \left(1 - \lambda_{1v} \left(\alpha_{1kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1kvc} W_{ivc} \right) \right) \frac{-1}{\lambda_{1v}} \right\} \right)^{(1-t_{kv})} \right]^{y_{iv}} \\
 & \left[\left(\exp \left\{ \left(1 - \lambda_v \left(\alpha_v + \sum_{c=1}^M \gamma_{vc} W_{ivc} \right) \right) \frac{-1}{\lambda_v} \right\} \right) \right. \\
 & \left. \prod_{k=1}^K \left(1 - \exp \left\{ \left(1 - \lambda_{0v} \left(\alpha_{0kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0kvc} W_{ivc} \right) \right) \frac{-1}{\lambda_{0v}} \right\} \right)^{(1-t_{kv})} \right. \\
 & \left. \left(\exp \left\{ \left(1 - \lambda_{0v} \left(\alpha_{0kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0kvc} W_{ivc} \right) \right) \frac{-1}{\lambda_{0v}} \right\} \right)^{t_{kv}} \right]^{(1-y_{iv})},
 \end{aligned} \tag{3.12}$$

com $\boldsymbol{\eta} = (\alpha_v, \gamma_{cv}, \lambda_v, \alpha_{1kv}, \gamma_{1kvc}, \lambda_{1v}, \alpha_{0kv}, \gamma_{0kvc}, \lambda_{0v})$ o vetor de parâmetros de dimensão $([2KV + V][M + 1] + [V + 2V])$.

Os modelos (3.11) e (3.12), propostos nesta seção, apresentam os mesmos $(2^K V - V)$ graus de liberdade (gl) da suposição original de Hui e Walter (Seção 3.2.1), mas com uma quantidade bem maior de parâmetros a serem estimados (Qp). Portanto, para que apresentem condição básica de identificabilidade ($gl \geq Qp$), são necessários mais testes sob investigação ou mais estratos, por exemplo, seis ou mais testes sob investigação ($K \geq 6$) para o caso de cinco covariáveis ($M = 5$) e população dividida em dois estratos ($V = 2$), ou então, cinco ou mais testes ($K \geq 5$) para o caso de cinco covariáveis ($M = 5$) e população dividida em três estratos ($V = 3$) (ver Tabela 5).

3.3 Análise Bayesiana II

Os modelos propostos *logito* (3.9) e *VEG* (3.10) com estrutura para K testes condicionalmente independentes, presença de M covariáveis e população dividida em V estratos a partir da suposição original de Hui e Walter (1980) ($V \geq 1$), são casos particulares dos modelos *logito* (3.11) e *VEG* (3.12) com estrutura geral de estratificação da população em V estratos a partir de uma extensão à suposição original de Hui e Walter, na qual as taxas de prevalência da doença, sensibilidades e especificidades dos testes são diferentes entre os estratos, respectivamente.

Tabela 5: Quantidade de parâmetros (Qp) versus os graus de liberdade (gl) segundo a quantidade de testes diagnósticos (K), de covariáveis (M) e de estratos (V) para a estrutura de independência condicional a partir da ligação *logito* e extensão à suposição de Hui e Walter.

		M																	
		1						2						3					
		V						V						V					
K	gl	QP	gl	QP	gl	QP	gl	QP	gl	QP	gl	QP	gl	QP	gl	QP	gl	QP	
1	1	6	2	12	3	18	1	9	2	18	3	27	1	12	2	24	3	36	
2	3	10	6	20	9	30	3	15	6	30	9	45	3	20	6	40	9	60	
3	7	14	14	28	21	42	7	21	14	42	21	63	7	28	14	56	21	84	
4	15	18	30	36	45	54	15	27	30	54	45	81	15	36	30	72	45	108	
5	31	22	62	44	93	66	31	33	62	66	93	99	31	44	62	88	93	132	
6	63	26	126	52	189	78	63	39	126	78	189	117	63	52	126	104	189	156	
7	127	30	254	60	381	90	127	45	254	90	381	135	127	60	254	120	381	180	
8	255	34	510	68	765	102	255	51	510	102	765	153	255	68	510	136	765	204	
9	511	38	1022	76	1533	114	511	57	1022	114	1533	171	511	76	1022	152	1533	228	
10	1023	42	2046	84	3069	126	1023	63	2046	126	3069	189	1023	84	2046	168	3069	252	
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	

		M																	
		4						5						6					
		V						V						V					
K	gl	QP	gl	QP	gl	QP	gl	QP	gl	QP	gl	QP	gl	QP	gl	QP	gl	QP	
1	1	15	2	30	3	45	1	18	2	36	3	54	1	21	2	42	3	63	
2	3	25	6	50	9	75	3	30	6	60	9	90	3	35	6	70	9	105	
3	7	35	14	70	21	105	7	42	14	84	21	126	7	49	14	98	21	147	
4	15	45	30	90	45	135	15	54	30	108	45	162	15	63	30	126	45	189	
5	31	55	62	110	93	165	31	66	62	132	93	198	31	77	62	154	93	231	
6	63	65	126	130	189	195	63	78	126	156	189	234	63	91	126	182	189	273	
7	127	75	254	150	381	225	127	90	254	180	381	270	127	105	254	210	381	315	
8	255	85	510	170	765	255	255	102	510	204	765	306	255	119	510	238	765	357	
9	511	95	1022	190	1533	285	511	114	1022	228	1533	342	511	133	1022	266	1533	399	
10	1023	105	2046	210	3069	315	1023	126	2046	252	3069	378	1023	147	2046	294	3069	441	
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	

$gl = (2^{KV} - V)$; $Qp = ([2KV + V][M + 1])$; para a ligação *VEG* basta adicionar $(V + 2V)$ referente aos parâmetros de forma λ .

Portanto, apresentamos nesta seção, a priori conjunta $\pi(\boldsymbol{\eta})$ e as condicionais a posteriori $\eta^* | \mathcal{D}, \mathbf{y}, \boldsymbol{\eta}_{(\eta^*)}$ para a estrutura mais geral. Sendo $\boldsymbol{\eta}_{(\eta^*)}$ parte do vetor $\boldsymbol{\eta}$ dado o parâmetro η^* conhecido, $\mathcal{D} = (t_{ikv}, W_{icv})$, $k = 1, 2, \dots, K$, $v = 1, 2, \dots, V$, $c = 1, 2, \dots, M$ são os dados observados e, $\mathbf{y} = (y_{i1}, \dots, y_{iV})$ é a verdadeira, porém, desconhecida condição de saúde do i -ésimo sujeito no v -ésimo estrato que deve ser estimada pela distribuição Bernoulli (τ_{iv}).

3.3.1 Priori

Supondo independência entre os parâmetros do vetor $\boldsymbol{\eta}$ e, acompanhando Dendukuri e Joseph (2001) e Wang e Dey (2010), consideramos a distribuição Normal $N(\mu, \sigma^2)$ para modelar o conhecimento a priori sobre cada um dos parâmetros de interesse do vetor $\boldsymbol{\eta}$, tanto para o modelo de ligação *logito* quanto *VEG*. Sendo μ e σ^2 os hiperparâmetros de locação e escala conhecidos da distribuição Normal.

1. Modelo Logito

$$\begin{aligned}
 \pi(\boldsymbol{\eta}) = & \prod_{v=1}^V \prod_{k=1}^K \prod_{c=0}^M N(\mu_{\alpha_v}, \sigma^2_{\alpha_v}) N(\mu_{\gamma_{cv}}, \sigma^2_{\gamma_{cv}}) \\
 & N(\mu_{\alpha_{1kv}}, \sigma^2_{\alpha_{1kv}}) N(\mu_{\gamma_{1kvc}}, \sigma^2_{\gamma_{1kvc}}) \\
 & N(\mu_{\alpha_{0kv}}, \sigma^2_{\alpha_{0kv}}) N(\mu_{\gamma_{0kvc}}, \sigma^2_{\gamma_{0kvc}}). \tag{3.13}
 \end{aligned}$$

2. Modelo VEG

$$\begin{aligned} \pi(\boldsymbol{\eta}) = \prod_{v=1}^V \prod_{k=1}^K \prod_{c=0}^M & N(\mu_{\alpha_v}, \sigma^2_{\alpha_v}) N(\mu_{\gamma_{cv}}, \sigma^2_{\gamma_{cv}}) N(\mu_{\lambda_v}, \sigma^2_{\lambda_v}) \\ & N(\mu_{\alpha_{1kv}}, \sigma^2_{\alpha_{1kv}}) N(\mu_{\gamma_{1kvc}}, \sigma^2_{\gamma_{1kvc}}) N(\mu_{\lambda_{1v}}, \sigma^2_{\lambda_{1v}}) \\ & N(\mu_{\alpha_{0kv}}, \sigma^2_{\alpha_{0kv}}) N(\mu_{\gamma_{0kvc}}, \sigma^2_{\gamma_{0kvc}}) N(\mu_{\lambda_{0v}}, \sigma^2_{\lambda_{0v}}). \end{aligned} \quad (3.14)$$

3.3.2 Condicionais a Posteriori

Combinando a priori conjunta (3.13) com a função de verossimilhança aumentada referente ao modelo *logito* (3.11) e a priori (3.14) com a função de verossimilhança referente ao modelo VEG (3.12), temos as condicionais a posteriori ((3.15),(3.17)) e respectivas partes dessas condicionais com padrão de distribuição desconhecido ((3.16), (3.18)), respectivamente.

1. Modelo Logito

$$\begin{aligned} \alpha_v | \boldsymbol{\eta}_{(\alpha_v)}, \mathfrak{D} & \sim N(\mu_{\alpha_v}, \sigma^2_{\alpha_v}) \times \psi(\alpha_v) \\ \gamma_{cv} | \boldsymbol{\eta}_{(\gamma_{cv})}, \mathfrak{D} & \sim N(\mu_{\gamma_{cv}}, \sigma^2_{\gamma_{cv}}) \times \psi(\gamma_{cv}) \\ \alpha_{1kv} | \boldsymbol{\eta}_{(\alpha_{1kv})}, \mathfrak{D} & \sim N(\mu_{\alpha_{1kv}}, \sigma^2_{\alpha_{1kv}}) \times \psi(\alpha_{1kv}) \\ \gamma_{1kvc} | \boldsymbol{\eta}_{(\gamma_{1kvc})}, \mathfrak{D} & \sim N(\mu_{\gamma_{1kvc}}, \sigma^2_{\gamma_{1kvc}}) \times \psi(\gamma_{1kvc}) \\ \alpha_{0kv} | \boldsymbol{\eta}_{(\alpha_{0kv})}, \mathfrak{D} & \sim N(\mu_{\alpha_{0kv}}, \sigma^2_{\alpha_{0kv}}) \times \psi(\alpha_{0kv}) \\ \gamma_{0kvc} | \boldsymbol{\eta}_{(\gamma_{0kvc})}, \mathfrak{D} & \sim N(\mu_{\gamma_{0kvc}}, \sigma^2_{\gamma_{0kvc}}) \times \psi(\gamma_{0kvc}), \end{aligned} \quad (3.15)$$

em que $\psi(\alpha_v)$, $\psi(\gamma_{cv})$, $\psi(\alpha_{1kv})$, $\psi(\gamma_{1kvc})$, $\psi(\alpha_{0kv})$ e $\psi(\gamma_{0kvc})$ são as partes das condicionais a posteriori (3.15) referente a cada parâmetro do vetor $\boldsymbol{\eta}$ com padrão desconhecido de distribuição de probabilidade e são apresentadas em (3.16),

$$\begin{aligned} \psi(\alpha_v) = \psi(\gamma_{cv}) & = \left(\frac{\exp \{ \alpha_v + \sum_{c=1}^M \gamma_{vc} W_{ivc} \}}{1 + \exp \{ \alpha_v + \sum_{c=1}^M \gamma_{vc} W_{ivc} \}} \right)^{y_{iv}} \\ & \left(1 - \frac{\exp \{ \alpha_v + \sum_{c=1}^M \gamma_{vc} W_{ivc} \}}{1 + \exp \{ \alpha_v + \sum_{c=1}^M \gamma_{vc} W_{ivc} \}} \right)^{(1-y_{iv})} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\psi(\alpha_{1kv}) = \psi(\gamma_{1kvc}) &= \left[\left(\frac{\exp \{ \alpha_{1kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1kvc} W_{ivc} \}}{1 + \exp \{ \alpha_{1kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1kvc} W_{ivc} \}} \right)^{t_{ikv}} \right. \\
&\quad \left. \left(1 - \frac{\exp \{ \alpha_{1kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1kvc} W_{ivc} \}}{1 + \exp \{ \alpha_{1kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1kvc} W_{ivc} \}} \right)^{(1-t_{ikv})} \right]^{y_{iv}} \\
\psi(\alpha_{0kv}) = \psi(\gamma_{0kvc}) &= \left[\left(\frac{\exp \{ \alpha_{0kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0kvc} W_{ivc} \}}{1 + \exp \{ \alpha_{0kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0kvc} W_{ivc} \}} \right)^{(1-t_{ikv})} \right. \\
&\quad \left. \left(1 - \frac{\exp \{ \alpha_{0kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0kvc} W_{ivc} \}}{1 + \exp \{ \alpha_{0kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0kvc} W_{ivc} \}} \right)^{t_{ikv}} \right]^{(1-y_{iv})}, \quad (3.16)
\end{aligned}$$

2. Modelo VEG

$$\begin{aligned}
\alpha_v | \boldsymbol{\eta}(\alpha_v), \mathfrak{D} &\sim N(\mu_{\alpha_v}, \sigma^2_{\alpha_v}) \times \psi(\alpha_v) \\
\gamma_{cv} | \boldsymbol{\eta}(\gamma_{cv}), \mathfrak{D} &\sim N(\mu_{\gamma_{cv}}, \sigma^2_{\gamma_{cv}}) \times \psi(\gamma_{cv}) \\
\lambda_v | \boldsymbol{\eta}(\lambda_v), \mathfrak{D} &\sim N(\mu_{\lambda_v}, \sigma^2_{\lambda_v}) \times \psi(\lambda_v) \\
\alpha_{1kv} | \boldsymbol{\eta}(\alpha_{1kv}), \mathfrak{D} &\sim N(\mu_{\alpha_{1kv}}, \sigma^2_{\alpha_{1kv}}) \times \psi(\alpha_{1kv}) \\
\gamma_{1kvc} | \boldsymbol{\eta}(\gamma_{1kvc}), \mathfrak{D} &\sim N(\mu_{\gamma_{1kvc}}, \sigma^2_{\gamma_{1kvc}}) \times \psi(\gamma_{1kvc}) \\
\lambda_{1v} | \boldsymbol{\eta}(\lambda_{1v}), \mathfrak{D} &\sim N(\mu_{\lambda_{1v}}, \sigma^2_{\lambda_{1v}}) \times \psi(\lambda_{1v}) \\
\alpha_{0kv} | \boldsymbol{\eta}(\alpha_{0kv}), \mathfrak{D} &\sim N(\mu_{\alpha_{0kv}}, \sigma^2_{\alpha_{0kv}}) \times \psi(\alpha_{0kv}) \\
\gamma_{0kvc} | \boldsymbol{\eta}(\gamma_{0kvc}), \mathfrak{D} &\sim N(\mu_{\gamma_{0kvc}}, \sigma^2_{\gamma_{0kvc}}) \times \psi(\gamma_{0kvc}) \\
\lambda_{0v} | \boldsymbol{\eta}(\lambda_{0v}), \mathfrak{D} &\sim N(\mu_{\lambda_{0v}}, \sigma^2_{\lambda_{0v}}) \times \psi(\lambda_{0v}), \quad (3.17)
\end{aligned}$$

em que $\psi(\alpha_v)$, $\psi(\gamma_{cv})$, $\psi(\lambda_v)$, $\psi(\alpha_{1kv})$, $\psi(\gamma_{1kvc})$, $\psi(\lambda_{1v})$, $\psi(\alpha_{0kv})$, $\psi(\gamma_{0kvc})$ e $\psi(\lambda_{0v})$, são as partes das condicionais a posteriori (3.17) referente a cada parâmetro do vetor $\boldsymbol{\eta}$ com padrão desconhecido de distribuição de probabilidade e são apresentadas em (3.18),

$$\begin{aligned}
\psi(\alpha_v) = \psi(\gamma_{cv}) = \psi(\lambda_v) &= \left(\left[1 - \exp \left\{ \left(1 - \lambda_v \left(\alpha_v + \sum_{c=1}^M \gamma_{vc} W_{ivc} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_v}} \right\} \right]^{y_{iv}} \right. \\
&\quad \left. \left[\exp \left\{ \left(1 - \lambda_v \left(\alpha_v + \sum_{c=1}^M \gamma_{vc} W_{ivc} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_v}} \right\} \right]^{(1-y_{iv})} \right)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\psi(\alpha_{1kv}) = \psi(\gamma_{1kvc}) = \psi(\lambda_{1v}) &= \left[\left(1 - \exp \left\{ \left(1 - \lambda_{1v} \left(\alpha_{1kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1kvc} W_{ivc} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_{1v}}} \right\} \right)^{t_{ikv}} \right. \\
&\quad \left. \left(\exp \left\{ \left(1 - \lambda_{1v} \left(\alpha_{1kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1kvc} W_{ivc} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_{1v}}} \right\} \right)^{(1-t_{ikv})} \right]^{y_{iv}} \\
\psi(\alpha_{0kv}) = \psi(\gamma_{0kvc}) = \psi(\lambda_{0v}) &= \left[\left(1 - \exp \left\{ \left(1 - \lambda_{0v} \left(\alpha_{0kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0kvc} W_{ivc} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_{0v}}} \right\} \right)^{(1-t_{ikv})} \right. \\
&\quad \left. \left(\exp \left\{ \left(1 - \lambda_{0v} \left(\alpha_{0kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0kvc} W_{ivc} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_{0v}}} \right\} \right)^{t_{ikv}} \right]^{(1-y_{iv})}.
\end{aligned} \tag{3.18}$$

As marginais a posteriori para cada parâmetro do vetor $\boldsymbol{\eta}$ podem ser obtidas a partir da simulação das respectivas condicionais a posteriori via aplicação do algoritmo *MCMC-Metropolis-Hastings* (ver no Apêndice A, a Seção A.1.2).

4 SUPOSIÇÃO DE DEPENDÊNCIA CONDICIONAL DE EFEITO FIXO E AUSÊNCIA DE COVARIÁVEIS

Segundo alguns autores como Dendukuri e Joseph (2001) e Menten, Boelaert e Lesaffre (2008), a estrutura de dependência condicional para um modelo de classe latente pode ser construída a partir de duas formulações, a de efeito fixo ou de efeito aleatório. A primeira formulação, que será abordada nos Capítulos 4 e 5, é construída a partir do conceito de covariância condicional (VACEK, 1985) e a segunda formulação exposta nos Capítulos 6 e 7 é elaborada considerando a inclusão de um efeito aleatório latente do tipo contínuo Z_i a partir de uma função de ligação $g^{-1}(\mathbf{Y})$, em que \mathbf{Y} é um preditor linear do tipo $\mathbf{Y} = \mathbf{Z}'\boldsymbol{\eta}$ (HADGU; QU, 1998; QU; HADGU, 1998).

Análogo ao Capítulo 2, consideramos três situações de estratificação da população: ausência de estratificação; estratificação da população a partir da suposição original proposta por Hui e Walter (1980) e uma extensão desta suposição considerando tanto as taxas de prevalência quanto os parâmetros de desempenho dos testes diferentes entre os estratos (nova estrutura de estratificação).

4.1 Ausência de Estratificação da População

A estrutura geral de dependência condicional em que h de K testes diagnósticos sob investigação ($h = 2, 3, \dots, K$) são dependentes entre si, condicionado à verdadeira, porém, desconhecida condição de saúde do sujeito a partir da função proposta por Adel e Berkvens (2002) é proposta na Seção 4.1.4, mas, consideramos inicialmente o desenvolvimento de três situações particulares.

4.1.1 Dependência Condicional entre dois testes ($h = K = 2$)

Segundo a formulação de efeito fixo, o grau de dependência entre dois testes diagnósticos sob investigação, condicionado à presença ($D = 1$) ou ausência da doença ($D = 0$), pode ser mensurado por um parâmetro específico obtido a partir do conceito de covariância condicional.

Segundo Magalhães (2006), temos a seguinte definição para a covariância condicional:

Definição 1. *Covariância condicional entre duas variáveis aleatórias*

Sejam X , Y e Z variáveis aleatórias no mesmo espaço de probabilidade $(\Omega, \mathfrak{S}, P)$. A covariância condicional entre X e Y dado $Z = z$ é dada por,

$$COV(X, Y|Z = z) = \mathbb{E}(X \cdot Y|Z = z) - \mathbb{E}(X|Z = z)\mathbb{E}(Y|Z = z),$$

supondo a existência das esperanças envolvidas.

Fazendo uma adaptação para o caso de avaliação do desempenho de testes diagnósticos, considere dois testes diagnósticos sob investigação e a verdadeira condição de saúde do sujeito D , com o mesmo espaço de probabilidade $(\Omega, \mathfrak{S}, P)$.

De forma geral, podemos escrever a covariância entre os testes condicionada à condição de saúde do sujeito por:

$$\begin{aligned} \rho_{12|D} &= COV(T_1 = t_1, T_2 = t_2|D = d) \\ &= P(T_1 = 1, T_2 = 1|D = d) - P(T_1 = 1|D = d)P(T_2 = 1|D = d). \end{aligned}$$

Para simplificar a notação, vamos considerar, $\rho_{12|D=1} = \rho_{112}$ e $\rho_{12|D=0} = \rho_{012}$. Dessa forma, para a combinação $T_1 = T_2 = D = 1$, temos a covariância condicional dada por:

$$\begin{aligned} \rho_{112} &= P(T_1 = 1, T_2 = 1|D = 1) - P(T_1 = 1|D = 1)P(T_2 = 1|D = 1) \\ &= P(T_1 = 1, T_2 = 1|D = 1) - S_1S_2, \end{aligned}$$

ou, então,

$$P(T_1 = 1, T_2 = 1|D = 1) = S_1S_2 + \rho_{112}.$$

De forma análoga, podemos reescrever as oito contribuições (2.10), apresentadas na Seção 2.2 do Capítulo 2, para o caso particular de dependência condicional entre dois de dois testes diagnósticos sob investigação ($h = K = 2$) em (4.1):

$$\begin{aligned}
P(T_1 = 1, T_2 = 1, D = 1) &= P(D = 1)P(T_1 = 1, T_2 = 1|D = 1) = \xi[S_1S_2 + \rho_{112}] \\
P(T_1 = 1, T_2 = 0, D = 1) &= P(D = 1)P(T_1 = 1, T_2 = 0|D = 1) = \xi[S_1(1 - S_2) - \rho_{112}] \\
P(T_1 = 0, T_2 = 1, D = 1) &= P(D = 1)P(T_1 = 0, T_2 = 1|D = 1) = \xi[(1 - S_1)S_2 - \rho_{112}] \\
P(T_1 = 0, T_2 = 0, D = 1) &= P(D = 1)P(T_1 = 0, T_2 = 0|D = 1) = \xi[(1 - S_1)(1 - S_2) + \rho_{112}] \\
P(T_1 = 1, T_2 = 1, D = 0) &= P(D = 0)P(T_1 = 1, T_2 = 1|D = 0) = (1 - \xi)[(1 - E_1)(1 - E_2) + \rho_{012}] \\
P(T_1 = 1, T_2 = 0, D = 0) &= P(D = 0)P(T_1 = 1, T_2 = 0|D = 0) = (1 - \xi)[(1 - E_1)E_2 - \rho_{012}] \\
P(T_1 = 0, T_2 = 1, D = 0) &= P(D = 0)P(T_1 = 0, T_2 = 1|D = 0) = (1 - \xi)[E_1(1 - E_2) - \rho_{012}] \\
P(T_1 = 0, T_2 = 0, D = 0) &= P(D = 0)P(T_1 = 0, T_2 = 0|D = 0) = (1 - \xi)[E_1E_2 + \rho_{012}]. \quad (4.1)
\end{aligned}$$

É importante observar em (4.1) que, quando os testes apresentam resultados semelhantes às respectivas contribuições (2.11) (Capítulo 2, Seção 2.2), sofrem um aumento de ρ_{d12} e, quando apresentam resultados discordantes, são diminuídas em ρ_{d12} . Isto ocorre tanto na presença ($d = 1$) quanto na ausência da doença ($d = 0$).

Considere que a verdadeira, porém, desconhecida condição de saúde do sujeito, dentro de uma estrutura de classe latente, pode ser modelada por uma variável aleatória Y com distribuição de probabilidade conhecida, que neste caso tem densidade de probabilidade Bernoulli(τ). Após desenvolvimento semelhante ao da estrutura de independência condicional (Capítulo 2), combinando a função de verossimilhança dos dados observados com a verossimilhança da variável latente Y , temos a função de verossimilhança aumentada dada em (4.2):

$$\begin{aligned}
L(\boldsymbol{\theta}) &= \prod_{i=1}^n \left[\xi \left(S_1^{t_{i1}} (1 - S_1)^{(1-t_{i1})} S_2^{t_{i2}} (1 - S_2)^{(1-t_{i2})} + (-1)^{(t_{i1}-t_{i2})} \rho_{112} \right) \right]^{y_i} \times \\
&\quad \left[(1 - \xi) \left(E_1^{(1-t_{i1})} (1 - E_1)^{t_{i1}} E_2^{(1-t_{i2})} (1 - E_2)^{t_{i2}} + (-1)^{(t_{i1}-t_{i2})} \rho_{012} \right) \right]^{(1-y_i)}, \quad (4.2)
\end{aligned}$$

com $t_{ik} \in \{0, 1\}$, $k = 1, 2$, o resultado do k -ésimo teste para o i -ésimo sujeito, $\boldsymbol{\theta} = (\xi, S_1, S_2, E_1, E_2, \rho_{112}, \rho_{012})$ são os parâmetros de interesse (ξ é a prevalência da doença, S_1, S_2 e E_1, E_2 são as sensibilidades e as especificidades dos testes 1 e 2, respectivamente, ρ_{112} é a covariância entre os testes 1 e 2 condicionada à presença da doença ($D = 1$) e ρ_{012} é a covariância entre os testes 1 e 2 condicionada à ausência da doença ($D = 0$)) e y_i é a verdadeira, porém, desconhecida condição de saúde do i -ésimo sujeito que deve ser estimada pela distribuição Bernoulli(τ_i), com probabilidade de sucesso τ_i dada por:

$$\begin{aligned}\tau_i &= \frac{P(D=1)P(T_1=t_{i1}, T_2=t_{i2}|D=1)}{P(D=1)P(T_1=t_{i1}, T_2=t_{i2}|D=1) + P(D=0)P(T_1=t_{i1}, T_2=t_{i2}|D=0)} \\ &= \frac{\overbrace{\xi S_1^{t_{i1}}(1-S_1)^{(1-t_{i1})} S_2^{t_{i2}}(1-S_2)^{(1-t_{i2})} + (-1)^{(t_{i1}-t_{i2})} \rho_{112}}^{\mathbb{A}}}{\mathbb{A} + (1-\xi)E_1^{(1-t_{i1})}(1-E_1)^{t_{i1}} E_2^{(1-t_{i2})}(1-E_2)^{t_{i2}} + (-1)^{(t_{i1}-t_{i2})} \rho_{012}}.\end{aligned}$$

Segundo Dendukuri e Joseph (2001), os parâmetros de covariância variam nos intervalos $\max[-(1-S_1)(1-S_2), S_1S_2] \leq \rho_{112} \leq \min[S_1(1-S_2), (1-S_1)S_2]$, $\max[-(1-E_1)(1-E_2), E_1E_2] \leq \rho_{012} \leq \min[E_1(1-E_2), (1-E_1)E_2]$ e quando se tem algum conhecimento a priori sobre a dependência entre os testes k e k' , por exemplo, se são positivamente ou negativamente correlacionados, podemos fixar em “zero” o limite inferior ou superior de ρ_{112} e ρ_{012} , respectivamente, da seguinte forma:

1. positivamente correlacionados:

$$(a) \ 0 \leq \rho_{112} \leq \min[S_1(1-S_2), (1-S_1)S_2];$$

$$(b) \ 0 \leq \rho_{012} \leq \min[E_1(1-E_2), (1-E_1)E_2];$$

2. negativamente correlacionados:

$$(a) \ \max[-(1-S_1)(1-S_2), S_1S_2] \leq \rho_{112} \leq 0;$$

$$(b) \ \max[-(1-E_1)(1-E_2), E_1E_2] \leq \rho_{012} \leq 0.$$

De acordo com Berkvens et al. (2006), o modelo a partir da suposição de dependência condicional considerando a formulação de efeito fixo, apresenta para esta estrutura particular $(2^K - 1)$ graus de liberdade (gl) e $\left([2K+1] + \left[2\sum_{i=2}^h \binom{K}{i}\right]\right)$ parâmetros a serem estimados (Qp). Para o caso de dois testes diagnósticos sob investigação ($K=2$), temos sete parâmetros a serem estimados sendo cinco parâmetros ($2K+1 = 2 \times 2 + 1 = 5$) referentes a uma taxa de prevalência da doença (ξ), duas sensibilidades ($S_k, k=1,2$) e duas especificidades ($E_k, k=1,2$), além de mais dois outros parâmetros $\left(2\sum_{i=2}^h \binom{K}{i} = \dots = 2^{K+1} - 2K - 2 = 2^{2+1} - (2 \times 2) - 2\right)$ referentes às covariâncias entre os testes 1 e 2 condicionadas, à presença da doença (ρ_{112}) e à ausência da doença (ρ_{012}). Portanto, este modelo não apresenta condição básica de identificabilidade ($gl \geq Qp$), uma vez que a quantidade de graus de liberdade ($gl=3$) é inferior à quantidade de parâmetros do modelo a serem estimados ($Qp=7$).

4.1.2 Dependência Condicional entre os pares ($h=2$) de K testes

As contribuições (4.1), para o caso de K testes diagnósticos sob investigação com estrutura de dependência condicional entre todos os pares de testes ($h=2$), na presença e

ausência da doença, respectivamente, são dadas por:

1. Presença da Doença ($D = 1$)

$$\begin{aligned}
& P(T_1 = t_1, T_2 = t_2, \dots, T_K = t_K, D = 1) \\
&= P(D = 1)P(T_1 = t_1, T_2 = t_2, \dots, T_K = t_K | D = 1) \\
&= P(D = 1) \left[\prod_{k=1}^K P(T_k = t_k | D = 1) + \right. \\
&\quad \left. \sum_{k < k'}^K P(T_k = t_k, T_{k'} = t_{k'} | D = 1) \right] \\
&= \xi \left[\prod_{k=1}^K S_k^{t_k} (1 - S_k)^{(1-t_k)} + \sum_{k < k'}^K (-(-1)^{t_k}) (-(-1)^{t_{k'}}) \rho_{1kk'} \prod_{k'' \neq k, k'}^K S_{k''}^{t_{k''}} (1 - S_{k''})^{(1-t_{k''})} \right], \tag{4.3}
\end{aligned}$$

2. Ausência da Doença ($D = 0$)

$$\begin{aligned}
& P(T_1 = t_1, T_2 = t_2, \dots, T_K = t_K, D = 0) \\
&= P(D = 0)P(T_1 = t_1, T_2 = t_2, \dots, T_K = t_K | D = 0) \\
&= P(D = 0) \left[\prod_{k=1}^K P(T_k = t_k | D = 0) + \right. \\
&\quad \left. \sum_{k < k'}^K P(T_k = t_k, T_{k'} = t_{k'} | D = 0) \right] \\
&= (1 - \xi) \left[\prod_{k=1}^K E_k^{(1-t_k)} (1 - E_k)^{t_k} + \sum_{k < k'}^K (-1)^{t_k} (-1)^{t_{k'}} \rho_{0kk'} \prod_{k'' \neq k, k'}^K E_{k''}^{(1-t_{k''})} (1 - E_{k''})^{t_{k''}} \right]. \tag{4.4}
\end{aligned}$$

De forma análoga aos modelos anteriores, após a inclusão da variável latente Y com distribuição de probabilidade Bernoulli(τ), temos a primeira versão da função de verossimilhança aumentada apresentada em (4.5):

$$\begin{aligned}
L(\boldsymbol{\theta}) &= \prod_{i=1}^n \left\{ P(D = 1) \left[\prod_{k=1}^K P(T_k = t_{ik} | D = 1) + \sum_{k < k'}^K P(T_k = t_{ik}, T_{k'} = t_{ik'} | D = 1) \right] \right\}^{y_i} \\
&\quad \times \left\{ P(D = 0) \left[\prod_{k=1}^K P(T_k = t_{ik} | D = 0) + \sum_{k < k'}^K P(T_k = t_{ik}, T_{k'} = t_{ik'} | D = 0) \right] \right\}^{(1-y_i)}. \tag{4.5}
\end{aligned}$$

Substituindo as contribuições (4.3) e (4.4) na função de verossimilhança (4.5), podemos reescrevê-la em (4.6):

$$L(\boldsymbol{\theta}) = \prod_{i=1}^n \left\{ \xi \left[\prod_{k=1}^K S_k^{t_{ik}} (1-S_k)^{(1-t_{ik})} + \sum_{k < k'}^K \left((-1)^{t_{ik}} (-1)^{t_{ik'}} \rho_{1kk'} \prod_{\substack{k'' \neq k, k'}}^K S_{k''}^{t_{ik''}} (1-S_{k''})^{(1-t_{ik''})} \right) \right] \right\}^{y_i} \times \left\{ (1-\xi) \left[\prod_{k=1}^K E_k^{(1-t_{ik})} (1-E_k)^{t_{ik}} + \sum_{k < k'}^K \left((-1)^{t_{ik}} (-1)^{t_{ik'}} \rho_{0kk'} \prod_{\substack{k'' \neq k, k'}}^K E_{k''}^{(1-t_{ik''})} (1-E_{k''})^{t_{ik''}} \right) \right] \right\}^{(1-y_i)}. \quad (4.6)$$

Assim como no modelo anterior, $t_{ik}, t_{ik'} \in \{0, 1\}$ são os resultados dos testes k e k' para o i -ésimo sujeito; $\boldsymbol{\theta} = (\xi, S_k, E_k, \rho_{1kk'}, \rho_{0kk'})$, $k, k' = 1, 2, \dots, K$, são os parâmetros de interesse, sendo $\xi, S_k, E_k \in [0, 1]$; $\max[-(1-S_k)(1-S_{k'}), -S_k S_{k'}] \leq \rho_{1kk'} \leq \min[S_k(1-S_{k'}), (1-S_k)S_{k'}]$ e $\max[-(1-E_k)(1-E_{k'}), -E_k E_{k'}] \leq \rho_{0kk'} \leq \min[E_k(1-E_{k'}), (1-E_k)E_{k'}]$ são as regiões de variação dos parâmetros $\rho_{1kk'}$ e $\rho_{0kk'}$, respectivamente e y_i é a verdadeira, porém, desconhecida condição de saúde do i -ésimo sujeito que deve ser estimada pela distribuição Bernoulli(τ_i) com probabilidade de sucesso τ_i , dada por:

$$\tau_i = \frac{\overbrace{\xi \left[\prod_{k=1}^K S_k^{t_{ik}} (1-S_k)^{(1-t_{ik})} + \sum_{k < k'}^K \left((-1)^{t_{ik}} (-1)^{t_{ik'}} \rho_{1kk'} \prod_{\substack{k'' \neq k, k'}}^K S_{k''}^{t_{ik''}} (1-S_{k''})^{(1-t_{ik''})} \right) \right]}^{\mathbb{A}}}{\mathbb{A} + (1-\xi) \left[\prod_{k=1}^K E_k^{(1-t_{ik})} (1-E_k)^{t_{ik}} + \sum_{k < k'}^K \left((-1)^{t_{ik}} (-1)^{t_{ik'}} \rho_{0kk'} \prod_{\substack{k'' \neq k, k'}}^K E_{k''}^{(1-t_{ik''})} (1-E_{k''})^{t_{ik''}} \right) \right]}. \quad (4.7)$$

Este modelo particular apresenta $(2^K - 1)$ graus de liberdade (gl) e $\left([2K + 1] + \left[2 \sum_{i=2}^h \binom{K}{i} \right] \right)$ parâmetros a serem estimados (Qp), sendo $(2K + 1)$ parâmetros referentes a K sensibilidades, K especificidades e uma taxa de prevalência da doença, além de mais $2 \sum_{i=2}^h \binom{K}{i}$ parâmetros referentes às covariâncias entre todos os pares de testes ($h = 2$) condicionadas à presença e ausência da doença. Para que este modelo apresente condição básica de identificabilidade ($gl \geq Qp$), são necessários cinco ou mais testes diagnósticos sob investigação ($K \geq 5$). Neste caso, temos $Qp = \left([2 \times 5 + 1] + \left[2 \times \binom{5}{2} \right] \right) = [11] + [20] = 31$ e $gl = (2^5 - 1 = 31)$.

Considerando uma forma mais geral, com estrutura de dependência condicional entre todos os pares de K^* testes sob investigação e, para os K^{**} demais testes, considerar a suposição de independência condicional, podemos reescrever o modelo (4.6) em (4.8):

$$\begin{aligned}
L(\boldsymbol{\theta}) = & \prod_{i=1}^n \left\{ \prod_{k=1}^{K^*} \prod_{k'=k+1}^{K^*} \left[\xi \left(S_k^{t_{ik}} (1 - S_k)^{(1-t_{ik})} S_{k'}^{t_{ik'}} (1 - S_{k'})^{(1-t_{ik'})} + (-1)^{(t_{ik}-t_{ik'})} \rho_{1kk'} \right) \right. \right. \\
& \left. \left. \prod_{k''=K^*+1}^K S_{k''}^{t_{ik''}} (1 - S_{k''})^{(1-t_{ik''})} \right]^{y_i} \times \right. \\
& \left. \left[(1 - \xi) \left(E_k^{(1-t_{ik})} (1 - E_k)^{t_{ik}} E_{k'}^{(1-t_{ik'})} (1 - E_{k'})^{t_{ik'}} + (-1)^{(t_{ik}-t_{ik'})} \rho_{0kk'} \right) \right. \right. \\
& \left. \left. \prod_{k''=K^*+1}^K E_{k''}^{(1-t_{ik''})} (1 - E_{k''})^{t_{ik''}} \right]^{(1-y_i)} \right\}, \tag{4.8}
\end{aligned}$$

em que $K^{**} = K - K^*$ e, a probabilidade de sucesso τ_i dada por:

$$\tau_i = \frac{A_{kk'} A_{k''}}{A_{kk'} A_{k''} + B_{kk'} B_{k''}},$$

sendo,

$$\begin{aligned}
A_{kk'} &= \prod_{k=1}^{K^*} \prod_{k'=k+1}^{K^*} \left[\xi S_k^{t_{ik}} (1 - S_k)^{(1-t_{ik})} S_{k'}^{t_{ik'}} (1 - S_{k'})^{(1-t_{ik'})} + (-1)^{(t_{ik}-t_{ik'})} \rho_{1kk'} \right], \\
A_{k''} &= \prod_{k''=K^*+1}^K S_{k''}^{t_{ik''}} (1 - S_{k''})^{(1-t_{ik''})}, \\
B_{kk'} &= \prod_{k=1}^{K^*} \prod_{k'=k+1}^{K^*} \left[(1 - \xi) E_k^{(1-t_{ik})} (1 - E_k)^{t_{ik}} E_{k'}^{(1-t_{ik'})} (1 - E_{k'})^{t_{ik'}} + (-1)^{(t_{ik}-t_{ik'})} \rho_{0kk'} \right], \\
B_{k''} &= \prod_{k''=K^*+1}^K E_{k''}^{(1-t_{ik''})} (1 - E_{k''})^{t_{ik''}}. \tag{4.9}
\end{aligned}$$

O modelo (4.6) é caso particular do modelo (4.8) quando $K - K^* = 0$, o qual é considerado por Menten, Boelaert e Lesaffre (2008) para o caso de quatro testes e dependência entre alguns pares de testes sob investigação.

4.1.3 Dependência Condicional entre até três ($h = 3$) de K testes

Estendendo a Definição 1 de covariância condicional para o caso de três variáveis aleatórias temos:

Definição 2. *Covariância condicional entre três variáveis aleatórias*

Sejam X , Y , Z e W variáveis aleatórias no mesmo espaço de probabilidade $(\Omega, \mathfrak{S}, P)$. A covariância condicional entre X , Y e Z dado $W = w$ é dada por,

$$\begin{aligned} COV(X, Y, Z|W = w) &= \mathbb{E}(X \cdot Y \cdot Z|W = w) - \mathbb{E}(X|W = w)\mathbb{E}(Y \cdot Z|W = w) - \\ &\quad \mathbb{E}(Y|W = w)\mathbb{E}(X \cdot Z|W = w) - \mathbb{E}(Z|W = w)\mathbb{E}(X \cdot Y|W = w) + \\ &\quad 2\mathbb{E}(X|W = w)\mathbb{E}(Y|W = w)\mathbb{E}(Z|W = w) \end{aligned}$$

supondo a existência das esperanças envolvidas.

Tomando $X = T_k$, $Y = T_{k'}$, $Z = T_{k''}$ e $W = D$, temos para $D = 1$, que a $COV(T_k, T_{k'}, T_{k''}|D = 1)$ pode ser escrita em (4.10):

$$\begin{aligned} COV(T_k, T_{k'}, T_{k''}|D = 1) &= \mathbb{E}(T_k \cdot T_{k'} \cdot T_{k''}|D = 1) - \sum_{k < k' < k''} \mathbb{E}(T_k \cdot T_{k'}|D = 1)\mathbb{E}(T_{k''}|D = 1) + \\ &\quad 2\mathbb{E}(T_k|D = 1)\mathbb{E}(T_{k'}|D = 1)\mathbb{E}(T_{k''}|D = 1). \end{aligned} \quad (4.10)$$

Considerando os resultados dados por:

$$\begin{aligned} COV(T_k, T_{k'}, T_{k''}|D = 1) &= \rho_{1kk'k''} \\ \mathbb{E}(T_k \cdot T_{k'} \cdot T_{k''}|D = 1) &= P(T_k = 1, T_{k'} = 1, T_{k''} = 1|D = 1) \\ \mathbb{E}(T_k \cdot T_{k'}|D = 1) &= P(T_k = 1, T_{k'} = 1|D = 1) \\ \mathbb{E}(T_k|D = 1) &= P(T_k = 1|D = 1) \\ \mathbb{E}(T_{k'}|D = 1) &= P(T_{k'} = 1|D = 1) \\ \mathbb{E}(T_{k''}|D = 1) &= P(T_{k''} = 1|D = 1), \end{aligned}$$

temos que,

$$\begin{aligned} \rho_{1kk'k''} &= P(T_k = 1, T_{k'} = 1, T_{k''} = 1|D = 1) - \\ &\quad \sum_{k < k' < k''} P(T_k = 1, T_{k'} = 1|D = 1)P(T_{k''} = 1|D = 1) + \\ &\quad 2P(T_k = 1|D = 1)P(T_{k'} = 1|D = 1)P(T_{k''} = 1|D = 1). \end{aligned}$$

ou então,

$$\begin{aligned}
P(T_k = 1, T_{k'} = 1, T_{k''} = 1 | D = 1) = & \\
& \sum_{k < k' < k''} P(T_k = 1, T_{k'} = 1 | D = 1) P(T_{k''} = 1 | D = 1) - \\
& 2P(T_k = 1 | D = 1) P(T_{k'} = 1 | D = 1) P(T_{k''} = 1 | D = 1) + \\
& + (-(-1)^{t_k}) (-(-1)^{t_{k'}}) (-(-1)^{t_{k''}}) \rho_{1kk'k''}. \tag{4.11}
\end{aligned}$$

Segundo Adel e Berkvens (2002), a quantidade $\rho_{1kk'k''}$ será somada ou subtraída na expressão (4.11) a partir da relação $\prod_{k=1}^h (-(-1)^{t_k})$, em que h é a ordem da correlação desejada na estrutura do modelo, neste caso temos $h = 3$.

Dessa forma, os resultados (4.3) e (4.4) podem ser estendidos para o caso de dependência condicional entre até três ($h = 3$) de K testes sob investigação, e escritos em (4.12) e (4.13), respectivamente.

1. Presença da Doença ($D = 1$)

$$\begin{aligned}
P(T_1 = t_{i1}, \dots, T_K = t_{iK}, D = 1) = & \\
= P(D = 1) P(T_1 = t_{i1}, \dots, T_K = t_{iK} | D = 1) & \\
= \xi \left[\prod_{k=1}^K S_k^{t_{ik}} (1 - S_k)^{(1-t_{ik})} + \sum_{k < k'}^K (-(-1)^{t_{ik}}) (-(-1)^{t_{ik'}}) \rho_{1kk'} \right. & \\
& \prod_{k'' \neq k, k'}^K S_{k''}^{t_{ik''}} (1 - S_{k''})^{(1-t_{ik''})} + \sum_{k < k' < k''}^K (-(-1)^{t_{ik}}) (-(-1)^{t_{ik'}}) (-(-1)^{t_{ik''}}) \rho_{1kk'k''} \\
& \left. \prod_{k''' \neq k, k', k''}^K S_{k'''}^{t_{ik'''}} (1 - S_{k'''})^{(1-t_{ik'''})} \right], \tag{4.12}
\end{aligned}$$

2. Ausência da Doença ($D = 0$)

$$\begin{aligned}
P(T_1 = t_{i1}, \dots, T_K = t_{iK}, D = 0) = & \\
= P(D = 0) P(T_1 = t_{i1}, \dots, T_K = t_{iK} | D = 0) & \\
= (1 - \xi) \left[\prod_{k=1}^K E_k^{(1-t_{ik})} (1 - E_k)^{t_{ik}} + \right. & \\
& \sum_{k < k'}^K (-1)^{t_{ik}} (-1)^{t_{ik'}} \rho_{0kk'} \prod_{k'' \neq k, k'}^K E_{k''}^{(1-t_{ik''})} (1 - E_{k''})^{t_{ik''}} + \\
& \left. \sum_{k < k' < k''}^K (-1)^{t_{ik}} (-1)^{t_{ik'}} (-1)^{t_{ik''}} \rho_{0kk'k''} \prod_{k''' \neq k, k', k''}^K E_{k'''}^{(1-t_{ik'''})} (1 - E_{k'''})^{t_{ik'''}} \right]. \tag{4.13}
\end{aligned}$$

Na ausência da doença ($D = 0$), a quantidade $\rho_{0kk'k''}$ será somada ou subtraída na expressão (4.13) a partir da relação $\prod_{k=1}^h (-1)^{t_k}$, em que h é a ordem da correlação ($h = 3$) (ADEL; BERKVENS, 2002).

Análogo à seção anterior, temos para esta estrutura particular a primeira versão da função de verossimilhança aumentada dada em (4.14):

$$\begin{aligned}
L(\boldsymbol{\theta}) = & \prod_{i=1}^n \left\{ P(D=1) \left[\prod_{k=1}^K P(T_k = t_{ik} | D=1) + \sum_{k < k'}^K P(T_k = t_{ik}, T_{k'} = t_{ik'} | D=1) + \right. \right. \\
& \left. \left. \sum_{k < k' < k''}^K P(T_k = t_{ik}, T_{k'} = t_{ik'}, T_{k''} = t_{ik''} | D=1) \right] \times \right. \\
& \left. P(D=0) \left[\prod_{k=1}^K P(T_k = t_{ik} | D=0) + \sum_{k < k'}^K P(T_k = t_{ik}, T_{k'} = t_{ik'} | D=0) + \right. \right. \\
& \left. \left. \sum_{k < k' < k''}^K P(T_k = t_{ik}, T_{k'} = t_{ik'}, T_{k''} = t_{ik''} | D=0) \right] \right\}. \quad (4.14)
\end{aligned}$$

Substituindo (4.12) e (4.13) em (4.14), temos a nova versão da função de verossimilhança aumentada dada em (4.15):

$$\begin{aligned}
L(\boldsymbol{\theta}) = & \prod_{i=1}^n \left\{ \left[\xi \left(\prod_{k=1}^K S_k^{t_{ik}} (1 - S_k)^{(1-t_{ik})} + \sum_{k < k'}^K (-(-1)^{t_{ik}}) (-(-1)^{t_{ik'}}) \rho_{1kk'} \prod_{k'' \neq k, k'}^K S_{k''}^{t_{ik''}} (1 - S_{k''})^{(1-t_{ik''})} + \right. \right. \right. \\
& \left. \left. \sum_{k < k' < k''}^K (-(-1)^{t_{ik}}) (-(-1)^{t_{ik'}}) (-(-1)^{t_{ik''}}) \rho_{1kk'k''} \prod_{k''' \neq k, k', k''}^K S_{k'''}^{t_{ik'''}} (1 - S_{k'''})^{(1-t_{ik'''})} \right) \right]^{y_i} \left\{ \right. \\
& \prod_{i=1}^n \left\{ \left[(1 - \xi) \left(\prod_{k=1}^K E_k^{(1-t_{ik})} (1 - E_k)^{t_{ik}} + \sum_{k < k'}^K (-1)^{t_{ik}} (-1)^{t_{ik'}} \rho_{0kk'} \prod_{k'' \neq k, k'}^K E_{k''}^{(1-t_{ik''})} (1 - E_{k''})^{t_{ik''}} + \right. \right. \right. \\
& \left. \left. \sum_{k < k' < k''}^K (-1)^{t_{ik}} (-1)^{t_{ik'}} (-1)^{t_{ik''}} \rho_{0kk'k''} \prod_{k''' \neq k, k', k''}^K E_{k'''}^{(1-t_{ik'''})} (1 - E_{k'''})^{t_{ik'''}} \right) \right]^{(1-y_i)} \right\}, \quad (4.15)
\end{aligned}$$

em que $\boldsymbol{\theta} = (\xi, S_k, E_k, \rho_{1kk'}, \rho_{1kk'k''}, \rho_{0kk'}, \rho_{0kk'k''})$, $k, k', k'' = 1, 2, \dots, K$, são os parâmetros de interesse. Segundo Dendukuri e Joseph (2001) e Adel e Berkvens (2002), as regiões de variação das covariâncias condicionadas à presença e ausência da doença para os pares e trios de K testes sob investigação são apresentadas em (4.16) e (4.17), respectivamente.

1. Presença da Doença ($D = 1$)

$$\begin{aligned}
& \left. \left. \left. \begin{aligned} & \text{Max} \left\{ \begin{aligned} & -[P(T_k = 1, T_{k'} = 1 | D = 1)], \\ & -[P(T_k = 0, T_{k'} = 0 | D = 1)] \end{aligned} \right\} \leq \rho_{1kk'} \leq \text{Min} \left\{ \begin{aligned} & P(T_k = 1, T_{k'} = 0 | D = 1), \\ & P(T_k = 0, T_{k'} = 1 | D = 1) \end{aligned} \right\} \right. \\
& \left. \left. \left. \begin{aligned} & \text{Max} \left\{ \begin{aligned} & -[P(T_k = 1, T_{k'} = 1, T_{k''} = 1 | D = 1)], \\ & -[P(T_k = 0, T_{k'} = 0, T_{k''} = 1 | D = 1)], \\ & -[P(T_k = 0, T_{k'} = 1, T_{k''} = 0 | D = 1)], \\ & -[P(T_k = 1, T_{k'} = 0, T_{k''} = 0 | D = 1)], \end{aligned} \right\} \leq \rho_{1kk'k''} \leq \text{Min} \left\{ \begin{aligned} & P(T_k = 0, T_{k'} = 0, T_{k''} = 0 | D = 1), \\ & P(T_k = 1, T_{k'} = 1, T_{k''} = 0 | D = 1), \\ & P(T_k = 1, T_{k'} = 0, T_{k''} = 1 | D = 1), \\ & P(T_k = 0, T_{k'} = 1, T_{k''} = 1 | D = 1), \end{aligned} \right\} \right. \end{aligned} \right\} \quad (4.16)
\end{aligned}$$

2. Ausência da Doença ($D = 0$)

$$\begin{aligned}
& \left. \left. \left. \begin{aligned} & \text{Max} \left\{ \begin{aligned} & -[P(T_k = 1, T_{k'} = 1 | D = 0)], \\ & -[P(T_k = 0, T_{k'} = 0 | D = 0)] \end{aligned} \right\} \leq \rho_{0kk'} \leq \text{Min} \left\{ \begin{aligned} & P(T_k = 1, T_{k'} = 0 | D = 0), \\ & P(T_k = 0, T_{k'} = 1 | D = 0), \end{aligned} \right\} \right. \\
& \left. \left. \left. \begin{aligned} & \text{Max} \left\{ \begin{aligned} & -[P(T_k = 1, T_{k'} = 1, T_{k''} = 1 | D = 0)], \\ & -[P(T_k = 0, T_{k'} = 0, T_{k''} = 1 | D = 0)], \\ & -[P(T_k = 0, T_{k'} = 1, T_{k''} = 0 | D = 0)], \\ & -[P(T_k = 1, T_{k'} = 0, T_{k''} = 0 | D = 0)], \end{aligned} \right\} \leq \rho_{0kk'k''} \leq \text{Min} \left\{ \begin{aligned} & P(T_k = 0, T_{k'} = 0, T_{k''} = 0 | D = 0), \\ & P(T_k = 1, T_{k'} = 1, T_{k''} = 0 | D = 0), \\ & P(T_k = 1, T_{k'} = 0, T_{k''} = 1 | D = 0), \\ & P(T_k = 0, T_{k'} = 1, T_{k''} = 1 | D = 0), \end{aligned} \right\} \right. \end{aligned} \right\} \quad (4.17)
\end{aligned}$$

Assim como nos casos anteriores, a verdadeira, porém, desconhecida condição de saúde do sujeito (y_i), pode ser modelada por uma variável latente Y com distribuição Bernoulli(τ_i) com probabilidade de sucesso τ_i , dada em (4.18):

$$\tau_i = \frac{\overbrace{P(D=1)P(T_1=t_{i1}, \dots, T_K=t_{iK}|D=1)}^{\mathbb{A}}}{\mathbb{A} + P(D=0)P(T_1=t_{i1}, \dots, T_K=t_{iK}|D=0)}, \quad (4.18)$$

em que $P(D=1)P(T_1=t_{i1}, \dots, T_K=t_{iK}|D=1)$ dado em (4.12) e $P(D=0)P(T_1=t_{i1}, \dots, T_K=t_{iK}|D=0)$ em (4.13).

Para o caso da estrutura de dependência condicional entre até três ($h=3$) de K testes sob investigação, o modelo apresenta $(2K+1)$ parâmetros relacionados ao desempenho dos testes (uma prevalência, K sensibilidades e K especificidades), $2\binom{K}{2} + 2\binom{K}{3}$ parâmetros referentes as covariâncias entre dois testes ($\rho_{1kk'}, \rho_{0kk'}$) e entre três testes ($\rho_{1kk'k''}, \rho_{0kk'k''}$), condicionadas à presença e ausência da doença, respectivamente, e os mesmos $(2^K - 1)$ graus de liberdade (gl). Portanto, este modelo pode apresentar condição básica de identificabilidade ($gl \geq Qp$), a partir de sete testes diagnósticos sob investigação ($K \geq 7$). Neste caso, temos $gl = 2^K - 1 = 2^7 - 1 = 128 - 1 = 127$ e $Qp = [2K + 1] + \left[\left(2 \frac{7!}{(7-2)!2!} \right) + \left(2 \frac{7!}{(7-3)!3!} \right) \right] = [15] + [42 + 70] = 127$.

4.1.4 Dependência Condicional entre até h de K testes ($h \leq K$)

A estrutura para o caso geral de dependência condicional entre até h de K testes sob investigação considerando a formulação de efeito fixo é bastante complexa de ser desenvolvida a partir da notação de covariância condicional utilizada até o momento ($h=2, 3$). Portanto, a partir desta seção, vamos considerar a função proposta por Adel e Berkvens (2002) dada em (4.19) e (4.20):

$$p_{i_1 i_2 \dots i_h} = P(D=1) \left[\sum_{J|\#J \neq 1} \rho_{1J} \left(\prod_t \varphi_J(t) \right) \right] + P(D=0) \left[\sum_{J|\#J \neq 1} \rho_{0J} \left(\prod_t \xi_J(t) \right) \right], \quad (4.19)$$

com $\mathcal{T} = \{1, 2, \dots, h\}$; $\forall t \in \mathcal{T} (i_t \in \{0, 1\})$; $J \in \mathcal{P}(\mathcal{T})$; $\rho_{112\dots h} = cov_{S_{12\dots h}}$; $\rho_{012\dots h} = cov_{E_{12\dots h}}$; $\rho_{1\emptyset} = 1$; $\rho_{0\emptyset} = 1$ e,

$$t \mapsto \varphi_J(t) = \begin{cases} -(-1)^{i_t} & \forall t \in J \\ i_t S_t + (1 - i_t)(1 - S_t) & \forall t \notin J \end{cases} \\ t \mapsto \xi_J(t) = \begin{cases} (-1)^{i_t} & \forall t \in J \\ (1 - i_t)E_t + i_t(1 - E_t) & \forall t \notin J. \end{cases} \quad (4.20)$$

Para que $p_{i_1 i_2 \dots i_h}$, tenha o seu domínio no intervalo $[0, 1]$ é necessário que os parâmetros relacionados às covariâncias ($\rho_{112\dots h}$, $\rho_{012\dots h}$), estejam restritos a limites bem definidos, os quais dependem dos valores dos parâmetros de desempenho dos testes diagnósticos tais como as sensibilidades e especificidades e, são dados em (4.21), tanto condicionada à presença ($D = 1$) quanto à ausência da doença ($D = 0$) (ADEL; BERKVENS, 2002).

$$\begin{aligned}
& \text{Max} \left\{ \left(\sum i_t \bmod 2 \equiv 0 \right) \sum_{J=\emptyset | \#J \neq 1}^{h-1} \rho_{1J} \left[\prod \varphi_J(t) \right] \right\} \leq \rho_{112\dots h} \leq \\
& \text{Min} \left\{ \left(\sum i_t \bmod 2 > 0 \right) \sum_{J=\emptyset | \#J \neq 1}^{h-1} \rho_{1J} \left[\prod \varphi_J(t) \right] \right\} \\
& \text{Max} \left\{ \left(\sum i_t \bmod 2 \equiv 0 \right) \sum_{J=\emptyset | \#J \neq 1}^{h-1} \rho_{0J} \left[\prod \phi_J(t) \right] \right\} \leq \rho_{012\dots h} \leq \\
& \text{Min} \left\{ \left(\sum i_t \bmod 2 > 0 \right) \sum_{J=\emptyset | \#J \neq 1}^{h-1} \rho_{0J} \left[\prod \phi_J(t) \right] \right\}.
\end{aligned} \tag{4.21}$$

sendo, \mathcal{P} : partições do conjunto \mathcal{T} e #: o tamanho de J .

Um dos problemas dos limites aproximados (4.21) está associado às especificações dos valores iniciais no caso de uma análise bayesiana, uma vez que as restrições sobre os parâmetros complicam as escolhas dos valores iniciais válidos para garantir que as probabilidades iniciais $p_{i_1 i_2 \dots i_h} \in [0, 1]$.

Outro problema e, talvez, mais importante, é o fato de que as distribuições de probabilidade a priori para as covariâncias (Beta Generalizada) devem ser definidas previamente com base na opinião de especialistas. Uma alternativa sensata para obter essa informação é indagar o especialista em termos de probabilidades condicionais e transformar as estimativas obtidas em termos de covariância (ADEL; BERKVENS, 2002).

Adaptando as funções (4.19), (4.20) e (4.21) para o padrão de notação utilizado neste trabalho, podemos reescrevê-las em (4.22), (4.23) e (4.24), respectivamente:

$$\begin{aligned}
& P(T_1 = t_{i1}, T_2 = t_{i2}, \dots, T_K = t_{iK}) = \\
& = P(D = 1)P(T_1 = t_{i1}, T_2 = t_{i2}, \dots, T_K = t_{iK} | D = 1) + \\
& \quad P(D = 0)P(T_1 = t_{i1}, T_2 = t_{i2}, \dots, T_K = t_{iK} | D = 0) \\
& = \xi \sum_{J | \#J \neq 1}^h \rho_{1J} \left(\prod_{k=1}^K \varphi_J(k) \right) + \\
& \quad (1 - \xi) \sum_{J | \#J \neq 1}^h \rho_{0J} \left(\prod_{k=1}^K \phi_J(k) \right),
\end{aligned} \tag{4.22}$$

com $\mathcal{T} = \{1, 2, \dots, K\}$ (K : a quantidade de testes diagnósticos sob investigação), $\forall k \in \mathcal{T}$

$(t_k \in \{0, 1\})$ (t_k : o resultado do k -ésimo teste), $J \in \mathcal{P}(\mathcal{T})$, $\rho_{112\dots h} = \text{cov}_{12\dots h|D=1}$; $\rho_{012\dots h} = \text{cov}_{12\dots h|D=0}$; $\rho_{1\emptyset} = 1$; $\rho_{0\emptyset} = 1$, h a ordem da covariância ($h = 2, 3, \dots, K$) e,

$$\begin{aligned} k \mapsto \varphi_J(k) &= \begin{cases} -(-1)^{t_{ik}} & \forall k \in J \\ S_k^{t_{ik}}(1 - S_k)^{(1-t_{ik})} & \forall k \notin J \end{cases} \\ k \mapsto \phi_J(k) &= \begin{cases} (-1)^{t_{ik}} & \forall k \in J \\ E_k^{(1-t_{ik})}(1 - E_k)^{t_{ik}} & \forall k \notin J. \end{cases} \end{aligned} \quad (4.23)$$

As covariâncias entre os testes sob investigação, ρ_{1J} e ρ_{0J} , condicionadas à presença e ausência da doença, respectivamente, têm variação nos intervalos (4.24):

$$\begin{aligned} & \text{Max} \left\{ \left(\sum_{k=1}^K t_k \bmod 2 \equiv 0 \right) \sum_{J=\emptyset|\#J \neq 1}^{h-1} \rho_{1J} \left[\prod_{k=1}^K \varphi_J(k) \right] \right\} \leq \rho_{1J} \leq \\ & \text{Min} \left\{ \left(\sum_{k=1}^K t_k \bmod 2 > 0 \right) \sum_{J=\emptyset|\#J \neq 1}^{h-1} \rho_{1J} \left[\prod_{k=1}^K \varphi_J(k) \right] \right\} \\ & \text{Max} \left\{ \left(\sum_{k=1}^K t_k \bmod 2 \equiv 0 \right) \sum_{J=\emptyset|\#J \neq 1}^{h-1} \rho_{0J} \left[\prod_{k=1}^K \phi_J(k) \right] \right\} \leq \rho_{0J} \leq \\ & \text{Min} \left\{ \left(\sum_{k=1}^K t_k \bmod 2 > 0 \right) \sum_{J=\emptyset|\#J \neq 1}^{h-1} \rho_{0J} \left[\prod_{k=1}^K \phi_J(k) \right] \right\}. \end{aligned} \quad (4.24)$$

Dessa forma, a primeira versão para a função de verossimilhança dos dados observados, referente ao modelo com estrutura de dependência condicional entre até h de K testes sob investigação ($h = 2, 3, \dots, K$), é dada em (4.25):

$$L(\boldsymbol{\theta}) = \prod_{i=1}^n \left[\xi \sum_{J|\#J \neq 1}^h \rho_{1J} \left(\prod_{k=1}^K \varphi_J(k) \right) + (1 - \xi) \sum_{J|\#J \neq 1}^h \rho_{0J} \left(\prod_{k=1}^K \phi_J(k) \right) \right]. \quad (4.25)$$

A verdadeira, porém, desconhecida condição de saúde do i -ésimo sujeito é modelada pela variável latente Y com distribuição de Bernoulli(τ_i) e função de verossimilhança (4.26):

$$L(\boldsymbol{\tau}) = \prod_{i=1}^n \tau_i^{y_i} (1 - \tau_i)^{(1-y_i)}, \quad y_i = \{0, 1\}, \quad \tau_i \in [0, 1]. \quad (4.26)$$

A probabilidade de sucesso τ_i é

$$\tau_i = \frac{\xi \sum_{J|\#J \neq 1}^h \rho_{1J} \left(\prod_{k=1}^K \varphi_J(k) \right)}{\left[\xi \sum_{J|\#J \neq 1}^h \rho_{1J} \left(\prod_{k=1}^K \varphi_J(k) \right) + (1 - \xi) \sum_{J|\#J \neq 1}^h \rho_{0J} \left(\prod_{k=1}^K \phi_J(k) \right) \right]}. \quad (4.27)$$

Combinando a função de verossimilhança dos dados observados (4.25) com a função de verossimilhança da variável latente (4.26), após algum trabalho algébrico, temos a função de verossimilhança aumentada

$$L(\boldsymbol{\theta}) = \prod_{i=1}^n \left[\xi \left(\overbrace{\sum_{J|\#J \neq 1}^h \rho_{1J} \left(\prod_{k=1}^K \varphi_J(k) \right)}^{\mathbb{G}_i} \right) \right]^{y_i} \times \left[(1 - \xi) \left(\overbrace{\sum_{J|\#J \neq 1}^h \rho_{0J} \left(\prod_{k=1}^K \phi_J(k) \right)}^{\mathbb{H}_i} \right) \right]^{(1-y_i)}. \quad (4.28)$$

Desenvolvendo \mathbb{G}_i e \mathbb{H}_i dados na função de verossimilhança aumentada (4.28), considerando φ_J e ϕ_J dados em (4.23), temos após algum trabalho algébrico:

$$\begin{aligned} \mathbb{G}_i &= \sum_{J|\#J \neq 1}^h \rho_{1J} \left(\prod_{k=1}^K \varphi_J(k) \right) \\ &= \prod_{k=1}^K S_k^{t_{ik}} (1 - S_k)^{(1-t_{ik})} + \sum_{J|\#J \neq 1}^h \left[\prod_{k \in J} (-(-1))^{t_{ik}} \rho_{1J} \prod_{k \notin J} S_k^{t_{ik}} (1 - S_k)^{(1-t_{ik})} \right]; \quad (4.29) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \mathbb{H}_i &= \sum_{J|\#J \neq 1}^h \rho_{0J} \left(\prod_{k=1}^K \phi_J(k) \right) \\ &= \prod_{k=1}^K E_k^{(1-t_{ik})} (1 - E_k)^{t_{ik}} + \sum_{J|\#J \neq 1}^h \left[\prod_{k \in J} (-1)^{t_{ik}} \rho_{0J} \prod_{k \notin J} E_k^{(1-t_{ik})} (1 - E_k)^{t_{ik}} \right]. \quad (4.30) \end{aligned}$$

Portanto, a função de verossimilhança aumentada (4.28) pode ser reescrita em (4.31):

$$\begin{aligned}
L(\boldsymbol{\theta}) = & \prod_{i=1}^n \left[\xi \left(\prod_{k=1}^K S_k^{t_{ik}} (1 - S_k)^{(1-t_{ik})} + \right. \right. \\
& \left. \left. \sum_{J|\#J \neq 1}^h \left[\prod_{k \in J} (-(-1))^{t_{ik}} \rho_{1J} \prod_{k \notin J} S_k^{t_{ik}} (1 - S_k)^{(1-t_{ik})} \right] \right) \right]^{y_i} \\
& \left[(1 - \xi) \left(\prod_{k=1}^K E_k^{(1-t_{ik})} (1 - E_k)^{t_{ik}} + \right. \right. \\
& \left. \left. \sum_{J|\#J \neq 1}^h \left[\prod_{k \in J} (-1)^{t_{ik}} \rho_{0J} \prod_{k \notin J} E_k^{(1-t_{ik})} (1 - E_k)^{t_{ik}} \right] \right) \right]^{(1-y_i)},
\end{aligned} \tag{4.31}$$

em que $\mathcal{T} = \{1, 2, \dots, K\}$, $\forall k \in \mathcal{T}$ ($t_k \in \{0, 1\}$), $J \in \mathcal{P}(\mathcal{T})$, $\rho_{1J} = \text{cov}_{J|D=1}$, $\rho_{0J} = \text{cov}_{J|D=0}$, $\rho_{1\emptyset} = 1$, $\rho_{0\emptyset} = 1$, $y_i \sim \text{Bernoulli}(\tau_i)$ com probabilidade de sucesso τ_i dada por:

$$\tau_i = \frac{\overbrace{\xi \left\{ \prod_{k=1}^K S_k^{t_{ik}} (1 - S_k)^{(1-t_{ik})} + \sum_{J|\#J \neq 1}^h \left[\prod_{k \in J} (-(-1))^{t_{ik}} \rho_{1J} \prod_{k \notin J} S_k^{t_{ik}} (1 - S_k)^{(1-t_{ik})} \right] \right\}}^{\mathbb{A}}}{\left[\mathbb{A} + (1 - \xi) \left\{ \prod_{k=1}^K E_k^{(1-t_{ik})} (1 - E_k)^{t_{ik}} + \sum_{J|\#J \neq 1}^h \left[\prod_{k \in J} (-1)^{t_{ik}} \rho_{0J} \prod_{k \notin J} E_k^{(1-t_{ik})} (1 - E_k)^{t_{ik}} \right] \right\} \right]}. \tag{4.32}$$

As covariâncias ρ_{1J} e ρ_{0J} condicionadas tanto à presença quanto à ausência da doença, respectivamente, para a J -ésima combinação de associação entre até h de K testes sob investigação, apresentam regiões de variação (4.33):

$$\begin{aligned}
\text{Max} \left\{ \left(\sum_{k=1}^K t_k \bmod 2 \equiv 0 \right) \mathbb{G}_i \right\} & \leq \rho_{1J} \leq \text{Min} \left\{ \left(\sum_{k=1}^K t_k \bmod 2 > 0 \right) \mathbb{G}_i \right\} \\
\text{Max} \left\{ \left(\sum_{k=1}^K t_k \bmod 2 \equiv 0 \right) \mathbb{H}_i \right\} & \leq \rho_{0J} \leq \text{Min} \left\{ \left(\sum_{k=1}^K t_k \bmod 2 > 0 \right) \mathbb{H}_i \right\}
\end{aligned} \tag{4.33}$$

em que \mathbb{G}_i e \mathbb{H}_i , são dados em (4.29) e (4.30), respectivamente.

Para o caso geral de ($h = K$) temos de encontrar a região de variação para todos os parâmetros ρ_{1J} e ρ_{0J} ($J \in \mathcal{P}(\mathcal{T})$), por exemplo, $J|\#J = 2$, $J|\#J = 3$, até $J|\#J = h = K$.

No caso particular de quatro testes diagnósticos ($K = 4$) e dependência entre os pares de testes ($h = 2$), ou seja, $J|\#J = 2$, temos as seguintes covariâncias ρ_{112} , ρ_{113} , ρ_{114} , ρ_{123} , ρ_{124} e ρ_{134} condicionadas à presença da doença e ρ_{012} , ρ_{013} , ρ_{014} , ρ_{023} , ρ_{024} e ρ_{034}

condicionadas à ausência da doença.

Para esta estrutura de dependência condicional ($h \leq K$), o modelo apresenta $(2^K - 1)$ graus de liberdade (gl) e $\left((2K + 1) + 2\sum_{i=2}^h \binom{K}{i} \right)$ parâmetros a serem estimados, sendo $(2K + 1)$ parâmetros relacionados ao desempenho dos testes (uma prevalência, K sensibilidades e K especificidades) e $\left(2\sum_{i=2}^h \binom{K}{i} \right)$ covariâncias condicionadas à presença (ρ_{1J}) e à ausência da doença (ρ_{0J}) para a J -ésima combinação de associação entre até h de K testes sob investigação. Quando todas as possíveis associações entre os K testes sob investigação são de interesse ($h = K$) temos $(2^{K+1} - 1)$ parâmetros a serem estimados, neste caso, seja qual for a quantidade de testes sob investigação o modelo não apresenta condição básica de identificabilidade ($gl \geq Qp$) (ver Tabela 6, quando $M = 0, V = 1$).

Tabela 6: Quantidade de parâmetros no modelo (Qp) versus os graus de liberdade (gl), segundo a quantidade de testes diagnósticos (K), de covariáveis (M) e de estratos (V) para a estrutura de dependência condicional de efeito fixo ($h \leq K$) a partir da ligação *logito* e suposição de Hui e Walter.

		M													
		0				1				2					
		V				V				V					
K	gl	Qp	gl	Qp	gl	Qp	gl	Qp	gl	Qp	gl	Qp	gl	Qp	
1	1	3	3	5	1	6	5	14	1	9	7	27			
2	3	7	9	9	3	14	15	22	3	21	21	39			
3	7	15	21	17	7	30	35	38	7	45	49	63			
4	15	31	45	33	15	62	75	70	15	93	105	111			
5	31	63	93	65	31	126	155	134	31	189	217	207			
6	63	127	189	129	63	254	315	262	63	381	441	399			
7	127	255	381	257	127	510	635	518	127	765	889	783			
8	255	511	765	513	255	1022	1275	1030	255	1533	1785	1551			
9	511	1023	1533	1025	511	2046	2555	2054	511	3069	3577	3087			
10	1023	2047	3069	2049	1023	4094	5115	4102	1023	6141	7161	6159			
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	

		M													
		3				4				5					
		V				V				V					
K	gl	Qp	gl	Qp	gl	Qp	gl	Qp	gl	Qp	gl	Qp	gl	Qp	
1	1	12	9	44	1	15	11	65	1	18	13	90			
2	3	28	27	60	3	35	33	85	3	42	39	114			
3	7	60	63	92	7	75	77	125	7	90	91	162			
4	15	124	135	156	15	155	165	205	15	186	195	258			
5	31	252	279	284	31	315	341	365	31	378	403	450			
6	63	508	567	540	63	635	693	685	63	762	819	834			
7	127	1020	1143	1052	127	1275	1397	1325	127	1530	1651	1602			
8	255	2044	2295	2076	255	2555	2805	2605	255	3066	3315	3138			
9	511	4092	4599	4124	511	5115	5621	5165	511	6138	6643	6210			
10	1023	8188	9207	8220	1023	10235	11253	10285	1023	12282	13299	12354			
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	

$gl = (2^K V - V)$; $Qp = ([2^{K+1} + V - 2][M + 1])$; para a ligação *VEG* basta adicionar $(V + 2)$ referente aos parâmetros de forma λ .

Na prática, quanto maior a ordem da covariância (h), maior será a complexidade da estrutura do modelo a partir da formulação de efeito fixo. Portanto, é aconselhável considerar dependência condicional somente entre aqueles testes com alguma justificativa prática viável, por exemplo, entre aqueles formulados segundo a mesma base biológica. Dessa forma, o modelo pode ser consideravelmente otimizado. O modelo (4.31), proposto nesta seção, tem como casos particulares os modelos apresentados por Dendukuri e Joseph (2001) e Menten, Boelaert e Lesaffre (2008).

4.2 Presença de Estratificação da População

A técnica de estratificação da população segundo a suposição proposta por Hui e Walter (1980) também tem sido utilizada para estrutura de dependência condicional para alguns casos específicos (ENGEL et al., 2006). Na Seção 4.2.1 apresentamos, a partir desta suposição, uma estrutura geral para K testes, V estratos e dependência condicional de ordem $h \leq K$. Além disso, na Seção 4.2.2 propomos uma extensão à suposição de Hui e Walter, também considerando uma estrutura geral.

4.2.1 Suposição Original de Hui e Walter: Dependência Condicional entre até h de K testes ($h \leq K$)

A partir da suposição original de Hui e Walter, na qual a população é dividida em V estratos com diferentes taxas de prevalências, mas parâmetros de desempenho dos testes semelhantes entre os estratos, podemos estender o modelo (4.31) e escrever a função de verossimilhança aumentada (4.34) para a estrutura geral de dependência condicional entre até h de K testes sob investigação ($h \leq K$), segundo a função proposta por Adel e Berkvens (2002).

$$\begin{aligned}
 L(\boldsymbol{\theta}) = & \prod_{v=1}^V \prod_{i=1}^{n_v} \left[\xi_v \left(\prod_{k=1}^K S_k^{t_{ikv}} (1 - S_k)^{(1-t_{ikv})} + \right. \right. \\
 & \left. \left. \sum_{J|\#J \neq 1}^h \left[\prod_{k \in J} (-(-1))^{t_{ikv}} \rho_{1J} \prod_{k \notin J} S_k^{t_{ikv}} (1 - S_k)^{(1-t_{ikv})} \right] \right) \right]^{y_{iv}} \times \\
 & \left[(1 - \xi_v) \left(\prod_{k=1}^K E_k^{(1-t_{ikv})} (1 - E_k)^{t_{ikv}} + \right. \right. \\
 & \left. \left. \sum_{J|\#J \neq 1}^h \left[\prod_{k \in J} (-1)^{t_{ikv}} \rho_{0J} \prod_{k \notin J} E_k^{(1-t_{ikv})} (1 - E_k)^{t_{ikv}} \right] \right) \right]^{(1-y_{iv})}, \quad (4.34)
 \end{aligned}$$

com $\mathcal{T} = \{1, 2, \dots, K\}$, $\forall k \in \mathcal{T}$ ($t_{ikv} \in \{0, 1\}$), $J \in \mathcal{P}(\mathcal{T})$, $\rho_{1J} = cov_{J|D=1}$, $\rho_{0J} = cov_{J|D=0}$, $\rho_{1\emptyset} = 1$, $\rho_{0\emptyset} = 1$, a região de variação para os parâmetros de covariância ρ_{1J} e ρ_{0J} , são as mesmas dadas em (4.33), $Y_v \sim \text{Bernoulli}(\tau_v)$ com probabilidade de sucesso τ_v dada em (4.35),

$$\tau_{iv} = \frac{\overbrace{\xi_v \left\{ \prod_{k=1}^K S_k^{t_{ik}} (1 - S_k)^{(1-t_{ik})} + \sum_{J|\#J \neq 1}^h \left[\prod_{k \in J} (-(-1))^{t_{ik}} \rho_{1J} \prod_{k \notin J} S_k^{t_{ik}} (1 - S_k)^{(1-t_{ik})} \right] \right\}}^{\mathbb{A}}}{\left[\mathbb{A} + (1 - \xi_v) \left\{ \prod_{k=1}^K E_k^{(1-t_{ik})} (1 - E_k)^{t_{ik}} + \sum_{J|\#J \neq 1}^h \left[\prod_{k \in J} (-1)^{t_{ik}} \rho_{0J} \prod_{k \notin J} E_k^{(1-t_{ik})} (1 - E_k)^{t_{ik}} \right] \right\} \right]}. \quad (4.35)$$

Temos, para esta estrutura particular, um modelo com $(2^K V - V)$ graus de

liberdade (gl) e $\left([2K + V] + \left[2\sum_{i=2}^h \binom{K}{i}\right]\right)$ parâmetros a serem estimados (Qp), sendo $(2K + V)$ parâmetros referentes a V taxas de prevalências da doença, K sensibilidades e K especificidades dos testes sob investigação, além dos $\left(2\sum_{i=2}^h \binom{K}{i}\right)$ parâmetros referentes às covariâncias para a J -ésima combinação de associação entre até h de K testes sob investigação condicionada à presença (ρ_{1J}) e ausência da doença (ρ_{0J}). Para o caso onde todas as possíveis associações entre os K testes são de interesse ($h = K$), este modelo apresenta $(2^{K+1} + V - 2)$ parâmetros (Qp). Dessa forma, pode apresentar condição básica de identificabilidade ($gl \geq Qp$), a partir da estratificação da população em pelo menos três estratos ($V \geq 3$) e dois testes diagnósticos sob investigação ($K \geq 2$), neste caso, $Qp = 9$ e $gl = 9$ (ver Tabela 6, quando $M = 0$ e $V = 3$).

4.2.2 Extensão à Suposição Original de Hui e Walter: Dependência Condicional entre até h de K testes ($h \leq K$)

Supondo as taxas de prevalências, sensibilidades e especificidades dos testes sob investigação diferentes entre os V estratos, podemos estender o modelo (4.34) apresentado na Seção 4.2.1 para a função de verossimilhança aumentada (4.36) com estrutura geral de dependência condicional entre até h de K testes sob investigação, utilizando a função proposta por Adel e Berkvens (2002):

$$L(\boldsymbol{\theta}) = \prod_{v=1}^V \prod_{i=1}^{n_v} \left\{ \left[\xi_v \left(\sum_{J|\#J \neq 1}^h \overbrace{\rho_{1vJ}}^{\mathbb{R}_{iv}} \left(\prod_{k=1}^K \phi_{vJ}(k) \right) \right) \right]^{y_{iv}} \times \left[(1 - \xi_v) \left(\sum_{J|\#J \neq 1}^h \overbrace{\rho_{0vJ}}^{\mathbb{S}_{iv}} \left(\prod_{k=1}^K \phi_{vJ}(k) \right) \right) \right]^{(1-y_{iv})} \right\}, \quad (4.36)$$

em que $\mathcal{T}_v = \{1, 2, \dots, K\}$, $\forall k \in \mathcal{T}_v$ ($t_{kv} \in \{0, 1\}$), $J \in \mathcal{P}(\mathcal{T}_v)$, ($v = 1, 2, \dots, V$), $\rho_{1vJ} = cov_{vJ|D_v=1}$, $\rho_{0vJ} = cov_{vJ|D_v=0}$, $\rho_{1v\emptyset} = 1$, $\rho_{0v\emptyset} = 1$, φ_J e ϕ_J dados em (4.37), h é a ordem da covariância ($h \leq K$) e,

$$k_v \mapsto \varphi_{vJ}(k) = \begin{cases} -(-1)^{t_{kv}} & \forall k \in J \\ S_{kv}^{t_{kv}} (1 - S_{kv})^{(1-t_{kv})} & \forall k \notin J \end{cases} \\ k_v \mapsto \phi_{vJ}(k) = \begin{cases} (-1)^{t_{kv}} & \forall k \in J \\ E_{kv}^{(1-t_{kv})} (1 - E_{kv})^{t_{kv}} & \forall k \notin J. \end{cases} \quad (4.37)$$

Desenvolvendo \mathbb{R}_{iv} e \mathbb{S}_{iv} , dados na função de verossimilhança aumentada (4.36), considerando φ_J e ϕ_J dados em (4.37), temos, após algum trabalho algébrico:

$$\begin{aligned}
\mathbb{R}_{iv} &= \sum_{J|\#J \neq 1}^h \rho_{1vJ} \left(\prod_{k=1}^K \varphi_{vJ}(k) \right) \\
&= \prod_{k=1}^K S_{kv}^{t_{ikv}} (1 - S_{kv})^{(1-t_{ikv})} + \sum_{J|\#J \neq 1}^h \left[\prod_{k \in J} (-(-1))^{t_{ikv}} \rho_{1vJ} \prod_{k \notin J} S_{kv}^{t_{ikv}} (1 - S_{kv})^{(1-t_{ikv})} \right];
\end{aligned} \tag{4.38}$$

$$\begin{aligned}
\mathbb{S}_{iv} &= \sum_{J|\#J \neq 1}^h \rho_{0vJ} \left(\prod_{k=1}^K \phi_{vJ}(k) \right) \\
&= \prod_{k=1}^K E_{kv}^{(1-t_{ikv})} (1 - E_{kv})^{t_{ikv}} + \sum_{J|\#J \neq 1}^h \left[\prod_{k \in J} (-1)^{t_{ikv}} \rho_{0vJ} \prod_{k \notin J} E_{kv}^{(1-t_{ikv})} (1 - E_{kv})^{t_{ikv}} \right].
\end{aligned} \tag{4.39}$$

Portanto, a função de verossimilhança aumentada (4.36), pode ser reescrita por:

$$\begin{aligned}
L(\boldsymbol{\theta}) &= \prod_{v=1}^V \prod_{i=1}^{n_v} \left[\xi_v \left(\prod_{k=1}^K S_{kv}^{t_{ikv}} (1 - S_{kv})^{(1-t_{ikv})} + \right. \right. \\
&\quad \left. \left. \sum_{J|\#J \neq 1}^h \left[\prod_{k \in J} (-(-1))^{t_{ikv}} \rho_{1vJ} \prod_{k \notin J} S_{kv}^{t_{ikv}} (1 - S_{kv})^{(1-t_{ikv})} \right] \right) \right]^{y_{iv}} \times \\
&\quad \left[(1 - \xi_v) \left(\prod_{k=1}^K E_{kv}^{(1-t_{ikv})} (1 - E_{kv})^{t_{ikv}} + \right. \right. \\
&\quad \left. \left. \sum_{J|\#J \neq 1}^h \left[\prod_{k \in J} (-1)^{t_{ikv}} \rho_{0vJ} \prod_{k \notin J} E_{kv}^{(1-t_{ikv})} (1 - E_{kv})^{t_{ikv}} \right] \right) \right]^{(1-y_{iv})}.
\end{aligned} \tag{4.40}$$

A verdadeira, porém, desconhecida condição de saúde do i -ésimo sujeito no v -ésimo estrato (y_{iv}) é modelada a partir da distribuição Bernoulli(τ_{iv}), com probabilidade de sucesso τ_{iv} dada em (4.41):

$$\tau_{iv} = \frac{\overbrace{\xi_v \left\{ \prod_{k=1}^K S_{kv}^{t_{ikv}} (1 - S_{kv})^{(1-t_{ikv})} + \sum_{J|\#J \neq 1}^h \left[\prod_{k \in J} (-(-1))^{t_{ikv}} \rho_{1vJ} \prod_{k \notin J} S_{kv}^{t_{ikv}} (1 - S_{kv})^{(1-t_{ikv})} \right] \right\}}^{\mathbb{A}}}{\left[\mathbb{A} + (1 - \xi_v) \left\{ \prod_{k=1}^K E_{kv}^{(1-t_{ikv})} (1 - E_{kv})^{t_{ikv}} + \sum_{J|\#J \neq 1}^h \left[\prod_{k \in J} (-1)^{t_{ikv}} \rho_{0vJ} \prod_{k \notin J} E_{kv}^{(1-t_{ikv})} (1 - E_{kv})^{t_{ikv}} \right] \right\} \right]}. \tag{4.41}$$

Para que as probabilidades envolvidas tenham domínio no intervalo $[0, 1]$, é necessário que os parâmetros relacionados às covariâncias ρ_{1vJ} e ρ_{0vJ} ($J \in \mathcal{P}(\mathcal{T}_v)$) estejam restritos aos limites dados em (4.42):

$$\begin{aligned} \left. \begin{aligned} \text{Max} \left\{ \left(\sum_{k=1}^K t_{kv} \bmod 2 \equiv 0 \right) \mathbb{R}_{iv} \right\} &\leq \rho_{1vJ} \leq \text{Min} \left\{ \left(\sum_{k=1}^K t_{kv} \bmod 2 > 0 \right) \mathbb{R}_{iv} \right\} \\ \text{Max} \left\{ \left(\sum_{k=1}^K t_{kv} \bmod 2 \equiv 0 \right) \mathbb{S}_{iv} \right\} &\leq \rho_{0vJ} \leq \text{Min} \left\{ \left(\sum_{k=1}^K t_{kv} \bmod 2 > 0 \right) \mathbb{S}_{iv} \right\} \end{aligned} \right\}, \end{aligned} \quad (4.42)$$

com \mathbb{R}_{iv} e \mathbb{S}_{iv} dados em (4.38) e (4.39), respectivamente.

Temos para essa estrutura de dependência condicional, um modelo com os mesmos $(2^{KV} - V)$ graus de liberdade (gl) da estrutura anterior, mas com $\left([2KV + V] + V \left[2 \sum_{i=2}^h \binom{K}{i} \right] \right)$ parâmetros a serem estimados (Qp), sendo $2KV$ parâmetros de desempenho dos testes (K sensibilidades e K especificidades em cada estrato) e V parâmetros referentes às taxas de prevalências da doença em cada um dos estratos, além de $\left(V \left[2 \sum_{i=2}^h \binom{K}{i} \right] \right)$ parâmetros referentes às covariâncias condicionadas à presença (ρ_{1vJ}) e ausência da doença (ρ_{0vJ}) para a J -ésima combinação de associação entre até h de K testes sob investigação para o v -ésimo estrato. Quando todas as possíveis associações entre os K testes são de interesse ($h = K$), o modelo apresenta $[(2KV + V)] + V [2^{K+1} - 2K - 2]$ parâmetros a serem estimados (Qp). Diferente do que ocorre a partir da suposição original de Hui e Walter, independente da quantidade de testes sob investigação (K) e da quantidade de estratos (V), este modelo não apresenta condição básica de identificabilidade ($gl \geq Qp$) (ver Tabela 7, quando $M = 0$ e $V \geq 2$).

4.3 Análise Bayesiana III

Para os modelos apresentados neste Capítulo, temos que o modelo (4.31) com estrutura de dependência condicional entre até h de K testes sob investigação para o caso não estratificado com vetor de parâmetros $\boldsymbol{\theta} = (\xi, S_k, E_k, \rho_{1J}, \rho_{0J})$, $k = 1, 2, \dots, K$, $\mathcal{T} = \{1, 2, \dots, K\}$, $\forall k \in \mathcal{T}$ ($t_{kv} \in \{0, 1\}$), $J \in \mathcal{P}(\mathcal{T})$, e o modelo (4.34) para o caso da população dividida em V estratos a partir da suposição original de Hui e Walter (1980) com $\boldsymbol{\theta} = (\xi_v, S_k, E_k, \rho_{1J}, \rho_{0J})$, $v = 1, 2, \dots, V$, são casos particulares do modelo (4.40) com estrutura de estratificação da população em V estratos a partir da extensão à suposição original de Hui e Walter (1980), considerando tanto as taxas de prevalências da doença quanto as taxas de sensibilidades e especificidades dos testes sob investigação diferentes entre os estratos, com vetor de parâmetros $\boldsymbol{\theta} = (\xi_v, S_{kv}, E_{kv}, \rho_{1vJ}, \rho_{0vJ})$, $\mathcal{T}_v = \{1, 2, \dots, K\}$, $\forall k \in \mathcal{T}_v$ ($t_{kv} \in \{0, 1\}$), $J \in \mathcal{P}(\mathcal{T}_v)$, $\rho_{1vJ} = \text{cov}_{vJ|D_v=1}$, $\rho_{0vJ} = \text{cov}_{vJ|D_v=0}$, $\rho_{1v\emptyset} = 1$, $\rho_{0v\emptyset} = 1$, $v = 1, 2, \dots, V$ e $h \leq K$.

Tabela 7: Quantidade de parâmetros no modelo (Qp) versus os graus de liberdade (gl), segundo a quantidade de testes diagnósticos (K), de covariáveis (M) e de estratos (V) para a estrutura de dependência condicional de efeito fixo ($h \leq K$) a partir da ligação *logito* e extensão à suposição de Hui e Walter.

		M											
		0				1				2			
		V				V				V			
K	gl	Qp	gl	Qp	gl	Qp	gl	Qp	gl	Qp	gl	Qp	
1	1	3	3	9	1	6	5	30	1	9	7	63	
2	3	7	9	21	3	14	15	70	3	21	21	147	
3	7	15	21	45	7	30	35	150	7	45	49	315	
4	15	31	45	93	15	62	75	310	15	93	105	651	
5	31	63	93	189	31	126	155	630	31	189	217	1323	
6	63	127	189	381	63	254	315	1270	63	381	441	2667	
7	127	255	381	765	127	510	635	2550	127	765	889	5355	
8	255	511	765	1533	255	1022	1275	5110	255	1533	1785	10731	
9	511	1023	1533	3069	511	2046	2555	10230	511	3069	3577	21483	
10	1023	2047	3069	6141	1023	4094	5115	20470	1023	6141	7161	42987	
...	
...	

		M											
		3				4				5			
		V				V				V			
K	gl	Qp	gl	Qp	gl	Qp	gl	Qp	gl	Qp	gl	Qp	
1	1	12	9	108	1	15	11	165	1	18	13	234	
2	3	28	27	252	3	35	33	385	3	42	39	546	
3	7	60	63	540	7	75	77	825	7	90	91	1170	
4	15	124	135	1116	15	155	165	1705	15	186	195	2418	
5	31	252	279	2268	31	315	341	3465	31	378	403	4914	
6	63	508	567	4572	63	635	693	6985	63	762	819	9906	
7	127	1020	1143	9180	127	1275	1397	14025	127	1530	1651	19890	
8	255	2044	2295	18396	255	2555	2805	28105	255	3066	3315	39858	
9	511	4092	4599	36828	511	5115	5621	56265	511	6138	6643	79794	
10	1023	8188	9207	73692	1023	10235	11253	1E+05	1023	12282	13299	2E+05	
...	
...	

$gl = (2^K V - V)$; $Qp = ([2^{K+1} V - V][M + 1])$; para a ligação *VEG* basta adicionar $(V + 2V)$ referente aos parâmetros de forma λ .

Portanto, apresentamos nesta seção as distribuições a priori conjunta e condicionais a posteriori, referentes ao modelo mais geral (4.40), sendo os demais casos particulares.

4.3.1 Priori

Supondo independência entre os parâmetros do vetor θ e, seguindo a proposta de Dendukuri e Joseph (2001), consideramos a distribuição de probabilidade $Beta(a, b)$, para modelar o conhecimento a priori sobre a prevalência da doença no v -ésimo estrato (ξ_v), a sensibilidade (S_{kv}) e a especificidade (E_{kv}) do k -ésimo teste sob investigação no v -ésimo estrato e, a distribuição de probabilidade $Beta$ Generalizada(a, b), para modelar o conhecimento a priori sobre os parâmetros relacionados às covariâncias condicionadas à presença da doença (ρ_{1vJ}) e ausência da doença (ρ_{0vJ}) para a J -ésima combinação de associação entre até h de K testes sob investigação.

De acordo com Johnson e Kotz (1970), a família de distribuições $Beta$ é composta por todas as distribuições com função densidade de probabilidade na forma (4.43):

$$f(\theta) = \frac{1}{B(p, q)} \frac{(\theta - Li)^{p-1} (Ls - \theta)^{q-1}}{(Li - Ls)^{p+q-1}}; Li \leq \theta \leq Ls, p > 0, q > 0. \tag{4.43}$$

Se considerarmos a transformação (4.44):

$$\theta^* = (\theta - Li)/(Ls - Li), \quad (4.44)$$

temos que a função densidade de probabilidade de θ^* , tem densidade Beta(a, b) padrão (4.45):

$$f(\theta^*) = \frac{\Gamma(a+b)}{\Gamma(a)\Gamma(b)} \theta^{*a-1} (1-\theta^*)^{b-1}; \theta^* \in [0, 1], a > 0, b > 0. \quad (4.45)$$

Dessa forma, a partir da transformação (4.44), temos que ρ_{1vJ}^* e ρ_{0vJ}^* , são dados por (4.46), com distribuição de probabilidade Beta padrão (4.45):

$$\begin{aligned} \rho_{1vJ}^* &= \frac{(\rho_{1vJ} - L_I \rho_{1vJ})}{(L_S \rho_{1vJ} - L_I \rho_{1vJ})} \\ \rho_{0vJ}^* &= \frac{(\rho_{0vJ} - L_I \rho_{0vJ})}{(L_S \rho_{0vJ} - L_I \rho_{0vJ})}. \end{aligned} \quad (4.46)$$

Desenvolvendo (4.46) temos que os parâmetros originais referentes às covariâncias condicionadas à presença da doença (ρ_{1vJ}) e ausência da doença (ρ_{0vJ}) para a J -ésima combinação de associação entre até h de K testes sob investigação, são dados por (4.47), respectivamente,

$$\begin{aligned} \rho_{1vJ} &= (L_S \rho_{1vJ} - L_I \rho_{1vJ}) \rho_{1vJ}^* + L_I \rho_{1vJ}, \\ \rho_{0vJ} &= (L_S \rho_{0vJ} - L_I \rho_{0vJ}) \rho_{0vJ}^* + L_I \rho_{0vJ}, \end{aligned} \quad (4.47)$$

sendo $(L_I \rho_{1vJ}; L_S \rho_{1vJ})$ e $(L_I \rho_{0vJ}; L_S \rho_{0vJ})$, os limites inferiores e superiores conhecidos relacionados aos intervalos de variação dos parâmetros ρ_{1vJ} e ρ_{0vJ} , respectivamente, e podem ser determinados a priori por (4.42).

Portanto, para a estrutura geral (4.40), temos que a distribuição a priori conjunta de $\theta = (\xi_v, S_{kv}, E_{kv}, \rho_{1vJ}^*, \rho_{0vJ}^*)$, é dada em (4.48):

$$\begin{aligned} \pi(\theta) &\propto \prod_{v=1}^V \xi_v^{a_{\xi_v}-1} (1-\xi_v)^{b_{\xi_v}-1} \prod_{k=1}^K S_{kv}^{a_{S_{kv}}-1} (1-S_{kv})^{b_{S_{kv}}-1} \times E_{kv}^{a_{E_{kv}}-1} (1-E_{kv})^{b_{E_{kv}}-1} \\ &\quad \prod_{J \# J \neq 1}^h \rho_{1vJ}^{*a_{\rho_{1vJ}^*}-1} (1-\rho_{1vJ}^*)^{b_{\rho_{1vJ}^*}-1} \times \rho_{0vJ}^{*a_{\rho_{0vJ}^*}-1} (1-\rho_{0vJ}^*)^{b_{\rho_{0vJ}^*}-1}, \end{aligned} \quad (4.48)$$

em que $\mathcal{T}_v = \{1, 2, \dots, K\}$, $\forall k \in \mathcal{T}_v$ ($t_{kv} \in \{0, 1\}$), $J \in \mathcal{P}(\mathcal{T}_v)$, ρ_{1vJ}^* e ρ_{0vJ}^* são dados em (4.46) e $\rho_{1vJ} = cov_{vJ|D_v=1}$ e $\rho_{0vJ} = cov_{vJ|D_v=0}$ são obtidos a partir de (4.47), $\rho_{1v\emptyset} = 1$, $\rho_{0v\emptyset} = 1$, $v = 1, 2, \dots, V$, a e b são os hiperparâmetros conhecidos da distribuição Beta.

4.3.2 Condicionais a Posteriori

Combinando a distribuição a priori conjunta (4.48), com a função de verossimilhança aumentada (4.40), após algum trabalho algébrico, temos as condicionais a posteriori $\boldsymbol{\theta}|\mathfrak{D}, \mathbf{y}, \boldsymbol{\theta}_{(\theta^*)}$ dadas em (4.49). Sendo $\boldsymbol{\theta}_{(\theta^*)}$ parte do vetor $\boldsymbol{\theta}$ com o parâmetro θ^* conhecido, $\mathbf{y} = (y_{i1}, y_{i2}, \dots, y_{iV})$ a verdadeira, porém desconhecida condição de saúde do sujeito e $\mathfrak{D} = (\mathbf{t}_{ik1}, \mathbf{t}_{ik2}, \dots, \mathbf{t}_{ikV})$ os dados observados, com $k = 1, 2, \dots, K$.

$$\begin{aligned}
\xi_v | n_v, y_{iv}, a_{\xi_v}, b_{\xi_v} &\sim \text{Beta} \left(\sum_{i=1}^{n_v} y_{iv} + a_{\xi_v}, \left(n_v - \sum_{i=1}^{n_v} y_{iv} \right) + b_{\xi_v} \right) \\
S_{kv} | \mathfrak{D}, y_{iv}, \boldsymbol{\theta}_{(S_{kv})}, a_{\theta S_{kv}}, b_{\theta S_{kv}} &\propto S_{kv}^{a_{S_{kv}}-1} (1 - S_{kv})^{b_{S_{kv}}-1} \times \Psi(S_{kv}) \\
E_{kv} | \mathfrak{D}, y_{iv}, \boldsymbol{\theta}_{(E_{kv})}, a_{\theta E_{kv}}, b_{\theta E_{kv}} &\propto E_{kv}^{a_{E_{kv}}-1} (1 - E_{kv})^{b_{E_{kv}}-1} \times \Psi(E_{kv}) \\
\rho_{1vJ^*} | \mathfrak{D}, y_{iv}, \boldsymbol{\theta}_{(\rho_{1vJ^*})}, a_{\theta \rho_{1vJ^*}}, b_{\theta (\rho_{1vJ^*})} &\propto \rho_{1vJ^*}^{a_{\rho_{1vJ^*}}-1} (1 - \rho_{1vJ^*})^{b_{\rho_{1vJ^*}}-1} \times \Psi(\rho_{1vJ^*}) \\
\rho_{0vJ^*} | \mathfrak{D}, y_{iv}, \boldsymbol{\theta}_{(\rho_{0vJ^*})}, a_{\theta \rho_{0vJ^*}}, b_{\theta \rho_{0vJ^*}} &\propto \rho_{0vJ^*}^{a_{\rho_{0vJ^*}}-1} (1 - \rho_{0vJ^*})^{b_{\rho_{0vJ^*}}-1} \times \Psi(\rho_{0vJ^*}).
\end{aligned} \tag{4.49}$$

A condicional a posteriori referente ao parâmetro ξ_v , apresenta a forma padrão conhecida da distribuição Beta. No entanto, para os demais parâmetros as condicionais a posteriori exibem uma parte com forma padrão desconhecida de probabilidade denominada por $\Psi(\theta)$, e são dadas em (4.50), para os parâmetros S_{kv} , E_{kv} , ρ_{1vJ^*} e ρ_{0vJ^*} , respectivamente,

$$\begin{aligned}
\Psi(S_{kv}) = \Psi(\rho_{1vJ^*}) &= \prod_{i=1}^{n_v} \left[\left(\prod_{k=1}^K S_{kv}^{t_{ikv}} (1 - S_{kv})^{(1-t_{ikv})} + \right. \right. \\
&\quad \left. \left. \sum_{J \# J \neq 1}^h \left[\prod_{k \in J} (-1)^{t_{ikv}} \rho_{1vJ^*} \prod_{k \notin J} S_k^{t_{ikv}} (1 - S_k)^{(1-t_{ikv})} \right] \right) \right]^{y_{iv}}, \\
\Psi(E_{kv}) = \Psi(\rho_{0vJ^*}) &= \prod_{i=1}^{n_v} \left[\left(\prod_{k=1}^K E_{kv}^{(1-t_{ikv})} (1 - E_{kv})^{t_{ikv}} + \right. \right. \\
&\quad \left. \left. \sum_{J \# J \neq 1}^h \left[\prod_{k \in J} (-1)^{t_{ikv}} \rho_{0vJ^*} \prod_{k \notin J} E_{kv}^{(1-t_{ikv})} (1 - E_{kv})^{t_{ikv}} \right] \right) \right]^{(1-y_{iv})} \tag{4.50}
\end{aligned}$$

É importante ressaltar que os parâmetros referentes às covariâncias geradas ρ_{1vJ^*} e ρ_{0vJ^*} devem ser transformados a partir da relação (4.47).

Para todas as expressões envolvidas nas distribuições a priori conjunta (4.48), condicionais a posteriori (4.49) e suas respectivas partes com forma padrão desconhecida de probabilidade $\Psi(\theta)$ (4.50) e (4.50), temos que, $\mathcal{T}_v = \{1, 2, \dots, K\}$; $\forall k \in \mathcal{T}_v$ ($t_{kv} \in \{0, 1\}$); $J \in \mathcal{P}(\mathcal{T}_v)$; $\rho_{1vJ} = \text{cov}_{vJ|D_v=1}$ e $\rho_{0vJ} = \text{cov}_{vJ|D_v=0}$ são dados em (4.47); $\rho_{1v\emptyset} = 1$ e $\rho_{0v\emptyset} = 1$;

($v = 1, 2, \dots, V$); a e b os hiperparâmetros conhecidos da distribuição Beta; $(L_I\rho_{1vJ}; L_S\rho_{1vJ})$ e $(L_I\rho_{0vJ}; L_S\rho_{0vJ})$ os limites inferiores e superiores conhecidos relacionados aos intervalos de variação dos parâmetros ρ_{1vJ} e ρ_{0vJ} , respectivamente, os quais podem ser determinados a priori a partir da relação (4.42); n_v o número de sujeitos no v -ésimo estrato; t_{ikv} o resultado do k -ésimo teste para o i -ésimo sujeito dentro do v -ésimo estrato; y_{iv} a verdadeira, porém, desconhecida condição de saúde do i -ésimo sujeito dentro do v -ésimo estrato determinada pela distribuição de Bernoulli(τ_{iv}), com probabilidade de sucesso τ_{iv} dada em (4.41).

Quando $V = 1$, temos que a priori conjunta (4.48), as condicionais a posteriori (4.49) e suas respectivas partes com forma padrão desconhecida de probabilidade $\Psi(\theta)$ apresentadas em (4.50) e (4.50), referem-se ao modelo particular (4.31), com estrutura de dependência condicional entre até h de K testes sob investigação, para o caso não estratificado e vetor de parâmetros $\theta = (\xi, S_k, E_k, \rho_{1J}, \rho_{0J})$. Quando $V > 1$, temos que a priori conjunta (4.48), as condicionais a posteriori (4.49) e suas respectivas partes com forma padrão desconhecida de probabilidade $\Psi(\theta)$ apresentadas em (4.50) e (4.50), referem-se ao modelo particular (4.34), a partir da suposição original de Hui e Walter (1980) e vetor de parâmetros $\theta = (\xi_v, S_k, E_k, \rho_{1J}, \rho_{0J})$. Para o caso estratificado ($V > 1$), em que tanto as taxas de prevalências da doença quanto as sensibilidades e especificidades dos testes são diferentes entre os estratos (extensão proposta), temos que a priori conjunta (4.48), as condicionais a posteriori (4.49) e suas respectivas partes com forma padrão desconhecida de probabilidade $\Psi(\theta)$ apresentadas em (4.50) e (4.50), referem-se ao modelo geral (4.40) com vetor de parâmetros $\theta = (\xi_v, S_{kv}, E_{kv}, \rho_{1vJ}, \rho_{0vJ})$, $k = 1, 2, \dots, K$, $v = 1, 2, \dots, V$, $J \in \mathcal{P}(\mathcal{I}_v)$.

As marginais a posteriori para cada parâmetro do vetor θ podem ser obtidas a partir da simulação das respectivas condicionais a posteriori via aplicação dos algoritmos MCMC *Gibbs-Sampling* (ver no Apêndice A, a Seção A.1.1) e/ou *Metropolis-Hastings* (ver no Apêndice A, a Seção A.1.2).

5 SUPOSIÇÃO DE DEPENDÊNCIA CONDICIONAL DE EFEITO FIXO E PRESENÇA DE COVARIÁVEIS

Assim como apresentamos no Capítulo 3, a matriz de covariáveis $\mathbf{W}_v = (\mathbf{W}_{iv1}, \mathbf{W}_{iv2}, \dots, \mathbf{W}_{ivM})$, referente ao v -ésimo estrato, é ligada ao vetor de parâmetros originais $\boldsymbol{\theta}$, a partir da relação $\boldsymbol{\theta} = g^{-1}(\boldsymbol{\Upsilon}_v)$, $\boldsymbol{\Upsilon}_v$ é o preditor linear do tipo $\boldsymbol{\Upsilon}_v = \mathbf{W}_v' \boldsymbol{\eta}_v$, g é uma função monótona e diferenciável, g^{-1} é a função de ligação e $\boldsymbol{\eta}_v$ é o novo vetor de parâmetros de dimensão p .

Na Seção 5.1 propomos uma estrutura geral considerando tanto as taxas de prevalências quanto os parâmetros de desempenho dos testes diferentes entre os estratos, a partir dos modelos *logito* e *VEG* como candidatos à função de ligação g^{-1} .

Os modelos sem estratificação apresentados por Dendukuri e Joseph (2001) e Menten, Boelaert e Lesaffre (2008) ou o modelo com estrutura de estratificação segundo a suposição original de Hui e Walter (1980) apresentado por Engel et al. (2006) (considerando a distribuição multinomial), são casos particulares desta estrutura geral proposta.

5.1 Extensão à Suposição Original de Hui e Walter: Dependência Condicional entre até h de K testes

Considere as ligações *logito* (5.1) e *VEG* (5.2),

1. Ligação *Logito*

$$\xi_v = g^{-1}(\Upsilon_{vc}) = \frac{\exp \left\{ \alpha_v + \sum_{c=1}^M \gamma_{vc} W_{ivc} \right\}}{\left(1 + \exp \left\{ \alpha_v + \sum_{c=1}^M \gamma_{vc} W_{ivc} \right\} \right)};$$

$$S_{kv} = g^{-1}(\Upsilon_{1kvc}) = \frac{\exp \left\{ \alpha_{1kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1kvc} W_{ivc} \right\}}{\left(1 + \exp \left\{ \alpha_{1kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1kvc} W_{ivc} \right\} \right)};$$

$$E_{kv} = g^{-1}(\Upsilon_{0kvc}) = \frac{\exp \left\{ \alpha_{0kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0kvc} W_{ivc} \right\}}{\left(1 + \exp \left\{ \alpha_{0kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0kvc} W_{ivc} \right\} \right)};$$

$$\rho_{1vJ} = g^{-1}(\Upsilon_{1vJc}) = \frac{\exp \left\{ \beta_{1vJ} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1vJc} W_{ivc} \right\}}{\left(1 + \exp \left\{ \beta_{1vJ} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1vJc} W_{ivc} \right\} \right)};$$

$$\rho_{0vJ} = g^{-1}(\Upsilon_{0vJc}) = \frac{\exp \left\{ \beta_{0vJ} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0vJc} W_{ivc} \right\}}{\left(1 + \exp \left\{ \beta_{0vJ} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0vJc} W_{ivc} \right\} \right)}, \quad (5.1)$$

2. Ligação *VEG*

$$\xi_v = g^{-1}(\Upsilon_{vc}) = 1 - \exp \left\{ - \left(1 + \lambda_v \left(\alpha_v + \sum_{c=1}^M \gamma_{vc} W_{ivc} \right) \right)^{\frac{1}{\lambda_v}} \right\};$$

$$S_{kv} = g^{-1}(\Upsilon_{1kvc}) = 1 - \exp \left\{ - \left(1 + \lambda_{1v} \left(\alpha_{1kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1vkc} W_{ivc} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_{1v}}} \right\};$$

$$E_{kv} = g^{-1}(\Upsilon_{0kvc}) = 1 - \exp \left\{ - \left(1 + \lambda_{0v} \left(\alpha_{0kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1vkc} W_{ivc} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_{0v}}} \right\};$$

$$\rho_{1vJ} = g^{-1}(\Upsilon_{1vJc}) = 1 - \exp \left\{ - \left(1 + \lambda_{\beta_{1v}} \left(\beta_{1vJ} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1vJc} W_{ivc} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_{\beta_{1v}}}} \right\};$$

$$\rho_{0vJ} = g^{-1}(\Upsilon_{0vJc}) = 1 - \exp \left\{ - \left(1 + \lambda_{\beta_{0v}} \left(\beta_{0vJ} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0vJc} W_{ivc} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_{\beta_{0v}}}} \right\}, \quad (5.2)$$

em que $\mathcal{T}_v = \{1, 2, \dots, K\}$; $\forall k \in \mathcal{T}_v$ ($t_{kv} \in \{0, 1\}$); $J \in \mathcal{P}(\mathcal{T}_v)$; $\rho_{1vJ} = cov_{vJ|D=1}$; $\rho_{0vJ} = cov_{vJ|D=0}$; $\rho_{1v\emptyset} = 1$; $\rho_{0v\emptyset} = 1$; $v = 1, 2, \dots, V$; $k = 1, 2, \dots, K$; $i = 1, 2, \dots, n$ e h a ordem da covariância ($h \leq K$).

Substituindo os parâmetros originais $\theta = (\xi_v, S_{kv}, E_{kv}, \rho_{1vJ}, \rho_{0vJ})$ presentes na função de verossimilhança aumentada (4.40), pelas respectivas funções de ligação $g^{-1}(\Upsilon_v)$, apresentadas em (5.1) e (5.2), temos, após algum trabalho algébrico, as funções de verossimilhança aumentadas (5.3) e (5.4), respectivamente.

1. Função de Verossimilhança Aumentada - Modelo *Logito*

$$\begin{aligned}
 L(\boldsymbol{\eta}) = & \prod_{v=1}^V \prod_{i=1}^{n_v} \left\{ \frac{\exp \left\{ \alpha_v + \sum_{c=1}^M \gamma_{vc} W_{ivc} \right\}}{\left(1 + \exp \left\{ \alpha_v + \sum_{c=1}^M \gamma_{vc} W_{ivc} \right\} \right)} \right\}^{y_{iv}} \left\{ 1 - \frac{\exp \left\{ \alpha_v + \sum_{c=1}^M \gamma_{vc} W_{ivc} \right\}}{\left(1 + \exp \left\{ \alpha_v + \sum_{c=1}^M \gamma_{vc} W_{ivc} \right\} \right)} \right\}^{(1-y_{iv})} \\
 & \prod_{k=1}^K \left\{ \left[\frac{\exp \left\{ \alpha_{1kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1kvc} W_{ivc} \right\}}{\left(1 + \exp \left\{ \alpha_{1kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1kvc} W_{ivc} \right\} \right)} \right]^{t_{ikv}} \left[1 - \frac{\exp \left\{ \alpha_{1kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1kvc} W_{ivc} \right\}}{\left(1 + \exp \left\{ \alpha_{1kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1kvc} W_{ivc} \right\} \right)} \right]^{(1-t_{ikv})} \right\} + \\
 & \sum_{J|\#J \neq 1}^h \left(\prod_{k \in J} (-1)^{t_{ikv}} \left[\frac{\exp \left\{ \beta_{1vJ} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1vJc} W_{ivc} \right\}}{\left(1 + \exp \left\{ \beta_{1vJ} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1vJc} W_{ivc} \right\} \right)} \right] \right. \\
 & \left. \prod_{k \notin J} \left[\frac{\exp \left\{ \alpha_{1kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1kvc} W_{ivc} \right\}}{\left(1 + \exp \left\{ \alpha_{1kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1kvc} W_{ivc} \right\} \right)} \right]^{t_{ikv}} \left[1 - \frac{\exp \left\{ \alpha_{1kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1kvc} W_{ivc} \right\}}{\left(1 + \exp \left\{ \alpha_{1kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1kvc} W_{ivc} \right\} \right)} \right]^{(1-t_{ikv})} \right]^{y_{iv}} \\
 & \prod_{k=1}^K \left\{ \left[\frac{\exp \left\{ \alpha_{0kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0kvc} W_{ivc} \right\}}{\left(1 + \exp \left\{ \alpha_{0kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0kvc} W_{ivc} \right\} \right)} \right]^{(1-t_{ikv})} \left[1 - \frac{\exp \left\{ \alpha_{0kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0kvc} W_{ivc} \right\}}{\left(1 + \exp \left\{ \alpha_{0kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0kvc} W_{ivc} \right\} \right)} \right]^{t_{ikv}} \right\} + \\
 & \sum_{J|\#J \neq 1}^h \left(\prod_{k \in J} (-1)^{t_{ikv}} \left[\frac{\exp \left\{ \beta_{0vJ} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0vJc} W_{ivc} \right\}}{\left(1 + \exp \left\{ \beta_{0vJ} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0vJc} W_{ivc} \right\} \right)} \right] \right. \\
 & \left. \prod_{k \notin J} \left[\frac{\exp \left\{ \alpha_{0kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0kvc} W_{ivc} \right\}}{\left(1 + \exp \left\{ \alpha_{0kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0kvc} W_{ivc} \right\} \right)} \right]^{(1-t_{ikv})} \left[1 - \frac{\exp \left\{ \alpha_{0kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0kvc} W_{ivc} \right\}}{\left(1 + \exp \left\{ \alpha_{0kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0kvc} W_{ivc} \right\} \right)} \right]^{t_{ikv}} \right]^{(1-y_{iv})}
 \end{aligned} \tag{5.3}$$

2. Função de Verossimilhança Aumentada - Modelo *VEG*

$$\begin{aligned}
 L(\boldsymbol{\eta}) = & \prod_{v=1}^V \prod_{i=1}^{n_v} \left\{ 1 - \exp \left\{ - \left(1 + \lambda_v \left(\alpha_v + \sum_{c=1}^M \gamma_{vc} W_{ivc} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_v}} \right\} \right\}^{y_{iv}} \\
 & \left\{ \exp \left\{ - \left(1 + \lambda_v \left(\alpha_v + \sum_{c=1}^M \gamma_{vc} W_{ivc} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_v}} \right\} \right\}^{(1-y_{iv})} \\
 & \prod_{k=1}^K \left\{ \left[1 - \exp \left\{ - \left(1 + \lambda_{1v} \left(\alpha_{1kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1vkc} W_{ivc} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_{1v}}} \right\} \right]^{t_{ikv}} \right. \\
 & \left. \left[\exp \left\{ - \left(1 + \lambda_{1v} \left(\alpha_{1kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1vkc} W_{ivc} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_{1v}}} \right\} \right]^{(1-t_{ikv})} + \right. \\
 & \left. \sum_{J|\#J \neq 1}^h \left(\prod_{k \in J} (-1)^{t_{ikv}} \left[1 - \exp \left\{ - \left(1 + \lambda_{\beta_{1v}} \left(\beta_{1vJ} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1vJc} W_{ivc} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_{\beta_{1v}}}} \right\} \right] \right) \right. \\
 & \left. \prod_{k \notin J} \left[1 - \exp \left\{ - \left(1 + \lambda_{1v} \left(\alpha_{1kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1vkc} W_{ivc} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_{1v}}} \right\} \right]^{t_{ikv}} \right. \\
 & \left. \left[\exp \left\{ - \left(1 + \lambda_{1v} \left(\alpha_{1kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1vkc} W_{ivc} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_{1v}}} \right\} \right]^{(1-t_{ikv})} \right\}^{y_{iv}} \\
 & \prod_{k=1}^K \left\{ \left[1 - \exp \left\{ - \left(1 + \lambda_{0v} \left(\alpha_{0kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0vkc} W_{ivc} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_{0v}}} \right\} \right]^{(1-t_{ikv})} \right. \\
 & \left. \left[\exp \left\{ - \left(1 + \lambda_{0v} \left(\alpha_{0kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0vkc} W_{ivc} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_{0v}}} \right\} \right]^{t_{ikv}} + \right. \\
 & \left. \sum_{J|\#J \neq 1}^h \left(\prod_{k \in J} (-1)^{t_{ikv}} \left[1 - \exp \left\{ - \left(1 + \lambda_{\beta_{0v}} \left(\beta_{0vJ} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0vJc} W_{ivc} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_{\beta_{0v}}}} \right\} \right] \right) \right. \\
 & \left. \prod_{k \notin J} \left[1 - \exp \left\{ - \left(1 + \lambda_{0v} \left(\alpha_{0kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0vkc} W_{ivc} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_{0v}}} \right\} \right]^{(1-t_{ikv})} \right. \\
 & \left. \left[\exp \left\{ - \left(1 + \lambda_{0v} \left(\alpha_{0kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0vkc} W_{ivc} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_{0v}}} \right\} \right]^{t_{ikv}} \right\}^{(1-y_{iv})}
 \end{aligned} \tag{5.4}$$

O vetor de parâmetros originais $\boldsymbol{\theta} = (\xi_v, S_{kv}, E_{kv}, \rho_{1vJ}, \rho_{0vJ})$, com $k = 1, 2, \dots, K$, $v = 1, 2, \dots, V$, $J \in \mathcal{P}(\mathcal{T})$, a partir da ligação *logito*, passa a ser função do vetor de novos parâmetros $\boldsymbol{\eta} = (\alpha_v, \gamma_{vc}, \alpha_{1kv}, \gamma_{1vkc}, \beta_{1vJ}, \gamma_{1vJc}, \alpha_{0kv}, \gamma_{0vkc}, \beta_{0vJ}, \gamma_{0vJc})$ com dimensão $\left([2KV + V] + V \left[2 \sum_{i=2}^h \binom{K}{i} \right] (M + 1) \right)$ e $(2KV - V)$ graus de liberdade (*gl*). A partir da ligação *VEG* temos mais $(5V)$ parâmetros de forma $(\lambda_v, \lambda_{1v}, \lambda_{0v}, \lambda_{\beta_{1v}}, \lambda_{\beta_{0v}})$ que representam a forma padrão de probabilidade que a distribuição de Valor Extremo Generalizada assume para a taxa de prevalência da doença, sensibilidade, especificidade, covariância condicionada à presença e ausência da doença no v -ésimo, respectivamente. Temos $\left([2KV + V] + V \left[2 \sum_{i=2}^h \binom{K}{i} \right] \right)$ parâmetros relacionados aos interceptos $\alpha_v, \alpha_{1kv}, \alpha_{0kv}, \beta_{1vJ}$ e β_{0vJ} , que representam, quando aplicados na respectiva função de ligação g^{-1} , a taxa de prevalência da doença no v -ésimo

estrato, a sensibilidade e a especificidade do k -ésimo teste para o v -ésimo estrato, a covariância para a J -ésima combinação de associação entre até h de K testes no v -ésimo estrato condicionada tanto à presença quanto à ausência da doença, respectivamente, no caso de todas as covariáveis nulas. Os demais $\left(M[2KV + V] + M \left[V \left(2 \sum_{i=2}^h \binom{K}{i} \right) \right] \right)$ parâmetros são relacionados à inclinação do preditor linear $\mathbf{Y}_v = \mathbf{W}'_v \boldsymbol{\eta}_v$, são eles, γ_{cv} , γ_{1kv} , γ_{0kv} , γ_{1vJc} e γ_{0vJc} ($c = 1, 2, \dots, M$), que representam o efeito da c -ésima covariável sobre a taxa de prevalência da doença no v -ésimo estrato, a sensibilidade e a especificidade do k -ésimo teste para o v -ésimo estrato, a covariância para a J -ésima combinação de associação entre até h de K testes no v -ésimo estrato condicionada à presença e ausência da doença, respectivamente.

Para qualquer uma das três estruturas que os modelos propostos (5.3) e (5.4) comportam, ou seja, ausência de estratificação da população ($V = 1$), população estratificada segundo a suposição original de Hui e Walter (1980) ($V > 1$) e estratificada segundo extensão à suposição de Hui e Walter (extensão proposta), temos independente da quantidade de testes diagnósticos sob investigação (K), de estratos (V) e de covariáveis (M) ausência de condição básica para identificabilidade ($gl \geq Qp$) (ver Tabela 7).

Dessa forma, tanto do ponto de vista frequentista quanto bayesiano, é necessário impor algumas restrições a estes modelos para que os parâmetros possam ser estimados. Por exemplo, considerar dependência condicional somente entre testes diagnósticos a partir de uma justificativa prática para isso; impor restrições para os parâmetros segundo a abordagem frequentista; ou, então, usar prioris informativas com a aproximação bayesiana para pelo menos $(Qp - gl)$ parâmetros (DENDUKURI; JOSEPH, 2001).

Os modelos com estrutura de independência condicional (3.9, 3.10) e (3.11, 3.12) são casos particulares dos modelos com estrutura de dependência condicional de efeito fixo (5.3, 5.4), respectivamente, quando os parâmetros relacionados às covariâncias condicionais são nulos ($\beta_{dvJ} = \gamma_{dvJ} = 0$, $d = \{0, 1\}$).

5.2 Análise Bayesiana IV

Apresentamos, nesta seção, a priori conjunta $\pi(\boldsymbol{\eta})$ e as condicionais a posteriori $\eta^* | \mathcal{D}, \mathbf{y}, \boldsymbol{\eta}_{(\eta^*)}$ para o modelo com estrutura de dependência condicional entre até h de K testes ($h \leq K$) a partir da formulação de efeito fixo, considerando o caso geral de M covariáveis e população estratificada em V estratos segundo a extensão à suposição de Hui e Walter (1980) com vetor de parâmetros $\boldsymbol{\eta} = (\alpha_v, \gamma_{cv}, \alpha_{1kv}, \gamma_{1kv}, \beta_{1vJ}, \gamma_{1vJc}, \alpha_{0kv}, \gamma_{0kv}, \beta_{0vJ}, \gamma_{0vJc})$ para o modelo de ligação *logito* e vetor $\boldsymbol{\eta} = (\alpha_v, \gamma_{cv}, \lambda_v, \alpha_{1kv}, \gamma_{1kv}, \lambda_{1v}, \beta_{1vJ}, \gamma_{1vJc}, \lambda_{\beta_{1v}}, \alpha_{0kv}, \gamma_{0kv}, \lambda_{0v}, \beta_{0vJ}, \gamma_{0vJc}, \lambda_{\beta_{0v}})$ para o modelo de ligação *VEG*, com $k = 1, 2, \dots, K$, $v = 1, 2, \dots, V$, $c = 1, 2, \dots, M$, $\mathcal{T}_v = \{1, 2, \dots, K\}$ e $J \in \mathcal{P}(\mathcal{T}_v)$. As estruturas sem estratificação ou estratificado segundo a suposição de Hui e Walter (1980) são casos particulares.

Considere para todas as expressões apresentadas nesta seção, $\boldsymbol{\eta}_{(\eta^*)}$ parte do vetor $\boldsymbol{\eta}$ dado o parâmetro η^* conhecido; $\mathcal{D} = (t_{ikv}, W_{icv})$ os dados observados; n_v é a quantidade de

sujeitos dentro do v -ésimo estrato ($n = n_1 + n_2 + \dots + n_V$); $t_{ikv} \in \{0, 1\}$ o resultado do k -ésimo teste sob investigação para o i -ésimo sujeito no v -ésimo estrato W_{ivc} o valor observado da c -ésima covariável para i -ésimo sujeito no v -ésimo estrato $\mathcal{T}_v = \{1, 2, \dots, K\}$; $\forall k \in \mathcal{T}_v$ ($t_{kiv} \in \{0, 1\}$); $J \in P(\mathcal{T}_v, h$ é a ordem da covariância ($h \leq K$); ρ_{1vJ} e ρ_{0vJ} são as covariâncias no v -ésimo estrato para a J -ésima combinação de associação entre até h de K testes sob investigação condicionada à presença e ausência da doença, respectivamente, ($\rho_{1v\emptyset} = \rho_{0v\emptyset} = 1$); y_{iv} é a verdadeira, porém, desconhecida condição de saúde do i -ésimo sujeito no v -ésimo estrato que deve ser estimada a partir da distribuição Bernoulli(τ_{iv}) com probabilidade de sucesso τ_{iv} dada em (4.41), desde que sejam substituídos os parâmetros originais θ pela função de ligação (5.1) referente ao modelo *logito* e (5.2) referente à ligação *VEG*, respectivamente, μ e σ^2 são os hiperparâmetros de localização e escala conhecidos da distribuição de probabilidade $N(\mu, \sigma^2)$, respectivamente, que representam o conhecimento a priori sobre cada um dos parâmetros de interesse do vetor η .

5.2.1 Priori

Análogo à análise bayesiana apresentada na Seção 3.3, consideramos independência a priori entre os parâmetros do vetor η e a distribuição $N(\mu, \sigma^2)$ para modelar o conhecimento a priori sobre cada um dos parâmetros deste vetor.

Dessa forma, a distribuição a priori conjunta para η , pode ser escrita em (5.5) e (5.6) para os modelos a partir da ligação *logito* e *VEG*, respectivamente.

1. Ligação *Logito*

$$\begin{aligned} \pi(\eta) = & \prod_{v=1}^V N(\mu_{\alpha_v}, \sigma^2_{\alpha_v}) \prod_{d=0}^1 \prod_{k=1}^K N(\mu_{\alpha_{dkv}}, \sigma^2_{\alpha_{dkv}}) \\ & \prod_{c=1}^M N(\mu_{\gamma_{vc}}, \sigma^2_{\gamma_{vc}}) N(\mu_{\gamma_{dkvc}}, \sigma^2_{\gamma_{dkvc}}) \\ & \prod_{J|\#J \neq 1} N(\mu_{\beta_{dvJ}}, \sigma^2_{\beta_{dvJ}}) N(\mu_{\gamma_{dvJc}}, \sigma^2_{\gamma_{dvJc}}), \end{aligned} \quad (5.5)$$

2. Ligação *VEG*

$$\begin{aligned} \pi(\eta) = & \prod_{v=1}^V N(\mu_{\alpha_v}, \sigma^2_{\alpha_v}) N(\mu_{\lambda_v}, \sigma^2_{\lambda_v}) \prod_{d=0}^1 N(\mu_{\lambda_{dv}}, \sigma^2_{\lambda_{dv}}) N(\mu_{\lambda_{\beta_{dv}}}, \sigma^2_{\lambda_{\beta_{dv}}}) \\ & \prod_{k=1}^K N(\mu_{\alpha_{dkv}}, \sigma^2_{\alpha_{dkv}}) \prod_{c=1}^M N(\mu_{\gamma_{vc}}, \sigma^2_{\gamma_{vc}}) N(\mu_{\gamma_{dkvc}}, \sigma^2_{\gamma_{dkvc}}) \\ & \prod_{J|\#J \neq 1} N(\mu_{\beta_{dvJ}}, \sigma^2_{\beta_{dvJ}}) N(\mu_{\gamma_{dvJc}}, \sigma^2_{\gamma_{dvJc}}). \end{aligned} \quad (5.6)$$

5.2.2 Condicionais a Posteriori

Combinando as distribuições a priori conjunta (5.5) e (5.6) com as funções de verossimilhança aumentadas a partir da ligação *logito* (5.3) e *VEG* (5.4), respectivamente, após algum trabalho algébrico temos as condicionais a posteriori (5.7) e (5.8):

1. Ligação *Logito*

$$\begin{aligned}
\alpha_v | n_v, y_{iv}, \boldsymbol{\eta}(\alpha_v), \boldsymbol{\mu}_{\alpha_v}, \boldsymbol{\sigma}^2_{\alpha_{cv}} &\sim N(\boldsymbol{\mu}_{\alpha_v}, \boldsymbol{\sigma}^2_{\alpha_{cv}}) \times \Psi(\alpha_v) \\
\gamma_{vc} | n_v, y_{iv}, \boldsymbol{\eta}(\gamma_{vc}), \boldsymbol{\mu}_{\gamma_{vc}}, \boldsymbol{\sigma}^2_{\gamma_{vc}} &\sim N(\boldsymbol{\mu}_{\gamma_{vc}}, \boldsymbol{\sigma}^2_{\gamma_{vc}}) \times \Psi(\gamma_{vc}) \\
\alpha_{dkv} | \mathfrak{D}, y_{iv}, \boldsymbol{\eta}(\alpha_{dkv}), \boldsymbol{\mu}_{\alpha_{dkv}}, \boldsymbol{\sigma}^2_{\alpha_{dkv}} &\sim N(\boldsymbol{\mu}_{\alpha_{dkv}}, \boldsymbol{\sigma}^2_{\alpha_{dkv}}) \times \Psi(\alpha_{dkv}) \\
\gamma_{dkvc} | \mathfrak{D}, y_{iv}, \boldsymbol{\eta}(\gamma_{dkvc}), \boldsymbol{\mu}_{\gamma_{dkvc}}, \boldsymbol{\sigma}^2_{\gamma_{dkvc}} &\sim N(\boldsymbol{\mu}_{\gamma_{dkvc}}, \boldsymbol{\sigma}^2_{\gamma_{dkvc}}) \times \Psi(\gamma_{dkvc}) \\
\beta_{dvJ} | \mathfrak{D}, y_{iv}, \boldsymbol{\eta}(\beta_{dvJ}), \boldsymbol{\mu}_{\beta_{dvJ}}, \boldsymbol{\sigma}^2_{\beta_{dvJ}} &\sim N(\boldsymbol{\mu}_{\beta_{dvJ}}, \boldsymbol{\sigma}^2_{\beta_{dvJ}}) \times \Psi(\beta_{dvJ}) \\
\gamma_{dvJc} | \mathfrak{D}, y_{iv}, \boldsymbol{\eta}(\gamma_{dvJc}), \boldsymbol{\mu}_{\gamma_{dvJc}}, \boldsymbol{\sigma}^2_{\gamma_{dvJc}} &\sim N(\boldsymbol{\mu}_{\gamma_{dvJc}}, \boldsymbol{\sigma}^2_{\gamma_{dvJc}}) \times \Psi(\gamma_{dvJc}),
\end{aligned} \tag{5.7}$$

2. Ligação *VEG*

$$\begin{aligned}
\alpha_v | n_v, y_{iv}, \boldsymbol{\eta}(\alpha_v), \boldsymbol{\mu}_{\alpha_v}, \boldsymbol{\sigma}^2_{\alpha_{cv}} &\sim N(\boldsymbol{\mu}_{\alpha_v}, \boldsymbol{\sigma}^2_{\alpha_{cv}}) \times \Psi(\alpha_v) \\
\gamma_{vc} | n_v, y_{iv}, \boldsymbol{\eta}(\gamma_{vc}), \boldsymbol{\mu}_{\gamma_{vc}}, \boldsymbol{\sigma}^2_{\gamma_{vc}} &\sim N(\boldsymbol{\mu}_{\gamma_{vc}}, \boldsymbol{\sigma}^2_{\gamma_{vc}}) \times \Psi(\gamma_{vc}) \\
\lambda_v | n_v, y_{iv}, \boldsymbol{\eta}(\lambda_v), \boldsymbol{\mu}_{\lambda_v}, \boldsymbol{\sigma}^2_{\lambda_v} &\sim N(\boldsymbol{\mu}_{\lambda_v}, \boldsymbol{\sigma}^2_{\lambda_v}) \times \Psi(\lambda_v) \\
\alpha_{dkv} | \mathfrak{D}, y_{iv}, \boldsymbol{\eta}(\alpha_{dkv}), \boldsymbol{\mu}_{\alpha_{dkv}}, \boldsymbol{\sigma}^2_{\alpha_{dkv}} &\sim N(\boldsymbol{\mu}_{\alpha_{dkv}}, \boldsymbol{\sigma}^2_{\alpha_{dkv}}) \times \Psi(\alpha_{dkv}) \\
\gamma_{dkvc} | \mathfrak{D}, y_{iv}, \boldsymbol{\eta}(\gamma_{dkvc}), \boldsymbol{\mu}_{\gamma_{dkvc}}, \boldsymbol{\sigma}^2_{\gamma_{dkvc}} &\sim N(\boldsymbol{\mu}_{\gamma_{dkvc}}, \boldsymbol{\sigma}^2_{\gamma_{dkvc}}) \times \Psi(\gamma_{dkvc}) \\
\lambda_{dv} | \mathfrak{D}, y_{iv}, \boldsymbol{\eta}(\lambda_{dv}), \boldsymbol{\mu}_{\lambda_{dv}}, \boldsymbol{\sigma}^2_{\lambda_{dv}} &\sim N(\boldsymbol{\mu}_{\lambda_{dv}}, \boldsymbol{\sigma}^2_{\lambda_{dv}}) \times \Psi(\lambda_{dv}) \\
\beta_{dvJ} | \mathfrak{D}, y_{iv}, \boldsymbol{\eta}(\beta_{dvJ}), \boldsymbol{\mu}_{\beta_{dvJ}}, \boldsymbol{\sigma}^2_{\beta_{dvJ}} &\sim N(\boldsymbol{\mu}_{\beta_{dvJ}}, \boldsymbol{\sigma}^2_{\beta_{dvJ}}) \times \Psi(\beta_{dvJ}) \\
\gamma_{dvJc} | \mathfrak{D}, y_{iv}, \boldsymbol{\eta}(\gamma_{dvJc}), \boldsymbol{\mu}_{\gamma_{dvJc}}, \boldsymbol{\sigma}^2_{\gamma_{dvJc}} &\sim N(\boldsymbol{\mu}_{\gamma_{dvJc}}, \boldsymbol{\sigma}^2_{\gamma_{dvJc}}) \times \Psi(\gamma_{dvJc}) \\
\lambda_{\beta_{dv}} | \mathfrak{D}, y_{iv}, \boldsymbol{\eta}(\lambda_{\beta_{dv}}), \boldsymbol{\mu}_{\lambda_{\beta_{dv}}}, \boldsymbol{\sigma}^2_{\lambda_{\beta_{dv}}} &\sim N(\boldsymbol{\mu}_{\lambda_{\beta_{dv}}}, \boldsymbol{\sigma}^2_{\lambda_{\beta_{dv}}}) \times \Psi(\lambda_{\beta_{dv}}).
\end{aligned} \tag{5.8}$$

As condicionais a posteriori (5.7) e (5.8), para cada um dos parâmetros do vetor $\boldsymbol{\eta}$, apresentam uma parte com forma padrão conhecida de distribuição de probabilidade e outra parte com forma padrão desconhecida denominada por $\Psi(\boldsymbol{\eta})$, as quais são apresentadas em (5.9) e (5.10), respectivamente.

1. $\Psi(\eta)$ - Ligação *Logito*

$$\Psi(\alpha_v) = \Psi(\gamma_{vc}) = \prod_{v=1}^V \prod_{i=1}^{n_v} \left\{ \frac{\exp \left\{ \alpha_v + \sum_{c=1}^M \gamma_{vc} W_{ivc} \right\}}{\left(1 + \exp \left\{ \alpha_v + \sum_{c=1}^M \gamma_{vc} W_{ivc} \right\} \right)} \right\}^{y_{iv}} \left\{ 1 - \frac{\exp \left\{ \alpha_v + \sum_{c=1}^M \gamma_{vc} W_{ivc} \right\}}{\left(1 + \exp \left\{ \alpha_v + \sum_{c=1}^M \gamma_{vc} W_{ivc} \right\} \right)} \right\}^{(1-y_{iv})}$$

$$\begin{aligned} \Psi(\alpha_{1kv}) &= \Psi(\gamma_{1kvc}) = \Psi(\beta_{1vJ}) = \Psi(\gamma_{1vJc}) = \\ & \prod_{k=1}^K \left\{ \left[\frac{\exp \left\{ \alpha_{1kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1kvc} W_{ivc} \right\}}{\left(1 + \exp \left\{ \alpha_{1kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1kvc} W_{ivc} \right\} \right)} \right]^{t_{ikv}} \left[1 - \frac{\exp \left\{ \alpha_{1kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1kvc} W_{ivc} \right\}}{\left(1 + \exp \left\{ \alpha_{1kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1kvc} W_{ivc} \right\} \right)} \right]^{(1-t_{ikv})} \right\} + \\ & \sum_{J|\#J \neq 1}^h \left(\prod_{k \in J} (-1)^{t_{ikv}} \left[\frac{\exp \left\{ \beta_{1vJ} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1vJc} W_{ivc} \right\}}{\left(1 + \exp \left\{ \beta_{1vJ} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1vJc} W_{ivc} \right\} \right)} \right] \right) \\ & \prod_{k \notin J} \left\{ \left[\frac{\exp \left\{ \alpha_{1kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1kvc} W_{ivc} \right\}}{\left(1 + \exp \left\{ \alpha_{1kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1kvc} W_{ivc} \right\} \right)} \right]^{t_{ikv}} \left[1 - \frac{\exp \left\{ \alpha_{1kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1kvc} W_{ivc} \right\}}{\left(1 + \exp \left\{ \alpha_{1kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1kvc} W_{ivc} \right\} \right)} \right]^{(1-t_{ikv})} \right\}^{y_{iv}} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \Psi(\alpha_{1kv}) &= \Psi(\gamma_{1kvc}) = \Psi(\beta_{1vJ}) = \Psi(\gamma_{1vJc}) = \\ & \prod_{k=1}^K \left\{ \left[\frac{\exp \left\{ \alpha_{0kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0kvc} W_{ivc} \right\}}{\left(1 + \exp \left\{ \alpha_{0kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0kvc} W_{ivc} \right\} \right)} \right]^{(1-t_{ikv})} \left[1 - \frac{\exp \left\{ \alpha_{0kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0kvc} W_{ivc} \right\}}{\left(1 + \exp \left\{ \alpha_{0kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0kvc} W_{ivc} \right\} \right)} \right]^{t_{ikv}} \right\} + \\ & \sum_{J|\#J \neq 1}^h \left(\prod_{k \in J} (-1)^{t_{ikv}} \left[\frac{\exp \left\{ \beta_{0vJ} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0vJc} W_{ivc} \right\}}{\left(1 + \exp \left\{ \beta_{0vJ} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0vJc} W_{ivc} \right\} \right)} \right] \right) \\ & \prod_{k \notin J} \left\{ \left[\frac{\exp \left\{ \alpha_{0kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0kvc} W_{ivc} \right\}}{\left(1 + \exp \left\{ \alpha_{0kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0kvc} W_{ivc} \right\} \right)} \right]^{(1-t_{ikv})} \left[1 - \frac{\exp \left\{ \alpha_{0kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0kvc} W_{ivc} \right\}}{\left(1 + \exp \left\{ \alpha_{0kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0kvc} W_{ivc} \right\} \right)} \right]^{t_{ikv}} \right\}^{(1-y_{iv})} \end{aligned}$$

(5.9)

2. $\Psi(\eta)$ - Ligação VEG

$$\begin{aligned}
\Psi(\alpha_v) &= \Psi(\gamma_{vc}) = \Psi(\lambda_v) = \prod_{v=1}^Y \prod_{i=1}^{n_v} \left\{ 1 - \exp \left\{ - \left(1 + \lambda_v \left(\alpha_v + \sum_{c=1}^M \gamma_{vc} W_{ivc} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_v}} \right\} \right\}^{y_{iv}} \\
&\quad \left\{ \exp \left\{ - \left(1 + \lambda_v \left(\alpha_v + \sum_{c=1}^M \gamma_{vc} W_{ivc} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_v}} \right\} \right\}^{(1-y_{iv})} \\
\Psi(\alpha_{1kv}) &= \Psi(\gamma_{kvc}) = \Psi(\lambda_{1v}) = \Psi(\beta_{1vJ}) = \Psi(\gamma_{1vJc}) = \Psi(\lambda_{\beta_{1v}}) = \\
&\quad \prod_{k=1}^K \left\{ \left[1 - \exp \left\{ - \left(1 + \lambda_{1v} \left(\alpha_{1kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1vkc} W_{ivc} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_{1v}}} \right\} \right]^{t_{ikv}} \right. \\
&\quad \left. \left[\exp \left\{ - \left(1 + \lambda_{1v} \left(\alpha_{1kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1vkc} W_{ivc} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_{1v}}} \right\} \right]^{(1-t_{ikv})} \right. \\
&\quad \left. \sum_{J \# J \neq 1}^h \left(\prod_{k \in J} (-1)^{t_{ikv}} \left[1 - \exp \left\{ - \left(1 + \lambda_{\beta_{1v}} \left(\beta_{1vJ} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1vJc} W_{ivc} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_{\beta_{1v}}}} \right\} \right] \right) \right. \\
&\quad \left. \prod_{k \notin J} \left[1 - \exp \left\{ - \left(1 + \lambda_{1v} \left(\alpha_{1kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1vkc} W_{ivc} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_{1v}}} \right\} \right]^{t_{ikv}} \right. \\
&\quad \left. \left[\exp \left\{ - \left(1 + \lambda_{1v} \left(\alpha_{1kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1vkc} W_{ivc} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_{1v}}} \right\} \right]^{(1-t_{ikv})} \right\}^{y_{iv}} \\
\Psi(\alpha_{0kv}) &= \Psi(\gamma_{kvc}) = \Psi(\lambda_{0v}) = \Psi(\beta_{0vJ}) = \Psi(\gamma_{0vJc}) = \Psi(\lambda_{\beta_{0v}}) = \\
&\quad \prod_{k=1}^K \left\{ \left[1 - \exp \left\{ - \left(1 + \lambda_{0v} \left(\alpha_{0kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0vkc} W_{ivc} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_{0v}}} \right\} \right]^{(1-t_{ikv})} \right. \\
&\quad \left[\exp \left\{ - \left(1 + \lambda_{0v} \left(\alpha_{0kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0vkc} W_{ivc} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_{0v}}} \right\} \right]^{t_{ikv}} \right. \\
&\quad \left. \sum_{J \# J \neq 1}^h \left(\prod_{k \in J} (-1)^{t_{ikv}} \left[1 - \exp \left\{ - \left(1 + \lambda_{\beta_{0v}} \left(\beta_{0vJ} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0vJc} W_{ivc} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_{\beta_{0v}}}} \right\} \right] \right) \right. \\
&\quad \left. \prod_{k \notin J} \left[1 - \exp \left\{ - \left(1 + \lambda_{0v} \left(\alpha_{0kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0vkc} W_{ivc} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_{0v}}} \right\} \right]^{(1-t_{ikv})} \right. \\
&\quad \left. \left[\exp \left\{ - \left(1 + \lambda_{0v} \left(\alpha_{0kv} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0vkc} W_{ivc} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_{0v}}} \right\} \right]^{t_{ikv}} \right\}^{(1-y_{iv})}.
\end{aligned}$$

(5.10)

As marginais a posteriori para cada parâmetro do vetor η podem ser obtidas a partir da simulação das respectivas condicionais a posteriori via aplicação do algoritmo MCMC-*Metropolis-Hastings* (ver no Apêndice A, a Seção A.1.2).

6 SUPOSIÇÃO DE DEPENDÊNCIA CONDICIONAL DE EFEITO ALEATÓRIO E AUSÊNCIA DE COVARIÁVEIS

Segundo Hadgu e Qu (1998), Dendukuri e Joseph (2001) e Menten, Boelaert e Lesaffre (2008), a estrutura de dependência condicional a partir da formulação de efeito aleatório para os modelos de classe latente pode ser construída considerando não somente a variável latente $Y \sim \text{Bernoulli}(\tau)$ representando a verdadeira, porém, desconhecida situação de saúde do sujeito, mas também a partir da inclusão de outra variável latente do tipo contínua $Z_i \sim N(0, 1)$.

Quando aplicado este mesmo efeito aleatório latente Z_i em cada sujeito para todos os prováveis testes correlacionados, se produz uma estrutura de dependência entre eles condicionada à situação de saúde do sujeito sem a referência explícita de um parâmetro de covariância condicional, como no modelo a partir da formulação de efeito fixo. Portanto, a partir da formulação de efeito aleatório, podemos assumir independência entre os resultados dos K testes diagnósticos sob investigação, condicionado à condição de saúde do sujeito $D = (0, 1)$ e ao efeito aleatório latente Z_i .

A probabilidade do k -ésimo teste apresentar resultado positivo ou negativo, condicionado à condição de saúde do sujeito (D_i) e do efeito aleatório (Z_i), pode ser escrita por:

$$\begin{aligned} P(T_k = t_{ik} | D_i = 1, Z_{i1J} = z_{i1J}) &= \left(g^{-1}(\boldsymbol{\alpha}_{1k} + \boldsymbol{\beta}'_{1J} \mathbf{Z}_{1J}) \right)^{t_{ik}} \left(1 - g^{-1}(\boldsymbol{\alpha}_{1k} + \boldsymbol{\beta}'_{1J} \mathbf{Z}_{1J}) \right)^{(1-t_{ik})} \\ P(T_k = t_{ik} | D_i = 0, Z_{i0J} = z_{i0J}) &= \left(g^{-1}(\boldsymbol{\alpha}_{0k} + \boldsymbol{\beta}'_{0J} \mathbf{Z}_{0J}) \right)^{(1-t_{ik})} \left(1 - g^{-1}(\boldsymbol{\alpha}_{0k} + \boldsymbol{\beta}'_{0J} \mathbf{Z}_{0J}) \right)^{t_{ik}}. \end{aligned} \quad (6.1)$$

em que $\mathcal{T} = \{1, 2, \dots, K\}$; $\forall k \in \mathcal{T}$ ($t_k \in \{0, 1\}$); $J \in \mathcal{P}(\mathcal{T})$; $J \subset k$; t_{ik} é o resultado do k -ésimo teste para o i -ésimo sujeito (0: negativo, 1: positivo); $D_i \in \{0, 1\}$ é a verdadeira, porém, desconhecida condição de saúde do i -ésimo sujeito (0: saudável, 1: doente) que deve ser determinada a partir da variável latente $Y \sim \text{Bernoulli}(\tau)$; $Z_{iJ} \sim N(0, 1)$ é o J -ésimo efeito

aleatório (termo de intensidade latente) para o i -ésimo sujeito na presença ($d = 1$) ou ausência da doença ($d = 0$), com $\mathbf{Z} = (\mathbf{Z}_{0J}, \mathbf{Z}_{1J})$; α_{dk} são os interceptos referentes ao preditor linear Υ para o k -ésimo teste na ausência ($d = 0$) ou presença da doença ($d = 1$), os quais representam, a partir das funções de ligação g^{-1} , a especificidade e a sensibilidade do k -ésimo teste, respectivamente, quando todos os testes sob investigação são condicionalmente independentes; β_{dJ} são os coeficientes de inclinação referente ao preditor linear Υ , os quais representam o grau de dependência para a J -ésima combinação de teste condicionada à presença ($d = 1$) e à ausência da doença ($d = 0$), com $\beta = (\beta_{0J}, \beta_{1J})$; g é uma função monótona e diferenciável e g^{-1} é uma função de ligação podendo ser tanto a ligação *logito* ($g^{-1}(\Upsilon) = e^{\Upsilon}/(1 + e^{\Upsilon})$) derivada da distribuição Logística (simétrica) como a ligação *VEG* ($g^{-1}(\Upsilon) = 1 - e^{-(1-\lambda(\Upsilon))^{-1/\lambda}}$) derivada da distribuição de Valor Extremo Generalizada a qual acomoda diferentes formas, assimétricas e simétricas. Sendo Υ o preditor linear do tipo $\Upsilon = \alpha + \beta'Z$.

6.1 Ausência de Estratificação da População

A estrutura geral de dependência condicional de efeito aleatório em que h de K testes diagnósticos sob investigação ($h = 2, 3, \dots, K$) são dependentes entre si condicionado à verdadeira, porém, desconhecida condição de saúde do sujeito é apresentada na Seção 6.1.3, mas inicialmente desenvolvemos duas situações particulares.

6.1.1 Dependência Condicional entre dois testes ($h = K = 2$), somente na presença da doença ($D = 1$)

Segundo Menten, Boelaert e Lesaffre (2008), a estrutura de dependência entre dois testes diagnósticos sob investigação, condicionado especificamente à presença da doença ($D = 1$), apresenta um efeito aleatório latente Z_{i112} aplicado simultaneamente nos testes 1 e 2 para o i -ésimo sujeito e, apresenta um parâmetro β_{112} referente ao grau de dependência entre os testes 1 e 2.

Para este particular exemplo, a função de verossimilhança dos dados observados é dada por:

$$L(\boldsymbol{\eta}) = \prod_{i=1}^n \left\{ P(D = 1) \prod_{k=1}^2 P(T_{ik} = t_{ik} | D = 1, Z_{i1} = z_{i112}) + P(D = 0) \prod_{k=1}^2 P(T_{ik} = t_{ik} | D = 0) \right\}. \quad (6.2)$$

Como a verdadeira condição de saúde do sujeito é desconhecida, devido à ausência de um teste padrão ouro, esta deve ser estimada pela variável latente $Y \sim \text{Bernoulli}(\tau)$, com função de verossimilhança dada por:

$$L(\boldsymbol{\tau}) = \prod_{i=1}^n \tau_i^{y_i} (1 - \tau_i)^{(1-y_i)}, \tau_i \in [0, 1], y_i = \{0, 1\}. \quad (6.3)$$

A probabilidade de sucesso τ_i é dada por:

$$\tau_i = \frac{P(D=1) \prod_{k=1}^2 P(T_k = t_{ik} | D=1, Z_{i1} = z_{i112})}{P(D=1) \prod_{k=1}^2 P(T_k = t_{ik} | D=1, Z_{i1} = z_{i112}) + P(D=0) \prod_{k=1}^2 P(T_k = t_{ik} | D=0)}. \quad (6.4)$$

Substituindo (6.4) em (6.3) e combinando com a função de verossimilhança dos dados observados (6.2), após algum trabalho algébrico, temos a primeira versão da função de verossimilhança aumentada:

$$L(\boldsymbol{\eta}) = \prod_{i=1}^n \left\{ \left[P(D=1) \prod_{k=1}^2 P(T_k = t_{ik} | D=1, Z_{i11} = z_{i112}) \right]^{y_i} \left[P(D=0) \prod_{k=1}^2 P(T_k = t_{ik} | D=0) \right]^{(1-y_i)} \right\}, \quad (6.5)$$

em que $P(D=1) = \xi$ é a prevalência da doença, com $P(D=0) = (1 - \xi)$.

Dessa forma, substituindo as respectivas probabilidades (6.1), com as devidas adaptações, na função (6.5), temos a nova versão para a função de verossimilhança aumentada dada por:

$$L(\boldsymbol{\eta}) = \prod_{i=1}^n \left\{ \left[P(D=1) \prod_{k=1}^2 \left(g^{-1}(\alpha_{1k} + \beta_{112} z_{i112}) \right)^{t_{ik}} \left(1 - g^{-1}(\alpha_{1k} + \beta_{112} z_{i112}) \right)^{(1-t_{ik})} \right]^{y_i} \left[P(D=0) \prod_{k=1}^2 \left(g^{-1}(\alpha_{0k})^{(1-t_{ik})} \left(1 - g^{-1}(\alpha_{0k}) \right) \right)^{t_{ik}} \right]^{(1-y_i)} \right\}. \quad (6.6)$$

com $\boldsymbol{\eta} = (\xi, \alpha_{11}, \alpha_{12}, \alpha_{01}, \alpha_{02}, \beta_{112})$ para a função de ligação *logito* e $\boldsymbol{\eta} = (\xi, \alpha_{11}, \alpha_{12}, \alpha_{01}, \alpha_{02}, \beta_{112}, \lambda_1, \lambda_0)$ para a função de ligação *VEG*. Sendo λ_1 e λ_0 os parâmetros referentes a forma padrão de probabilidade que a distribuição de Valor Extremo Generalizada pode assumir (simétrica ou assimétrica) para os parâmetros condicionados à ausência e presença da doença, respectivamente.

6.1.2 Dependência Condicional entre dois testes ($h = K = 2$), tanto na presença ($D = 1$) quanto na ausência da doença ($D = 0$)

Seguindo o desenvolvimento da seção anterior, temos para esta estrutura de dependência entre dois testes diagnósticos sob investigação, condicionado tanto à presença ($D = 1$) quanto à ausência da doença ($d = 0$), dois efeitos aleatórios latente Z_{i112} e Z_{0112} aplicado simultaneamente nos testes 1 e 2 para o i -ésimo sujeito e, dois parâmetros β_{112} e β_{012} referentes ao grau de dependência entre os testes 1 e 2.

Dessa forma, temos a primeira versão para a função de verossimilhança aumentada em (6.7):

$$L(\boldsymbol{\eta}) = \prod_{i=1}^n \left\{ \left[\xi \prod_{k=1}^2 (g^{-1}(\alpha_{1k} + \beta_{112} z_{i112}))^{t_{ik}} (1 - g^{-1}(\alpha_{1k} + \beta_{112} z_{i112}))^{(1-t_{ik})} \right]^{y_i} \times \left[(1 - \xi) \prod_{k=1}^2 (g^{-1}(\alpha_{0k} + \beta_{012} z_{i012}))^{(1-t_{ik})} (1 - g^{-1}(\alpha_{0k} + \beta_{012} z_{i012}))^{t_{ik}} \right]^{(1-y_i)} \right\}. \quad (6.7)$$

com $\boldsymbol{\eta} = (\xi, \alpha_{11}, \alpha_{12}, \alpha_{01}, \alpha_{02}, \beta_{112}, \beta_{012})$ para a função de ligação *logito* e $\boldsymbol{\eta} = (\xi, \alpha_{11}, \alpha_{12}, \alpha_{01}, \alpha_{02}, \beta_{112}, \beta_{012}, \lambda_1, \lambda_0)$ para a função de ligação *VEG*.

6.1.3 Dependência condicional entre h de K testes ($h \leq K$)

Considerando a estrutura sem estratificação da população para o caso geral de dependência entre até h de K testes sob investigação ($h \leq K$) condicionado tanto à presença quanto à ausência da doença, temos as contribuições para a função de verossimilhança dadas em (6.8):

$$\begin{aligned} P(T_k = t_{ik} | D = 1, Z_{i1} = z_{i1}) &= \left(g^{-1} \left(\alpha_{1k} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{1J} z_{i1J} \right) \right)^{t_{ik}} \\ &\quad \left(1 - g^{-1} \left(\alpha_{1k} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{1J} z_{i1J} \right) \right)^{(1-t_{ik})} \\ P(T_k = t_{ik} | D = 0, Z_{i0} = z_{i0}) &= \left(g^{-1} \left(\alpha_{0k} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{0J} z_{i0J} \right) \right)^{(1-t_{ik})} \\ &\quad \left(1 - g^{-1} \left(\alpha_{0k} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{0J} z_{i0J} \right) \right)^{t_{ik}}. \end{aligned} \quad (6.8)$$

Para esta estrutura particular, de forma análoga às seções anteriores, temos a função de verossimilhança aumentada:

$$\begin{aligned}
L(\boldsymbol{\eta}) = & \prod_{i=1}^n \left\{ \left[\xi \prod_{k=1}^K \left(g^{-1} \left(\alpha_{1k} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{1J} z_{i1J} \right) \right)^{t_{ik}} \right. \right. \\
& \left. \left. \left(1 - g^{-1} \left(\alpha_{1k} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{1J} z_{i1J} \right) \right)^{(1-t_{ik})} \right]^{y_i} \right. \\
& \left. \left[(1-\xi) \prod_{k=1}^K \left(g^{-1} \left(\alpha_{0k} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{0J} z_{i0J} \right) \right)^{(1-t_{ik})} \right. \right. \\
& \left. \left. \left(1 - g^{-1} \left(\alpha_{0k} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{0J} z_{i0J} \right) \right)^{t_{ik}} \right]^{(1-y_i)} \right\}, \tag{6.9}
\end{aligned}$$

em que $\boldsymbol{\eta} = (\xi, \alpha_{0k}, \alpha_{1k}, \beta_{0J}, \beta_{1J})$ são os parâmetros do modelo a partir da ligação *logito* e $\boldsymbol{\eta} = (\xi, \alpha_{0k}, \alpha_{1k}, \beta_{0J}, \beta_{1J}, \lambda_0, \lambda_1)$ são os parâmetros do modelo a partir da ligação *VEG*, com $\mathcal{T} = \{1, 2, \dots, K\}$; $\forall k \in \mathcal{T}$ ($t_k \in \{0, 1\}$); $J \in \mathcal{P}(\mathcal{T})$; y_i é a verdadeira, porém, desconhecida condição de saúde do i -ésimo sujeito e deve ser estimada pela distribuição Bernoulli(τ_i) com probabilidade de sucesso τ_i dada por:

$$\tau_i = \frac{\overbrace{\left[\xi \prod_{k=1}^K \left(g^{-1} \left(\alpha_{1k} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{1J} z_{i1J} \right) \right)^{t_{ik}} \left(1 - g^{-1} \left(\alpha_{1k} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{1J} z_{i1J} \right) \right)^{(1-t_{ik})} \right]}^{\mathbb{A}}}{\mathbb{A} + \left[(1-\xi) \prod_{k=1}^K \left(g^{-1} \left(\alpha_{0k} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{0J} z_{i0J} \right) \right)^{(1-t_{ik})} \left(1 - g^{-1} \left(\alpha_{0k} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{0J} z_{i0J} \right) \right)^{t_{ik}} \right]}. \tag{6.10}$$

Esta estrutura de dependência apresenta $(2^K - 1)$ graus de liberdade e $\left((2K + 1) + 2 \sum_{i=2}^h \binom{K}{i} \right)$ parâmetros a serem estimados, sendo $2K$ parâmetros relacionados aos interceptos α_{dk} , sendo um parâmetro referente à prevalência da doença ξ e $\left(2 \sum_{i=2}^h \binom{K}{i} \right)$ parâmetros de inclinação β_{dJ} referente ao grau de dependência para a J -ésima combinação de associação entre até h de K testes sob investigação condicionado à ausência e presença da doença, respectivamente. Assim como na formulação de efeito fixo, para o caso geral de $(h = K)$, independentemente da quantidade de testes sob investigação, este modelo não apresenta condição básica para identificabilidade, uma vez que a quantidade de parâmetros $(Qp = [2K + 1] + [2 \sum_{i=2}^h \binom{K}{i}] = 2^{K+1} - 1)$ será sempre superior à quantidade de graus de liberdade ($gl = 2^K - 1$) (ver Tabela 6 quando $M = 0$ e $V = 1$).

6.2 Presença de Estratificação da População

Propomos nesta seção duas estruturas gerais. A primeira, considerando a estratificação da população a partir da suposição original de Hui e Walter (1980), com diferentes taxas de prevalência da doença, mas parâmetros de desempenho dos testes semelhantes entre os estratos e vetor de parâmetros $\boldsymbol{\eta} = (\xi_v, \alpha_{0k}, \alpha_{1k}, \beta_{0J}, \beta_{1J})$; e, a segunda, a partir de uma extensão à suposição original de Hui e Walter (1980), considerando tanto as taxas de prevalências quanto os parâmetros de desempenho dos testes diferentes entre os estratos com vetor de parâmetros $\boldsymbol{\eta} = (\xi_v, \alpha_{0kv}, \alpha_{1kv}, \beta_{0vJ}, \beta_{1vJ})$, com $\mathcal{T} = \{1, 2, \dots, K\}$; $\forall k \in \mathcal{T} (t_k \in \{0, 1\})$; $J \in \mathcal{P}(\mathcal{T})$; $J \subset k$ e $v = 1, 2, \dots, V$.

6.2.1 Suposição Original de Hui e Walter: Dependência Condicional entre h de K testes ($h \leq K$)

A função de verossimilhança aumentada, para a estrutura de dependência entre até h de K testes sob investigação condicionado tanto à presença quanto à ausência da doença, considerando a formulação de efeito aleatório, na ausência de covariáveis e presença de estratificação da população segundo a suposição original de Hui e Walter (1980), pode ser escrita por:

$$\begin{aligned}
 L(\boldsymbol{\eta}) = & \prod_{v=1}^V \prod_{i=1}^{n_v} \left[\xi_v \prod_{k=1}^K \left(g^{-1} \left(\alpha_{1k} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{1J} z_{i1J} \right) \right)^{t_{ikv}} \right. \\
 & \left. \left(1 - g^{-1} \left(\alpha_{1k} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{1J} z_{i1J} \right) \right)^{(1-t_{ikv})} \right]^{y_{iv}} \\
 & \left[(1 - \xi_v) \prod_{k=1}^K g^{-1} \left(\alpha_{0k} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{0J} z_{i0J} \right) \right]^{(1-t_{ikv})} \\
 & \left. \left(1 - g^{-1} \left(\alpha_{0k} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{0J} z_{i0J} \right) \right)^{t_{ikv}} \right]^{(1-y_{iv})}, \tag{6.11}
 \end{aligned}$$

em que $\boldsymbol{\eta} = (\xi_v, \alpha_{0k}, \alpha_{1k}, \beta_{0J}, \beta_{1J})$ são os parâmetros do modelo a partir da ligação *logito* e $\boldsymbol{\eta} = (\xi_v, \alpha_{0k}, \alpha_{1k}, \beta_{0J}, \beta_{1J}, \lambda_0, \lambda_1,)$ são os parâmetros do modelo a partir da ligação *VEG*, com $v = 1, 2, \dots, V$; y_i é a verdadeira, porém, desconhecida condição de saúde do i -ésimo sujeito e deve ser estimada pela distribuição Bernoulli (τ_{iv}) com probabilidade de sucesso τ_{iv} dada por:

$$\tau_i = \frac{\overbrace{\left[\xi_v \prod_{k=1}^K \left(g^{-1} \left(\alpha_{1k} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{1J} z_{i1J} \right) \right)^{t_{ik}} \left(1 - g^{-1} \left(\alpha_{1k} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{1J} z_{i1J} \right) \right)^{(1-t_{ik})} \right]}^{\mathbb{A}}}{\mathbb{A} + \left[(1 - \xi_v) \prod_{k=1}^K \left(g^{-1} \left(\alpha_{0k} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{0J} z_{i0J} \right) \right)^{(1-t_{ik})} \left(1 - g^{-1} \left(\alpha_{0k} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{0J} z_{i0J} \right) \right)^{t_{ik}} \right]} \quad (6.12)$$

Este modelo apresenta V taxas de prevalência contra 1 da estrutura anterior (sem estratificação), mas com $(2^K V - V)$ graus de liberdade. Portanto, para o caso geral de $(h = K)$, pode restabelecer a condição básica de identificabilidade ($gl \geq Qp$), a partir de dois testes sob investigação ($K = 2$) desde que a população esteja estratificada em pelo menos três estratos ($V = 3$). Neste caso, o modelo apresenta nove parâmetros a serem estimados ($Qp = 9$) igual à quantidade de graus de liberdade ($gl = 9$) (ver Tabela (6) quando $M = 0$ e $V = 3$).

6.2.2 Extensão à Suposição Original de Hui e Walter: Dependência Condicional entre h de K testes ($h \leq K$)

Considerando a estrutura de dependência entre até h de K testes diagnósticos sob investigação, para o caso de ausência de covariáveis e a população estratificada segundo uma extensão à suposição original de Hui e Walter (1980), com taxas de prevalências e parâmetros de desempenho dos testes diferentes entre os estratos, propomos a função de verossimilhança aumentada escrita em (6.13), que tem como casos particulares modelos apresentados por Dendukuri e Joseph (2001) e Menten, Boelaert e Lesaffre (2008).

$$\begin{aligned} L(\boldsymbol{\eta}) = & \prod_{v=1}^V \prod_{i=1}^{n_v} \left[\xi_v \prod_{k=1}^K \left(g^{-1} \left(\alpha_{1kv} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{1vJ} z_{i1vJ} \right) \right)^{t_{ikv}} \right. \\ & \left. \left(1 - g^{-1} \left(\alpha_{1kv} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{1vJ} z_{i1vJ} \right) \right)^{(1-t_{ikv})} \right]^{y_{iv}} \\ & \left[(1 - \xi_v) \prod_{k=1}^K \left(g^{-1} \left(\alpha_{0kv} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{0vJ} z_{i0vJ} \right) \right)^{(1-t_{ikv})} \right. \\ & \left. \left(1 - g^{-1} \left(\alpha_{0kv} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{0vJ} z_{i0vJ} \right) \right)^{t_{ikv}} \right]^{(1-y_{iv})} \quad (6.13) \end{aligned}$$

A partir das ligações *logito* e *VEG*, a função de verossimilhança aumentada (6.13), pode ser reescrita em (6.14) e (6.15), respectivamente.

1. Ligação Logito:

$$\begin{aligned}
 L(\boldsymbol{\eta}) = & \prod_{v=1}^V \prod_{i=1}^{n_v} \left[\xi_v \prod_{k=1}^K \left(\frac{\exp \left\{ \alpha_{1kv} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{1vJ} z_{i1vJ} \right\}}{1 + \exp \left\{ \alpha_{1kv} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{1vJ} z_{i1vJ} \right\}} \right)^{t_{ikv}} \right. \\
 & \left. \left(\frac{\exp \left\{ \alpha_{1kv} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{1vJ} z_{i1vJ} \right\}}{1 + \exp \left\{ \alpha_{1kv} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{1vJ} z_{i1vJ} \right\}} \right)^{(1-t_{ikv})} \right]^{y_{iv}} \times \\
 & \left[(1 - \xi_v) \prod_{k=1}^K \left(\frac{\exp \left\{ \alpha_{0kv} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{0vJ} z_{i0vJ} \right\}}{1 + \exp \left\{ \alpha_{0kv} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{0vJ} z_{i0vJ} \right\}} \right)^{(1-t_{ikv})} \right. \\
 & \left. \left(\frac{\exp \left\{ \alpha_{0kv} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{0vJ} z_{i0vJ} \right\}}{1 + \exp \left\{ \alpha_{0kv} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{0vJ} z_{i0vJ} \right\}} \right)^{t_{ikv}} \right]^{(1-y_{iv})}, \tag{6.14}
 \end{aligned}$$

2. Ligação VEG:

$$\begin{aligned}
 L(\boldsymbol{\eta}) = & \prod_{v=1}^V \prod_{i=1}^{n_v} \left[\xi_v \prod_{k=1}^K \left(1 - \exp \left\{ \left(1 - \lambda_{1v} \left(\alpha_{1kv} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{1vJ} z_{i1vJ} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_{1v}}} \right\} \right)^{t_{ikv}} \right. \\
 & \left. \left(\exp \left\{ \left(1 - \lambda_{1v} \left(\alpha_{1kv} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{1vJ} z_{i1vJ} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_{1v}}} \right\} \right)^{(1-t_{ikv})} \right]^{y_{iv}} \times \\
 & \left[(1 - \xi_v) \prod_{k=1}^K \left(1 - \exp \left\{ \left(1 - \lambda_{0v} \left(\alpha_{0kv} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{0vJ} z_{i0vJ} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_{0v}}} \right\} \right)^{(1-t_{ikv})} \right. \\
 & \left. \left(\exp \left\{ \left(1 - \lambda_{0v} \left(\alpha_{0kv} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{0vJ} z_{i0vJ} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_{0v}}} \right\} \right)^{t_{ikv}} \right]^{(1-y_{iv})}, \tag{6.15}
 \end{aligned}$$

em que $\mathcal{T}_v = \{1, 2, \dots, K\}$; $\forall k \in \mathcal{T}_v$ ($t_{kv} \in \{0, 1\}$); $J \in \mathcal{P}(\mathcal{T}_v)$; t_{ikv} é o resultado do k -ésimo

teste para o i -ésimo sujeito no v -ésimo estrato (0: negativo, 1 : positivo); $\boldsymbol{\eta} = (\xi_v, \alpha_{0kv}, \alpha_{1kv}, \beta_{0vJ}, \beta_{1vJ})$ são os parâmetros do modelo *logito* a serem estimados e $\boldsymbol{\eta} = (\xi_v, \alpha_{0kv}, \alpha_{1kv}, \beta_{0vJ}, \beta_{1vJ}, \lambda_{0v}, \lambda_{1v},)$ são os parâmetros do modelo *VEG*, sendo ξ_v a prevalência da doença no v -ésimo estrato, α_{0kv} e α_{1kv} a especificidade e a sensibilidade do k -ésimo teste sob investigação no v -ésimo estrato quando todos os testes são condicionalmente independentes, respectivamente, β_{0vJ} e β_{1vJ} são os parâmetros que quantificam o grau de dependência para a J -ésima combinação de associação entre até h de K testes sob investigação no v -ésimo estrato condicionado à ausência e presença da doença, respectivamente, λ_{0v} e λ_{1v} são os parâmetros referentes a forma padrão de probabilidade que a distribuição de Valor Extremo Generalizada pode assumir (simétrica ou assimétrica) para os parâmetros condicionados à ausência e presença da doença, respectivamente; $z_{i0vJ} \sim N(0, 1)$ e $z_{i1vJ} \sim N(0, 1)$ são os efeitos aleatórios para o i -ésimo sujeito, que se considerado simultaneamente para a J -ésima combinação de associação entre até h de K testes sob investigação no v -ésimo estrato, cria uma estrutura de dependência entre eles condicionada à ausência e presença da doença, respectivamente. A verdadeira, porém, desconhecida condição de saúde do i -ésimo sujeito no v -ésimo estrato (y_{iv}) deve ser estimada a partir da distribuição Bernoulli(τ_{iv}) com probabilidade de sucesso τ_{iv} dada em (6.16) e (6.17), para os modelos *logito* e *VEG*, respectivamente.

1. Modelo *Logito*:

$$\tau_{iv} = \frac{\overbrace{\left[\xi_v \prod_{k=1}^K \left(\frac{\exp\{\boldsymbol{\Upsilon}(1v)\}}{1 + \exp\{\boldsymbol{\Upsilon}(1v)\}} \right)^{t_{ikv}} \left(1 - \frac{\exp\{\boldsymbol{\Upsilon}(1v)\}}{1 + \exp\{\boldsymbol{\Upsilon}(1v)\}} \right)^{(1-t_{ikv})} \right]}^{\mathbb{A}}}{\mathbb{A} + \left[(1 - \xi_v) \prod_{k=1}^K \left(\frac{\exp\{\boldsymbol{\Upsilon}(0v)\}}{1 + \exp\{\boldsymbol{\Upsilon}(0v)\}} \right)^{(1-t_{ikv})} \left(1 - \frac{\exp\{\boldsymbol{\Upsilon}(0v)\}}{1 + \exp\{\boldsymbol{\Upsilon}(0v)\}} \right)^{t_{ikv}} \right]}, \quad (6.16)$$

2. Modelo *VEG*:

$$\tau_{iv} = \frac{\overbrace{\left[\xi_v \prod_{k=1}^K \left(1 - \exp\left\{ (1 - \lambda_{1v}(\boldsymbol{\Upsilon}(1v)))^{\frac{-1}{\lambda_{1v}}} \right\} \right)^{t_{ikv}} \left(\exp\left\{ (1 - \lambda_{1v}(\boldsymbol{\Upsilon}(1v)))^{\frac{-1}{\lambda_{1v}}} \right\} \right)^{(1-t_{ikv})} \right]}^{\mathbb{B}}}{\mathbb{B} + \left[(1 - \xi_v) \prod_{k=1}^K \left(1 - \exp\left\{ (1 - \lambda_{0v}(\boldsymbol{\Upsilon}(0v)))^{\frac{-1}{\lambda_{0v}}} \right\} \right)^{(1-t_{ikv})} \left(\exp\left\{ (1 - \lambda_{0v}(\boldsymbol{\Upsilon}(0v)))^{\frac{-1}{\lambda_{0v}}} \right\} \right)^{t_{ikv}} \right]}, \quad (6.17)$$

com

$$\boldsymbol{\Upsilon}(1v) = \alpha_{1kv} + \sum_{J \# J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{1vJ} Z_{i1vJ}$$

e

$$\mathbf{Y}(0v) = \alpha_{0kv} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{0vJ} Z_{i0vJ}.$$

Para esta estrutura de dependência condicional proposta, temos os mesmos $(2^K V - V)$ graus de liberdade (gl) da estrutura anterior (suposição original de Hui e Walter), mas com $\left((2KV + V) + V \left[2 \sum_{i=2}^h \binom{K}{i} \right] \right)$ parâmetros para serem estimados a partir da ligação *logito*, sendo $(2KV)$ parâmetros relacionados aos interceptos α_{dkv} ($d = \{0, 1\}$; $v = 1, 2, \dots, V$; $k = 1, 2, \dots, K$) que representam as taxas de especificidade e sensibilidade do k -ésimo teste no v -ésimo estrato quando os testes são independentes, V parâmetros referentes às taxas de prevalências da doença (ξ_v) e $\left(V \left[2 \sum_{i=2}^h \binom{K}{i} \right] \right)$, parâmetros de inclinação β_{dvJ} que representam o grau de dependência para a J -ésima combinação de associação entre até h de K testes sob investigação no v -ésimo estrato condicionado à ausência e presença da doença, respectivamente, ($J|\#J \neq 1$ com $\mathcal{T}_v = \{1, 2, \dots, K\}$, $\forall k \in \mathcal{T}_v$, $(t_{kv} \in \{0, 1\})$, $J \in \mathcal{P}(\mathcal{T}_v)$). Para a ligação *VEG* temos mais $5V$ parâmetros referentes a forma padrão de probabilidade que a distribuição de Valor Extremo Generalizada pode assumir. Portanto, para o caso geral de ($h = K$), este modelo não apresenta condição básica de identificabilidade ($gl \geq Qp$), independentemente da quantidade de testes sob investigação (K) ou de estratos (V) (ver Tabela 7 quando $M = 0$).

6.3 Análise Bayesiana V

O modelo geral (6.13) proposto na Seção 6.2.2 com estrutura de dependência condicional entre até h de K testes sob investigação ($h \leq K$) a partir da formulação de efeito aleatório tem como casos particulares o modelo (6.9) referente à estrutura sem estratificação ($V = 1$) e o modelo (6.11) com estrutura de estratificação da população segundo suposição original de Hui e Walter (1980) ($V > 1$). Portanto, apresentamos nesta seção, a priori conjunta $\pi(\boldsymbol{\eta})$ e as condicionais a posteriori $\eta^* | \mathcal{D}, y_{iv}, \boldsymbol{\eta}_{(\eta^*)}$ diretamente para o modelo geral (6.13).

6.3.1 Priori

Supondo independência entre os parâmetros do vetor $\boldsymbol{\eta}$ consideramos a distribuição Beta(a, b) para modelar o conhecimento a priori sobre a taxa de prevalência da doença no v -ésimo estrato (ξ_v) e a distribuição de probabilidade $N(\mu, \sigma^2)$ para os parâmetros α_{dkv} e β_{dvJ} referente ao modelo *logito* (DENDUKURI; JOSEPH, 2001). Para o modelo *VEG* os parâmetros de forma λ também foram modelados com a distribuição $N(\mu, \sigma^2)$ (WANG; DEY, 2010). Sendo a_{ξ_v} e b_{ξ_v} os hiperparâmetros conhecidos da distribuição Beta, μ e σ^2 os hiperparâmetros conhecidos referentes aos parâmetros de locação e escala da distribuição $N(\mu, \sigma^2)$, respectivamente. Dessa forma, a distribuição a priori conjunta para o vetor de parâmetros $\boldsymbol{\eta}$ é dada em (6.18) para o modelo *logito* e em (6.19) para o modelo *VEG*.

1. Ligação *Logito*

$$\begin{aligned} \pi(\boldsymbol{\eta}) \propto & \prod_{v=1}^V \xi_v^{a_{\xi_v}-1} (1-\xi_v)^{b_{\xi_v}-1} \prod_{d=0}^1 \prod_{k=1}^K N(\mu_{\alpha_{dkv}}, \sigma^2_{\alpha_{dkv}}) \\ & \prod_{J|\#J \neq 1}^h N(\mu_{\beta_{dvJ}}, \sigma^2_{\beta_{dvJ}}), \end{aligned} \quad (6.18)$$

2. Ligação *VEG*

$$\begin{aligned} \pi(\boldsymbol{\eta}) \propto & \prod_{v=1}^V \xi_v^{a_{\xi_v}-1} (1-\xi_v)^{b_{\xi_v}-1} N(\mu_{\lambda_v}, \sigma^2_{\lambda_v}) \\ & \prod_{d=0}^1 \prod_{k=1}^K N(\mu_{\alpha_{dkv}}, \sigma^2_{\alpha_{dkv}}) \\ & \prod_{J|\#J \neq 1}^h N(\mu_{\beta_{dvJ}}, \sigma^2_{\beta_{dvJ}}) N(\mu_{\lambda_{dv}}, \sigma^2_{\lambda_{dv}}), \end{aligned} \quad (6.19)$$

em que $\mathcal{T}_v = \{1, 2, \dots, K\}$, $\forall k \in \mathcal{T}_v (t_{kv} \in \{0, 1\})$, $J \in \mathcal{P}(\mathcal{T}_v)$; $h \leq K$.

6.3.2 Condicionais a Posteriori

Combinando as prioris (6.18) e (6.19) com a respectiva função de verossimilhança aumentada (6.14) e (6.15), temos as condicionais a posteriori referentes ao modelo *logito* com vetor de parâmetros $\boldsymbol{\eta} = (\xi_v, \alpha_{1kv}, \alpha_{0kv}, \beta_{1vJ}, \beta_{0vJ})$ dadas em (6.20) e referentes ao modelo *VEG* com vetor $\boldsymbol{\eta} = (\xi_v, \alpha_{1kv}, \alpha_{0kv}, \beta_{1vJ}, \beta_{0vJ}, \lambda_{1v}, \lambda_{01v})$ dadas em (6.21).

1. Ligação *Logito*

$$\begin{aligned} \xi_v | n_v, y_{iv}, a_{\xi_v}, b_{\xi_v} & \sim \text{Beta} \left(\sum_{i=1}^{n_v} y_{iv} + a_{\xi_v}, \left(n_v - \sum_{i=1}^{n_v} y_{iv} \right) + a_{\xi_v} \right) \\ \alpha_{1kv} | \mathcal{D}, y_{iv}, \boldsymbol{\eta}_{(\alpha_{1kv})}, \mu_{\alpha_{1kv}}, \sigma^2_{\alpha_{1kv}} & \sim N(\mu_{\alpha_{1kv}}, \sigma^2_{\alpha_{1kv}}) \times \Psi(\alpha_{1kv}) \\ \alpha_{0kv} | \mathcal{D}, y_{iv}, \boldsymbol{\eta}_{(\alpha_{0kv})}, \mu_{\alpha_{0kv}}, \sigma^2_{\alpha_{0kv}} & \sim N(\mu_{\alpha_{0kv}}, \sigma^2_{\alpha_{0kv}}) \times \Psi(\alpha_{0kv}) \\ \beta_{1vJ} | \mathcal{D}, y_{iv}, \boldsymbol{\eta}_{(\beta_{1vJ})}, \mu_{\beta_{1vJ}}, \sigma^2_{\beta_{1vJ}} & \sim N(\mu_{\beta_{1vJ}}, \sigma^2_{\beta_{1vJ}}) \times \Psi(\beta_{1vJ}) \\ \beta_{0vJ} | \mathcal{D}, y_{iv}, \boldsymbol{\eta}_{(\beta_{0vJ})}, \mu_{\beta_{0vJ}}, \sigma^2_{\beta_{0vJ}} & \sim N(\mu_{\beta_{0vJ}}, \sigma^2_{\beta_{0vJ}}) \times \Psi(\beta_{0vJ}), \end{aligned} \quad (6.20)$$

2. Ligação VEG

$$\begin{aligned}
\xi_v | n_v, y_{iv}, a_{\xi_v}, b_{\xi_v} &\sim \text{Beta} \left(\sum_{i=1}^{n_v} y_{iv} + a_{\xi_v}, \left(n_v - \sum_{i=1}^{n_v} y_{iv} \right) + a_{\xi_v} \right) \\
\alpha_{1kv} | \mathcal{D}, y_{iv}, \boldsymbol{\eta}(\alpha_{1kv}), \mu_{\alpha_{1kv}}, \sigma^2_{\alpha_{1kv}} &\sim N(\mu_{\alpha_{1kv}}, \sigma^2_{\alpha_{1kv}}) \times \Psi(\alpha_{1kv}) \\
\alpha_{0kv} | \mathcal{D}, y_{iv}, \boldsymbol{\eta}(\alpha_{0kv}), \mu_{\alpha_{0kv}}, \sigma^2_{\alpha_{0kv}} &\sim N(\mu_{\alpha_{0kv}}, \sigma^2_{\alpha_{0kv}}) \times \Psi(\alpha_{0kv}) \\
\beta_{1vJ} | \mathcal{D}, y_{iv}, \boldsymbol{\eta}(\beta_{1vJ}), \mu_{\beta_{1vJ}}, \sigma^2_{\beta_{1vJ}} &\sim N(\mu_{\beta_{1vJ}}, \sigma^2_{\beta_{1vJ}}) \times \Psi(\beta_{1vJ}) \\
\beta_{0vJ} | \mathcal{D}, y_{iv}, \boldsymbol{\eta}(\beta_{0vJ}), \mu_{\beta_{0vJ}}, \sigma^2_{\beta_{0vJ}} &\sim N(\mu_{\beta_{0vJ}}, \sigma^2_{\beta_{0vJ}}) \times \Psi(\beta_{0vJ}) \\
\lambda_{1v} | \mathcal{D}, y_{iv}, \boldsymbol{\eta}(\lambda_{1v}), \mu_{\lambda_{1v}}, \sigma^2_{\lambda_{1v}} &\sim N(\mu_{\lambda_{1v}}, \sigma^2_{\lambda_{1v}}) \times \Psi(\lambda_{1v}) \\
\lambda_{0v} | \mathcal{D}, y_{iv}, \boldsymbol{\eta}(\lambda_{0v}), \mu_{\lambda_{0v}}, \sigma^2_{\lambda_{0v}} &\sim N(\mu_{\lambda_{0v}}, \sigma^2_{\lambda_{0v}}) \times \Psi(\lambda_{0v}). \tag{6.21}
\end{aligned}$$

Enquanto a condicional a posteriori para o parâmetro ξ_v exibe a forma padrão conhecida de uma distribuição de probabilidade Beta, as condicionais para os demais parâmetros do vetor $\boldsymbol{\eta}$ apresentam uma parte com forma padrão desconhecida denominada por $\Psi(\boldsymbol{\eta})$, as quais se encontram apresentadas em (6.22) e (6.23), para os modelos *logito* e *VEG*, respectivamente.

1. Modelo *Logito*

$$\begin{aligned}
\Psi(\alpha_{1kv}) = \Psi(\beta_{1vJ}) &= \prod_{i=1}^{n_v} \left[\left(\frac{\exp \left\{ \alpha_{1kv} + \sum_{J \# J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{1vJ} z_{i1vJ} \right\}}{1 + \exp \left\{ \alpha_{1kv} + \sum_{J \# J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{1vJ} z_{i1vJ} \right\}} \right)^{t_{ikv}} \right. \\
&\quad \left. \left(1 - \frac{\exp \left\{ \alpha_{1kv} + \sum_{J \# J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{1vJ} z_{i1vJ} \right\}}{1 + \exp \left\{ \alpha_{1kv} + \sum_{J \# J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{1vJ} z_{i1vJ} \right\}} \right)^{(1-t_{ikv})} \right]^{y_{iv}} \\
\Psi(\alpha_{0kv}) = \Psi(\beta_{0vJ}) &= \prod_{i=1}^{n_v} \left[\left(\frac{\exp \left\{ \alpha_{0kv} + \sum_{J \# J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{0vJ} z_{i0vJ} \right\}}{1 + \exp \left\{ \alpha_{0kv} + \sum_{J \# J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{0vJ} z_{i0vJ} \right\}} \right)^{(1-t_{ikv})} \right. \\
&\quad \left. \left(1 - \frac{\exp \left\{ \alpha_{0kv} + \sum_{J \# J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{0vJ} z_{i0vJ} \right\}}{1 + \exp \left\{ \alpha_{0kv} + \sum_{J \# J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{0vJ} z_{i0vJ} \right\}} \right)^{t_{ikv}} \right]^{(1-y_{iv})}, \tag{6.22}
\end{aligned}$$

2. Modelo VEG

$$\begin{aligned}
\Psi(\alpha_{1kv}) = \Psi(\beta_{1vJ}) &= \prod_{i=1}^{n_v} \left[\left(1 - \exp \left\{ \left(1 - \lambda_{1v} \left(\alpha_{1kv} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{1vJ} z_{i1vJ} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_{1v}}} \right\} \right)^{t_{ikv}} \right. \\
&\quad \left. \left(\exp \left\{ \left(1 - \lambda_{1v} \left(\alpha_{1kv} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{1vJ} z_{i1vJ} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_{1v}}} \right\} \right)^{(1-t_{ikv})} \right]^{y_{iv}} \\
\Psi(\alpha_{0kv}) = \Psi(\beta_{0vJ}) &= \prod_{i=1}^{n_v} \left[\left(1 - \exp \left\{ \left(1 - \lambda_{0v} \left(\alpha_{0kv} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{0vJ} z_{i0vJ} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_{0v}}} \right\} \right)^{(1-t_{ikv})} \right. \\
&\quad \left. \left(\exp \left\{ \left(1 - \lambda_{0v} \left(\alpha_{0kv} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{0vJ} z_{i0vJ} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_{0v}}} \right\} \right)^{t_{ikv}} \right]^{(1-y_{iv})}.
\end{aligned} \tag{6.23}$$

Considere para todas as expressões demonstradas nesta seção, $\boldsymbol{\eta}_{(\eta^*)}$ é parte do vetor $\boldsymbol{\eta}$ dado o parâmetro η^* conhecido; $\mathcal{T}_v = \{1, 2, \dots, K\}$, $\forall k \in \mathcal{T}_v$ ($t_{kv} \in \{0, 1\}$), $J \in \mathcal{P}(\mathcal{T}_v)$; $\mathcal{D} = (\mathbf{t}_{kv})$ são os dados observados, sendo t_{ikv} o resultado do k -ésimo teste diagnóstico sob investigação para o i -ésimo sujeito no v -ésimo estrato e n_v a quantidade de sujeitos dentro do v -ésimo estrato, com $n = (n_1 + n_2 + \dots + n_v)$. A verdadeira, porém, desconhecida condição de saúde do i -ésimo sujeito dentro do v -ésimo estrato $\mathbf{y} = (y_{i1}, y_{i2}, \dots, y_{iV})$ e deve ser estimada a partir da distribuição Bernoulli(τ_{iv}) com probabilidade de sucesso τ_{iv} dada em (6.16) e (6.17), para os modelos *logito* e *VEG*, respectivamente.

As marginais a posteriori para cada parâmetro do vetor $\boldsymbol{\theta}$ podem ser obtidas a partir da simulação das respectivas condicionais a posteriori via aplicação do algoritmo MCMC-*Metropolis-Hastings* (ver no Apêndice A, a Seção A.1.2).

7 SUPOSIÇÃO DE DEPENDÊNCIA CONDICIONAL DE EFEITO ALEATÓRIO E PRESENÇA DE COVARIÁVEIS

Propomos neste Capítulo uma estrutura geral de dependência entre até h de K testes diagnósticos sob investigação, condicionada tanto à presença quanto à ausência da doença, a partir da formulação de efeito aleatório, considerando a presença de covariáveis e população estratificada a partir de uma extensão à suposição de Hui e Walter (1980) com taxas de prevalência e parâmetros de desempenho dos testes diferentes entre os estratos. Tal proposta tem como casos particulares as estruturas sem estratificação da população ($V = 1$) apresentadas por Dendukuri e Joseph (2001) e Menten, Boelaert e Lesaffre (2008) e a estrutura estratificada segundo a suposição original de Hui e Walter apresentada por Engel et al. (2006).

A matriz de covariáveis \mathbf{W}_v foi ligada a cada parâmetro do vetor $\boldsymbol{\theta} = (\xi_v, S_{kv}, E_{kv})$ a partir da função de ligação $g^{-1}(\mathbf{Y}_v)$ com o preditor linear do tipo $\mathbf{Y}_v = \boldsymbol{\alpha}_v + \boldsymbol{\beta}'_v \mathbf{Z}_v + \boldsymbol{\gamma}'_v \mathbf{W}_v$, $\boldsymbol{\eta} = (\alpha_{dkv}, \beta_{dvJ}, \gamma_{dkvc})$ é o novo vetor de parâmetros de dimensão p , com $\mathcal{T}_v = \{1, 2, \dots, K\}$, $\forall k \in \mathcal{T}_v$ ($t_{kv} \in \{0, 1\}$), $J \in \mathcal{P}(\mathcal{T}_v)$; $k = 1, 2, \dots, K$; $v = 1, 2, \dots, V$; $c = 1, 2, \dots, M$.

7.1 Extensão à Suposição Original de Hui e Walter: Dependência Condicional entre até h de K testes

De forma geral, a função de verossimilhança aumentada para esta estrutura é escrita em (7.1):

$$\begin{aligned}
 L(\boldsymbol{\eta}) = & \prod_{v=1}^V \prod_{i=1}^{n_v} \left[g^{-1} \left(\alpha_v + \sum_{c=1}^M \gamma_{vc} W_{ivc} \right) \right. \\
 & \prod_{k=1}^K \left(g^{-1} \left(\alpha_{1kv} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{1vJ} Z_{i1vJ} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1kvc} W_{ic} \right) \right)^{t_{ikv}} \\
 & \left. \left(1 - g^{-1} \left(\alpha_{1kv} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{1vJ} Z_{i1vJ} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1kvc} W_{ivc} \right) \right)^{(1-t_{ikv})} \right]^{y_{iv}} \times \\
 & \left[\left(1 - g^{-1} \left(\alpha_v + \sum_{c=1}^M \gamma_{vc} W_{ivc} \right) \right) \right. \\
 & \prod_{k=1}^K \left(g^{-1} \left(\alpha_{0kv} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{0vJ} Z_{i0vJ} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0kvc} W_{ivc} \right) \right)^{(1-t_{ikv})} \\
 & \left. \left(1 - g^{-1} \left(\alpha_{0kv} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{0vJ} Z_{i0vJ} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0kvc} W_{ivc} \right) \right)^{t_{ikv}} \right]^{(1-y_{iv})}. \quad (7.1)
 \end{aligned}$$

Considerando as funções de ligação *logito* ($g^{-1}(\Upsilon_v) = e^{\Upsilon_v} / (1 + e^{\Upsilon_v})$) ou a ligação *VEG* ($g^{-1}(\Upsilon_v) = 1 - e^{(1-\lambda(\Upsilon_v))^{-1/\lambda}}$), com λ o parâmetro referente a forma padrão de probabilidade que a distribuição de Valor Extremo Generalizada pode assumir (simétrica ou assimétrica), temos a função de verossimilhança aumentada (7.1) dada em (7.2) e (7.3), para os modelos *logito* e *VEG*, respectivamente.

1. Modelo *Logito*:

$$\begin{aligned}
 L(\boldsymbol{\eta}) = & \prod_{v=1}^V \prod_{i=1}^{n_v} \left[\left(\frac{\exp \left\{ \alpha_v + \sum_{c=1}^M \gamma_{vc} W_{ivc} \right\}}{1 + \exp \left\{ \alpha_v + \sum_{c=1}^M \gamma_{vc} W_{ivc} \right\}} \right) \right. \\
 & \prod_{k=1}^K \left(\frac{\exp \left\{ \alpha_{1kv} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{1vJ} Z_{i1vJ} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1kvc} W_{ivc} \right\}}{1 + \exp \left\{ \alpha_{1kv} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{1vJ} Z_{i1vJ} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1kvc} W_{ivc} \right\}} \right)^{t_{ikv}} \\
 & \left. \left(\frac{\exp \left\{ \alpha_{1kv} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{1vJ} Z_{i1vJ} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1kvc} W_{ivc} \right\}}{1 + \exp \left\{ \alpha_{1kv} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{1vJ} Z_{i1vJ} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1kvc} W_{ivc} \right\}} \right)^{(1-t_{ikv})} \right]^{y_{iv}} \times \\
 & \left[\left(\frac{\exp \left\{ \alpha_v + \sum_{c=1}^M \gamma_{vc} W_{ivc} \right\}}{1 + \exp \left\{ \alpha_v + \sum_{c=1}^M \gamma_{vc} W_{ivc} \right\}} \right) \right. \\
 & \prod_{k=1}^K \left(\frac{\exp \left\{ \alpha_{0kv} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{0vJ} Z_{i0vJ} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0kvc} W_{ivc} \right\}}{1 + \exp \left\{ \alpha_{0kv} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{0vJ} Z_{i0vJ} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0kvc} W_{ivc} \right\}} \right)^{(1-t_{ikv})} \\
 & \left. \left(\frac{\exp \left\{ \alpha_{0kv} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{0vJ} Z_{i0vJ} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0kvc} W_{ivc} \right\}}{1 + \exp \left\{ \alpha_{0kv} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{0vJ} Z_{i0vJ} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0kvc} W_{ivc} \right\}} \right)^{t_{ikv}} \right]^{(1-y_{iv})}, \tag{7.2}
 \end{aligned}$$

com $\boldsymbol{\eta} = (\alpha_v, \gamma_{vc}, \alpha_{1kv}, \gamma_{1kvc}, \alpha_{0kv}, \gamma_{0kvc}, \beta_{1vJ}, \beta_{0vJ})$.

2. Modelo VEG:

$$\begin{aligned}
 L(\boldsymbol{\eta}) = & \prod_{v=1}^V \prod_{i=1}^{n_v} \left[\left(1 - \exp \left\{ \left(1 - \lambda_v \left(\alpha_v + \sum_{c=1}^M \gamma_{vc} W_{ivc} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_v}} \right\} \right) \right. \\
 & \prod_{k=1}^K \left(1 - \exp \left\{ \left(1 - \lambda_{1v} \left(\alpha_{1kv} + \sum_{J \# J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{1vJ} Z_{i1vJ} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1kvc} W_{ivc} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_{1v}}} \right\} \right)^{t_{ikv}} \\
 & \left. \left(\exp \left\{ \left(1 - \lambda_{1v} \left(\alpha_{1kv} + \sum_{J \# J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{1vJ} Z_{i1vJ} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1kvc} W_{ivc} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_{1v}}} \right\} \right)^{(1-t_{ikv})} \right]^{y_{iv}} \times \\
 & \left[\left(\exp \left\{ \left(1 - \lambda_v \left(\alpha_v + \sum_{c=1}^M \gamma_{vc} W_{ivc} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_v}} \right\} \right) \right. \\
 & \prod_{k=1}^K \left(1 - \exp \left\{ \left(1 - \lambda_{0v} \left(\alpha_{0kv} + \sum_{J \# J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{0vJ} Z_{i0vJ} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0kvc} W_{ivc} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_{0v}}} \right\} \right)^{(1-t_{ikv})} \\
 & \left. \left(\exp \left\{ \left(1 - \lambda_{0v} \left(\alpha_{0kv} + \sum_{J \# J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{0vJ} Z_{i0vJ} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0kvc} W_{ivc} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_{0v}}} \right\} \right)^{t_{ikv}} \right]^{(1-y_{iv})}.
 \end{aligned} \tag{7.3}$$

com $\boldsymbol{\eta} = (\alpha_v, \gamma_{vc}, \lambda_v, \alpha_{1kv}, \gamma_{1kvc}, \beta_{1vJ}, \lambda_{1v}, \alpha_{0kv}, \gamma_{0kvc}, \beta_{0vJ}, \lambda_{0v})$.

A verdadeira, porém desconhecida, condição de saúde do i -ésimo sujeito no v -ésimo estrato ($\mathbf{y}_i = (y_{i1}, y_{i2}, \dots, y_{iV})$) deve ser estimada a partir da distribuição Bernoulli (τ_{iv}) com probabilidade de sucesso τ_{iv} dada em (7.4) e (7.5), para os modelos *logito* e VEG, respectivamente.

1. Modelo Logito:

$$\tau_{iv} = \frac{\overbrace{\left[\left(\frac{\exp\{\boldsymbol{\Upsilon}(v)\}}{1 + \exp\{\boldsymbol{\Upsilon}(v)\}} \right) \prod_{k=1}^K \left(\frac{\exp\{\boldsymbol{\Upsilon}(1v)\}}{1 + \exp\{\boldsymbol{\Upsilon}(1v)\}} \right)^{t_{ikv}} \left(1 - \frac{\exp\{\boldsymbol{\Upsilon}(1v)\}}{1 + \exp\{\boldsymbol{\Upsilon}(1v)\}} \right)^{(1-t_{ikv})} \right]}^{\mathbb{A}}}{\mathbb{A} + \left[\left(1 - \frac{\exp\{\boldsymbol{\Upsilon}(v)\}}{1 + \exp\{\boldsymbol{\Upsilon}(v)\}} \right) \prod_{k=1}^K \left(\frac{\exp\{\boldsymbol{\Upsilon}(0v)\}}{1 + \exp\{\boldsymbol{\Upsilon}(0v)\}} \right)^{(1-t_{ikv})} \left(1 - \frac{\exp\{\boldsymbol{\Upsilon}(0v)\}}{1 + \exp\{\boldsymbol{\Upsilon}(0v)\}} \right)^{t_{ikv}} \right]}, \tag{7.4}$$

2. Modelo VEG:

$$\tau_{iv} = \frac{\left[(A_\xi) \prod_{k=1}^K (A_S)^{t_{ikv}} (1 - A_S)^{(1-t_{ikv})} \right]}{\left[(A_\xi) \prod_{k=1}^K (A_S)^{t_{ikv}} (1 - A_S)^{(1-t_{ikv})} \right] + \left[(1 - A_\xi) \prod_{k=1}^K (B_E)^{(1-t_{ikv})} (1 - B_E)^{t_{ikv}} \right]}, \quad (7.5)$$

em que

$$A_\xi = \left(1 - \exp \left\{ (1 - \lambda_v(\mathbf{Y}(v)))^{\frac{-1}{\lambda_v}} \right\} \right),$$

$$A_S = \left(1 - \exp \left\{ (1 - \lambda_{1v}(\mathbf{Y}(1v)))^{\frac{-1}{\lambda_{1v}}} \right\} \right),$$

$$B_E = \left(1 - \exp \left\{ (1 - \lambda_{0v}(\mathbf{Y}(0v)))^{\frac{-1}{\lambda_{0v}}} \right\} \right),$$

$$\mathbf{Y}(v) = \alpha_v + \sum_{c=1}^M \gamma_{vc} W_{ivc},$$

$$\mathbf{Y}(1v) = \alpha_{1kv} + \sum_{J \# J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{1vJ} Z_{i1vJ} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1kvc} W_{ivc}$$

e

$$\mathbf{Y}(0v) = \alpha_{0kv} + \sum_{J \# J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{0vJ} Z_{i0vJ} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0kvc} W_{ivc}.$$

Esta estrutura geral proposta apresenta $(2^{KV} - V)$ graus de liberdade e $\left((M+1)[2KV + V] + V \left[2 \sum_{i=2}^h \binom{K}{i} \right] \right)$ parâmetros para serem estimados a partir da ligação *logito*, sendo $[2KV + V]$ parâmetros relacionados aos interceptos α_v e α_{dkv} ($k = 1, 2, \dots, K$, $d = \{0, 1\}$) que representam a taxa de prevalência da doença no v -ésimo estrato quando todas as covariáveis são nulas, a especificidade e a sensibilidade do k -ésimo teste no v -ésimo estrato, respectivamente, quando todos os testes são condicionalmente independentes, $V \left[2 \sum_{i=2}^h \binom{K}{i} \right]$ parâmetros de inclinação β_{dvJ} que representam a J -ésima combinação de associação entre até h de K testes sob investigação ($h \leq K$) condicionada à presença (β_{1vJ}) e ausência da doença (β_{0vJ}), além dos $M[2KV + V]$ parâmetros γ_{vc} e γ_{dkvc} ($c = 1, 2, \dots, M$, $k = 1, 2, \dots, K$, $v = 1, 2, \dots, V$, $d = \{0, 1\}$) que representam o efeito da c -ésima covariável sobre a taxa de prevalência da doença no v -ésimo estrato, da especificidade e sensibilidade do k -ésimo teste no v -ésimo estrato, respectivamente ($J \# J \neq 1$ com $\mathcal{T}_v = \{1, 2, \dots, K\}$, $\forall k \in T_v$ ($t_{kv} \in \{0, 1\}$), $J \in \mathcal{P}(\mathcal{T}_v)$).

Para a ligação *VEG* temos mais $3V$ parâmetros de forma, sendo λ_v referente à taxa de prevalência, λ_{0v} e λ_{1v} são os parâmetros referentes a forma padrão de probabilidade que a distribuição de Valor Extremo Generalizada pode assumir (simétrica ou assimétrica) para os parâmetros condicionados à ausência e presença da doença. Portanto, no caso de ($h = K$), independentemente da quantidade de testes sob investigação, estratos e covariáveis esta estrutura não dispõe de condição básica para identificabilidade ($gl \geq Qp$) (ver Tabela 7).

7.2 Análise Bayesiana VI

Apresentamos nesta seção a priori conjunta $\pi(\boldsymbol{\eta})$ e as condicionais a posteriori $\eta^* | \mathcal{D}, y_{iv}, \boldsymbol{\eta}_{(\eta^*)}$ diretamente para o modelo geral (7.1).

7.2.1 Priori

Supondo independência entre os parâmetros do vetor $\boldsymbol{\eta}$ e, acompanhando Dendukuri e Joseph (2001) e Menten, Boelaert e Lesaffre (2008), consideramos a distribuição de probabilidade $N(\mu, \sigma^2)$ para modelar o conhecimento a priori sobre cada um dos parâmetros de $\boldsymbol{\eta}$. Sendo μ e σ^2 os hiperparâmetros conhecidos de localização e escala, respectivamente, para cada parâmetro.

A distribuição a priori conjunta $\pi(\boldsymbol{\eta})$, para o modelo *logito* é dada em (7.6) e para o modelo *VEG* dada em (7.7).

1. Ligação *Logito*

$$\begin{aligned} \pi(\boldsymbol{\eta}) = & \prod_{v=1}^V \prod_{d=0}^1 \prod_{k=1}^K N(\mu_{\alpha_v}, \sigma^2_{\alpha_v}) N(\mu_{\alpha_{dkv}}, \sigma^2_{\alpha_{dkv}}) \\ & \prod_{c=1}^M N(\mu_{\gamma_{vc}}, \sigma^2_{\gamma_{vc}}) N(\mu_{\gamma_{dkvc}}, \sigma^2_{\gamma_{dkvc}}) \prod_{J|\#J \neq 1}^h N(\mu_{\beta_{dvJ}}, \sigma^2_{\beta_{dvJ}}), \end{aligned} \quad (7.6)$$

2. Ligação *VEG*

$$\begin{aligned} \pi(\boldsymbol{\eta}) = & \prod_{v=1}^V \prod_{d=0}^1 \prod_{k=1}^K N(\mu_{\alpha_v}, \sigma^2_{\alpha_v}) N(\mu_{\alpha_{dkv}}, \sigma^2_{\alpha_{dkv}}) N(\mu_{\lambda_v}, \sigma^2_{\lambda_v}) N(\mu_{\lambda_{dv}}, \sigma^2_{\lambda_{dv}}) \\ & \prod_{c=1}^M N(\mu_{\gamma_{vc}}, \sigma^2_{\gamma_{vc}}) N(\mu_{\gamma_{dkvc}}, \sigma^2_{\gamma_{dkvc}}) \prod_{J|\#J \neq 1}^h N(\mu_{\beta_{dvJ}}, \sigma^2_{\beta_{dvJ}}). \end{aligned} \quad (7.7)$$

7.2.2 Condicionais a Posteriori

Combinando as prioris (7.6) e (7.7) com a respectiva função de verossimilhança aumentada (7.2) e (7.3), temos as condicionais a posteriori escritas em (7.8) e (7.9), respectivamente.

1. Ligação *Logito*

$$\begin{aligned}
\alpha_v | n_v, W_{ivc}, y_{iv}, \mu_{\alpha_v}, \sigma^2_{\alpha_v}, \boldsymbol{\eta}(\alpha_v) &\sim N(\mu_{\alpha_v}, \sigma^2_{\alpha_v}) \Psi(\alpha_v) \\
\gamma_{vc} | n_v, W_{ivc}, y_{iv}, \mu_{\gamma_{vc}}, \sigma^2_{\gamma_{vc}}, \boldsymbol{\eta}(\gamma_{vc}) &\sim N(\mu_{\gamma_{vc}}, \sigma^2_{\gamma_{vc}}) \Psi(\gamma_{vc}) \\
\alpha_{1kv} | \mathfrak{D}, y_{iv}, \mu_{\alpha_{1kv}}, \sigma^2_{\alpha_{1kv}}, \boldsymbol{\eta}(\alpha_{1kv}) &\sim N(\mu_{\alpha_{1kv}}, \sigma^2_{\alpha_{1kv}}) \Psi(\alpha_{1kv}) \\
\gamma_{1kvc} | \mathfrak{D}, y_{iv}, \mu_{\gamma_{1kvc}}, \sigma^2_{\gamma_{1kvc}}, \boldsymbol{\eta}(\gamma_{1kvc}) &\sim N(\mu_{\gamma_{1kvc}}, \sigma^2_{\gamma_{1kvc}}) \Psi(\gamma_{1kvc}) \\
\beta_{1vJ} | \mathfrak{D}, y_{iv}, \mu_{\beta_{1vJ}}, \sigma^2_{\beta_{1vJ}}, \boldsymbol{\eta}(\beta_{1vJ}) &\sim N(\mu_{\beta_{1vJ}}, \sigma^2_{\beta_{1vJ}}) \Psi(\beta_{1vJ}) \\
\alpha_{0kv} | \mathfrak{D}, y_{iv}, \mu_{\alpha_{0kv}}, \sigma^2_{\alpha_{0kv}}, \boldsymbol{\eta}(\alpha_{0kv}) &\sim N(\mu_{\alpha_{0kv}}, \sigma^2_{\alpha_{0kv}}) \Psi(\alpha_{0kv}) \\
\gamma_{0kvc} | \mathfrak{D}, y_{iv}, \mu_{\gamma_{0kvc}}, \sigma^2_{\gamma_{0kvc}}, \boldsymbol{\eta}(\gamma_{0kvc}) &\sim N(\mu_{\gamma_{0kvc}}, \sigma^2_{\gamma_{0kvc}}) \Psi(\gamma_{0kvc}) \\
\beta_{0vJ} | \mathfrak{D}, y_{iv}, \mu_{\beta_{0vJ}}, \sigma^2_{\beta_{0vJ}}, \boldsymbol{\eta}(\beta_{0vJ}) &\sim N(\mu_{\beta_{0vJ}}, \sigma^2_{\beta_{0vJ}}) \Psi(\beta_{0vJ}), \tag{7.8}
\end{aligned}$$

2. Ligação *VEG*

$$\begin{aligned}
\alpha_v | n_v, W_{ivc}, y_{iv}, \mu_{\alpha_v}, \sigma^2_{\alpha_v}, \boldsymbol{\eta}(\alpha_v) &\sim N(\mu_{\alpha_v}, \sigma^2_{\alpha_v}) \Psi(\alpha_v) \\
\gamma_{vc} | n_v, W_{ivc}, y_{iv}, \mu_{\gamma_{vc}}, \sigma^2_{\gamma_{vc}}, \boldsymbol{\eta}(\gamma_{vc}) &\sim N(\mu_{\gamma_{vc}}, \sigma^2_{\gamma_{vc}}) \Psi(\gamma_{vc}) \\
\lambda_v | n_v, W_{ivc}, y_{iv}, \mu_{\lambda_v}, \sigma^2_{\lambda_v}, \boldsymbol{\eta}(\lambda_v) &\sim N(\mu_{\lambda_v}, \sigma^2_{\lambda_v}) \Psi(\lambda_v) \\
\alpha_{1kv} | \mathfrak{D}, y_{iv}, \mu_{\alpha_{1kv}}, \sigma^2_{\alpha_{1kv}}, \boldsymbol{\eta}(\alpha_{1kv}) &\sim N(\mu_{\alpha_{1kv}}, \sigma^2_{\alpha_{1kv}}) \Psi(\alpha_{1kv}) \\
\gamma_{1kvc} | \mathfrak{D}, y_{iv}, \mu_{\gamma_{1kvc}}, \sigma^2_{\gamma_{1kvc}}, \boldsymbol{\eta}(\gamma_{1kvc}) &\sim N(\mu_{\gamma_{1kvc}}, \sigma^2_{\gamma_{1kvc}}) \Psi(\gamma_{1kvc}) \\
\beta_{1vJ} | \mathfrak{D}, y_{iv}, \mu_{\beta_{1vJ}}, \sigma^2_{\beta_{1vJ}}, \boldsymbol{\eta}(\beta_{1vJ}) &\sim N(\mu_{\beta_{1vJ}}, \sigma^2_{\beta_{1vJ}}) \Psi(\beta_{1vJ}) \\
\lambda_{1v} | n_v, W_{ivc}, y_{iv}, \mu_{\lambda_{1v}}, \sigma^2_{\lambda_{1v}}, \boldsymbol{\eta}(\lambda_{1v}) &\sim N(\mu_{\lambda_{1v}}, \sigma^2_{\lambda_{1v}}) \Psi(\lambda_{1v}) \\
\alpha_{0kv} | \mathfrak{D}, y_{iv}, \mu_{\alpha_{0kv}}, \sigma^2_{\alpha_{0kv}}, \boldsymbol{\eta}(\alpha_{0kv}) &\sim N(\mu_{\alpha_{0kv}}, \sigma^2_{\alpha_{0kv}}) \Psi(\alpha_{0kv}) \\
\gamma_{0kvc} | \mathfrak{D}, y_{iv}, \mu_{\gamma_{0kvc}}, \sigma^2_{\gamma_{0kvc}}, \boldsymbol{\eta}(\gamma_{0kvc}) &\sim N(\mu_{\gamma_{0kvc}}, \sigma^2_{\gamma_{0kvc}}) \Psi(\gamma_{0kvc}) \\
\beta_{0vJ} | \mathfrak{D}, y_{iv}, \mu_{\beta_{0vJ}}, \sigma^2_{\beta_{0vJ}}, \boldsymbol{\eta}(\beta_{0vJ}) &\sim N(\mu_{\beta_{0vJ}}, \sigma^2_{\beta_{0vJ}}) \Psi(\beta_{0vJ}) \\
\lambda_{0v} | n_v, W_{ivc}, y_{iv}, \mu_{\lambda_{0v}}, \sigma^2_{\lambda_{0v}}, \boldsymbol{\eta}(\lambda_{0v}) &\sim N(\mu_{\lambda_{0v}}, \sigma^2_{\lambda_{0v}}) \Psi(\lambda_{0v}). \tag{7.9}
\end{aligned}$$

em que $\boldsymbol{\eta}(\eta^*)$ a parte do vetor $\boldsymbol{\eta}$ dado o parâmetro η^* conhecido; $\mathfrak{D} = (t_{ikv}, W_{ivc})$ os dados observados, sendo $t_{ikv} \in \{0, 1\}$ o resultado do k -ésimo teste diagnóstico sob investigação para o i -ésimo sujeito no v -ésimo estrato n_v é a quantidade de sujeitos dentro do v -ésimo estrato e W_{ivc} o valor observado da c -ésima covariável para i -ésimo sujeito no v -ésimo estrato.

As partes referentes a cada condicional a posteriori com forma padrão desconhecida de probabilidade ($\Psi(\eta)$) são exibidas em (7.10) e (7.11) para os modelos *logito* e *VEG*, respectivamente.

1. Modelo *Logito*

$$\begin{aligned}
\Psi(\alpha_v) &= \Psi(\gamma_{vc}) = \\
&= \prod_{i=1}^{n_v} \left(\frac{\exp \left\{ \alpha_v + \sum_{c=1}^M \gamma_{vc} W_{ivc} \right\}}{1 + \exp \left\{ \alpha_v + \sum_{c=1}^M \gamma_{vc} W_{ivc} \right\}} \right)^{y_{iv}} \left(1 - \frac{\exp \left\{ \alpha_v + \sum_{c=1}^M \gamma_{vc} W_{ivc} \right\}}{1 + \exp \left\{ \alpha_v + \sum_{c=1}^M \gamma_{vc} W_{ivc} \right\}} \right)^{(1-y_{iv})} \\
\Psi(\alpha_{1kv}) &= \Psi(\beta_{1vJ}) = \Psi(\gamma_{1kvc}) = \\
&= \prod_{i=1}^{n_v} \left[\left(\frac{\exp \left\{ \alpha_{1kv} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{1vJ} Z_{i1vJ} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1kvc} W_{ivc} \right\}}{1 + \exp \left\{ \alpha_{1kv} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{1vJ} Z_{i1vJ} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1kvc} W_{ivc} \right\}} \right)^{t_{ikv}} \right. \\
&\quad \left. \left(1 - \frac{\exp \left\{ \alpha_{1kv} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{1vJ} Z_{i1vJ} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1kvc} W_{ivc} \right\}}{1 + \exp \left\{ \alpha_{1kv} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{1vJ} Z_{i1vJ} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1kvc} W_{ivc} \right\}} \right)^{(1-t_{ikv})} \right]^{y_{iv}} \\
\Psi(\alpha_{0kv}) &= \Psi(\beta_{0vJ}) = \Psi(\gamma_{0kvc}) = \\
&= \prod_{i=1}^{n_v} \left[\left(\frac{\exp \left\{ \alpha_{0kv} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{0vJ} Z_{i0vJ} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0kvc} W_{ivc} \right\}}{1 + \exp \left\{ \alpha_{0kv} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{0vJ} Z_{i0vJ} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0kvc} W_{ivc} \right\}} \right)^{(1-t_{ikv})} \right. \\
&\quad \left. \left(1 - \frac{\exp \left\{ \alpha_{0kv} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{0vJ} Z_{i0vJ} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0kvc} W_{ivc} \right\}}{1 + \exp \left\{ \alpha_{0kv} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{0vJ} Z_{i0vJ} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0kvc} W_{ivc} \right\}} \right)^{t_{ikv}} \right]^{(1-y_{iv})},
\end{aligned} \tag{7.10}$$

2. Modelo VEG

$$\begin{aligned}
& \Psi(\alpha_v) = \Psi(\gamma_{vc}) = \Psi(\lambda_v) = \\
& = \prod_{i=1}^{n_v} \left(1 - \exp \left\{ \left(1 - \lambda_v \left(\alpha_v + \sum_{c=1}^M \gamma_{vc} W_{ivc} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_v}} \right\} \right)^{y_{iv}} \\
& \quad \left(\exp \left\{ \left(1 - \lambda_v \left(\alpha_v + \sum_{c=1}^M \gamma_{vc} W_{ivc} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_v}} \right\} \right)^{(1-y_{iv})} \\
& \Psi(\alpha_{1kv}) = \Psi(\beta_{1vJ}) = \\
& = \Psi(\gamma_{1kvc}) = \Psi(\lambda_{1v}) = \\
& = \prod_{i=1}^{n_v} \left[\left(1 - \exp \left\{ \left(1 - \lambda_{1v} \left(\alpha_{1kv} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{1vJ} Z_{i1vJ} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1kvc} W_{ivc} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_{1v}}} \right\} \right)^{t_{ikv}} \right. \\
& \quad \left. \left(\exp \left\{ \left(1 - \lambda_{1v} \left(\alpha_{1kv} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{1vJ} Z_{i1vJ} + \sum_{c=1}^M \gamma_{1kvc} W_{ivc} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_{1v}}} \right\} \right)^{(1-t_{ikv})} \right]^{y_{iv}} \\
& \Psi(\alpha_{0kv}) = \Psi(\beta_{0vJ}) = \\
& = \Psi(\gamma_{0kvc}) = \Psi(\lambda_{0v}) = \\
& = \prod_{i=1}^{n_v} \left[\left(1 - \exp \left\{ \left(1 - \lambda_{0v} \left(\alpha_{0kv} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{0vJ} Z_{i0vJ} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0kvc} W_{ivc} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_{0v}}} \right\} \right)^{(1-t_{ikv})} \right. \\
& \quad \left. \left(\exp \left\{ \left(1 - \lambda_{0v} \left(\alpha_{0kv} + \sum_{J|\#J \neq 1, J \subset k}^h \beta_{0vJ} Z_{i0vJ} + \sum_{c=1}^M \gamma_{0kvc} W_{ivc} \right) \right)^{\frac{-1}{\lambda_{0v}}} \right\} \right)^{t_{ikv}} \right]^{(1-y_{iv})}.
\end{aligned} \tag{7.11}$$

As marginais a posteriori para cada parâmetro do vetor $\boldsymbol{\eta}$ podem ser obtidas a partir da simulação das respectivas condicionais a posteriori via aplicação do algoritmo MCMC-*Metropolis-Hastings* (ver no Apêndice A, a Seção A.1.2).

8 ESTUDOS DE SENSIBILIDADE DOS MODELOS

Neste Capítulo, apresentamos inicialmente um estudo de simulação para avaliar a probabilidade de cobertura e amplitude do intervalo de credibilidade bayesiano para três configurações da distribuição $Beta(a, b)$, comumente utilizada para modelar a informação prévia sobre os parâmetros de desempenho de testes diagnósticos. Em seguida, expomos três estudos de sensibilidade para avaliar o efeito de alguns fatores, tais como: distribuição a priori; estratificação da população; tamanho amostral; quantidade de testes sob investigação; região de variação dos parâmetros de interesse e, relaxamento da suposição de independência condicional, sobre o comportamento das marginais a posteriori para os modelos propostos, obtidas a partir das condicionais a posteriori via algoritmo MCMC.

8.1 Propriedades Frequentistas para Três Configurações da Distribuição $Beta(a, b)$

O uso de priori não informativa na abordagem bayesiana é o cenário ideal para comparações com a abordagem frequentista (BERGER, 2006). Neste contexto, as prioris de Jeffreys ($Beta(0,5;0,5)$) e Uniforme ($Beta(1,1)$) têm sido consideradas na obtenção de estimativas para o caso particular da probabilidade de sucesso θ da distribuição Binomial. Além dessas prioris, consideramos a priori $Beta(a, b)$ proposta por Rukhim (1988), que varia entre as prioris Uniforme e de Jeffreys (ver Figura 3), aproximando-se da priori Uniforme quando o tamanho da amostra $n \rightarrow \infty$ e da priori de Jeffreys quando $n \rightarrow 1$. Nesta distribuição $a = b = \frac{1}{4} \left[-n + (n^2 + 8n)^{1/2} \right]$.

As propriedades frequentistas dos intervalos de credibilidade para essas três prioris foram avaliadas a partir da probabilidade de cobertura e amplitude média do intervalo de credibilidade usual ($I.Cred.(1 - \alpha)$), considerando diferentes tamanhos amostrais ($n = \{10, 20, 50, 100, 200\}$) e regiões de valores do parâmetro de interesse ($\theta = [0,01 : 0,99$ com salto de $0,01$]). Neste estudo, simulamos amostras de tamanho $S = 10.000$ a partir da distribuição Binomial(n, θ) para cada combinação de tamanho amostral n e região de valores do parâmetro θ e, considerando essas amostras, calculamos:

- Probabilidade de Sucesso Amostral:

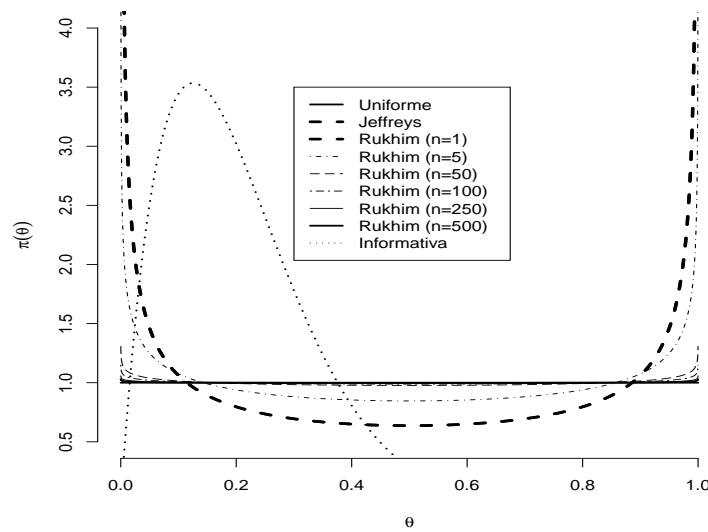


Figura 3: Distribuição Beta(a, b) para diferentes valores de a e b .

Uniforme: Beta(1,1); Jeffreys: Beta(0,5;0,5); Rukhim: Beta(a, b), $a = b = \frac{1}{4} \left[-n + (n^2 + 8n)^{1/2} \right]$; Informativa: Beta(2,8).

$\hat{\theta}_S = x_S/n$, x_S é a quantidade de sucesso para a amostra de tamanho n ;

- Intervalo de Credibilidade Usual - ($I.Cred.(1 - \alpha)$):
 $(B(\alpha/2; x + a, n - x + b) \leq \theta \leq B((1 - \alpha)/2; x + a, n - x + b))$,
 α é um valor pré-definido entre 0 e 1 conhecido como nível de significância e $B(\alpha; a, b)$ é o quantil α da distribuição Beta(a, b);
- Probabilidade de Cobertura do $I.Cred.(1 - \alpha)$:
 $PC_n(\theta) = \frac{1}{S} \sum_{s=1}^S I_{n,\theta}(\theta \in I.Cred.)$
- Amplitude Média do $I.Cred.(1 - \alpha)$:
 $A_n(\theta) = \frac{1}{S} \sum_{s=1}^S [L_{Inf_n}(\theta) - L_{Sup_n}(\theta)]$,
em que $L_{Inf_n}(\theta)$ e $L_{Sup_n}(\theta)$, são os limites inferior e superior do $I.Cred.(1 - \alpha)$, respectivamente.

Para avaliar a *performance* (desempenho) dos intervalos, consideramos, para cada valor de θ no intervalo $[0, 1]$, a distância entre a probabilidade de cobertura média estimada e o valor nominal 0,95 $[(1 - \alpha) = (1 - 0,05) = 0,95]$ e a amplitude média estimada do intervalo. Dessa forma, o intervalo de credibilidade com melhor desempenho quanto à probabilidade de cobertura será aquele que apresentar o menor erro médio absoluto - EMA ($EMA = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |PC_n(\theta_i) - (1 - \alpha)|$), enquanto que, para a amplitude, o intervalo com melhor desempenho será aquele que apresentar menor erro médio - EM ($EM = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (A_n(\theta_i) - A_n(\theta)_{estimado})$). Sendo $A_n(\theta)_{estimado} = 2\sqrt{\frac{(Z_\alpha)^2 \theta(1 - \theta)}{n}}$ (BROWN; CAI; DASGUPTA, 2001).

8.2 Independência Condicional e Ausência de Covariáveis

Consideramos nesta seção uma análise de sensibilidade para avaliar o efeito, de três prioris Beta (Uniforme, Jeffreys e de Rukhim); da técnica de estratificação da população (sem estratificação, estratificado segundo a suposição original de Hui e Walter (1980) (HW) e estratificado segundo a proposta de extensão à suposição de Hui e Walter (HWE)); de diferentes quantidades de testes diagnósticos sob investigação ($K = 2$, $K = 6$); de diferentes tamanhos amostrais ($n = \{50, 100, 500, 1000\}$) e diferentes valores para os parâmetros do vetor $\boldsymbol{\theta} = (\xi_v, S_{kv}, E_{kv})$ com $k = 1, 2, \dots, K$ e $v = 1, 2, \dots, V$, sobre o comportamento das marginais a posteriori obtidas a partir das respectivas condicionais a posteriori (2.27) via algoritmo MCMC, referentes à estrutura sem inclusão de covariáveis a partir da suposição de independência condicional.

Dessa forma, as seguintes análises particulares foram avaliadas neste estudo.

8.2.1 Análise I: Ausência de Estratificação

Consideramos nesta análise, diferentes valores para as taxas de prevalência da doença (ξ), de sensibilidade (S) e especificidade dos testes (E) e diferentes níveis de concordância de resultados positivos ou negativos dos testes. Quando $S = 1$ e $E = 1$, assumimos concordância para 95% dos resultados positivos e negativos entre os testes, respectivamente; e, quando $S = 0,5$ e $E = 0,5$, consideramos concordância para 50% dos resultados positivos e negativos, respectivamente.

Primeiramente avaliamos a estrutura sem estratificação da população ($V = 1$) e dois testes sob investigação ($K = 2$) com vetor de parâmetros $\boldsymbol{\theta} = (\xi, S_k, E_k)$, $k = 1, 2$ (Modelo I: $gl = 3, Qp = 5$), em seguida a estrutura com seis testes sob investigação ($K = 6$) com vetor de parâmetros $\boldsymbol{\theta} = (\xi, S_k, E_k)$, $k = 1, 2, \dots, 6$ (Modelo IV: $gl = 63, Qp = 13$).

Os diferentes conjuntos de dados artificiais de tamanhos $n = \{50, 100, 500, 1000\}$ foram simulados a partir dos procedimentos descritos na Seção 8.5 para as seguintes configurações apresentadas na Tabela 8.

8.2.2 Análise II: Presença de Estratificação

Examinamos duas estruturas de estratificação da população para o caso de dois testes sob investigação ($K = 2$) aplicados na população estratificada em três estratos ($V = 3$). Na primeira estrutura consideramos a suposição original de Hui e Walter (HW) com vetor $\boldsymbol{\theta} = (\xi_v, S_k, E_k)$, $k = 1, 2$ (Modelo II: $gl = 6, Qp = 6$) e, na segunda, consideramos a proposta de extensão à suposição original de Hui e Walter (HWE) com $\boldsymbol{\theta} = (\xi_v, S_{kv}, E_{kv})$, $v = 1, 2, 3$ (Modelo III: $gl = 6, Qp = 10$). Essas estruturas também foram consideradas para o caso de seis testes sob investigação ($K = 6$), (Modelo V: $gl = 126, Qp = 14$ e Modelo VI: $gl = 126, Qp = 26$).

Os conjuntos de dados artificiais de tamanhos $n = \{50, 100, 500, 1000\}$ foram

Tabela 8: Configurações utilizadas para simulação dos dados artificiais referente à Análise I do estudo de sensibilidade 8.2.

CONFIGURAÇÃO	PARÂMETROS		
	ξ	S_k	E_k
I	0,01	1	1
II	0,99	1	1
III	0,10	1	1
IV	0,50	1	1
V	0,01	0,50*	1
VI	0,99	1	0,50 [#]
VII	0,50	0,50*	0,50 [#]

ξ : taxa de prevalência; S_k e E_k : taxas de sensibilidade e especificidade do k -ésimo teste ($K = 1, 2$); *: concordância para 50% dos resultados positivos; [#]: concordância para 50% dos resultados negativos.

simulados a partir dos procedimentos descritos na Seção 8.5 considerando as configurações apresentadas na Tabela 9.

Tabela 9: Configurações utilizadas para simulação dos dados artificiais referente à Análise II do estudo de sensibilidade 8.2.

ESTRATO	CONFIGURAÇÃO								
	I			II			III		
	V			V			V		
PARÂMETROS	1	2	3	1	2	3	1	2	3
ξ_v	0,30	0,70	0,50	0,35	0,65	0,50	0,40	0,60	0,50
S_{kv}	0,925	0,99	0,95	0,925	0,99	0,95	0,925	0,99	0,95
E_{kv}	0,99	0,925	0,95	0,99	0,925	0,95	0,99	0,90	0,95

ξ_v : taxa de prevalência no v -ésimo estrato; S_{kv} e E_{kv} : taxas de sensibilidade e especificidade do k -ésimo teste no v -ésimo estrato; ($K = 1, 2$).

8.3 Relaxamento da Independência Condicional, Ausência de Covariáveis e Presença de Estratificação

Estendendo o estudo da Seção 8.2, consideramos as três estruturas apresentadas nos Capítulos 2, 4 e 6: suposição de independência condicional (IC), dependência condicional de efeito fixo (DCEF) e dependência condicional a partir da formulação de efeito aleatório (DCEA), essa última a partir de duas funções de ligação (*logito* e *VEG*). Para as três estruturas tomamos o caso de três testes sob investigação ($K = 3$) aplicados em uma população dividida em dois estratos ($V = 2$).

Os conjuntos de dados artificiais para três tamanhos amostrais $n = \{250, 500, 1000\}$ foram simulados a partir da estrutura de dependência condicional entre os pares de testes ($h = 2$) considerando a formulação de efeito fixo (ver Seção 8.5) para as duas configurações apresentadas na Tabela 10.

Tabela 10: Configurações utilizadas para simulação dos dados artificiais referente ao estudo de sensibilidade 8.3.

ESTRATO	CONFIGURAÇÃO			
	I		II	
	V		V	
PARÂMETROS	1	2	1	2
ξ_v	0,25	0,75	0,05	0,50
S_{kv}	0,95	0,99	0,50	0,95
E_{kv}	0,99	0,95	0,95	0,50
ρ_{1vJ}	0,60	0,80	0,10	0,30
ρ_{0vJ}	0,80	0,60	0,30	0,10

ξ_v : taxa de prevalência no v -ésimo estrato; S_{kv} e E_{kv} : taxas de sensibilidade e especificidade do k -ésimo teste no v -ésimo estrato; ρ_{1vJ} e ρ_{0vJ} : coeficientes de correlação entre a J -ésima combinação de pares de testes no v -ésimo estrato condicionado à presença e ausência da doença, respectivamente; $J|_{\mathcal{T}_v} = \{1, 2, 3\}$, $\forall k \in \mathcal{T}_v : J \in \mathcal{P}(\mathcal{T}_v)$; $K = 1, 2, 3$, $v = 1, 2$.

O comportamento das marginais a posteriori obtidas a partir das respectivas condicionais a posteriori foram avaliadas em relação a alguns fatores, tais como, distribuição a priori, estratificação da população, tamanho amostral e região de valores do parâmetro de interesse, para os seguintes casos particulares: independência condicional, dependência condicional de efeito fixo e dependência condicional de efeito aleatório.

8.3.1 Análise I: Independência Condicional

Nesta análise de sensibilidade, as condicionais a posteriori (2.27) foram avaliadas considerando a estrutura (2.21) referente à estratificação da população segundo a suposição original de Hui e Walter (1980) (HW) ($gl = 14, Qp = 8$) e a estrutura (2.22) referente à extensão à suposição de Hui e Walter (HWE) ($gl = 14, Qp = 14$).

Para ambas as suposições de estratificação da população (HW ou HWE), consideramos um cenário não informativo, a partir da distribuição Beta(a, b) com melhor desempenho no primeiro estudo de sensibilidade apresentado na Seção 8.2, para modelar o conhecimento a priori sobre cada um dos parâmetros do vetor $\theta = (\xi_v, S_{kv}, E_{kv})$.

8.3.2 Análise II: Dependência Condicional de Efeito Fixo

A partir da suposição de dependência condicional de efeito fixo entre os pares de testes ($h = 2$), as condicionais a posteriori (4.49) foram avaliadas considerando a estrutura (4.34) referente à estratificação da população segundo a suposição original de Hui e Walter (1980) (HW) ($gl = 14, Qp = 14$) e a estrutura (4.40) referente a extensão à suposição de Hui e Walter (HWE) ($gl = 14, Qp = 26$). De acordo com Dendukuri e Joseph (2001), para os modelos bayesianos de classe latente, em especial aqueles com estrutura de dependência condicional, é necessário supor alguma informação prévia sobre pelo menos ($Qp - gl$) parâmetros do vetor θ .

Exploramos dois cenários na elicitação dos hiperparâmetros da distribuição Beta(a, b) para modelar o conhecimento a priori sobre cada um dos parâmetros do vetor $\theta = (\xi_v, S_{kv}, E_{kv}, \rho_{1vJ}^*, \rho_{0vJ}^*)$. As covariâncias na escala original ($\rho_{1vJ} \rho_{0vJ}$) são obtidas a partir da equação (4.47) apresentada no Capítulo 4.

Cenário Não Informativo: Neste cenário os hiperparâmetros a e b foram considerados os da priori Beta com melhor desempenho no primeiro estudo de sensibilidade (Seção 8.2).

Cenário Informativo: Neste cenário, acompanhando Aragon (2007), os hiperparâmetros a e b foram definidos a partir da equação (8.1):

$$\begin{aligned} a &= \frac{2 \left[(2 - L_I - L_S) (L_I + L_S)^2 \right]}{(L_S - L_I)^2} - \frac{(L_I + L_S)^2}{2} \\ b &= a \frac{(L_S - L_I)}{(L_I + L_S)}, \end{aligned} \quad (8.1)$$

em que ($L_I \leq \theta \leq L_S$) é o intervalo provável, a priori, para cada parâmetro do vetor θ , geralmente baseado na opinião especializada (conhecimento do especialista), literatura ou outra forma de elicitar a informação sobre o parâmetro de interesse.

Os seguintes cenários particulares para a informação a priori sobre os parâmetros foram considerados:

1. **Cenário I:** Contemplamos aqui um cenário informativo sobre todos os parâmetros. Para ξ_v , S_{kv} e E_{kv} , que representam as taxas de prevalência no v -ésimo estrato, sensibilidade e especificidade do k -ésimo teste no v -ésimo estrato, respectivamente. Acompanhando Dendukuri e Joseph (2001), os limites L_I e L_S foram determinados a partir dos limites inferior e superior do intervalo de credibilidade 95% (0,95) obtidos a partir do modelo com estrutura de independência condicional descrito na Seção 8.3.1. Quanto aos parâmetros ρ_{1vJ}^* e ρ_{0vJ}^* , que representam as covariâncias entre a J -ésima combinação de pares de testes no v -ésimo estrato condicionadas tanto à presença quanto à ausência da doença, respectivamente, os limites L_I e L_S foram determinados a partir da equação (8.2):

$$\begin{aligned} L_{I|D=1} &= \wp_{1vJ|w}^J \sqrt{S_{kv|w}(1 - S_{kv|w})} \sqrt{S_{k'v|w}(1 - S_{k'v|w})} \\ L_{S|D=1} &= \wp_{1vJ|w}^S \sqrt{S_{kv|w}(1 - S_{kv|w})} \sqrt{S_{k'v|w}(1 - S_{k'v|w})} \\ L_{I|D=0} &= \wp_{0vJ|w}^J \sqrt{E_{kv|w}(1 - E_{kv|w})} \sqrt{E_{k'v|w}(1 - E_{k'v|w})} \\ L_{S|D=0} &= \wp_{0vJ|w}^S \sqrt{E_{kv|w}(1 - E_{kv|w})} \sqrt{E_{k'v|w}(1 - E_{k'v|w})}, \end{aligned} \quad (8.2)$$

em que $k < k'$; $\wp_{dvJ|w}^J = (\wp_{dvJ|w} - \wp_{dJ|w} \times 0,25)$, $\wp_{dvJ|w}^S = (\wp_{dJ|w} + \wp_{dvJ|w} \times 0,25)$ e $\wp_{dvJ|w}$ ($d = \{0,1\}$) são os coeficientes de correlação para a J -ésima combinação de

pares de testes no v -ésimo estrato, calculados a partir dos dados. Para esta estrutura sem covariáveis temos $W = \phi$.

2. **Cenário II:** Apresentamos aqui um cenário misto de informação. Para os parâmetros S_{kv} e E_{kv} , os limites L_I e L_S foram assumidos como sendo os limites inferior e superior do intervalo de credibilidade 95% obtidos a partir do modelo com estrutura de independência condicional expresso na Seção 8.3.1. Quanto aos parâmetros ξ_v , ρ_{1vJ}^* e ρ_{0vJ}^* consideramos a priori Beta não informativa com melhor desempenho no primeiro estudo apresentado na Seção 8.2.
3. **Cenário III:** Também a partir de um cenário misto de informação, assumimos para os parâmetros ξ_v , S_{kv} e E_{kv} , os limites L_I e L_S a partir dos limites inferior e superior do intervalo de credibilidade 95% obtidos a partir do modelo com estrutura de independência condicional presente na Seção 8.3.1. Quanto aos parâmetros ρ_{1vJ}^* e ρ_{0vJ}^* , novamente elegemos a priori Beta não informativa com melhor desempenho no primeiro estudo da Seção 8.2.

8.3.3 Análise III: Dependência Condicional de Efeito Aleatório

Assumindo a estrutura a partir da suposição de dependência condicional de efeito aleatório entre os pares de testes ($h = 2$), as condicionais a posteriori ((6.20) e (6.21)) foram avaliadas considerando os modelos *logito* (6.14) e *VEG* (6.15), respectivamente, tanto a partir da estratificação da população segundo a suposição original de Hui e Walter (1980) (HW) ($(gl = 14, Qp = 14)$, $(gl = 14, Qp = 16)$) quanto a partir da proposta de extensão à suposição de Hui e Walter (HWE) ($(gl = 14, Qp = 26)$, $(gl = 14, Qp = 30)$).

De acordo com Dendukuri e Joseph (2001), é natural considerar a distribuição $N(\mu, \sigma^2)$ para modelar a informação a priori sobre os parâmetros α_{dkv} e β_{dvJ} na formulação de efeito aleatório a partir da ligação *logito*. Para a ligação *VEG*, Wang e Dey (2010) também recomendam essa distribuição, inclusive para o parâmetro de forma (λ) como apresentado na Seção 6.3.

Análogos à análise da Seção 8.3.2, retomamos dois cenários para modelar o conhecimento a priori sobre os parâmetros de interesse.

Cenário Não Informativo: Os hiperparâmetros a e b da distribuição Beta(a, b), referentes à taxa de prevalência ξ_v no v -ésimo estrato foram definidos como descrito na Seção 8.3.2 e, os hiperparâmetros μ e σ^2 referentes aos parâmetros β_{dvJ} , que representam a dependência entre a J -ésima combinação de pares de testes no v -ésimo estrato condicionado à presença ($d = 1$) e ausência da doença ($d = 0$), foram estabelecidos como $\mu = 0$ e σ^2 o maior valor tal que a convergência do algoritmo MCMC fosse alcançada.

Cenário Informativo: Aqui os hiperparâmetros a e b foram definidos como descrito na Seção 8.3.2 a partir da equação (8.1). Enquanto os hiperparâmetros μ e σ^2 referentes aos parâmetros α_{dkv} , que representam a taxa de sensibilidade ($d = 1$) e especificidade

($d = 0$) para o k -ésimo teste no v -ésimo estrato quando $\beta_{dvJ} = 0$, resultaram dos seguintes procedimentos:

1. Calcular as integrais (8.3):

$$\left\{ \begin{array}{l} P(X \leq L_I) = L_I \rightarrow \int_{-\infty}^{L_I} f_X(x) dx = L_I, \\ P(X \leq L_S) = L_S \rightarrow \int_{-\infty}^{L_S} f_X(x) dx = L_S, \end{array} \right. \quad (8.3)$$

em que $f_X(x)$ é a função densidade de probabilidade dada em (3.3) para a distribuição Logística e em (3.5) para a distribuição de probabilidade Valor Extremo Generalizada, ambas apresentadas no Capítulo 2.

2. Calcular μ e σ^2 a partir da equação (8.4):

$$\begin{aligned} \mu &= \frac{(L_S + L_I)}{2}, \\ \sigma^2 &= \mu \frac{(L_S - L_I)}{(L_I + L_S)}, \end{aligned} \quad (8.4)$$

em que L_I e L_S são os limites inferior e superior do intervalo de credibilidade 95%, para cada parâmetro de interesse, obtidos a partir do modelo com estrutura de independência condicional.

Quanto aos hiperparâmetros μ e σ^2 referentes aos parâmetros β_{dvJ} , foram obtidos a partir da equação (8.5):

$$\begin{aligned} \mu &= \frac{(L_{I|D=d} + L_{S|D=d})}{2}, \\ \sigma^2 &= \mu \frac{(L_{S|D=d} - L_{I|D=d})}{(L_{I|D=d} + L_{S|D=d})}, \end{aligned} \quad (8.5)$$

em que os limites $L_{I|D=d}$ e $L_{S|D=d}$ ($d = \{0, 1\}$) devem ser obtidos a partir da equação (8.2).

Para os conjuntos de dados simulados a partir das configurações I e II (ver Tabela 10), consideramos os seguintes cenários particulares tanto para o modelo *logito* quanto *VEG*.

- Modelo *Logito* (CONFI e CONFII):

1. **Cenário I:** Tomamos um cenário informativo sobre todos os parâmetros.

$$\left\{ \begin{array}{l} \alpha_{dkv} \sim N(\mu_{\alpha_{dkv}}, \sigma^2_{\alpha_{dkv}}) \rightarrow \mu_{\alpha_{dkv}} \text{ e } \sigma^2_{\alpha_{dkv}} \text{ obtidos por (8.3) e (8.4)} \\ \beta_{dvJ} \sim N(\mu_{\beta_{dvJ}}, \sigma^2_{\beta_{dvJ}}) \rightarrow \mu_{\beta_{dvJ}} \text{ e } \sigma^2_{\beta_{dvJ}} \text{ obtidos por (8.5)} \\ \xi_v \sim \text{Beta}(a_{\xi_v}, b_{\xi_v}) \rightarrow a_{\xi_v} \text{ e } b_{\xi_v} \text{ obtidos por (8.1)} \end{array} \right.$$

2. **Cenário II:** Elegemos um cenário misto de informação sobre os parâmetros.

$$\left\{ \begin{array}{l} \alpha_{dkv} \sim N(\mu_{\alpha_{dkv}}, \sigma^2_{\alpha_{dkv}}) \rightarrow \mu_{\alpha_{dkv}} \text{ e } \sigma^2_{\alpha_{dkv}} \text{ obtidos por (8.3) e (8.4)} \\ \beta_{dvJ} \sim N(\mu_{\beta_{dvJ}}, \sigma^2_{\beta_{dvJ}}) \rightarrow \mu_{\beta_{dvJ}} = 0 \text{ e } \sigma^2_{\beta_{dvJ}} = 1,69 \\ \xi_v \sim \text{Beta}(a_{\xi_v}, b_{\xi_v}) \rightarrow a_{\xi_v} \text{ e } b_{\xi_v} \text{ melhor desempenho no Estudo 8.2} \end{array} \right.$$

- Modelo *VEG* para CONFI:

1. **Cenário Ia:** Consideramos aqui um cenário informativo para α_{dkv} e β_{dvJ} e menos informativo para o parâmetro de forma λ_{dv} .

$$\left\{ \begin{array}{l} \alpha_{dkv} \sim N(\mu_{\alpha_{dkv}}, \sigma^2_{\alpha_{dkv}}) \rightarrow \mu_{\alpha_{dkv}} \text{ e } \sigma^2_{\alpha_{dkv}} \text{ obtidos por (8.3) e (8.4)} \\ \beta_{dvJ} \sim N(\mu_{\beta_{dvJ}}, \sigma^2_{\beta_{dvJ}}) \rightarrow \mu_{\beta_{dvJ}} \text{ e } \sigma^2_{\beta_{dvJ}} \text{ obtidos por (8.5)} \\ \xi_v \sim \text{Beta}(a_{\xi_v}, b_{\xi_v}) \rightarrow a_{\xi_v} \text{ e } b_{\xi_v} \text{ obtidos por (8.1)} \\ \lambda_{dv} \sim N(\mu_{\lambda_{dv}}, \sigma^2_{\lambda_{dv}}) \rightarrow \mu_{\lambda_{dv}} = 0 \text{ e } \sigma^2_{\lambda_{dv}} = 0,5 \end{array} \right.$$

2. **Cenário Ib:** Trabalhamos com cenário informativo para α_{dkv} , β_{dvJ} e λ_{dv} , sendo para os parâmetros de forma obtidos a partir de uma análise descritiva.

$$\left\{ \begin{array}{l} \alpha_{dkv} \sim N(\mu_{\alpha_{dkv}}, \sigma^2_{\alpha_{dkv}}) \rightarrow \mu_{\alpha_{dkv}} \text{ e } \sigma^2_{\alpha_{dkv}} \text{ obtidos por (8.3) e (8.4)} \\ \beta_{dvJ} \sim N(\mu_{\beta_{dvJ}}, \sigma^2_{\beta_{dvJ}}) \rightarrow \mu_{\beta_{dvJ}} \text{ e } \sigma^2_{\beta_{dvJ}} \text{ obtidos por (8.5)} \\ \xi_v \sim \text{Beta}(a_{\xi_v}, b_{\xi_v}) \rightarrow a_{\xi_v} \text{ e } b_{\xi_v} \text{ obtidos por (8.1)} \\ \lambda_{11} \sim N(\mu_{\lambda_{11}}, \sigma^2_{\lambda_{11}}) \rightarrow \mu_{\lambda_{11}} = -0,35 \text{ e } \sigma^2_{\lambda_{11}} = 0,035 \\ \lambda_{12} \sim N(\mu_{\lambda_{12}}, \sigma^2_{\lambda_{12}}) \rightarrow \mu_{\lambda_{12}} = -0,45 \text{ e } \sigma^2_{\lambda_{12}} = 0,045 \\ \lambda_{01} \sim N(\mu_{\lambda_{01}}, \sigma^2_{\lambda_{01}}) \rightarrow \mu_{\lambda_{01}} = -0,45 \text{ e } \sigma^2_{\lambda_{01}} = 0,045 \\ \lambda_{02} \sim N(\mu_{\lambda_{02}}, \sigma^2_{\lambda_{02}}) \rightarrow \mu_{\lambda_{02}} = -0,35 \text{ e } \sigma^2_{\lambda_{02}} = 0,035 \end{array} \right.$$

3. **Cenário IIa:** Retiramos do cenário Ia a informação sobre os parâmetros β_{dvJ} .

$$\left\{ \begin{array}{l} \alpha_{dkv} \sim N(\mu_{\alpha_{dkv}}, \sigma^2_{\alpha_{dkv}}) \rightarrow \mu_{\alpha_{dkv}} \text{ e } \sigma^2_{\alpha_{dkv}} \text{ obtidos por (8.3) e (8.4)} \\ \beta_{dvJ} \sim N(\mu_{\beta_{dvJ}}, \sigma^2_{\beta_{dvJ}}) \rightarrow \mu_{\beta_{dvJ}} = 0 \text{ e } \sigma^2_{\beta_{dkv}} = 1 \\ \xi_v \sim \text{Beta}(a_{\xi_v}, b_{\xi_v}) \rightarrow a_{\xi_v} \text{ e } b_{\xi_v} \text{ obtidos por (8.1)} \\ \lambda_{dv} \sim N(\mu_{\lambda_{dv}}, \sigma^2_{\lambda_{dv}}) \rightarrow \mu_{\lambda_{dv}} = 0 \text{ e } \sigma^2_{\lambda_{dv}} = 0,5 \end{array} \right.$$

4. **Cenário IIb:** Eliminamos do cenário Ib a informação sobre os parâmetros β_{dvJ}

$$\left\{ \begin{array}{l} \alpha_{dkv} \sim N(\mu_{\alpha_{dkv}}, \sigma^2_{\alpha_{dkv}}) \rightarrow \mu_{\alpha_{dkv}} \text{ e } \sigma^2_{\alpha_{dkv}} \text{ obtidos por (8.3) e (8.4)} \\ \beta_{dvJ} \sim N(\mu_{\beta_{dvJ}}, \sigma^2_{\beta_{dvJ}}) \rightarrow \mu_{\beta_{dvJ}} = 0 \text{ e } \sigma^2_{\beta_{dkv}} = 1 \\ \xi_v \sim \text{Beta}(a_{\xi_v}, b_{\xi_v}) \rightarrow a_{\xi_v} \text{ e } b_{\xi_v} \text{ obtidos por (8.1)} \\ \lambda_{11} \sim N(\mu_{\lambda_{11}}, \sigma^2_{\lambda_{11}}) \rightarrow \mu_{\lambda_{11}} = -0,75 \text{ e } \sigma^2_{\lambda_{11}} = 0,075 \\ \lambda_{12} \sim N(\mu_{\lambda_{12}}, \sigma^2_{\lambda_{12}}) \rightarrow \mu_{\lambda_{12}} = -0,85 \text{ e } \sigma^2_{\lambda_{12}} = 0,085 \\ \lambda_{01} \sim N(\mu_{\lambda_{01}}, \sigma^2_{\lambda_{01}}) \rightarrow \mu_{\lambda_{01}} = -0,85 \text{ e } \sigma^2_{\lambda_{01}} = 0,085 \\ \lambda_{02} \sim N(\mu_{\lambda_{02}}, \sigma^2_{\lambda_{02}}) \rightarrow \mu_{\lambda_{02}} = -0,75 \text{ e } \sigma^2_{\lambda_{02}} = 0,075 \end{array} \right.$$

- Modelo VEG para configuração CONFII: Alteramos os cenários somente quanto aos parâmetros de forma referente aos cenários Ib e IIb

1. **Cenário Ib:**

$$\left\{ \begin{array}{l} \lambda_{11} \sim N(\mu_{\lambda_{11}}, \sigma^2_{\lambda_{11}}) \rightarrow \mu_{\lambda_{11}} = 0 \text{ e } \sigma^2_{\lambda_{11}} = 0,01 \\ \lambda_{12} \sim N(\mu_{\lambda_{12}}, \sigma^2_{\lambda_{12}}) \rightarrow \mu_{\lambda_{12}} = -0,35 \text{ e } \sigma^2_{\lambda_{12}} = 0,035 \\ \lambda_{01} \sim N(\mu_{\lambda_{01}}, \sigma^2_{\lambda_{01}}) \rightarrow \mu_{\lambda_{01}} = -0,25 \text{ e } \sigma^2_{\lambda_{01}} = 0,025 \\ \lambda_{02} \sim N(\mu_{\lambda_{02}}, \sigma^2_{\lambda_{02}}) \rightarrow \mu_{\lambda_{02}} = 0 \text{ e } \sigma^2_{\lambda_{02}} = 0,01 \end{array} \right.$$

2. **Cenário IIb:**

$$\left\{ \begin{array}{l} \lambda_{11} \sim N(\mu_{\lambda_{11}}, \sigma^2_{\lambda_{11}}) \rightarrow \mu_{\lambda_{11}} = -0,35 \text{ e } \sigma^2_{\lambda_{11}} = 0,035 \\ \lambda_{12} \sim N(\mu_{\lambda_{12}}, \sigma^2_{\lambda_{12}}) \rightarrow \mu_{\lambda_{12}} = -0,45 \text{ e } \sigma^2_{\lambda_{12}} = 0,045 \\ \lambda_{01} \sim N(\mu_{\lambda_{01}}, \sigma^2_{\lambda_{01}}) \rightarrow \mu_{\lambda_{01}} = -0,45 \text{ e } \sigma^2_{\lambda_{01}} = 0,045 \\ \lambda_{02} \sim N(\mu_{\lambda_{02}}, \sigma^2_{\lambda_{02}}) \rightarrow \mu_{\lambda_{02}} = -0,35 \text{ e } \sigma^2_{\lambda_{02}} = 0,035 \end{array} \right.$$

8.4 Relaxamento da Independência Condicional, Presença de Covariáveis e de Estratificação

Estendendo o estudo da Seção 8.3, consideramos três estruturas com presença de covariáveis a partir da função de ligação *logito*, as quais se encontram nos Capítulos 3, 5

e 7. São elas: independência condicional (IC), dependência condicional de efeito fixo (DCEF) e dependência condicional de efeito aleatório (DCEA). Para as três estruturas, tomamos três testes sob investigação ($K = 3$) aplicados em uma população dividida em dois estratos ($V = 2$) e a presença de uma covariável ($M = 1$).

Os conjuntos de dados artificiais para quatro tamanhos amostrais $n = \{150, 250, 500, 1000\}$ foram simulados a partir da estrutura de dependência condicional entre os pares de testes ($h = 2$) assumindo a formulação de efeito fixo (Seção 8.5) para a configuração apresentada na Tabela 11.

Tabela 11: Configurações utilizadas para simulação dos dados artificiais referente ao estudo de sensibilidade 8.4.

ESTRATO PARÂMETROS	COVARIÁVEL (W)			
	$W = 0$		$W = 1$	
	V	V	V	V
$\xi_{v W}$	0,100	0,350	0,150	0,500
$S_{1v W}$	0,525	0,990	0,550	0,990
$S_{2v W}$	0,625	0,990	0,650	0,990
$S_{3v W}$	0,725	0,990	0,750	0,990
$E_{1v W}$	0,900	0,750	0,900	0,750
$E_{2v W}$	0,925	0,725	0,925	0,725
$E_{3v W}$	0,950	0,700	0,950	0,700
$\rho_{1v12 W}$	0,200	0,500	0,200	0,500
$\rho_{1v13 W}$	0,220	0,520	0,220	0,520
$\rho_{1v23 W}$	0,240	0,540	0,240	0,540
$\rho_{0v12 W}$	0,400	0,200	0,400	0,200
$\rho_{0v13 W}$	0,420	0,220	0,420	0,220
$\rho_{0v23 W}$	0,440	0,240	0,440	0,240

$\xi_{v|W}$: taxa de prevalência no v -ésimo estrato para a covariável W ; $S_{kv|W}$ e $E_{kv|W}$: taxas de sensibilidade e especificidade do k -ésimo teste no v -ésimo estrato para a covariável W ; $\rho_{1vJ|W}$ e $\rho_{0vJ|W}$: coeficientes de correlação entre a J -ésima combinação de pares de testes no v -ésimo estrato condicionado à presença e ausência da doença, respectivamente, para a covariável W ; ($k = 1, 2, 3$; $v = 1, 2$).

Neste estudo, avaliamos o comportamento das marginais a posteriori, obtidas a partir das respectivas condicionais a posteriori, em relação a alguns fatores, tais como, distribuição a priori, estratificação da população, tamanho amostral e região de valores de cada parâmetro de interesse do vetor η nas seguintes análises particulares: independência condicional, dependência condicional de efeito fixo e de efeito aleatório.

8.4.1 Análise I: Independência Condicional

As condicionais a posteriori (3.15) foram avaliadas considerando o modelo (3.9) referente à estratificação da população segundo a suposição original de Hui e Walter (1980) (HW) ($gl = 14, Qp = 16$) e o modelo (3.11) referente à estrutura de estratificação da população

a partir da proposta de extensão à suposição de Hui e Walter (HWE) ($gl = 14, Qp = 28$). Para ambas as suposições (HW ou HWE), operamos os seguintes cenários para modelar o conhecimento a priori sobre cada um dos parâmetros do vetor $\boldsymbol{\eta}$.

- **Cenário Ia:** Os hiperparâmetros relacionados aos parâmetros α_v e α_{dkv} , que representam a taxa de prevalência no v -ésimo estrato e as taxas de sensibilidade ($d = 1$) e especificidade ($d = 0$) do k -ésimo teste no v -ésimo estrato quando as covariáveis são nulas, foram definidos a partir das equações (8.3) e (8.4), sendo L_I e L_S os limites dos intervalos de credibilidade de 95% oriundos do respectivo modelo com estrutura sem covariáveis na Seção 8.3.1.

$$\begin{aligned}\alpha_v &\sim N(\mu_{\alpha_v}, \sigma^2_{\alpha_v}) \\ \alpha_{dkv} &\sim N(\mu_{\alpha_{dkv}}, \sigma^2_{\alpha_{dkv}}) \\ \gamma_{vc} &\sim N(\mu_{\gamma_{vc}} = 0, \sigma^2_{\gamma_{vc}} = 1, 69) \\ \gamma_{dkvc} &\sim N(\mu_{\gamma_{dkvc}} = 0, \sigma^2_{\gamma_{dkvc}} = 1, 69)\end{aligned}$$

- **Cenário Ib:** Ainda centrado no “zero” diminuimos a dispersão dos parâmetros γ_{vc} e γ_{dkvc} .

$$\begin{aligned}\alpha_v &\sim N(\mu_{\alpha_v}, \sigma^2_{\alpha_v}) \\ \alpha_{dkv} &\sim N(\mu_{\alpha_{dkv}}, \sigma^2_{\alpha_{dkv}}) \\ \gamma_{vc} &\sim N(\mu_{\gamma_{vc}} = 0, \sigma^2_{\gamma_{vc}} = 0, 25) \\ \gamma_{dkvc} &\sim N(\mu_{\gamma_{dkvc}} = 0, \sigma^2_{\gamma_{dkvc}} = 0, 25)\end{aligned}$$

- **Cenário Ic:** Neste, buscamos um cenário informativo também para os parâmetros γ_{vc} e γ_{dkvc} , que representam o efeito da c -ésima covariável sobre a taxa de prevalência no v -ésimo estrato e sobre as taxas de sensibilidade ($d = 1$) e especificidade ($d = 0$) do k -ésimo teste no v -ésimo estrato.

$$\begin{aligned}\alpha_v &\sim N(\mu_{\alpha_v}, \sigma^2_{\alpha_v}) \\ \alpha_{dkv} &\sim N(\mu_{\alpha_{dkv}}, \sigma^2_{\alpha_{dkv}}) \\ \gamma_{vc} &\sim N(\mu_{\gamma_{vc}}, \sigma^2_{\gamma_{vc}}) \\ \gamma_{dkvc} &\sim N(\mu_{\gamma_{dkvc}}, \sigma^2_{\gamma_{dkvc}})\end{aligned}$$

Os hiperparâmetros $(\mu_{\gamma_{vc}}, \sigma^2_{\gamma_{vc}})$ e $(\mu_{\gamma_{dkvc}}, \sigma^2_{\gamma_{dkvc}})$ foram obtidos pelo seguinte procedimento descritivo:

1. Considerar os resultados concordantes de $Q = (K + 1)/2$ testes como pseudo-verdadeiro, sendo Q o maior inteiro e K a quantidade de testes sob investigação,
2. Para γ_{vc} , calcular a porcentagem (%) de resultados pseudo-positivos no v -ésimo estrato e cada nível da c -ésima covariável ($\widehat{P_{1v|W=w}}$). Para γ_{dkv} , calcular a porcentagem (%) de resultados positivos dentre os pseudo-positivos ($\widehat{P_{1vk|W=w}}$) e a porcentagem (%) de negativos dentre os pseudo-negativos ($\widehat{P_{0vk-|W=w}}$) para o k -ésimo teste no v -ésimo estrato e cada nível da c -ésima covariável, ou seja, ($\widehat{P_{1v|W=w}}$), ($\widehat{P_{1vk|W=w}}$) e ($\widehat{P_{0vk-|W=w}}$) são estimativas empíricas para as taxas de prevalência no v -ésimo estrato, sensibilidade e especificidade do k -ésimo teste no v -ésimo estrato, respectivamente, para o w -ésimo nível da c -ésima covariável.
3. Considerar $L_I = \widehat{P_{\mathbf{r}|W=0}}$ e $L_S = \widehat{P_{\mathbf{r}|W=1}}$ ($\mathbf{r} = (1v, 1vk, 0vk)$) e calcular μ e σ^2 a partir da equação (8.6),

$$\begin{aligned}\mu &= (L_S - L_I) \\ \sigma^2 &= \mu \times 0,25.\end{aligned}\tag{8.6}$$

8.4.2 Análise II: Dependência Condicional de Efeito Fixo

Assumindo a dependência condicional de efeito fixo entre os pares de testes ($h = 2$), as condicionais a posteriori (5.7) foram avaliadas a partir do modelo (5.1) tanto com a estratificação da população segundo a suposição original de Hui e Walter (1980) (HW) ($gl = 14, Qp = 22$) quanto a partir da extensão a esta suposição (HWE) ($gl = 14, Qp = 40$). Consideramos dois casos particulares em relação aos parâmetros de covariância condicional: no primeiro incluímos o efeito da c -ésima covariável sobre o parâmetro $\left(g^{-1} = \left\{ \beta_{dvJ} + \sum_{c=1}^M \gamma_{dvJc} W_{ivc} \right\}\right)$; e, no segundo sem efeito da covariável sobre β_{dvJ} ($g^{-1} = \{\beta_{dvJ}\}$).

Análogo à análise da Seção 8.4.1, para todas as situações, consideramos três cenários para modelar o conhecimento a priori sobre cada um dos parâmetros do vetor $\boldsymbol{\eta}$.

- **Cenário Ia:** Neste, trabalhamos com cenário informativo para α_v , α_{dkv} e β_{dvJ} , sendo para os dois primeiros definidos como descrito na análise da Seção 8.4.1 enquanto para aos parâmetros de covariâncias β_{dvJ} , os hiperparâmetros resultaram da seguinte forma: primeiro calculamos os limites L_I e L_S definidos na equação (8.2) em seguida calculamos a partir da ligação *logito* as integrais (8.3) e, então, a partir da equação (8.4) obtivemos os hiperparâmetros $\mu_{\beta_{dvJ}}$ e $\sigma^2_{\beta_{dvJ}}$.

$$\begin{aligned}\alpha_v &\sim N(\mu_{\alpha_v}, \sigma^2_{\alpha_v}) \\ \alpha_{dkv} &\sim N(\mu_{\alpha_{dkv}}, \sigma^2_{\alpha_{dkv}}) \\ \beta_{dvJ} &\sim N(\mu_{\beta_{dvJ}}, \sigma^2_{\beta_{dvJ}}) \\ \gamma_{vc} &\sim N(\mu_{\gamma_{vc}} = 0, \sigma^2_{\gamma_{vc}} = 1, 69) \\ \gamma_{dkvc} &\sim N(\mu_{\gamma_{dkvc}} = 0, \sigma^2_{\gamma_{dkvc}} = 1, 69) \\ \gamma_{dvJc} &\sim N(\mu_{\gamma_{dvJc}} = 0, \sigma^2_{\gamma_{dvJc}} = 1, 69)\end{aligned}$$

- **Cenário Ib:** Neste cenário, ainda centrado no “zero”, diminuimos a dispersão dos parâmetros γ_{vc} e γ_{dkvc} .

$$\begin{aligned}\alpha_v &\sim N(\mu_{\alpha_v}, \sigma^2_{\alpha_v}) \\ \alpha_{dkv} &\sim N(\mu_{\alpha_{dkv}}, \sigma^2_{\alpha_{dkv}}) \\ \beta_{dvJ} &\sim N(\mu_{\beta_{dvJ}}, \sigma^2_{\beta_{dvJ}}) \\ \gamma_{vc} &\sim N(\mu_{\gamma_{vc}} = 0, \sigma^2_{\gamma_{vc}} = 0, 25) \\ \gamma_{dkvc} &\sim N(\mu_{\gamma_{dkvc}} = 0, \sigma^2_{\gamma_{dkvc}} = 0, 25) \\ \gamma_{dvJc} &\sim N(\mu_{\gamma_{dvJc}} = 0, \sigma^2_{\gamma_{dvJc}} = 1, 69)\end{aligned}$$

- **Cenário Ic:** Buscamos um cenário informativo também para os parâmetros γ_{vc} e γ_{dkv} , que representam o efeito da c -ésima covariável sobre a taxa de prevalência no v -ésimo estrato e sobre as taxas de sensibilidade ($d = 1$) e especificidade ($d = 0$) do k -ésimo teste no v -ésimo estrato. Os hiperparâmetros foram obtidos como descrito no cenário Ic, da análise da Seção 8.4.1.

$$\begin{aligned}\alpha_v &\sim N(\mu_{\alpha_v}, \sigma^2_{\alpha_v}) \\ \alpha_{dkv} &\sim N(\mu_{\alpha_{dkv}}, \sigma^2_{\alpha_{dkv}}) \\ \beta_{dvJ} &\sim N(\mu_{\beta_{dvJ}}, \sigma^2_{\beta_{dvJ}}) \\ \gamma_{vc} &\sim N(\mu_{\gamma_{vc}}, \sigma^2_{\gamma_{vc}}) \\ \gamma_{dkvc} &\sim N(\mu_{\gamma_{dkvc}}, \sigma^2_{\gamma_{dkvc}}) \\ \gamma_{dvJc} &\sim N(\mu_{\gamma_{dvJc}} = 0, \sigma^2_{\gamma_{dvJc}} = 1, 69)\end{aligned}$$

8.4.3 Análise III: Dependência Condicional de Efeito Aleatório

A partir da suposição de dependência condicional de efeito aleatório entre os pares de testes ($h = 2$), as condicionais a posteriori (7.8) foram avaliadas considerando o modelo

logito (7.2) tanto com a estratificação da população segundo a suposição original de Hui e Walter (1980) (HW) ($gl = 14, Qp = 22$) quanto para a proposta de extensão a esta suposição (HWE) ($gl = 14, Qp = 40$)).

Análogo às análises das Seções 8.4.1 e 8.4.2, para todas as situações, consideramos três cenários para modelar o conhecimento a priori sobre cada um dos parâmetros do vetor η .

• **Cenário Ia:**

$$\begin{aligned}\alpha_v &\sim N(\mu_{\alpha_v}, \sigma^2_{\alpha_v}) \\ \alpha_{dkv} &\sim N(\mu_{\alpha_{dkv}}, \sigma^2_{\alpha_{dkv}}) \\ \beta_{dvJ} &\sim N(\mu_{\beta_{dvJ}}, \sigma^2_{\beta_{dvJ}}) \\ \gamma_{vc} &\sim N(\mu_{\gamma_{vc}} = 0, \sigma^2_{\gamma_{vc}} = 1,69) \\ \gamma_{dkvc} &\sim N(\mu_{\gamma_{dkvc}} = 0, \sigma^2_{\gamma_{dkvc}} = 1,69)\end{aligned}$$

• **Cenário Ib:**

$$\begin{aligned}\alpha_v &\sim N(\mu_{\alpha_v}, \sigma^2_{\alpha_v}) \\ \alpha_{dkv} &\sim N(\mu_{\alpha_{dkv}}, \sigma^2_{\alpha_{dkv}}) \\ \beta_{dvJ} &\sim N(\mu_{\beta_{dvJ}}, \sigma^2_{\beta_{dvJ}}) \\ \gamma_{vc} &\sim N(\mu_{\gamma_{vc}} = 0, \sigma^2_{\gamma_{vc}} = 0,25) \\ \gamma_{dkvc} &\sim N(\mu_{\gamma_{dkvc}} = 0, \sigma^2_{\gamma_{dkvc}} = 0,25)\end{aligned}$$

• **Cenário Ic:**

$$\begin{aligned}\alpha_v &\sim N(\mu_{\alpha_v}, \sigma^2_{\alpha_v}) \\ \alpha_{dkv} &\sim N(\mu_{\alpha_{dkv}}, \sigma^2_{\alpha_{dkv}}) \\ \beta_{dvJ} &\sim N(\mu_{\beta_{dvJ}}, \sigma^2_{\beta_{dvJ}}) \\ \gamma_{vc} &\sim N(\mu_{\gamma_{vc}}, \sigma^2_{\gamma_{vc}}) \\ \gamma_{dkvc} &\sim N(\mu_{\gamma_{dkvc}}, \sigma^2_{\gamma_{dkvc}})\end{aligned}$$

Nesta análise, no contexto informativo, os hiperparâmetros foram encontrados a partir dos mesmos procedimentos descritos na análise da Seção 8.4.2, exceto quanto aos parâmetros de covariâncias β_{dvJ} , para os quais primeiro calculamos os limites L_I e L_S definidos na equação (8.2), em seguida, calculamos diretamente a partir da equação (8.5) os

hiperparâmetros $\mu_{\beta_{dvj}}$ e $\sigma^2_{\beta_{dvj}}$.

8.5 Simulação dos Dados Artificiais

Acompanhando Georgiadis et al. (2003), os dados artificiais utilizados nos estudos de sensibilidade apresentados neste Capítulo foram simulados seguindo os procedimentos:

1. Calcular as probabilidades para cada combinação de resultados dos K testes sob investigação no v -ésimo estrato condicionadas à covariável $W = \{0, 1\}$ e condição de saúde do sujeito $D = \{0, 1\}$.

$$\begin{aligned} P_{v|W=w,D=1}(T_{1v} = t_{1v}, \dots, T_{Kv} = t_{Kv} | W = w, D = 1) \\ P_{v|W=w,D=0}(T_{1v} = t_{1v}, \dots, T_{Kv} = t_{Kv} | W = w, D = 0) \end{aligned} \quad (8.7)$$

2. Calcular a quantidade de elementos $X_{v|W,D}$ para cada combinação de resultados dos K testes sob investigação no v -ésimo estrato condicionada à covariável $W = \{0, 1\}$ e condição de saúde do sujeito $D = \{0, 1\}$.

$$\begin{aligned} \mathbb{E}(X_{v|W,D}) = n_v [\xi_v P_{v|W=w,D=1}(T_{1v} = t_{1v}, \dots, T_{Kv} = t_{Kv} | W = w, D = 1) + \\ (1 - \xi_v) P_{v|W=w,D=0}(T_{1v} = t_{1v}, \dots, T_{Kv} = t_{Kv} | W = w, D = 0)] \end{aligned} \quad (8.8)$$

Para a estrutura de independência condicional temos as probabilidades condicionais (8.7) dadas em (8.9):

$$\begin{aligned} P_{v|W=w,D=1}(T_{1v} = t_{1v}, \dots, T_{Kv} = t_{Kv} | W = w, D = 1) = \prod_{k=1}^K S_{kv|w}^{t_{ikv}} (1 - S_{kv|w})^{(1-t_{ikv})} \\ P_{v|W=w,D=0}(T_{1v} = t_{1v}, \dots, T_{Kv} = t_{Kv} | W = w, D = 0) = \prod_{k=1}^K E_{kv|w}^{(1-t_{ikv})} (1 - E_{kv|w})^{t_{ikv}}, \end{aligned} \quad (8.9)$$

em que $S_{kv|w}$ e $E_{kv|w}$ são as taxas de sensibilidade e especificidade do k -ésimo teste no v -ésimo estrato para o w -ésimo nível da covariável W , respectivamente; t_{ikv} é o resultado do k -ésimo teste no v -ésimo estrato para o i -ésimo sujeito.

A partir da suposição de dependência condicional de efeito fixo, as probabilidades (8.7) são dadas em (8.10):

$$\begin{aligned}
P_{v|W=w,D=1}(T_{1v} = t_{1v}, \dots, T_{Kv} = t_{Kv} | W = w, D = 1) = \\
\prod_{k=1}^K S_{kv|w}^{t_{kv}} (1 - S_{kv|w})^{(1-t_{kv})} + \sum_{J|\#J=2} \left[\prod_{k \in J} (-(-1))^{t_{kv}} \rho_{1J|w} \prod_{k \notin J} S_{kv|w}^{t_{kv}} (1 - S_{kv|w})^{(1-t_{kv})} \right] \\
P_{v|W=w,D=0}(T_{1v} = t_{1v}, \dots, T_{Kv} = t_{Kv} | W = w, D = 0) = \\
\prod_{k=1}^K E_{kv}^{(1-t_{kv})} (1 - E_{kv|w})^{t_{kv}} + \sum_{J|\#J=2} \left[\prod_{k \in J} (-1)^{t_{kv}} \rho_{0J|w} \prod_{k \notin J} E_{kv|w}^{(1-t_{kv})} (1 - E_{kv|w})^{t_{kv}} \right].
\end{aligned} \tag{8.10}$$

As covariâncias condicionais $\rho_{1J|w}$ e $\rho_{0J|w}$, no caso de $h = 2$, ou seja, dependência entre os pares de testes, podem ser calculadas a partir de (8.11):

$$\begin{aligned}
\rho_{1J|w} &= \mathcal{J}_{1J|w} \sqrt{S_{kv|w}(1 - S_{kv|w})} \sqrt{S_{k'v|w}(1 - S_{k'v|w})} \\
\rho_{0J|w} &= \mathcal{J}_{0J|w} \sqrt{E_{kv|w}(1 - E_{kv|w})} \sqrt{E_{k'v|w}(1 - E_{k'v|w})}.
\end{aligned} \tag{8.11}$$

em que $k < k'$; $\mathcal{J}_{1J|w}$ e $\mathcal{J}_{0J|w}$ são os coeficientes de correlação para a J -ésima combinação de pares de testes condicionados à situação de saúde do sujeito ($d = \{0, 1\}$) e ao nível da covariável $W = \{0, 1\}$. Para os estudos de sensibilidade apresentados nas Seções 8.2 e 8.3 referentes à estrutura sem a inclusão de covariáveis temos $W = \phi$.

De acordo com Dendukuri e Joseph (2001), Adel e Berkvens (2002) e Menten, Boelaert e Lesaffre (2008), para que as probabilidades condicionais (8.10) tenham domínio no intervalo $[0, 1]$ é necessário que as covariâncias (8.11) estejam restritas nos limites (4.42) apresentados no Capítulo 4.

8.6 Aspectos Computacionais

Apresentamos nesta Seção alguns aspectos computacionais utilizados para realização dos estudos propostos neste Capítulo.

8.6.1 Estimativas a Posteriori

Para obter as estimativas a posteriori para o parâmetro de interesse θ , consideramos a função de perda quadrática $L(\theta, \delta) = (\theta - \delta)^2$. Dessa forma, o estimador de Bayes $\delta^{\pi(\theta)}$ associado à priori $\pi(\theta)$ é dado porem (8.12):

$$\delta^{\pi(\theta)}(x) = \mathbb{E}^{\pi(\theta|x)}[\theta] = \frac{\int_{\Theta} \theta L(\theta) \pi(\theta) d\theta}{\int_{\Theta} L(\theta) \pi(\theta) d\theta}. \quad (8.12)$$

Nas situações em que as integrais em (8.12) são intratáveis algebricamente, o que ocorreu em todas as situações neste trabalho, utilizamos alternativamente os algoritmos MCMC (*Markov Chain Monte Carlo*) (ver Apêndice A.1). Dessa forma, a partir das amostras geradas $\theta^{(s)}$ podemos aproximar a integral (8.12) por (8.13),

$$\delta^{*\pi(\theta)}(x) \equiv \frac{1}{S} \sum_{s=1}^S \theta^{(s)}$$

As estimativas intervalares para θ foram resultantes do intervalo de credibilidade usual $100(1 - \alpha)\%$ como descrito na Seção 8.1.

Para simplificar as expressões envolvidas nas funções de verossimilhança aumentada para os modelos apresentados, em especial aqueles com estruturas a partir das funções de ligação *logito* ou *VEG*, pode ser utilizado o resultado,

$$\prod_r \prod_s (1 + a_r)^{b_s} = \exp\left\{ \sum_r \sum_s b_s \log(1 + a_r) \right\} \quad (8.13)$$

No processo de elicitação de prioris descritos na Seção 8.3, as integrais (8.3.3) foram resolvidas utilizando os comandos `qlogis` e `qgev`, do pacote `R`, quando $f_X(x)$ assume a função densidade de probabilidade Logística e, quando, assume a densidade Valor Extremo Generalizada, respectivamente.

Para os modelos com estrutura a partir das funções de ligação *logito* ou *VEG*, por exemplo, o modelo com estrutura de dependência condicional de efeito aleatório e ausência de covariáveis (Capítulo 6) ou os modelos com estrutura na presença de covariáveis, por exemplo, independência condicional (IC), dependência condicional de efeito fixo (DCEF) e de efeito aleatório (DCEA) (ver Capítulos 3, 5 e 7, respectivamente), seja a partir da suposição original de Hui e Walter (1980) (HW) ou a partir da proposta de extensão a esta suposição (HWE), cada um dos parâmetros de interesse do vetor $\theta = (\xi_v, S_{kv}, E_{kv})$ encontra-se na escala *logística* ou de *VEG*.

Segundo Hadgu e Qu (1998), podemos estimar estes parâmetros da seguinte forma:

- Considere a situação geral em que cada parâmetro do vetor θ esteja ligado à matriz de covariáveis \mathbf{W} ou de efeito aleatório \mathbf{Z} a partir da ligação $g^{-1}(\Upsilon)$, com o preditor linear $\Upsilon = (\alpha + \beta\mathbf{Z} + \gamma\mathbf{W})$. Neste caso, cada parâmetro θ pode ser estimado a partir da integral (8.14),

$$\hat{\theta} = \int_{-\infty}^{+\infty} g^{-1}(\Upsilon)\phi(\mathbf{Z})d\mathbf{Z} \quad (8.14)$$

- Quando $\beta = 0$, temos a estrutura de independência condicional e neste caso $\hat{\theta}$ é obtido diretamente a partir de $g^{-1}(\Upsilon)$, enquanto para o caso de $\beta \neq 0$, a integral (8.14) pode ser aproximada a partir das amostras MCMC geradas por (8.15),

$$\hat{\theta} = \sum_{s=1}^S \frac{1}{S} g^{-1}(\Upsilon^{(s)}) \quad (8.15)$$

em que $\Upsilon^{(s)}$ é o valor do preditor linear considerando os valores dos parâmetros na s -ésima iteração do algoritmo MCMC.

8.6.2 Esquemas de Testes em Paralelo e Série

Além dos parâmetros de desempenho dos testes (S_{kv}, E_{kv}) , podemos calcular o desempenho de conjuntos de testes a partir dos esquemas Paralelo e Série.

No esquema Paralelo o resultado do conjunto de testes é considerado positivo se pelo menos um dos testes apresenta resultado positivo. Conseqüentemente, é considerado negativo se todos apresentarem resultados negativos.

Dessa forma, temos no esquema Paralelo uma alternativa para aumentar o desempenho na capacidade de diagnosticar a presença da doença (maior sensibilidade). No entanto, temos uma diminuição na capacidade de diagnosticar a ausência da doença (menor especificidade). Por outro lado, no esquema de testes em Série, temos uma alternativa para aumentar o desempenho na capacidade de diagnosticar a ausência da doença (maior especificidade), com diminuição na capacidade de diagnosticar a presença da doença (menor sensibilidade).

Considere o conjunto de pares de testes $\{k, k'\}$, as taxas de sensibilidade e especificidade deste conjunto pode ser calculada da seguinte forma:

1. Esquema Paralelo:

- Sensibilidade S_{T_p}

$$S_{T_p} = (S_k + S_{k'}) - (S_k S_{k'})$$

- Especificidade E_{T_p}

$$E_{T_p} = (E_k E_{k'})$$

2. Esquema Série:

- Sensibilidade S_{T_s}

$$S_{T_s} = (S_k S_{k'})$$

- Especificidade E_{T_p}

$$E_{T_s} = (E_k + E_{k'}) - (E_k E_{k'})$$

8.6.3 Amostras MCMC

De forma geral, para todos os estudos apresentados neste Capítulo, consideramos duas cadeias paralelas MCMC de 20.000 iterações com período de aquecimento de 5.000 para cada cadeia e as demais selecionadas com salto de 30 iterações, obtendo assim as marginais a posteriori a partir de uma amostra estacionária final iid de tamanho $n = 500$. A convergência das cadeias foi monitorada pelo critério proposto por Gelman e Rubin (1992) demonstrando estacionaridade da amostra quando o fator de redução $1 \leq R \leq 1,4$ (ver Apêndice A.1.3). Os algoritmos *Gibbs-Sampling* e *Metropolis-Hastings* (ver Apêndice A.1.1 e A.1.2, respectivamente) foram implementados no pacote R de distribuição livre (<http://www.r-project.org>). Para otimizar o tempo computacional utilizamos as funções `plogis` e `pgev` para substituir as funções de ligação *logito* e *VEG*, respectivamente, envolvidas nas condicionais a posteriori.

8.6.4 Critérios para Avaliar as Condicionais a Posteriori

As marginais a posteriori para cada parâmetro do vetor θ no caso de ausência de covariáveis e do vetor η para a suposição de DCEA na ausência de covariáveis e para todas as suposições (IC, DCEF e DCEA) na presença de covariáveis, foram avaliadas descritivamente: quanto à repetibilidade (precisão) das estimativas a partir da amplitude do intervalo de credibilidade de 95% e do erro padrão da média a posteriori. Quanto menor a amplitude e o erro padrão, maior a precisão da respectiva estimativa [$A_{I.Cred.95\%} = (P97.5\% - P2.5\%)$]; e, também, quanto à região de convergência das estimativas a posteriori (exatidão) avaliada descritivamente a partir da comparação entre as estimativas obtidas e os valores nominais utilizados na simulação dos dados artificiais.

Além disso, os critérios de informação (ver Apêndice A.2) AIC (*Akaike Information Criteria*), BIC (*Bayesian Information Criteria*) e DIC (*Deviance Information Criteria*) (ILIOPOULOS; KATERIA; NTZOUFRASB, 2007), foram considerados para avaliar

o desempenho entre algumas situações viáveis e de interesse, por exemplo, o desempenho de cada estrutura particular do modelo entre os cenários utilizados para modelar o conhecimento a priori sobre os parâmetros, entre as técnicas de estratificação ou, então, entre as suposições de independência e dependência condicional para cada um dos conjuntos de dados artificiais.

9 RESULTADOS

Apresentamos neste Capítulo os resultados referentes aos estudos de sensibilidade dos modelos propostos e da aplicação desses modelos a dois conjuntos de dados sobre a avaliação de desempenho de testes diagnósticos utilizados na triagem da doença de Chagas em doadores de sangue.

9.1 Estudos de Sensibilidade dos Modelos

Nesta seção exploramos os resultados dos estudos de sensibilidade propostos no Capítulo 8.

9.1.1 Propriedades Frequentistas para Três Configurações da Distribuição Beta(a, b)

Neste estudo de simulação, de forma geral, observamos probabilidade de cobertura média ($PC_n(\theta)$) dos intervalos de credibilidade 0,95 superiores a 0,90 para as três prioris Beta (U-Uniforme: Beta(1, 1), J-Jeffreys: Beta(0,5;0,5) e R-Rukhim: Beta(a, b), com $a = b = \frac{1}{4}[-n + (n^2 + 8n)^{0.5}]$), diferentes tamanhos amostrais e valores da probabilidade de sucesso θ da distribuição Binominal no intervalo $[0, 1]$.

À medida que aumentamos o tamanho amostral e/ou distanciamos os valores de θ dos extremos $[0$ ou $1]$, foi possível verificar cobertura média mais próxima de 0,95 (cobertura nominal) e com menor erro médio absoluto ($EMA = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |C_n(\theta) - (1 - \alpha)|$). Observamos, também, quanto à probabilidade de cobertura ($PC_n(\theta)$) bom desempenho ($PC_n(\theta) \approx 0,95$) e muito próximo entre as três prioris, sendo a priori Uniforme melhor nas proximidades dos valores extremos ($[0$ ou $1]$), a priori de Jeffreys melhor à medida que distanciamos dos extremos e, a priori de Rukhim a mais estável em toda a região de valores de θ (ver no Apêndice B.1 as Figuras 4 e 5).

Quanto à amplitude dos intervalos de credibilidade ($A_n(\theta) = 1/S \sum_{s=1}^S [LI_n(\theta) - LS_n(\theta)]$), observamos bom desempenho ($A_n(\theta) \approx A_n(\theta)_{estimado}$) e, também, muito próximo entre as três prioris, tamanhos amostrais e valores de θ . À medida que aumentamos o tamanho amostral observamos menores erros médios ($EM = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (A_n(\theta) - A_n(\theta)_{estimado})$) (ver no Apêndice B.1 as Figuras 6 e 7).

9.1.2 Independência Condicional e Ausência de Covariáveis

Ausência de Estratificação

Com a análise de sensibilidade apresentada na Seção 8.2.1, observamos para o modelo com estrutura de independência condicional, dois testes sob investigação e ausência de estratificação da população (MODELO I: $K = 2, V = 1$), comportamento muito próximo entre as três prioris Beta (Uniforme, Jeffreys e Rukhim), com desempenho discretamente melhor das prioris de Rukhim e Uniforme segundo os critérios de informação AIC, BIC e DIC (ver no Apêndice B.2.1 a Tabela 14).

De forma geral, foi possível observar falta de convergência do algoritmo MCMC e intervalos de credibilidade $(1 - \alpha)$, $\alpha = 0,05$, bastante amplos com elevados erros padrões para todos os parâmetros $\theta = (\xi, S_k, E_k)$ quando consideramos dados artificiais simulados a partir de parâmetros de desempenho dos testes fixos próximos de 1 ($S_k = E_k = 0,99$), baixa ($\xi = 0,01$) ou alta taxa de prevalência da doença ($\xi = 0,99$) para tamanhos amostrais $n = \{50, 100\}$. No entanto, à medida que aumentamos o tamanho da amostra ($n = \{500, 1.000\}$), verificamos estacionariedade das marginais a posteriori ($R \approx 1$), com formas unimodais e estimativas dos parâmetros do vetor θ muito próximas dos valores nominais considerados na simulação dos dados e, com menor erro padrão (maior precisão). Além disso, as estimativas foram mais precisas para as taxas de sensibilidade (S_k) no caso de prevalência próxima a 1 ($\xi = 0,99$) e para a especificidade (E_k) quando próxima a 0 ($\xi = 0,01$) (ver no Apêndice B.2.1 as Figuras 8 e 9).

À medida que deslocamos a taxa de prevalência dos extremos, por exemplo, $\xi = 0,1$ ou $\xi = 0,5$, as marginais dos parâmetros do vetor θ apresentam estacionariedade com estimativas mais precisas em relação às duas configurações anteriores, mesmo para os menores tamanhos amostrais considerados ($n = \{50, 100\}$) (ver no Apêndice B.2.1 as Figuras 10 e 11).

Considerando, alta taxa de prevalência ($\xi = 0,99$) associada à baixa concordância de resultados negativos, por exemplo, dentre 100 sujeitos sob investigação, 99 apresentam resultados positivos nos dois testes sob investigação e um sujeito apresenta resultado negativo para o teste 1 e positivo para o teste 2 (concordância para 50% dos resultados negativos entre os testes), temos que, o modelo de classe latente produz marginais não estacionárias com intervalos de credibilidade variando em todo o intervalo $[0,1]$ com elevados erros padrões para a taxa de especificidade do teste (ver no Apêndice B.2.1 a Figura 12). Comportamento semelhante ocorre na situação inversa para a taxa de sensibilidade (S_k). Este cenário tende a melhorar, ou seja, estacionariedade das marginais e menor amplitude do intervalo de credibilidade, para as taxas de sensibilidades e especificidades dos testes, à medida que aumentamos a concordância de resultados positivos e negativos, respectivamente.

Presença de Estratificação

A partir da estratificação da população em três estratos ($V = 3$), segundo a suposição original proposta por Hui e Walter (1980), temos o MODELO II com vetor de parâmetros $\theta = (\xi_v, S_k, E_k)$, $v = 1, 2, 3$, $k = 1, 2$, apresentando condição básica para identificabilidade ($gl = 9; Qp = 7$). Neste caso, foi possível verificar distribuições marginais estacionárias com estimativas bem mais precisas para todos os parâmetros de interesse, mesmo para os menores tamanhos amostrais considerados ($n = \{50, 100\}$).

Semelhante ao que ocorreu com o MODELO I, à medida que aumentamos o tamanho amostral, o erro padrão diminui; isso também foi observado quando consideramos maiores diferenças médias absolutas das taxas de prevalências da doença entre os estratos (δ_q), com $\delta_q = (|\xi_1 - \xi_3| + |\xi_2 - \xi_3|)/2$, veja no Apêndice B.2.2 a Figura 13, referente à priori Uniforme. As priors de Rukhim e Jeffreys apresentam comportamento muito próximo.

Para a estrutura geral proposta (2.22), ou seja, estratificação da população supondo tanto as taxas de prevalências (ξ_v) quanto os parâmetros de desempenho dos testes ($S_{kv}, E_{kv}, k = 1, 2, v = 1, 2, 3$) diferentes entre os estratos, temos o MODELO III ($gl = 9, Qp = 15$) sem condição básica para identificabilidade. No entanto, análogo ao MODELO II, verificamos estimativas com menor erro padrão à medida que aumentamos o tamanho amostral e/ou a diferença média absoluta das taxas de prevalências da doença entre os estratos (δ_q), sendo este discretamente menor para as taxas de sensibilidades (S_{kv}) nos estratos mais prevalentes e para as taxas de especificidades (E_{kv}) nos estratos menos prevalentes (ver no Apêndice B.2.2 a Figura 14).

Apesar de apresentar erro padrão discretamente superior ao MODELO II, o modelo proposto (2.22) resultou em marginais estacionárias e estimativas muito próximas dos valores nominais considerados na simulação dos dados artificiais, enquanto as taxas de sensibilidade S_k e especificidade E_k obtidas a partir do MODELO II, mostraram-se superestimadas uma vez que ficaram mais próximas das S_{kv} e E_{kv} obtidas a partir do modelo geral (2.22), naqueles estratos mais e menos prevalentes, respectivamente, (ver no Apêndice B.2.2 a Figura 15).

Além disso, o modelo proposto exibiu desempenho superior, a partir dos critérios de informação AIC, BIC e DIC, em relação aos modelos sem estratificação (MODELO I) e estratificado segundo a suposição original de Hui e Walter (MODELO II) para todas as situações comparáveis (ver no Apêndice B.2.2 a Tabela 14).

Para todos os modelos considerados neste estudo, as taxas de sensibilidade e especificidade do teste 2 (S_2 e E_2 , respectivamente) mostraram resultados semelhantes aos obtidos para o teste 1.

Ao analisar os modelos considerando seis testes sob investigação ($K = 6$), observamos comportamentos semelhantes para todas as situações descritas, ou seja, aumentar a quantidade de testes não trouxe contribuição adicional para obtenção de marginais

estacionárias, menor erro padrão para as médias a posteriori ou convergência de θ para o valor nominal considerado na simulação dos dados. Também, neste caso, verificamos desempenho discretamente melhor das prioris de Rukhim e Uniforme (ver no Apêndice B.2.2 a Tabela 15).

9.1.3 Relaxamento da Independência Condicional, Ausência de Covariáveis e Presença de Estratificação

Neste estudo de sensibilidade (ver descrição na Seção 8.3), o objetivo principal foi comparar o desempenho da estrutura geral de estratificação proposta (HWE) com a estrutura de estratificação a partir da suposição original de Hui e Walter (HW) e, o desempenho entre as três suposições: independência condicional (IC), dependência condicional de efeito fixo (DCEF) e dependência condicional de efeito aleatório (DCEA), essa última a partir das ligações *logito* e *VEG*, diferentes tamanhos amostrais e cenários para modelar o conhecimento a priori sobre os parâmetros de interesse.

De forma geral, para todas as situações comparáveis, a estrutura geral de estratificação proposta (HWE) demonstrou, a partir dos critérios de informação AIC, BIC e DIC, desempenho superior à estrutura HW. Além disso, independentemente da estrutura de estratificação (HWE ou HW), do tamanho amostral (n) e dos cenários utilizados para modelar o conhecimento a priori, temos que os modelos a partir do relaxamento da suposição de independência condicional (DCEF e DCEA) exibiram desempenho superior à suposição de independência condicional (IC), sendo a estrutura de dependência condicional a partir da formulação de efeito fixo (DCEF) a de melhor desempenho. Isto ocorreu para ambas as configurações (CONFI e CONFII) utilizadas na simulação dos conjuntos de dados artificiais (ver no Apêndice B.3 a Tabela 16).

Independência Condicional

Analisando as estimativas dos parâmetros originais $\theta = (\xi_v, S_{kv}, E_{kv})$, para os dados simulados a partir da primeira configuração (CONFI) (ver Tabela 10 no Capítulo 8), verificamos para a suposição de independência condicional a partir da priori Uniforme Beta(1,1) (análise da Seção 8.3.1), resultados semelhantes aos encontrados no primeiro estudo de sensibilidade (Seção 8.2), ou seja, estimativas com erro padrão maior para as taxas de sensibilidade (S_{kv}) e especificidade (E_{kv}) nos estratos mais e menos prevalentes, respectivamente.

Além disso, as taxas de sensibilidade e especificidade obtidas a partir da suposição de HW se aproximam das respectivas estimativas de maior valor oriundas da suposição proposta HWE. Diferentemente do que ocorreu no primeiro estudo de sensibilidade, a estrutura geral de estratificação proposta (HWE) produziu, com a suposição de independência condicional, estimativas discretamente superestimadas, em relação aos valores nominais, para as taxas de sensibilidade e especificidade nos estratos menos e mais prevalentes,

respectivamente (ver no Apêndice B.3.1 a Figura 16).

Dependência Condicional de Efeito Fixo

Para a estrutura de dependência condicional de efeito fixo (DCEF) com estratificação da população a partir da extensão à suposição de Hui e Walter (HWE), observamos bom desempenho do modelo para qualquer um dos três cenários utilizados para modelar o conhecimento a priori (ver cenários I, II e III na Seção 8.3.2), sendo o cenário III, informativo para os parâmetros de desempenho (S_{kv} , E_{kv}) e taxa de prevalência (ξ_v) e não informativo para as covariâncias condicionais (β_{dvj}): $k = 1, 2, 3$; $v = 1, 2$; $d = \{0, 1\}$, o que apresentou melhor desempenho com estimativas para S_{kv} , E_{kv} e ξ_v , muito próximas aos valores nominais, independentemente do tamanho amostral (n). Diferentemente do que ocorreu para a estrutura de independência condicional, na estrutura de DCEF, a suposição de HW contribuiu para taxa de sensibilidade superestimada e taxa de especificidade subestimada (ver no Apêndice B.3.2 a Figura 17).

Dependência Condicional de Efeito Aleatório

No caso da estrutura de dependência condicional de efeito aleatório (DCEA), construída a partir da ligação *logito*, ocorreu desempenho discretamente melhor para o cenário I (informação sobre todos os parâmetros, ver Seção 8.3.3); mesmo assim, diferentemente do que sucedeu na estrutura DCEF, as estimativas para a S_{kv} e E_{kv} estão discretamente superestimadas em relação aos valores nominais em ambos os estratos (ver no Apêndice B.3.3 a Figura 18). Quando retiramos a informação sobre as taxas de prevalência (ξ_v) e sobre os parâmetros de dependência condicional (β_{dvj}) (cenário II), o modelo produziu estimativas com comportamento oposto, ou seja, discretamente subestimadas em relação aos valores nominais e com erros padrões bem mais elevados (ver no Apêndice B.3.3 a Figura 19). Além disso, foi possível verificar em ambas as situações que a estrutura de estratificação a partir da suposição de Hui e Walter (HW) produziu estimativas para S_k e E_k próximas das respectivas estimativas obtidas a partir da suposição HWE nos estratos menos e mais prevalentes, respectivamente.

Considerando agora a estrutura de DCEA a partir da ligação *VEG* observamos, de forma geral, que os cenários no qual supomos informação sobre os parâmetros de forma (λ_v), apresentaram desempenho superior (ver no Apêndice B.3 a Tabela 16) sendo melhor para o caso em que supomos, também, alguma informação sobre os parâmetros de dependência condicional (β_{dvj}), com estimativas neste caso muito próximas das nominais. Além disso, semelhante ao que ocorreu na ligação *logito*, a suposição de HW produziu estimativas subestimadas para as taxas de sensibilidades e superestimadas para as taxas de especificidades (ver no Apêndice B.3.3 a Figura 20).

Comparando os modelos de IC, DCEF e DCEA, a partir da estrutura de estratificação da população e cenário de conhecimento priori com melhor desempenho para configuração CONFI utilizada na simulação dos dados (ver no Apêndice B.3 a Tabela 16),

observamos, de forma geral, estimativas mais próximas das nominais para a estrutura de DCEF quando supomos conhecimento a priori somente sobre os parâmetros de desempenho S_{kv} e E_{kv} (cenário II) e para a DCEA a partir da ligação *VEG* quando consideramos informação sobre todos os parâmetros (cenário Ib) (ver no Apêndice B.3.3 a Figura 21).

Exploramos dados simulados a partir da segunda configuração (CONFII), no sentido de verificar o comportamento dos nossos modelos quando as taxas de sensibilidade e/ou especificidade apresentam maior diferença entre os estratos. De forma geral, foi possível observar comportamentos semelhantes aos descritos para os dados simulados a partir da primeira configuração (CONF I), no que diz respeito aos cenários utilizados para modelar o conhecimento a priori, tamanho da amostra e estrutura de estratificação da população. Nessa última, a suposição de estratificação proposta (HWE) também apresentou melhor desempenho em relação à suposição HW. No entanto, verificamos alguns resultados particulares para esta configuração de dados. Por exemplo, a estrutura de IC a partir da suposição HWE produziu estimativas muito próximas das nominais (o que não ocorreu na CONF I). A partir do cenário II, no qual não consideramos informação sobre a taxa de prevalência, a estrutura de DCEF segundo a suposição HWE apresentou estimativas superestimadas no segundo estrato e, diferentemente do que ocorreu na configuração CONF I, a estrutura de DCEA a partir da ligação *logito* para ambos os cenários de informação a priori, produziu estimativas bem mais próximas das nominais.

Quanto à ligação *VEG*, mesmo supondo informação sobre os parâmetros de forma λ_v ainda encontramos taxas subestimadas para S_{kv} e E_{kv} . Veja no Apêndice B.3.3 a Figura 22, referente ao comportamento dos modelos de IC, DCEF e DCEA, a partir da estrutura de estratificação da população e cenário de informação a priori com melhor desempenho para a segunda configuração (CONFII) utilizada na simulação dos dados.

9.1.4 Relaxamento da Independência Condicional, Presença de Covariáveis e de Estratificação

Estendemos o estudo anterior (Seção 8.3), a partir da inclusão de um vetor de covariáveis $\mathbf{W} = (w_1, w_2, \dots, w_n)$, considerando na simulação dos dados situações com taxas de S_{kv} e E_{kv} diferentes entre os testes e S_{k1} diferentes entre os níveis da covariável.

De forma geral, para todas as suposições, ou seja, IC, DCEF e DCEA a partir da ligação *logito*, a estrutura geral de estratificação proposta (HWE) (apresentou, a partir dos critérios AIC, BIC e DIC, desempenho superior em relação à estratificação segundo a suposição original de Hui e Walter (HW). Nos modelos com a estratificação HWE observamos desempenho muito próximos entre os cenários utilizados para modelar o conhecimento a priori para as suposições de IC e DCEF, enquanto para a suposição de DCEA o cenário Ic (informação sobre todos os parâmetros) foi o que obteve melhor desempenho. Além disso, a suposição DCEF apresentou melhor desempenho em relação à IC e DCEA para todos os cenários de priori, enquanto a suposição de DCEA foi melhor à IC somente no cenário Ic (ver no Apêndice B.4 a

Tabela 17).

Estes resultados também foram encontrados quando analisamos as estimativas de $\theta = (\xi_{v|W}, S_{kv|W}, E_{kv|W})$ em relação aos valores nominais utilizados para simulação dos dados em cada estrato e nível da covariável, ou seja, os modelos com melhor desempenho a partir dos critérios de informação (AIC, BIC e DIC) também apresentaram estimativas média para os parâmetros mais próximas dos valores nominais. Veja, no Apêndice B.4, as Figuras 23-27, referentes aos modelos com estrutura de estratificação HWE a partir do cenário de priori com melhor desempenho (cenário Ic) para as suposições de IC, DCEF (I e II) e DCEA.

Analisando os parâmetros na escala logística, em todos os cenários no qual supomos falta de informação sobre os parâmetros referentes ao efeito da covariável \mathbf{W} sobre os parâmetros do modelo $(\alpha_v, \alpha_{dkv}, \beta_{dvJ})$, os intervalos de credibilidade $(1 - \alpha = 0,95)$ contém o “zero”. A única exceção ocorreu na estrutura de DCEF-II $(\Upsilon = \beta_{dvJ} + \gamma'_{dvJ} \mathbf{W})$, em que mesmo considerando uma priori $N(0; 1, 69)$ sobre os parâmetros γ_{dvJ} , que medem o efeito da covariável sobre o parâmetro de dependência entre a J -ésima combinação de pares de testes condicionados à presença $(d = 1)$ e ausência $(d = 0)$ da doença, temos alguns intervalos de credibilidade sem o “zero”. Veja, no Apêndice B.4, as Tabelas 18 - 24, referentes às estimativas dos parâmetros na escala logística para os modelos com estrutura de estratificação HWE e tamanhos amostrais $n = 150$ e $n = 1000$.

9.2 Aplicação: Doença de Chagas

A doença de Chagas, causada pelo *Trypanosoma cruzi*, transmitida pelo seu principal vetor o *Triatoma infestans* e descrita pela primeira vez pelo pesquisador brasileiro Carlos Justiniano Ribeiro Chagas, em 1909, é uma das moléstias infecciosas de maior distribuição no Continente Americano, em especial na América Latina, com aproximadamente 108 milhões de pessoas vivendo em áreas de risco (OPAS, 2006) e estimativa de 14 milhões de pessoas infectadas na América Latina (DIAS, 2007).

O gradativo controle da transmissão natural, especialmente pela erradicação do vetor em vários países endêmicos, colocou em evidência mecanismos secundários de transmissão da doença de Chagas, com destaque para a transmissão transfusional (MORAES-SOUZA, 1993; SCHMUNIS, 2002).

A partir da década de 1980, houve uma melhora técnico-científica significativa no combate à doença de Chagas. As ações de vigilância sanitária junto aos serviços de hemoterapia públicos e privados nos países endêmicos da América Latina foram intensificadas e padronizadas, contribuindo consideravelmente na redução da ocorrência de sorologia não negativa (positiva e/ou indeterminada) para *Trypanosoma cruzi* entre os doadores de sangue, com estimativa média da ocorrência de infecção chagásica de 1,28%, oscilando entre 0,01% na Guatemala, 0,21% no Brasil e 8,0% na Bolívia (OPAS, 2006).

Paralelo a essa redução, vem ocorrendo e se intensificando a transmissão

transfusional na América do Norte, Europa, Japão e Austrália nos últimos anos (SCHMUNIS, 2007). Os Estados Unidos da América do Norte, hoje com mais de 35 milhões de migrantes latino-americanos, apresentam índices de ocorrência de soropositividade para doença de Chagas em bancos de sangue de todos os estados americanos de 0,012% (LEIBY, 2007). A Espanha, com aproximadamente dois milhões de migrantes de países endêmicos, apresentou soropositividade entre os doadores latino-americanos de 0,9% (IZAQUIRRE, 2007). As autoridades francesas, diante do alto índice de doadores chagásicos na Guiana Francesa (3%) e de mais de 100 mil imigrantes latino-americanos somente na França, decidiram pela suspensão da coleta de sangue na Guiana e pela triagem sorológica dos indivíduos de risco nos demais países da comunidade francesa (LESCURE et al., 2007).

Diante desse quadro, a doença de Chagas, que até recentemente era encarada sob a ótica de um grave problema de saúde latino americano, passou a ser vista sob a perspectiva de um ameaçador problema de saúde global. Essa nova visão do problema foi amplamente abordada durante oficina promovida pela Organização Mundial da Saúde, em Genebra, em julho de 2007.

O Problema: Ausência de Padrão Ouro

Devido à inexistência de um consenso na literatura mundial sobre um teste diagnóstico padrão ouro, aquele que classifica corretamente o sujeito em portador ou não portador de infecção chagásica (sensibilidade e especificidade de 100%), vários pesquisadores tem proposto aprimorar as variações da técnica sorológica do teste ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*), com a substituição de antígenos naturais do *Trypanosoma cruzi* por misturas de antígenos recombinantes (MEIRA; GONTIJO, 2002; UMEZAWA; BASTOS; COURA, 2003; UMEZAWA et al., 2004; CHENG et al., 2007).

Em especial no controle de qualidade da triagem sorológica para doença de Chagas em doadores de sangue, a ocorrência de resultados falso-positivos do teste pode levar ao descarte desnecessário de bolsas de sangue; com isso, pode comprometer-se o suprimento de sangue nos hemocentros, além de trazer consequências de ordem psicológica e social ao doador inapto que passa a acreditar ser portador de uma doença crônica estigmatizante.

Por outro lado, a ocorrência de resultados falso-negativos pode resultar na transmissão transfusional da doença de Chagas.

Dessa forma, aprimorar as técnicas diagnósticas no sentido de encontrar testes com sensibilidades e especificidades próximos ou iguais a 100 %, consequentemente taxas de falsos-positivos e negativos próximos de 0%, e desenvolver modelos estatísticos que produzam estimativas com maior exatidão (maior proximidade com o valor real) e precisão (menor variabilidade em relação à média estimada) torna-se de extrema relevância para o controle de qualidade da triagem sorológica e, consequentemente, para o controle da transmissão transfusional da doença de Chagas, tanto em áreas endêmicas (América Latina) quanto não endêmicas (USA, Europa, Japão e Austrália).

Portanto, temos na triagem da doença de Chagas, particularmente em doadores de sangue, um cenário interessante para a aplicação da metodologia proposta neste trabalho. O resultado desta aplicação pode contribuir para a tomada de decisão sobre o verdadeiro estado de saúde do doador e, conseqüentemente, na redução do descarte desnecessário de bolsas de sangue e/ou na ocorrência de transmissão transfusional.

9.2.1 Amostras

Com o objetivo de avaliar o desempenho de alguns testes voltados para o diagnóstico da doença de Chagas e compreender melhor o significado da sorologia inconclusiva que ocorre na triagem em doadores de sangue, o Grupo de Pesquisa-CNPq em Segurança Transfusional da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), elaborou e executou um projeto financiado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e dividido em duas etapas. A primeira denominada de “Estudo Retrospectivo” e a segunda de “Estudo Prospectivo”. Ambas etapas foram planejadas para o desenvolvimento de uma Tese de Doutorado em Patologia Clínica da UFTM e aprovadas pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos CEP-UFTM (FERREIRA-SILVA, 2011). Este projeto resultou em dois conjuntos de dados os quais foram utilizados para ilustrar a aplicação dos modelos propostos neste trabalho.

Amostra I

A primeira etapa (Estudo Retrospectivo) foi composta por 270 amostras de sangue armazenadas na soroteca do Hemocentro Regional de Uberaba (HRU) e do Hemocentro da Santa Casa de São Paulo e divididas em três grupos:

- **GRUPO CONTROLE:** doadores de sangue do HRU, sendo 29 amostras de sangue de doadores do banco de sangue com sorologia positiva em três reações sorológicas convencionais para o diagnóstico da doença de Chagas inclusive com 40% de positividade pelo teste Hemocultura (controle positivo) e 30 amostras de sangue de doadores com cinco ou mais doações repetidamente negativas em três diferentes testes (ELISA, Hemaglutinação Indireta-HAI e Imunofluorescência Indireta-IFI)(controle negativo);
- **GRUPO DE SOROLOGIA NEGATIVA:** 32 doadores do banco de sangue da Santa Casa de São Paulo com sorologia negativa na triagem e
- **GRUPO DE SOROLOGIA INDETERMINADA:** 179 amostras de sangue de doadores do banco de sangue da Santa Casa coletados no decorrer dos anos de 2005 a 2008, que tinham como característica baixos títulos, ou com valores em uma região denominada zona cinza ($\pm 20\%$ do valor de *cutt off* do teste). Foram avaliados três kits comerciais da época, ELISA BioMérieux, Brasil, ELISA Winner recombinante, ELISA Wiener extrato total a partir da sub-classe IgG 1, Brasil e um teste *Imunoblotting* o TESA-blot.

Tabela 12: Quantidade de doadores para cada combinação de resultados dos quatro testes sob investigação, referentes à Amostra I, segundo os grupos de doadores.

TESTE				GRUPO			
IgG1	E-BIO	E-WIE	TB	CNEG	CPOS	NEG	IND
-	-	-	-	30	0	29	78
-	-	-	+	0	0	0	1
-	-	+	-	0	0	0	13
+	-	-	-	0	0	2	11
+	-	+	-	0	0	0	18
+	-	+	+	0	0	0	1
+	+	+	+	0	29	1	57
TOTAL				30	29	32	179

IgG1: ELISA Winner-extrato total a partir da sub-classe IgG 1; E-BIO: ELISA BioMérieux; E-WIE: ELISA Winner recombinante; TB: *Imunoblotting* TESA-blot; CNEG: controle negativo; CPOS: controle positivo; NEG: sorologia negativa na triagem; IND: sorologia inconclusiva na triagem; -: resultado negativo; +: resultado positivo.

Para a aplicação dos modelos nesta amostra, consideramos a sorologia como fator de estratificação, sendo utilizados três estratos para estimar as taxas de prevalência (ESTRATO 1: CNEG+CPOS; ESTRATO 2: sorologia negativa na triagem-NEG e ESTRATO 3: sorologia inconclusiva na triagem-IND) e dois estratos para estimar os parâmetros de desempenho dos testes tais como S_{kv} e E_{kv} , a partir da estrutura geral proposta-HWE (ESTRATO 1: CNEG+CPOS e ESTRATO 2: NEG+IND).

Após aplicação dos modelos, análogo ao estudo de sensibilidade apresentado na Seção 8.3, observamos para os modelos de IC, DCEF e DCEA melhor desempenho da estrutura de estratificação proposta HWE (suposição de taxas de prevalência e parâmetros de desempenho dos testes diferentes entre os estratos) em relação à estrutura de estratificação proposta por Hui e Walter (HW) (suposição de que somente as taxas de prevalência são diferentes entre os estratos). Entre as estruturas de IC, DCEF e DCEA foi possível observar melhor desempenho da estrutura de DCEF para ambos os cenários utilizados para modelar a informação a priori (ver no Apêndice C.1 a Tabela 25).

Analisando as estimativas das taxas de sensibilidades e especificidades dos testes, obtidas a partir da estrutura de IC, suposição de estratificação HWE e cenário I para modelar a informação a priori (IC-HWE-I) em relação à estrutura de DCEF, suposição de estratificação HWE e cenário II (DCEF-HWE-II), percebemos, de forma geral, estimativas próximas mas com valores discretamente superiores em ambos os estratos. Enquanto nas estimativas do modelo DCEA-HWE-II encontramos valores discretamente menores em ambos os estratos em relação a estrutura DCEF-HWE-II, exceto: a sensibilidade e especificidade do testes IgG1 no estrato controle e as especificidades dos testes IgG1 e E-WIE no estrato de sorologia indeterminada.

Considerando somente o modelo com melhor desempenho a partir dos critérios de informação AIC, BIC e DIC, ou seja, com estrutura DCEF-HWE-II, observamos que no teste IgG1 houve maior taxa média de sensibilidade em ambos os estratos ($S_{CONTROLE} = 94,62\%$ e $S_{IND.} = 97,01\%$) e os testes IgG1 e TB apresentaram maiores taxas médias para as especificidades no estrato controle ($E_{IgG1} = 95,02\%$ e $E_{TB} = 95,03\%$) e no estrato de sorologia indeterminada (IND) ($E_{IgG1} = 98,76\%$ e $E_{TB} = 98,14\%$) (ver no Apêndice C.1 a Tabela 26).

Além dos parâmetros de desempenhos individuais, também consideramos os pares de testes segundo os esquemas Paralelo e Série. Portanto, ao analisar os parâmetros de desempenho dos pares de testes a partir desses esquemas, verificamos taxa de sensibilidade para todos os pares de testes no esquema Paralelo superior a 99% tanto nos doadores controles quanto nos doadores com sorologia inconclusiva na triagem; enquanto, no esquema em Série e, encontramos taxas de especificidades superiores a 99,6%, sugerindo bom desempenho para o processo confirmatório sobre a ausência de infecção chagásica (ver no Apêndice C.1 a Tabela 27).

A partir das estimativas dos valores preditivos positivos (VPP) para o par de testes E-BIO e TB segundo o esquema de Série, particularmente no estrato de doadores com sorologia inconclusiva na triagem, é possível prever a presença de infecção chagásica com probabilidade de 0,9994 (99,94%) quando esses dois testes apontam resultados positivos, outros dois pares de testes apresentam essas probabilidades acima de 0,9931 (99,31%) (IgG1/E-BIO e E-BIO/E-WIE).

Enquanto a partir dos valores preditivos negativos (VPN) para qualquer par de testes segundo o esquema Paralelo, é possível prever a ausência de infecção chagásica com probabilidade acima de 0,9992 (99,92%) quando ambos os testes reportam resultados negativos (ver no Apêndice C.1 a Tabela 28).

Amostra II

A amostra referente à segunda etapa (Estudo Prospectivo) foi composta por doadores de sangue com reações positivas ou inconclusivas na triagem de três Hemocentros da Fundação Hemominas, o Hemocentro de Belo Horizonte, Hemocentro Regional de Uberaba e Hemocentro de Montes Claros. A seleção desses doadores foi realizada a partir da composição de dois grupos:

- **GRUPO DE SOROLOGIA NÃO NEGATIVA:** doadores com sorologia inconclusiva ou positiva na triagem convencional pelo teste ELISA (Gold ELISA Chagas REM®), Brasil), que compareceram para doação nos três Hemocentros da Fundação Hemominas (Uberaba, Belo Horizonte e Montes Claros), entre janeiro de 2009 e julho de 2010. Após assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), foi realizada coleta de amostras de sangue para a realização de testes de imunodiagnóstico e entrevista epidemiológica;

- **GRUPO DE SOROLOGIA NEGATIVA:** a seleção desses doadores foi realizada no(s) dia(s) definido(s) para atendimento dos sujeitos da pesquisa. Foram verificadas as fichas dos candidatos à doação de sangue presentes e selecionados preferencialmente os indivíduos que compareceram para doar sangue pela primeira vez. Após a triagem, se apto a efetivar a doação, o doador foi convidado a participar do estudo. Após sua concordância e assinatura do TCLE, o doador respondeu a uma ficha de investigação clínico-epidemiológica e, logo após a coleta da bolsa de sangue, foram obtidas amostras para a realização de testes sorológicos propostos para este estudo (IgG1, ELISA-BIO, ELISA-WIE e TB). Caso algum destes apresentasse resultado não negativo à triagem, passaria automaticamente para o grupo de não negativos.

Para a aplicação dos modelos nesta amostra, consideramos a faixa etária como fator de estratificação. A amostra final submetida à análise foi composta por 238 doadores de sangue, divididos em dois grupos: 116 doadores com idade inferior a 30 anos (ESTRATO 1) e 122 com idade superior a 30 anos (ESTRATO 2). As variáveis epidemiológicas, gênero (masculino e feminino) e histórico de doença de Chagas na família (sim e não) foram considerados como covariáveis no modelo.

Tabela 13: Quantidade de doadores para cada combinação de resultados dos quatro testes sob investigação, referentes à Amostra II, segundo a faixa etária e duas variáveis epidemiológicas (GEN:Gênero; HDCF: História de doença de Chagas na família).

				FAIXA ETÁRIA (ANOS)							
				< 30				≥ 30			
				GÊNERO				GÊNERO			
				MAS		FEM		MAS		FEM	
TESTES				HDCF		HDCF		HDCF		HDCF	
IgG1	E-BIO	E-WIE	TB	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM
-	+	-	-	26	5	62	9	16	4	28	9
-	+	-	+	0	1	1	0	0	1	1	1
-	+	+	-	0	0	2	0	1	0	0	0
-	+	+	+	0	1	0	0	1	1	1	0
+	+	-	-	1	1	1	0	0	0	3	1
+	+	-	+	0	0	1	0	0	0	1	0
+	+	+	-	0	0	0	0	0	2	5	2
+	+	+	+	1	0	1	3	8	18	8	10
TOTAL				28	8	68	12	26	26	47	23

IgG1: ELISA Winner-extrato total a partir da sub-classe IgG 1; E-BIO: ELISA BioMérieux; E-WIE: ELISA Winner recombinante; TB: *Imunoblotting* TESA-blot; MAS: masculino; FEM: feminino; HDCF: história de doença de Chagas na família; -: resultado negativo; +: resultado positivo.

Inicialmente, aplicamos na Amostra II os modelos com estrutura de IC, DCEF e DCEA na ausência de covariáveis e, análogo ao observado na análise de sensibilidade da Seção 8.3 e aplicação na Amostra I, observamos melhor desempenho da estrutura de estratificação proposta HWE frente a de Hui e Walter (HW) e melhor desempenho da estrutura de DCEF (ver no Apêndice C.2.1 a Tabela 29). De forma geral, a partir das estimativas do modelo com melhor desempenho (DCEF-HWE-I), os testes apresentaram maior capacidade em diagnosticar a doença (maior sensibilidade) no estrato de doadores com idade ≥ 30 anos e maior capacidade em diagnosticar a ausência da doença (maior especificidade) no grupo de doadores com idade $<$

30 anos. O teste E-WIE obteve maior taxa de sensibilidade (96,22%) e especificidade (96,16%) no grupo de doadores com idade ≥ 30 anos, enquanto no estrato de doadores com idade < 30 anos, o teste E-BIO foi o que apresentou maiores valores para essas taxas (ver no Apêndice C.2.1 a Tabela 30).

Quando aplicamos à Amostra II as estruturas mais gerais de IC, DCEF e DCEA, considerando a presença de covariáveis, encontramos comportamento análogo ao da análise de sensibilidade da Seção 8.4, ou seja, melhor desempenho da estrutura de estratificação proposta (HWE) em relação à de Hui e Walter (HW), desempenho muito próximos entre os cenários utilizados para modelar o conhecimento a priori e entre as estruturas IC, DCEF e DCEA a partir da ligação *logito* (ver no Apêndice C.2.2 a Tabela 31)

De forma geral, para as estimativas individuais das taxas de sensibilidades e especificidades dos testes obtidas a partir dos modelos com estrutura de IC, DCEF e DCEA, estratificação HWE e cenário III utilizado na modelagem do conhecimento a priori, obtivemos taxas de sensibilidades maiores no estrato de doadores com idade ≥ 30 anos, do sexo feminino e com história de doença de Chagas na família e taxas de especificidades maiores nos doadores do sexo masculino e sem história de Chagas na família com valores muito próximos entre os estratos (< 30 , ≥ 30 anos). Contribui para esse comportamento a maior taxa de prevalência encontrada para o estrato de doadores com idade ≥ 30 anos e em ambos os estratos maior prevalência nos doadores do sexo feminino e com história de Chagas na família.

Vale ressaltar que, enquanto na estrutura sem covariáveis as estimativas individuais dos testes, tanto para a sensibilidade quanto para a especificidade, não ultrapassaram 98,3% (ver no Apêndice C.2.1 a Tabela 30), a partir da estrutura de covariáveis encontramos para alguns testes e níveis das covariáveis taxas de sensibilidades e de especificidades acima de 99,5% (ver no Apêndice C.2.2 as Tabelas 32- 34). Quando consideramos os pares de testes segundo os esquemas Paralelo e Série, houve um sensível aumento na capacidade de diagnosticar tanto a presença de infecção chagásica (maior sensibilidade) quanto a ausência (maior especificidade), chegando a 99,9% para alguns pares de testes, estrato e níveis das covariáveis (ver no Apêndice C.2.2 a Tabela 35).

A partir dos VPN para todos os pares de testes no esquema Paralelo, observamos probabilidade em prever a ausência de infecção chagásica que varia entre 0,9982 (99,82%) a 1 (100%) quando ambos os testes contém resultados negativos, independentemente do estrato e nível da covariável. Enquanto a partir dos VPP para todos os pares de testes no esquema de Série, observamos, quando os dois testes apresentam resultados positivos, probabilidade em prever a presença de infecção chagásica que varia entre 0,9961 (99,61%) a 0,9998 (99,98%) no estrato de doadores com idade ≥ 30 anos. Nos doadores com idade inferior a 30 anos, o par de testes E-BIO/E-WIE revelou maior probabilidade de predição da presença de doença de Chagas, variando de 0,9959 (99,59%) a 0,9966 (99,66%) entre os níveis das covariáveis (ver no Apêndice C.2.2 a Tabela 36).

10 CONCLUSÃO

Na modelagem estatística voltada para estimação da taxa de prevalência da doença (ξ) e dos parâmetros de desempenho, tais como a sensibilidade (S) e especificidade (E) do teste, algumas abordagens têm sido consideradas na literatura, dentre as quais, a estratificação da população segundo a suposição original de Hui e Walter (1980) (HW), relaxamento da suposição de independência condicional, inclusão de covariáveis, tipo de verificação (parcial ou total) pelo teste padrão ouro e técnicas (probabilísticas ou não probabilísticas) para substituir o teste padrão ouro inexistente ou inviável de ser aplicado em toda a amostra sob investigação.

Considerando as críticas à suposição original de Hui e Walter (1980) (HW), particularmente quanto à exatidão e repetibilidade das estimativas, as quais são fortemente influenciadas pelo tamanho da diferença entre os valores da prevalência nos estratos e à dificuldade prática em encontrar uma situação real que satisfaça esta suposição, propusemos, neste trabalho, uma extensão à suposição de Hui e Walter (1980), considerando tanto as taxas de prevalência quanto as de sensibilidade e especificidade diferentes entre os estratos (HWE).

A partir desta nova proposta de estratificação da população, os modelos foram descritos para as estruturas de independência condicional (IC), dependência condicional de efeito fixo (DCEF) e de efeito aleatório (DCEA), tanto na ausência quanto presença de covariáveis a partir das ligações *logito* e *valor extremo generalizada-VEG*, para o caso geral de K testes sob investigação, população estratificada em V estratos, M covariáveis e estrutura de dependência de ordem h ($h \leq K$) para as estruturas de DCEF e DCEA.

Para avaliar o desempenho dos modelos propostos elaboramos três estudos de sensibilidades e, em seguida aplicamos a metodologia proposta em dois conjuntos de dados sobre o desempenho de testes diagnósticos utilizados na triagem da doença de Chagas em doadores de sangue.

A partir do primeiro estudo de sensibilidade, avaliamos inicialmente as propriedades frequentistas (probabilidade de cobertura e amplitude do intervalo de credibilidade $(1 - \alpha)$ com $\alpha = 0,05$) de três prioris Beta (Uniforme: Beta(1,1), Jeffreys: Beta(0,5;0,5) e de Rukhim: Beta(a, b) com $a = b = \frac{1}{4}[-n + (n^2 + 8n)^{0.5}]$). As duas primeiras comumente utilizadas para modelar o conhecimento a priori sobre os parâmetros do modelo com estrutura de IC e a taxa de prevalência nos modelos de DCEF e DCEA na ausência de covariáveis. Avaliamos, também, o desempenho das marginais a posteriori em relação à quantidade de testes

sob investigação, as diferentes prioris Beta, o tipo de estratificação (HWE, HW), diferentes tamanhos amostrais (n) e região de valores do parâmetro de interesse.

De forma geral observamos, neste estudo, propriedades frequentistas com bom desempenho e muito próximo para as três prioris Beta consideradas. A estrutura de estratificação proposta HWE demonstrou, a partir dos critérios de informação (AIC, BIC e DIC), desempenho superior à suposição HW e à estrutura sem estratificação, em especial para tamanhos amostrais $n > 100$, com estimativas mais próximas dos valores nominais.

Além disso, tanto para o caso sem estratificação, estratificado segundo HW quanto estratificado a partir da nossa proposta de extensão à suposição de Hui e Walter (HWE), verificamos estimativas com maiores erros padrões para as taxas de sensibilidade quando temos baixa prevalência e especificidades no caso de alta prevalência. Essa variabilidade diminui à medida que aumentamos o tamanho amostral e ou a diferença das taxas de prevalências entre os estratos (nas estruturas com estratificação da população).

No entanto, mesmo no cenário de baixa ou alta prevalência, temos estimativas para a sensibilidade e especificidade com menor erro padrão quando há alta concordância de resultados positivos ou negativos, respectivamente.

Também constatamos, neste estudo, que a suposição de estratificação HW, assim como alertou Toft, Jørgensen e Højsgaard (2005), contribui para estimativas superestimadas das taxas de sensibilidades e especificidades dos testes, uma vez que estas ficaram mais próximas das respectivas estimativas obtidas a partir da estrutura de estratificação proposta HWE para os estratos mais e menos prevalentes, respectivamente. A maior quantidade de testes sob investigação não demonstrou contribuição adicional neste cenário.

No segundo estudo de sensibilidade, consideramos o relaxamento da suposição de independência condicional, ainda na ausência de covariáveis e, percebemos novamente desempenho superior da estrutura de estratificação proposta (HWE) em relação à suposição de Hui e Walter (HW), para as três estruturas de modelos, IC, DCEF e DCEA, e as duas configurações utilizadas para simular os dados artificiais. Além disso, para as duas estruturas de estratificação (HWE, HW), diferentes tamanhos amostrais ($n = \{150, 250, 500, 1.000\}$) e diferentes cenários utilizados para modelar o conhecimento a priori, os modelos de DCEF e de DCEA, apresentaram, a partir dos critérios de informação (AIC, BIC e DIC), desempenho superior à estrutura de IC, sendo a estrutura de DCEF com melhor desempenho e estimativas mais próximas dos valores nominais.

Além da ligação *logito*, derivada da distribuição logística com forma simétrica, encontramos na ligação *VEG* (WANG; DEY, 2010), derivada da distribuição de Valor Extremo Generalizada a qual acomoda formas simétricas e assimétricas, dependendo do valor que assume o parâmetro de forma λ , uma interessante alternativa para construir a estrutura de dependência condicional a partir da formulação de efeito aleatório (DCEA), embora tenha produzido no nosso estudo valores discretamente subestimados para as taxas de sensibilidades e especificidades em relação aos valores nominais; por isso, acreditamos que seria interessante

considerar outras *prioris* para o parâmetro de forma (λ).

A proximidade das estimativas obtidas com os modelos em relação às taxas nominais, observada na maioria das situações para a primeira configuração utilizada na simulação dos dados artificiais (CONFI), demonstra que se o modelo proposto tem bom desempenho quando consideramos dados simulados a partir de taxas de desempenho dos testes (S_{kv} e E_{kv}) mais próximas entre os testes e estratos, quando o contrário ocorre, ou seja, maior diferença das taxas de S_{kv} e E_{kv} entre os testes e estratos (CONFII), o modelo tem desempenho ainda melhor, o que era de se esperar uma vez que a estrutura de estratificação proposta foi construída segundo a suposição de que existe diferença de todos os parâmetros entre os estratos.

De forma geral, em ambas as configurações de dados, a estrutura de estratificação HW produziu, a partir dos modelos de IC e DCEA, estimativas superestimadas para as taxas de sensibilidade e especificidade, enquanto a partir do modelo de DCEF produziu estimativas superestimadas para as sensibilidades e subestimadas para as taxas de especificidades, quando comparado com as estimativas obtidas a partir da estratificação proposta (HWE) e com os valores nominais considerados.

A partir do terceiro estudo de sensibilidade, considerando a inclusão de covariáveis na estrutura dos modelos a partir da ligação *logito*, concluímos, de forma geral, que a estrutura de estratificação proposta apresentou, a partir dos critérios de informação (AIC, BIC e DIC), desempenho superior à estrutura HW com estimativas mais próximas dos valores nominais e menor erro padrão.

A estrutura de DCEF exibiu melhor desempenho comparado às estruturas de IC e DCEA. Para as três estruturas, IC, DCEF e DCEA, seja a partir da suposição de estratificação proposta (HWE) ou da suposição original (HW), observamos menor diferença no desempenho dos modelos entre os cenários utilizados para modelar o conhecimento a priori em relação ao encontrado na estrutura sem covariáveis.

Entendemos que isso tenha ocorrido pelo fato de que, na maioria desses casos, houve um cenário informativo sobre os parâmetros relacionados às taxas de prevalência no v -ésimo estrato (ξ_v), sensibilidade (S_{kv}) e especificidade (E_{kv}) do k -ésimo teste no v -ésimo estrato e dependência para a J -ésima combinação de pares de testes no v -ésimo estrato condicionada à presença (β_{1vJ}) e ausência da doença (β_{0vJ}), enquanto para os parâmetros relacionados aos efeitos das covariáveis sobre esses parâmetros γ_{vc} , γ_{dkvc} , γ_{dvJc} , respectivamente, variamos entre um cenário não informativo e informativo. Portanto, outras configurações para os cenários para o conhecimento a priori devem ser consideradas para os modelos propostos.

Segundo Thibodeau (1981) e Vacek (1985), existem vieses nas estimativas das taxas de sensibilidade e especificidade do teste sob investigação quando consideramos a suposição de independência condicional e os testes estão correlacionados.

No entanto, Georgiadis et al. (2003) dizem que o modelo de IC produz estimativas muito próximas das obtidas a partir do relaxamento dessa suposição quando os

parâmetros de desempenho dos testes, tais como, a sensibilidade (S) e especificidade (E), estão próximos de 100%, mesmo quando os testes estão correlacionados.

Em nosso estudo, constatamos desempenho superior da estrutura de dependência em especial a de DCEF em relação à estrutura de IC. Contudo, a partir dos cenários utilizados para modelar o conhecimento a priori com melhor desempenho em cada estrutura, observamos estimativas muito próximas entre eles, exceto na estrutura de DCEA a partir da ligação *VEG* sem covariáveis, que apresentou estimativas subestimadas em relação aos valores nominais.

A maioria dos modelos aqui propostos, assim como os apresentados na literatura, em especial para estrutura de dependência condicional, não apresenta condição básica para identificabilidade ($gl \geq Qp$). Entretanto, de acordo com Neath e Samaniego (1997) e Gustafson (2005), o uso de prioris informativas pode contribuir para que o modelo produza estimativas razoáveis a partir dos parâmetros identificáveis e das informações contidas nas prioris.

No nosso estudo, para a estrutura de IC sem inclusão de covariáveis, mesmo a partir da suposição de estratificação proposta (HWE) sem condição básica para identificabilidade, o modelo foi capaz de produzir estimativas com baixo erro padrão e muito próximas dos valores nominais, a partir de prioris Beta (Uniforme, Jeffreys e de Rukhim) e tamanho amostral $n > 100$.

Para os modelos mais complexos, como DCEF ou DCEA, tanto na ausência como na presença de covariáveis, de acordo com Dendukuri e Joseph (2001) e Menten, Boelaert e Lesaffre (2008), é necessário considerar priori informativa sobre pelo menos ($Qp - gl$) parâmetros, e, nestes casos, o aumento do tamanho amostral contribui para a obtenção de estimativas com menor erro padrão e valores muito próximos dos valores nominais mesmo se amostras de tamanho menores forem consideradas.

Portanto, a partir desse trabalho podemos concluir de forma geral que a modelagem bayesiana de classe latente a partir da proposta de extensão à suposição de Hui e Walter (1980) (HWE), seja para a estrutura de IC, DCEF ou DCEA se mostrou como interessante alternativa para estimar a taxa de prevalência bem como os parâmetros de desempenho de testes diagnósticos na ausência de um teste padrão ouro, sendo a estrutura de DCEF a melhor dentre as alternativas consideradas. Além disso, os critérios adotados para elicitar as prioris informativas, combinando análises descritivas dos dados com ajuste de modelos com estruturas mais simples, produziram estimativas muito próximas dos valores nominais.

A aplicação dos modelos propostos aos dados sobre avaliação do desempenho de testes diagnósticos utilizados na triagem da doença de Chagas em doadores de sangue apresentou resultados coerentes com os estudos de sensibilidade. Além disso, os resultados do modelo com melhor desempenho observado a partir desta aplicação, ou seja, o de estrutura de DCEF com a suposição de estratificação proposta (HWE), foram utilizados no ano de 2011 para o desenvolvimento de uma tese de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Patologia Clínica da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM) (FERREIRA-SILVA, 2011).

Considerando os resultados obtidos até o momento, e no intuito de aprofundar nossos estudos sobre o desenvolvimento de modelos de estimação dos parâmetros de desempenho de testes diagnósticos, em especial na ausência de verificação pelo teste padrão ouro, registramos a importância de:

1. Construir uma regra ótima de decisão para a verdadeira condição de saúde do sujeito.
2. Considerar estrutura de dependência entre os parâmetros a priori.
3. Considerar outras prioris para os parâmetros de interesse.
4. Considerar estrutura de latência para os resultados dos testes diagnósticos sob investigação e para as covariáveis.
5. Estender os modelos aqui desenvolvidos para o caso multinomial.
6. Considerar verificação parcial pelo teste padrão ouro.
7. Considerar outras formas na construção da estrutura de dependência condicional, como por exemplo, o uso da teoria de cópulas, ver: Pitt, Chan e Kohn (2006) e Kolev, Anjos e Mendes (2006).
8. Aplicar os modelos descritos a outras situações reais.

Tais temas merecem novos estudos e contribuirão sobremaneira para o aprimoramento do modelo proposto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACHCAR, J. Reparametrizations and Laplace approximations for posterior moments in binomial models. *Revista de Matemática e Estatística*, Jaboticabal, v. 7, p. 73–86, 1989.

ACHCAR, J.; MARTINEZ, E.; LOUZADA-NETO, F. Binary data in the presence of covariates and misclassifications: a bayesian approach. *Brazilian Journal of Probability and Statistics*, [S.l.], v. 19, p. 65–84, 2005.

ADEL, A.; BERKVENNS, D. *Modeling conditional dependence between multiple diagnostic tests, using co-variances between test results*. Antwerp, Belgium, 2002. 6 f.

AKAIKE, H. Information theory and an extension of the maximum likelihood principle. In: _____. *Second International Symposium on Information Theory*. Budapest: Springer-Verlag, 1973. p. 267–281. Disponível em: <http://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=QN4Dn20r9uoC&oi=fnd&pg=PA199&ots=YX5M0v55eH&sig=tHxqdoeNv1s37a_SbpT-YbglwGU#v=onepage&q&f=false>. Acesso em: 19 nov. 2011.

ALBERT, P. Imputation approaches for estimating diagnostic accuracy for multiple tests from partially verified designs. *Biometrics*, Washington, v. 63, p. 947–957, 2007.

ALBERT, P.; DODD, L. A cautionary note on the robustness of latent class models for estimating diagnostic error without a gold standard. *Biometrics*, Washington, v. 60, p. 427–435, 2004.

ALBERT, P.; DODD, L. On estimating diagnostic accuracy from studies with multiple raters and partial gold standard evaluation. *Journal of the American Statistical Association*, [S.l.], v. 103, n. 481, p. 61–73, 2008.

ALBERT, P. et al. Latent class modeling approaches for assessing diagnostic error without a gold standard: With applications to p53 immunohistochemical assays in bladder tumors. *Biometrics*, Washington, v. 57, p. 610–619, 2001.

ALONZO, T. Verification bias-corrected estimators of the relative true and false positive rates of two binary screening tests. *Statistics in Medicine*, Chichester, v. 24, p. 403–417, 2005.

ALONZO, T.; KITTELSON, J. A novel design for estimating relative accuracy of screening tests when complete disease verification is not feasible. *Biometrics*, Washington, v. 62, p. 605–612, 2006.

ALONZO, T.; PEPE, M. Using a combination of reference tests to assess the accuracy of a new diagnostic test. *Statistics in Medicine*, Chichester, v. 18, p. 2987–3003, 1999.

ALONZO, T.; PEPE, M. Assessing accuracy of a continuous screening test in the presence of verification bias. *Applied Statistics*, [S.l.], v. 54, p. 173–190, 2005.

ALVORD, W. et al. A method for predicting individual HIV infection status in the absence of clinical information. *AIDS Research and Human Retroviruses*, New York, v. 4, p. 295–304, 1988.

- ANDERSEN, S. Re: Bayesian estimation of disease prevalence and the parameters of diagnostic tests in the absence of a gold standard. *American Journal of Epidemiology*, Baltimore, v. 145, p. 290–291, 1997.
- ARAGON, D. *Avaliação de métodos estatísticos aplicados ao estudo de testes diagnósticos na presença de vies de verificação*. 2007. 114 f. Dissertação (Mestrado em Saúde na Comunidade) — Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2007.
- ARMINGER, G.; CLOGG, C.; SOBEL, M. *Handbook of Statistical Modeling for the Social and Behavioral Sciences*. New York: Plenum, 1995. 592 p.
- BALI, T. A Generalized Extreme Value approach to financial risk measurement. *Journal of Money, Credit and Banking*, [S.l.], v. 39, n. 7, p. 1613–1649, 2007.
- BAZAN, J.; BRANCO, M.; BOLFARINE, H. A skew item response model. *Bayesian Analysis*, [S.l.], v. 1, n. 4, p. 861–892, 2006.
- BEGG, C. Biases in the assessment of diagnostic tests. *Statistics in Medicine*, Chichester, v. 6, p. 411–423, 1987.
- BEGG, C.; GREENES, R. Assessment of diagnostic tests when disease verification is subject to selection bias. *Biometrics*, Washington, v. 39, n. 1, p. 207–215, 1983.
- BERGER, J. The case for objective bayesian analysis. *International Society for Bayesian Analysis*, [S.l.], v. 1, n. 3, p. 385–402, 2006.
- BERKVEN, D. et al. Estimating disease prevalence in bayesian framework using probabilistic constraints. *Epidemiology*, Baltimore, v. 17, n. 2, p. 145–153, 2006.
- BERTRAND, P. et al. Hui and Walter’s latent-class reference-free approach may be more useful assessing agreement than diagnostic performance. *Journal of Clinical Epidemiology*, Oxford, v. 58, p. 688–700, 2005.
- BLACK, M.; CRAIG, B. Estimating disease prevalence in the absence of a gold standard. *Statistics in Medicine*, Chichester, v. 21, p. 2653–2669, 2002.
- BRANSCUM, A.; GARDNER, I.; JOHNSON, W. Estimation of diagnostic test sensitivity and specificity through bayesian modeling. *Preventive Veterinary Medicine*, Amsterdam, v. 68, p. 145–163, 2005.
- BREALEY, S.; SCALLY, A. Bias in plain film reading performance studies. *The British Journal of Radiology*, [S.l.], n. 74, p. 307–316, 2001.
- BROWN, L.; CAI, T.; DASGUPTA, A. Interval estimation for a binomial proportion (with discussion). *Statistical Science*, [S.l.], n. 16, p. 101–133, 2001.
- BUZOIANU, M.; KADANE, J. Adjusting for verification bias in diagnostic test evaluation: A bayesian approach. *Statistics in Medicine*, Chichester, v. 27, p. 2453–2473, 2008.
- CARON, R. *Regressão de dados binários: Distribuição Weibull*. 2010. 51 f. Dissertação (Mestrado em Estatística) — Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2010.

- CHENG, H.; MACALUSO, M. Comparison of the accuracy of two tests with a confirmatory procedure limited to positive results. *Epidemiology*, Baltimore, v. 8, n. 1, p. 104–106, 1997.
- CHENG, H.; MACALUSO, M.; HARDIN, J. Validity and coverage of estimates of relative accuracy. *Study Methods and Design*, [S.l.], v. 10, n. 4, p. 251–260, 2000.
- CHENG, K. et al. Immunoblot assay using recombinant antigens as a supplemental test to confirm the presence of antibodies to *Trypanosoma cruzi*. *Clinical and Vaccine Immunology*, Washington, v. 14, p. 355–361, 2007.
- CHIB, S.; GREENBERG, E. Bayes inference for regression models with $ARMA(p, q)$ errors. *Journal of Econometrics*, [S.l.], v. 64, p. 183–206, 1994.
- CHIB, S.; GREENBERG, E. Understanding the Metropolis-Hastings algorithm. *The American Statistician*, [S.l.], v. 49, n. 4, p. 327–335, 1995.
- CHOCK, L.; BERRY, G.; GLASZIOU, P. Comparing dichotomous screening tests when individuals negative on both tests are not verified. *Journal of Clinical Epidemiological*, Oxford, v. 50, n. 11, p. 1211–1217, 1997.
- CHRISTENSEN, A. et al. Observer homogeneity in the histologic diagnosis of *helicobacter pylori*. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, Oslo, v. 27, p. 933–939, 1992.
- CHU, H. et al. On the estimation of disease prevalence by latent class models for screening studies using two screening tests with categorical disease status verified in test positives only. *Statistics in Medicine*, Chichester, v. 29, p. 1206–1218, 2010.
- COOK, R.; NG, E.; MEADE, M. Estimation of operating characteristics for dependent diagnostic tests based on latent markov models. *Biometrics*, Washington, v. 56, p. 1109–1117, 2000.
- DEMPSTER, A.; LAIRD, N.; RUBIN, D. Maximum likelihood from incomplete data via the EM algorithm (with discussion). *Journal Royal Statistical Society Serie B*, London, v. 39, p. 1–38, 1977.
- DENDUKURI, N.; HADGU, A.; WANG, L. Modeling conditional dependence between diagnostic tests: A multiple latent variable model. *Statistics in Medicine*, Chichester, v. 28, p. 441–461, 2009.
- DENDUKURI, N.; JOSEPH, L. Bayesian approaches to modeling the conditional dependence between multiple diagnostic tests. *Biometrics*, Washington, v. 57, p. 158–167, 2001.
- DIAS, J. Globalization inequity and Chagas disease. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 23, p. 13–22, 2007.
- DOUBILET, P. Statistical techniques for medical decision making: Applications to diagnostic radiology. *American Journal of Roentgenology*, Leesburg, v. 150, n. 4, p. 745–750, 1988.
- ENGEL, B. et al. Estimation of sensitivity and specificity of three conditionally dependent diagnostic tests in the absence of a gold standard. *Journal of Agricultural, Biological, and Environmental Statistics*, [S.l.], v. 11, n. 4, p. 360–380, 2006.

ENØE, C. et al. Estimation of sensitivity, specificity and predictive values of two serologic tests for the detection of antibodies against *actinobacillus pleuropneumoniae* serotype 2 in the absence of a reference test (gold standard). *Preventive Veterinary Medicine*, Amsterdam, v. 51, p. 227–243, 2001.

FERREIRA-SILVA, M. *Análise do desempenho de testes imunodiagnósticos para doença de Chagas e sua correlação com dados epidemiológicos para definição do perfil sorológico de doadores*. 2011. 102 f. Tese (Doutorado em Patologia Clínica) — Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, 2011.

FORMAN, A. Latent class model diagnosis from a frequentist point of view. *Biometrics*, Washington, v. 59, p. 189–196, 2003.

GARDNER, I. An epidemiologic critique of current microbial risk assessment practices: the importance of prevalence and test accuracy data. *Journal of Food Protection*, Des Moines, v. 67, n. 9, p. 2000–2007, 2000.

GARDNER, I. et al. Conditional dependence between tests affects the diagnosis and surveillance of animal diseases. *Preventive Veterinary Medicine*, Amsterdam, v. 45, p. 107–122, 2000.

GARRETT, E.; EATON, W.; ZEGER, S. Methods for evaluating the performance of diagnostic tests in the absence of a gold standard: a latent class model approach. *Statistics in Medicine*, Chichester, v. 21, p. 1289–1307, 2002.

GARRETT, E.; ZEGER, S. Latent class model diagnosis. *Biometrics*, Washington, v. 56, p. 1055–1067, 2000.

GASTWIRTH, J. The statistical precision of medical screening procedures: Application to polygraph and AIDS antibodies test data. *Statistical Science*, [S.l.], v. 2, n. 3, p. 213–222, 1987.

GELFAND, A. Gibbs sampling. *Journal of American Statistical Association*, Ames, v. 95, n. 452, p. 1300–1304, 2000.

GELFAND, A.; SMITH, A. Sampling-based approaches to calculating marginal densities. *Journal of American Statistical Association*, Ames, v. 85, p. 398–409, 1990.

GELMAN, A. Iterative and non-iterative simulation algorithms. *Computing Science and Statistics*, [S.l.], v. 24, p. 433–438, 1992.

GELMAN, A.; RUBIN, D. Inference from iterative simulation using multiple sequences (with discussion). *Statistical Science*, [S.l.], v. 7, p. 457–511, 1992.

GEORGIADIS, M.; GARDNER, I.; HEDRICK, R. Field evaluation of sensitivity and specificity of a polymerase chain reaction (PCR) for detection of *nucleospora salmonis* in rainbow trout. *Journal of Aquatic Animal Health*, [S.l.], v. 10, p. 372–380, 1998.

GEORGIADIS, M. et al. Correlation-adjusted estimation of sensitivity and specificity of two diagnostic tests. *Applied Statistics*, [S.l.], v. 52, p. 63–76, 2003.

GOETGHEBEUR, E. E.; BOELAERT, M.; STUYFT, P. Van der. Diagnostic test analysis in search of their gold standard: latent class analyses with random effects. *Statistical Methods in Medical Research*, Sevenoakes, v. 9, p. 231–248, 2000.

- GOLDBERG, J.; WITTES, J. The estimation of false negatives in medical screening. *Biometrics*, Washington, v. 34, p. 77–86, 1978.
- GOODMAN, L. Exploratory latent structure analysis using both identifiable and unidentifiable models. *Biometrika*, London, v. 61, n. 2, p. 215–231, 1974.
- GREEN, T.; BLACK, C.; JOHNSON, R. Evaluation of bias in diagnostic-test sensitivity and specificity estimates computed by discrepant analysis. *Journal of Clinical Microbiology*, Oxford, v. 36, n. 2, p. 375–381, 1998.
- GREENHOUSE, S.; MANTEL, N. The evaluation of diagnostic tests. *Biometrics*, Washington, v. 6, n. 4, p. 399–412, 1950.
- GUPTA, A.; ROEHRBORN, C. Verification and incorporation biases in studies assessing screening tests: prostate-specific antigen as an example. *Urology*, Ridgewood, v. 64, p. 106–111, 2004.
- GUSTAFSON, P. The utility of prior informative and stratification for parameter estimation with two screening tests but no gold standard. *Statistics in Medicine*, Chichester, v. 24, p. 1203–1217, 2005.
- HABE-HESKETH, S.; SKRONDAL, A. Classical latent variable models for medical research. *Statistical Methods in Medical Research*, Sevenoakes, v. 17, p. 5–32, 2008.
- HADGU, A. Bias in the evaluation of DNA-amplification tests for detecting *chlamydia trachomatis*. *Statistics in Medicine*, Chichester, v. 16, p. 1391–1399, 1997.
- HADGU, A. Discrepant analysis: A biased and an unscientific method for estimating test sensitivity and specificity. *Journal of Clinical Epidemiology*, Oxford, v. 52, n. 12, p. 1231–1237, 1999.
- HADGU, A. Discrepant analysis is an inappropriate and unscientific method. *Journal of Clinical Microbiology*, Washington, v. 38, n. 11, p. 4301–4302, 2000.
- HADGU, A.; DENDUKURI, N.; HIELDE, J. Evaluation of nucleic acid amplification tests in the absence of a perfect gold-standard test: a review of the statistical and epidemiologic issues. *Epidemiology*, Baltimore, v. 16, p. 604–612, 2005.
- HADGU, A.; MILLER, W. Comment on: Using a combination of reference tests to assess the accuracy of a diagnostic test. *Statistics in Medicine*, Chichester, v. 20, p. 656–658, 2001.
- HADGU, A.; QU, Y. A biomedical application of latent class models with random effects. *Applied Statistics*, [S.l.], v. 47, n. 4, p. 603–616, 1998.
- HANSON, T.; JOHNSON, W.; GARDNER, I. Log-linear and logistic modeling of dependence among diagnostic tests. *Preventive Veterinary Medicine*, Amsterdam, v. 45, p. 123–137, 2000.
- HAREL, O.; MIGLIORETTI, D. Missing information as a diagnostic tool for latent class analysis. *Journal of Data Science*, [S.l.], v. 5, p. 269–288, 2007.
- HASTINGS, W. Monte Carlo sampling methods using Markov Chains, and their applications. *Biometrika*, London, v. 57, p. 97–109, 1970.

- HAWKINS, D.; GARRETT, J.; STEPHENSON, B. Some issues in resolution of diagnostic tests using an imperfect gold standard. *Statistics in Medicine*, Chichester, v. 20, p. 1987–2001, 2001.
- HILDEN, J. Discrepant analysis or behaviour? *Lancet*, London, v. 350, n. 9082, p. 902, 1997.
- HUHA, J. AIC and BIC comparisons of assumptions and performance. *Sociological Methods and Research*, [S.l.], v. 33, n. 2, p. 188–229, 2004.
- HUI, S.; WALTER, S. Estimating the error rates of diagnostic tests. *Biometrics*, Washington, v. 36, p. 167–171, 1980.
- HUI, S.; ZHOU, X. Evaluation of diagnostic tests without gold standards. *Statistical Methods in Medical Research*, Sevenoakes, v. 7, p. 354–370, 1998.
- ILIOPOULOS, G.; KATERIA, M.; NTZOUFRAS, I. Bayesian estimation of unrestricted and order restricted association models for a two-way contingency table. *Computation Statistics and Data Analysis*, [S.l.], v. 51, p. 4643–4655, 2007.
- IRWIG, L. et al. Risk of asbestosis in crocidolite and Inosite mines in South Africa. *Annals of the New York Academy of Sciences*, New York, v. 330, p. 35–52, 1979.
- IZAQUIRRE, E. Blood transfusion and Chagas disease: Initiatives in blood centers in Spain. *PAHO/HDM/CD/CHA/OMS*, [S.l.], v. 1, 2007.
- JACKMAN, S. Estimation and inference via bayesian simulation: An introduction to Markov Chain Monte Carlo. *American Journal of Political Science*, [S.l.], v. 44, n. 2, p. 369–398, 2000.
- JOHNSON, N.; KOTZ, S. *Distributions in Statistics: Continuous univariate distributions-2*. New York: John Wiley and Sons, 1970. 717 p.
- JOHNSON, W.; GASTWIRTH, J. Bayesian inference for medical screening tests approximations useful for the analysis of acquired immune deficiency syndrome. *Journal of Royal Statistical Society Serie B*, London, v. 53, n. 2, p. 427–439, 1991.
- JOHNSON, W.; GASTWIRTH, J.; PEARSON, L. Screening without a gold standard the Hui-Walter paradigm revisited. *Journal of Epidemiology*, [S.l.], v. 153, n. 9, p. 921–924, 2001.
- JONES, G. et al. Identifiability of models for multiple diagnostic testing in the absence of a gold standard. *Biometrics*, Washington, v. 66, n. 3, p. 885–863, 2010.
- JOSEPH, L.; GYORKOS, T. Inference for likelihood ratios absence of a gold standard. *Medical Decision Making*, Philadelphia, v. 16, n. 4, p. 412–417, 1996.
- JOSEPH, L.; GYORKS, T.; COUPAL, L. Bayesian estimation of disease prevalence and parameters for diagnostic tests inf the absence of a gold standard. *American Journal of Epidemiology*, [S.l.], v. 141, p. 263–272, 1995.
- KADANE, J.; WOLFSON, L. Experiences in elicitation. *The Statistician*, [S.l.], v. 47, n. 1, p. 3–19, 1998.
- KATERI, M.; NICOLAOU, A.; NTZOUFRAS, I. Bayesian inference for the RC(m) association model. *Journal of Computation and Graphical Statistics*, [S.l.], v. 14, n. 1, p. 116–138, 2005.

- KENWARD, M.; MOLENGERGH, G. Likelihood based in frequentist inference when data are missing at random. *Statistical Science*, [S.l.], v. 13, n. 3, p. 233–247, 1998.
- KOLEV, N.; ANJOS, U.; MENDES, B. Copulas: A review and recent developments. *Stochastic Models*, [S.l.], v. 22, p. 617–660, 2006.
- KOSINSKI, A.; BARNHART, H. Accounting for non-ignorable verification bias in assessment of diagnostic test. *Biometrics*, Washington, v. 59, p. 163–171, 2003.
- KOSINSKI, A.; BARNHART, H. A global sensitivity analysis of performance of a medical diagnostic test when verification bias is present. *Statistics in Medicine*, Chichester, v. 22, p. 2711–2721, 2003.
- KOSINSKI, A.; FLANDERS, W. Evaluating the exposure and disease relationship with adjustment for different types of exposure misclassification: A regression approach. *Statistics in Medicine*, Chichester, v. 18, p. 2795–2808, 1999.
- KRAEMER, H. *Evaluating medical tests: Objective and quantitative guidelines*. Beverly Hills: Sage, 1992. 288 p.
- LANGE, K. A gradient algorithm locally equivalent to the EM algorithm. *Journal of Royal Statistical Society Series B*, London, v. 57, p. 424–437, 1995.
- LAZARUSFELD, P.; HENRY, N. *Latent structure analysis*. New York: Houghton-Mifflin, 1968. 294 p.
- LEHMANN, E.; CASELLA, G. *Theory of Point Estimation*. 2. ed. New York: Springer-Verlag, 1998. 589 p.
- LEIBY, D. Blood screening for *trypanosoma cruzi* antibodies: US experience. *PAHO/HDM/CD/CHA*, [S.l.], v. 1, 2007.
- LESCURE, F. et al. Chagas disease in France. *Emergency Infection Disease*, [S.l.], v. 14, n. 4, p. 644–646, 2007.
- LITTLE, N. Inference about means for incomplete multivariate data. *Biometrika*, London, v. 63, p. 593–604, 1976.
- LLOYD, C.; FROMMER, D. Regression-based estimation of the false negative fraction when multiple negatives are unverified. *Applied Statistics*, [S.l.], v. 53, n. 4, p. 619–631, 2004.
- LU, Y. et al. A bayesian approach to simultaneously adjusting for verification and reference standard bias in diagnostic test studies. *Statistics in Medicine*, Chichester, v. 29, p. 2532–2543, 2010.
- MACASKILL, P. et al. Assessing the gain in diagnostic performance when combining two diagnostic tests. *Statistics in Medicine*, Chichester, v. 21, p. 2527–2546, 2002.
- MAGALHÃES, M. *Probabilidade e variáveis aleatórias*. 2. ed. São Paulo: Edusp, 2006. 411 p.
- MARTINEZ, E.; ACHCAR, J.; LOUZADA-NETO, F. Bayesian estimation of diagnostic tests accuracy for semi-latent data with covariates. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, New York, v. 15, p. 809–821, 2005.

- MARTINEZ, E.; ACHCAR, J.; LOUZADA-NETO, F. Estimators of sensitivity and specificity in the presence of verification bias: a bayesian approach. *Computational Statistics and Data Analysis*, [S.l.], v. 51, n. 2, p. 601–611, 2006.
- MARTINEZ, E. et al. Bayesian estimation of performance measures of cervical cancer screening tests in the presence of covariates an absence of a gold standard. *Cancer Informatics*, [S.l.], v. 6, p. 33–46, 2008.
- McADAM, A. Discrepant analysis: How can we test a test? *Journal of Clinical Microbiology*, Washington, v. 38, n. 6, p. 2027–2029, 2000.
- McCULLAGH, P.; NELDER, J. *Generalized linear models*. 2. ed. London: Chapman and Hill, 1989. 511 p.
- McCUTCHEON, A. *Latent class analysis*. Newbury Park: Sage, 1987. 91 p.
- MEIRA, W.; GONTIJO, E. *Trypanosoma cruzi* complement regulatory protein: a novel antigen for use in enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis on Chagas disease. *Clinical Microbiology*, [S.l.], v. 40, p. 3735–3740, 2002.
- MENTEN, J.; BOELAERT, M.; LESAFFRE, E. Bayesian latent class models with conditionally dependent diagnostic tests: A case study. *Statistics in Medicine*, Chichester, v. 27, p. 4469–4488, 2008.
- MERWE, L. Van der; MARITIZ, J. Estimating the conditional false-positive rate for semi-latent data. *Epidemiology*, Baltimore, v. 13, p. 424–430, 2002.
- METROPOLIS, N. et al. Equations of state calculations by fast computing machines. *Journal of Chemical Physics*, [S.l.], v. 21, p. 1087–1092, 1953.
- MILLER, W. Bias in discrepant analysis: When two wrongs don't make a right. *Journal of Clinical Epidemiology*, Oxford, v. 51, n. 3, p. 219–231, 1998.
- MOLENBERGHS, G.; KENWARD, M.; GOETGHEBEUR, E. Sensitivity analysis for incomplete contingency tables: The Slovenian plebiscite case. *Applied Statistics*, [S.l.], v. 50, p. 15–29, 2002.
- MORAES-SOUZA, H. Mecanismos alternativos de transmissão parenteral da doença de Chagas. *Revista Médica de Minas Gerais*, Belo Horizonte, v. 3, n. 2, p. 93–95, 1993.
- MULLER, P. *A generic approach to posterior integration an Gibbs sampling*. Indiana, 1991. 28 f. Disponível em: <<http://people.ee.duke.edu/~lcarin/tr91-09.pdf>>.
- NAYLOR, J.; SMITH, A. Application of a method for the efficient computation of posterior distribution. *Applied Statistics*, [S.l.], v. 31, p. 214–225, 1982.
- NEATH, A.; SAMANIEGO, F. On the efficacy of bayesian inference for nonidentifiable models. *The American Statistician*, [S.l.], v. 51, n. 3, p. 225–232, 1997.
- NÉRETTE, P. et al. Using pseudo gold standards and latent-class analysis in combination to evaluate the accuracy of three diagnostic tests. *Preventive Veterinary Medicine*, Amsterdam, v. 85, p. 207–225, 2008.

- NIELSEN, L.; TOFT, N.; ERSBOLL, A. Evaluation of an indirect serum ELISA and a bacteriological faecal culture test for diagnosis of *salmonella* serotype *dublin* in cattle using latent class models. *Journal of Applied Microbiology*, Oxford, v. 96, p. 311–319, 2004.
- NIELSEN, S. et al. Maximum-likelihood estimation of sensitivity and specificity of ELISA and faecal culture for diagnosis of paratuberculosis. *Preventive Veterinary Medicine*, Amsterdam, v. 53, p. 191–204, 2002.
- NOFUENTES, J.; CASTILLO, J. del. Comparing two binary diagnostic tests in the presence of verification bias. *Computational Statistics and Data Analysis*, [S.l.], v. 50, p. 1551–1564, 2006.
- O'HAGAN, A. Eliciting expert beliefs in substantial practical applications. *The Statistician*, [S.l.], v. 47, n. 1, p. 21–35, 1998.
- OPAS. Estimación cuantitativa de la enfermedad de Chagas en las Américas. *Organizacion Panamericana de la Salud Pública*, [S.l.], v. 1, 2006.
- PAAP, R. What are the advantages of MCMC based inference in latent variable models? *Statistica Neerlandica*, Rotterdam, v. 56, n. 1, p. 2–22, 2002.
- PEPE, M.; ALONZO, T. Comparing disease screening tests when true disease status is ascertained only for screen positives. *Biostatistics*, Oxford, v. 2, n. 3, p. 249–260, 2001.
- PEPE, M.; JANES, H. Missing information as a diagnostic tool for latent class analysis. *Biostatistics*, Oxford, v. 8, n. 2, p. 474–484, 2007.
- PEPE, M.; THOMPSON, M. Combining diagnostic test results to increase accuracy. *Biostatistics*, Oxford, v. 1, n. 2, p. 123–140, 2000.
- PETERSON, E. et al. Reproducibility problems with the AMPLICOR PCR *chlamydia trachomatis* test. *Journal of Clinical Microbiology*, Washington, v. 35, n. 4, p. 957–959, 1997.
- PITT, M.; CHAN, D.; KOHN, R. Efficient bayesian inference for Gaussian copula regression. *Biometrika*, London, v. 93, n. 3, p. 537–554, 2006.
- POSADA, D.; BUCKLEY, T. Model selection and model averaging in phylogenetics advantages of Akaike Information Criterion bayesian approaches over likelihood ratio tests. *Systematic Biology*, Basingstoke, v. 53, n. 5, p. 793–808, 2004.
- QU, Y.; HADGU, A. A model for evaluating sensitivity and specificity for correlated diagnostic tests in efficacy studies with an imperfect reference test. *Journal of the American Statistical Association*, [S.l.], v. 93, n. 443, p. 920–928, 1998.
- QU, Y.; TAN, M.; KUTNER, M. Random effects models in latent class analysis for evaluating accuracy of diagnostic tests. *Biometrics*, Washington, v. 52, p. 797–810, 1996.
- RAFTERY, A. Bayesian model selection in social research. *Sociological Methodology*, [S.l.], v. 25, p. 111–163, 1995.
- REID, M.; LACHS, M.; FEINSTEIN, A. Use of methodological standards in diagnostic test research. *Journal American Medical Association*, [S.l.], v. 274, p. 645–651, 1995.
- ROGAN, W.; GLADEN, B. Estimating prevalence from the results of a screening test. *American Journal of Epidemiology*, Baltimore, v. 107, p. 71–76, 1978.

- RUBIN, D. Inference and missing data. *Biometrika*, London, v. 63, p. 581–592, 1976.
- RUDD, R.; GELLERT, A.; VENNING, M. Comparison of mantoux, tine and *imotest* tuberculin tests. *The Lancet*, [S.l.], v. 4, p. 515–518, 1982.
- RUKHIM, A. Estimating the loss of estimators of a binomial parameter. *Biometrika*, London, v. 74, p. 153–155, 1988.
- SCHATZKIN, A. et al. Comparing new and old screening tests when a reference procedure cannot be performed on all screenees: example of automated cytometry for early detection of cervical cancer. *American Journal of Epidemiology*, Baltimore, v. 125, p. 672–678, 1987.
- SCHMUNIS, G. Tripanosomíase Americana: seu impacto nas Américas e perspectivas de eliminação. In: DIAS, J.C.P.; COURA, J.R. *Clínica e terapêutica da doença de Chagas: Uma Abordagem Prática para o Clínico Geral*. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2002. p. 11–24.
- SCHMUNIS, G. Epidemiology of Chagas disease in non-endemic countries: the role of international migration. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v. 10, n. 1, p. 75–85, 2007.
- SCHWARZ, G. Estimating the dimension of a model. *Annals of Statistics*, Philadelphia, v. 6, p. 461–464, 1978.
- SHEN, Y.; WU, D.; ZELEN, M. Testing the independence of two diagnostic tests. *Biometrics*, Washington, v. 57, n. 4, p. 1009–1017, 2001.
- SHIH, J.; ALBERT, P. Latent model for correlated binary data with diagnostic error. *Biometrics*, Washington, v. 55, n. 4, p. 1232–1235, 1999.
- SHRINER, D.; YI, N. Deviance information criterion-DIC in bayesian multiple QTL mapping. *Computation Statistics and Data Analysis*, [S.l.], v. 53, p. 1850–1860, 2009.
- SIMPSON, P.; CHAMBERLAIN, J.; GRAVELLE, H. Choice of screening tests. *Journal of Epidemiology Community Health*, [S.l.], v. 32, p. 166–170, 1978.
- SINGER, R. et al. Evaluation of *bluetongue* virus diagnostic tests in free ranging bighorn sheep. *Preventive Veterinary Medicine*, Amsterdam, v. 35, p. 265–282, 1998.
- SMITH, A.; ROBERTS, G. Bayesian computation via the Gibbs sampler and related Markov Chain Monte Carlo methods. *Journal of the Royal Statistical Society serie B*, London, v. 55, p. 3–24, 1993.
- SPIEGELHALTER, D. et al. Bayesian measures of model complexity and fit (with discussion). *Journal of Royal Statistical Society Serie B*, London, v. 64, p. 583–639, 2002.
- SPIEGELHALTER, D.; STOVIN, P. An analysis of repeated biopsies following cardiac transplantation. *Statistics in Medicine*, Chichester, v. 2, p. 33–40, 1983.
- SWARTZ, T. et al. Bayesian identifiability and misclassification in multinomial data. *The Canadian Journal of Statistics*, [S.l.], v. 32, n. 3, p. 1–18, 2004.
- TANNER, M. *Tools for Statistical Inference: Methods for the exploration of posterior distributions and likelihood function*. 3. ed. New York: Springer-Verlag, 1993. 207 p.

TANNER, M.; WONG, W. The calculation of posteriori distributions by data augmentation. *Journal of the American Statistical Association*, [S.l.], v. 82, n. 398, p. 528–540, 1987.

THIBODEAU, L. Evaluating diagnostic tests. *Biometrics*, Washington, v. 37, p. 801–804, 1981.

TIERNEY, L. Markov Chains for exploring posterior distributions. *The Annals of Statistics*, [S.l.], v. 22, n. 4, p. 1701–1728, 1994.

TOFT, N. et al. Assessing the coverage of Markov Chain Monte Carlo methods: an example from evaluation of diagnostic tests in absence of a gold standard. *Preventive Veterinary Medicine*, Amsterdam, v. 79, p. 244–256, 2007.

TOFT, N.; JØRGENSEN, E.; HØJSGAARD, S. Diagnosing diagnostic tests: evaluating the assumptions underlying the estimation of sensitivity and specificity in the absence of a gold standard. *Preventive Veterinary Medicine*, Amsterdam, v. 68, p. 19–33, 2005.

UMEZAWA, E.; BASTOS, S.; COURA, J. An improved serodiagnostic test for Chagas disease employing a mixture of *trypanosoma cruzi* recombinant antigens. *Transfusion*, Philadelphia, v. 43, n. 1, p. 91–97, 2003.

UMEZAWA, E. et al. Serodiagnosis of chronic and acute Chagas's disease with *trypanosoma cruzi* recombinant proteins: results of a collaborative study in six Latin American countries. *Journal of Clinical Microbiology*, Washington, v. 44, n. 2, p. 449–452, 2004.

VACEK, P. The effect of conditional dependence on the evaluation of diagnostic tests. *Biometrics*, Washington, v. 41, n. 4, p. 959–968, 1985.

VACH, W. The dependence of Cohens Kappa on the prevalence does not matter. *Journal of Clinical Epidemiology*, Oxford, v. 58, p. 655–661, 2005.

VERMUNT, J.; MAGIDSON, J. Latent class cluster analysis. In: HAGENAARS, J.; McCUTCHEON, A. *Applied latent class analysis*. Cambridge: Cambridge University Press, 2002. p. 89–106.

WALTER, S. Estimation of test sensitivity and specificity when disease confirmation is limited to positive results. *Epidemiology*, Baltimore, v. 10, p. 67–72, 1999.

WALTER, S. et al. The estimation of sensitivity and specificity in colorectal cancer screening methods. *Cancer Detection Prevetion*, [S.l.], v. 15, p. 465–469, 1991.

WALTER, S.; IRWIG, L. Estimation of test error rates, disease prevalence and relative risk from misclassified data: a review. *Journal of Clinical Epidemiology*, Oxford, v. 41, n. 9, p. 923–937, 1988.

WANG, X.; DEY, D. Generalized extreme value regression for binary response data: an application to B2B electronic payments system adoption. *The Annals of Applied Statistics*, [S.l.], v. 4, n. 4, p. 2000–2023, 2010.

XU, H.; CRAIG, B. A probit latent class model with general correlation structures for evaluating accuracy of diagnostic tests. *Biometrics*, Washington, v. 65, p. 1145–1155, 2009.

YANG, I.; BECKER, M. Latent variable modeling of diagnostic accuracy. *Biometrics*, Washington, v. 53, n. 3, p. 948–958, 1997.

ZHOU, X.; CASTELLUCCIO, P. Nonparametric analysis for the ROC areas of two diagnostic tests in the presence of nonignorable verification bias. *Journal of Statistical Planning and Inference*, [S.l.], v. 115, p. 193–213, 2003.

ZHOU, X.-H. Correcting for verification bias in studies of a diagnostic test's accuracy. *Statistical Methods in Medical Research*, Sevenoakes, v. 7, p. 337–353, 1998.

APÊNDICE A – ALGORITMO MCMC E SELEÇÃO DE MODELOS

A.1 Algoritmo MCMC

Segundo Jackman (2000), os algoritmos MCMC foram provavelmente os métodos de maior desenvolvimento na área da estatística nos anos 1990, que remodelaram consideravelmente o rumo da estatística aplicada, em especial a partir da abordagem bayesiana. Tratam-se de métodos de simulação baseados na teoria de Cadeia de Markov com Monte Carlo (MCMC: *Markov Chain Monte Carlo*).

Considere $\mathbf{y} = (y_1, y_2, \dots, y_n)$ o vetor de n observações iid com distribuição de probabilidade $\pi(\mathbf{y}|\boldsymbol{\theta})$ que depende de um vetor de parâmetros $\boldsymbol{\theta}$ com densidade de probabilidade conjunta $\pi(\boldsymbol{\theta})$.

Dessa forma,

$$\pi(\mathbf{y}|\boldsymbol{\theta})\pi(\boldsymbol{\theta}) = \pi(\mathbf{y}, \boldsymbol{\theta}) = \pi(\boldsymbol{\theta}|\mathbf{y})\pi(\mathbf{y}), \quad (\text{A.1})$$

pode ser reescrita a partir da fórmula de Bayes mais comumente utilizada,

$$\pi(\boldsymbol{\theta}|\mathbf{y}) = \frac{\pi(\mathbf{y}|\boldsymbol{\theta})\pi(\boldsymbol{\theta})}{\pi(\mathbf{y})} \quad (\text{A.2})$$

em que $\pi(\mathbf{y}|\boldsymbol{\theta})$ é a função de verossimilhança, a qual resume a informação dos dados \mathbf{y} sobre o parâmetro $\boldsymbol{\theta}$, $\pi(\boldsymbol{\theta})$ é a distribuição a priori que representa a informação prévia sobre o vetor $\boldsymbol{\theta}$ e $\pi(\mathbf{y})$ é a distribuição marginal de \mathbf{y} que pode ser expressa para o caso contínuo e discreto como em (A.3).

$$\pi(\mathbf{y}) = \mathbb{E}_{\boldsymbol{\theta}}(\pi(\mathbf{y}|\boldsymbol{\theta})) = c^{-1} = \begin{cases} \int_{\boldsymbol{\theta}} \pi(\mathbf{y}|\boldsymbol{\theta})\pi(\boldsymbol{\theta})d(\boldsymbol{\theta}), & \boldsymbol{\theta} \text{ contínuo} \\ \sum_{\boldsymbol{\theta}} \pi(\mathbf{y}|\boldsymbol{\theta})\pi(\boldsymbol{\theta})d(\boldsymbol{\theta}), & \boldsymbol{\theta} \text{ discreto} \end{cases} \quad (\text{A.3})$$

em que $\mathbb{E}_{\boldsymbol{\theta}}(\pi(\mathbf{y}|\boldsymbol{\theta}))$ é a esperança matemática de $\pi(\mathbf{y}|\boldsymbol{\theta})$ em relação à densidade $\pi(\boldsymbol{\theta})$ com a soma ou integral calculada sobre a região de abrangência de $\boldsymbol{\theta}$.

Podemos reescrever a posteriori (A.2) em (A.4).

$$\pi(\boldsymbol{\theta}|\mathbf{y}) = c \pi(\mathbf{y}|\boldsymbol{\theta})\pi(\boldsymbol{\theta}) \quad (\text{A.4})$$

em que c uma constante normalizadora necessária para que a posteriori (A.4) seja própria, isto é, $\int_{\boldsymbol{\theta}} \pi(\boldsymbol{\theta}|\mathbf{y})d(\boldsymbol{\theta}) = 1$ no caso contínuo ou $\sum_{\boldsymbol{\theta}} \pi(\boldsymbol{\theta}|\mathbf{y})d(\boldsymbol{\theta}) = 1$ no caso discreto.

De forma geral, a distribuição a posteriori (A.4) pode ser escrita em (A.5)

$$\pi(\boldsymbol{\theta}|\mathbf{y}) \propto \pi(\mathbf{y}|\boldsymbol{\theta})\pi(\boldsymbol{\theta}) \quad (\text{A.5})$$

Na maioria das situações, como nas apresentadas neste trabalho, o interesse é sobre as distribuições marginais da distribuição a posteriori (A.5), que no caso contínuo envolve integrais complexas e intratável analiticamente, sendo necessário, portanto, o uso de métodos numéricos (NAYLOR; SMITH, 1982), por exemplo, métodos de aproximação de integrais de Laplace (ACHCAR, 1989) ou métodos de simulação de amostras do tipo MCMC (GELFAND; SMITH, 1990; CHIB; GREENBERG, 1994).

Neste trabalho, consideramos os métodos de simulação de amostras MCMC, que segundo Gelfand e Smith (1990), trata-se de uma ferramenta de simulação para obter amostras das distribuições marginais de interesse $\pi(\theta^*) = \int \pi(\boldsymbol{\theta}|\mathbf{y})\pi(\boldsymbol{\theta})d(\theta^*) / \int \pi(\boldsymbol{\theta}|\mathbf{y})\pi(\boldsymbol{\theta})d(\boldsymbol{\theta})$ de uma densidade conjunta normalizada $\pi(\boldsymbol{\theta}|\mathbf{y})$; neste caso, a posteriori (A.5), a partir das condicionais a posteriori $\theta^*|\mathbf{y}, \boldsymbol{\theta}_{(\theta^*)}$. Sendo $\boldsymbol{\theta}_{(\theta^*)}$ o vetor $\boldsymbol{\theta}$ dado o parâmetro θ^* conhecido.

Dentre os métodos MCMC, o algoritmo (*Gibbs-Sampling*) é um dos mais utilizados na inferência Bayesiana (SMITH; ROBERTS, 1993; TANNER, 1993; CHIB; GREENBERG, 1995); no entanto, considerável atenção é voltada para o algoritmo *Metropolis-Hastings* (M-H), introduzido por Metropolis et al. (1953) e generalizado por Hastings (1970). Esse algoritmo é extremamente versátil e considera o algoritmo amostrador de *Gibbs* como um caso especial Gelman (1992), Gelfand (2000). O algoritmo *Metropolis-Hastings* foi extensivamente usado na área da Física e, apesar do artigo de Hastings, foi pouco utilizado na área da Estatística até início dos anos de 1990. Os artigos de Muller (1991) e Tierney (1994), mostram a importância desse algoritmo e estimula o seu uso pelos estatísticos. A diferença básica entre os algoritmos *Gibbs-Sampling* e o *Metropolis-Hastings*, é que o primeiro está voltado para o caso em que as condicionais a posteriori $\theta^*|\mathbf{y}, \boldsymbol{\theta}_{(\theta^*)}$ apresenta a forma de uma densidade de probabilidade com padrão conhecido e, caso contrário, a alternativa é o algoritmo *Metropolis-Hastings*.

A.1.1 Algoritmo *Gibbs-Sampling*

Para os modelos de classe latente voltados à avaliação do desempenho diagnóstico apresentados neste trabalho, temos que este algoritmo iterativo, consiste basicamente nos seguintes passos em cada iteração s ($s = 1, 2, \dots, S$):

1. gerar um valor para a variável latente $y_{iv}^{(s)}$, que representa a verdadeira, porém, desconhecida condição de saúde do i -ésimo sujeito no v -ésimo estrato, a partir da distribuição de Bernoulli(τ_{iv});
2. gerar um valor para cada parâmetro do vetor $\boldsymbol{\theta}^{(s)}$ diretamente das distribuições condicionais a posteriori com forma padrão conhecida, considerando os chutes iniciais ($\boldsymbol{\theta}^{(0)}$) e os hiperparâmetros conhecidos;
3. repetir os dois itens anteriores uma quantidade suficiente para garantir a estacionaridade da amostra final.

A.1.2 Algoritmo *Metropolis-Hastings*

Para os modelos cuja distribuição condicional a posteriori $\boldsymbol{\theta}^* | \mathbf{y}, \boldsymbol{\theta}_{(\theta^*)} \sim h(\boldsymbol{\theta})\Psi(\boldsymbol{\theta})$, é composta por uma parte com densidade de probabilidade com forma padrão conhecida $h(\boldsymbol{\theta})$ e outra parte com forma padrão de probabilidade desconhecida $\Psi(\boldsymbol{\theta})$, uma alternativa para obter as amostras MCMC é utilizar o algoritmo *Metropolis-Hastings*. De forma geral, este algoritmo consiste em cada iteração s ($s = 1, 2, \dots, S$):

1. gerar um valor para a variável latente $y_{iv}^{(s)}$, que representa a verdadeira, porém, desconhecida condição de saúde do i -ésimo sujeito no v -ésimo estrato, a partir da distribuição de Bernoulli(τ_{iv});
2. gerar valores candidatos $\boldsymbol{\theta}^c$ a partir de $h(\boldsymbol{\theta})$ considerando os chutes iniciais ($\boldsymbol{\theta}^{(0)}$) e os hiperparâmetros conhecidos;
3. calcular a razão $q = \frac{\Psi_{\boldsymbol{\theta}^c}}{\Psi_{\boldsymbol{\theta}^{(s-1)}}}$;
4. gerar um valor u da distribuição Uniforme $U(0, 1)$;
5. aceitar o valor candidato gerado $\boldsymbol{\theta}^c$ se $u \leq \min(1, q)$.

Assim como no algoritmo *Gibbs-Sampling*, repetir os procedimentos anteriores uma quantidade suficiente para garantir a estacionaridade da amostra final.

A respeito da escolha dos parâmetros de localização e escala da distribuição geradora de valores candidatos ($h(\boldsymbol{\theta})$), devemos saber que:

1. a variabilidade da densidade $h(\boldsymbol{\theta})$ afeta o comportamento da cadeia em pelo menos duas dimensões: a taxa de aceitação (porcentagem de vezes que a cadeia muda para um novo ponto) e a região do espaço amostral que é coberto pela cadeia;
 - (a) se a variabilidade for muito grande, alguns valores candidatos gerados ficarão muito distantes do valor real com probabilidade muito pequena de aceitação, pois a ordenada do candidato é pequena em relação à ordenada perto da moda, e dessa forma pode convergir para valores distantes da moda. Isto ocorre devido à natureza multimodal da maioria das distribuições condicionais;
 - (b) diminuir a variabilidade corrige este problema; no entanto, se for muito pequena a cadeia levará muito tempo para cobrir o suporte da densidade resultando em tempo de trabalho computacional inviável e/ou não convergência da cadeia.

A.1.3 Critério de Convergência de Gelman e Rubin

Verificar se as condicionais a posteriori estão convergindo para uma distribuição estacionária, ou seja, para as marginais a posteriori, pode ser a partir do fator de redução proposto por Gelman e Rubin (1992), o qual considera pelo menos duas cadeias paralelas com valores iniciais amostrados de uma distribuição bem comportada e quantifica a variabilidade dentro e entre as cadeias. Após as cadeias atingirem estacionaridade, por exemplo, na S -ésima iteração, desprezamos as B -primeiras amostras de cada cadeia (*burnin* - período de aquecimento das cadeias) e selecionamos as demais com saltos de Δ iterações, assumindo Δ suficientemente grande para garantir que dois valores sucessivos de $\boldsymbol{\theta}$ sejam independentes; assim, teremos uma amostra estacionária independente e identicamente distribuída do tipo $\boldsymbol{\theta} = (\boldsymbol{\theta}_s, \boldsymbol{\theta}_{s+\Delta}, \dots, \boldsymbol{\theta}_{s+S\Delta})$ a qual pode ser submetida a análise exploratória simples para obtenção das estimativas à posterioris de interesse, como por exemplo, média, mediana, moda, erro padrão e percentis.

A convergência da simulação é monitorada, estimando o fator em que a escala da distribuição deva ser reduzida se as simulações são feitas até o limite quando o número de iterações tende para o infinito ($S \rightarrow \infty$).

Se cada uma das C cadeias tem comprimento $B + N$, descartamos as B primeiras amostras e ficamos com as N últimas, e calculamos,

$$\frac{U}{N} = \frac{\sum_{c=1}^C (\bar{\boldsymbol{\theta}}_c - \boldsymbol{\theta}_{..})^2}{(C - 1)} \quad (\text{A.6})$$

em que $\bar{\boldsymbol{\theta}}_c$ são as C médias baseadas nas N últimas iterações da cadeia e as respectivas médias das C variâncias dentro das cadeias pode ser calculado por (A.7).

$$\bar{\Sigma} = \frac{\sum_{c=1}^C S_i^2}{C} \quad (\text{A.7})$$

com

$$S_i^2 = \frac{\sum_{c=1}^C (\bar{\theta}_{c.} - \theta_{..})^2}{(N-1)} \quad (\text{A.8})$$

Dessa forma, temos que (A.6) representa a variabilidade entre as k cadeias e (A.7) representa a média das variâncias entre as C cadeias. Portanto, a variância e a média da distribuição estacionária podem ser estimadas por (A.9), respectivamente.

$$\begin{aligned} \hat{\sigma}^2 &= \frac{(N-1)}{N} \bar{\Sigma} + \frac{1}{N} U \\ \hat{\mu} &= \bar{\theta}_{..} \end{aligned} \quad (\text{A.9})$$

Segundo Gelman e Rubin (1992), $\pi(\theta|y) \sim$ t-Student com $gl = 2\hat{\omega}^2/\text{VAR}(\hat{\omega})$, média $\mu = \bar{\theta}_{..}$ e variância σ^2 dado em (A.10).

$$\sigma^2 = \sqrt{\hat{\omega}} = \sqrt{\hat{\sigma}^2 + \frac{U}{CN}} \quad (\text{A.10})$$

com

$$\begin{aligned} \text{VAR}(\hat{\omega}) &= \left(\frac{(N-1)}{N} \right)^2 \frac{1}{C} \text{VAR}(\hat{\sigma}^2) + \left(\frac{(C+1)}{CN} \right)^2 + \frac{2}{(C-1)} U^2 + \\ &\quad \left(\frac{2(C+1)(N-1)}{CN} \right) \frac{N}{C} [\text{cov}(\sigma^2, \bar{\theta}_{c.}^2) - 2\bar{\theta}_{..} \text{cov}(\sigma^2, \bar{\theta}_{c.})] \end{aligned} \quad (\text{A.11})$$

A partir das variâncias e covariâncias estimadas, o fator de redução de escala potencial é dado em (A.12).

$$\sqrt{\hat{R}} = \text{sqr}t \left(\frac{\hat{\omega}}{\bar{\Sigma}} \right) \left(\frac{gl}{gl-2} \right) \quad (\text{A.12})$$

À medida que aumentamos a quantidade de iterações do algoritmo MCMC ($N \rightarrow \infty$), esperamos que o fator de redução (A.12) convirja para 1, ou seja, $\sqrt{\hat{R}} \approx 1$, neste caso, as condicionais a posteriori convergem em distribuição para a distribuição marginal posteriori (GELMAN; RUBIN, 1992).

O fator de redução de escala de Gelman e Rubin, foi obtido no software R, de distribuição livre ([http\\www.r-project.org](http://www.r-project.org)) a partir do pacote coda.

A.2 Seleção de Modelos

Baseado na teoria da informação, temos os critérios de seleção de modelos originalmente baseados na teoria de máxima verossimilhança (AIC) proposto por Akaike (1973) e Bayesiano (BIC) proposto por Schwarz (1978). Estes critérios tem sido discutidos por Raftery (1995), Huha (2004), Posada e Buckley (2004), entre outros. Temos também o critério de informação do desvio (DIC), fundamentado na teoria bayesiana, proposto por Spiegelhalter et al. (2002) e posteriormente discutido por Kateri, Nicolaou e Ntzoufras (2005), Shrinker e Yi (2009), entre outros. Iliopoulos, Kateria e Ntzoufras (2007), sugerem uma aproximação bayesiana para os critérios AIC e BIC. Basicamente, estes critérios quantificam o desvio médio do modelo ajustado em relação aos dados observados e são dados, respectivamente,

$$\begin{aligned} AIC_r &= D(\bar{\theta}_r, r) + 2d_r \\ BIC_r &= D(\bar{\theta}_r, r) + d_r \log(n) \\ DIC_r &= \overline{D(\theta_r, r)} + p_D \end{aligned} \tag{A.13}$$

em que $D(\theta_r, r) = -2\log(L(\theta_r|z))$; $\bar{\theta}_r$ a média a posteriori de θ_r , que pode alternativamente ser a moda ou mediana a posteriori; d_r a dimensão nominal deste vetor; n é o tamanho da amostra; $\overline{D(\theta_r, r)}$ a média a posteriori do desvio, e pode ser estimada usando as amostras a posteriori de $\theta_r^{(s)}$, $s = 1, 2, \dots, S$ a partir de $\overline{D(\theta_r, r)} = 1/S \sum_{s=1}^S D(\theta_r^{(s)}, r)$, sendo S a quantidade de observações na amostra MCMC final, $D(\bar{\theta}_r, r)$ o desvio médio a posteriori pontual, calculado sobre a média a posteriori $\bar{\theta}_r$ e $p_D = \overline{D(\theta_r, r)} - D(\bar{\theta}_r, r)$ o termo de penalidade do modelo. Segundo Iliopoulos, Kateria e Ntzoufras (2007), para alguns modelos particulares, o termo de penalidade p_D pode assumir valores negativos o que inflaciona o \log da verossimilhança, fornecendo um bônus adicional positivo em vez de penalizá-lo. Os modelos que apresentam menores valores de AIC, BIC e DIC são os que maximizam o \log da verossimilhança, conseqüentemente os que apresentam melhores ajustes aos dados.

APÊNDICE B – ESTUDOS DE SENSIBILIDADE DOS MODELOS

Apresentamos neste apêndice, as tabelas e gráficos referentes aos resultados dos estudos de sensibilidade propostos no Capítulo 8 e descritos no Capítulo 9.

Para todas as figuras, os números separados por "." lê-se ",", por exemplo, 0.5 lê-se 0,5.

B.1 Propriedades Frequentistas para Três Configurações da Distribuição Beta(a, b)

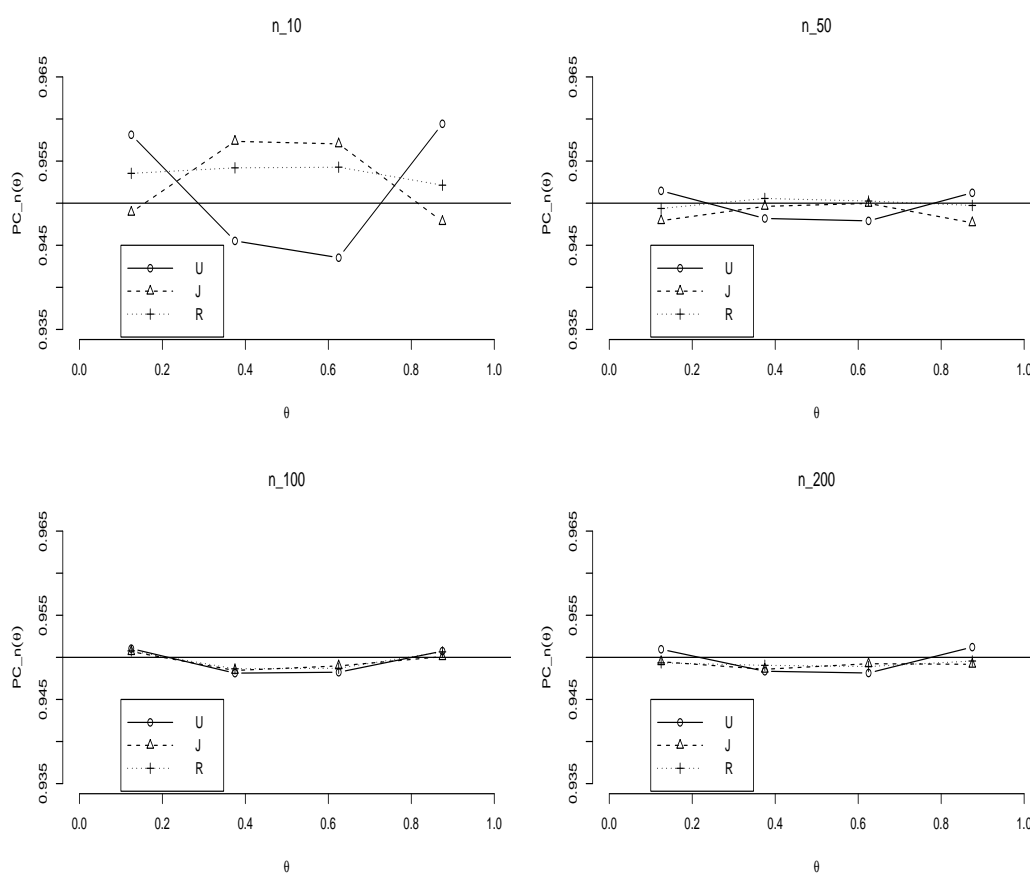


Figura 4: Probabilidade de Cobertura do intervalo de credibilidade 95% ($PC_n(\theta)$), segundo a região de valores de θ , tamanho amostral (n) e as priors Beta U-Uniforme, R-Rukhim e J-Jeffreys.

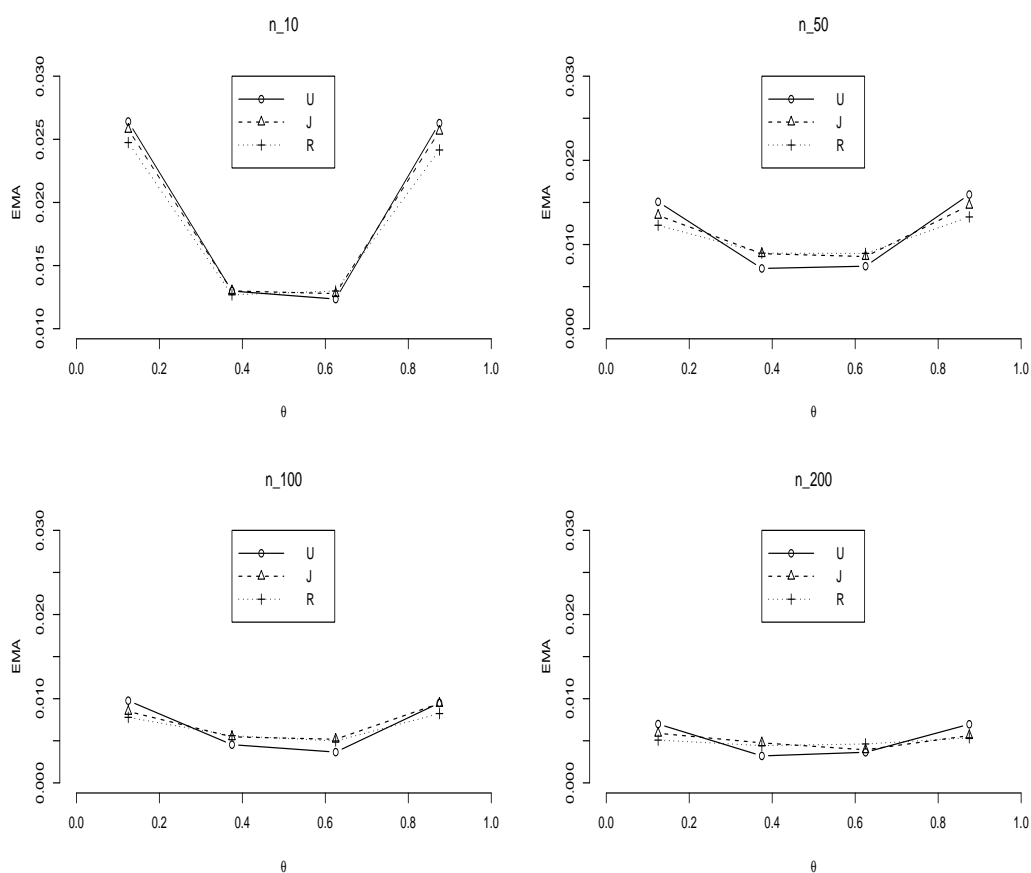


Figura 5: Erro médio Absoluto (EMA) do intervalo de credibilidade 95%, segundo a região de valores de θ , tamanho amostral (n) e as priors Beta U-Uniforme, R-Rukhim e J-Jeffreys.

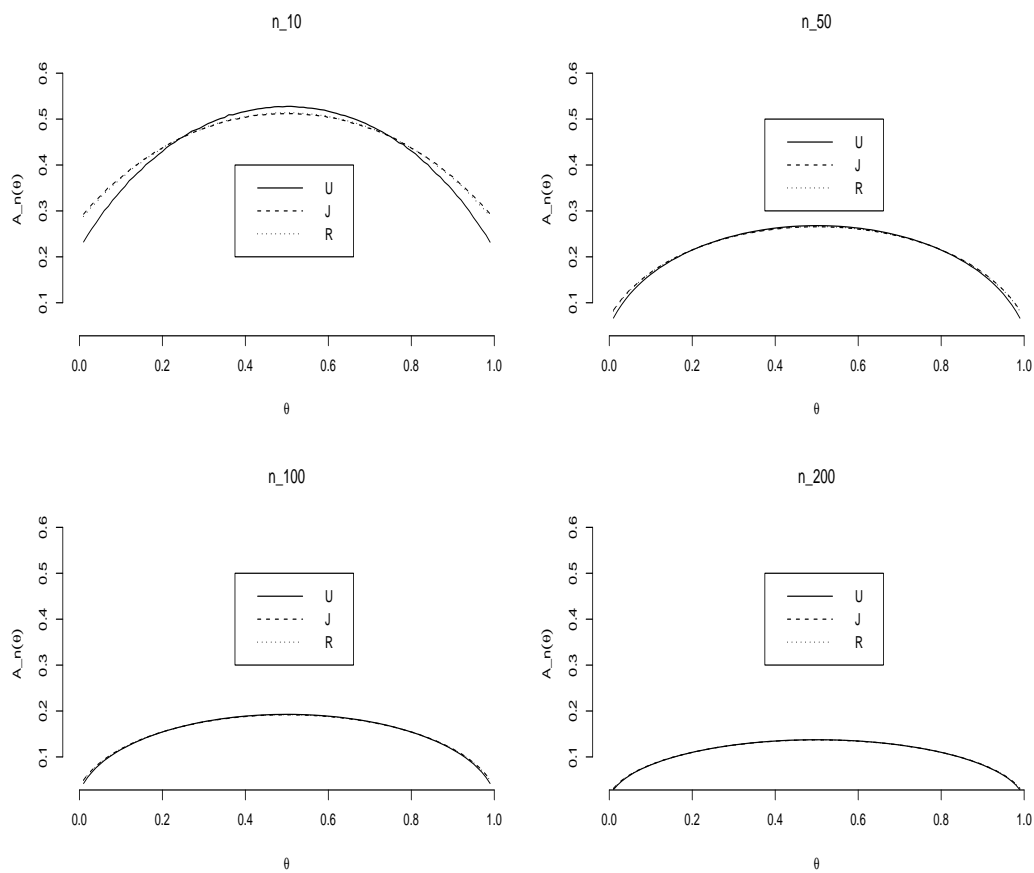


Figura 6: Amplitude do intervalo de credibilidade 95% ($A_n(\theta)$), segundo a região de valores de θ , tamanho amostral (n) e as priors Beta U-Uniforme, R-Rukhim e J-Jeffreys.

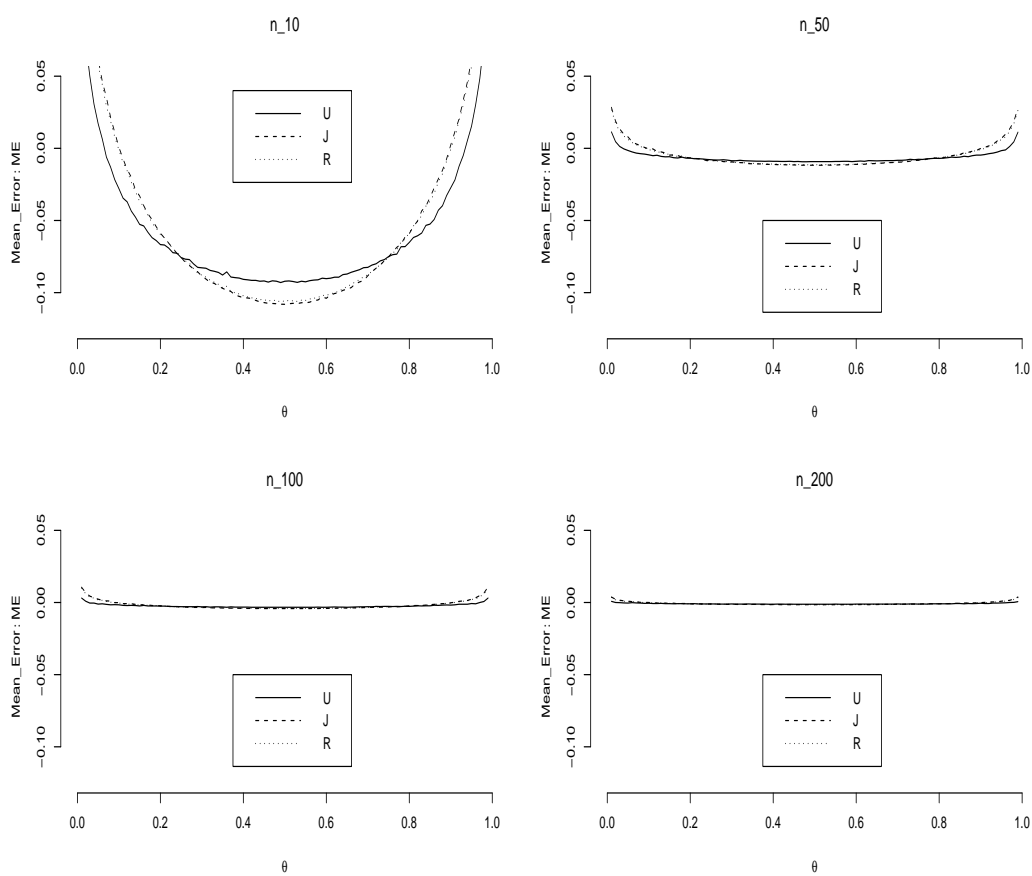


Figura 7: Erro médio (EM) do intervalo de credibilidade 95%, segundo a região de valores de θ , tamanho amostral (n) e as priors Beta U-Uniforme, R-Rukhim e J-Jeffreys.

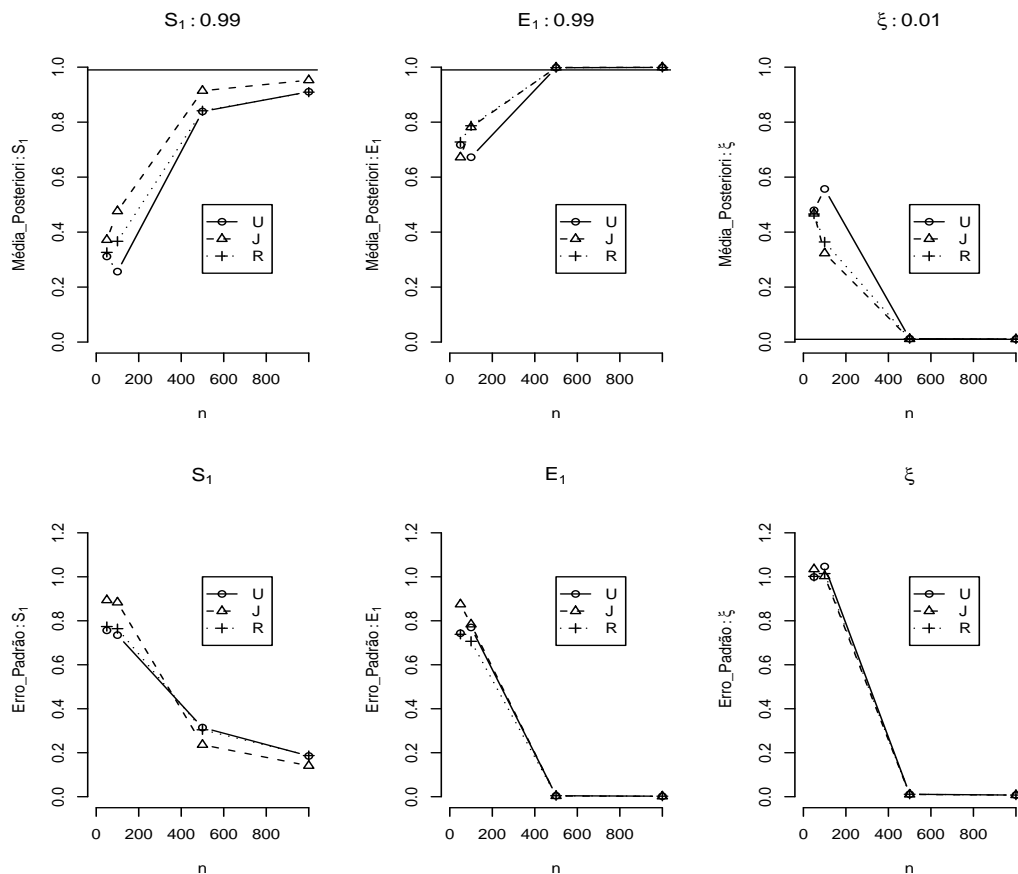
B.2 Independência Condicional e Ausência de Covariáveis

Tabela 14: Desempenho dos modelos com dois testes sob investigação ($K = 2$) a partir da análise de sensibilidade 8.2, segundo o tamanho amostral (n), configurações utilizadas para a simulação dos dados artificiais e distribuição para modelar a informação a priori.

		UNIFORME			JEFFREYS			RUKHIM			
		CONF.	n	AIC	BIC	DIC	AIC/BIC/DIC: ($\times 10^{-2}$)				
						AIC	BIC	DIC	AIC	BIC	DIC
MODELO I	I	50	2,3	2,4	6,3	2,4	2,5	9,6	2,3	2,4	6,6
		100	4,1	4,2	13,0	4,5	4,6	18,2	5,0	5,1	15,4
		500	36,8	37,0	56,4	48,4	48,6	95,4	36,9	37,0	56,6
		1000	96,5	92,8	138,8	122,8	123,1	222,8	96,0	96,3	137,8
	II	50	4,8	4,9	14,2	4,7	4,8	20,2	3,7	3,8	11,9
		100	6,0	6,2	22,3	4,2	4,4	22,0	3,3	3,4	9,1
		500	5,4	5,6	6,2	3,9	4,1	4,7	5,5	5,7	6,3
		1000	7,9	8,2	8,7	6,3	6,5	7,4	8,8	9,9	9,7
	III	50	3,8	3,9	5,5	4,9	5,0	8,9	3,8	3,9	5,5
		100	9,5	9,6	13,1	11,9	12,0	20,6	9,5	9,7	13,4
		500	74,1	74,3	94,4	86,7	86,9	132,3	74,3	74,5	94,0
		1000	173,7	173,9	215,0	198,1	198,4	288,1	172,5	172,7	213,8
IV	50	4,4	4,5	5,5	4,8	4,9	7,3	4,2	4,3	5,3	
	100	9,5	9,6	11,7	10,8	10,9	15,8	9,5	9,7	11,7	
	500	62,6	62,8	74,1	69,6	69,8	94,7	62,5	62,6	73,8	
	1000	138,5	138,8	161,7	151,7	151,9	203,7	138,7	139,0	161,6	
V	50	2,0	2,1	5,0	2,4	2,5	7,8	2,2	2,3	5,4	
	100	4,0	4,1	11,6	4,3	4,4	16,1	3,8	3,9	11,1	
	500	18,1	18,3	28,0	20,5	20,7	45,3	18,1	18,3	29,2	
	1000	44,5	44,8	67,6	49,1	49,4	101,8	44,9	45,2	67,6	
VI	50	2,7	2,8	6,5	2,7	2,8	0,4	2,6	2,7	6,3	
	100	6,5	6,6	9,0	5,9	6,1	20,4	6,5	6,6	9,1	
	500	39,2	39,4	50,8	40,7	40,9	66,8	39,0	39,2	50,4	
	1000	44,5	44,8	65,8	49,1	49,4	101,8	44,9	45,2	67,6	
VII	50	4,3	4,4	10,6	3,0	3,1	10,4	4,4	4,5	11,1	
	100	6,4	6,5	20,0	9,9	10,1	36,9	6,3	6,5	19,8	
	500	44,6	44,8	190,2	11,0	11,2	20,3	13,8	14,0	21,4	
	1000	26,5	26,7	42,4	21,9	22,2	39,6	28,0	28,3	43,6	
MODELO II	I	50	16,1	16,3	20,2	18,6	18,8	28,0	16,2	16,4	20,4
		100	37,0	37,3	45,6	42,0	42,2	61,4	36,9	37,2	45,2
		500	245,5	245,9	288,3	270,7	271,1	366,5	245,4	245,8	288,3
		1000	540,5	541,0	625,7	594,4	59,5	789,5	540,7	541,1	626,4
	II	50	15,9	16,1	19,6	18,2	18,4	27,0	16,0	16,2	19,8
		100	24,7	25,0	25,8	25,1	25,4	26,3	24,6	24,9	25,7
		500	235,4	235,8	27,4	259,2	259,5	342,4	234,6	235,0	273,4
		1000	516,7	517,1	596,3	565,4	565,8	735,3	516,2	516,2	595,1
	III	50	15,0	15,2	18,4	17,0	17,2	24,5	15,1	15,3	18,4
		100	33,9	34,1	40,8	38,1	38,4	52,8	34,1	34,4	40,7
		500	217,0	217,3	250,9	236,4	236,8	313,2	216,6	216,9	250,0
		1000	475,5	47,6	545,4	518,7	519,1	671,3	474,8	475,2	544,9
MODELO III	I	50	10,7	11,5	25,2	12,0	12,8	38,1	10,3	11,1	28,4
		100	25,7	26,7	63,9	30,3	31,3	95,8	19,8	20,8	46,5
		500	116,8	118,2	159,1	139,0	140,5	228,9	118,1	119,5	158,5
		1000	278,0	279,6	362,7	324,0	325,6	510,6	278,4	280,0	361,0
	II	50	10,9	11,8	14,0	13,0	13,8	20,7	11,1	11,9	14,4
		100	25,8	26,8	32,8	30,1	31,1	46,6	25,8	26,8	32,9
		500	177,7	179,1	215,5	201,0	202,4	285,4	178,0	179,4	216,9
		1000	401,1	402,7	478,8	447,7	449,3	622,6	401,8	403,5	478,0
	III	50	11,7	12,5	14,5	13,4	14,2	20,5	11,8	12,6	14,7
		100	26,6	27,6	33,0	30,4	31,4	45,3	26,7	27,7	33,2
		500	176,2	177,7	210,2	197,3	198,7	272,6	176,5	178,0	210,6
		1000	393,4	395,0	461,8	435,1	436,8	586,0	393,5	395,1	460,6

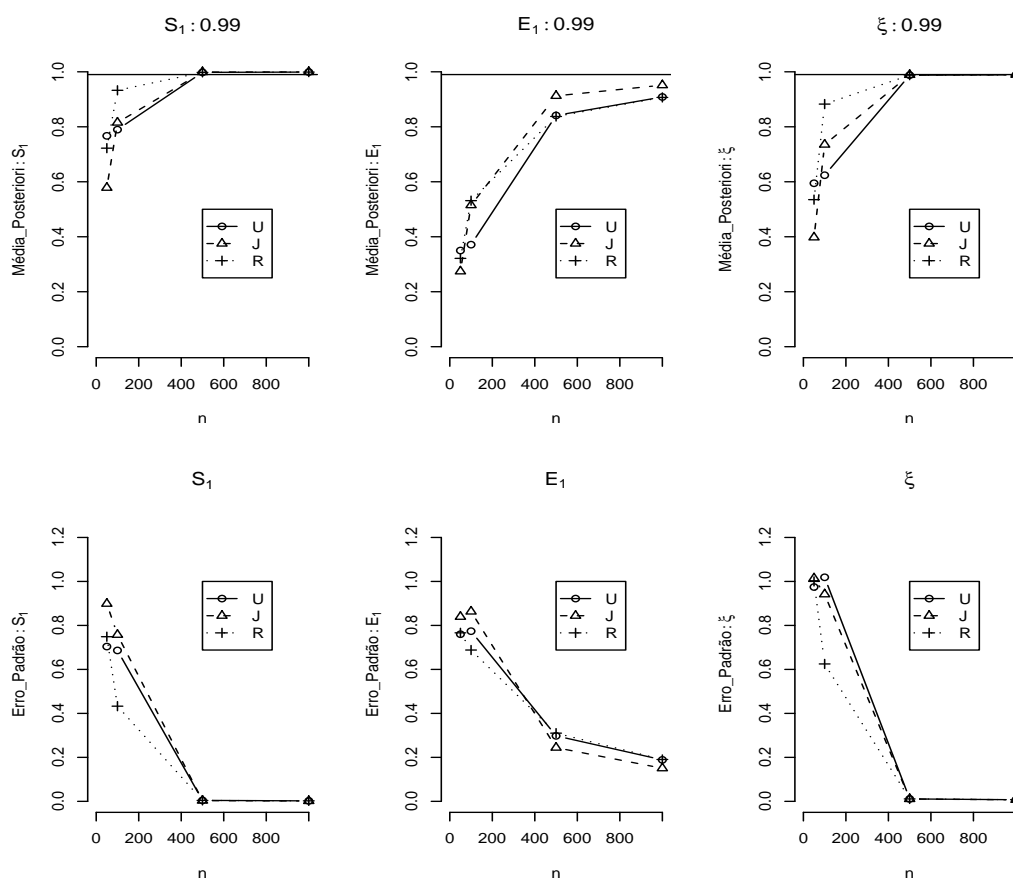
MODELO I ($L = 2; V = 1$) [CONFII: $\xi = 0, 01, S_k = E_k = 0, 99$; CONFIII: $\xi = 0, 99, S_k = E_k = 0, 99$; CONFIV: $\xi = 0, 10, S_k = E_k = 0, 99$; CONFV: $\xi = 0, 50, S_k = Sp_k = 0, 99$; CONFVI: $\xi = 0, 01, S_k = 0, 50^*, E_k = 0, 99$; CONFVII: $\xi = 0, 99, S_k = 0, 99, E_k = 0, 50^*$; CONFVIII: $\xi = 0, 50, S_k = E_k = 0, 50^{**}$; *: concordância para 50% dos resultados positivos e **: concordância para 50% dos resultados negativos];
 MODELO II ($L = 2; V = 3$), estratificado a partir da suposição de Hui e Walter (HW) e MODELO III ($L = 2; V = 3$), estratificado segundo a proposta de extensão à suposição de Hui e Walter (HWE) [CONFII: $\xi_1 = 0, 30, \xi_2 = 0, 75, \xi_3 = 0, 50$; CONFIII: $\xi_1 = 0, 35, \xi_2 = 0, 65, \xi_3 = 0, 50$; CONFIV: $\xi_1 = 0, 40, \xi_2 = 0, 60, \xi_3 = 0, 50$; todas com $S_{k1} = 0, 925, S_{k2} = 0, 99, S_{k3} = 0, 95, E_{k1} = 0, 99, E_{k2} = 0, 925, E_{k3} = 0, 95$]; AIC: Akaike Information Criterion; BIC: Bayesian Information Criterion; DIC: Deviance Information Criterion.

B.2.1 Análise I: Ausência de Estratificação



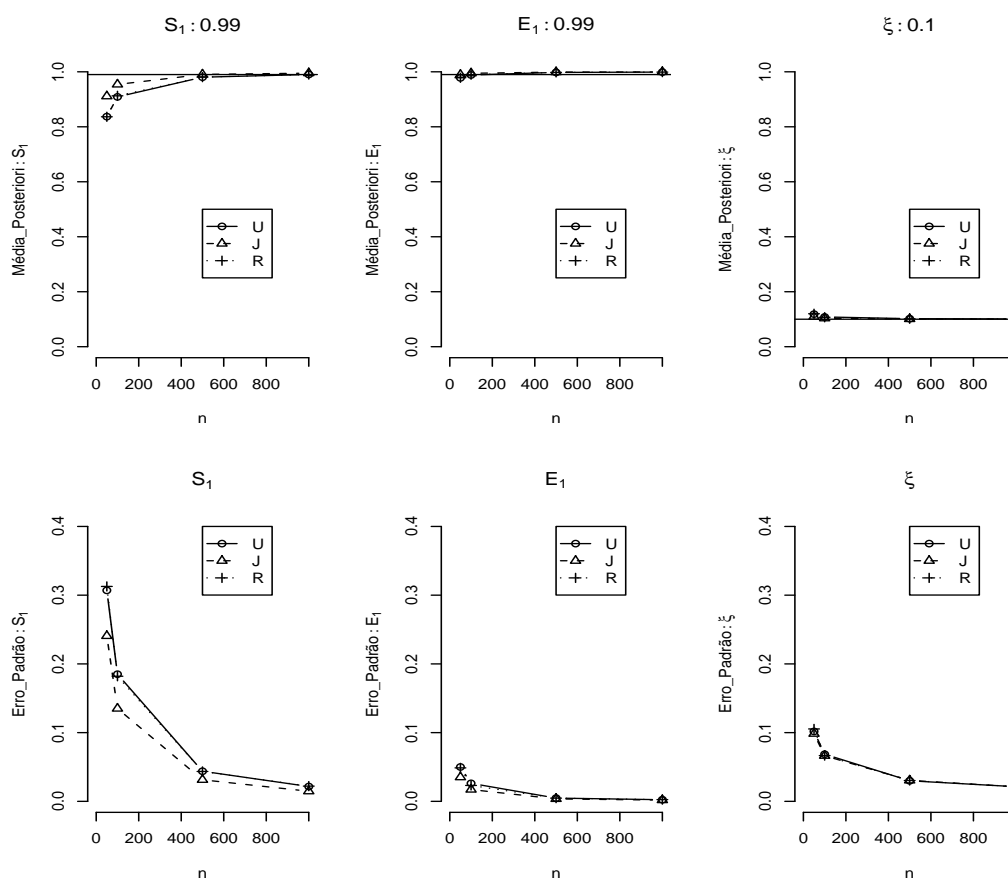
(a) CONFI : $\xi = 0,01, S_1 = 0,99, E_1 = 0,99$

Figura 8: Média a posteriori e Erro padrão $\times 10^{-2}$, para os parâmetros S_1 e E_1 obtidos a partir do modelo com estrutura de independência condicional (IC), dois testes e população não estratificada ($K = 2, V = 1$), segundo o tamanho amostral (n) e as priors Beta U-Uniforme, J-Jeffreys e R-Rukhim para a configuração CONFI (a).



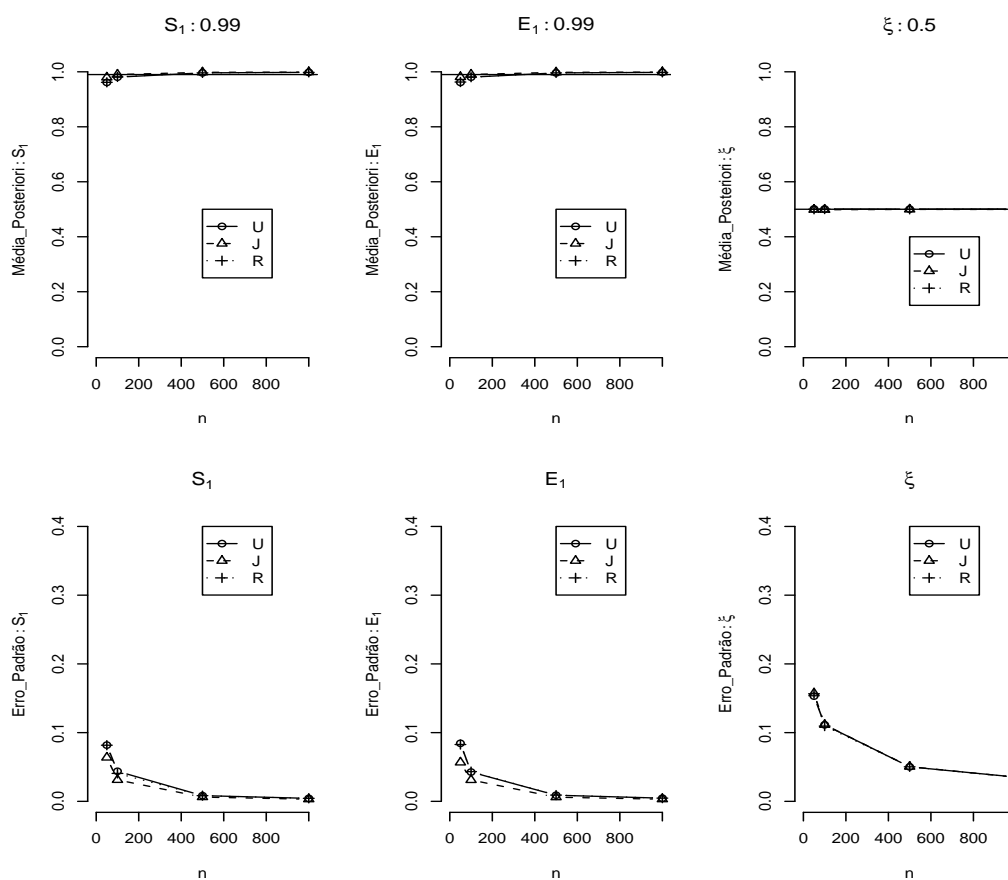
(a) CONFII : $\xi = 0,99, S_1 = 0,99, E_1 = 0,99$;

Figura 9: Média a posteriori e Erro padrão $\times 10^{-2}$, para os parâmetros S_1 e E_1 obtidos a partir do modelo com estrutura de independência condicional (IC), dois testes e população não estratificada ($K = 2, V = 1$), segundo o tamanho amostral (n) e as priors Beta U-Uniforme, J-Jeffreys e R-Rukhim para a configuração CONFII (a).



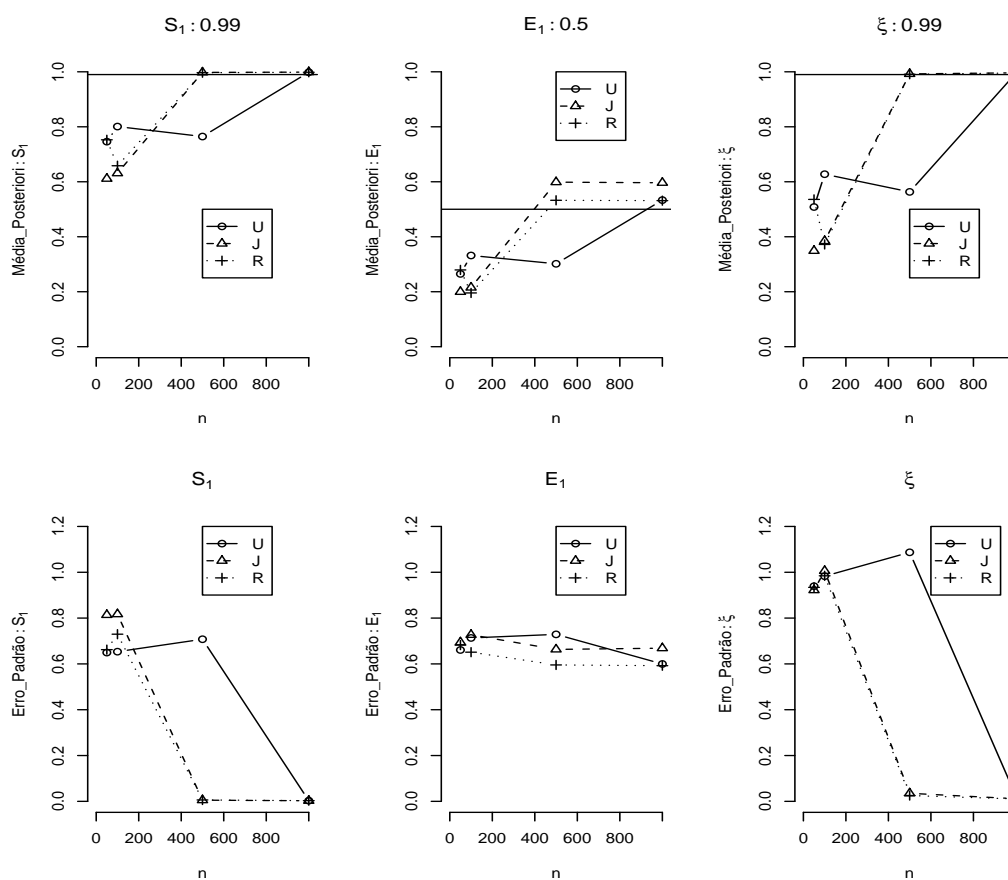
(a) CONFIII : $\xi = 0, 10$, $S_1 = 0, 99$, $E_1 = 0, 99$

Figura 10: Média a posteriori e Erro padrão $\times 10^{-2}$, para os parâmetros S_1 e E_1 obtidos a partir do modelo com estrutura de independência condicional (IC), dois testes e população não estratificada ($K = 2$, $V = 1$), segundo o tamanho amostral (n) e as priors Beta U-Uniforme, J-Jeffreys e R-Rukhim para a configuração CONFIII (a).



(a) CONFIV : $\xi = 0,50, S_1 = 0,99, E_1 = 0,99$;

Figura 11: Média a posteriori e Erro padrão $\times 10^{-2}$, para os parâmetros S_1 e E_1 obtidos a partir do modelo com estrutura de independência condicional (IC), dois testes e população não estratificada ($K = 2, V = 1$), segundo o tamanho amostral (n) e as priors Beta U-Uniforme, J-Jeffreys e R-Rukhim para a configuração CONFIV (a).



(a) CONFVI : $\xi = 0,99, S_1 = 0,99, E_1 = 0,50$;

Figura 12: Média a posteriori e Erro padrão $\times 10^{-2}$, para os parâmetros S_1 e E_1 obtidos a partir do modelo com estrutura de independência condicional (IC), dois testes e população não estratificada ($K = 2, V = 1$), segundo o tamanho amostral (n) e as priors Beta U-Uniforme, J-Jeffreys e R-Rukhim para a configuração CONFVI (a).

B.2.2 Análise II: Presença de Estratificação

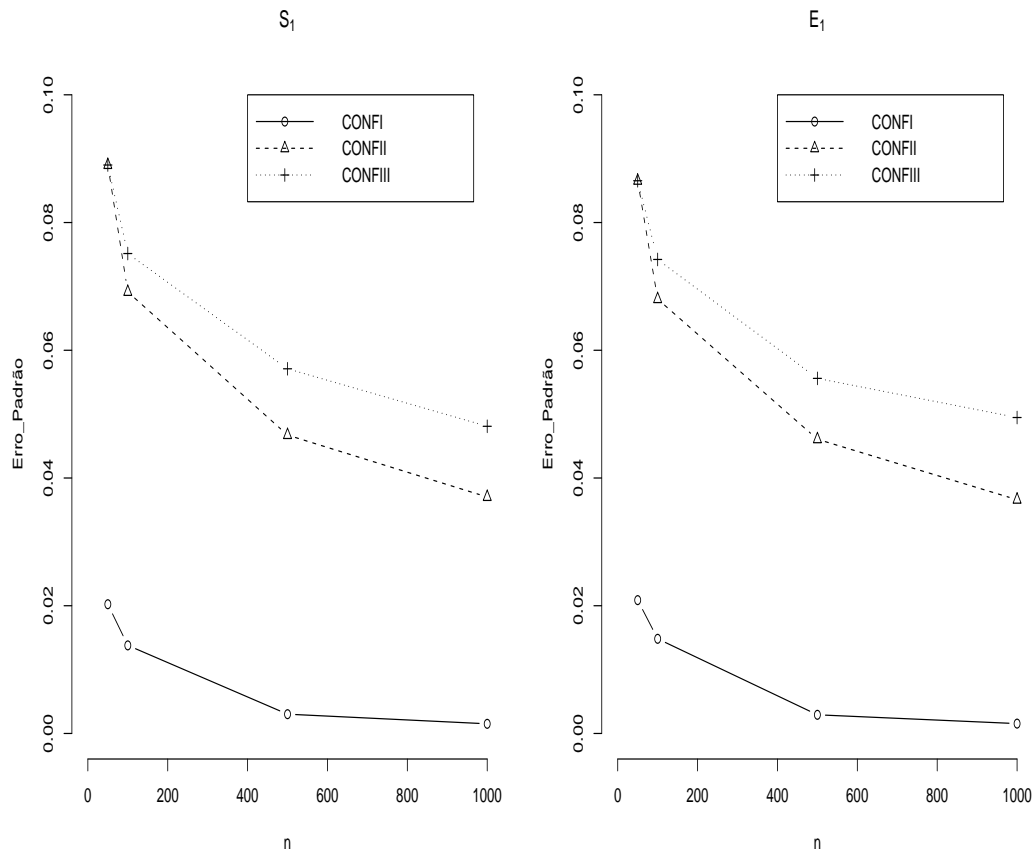


Figura 13: Erro padrão $\times 10^{-2}$ para os parâmetros S_1 e E_1 obtidos a partir do modelo com estrutura de independência condicional (IC), dois testes sob investigação e população estratificada em dois estratos a partir da suposição de Hui e Walter (HW) (MODELO II: $K = 2$, $V = 3$) e priori Beta Uniforme.

CONFI [$\xi_1 = 0,30, \xi_2 = 0,70, \xi_3 = 0,50$], CONFII [$\xi_1 = 0,35, \xi_2 = 0,65, \xi_3 = 0,50$], CONFIII [$\xi_1 = 0,40, \xi_2 = 0,60, \xi_3 = 0,50$], todas com $S_{k1} = 0,90, S_{k2} = 0,99, S_{k3} = 0,95, E_{k1} = 0,99, E_{k2} = 0,90, E_{k3} = 0,95$.

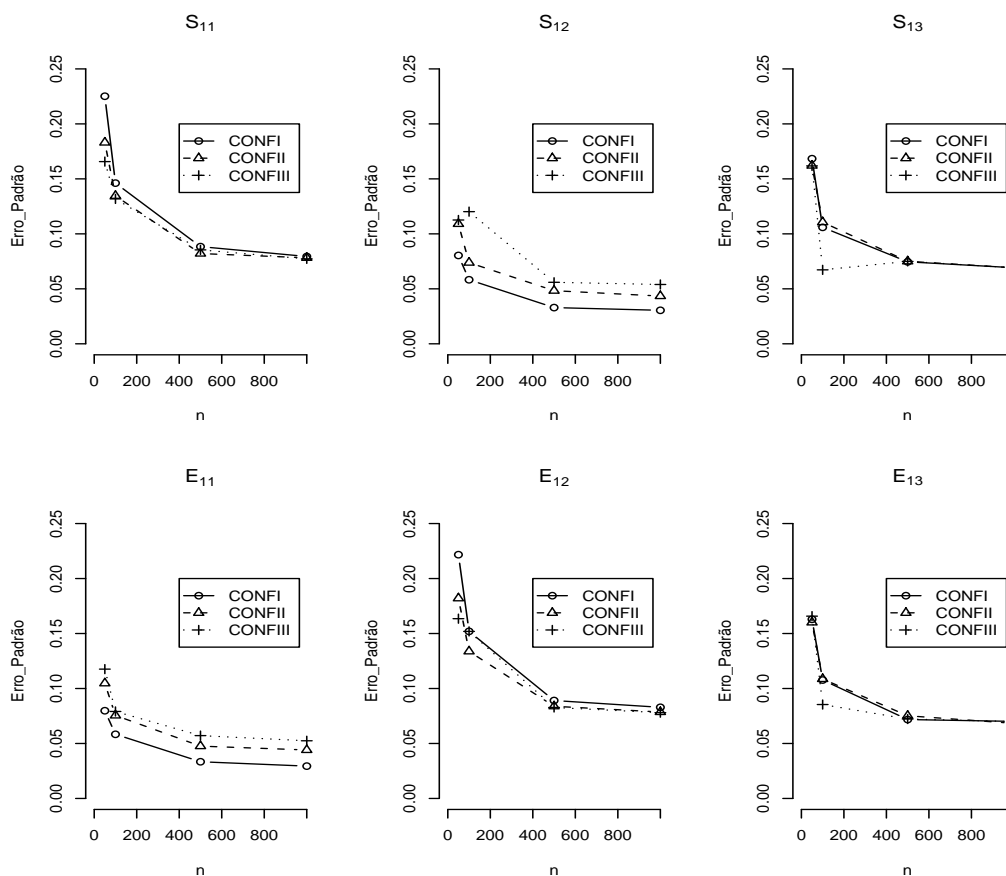


Figura 14: Erro padrão $\times 10^{-2}$ para os parâmetros S_{1v} e E_{1v} obtidos a partir do modelo com estrutura de independência condicional (IC), dois testes sob investigação e população estratificada em dois estratos a partir da proposta de extensão à suposição de Hui e Walter (HWE) (MODELO III: $K = 2, V = 3$) e priori Beta Uniforme.

CONFI [$\xi_1 = 0,30, \xi_2 = 0,70, \xi_3 = 0,50$], CONFII [$\xi_1 = 0,35, \xi_2 = 0,65, \xi_3 = 0,50$], CONFIII [$\xi_1 = 0,40, \xi_2 = 0,60, \xi_3 = 0,50$], ambas com $S_{k1} = 0,90, S_{k2} = 0,99, S_{k3} = 0,95, E_{k1} = 0,99, E_{k2} = 0,90, E_{k3} = 0,95$.

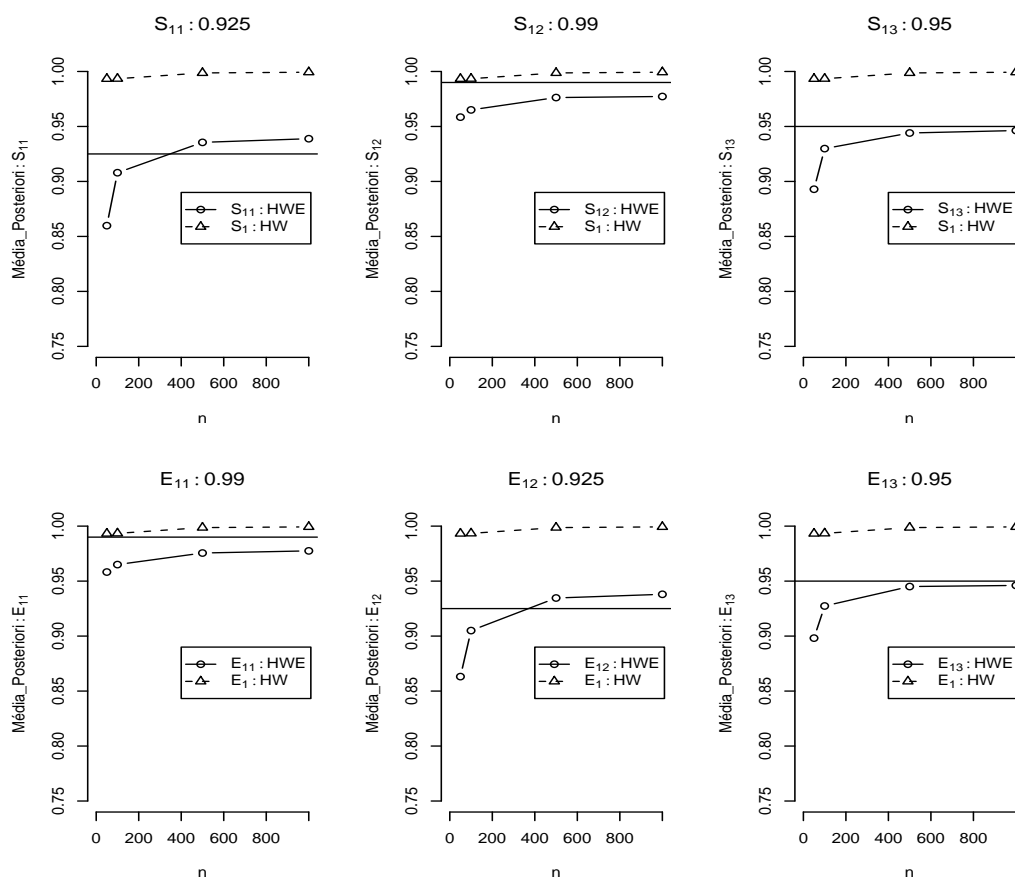


Figura 15: Média a posteriori para os parâmetros S_{1v} e E_{1v} obtidos a partir do modelo com estrutura de independência condicional (IC), dois testes sob investigação e população estratificada em dois estratos a partir da suposição de HW e da proposta de extensão à suposição de Hui e Walter (HWE) (MODELOS II e III: $K = 2, V = 3$) e priori Beta Uniforme. CONF1 [$\xi_1 = 0,30, \xi_2 = 0,70, \xi_3 = 0,50$], com $S_{k1} = 0,90, S_{k2} = 0,99, S_{k3} = 0,95, E_{k1} = 0,99, E_{k2} = 0,90, E_{k3} = 0,95$.

Tabela 15: Desempenho dos modelos com seis testes sob investigação ($K = 6$) a partir da análise de sensibilidade 8.2, segundo o tamanho amostral (n), as configurações utilizadas para a simulação dos dados artificiais e distribuição para modelar a informação a priori.

CONF.	n	UNIFORME			JEFFREYS			RUKHIM			
		AIC	BIC	DIC	AIC	BIC	DIC	AIC	BIC	DIC	
$AIC/BIC/DIC: (\times 10^{-2})$											
MODELO IV	I	50	7,0	7,2	11,6	8,5	8,8	20,2	7,1	33,0	11,8
		100	13,6	14,0	22,9	16,9	17,2	40,5	13,7	14,0	23,3
		500	116,8	117,4	176,4	147,1	147,7	288,0	117,1	117,6	177,3
		1000	298,3	29,9	424,2	369,2	369,8	657,0	297,5	298,2	422,0
	II	50	29,7	3,2	3,8	2,7	2,9	4,0	3,3	3,6	4,4
		100	5,1	5,4	6,8	4,5	4,9	7,0	5,8	6,1	7,9
		500	12,4	12,9	14,1	10,3	10,8	12,6	13,8	14,4	15,7
		1000	18,5	19,1	20,4	16,2	16,8	19,5	20,1	20,8	22,2
	III	50	11,3	11,5	16,5	14,2	14,4	26,8	11,5	11,7	16,9
		100	28,0	28,3	39,8	34,5	34,8	60,7	28,2	28,6	39,7
		500	217,4	218,0	278,1	254,0	254,6	388,5	13,8	14,4	15,7
		1000	506,7	507,3	628,8	578,3	579,0	850,7	506,1	506,8	630,4
IV	50	11,1	11,4	14,3	13,0	13,2	20,2	11,3	11,6	14,6	
	100	25,8	26,1	32,3	29,7	30,0	44,9	25,9	26,2	32,6	
	500	173,6	174,2	207,8	194,2	194,7	571,0	173,4	174,0	208,1	
	1000	387,4	388,1	456,7	428,5	429,1	578,0	387,9	388,5	458,6	
$AIC/BIC/DIC: (\times 10^{-2})$											
MODELO V	I	50	47,2	47,7	60,0	54,9	55,4	83,8	47,2	47,7	60,1
		100	108,7	109,2	134,6	124,1	124,6	181,6	109,2	109,7	135,2
		500	724,7	725,5	856,5	802,4	805,0	1088,2	725,3	726,1	855,8
		1000	1609,2	1610,1	1873,4	1770,2	1771,1	2353,5	1609,7	1610,6	1873,2
	II	50	45,0	45,4	56,3	51,8	52,2	77,5	44,9	45,3	56,6
		100	69,0	69,5	72,1	70,5	71,0	74,0	68,9	69,5	72,2
		500	675,6	676,4	792,9	748,4	749,2	1010,7	675,6	676,4	793,2
		1000	1492,2	1493,2	1732,8	1629,6	1630,5	2150,2	1493,8	1494,7	1731,1
	III	50	41,6	42,1	51,5	47,6	48,0	70,1	41,7	42,2	51,9
		100	94,5	95,1	11,5	106,5	107,0	152,6	94,7	95,2	115,3
		500	615,7	616,5	720,4	67,5	676,0	901,0	615,9	616,7	720,8
		1000	1351,6	1352,5	1556,4	1479,0	1479,9	1930,9	1352,2	1353,1	1558,2
$AIC/BIC/DIC: (\times 10^{-2})$											
MODELO VI	I	50	21,0	21,8	31,7	25,0	25,8	5,1	21,1	21,9	32,3
		100	46,2	47,2	6,6	5,5	56,1	107,2	46,6	47,6	69,2
		500	346,0	347,5	470,7	410,1	411,5	688,9	345,9	347,3	470,6
		1000	821,9	823,5	1074,7	962,0	963,7	1530,2	823,0	824,6	1075,3
	II	50	29,6	30,4	40,2	35,2	36,0	59,8	29,9	30,7	41,1
		100	70,7	71,7	92,9	83,6	84,6	134,4	71,1	72,1	93,8
		500	502,3	503,7	619,4	571,9	573,3	829,7	502,8	504,2	618,5
		1000	1146,7	1148,3	1382,5	1284,5	1286,1	1801,8	1144,1	1145,8	1377,7
	III	50	30,6	31,4	40,0	35,8	36,6	57,8	30,8	31,6	40,7
		100	71,6	72,6	91,4	83,2	84,2	127,8	72,0	73,0	92,3
		500	492,7	494,2	596,0	554,3	555,7	781,3	493,3	494,7	595,6
		1000	1107,7	1109,3	1313,9	1232,9	1234,5	1689,5	1108,7	1110,4	1314,3

MODELO IV ($L = 6; V = 1$) [CONF I: $\xi = 0,01, S_k = E_k = 0,99$; CONF II: $\xi = 0,99, S_k = E_k = 0,99$; CONF III: $\xi = 0,10, S_k = E_k = 0,99$; CONF IV: $\xi = 0,50, S_k = Sp_k = 0,99$]; MODELO V ($L = 6; V = 3$), estratificado a partir da suposição de Hui e Walter (HW) e MODELO VI ($L = 6; V = 3$), estratificado segundo a proposta de extensão à suposição de Hui e Walter (HWE) [CONF I: $\xi_1 = 0,30, \xi_2 = 0,75, \xi_3 = 0,50$; CONF II: $\xi_1 = 0,35, \xi_2 = 0,65, \xi_3 = 0,50$; CONF III: $\xi_1 = 0,40, \xi_2 = 0,60, \xi_3 = 0,50$; todas com $S_{k1} = 0,90, S_{k2} = 0,99, S_{k3} = 0,95, E_{k1} = 0,99, E_{k2} = 0,90, E_{k3} = 0,95$]; AIC: Akaike Information Criterion; BIC: Bayesian Information Criterion; DIC: Deviance Information Criterion.

B.3 Relaxamento da Independência Condicional, Ausência de Covariáveis e Presença de Estratificação

Tabela 16: Desempenho dos modelos descritos na análise de sensibilidade 8.3, segundo o tamanho amostral (n), as configurações utilizadas para a simulação dos dados artificiais e os cenários para modelar a informação a priori.

		CONFI						CONFII					
		AIC/BIC/DIC: $\times 10^{-2}$											
ESTRUTURA	PRIORI	n	Qp	DIC	BIC	AIC	Qp	DIC	BIC	AIC			
IC	HWE	I	250	14	64,3	56,5	56,4	14	24,6	22,3	22,3		
			500	14	277,2	250,5	250,4	14	99,1	90,8	90,8		
			1000	14	1118,6	1052,0	1052,0	14	399,4	370,4	370,4		
	HW	I	250	8	183,0	168,9	168,9	8	92,5	89,3	89,3		
			500	8	763,1	723,3	723,3	8	369,7	363,1	363,1		
			1000	8	3066,7	2975,3	2975,3	8	1478,1	1464,7	1464,6		
		DCEF	HWE	I	250	26	46,6	46,6	46,6	26	19,2	19,2	19,1
					500	26	185,0	185,2	185,2	26	76,4	76,3	76,3
					1000	26	740,7	743,0	743,0	26	300,9	300,5	300,5
DCEA	HWE	II	250	26	35,6	34,8	34,8	26	24,1	24,1	24,1		
			500	26	139,8	136,9	136,9	26	97,9	97,9	97,9		
			1000	26	554,2	542,8	542,8	26	391,1	391,4	391,4		
		HW	III	250	26	35,6	34,9	34,9	26	23,2	23,2	23,1	
				500	26	139,4	136,4	136,4	26	93,6	93,6	93,6	
				1000	26	553,1	542,6	542,6	26	374,5	372,7	372,7	
			I	250	14	124,3	124,1	124,1	14	65,4	65,4	65,4	
				500	14	421,3	419,0	419,0	14	261,6	261,4	261,4	
				1000	14	1890,1	1888,3	1888,3	14	1045,1	1044,1	1044,1	
	II	250	14	97,8	94,4	94,4	14	71,3	55,2	55,2			
		500	14	385,5	373,2	373,2	14	290,2	220,6	220,6			
		1000	14	1534,9	1495,3	1495,3	14	1151,0	878,4	878,4			
	III	250	14	97,8	94,5	94,5	14	73,0	56,9	56,9			
		500	14	384,6	372,7	372,7	14	294,8	228,5	228,5			
		1000	14	1540,0	1494,7	1494,7	14	1165,4	911,6	911,6			
	DCEA	HWE	LOG	I	250	26	54,0	54,7	54,6	26	25,5	25,6	25,6
					500	26	215,3	216,9	216,9	26	102,3	102,7	102,7
					1000	26	862,2	866,4	866,4	26	408,4	411,3	411,3
VEG			II	250	26	47,9	54,8	54,8	26	36,9	25,9	25,9	
				500	26	191,9	217,2	217,2	26	147,6	104,3	104,2	
				1000	26	772,6	867,2	867,2	26	584,1	416,2	416,2	
			Ia	250	30	51,9	51,4	51,4	30	25,0	24,8	24,8	
				500	30	207,3	206,5	206,5	30	103,6	100,6	100,6	
				1000	30	835,4	841,8	841,7	30	412,6	397,4	397,4	
Ib		250	30	43,3	35,7	35,7	30	24,6	17,2	17,2			
		500	30	164,4	154,7	154,7	30	99,7	68,2	68,2			
		1000	30	656,0	629,7	629,6	30	386,2	269,0	269,0			
IIa		250	30	57,7	56,0	56,0	30	54,4	30,6	30,6			
		500	30	223,8	219,2	219,2	30	211,6	119,8	119,7			
		1000	30	891,6	875,4	875,4	30	839,1	474,3	474,3			
IIb		250	30	47,2	35,7	35,7	30	46,0	17,6	17,6			
		500	30	178,2	157,0	157,0	30	178,1	69,7	69,7			
		1000	30	716,9	608,6	608,6	30	697,6	274,1	274,1			
DCEA	HW	LOG	I	250	14	144,5	147,4	147,3	14	89,3	89,3	89,2	
				500	14	499,0	501,5	501,5	14	356,3	356,9	356,9	
				1000	14	2309,5	2320,6	2320,6	14	1423,0	1431,1	1431,1	
		VEG	II	250	14	127,3	147,2	147,2	14	117,3	89,1	89,1	
				500	14	441,9	501,6	501,5	14	473,4	357,3	357,3	
				1000	14	2068,5	2320,7	2320,7	14	1881,3	1437,4	1437,4	
			Ia	250	16	141,9	147,6	147,6	16	87,9	87,0	87,0	
				500	16	583,0	583,6	583,6	16	363,0	365,1	365,1	
				1000	16	2315,8	2332,4	2332,4	16	1467,2	1488,9	1488,9	
	Ib	250	16	113,4	94,9	94,9	16	81,6	66,5	66,5			
		500	16	460,3	428,6	428,6	16	329,2	281,2	281,2			
		1000	16	1803,2	1638,1	1638,1	16	1335,8	1163,8	1163,8			
	IIa	250	16	120,5	92,9	92,9	16	124,0	66,3	66,3			
		500	16	469,3	417,9	417,8	16	494,2	276,8	276,8			
		1000	16	1868,6	1636,5	1636,5	16	1978,7	1157,5	1157,5			
	IIb	250	16	89,8	89,5	89,5	16	66,3	66,1	66,1			
		500	16	394,0	392,7	392,7	16	274,9	274,0	274,0			
		1000	16	1550,2	1545,2	1545,2	16	1131,1	1127,6	1127,5			

IC: independência condicional; DCEF: dependência condicional de efeito fixo; DCEA: dependência condicional de efeito aleatório; HW: suposição de Hui e Walter; HWE: proposta de extensão à suposição de Hui e Walter; Qp: quantidade de parâmetros do modelo; CONFI e CONFII: (ver Tabela 10); AIC: Akaike Information Criterion; BIC: Bayesian Information Criterion; DIC: Deviance Information Criterion.

B.3.1 Análise I: Independência Condicional

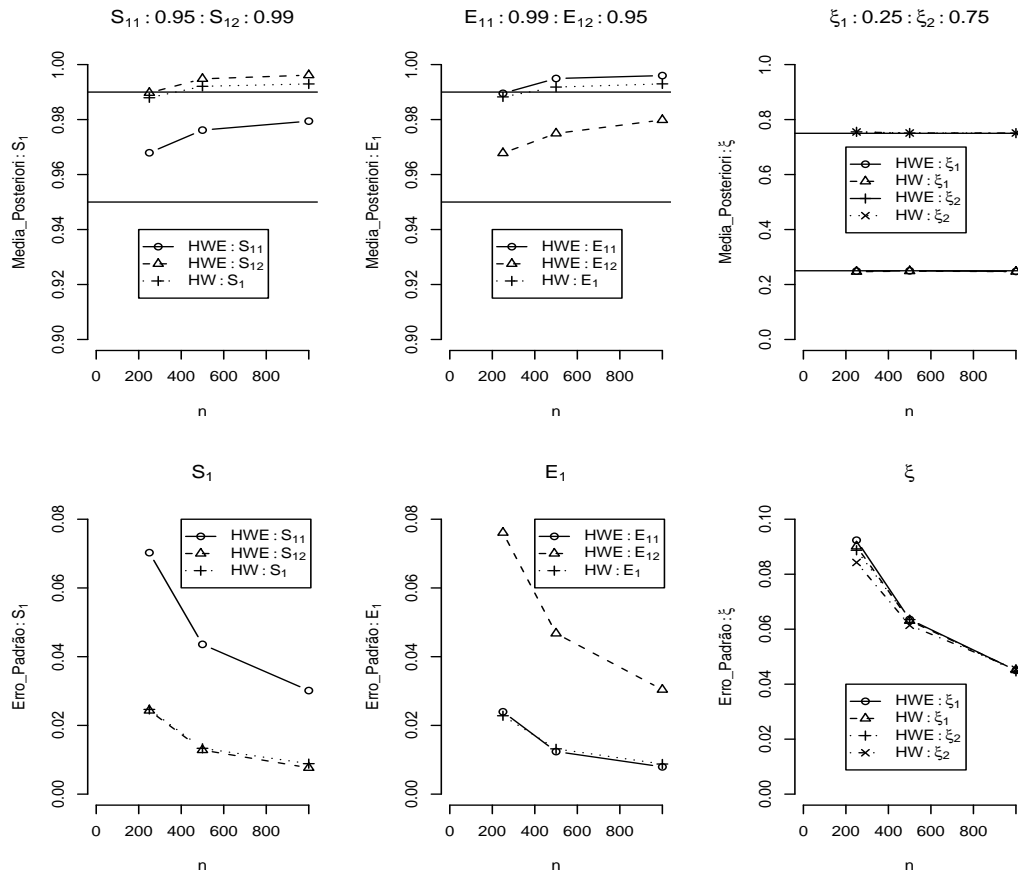


Figura 16: Média a posteriori e Erro padrão $\times 10^{-2}$ dos parâmetros S_{1v} , E_{1v} e ξ_v obtidos a partir dos modelos com estrutura de independência condicional (IC), segundo o tamanho amostral (n), suposição de estratificação (HW e HWE) e priori Beta Uniforme.

B.3.2 Análise II: Dependência Condicional de Efeito Fixo

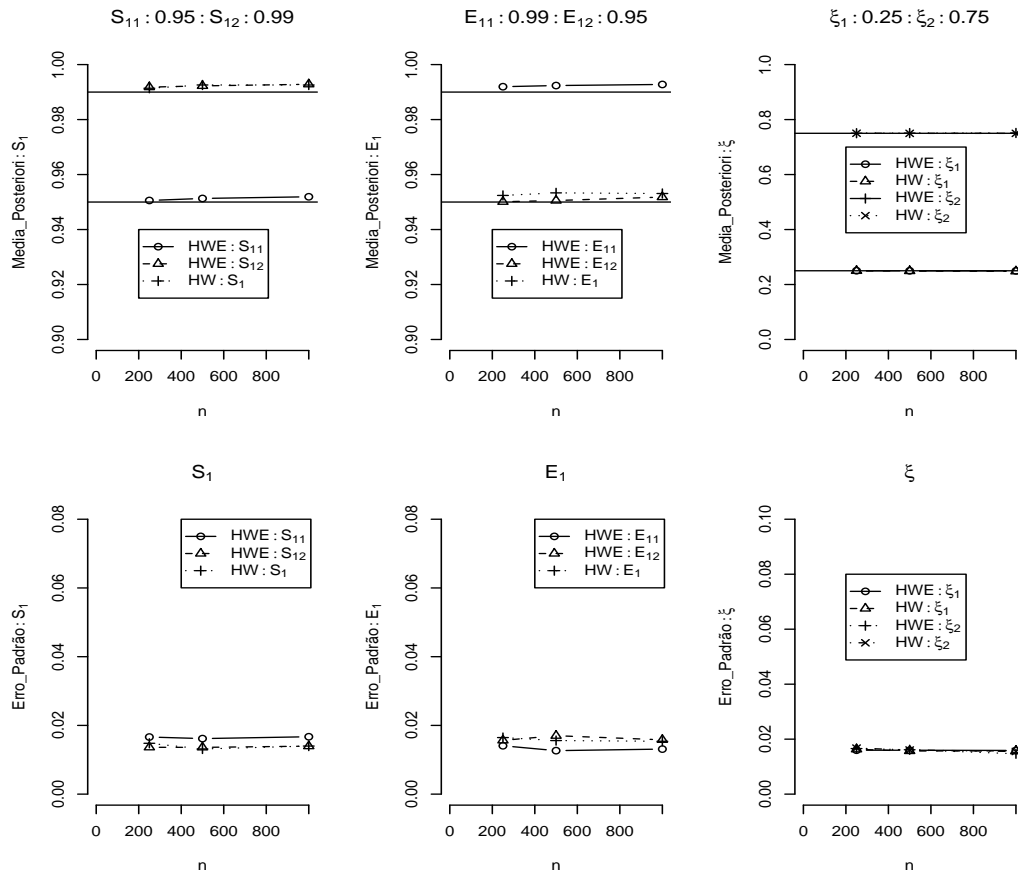


Figura 17: Média a posteriori e Erro padrão $\times 10^{-2}$ dos parâmetros S_{1v} , E_{1v} e ξ_v obtidos a partir dos modelos com estrutura de dependência condicional de efeito fixo (DCEF), segundo o tamanho amostral (n), suposição de estratificação (HW e HWE) e o cenário III para modelar a informação a priori.

B.3.3 Análise III: Dependência Condicional de Efeito Aleatório

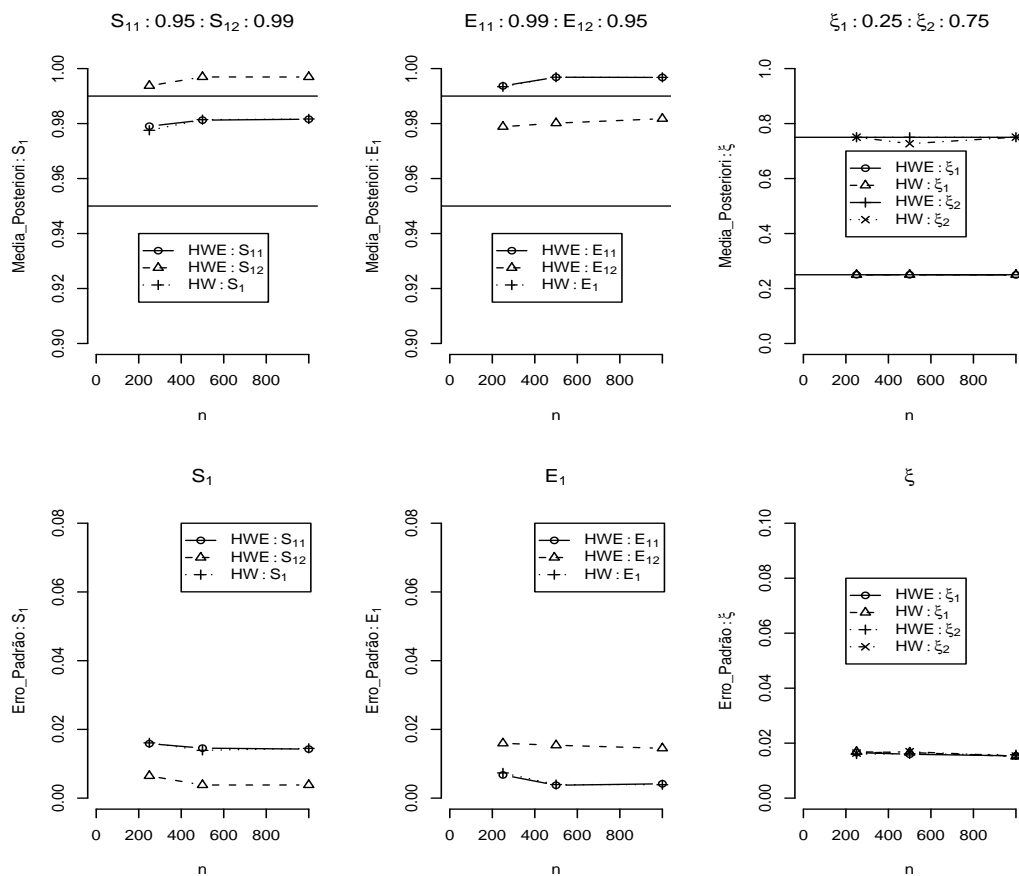


Figura 18: Média a posteriori e Erro padrão $\times 10^{-2}$ dos parâmetros S_{1v} , E_{1v} e ξ_v obtidos a partir dos modelos com estrutura de dependência condicional de efeito aleatório (DCEA) e ligação *logito*, segundo o tamanho amostral (n), suposição de estratificação (HW e HWE) e o cenário I para modelar a informação a priori.

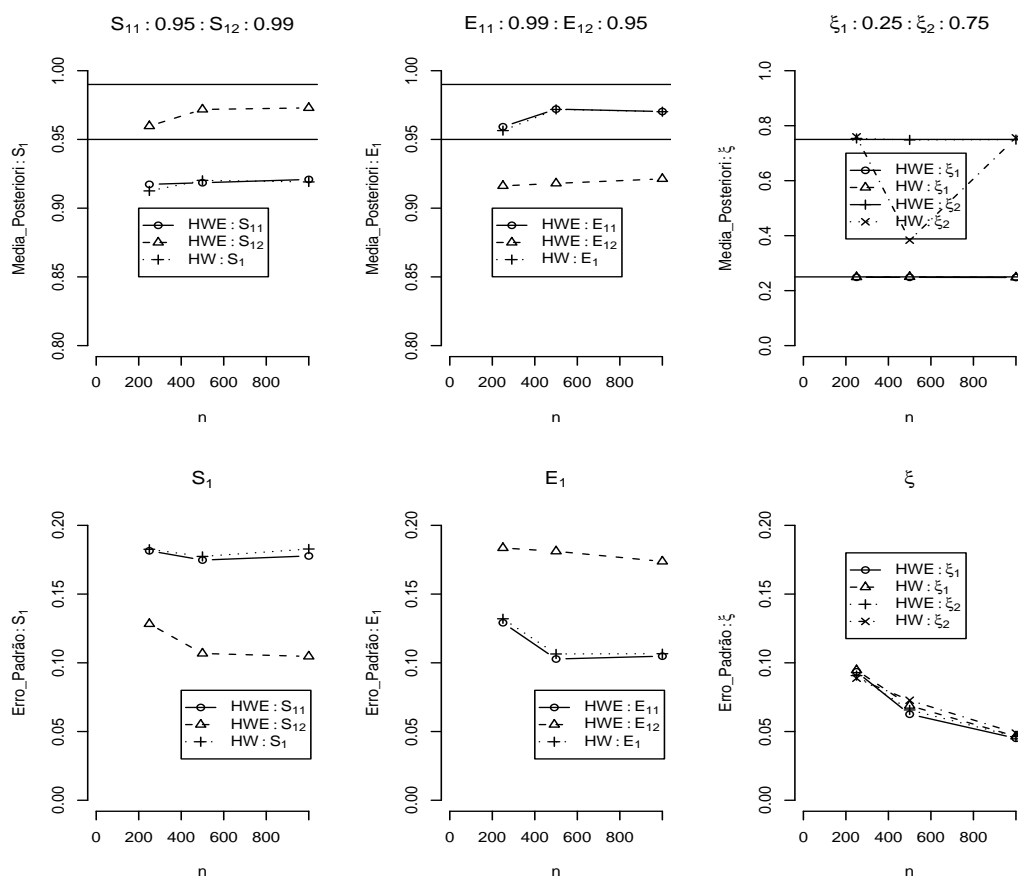


Figura 19: Média a posteriori e Erro padrão $\times 10^{-2}$ dos parâmetros S_{1v} , E_{1v} e ξ_v obtidos a partir dos modelos com estrutura de dependência condicional de efeito aleatório (DCEA) e ligação *logito*, segundo o tamanho amostral (n), suposição de estratificação (HW e HWE) e o cenário II para modelar a informação a priori.

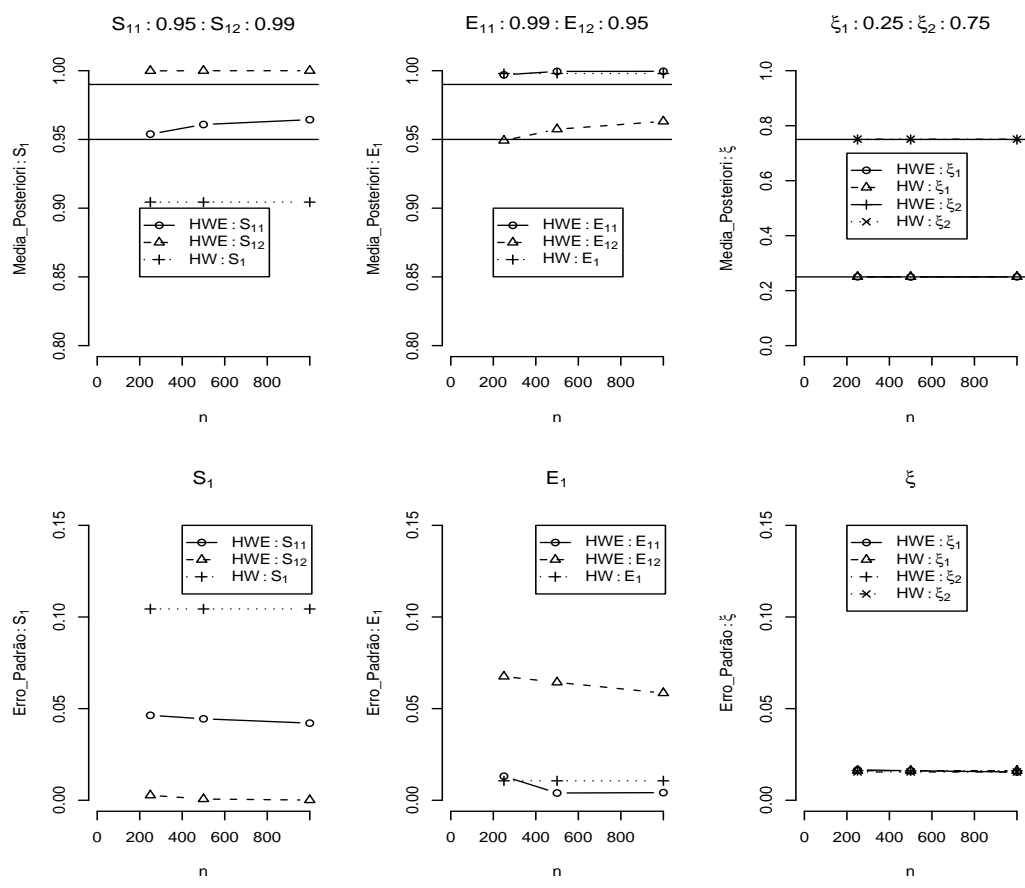


Figura 20: Média a posteriori e Erro padrão $\times 10^{-2}$ dos parâmetros S_{1v} , E_{1v} e ξ_v obtidos a partir dos modelos com estrutura de dependência condicional de efeito aleatório (DCEA) e ligação VEG, segundo o tamanho amostral (n), suposição de estratificação (HW e HWE) e o cenário Ib para modelar a informação a priori.

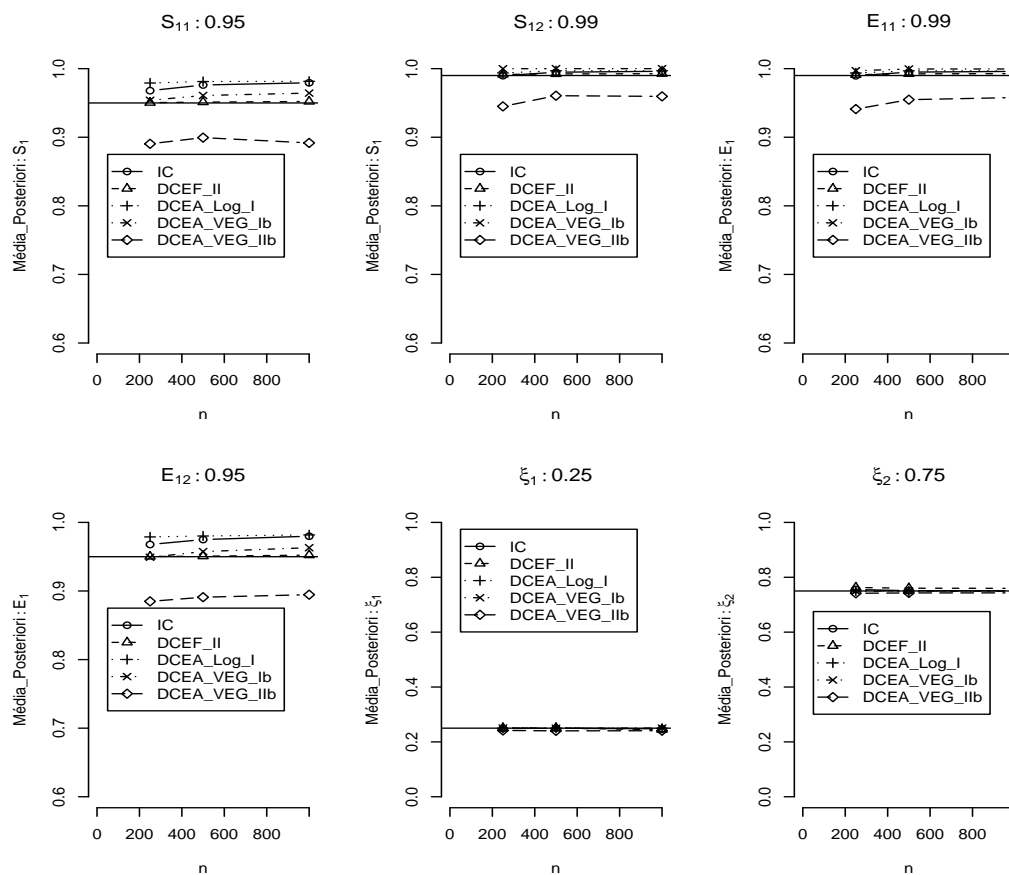


Figura 21: Média a posteriori dos parâmetros S_{1v} , E_{1v} e ξ_v obtidos a partir dos modelos com estrutura de IC, DCEF e DCEA, segundo o tamanho amostral (n), respectivo cenário com melhor desempenho utilizado para modelar a informação a priori, estrutura de estratificação HWE e configuração CONFI para gerar os dados.

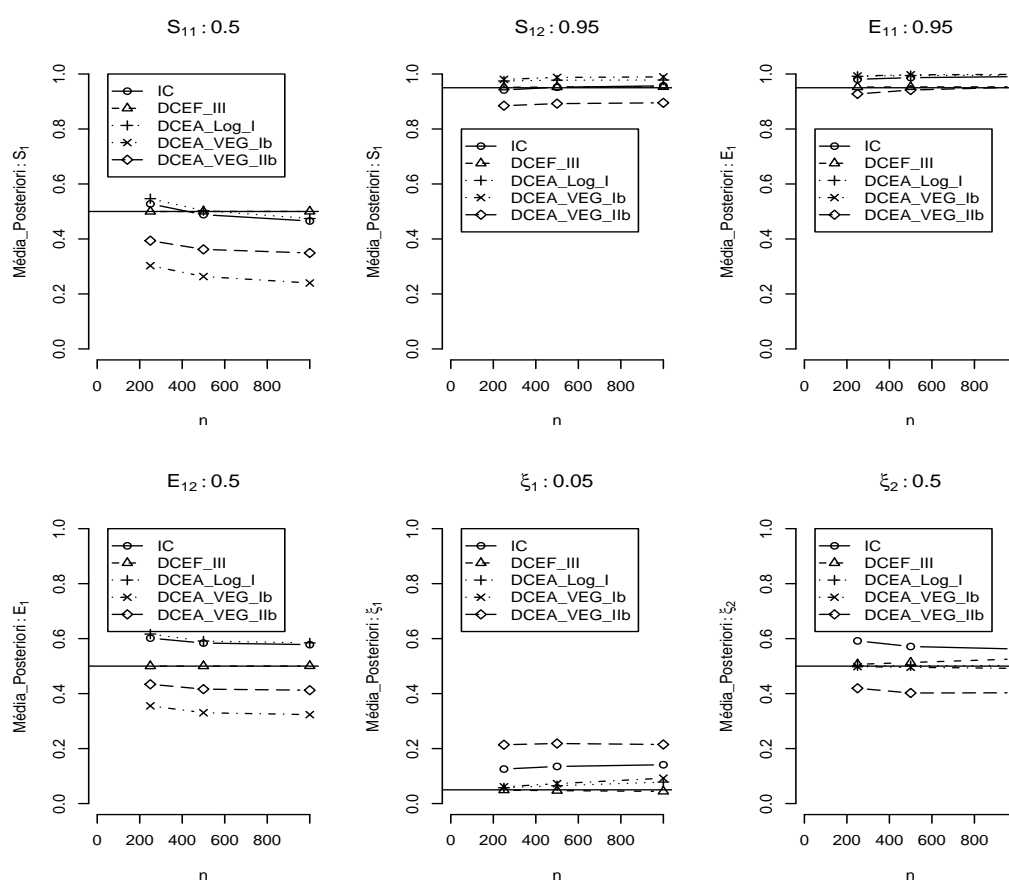


Figura 22: Média a posteriori dos parâmetros S_{1v} , E_{1v} e ξ_v , obtidos a partir dos modelos com estrutura de IC, DCEF e DCEA, segundo o tamanho amostral (n), respectivo cenário com melhor desempenho utilizado para modelar a informação a priori, estrutura de estratificação HWE e configuração CONFII para gerar os dados.

B.4 Relaxamento da Independência Condicional e Presença de Covariáveis e Estratificação

Tabela 17: Desempenho dos modelos descritos na análise de sensibilidade 8.4, segundo o tamanho amostral (n) e os cenários utilizados para modelar a informação a priori.

ESTRUTURA	PRIORI	n	HWE				HW			
			Qp	DIC	BIC	AIC/BIC/DIC: $\times 10^{-2}$				
						AIC	Qp	DIC	BIC	AIC
IC	Ia	150	28	20,3	14,9	14,9	16	39,9	31,0	31,0
		250	28	56,8	41,3	41,3	16	111,5	87,0	87,0
		500	28	227,3	163,9	163,9	16	443,6	345,5	345,5
		1000	28	907,9	652,9	652,9	16	1742,1	1376,5	1376,5
	Ib	150	28	14,5	14,3	14,3	16	29,8	31,0	31,0
		250	28	39,9	39,5	39,4	16	83,1	86,4	86,4
		500	28	157,9	156,3	156,3	16	331,1	344,3	344,3
		1000	28	629,6	622,7	622,7	16	1322,5	1374,9	1374,9
	Id	150	28	14,5	14,3	14,3	16	29,5	31,0	31,0
		250	28	39,4	39,3	39,3	16	82,2	86,2	86,2
		500	28	156,0	155,9	155,9	16	327,5	343,6	343,6
		1000	28	621,8	621,2	621,2	16	1309,0	1372,1	1372,1
DCEF I	Ia	150	40	21,7	15,8	15,8	22	46,4	30,6	30,6
		250	40	60,7	42,6	42,6	22	126,7	85,2	85,2
		500	40	242,0	171,5	171,5	22	507,6	340,6	340,6
		1000	40	985,6	668,6	668,6	22	2014,1	1359,5	1359,5
	Ib	150	40	14,9	14,3	14,2	22	31,1	30,6	30,6
		250	40	40,3	38,6	38,6	22	87,0	85,5	85,4
		500	40	156,3	151,7	151,7	22	346,9	340,5	340,5
		1000	40	618,7	601,8	601,8	22	1387,6	1361,8	1361,8
	Id	150	40	13,8	13,9	13,8	22	29,5	29,4	29,4
		250	40	37,1	37,3	37,3	22	81,2	81,2	81,2
		500	40	145,7	145,7	145,7	22	321,5	321,4	321,4
		1000	40	572,9	573,3	573,3	22	1276,1	1276,5	1276,4
II	Ia	150	52	19,4	13,5	13,5	40	38,3	33,6	33,6
		250	52	53,4	36,4	36,4	40	105,8	91,6	91,6
		500	52	213,7	143,5	143,5	40	419,6	360,7	360,7
		1000	52	844,5	569,6	569,6	40	1669,5	1445,2	1445,2
	Ib	150	52	13,1	12,3	12,3	40	30,6	33,2	33,1
		250	52	34,5	32,4	32,4	40	84,0	90,4	90,4
		500	52	132,5	124,0	124,0	40	336,1	354,9	354,9
		1000	52	549,8	563,4	563,4	40	1337,5	1419,0	1419,0
	Id	150	52	14,9	15,4	15,3	40	32,8	29,4	29,4
		250	52	39,2	42,9	42,9	40	92,0	82,1	82,0
		500	52	158,8	163,1	163,1	40	366,8	329,2	329,1
		1000	52	629,6	645,1	645,1	40	1477,3	1319,2	1319,2
DCEA	Ia	150	40	30,0	25,1	25,1	22	66,2	59,6	59,6
		250	40	84,5	71,7	71,7	22	179,2	161,2	161,2
		500	40	336,1	281,5	281,5	22	726,8	653,5	653,5
		1000	40	1377,5	1163,0	1163,0	22	2817,6	2531,3	2531,3
	Ib	150	40	25,2	25,0	25,0	22	59,4	59,2	59,2
		250	40	71,9	71,6	71,5	22	160,7	160,2	160,2
		500	40	282,3	280,7	280,7	22	652,0	649,7	649,7
		1000	40	1166,1	1160,1	1160,0	22	2525,7	2516,5	2516,5
	Id	150	40	14,1	14,1	14,1	22	30,8	30,8	30,8
		250	40	38,6	38,6	38,6	22	86,1	85,9	85,9
		500	40	152,8	153,3	153,3	22	344,2	343,8	343,8
		1000	40	600,9	603,4	603,4	22	1377,8	1376,8	1376,8

IC: independência condicional; DCEF: dependência condicional de efeito fixo (I: sem efeito da covariável sobre β_{dvj} ; II: com efeito da covariável sobre β_{dvj}); DCEA: dependência condicional de efeito aleatório; HW: suposição de Hui e Walter; HWE: proposta de extensão à suposição de Hui e Walter; Qp: quantidade de parâmetros do modelo; AIC: Akaike Information Criterion; BIC: Bayesian Information Criterion; DIC: Deviance Information Criterion.

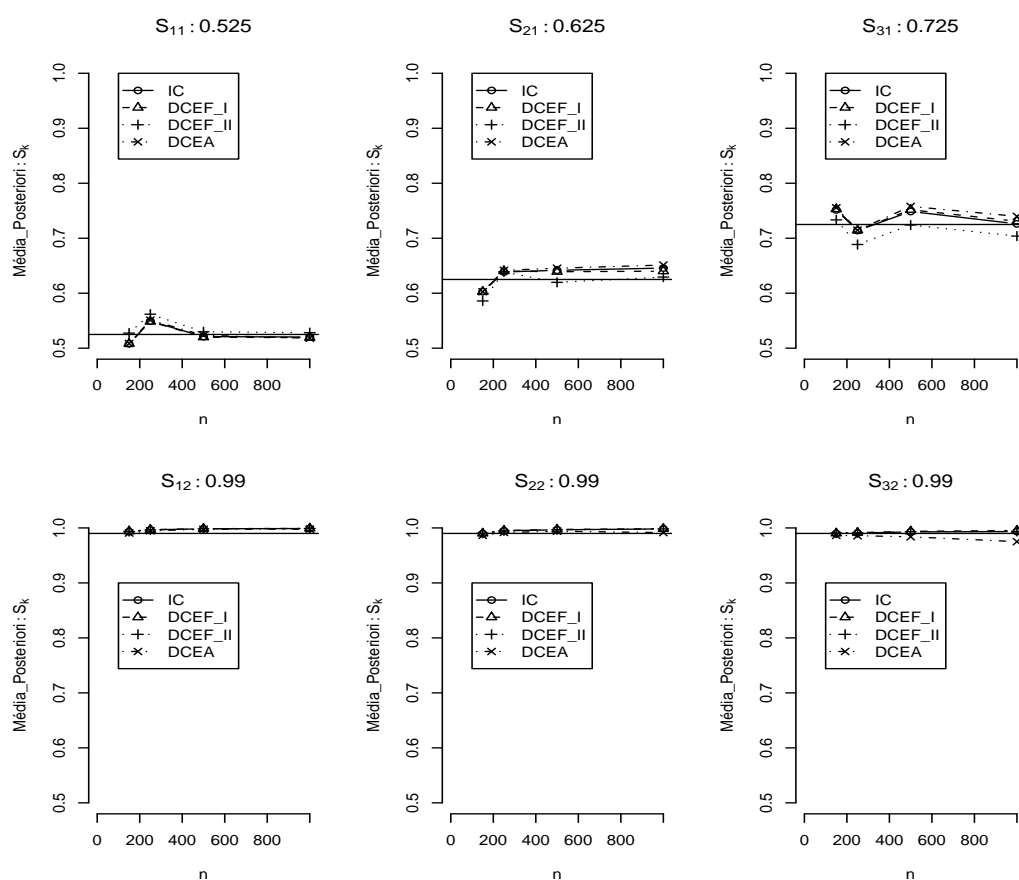


Figura 23: Média a posteriori para as sensibilidades $S_{kv|W=0}$ obtidas a partir dos modelos com estrutura de IC, DCEF e DCEA, segundo o tamanho amostral (n), cenário Ic para modelar a informação a priori e estrutura de estratificação HWE.

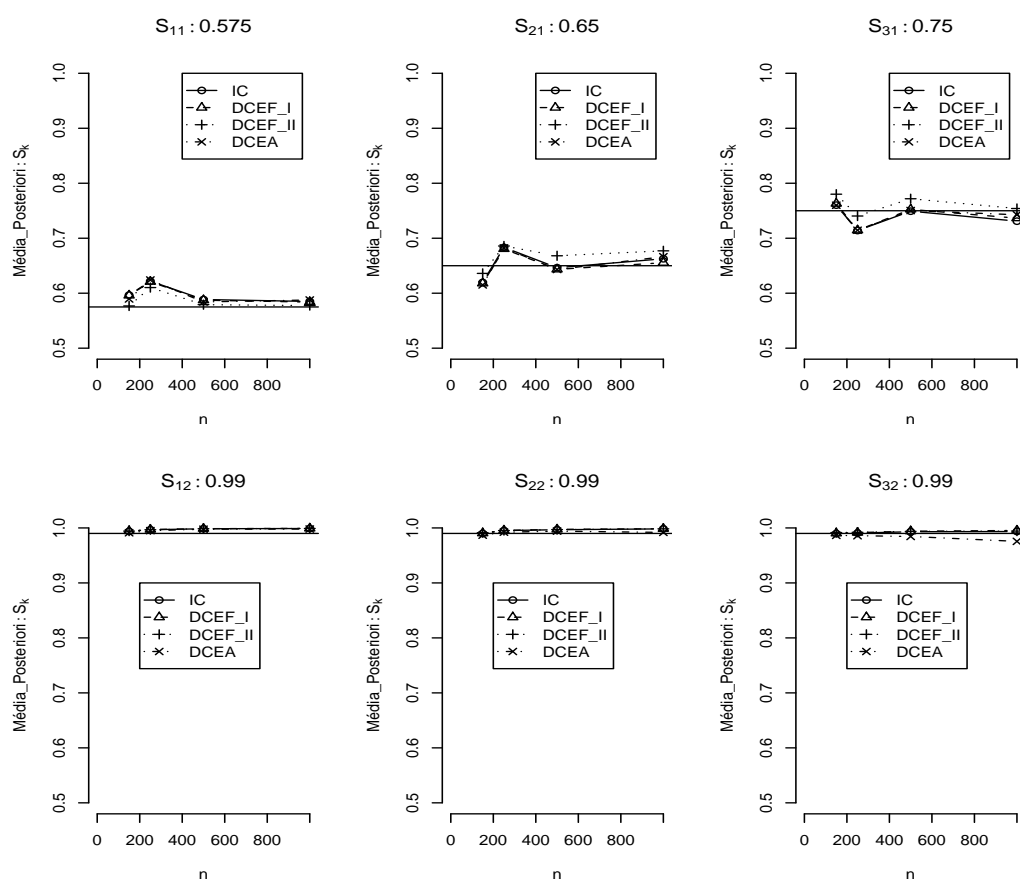


Figura 24: Média a posteriori para as sensibilidades $S_{kv|W=1}$ obtidas a partir dos modelos com estrutura de IC, DCEF e DCEA, segundo o tamanho amostral (n), cenário Ic para modelar a informação a priori e estrutura de estratificação HWE.

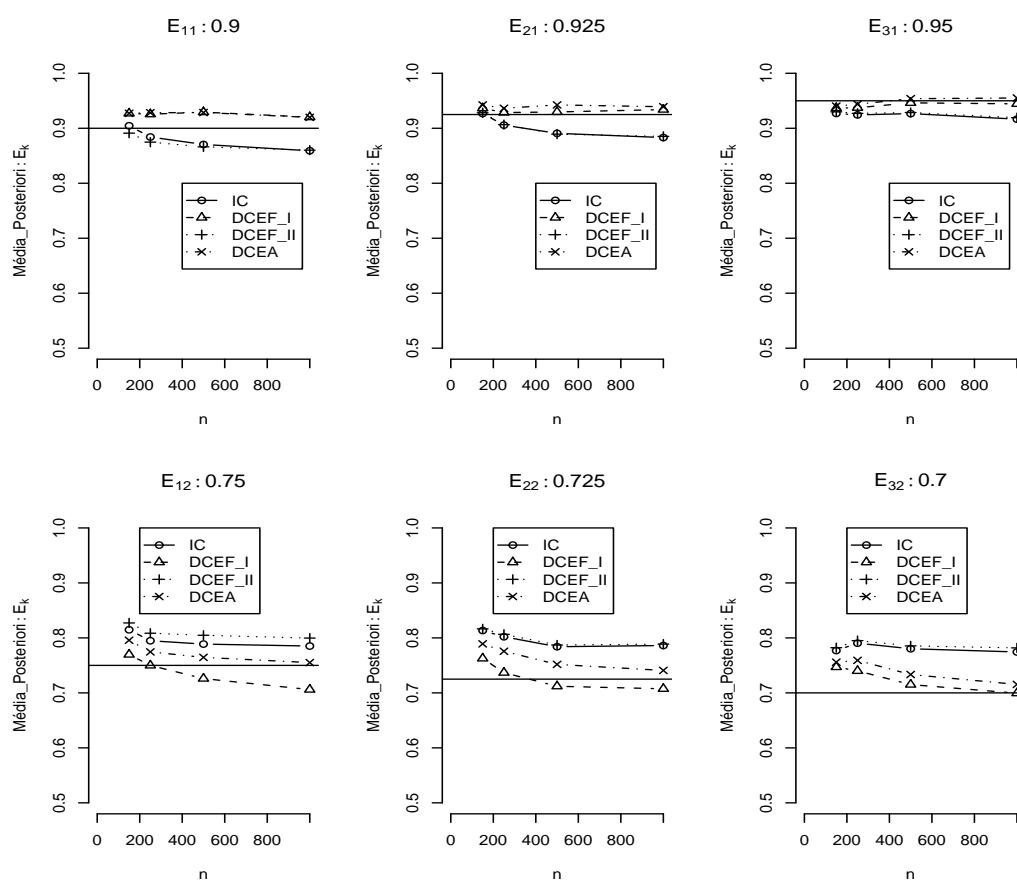


Figura 25: Média a posteriori para as especificidades $E_{kv|W=0}$ obtidas a partir dos modelos com estrutura de IC, DCEF e DCEA, segundo o tamanho amostral (n), cenário Ic para modelar a informação a priori e estrutura de estratificação HWE.

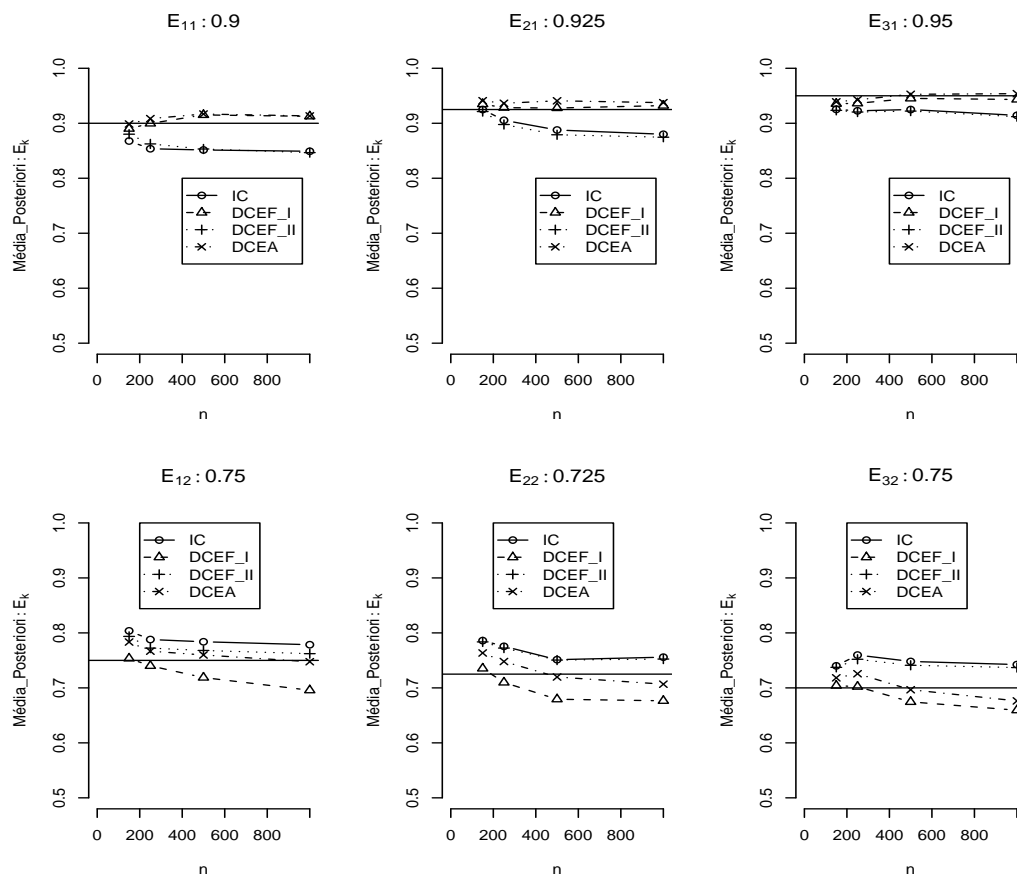


Figura 26: Média a posteriori para as especificidades $E_{kv|W=1}$ obtidas a partir dos modelos com estrutura de IC, DCEF e DCEA, segundo o tamanho amostral (n), cenário Ic para modelar a informação a priori e estrutura de estratificação HWE.

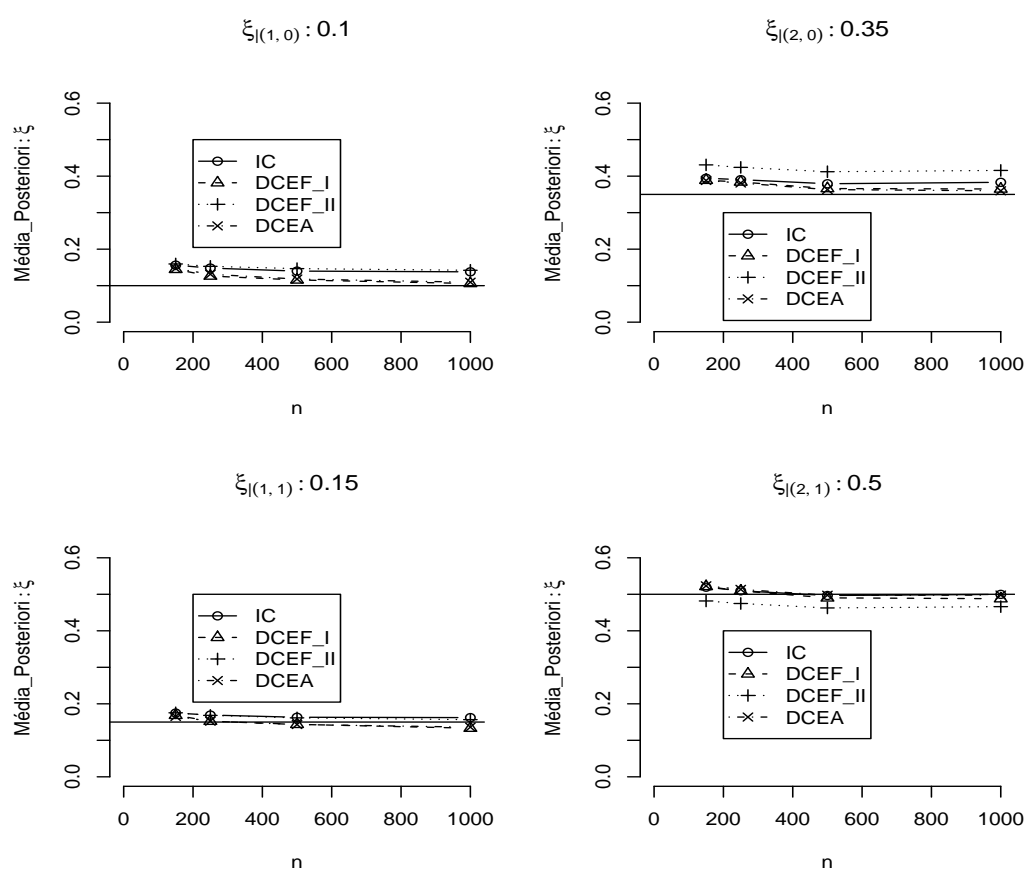


Figura 27: Média a posteriori para as prevalências $\xi_{v|W}$ obtidas a partir dos modelos com estrutura de IC, DCEF e DCEA, segundo o tamanho amostral (n), cenário Ic para modelar a informação a priori e estrutura de estratificação HWE.

B.4.1 Análise I: Independência Condicional

Tabela 18: Resumos a posteriori obtidos a partir do modelo de Independência Condicional (IC) com estrutura de estratificação HWE, segundo os tamanhos amostrais ($n = 150$) e ($n = 1000$) e cenários para modelar a informação a priori.

		Cenários a Priori									
		Ia			Ib			Ic			
n	η	Media	P2,5%	P97,5%	Media	P2,5%	P97,5%	Media	P2,5%	P97,5%	
150	α_1	-1,63	-1,94	-1,32	-1,63	-1,94	-1,32	-1,63	-1,94	-1,32	
	α_{111}	0,21	0,17	0,25	0,21	0,17	0,25	0,21	0,17	0,25	
	α_{121}	0,45	0,36	0,54	0,45	0,36	0,54	0,45	0,36	0,54	
	α_{131}	1,14	0,91	1,35	1,13	0,91	1,34	1,13	0,91	1,34	
	α_{011}	2,08	1,70	2,49	2,08	1,70	2,49	2,08	1,70	2,49	
	α_{021}	2,55	2,07	3,01	2,55	2,07	3,01	2,55	2,07	3,01	
	α_{031}	2,56	2,07	3,05	2,56	2,07	3,05	2,56	2,07	3,05	
	α_2	-0,18	-0,21	-0,14	-0,18	-0,21	-0,14	-0,18	-0,21	-0,14	
	α_{112}	5,16	4,12	6,24	5,17	4,14	6,24	5,17	4,14	6,24	
	α_{122}	4,68	3,77	5,60	4,68	3,77	5,60	4,68	3,77	5,60	
	α_{132}	4,69	3,76	5,63	4,69	3,76	5,63	4,69	3,76	5,63	
	α_{012}	1,45	1,19	1,73	1,45	1,19	1,73	1,45	1,19	1,73	
	α_{022}	1,39	1,11	1,68	1,39	1,10	1,68	1,39	1,10	1,68	
	α_{032}	1,15	0,92	1,38	1,15	0,92	1,37	1,15	0,92	1,37	
	γ_{11}	0,13	-3,08	3,27	0,01	-0,49	0,49	0,07	0,03	0,10	
	γ_{111}	0,22	-3,15	3,50	0,01	-0,47	0,52	0,18	0,09	0,27	
	γ_{121}	-0,01	-3,52	3,11	0,00	-0,52	0,46	0,04	0,02	0,05	
	γ_{131}	0,19	-3,36	3,26	0,00	-0,50	0,48	0,02	0,01	0,04	
	γ_{011}	-0,02	-3,11	3,00	0,00	-0,46	0,46	-0,18	-0,27	-0,10	
	γ_{021}	-0,12	-3,21	2,95	-0,01	-0,48	0,45	-0,01	-0,02	-0,01	
	γ_{031}	0,01	-3,16	3,08	0,00	-0,47	0,48	-0,01	-0,02	-0,01	
	γ_{21}	0,24	-2,85	3,29	0,01	-0,46	0,49	0,25	0,13	0,38	
	γ_{112}	0,15	-3,17	3,75	0,01	-0,47	0,49	0,03	0,02	0,04	
	γ_{122}	-0,01	-3,46	3,31	0,00	-0,51	0,49	0,02	0,01	0,02	
	γ_{132}	-0,01	-3,30	3,57	0,00	-0,50	0,53	0,00	0,00	0,00	
	γ_{012}	-0,33	-3,41	3,15	-0,01	-0,50	0,52	-0,04	-0,05	-0,02	
	γ_{022}	0,05	-3,42	3,31	0,01	-0,51	0,49	-0,09	-0,13	-0,04	
	γ_{032}	-0,15	-3,16	3,14	-0,01	-0,47	0,48	-0,10	-0,15	-0,05	
	1000	α_1	-1,75	-2,08	-1,40	-1,75	-2,08	-1,40	-1,75	-2,08	-1,40
		α_{111}	0,21	0,17	0,25	0,21	0,17	0,25	0,21	0,17	0,25
		α_{121}	0,64	0,51	0,76	0,64	0,51	0,76	0,64	0,51	0,76
		α_{131}	0,99	0,79	1,19	0,99	0,79	1,19	0,99	0,79	1,19
		α_{011}	1,78	1,43	2,11	1,78	1,43	2,11	1,78	1,43	2,11
		α_{021}	2,02	1,62	2,43	2,02	1,62	2,43	2,02	1,62	2,43
		α_{031}	2,41	1,91	2,89	2,41	1,91	2,89	2,41	1,91	2,89
		α_2	-0,24	-0,29	-0,19	-0,24	-0,29	-0,19	-0,24	-0,29	-0,19
α_{112}		7,10	5,74	8,54	7,10	5,74	8,54	7,10	5,74	8,54	
α_{122}		6,55	5,26	7,71	6,55	5,26	7,71	6,55	5,26	7,71	
α_{132}		5,16	4,12	6,17	5,16	4,12	6,17	5,16	4,12	6,17	
α_{012}		1,28	1,02	1,52	1,28	1,02	1,52	1,28	1,02	1,52	
α_{022}		1,22	0,98	1,48	1,22	0,98	1,48	1,22	0,98	1,48	
α_{032}		1,15	0,92	1,37	1,15	0,92	1,37	1,15	0,92	1,37	
γ_{11}		0,15	-3,07	3,11	0,00	-0,49	0,46	0,10	0,05	0,14	
γ_{111}		0,18	-3,08	3,25	0,01	-0,46	0,48	0,13	0,07	0,19	
γ_{121}		0,04	-3,12	3,35	0,00	-0,46	0,50	0,04	0,02	0,06	
γ_{131}		0,21	-3,39	3,27	0,00	-0,51	0,48	0,01	0,01	0,02	
γ_{011}		-0,01	-3,46	3,12	0,00	-0,52	0,49	-0,04	-0,06	-0,02	
γ_{021}		-0,14	-3,23	3,26	-0,01	-0,47	0,49	-0,02	-0,02	-0,01	
γ_{031}		0,02	-2,85	3,16	0,01	-0,45	0,50	-0,01	-0,02	-0,01	
γ_{21}		0,21	-3,19	3,26	0,00	-0,51	0,48	0,24	0,12	0,35	
γ_{112}		0,04	-3,44	3,75	0,00	-0,51	0,53	0,03	0,01	0,04	
γ_{122}		0,03	-3,22	3,59	0,00	-0,48	0,53	0,02	0,01	0,03	
γ_{132}		-0,06	-3,32	3,21	-0,01	-0,49	0,47	0,01	0,01	0,01	
γ_{012}		-0,22	-3,25	3,36	0,00	-0,48	0,52	-0,02	-0,03	-0,01	
γ_{022}		0,02	-3,04	3,22	0,00	-0,45	0,48	-0,09	-0,13	-0,04	
γ_{032}		-0,27	-3,49	2,86	-0,02	-0,52	0,43	-0,09	-0,13	-0,05	

HWE: proposta de extensão à suposição de Hui e Walter; os parâmetros η representam: α_{dv} : taxa de prevalência no v -ésimo estrato; α_{dkv} : taxa de sensibilidade ($d = 1$) e especificidade ($d = 0$) do k -ésimo teste no v -ésimo estrato; γ_{vc} : efeito da c -ésima covariável sobre a prevalência no v -ésimo estrato; γ_{dkvc} : efeito da c -ésima covariável sobre a sensibilidade ($d = 1$) e especificidade ($d = 0$) do k -ésimo teste no v -ésimo estrato.

B.4.2 Análise II: Dependência Condicional de Efeito Fixo

Tabela 19: Resumos a posteriori obtidos a partir do modelo de dependência condicional de efeito fixo (DCEF-I) ($I:Y = \beta_{d,v,J}$) com estrutura de estratificação HWE, segundo o tamanho amostral ($n = 150$) e cenários para modelar a informação a priori.

η	Cenários a Priori								
	Ia			Ib			Ic		
	Media	P2,5%	P97,5%	Media	P2,5%	P97,5%	Media	P2,5%	P97,5%
α_1	-1,62	-1,92	-1,29	-1,62	-1,93	-1,29	-1,69	-1,95	-1,41
α_{111}	0,21	0,17	0,25	0,21	0,17	0,25	0,21	0,17	0,25
α_{121}	0,45	0,36	0,54	0,45	0,36	0,54	0,45	0,37	0,54
α_{131}	1,14	0,92	1,36	1,14	0,92	1,36	1,14	0,92	1,35
α_{011}	2,05	1,64	2,45	2,04	1,64	2,45	2,33	2,00	2,68
α_{021}	2,55	2,05	3,03	2,55	2,01	3,03	2,70	2,31	3,10
α_{031}	2,54	2,06	3,02	2,56	2,11	3,04	2,70	2,28	3,17
α_2	-0,18	-0,21	-0,14	-0,18	-0,21	-0,14	-0,18	-0,22	-0,15
α_{112}	5,18	4,19	6,12	5,28	4,36	6,19	5,22	4,25	6,18
α_{122}	4,86	3,96	5,70	4,84	4,03	5,71	4,74	3,77	5,68
α_{132}	4,78	3,86	5,67	4,95	4,02	5,72	4,73	3,71	5,56
α_{012}	1,44	1,16	1,70	1,45	1,17	1,71	1,17	0,94	1,40
α_{022}	1,40	1,11	1,67	1,41	1,12	1,68	1,10	0,88	1,31
α_{032}	1,16	0,92	1,38	1,16	0,92	1,38	0,98	0,80	1,17
β_{1112}	-2,31	-2,79	-1,86	-2,31	-2,78	-1,85	-2,30	-2,76	-1,84
β_{1113}	-2,20	-2,60	-1,76	-2,18	-2,61	-1,74	-2,17	-2,59	-1,73
β_{1123}	-2,18	-2,61	-1,77	-2,18	-2,61	-1,75	-2,17	-2,57	-1,74
β_{0112}	-4,90	-5,80	-3,95	-4,89	-5,89	-3,89	-4,88	-5,87	-3,96
β_{0113}	-4,51	-5,36	-3,69	-4,50	-5,36	-3,66	-4,51	-5,37	-3,70
β_{0123}	-3,94	-4,68	-3,16	-3,93	-4,69	-3,16	-3,93	-4,70	-3,18
β_{1212}	-4,31	-5,12	-3,52	-4,28	-4,98	-3,71	-4,19	-4,93	-3,37
β_{1213}	-4,81	-5,74	-3,95	-5,04	-5,74	-4,30	-4,75	-5,65	-3,81
β_{1223}	-4,95	-5,88	-3,95	-4,96	-5,82	-4,05	-4,96	-5,91	-4,03
β_{0212}	-2,47	-2,95	-1,98	-2,44	-2,94	-1,95	-2,47	-2,94	-1,99
β_{0213}	-2,45	-2,91	-2,00	-2,44	-2,91	-1,98	-2,45	-2,91	-1,98
β_{0223}	-2,38	-2,86	-1,93	-2,37	-2,85	-1,89	-2,40	-2,85	-1,94
γ_{11}	0,11	-3,52	3,37	0,01	-0,52	0,50	0,07	0,03	0,10
γ_{111}	0,04	-3,31	3,36	0,00	-0,49	0,50	0,18	0,09	0,27
γ_{121}	0,12	-2,93	3,10	0,00	-0,44	0,46	0,04	0,02	0,05
γ_{131}	0,13	-3,25	3,46	0,00	-0,48	0,51	0,02	0,01	0,04
γ_{011}	-0,37	-3,19	3,28	0,01	-0,47	0,48	-0,18	-0,27	-0,10
γ_{021}	-0,03	-3,60	3,47	0,00	-0,53	0,51	-0,01	-0,02	-0,01
γ_{031}	0,20	-3,09	3,36	0,02	-0,46	0,50	-0,01	-0,02	-0,01
γ_{21}	-0,10	-3,17	3,17	-0,02	-0,47	0,47	0,27	0,15	0,37
γ_{112}	0,18	-3,00	4,66	0,00	-0,46	0,50	0,03	0,02	0,04
γ_{122}	0,13	-2,60	2,56	0,01	-0,42	0,48	0,02	0,01	0,02
γ_{132}	0,14	-3,23	3,05	0,03	-0,45	0,46	0,00	0,00	0,00
γ_{012}	-0,01	-3,26	3,50	0,00	-0,48	0,52	-0,04	-0,05	-0,02
γ_{022}	0,63	-2,92	3,37	0,04	-0,46	0,50	-0,09	-0,13	-0,05
γ_{032}	0,07	-3,34	3,51	0,01	-0,49	0,52	-0,10	-0,15	-0,05

HWE: proposta de extensão à suposição de Hui e Walter; os parâmetros η representam: α_{dv} : taxa de prevalência no v -ésimo estrato; α_{dkv} : taxa de sensibilidade ($d = 1$) e especificidade ($d = 0$) do k -ésimo teste no v -ésimo estrato; $\beta_{d,v,J}$: covariância entre a J -ésima combinação de testes condicionada à presença ($d = 1$) e ausência ($d = 0$) da doença; γ_{vc} : efeito da c -ésima covariável sobre a prevalência no v -ésimo estrato; γ_{dkvc} : efeito da c -ésima covariável sobre a sensibilidade ($d = 1$) e especificidade ($d = 0$) do k -ésimo teste no v -ésimo estrato.

Tabela 20: Resumos a posteriori obtidos a partir do modelo de dependência condicional de efeito fixo (DCEF-I) ($I:Y = \beta_{dvJ}$) com estrutura de estratificação HWE, segundo o tamanho amostral ($n = 1000$) e cenários para modelar a informação a priori.

η	Cenários a Priori								
	Ia			Ib			Ic		
	Media	P2,5%	P97,5%	Media	P2,5%	P97,5%	Media	P2,5%	P97,5%
α_1	-1,75	-2,09	-1,43	-1,75	-2,09	-1,44	-2,00	-2,21	-1,80
α_{111}	0,21	0,17	0,26	0,21	0,17	0,26	0,21	0,17	0,25
α_{121}	0,64	0,53	0,77	0,64	0,52	0,77	0,61	0,48	0,72
α_{131}	1,00	0,81	1,19	1,00	0,81	1,19	1,02	0,84	1,21
α_{011}	1,77	1,41	2,11	1,77	1,41	2,11	2,40	2,20	2,48
α_{021}	2,00	1,56	2,40	2,00	1,57	2,41	2,64	2,43	2,74
α_{031}	2,36	1,90	2,83	2,38	1,92	2,84	2,83	2,52	3,10
α_2	-0,24	-0,28	-0,19	-0,24	-0,28	-0,19	-0,30	-0,33	-0,27
α_{112}	7,05	5,67	8,40	7,09	5,75	8,40	7,20	5,99	8,49
α_{122}	6,54	5,25	7,78	6,57	5,36	7,78	6,71	5,59	7,86
α_{132}	5,26	4,27	6,28	5,31	4,37	6,18	5,45	4,56	6,36
α_{012}	1,28	1,03	1,52	1,29	1,03	1,53	0,85	0,79	1,01
α_{022}	1,22	0,99	1,49	1,22	0,99	1,48	0,81	0,77	0,90
α_{032}	1,14	0,91	1,37	1,15	0,92	1,37	0,75	0,72	0,80
β_{1112}	-2,10	-2,49	-1,69	-2,11	-2,50	-1,73	-2,10	-2,47	-1,73
β_{1113}	-2,14	-2,55	-1,75	-2,13	-2,53	-1,72	-2,12	-2,53	-1,67
β_{1123}	-2,08	-2,47	-1,69	-2,08	-2,47	-1,70	-2,07	-2,45	-1,69
β_{0112}	-4,72	-5,61	-3,81	-4,73	-5,64	-3,81	-4,72	-5,64	-3,76
β_{0113}	-4,49	-5,37	-3,57	-4,47	-5,37	-3,57	-4,45	-5,36	-3,55
β_{0123}	-3,86	-4,62	-3,11	-3,86	-4,58	-3,15	-3,86	-4,63	-3,05
β_{1212}	-4,24	-5,05	-3,42	-4,11	-4,27	-3,77	-4,18	-5,02	-3,38
β_{1213}	-4,77	-5,65	-3,88	-4,92	-5,59	-4,37	-4,71	-5,59	-3,82
β_{1223}	-4,91	-5,84	-3,99	-5,08	-5,66	-3,79	-4,91	-5,89	-3,98
β_{0212}	-2,45	-2,94	-1,95	-2,44	-2,94	-1,91	-2,46	-2,95	-1,95
β_{0213}	-2,40	-2,85	-1,90	-2,39	-2,86	-1,89	-2,39	-2,85	-1,92
β_{0223}	-2,34	-2,82	-1,84	-2,34	-2,81	-1,85	-2,34	-2,82	-1,85
γ_{11}	0,02	-3,43	3,27	0,00	-0,51	0,48	0,12	0,08	0,14
γ_{111}	0,12	-3,30	3,33	0,01	-0,49	0,49	0,13	0,07	0,19
γ_{121}	0,14	-3,36	3,37	0,00	-0,50	0,50	0,04	0,02	0,06
γ_{131}	0,12	-3,48	3,20	0,00	-0,52	0,47	0,01	0,01	0,02
γ_{011}	-0,36	-3,47	3,15	-0,01	-0,51	0,47	-0,04	-0,06	-0,02
γ_{021}	0,05	-3,20	3,36	0,00	-0,47	0,50	-0,02	-0,02	-0,01
γ_{031}	0,26	-3,41	3,43	0,00	-0,50	0,51	-0,01	-0,02	-0,01
γ_{21}	-0,01	-3,26	3,65	-0,01	-0,48	0,53	0,28	0,17	0,36
γ_{112}	0,03	-2,92	3,41	0,00	-0,47	0,49	0,03	0,01	0,04
γ_{122}	0,11	-2,86	2,81	0,01	-0,47	0,50	0,02	0,01	0,03
γ_{132}	0,18	-2,95	3,49	0,02	-0,44	0,51	0,01	0,01	0,02
γ_{012}	0,00	-3,05	3,22	0,01	-0,45	0,48	-0,02	-0,03	-0,01
γ_{022}	0,64	-2,86	3,25	0,02	-0,45	0,48	-0,09	-0,13	-0,05
γ_{032}	-0,03	-3,16	3,33	0,00	-0,46	0,49	-0,09	-0,13	-0,06

HWE: proposta de extensão à suposição de Hui e Walter; os parâmetros η representam: α_v : taxa de prevalência no v -ésimo estrato; α_{dkv} : taxa de sensibilidade ($d = 1$) e especificidade ($d = 0$) do k -ésimo teste no v -ésimo estrato; β_{dvJ} : covariância entre a J -ésima combinação de testes condicionada à presença ($d = 1$) e ausência ($d = 0$) da doença; γ_{vc} : efeito da c -ésima covariável sobre a prevalência no v -ésimo estrato; γ_{dkvc} : efeito da c -ésima covariável sobre a sensibilidade ($d = 1$) e especificidade ($d = 0$) do k -ésimo teste no v -ésimo estrato.

Tabela 21: Resumos a posteriori obtidos a partir do modelo de dependência condicional de efeito fixo (DCEF-II) ($II:Y = \beta_{dvJ} + \gamma'_{dvJ}W$) com estrutura de estratificação HWE, segundo o tamanho amostral ($n = 150$) e cenários para modelar a informação a priori.

η	Cenários a Priori								
	Ia			Ib			Ic		
	Media	P2,5%	P97,5%	Media	P2,5%	P97,5%	Media	P2,5%	P97,5%
α_1	-1.61	-1.94	-1.28	-1.62	-1.95	-1.29	-1.76	-2.07	-1.48
α_{111}	0.21	0.17	0.25	0.21	0.17	0.25	0.21	0.17	0.25
α_{121}	0.45	0.36	0.54	0.45	0.36	0.54	0.45	0.36	0.54
α_{131}	1.14	0.91	1.36	1.14	0.91	1.36	1.13	0.91	1.35
α_{011}	2.03	1.62	2.44	2.07	1.64	2.47	2.23	1.76	2.58
α_{021}	2.54	1.99	3.04	2.54	2.03	3.04	2.69	2.23	3.12
α_{031}	2.53	1.99	3.04	2.56	2.07	3.10	2.59	2.05	3.09
α_2	-0.18	-0.21	-0.14	-0.18	-0.21	-0.14	-0.18	-0.21	-0.14
α_{112}	5.20	4.13	6.17	5.24	4.20	6.24	5.22	4.08	6.24
α_{122}	4.74	3.75	5.77	4.78	3.91	5.77	4.80	3.87	5.77
α_{132}	4.77	3.80	5.67	4.79	3.89	5.59	4.62	3.78	5.55
α_{012}	1.45	1.17	1.75	1.46	1.18	1.75	1.39	1.14	1.64
α_{022}	1.38	1.09	1.65	1.39	1.11	1.66	1.37	1.10	1.64
α_{032}	1.16	0.94	1.41	1.16	0.93	1.41	0.96	0.78	1.18
β_{1112}	-2.30	-2.75	-1.87	-2.31	-2.73	-1.87	-2.30	-2.74	-1.86
β_{1113}	-2.19	-2.62	-1.77	-2.17	-2.62	-1.74	-2.18	-2.60	-1.75
β_{1123}	-2.18	-2.64	-1.74	-2.18	-2.63	-1.74	-2.17	-2.61	-1.76
β_{0112}	-2.37	-2.82	-1.92	-2.42	-2.77	-1.94	-4.87	-5.85	-3.88
β_{0113}	-2.22	-2.68	-1.79	-2.24	-2.64	-1.82	-4.49	-5.34	-3.62
β_{0123}	-2.18	-2.65	-1.74	-2.19	-2.65	-1.74	-3.93	-4.71	-3.13
β_{1212}	-4.28	-5.10	-3.49	-4.44	-5.13	-3.51	-4.19	-5.00	-3.36
β_{1213}	-4.79	-5.67	-3.83	-4.88	-5.88	-3.91	-4.73	-5.68	-3.78
β_{1223}	-4.93	-5.90	-3.94	-5.11	-6.03	-4.20	-4.98	-5.99	-3.98
β_{0212}	-4.20	-5.05	-3.37	-4.15	-4.96	-3.32	-2.47	-2.96	-1.98
β_{0213}	-4.73	-5.65	-3.80	-4.75	-5.61	-3.85	-2.44	-2.89	-1.96
β_{0223}	-4.97	-5.95	-3.96	-4.98	-6.02	-3.97	-2.38	-2.87	-1.89
γ_{11}	0.61	-3.18	3.54	0.04	-0.47	0.52	0.07	0.04	0.10
γ_{111}	0.04	-3.47	3.22	-0.01	-0.51	0.48	0.18	0.09	0.26
γ_{121}	-0.05	-3.51	3.36	-0.01	-0.51	0.49	0.04	0.02	0.05
γ_{131}	0.12	-3.39	3.34	0.01	-0.49	0.48	0.02	0.01	0.04
γ_{011}	-0.64	-3.20	3.63	-0.01	-0.46	0.49	-0.18	-0.27	-0.09
γ_{021}	0.17	-3.16	3.20	0.01	-0.47	0.47	-0.01	-0.02	-0.01
γ_{031}	0.39	-2.87	2.86	0.02	-0.45	0.46	-0.01	-0.02	-0.01
γ_{21}	0.00	-3.29	3.38	-0.01	-0.49	0.48	0.29	0.18	0.38
γ_{112}	0.23	-2.77	4.66	0.00	-0.46	0.51	0.03	0.02	0.04
γ_{122}	-0.07	-3.27	2.63	0.01	-0.50	0.55	0.02	0.01	0.02
γ_{132}	0.12	-3.10	3.30	0.01	-0.47	0.49	0.00	0.00	0.00
γ_{012}	-0.07	-3.03	3.31	0.01	-0.45	0.49	-0.04	-0.05	-0.02
γ_{022}	0.74	-2.81	3.15	0.03	-0.47	0.47	-0.09	-0.13	-0.05
γ_{032}	0.09	-3.32	3.45	0.01	-0.49	0.51	-0.10	-0.15	-0.06
γ_{112}	-0.99	-3.34	0.76	-0.42	-3.27	0.76	-0.26	-3.17	0.76
γ_{113}	-0.31	-3.32	1.77	-0.01	-3.29	1.77	0.97	-3.02	1.77
γ_{123}	-1.55	-3.40	-0.16	-1.39	-3.37	-0.16	-0.69	-2.96	-0.16
γ_{0112}	-1.64	-4.88	2.22	-2.73	-4.88	2.22	0.70	-0.82	2.22
γ_{0113}	-2.12	-4.91	2.58	-2.51	-4.88	2.58	0.74	-1.11	2.58
γ_{0123}	-2.46	-4.91	1.64	-2.38	-4.88	1.64	1.56	1.47	1.64
γ_{1212}	-2.58	-6.70	1.78	-2.92	-6.80	1.78	0.24	-1.30	1.78
γ_{1213}	-2.80	-6.80	1.76	-3.03	-6.81	1.76	1.26	0.77	1.76
γ_{1223}	-3.22	-6.76	1.28	-3.93	-6.81	1.28	0.08	-1.12	1.28
γ_{0212}	-2.06	-2.84	-0.95	-2.07	-2.72	-1.02	-1.94	-2.61	0.25
γ_{0213}	-1.41	-2.92	0.19	-1.40	-2.88	0.19	-0.51	-1.21	0.19
γ_{0223}	-1.54	-2.90	-0.80	-1.54	-2.86	-0.80	-0.90	-1.01	-0.80

HWE: proposta de extensão à suposição de Hui e Walter; os parâmetros η representam: α_v : taxa de prevalência no v -ésimo estrato; α_{dkv} : taxa de sensibilidade ($d = 1$) e especificidade ($d = 0$) do k -ésimo teste no v -ésimo estrato; β_{dvJ} : covariância entre a J -ésima combinação de testes condicionada à presença ($d = 1$) e ausência ($d = 0$) da doença; γ_{vc} : efeito da c -ésima covariável sobre a prevalência no v -ésimo estrato; γ_{dkvc} : efeito da c -ésima covariável sobre a sensibilidade ($d = 1$) e especificidade ($d = 0$) do k -ésimo teste no v -ésimo estrato; γ_{dvJc} : efeito da c -ésima covariável sobre a covariância entre a J -ésima combinação de testes condicionada à presença ($d = 1$) e ausência ($d = 0$) da doença no v -ésimo estrato.

Tabela 22: Resumos a posteriori obtidos a partir do modelo de dependência condicional de efeito fixo (DCEF-II) ($II:Y = \beta_{dvJ} + \gamma'_{dvJ}W$) com estrutura de estratificação HWE, segundo o tamanho amostral ($n = 1000$) e cenários para modelar a informação a priori.

η	Cenários a Priori								
	Ia			Ib			Ic		
	Media	P2,5%	P97,5%	Media	P2,5%	P97,5%	Media	P2,5%	P97,5%
α_1	-1.74	-2.07	-1.41	-1.74	-2.08	-1.42	-2.22	-2.38	-1.93
α_{111}	0,21	0,17	0,25	0,21	0,17	0,25	0,21	0,17	0,25
α_{121}	0,64	0,52	0,75	0,64	0,52	0,75	0,62	0,50	0,74
α_{131}	0,99	0,78	1,19	0,99	0,78	1,19	1,02	0,81	1,21
α_{011}	1,75	1,37	2,18	1,76	1,41	2,09	2,25	1,82	2,54
α_{021}	1,99	1,55	2,42	2,01	1,62	2,40	2,25	1,80	2,52
α_{031}	2,35	1,79	2,86	2,39	1,90	2,88	2,46	1,90	2,93
α_2	-0,24	-0,28	-0,19	-0,24	-0,28	-0,19	-0,28	-0,33	-0,23
α_{112}	7,11	5,75	8,48	7,11	5,72	8,48	7,22	5,90	8,53
α_{122}	6,53	5,29	7,83	6,56	5,33	7,83	6,71	5,56	7,91
α_{132}	5,29	4,25	6,27	5,29	4,20	6,28	5,17	4,16	6,22
α_{012}	1,28	1,03	1,54	1,28	1,03	1,54	1,23	1,02	1,47
α_{022}	1,22	0,99	1,45	1,22	0,99	1,45	1,23	1,03	1,46
α_{032}	1,15	0,91	1,37	1,15	0,92	1,37	0,81	0,73	0,89
β_{1112}	-2,08	-2,50	-1,69	-2,09	-2,50	-1,70	-2,07	-2,49	-1,69
β_{1113}	-2,13	-2,54	-1,73	-2,10	-2,52	-1,65	-2,12	-2,57	-1,69
β_{1123}	-2,08	-2,49	-1,65	-2,07	-2,49	-1,65	-2,07	-2,50	-1,63
β_{0112}	-2,16	-2,55	-1,73	-4,71	-5,52	-3,78	-4,69	-5,49	-3,79
β_{0113}	-2,19	-2,59	-1,77	-4,50	-5,37	-3,63	-4,46	-5,29	-3,61
β_{0123}	-2,11	-2,50	-1,72	-3,88	-4,60	-3,19	-3,85	-4,59	-3,10
β_{1212}	-4,26	-5,03	-3,39	-4,42	-5,17	-3,65	-4,21	-5,02	-3,38
β_{1213}	-4,79	-5,69	-3,94	-5,10	-6,19	-4,05	-4,69	-5,60	-3,83
β_{1223}	-4,98	-5,91	-4,07	-5,34	-6,18	-4,40	-4,95	-5,85	-3,99
β_{0212}	-4,22	-5,02	-3,46	-2,48	-2,98	-1,99	-2,47	-2,95	-1,98
β_{0213}	-4,69	-5,66	-3,85	-2,41	-2,90	-1,99	-2,41	-2,88	-1,96
β_{0223}	-4,93	-5,93	-3,96	-2,34	-2,83	-1,91	-2,36	-2,86	-1,87
γ_{11}	0,39	-3,56	3,25	-0,01	-0,53	0,48	0,11	0,05	0,14
γ_{111}	0,02	-3,30	3,31	-0,01	-0,49	0,49	0,13	0,07	0,20
γ_{121}	-0,05	-3,37	3,16	-0,01	-0,50	0,47	0,04	0,02	0,05
γ_{131}	0,15	-3,17	3,50	0,02	-0,47	0,52	0,01	0,01	0,02
γ_{011}	-0,76	-2,94	3,07	0,00	-0,46	0,48	-0,04	-0,06	-0,02
γ_{021}	0,16	-2,78	3,27	0,00	-0,44	0,49	-0,02	-0,02	-0,01
γ_{031}	0,49	-3,03	3,22	0,03	-0,45	0,51	-0,01	-0,02	-0,01
γ_{21}	-0,04	-3,21	3,27	-0,01	-0,48	0,48	0,28	0,17	0,35
γ_{112}	0,11	-2,99	3,86	0,00	-0,49	0,49	0,03	0,01	0,04
γ_{122}	-0,04	-3,23	3,15	0,00	-0,49	0,49	0,02	0,01	0,03
γ_{132}	0,06	-3,17	3,02	0,00	-0,50	0,47	0,01	0,00	0,01
γ_{012}	-0,23	-3,50	3,05	-0,01	-0,49	0,46	-0,02	-0,03	-0,01
γ_{022}	0,62	-2,95	3,24	0,03	-0,45	0,48	-0,09	-0,13	-0,06
γ_{032}	-0,01	-3,31	3,27	0,00	-0,47	0,48	-0,10	-0,13	-0,07
γ_{112}	-0,78	-3,09	0,76	-0,43	-3,05	0,76	-0,92	-3,09	0,76
γ_{113}	-0,43	-3,12	1,77	-0,08	-3,01	1,77	0,83	-2,92	1,77
γ_{123}	-1,54	-3,12	-0,16	-1,36	-3,00	-0,16	-0,72	-2,85	-0,16
γ_{0112}	-1,67	-4,69	2,22	-4,04	-7,55	2,22	0,70	-0,82	2,22
γ_{0113}	-1,64	-4,69	2,58	-3,58	-7,54	2,58	0,74	-1,11	2,58
γ_{0123}	-2,31	-4,73	1,64	-3,72	-7,58	1,64	1,56	1,47	1,64
γ_{1212}	-3,04	-6,69	1,78	-3,78	-6,96	1,78	0,24	-1,30	1,78
γ_{1213}	-3,30	-6,72	1,76	-3,75	-6,96	1,76	1,26	0,77	1,76
γ_{1223}	-3,31	-6,71	1,28	-4,41	-6,96	1,28	0,08	-1,12	1,28
γ_{0212}	-2,07	-2,88	-1,05	-1,73	-2,61	0,31	-2,08	-2,61	0,15
γ_{0213}	-1,38	-2,92	0,19	-0,48	-1,21	0,39	-0,51	-1,21	0,19
γ_{0223}	-1,55	-2,95	-0,80	-0,66	-1,01	0,40	-0,90	-1,01	-0,80

HWE: proposta de extensão à suposição de Hui e Walter; os parâmetros η representam: α_v : taxa de prevalência no v -ésimo estrato; α_{dkv} : taxa de sensibilidade ($d = 1$) e especificidade ($d = 0$) do k -ésimo teste no v -ésimo estrato; β_{dvJ} : covariância entre a J -ésima combinação de testes condicionada à presença ($d = 1$) e ausência ($d = 0$) da doença; γ_{vc} : efeito da c -ésima covariável sobre a prevalência no v -ésimo estrato; γ_{dkvc} : efeito da c -ésima covariável sobre a sensibilidade ($d = 1$) e especificidade ($d = 0$) do k -ésimo teste no v -ésimo estrato; γ_{dvJc} : efeito da c -ésima covariável sobre a covariância entre a J -ésima combinação de testes condicionada à presença ($d = 1$) e ausência ($d = 0$) da doença no v -ésimo estrato.

B.4.3 Análise III: Dependência Condicional de Efeito Aleatório

Tabela 23: Resumos a posteriori obtidos a partir do modelo de dependência condicional de efeito aleatório (DCEA), com estrutura de estratificação HWE, segundo o tamanho amostral ($n = 150$) e cenários para modelar a informação a priori.

η	Cenários a Priori								
	Ia			Ib			Ic		
	Media	P2,5%	P97,5%	Media	P2,5%	P97,5%	Media	P2,5%	P97,5%
α_1	-1,62	-1,91	-1,30	-1,63	-1,92	-1,31	-1,69	-1,96	-1,43
α_{111}	0,45	0,37	0,54	0,45	0,37	0,54	0,45	0,37	0,54
α_{121}	1,15	0,92	1,38	1,15	0,92	1,38	1,15	0,93	1,36
α_{131}	2,06	1,68	2,47	2,06	1,68	2,47	2,38	2,05	2,70
α_{011}	2,52	2,06	3,05	2,52	2,05	3,05	2,80	2,38	3,24
α_{021}	2,54	2,02	3,02	2,54	2,02	3,02	2,77	2,35	3,21
α_{031}	-0,18	-0,21	-0,14	-0,18	-0,21	-0,14	-0,18	-0,22	-0,15
α_2	0,21	0,17	0,25	0,21	0,17	0,25	0,21	0,17	0,25
α_{112}	5,19	4,22	6,21	5,18	4,23	6,20	4,87	3,70	6,00
α_{122}	4,67	3,79	5,58	4,67	3,78	5,56	4,42	3,45	5,42
α_{132}	4,71	3,82	5,63	4,71	3,82	5,62	4,40	3,51	5,37
α_{012}	1,44	1,13	1,74	1,44	1,13	1,74	1,34	1,08	1,60
α_{022}	1,39	1,11	1,65	1,39	1,12	1,65	1,26	1,02	1,50
α_{032}	1,16	0,94	1,39	1,16	0,94	1,39	1,06	0,85	1,27
β_{1112}	-2,32	-2,75	-1,89	-2,32	-2,75	-1,89	0,09	0,07	0,11
β_{1113}	-2,18	-2,59	-1,76	-2,18	-2,59	-1,76	0,10	0,08	0,12
β_{1123}	-2,17	-2,62	-1,71	-2,17	-2,62	-1,71	0,10	0,08	0,12
β_{0112}	-4,94	-5,89	-4,09	-4,94	-5,89	-4,07	0,01	0,01	0,01
β_{0113}	-4,52	-5,34	-3,65	-4,52	-5,35	-3,65	0,01	0,01	0,01
β_{0123}	-3,96	-4,70	-3,23	-3,96	-4,71	-3,23	0,02	0,02	0,02
β_{1212}	-4,21	-4,98	-3,38	-4,21	-4,99	-3,37	0,01	0,01	0,02
β_{1213}	-4,77	-5,66	-3,85	-4,77	-5,65	-3,86	0,01	0,01	0,01
β_{1223}	-5,00	-5,97	-3,98	-5,00	-5,97	-3,98	0,01	0,01	0,01
β_{0212}	-2,46	-2,94	-1,99	-2,47	-2,94	-1,99	0,08	0,06	0,09
β_{0213}	-2,44	-2,91	-1,99	-2,44	-2,91	-1,99	0,08	0,07	0,10
β_{0223}	-2,38	-2,81	-1,88	-2,38	-2,81	-1,89	0,09	0,07	0,10
γ_{11}	0,17	-3,26	3,53	0,00	-0,48	0,52	0,07	0,03	0,10
γ_{111}	-0,05	-3,33	3,25	-0,01	-0,50	0,48	0,04	0,02	0,05
γ_{121}	0,10	-3,24	3,16	0,00	-0,49	0,47	0,02	0,01	0,04
γ_{131}	0,09	-3,25	3,40	0,01	-0,48	0,50	-0,18	-0,27	-0,09
γ_{011}	0,10	-3,32	4,66	0,00	-0,49	0,46	0,03	0,02	0,04
γ_{021}	-0,02	-3,18	3,36	0,00	-0,47	0,50	0,02	0,01	0,02
γ_{031}	-0,09	-3,22	3,08	-0,01	-0,48	0,45	0,00	0,00	0,00
γ_{21}	0,02	-3,32	3,26	0,00	-0,49	0,48	0,18	0,09	0,27
γ_{112}	0,08	-3,22	3,30	0,00	-0,48	0,49	-0,01	-0,02	-0,01
γ_{122}	0,21	-3,04	3,34	0,01	-0,46	0,49	-0,01	-0,02	-0,01
γ_{132}	0,00	-3,49	3,36	-0,01	-0,52	0,50	0,27	0,15	0,37
γ_{012}	-0,05	-3,35	3,50	0,00	-0,50	0,52	-0,04	-0,05	-0,02
γ_{022}	0,22	-3,24	3,47	0,01	-0,48	0,51	-0,09	-0,13	-0,04
γ_{032}	0,00	-3,31	3,29	0,00	-0,48	0,49	-0,10	-0,15	-0,05

HWE: proposta de extensão à suposição de Hui e Walter; os parâmetros η representam: α_v : taxa de prevalência no v -ésimo estrato; α_{dkv} : taxa de sensibilidade ($d = 1$) e especificidade ($d = 0$) do k -ésimo teste no v -ésimo estrato; β_{dvj} : nível de dependência entre a J -ésima combinação de testes condicionado à presença ($d = 1$) e ausência ($d = 0$) da doença; γ_{vc} : efeito da c -ésima covariável sobre a prevalência no v -ésimo estrato; γ_{dkvc} : efeito da c -ésima covariável sobre a sensibilidade ($d = 1$) e especificidade ($d = 0$) do k -ésimo teste no v -ésimo estrato.

Tabela 24: Resumos a posteriori obtidos a partir do modelo de dependência condicional de efeito aleatório (DCEA), com estrutura de estratificação HWE, segundo o tamanho amostral ($n = 1000$) e cenários para modelar a informação a priori.

η	Cenários a Priori								
	Ia			Ib			Ic		
	Media	P2,5%	P97,5%	Media	P2,5%	P97,5%	Media	P2,5%	P97,5%
α_1	-1,74	-2,06	-1,39	-1,75	-2,07	-1,40	-1,98	-2,17	-1,80
α_{111}	0,64	0,52	0,77	0,64	0,52	0,77	0,66	0,54	0,78
α_{121}	0,99	0,78	1,19	0,99	0,78	1,19	1,06	0,89	1,23
α_{131}	1,77	1,42	2,11	1,77	1,42	2,11	2,40	2,23	2,48
α_{011}	2,01	1,63	2,40	2,01	1,63	2,40	2,73	2,56	2,77
α_{021}	2,39	1,92	2,86	2,39	1,92	2,86	3,05	2,76	3,24
α_{031}	-0,24	-0,28	-0,19	-0,24	-0,28	-0,19	-0,29	-0,33	-0,25
α_2	0,21	0,17	0,26	0,21	0,17	0,26	0,21	0,18	0,26
α_{112}	7,09	5,71	8,47	7,09	5,71	8,47	6,55	4,86	8,23
α_{122}	6,55	5,21	7,82	6,54	5,21	7,82	5,25	4,02	7,38
α_{132}	5,15	4,06	6,15	5,15	4,06	6,15	3,76	3,32	4,91
α_{012}	1,28	1,03	1,53	1,28	1,03	1,53	1,11	0,94	1,27
α_{022}	1,22	0,97	1,46	1,22	0,97	1,46	0,96	0,81	1,11
α_{032}	1,14	0,92	1,36	1,14	0,92	1,36	0,83	0,72	0,96
β_{1112}	-2,11	-2,52	-1,70	-2,11	-2,52	-1,70	0,11	0,09	0,13
β_{1113}	-2,13	-2,54	-1,73	-2,13	-2,54	-1,73	0,11	0,09	0,13
β_{1123}	-2,08	-2,49	-1,68	-2,08	-2,49	-1,68	0,11	0,09	0,13
β_{0112}	-4,73	-5,67	-3,82	-4,73	-5,67	-3,82	0,01	0,01	0,01
β_{0113}	-4,44	-5,30	-3,55	-4,44	-5,30	-3,55	0,01	0,01	0,01
β_{0123}	-3,85	-4,59	-3,14	-3,85	-4,59	-3,14	0,02	0,02	0,03
β_{1212}	-4,19	-5,00	-3,40	-4,19	-5,00	-3,40	0,01	0,01	0,02
β_{1213}	-4,70	-5,58	-3,77	-4,70	-5,58	-3,77	0,01	0,01	0,01
β_{1223}	-4,94	-5,92	-3,97	-4,94	-5,92	-3,95	0,01	0,01	0,01
β_{0212}	-2,48	-2,94	-2,00	-2,48	-2,94	-2,00	0,08	0,06	0,09
β_{0213}	-2,41	-2,87	-1,95	-2,41	-2,87	-1,95	0,08	0,07	0,10
β_{0223}	-2,36	-2,81	-1,93	-2,36	-2,81	-1,93	0,09	0,07	0,11
γ_{11}	0,00	-3,06	3,20	-0,01	-0,45	0,47	0,12	0,08	0,14
γ_{111}	-0,06	-3,36	3,53	-0,01	-0,50	0,52	0,04	0,02	0,06
γ_{121}	0,12	-3,50	3,29	0,01	-0,52	0,49	0,01	0,01	0,02
γ_{131}	0,11	-2,99	3,30	0,02	-0,44	0,49	-0,04	-0,06	-0,02
γ_{011}	0,11	-3,28	4,17	0,01	-0,48	0,50	0,03	0,01	0,04
γ_{021}	-0,05	-3,53	3,20	-0,01	-0,52	0,47	0,02	0,01	0,03
γ_{031}	0,01	-3,42	3,35	0,00	-0,51	0,50	0,01	0,01	0,02
γ_{21}	0,09	-3,27	3,51	0,01	-0,48	0,52	0,14	0,08	0,20
γ_{112}	0,11	-3,23	3,39	0,01	-0,48	0,50	-0,02	-0,02	-0,01
γ_{122}	0,19	-3,45	3,16	0,00	-0,51	0,47	-0,01	-0,02	-0,01
γ_{132}	0,11	-3,07	3,57	0,00	-0,45	0,53	0,28	0,17	0,37
γ_{012}	-0,07	-3,32	3,26	-0,01	-0,49	0,48	-0,02	-0,03	-0,01
γ_{022}	0,19	-3,19	3,03	0,01	-0,47	0,45	-0,09	-0,13	-0,05
γ_{032}	-0,01	-3,39	3,45	0,00	-0,49	0,51	-0,09	-0,13	-0,06

HWE: proposta de extensão à suposição de Hui e Walter; os parâmetros η representam: α_v : taxa de prevalência no v -ésimo estrato; α_{dkv} : taxa de sensibilidade ($d = 1$) e especificidade ($d = 0$) do k -ésimo teste no v -ésimo estrato; β_{dvj} : nível de dependência entre a J -ésima combinação de testes condicionado à presença ($d = 1$) e ausência ($d = 0$) da doença; γ_{vc} : efeito da c -ésima covariável sobre a prevalência no v -ésimo estrato; γ_{dkvc} : efeito da c -ésima covariável sobre a sensibilidade ($d = 1$) e especificidade ($d = 0$) do k -ésimo teste no v -ésimo estrato.

APÊNDICE C – APLICAÇÃO: DOENÇA DE CHAGAS

Apresentamos neste apêndice, as tabelas referentes aos resultados descritos no capítulo 9 seção 9.2, obtidos a partir da aplicação dos modelos apresentados e/ou propostos nos capítulos 2-7 e submetidos a três análises de sensibilidades no Capítulo 8, a dois conjuntos de dados reais.

Para todas as figuras, os números separados por "." lê-se ",", por exemplo, 0.5 lê-se 0,5.

C.1 Amostra I

Tabela 25: Desempenho dos modelos (ausência de covariáveis) aplicados à Amostra I, a partir dos critérios de informação (AIC, BIC e DIC), segundo a estrutura do modelo (IC, DCEF e DCEA), suposição de estratificação (HWE e HW) e cenários utilizados para modelar a informação a priori.

		AIC/BIC/DIC $\times 10^{-4}$							
		HWE				HW			
ESTRUTURA	PRIORI	Qp	DIC	BIC	AIC	Qp	DIC	BIC	AIC
IC	I	18	36,9	31,4	31,4	10	67,4	52,0	52,0
DCEF	I	42	25,5	25,3	25,3	22	41,6	40,1	40,1
	II	42	21,1	20,1	20,1	22	36,3	35,1	35,1
	III	42	21,1	20,1	20,1	22	36,3	35,1	35,1
DCEA	I	42	28,2	28,2	28,1	22	47,0	46,3	46,3
	II	42	30,0	28,3	28,3	22	47,0	47,1	47,1

IC: Independência Condicional [I: priori $Beta(1, 1)$ para todos os parâmetros];

DCEF: Dependência Condicional de Efeito Fixo [I: Priori informativa para todos os parâmetros segundo critérios descritos na análise de sensibilidade (8.3) seção (8.3.1); II: priori informativa para S_{kv} e E_{kv} e priori $Beta(1, 1)$ para ξ_v e covariâncias condicionais β_{dvj} ; III: priori informativa para S_{kv} , E_{kv} e ξ_v e priori $Beta(1, 1)$ para as covariâncias condicionais β_{dvj}];

DCEA: Dependência Condicional de Efeito Aleatório a partir da ligação logito [I: priori informativa para todos os parâmetros do modelos α_{dkv} , β_{dvj} e ξ_v segundo procedimentos descritos na análise (8.3) seção (8.3.2); II: priori informativa para α_{dkv} , priori $N(0; 1, 69)$ para β_{dvj} e $Beta(1, 1)$ para ξ_v];

HW: suposição de Hui e Walter; HWE: proposta de extensão à suposição de Hui e Walter; Qp: quantidade de parâmetros do modelo; AIC:

Akaike Information Criterion; BIC: Bayesian Information Criterion; DIC: Deviance Information Criterion.

Tabela 26: Estimativas das taxas de sensibilidades e especificidades dos testes e prevalência de infecção chagásica para a Amostra I, segundo o grupo de sorologia (estrato), obtidas a partir da aplicação dos modelos com estrutura de IC, DCEF e DCEA, respectivo cenário com melhor desempenho utilizado para modelar a informação a priori e a suposição de estratificação HWE.

IC-I							
	Teste	CONTROLES			SOROL. INDETERMINADA		
		Média	P2,5%	P97,5%	Média	P2,5%	P97,5%
Sensibilidade	IgG1	96,94	89,52	99,91	98,39	94,02	99,97
	E-BIO	96,88	88,52	99,90	96,64	90,97	99,71
	E-WIE	96,73	88,14	99,92	98,30	93,31	99,95
	TB	96,66	88,47	99,94	98,14	93,07	99,95
Especificidade	IgG1	96,92	89,93	99,93	79,21	73,03	85,35
	E-BIO	96,92	88,84	99,90	99,34	97,53	99,98
	E-WIE	96,92	89,16	99,91	79,19	72,47	85,35
	TB	96,95	90,05	99,91	98,63	96,40	99,83
Prevalência		49,30	36,22	61,74	28,19	22,64	34,09
DCEF-II							
	Teste	CONTROLES			SOROL. INDETERMINADA		
		Média	P2,5%	P97,5%	Média	P2,5%	P97,5%
Sensibilidade	IgG1	94,62	88,75	98,53	97,01	93,42	99,25
	E-BIO	94,18	87,87	98,27	95,28	90,13	98,73
	E-WIE	94,06	86,95	98,50	96,63	92,56	99,12
	TB	94,26	87,36	98,45	96,53	92,03	99,00
Especificidade	IgG1	95,02	89,17	98,54	79,08	72,76	85,06
	E-BIO	94,34	87,62	98,49	98,76	97,17	99,72
	E-WIE	94,61	88,17	98,63	78,98	72,49	85,32
	TB	95,03	89,25	98,61	98,14	96,19	99,45
Prevalência		49,77	37,17	61,91	29,14	23,08	35,68
DCEA-II							
	Teste	CONTROLES			SOROL. INDETERMINADA		
		Média	P2,5%	P97,5%	Média	P2,5%	P97,5%
Sensibilidade	IgG1	97,15	92,64	99,08	96,68	91,94	98,93
	E-BIO	93,14	81,96	98,76	92,36	82,04	98,77
	E-WIE	93,21	82,59	98,86	94,07	83,47	98,88
	TB	92,74	80,93	98,81	93,04	82,27	98,74
Especificidade	IgG1	97,46	92,82	99,27	85,53	80,01	89,78
	E-BIO	91,80	80,66	98,92	82,00	72,69	88,89
	E-WIE	92,61	79,50	99,07	82,92	73,34	89,34
	TB	91,90	79,84	98,95	82,56	73,78	88,99
Prevalência		49,31	37,16	62,69	26,33	20,90	32,08

IgG1: ELISA Winner-extrato total a partir da sub-classe IgG 1; E-BIO: ELISA BioMérieux; E-WIE: ELISA Winner recombinante; TB: Imunoblotting TESA-blot;

IC: Independência Condicional [I: priori Beta(1, 1) para todos os parâmetros];

DCEF: Dependência Condicional de Efeito Fixo [II: priori informativa para S_{kv} e E_{kv} e priori Beta(1, 1) para ξ_v e covariâncias condicionais β_{dvj}];

DCEA: Dependência Condicional de Efeito Aleatório [II: priori informativa para α_{dkv} , priori N(0; 1, 69) para β_{dvj} e Beta(1, 1) para ξ_v].

Tabela 27: Estimativas das taxas de sensibilidades e especificidades dos pares de testes segundo os esquemas Paralelo e Série para a Amostra I, segundo o grupo de sorologia (estrato), obtidas a partir da aplicação do modelo com estrutura de DCEF, cenário II para modelar a informação a priori e a suposição de estratificação HWE.

ESQUEMA	PARÂMETRO	PARES/TESTES	CONTROLES			SOROL. INDETERMINADA		
			MÉDIA	P2,5%	P97,5%	MÉDIA	P2,5%	P97,5%
PARALELO	SENSIBILIDADE	IgG1/E-BIO	99,69	99,11	99,95	99,86	99,60	99,98
		IgG1/E-WIE	99,68	99,05	99,95	99,90	99,67	99,99
		IgG1/TB	99,69	99,05	99,96	99,90	99,68	99,98
		E-BIO/E-WIE	99,65	99,00	99,95	99,84	99,54	99,98
		E-BIO/TB	99,67	99,03	99,95	99,84	99,57	99,97
		E-WIE/TB	99,66	99,02	99,94	99,88	99,63	99,98
	ESPECIFICIDADE	IgG1/E-BIO	89,64	81,95	95,46	78,10	71,58	84,05
		IgG1/E-WIE	89,90	82,51	95,52	62,46	55,56	69,40
		IgG1/TB	90,29	83,28	95,89	77,61	71,30	83,26
		E-BIO/E-WIE	89,26	81,27	95,28	78,00	71,63	84,30
		E-BIO/TB	89,65	82,09	95,39	96,92	94,67	98,60
		E-WIE/TB	89,91	82,48	95,68	77,51	71,02	83,75
SÉRIE	SENSIBILIDADE	IgG1/E-BIO	89,11	81,58	94,98	92,44	86,82	96,77
		IgG1/E-WIE	88,99	80,93	95,12	93,74	88,37	97,34
		IgG1/TB	89,19	80,63	95,42	93,64	88,54	97,17
		E-BIO/E-WIE	88,58	80,57	94,97	92,07	86,34	96,54
		E-BIO/TB	88,78	80,51	95,05	91,97	85,97	96,41
		E-WIE/TB	88,66	79,70	94,90	93,27	87,76	97,14
	ESPECIFICIDADE	IgG1/E-BIO	99,72	99,19	99,96	99,74	99,38	99,94
		IgG1/E-WIE	99,73	99,22	99,96	95,60	93,56	97,26
		IgG1/TB	99,75	99,29	99,96	99,61	99,16	99,89
		E-BIO/E-WIE	99,70	99,10	99,95	99,74	99,42	99,94
		E-BIO/TB	99,72	99,23	99,96	99,98	99,94	100,00
		E-WIE/TB	99,73	99,23	99,96	99,61	99,20	99,89

IgG1: ELISA Winner-extrato total a partir da sub-classe IgG 1; E-BIO: ELISA BioMérieux; E-WIE: ELISA Winner recombinante; TB: Imunoblotting TESA-blot;

DCEF: Dependência Condicional de Efeito Fixo [II: priori informativa para S_{kv} e E_{kv} e priori Beta(1, 1) para ξ_v e covariâncias condicionais β_{dvj}].

Tabela 28: Estimativas dos valores preditivos positivos (VPP) e negativos (VPN) para os testes individualmente e os pares de testes segundo os esquemas Paralelo e Série para a Amostra I, segundo o grupo de sorologia (estrato), obtidas a partir da aplicação do modelo com estrutura de DCEF, suposição de estratificação HWE e o cenário II para modelar a informação a priori.

VPP (%)							
ESQUEMA	PARES/TESTES	CONTROLES			SOROL. INDETERMINADA		
		MÉDIA	P2,5%	P97,5%	MÉDIA	P2,5%	P97,5%
PARALELO	IgG1/E-BIO	90,37	81,55	96,16	65,17	55,64	73,62
	IgG1/E-WIE	90,59	83,03	96,23	52,21	42,99	61,05
	IgG1/TB	90,92	82,53	96,13	64,68	55,31	73,33
	E-BIO/E-WIE	90,04	81,17	96,25	65,06	55,86	74,58
	E-BIO/TB	90,37	81,16	96,34	92,98	87,43	97,09
	E-WIE/TB	90,59	81,89	96,35	64,58	55,22	74,03
SÉRIE	IgG1/E-BIO	99,67	98,96	99,96	99,31	98,30	99,86
	IgG1/E-WIE	99,69	99,09	99,96	89,66	84,18	93,88
	IgG1/TB	99,71	99,13	99,96	98,99	97,73	99,70
	E-BIO/E-WIE	99,64	98,89	99,95	99,31	98,37	99,85
	E-BIO/TB	99,67	99,03	99,96	99,94	99,82	99,99
	E-WIE/TB	99,69	99,05	99,96	98,98	97,70	99,71
INDIVIDUAL	IgG1	94,87	88,17	98,56	65,56	56,33	74,13
	E-BIO	94,18	86,50	98,53	96,90	93,00	99,27
	E-WIE	94,44	87,24	98,73	65,37	55,97	75,30
	TB	94,86	88,07	98,64	95,50	90,43	98,61
VPN (%)							
ESQUEMA	PARES/TESTES	CONTROLES			SOROL. INDETERMINADA		
		MÉDIA	P2,5%	P97,5%	MÉDIA	P2,5%	P97,5%
PARALELO	IgG1/E-BIO	99,65	98,96	99,95	99,93	99,77	99,99
	IgG1/E-WIE	99,64	98,88	99,95	99,93	99,77	99,99
	IgG1/TB	99,65	98,89	99,95	99,94	99,82	99,99
	E-BIO/E-WIE	99,60	98,77	99,95	99,92	99,75	99,99
	E-BIO/TB	99,62	98,83	99,95	99,93	99,80	99,99
	E-WIE/TB	99,61	98,80	99,94	99,94	99,79	99,99
SÉRIE	IgG1/E-BIO	90,10	81,72	95,91	96,97	94,35	98,71
	IgG1/E-WIE	90,01	80,83	96,01	97,37	94,77	98,96
	IgG1/TB	90,16	81,33	95,94	97,43	95,14	98,90
	E-BIO/E-WIE	89,68	80,43	95,97	96,83	94,21	98,66
	E-BIO/TB	89,82	81,20	95,83	96,79	94,23	98,71
	E-WIE/TB	89,73	80,52	95,79	97,29	94,79	98,85
INDIVIDUAL	IgG1	94,61	87,17	98,66	98,46	96,49	99,61
	E-BIO	94,15	86,80	98,46	98,07	95,84	99,48
	E-WIE	94,06	86,82	98,53	98,27	95,95	99,55
	TB	94,25	87,09	98,53	98,56	96,80	99,60

IgG1: ELISA Winner-extrato total a partir da sub-classe IgG 1; E-BIO: ELISA BioMérieux; E-WIE: ELISA Winner recombinante; TB: Imunoblotting TESA-blot;

DCEF: Dependência Condicional de Efeito Fixo [II: priori informativa para S_{k_v} e E_{k_v} e priori Beta(1, 1) para ξ_v e covariâncias condicionais

$$\beta_{d,v,j}].$$

C.2 Amostra II

C.2.1 Ausência de Covariáveis

Tabela 29: Desempenho dos modelos (ausência de covariáveis) aplicados à Amostra II, a partir dos critérios de informação (AIC, BIC e DIC), segundo a estrutura do modelo (IC, DCEF e DCEA), suposição de estratificação (HWE e HW) e cenários utilizados para modelar a informação a priori.

		AIC/BIC/DIC $\times 10^{-4}$							
		HWE				HW			
ESTRUTURA	PRIORI	Qp	DIC	BIC	AIC	Qp	DIC	BIC	AIC
IC	I	18	13,7	12,0	12,0	10	52,3	49,2	49,2
DCEF	I	42	9,2	8,7	8,7	22	21,5	19,5	19,5
DCEA	LOGITO-I	42	12,6	12,6	12,6	22	28,0	28,0	28,0
	VEG-I	42	10,6	10,0	10,0	22	22,4	22,5	22,5

IC: Independência Condicional [*I*: priori $Beta(1, 1)$ para todos os parâmetros];

DCEF: Dependência Condicional de Efeito Fixo [*I*: priori informativa para S_{kv} , E_{kv} e ξ_v , segundo critérios descritos na análise de sensibilidade (8.3) seção (8.3.1) e priori $Beta(1, 1)$ para as covariâncias condicionais β_{dvj}];

DCEA: Dependência Condicional de Efeito Aleatório [**Logito-I**: priori informativa para todos os parâmetros do modelos α_{dkv} , β_{dvj} e ξ_v , segundo procedimentos descritos na análise (8.3) seção (8.3.2); **VEG-I**: idem Logito-I e priori $N(0; 0, 25)$ para o parâmetro de forma λ_v];

HW: suposição de Hui e Walter; HWE: proposta de extensão à suposição de Hui e Walter; Qp: quantidade de parâmetros do modelo; AIC:

Akaike Information Criterion; BIC: *Bayesian Information Criterion*; DIC: *Deviance Information Criterion*.

Tabela 30: Estimativas das taxas de sensibilidades e especificidades dos testes e prevalência de infecção chagásica para a Amostra II, segundo a faixa etária (estrato), obtidas a partir da aplicação dos modelos com estrutura de IC, DCEF e DCEA, suposição de estratificação HWE e cenário I para modelar a informação a priori.

ESTRATO	PARÂMETRO	TESTES	IC-I			DCEF-I			
			MEDIA	P2,5%	P97,5%	MEDIA	P2,5%	P97,5%	
< 30 ANOS	SENSIBILIDADE	IgG1	77,52	48,47	97,84	73,97	48,91	93,68	
		E-BIO	88,32	62,29	99,61	81,34	59,17	95,60	
		E-WIE	77,05	44,82	96,79	71,08	44,49	92,12	
		TB	88,15	60,39	99,60	80,06	57,29	94,60	
	ESPECIFICIDADE	IgG1	96,31	92,11	98,93	95,42	91,70	98,09	
		E-BIO	99,07	96,60	99,98	98,26	96,04	99,49	
		E-WIE	97,31	93,46	99,46	96,48	93,26	98,73	
		TB	97,37	93,91	99,49	96,70	93,58	98,77	
	≥ 30 ANOS	SENSIBILIDADE	IgG1	90,28	81,40	96,65	88,98	80,55	94,76
			E-BIO	94,02	86,54	98,87	92,79	85,90	97,43
			E-WIE	98,06	92,63	99,95	96,22	91,83	98,96
			TB	81,70	70,65	90,47	80,77	70,58	89,05
ESPECIFICIDADE		IgG1	92,50	84,51	97,68	91,16	83,44	96,79	
		E-BIO	95,44	88,79	99,08	94,05	87,79	97,88	
		E-WIE	97,73	92,14	99,96	96,16	91,90	98,94	
		TB	92,46	85,06	97,61	91,37	84,47	96,13	
PREVALÊNICA		< 30 ANOS	6,79	2,96	12,02	7,01	4,06	10,75	
		≥ 30 ANOS	46,64	37,92	55,39	47,26	40,95	53,32	
DCEA-I-LOGITO									
ESTRATO		PARÂMETRO	TESTES	MEDIA	P2,5%	P97,5%	DCEA-I-VEG		
	MEDIA						P2,5%	P97,5%	
< 30 ANOS	SENSIBILIDADE	IgG1	83,53	80,61	86,32	67,63	65,06	70,00	
		E-BIO	80,80	77,54	83,95	67,31	64,68	69,72	
		E-WIE	83,75	80,99	86,43	67,39	64,74	69,75	
		TB	81,95	79,19	84,63	68,25	65,68	70,60	
	ESPECIFICIDADE	IgG1	92,91	91,48	94,15	79,39	76,41	82,43	
		E-BIO	92,92	91,45	94,16	79,30	76,33	82,31	
		E-WIE	92,94	91,50	94,22	79,18	76,19	82,17	
		TB	92,92	91,44	94,17	79,38	76,38	82,41	
	≥ 30 ANOS	SENSIBILIDADE	IgG1	98,03	97,17	98,69	83,95	80,91	86,92
			E-BIO	98,03	97,17	98,69	83,88	80,86	86,86
			E-WIE	98,03	97,16	98,69	83,96	80,93	86,93
			TB	98,03	97,16	98,69	83,88	80,86	86,86
ESPECIFICIDADE		IgG1	95,50	94,14	96,72	81,56	75,34	88,08	
		E-BIO	95,53	94,17	96,76	81,90	75,69	88,42	
		E-WIE	95,50	94,13	96,73	81,74	75,50	88,27	
		TB	95,53	94,20	96,75	81,58	75,39	88,13	
PREVALÊNICA		< 30 ANOS	6,78	3,30	11,76	6,36	2,39	11,17	
		≥ 30 ANOS	44,79	36,00	53,74	45,09	35,57	54,06	

IgG1: ELISA Winner-extrato total a partir da sub-classe IgG 1; E-BIO: ELISA BioMérieux; E-WIE: ELISA Winner recombinante; TB: Imunoblotting TESA-blot;

IC: Independência Condicional [*I*: priori $Beta(1, 1)$ para todos os parâmetros];

DCEF: Dependência Condicional de Efeito Fixo [*I*: priori informativa para S_{kv} , E_{kv} e ξ_v , segundo critérios descritos na análise de sensibilidade (8.3) seção (8.3.1) e priori $Beta(1, 1)$ para as covariâncias condicionais β_{dvj}];

DCEA: Dependência Condicional de Efeito Aleatório [**Logito-I**: priori informativa para todos os parâmetros do modelos α_{dkv} , β_{dvj} e ξ_{dv} , segundo procedimentos descritos na análise (8.3) seção (8.3.2); **VEG-I**: idem Logito-I e priori $N(0; 0, 25)$ para o parâmetro de forma λ_v];

HWE: proposta de extensão à suposição de Hui e Walter.

C.2.2 Presença de Covariáveis

Tabela 31: Desempenho dos modelos (presença de covariáveis) aplicados à Amostra II, a partir dos critérios de informação (AIC, BIC e DIC), segundo a estrutura do modelo (IC, DCEF e DCEA), suposição de estratificação (HWE e HW) e cenários utilizados para modelar a informação a priori.

		AIC/BIC/DIC $\times 10^{-4}$								
		HWE					HW			
ESTRUTURA	PRIORI	Qp	DIC	BIC	AIC	Qp	DIC	BIC	AIC	
IC	LOGITO	I	54	13,3	12,7	12,7	30	27,7	26,0	26,0
		II	54	12,5	12,5	12,5	30	26,1	26,0	26,0
		III	54	12,5	12,5	12,5	30	26,4	26,3	26,3
DCEF	LOGITO	I	78	12,6	12,7	12,7	42	24,7	25,1	25,0
		II	78	12,6	12,7	12,7	42	26,3	26,1	26,1
		III	78	12,5	12,8	12,7	42	26,4	26,2	26,2
DCEA	LOGITO	I	78	13,4	12,7	12,7	42	27,5	26,3	26,3
		II	78	12,5	12,5	12,5	42	25,8	26,4	26,4
		III	78	12,5	12,5	12,5	42	26,1	26,7	26,7

IC: Independência Condicional [I: priori informativa $N(\mu, \sigma^2)$ para os parâmetros α_v e α_{dkv} segundo os procedimentos descritos na análise (8.3) seção (8.4.1) e priori $N(0; 1, 69)$ para os parâmetros γ_{vc} e γ_{dkvc} ; II: priori informativa $N(\mu, \sigma^2)$ para os parâmetros α_v e α_{dkv} segundo os procedimentos descritos na análise (8.3) seção (8.4.1) e priori $N(0; 0, 25)$ para os parâmetros γ_{vc} e γ_{dkvc} ; III: priori informativa $N(\mu, \sigma^2)$ para todos os parâmetros α_v , α_{dkv} , γ_{vc} e γ_{dkvc} segundo os procedimentos descritos na análise (8.3) seção (8.4.1)];

DCEF: Dependência Condicional de Efeito Fixo [I: priori informativa $N(\mu, \sigma^2)$ para os parâmetros α_v , α_{dkv} e β_{dvj} segundo os procedimentos descritos na análise (8.3) seção (8.4.2) e priori $N(0; 1, 69)$ para os parâmetros γ_{vc} e γ_{dkvc} ; II: priori informativa $N(\mu, \sigma^2)$ para os parâmetros α_v , α_{dkv} e β_{dvj} segundo os procedimentos descritos na análise (8.3) seção (8.4.2) e priori $N(0; 0, 25)$ para os parâmetros γ_{vc} e γ_{dkvc} ; III: priori informativa $N(\mu, \sigma^2)$ para todos os parâmetros α_v , α_{dkv} , β_{dvj} , γ_{vc} e γ_{dkvc} segundo os procedimentos descritos na análise (8.3) seção (8.4.2)];

DCEA: Dependência Condicional de Efeito Aleatório [I, II e III idem DCEF, segundo os procedimentos descritos na análise (8.4) seção (8.3.3)];

HW: suposição de Hui e Walter; HWE: proposta de extensão à suposição de Hui e Walter; Qp: quantidade de parâmetros do modelo; AIC: Akaike Information Criterion; BIC: Bayesian Information Criterion; DIC: Deviance Information Criterion.

Tabela 32: Estimativas das taxas de sensibilidades e especificidades dos testes e prevalência de infecção chagásica para Amostra II, segundo a faixa etária, sexo e história de doença de Chagas na família, obtidas a partir da aplicação do modelo com estrutura de IC, suposição de estratificação HWE e cenário III para modelar a informação a priori.

			IC-III						
			< 30 anos			≥ 30 anos			
Teste			Média	P2,5%	P97,5%	Média	P2,5%	P97,5%	
Sensibilidade	IgG1	GERAL	86,80	82,26	90,38	95,65	92,54	97,72	
		SEXO	79,27	72,08	85,90	93,89	89,16	97,06	
		Masc	91,59	88,12	94,39	97,73	95,97	98,93	
		Fem							
	HDCF	Não	83,61	78,01	88,46	95,13	91,61	97,60	
		Sim	89,13	85,53	92,57	97,15	94,90	98,54	
		E-BIO	GERAL	95,39	92,23	97,52	99,51	98,69	99,87
			SEXO	95,30	92,22	97,49	99,50	98,69	99,87
	HDCF	Masc	95,30	92,22	97,49	99,50	98,69	99,87	
		Fem	95,30	92,22	97,49	99,50	98,69	99,87	
	E-WIE	GERAL	80,59	74,82	85,78	98,06	96,38	99,05	
		SEXO	80,24	74,76	84,85	97,86	95,96	99,01	
	HDCF	Masc	85,82	81,73	89,49	98,54	97,21	99,34	
		Fem	77,84	71,78	83,19	97,55	95,38	98,88	
	TB	Não	87,47	83,62	90,96	98,72	97,49	99,41	
		Sim							
Especificidade	IgG1	GERAL	95,13	91,89	97,28	95,52	94,18	97,58	
		SEXO	95,01	91,71	97,34	95,51	94,18	97,58	
		Masc	95,01	91,71	97,34	95,51	94,18	97,58	
		Fem							
	HDCF	Não	95,01	91,71	97,34	95,51	94,18	97,58	
		Sim	95,01	91,71	97,34	95,51	94,18	97,58	
		E-BIO	GERAL	92,86	89,78	95,34	92,57	89,07	95,47
			SEXO	96,09	93,91	97,67	96,64	94,66	98,13
	HDCF	Masc	89,42	84,70	93,17	88,51	82,20	93,18	
		Fem	95,39	93,41	96,94	95,38	92,94	97,23	
	E-WIE	Não	91,04	87,15	94,11	91,56	87,46	94,72	
		Sim							
	TB	GERAL	96,95	94,99	98,20	96,56	94,16	98,16	
		SEXO	96,95	94,94	98,21	96,56	94,23	98,09	
	HDCF	Masc	96,95	94,94	98,21	96,56	94,23	98,09	
		Fem	96,95	94,94	98,21	96,56	94,23	98,09	
Prevalência	IgG1	GERAL	99,07	98,05	99,67	99,09	97,96	99,70	
		SEXO	99,11	98,06	99,67	99,11	98,05	99,70	
		Masc	99,06	97,95	99,65	99,06	97,94	99,69	
		Fem	99,10	98,06	99,67	99,11	98,03	99,70	
	HDCF	Não	99,06	97,96	99,65	99,07	97,95	99,69	
		Sim	87,13	83,92	90,02	93,44	90,24	95,84	
		E-BIO	GERAL	86,97	83,50	89,99	93,56	90,32	95,99
			SEXO	86,60	83,10	89,69	93,37	90,04	95,87
	HDCF	Masc	87,38	84,08	90,36	93,77	90,61	96,10	
		Fem	86,17	82,57	89,37	93,14	89,62	95,76	
	E-WIE	GERAL	8,48	5,14	13,51	45,67	44,97	46,43	
		SEXO	9,29	5,57	14,63	41,21	38,39	43,66	
	TB	Masc	9,40	5,63	14,79	51,99	49,57	54,79	
		Fem	8,02	4,73	12,85	37,99	34,60	41,54	
	Prevalência	Não	10,88	6,38	16,89	55,34	51,62	58,91	
		Sim							

IgG1: ELISA Winner-extrato total a partir da sub-classe IgG 1; E-BIO: ELISA BioMérieux; E-WIE: ELISA Winner recombinante; TB: Imunoblotting TESA-blot;

IC: Independência Condicional [III: priori informativa $N(\mu, \sigma^2)$ para todos os parâmetros α_v , α_{dkv} , γ_{vc} e γ_{dkvc} segundo os procedimentos descritos na análise (8.3) seção (8.4.1)];

HWE: proposta de extensão à suposição de Hui e Walter.

Tabela 33: Estimativas das taxas de sensibilidades e especificidades dos testes e prevalência de infecção chagásica para Amostra II, segundo a faixa etária, sexo e história de doença de Chagas na família, obtidas a partir da aplicação do modelo com estrutura de DCEF, suposição de estratificação HWE e cenário III para modelar a informação a priori.

		DCEF-III							
		< 30 anos			≥ 30 anos				
Teste		Média	P2,5%	P97,5%	Média	P2,5%	P97,5%		
Sensibilidade	IgG1	GERAL	85,77	81,05	89,64	96,87	94,59	98,36	
		SEXO							
		Masc	79,80	72,26	86,44	95,46	91,95	97,71	
		Fem	91,49	87,83	94,43	98,26	96,77	99,14	
	HDCF	Não	83,54	78,07	88,66	96,42	93,51	98,13	
		Sim	89,41	85,51	92,59	97,80	96,07	98,87	
		E-BIO	GERAL	95,28	92,03	97,41	99,67	99,17	99,91
		SEXO							
	Masc	95,34	92,08	97,54	99,67	99,17	99,91		
	Fem	95,34	92,08	97,54	99,67	99,17	99,91		
	HDCF	Não	95,34	92,08	97,54	99,67	99,17	99,91	
		Sim	95,34	92,08	97,54	99,67	99,17	99,91	
		E-WIE	GERAL	81,35	76,41	85,53	97,92	96,22	99,01
		SEXO							
	Masc	80,28	74,45	84,92	97,82	95,78	98,99		
	Fem	85,88	81,54	89,30	98,53	97,10	99,34		
	HDCF	Não	78,13	71,36	83,49	97,51	95,15	98,90	
		Sim	87,36	83,04	90,77	98,71	97,48	99,43	
		TB	GERAL	95,04	91,61	97,17	98,20	96,72	99,17
		SEXO							
Masc	95,08	91,91	97,12	98,22	96,61	99,19			
Fem	95,08	91,91	97,12	98,22	96,61	99,19			
HDCF	Não	95,08	91,91	97,12	98,22	96,61	99,19		
	Sim	95,08	91,91	97,12	98,22	96,61	99,19		
	Especificidade	IgG1	GERAL	89,58	84,83	93,07	87,78	82,17	93,68
	SEXO								
Masc	94,14		90,88	96,59	94,74	90,97	97,56		
Fem	84,95		78,17	90,26	82,59	73,78	90,88		
HDCF	Não	92,87	89,29	95,45	92,73	88,16	96,48		
	Sim	87,48	81,39	92,03	87,18	79,83	93,31		
	E-BIO	GERAL	96,91	95,07	98,22	97,06	94,94	98,56	
	SEXO								
Masc	96,88	95,04	98,18	97,10	94,97	98,50			
Fem	96,88	95,04	98,18	97,10	94,97	98,50			
HDCF	Não	96,88	95,04	98,18	97,10	94,97	98,50		
	Sim	96,88	95,04	98,18	97,10	94,97	98,50		
	E-WIE	GERAL	99,38	98,60	99,78	99,36	98,51	99,78	
	SEXO								
Masc	99,40	98,71	99,80	99,37	98,53	99,79			
Fem	99,37	98,65	99,79	99,33	98,46	99,77			
HDCF	Não	99,40	98,71	99,80	99,37	98,52	99,78		
	Sim	99,37	98,65	99,79	99,34	98,47	99,77		
	TB	GERAL	85,22	82,21	88,42	92,69	86,91	96,83	
	SEXO								
Masc	85,18	81,88	88,31	92,75	86,97	96,76			
Fem	84,77	81,41	88,00	92,53	86,58	96,65			
HDCF	Não	85,63	82,52	88,71	92,98	87,28	96,86		
	Sim	84,30	80,85	87,63	92,28	86,04	96,52		
	Prevalência	GERAL	5,80	3,71	8,57	45,83	44,93	46,75	
	SEXO								
Masc	6,28	3,84	9,18	40,95	38,68	43,63			
Fem	6,36	3,89	9,26	52,23	49,42	54,53			
HDCF	Não	5,36	3,24	7,86	36,41	32,95	39,77		
	Sim	7,44	4,58	10,90	56,98	53,44	60,58		

IgG1: ELISA Winner-extrato total a partir da sub-classe IgG 1; E-BIO: ELISA BioMérieux; E-WIE: ELISA Winner recombinante; TB: Imunoblotting TESA-blot;

DCEF: Dependência Condicional de Efeito Fixo [III: *priori informativa* $N(\mu, \sigma^2)$ para todos os parâmetros α_v , α_{dkv} , β_{dvj} , γ_{vc} e γ_{lkvc} segundo os procedimentos descritos na análise (8.3) seção (8.4.2)];

HWE: proposta de extensão à suposição de Hui e Walter.

Tabela 34: Estimativas das taxas de sensibilidades e especificidades dos testes e prevalência de infecção chagásica para Amostra II, segundo a faixa etária, sexo e história de doença de Chagas na família, obtidas a partir da aplicação do modelo com estrutura de DCEA, suposição de estratificação HWE e cenário III para modelar a informação a priori.

		DCEA-III								
		< 30 anos			≥ 30 anos					
Teste		Média	P2,5%	P97,5%	Média	P2,5%	P97,5%			
Sensibilidade	IgG1	GERAL	85,09	80,09	89,05	95,75	92,74	97,82		
		SEXO	Masc	78,47	71,15	84,97	93,82	89,24	96,93	
			Fem	91,18	87,14	94,23	97,60	95,83	98,84	
		HDCF	Não	82,74	77,08	87,70	94,98	91,41	97,47	
		Sim	88,84	84,91	92,12	97,04	94,83	98,53		
	E-BIO	GERAL	95,00	91,49	97,26	99,49	98,66	99,87		
		SEXO	Masc	95,25	91,97	97,47	99,48	98,64	99,86	
			Fem	94,99	91,55	97,32	99,48	98,64	99,86	
		HDCF	Não	95,05	91,66	97,35	99,48	98,64	99,86	
		Sim	95,14	91,81	97,40	99,48	98,64	99,86		
	E-WIE	GERAL	80,42	75,41	84,77	97,93	96,24	99,02		
		SEXO	Masc	79,44	73,84	84,15	97,88	96,03	99,01	
			Fem	84,97	80,58	88,51	98,57	97,27	99,35	
		HDCF	Não	77,01	70,31	82,55	97,58	95,34	98,90	
		Sim	86,62	82,19	90,25	98,75	97,65	99,44		
	TB	GERAL	94,79	91,18	96,97	95,30	92,69	97,58		
		SEXO	Masc	94,89	91,61	97,00	95,29	92,69	97,51	
			Fem	94,81	91,47	96,96	95,29	92,69	97,51	
		HDCF	Não	94,83	91,51	96,97	95,29	92,70	97,51	
		Sim	94,85	91,53	96,98	95,28	92,68	97,50		
	Especificidade	IgG1	GERAL	92,79	89,90	95,39	92,09	88,59	94,82	
			SEXO	Masc	96,03	93,83	97,67	96,73	94,71	98,29
				Fem	89,50	85,10	93,37	88,80	81,96	93,88
			HDCF	Não	95,36	93,19	97,06	95,60	93,15	97,36
		Sim	90,95	86,75	94,26	91,64	87,25	94,91		
E-BIO		GERAL	96,96	95,15	98,23	96,60	94,25	98,11		
		SEXO	Masc	96,89	95,01	98,20	96,55	94,03	98,22	
			Fem	96,96	95,12	98,24	96,59	94,09	98,24	
		HDCF	Não	96,95	95,10	98,23	96,61	94,12	98,25	
		Sim	96,89	95,03	98,20	96,52	93,98	98,21		
E-WIE		GERAL	99,08	98,02	99,64	99,08	97,84	99,69		
		SEXO	Masc	99,10	98,00	99,67	99,12	97,93	99,73	
			Fem	99,05	97,90	99,66	99,06	97,78	99,71	
		HDCF	Não	99,10	97,99	99,67	99,11	97,90	99,73	
		Sim	99,05	97,89	99,66	99,07	97,80	99,71		
TB		GERAL	86,63	83,48	89,28	93,55	90,44	95,92		
		SEXO	Masc	86,46	83,28	89,16	93,52	90,37	95,94	
			Fem	86,25	83,04	88,99	93,36	90,19	95,82	
		HDCF	Não	86,92	83,78	89,56	93,73	90,71	96,09	
		Sim	86,11	82,82	88,86	93,14	89,75	95,70		
Prevalência		GERAL	5,77	3,68	8,60	45,83	44,93	46,75		
		SEXO	Masc	6,26	3,79	9,28	40,96	38,79	43,63	
			Fem	6,34	3,84	9,38	52,22	49,42	54,54	
		HDCF	Não	5,35	3,23	7,92	36,45	32,95	39,88	
	Sim	7,42	4,52	10,90	56,94	53,30	60,58			

IgG1: ELISA Winner-extrato total a partir da sub-classe IgG 1; E-BIO: ELISA BioMérieux; E-WIE: ELISA Winner recombinante; TB: Imunoblotting TESA-blot;

DCEA: Dependência Condicional de Efeito Aleatório [III: priori informativa $N(\mu, \sigma^2)$ para todos os parâmetros α_i , α_{dkv} , β_{dVj} , γ_{vc} e γ_{dkvc} segundo os procedimentos descritos na análise (8.3) seção (8.4.2)];

HWE: proposta de extensão à suposição de Hui e Walter.

Tabela 35: Estimativas das taxas de sensibilidades e especificidades dos pares de testes segundo os esquemas Paralelo e Série para a Amostra II, segundo a faixa etária, sexo e história de doença de Chagas na família, obtidas a partir da aplicação do modelo com estrutura de DCEF, suposição de estratificação HWE e cenário III para modelar a informação a priori.

			PARALELO						SÉRIE					
			< 30 ANOS			≥ 30 ANOS			< 30 ANOS			≥ 30 ANOS		
SENSIBILIDADE			\bar{X}	P1	P2	\bar{X}	P1	P2	\bar{X}	P1	P2	\bar{X}	P1	P2
IgG1/E-BIO	GERAL		99,35	98,84	99,67	99,99	99,97	100	82,47	77,35	86,69	96,88	94,80	98,26
		SEXO												
		Masc	99,36	98,79	99,69	99,99	99,97	100	82,45	77,32	86,84	96,81	94,67	98,25
		Fem	99,40	98,87	99,71	99,99	99,97	100	83,04	78,08	87,32	96,93	94,87	98,32
	HDCF	Não	99,32	98,73	99,67	99,99	99,97	100	82,21	77,01	86,70	96,79	94,64	98,24
		Sim	99,44	98,93	99,72	99,99	99,98	100	83,26	78,37	87,54	96,95	94,89	98,33
IgG1/E-WIE	GERAL		97,77	96,73	98,56	99,95	99,89	99,98	72,14	66,80	76,96	95,49	93,04	97,16
		SEXO												
		Masc	97,74	96,66	98,49	99,95	99,88	99,98	72,00	66,17	76,71	95,39	92,73	97,22
		Fem	97,85	96,82	98,57	99,95	99,88	99,98	72,62	66,88	77,20	95,53	92,94	97,30
	HDCF	Não	97,70	96,61	98,47	99,95	99,88	99,98	71,76	65,91	76,44	95,36	92,68	97,19
		Sim	97,89	96,87	98,59	99,95	99,89	99,98	72,86	67,10	77,49	95,57	92,99	97,32
IgG1/TB	GERAL		99,35	98,82	99,67	99,95	99,89	99,98	82,48	77,73	86,74	95,45	92,93	97,28
		SEXO												
		Masc	99,27	98,72	99,61	99,94	99,87	99,98	81,84	77,12	86,05	95,20	92,52	97,12
		Fem	99,43	99,00	99,70	99,96	99,90	99,99	83,16	78,75	87,14	95,69	93,29	97,42
	HDCF	Não	99,33	98,84	99,64	99,95	99,88	99,98	82,22	77,59	86,37	95,37	92,78	97,24
		Sim	99,37	98,91	99,67	99,95	99,89	99,98	82,82	78,30	86,83	95,54	93,05	97,34
E-BIO/E-WIE	GERAL		99,17	98,52	99,59	99,99	99,98	100	79,11	73,89	83,68	97,91	96,34	98,90
		SEXO												
		Masc	99,20	98,56	99,61	99,99	99,98	100	79,21	73,91	83,71	97,88	96,10	98,92
		Fem	99,24	98,63	99,63	99,99	99,98	100	79,62	74,41	84,04	97,93	96,19	98,95
	HDCF	Não	99,14	98,44	99,58	99,99	99,98	100	78,72	73,34	83,29	97,82	96,03	98,89
		Sim	99,29	98,73	99,66	99,99	99,98	100	80,09	74,99	84,47	97,98	96,26	98,98
E-BIO/TB	GERAL		99,76	99,50	99,90	99,99	99,98	100	90,45	86,00	93,55	97,88	96,27	98,95
		SEXO												
		Masc	99,74	99,47	99,89	99,99	99,98	100	90,04	85,43	93,28	97,68	95,68	98,84
		Fem	99,80	99,58	99,91	99,99	99,98	100	91,19	87,15	94,10	98,08	96,47	99,03
	HDCF	Não	99,75	99,49	99,89	99,99	99,98	100	90,20	85,74	93,41	97,83	95,98	98,91
		Sim	99,79	99,57	99,91	99,99	99,98	100	91,05	86,83	93,96	97,95	96,19	98,97
E-WIE/TB	GERAL		99,18	98,52	99,57	99,97	99,93	99,99	79,11	73,73	83,57	96,47	94,42	97,89
		SEXO												
		Masc	99,08	98,41	99,51	99,96	99,92	99,99	78,62	73,78	83,14	96,25	93,99	97,90
		Fem	99,27	98,73	99,61	99,97	99,93	99,99	79,74	75,04	84,02	96,67	94,72	98,12
	HDCF	Não	99,14	98,50	99,54	99,97	99,92	99,99	78,73	73,89	83,18	96,38	94,23	97,97
		Sim	99,21	98,64	99,58	99,97	99,93	99,99	79,67	74,94	83,98	96,55	94,50	98,08
ESPECIFICIDADE			\bar{X}	P1	P2	\bar{X}	P1	P2	\bar{X}	P1	P2	\bar{X}	P1	P2
IgG1/E-BIO	GERAL		88,01	84,54	90,83	91,68	88,44	94,20	99,71	99,51	99,85	99,84	99,69	99,93
		SEXO												
		Masc	88,93	85,68	91,64	92,40	89,26	94,85	99,77	99,59	99,88	99,87	99,73	99,94
		fem	87,37	83,71	90,46	91,17	87,58	93,97	99,66	99,41	99,82	99,81	99,62	99,92
	DCHF	Não	88,46	85,06	91,30	92,04	88,80	94,57	99,74	99,54	99,86	99,85	99,70	99,94
		Sim	87,89	84,35	90,86	91,59	88,13	94,27	99,70	99,47	99,84	99,83	99,66	99,93
IgG1/E-WIE	GERAL		90,31	86,98	92,78	93,91	91,02	96,10	99,94	99,87	99,98	99,96	99,91	99,99
		SEXO												
		Masc	90,87	87,69	93,30	94,20	91,36	96,32	99,95	99,88	99,98	99,97	99,92	99,99
		Fem	90,03	86,62	92,70	93,65	90,65	95,95	99,94	99,87	99,98	99,96	99,90	99,99
	HDCF	Não	90,62	87,36	93,11	94,04	91,16	96,22	99,95	99,88	99,98	99,97	99,91	99,99
		Sim	90,29	86,96	92,89	93,83	90,87	96,07	99,94	99,87	99,98	99,96	99,91	99,99
IgG1/TB	GERAL		76,81	72,87	80,61	89,39	85,68	92,46	98,59	98,01	99,05	99,70	99,46	99,86
		SEXO												
		Masc	79,82	76,18	83,21	90,58	87,39	93,45	98,91	98,43	99,28	99,77	99,59	99,89
		Fem	75,02	70,78	79,09	88,39	84,35	91,80	98,38	97,66	98,92	99,64	99,36	99,83
	HDCF	Não	78,35	74,40	81,94	89,92	86,43	92,95	98,76	98,20	99,17	99,73	99,52	99,87
		Sim	76,71	72,70	80,50	89,18	85,41	92,38	98,58	97,94	99,05	99,69	99,45	99,85
E-BIO/E-WIE	GERAL		96,24	94,27	97,67	96,38	94,19	97,98	99,98	99,95	99,99	99,98	99,95	99,99
		SEXO												
		Masc	96,71	95,03	97,96	96,87	94,94	98,22	99,98	99,96	100	99,98	99,96	100
		Fem	95,83	93,69	97,44	96,06	93,72	97,76	99,98	99,95	99,99	99,98	99,94	99,99
	HDCF	Não	96,45	94,69	97,82	96,64	94,60	98,09	99,98	99,96	99,99	99,98	99,95	100
		Sim	96,13	94,17	97,61	96,34	94,11	97,93	99,98	99,95	99,99	99,98	99,95	99,99
E-BIO/TB	GERAL		81,86	78,39	85,03	91,75	88,24	94,40	99,51	99,21	99,73	99,84	99,67	99,93
		SEXO												
		Masc	84,95	81,94	87,59	93,15	90,17	95,31	99,66	99,44	99,81	99,89	99,78	99,95
		Fem	79,85	76,03	83,33	90,66	86,80	93,51	99,39	98,98	99,66	99,79	99,61	99,91
	HDCF	Não	83,40	80,17	86,32	92,40	89,18	94,78	99,58	99,32	99,77	99,86	99,74	99,94
		Sim	81,67	78,17	84,79	91,56	87,96	94,18	99,49	99,16	99,72	99,83	99,68	99,92
E-WIE/TB	GERAL		83,99	80,72	87,10	93,98	90,97	96,22	99,90	99,78	99,97	99,97	99,91	99,99
		SEXO												
		Masc	86,80	83,76	89,41	94,96	92,50	96,82	99,92	99,84	99,98	99,97	99,93	99,99
		Fem	82,29	78,54	85,70	93,13	89,86	95,60	99,89	99,76	99,97	99,96	99,90	99,99
	HDCF	Não	85,43	82,28	88,27	94,42	91,73	96,44	99,92	99,82	99,97	99,97	99,92	99,99
		Sim	83,90	80,43	87,00	93,80	90,79	96,02	99,90	99,79	99,97	99,96	99,91	99,99

\bar{X} : Média; P1: Percentil 2,5%; P2: Percentil 97,5%; IgG1: ELISA Winner-extrato total a partir da sub-classe IgG 1; E-BIO: ELISA BioMérieux; E-WIE: ELISA Winner recombinante; TB: Imunoblotting TESA-blot; DCEF: Dependência Condicional de Efeito Fixo [III: priori informativa $N(\mu, \sigma^2)$ para todos os parâmetros $\alpha_{iv}, \alpha_{dkv}, \beta_{dvj}, \gamma_{vc}$ e γ_{dkvc} segundo os procedimentos descritos na análise (8.3) seção (8.4.2)];

HWE: proposta de extensão à suposição de Hui e Walter.

Tabela 36: Estimativas dos valores preditivos positivos (VPP) e negativos (VPN) para os pares de testes segundo os esquemas Paralelo e Série para a Amostra II, segundo a faixa etária, sexo e história de doença de Chagas na família, obtidas a partir da aplicação do modelo com estrutura de DCEF, suposição de estratificação HWE e cenário III para modelar a informação a priori.

PARALELO			VPP (%)						VPN (%)									
			< 30 ANOS			≥ 30 ANOS			< 30 ANOS			≥ 30 ANOS						
			\bar{X}	P1	P2	\bar{X}	P1	P2	\bar{X}	P1	P2	\bar{X}	P1	P2				
IgG1/E-BIO	GERAL	SEXO	Masc	34,45	23,24	46,33	91,20	88,13	93,70	99,95	99,90	99,98	99,99	99,97	100			
			Fem	36,60	24,76	49,21	91,61	88,56	94,10	99,95	99,90	99,98	99,99	99,99	99,97	100		
	DCHF	SEXO	Não	33,01	21,62	45,49	90,40	86,88	93,25	99,96	99,92	99,98	99,99	99,98	100			
			Sim	38,75	26,48	51,66	92,35	89,52	94,67	99,95	99,90	99,98	99,99	99,99	99,97	100		
	IgG1/E-WIE	GERAL	SEXO	Masc	39,03	26,04	52,36	93,40	90,52	95,64	99,84	99,73	99,92	99,95	99,90	99,98		
				Fem	41,84	29,02	56,28	93,82	91,10	95,96	99,82	99,69	99,91	99,95	99,88	99,98		
		DCHF	SEXO	Não	37,36	25,12	51,03	92,64	89,41	95,17	99,85	99,75	99,93	99,96	99,90	99,99		
				Sim	43,71	30,51	57,91	94,27	91,72	96,24	99,82	99,68	99,91	99,95	99,88	99,98		
		IgG1/TB	GERAL	SEXO	Masc	21,38	13,89	29,72	89,04	85,58	92,00	99,95	99,89	99,98	99,95	99,89	99,98	
					Fem	22,85	14,87	32,41	89,34	86,19	92,29	99,94	99,89	99,98	99,95	99,89	99,98	
			DCHF	SEXO	Não	22,64	14,68	32,12	89,25	86,14	92,15	99,94	99,89	99,98	99,95	99,89	99,98	
					Sim	20,82	13,25	29,86	88,15	84,53	91,35	99,95	99,90	99,98	99,96	99,90	99,99	
E-BIO/E-WIE			GERAL	SEXO	Masc	62,50	46,58	76,26	95,98	93,71	97,71	99,95	99,89	99,98	99,99	99,98	100	
					Fem	64,23	48,24	77,89	96,19	93,97	97,80	99,95	99,90	99,98	100	99,99	100	
			DCHF	SEXO	Não	63,42	47,89	77,12	96,07	93,89	97,77	99,94	99,88	99,98	99,99	99,98	100	
					Sim	61,37	45,42	75,76	95,71	93,25	97,51	99,95	99,90	99,98	99,99	99,98	100	
	E-BIO/TB		GERAL	SEXO	Masc	25,84	17,32	35,47	91,27	87,89	93,84	99,98	99,96	99,99	99,99	99,98	100	
					Fem	28,47	19,05	39,83	92,02	88,95	94,39	99,98	99,96	99,99	99,99	99,99	100	
			DCHF	SEXO	Não	26,66	17,59	37,80	91,17	87,91	93,76	99,98	99,96	99,99	99,99	99,98	100	
					Sim	25,57	16,69	36,50	90,80	87,32	93,51	99,98	99,96	99,99	99,99	99,98	100	
		E-WIE/TB	GERAL	SEXO	Masc	28,19	18,96	38,06	93,47	90,47	95,82	99,94	99,86	99,97	99,97	99,93	99,99	
					Fem	31,07	20,68	42,85	94,00	91,30	96,09	99,94	99,87	99,97	99,97	99,93	99,99	
			DCHF	SEXO	Não	29,14	19,31	40,38	93,35	90,45	95,69	99,93	99,87	99,97	99,97	99,93	99,99	
					Sim	28,02	18,29	39,08	93,07	89,97	95,51	99,94	99,89	99,98	99,97	99,94	99,99	
SÉRIE			IgG1/E-BIO	GERAL	SEXO	Masc	94,61	89,72	97,46	99,80	99,62	99,91	98,89	98,19	99,39	97,39	95,68	98,52
						Fem	95,32	91,12	97,90	99,83	99,65	99,93	98,95	98,30	99,42	97,55	95,95	98,64
			DCHF	SEXO	Não	94,58	89,82	97,56	99,80	99,60	99,91	98,76	97,99	99,31	97,14	95,31	98,41	
					Sim	94,51	89,50	97,52	99,80	99,59	99,91	98,98	98,36	99,44	97,66	96,15	98,71	
	IgG1/E-WIE		GERAL	SEXO	Masc	98,71	96,87	99,63	99,96	99,89	99,99	98,25	97,30	98,98	96,27	94,37	97,61	
					Fem	98,77	96,86	99,64	99,96	99,89	99,99	98,33	97,40	99,04	96,50	94,62	97,85	
			DCHF	SEXO	Não	98,84	97,05	99,66	99,96	99,89	99,99	98,01	96,93	98,86	95,89	93,66	97,46	
					Sim	98,65	96,59	99,60	99,95	99,88	99,99	98,40	97,51	99,09	96,65	94,83	97,95	
		IgG1/TB	GERAL	SEXO	Masc	98,94	97,34	99,70	99,96	99,90	99,99	97,93	96,77	98,81	95,71	93,38	97,35	
					Fem	78,29	66,45	86,69	99,64	99,34	99,83	98,88	98,19	99,36	96,23	94,31	97,68	
			DCHF	SEXO	Não	81,38	70,67	89,34	99,69	99,45	99,86	98,90	98,23	99,39	96,36	94,41	97,77	
					Sim	78,57	66,61	87,63	99,61	99,31	99,81	98,75	97,99	99,32	96,01	93,97	97,56	
E-BIO/E-WIE			GERAL	SEXO	Masc	99,59	98,89	99,90	99,98	99,94	99,99	98,68	97,91	99,26	98,24	96,93	99,05	
					Fem	99,60	98,99	99,89	99,98	99,94	99,99	98,76	98,01	99,31	98,36	97,03	99,15	
			DCHF	SEXO	Não	99,60	98,99	99,89	99,98	99,94	99,99	98,51	97,62	99,18	98,05	96,48	99,00	
					Sim	99,59	98,96	99,89	99,98	99,94	99,99	98,79	98,07	99,33	98,40	97,12	99,18	
	E-BIO/TB		GERAL	SEXO	Masc	99,66	99,13	99,91	99,98	99,95	99,99	98,47	97,56	99,15	98,00	96,36	98,97	
					Fem	91,94	85,52	95,98	99,81	99,61	99,92	99,39	98,95	99,68	98,21	96,88	99,11	
			DCHF	SEXO	Não	93,80	88,82	97,09	99,85	99,72	99,94	99,40	98,98	99,70	98,21	96,66	99,09	
					Sim	91,34	84,55	95,84	99,78	99,58	99,90	99,35	98,90	99,67	98,19	96,69	99,08	
		E-WIE/TB	GERAL	SEXO	Masc	92,26	86,10	96,29	99,81	99,64	99,92	99,44	99,05	99,71	98,40	97,08	99,19	
					Fem	93,02	87,41	96,70	99,83	99,67	99,92	99,31	98,82	99,64	97,97	96,28	98,97	
			DCHF	SEXO	Não	98,02	95,41	99,40	99,96	99,89	99,99	98,68	97,89	99,26	97,06	95,41	98,23	
					Sim	98,35	95,87	99,50	99,96	99,91	99,99	98,72	97,93	99,28	97,14	95,49	98,36	
DCEF			GERAL	SEXO	Masc	98,09	95,28	99,43	99,96	99,89	99,99	98,52	97,63	99,17	96,90	95,17	98,24	
					Fem	98,07	95,25	99,42	99,96	99,89	99,99	98,79	98,03	99,32	97,37	95,88	98,51	
			DCHF	SEXO	Não	98,37	95,94	99,51	99,96	99,91	99,99	98,44	97,50	99,12	96,63	94,69	98,07	
					Sim													

\bar{X} : Média; P1: Percentil 2,5%; P2: Percentil 97,5%; IgG1: ELISA Winner-extrato total a partir da sub-classe IgG 1; E-BIO: ELISA BioMérieux; E-WIE: ELISA Winner recombinante; TB: Imunoblotting TESA-blot; DCEF: Dependência Condicional de Efeito Fixo [III: priori informativa $N(\mu, \sigma^2)$ para todos os parâmetros $\alpha_v, \alpha_{dkv}, \beta_{dvj}, \gamma_{vc}$ e γ_{dkvc} segundo os procedimentos descritos na análise (8.3) seção (8.4.2)];

HWE: proposta de extensão à suposição de Hui e Walter.