

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS – UFSCAR
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLÓGICAS – CCET
DEPARTAMENTO DE ESTATÍSTICA – DES

CLEYTON ZANARDO DE OLIVEIRA

MODELO WEIBULL MODIFICADO DE LONGA DURAÇÃO

ORIENTADOR: PROF. DR. FRANCISCO LOUZADA NETO

COORIENTADORA: PROFA. DRA. GLEICI DA SILVA CASTRO PERDONÁ

SÃO CARLOS
2011

CLEYTON ZANARDO DE OLIVEIRA

MODELO WEIBULL MODIFICADO DE LONGA DURAÇÃO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Estatística, curso de Mestrado do Departamento de Estatística – CCET UFSCar, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Estatística.

ORIENTADOR: PROF. DR. FRANCISCO LOUZADA NETO

COORIENTADORA: PROFA. DRA. GLEICI DA SILVA CASTRO

PERDONÁ

SÃO CARLOS
2011

Cleyton Zanardo de Oliveira

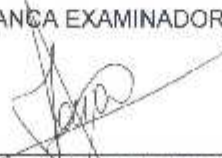
MODELO WEIBULL MODIFICADO DE LONGA DURAÇÃO

Dissertação apresentada à Universidade Federal de São Carlos, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Estatística.

Aprovada em 07 de dezembro de 2011.

BANCA EXAMINADORA


Presidente


Prof. Dr. Francisco Louzada Neto (ICMC-USP/Orientador)


1º Examinador


Profa. Dra. Gláucia da Silva Castro Perdoná (FMRP-USP/Co-orientadora)

2º Examinador


Prof. Dr. José Carlos Fogo (DEs-UFSCar)

3º Examinador


Profa. Dra. Vera Lucia Damasceno Tomazella (DEs-UFSCar)

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação às mulheres da minha família,

Lourdes A.Zanardo

Lucinda V.Zanardo

Daniela V.Zanardo

Nicolle Zanardo,

pela força que vocês demonstraram em momentos diferentes da vida, e ainda demonstram, me serve de inspiração.

AGRADECIMENTOS

Como começar estes agradecimentos... Tenho tantas pessoas para agradecer, tantas pessoas que são responsáveis por eu estar aqui hoje.

Agradeço inicialmente à minha família, à minha mãe Lourdes, aos meus avós Luiz e Lucinda, aos meus tios Luiz Carlos e Daniela e aos meus primos Nicolle e Carlos. Devo tudo isso a vocês. A estrutura familiar que tenho deve ser invejada e tomada como exemplo. O apoio incondicional que tive de vocês foi fundamental para continuar meus estudos. Por muitas vezes, vocês ficaram felizes simplesmente porque eu estava feliz, sem entender, necessariamente, o que estava acontecendo. Muitas vezes vocês sentiram saudades porque eu estava longe, não entendendo, necessariamente, porque eu estava longe. Mas toda vez que eu retornava, exausto, desanimado, vocês me recebiam com um forte e apertado abraço, e sabiam, certamente, que era isso que eu precisava naquele momento. Abraços que me enchiam de energia e me impulsionavam a querer mais e a vencer os obstáculos com o simples objetivo em deixá-los orgulhosos.

Agradeço aos meus orientadores, Francisco Louzada Neto e Gleici da Silva Castro Perdoná. Sem vocês nos guiando, como verdadeiros pesquisadores, não seríamos nada. Agradeço novamente à Gleici, mas, agora, não pela sua orientação, mas sim pela sua amizade. Aquela música que você me mandou por *e-mail*, era o que precisava ouvir naquele momento.

Agradeço aos professores Vicente Garibay Cancho, José Carlos Fogo e Vera Lúcia Damasceno Tomazella, pelas sábias críticas feitas ao meu trabalho, durante a minha banca de qualificação e defesa.

Agradeço imensamente a todos os professores e colaboradores do Departamento de Estatística da Universidade Federal de São Carlos. Principalmente à Teresa Cristina Martins Dias e ao Benedito Galvão Benze que, por muitas vezes, acreditaram em mim quando eu mesmo não acreditava. Nunca vou esquecer o apoio e sábios conselhos nos momentos difíceis (tanto durante a graduação quanto no período do mestrado).

Agradeço todos os amigos que me apoiaram nesta caminhada, amigos da infância, do colégio, do cursinho, de São Carlos, do estágio no Banco Santander e, finalmente, de Barretos. Desculpem-me pelos momentos de ausência e momentos de estresse, desculpem. Cada um de vocês influenciou e é responsável por um pedacinho do que sou hoje e, apesar da distância, apesar do pouco contato que tenho com alguns, levo todos no coração.

Agradeço ao Hospital de Câncer de Barretos, principalmente ao NAP (Núcleo de Apoio ao Pesquisador). Inicialmente por confiarem a mim suas pesquisas, por me darem oportunidade de trabalhar com grandes pesquisadores na área da oncologia, e por permitirem que o produto final do meu trabalho seja melhorar os tratamentos e, conseqüentemente, melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Em segundo, por incentivarem a pesquisa e assim possibilitar que eu continuasse com mestrado, o incentivo que tenho aqui não se encontra com facilidade em outras empresas. E, em terceiro, mais importante, agradeço por me fazerem sentir parte de uma grande família. Nunca imaginei que encontraria pessoas tão especiais, quando cheguei em Barretos. Nesse ponto, não agradeço apenas aos amigos do NAP, mas também aos amigos da Biblioteca, do CPOM, do corpo clínico, os amigos da Rua 20, da Pós-Graduação, do Registro Hospitalar, entre outros setores. Conviver com pessoas e pesquisadores excelentes, me incentiva a continuar a realizar o sonho de estar na vida acadêmica.

E agradeço ao Anderson. Durante esses 6 anos, passamos por momentos difíceis, mas consegui superar porque sabia que você estava do meu lado... Você me fez enxergar a força e o potencial que achava não ter. Você foi, você é, e você continuará sendo minha inspiração acadêmica... Afinal, só crescemos quando nos comparamos com o Melhor.

A todos vocês, meu muito... mas muito obrigado mesmo.

Cleyton Zanardo de Oliveira

RESUMO

Quando um grupo de pacientes é seguido até uma data pré-estabelecida, para a observação do tempo até a ocorrência de um evento, pode acontecer que, na data de término do acompanhamento, uma parcela do grupo não tenha sofrido o evento de interesse. Quando ocorre, ainda que se estenda o prazo, existem indícios de que um modelo adequado para a função de sobrevivência teórica do tempo até a ocorrência do evento seja um modelo que comporte esse tipo de dados. Será definida essa classe de modelos de longa duração, pois a forma apresentada pela estimativa não paramétrica da função de risco, nesse tipo de estudo, indica que o modelo deve ser flexível no sentido de permitir que a função de risco seja uma função crescente, decrescente, constante ou em forma de U. Nesta dissertação, apresenta-se o modelo Weibull modificado de longa duração (WMLD) como proposta para contemplar os problemas na área médica. O modelo WMLD possui curva de risco flexível, possibilitando o ajuste quando há o risco decrescente, crescente, forma de U, unimodal, inicialmente decrescente e, posteriormente, descrevendo forma unimodal e constante. Particulariza modelos já conhecidos na literatura que contemplam a longa duração como o Weibull de longa duração (WLD), exponencial de longa duração (ELD) e modelos de curta duração, como Weibull modificado (WM), Weibull e exponencial. As simulações feitas mostraram que as probabilidades de cobertura atingem a probabilidade nominal de 95% para amostras moderadas a grandes, que não existe custo de estimação do parâmetro p do modelo WMLD, quando comparado com o WLD, e que os critérios de seleção de modelos AIC e BIC não são adequados para discriminar o ajuste do modelo WMLD comparado com o ajuste do modelo WLD, para tamanhos de amostras pequenos ou moderados. Ajustou-se o modelo WMLD e seus casos particulares em dois conjuntos de dados reais, considerando a inferência clássica e a bayesiana. O primeiro conjunto de dados trata-se do tempo até a sororreversão de crianças que nasceram de mães portadoras do vírus HIV e o segundo trata-se do tempo até a recidiva em mulheres com câncer de mama.

Palavras chave: *Weibull modificado de longa duração, modelos de longa duração, modelos família Weibull, ajuste com covariáveis para modelos de longa duração.*

ABSTRACT

When a group of patients is monitored until a pre-established date for observation of the recurrence time of an event, it is possible that, at the end of the monitoring period, a parcel of such group has not yet suffered the event of interest. When that happens, even if the period is extended, there is evidence that an appropriate model for the theoretical survival function of the time until the event occurs would be one model able to bear this kind of data. This class of long duration models will be defined because the form presented by the nonparametric estimation of hazard function in this type of study indicates that the model should be flexible to allow such function to be increasing, decreasing, constant or U-shaped. In this report, we present the long duration modified Weibull model (LDMW) as a proposal to contemplate the issues in the medicine area. The LDMW model has a flexible hazard curve, which enables adjustment when the hazard is decreasing, increasing, U-shaped, unimodal, initially decreasing and posteriorly unimodal and constant. The report also particularizes models already known in the literature that contemplate long duration, such as the long duration Weibull (LDW), long duration Exponential (LDE) and short duration models, such as the modified Weibull (MW), Weibull and Exponential. The simulations showed that the odds of coverage reach the nominal probability of 95% for moderately to big sized samples, that the LDMW p model parameters estimation is costless when compared to the MW and that the selection criteria of the AIC and BIC models are not adequate to discriminate the LDMW model adjustment when compared to the LDW model adjustment for small or moderately sized samples. The LDMW model and its particular cases were adjusted into two sets of real data considering the Classic and Bayesian Inference. The first data set is about the time until the seroreversion of children born from HIV-positive mothers and the second data set is about the recurrence time of breast cancer in women.

Key-words: modified long duration Weibull, long duration models, Weibull family models, adjustment with covariables for long duration models.

Sumário

1	INTRODUÇÃO	11
2	MODELO WEIBULL MODIFICADO DE LONGA DURAÇÃO	15
2.1	O modelo Weibull modificado de longa duração	18
2.1.1	Casos particulares	18
3	PROCEDIMENTOS DE INFERÊNCIA	25
3.1	Procedimentos clássicos	25
3.1.1	Modelo WMLD com covariáveis	28
3.1.2	Estudo de simulação	33
3.1.3	Custo de estimação	37
3.2	Procedimentos bayesianos	43
3.3	Seleção de modelos	46
3.3.1	Teste de hipótese	49
3.3.2	CrITÉRIOS de Seleção	50
3.3.3	Estudo de simulação	51
4	APLICAÇÕES	59
4.1	Estudo do tempo em sororreversão de crianças nascidas de mães com HIV	59
4.1.1	Ajuste clássico	61
4.1.2	Ajuste bayesiano	65
4.2	Estudo do tempo de sobrevida de mulheres com câncer de mama	70
4.2.1	Ajuste clássico	71
4.2.2	Ajuste bayesiano	74

5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	79
5.1	Perspectivas futuras	82

Capítulo 1

INTRODUÇÃO

Quando todos os indivíduos em estudo sofrem o evento de interesse, conforme o objetivo do estudo, o tempo pode ser analisado utilizando técnicas estatísticas, tais como análise de regressão ou análise de variância para comparação de médias de tempo até a ocorrência do evento entre grupos. No entanto, quando os dados de tempo coletados estão sujeitos a censura, os métodos anteriormente mencionados não são satisfatórios, pois, nesse caso, existem informações incompletas. Sabe-se apenas que o tempo até a ocorrência do evento é maior que o tempo coletado. Nesse contexto, surge a análise de sobrevivência (para dados biomédicos) ou confiabilidade (para dados industriais), pois ela considera a informação de censura (tempos incompletos) em sua modelagem.

O tempo até a ocorrência de um determinado evento é denominado tempo de sobrevivência ou sobrevida. Já o evento caracteriza-se por ser o desfecho principal do estudo, podendo não ser necessariamente algo bom ou ruim. Por exemplo, o evento de interesse pode ser tanto morte quanto a cura de uma doença, assim, deve ser expresso de forma clara pelo pesquisador.

Dessa forma, em estudos biomédicos, o tempo de sobrevivência é o tempo que decorre desde o momento que o indivíduo começa a ser observado até ele sofrer o evento ou a censura. O tempo é estritamente positivo e geralmente é contado através do tempo cronológico, como, por exemplo, dias e horas. No entanto, quando se trata de estudos de análise de confiabilidade, o tempo de sobrevivência pode ser o número de rotações de uma máquina ou mesmo a quilometragem de um veículo.

É de extrema importância que o tempo de sobrevivência dos indivíduos no estudo seja comparável na origem. O início da contagem do estudo poderia ser o diagnóstico

positivo de determinada doença, ou se se trata de um estudo onde os indivíduos são aleatorizados para receber o tratamento, o tempo de sobrevivência poderia começar a ser contado a partir da data de aleatorização. O tempo do estudo pode variar de acordo com as necessidades do pesquisador em relação ao evento, ou mesmo ser restringido pela quantidade de recursos disponíveis.

Quando um grupo de pacientes é seguido até uma data pré-estabelecida para a observação do tempo até a ocorrência de um evento, pode acontecer que, na data de término do acompanhamento, uma parcela do grupo não tenha ainda sofrido o evento de interesse. Quando ocorre, ainda que se estenda o prazo, existem indícios de que um modelo adequado para a função de sobrevivência teórica do tempo até a ocorrência do evento seja um modelo que comporte esse tipo de dados. Denomina-se classe de modelos de longa duração, pois a forma apresentada pela estimativa não paramétrica da função de risco, nesse tipo de estudo, indica que o modelo deve ser flexível no sentido de permitir que a função de risco seja uma função crescente, decrescente, constante ou em forma de U. Para estimar essa curva de sobrevivência de forma paramétrica, a classe de modelos de longa duração foi estudada inicialmente por Boag (1949) e Berkson e Gage (1952), Farewell (1977, 1982, 1986), Greenhouse e Wolf (1984) e, posteriormente, Ghitany e Maller (1992, 1994), Ghiany (1993), Maller e Zhou (1996), Chen et al. (1999), Cancho e Bolfarine (2001) e Rodrigues et al. (2009).

Recentemente, em busca de interpretações mais realistas sobre os parâmetros, vêm surgindo novas abordagens da introdução do termo de longa duração no modelo probabilístico, novos modelos mais flexíveis e novos métodos de estimação com novos algoritmos de otimização. Lu (2010) propõe estimar os parâmetros através do método *Kernel-based nonparametric maximum likelihood*, utilizando para isso o algoritmo *Expectation Maximization* (EM). Tal algoritmo também foi utilizado por Lai e Yau (2010), Peng e Taylor (2010) e Aljawadi et al. (2011). Lai e Yau (2010) propõem um modelo de cura (BERKSON e GAGE, 1952) de efeitos aleatórios no parâmetro de cura, considerando a transformação logito. Já Peng e Taylor (2010) propõem também um modelo de cura com risco proporcional com efeito aleatório no parâmetro p (de longa duração). Castro, Cancho e Rodrigues (2010) utilizam os modelos aditivos generalizados para a localização, escala e estrutura de forma (GAMLSS) para a montagem de modelos de sobrevivência de longa duração, considerando que os riscos competitivos assumem distribuição binomial negativa. Aljawadi et

al. (2011) propuseram uma abordagem analítica baseada no modelo de risco acumulativo limitado (*bounded cumulative hazard - BCH - model*) considerando covariáveis. Rodrigues et al. (2011) desenvolveram um modelo de riscos competitivos para os problemas de dados de longa duração, considerando a distribuição Poisson ponderada.

Modelos de longa duração possuem muitas aplicações na área médica, principalmente na análise de ensaios clínicos de câncer. Apesar da pouca adesão na aplicação de modelos paramétricos de longa duração na área da saúde, encontraram-se, na literatura, várias aplicações com resultados pertinentes que vêm, recentemente, surgindo, exemplos são os estudos de Andersson (2009), Eloranta et al. (2010), Rama, Swaminathan e Venkatesan (2010) e Andersson et al. (2011).

Os modelos paramétricos usuais (LAWLESS, 2003) não são apropriados para descrever dados com longa duração, no entanto, Perdoná e Louzada-Neto (2011) apresentam uma generalização para dados de longa duração, o modelo geral de longa duração exponenciado, que engloba tanto dados com e sem longa duração aplicados a dados de HIV, e tratam um caso particular, o modelo Weibull modificado de longa duração, como proposta para contemplar os problemas existentes na área médica. Nesse artigo, os autores verificaram as propriedades assintóticas do modelo Weibull modificado de longa duração quando a curva de risco possui forma de U com 10% de longa duração para tamanhos amostrais $n=40$, $n=80$ e $n=200$.

Dessa forma, como objetivo desta dissertação, a proposição foi continuar o estudo do modelo Weibull modificado de longa duração, considerando os seguintes itens:

1. estudar as propriedades assintóticas dos parâmetros do modelo, considerando a probabilidade de cobertura dos intervalos de confiança, através de simulações, expandidos às restrições realizadas por Perdoná e Louzada-Neto (2011);
2. avaliar o custo de estimação dos parâmetros β e p ;
3. estudar a capacidade discriminatória dos critérios de seleção AIC e BIC para diferentes restrições nos parâmetros do modelo;
4. propor metodologia bayesiana para estimação dos parâmetros do modelo;
5. ajustar e avaliar a aplicação do modelo em dois conjuntos de dados reais da área médica.

Nesta dissertação, será abordada o modelo Weibull modificado de longa duração. No capítulo 2, apresentaremos a formulação do modelo, as funções de sobrevivência e de risco, bem como cinco casos particulares: o modelo Weibull modificado de longa duração, o modelo exponencial de longa duração, o modelo Weibull modificado, o modelo Weibull e o modelo exponencial. No Capítulo 3 serão tratados os procedimentos de inferência, abordando a inferência clássica e bayesiana. Apresentar-se-ão a função de verossimilhança, as primeiras derivadas do logaritmo da função de máxima verossimilhança, da Matriz de Informação de Fisher observada para o modelo com e sem covariáveis. O estudo de simulação foi realizado para avaliar as propriedades das estimativas de máxima verossimilhança dos parâmetros do modelo Weibull modificado de longa duração, bem como a comparação do modelo Weibull de longa duração e o modelo Weibull modificado. No Capítulo 4, serão apresentadas duas aplicações em dados reais, sendo a primeira em dados referentes ao tempo do nascimento até a sororreversão de crianças que nasceram de mães com HIV e a segunda referente ao tempo até a recidiva de mulheres com câncer de mama. Esta dissertação será finalizada com o Capítulo 5, no qual as considerações finais e as perspectivas futuras serão apresentadas.

Capítulo 2

MODELO WEIBULL MODIFICADO DE LONGA DURAÇÃO

A preocupação na estimação da fração de cura foi tratada pela primeira vez em um grupo de mulheres com câncer de mama estudado por Boag (1949). Tal estimação foi realizada através do método de máxima verossimilhança. Posteriormente, para estimar a fração de cura em um grupo de pacientes com câncer de estômago, Berkson e Gage (1952) propuseram um modelo de mistura. Dessa forma, seja $T : t_1, t_2, \dots, t_n$ variáveis aleatórias independentes, o modelo proposto é dado por

$$S(t) = 1 - p(1 - S_u(t)) \quad (2.1)$$

O modelo dado em 2.1 possui as seguintes propriedades:

1. Para $p = 1$, tem-se $S(t) = S_u(t)$;
2. Para $t = 0$, tem-se $S(0) = 1$;
3. $S(t)$ é decrescente;
4. $\lim_{t \rightarrow \infty} S(t) = 1 - p$.

A $S_u(t)$ representa a função de sobrevivência relacionada aos indivíduos não imunes.

A evolução da teoria de modelos de sobrevivência de longa duração cresce à medida que se descobre a complexidade dos eventos em estudo. Nesse contexto, estudos vêm surgindo considerando novos modelos probabilísticos, novas abordagens para a estimação da fração de cura e novos métodos de estimação. A idéia geral baseia-se na busca de modelos mais flexíveis que consigam descrever com qualidade os eventos observados.

Baseado no modelo dado por 2.1, Lai e Yau (2010) trabalharam com modelo de efeitos aleatórios, para isso, introduziram as covariáveis no parâmetro p através de uma função logito e definem $S(t)$ através da função de risco. Essa é apresentada através da função exponenciada. Tal estrutura particulariza o Modelo de Cox com Riscos Proporcionais, apresentando duas aplicações, a primeira trata-se do estudo de efeito de dois tratamentos em paciente com carcinoma epidermoide em três locais na orofaringe. Na segunda aplicação, foram utilizados dados referentes ao transplante de medula óssea. O estudo de simulação realizado mostrou que a estimação foi adequada em termos das estimativas dos parâmetros não viesados e a estimativa do erro padrão para os coeficientes de regressão. Aljawadi et al. (2011) propuseram uma abordagem analítica baseada no modelo de risco acumulativo limitado. A inclusão de covariáveis foi realizada apenas no parâmetro de escala através de uma exponencial. E a simulação mostrou que conforme se aumenta o nível de censura, diminui a precisão das estimativas.

Para modelar dados de câncer de Tonsila, Peng e Taylor (2010) trabalharam com uma generalização para os modelos de mistura com risco proporcional. O estudo de simulação mostrou que as estimativas atingiram a probabilidade de 95% de cobertura na maioria dos parâmetros.

Considerando riscos competitivos, onde mais de uma causa compete entre si para causar o mesmo evento, Castro, Cancho e Rodrigues (2010) assumiram a distribuição binomial negativa para descrever a causa biológica dos riscos e trabalharam com o modelo GAMLSS, o qual é reparametrizado em função da fração de cura. As covariáveis são introduzidas no parâmetro relacionado à fração de cura (p), através de um componente logístico. Já Rodrigues et al. (2011) abordaram o modelo Poisson para representar as causas competitivas, e trabalharam com um modelo de fração de cura com estrutura mais flexível. Tal estrutura é abordada considerando *length Poisson model*, *exponentially weighted Poisson model*, *negative binomial model* e *COM-Poisson model*. As covariáveis foram introduzidas no parâmetro p através de um componente logito e no parâmetro de

escala através de uma exponencial. A aplicação foi feita em dados de pacientes submetidos a cirurgia de retirada de melanoma.

A fim de obter generalizações de modelos com funções de riscos mais flexíveis, para modelar os casos nos quais uma parcela dos indivíduos apresentam certa imunidade ao evento, foi proposta por Perdoná e Louzada-Neto (2006, 2011) uma generalização de modelos de longa duração, baseando-se no modelo proposto por Berkson e Gage (1952), nomeado modelo geral de longa duração exponenciada, que é dado por

$$h(t; p, \theta, \nu) = \frac{p\theta \frac{\partial[1-g(t;\nu)]}{\partial t}}{1-p[1-g(t;\nu)]^\theta} [1-g(t;\nu)]^{\theta-1} \quad (2.2)$$

Sendo que a função $g(t;\nu)$ é sempre monótona decrescente, ν é o vetor de parâmetros de $g(\cdot)$, θ é o parâmetro de forma, e p é o parâmetro associado à presença de longa duração, $0 < p < 1$.

Através do modelo geral de longa duração exponenciada, pode-se particularizar muitos modelos diferentes, principalmente baseados na distribuição Weibull. Para isso, basta variar o parâmetro θ e a função $g(\cdot)$.

Fixando $\theta = 1$, tem-se o modelo geral de longa duração, com função de risco e sobrevivência, respectivamente, por

$$h(t; p, \nu) = \frac{p \frac{\partial[1-g(t;\nu)]}{\partial t}}{1-p[1-g(t;\nu)]}; \quad S(t; p, \nu) = 1-p[1-g(t;\nu)] \quad (2.3)$$

Na Tabela 2.1 serão apresentados alguns casos quando se particularizou o modelo 2.3.

Tabela 2.1: Função de risco do modelo 2.3 sobre algumas restrições

Restrição $g(\cdot)$	Função de risco	Modelo
$\exp\left[-\sum_{j=1}^m (\alpha_j t)^{\gamma_j} e^{\beta t}\right]$	$\frac{p \sum_{j=1}^m (\alpha_j t)^{\gamma_j} (\gamma_j / t + \beta) \exp\left[-\sum_{j=1}^m (\alpha_j t)^{\gamma_j} e^{\beta t}\right]}{1-p\{1-\exp\left[-\sum_{j=1}^m (\alpha_j t)^{\gamma_j} e^{\beta t}\right]\}}$	Modelo de múltiplos riscos Weibull modificado de longa duração
$\exp\left[-(\alpha t)^\gamma e^{\beta t}\right]$	$\frac{p(\alpha t)^\gamma (\gamma/t + \beta) \exp\left[-(\alpha t)^\gamma e^{\beta t} + \beta t\right]}{1-p\{1-\exp\left[-(\alpha t)^\gamma e^{\beta t}\right]\}}$	Modelo Weibull modificado de longa duração
$\exp\left[-(\alpha t)^\gamma\right]$	$\frac{p\gamma \alpha^\gamma t^{\gamma-1} \exp\left[-(\alpha t)^\gamma\right]}{1-p\{1-\exp\left[-(\alpha t)^\gamma\right]\}}$	Modelo Weibull de longa duração
$\exp\left[-(\alpha t)\right]$	$\frac{p\alpha \exp\left[-\alpha t\right]}{1-p\{1-\exp\left[-\alpha t\right]\}}$	Modelo exponencial de longa duração

Considerando a função $g(\cdot)$ como sendo $g(t, \nu = [\alpha, \gamma, \beta]) = \exp\left[-(\alpha t)^\gamma \exp(\beta t)\right]$ encontrou-se o modelo Weibull modificado de longa duração que será o objeto deste es-

tudo.

2.1 O modelo Weibull modificado de longa duração

O modelo Weibull modificado de longa duração (WMLD) foi apresentado por Perdoná e Louzada-Neto (2006, 2011). Considerando uma amostra de variáveis aleatórias independentes (t_1, t_2, \dots, t_n) sua distribuição do tempo de sobrevivência apresenta função de risco no tempo t , para um indivíduo, dado por

$$h(t; \alpha, \gamma, \beta, p) = \frac{p(\alpha t)^\gamma (\gamma/t + \beta) \exp[-(\alpha t)^\gamma e^{\beta t} + \beta t]}{1 - p \{1 - \exp[-(\alpha t)^\gamma \exp(\beta t)]\}} \quad (2.4)$$

e sua função de sobrevida dada por

$$S(t; \alpha, \gamma, \beta, p) = 1 - p \{1 - \exp[-(\alpha t)^\gamma e^{\beta t}]\}. \quad (2.5)$$

Sendo α ($\alpha > 0$) o parâmetro de escala, γ ($\gamma \geq 0$) o parâmetro de forma, β ($\beta \geq 0$) o parâmetro associado ao fator acelerador, e, por fim, p (p variando de 0 a 1) o parâmetro associado à presença de longa duração, tal parâmetro pode ser considerado igual a um menos a fração de cura.

O modelo proposto possui vários casos particulares já conhecidos na literatura que podem descrever, ou não, a longa duração, tais como a Weibull de longa duração, a exponencial de longa duração, o modelo Weibull modificado, a Weibull e a exponencial.

2.1.1 Casos particulares

- Para $p = 1$, encontrou-se o modelo **Weibull modificado (WM)** (LAI, XIE e MURTHY, 2003) com funções de risco e sobrevida dadas por

$$h(t; \alpha, \gamma, \beta) = (\alpha t)^\gamma (\gamma/t + \beta) \exp[\beta t]; \quad (2.6)$$

$$S(t; \alpha, \gamma, \beta) = \exp[-(\alpha t)^\gamma e^{\beta t}] \quad (2.7)$$

Da mesma forma que para o modelo WMLD, tem-se que α é o parâmetro de escala, γ é o parâmetro de forma e β o parâmetro associado ao fator acelerador. A WM possui as

distribuições Valor-Extremo, Beta-Integral, Weibull e, conseqüentemente, a exponencial como casos particulares.

A forma da função de risco só depende do parâmetro γ , capaz de modelar a função de risco em forma de U, quando $\gamma < 1$ e a função crescente quando $\gamma \geq 1$.

- Para $\beta = 0$, encontrou-se o modelo **Weibull de longa duração (WLD)** (MALLER E ZHOU, 1996) com funções de risco e sobrevida dadas por

$$h(t; \alpha, \gamma, p) = \frac{p\gamma\alpha^\gamma t^{\gamma-1} \exp[-(\alpha t)^\gamma]}{1 - p \{1 - \exp[-(\alpha t)^\gamma]\}}, \quad (2.8)$$

$$S(t; \alpha, \gamma, p) = 1 - p \{1 - \exp[-(\alpha t)^\gamma]\}. \quad (2.9)$$

- Para $\beta = 0$ e $\gamma = 1$, encontrou-se o modelo **exponencial de longa duração (ELD)** com funções de risco e sobrevida dadas por

$$h(t; \alpha, p) = \frac{p\alpha \exp[-\alpha t]}{1 - p \{1 - \exp[-\alpha t]\}}, \quad (2.10)$$

$$S(t; \alpha, p) = 1 - p \{1 - \exp[-\alpha t]\}. \quad (2.11)$$

- Para $\beta = 0$ e $p = 1$, foi encontrado o modelo **Weibull (W)** com funções de risco e sobrevida dadas por

$$h(t; \alpha, \gamma) = \gamma\alpha^\gamma t^{\gamma-1}, \quad (2.12)$$

$$S(t; \alpha, \gamma) = \exp\{- (\alpha t)^\gamma\}. \quad (2.13)$$

- Para $\beta = 0$, $\gamma = 1$ e $p = 1$, encontrou-se o modelo **exponencial (E)** com funções de risco e de sobrevida dadas por

$$h(t; \alpha) = \alpha, \quad (2.14)$$

$$S(t; \alpha) = \exp\{-t\alpha\}. \quad (2.15)$$

O esquema a seguir (Figura 2.1) apresenta tais relações.

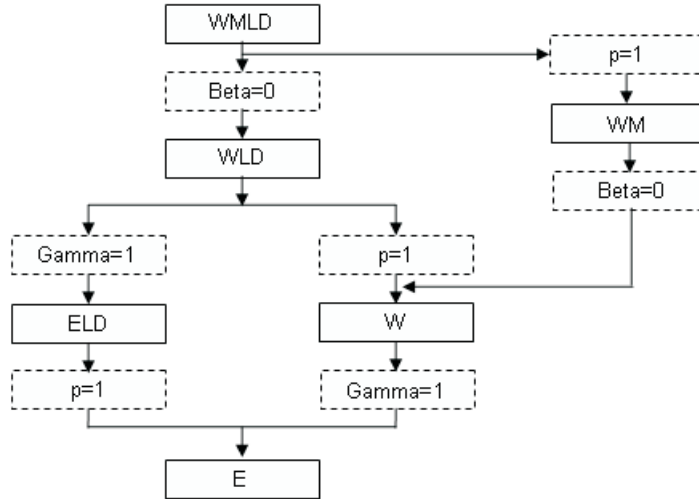


Figura 2.1: Casos particulares do modelo Weibull modificado de longa duração

O modelo WMLD apresenta diferentes formas para a função de risco, de acordo com restrições e/ou variações nos valores dos parâmetros, tornando-o um modelo flexível e interessante em termos de interpretação para diferentes fenômenos.

Conforme se variaram os parâmetros do modelo, modificou-se o comportamento da curva de risco. Sendo assim, na Tabela 2.2 são mostradas as possíveis formas da função de risco do modelo WMLD, com suas representações gráficas expressas na Figura 2.2, para $\alpha = 0,5$ e $p = 0,7$, e na Figura 2.3, quando $\alpha = 0,5$ e na ausência de longa duração, ou seja, $p = 1$. Entende-se por comportamento unimodal quando a curva de risco inicialmente possui comportamento crescente e, posteriormente, decresce. O comportamento pseudo-U é caracterizado pelo comportamento decrescente para os primeiros tempos, em seguida, passa a ter comportamento crescente e, posteriormente, volta a decrescer. E a forma U apresenta-se quando inicialmente a curva de risco é decrescente e, posteriormente, crescente.

Tabela 2.2: Comportamentos da curva de risco

Parâmetros	Comportamento da curva de risco
$\beta < 1$ e $p \neq 1$	Para $\gamma \geq 1$ a curva de risco possui forma unimodal Para $\gamma < 1$ a curva de risco possui forma pseudo-U
$\beta \geq 1$ e $p \neq 1$	Para $\gamma \geq 1$ a curva de risco possui forma unimodal Para $\gamma < 1$ a curva de risco possui forma pseudo-U
$\beta = 0$ e $p \neq 1$	Para $\gamma > 1$ a curva de risco possui forma unimodal Para $\gamma \leq 1$ a curva de risco possui comportamento decrescente
$\beta < 1$ e $p = 1$	Para $\gamma \geq 1$ a curva de risco possui forma crescente Para $\gamma < 1$ a curva de risco possui forma de U
$\beta \geq 1$ e $p = 1$	Para $\gamma \geq 1$ a curva de risco possui forma crescente Para $\gamma < 1$ a curva de risco possui forma de U
$\beta = 0$ e $p = 1$	Para $\gamma > 1$ a curva de risco possui forma crescente Para $\gamma < 1$ a curva de risco possui forma decrescente Para $\gamma = 1$ a curva de risco possui forma constante

O fator acelerador da função de risco é dado por $\exp\{\beta t\}$, sendo esse o responsável pelo decaimento brusco ou suave da curva de risco. Ou seja, como uma parcela da população é imune ao evento, existe um momento em que o risco diminui, tendendo a 0. Esse fator irá controlar a intensidade dessa diminuição. Na Figura 2.2, quando se fixou $\gamma = 3$ e se variou o parâmetro β , as curvas de riscos aumentaram e, posteriormente, diminuíram, constituindo a forma unimodal. Elas diferem na amplitude da concavidade da moda, conforme se diminui o valor do parâmetro β , o decaimento da curva de risco torna-se suave, aumentando, assim, a amplitude da concavidade, ou seja, aumentando a variabilidade do risco.

Na Figura 2.4, apresentaram-se as formas da função de risco para o modelo WMLD quando se fixou $\alpha = 0,01$ e se variaram os parâmetros p . No painel esquerdo, o risco decresce inicialmente e posteriormente possui comportamento unimodal na presença de longa duração. O quadro central apresenta o risco na forma unimodal, e, por fim, no quadro da direita, há o risco decrescente. Na Figura 2.5, foi fixado $\beta = 0$ e encontram-se as curvas de riscos para dois casos particulares do modelo WMLD, na esquerda, há a curva de risco para o modelo WLD quando o risco é decrescente, no centro, há a curva de risco para o modelo WLD quando se apresenta inicialmente risco crescente, e posteriormente decrescentes, constituindo a forma unimodal, e, na direita, são apresentados os riscos referentes ao modelo ELD. Nesses três casos, quando $p = 1$, encontraram-se as curvas de risco para o modelo Weibull e exponencial.

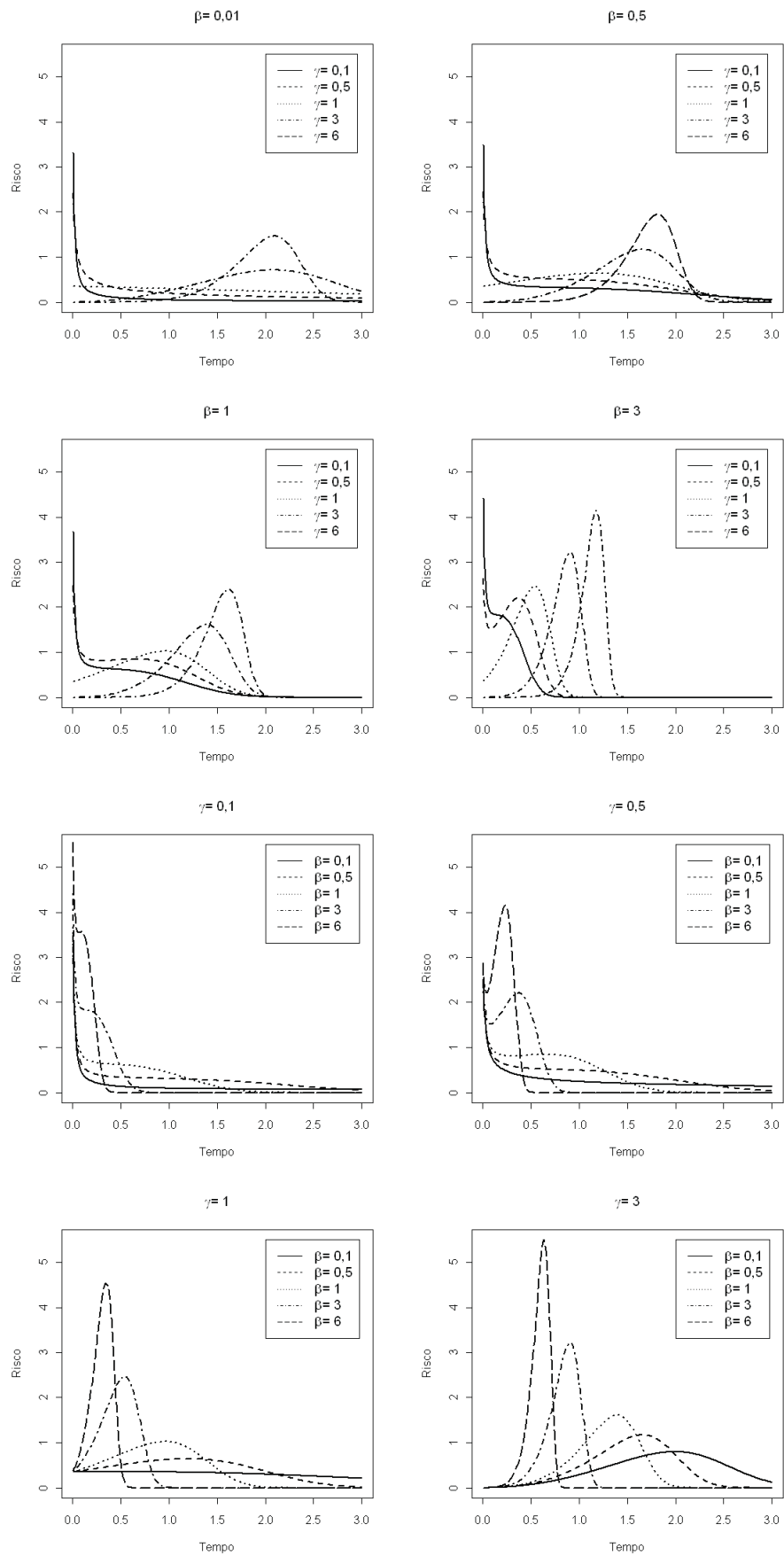


Figura 2.2: Função de risco com $\alpha = 0,5$ e $p = 0,7$ com variação nos parâmetros β e γ

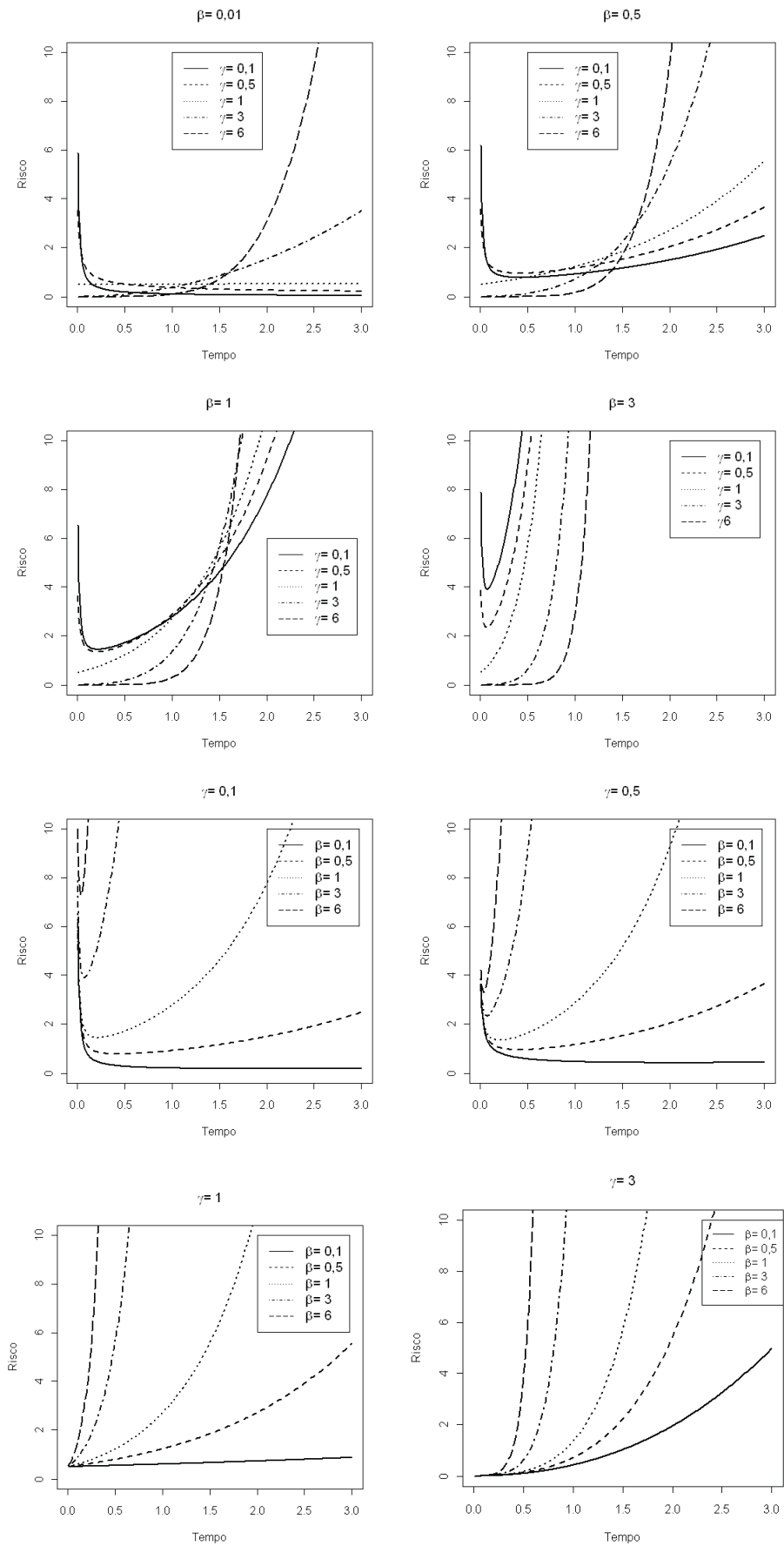


Figura 2.3: Função de risco com $\alpha = 0,5$ e $p = 1$ com variação nos parâmetros β e γ

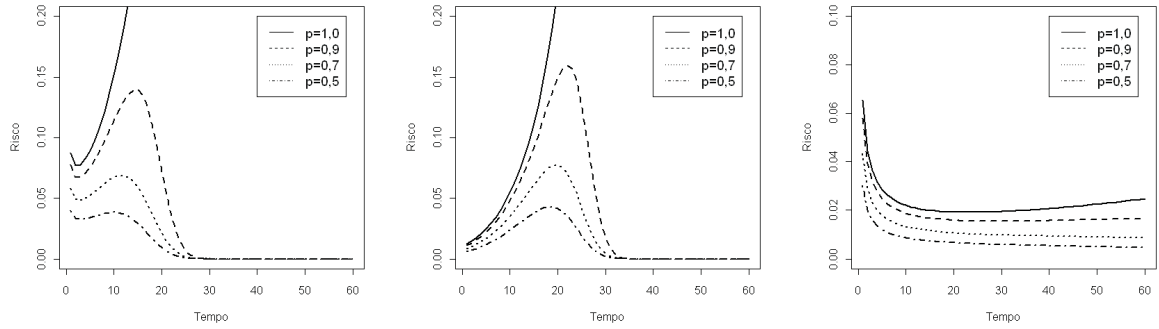


Figura 2.4: Função de risco do modelo Weibull modificado de longa duração, para os casos: $\gamma = 0,4$ e $\beta = 0,1$ (painel esquerdo); $\gamma = 1$ e $\beta = 0,1$ (painel central); $\gamma = 0,4$ e $\beta = 0,01$ (painel direito)

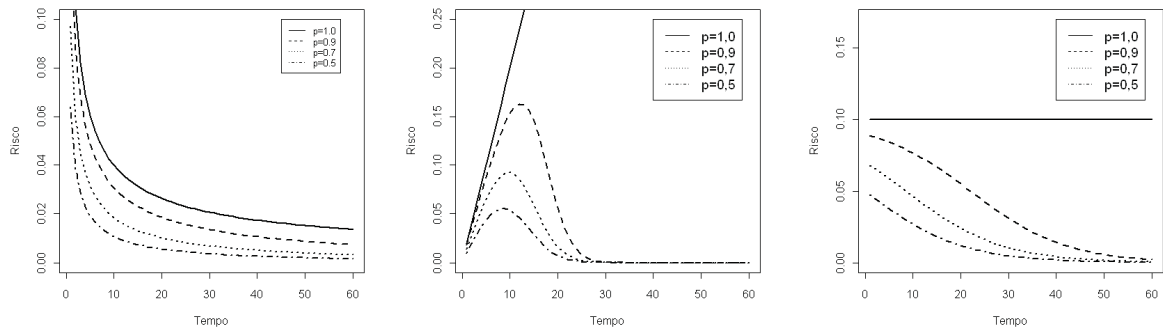


Figura 2.5: Função de risco do modelo Weibull modificado de longa duração, para os casos: $\gamma = 0,4$ (painel esquerdo); $\gamma = 2$ (painel central); $\gamma = 1$ (painel direito)

Capítulo 3

PROCEDIMENTOS DE INFERÊNCIA

Quando se trabalha com o modelo de mistura de Berkson e Gage (1952), dado em 2.1, ou com modelos baseados nesse, considerando a propriedade 4 ($\lim_{t \rightarrow \infty} S(t) = 1 - p$), o modelo não é identificável, uma vez que, na presença da fração de cura, o limite nunca será igual a 1, tornando a função de sobrevida populacional imprópria.

Entretanto, se se considerar p como sendo um parâmetro, o estudo de Li et al. (2001) mostra que o modelo de mistura é identificável. Outros estudos que abordam tal tema são Tournoud e Ecochard (2008) e Peng e Zhang (2008).

Dessa forma, este estudo prosseguiu considerando que o modelo WMLD é identificável. Apresentou-se a estimação clássica maximizando a função de verossimilhança e prosseguiu-se com a estimação bayesiana.

3.1 Procedimentos clássicos

Uma característica da análise de sobrevivência é a presença de censura nos dados. Sendo assim, os parâmetros são estimados utilizando-se o estimador de máxima verossimilhança, tomando certo cuidado ao escrever a função de verossimilhança, pois a estrutura da função de verossimilhança possui uma parcela referente aos tempos de sobrevivência nos quais ocorreram os eventos, e uma parcela referente aos tempos de sobrevivência nos quais ocorreram as censuras. Dessa forma, seja t_1, t_2, \dots, t_n uma amostra aleatória e independente, a função de verossimilhança é dada por

$$L(t; \nu) = \prod_{i=1}^r f(t_i; \nu) \prod_{i=r+1}^n S(t_i; \nu) \quad (3.1)$$

onde ν é um vetor de parâmetro.

A primeira parcela, $\prod_{i=1}^r f(t_i; \nu)$, refere-se aos dados que não foram censurados, ou seja, aos tempos de sobrevivência dos indivíduos que sofreram o evento. Já a segunda parcela, $\prod_{i=r+1}^n S(t_i; \nu)$, refere-se aos dados que foram censurados. Considerando uma variável indicadora de censura (δ_i) a qual recebe o valor 1 se for o tempo de sobrevivência e sem censura, ou 0 se o tempo for censurado. A função de verossimilhança pode ser reescrita como

$$L(t; \nu) = \prod_{i=1}^n [f(t_i; \nu)]^{\delta_i} [S(t_i; \nu)]^{1-\delta_i} = \prod_{i=1}^n [h(t_i; \nu)^{\delta_i} S(t_i; \nu)] \quad (3.2)$$

Para se encontrar os estimadores de máxima verossimilhança dos parâmetros da distribuição em estudo, basta derivar o logaritmo da função de verossimilhança em função do parâmetro a ser estimado, igualando a zero.

Assim, para uma amostra de variáveis aleatórias independentes X_1, X_2, \dots, X_n , associadas aos tempos de sobrevivência, e C_1, C_2, \dots, C_n associadas aos tempos censurados, definindo $t_i = \min(X_i, C_i)$, $\delta_i = I(T_i \leq C_i)$, formando, portanto, $\mathbf{t}' = [t_1, t_2, t_3, \dots, t_n]$ o vetor referente aos tempos de sobrevida e $\nu' = [\alpha, \gamma, \beta, p]$ o vetor referente aos parâmetros do modelo, utilizando as equações 2.4 e 2.5 a função de verossimilhança (3.2) para o modelo WMLD é dada por

$$L(\mathbf{t}; \nu) = \prod_{i=1}^n (p(\alpha t_i)^\gamma (\gamma/t_i + \beta) \exp[-(\alpha t_i)^\gamma e^{\beta t_i} + \beta t_i])^{\delta_i} (1 - p \{1 - \exp[-(\alpha t_i)^\gamma e^{\beta t_i}]\})^{1-\delta_i} \quad (3.3)$$

e o logaritmo por

$$l(\mathbf{t}; \nu) = \sum_{i=1}^n \delta_i (\log(p) + \gamma \log(\alpha t_i) + \log(\gamma/t_i + \beta) - (\alpha t_i)^\gamma e^{\beta t_i} + \beta t_i) + (1 - \delta_i) \log(1 - p \{1 - \exp[-(\alpha t_i)^\gamma e^{\beta t_i}]\}) \quad (3.4)$$

Derivando o logaritmo da verossimilhança para cada parâmetro, encontram-se as seguintes equações

$$\begin{aligned}
\frac{\partial l(\mathbf{t};\nu)}{\partial \alpha} &= \sum_{i=1}^n \delta_i \frac{\gamma}{\alpha} (1 - (\alpha t_i)^\gamma e^{\beta t_i}) + (1 - \delta_i) \frac{\gamma}{\alpha} \left(\frac{p \log(R_i) R_i}{1-p(1-R_i)} \right) \\
\frac{\partial l(\mathbf{t};\nu)}{\partial \gamma} &= \sum_{i=1}^n \delta_i \log(\alpha t_i) + \frac{\delta_i}{\left(\frac{\gamma}{t_i} + \beta\right) t_i} + \delta_i \log(R_i) \log(\alpha t_i) \\
&\quad + (1 - \delta_i) \left(\frac{p \log(R_i) R_i \log(\alpha t_i)}{1-p(1-R_i)} \right) \\
\frac{\partial l(\mathbf{t};\nu)}{\partial \beta} &= \sum_{i=1}^n \frac{\delta_i \gamma + \delta_i + \delta_i \beta t_i}{\frac{\gamma}{t_i} + \beta} + \delta_i \log(R_i) + (1 - \delta_i) \left(\frac{p \log(R_i) R_i}{1-p(1-R_i)} \right) \\
\frac{\partial l(\mathbf{t};\nu)}{\partial p} &= \sum_{i=1}^n \frac{\delta_i}{p} - (1 - \delta_i) \left(\frac{1-R_i}{1-p(1-R_i)} \right)
\end{aligned} \tag{3.5}$$

sendo que $R_i = \exp(-(\alpha t_i)^\gamma e^{\beta t_i})$.

No entanto, as equações pelas primeiras derivadas igualadas a zero não possuem soluções analíticas, sendo assim, utilizam-se métodos iterativos, como, por exemplo, o método de Newton ou quase-Newton (DENNIS, GAY E WELSCH, 1981).

Considerando $\nu = (\alpha, \gamma, \beta, p)$, a Matriz de Informação de Fisher do modelo WMLD é dada por

$$I_{j,u} = E \left(-\frac{\partial l(\nu)}{\partial \nu_j} \frac{\partial l(\nu)}{\partial \nu_u} \right) = -E \left(\frac{\partial^2 l(\nu)}{\partial \nu_j \partial \nu_u} \right), j, u = 1, \dots, 4. \tag{3.6}$$

Devido à complexidade dos cálculos para a obtenção da Matriz de Informação de Fisher, utilizou-se a matriz Hessiana, pois se tratar de um estimador consistente para a matriz de covariância assintótica (MUDHOLKAR et al., 1996), chamada Matriz de Informação de Fisher Observada e que é dada por

$$I^* = \begin{bmatrix} I_{\alpha,\alpha} & I_{\alpha,\gamma} & I_{\alpha,\beta} & I_{\alpha,p} \\ & I_{\gamma,\gamma} & I_{\gamma,\beta} & I_{\gamma,p} \\ & & I_{\beta,\beta} & I_{\beta,p} \\ & & & I_{p,p} \end{bmatrix} \tag{3.7}$$

Sendo,

$$\begin{aligned}
-I_{\alpha,\alpha} &= \sum -\delta_i \frac{\gamma}{\alpha^2} (1 - (\alpha t_i)^\gamma e^{\beta t_i}) + \delta_i \frac{\gamma}{\alpha} (-\gamma (\alpha t_i)^{\gamma-1} t_i e^{\beta t_i}) \\
&\quad + (1 - \delta_i) \left(-\frac{\gamma}{\alpha^2} \left(\frac{p \log(R_i) R_i}{A_i} \right) + \frac{\delta}{\alpha} p \frac{R_i}{A_i} \left(\frac{U_i^\alpha}{A_i} - \frac{p R_i U_i^\alpha}{(A_i)^2} \right) \right) \\
-I_{\gamma,\gamma} &= \sum -\frac{\delta_i}{\frac{\gamma}{t_i} + \beta} + \delta_i \log(\alpha t_i) \frac{U_i^\gamma}{R_i} + (1 - \delta_i) p \left(\frac{U_i^\gamma}{A_i} + \frac{U_i^\gamma \log(R_i)}{A_i} - \frac{p U_i^\gamma R_i \log(R_i)}{A_i^2} \right) \\
-I_{\beta,\beta} &= \sum \frac{\delta_i t_i}{\frac{\gamma}{t_i} + \beta} - \frac{\delta_i (\gamma + 1 + \beta t_i)}{\left(\frac{\gamma}{t_i} + \beta \right)^2} + \delta_i \frac{U_i^\beta}{R_i} + (1 - \delta_i) \left(\frac{p U_i^\beta R_i}{R_i A_i} + p \log(R_i) \left(\frac{U_i^\beta}{A_i} - \frac{p R_i U_i^\beta}{(A_i)^2} \right) \right) \\
-I_{p,p} &= \sum -\frac{\delta_i}{p^2} + (1 - \delta_i) \frac{(1 - R_i)^2}{(A_i)^2} \\
-I_{\alpha,\gamma} &= \sum \frac{\delta_i}{\alpha} (1 - (\alpha t_i)^\gamma e^{\beta t_i}) - \frac{\delta_i}{\alpha} \gamma (\alpha t_i)^\gamma \log(\alpha t_i) e^{\beta t_i} + \frac{(1 - \delta)}{\alpha} \frac{p \log(R_i) R_i}{A_i} \\
&\quad + (1 - \delta) \frac{\gamma}{\alpha} \left(\frac{p U_i^\gamma R_i}{R_i A_i} + p \log(R_i) \left(\frac{U_i^\gamma}{A_i} - \frac{p R_i U_i^\gamma}{(A_i)^2} \right) \right) \\
-I_{\alpha,\beta} &= \sum \frac{\delta_i}{R_i} U_i^\beta + (1 - \delta_i) \left(\frac{p U_i^\beta R_i}{R_i A_i} + p \log(R_i) \left(\frac{U_i^\beta}{A_i} - \frac{p R_i U_i^\beta}{(A_i)^2} \right) \right) \\
-I_{\alpha,p} &= \sum (1 - \delta_i) \frac{\gamma}{\alpha} \left(\frac{\log(R_i) R_i}{A_i} + \frac{p \log(R_i) R_i (1 - R_i)}{(A_i)^2} \right) \\
-I_{\gamma,\beta} &= \sum -\frac{\delta_i}{\left(\left(\frac{\gamma}{t_i} + \beta \right) t_i \right)^2} + \delta \frac{U_i^\beta}{R_i} \log(\alpha t_i) + \\
&\quad + (1 - \delta_i) \left(\frac{p U_i^\beta R_i \log(\alpha t_i)}{R_i (A_i)} + p \log(R_i) \left(\frac{R_i \log(\alpha t_i)}{A_i} - \frac{p \log(\alpha t_i) R_i U_i^\beta}{(A_i)^2} \right) \right) \\
-I_{\gamma,p} &= \sum (1 - \delta_i) \left(\frac{\log(R_i) R_i \log(\alpha t_i)}{A_i} + \frac{p \log(R_i) R_i \log(\alpha t_i) (1 - R_i)}{(A_i)^2} \right) \\
-I_{\beta,p} &= \sum (1 - \delta_i) \left(\frac{\log(R_i) R_i}{A_i} + \frac{p \log(R_i) R_i (1 - R_i)}{(A_i)^2} \right)
\end{aligned}$$

e

$$A_i = 1 - p(1 - R_i),$$

$$U_i^\alpha = \exp(-(\alpha t_i)^\gamma e^{\beta t_i}) (-\gamma (\alpha t_i)^{\gamma-1} t_i e^{\beta t_i}),$$

$$U_i^\gamma = \exp(-(\alpha t_i)^\gamma e^{\beta t_i}) (-e^{\beta t_i} (\alpha t_i)^\gamma \log(\alpha t_i))^2,$$

$$U_i^\beta = \exp(-(\alpha t_i)^\gamma e^{\beta t_i}) (-(\alpha t_i)^\gamma e^{\beta t_i} t_i)^2.$$

3.1.1 Modelo WMLD com covariáveis

Pode-se modelar o risco em função de características da população estudada, assim, modelou-se, aqui, parte da heterogeneidade inerente ao risco, particularizando grupos e

melhorando as inferências sobre determinados eventos. Mensuraram-se essas características em função de covariáveis (também chamadas variáveis independentes ou preditoras) e foi realizada a inclusão de tais informações através de modelos de regressão paramétricos ou semiparamétricos. Quando se pensa em modelos semiparamétricos, está-se pensando no modelo de regressão de Cox (COX,1972), muito utilizado na área médica, pois, além de sua flexibilidade, permite a modelagem com covariáveis associadas ao tempo, o que na prática ocorre com frequência. No contexto paramétrico, a modelagem ocorre através da inclusão de covariáveis em um parâmetro, geralmente no de escala, através de uma função de ligação. No contexto de longa duração, Jeong, Jung e Wieand (2003) trabalharam em um estudo de câncer de mama modelando dados de longa duração e particularizando o modelo de Cox, encontrando o modelo paramétrico gama com fragilidade. Perperoglou, Keramopoulos e Houwelingen (2006) também utilizaram a modelagem de Cox com o termo de longa duração em 2433 pacientes com câncer de mama. Em um contexto paramétrico, Ghitany, Maller e Zhou (1994) modelaram o efeito das covariáveis no parâmetro p através de um componente logístico e estudaram suas propriedades assintóticas.

Assim, considerando que $\mathbf{x} = [1, x_1, x_2, \dots, x_j]$ seja o vetor de covariáveis de um indivíduo e que $\mathbf{b}' = [b_0, b_1, b_2, \dots, b_j]$ o vetor de parâmetros relacionados a cada covariável (j) a serem estimados, pode-se modelar essa dependência por um componente logístico (Ghitany, Maller e Zhou, 1994), tal que $p^* = P(\mathbf{x}) = \frac{\exp(\mathbf{x}\mathbf{b})}{1+\exp(\mathbf{x}\mathbf{b})}$. Nesse caso, a função de risco do modelo WMLD para um indivíduo, é dada por

$$h(t; \alpha, \gamma, \beta, \mathbf{b}, \mathbf{x}) = \frac{p^* (\alpha t)^\gamma (\gamma/t + \beta) \exp[-(\alpha t)^\gamma e^{\beta t} + \beta t]}{1 - p^* \{1 - \exp[-(\alpha t)^\gamma \exp(\beta t)]\}} \quad (3.8)$$

com função de sobrevivência dada por

$$S(t; \alpha, \gamma, \beta, \mathbf{b}, \mathbf{x}) = 1 - p^* \{1 - \exp[-(\alpha t)^\gamma e^{\beta t}]\} \quad (3.9)$$

Considerando $\mathbf{t}' = [t_1, t_2, t_3, \dots, t_n]$ vetor de tempos de sobrevivência de uma amostra aleatória, a função de verossimilhança é dada por

$$L(\mathbf{t}; \alpha, \gamma, \beta, \mathbf{b}, \mathbf{x}) = \prod_{i=1}^n (p^* (\alpha t_i)^\gamma (\gamma/t_i + \beta) \exp[-(\alpha t_i)^\gamma e^{\beta t_i} + \beta t_i])^{\delta_i} \times (1 - p^* \{1 - \exp[-(\alpha t_i)^\gamma e^{\beta t_i}]\})^{1-\delta_i} \quad (3.10)$$

o logaritmo por

$$l(\mathbf{t}; \alpha, \gamma, \beta, \mathbf{b}, \mathbf{x}) = \sum_{i=1}^n \delta_i (\log(p^*) + \gamma \log(\alpha t_i) + \log(\gamma/t_i + \beta) - (\alpha t_i)^\gamma e^{\beta t_i} + \beta t_i + (1 - \delta_i) \log(1 - p^* \{1 - \exp[-(\alpha t_i)^\gamma e^{\beta t_i}]\}) \quad (3.11)$$

Ao se derivar a equação 3.11 por cada parâmetro, encontram-se as equações

$$\begin{aligned} \frac{\partial l(\mathbf{t}; \alpha, \gamma, \beta, \mathbf{b}, \mathbf{x})}{\partial \alpha} &= \sum_{i=1}^n \delta_i \frac{\gamma}{\alpha} (1 - (\alpha t_i)^\gamma e^{\beta t_i}) + (1 - \delta_i) \frac{\gamma}{\alpha} \left(\frac{p^* \log(R_i) R_i}{1 - p^*(1 - R_i)} \right) \\ \frac{\partial l(\mathbf{t}; \alpha, \gamma, \beta, \mathbf{b}, \mathbf{x})}{\partial \gamma} &= \sum_{i=1}^n \delta_i \log(\alpha t_i) + \frac{\delta_i}{\frac{\gamma}{t_i} + \beta} + \delta_i \log(R_i) \log(\alpha t_i) + \\ &+ (1 - \delta_i) \left(\frac{p^* \log(R_i) R_i \log(\alpha t_i)}{1 - p^*(1 - R_i)} \right) \end{aligned} \quad (3.12)$$

$$\frac{\partial l(\mathbf{t}; \alpha, \gamma, \beta, \mathbf{b}, \mathbf{x})}{\partial \beta} = \sum_{i=1}^n \delta_i x_j (1 - p^*) - (1 - \delta_i) \left(\frac{x_j (1 - p^*) (1 - R_i)}{1 - p^*(1 - R_i)} \right)$$

$$\frac{\partial l(\mathbf{t}; \alpha, \gamma, \beta, \mathbf{b}, \mathbf{x})}{\partial b_j} = \sum_{i=1}^n \delta_i x_j (1 - p^*) - (1 - \delta_i) \left(\frac{x_j (1 - p^*) (1 - R_i)}{1 - p^*(1 - R_i)} \right)$$

sendo que $R_i = \exp(-(\alpha t_i)^\gamma e^{\beta t_i})$ e $p^* = P(\mathbf{x}) = \frac{\exp(\mathbf{x}\mathbf{b})}{1 + \exp(\mathbf{x}\mathbf{b})}$.

Nesse caso, assim como para as equações 3.5, as equações 3.12 não possuem soluções analíticas, sendo necessários métodos analíticos para a solução.

A Matriz de Informação de Fisher Observada, para o modelo WMLD, com covaráveis é dada por

$$I^* = \begin{bmatrix} I_{\alpha, \alpha}^* & I_{\alpha, \gamma}^* & I_{\alpha, \beta}^* & I_{\alpha, b_0}^* & I_{\alpha, b_1}^* & \cdots & I_{\alpha, b_j}^* \\ & I_{\gamma, \gamma}^* & I_{\gamma, \beta}^* & I_{\gamma, b_0}^* & I_{\gamma, b_1}^* & \cdots & I_{\gamma, b_j}^* \\ & & I_{\beta, \beta}^* & I_{\beta, b_0}^* & I_{\beta, b_1}^* & \cdots & I_{\beta, b_j}^* \\ & & & I_{b_0 b_0}^* & I_{b_0 b_1}^* & \cdots & I_{b_0 b_j}^* \\ & & & & I_{b_1 b_1}^* & \cdots & I_{b_1 b_j}^* \\ & & & & & \ddots & \vdots \\ & & & & & & I_{b_j b_j}^* \end{bmatrix} \quad (3.13)$$

Sendo,

$$-I_{\alpha,\alpha}^* = \sum -\delta_i \frac{\gamma}{\alpha^2} (1 - (\alpha t_i)^\gamma e^{\beta t_i}) + \delta_i \frac{\gamma}{\alpha} (-\gamma (\alpha t_i)^{\gamma-1} t_i e^{\beta t_i}) + \\ + (1 - \delta_i) \left(-\frac{\gamma}{\alpha^2} \left(\frac{p^* \log(R_i) R_i}{A_i} \right) + \frac{\delta_i}{\alpha} p^* \frac{R_i}{A_i} \left(\frac{U_i^\alpha}{A_i} - \frac{p^* R_i U_i^\alpha}{(A_i)^2} \right) \right)$$

$$-I_{\gamma,\gamma}^* = \sum -\frac{\delta_i}{\frac{\gamma}{t_i} + \beta} + \delta_i \log(\alpha t_i) \frac{U_i^\gamma}{R_i} + (1 - \delta_i) p^* \left(\frac{U_i^\gamma}{A_i} + \frac{U_i^\gamma \log(R_i)}{A_i} - \frac{p^* U_i^\gamma R_i \log(R_i)}{A_i^2} \right)$$

$$-I_{\beta,\beta}^* = \sum \frac{\delta_i t_i}{\frac{\gamma}{t_i} + \beta} - \frac{\delta_i (\gamma + 1 + \beta t_i)}{\left(\frac{\gamma}{t_i} + \beta \right)^2} + \delta_i \frac{U_i^\beta}{R_i} + (1 - \delta_i) \left(\frac{p^* U_i^\beta R_i}{R_i A_i} + p^* \log(R_i) \right) \left(\frac{U_i^\beta}{A_i} - \frac{p^* R_i U_i^\beta}{(A_i)^2} \right)$$

$$-I_{b_k, b_k}^* = \sum -\delta_i x_k^2 (1 - p^*) + (1 - \delta_i) \left(\frac{x_k^2 (1 - p^*) (1 - R_i)}{A_i} + \frac{(x_k (1 - p^*) (1 - R_i))^2}{(A_i)^2} \right) \\ k = 1, 2, \dots, j$$

$$-I_{\alpha,\gamma}^* = \sum \frac{\delta_i}{\alpha} (1 - (\alpha t_i)^\gamma e^{\beta t_i}) - \frac{\delta_i}{\alpha} \gamma (\alpha t_i)^\gamma \log(\alpha t_i) e^{\beta t_i} + \frac{(1 - \delta_i) p^* \log(R_i) R_i}{\alpha A_i} + \\ + (1 - \delta_i) \frac{\gamma}{\alpha} \left(\frac{p^* U_i^\gamma R_i}{R_i A_i} + p^* \log(R_i) \left(\frac{U_i^\gamma}{A_i} - \frac{p^* R_i U_i^\gamma}{(A_i)^2} \right) \right)$$

$$-I_{\alpha,\beta}^* = \sum \frac{\delta_i}{R_i} D^\beta + (1 - \delta_i) \left(\frac{p^* U_i^\beta R_i}{R_i A_i} + p^* \log(R_i) \left(\frac{U_i^\beta}{A_i} - \frac{p^* R_i U_i^\beta}{(A_i)^2} \right) \right)$$

$$-I_{\alpha, b_k}^* = \sum (1 - \delta_i) \frac{\gamma}{\alpha} \left(\frac{x_k (1 - p^*) \log(R_i) R_i}{A_i} - \frac{p^* \log(R_i) R_i}{(A_i)^2} \right) \\ k = 1, 2, \dots, j$$

$$-I_{\gamma,\beta}^* = \sum -\frac{\delta_i}{\left(\left(\frac{\gamma}{t_i} + \beta \right) t_i \right)^2} + \delta_i \frac{U_i^\beta}{R_i} \log(\alpha t_i) + \\ + (1 - \delta_i) \left(\frac{p^* U_i^\beta R_i \log(\alpha t_i)}{R_i (A_i)} + p^* \log(R_i) \left(\frac{R_i \log(\alpha t_i)}{A_i} - \frac{p^* \log(\alpha t_i) R_i U_i^\beta}{(A_i)^2} \right) \right)$$

$$-I_{\gamma, b_j}^* = \sum (1 - \delta_i) \left(\frac{x_k (1 - p^*) \log(R_i) R_i \log(\alpha t_i)}{A_i} - \frac{p^* \log(R_i) R_i x_k (1 - p^*) (1 - R_i)}{(A_i)^2} \right) \\ k = 1, 2, \dots, j$$

$$-I_{\beta, b_k}^* = \sum (1 - \delta_i) \left(\frac{x_k (1 - p^*) \log(R_i) R_i}{A_i} - \frac{p^* \log(R_i) R_i x_k (1 - p^*) (1 - R_i)}{(A_i)^2} \right) \\ k = 1, 2, \dots, j$$

$$-I_{b_k, b_z}^* = \sum -\delta_i x_k x_z (1 - p^*) + (1 - \delta_i) \left(\frac{x_k x_z (1 - p^*) (1 - R_i)}{A_i} + \frac{x_k x_z ((1 - p^*) (1 - R_i))^2}{(A_i)^2} \right) \\ k, z = 1, 2, \dots, j; k \neq z$$

e

$$A_i = 1 - p^* (1 - R_i),$$

$$\begin{aligned}
U_i^\alpha &= \exp(-(\alpha t_i)^\gamma e^{\beta t_i}) (-\gamma (\alpha t_i)^{\gamma-1} t_i e^{\beta t_i}), \\
U_i^\gamma &= \exp(-(\alpha t_i)^\gamma e^{\beta t_i}) (-e^{\beta t_i} (\alpha t_i)^\gamma \log(\alpha t_i))^2, \\
U_i^\beta &= \exp(-(\alpha t_i)^\gamma e^{\beta t_i}) (-(\alpha t_i)^\gamma e^{\beta t_i} t_i)^2, \\
p_i^* &= P(x) = \frac{\exp(\mathbf{x}\mathbf{b})}{1+\exp(\mathbf{x}\mathbf{b})}.
\end{aligned}$$

Quando se considera na modelagem a introdução das covariáveis no parâmetro de longa duração (p), tem-se o interesse em modelar a dependência entre a proporção de imunes ao evento (por exemplo, curados de uma doença) e os fatores associados ao evento de interesse. Yu e Peng (2008) propuseram que, além de introduzir as informações dos fatores de riscos no parâmetro de longa duração, também introduzisse no parâmetro de escala, quando se trata de um modelo encaixado ao Weibull. Dessa forma, a função de risco para o modelo WMLD para um grupo de indivíduos exposto aos mesmos fatores é dada por

$$h(t; \gamma, \beta, \mathbf{b}, \mathbf{b}^*) = \frac{\left(\frac{\exp(\mathbf{x}\mathbf{b})}{1+\exp(\mathbf{x}\mathbf{b})}\right) (\exp(\mathbf{x}\mathbf{b}^*)t)^\gamma (\gamma/t+\beta) \exp[-(\exp(\mathbf{x}\mathbf{b}^*)t)^\gamma e^{\beta t} + \beta t]}{1 - \left(\frac{\exp(\mathbf{x}\mathbf{b})}{1+\exp(\mathbf{x}\mathbf{b})}\right) \{1 - \exp[-(\exp(\mathbf{x}\mathbf{b}^*)t)^\gamma \exp(\beta t)]\}} \quad (3.14)$$

sendo a função de sobrevivência apresentada por

$$S(t; \gamma, \beta, \mathbf{b}, \mathbf{b}^*) = 1 - \left(\frac{\exp(\mathbf{x}\mathbf{b})}{1+\exp(\mathbf{x}\mathbf{b})}\right) \{1 - \exp[-(\exp(\mathbf{x}\mathbf{b}^*)t)^\gamma e^{\beta t}]\} \quad (3.15)$$

Sendo que \mathbf{b} é um vetor dos parâmetros dos fatores de risco associados ao efeito da longa duração, e \mathbf{b}^* é um vetor dos parâmetros dos fatores de risco associados ao efeito dos dados sem longa duração.

Em ambos os métodos de inserção de covariáveis, quando o valor estimado dos coeficientes forem positivos, caracteriza fatores de risco, pois eles aumentam a probabilidade de um paciente experimentar o evento. Por outro lado, quando os valores estimados dos parâmetros forem negativos, eles diminuem a probabilidade de um indivíduo experimentar o evento. Na prática, as covariáveis com estimativas positivas são caracterizadas como fatores de risco em relação ao evento observado (pois aumentam a probabilidade de experimentar o evento), já as covariáveis com estimativas negativas são consideradas fatores de proteção em relação ao evento (pois aumentam a probabilidade de o paciente permanecer sem experimentar o evento).

3.1.2 Estudo de simulação

Considerando a Matriz de Informação de Fisher Observada dada por 3.7, pode-se inferir sobre o vetor de parâmetros $\nu = (\alpha, \gamma, \beta, p)$, com base em propriedades dos estimadores de máxima verossimilhança para grandes amostras, dadas por Cox & Hinkley (1974)

$$\hat{\nu} \sim^a N(\nu, I^{-1}(\hat{\nu})). \quad (3.16)$$

Dessa forma, pode-se estudar as propriedades do estimador de máxima verossimilhança, considerando o custo de estimação e calculando as probabilidades de cobertura em relação ao intervalo de confiança (IC) assintótico, dado por:

$$IC(\nu_i, \alpha) : \left[\hat{\nu}_i - z_{\frac{\alpha}{2}} \sqrt{I_{i,i}^{-1}(\hat{\nu}_i)}; \hat{\nu}_i + z_{\frac{\alpha}{2}} \sqrt{I_{i,i}^{-1}(\hat{\nu}_i)} \right], i = 1, \dots, 4. \quad (3.17)$$

A probabilidade de cobertura (PC) para o intervalo de confiança pode ser calculada, repetindo-se N vezes o procedimento de construção do intervalo e, para cada construção, verificar se o verdadeiro valor do parâmetro está contido no intervalo dado por 3.17. Sendo assim, a probabilidade de cobertura para o IC pode ser obtida por $1 - \hat{\alpha}$, para

$$\hat{\alpha} = \frac{\sum_{j=1}^N \mathbb{I}(\nu_j \in IC_j)}{N},$$

e sendo $\mathbb{I}(\cdot)$ função que indica se o verdadeiro valor do parâmetro está contido no intervalo de confiança (IC).

Considera-se que um IC é dito conservativo se a probabilidade de cobertura nominal $(1 - \alpha)$ for menor que a probabilidade de cobertura estimada $(1 - \hat{\alpha})$, caso contrário, o IC é considerado não conservativo (MEEKER e ESCOBAR, 1998).

Para se calcular a PC de 95% de confiança, foram geradas 1000 amostras de uma WMLD com curvas de riscos decrescentes ($\alpha = 2$; $\gamma = 0,8$ e $\beta = 0,5$), pseudos-U ($\alpha = 2$; $\gamma = 0,5$ e $\beta = 3$) e unimodais ($\alpha = 2$; $\gamma = 1,5$ e $\beta = 3$). O parâmetro p foi gerado considerando 5% ($p = 0,95$), 10% ($p = 0,90$), 30% ($p = 0,70$) e 50% ($p = 0,50$) de longa duração, para diferentes tamanhos de amostras, $n = 30$, $n = 50$, $n = 100$ e $n = 300$. Com o intuito de estudar as propriedades assintóticas dos parâmetros do modelo WMLD, foram geradas 1000 amostras de uma WMLD com parâmetros $\alpha = 2$, $\gamma = 0,8$, variando o parâmetro β ($\beta = 0,1$; $\beta = 0,5$; $\beta = 1,0$; $\beta = 2,0$ e $\beta = 3,0$), o parâmetro p ($p = 0,95$;

$p = 0,90$; $p = 0,70$ e $p = 0,50$) e o tamanho amostral ($n = 30$, $n = 50$, $n = 100$ e $n = 300$). O estudo consiste, portanto, de 128 simulações distintas.

As amostras foram geradas utilizando o método da rejeição, considerando a função de distribuição de probabilidade do modelo WM com os parâmetros α , γ e β , mencionados anteriormente, e uma função envelope retangular de dimensões $a \times b$, de tal forma que esse retângulo cubra a função de distribuição de probabilidade do modelo WM. Já os tempos censurados, foram gerados a partir de uma distribuição exponencial (μ). Seguindo o algoritmo:

1. gerar $x_i \sim U(0, a)$ e $y_i \sim U(0, b)$;
2. $f_i = (\alpha x_i)_\gamma (\gamma/x_i + \beta) \exp [- (\alpha x_i)^\gamma e^{\beta x_i} + \beta x_i]$;
3. se $y_i < f_i$, então $auxT_i = x_i$. Caso contrário volta ao passo 1;
4. gerar $auxC1_i \sim EXP(\mu)$ e $auxC2_i \sim Bernoulli(p)$;
5. se $auxC2 = 0$, então $auxC1 = +\infty$;
6. $t_i = \min(auxT_i, auxC1_i)$, $\delta_i = I(auxT_i, auxC1_i)$;
7. volta ao passo 1 e repete o procedimento até obter o tamanho amostral desejado.

Em todo o estudo de simulação, foi utilizada a transformação logito no parâmetro α , ou seja, $\alpha^* = \log(\alpha)$ (NG, 2005), (PERDONÁ, 2006). O estudo de simulação concentra-se no cálculo da PC, estimativas dos parâmetros, bem como medidas de variabilidade das estimativas encontradas e o custo.

A Tabela 3.1 apresenta a PC considerando 0,05 de significância na construção dos IC para curvas com função de risco unimodal (U), pseudo-U (P_u) e decrescente (D). A probabilidade de cobertura será considerada conservativa se atingir o limite inferior do

Tabela 3.1: Probabilidade de cobertura observada, considerando o intervalo de 95% de confiança para as estimativas dos parâmetros do modelo WMLD, para diferentes níveis de censura e tamanhos amostrais

		$p = 0,95$				$p = 0,90$				$p = 0,70$				$p = 0,50$			
		30	50	100	300	30	50	100	300	30	50	100	300	30	50	100	300
U	$\hat{\alpha}$	0,81	0,90	0,96	0,97	0,85	0,89	0,96	0,97	0,81	0,87	0,94	0,96	0,76	0,84	0,91	0,96
	$\hat{\gamma}$	0,85	0,90	0,96	0,98	0,86	0,88	0,96	0,97	0,86	0,89	0,94	0,98	0,91	0,88	0,91	0,98
	$\hat{\beta}$	0,84	0,91	0,97	0,98	0,85	0,89	0,96	0,98	0,81	0,87	0,94	0,98	0,77	0,84	0,91	0,98
	\hat{p}	0,97	0,99	0,88	0,93	0,85	0,89	0,93	0,96	0,95	0,94	0,96	0,96	0,96	0,97	0,98	0,98
P_u	$\hat{\alpha}$	0,93	0,95	0,96	0,91	0,94	0,96	0,96	0,91	0,91	0,94	0,96	0,93	0,90	0,95	0,95	0,93
	$\hat{\gamma}$	0,96	0,96	0,93	0,70	0,95	0,97	0,94	0,73	0,94	0,97	0,95	0,81	0,93	0,97	0,96	0,85
	$\hat{\beta}$	0,97	0,97	0,96	0,89	0,98	0,97	0,96	0,89	0,98	0,98	0,96	0,91	0,97	0,98	0,96	0,93
	\hat{p}	0,99	0,99	0,89	0,93	0,84	0,88	0,95	0,94	0,95	0,95	0,96	0,96	0,97	0,97	0,98	0,98
D	$\hat{\alpha}$	0,95	0,95	0,96	0,96	0,97	0,96	0,96	0,96	0,97	0,96	0,96	0,95	0,97	0,97	0,97	0,95
	$\hat{\gamma}$	0,95	0,95	0,96	0,95	0,95	0,95	0,96	0,95	0,92	0,95	0,96	0,95	0,92	0,94	0,95	0,95
	$\hat{\beta}$	0,92	0,96	0,98	0,95	0,94	0,96	0,98	0,96	0,90	0,94	0,98	0,96	0,86	0,93	0,96	0,97
	\hat{p}	0,99	0,99	0,89	0,94	0,86	0,88	0,94	0,95	0,96	0,95	0,96	0,97	0,97	0,98	0,98	0,98

intervalo de 95% de confiança para a probabilidade de cobertura nominal de 0,95, dado por

$$IC : \left[0,95 - 1,96\sqrt{\frac{0,95(1-0,95)}{1000}}; 0,95 + 1,96\sqrt{\frac{0,95(1-0,95)}{1000}} \right] = [0,936; 0,964]. \quad (3.18)$$

Na presença de amostras pequenas ($n = 30$ e $n = 50$), para os quatro níveis de censura adotados (05%, 10%, 30%, 50%) a PC não atinge a probabilidade nominal de 0,95 para todos os parâmetros. No entanto, resolve-se tal problema aumentando o tamanho da amostra. Apesar do desempenho da PC para amostras pequenas, notou-se pelas Tabelas 3.2; 3.3 e 3.4, que, mesmo para amostras pequenas, as médias das estimativas de máxima verossimilhança são próximas aos valores utilizados na geração das amostras.

Tabela 3.2: Média das estimativas, erro quadrático médio e médias das amplitudes dos intervalos de 95% de confiança para as amostras geradas com função de risco unimodal ($\alpha = 2, \gamma = 1, 5, \beta = 3$)

		$p = 0,95$			$p = 0,90$			$p = 0,70$			$p = 0,50$		
		média	EQM	ampl	média	EQM	ampl	média	EQM	ampl	média	EQM	ampl
n=30	$\hat{\alpha}$	2,39	1,28	5,77	2,60	1,18	6,15	2,73	1,31	6,73	2,71	1,55	7,47
	$\hat{\gamma}$	1,66	0,37	2,79	1,70	0,37	2,83	1,72	0,36	3,05	1,71	0,35	3,38
	$\hat{\beta}$	2,41	4,56	0,23	1,90	3,27	10,19	1,64	3,44	10,74	1,64	3,73	11,61
	p	0,96	0,02	0,36	0,90	0,01	0,25	0,71	0,01	0,34	0,51	0,01	0,41
n=50	$\hat{\alpha}$	2,52	0,93	4,95	2,61	0,94	4,99	2,67	1,04	5,59	2,69	1,17	6,39
	$\hat{\gamma}$	1,71	0,29	2,34	1,76	0,29	2,35	1,77	0,27	2,62	1,74	0,30	2,91
	$\hat{\beta}$	2,07	2,85	8,59	1,85	2,74	8,47	1,75	2,95	9,40	1,72	3,15	10,40
	p	0,95	0,01	0,17	0,90	0,01	0,17	0,70	0,01	0,27	0,50	0,01	0,32
n=100	$\hat{\alpha}$	2,47	0,61	3,73	2,49	0,63	3,82	2,53	0,72	4,24	2,62	0,94	4,86
	$\hat{\gamma}$	1,70	0,19	1,73	1,70	0,19	1,77	1,73	0,19	1,97	1,76	0,24	2,28
	$\hat{\beta}$	2,13	1,79	6,44	2,11	1,83	6,57	2,04	2,09	7,27	1,86	2,61	8,29
	p	0,95	0,01	0,09	0,90	0,01	0,12	0,70	0,01	0,19	0,50	0,01	0,23
n=300	$\hat{\alpha}$	2,23	0,23	2,25	2,24	0,24	2,31	2,29	0,31	2,61	2,39	0,42	3,06
	$\hat{\gamma}$	1,60	0,06	1,01	1,61	0,06	1,04	1,63	0,08	1,18	1,68	0,11	1,40
	$\hat{\beta}$	2,58	0,64	3,82	2,56	0,67	3,94	2,48	0,87	4,47	2,31	1,21	5,27
	p	0,95	0,01	0,05	0,90	0,01	0,07	0,70	0,01	0,11	0,50	0,01	0,13

Tabela 3.3: Média das estimativas, erro quadrático médio e médias das amplitudes dos intervalos de 95% de confiança para as amostras geradas com curva de risco pseudo-U ($\alpha = 2, \gamma = 0, 5, \beta = 3$)

		$p = 0,95$			$p = 0,90$			$p = 0,70$			$p = 0,50$		
		média	EQM	ampl	média	EQM	ampl	média	EQM	ampl	média	EQM	ampl
n=30	$\hat{\alpha}$	2,87	4,70	8,04	2,90	4,93	8,30	3,05	6,21	9,54	3,09	7,32	11,30
	$\hat{\gamma}$	0,60	0,08	0,82	0,59	0,09	0,85	0,60	0,11	0,98	0,61	0,15	1,21
	$\hat{\beta}$	2,89	1,75	5,78	2,89	1,86	5,99	2,87	2,15	6,92	2,97	2,65	8,58
	p	0,95	0,01	0,29	0,90	0,01	0,23	0,70	0,01	0,34	0,50	0,01	0,41
n=50	$\hat{\alpha}$	2,75	2,82	6,32	2,78	2,96	6,52	2,84	3,77	7,33	3,02	5,05	8,93
	$\hat{\gamma}$	0,61	0,04	0,62	0,60	0,04	0,64	0,61	0,05	0,73	0,62	0,08	0,88
	$\hat{\beta}$	2,80	1,04	4,33	2,80	1,07	4,47	2,81	1,42	5,14	2,83	1,86	6,26
	p	0,95	0,01	0,15	0,90	0,01	0,17	0,70	0,01	0,26	0,50	0,01	0,32
n=100	$\hat{\alpha}$	2,68	1,52	4,53	2,69	1,60	4,66	2,72	2,02	5,27	2,77	2,64	6,20
	$\hat{\gamma}$	0,60	0,02	0,43	0,60	0,02	0,44	0,60	0,03	0,50	0,61	0,04	0,61
	$\hat{\beta}$	2,71	0,50	2,97	2,71	0,53	3,06	2,73	0,67	3,49	2,77	1,02	4,25
	p	0,95	0,01	0,09	0,90	0,01	0,12	0,70	0,01	0,19	0,50	0,01	0,23
n=300	$\hat{\alpha}$	2,65	0,80	2,64	2,65	0,82	2,71	2,67	0,94	3,07	2,70	1,29	3,63
	$\hat{\gamma}$	0,60	0,01	0,24	0,60	0,01	0,25	0,60	0,014	0,28	0,60	0,02	0,34
	$\hat{\beta}$	2,65	0,27	1,67	2,65	0,27	1,72	2,65	0,32	1,95	2,66	0,41	2,33
	p	0,95	0,01	0,05	0,90	0,01	0,07	0,70	0,01	0,11	0,50	0,01	0,13

Tabela 3.4: Média das estimativas, erro quadrático médio e médias das amplitudes dos intervalos de 95% de confiança para as amostras geradas com curva de risco decrescente ($\alpha = 2, \gamma = 0,8, \beta = 0,5$)

		$p = 0,95$			$p = 0,90$			$p = 0,70$			$p = 0,50$		
		média	EQM	ampl	média	EQM	ampl	média	EQM	ampl	média	EQM	ampl
n=30	$\hat{\alpha}$	2,00	0,61	3,72	2,04	0,59	3,87	2,09	0,72	4,36	2,17	0,96	5,12
	$\hat{\gamma}$	0,81	0,05	0,90	0,82	0,06	0,93	0,83	0,08	1,04	0,85	0,12	1,25
	$\hat{\beta}$	0,56	0,17	2,09	0,52	0,11	2,13	0,49	0,11	2,34	0,45	0,12	2,73
	p	0,95	0,01	0,31	0,90	0,01	0,24	0,71	0,01	0,34	0,51	0,01	0,41
n=50	$\hat{\alpha}$	1,99	0,40	2,92	2,02	0,42	3,02	2,04	0,48	3,38	2,07	0,56	4,05
	$\hat{\gamma}$	0,80	0,04	0,69	0,80	0,04	0,71	0,82	0,04	0,81	0,83	0,05	0,96
	$\hat{\beta}$	0,54	0,09	1,60	0,53	0,09	1,66	0,51	0,09	1,84	0,50	0,10	2,18
	p	0,95	0,01	0,16	0,90	0,01	0,16	0,70	0,01	0,26	0,50	0,01	0,32
n=100	$\hat{\alpha}$	1,98	0,22	2,08	1,98	0,23	2,14	2,01	0,30	2,42	2,03	0,35	2,87
	$\hat{\gamma}$	0,80	0,02	0,50	0,81	0,01	0,51	0,81	0,02	0,58	0,82	0,03	0,68
	$\hat{\beta}$	0,53	0,06	1,15	0,53	0,06	1,18	0,52	0,07	1,34	0,52	0,08	1,57
	p	0,95	0,01	0,09	0,90	0,01	0,12	0,70	0,01	0,19	0,50	0,01	0,23
n=300	$\hat{\alpha}$	1,98	0,09	1,20	1,98	0,09	1,24	1,98	0,12	1,40	1,99	0,16	1,66
	$\hat{\gamma}$	0,80	0,01	0,28	0,80	0,01	0,29	0,80	0,01	0,33	0,80	0,01	0,39
	$\hat{\beta}$	0,52	0,03	0,65	0,52	0,03	0,67	0,52	0,04	0,76	0,52	0,04	0,90
	p	0,95	0,01	0,05	0,90	0,01	0,07	0,70	0,01	0,11	0,50	0,01	0,13

3.1.3 Custo de estimação

Uma forma de verificar o efeito da estimação dos parâmetros do modelo WMLD em comparação com seus dois casos particulares diretos, WM e WLD, o efeito pode ser obtido através do custo ($C(\cdot)$), que mede o quanto a variância é inflacionada pela adição de um parâmetro. Taylor, Siqueira e Weiss (1996) estudaram o custo ao adicionar parâmetros em modelos de resposta binária, enquanto Siqueira e Taylor (1999) verificavam o custo de estimação de λ na transformação Box-Cox.

Considerando que $\nu' = [\alpha, \gamma, \beta, p]$ seja o vetor de parâmetros do modelo WMLD ao se estimar os parâmetros, através do método da máxima verossimilhança, ter-se-á uma variância referente a cada parâmetro que será denotada por $Var(\nu_i)$, correspondente a $I_{i,i}^{-1}$, com $i = 1, 2, 3, 4$.

O método consiste em se fixar um de seus parâmetros e estimar os demais. Novamente aqui, os parâmetros estimados estarão sujeitos a uma variância denotada por $Var^*(\nu_i)$, com $i = 1, 2, 3$ e a uma Matriz de Informação de Fisher, com dimensões 3x3 denotado por I^* . O custo de estimação do parâmetro ν_i associado, na presença do parâmetro com o valor real fixado, será dado pela razão das variâncias (BICKEL e DOKSUM,1981), dada por

$$C(i) = \frac{Var(\nu_i)}{Var^*(\nu_i)} = \frac{I_{i,i}^{-1}}{I_{i,i}^{*-1}} \quad (3.19)$$

Se o valor do custo for maior que 1, existe um aumento na variância quando se estima

o parâmetro adicional. Caso seja menor do que 1 e maior do que 0, indica uma diminuição na variância quando se estima o parâmetro adicional, e, quando for igual a 1, a variância não aumenta e não diminui, quando se estima esse parâmetro adicional.

Nesse contexto, para verificar o custo de estimação dos parâmetros α , γ e β na presença do parâmetro p , ajusta-se o modelo WM e WMLD para as amostras geradas, considerando $\alpha = 2$, $\gamma = 0,8$, $p = 1$ e variando o parâmetro β e a porcentagem de dados censurados. Já para verificar o custo de estimação dos parâmetros α , γ e p na presença do parâmetro β , ajustam-se os modelos WLD e WMLD nas mesmas amostras geradas, considerando $\alpha = 2$, $\gamma = 0,8$ e variando o parâmetro β e p .

As Tabelas 3.5, 3.6, 3.7, 3.8 e 3.9 apresentam os resultados do custo de estimação dos parâmetros α , γ e β na presença do parâmetro p . Fixando diferentes situações no estudo de simulação: $\beta = 0,1$, $\beta = 0,5$, $\beta = 1,0$, $\beta = 2,0$ e $\beta = 3,0$, respectivamente. Ou seja, ajustam-se os modelos WMLD e WM nos dados gerados e se comparam as variâncias das estimativas de máxima verossimilhança.

Conforme aumenta a proporção de censura, existe diminuição no custo do parâmetro α , enquanto que o parâmetro γ mantém-se constante e o β inflaciona. Conforme aumenta o tamanho amostral, para $\beta = 0,1$ e $\beta = 0,5$, ocorre pequeno aumento nos custos dos parâmetros α e β , o parâmetro γ mantém-se constante. Já para $\beta = 1,0$, $\beta = 2,0$ e $\beta = 3,0$ o custo de estimação do parâmetro α diminui, e os parâmetros γ e β mantêm-se constantes.

Para os resultados do estudo de custo na presença do parâmetro β , quando $\beta = 0,1$, $\beta = 0,5$, $\beta = 1,0$, $\beta = 2,0$ e $\beta = 3,0$ (Tabelas 3.10, 3.11, 3.12, 3.13 e 3.14, respectivamente), observa-se uma inflação na variância dos parâmetros α e γ , porém em proporção menor. Já o custo do parâmetro p não é influenciado pela estimação do parâmetro β , quando se possui mais de 5% de longa duração (quando $p < 0,95$). Nessa situação, o termo de longa duração não influencia o custo de estimação, pois, para as diferentes quantidades de censura, a variância não sofreu grandes inflações ou deflações. Quando $p = 0,95$, a inflação do custo de estimação é solucionada aumentando o tamanho amostral.

Considerando os resultados aqui apresentados, conforme se aumenta a longa duração (diminui-se o valor do parâmetro p), aumenta-se o custo de estimação de α enquanto que os parâmetros γ e p deflacionam. Conforme se aumenta o tamanho amostral, diminui-se

o custo de estimação para o parâmetro α e p , enquanto se observa pequeno aumento no custo do parâmetro γ . Conforme se aumenta o parâmetro β , existe inflação nos custos de estimação dos parâmetros α e γ , enquanto existe uma deflação do parâmetro p .

Tabela 3.5: Média e desvio padrão do custo de estimação dos parâmetros α , γ e β , na presença do parâmetro p (dados gerados a partir de $\alpha = 2, 0$; $\gamma = 0, 8$; $p = 1$ e $\beta = 0, 1$)

	Censura	n	$\hat{\alpha}$		$\hat{\gamma}$		$\hat{\beta}$	
			Média	DP	Média	DP	Média	DP
$\beta = 0, 1$	5%	30	2,14	2,23	1,00	0,04	1,03	0,30
		50	2,29	1,74	1,00	0,02	1,02	0,28
		100	2,56	1,40	1,00	0,02	1,02	0,14
		300	2,76	0,95	1,00	0,02	1,02	0,11
	10%	30	1,89	1,91	1,01	0,07	1,06	0,42
		50	2,08	1,65	1,01	0,05	1,04	0,36
		100	2,25	1,28	1,01	0,04	1,05	0,28
		300	2,42	0,90	1,01	0,03	1,05	0,19
	30%	30	1,21	1,81	1,02	0,10	1,17	0,70
		50	1,33	1,56	1,03	0,13	1,22	0,81
		100	1,46	1,15	1,03	0,12	1,21	0,78
		300	1,08	0,77	0,99	0,12	1,19	0,72
50%	30	0,59	1,25	1,01	0,12	1,15	0,64	
	50	0,60	1,68	1,02	0,33	1,20	0,60	
	100	0,59	0,83	1,02	0,16	1,25	0,76	
	300	0,59	1,17	1,03	0,15	1,34	0,75	

Tabela 3.6: Média e desvio padrão do custo de estimação dos parâmetros α , γ e β , na presença do parâmetro p (dados gerados a partir de $\alpha = 2, 0$; $\gamma = 0, 8$; $p = 1$ e $\beta = 0, 5$)

	p	n	$\hat{\alpha}$		$\hat{\gamma}$		$\hat{\beta}$	
			Média	DP	Média	DP	Média	DP
$\beta = 0, 5$	5%	30	1,74	2,40	1,00	0,04	1,02	0,24
		50	1,74	2,06	1,00	0,02	1,02	0,13
		100	1,68	1,65	1,00	0,03	1,04	0,19
		300	1,45	0,89	1,00	0,01	1,01	0,07
	10%	30	1,50	2,13	1,00	0,04	1,05	0,27
		50	1,55	1,88	1,00	0,03	1,04	0,20
		100	1,50	1,46	1,01	0,03	1,06	0,23
		300	1,29	0,83	1,01	0,02	1,03	0,13
	30%	30	1,06	2,25	1,01	0,11	1,15	0,57
		50	0,90	1,38	1,01	0,06	1,12	0,40
		100	0,98	1,45	1,02	0,07	1,17	0,45
		300	0,75	0,59	1,02	0,06	1,14	0,38
50%	30	1,06	2,25	1,01	0,11	1,15	0,57	
	50	0,62	1,28	1,01	0,11	1,15	0,48	
	100	0,52	1,02	1,01	0,07	1,17	0,52	
	300	1,14	15,73	1,06	0,99	1,19	0,56	

Tabela 3.7: Média e desvio padrão do custo de estimação dos parâmetros α , γ e β , na presença do parâmetro p (dados gerados a partir de $\alpha = 2, 0$; $\gamma = 0, 8$; $p = 1$ e $\beta = 1, 0$)

	p	n	$\hat{\alpha}$		$\hat{\gamma}$		$\hat{\beta}$	
			Média	DP	Média	DP	Média	DP
$\beta = 1, 0$	5%	30	1,39	2,70	1,00	0,02	1,02	0,14
		50	1,24	2,19	1,00	0,02	1,02	0,12
		100	0,92	1,35	1,00	0,01	1,02	0,10
		300	0,64	0,55	1,00	0,01	1,01	0,07
	10%	30	1,29	2,57	1,00	0,04	1,06	0,35
		50	1,00	1,71	1,00	0,03	1,05	0,22
		100	0,85	1,24	1,00	0,03	1,04	0,20
		300	0,59	0,58	1,01	0,02	1,03	0,11
	30%	30	0,90	2,65	1,00	0,09	1,15	0,53
		50	0,84	1,72	1,00	0,06	1,14	0,42
		100	0,67	1,29	1,01	0,05	1,14	0,35
		300	0,38	0,46	1,02	0,06	1,13	0,34
	50%	30	0,72	2,30	1,00	0,14	1,20	0,65
		50	0,51	1,66	1,00	0,11	1,23	0,58
		100	0,42	1,45	1,01	0,07	1,19	0,44
		300	0,22	0,33	1,03	0,07	1,31	0,55

Tabela 3.8: Média e desvio padrão do custo de estimação dos parâmetros α , γ e β , na presença do parâmetro p (dados gerados a partir de $\alpha = 2, 0$; $\gamma = 0, 8$; $p = 1$ e $\beta = 2, 0$)

	p	n	$\hat{\alpha}$		$\hat{\gamma}$		$\hat{\beta}$	
			Média	DP	Média	DP	Média	DP
$\beta = 2, 0$	5%	30	0,84	2,50	1,00	0,02	1,02	0,12
		50	0,77	2,22	1,00	0,02	1,02	0,11
		100	0,34	1,14	1,00	0,02	1,02	0,12
		300	2,32	7,04	1,01	0,03	1,22	0,68
	10%	30	0,98	2,87	1,00	0,03	1,03	0,17
		50	0,60	5,13	0,99	0,26	1,03	0,16
		100	0,35	1,16	1,01	0,04	1,04	0,20
		300	0,12	0,21	1,00	0,02	1,03	0,10
	30%	30	0,72	2,14	1,00	0,06	1,10	0,32
		50	0,69	2,38	1,01	0,08	1,14	0,45
		100	0,38	1,56	1,01	0,05	1,13	0,34
		300	0,10	0,24	1,02	0,04	1,11	0,25
	50%	30	0,82	3,13	1,00	0,12	1,17	0,54
		50	0,58	2,39	1,01	0,10	1,23	0,51
		100	0,27	0,88	1,01	0,06	1,21	0,45
		300	0,08	0,28	1,03	0,06	1,24	0,43

Tabela 3.9: Média e desvio padrão do custo de estimação dos parâmetros α , γ e β , na presença do parâmetro p (dados gerados a partir de $\alpha = 2, 0$; $\gamma = 0, 8$; $p = 1$ e $\beta = 3, 0$)

	p	n	$\hat{\alpha}$		$\hat{\gamma}$		$\hat{\beta}$	
			Média	DP	Média	DP	Média	DP
$\beta = 3, 0$	5%	30	0,92	3,54	1,00	0,03	1,02	0,13
		50	0,58	2,57	1,00	0,02	1,01	0,08
		100	0,16	0,93	1,00	0,02	1,02	0,09
		300	0,03	0,08	1,00	0,01	1,01	0,05
	10%	30	1,10	3,88	1,00	0,04	1,04	0,19
		50	0,56	2,47	1,00	0,03	1,04	0,16
		100	0,15	0,59	1,00	0,02	1,04	0,13
		300	0,03	0,07	1,00	0,02	1,02	0,09
	30%	30	1,24	4,92	1,00	0,10	1,13	0,45
		50	0,50	2,08	1,01	0,06	1,14	0,35
		100	0,19	0,93	1,01	0,05	1,12	0,31
		300	0,03	0,12	1,01	0,05	1,11	0,28
	50%	30	0,98	6,74	0,99	0,15	1,15	0,50
		50	0,77	4,64	1,00	0,11	1,18	0,45
		100	0,25	2,10	1,01	0,08	1,23	0,50
		300	0,03	0,13	1,03	0,06	1,27	0,44

Tabela 3.10: Média e desvio padrão do custo de estimação dos parâmetros α , γ e p , na presença do parâmetro β (dados gerados a partir de $\alpha = 2, 0$; $\gamma = 0, 8$ e $\beta = 0, 1$)

	p	n	$\hat{\alpha}$		$\hat{\gamma}$		p	
			Média	DP	Média	DP	Média	DP
$\beta = 0, 1$	0, 95	30	2,43	3,60	1,93	0,54	1,02	0,12
		50	2,06	1,32	1,97	0,48	1,02	0,11
		100	1,95	1,92	1,99	0,44	1,02	0,06
		300	1,82	0,34	2,08	0,29	1,02	0,01
	0, 90	30	2,49	4,00	1,87	0,58	1,01	0,07
		50	2,07	1,68	1,90	0,51	1,01	0,04
		100	1,92	1,26	1,99	0,43	1,01	0,02
		300	1,84	1,51	2,12	2,25	1,01	0,01
	0, 70	30	2,78	6,59	1,87	0,61	1,00	0,02
		50	2,06	1,29	1,89	0,62	1,00	0,01
		100	2,04	2,61	1,96	0,49	1,00	0,01
		300	1,86	0,98	2,05	0,33	1,00	0,01
0, 50	30	4,73	18,26	1,86	0,68	1,00	0,01	
	50	2,46	5,68	1,85	0,60	1,00	0,01	
	100	1,98	0,80	1,93	0,51	1,00	0,01	
	300	1,84	0,49	2,03	0,40	1,00	0,01	

Tabela 3.11: Média e desvio padrão do custo de estimação dos parâmetros α , γ e p , na presença do parâmetro β (dados gerados a partir de $\alpha = 2, 0$; $\gamma = 0, 8$ e $\beta = 0, 5$)

	p	n	$\hat{\alpha}$		$\hat{\gamma}$		p	
			Média	DP	Média	DP	Média	DP
$\beta = 0, 5$	0, 95	30	3,23	1,63	2,23	0,61	1,00	0,08
		50	3,20	1,17	2,27	0,48	1,00	0,03
		100	3,28	0,84	2,30	0,33	1,00	0,02
		300	3,29	0,42	2,30	0,18	1,00	0,01
	0, 90	30	3,39	4,88	2,22	0,61	1,00	0,04
		50	3,28	1,30	2,27	0,49	1,00	0,01
		100	3,28	0,82	2,30	0,34	1,00	0,01
		300	3,30	0,43	2,31	0,19	1,00	0,01
	0, 70	30	5,50	21,85	2,19	0,67	1,00	0,01
		50	3,32	1,51	2,23	0,54	1,00	0,01
		100	3,25	0,95	2,28	0,40	1,00	0,01
		300	3,27	0,48	2,30	0,21	1,00	0,01
0, 50	30	8,11	51,03	2,15	0,85	1,00	0,01	
	50	4,66	20,95	2,20	0,63	1,00	0,01	
	100	3,25	1,14	2,25	0,48	1,00	0,01	
	300	3,26	0,63	2,29	0,27	1,00	0,01	

Tabela 3.12: Média e desvio padrão do custo de estimação dos parâmetros α , γ e p , na presença do parâmetro β (dados gerados a partir de $\alpha = 2, 0$; $\gamma = 0, 8$ e $\beta = 1, 0$)

	p	n	$\hat{\alpha}$		$\hat{\gamma}$		p	
			Média	DP	Média	DP	Média	DP
$\beta = 1, 0$	0, 95	30	4,48	2,17	2,30	0,71	1,03	0,20
		50	5,49	19,40	2,30	0,57	1,08	0,87
		100	4,95	6,53	2,29	0,41	1,04	0,13
		300	4,86	0,59	2,27	0,24	1,02	0,02
	0, 90	30	6,19	24,35	2,29	0,78	1,03	0,10
		50	4,77	4,26	2,28	0,59	1,02	0,12
		100	5,13	13,78	2,29	0,43	1,01	0,03
		300	4,85	0,62	2,29	0,25	1,01	0,01
	0, 70	30	11,00	68,01	2,21	0,85	1,01	0,02
		50	5,77	17,52	2,27	0,68	1,00	0,01
		100	4,71	1,35	2,30	0,49	1,00	0,01
		300	4,83	0,64	2,29	0,28	1,00	0,01
0, 50	30	12,08	59,70	2,23	1,06	1,00	0,03	
	50	15,64	161,51	2,24	0,81	1,00	0,01	
	100	4,67	1,60	2,29	0,56	1,00	0,01	
	300	4,78	0,80	2,30	0,34	1,00	0,01	

Tabela 3.13: Média e desvio padrão do custo de estimação dos parâmetros α , γ e p , na presença do parâmetro β (dados gerados a partir de $\alpha = 2, 0$; $\gamma = 0, 8$ e $\beta = 2, 0$)

	p	n	$\hat{\alpha}$		$\hat{\gamma}$		p	
			Média	DP	Média	DP	Média	DP
$\beta = 2, 0$	0,95	30	9,8	36,8	2,6	0,9	1,01	0,48
		50	8,1	16,3	2,6	0,7	1,00	0,03
		100	16,1	102,5	2,5	0,5	1,00	0,02
		300	7,7	1,1	2,4	0,3	1,00	0,01
	0,90	30	15,8	85,0	2,6	0,9	1,00	0,03
		50	10,5	57,1	2,6	0,7	1,00	0,01
		100	7,7	1,9	2,5	0,5	1,00	0,01
		300	7,7	1,1	2,4	0,3	1,00	0,01
	0,70	30	43,1	178,4	2,5	0,9	1,00	0,01
		50	16,7	114,9	2,6	0,8	1,00	0,01
		100	8,2	17,5	2,5	0,6	1,00	0,01
		300	7,7	1,3	2,4	0,3	1,00	0,01
	0,50	30	51,5	190,8	2,5	1,1	1,00	0,01
		50	35,8	171,6	2,6	0,9	1,00	0,01
		100	7,7	2,5	2,6	0,7	1,00	0,01
		300	7,7	1,5	2,5	0,4	1,00	0,01

Tabela 3.14: Média e desvio padrão do custo de estimação dos parâmetros α , γ e p , na presença do parâmetro β (dados gerados a partir de $\alpha = 2, 0$; $\gamma = 0, 8$ e $\beta = 3, 0$)

	p	n	$\hat{\alpha}$		$\hat{\gamma}$		p	
			Média	DP	Média	DP	Média	DP
$\beta = 3, 0$	0,95	30	12,89	94,57	2,51	1,05	1,05	0,25
		50	9,0	4,4	2,4	0,8	1,04	0,61
		100	26,3	217,7	2,4	0,6	1,03	0,16
		300	10,2	1,8	2,4	0,3	1,01	0,02
	0,90	30	16,36	108,91	2,46	1,07	1,02	0,12
		50	9,1	4,3	2,5	0,9	1,01	0,06
		100	20,1	157,2	2,4	0,6	1,01	0,03
		300	10,2	1,9	2,4	0,4	1,00	0,01
	0,70	30	65,2	296,2	2,5	1,1	1,00	0,02
		50	38,5	284,5	2,5	1,0	1,00	0,01
		100	9,6	7,1	2,4	0,7	1,00	0,01
		300	10,2	2,1	2,4	0,4	1,00	0,00
	0,50	30	77,9	462,9	2,5	1,5	1,00	0,01
		50	65,1	304,6	2,5	1,1	1,00	0,01
		100	20,0	250,2	2,4	0,8	1,00	0,01
		300	11,3	44,2	2,4	0,5	1,00	0,01

Nesta seção, trabalhou-se com a estimação clássica, os parâmetros foram estimados pelo método da máxima verossimilhança e as propriedades assintóticas foram verificadas através da PC e custo de estimação. Na próxima seção, serão mostrados os procedimentos de estimação bayesiana, na qual, além da informação amostral, incorporam-se informações previamente conhecidas sobre o parâmetro a ser estimado.

3.2 Procedimentos bayesianos

Considerando a inferência clássica, a amostra (que compõe o conjunto de dados) é a única responsável pelas estimativas dos parâmetros em estudo. Dessa forma, utilizam-se métodos amostrais adequados, a fim de minimizar qualquer viés amostral que possa causar interpretações errôneas sobre o parâmetro em questão. O processo de inferência clássica pode ser esquematizado conforme a Figura 3.1.

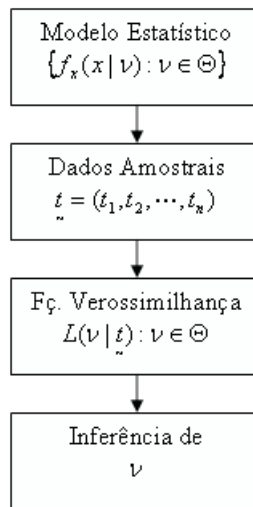


Figura 3.1: Esquema inferência clássica

Já na inferência bayesiana, além das informações cedidas pela amostra, pode-se introduzir uma informação previamente conhecida sobre o parâmetro a fim de melhorar sua estimativa. Geralmente, essa informação é traduzida numa função de probabilidade e introduzida na estimação através do teorema de Bayes

$$P(A_i|B) = \frac{P(B|A_i) P(A_i)}{\sum_i P(B|A_i) P(A_i)} \quad (3.20)$$

Sendo A_1, A_2, \dots, A_n eventos que formam uma partição do espaço amostral com probabilidades positivas e B um evento qualquer com $P(B) > 0$.

Dessa forma, a estimação está sujeita a dois fatores: um fator objetivo caracterizado pela amostra e uma informação caracterizada pelo subjetivismo sobre o parâmetro.

Pode-se esquematizar, também, o processo de inferência bayesiana sobre um determinado parâmetro ou conjunto de parâmetros (Figura 3.2).

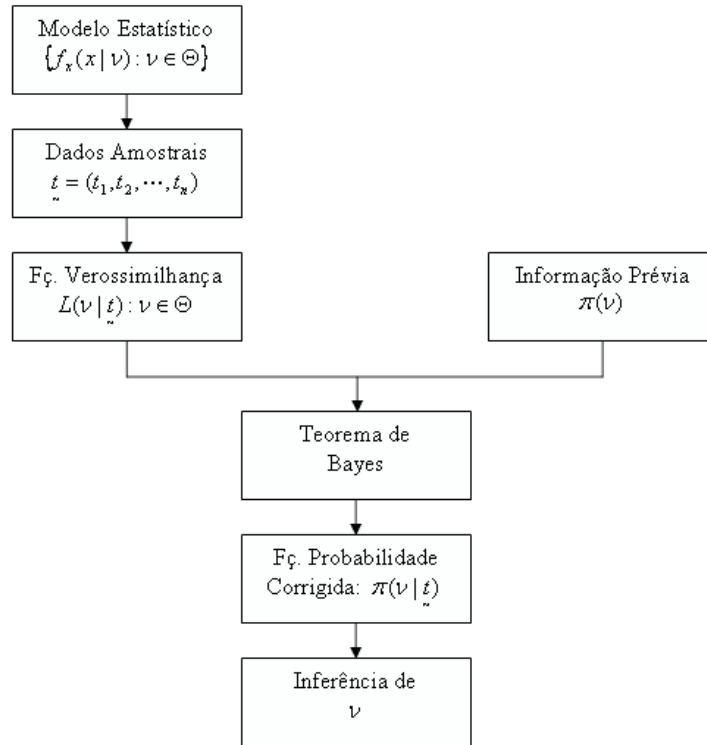


Figura 3.2: Esquema Inferência Bayesiano

A principal crítica acerca da teoria bayesiana consiste no fato de, se se estiver errado na informação anterior, erra-se na estimação dos parâmetros. Sendo assim, nesta abordagem, trabalhou-se com duas fontes possíveis de viesar a estimativa. A primeira, trata-se da amostra, no entanto, pode-se minimizar a probabilidade de viés ao realizar um planejamento amostral adequado. A segunda, trata-se da informação sobre o parâmetro, sendo esse o mais difícil de ser controlado.

A informação prévia sobre o parâmetro é chamada de *a priori*, que, quando introduzida na forma de uma distribuição de probabilidade, é denominada *a priori* própria. E a função de probabilidade com base nos dados e *a priori* é chamada *a posteriori*.

A estimação dos parâmetros baseia-se na distribuição *a posteriori* definida por $\pi(\nu/t_i)$, sendo que ν é o vetor de parâmetros. Dessa forma, considerando o teorema de Bayes (Equação 3.20) *a posteriori* é definida por

$$\pi(\nu/t) = \frac{L(\nu/t) \pi(\nu)}{\int L(\nu/t) \pi(\nu) \partial \nu} \quad (3.21)$$

Sendo que $\pi(\nu)$ é definida como distribuição *a priori*, ou seja, mensura o desconhecimento sobre cada parâmetro. $L(\nu/t)$ é a função de verossimilhança calculada com base

na amostra; considerando uma variável indicadora de censura (δ_i), a qual recebe o valor 1 se for o tempo de sobrevivência e sem censura, ou 0, se o tempo for censurado, é dado pela Equação 3.1.

A parcela $\int L(\nu/t) \pi(\nu) \partial\nu$ trata-se de uma constante. Dessa forma, a Função 3.21 pode ser reescrita como

$$\pi(\nu/t) \propto L(\nu/t) \pi(\nu) \quad (3.22)$$

e, assim, se pode realizar as inferências sobre a função proporcional.

Para definir as distribuições *a priori* para os parâmetros do modelo WMLD, utiliza-se a reparametrização $\log(\cdot)$ nos parâmetros α , β e γ , e para o parâmetro p , utiliza-se $\log\left(\frac{p}{1-p}\right)$. Com essas parametrizações, o espaço paramétrico é ilimitado. Dessa forma, pode-se utilizar a distribuição Normal como *a priori* para os parâmetros (PERDONÁ, 2006).

$$\alpha^* = \log(\alpha) \sim Normal(\mu_\alpha, \sigma_\alpha)$$

$$\beta^* = \log(\beta) \sim Normal(\mu_\beta, \sigma_\beta)$$

$$\gamma^* = \log(\gamma) \sim Normal(\mu_\gamma, \sigma_\gamma)$$

$$p^* = \log\left(\frac{p}{1-p}\right) \sim Normal(\mu_p, \sigma_p)$$

(3.23)

Assim,

$$\begin{aligned} \pi(\alpha^\bullet, \beta^\bullet, \gamma^\bullet, p^\bullet | t) \propto & \left(\frac{1}{\sqrt{2\pi}}\right)^4 \frac{1}{\sigma_\alpha \sigma_\beta \sigma_\gamma \sigma_p} \exp \left\{ -\frac{(\alpha^\bullet - \mu_\alpha)^2}{2\sigma_\alpha^2} - \frac{(\beta^\bullet - \mu_\beta)^2}{2\sigma_\beta^2} - \frac{(\gamma^\bullet - \mu_\gamma)^2}{2\sigma_\gamma^2} - \frac{(p^\bullet - \mu_p)^2}{2\sigma_p^2} \right\} \\ & \prod_{i=1}^n \left(p^\bullet (\alpha^\bullet t_i)^{\gamma^\bullet} (\gamma^\bullet / t_i + \beta^\bullet) \exp \left[-(\alpha^\bullet t_i)^{\gamma^\bullet} e^{\beta^\bullet t_i} + \beta^\bullet t_i \right] \right)^{\delta_i} \times \\ & \times \left(1 - p^\bullet \left\{ 1 - \exp \left[-(\alpha^\bullet t_i)^{\gamma^\bullet} e^{\beta^\bullet t_i} \right] \right\} \right)^{1-\delta_i} \end{aligned} \quad (3.24)$$

Sendo, $\alpha^\bullet = \exp\{\alpha^*\}$, $\gamma^\bullet = \exp\{\gamma^*\}$, $\beta^\bullet = \exp\{\beta^*\}$ e $p^\bullet = \frac{\exp(p^*)}{1+\exp(p^*)}$.

sendo que as distribuições *a posteriori* condicionais são dadas por 3.25.

$$\begin{aligned}
\pi(\alpha^\bullet | \beta^\bullet, \gamma^\bullet, p^\bullet, t) &\propto \exp\left\{-\frac{(\alpha^\bullet - \mu_\alpha)^2}{2\sigma_\alpha}\right\} \prod_{i=1}^n \left(1 - p^\bullet \left\{1 - \exp\left[-(\alpha^\bullet t_i)^{\gamma^\bullet} e^{\beta^\bullet t_i}\right]\right\}\right)^{1-\delta_i} \\
&\quad \times \left(p^\bullet (\alpha^\bullet t_i)^{\gamma^\bullet} (\gamma^\bullet / t_i + \beta^\bullet) \exp\left[-(\alpha^\bullet t_i)^{\gamma^\bullet} e^{\beta^\bullet t_i} + \beta^\bullet t_i\right]\right)^{\delta_i} \\
\pi(\beta^\bullet | \alpha^\bullet, \gamma^\bullet, p^\bullet, t) &\propto \exp\left\{-\frac{(\beta^\bullet - \mu_\beta)^2}{2\sigma_\beta}\right\} \prod_{i=1}^n \left(1 - p^\bullet \left\{1 - \exp\left[-(\alpha^\bullet t_i)^{\gamma^\bullet} e^{\beta^\bullet t_i}\right]\right\}\right)^{1-\delta_i} \\
&\quad \times \left(p^\bullet (\alpha^\bullet t_i)^{\gamma^\bullet} (\gamma^\bullet / t_i + \beta^\bullet) \exp\left[-(\alpha^\bullet t_i)^{\gamma^\bullet} e^{\beta^\bullet t_i} + \beta^\bullet t_i\right]\right)^{\delta_i} \\
\pi(\gamma^\bullet | \alpha^\bullet, \beta^\bullet, p^\bullet, t) &\propto \exp\left\{-\frac{(\gamma^\bullet - \mu_\gamma)^2}{2\sigma_\gamma}\right\} \prod_{i=1}^n \left(1 - p^\bullet \left\{1 - \exp\left[-(\alpha^\bullet t_i)^{\gamma^\bullet} e^{\beta^\bullet t_i}\right]\right\}\right)^{1-\delta_i} \\
&\quad \times \left(p^\bullet (\alpha^\bullet t_i)^{\gamma^\bullet} (\gamma^\bullet / t_i + \beta^\bullet) \exp\left[-(\alpha^\bullet t_i)^{\gamma^\bullet} e^{\beta^\bullet t_i} + \beta^\bullet t_i\right]\right)^{\delta_i} \\
\pi(p^\bullet | \alpha^\bullet, \beta^\bullet, \gamma^\bullet, t) &\propto \exp\left\{-\frac{(p^\bullet - \mu_p)^2}{2\sigma_p}\right\} \prod_{i=1}^n \left(1 - p^\bullet \left\{1 - \exp\left[-(\alpha^\bullet t_i)^{\gamma^\bullet} e^{\beta^\bullet t_i}\right]\right\}\right)^{1-\delta_i} \\
&\quad \times \left(p^\bullet (\alpha^\bullet t_i)^{\gamma^\bullet} (\gamma^\bullet / t_i + \beta^\bullet) \exp\left[-(\alpha^\bullet t_i)^{\gamma^\bullet} e^{\beta^\bullet t_i} + \beta^\bullet t_i\right]\right)^{\delta_i}
\end{aligned} \tag{3.25}$$

O vetor de parâmetros ν pode ser estimado de três formas, sendo que:

- $\hat{\nu}_{BM}(x) = E(\nu|x) = E(\nu|X = x) \rightarrow$ Estimador bayesiano de ν da média;
- $\hat{\nu}_{BM_o}(x) \rightarrow$ Estimador bayesiano de ν através da moda da distribuição a posteriori, ponto que maximiza $\pi(\nu|x)$;
- $\hat{\nu}_{BM_e}(x) \rightarrow$ Mediana da distribuição a posteriori, ou seja, $P(\nu \geq \hat{\nu}_{BM_e}(x)|X = x) \geq 0,5$ e $P(\nu \leq \hat{\nu}_{BM_e}(x)|X = x) \geq 0,5$.

Quando se encontra uma *a posteriori* explícita, os parâmetros são estimados através das densidades marginais *a posteriori*. No entanto, para o modelo WMLD não se encontra uma *a posteriori* explícita. Dessa forma, pode-se utilizar, por exemplo, o amostrador de Gibbs (NAYLON e SMITHE, 1982) e o Metropolis-Hastings (METROPOLIS et al., 1953; HASTINGS, 1970) para se ter boas aproximações.

3.3 Seleção de modelos

Para um mesmo conjunto de dados, pode-se ajustar mais de um modelo de sobrevivência. Nesse caso, para se escolher qual o melhor modelo, ou o modelo que mais se adequa ao

conjunto de dados, podem ser utilizados análises gráficas, como, por exemplo, na comparação dos modelos ajustados com a curva estimada de Kaplan-Meier. O método consiste na comparação da curva de sobrevivência estimada parametricamente com o estimador não paramétrico da curva de sobrevivência Kaplan-Meier, sendo essa a curva de referência. Sendo assim, verifica-se graficamente quais curvas estimadas pelos modelos probabilísticos mais se aproximam da estimativa por Kaplan-Meier, ou seja, o modelo adequado será aquele que melhor aderir à curva de Kaplan-Meier, ao longo do tempo (Figura 3.3). Esse método pode, também, ser representado graficamente plotando o tempo de sobrevivência estimado pelo método de Kaplan-Meier *versus* o tempo de sobrevivência estimado pelo modelo probabilístico em questão. Se o modelo for adequado ao conjunto de dados comparando-se com o método empírico, será uma reta diagonal.

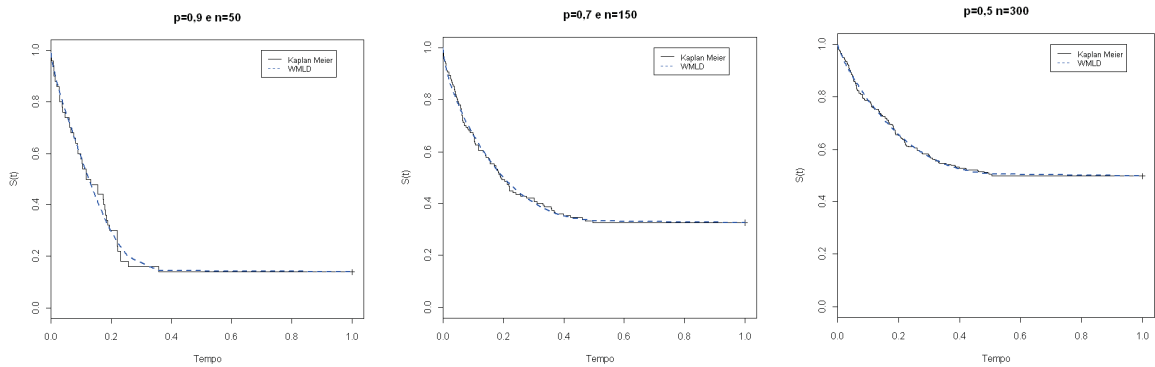


Figura 3.3: Estimativa por Kaplan-Meier em comparação com o modelo WMLD, para diferentes tamanhos amostrais e percentuais de longa duração, considerando dados gerados com função de risco em forma de pseudo-U

Uma forma de mensurar o quanto a curva de sobrevivência estimada, através de um modelo probabilístico, se adere à curva de referência, seria através da distância euclidiana dada por

$$DE = \sqrt{\sum_{i=1}^n (a_i - b_i)^2} \quad (3.26)$$

Sendo que a_i refere-se à sobrevivência estimada parametricamente e b_i refere-se à sobrevivência estimada pelo método de Kaplan-Meier no i -ésimo tempo. Assim, o modelo que melhor se adere à curva de Kaplan-Meier será aquele que possuir menor distância.

Outro método trata da construção do gráfico TTT-plot (tempo total em teste). Esse

gráfico indica qual a forma da função de risco e é obtido por

$$G(r/n) = \frac{(\sum_{i=1}^r T_{i:n}) + (n-r) T_{r:n}}{\sum_{i=1}^n T_{i:n}} \quad (3.27)$$

e plotando a quantidade dada pela equação 3.27 vs r/n , sendo que $r = 1, \dots, n$ e $T_{i:n}, i = 1, \dots, n$ são estatísticas de ordem da amostra (MUDHOLKAR, SRIVASTAVA e KOLLIA, 1996). A Figura 3.4 exemplifica as possíveis formas das funções de riscos obtidas pelo TTT-plot.

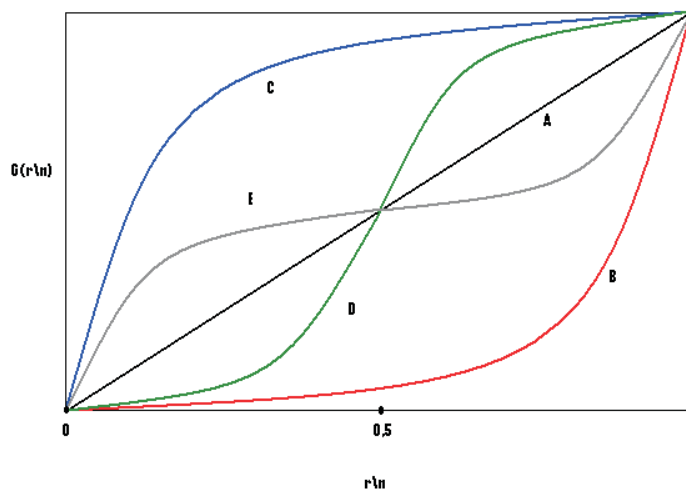


Figura 3.4: Formas das curvas do TTT-plot

Quando o resultado do TTT-plot é uma reta diagonal (curva A), trata-se de uma função de risco constante, um modelo adequado possível seria o modelo exponencial. Quando a curva é convexa (curva B), a curva de risco é monótona decrescente, já quando a curva é côncava (curva C), a curva de risco é monótona crescente. Um modelo adequado nesse contexto poderia ser o modelo Weibull. Quando para os valores menores que 0,5 no eixo da abscissa, há uma curva convexa e para valores maiores que 0,5, há uma curva côncava (curva D), indicando que a função de risco possui forma de U. Quando se tem, para os valores menores que 0,5 no eixo da abscissa, uma curva côncava e para os demais valores uma curva convexa (curva E), a forma da função de risco é unimodal. Essas relações foram estudadas por Aarste (1985). A Figura 3.5 exemplifica o gráfico TTT-plot para diferentes tamanhos de amostra e censura de dados gerados de uma WMLD com função de risco pseudo-U ($\alpha = 0,5, \gamma = 0,8$ e $\beta = 0,5$).

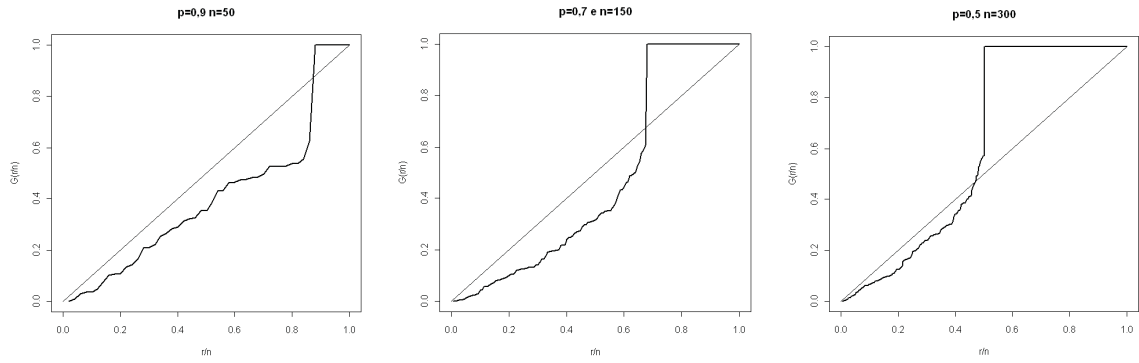


Figura 3.5: TTT-plot para diferentes tamanhos amostrais e percentuais de longa duração, considerando dados gerados com função de risco em forma de pseudo-U

3.3.1 Teste de hipótese

No entanto, a análise gráfica é subjetiva, podendo o mesmo gráfico ser interpretado de forma diferente por diferentes pesquisadores. Para tanto, uma forma de escolher o melhor modelo seria através de um teste de hipótese.

Para realizar o teste de hipótese, pode-se considerar a estatística da razão de verossimilhanças (COX e HINKLEY, 1974) dada por

$$TRV = -2 \log \left[\frac{L(\hat{\nu}_T)}{L(\hat{\nu}_G)} \right] = 2 [\log L(\hat{\nu}_G) - \log L(\hat{\nu}_T)] \quad (3.28)$$

na qual $L(\hat{\nu}_T)$ é a função de verossimilhança do modelo a ser testado e $L(\hat{\nu}_G)$ é a função de verossimilhança do modelo geral dos modelos a serem testados. Os modelos a serem testados devem ser obrigatoriamente casos particulares do modelo geral, ou seja, trata-se de modelos encaixados.

A estatística TRV sob H_0 sob determinadas condições de regularidade, possui, aproximadamente, distribuição qui-quadrado com graus de liberdade igual à diferença do número de parâmetros dos modelos que estão sendo comparados. Entretanto, tratando-se de modelos de longa duração, o TRV pode não assumir aproximação à distribuição χ^2 , mas à distribuição de X , sendo $P(X \leq x) = \frac{1}{2} + \frac{1}{2}P(\chi^2 \leq x)$, proposto por Ghitany, Maller e Zhou (1994, p.225).

3.3.2 Critérios de Seleção

Quando os modelos não são encaixados (falta de uma condição de regularidade), o teste de hipótese, dado por 3.28, torna-se inapropriado. Outras alternativas podem ser utilizadas, como os critérios AIC (*Akaike information criterion*) (AKAIKE, 1978) e BIC (*bayesian information criterion*) (SCHWARTZ, 1978). Os dois critérios são dados, respectivamente, por

$$AIC = -2\log [L(\hat{\nu})] + 2d; \quad (3.29)$$

ou

$$AIC^* = -2\log \left[\frac{L(\hat{\nu}_T)}{L(\hat{\nu}_G)} \right] + 2d; \quad (3.30)$$

$$BIC = -2\log [L(\hat{\nu})] + d\ln(n) \quad (3.31)$$

ou

$$BIC^* = -2\log \left[\frac{L(\hat{\nu}_T)}{L(\hat{\nu}_G)} \right] + d\ln(n) \quad (3.32)$$

Sendo que d é a soma do número de parâmetros do modelo que será testado e n é o número de indivíduos em estudo. A escolha do modelo se dará após o cálculo dos critérios, quando o menor valor indicará qual será o modelo adequado aos dados.

Calculam-se as medidas AIC e BIC para todos os modelos estimados. O melhor modelo ajustado aos dados será aquele que tiver menor AIC e BIC. Usualmente, os esses critérios são positivos, no entanto, segundo Burnham e Anderson (2002) podem assumir valores negativos.

O DIC (*deviance information criterion*) trata-se de um critério de seleção utilizado quando as estimativas são realizadas considerando a teoria bayesiana, definido por Spiegelhalter et al. (2002) como

$$DIC = D(\hat{\nu}) + 2pD \quad (3.33)$$

sendo que a $D(\hat{\nu})$ corresponde ao desvio calculado na média *a posteriori* $\hat{\nu} = E(\nu|y)$ e pD é o número efetivo de parâmetros no modelo, dado por $pD = \bar{D} - D(\hat{\nu})$ em que $\bar{D} = E(\bar{D}|y)$ é a média *a posteriori* do desvio que mede a qualidade do ajuste dos dados

para cada modelo.

Assim como os critérios AIC e BIC, o DIC penalizam a função de verossimilhança em relação à complexidade do modelo. Dessa forma, os menores valores de DIC indicam o melhor ajuste, considerando ainda que esse critério assume valores negativos.

3.3.3 Estudo de simulação

Para verificar o desempenho dos critérios AIC e BIC em relação ao modelo WMLD, ajusta-se os modelos WMLD e WLD para as mesmas amostras geradas, para o cálculo do custo de estimação, isto é, amostras geradas do modelo WMLD com parâmetro $\alpha = 2$, $\gamma = 0,8$ e parâmetros β ($\beta = 0,1$, $\beta = 0,5$, $\beta = 1,0$, $\beta = 2,0$ e $\beta = 3,0$) e p ($p = 0,95$, $p = 0,90$, $p = 0,70$ e $p = 0,50$). Assim, bastou calcular os critérios AIC e BIC para cada modelo.

Será considerado como acerto quando o critério referente ao ajuste do modelo WMLD for menor comparado ao critério referente ao ajuste do modelo WLD. As proporções de acertos, quando $\beta = 0,1$, $\beta = 0,5$, $\beta = 1,0$, $\beta = 2,0$ e $\beta = 3,0$, estão apresentadas nas Tabelas 3.15, 3.16 e 3.17, respectivamente. Enquanto que a média e o desvio padrão para os resultados nas amostras são apresentados pelas Tabelas 3.18, 3.19, 3.20, 3.21 e 3.22.

Tabela 3.15: Porcentagem de acerto dos critérios AIC e BIC na escolha do modelo WMLD (geral), em relação aos modelos WLD e WM (dados gerados a partir de $\alpha = 2,0$; $\gamma = 0,8$; $\beta = 0,1$ e $\beta = 0,5$)

p	n	$\beta = 0,1$				$\beta = 0,5$			
		AIC		BIC		AIC		BIC	
		WLD	WM	WLD	WM	WLD	WM	WLD	WM
0,95	30	0,21	0,63	0,09	0,58	0,36	0,63	0,19	0,63
	50	0,26	0,86	0,11	0,79	0,46	0,88	0,21	0,88
	100	0,27	0,99	0,07	0,97	0,68	0,99	0,37	0,99
	300	0,47	1,00	0,12	1,00	0,98	1,00	0,82	1,00
0,90	30	0,18	0,91	0,08	0,87	0,31	0,92	0,15	0,92
	50	0,23	0,99	0,09	0,99	0,43	0,99	0,20	0,99
	100	0,29	1,00	0,09	1,00	0,65	1,00	0,32	1,00
	300	0,46	1,00	0,11	1,00	0,96	1,00	0,74	1,00
0,70	30	0,17	1,00	0,06	1,00	0,23	1,00	0,09	1,00
	50	0,22	1,00	0,08	1,00	0,36	1,00	0,14	1,00
	100	0,26	1,00	0,07	1,00	0,59	1,00	0,28	1,00
	300	0,39	1,00	0,09	1,00	0,92	1,00	0,64	1,00
0,50	30	0,11	1,00	0,04	0,99	0,15	1,00	0,05	1,00
	50	0,18	1,00	0,05	1,00	0,28	1,00	0,08	1,00
	100	0,25	1,00	0,05	1,00	0,48	1,00	0,16	1,00
	300	0,33	1,00	0,06	1,00	0,83	1,00	0,44	1,00

Tabela 3.16: Porcentagem de acerto dos critérios AIC e BIC na escolha do modelo WMLD (geral), em relação aos modelos WLD e WM (dados gerados a partir de $\alpha = 2, 0$; $\gamma = 0, 8$ e $\beta = 1, 0$)

p	n	AIC		BIC	
		WLD	WM	WLD	WM
0,95	30	0,48	0,63	0,28	0,60
	50	0,60	0,85	0,35	0,83
	100	0,85	0,98	0,58	0,98
	300	1,00	1,00	0,96	1,00
0,90	30	0,46	0,92	0,27	0,90
	50	0,59	0,99	0,36	0,98
	100	0,82	1,00	0,58	1,00
	300	1,00	1,00	0,96	1,00
0,70	30	0,38	1,00	0,22	1,00
	50	0,51	1,00	0,26	1,00
	100	0,75	1,00	0,43	1,00
	300	0,99	1,00	0,86	1,00
0,50	30	0,28	1,00	0,13	1,00
	50	0,39	1,00	0,20	1,00
	100	0,62	1,00	0,31	1,00
	300	0,95	1,00	0,69	1,00

Tabela 3.17: Porcentagem de acerto dos critérios AIC e BIC na escolha do modelo WMLD (geral), em relação aos modelos WLD e WM (dados gerados a partir de $\alpha = 2, 0$; $\gamma = 0, 8$; $\beta = 2, 0$ e $\beta = 3, 0$)

p	n	$\beta = 2, 0$				$\beta = 3, 0$			
		AIC		BIC		AIC		BIC	
		WLD	WM	WLD	WM	WLD	WM	WLD	WM
0,95	30	0,52	0,58	0,30	0,58	0,61	0,65	0,45	0,64
	50	0,69	0,85	0,42	0,85	0,77	0,87	0,59	0,87
	100	0,93	0,99	0,74	0,99	0,96	0,99	0,83	0,99
	300	1,00	1,00	0,99	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
0,90	30	0,43	0,89	0,22	0,89	0,59	0,92	0,42	0,92
	50	0,65	0,99	0,39	0,99	0,76	0,99	0,56	0,99
	100	0,91	1,00	0,70	1,00	0,95	1,00	0,81	1,00
	300	1,00	1,00	0,99	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
0,70	30	0,31	1,00	0,14	1,00	0,49	1,00	0,30	1,00
	50	0,50	1,00	0,25	1,00	0,68	1,00	0,44	1,00
	100	0,82	1,00	0,55	1,00	0,90	1,00	0,71	1,00
	300	1,00	1,00	0,97	1,00	1,00	1,00	0,98	1,00
0,50	30	0,22	1,00	0,08	1,00	0,37	1,00	0,23	1,00
	50	0,37	1,00	0,14	1,00	0,55	1,00	0,29	1,00
	100	0,69	1,00	0,34	1,00	0,79	1,00	0,54	1,00
	300	0,99	1,00	0,86	1,00	0,99	1,00	0,93	1,00

Tabela 3.18: Média e desvio padrão dos valores dos critérios de seleção AIC e BIC para os modelos WMLD, WLD e WM (dados gerados a partir de $\alpha = 2, 0$; $\gamma = 0, 8$ e $\beta = 0, 1$)

p	n	AIC						BIC					
		WMLD		WLD		WM		WMLD		WLD		WM	
		Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP
0,95	30	27,8	13,8	27,0	13,8	30,8	15,9	33,4	13,8	31,2	13,8	35,0	15,9
	50	44,5	17,3	44,0	17,3	51,5	19,8	52,2	17,3	49,7	17,3	57,3	19,8
	100	92,5	24,4	92,1	24,4	108,0	26,7	102,9	24,4	99,9	24,4	115,9	26,7
	300	271,4	42,4	272,0	42,6	319,4	45,8	286,2	42,4	283,1	42,6	330,5	45,8
0,90	30	35,5	13,6	34,6	13,6	42,2	15,2	41,1	13,6	38,8	13,6	46,4	15,2
	50	57,3	16,5	56,6	16,5	69,9	17,8	64,9	16,5	62,4	16,5	75,7	17,8
	100	114,6	23,2	114,2	23,2	139,8	24,6	125,0	23,2	122,0	23,2	147,6	24,6
	300	340,4	41,3	340,9	41,4	416,5	43,2	355,3	41,3	352,0	41,4	427,6	43,2
0,70	30	50,7	10,5	49,7	10,6	61,7	10,2	56,3	10,5	53,9	10,6	65,9	10,2
	50	81,6	13,1	80,8	13,2	99,9	12,4	89,2	13,1	86,6	13,2	105,7	12,4
	100	159,8	19,1	159,2	19,1	196,8	18,3	170,2	19,1	167,0	19,1	204,6	18,3
	300	477,6	33,1	477,8	33,2	584,9	30,5	492,4	33,1	488,9	33,2	596,1	30,5
0,50	30	52,3	8,4	51,1	8,5	61,9	8,3	57,9	8,4	55,3	8,5	66,1	8,3
	50	84,8	10,6	83,8	10,6	100,7	10,5	92,5	10,6	89,6	10,6	106,4	10,5
	100	165,4	14,9	164,8	15,0	197,6	14,9	175,9	14,9	172,6	15,0	205,5	14,9
	300	493,6	26,6	493,4	26,6	587,5	25,8	508,4	26,6	504,5	26,6	598,6	25,8

Tabela 3.19: Média e desvio padrão dos valores dos critérios de seleção AIC e BIC para os modelos WMLD, WLD e WM (dados gerados a partir de $\alpha = 2, 0$; $\gamma = 0, 8$ e $\beta = 0, 5$)

p	n	AIC						BIC					
		WMLD		WLD		WM		WMLD		WLD		WM	
		Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP
0,95	30	12,8	12,9	12,7	13,0	17,7	16,9	18,4	12,9	16,9	13,0	21,9	16,9
	50	20,7	16,6	21,1	16,8	32,7	21,3	28,3	16,6	26,9	16,8	38,4	21,3
	100	37,3	22,8	39,5	23,2	64,8	27,9	47,7	22,8	47,3	23,2	72,7	27,9
	300	104,2	37,3	113,1	37,8	190,4	45,5	119,0	37,3	124,2	37,8	201,5	45,5
0,90	30	21,7	12,5	21,3	12,6	31,7	15,7	27,3	12,5	25,5	12,6	35,9	15,7
	50	34,2	15,7	34,5	15,9	53,2	18,4	41,8	15,7	40,2	15,9	59,0	18,4
	100	62,7	22,1	64,5	22,4	102,1	25,6	73,1	22,1	72,3	22,4	109,9	25,6
	300	181,6	37,9	189,4	38,3	302,7	42,9	196,4	37,9	200,5	38,3	313,8	42,9
0,70	30	40,3	9,4	39,5	9,5	54,4	9,6	45,9	9,4	43,7	9,5	58,6	9,6
	50	62,8	12,7	62,7	12,8	87,4	12,7	70,4	12,7	68,4	12,8	93,1	12,7
	100	121,4	17,1	122,7	17,4	171,9	16,8	131,8	17,1	130,5	17,4	179,7	16,8
	300	357,6	29,6	363,5	29,7	507,8	29,7	372,4	29,6	374,6	29,7	518,9	29,7
0,50	30	45,4	7,3	44,4	7,5	57,6	7,6	51,0	7,3	48,6	7,5	61,8	7,6
	50	72,1	9,1	71,6	9,4	92,4	9,8	79,7	9,1	77,3	9,4	98,1	9,8
	100	139,1	12,6	139,6	12,9	181,5	13,6	149,5	12,6	147,4	12,9	189,3	13,6
	300	408,6	23,0	412,7	23,5	534,8	24,7	423,5	23,0	423,8	23,5	546,0	24,7

Tabela 3.20: Média e desvio padrão dos valores dos critérios de seleção AIC e BIC para os modelos WMLD, WLD e WM (dados gerados a partir de $\alpha = 2, 0$; $\gamma = 0, 8$ e $\beta = 1, 0$)

p	n	AIC						BIC					
		WMLD		WLD		WM		WMLD		WLD		WM	
		Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP
0,95	30	-1,5	11,9	-1,0	12,0	1,9	15,0	4,2	11,9	3,2	12,0	6,1	15,0
	50	-3,0	15,4	-1,5	15,4	5,1	19,2	4,7	15,4	4,2	15,4	10,9	19,2
	100	-7,8	21,6	-3,5	21,9	11,3	25,6	2,6	21,6	4,3	21,9	19,1	25,6
	300	-28,1	35,6	-13,0	36,2	33,0	42,0	-13,2	35,6	-1,9	36,2	44,1	42,0
0,90	30	8,5	12,3	8,9	12,3	16,1	14,6	14,1	12,3	13,1	12,3	20,3	14,6
	50	11,8	15,8	13,2	15,8	25,3	17,9	19,4	15,8	18,9	15,8	31,0	17,9
	100	21,2	20,6	25,3	20,9	49,7	23,3	31,6	20,6	33,1	20,9	57,5	23,3
	300	55,5	35,2	69,3	35,7	142,7	39,5	70,3	35,2	80,5	35,7	153,8	39,5
0,70	30	29,9	9,1	29,9	9,2	41,1	9,1	35,5	9,1	34,1	9,2	45,3	9,1
	50	46,1	11,8	47,0	11,8	65,1	11,7	53,7	11,8	52,7	11,8	70,9	11,7
	100	89,0	15,7	91,7	16,0	127,0	15,8	99,4	15,7	99,6	16,0	134,8	15,8
	300	257,3	28,0	267,8	28,3	371,3	27,5	272,1	28,0	278,9	28,3	382,4	27,5
0,50	30	38,0	6,2	37,5	6,3	47,6	6,1	43,6	6,2	41,7	6,3	51,8	6,1
	50	60,2	8,2	60,4	8,4	76,5	8,1	67,8	8,2	66,1	8,4	82,2	8,1
	100	115,3	11,6	117,0	11,8	148,0	11,0	125,7	11,6	124,8	11,8	155,9	11,0
	300	339,1	19,3	346,2	19,6	437,0	19,0	353,9	19,3	357,3	19,6	448,1	19,0

Tabela 3.21: Média e desvio padrão dos valores dos critérios de seleção AIC e BIC para os modelos WMLD, WLD e WM (dados gerados a partir de $\alpha = 2, 0$; $\gamma = 0, 8$ e $\beta = 2, 0$)

p	n	AIC						BIC					
		WMLD		WLD		WM		WMLD		WLD		WM	
		Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP
0,95	30	-19,3	12,1	-18,6	11,8	-13,4	18,1	-13,7	12,1	-14,4	11,8	-9,2	18,1
	50	-31,8	15,1	-29,8	15,1	-15,8	22,6	-24,1	15,1	-24,0	15,1	-10,1	22,6
	100	-65,1	20,3	-59,2	20,5	-26,5	28,3	-54,7	20,3	-51,4	20,5	-18,6	28,3
	300	-203,3	33,6	-180,2	34,3	-79,9	44,5	-188,4	33,6	-169,1	34,3	-68,8	44,5
0,90	30	-8,0	13,0	-7,8	13,0	4,2	18,0	-2,4	13,0	-3,6	13,0	8,4	18,0
	50	-14,4	15,3	-12,8	15,4	10,0	19,2	-6,8	15,3	-7,1	15,4	15,7	19,2
	100	-34,1	21,5	-28,6	21,6	17,3	27,0	-23,7	21,5	-20,8	21,6	25,2	27,0
	300	-109,7	34,2	-88,4	34,7	50,5	42,1	-94,9	34,2	-77,2	34,7	61,6	42,1
0,70	30	17,6	9,7	17,3	9,9	34,4	9,9	23,2	9,7	21,5	9,9	38,6	9,9
	50	25,6	12,2	26,3	12,3	55,5	12,8	33,3	12,2	32,0	12,3	61,2	12,8
	100	47,0	17,2	50,8	17,4	107,9	17,5	57,4	17,2	58,6	17,4	115,7	17,5
	300	129,5	28,1	145,6	28,7	315,3	28,3	144,3	28,1	156,7	28,7	326,4	28,3
0,50	30	29,7	6,2	28,9	6,3	43,3	6,5	35,3	6,2	33,1	6,3	47,5	6,5
	50	45,5	7,6	45,4	7,8	69,8	7,7	53,1	7,6	51,2	7,8	75,6	7,7
	100	85,5	10,9	87,5	11,3	136,3	11,1	96,0	10,9	95,3	11,3	144,1	11,1
	300	246,9	18,0	257,8	18,4	398,5	18,6	261,7	18,0	268,9	18,4	409,6	18,6

Tabela 3.22: Média e desvio padrão dos valores dos critérios de seleção AIC e BIC para os modelos WMLD, WLD e WM (dados gerados a partir de $\alpha = 2, 0$; $\gamma = 0, 8$ e $\beta = 3, 0$)

p	n	AIC				BIC							
		WMLD		WLD		WM		WMLD		WLD		WM	
		Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP
0,95	30	-31,1	11,6	-29,4	11,7	-26,6	15,8	-25,5	11,6	-25,2	11,7	-22,4	15,8
	50	-52,5	15,7	-48,5	15,4	-41,5	20,1	-44,8	15,7	-42,8	15,4	-35,7	20,1
	100	-106,4	20,1	-97,9	20,1	-81,0	25,0	-96,0	20,1	-90,1	20,1	-73,2	25,0
	300	-329,2	34,4	-302,0	34,4	-250,5	42,1	-314,4	34,4	-290,8	34,4	-239,4	42,1
0,90	30	-20,4	12,4	-18,9	12,5	-11,4	15,4	-14,8	12,4	-14,7	12,5	-7,2	15,4
	50	-34,1	15,5	-30,7	15,3	-17,0	17,9	-26,4	15,5	-25,0	15,3	-11,2	17,9
	100	-71,9	21,0	-64,0	21,4	-36,9	23,8	-61,5	21,0	-56,1	21,4	-29,1	23,8
	300	-226,4	36,2	-200,8	36,7	-120,4	41,8	-211,5	36,2	-189,7	36,7	-109,3	41,8
0,70	30	7,2	9,9	8,0	9,7	19,9	9,8	12,8	9,9	12,2	9,7	24,1	9,8
	50	10,0	12,9	12,2	12,9	31,6	12,7	17,7	12,9	17,9	12,9	37,3	12,7
	100	14,9	18,3	21,0	18,1	58,0	17,9	25,3	18,3	28,8	18,1	65,8	17,9
	300	39,4	31,0	58,7	30,9	168,9	30,3	54,2	31,0	69,8	30,9	180,1	30,3
0,50	30	22,4	6,7	22,5	6,7	33,0	6,2	28,0	6,7	26,7	6,7	37,2	6,2
	50	33,7	8,3	34,9	8,5	52,1	7,3	41,4	8,3	40,7	8,5	57,8	7,3
	100	63,1	11,8	67,0	11,9	99,6	9,8	73,6	11,8	74,8	11,9	107,4	9,8
	300	182,0	20,2	195,7	20,3	292,0	17,1	196,8	20,2	206,8	20,3	303,2	17,1

Para os valores β menores que 1, não se conseguiu discriminar o modelo WMLD em relação ao modelo WLD. Os valores médios dos critérios AIC e BIC para os modelos WMLD e WLD são próximos para os tamanhos amostrais aqui estudados e não possuem boa discriminação, pois, para todos os tamanhos de amostras ($n = 30$, $n = 50$, $n = 100$ e $n = 300$) e para todas as proporções de longa duração ($p = 0,95$; $p = 0,90$; $p = 0,70$ e $p = 0,50$), em média os critérios AIC e BIC indicam o melhor ajuste como sendo o do modelo WLD. Os dois critérios penalizam os modelos com maior número de parâmetros atribuindo um peso ($2d$ para o critério AIC e $d \cdot \ln(n)$ para o BIC) em sua formulação. Quando o tamanho amostral é igual a 8, os critérios AIC e BIC são equivalentes.

À medida que se aumenta o valor do parâmetro β , melhora a discriminação. O critério AIC apresenta discriminação melhor do que o critério BIC. Esse só possui acerto aceitável com $\beta = 3$ e $n = 300$. Já para os critérios comparando o ajuste do modelo WMLD com o ajuste modelo WM, o acerto não sofre grande influência do parâmetro β e sim em relação à longa duração. Para a discriminação dos modelos, considerando níveis baixos de censura, é necessário tamanho amostral de moderado a grande ($n = 100$, $n = 300$). No entanto, se o nível de censura for grande, amostras pequenas já são adequadas para tal discriminação.

Em resumo, conforme se aumentam o valor do parâmetro β , aumenta-se a discriminação dos modelos. À medida que se aumenta os níveis de longa duração (ou se diminuem

os valores do parâmetro p) diminui-se o nível de acerto do modelo WMLD em relação ao modelo WLD, e aumenta-se o nível de acerto do modelo WMLD em comparação ao modelo WM e, aumentando o tamanho amostral, melhora-se o nível de acerto do modelo WMLD em relação ao WLD e WM.

As Tabelas 3.23, 3.24, 3.25, 3.26 e 3.27 apresentam o desvio padronizado dos critérios para os parâmetros $\beta = 0, 1$, $\beta = 0, 5$, $\beta = 1, 0$, $\beta = 2, 0$ e $\beta = 3, 0$, respectivamente, dados pela equação 3.34

$$Des = \frac{Criterio_{ModeloComparado} - Criterio_{WMLD}}{Criterio_{WMLD}} \quad (3.34)$$

Nota-se que a diferença entre os modelos em estudo é pequena, os valores negativos indicam que, para aquelas amostras, o critério em questão é maior para o modelo WMLD do que para o modelo comparado. Já quando o valor é positivo indica que o critério do modelo WMLD é menor do que o modelo comparado.

Tabela 3.23: Média e desvio padrão dos desvios padronizados dos critérios AIC e BIC, considerando os modelos WLD e WM em relação ao WMLD (dados gerados a partir de $\alpha = 2, 0$; $\gamma = 0, 8$ e $\beta = 0, 1$)

p	n	AIC				BIC			
		WLD		WM		WLD		WM	
		Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP
0,95	30	-0,036	0,398	0,081	0,894	-0,103	0,798	0,132	3,478
	50	-0,024	0,392	0,132	0,982	-0,057	0,146	0,088	0,249
	100	-0,006	0,036	0,187	0,270	-0,032	0,028	0,132	0,096
	300	0,002	0,010	0,180	0,053	-0,011	0,010	0,157	0,049
0,90	30	-0,039	0,220	0,181	0,530	-0,084	0,600	0,250	3,434
	50	-0,016	0,130	0,197	1,451	-0,044	0,075	0,180	0,151
	100	-0,004	0,019	0,231	0,098	-0,025	0,018	0,188	0,082
	300	0,001	0,008	0,227	0,050	-0,009	0,008	0,207	0,046
0,70	30	-0,036	0,398	0,081	0,894	-0,103	0,798	0,132	3,478
	50	-0,024	0,392	0,132	0,982	-0,057	0,146	0,088	0,249
	100	-0,006	0,036	0,187	0,270	-0,032	0,028	0,132	0,096
	300	0,002	0,010	0,180	0,053	-0,011	0,010	0,157	0,049
0,50	30	-0,024	0,024	0,194	0,106	-0,046	0,023	0,149	0,088
	50	-0,012	0,016	0,192	0,076	-0,032	0,015	0,154	0,067
	100	-0,004	0,011	0,197	0,055	-0,018	0,010	0,171	0,050
	300	0,000	0,004	0,191	0,032	-0,008	0,004	0,178	0,031

Tabela 3.24: Média e desvio padrão dos desvios padronizados dos critérios AIC e BIC, considerando os modelos WLD e WM em relação ao WMLD (dados gerados a partir de $\alpha = 2, 0$; $\gamma = 0, 8$ e $\beta = 0, 5$)

p	n	AIC				BIC			
		WLD		WM		WLD		WM	
		Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP
0,95	30	0,042	1,957	0,458	2,930	-0,040	2,696	0,300	3,942
	50	-0,005	1,201	0,467	5,578	-0,070	0,478	0,394	1,554
	100	0,063	1,201	1,057	12,633	-0,044	2,009	0,484	11,124
	300	0,116	0,535	1,106	4,245	0,051	0,082	0,814	1,007
0,90	30	-0,089	1,668	0,330	5,379	-0,126	0,753	0,437	3,222
	50	-0,023	0,982	0,464	5,444	-0,048	0,463	0,422	2,121
	100	0,295	7,999	3,633	90,291	-0,017	0,158	0,556	1,132
	300	0,045	0,036	0,699	0,187	0,022	0,031	0,621	0,150
0,70	30	-0,019	0,042	0,379	0,213	-0,050	0,058	0,300	0,217
	50	-0,002	0,035	0,416	0,152	-0,029	0,031	0,338	0,118
	100	0,011	0,026	0,428	0,109	-0,010	0,023	0,372	0,093
	300	0,017	0,014	0,424	0,059	0,006	0,013	0,397	0,055
0,50	30	-0,025	0,029	0,280	0,130	-0,050	0,027	0,219	0,106
	50	-0,008	0,022	0,288	0,093	-0,031	0,021	0,235	0,080
	100	0,004	0,018	0,308	0,065	-0,014	0,017	0,269	0,059
	300	0,010	0,011	0,310	0,041	0,001	0,010	0,290	0,039

Tabela 3.25: Média e desvio padrão dos desvios padronizados dos critérios AIC e BIC, considerando os modelos WLD e WM em relação ao WMLD (dados gerados a partir de $\alpha = 2, 0$; $\gamma = 0, 8$ e $\beta = 1, 0$)

p	n	AIC				BIC			
		WLD		WM		WLD		WM	
		Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP
0,95	30	-0,661	24,826	2,447	59,451	-0,246	3,249	-0,061	5,739
	50	0,355	9,361	0,768	29,128	-0,029	2,899	0,036	10,221
	100	-0,746	37,074	-2,143	62,777	35,443	1120,306	153,822	4881,340
	300	0,215	15,426	1,437	83,571	-0,323	8,129	-1,147	24,541
0,90	30	-0,899	27,917	0,921	23,168	-0,058	1,214	0,263	5,192
	50	0,096	1,299	0,899	14,259	-0,263	6,722	-0,339	44,526
	100	0,111	1,908	0,933	17,845	0,086	3,101	1,508	20,508
	300	0,166	4,400	0,671	37,563	9,771	302,545	48,121	1468,082
0,70	30	0,008	0,166	0,446	1,423	-0,042	0,081	0,318	0,252
	50	0,024	0,084	0,458	0,258	-0,017	0,083	0,338	0,235
	100	0,033	0,046	0,446	0,133	0,002	0,040	0,369	0,107
	300	0,041	0,026	0,450	0,081	0,025	0,024	0,411	0,073
0,50	30	-0,012	0,055	0,269	0,146	-0,044	0,046	0,198	0,117
	50	0,004	0,043	0,281	0,120	-0,025	0,038	0,219	0,097
	100	0,015	0,030	0,290	0,084	-0,007	0,027	0,244	0,074
	300	0,021	0,017	0,290	0,046	0,010	0,016	0,268	0,043

Tabela 3.26: Média e desvio padrão dos desvios padronizados dos critérios AIC e BIC, considerando os modelos WLD e WM em relação ao WMLD (dados gerados a partir de $\alpha = 2, 0$; $\gamma = 0, 8$ e $\beta = 2, 0$)

p	n	AIC				BIC			
		WLD		WM		WLD		WM	
		Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP
0,95	30	-0,075	3,060	-1,351	24,225	0,061	3,505	-0,082	11,149
	50	-0,078	0,253	-2,568	44,607	-0,069	2,418	0,773	55,757
	100	-0,102	0,091	-0,723	0,535	-0,071	0,133	-0,970	2,295
	300	-0,116	0,054	-0,633	0,183	-0,106	0,058	-0,668	0,210
0,90	30	0,043	2,021	-1,339	23,545	-0,031	4,145	0,909	20,999
	50	0,007	6,943	-0,361	46,858	2,955	70,609	11,478	287,129
	100	-0,227	1,057	-2,239	10,055	0,321	14,366	8,528	413,988
	300	-0,219	0,135	-1,679	0,839	-0,227	0,232	-2,096	2,168
0,70	30	-0,016	0,722	0,396	23,126	0,001	2,465	0,312	19,315
	50	0,043	0,508	1,243	8,199	-0,037	0,500	0,850	8,646
	100	0,127	0,655	1,816	5,342	0,026	0,099	1,161	0,788
	300	0,133	0,079	1,526	0,469	0,091	0,064	1,324	0,351
0,50	30	-0,029	0,052	0,501	0,270	-0,065	0,044	0,368	0,175
	50	-0,001	0,050	0,562	0,211	-0,038	0,042	0,438	0,158
	100	0,023	0,037	0,609	0,163	-0,007	0,033	0,512	0,133
	300	0,045	0,028	0,619	0,085	0,028	0,026	0,569	0,078

Tabela 3.27: Média e desvio padrão dos desvios padronizados dos critérios AIC e BIC, considerando os modelos WLD e WM em relação ao WMLD (dados gerados a partir de $\alpha = 2, 0$; $\gamma = 0, 8$ e $\beta = 3, 0$)

p	n	AIC				BIC			
		WLD		WM		WLD		WM	
		Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP
0,95	30	-0,071	0,630	-0,125	2,799	-0,009	0,328	-0,233	1,458
	50	-0,078	0,103	-0,263	0,252	-0,037	0,263	-0,265	0,707
	100	-0,082	0,061	-0,255	0,116	-0,063	0,068	-0,258	0,132
	300	-0,083	0,032	-0,244	0,058	-0,075	0,034	-0,244	0,061
0,90	30	-0,093	0,747	-0,647	3,523	-0,125	3,599	-0,405	15,618
	50	-0,114	1,427	-0,260	11,145	-0,057	0,683	-0,727	3,499
	100	-0,122	0,118	-0,555	0,366	-0,099	0,155	-0,613	0,491
	300	-0,115	0,049	-0,484	0,116	-0,106	0,052	-0,502	0,130
0,70	30	0,046	6,915	-2,627	50,737	-0,231	3,462	0,312	31,039
	50	0,167	3,930	1,896	25,401	-0,048	1,896	1,391	11,718
	100	0,141	3,782	1,317	22,162	-0,617	20,089	-2,776	172,941
	300	0,342	7,747	1,865	55,119	0,130	7,575	1,436	47,577
0,50	30	0,024	0,327	0,496	2,526	-0,047	0,136	0,395	0,503
	50	0,045	0,136	0,613	0,682	-0,016	0,093	0,440	0,281
	100	0,065	0,078	0,620	0,284	0,019	0,063	0,486	0,193
	300	0,077	0,046	0,617	0,131	0,052	0,042	0,550	0,114

Capítulo 4

APLICAÇÕES

Nesta seção, compara-se o desempenho do modelo WMLD com alguns de seus casos particulares, WLD, ELD, W e E, em duas aplicações com dados reais. A primeira aplicação refere-se ao tempo até a sororreversão de crianças nascidas de mães com HIV. Já a segunda refere-se ao tempo de sobrevivência de pacientes com câncer de mama. O efeito das covariáveis será realizado considerando apenas o ajuste com a inserção das mesmas no parâmetro p , através da função de ligação *logito*.

As estimativas para as curvas de sobrevivências serão obtidas considerando a estimação clássica e a estimação bayesiana. Tratando-se da estimação clássica, os dados serão analisados pelo *software R Development Core Team* (2010), utilizando a rotina *optim*, na qual já está implementado o algoritmo de maximização de quase-Newton (através do comando *BFGS*). Para a estimação bayesiana será utilizado o *software WinBUGS PACKAGE 14*, considerando o algoritmo Metropolis-Hastings adaptativo.

4.1 Estudo do tempo em sororreversão de crianças nascidas de mães com HIV

O conjunto de dados considerados refere-se a crianças que nasceram de mães portadoras do vírus HIV, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - São Paulo, entre 1986 e 1996 (SILVA, 2006). Os dados do estudo referem-se ao tempo até a sororreversão, do nascimento da criança até ser diagnosticada curada, com ausência de HIV no organismo.

Para exemplificar um ajuste na ausência de longa duração, inicialmente serão conside-

rados 148 casos (PERDONÁ,2006), nas quais não apresentam longa duração, constituindo o conjunto de dados 1 (Tabela 4.1).

Tabela 4.1: Tempo em dias até a sororreversão de crianças expostas ao HIV por via vertical, nascidas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, de 1986 a 2001

1+	1+	1+	1+	2+	2+	2+	2+	2+	2+	3+	3+	3+	3+	3+
3+	3+	4+	5	6+	6+	8+	9+	9	10+	11+	14+	14+	16+	19+
19+	19+	20+	21+	22+	24+	24+	30+	31+	32+	32+	33+	34+	39+	39+
39+	46+	47+	50+	56+	56+	60	61+	64+	69+	79+	91+	91+	93+	95+
97+	99+	100+	101+	104+	106+	107+	112+	129	129	131	148	149	155+	156
159+	172	175+	176	176	178	178	179	191+	192	196	196	202+	204	204
209+	211+	214+	225	229+	230	238	252+	253	254	261	268+	268	269	270
271	273+	274	276	289	290	291	291	292	294	297+	297	297	302	309+
321+	322	322	324	334	334	334	336	339+	339	341	342+	344	346	347+
347	348	350+	351	351	353	353	355	358	359	359	362+	365		

Posteriormente, utilizar-se-á conjunto de dados maior, com 408 casos (PERDONÁ e LOUZADA-NETO, 2011), os quais apresentam longa duração e as informações sobre o tratamento utilizado na criança, sexo da criança e ano de nascimento da criança, que serão utilizadas para o estudo de fatores prognósticos, constituindo, dessa forma o conjunto de dados 2.

Considerando o conjunto de dados 1 (com 148 casos), o tempo médio de seguimento foi de aproximadamente 5,36 meses, com desvio padrão 4,32, e com aproximadamente 57% de dados censurados. Para o conjunto de dados 2 (com 408 casos), o tempo médio de seguimento foi de 14,32 meses, com desvio padrão de 8,29 e 71% de censura. A Tabela 4.2 apresenta as categorizações e as distribuições dos fatores que servirão de covariáveis, neste estudo, referentes ao conjunto de dados 2. A Figura 4.1 apresenta o TTT-plot para os dados 1 (painel esquerdo) e para os dados 2 (painel direito).

Tabela 4.2: Distribuição das categorias dos fatores de risco relacionados à sororreversão de crianças nascidas de mães com HIV e indicação da categoria de referência

Variável	n	%	Categoria de referência
Tratamento			
Não tratada	292	71,8	Não tratada
AZT	84	20,6	
Dupla	31	7,6	
Sexo			
Feminino	229	56,1	Feminino
Masculino	179	43,9	
Ano do nascimento			
1986	265	65	1986
1996	143	35	

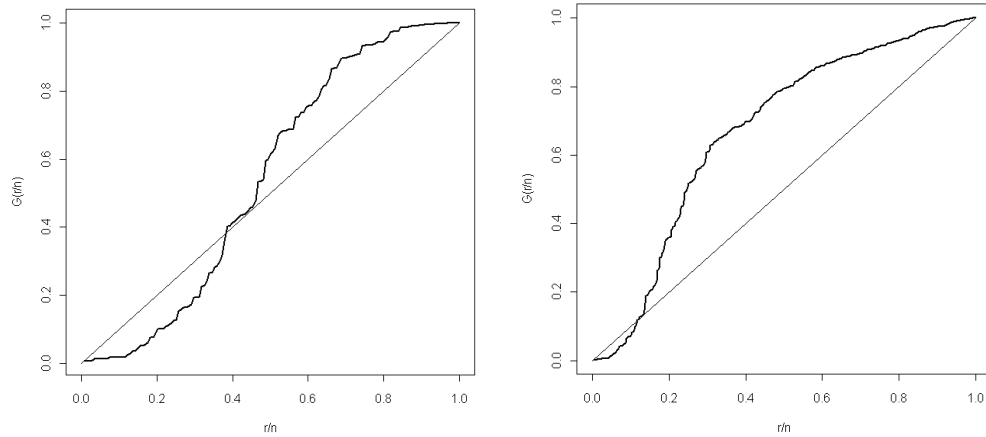


Figura 4.1: TTT-plot para os dados de sorreversão de crianças nascidas de mães com HIV para os dados 1 (painel esquerdo) e para os dados 2 (painel direito)

Tanto para os dados na ausência de longa duração quanto para os dados na presença de longa duração, a forma convexa para os primeiros valores seguida da forma côncava, indica que a função de risco possui forma de U.

4.1.1 Ajuste clássico

O estudo foi iniciado estimando a curva de sobrevivência pelo método não paramétrico de Kaplan-Meier e segundo os modelos WM, W e E (Figura 4.2), para os dados na ausência de longa duração. As estimativas pontuais e intervalares de máxima verossimilhança, a verossimilhança e os critérios AIC, BIC e DE são apresentadas na Tabela 4.3.

Graficamente (Figuras 4.2), o modelo WM possui melhor aderência à curva de referência, sendo uma estimativa mais adequada do que os modelos W e E. Os menores valores dos critérios de seleção AIC e BIC e a DE foram obtidos para o modelo WM, indicando esse como melhor ajuste.

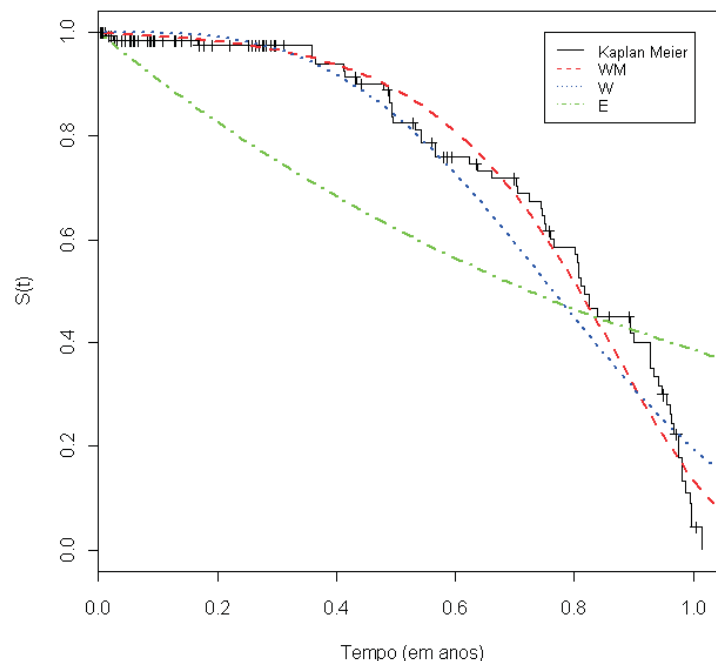


Figura 4.2: Comparação da curva de sobrevivência estimada por Kaplan-Meier com as curvas de sobrevivência estimadas pelos modelos WM, W e E.

Tabela 4.3: Estimativas de máxima verossimilhança, variância, intervalo de 95% de confiança, verossimilhança e critério de seleção referente ao ajuste do tempo até a sororreversão na ausência de longa duração

Modelo	Parâmetro	Estimativa	Var	IC 2,5%	IC 97,5%	$-\log(L(\hat{\theta}))$	AIC	BIC	DE
WM	$\hat{\alpha}$	2,287527e-06	8,05351e-10	-5,333474e-05	5,790979e-05				
	$\hat{\gamma}$	0,34548	0,0853151	-0,2270115	0,9179715	9,322173	24,64	33,64	0,42
	$\hat{\beta}$	5,177213	0,5379789	3,739611	6,614816				
W	$\hat{\alpha}$	1,164612097	0,002093517	1,074932	1,254292	24,04545	52,09	58,08	0,61
	$\hat{\gamma}$	3,207104	0,0005783643	3,159968	3,254241				
E	$\hat{\alpha}$	1,050044	0,01750147	0,7907496	1,309339	66,07643	134,15	137,15	1,70

Para os dados na presença de longa duração, estimou-se a curva de sobrevivência por Kaplan-Meier e segundo os modelos WMLD, WLD e ELD (Figura 4.3), apenas considerando o tempo até a sororreversão e desconsiderando as covariáveis, o gráfico das sobrevidas estimadas por Kaplan-Meier *versus* a sobrevivência estimada pelos modelos paramétricos (Figura 4.4).

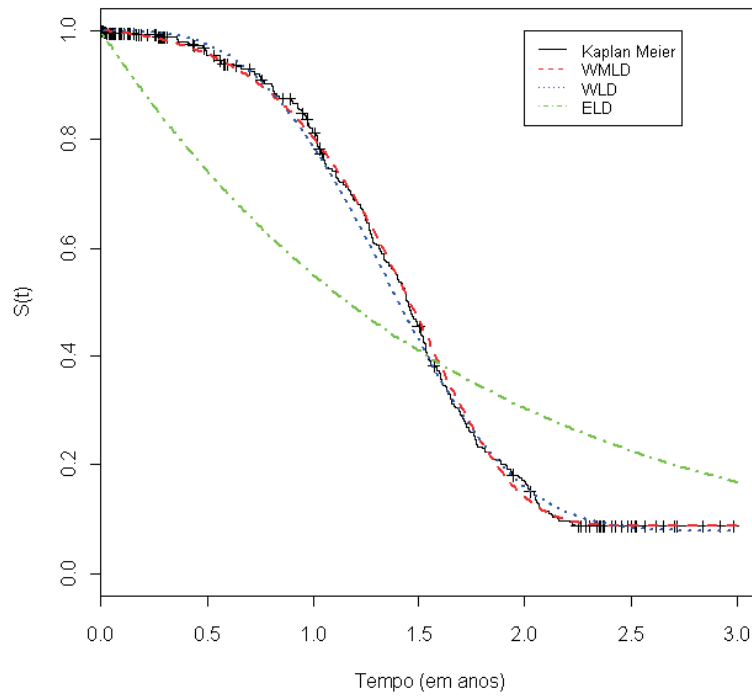


Figura 4.3: Comparação da curva de sobrevivência estimada por Kaplan-Meier com as curvas de sobrevivência estimadas pelos modelos WMLD, WLD e ELD

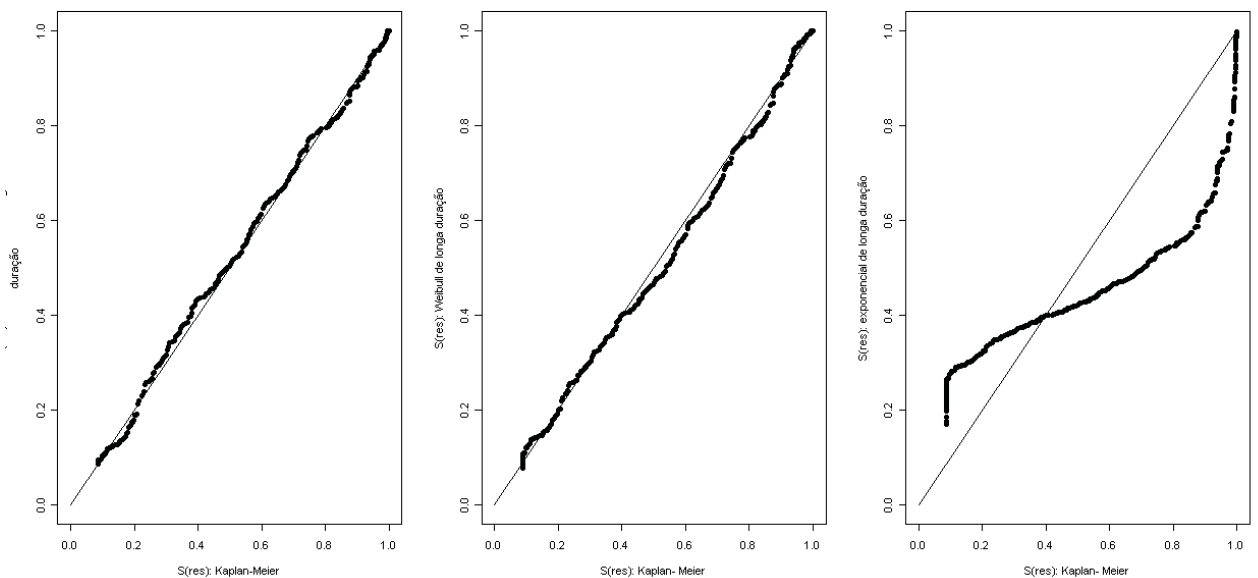


Figura 4.4: Gráficos de sobrevivência estimados por Kaplan-Meier *versus* a sobrevivência estimada pelos modelos WMLD, WLD e ELD

Considerando a Figura 4.3, a função de sobrevivência estimada por Kaplan-Meier se estabiliza em aproximadamente 0,1 devido à ocorrência de censura do tipo I. Isso indica que modelos de longa duração são os indicados para a presente aplicação. Graficamente, tanto o modelo WLD quanto o modelo WMLD conseguem descrever a curva de sobrevivência, inclusive a cauda de longa duração que os modelos usuais (W e E) não conseguem descrever. Já o modelo ELD não consegue descrever a curva de Kaplan-Meier.

Na Tabela 4.4, encontram-se as estimativas dos parâmetros para cada modelo e os valores dos critérios de seleção do melhor ajuste. O menor valor do critério AIC foi resultado do ajuste do modelo WMLD (AIC=556,74), seguido do modelo WLD (AIC=579,13). Já o modelo ELD possui os maiores valores do critério AIC e BIC. Considerando o critério BIC, novamente o menor valor foi encontrado no ajuste do modelo WMLD (BIC=572,79) seguido do modelo WLD (BIC=579,13).

Tabela 4.4: Estimativas de máxima verossimilhança, variância, intervalo de 95% de confiança, verossimilhança e critério de seleção referente ao ajuste do tempo até a sororreversão na presença de longa duração

Modelo	Parâmetro	Estimativa	Var	IC 2,5%	IC 97,5%	$-\log(L(\hat{\theta}))$	AIC	BIC	DE
WMLD	$\hat{\alpha}$	1/17,68	0,211	0,005	0,653				
	$\hat{\beta}$	1,70	1,123	1,745	8,334	274,37	556,74	572,79	0,23
	$\hat{\gamma}$	1,08	0,1373684	0,3602217	1,813101				
	\hat{p}	0,91	0,0002671948	0,881002	0,9450787				
WLD	$\hat{\alpha}$	1/1,516882	0,9996	0,6334	0,6861				
	$\hat{\gamma}$	3,207126	1,0027	2,8952	3,5527	286,57	579,13	591,16	0,32
	\hat{p}	0,9214527	0,000183	0,89488	0,9480				
ELD	$\hat{\alpha}$	1/1,679444	0,9966	0,5307	0,6681	440,35	884,71	892,73	2,88
	\hat{p}	1	4,291993e-18	1	1				

Considerando os critérios AIC, BIC e DE, o melhor ajuste foi observado para o modelo WMLD, seguido do modelo WLD. Descartou-se o modelo ELD em decorrência da sua baixa *performance* e prosseguiu a análise apenas com os modelo WMLD e WLD.

Com o intuito de verificar os fatores prognósticos que influenciam na sobrevida referente à sororreversão de crianças que nasceram de mães com HIV, serão ajustado um modelo com as covariáveis que foram apresentadas na Tabela 4.2. Todas as covariáveis foram categorizadas e a categoria de referência escolhida está exposta na terceira coluna. Sendo que b_0 refere-se ao intercepto, b_1 refere-se ao coeficiente quando a criança recebeu o tratamento AZT, b_2 refere-se quando a criança recebeu o tratamento Dupla, b_3 refere-se quando a criança é do sexo masculino e b_4 refere-se quando a criança nasceu em 1996.

Nas estimativas pontuais, o intervalo de 95% de confiança, o logaritmo da verossimilhança e os critérios de seleção AIC e BIC estão expostos na Tabela 4.5, considerando o ajuste múltiplo.

Considerando as estimativas intervalares para o ajuste do modelo WMLD, nenhum dos fatores estudados foram significativos. O tratamento, o sexo e o ano de nascimento da criança não influenciam a sobrevida em relação à sororreversão. Para o ajuste do modelo WLD, verificando as estimativas intervalares, percebe-se que tratamento duplo e sexo masculino aumentam a probabilidade de sororreversão.

Tabela 4.5: Estimativas de máxima verossimilhança, variância, intervalo de 95% de confiança, verossimilhança e critério de seleção referente ao ajuste do tempo até a sororreversão na presença de longa duração com covariáveis

Modelo	Parâmetro	Estimativa	Var	IC 2,5%	IC 97,5%	$-\log(L(\hat{\theta}))$	AIC	BIC
WMLD	$\hat{\alpha}$	1/17,95	0,2001	0,0046	0,6697	270,88	559,77	595,87
	$\hat{\beta}$	1,71	1,0315	1,2117	2,4061			
	$\hat{\gamma}$	1,08	1,1264	0,5505	2,1297			
	\hat{b}_0	2,10	0,090	1,507	2,685			
	\hat{b}_1	1,35	1,086	-0,692	3,392			
	\hat{b}_2	-0,59	0,802	-2,343	1,168			
	\hat{b}_3	0,35	0,182	-0,485	1,188			
	\hat{b}_4	-0,03	0,622	-1,580	1,512			
WLD	$\hat{\alpha}$	1/1,52	0,9996	0,6337	0,6864	283,13	582,27	614,36
	$\hat{\gamma}$	3,21	1,0027	2,8979	3,5537			
	b_0	2,20	0,109	1,550	2,844			
	\hat{b}_1	1,17	1,555	-1,278	3,610			
	\hat{b}_2	2,20	0,871	0,368	4,026			
	\hat{b}_3	1,60	0,226	0,665	2,529			
	\hat{b}_4	-0,57	0,678	-2,180	1,048			

4.1.2 Ajuste bayesiano

Utilizou-se o algoritmo Metropolis-Hastings adaptativo para obter as cadeias de 105000 iterações para cada parâmetro, considerando a distribuição *a posteriori* dada pela equação 3.24. Para cada cadeia utilizou-se o *Burn-in* 5000 iterações, ou seja, descartaram-se as 5000 primeiras iterações para eliminar o efeito dos valores iniciais utilizados no algoritmo.

Inicialmente, utilizou-se como hiperparâmetros para as *a priori*s, o logaritmo das estimativas de verossimilhança de cada parâmetro, ou seja, consideraram-se as *a priori*s informativas que estão expostas na Tabela 4.6.

Tabela 4.6: As *a priori* informativas referentes aos dados de sorreversão de crianças que nasceram de mães com HIV

	WMLD	WLD	ELD
$\alpha^* = \log(\alpha)$	$\sim N(-2, 83; 0, 1)$	$\sim N(-0, 36; 0, 1)$	$\sim N(-0, 50; 0, 1)$
$\beta^* = \log(\beta)$	$\sim N(0, 53; 0, 1)$		
$\gamma^* = \log(\gamma)$	$\sim N(0, 08; 0, 1)$	$\sim N(1, 165; 0, 1)$	
$p^* = \log(\frac{p}{1-p})$	$\sim N(2, 31; 0, 1)$	$\sim N(2, 46; 0, 1)$	$\sim N(2, 31; 0, 1)$

Analisando as convergências das cadeias geradas para cada parâmetro (Figura 4.5), percebeu-se que os valores gerados se distribuem em torno de uma média, caracterizando a convergência dos parâmetros. No entanto, por existir autocorrelação em todas as cadeias, foi necessário dar saltos (*thinning*) de tamanho 10 entre duas iterações consecutivas, para compor a amostra final do modelo WMLD. Sendo assim, a cadeia final foi de tamanho 10000 e observou-se, através da Figura 4.6, que apresenta os gráficos de autocorrelação dos parâmetros após *thinning*, que as amostras não possuem *lags* significativos. A Figura 4.7, apresenta, graficamente, a forma da distribuição *a posteriori* para cada parâmetro.

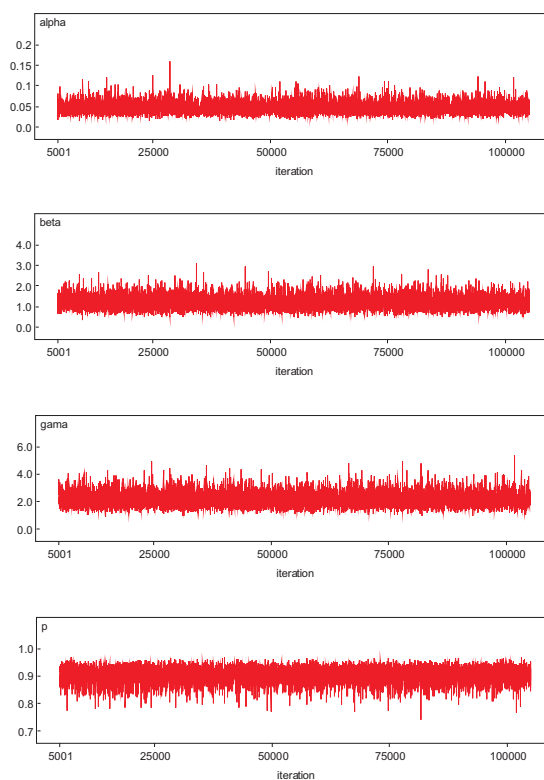


Figura 4.5: Convergência dos parâmetros do WMLD

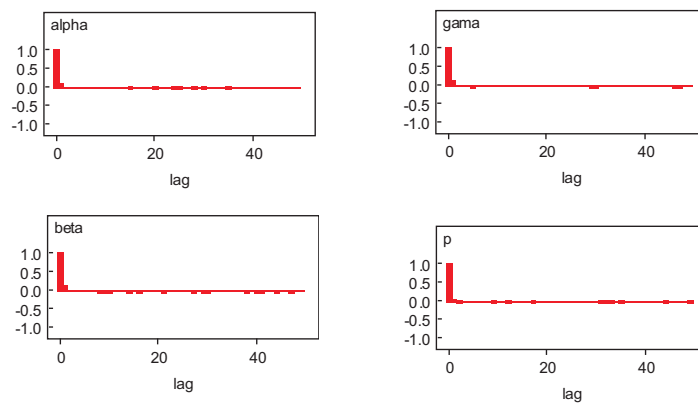


Figura 4.6: Autocorrelação dos parâmetros do WMLD

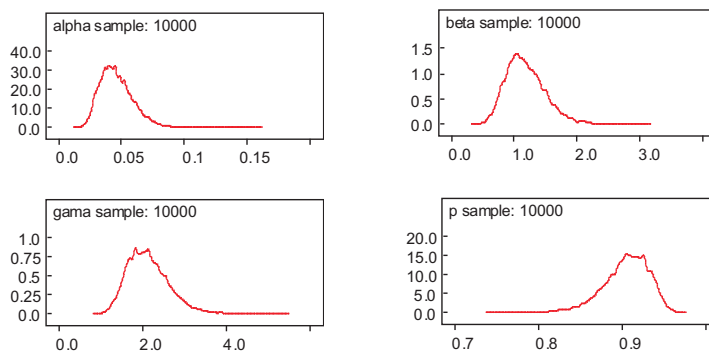


Figura 4.7: Distribuição *a posteriori* dos parâmetros do WMLD

Para os demais modelos, as cadeias de cada parâmetro convergiram em torno de uma média. Da mesma forma que ocorreu para o modelo WMLD, foi necessário *thinning* de tamanho 10, para compor a cadeia final sem autocorrelação utilizada para estimar os parâmetros. Os resultados da convergência para o modelo WLD e ELD podem ser observados, respectivamente, pelas Figuras 4.8 e 4.9.

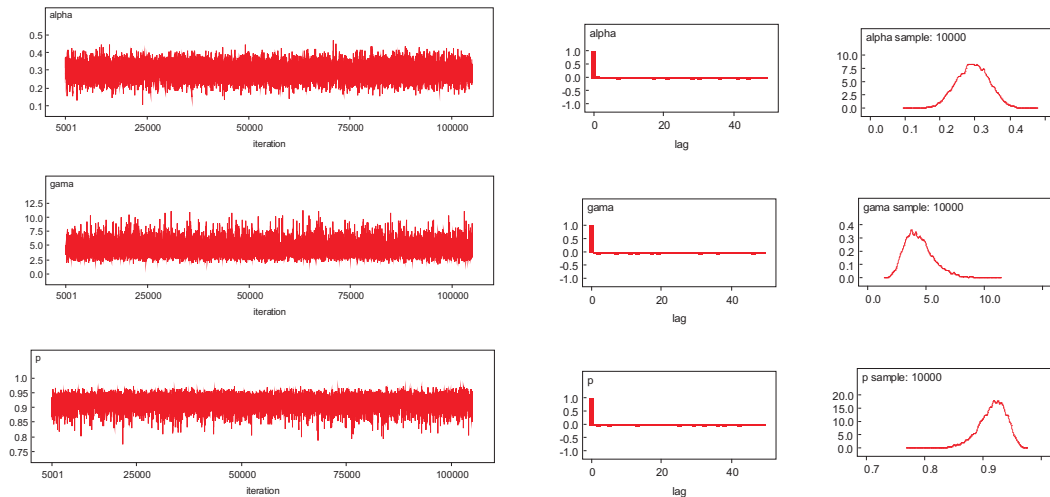


Figura 4.8: Convergência dos parâmetros do WLD

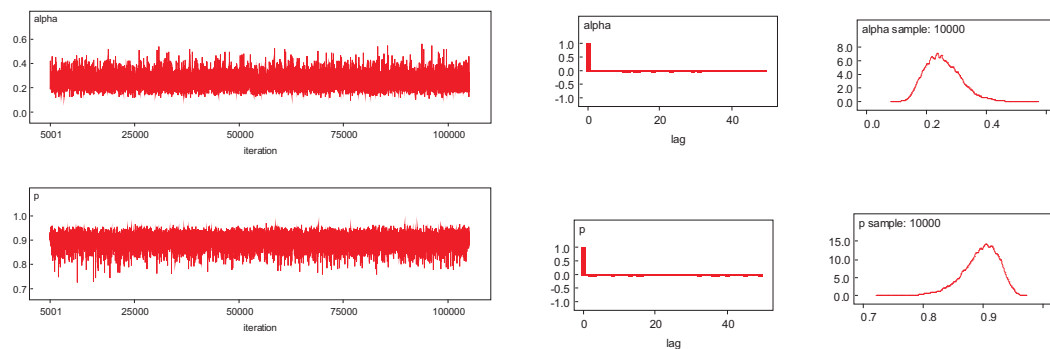


Figura 4.9: Convergência dos parâmetros do ELD

Considerando os critérios de convergência satisfeitos, estimaram-se os parâmetros considerando a estimativa da média e da mediana (Tabela 4.7) e ajustados os modelos em comparação com a estimativa de Kaplan-Meier, apresentada na Figura 4.10. Graficamente, apenas o modelo WMLD consegue descrever a curva de sobrevivência.

Na Tabela 4.7, encontram-se as estimativas dos parâmetros para cada modelo e o valor do critério DIC para a seleção do melhor ajuste. Pelo critério de seleção, o menor valor observado foi para WMLD, indicando esse como melhor ajuste.

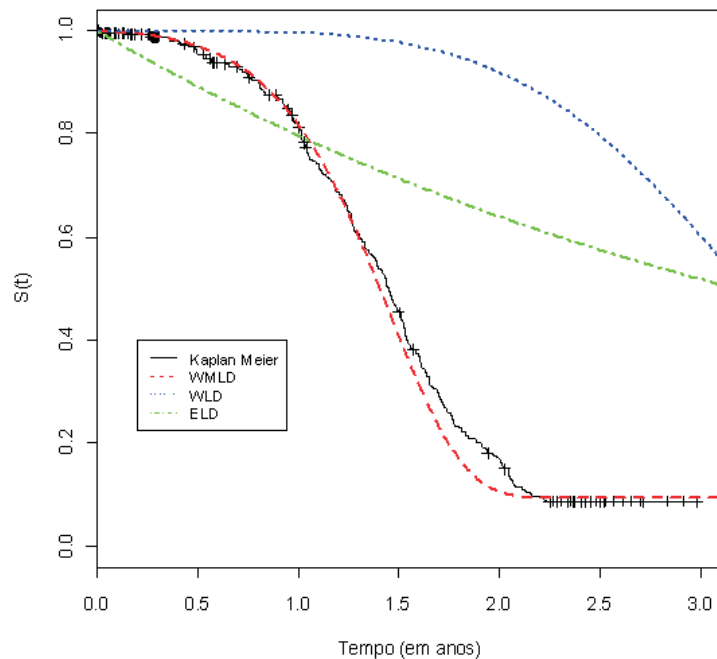


Figura 4.10: Comparação da curva de sobrevivência estimada por Kaplan-Meier com as curvas de sobrevivência estimada por WMLD, WLD e ELD

Tabela 4.7: Estimativas bayesianas, desvio padrão, intervalo de credibilidade de 95% e critério de seleção DIC referentes aos dados de sororversão de crianças que nasceram de mães com HIV

Modelo	Parâmetro	Estimativa	DP	2,5%	Mediana	97,5%	DIC
WMLD	α^*	0,05	0,013	0,026	0,045	0,077	140004
	β^*	1,18	0,314	0,677	1,15	1,897	
	γ^*	2,14	0,504	1,337	2,10	3,304	
	p^*	0,90	0,028	0,840	0,91	0,949	
WLD	α^*	0,29	0,047	0,203	0,29	0,383	140005
	γ^*	4,48	1,301	2,493	4,29	7,53	
	p^*	0,92	0,025	0,860	0,92	0,956	
ELD	α^*	0,26	0,061	0,156	0,25	0,398	140019
	p^*	0,90	0,031	0,823	0,90	0,945	

4.2 Estudo do tempo de sobrevida de mulheres com câncer de mama

O conjunto de dados refere-se a 40 pacientes provenientes do ambulatório de mastologia do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - São Paulo (GOZZO, 2008) com câncer de mama. O tempo de referência considerado foi o tempo livre de doença, da cirurgia até a recidiva ou término da pesquisa (em dezembro de 2007).

As covariáveis consideradas para explicar a sobrevida foram: linfonodos acometidos e tamanho do tumor. A categorização e a distribuição na amostra pode, ser verificadas pela Tabela 4.8. O tempo médio de seguimento foi de aproximadamente 2,6 anos com desvio padrão de 0,88, contendo ainda 65% dos dados censurados.

O TTT-plot, indicando que a forma da função de risco é crescente, consta da Figura 4.11.

Tabela 4.8: Distribuição das categorias dos fatores de risco relacionada ao tempo até a recidiva em mulheres com câncer de mama e indicação da categoria de referência.

Variável	n	%	Categoria de Referência
Linfonodos Acometidos			
SIM	18	45	
NÃO	22	55	NÃO
Tamanho do tumor			
≤ 2	19	47,5	
>2 e ≤ 5	7	17,5	
>5	14	35	≤ 2

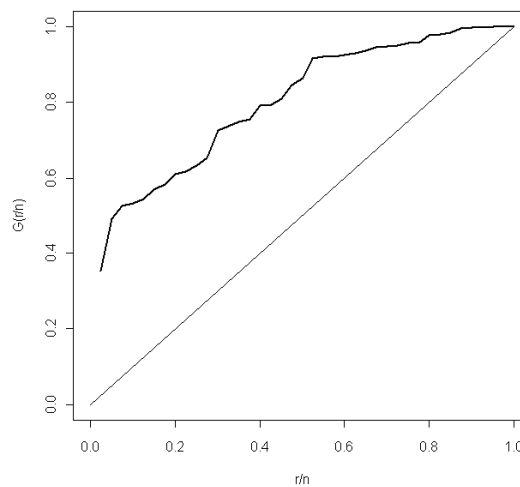


Figura 4.11: TTT-plot para os dados de câncer de mama.

4.2.1 Ajuste clássico

Estima-se a curva de sobrevivência pelo método não paramétrico de Kaplan-Meier e, segundo os modelos WMLD, WLD e ELD (Figura 4.12), pelo método da máxima verossimilhança não considerando as covariáveis.

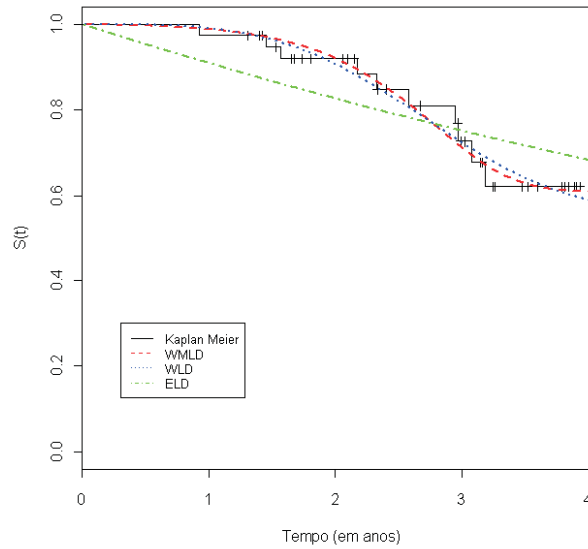


Figura 4.12: Comparação da curva de sobrevivência estimada por Kaplan-Meier com as curvas de sobrevivência estimadas por WMLD, WLD e ELD

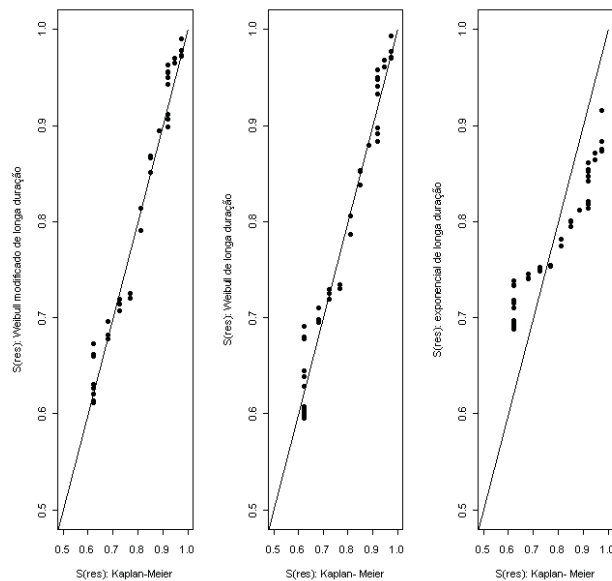


Figura 4.13: Gráficos das sobrevivências estimadas por Kaplan-Meier *versus* as sobrevivências estimadas pelos modelos WMLD, WLD e ELD

Pela Figura 4.12, a função de sobrevivência estimada por Kaplan-Meier se estabiliza em aproximadamente 0,6, apresentando o comportamento de longa duração. Assim como ocorreu na aplicação anterior, tanto o modelo WLD quanto o modelo WMLD, conseguem descrever a curva de sobrevivência, enquanto o modelo ELD não apresenta bom ajuste. A inadequação do modelo ELD pode ser evidenciada pela Figura 4.13, sendo o modelo que mais se distancia de uma reta diagonal.

Na Tabela 4.9 encontra-se as estimativas dos parâmetros para cada modelo e os valores dos critérios de seleção do melhor ajuste. Os valores dos critérios AIC e BIC são próximos nos ajustes dos modelos WMLD e WLD, porém, ainda menores para o modelo WLD. Considerando a DE (que não penaliza os modelos mais complexos) escolher-se-ia o modelo WMLD como melhor ajuste. O modelo ELD possui os maiores valores dos critérios AIC, BIC e DE.

Tabela 4.9: Estimativas de máxima verossimilhança, variância, intervalo de 95% de confiança, verossimilhança e critério de seleção referente ao ajuste do tempo até a recidiva do câncer de mamada

Modelo	Parâmetro	Estimativa	Var	2,5%	97,5%	$-\log(L(\hat{\theta}))$	AIC	BIC	DE
WMLD	$\hat{\alpha}$	1/267,12	0,016	-0,247	0,255				
	$\hat{\beta}$	1,41	6,324	-3,516	6,341	28,38	64,76	71,52	0,14
	$\hat{\gamma}$	0,88	25,747	-9,067	10,823				
	\hat{p}	0,39	0,017	0,135	0,644				
WLD	$\hat{\alpha}$	1/3,01	0,006	0,182	0,484				
	$\hat{\gamma}$	3,51	1,655	0,989	6,033	28,69	63,38	68,45	0,16
	\hat{p}	0,44	0,011	0,234	0,643				
ELD	$\hat{\alpha}$	1/10,48	0,0009	0,036	0,155	33,50	70,99	74,37	0,47
	\hat{p}	0,9998	3,091252e-09	0,99972	0,99994				

Dessa forma, considerando a representação gráfica dos ajustes e os critérios AIC, BIC e DE, excluiu-se o modelo ELD da análise. Os critérios de seleção AIC e BIC indicam o WLD como melhor ajuste do que WMLD que, graficamente, aparenta ter melhor aderência à curva de referência. Isso ocorre porque o cálculo dos critérios levam em consideração as quantidades de parâmetros estimados, atribuindo peso maior aos modelos mais com-

plexos. Deve-se destacar que o modelo WMLD apresenta o menor valor do logaritmo da máxima verossimilhança e DE, e levando-se em consideração os resultados da simulação para os critérios AIC e BIC, em que amostras pequenas não conseguem discriminar adequadamente entre os modelos WLD e WMLD, continuou-se com a análise ajustando esses modelos, considerando os fatores de risco.

As covariáveis apresentadas na Tabela 4.8 serão utilizadas para o ajuste múltiplo.

Todas as covariáveis foram categorizadas e a categoria de referência escolhida está exposta na terceira coluna. Sendo que b_0 refere-se ao intercepto, b_1 refere-se ao coeficiente quando o tamanho do tumor está entre 2 e 5, b_2 refere-se ao coeficiente quando o tamanho do tumor é maior 5 e b_3 refere-se à presença de linfonodos positivos.

Tabela 4.10: Estimativas de máxima verossimilhança, variância, intervalo de 95% de confiança, verossimilhança e critério de seleção referentes ao ajuste do tempo até a recidiva do câncer de mama com covariáveis

Modelo	Parâmetro	Estimativa	Var	2,5%	97,5%	$-\log(L(\hat{\theta}))$	AIC	BIC
WMLD	$\hat{\alpha}$	1/110,71	0,001	0,00001	99,883			
	$\hat{\beta}$	1,35	1,208	0,5881	3,1772	26,45	66,90	78,72
	$\hat{\gamma}$	1,01	2,6299	0,1468	6,931			
	\hat{b}_0	-1,72	0,941	-3,627	0,177			
	\hat{b}_1	0,69	1,112	-1,377	2,758			
	\hat{b}_2	1,62	1,504	-0,780	4,027			
	\hat{b}_3	0,91	0,884	-0,931	2,754			
WLD	$\hat{\alpha}$	1/2,81	0,9801	0,2696	0,470			
	$\hat{\gamma}$	3,67	1,1096	1,9464	6,9033	26,83	65,66	75,80
	\hat{b}_0	-1,66	1,044	-3,659	0,344			
	\hat{b}_1	0,70	1,182	-1,432	2,830			
	\hat{b}_2	1,66	1,710	-0,905	4,221			
	\hat{b}_3	0,93	0,970	-1,001	2,860			

As estimativas pontuais, intervalares, o logaritmo da verossimilhança e os critérios AIC e BIC estão expostas na Tabela 4.10. Considerando as estimativas intervalares dos coeficientes relacionadas às covariáveis, observa-se que não são significativas. Para a amostra estudada, o tamanho do tumor, assim como a presença de linfonodos positivos, não influencia significativamente a curva de sobrevida. No entanto, considerando apenas as estimativas pontuais, indicam que tanto os tamanhos dos tumores maiores quanto a presença de linfonodos positivos constituem fatores de risco para aumentar a probabilidade de recidiva, conforme é conhecido na literatura.

4.2.2 Ajuste bayesiano

O algoritmo Metrópolis-Hastings adaptativo foi novamente utilizado para se obter as cadeias de 104000 iterações para cada parâmetro, considerando a distribuição *a posteriori* dada pela equação 3.24. Para cada cadeia utilizou-se o *Burn-in* 4000 iterações. Consideram-se as estimativas máxima verossimilhança como hiperparâmetros, as *a priori* informativas estão expostas na Tabela 4.11.

Tabela 4.11: As *a priori* informativas referentes aos dados de recidiva de mulheres com câncer de mama

	WMLD	WLD	ELD	W	E
$\alpha^* = \log(\alpha)$	$\sim N(-5; 0, 1)$	$\sim N(-0, 9; 0, 1)$	$\sim N(-2, 34; 0, 1)$	$\sim N(1, 56; 0, 1)$	$\sim N(-2, 34; 0, 1)$
$\beta^* = \log(\beta)$	$\sim N(0, 34; 0, 1)$				
$\gamma^* = \log(\gamma)$	$\sim N(-0, 19; 0, 1)$	$\sim N(1, 18; 0, 1)$		$\sim N(0, 98; 0, 1)$	
$p^* = \log(\frac{p}{1-p})$	$\sim N(-0, 4; 0, 1)$	$\sim N(-0, 4; 0, 1)$	$\sim N(-0, 4; 0, 1)$		

Analisando as convergências das cadeias geradas para cada parâmetro (Figura 4.14), percebe-se que os valores gerados se distribuem em torno de uma média, caracterizando a convergência dos parâmetros. Em decorrência da autocorrelação existente nas cadeias, foi necessário *thinning* de tamanho 15 para compor a amostra final, resultando em uma cadeia de tamanho 6600 e sem *lags* significativos 4.15. A Figura 4.16 apresenta, graficamente, a forma da distribuição *a posteriori* para cada parâmetro.

Para os demais modelos, as cadeias de cada parâmetro convergiram em torno de uma média. Após *thinning* de tamanho 10, as cadeias não apresentaram autocorrelação. Os resultados da convergência para os modelos WLD, ELD, W e E podem ser observados, respectivamente, pelas Figuras 4.17, 4.18, 4.19 e 4.20.

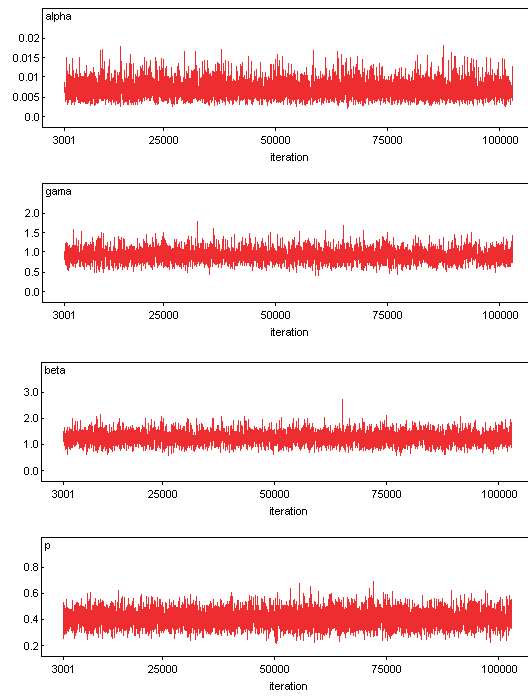


Figura 4.14: Convergência dos parâmetros do WMLD

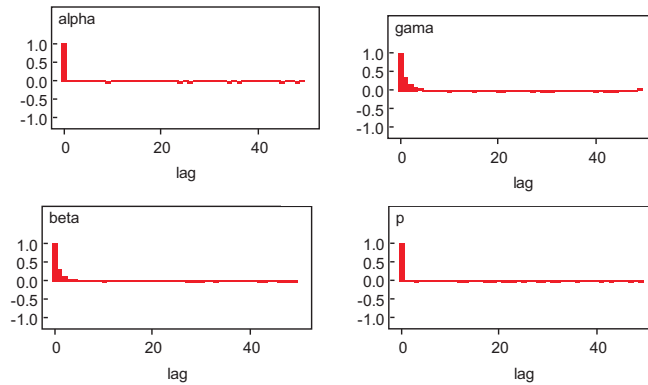


Figura 4.15: Autocorrelação dos parâmetros do WMLD

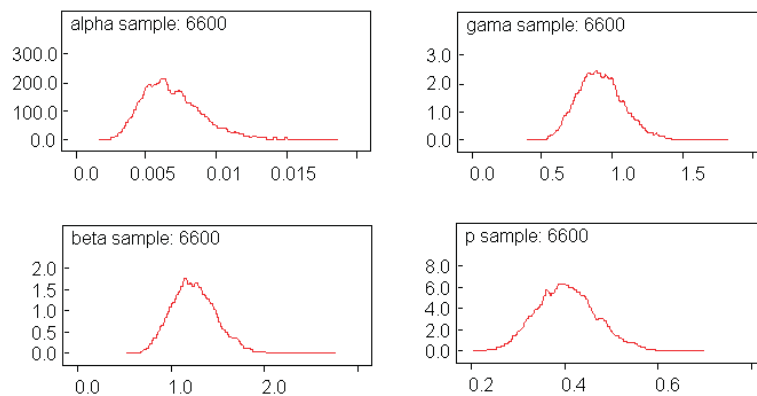


Figura 4.16: Distribuição *a posteriori* dos parâmetros da WMLD

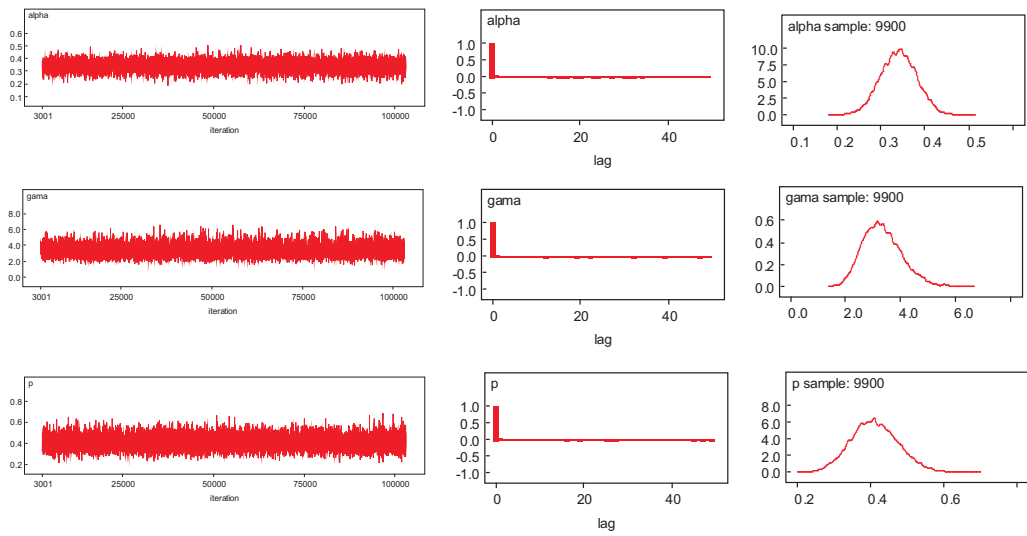


Figura 4.17: Convergência dos parâmetros do WLD

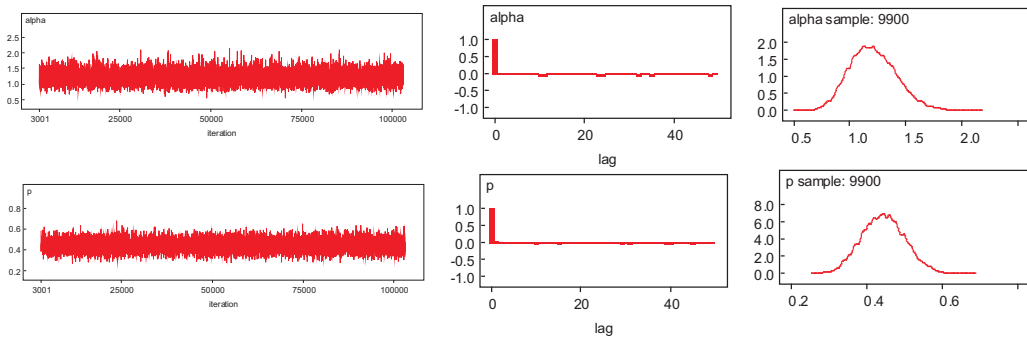


Figura 4.18: Convergência dos parâmetros do ELD

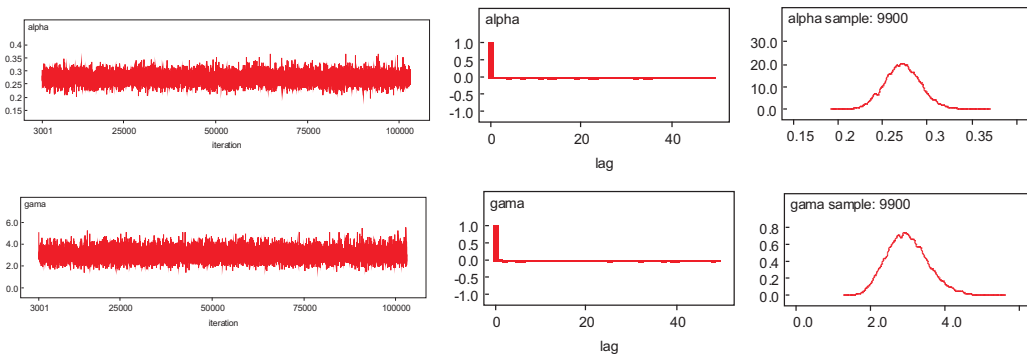


Figura 4.19: Convergência dos parâmetros do W

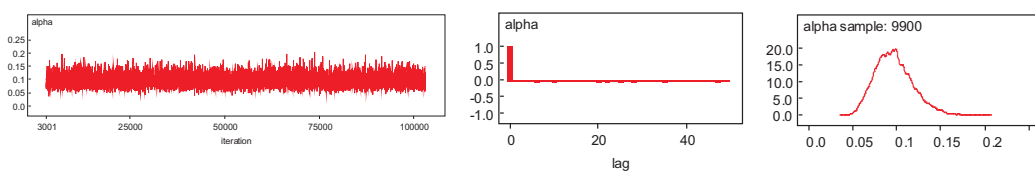


Figura 4.20: Convergência dos parâmetros do E

Considerando os critérios de convergência satisfeitos, estimaram-se os parâmetros considerando a estimativa da média e da mediana (Tabela 4.12) e ajustados os modelos em comparação com a estimativa de Kaplan-Meier, apresentada na Figura 4.21.

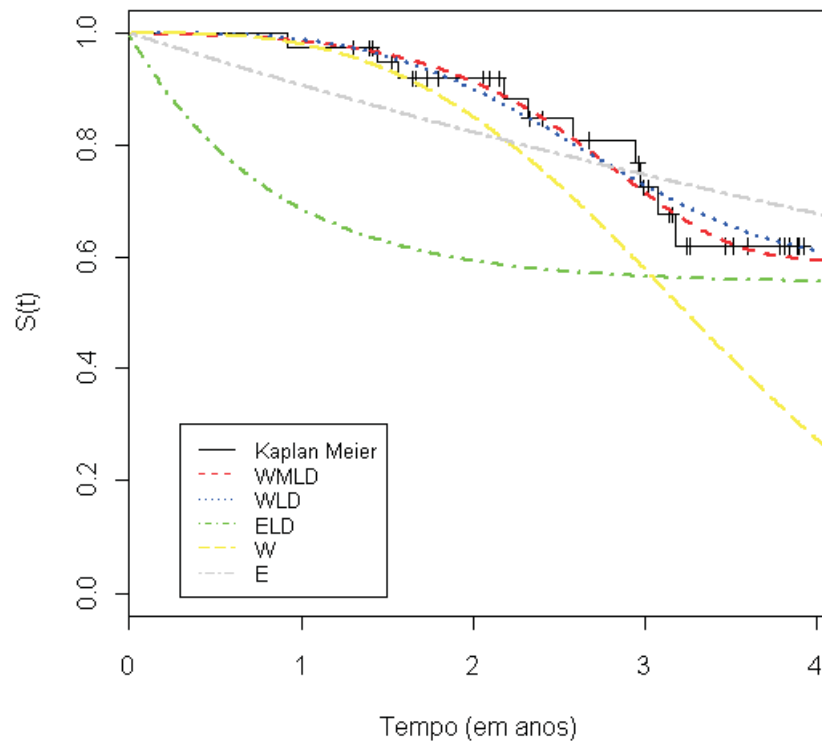


Figura 4.21: Comparação da curva de sobrevivência estimada por Kaplan-Meier com as curvas de sobrevivência estimada por WMLD, WLD, ELD, W e E

Graficamente (Figura 4.21), o ajuste considerando o modelo WMLD apresenta melhor aderência à curva de referência em comparação aos demais, sugerindo melhor ajuste. Tal suposição é confirmada considerando o critério de seleção DIC, pois o modelo WMLD possui menor valor do critério ($DIC=80060,100$).

Tabela 4.12: Estimativas bayesianas, desvio padrão, intervalo de credibilidade de 95% e critério de seleção DIC referentes aos dados de recidiva em mulheres com câncer de mama

Modelo	Parâmetro	Estimativa	DP	2,5%	Mediana	97,5%	$-\log(L(\hat{\theta}))$	DIC
WMLD	α^*	0,0069	0,003	0,0036	0,0066	0,0120	28,38	80060,100
	β^*	1,249	0,238	0,820	1,235	1,752		
	γ^*	0,92	0,167	0,629	0,91	1,281		
	p^*	0,405	0,0645	0,288	0,40	0,541		
WLD	α^*	0,34	0,415	0,257	0,34	0,420	28,69	80060,800
	γ^*	3,35	0,721	2,118	3,28	4,908		
	p^*	0,41	0,645	0,291	0,41	0,543		
ELD	α^*	1,21	0,211	0,839	1,20	1,198	33,50	80100,100
	p^*	0,44	0,569	0,337	0,34	0,444		
W	α^*	0,27	0,02065	0,233	2,27	0,315	28,98	80066,800
	γ^*	3,01	0,557	2,021	2,98	4,198		
E	α^*	0,097	0,217	0,060	0,095	0,145	33,49	80068,000

Capítulo 5

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesta dissertação, o modelo Weibull modificado de longa duração foi o objeto de estudo. Apresentado por Perdoná (2006) e Perdoná e Louzada-Neto (2011), a função de risco deste modelo possui formas bastante flexíveis, possibilitando o ajuste quando há o risco decrescente, crescente, forma de U, unimodal, inicialmente decrescente e posteriormente descrevendo forma unimodal e constante. Ainda, esse modelo particulariza modelos de longa duração conhecidos na literatura, tais como a Weibull de longa duração e o exponencial de longa duração, além de modelos sem longa duração, como por exemplo, Weibull Modificado, a Weibull e o exponencial.

A estimação clássica dos parâmetros foi feita pelo método da máxima verossimilhança. Igualando a zero a primeira derivada da função de verossimilhança por cada parâmetro, encontram-se equações que não possuem soluções analíticas. Porém, utilizaram-se métodos iterativos para se encontrar aproximações das estimativas dos parâmetros. Calculada a Matriz de Informação de Fisher Observada por seus cálculos serem menos complexos que a Matriz de Informação de Fisher Esperada. Dessa forma, possibilitou o cálculo da probabilidade de cobertura, considerando um intervalo de confiança de 95% e os cálculos do custo de estimação.

Verificou-se a probabilidade de cobertura (PC) para diferentes tamanhos de amostra ($n = 30$, $n = 50$, $n = 100$ e $n = 300$), diferentes porcentagens de longa duração ($p = 0,95$, $p = 0,90$, $p = 0,70$ e $p = 0,50$), sendo as formas das funções de riscos decrescente, pseudo-U e unimodal. Conforme aumentava-se o tamanho amostral, melhorava-se a PC, assim como quanto menor a quantidade de censura, melhor a PC. Quando a forma de risco é unimodal, para atingir a PC é necessário um tamanho amostral maior do que quando a

curva de risco é decrescente e pseudo-U.

Estudou-se o custo dos parâmetros na estimação do parâmetro p e na estimação do parâmetro β . Para estimar o parâmetro α , γ e β na presença do parâmetro p (comparando a estimação do modelo WM com WMLD), observou inflação do parâmetro α , diminuindo conforme aumenta-se a porcentagem de censura, o tamanho amostral e o valor do parâmetro β . Os parâmetros γ e β apresentam baixo custo e mantêm-se constante conforme varia-se o tamanho amostral, a porcentagem de censura e o espaço paramétrico de β . Para estimar o parâmetro α , γ e p na presença do parâmetro β (comparando a estimação do modelo WLD com WMLD), percebeu-se que existe inflação considerável nas variâncias dos parâmetros α , γ ; no entanto, tal inflação diminui com o aumento do tamanho amostral. Percorrendo o espaço paramétrico de β , quanto maior o valor do parâmetro, maior será o custo de estimação. Quando calculado o custo de estimação do parâmetro p , na presença do parâmetro β , não se observou inflação para o parâmetro p .

Nos casos em que a PC não atinge a probabilidade nominal de 95%, utilizou-se a teoria bayesiana para se tentar solucionar os problemas encontrados na teoria clássica. Para a estimação, consideraram-se as parametrizações $\log(\cdot)$ para os parâmetros α , γ e β e $\log(\frac{p}{1-p})$ para o parâmetro p , pois, assim, podem-se utilizar distribuições normais como *a priori*. As *a posterioris* não são explícitas; dessa forma, utilizou-se o algoritmo de Metrópolis-Hastings para encontrar as estimativas.

Foram apresentados duas formas de introduzir o efeito de covariáveis na modelagem da curva de risco. O primeiro método trata de colocar as informações das covariáveis no parâmetro p , através do componente logito. O segundo método, além de colocar as covariáveis no parâmetro p , introduz também no parâmetro α através de um componente exponencial. As variáveis associadas ao parâmetro p são associadas à cura, ou seja, à estabilização em um platô na curva de sobrevida. Já as covariáveis referentes à estimação no parâmetro α , são associadas à não cura. Ao decorrer da dissertação, utilizou-se apenas o primeiro método de inserção de variáveis por se considerar que seriam necessários tamanhos grandes de amostra para utilizar o segundo método.

A representação gráfica foi feita baseando-se na comparação com a estimativa não paramétrica de Kaplan-Meier, enquanto o TTT-plot indicava a forma da curva de risco, possibilitando a seleção de modelos adequados ao fenômeno estudado.

A escolha do modelo adequado aos dados pode ser realizada considerando se os modelos

em estudo são encaixados ou não. Quando os modelos são encaixados, o teste de hipótese, através da razão de verossimilhança, é indicado, no entanto, tratando-se de modelos de longa duração, a estatística teste não possui distribuição Qui-quadrado com graus de liberdade iguais à diferença entre o número de parâmetros dos modelos a serem testados. Os critérios AIC e BIC são utilizados para indicar qual o melhor ajuste; para se utilizar esses critérios, os modelos não precisam ser encaixados. Considerando as simulações feitas, quando comparados os ajustes pelos modelo WMLD e WLD, os critérios não possuem discriminação na fronteira do espaço paramétrico de β , independente do tamanho amostral e do valor do parâmetro p . À medida que o valor de β se distancia da fronteira do espaço paramétrico, apenas para amostras grandes, os critérios apresentam discriminação. Para a comparação entre os modelos WM e WMLD, a fronteira do espaço paramétrico do parâmetro p influencia a discriminação dos critérios. Para pequenas porcentagens de longa duração (p próximo de 1), os critérios só possuem discriminação para tamanhos amostrais grandes; nos demais casos, os critérios possuem boa discriminação. Granzotto (2008) realizou um estudo de simulação comparando os modelos Weibull e log-logística, ambos com longa duração. Porém, como o foco de seu estudo restringia-se à discriminação de modelos de longa duração, aplicados a dados financeiros, suas simulações foram feitas para tamanhos amostrais grandes. Concluindo que nesses casos os critérios AIC e BIC são adequados.

Comparaou-se o modelo WMLD com quatro casos particulares em duas aplicações em dados reais. Na primeira aplicação, os dados eram de crianças que nasceram de mães portadoras do vírus HIV, e o evento de interesse era a sororreversão da criança. Graficamente, tanto o modelo WLD quanto o modelo WMLD conseguiram descrever a curva de sobrevivência. Considerando os critérios de seleção AIC, BIC e a DE, o melhor ajuste foi o do modelo WMLD. O modelo ELD, W e E não demonstraram bom desempenho; dessa forma, as covariáveis foram ajustadas apenas nos modelos WMLD e WLD. Novamente os critérios de seleção elegeram o modelo WMLD como melhor ajuste, no entanto, as covariáveis não obtiveram significância estatística. Na abordagem bayesiana, pelo critério DIC, o modelo WMLD novamente foi o mais adequado. Na segunda aplicação, os dados eram de mulheres com câncer de mama, e o evento tratava-se da recidiva da doença. Na abordagem clássica, apesar de graficamente o modelo WMLD se ajustar melhor à curva de referência que os demais, os critérios de seleção AIC, BIC indicaram o modelo WLD

como melhor ajuste. No entanto, devido ao tamanho amostral ($n = 40$) e por ser a função de risco monótona crescente, os critérios de seleção não são discriminantes e a PC não é adequada. Nesse contexto, a abordagem bayesiana supre tal deficiência da abordagem clássica. Nessa aplicação, o modelo WMLD é indicado como ajuste adequado tanto graficamente, quanto pelo critério DIC.

5.1 Perspectivas futuras

Finaliza-se esta dissertação, mas o trabalho em relação ao modelo WMLD ainda não está encerrado. Aqui trabalhou-se com o estudo da PC, considerando o intervalo de confiança assintótico, no entanto, tal estudo seria de extrema importância ser realizado considerando o intervalo confiança via *bootstrap*.

Incluíram-se as covariáveis no parâmetro relacionado à longa duração; no entanto, é necessário o estudo focando a adequação dos pressupostos paramétricos, assim como a verificação da análise de sensibilidade e resíduos. Neste trabalho, utilizou-se a rotina *optim* o *software R*; no entanto, Corbière e Joly (2007) apresentam uma macro do *software SAS* para ajustes paramétricos e semiparamétricos de modelos de longa duração, poder-se-ia realizar um estudo comparando os dois algoritmos de modelagem.

Realizou-se, neste trabalho, a modelagem através da inferência bayesiana, aplicando a transformação exponencial e logística nos parâmetros e considerando como *a priori* distribuições normais. No entanto, um estudo mais adequado, considerando diferentes distribuições *a priori* como, por exemplo, log-logística para os parâmetros α , γ , β e uniforme $(0,1)$ para p se faz necessário, assim como estudos abordando a inclusão de covariáveis.

Como se viu, o modelo WMLD é um caso particular quando o modelo dado em 2.2 possui a função $g(t, \nu = [\alpha, \gamma, \beta]) = \exp[(-\alpha t)^\gamma \exp(\beta t)]$ e o parâmetro de forma $\theta = 1$. Sendo assim, pode-se generalizar o modelo WMLD considerando o parâmetro $\theta \neq 1$ constituindo o modelo nomeado Weibull modificado de longa duração generalizado (WMLDG) com função de risco dada por

$$\lambda(t; \alpha, \gamma, \beta, p) = \frac{p\theta (\alpha t)^\gamma (\gamma/t + \beta) \exp[-(\alpha t)^\gamma e^{\beta t} + \beta t] \{1 - \exp[-(\alpha t)^\gamma e^{\beta t}]\}^{\theta-1}}{1 - p\{1 - \exp[-(\alpha t)^\gamma \exp(\beta t)]\}^\theta} \quad (5.1)$$

e sua função de sobrevivência, para um indivíduo, é dada por:

$$S(t; \alpha, \gamma, \beta, p) = 1 - p\{1 - \exp[-(\alpha t)^\gamma e^{\beta t}]\}^\theta \quad (5.2)$$

Sendo α o parâmetro de escala, γ o parâmetro de forma, β o parâmetro associado ao fator acelerador, p o parâmetro associado à presença de longa duração, pode ser considerado igual a um menos a fração de cura, e o novo parâmetro em estudo, θ , sendo também parâmetros de forma, sendo assim, existe uma composição entre dois parâmetros de forma, influenciando na modelagem da curva de risco. Para isso, temos que $\alpha > 0$, $\gamma \geq 0$, $\beta \geq 0$, p variando de 0 a 1, e $\theta \geq 0$.

A inclusão desse parâmetro torna a modelagem da curva de risco mais flexível, possibilitando melhores ajustes. Calsavara, Tomazella e Fogo (2011) trabalharam com tal modelo; no entanto, suas simulações restringiram-se a uma única função de risco e para 50% de longa duração ($p = 0,5$), existindo, dessa forma, a necessidade de estudos mais detalhados.

Referências Bibliográficas

- [1] AARSET, M.V. *The null distribution for a test of constant versus "bathtub" failure rate.* Scandinavian Journal of Statistics, v.12, n.1, p.55-68, 1985.
- [2] AKAIKE, H. *A Bayesian analysis of the minimum AIC procedure.* Annals of the Institute of Statistical Mathematics, 1978.
- [3] ALJAWADI, B.A.I.; BAKAR, M. R. A.; IBRAHIM, N. A.; MIDI, H. *Parametric estimation of the cure fraction based on BCH model using left-censored data with covariates.* Modern Applied Science, v.5, n.3, p.103-110, June 2011.
- [4] ANDERSSON, T.M.L.; LAMBERT, P.C.; DEROLF, A.R.; KRISTINSSON, S.Y.; ELORANTA, S.; LANDGREN, O.; BJORKHOLM, M.; DICKMAN, P.W. *Temporal trends in the proportion cured among adults diagnosed with myeloid leukaemia in Sweden 1973-2001, a population-based study.* British Journal of Haematology, 148, p.918-924, 2009.
- [5] ANDERSSON, T.M.L.; DICKMAN, P.W.; ELORANTA, S., LAMBERT, P.C. *Estimating and modelling cure in population-based cancer studies within the framework of flexible parametric survival models.* BMC Medical Research Methodology, 2011.
- [6] BERKSON, J.; GAGE, R.P. *Survival curve for cancer patients following treatment.* Journal of the American Statistical Association, v.47, p.501-515, 1952.
- [7] BOAG, J. *Maximum likelihood estimation of the proportion of patients cured by cancer therapy.* Journal of the Royal Statistical Society, B, v.11, p.15-53, 1949.
- [8] BICKEL, P.J.; DOKSUM, K.A. *An Analysis of Transformations Revisited.* Journal of the American Statistical Association, v.76, p.296-311, 1981.

- [9] BURNHAM, K.P.; ANDERSON, D.R. *Model Selection and Multi-Model Inference: A Practical Information-Theoretic Approach*. 2nd ed. 2002. Corr. 3rd printing, 2002, XXVI, p.488
- [10] CALSAVARA, V.F.; TOMAZELLA, V.L.D.; FOGO, J.C. *Family generalized modified Weibull for analyzing long-term survival data*. *Advances and Applications in Statistics*, v.23, p.59-76, 2011.
- [11] CANCHO, V.G.; BOLFARINE, H. *Modeling the presence of immunes by using the exponentiated-Weibull model*. *Journal of Applied Statistics*, v.28, n.6, p.659-671, 2001.
- [12] CASTRO, M.; CANCHO, V.G.; RODRIGUES, J. *A hands-on approach for fitting long-term survival models under the GAMLSS framework*. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, v.97, p.168-177, 2010.
- [13] CHEN, M.H.; IBRAHIM, J.G.; SINHA, D. *A new bayesian model for survival data with a surviving fraction*. *Journal of the American Statistical Association*, 94(447), p.909-919, 1999.
- [14] CORBIÈRE, F.; JOLY, P. *A SAS macro for parametric and semiparametric mixture cure models* *Computer methods and programs in biomedicine*, v.85, p.173-180, 2007.
- [15] COX, D.R. *Regression Models and Life Tables (with discussion)*. *Journal Royal Statistical Society, B*, v.34, p.187-220, 1972.
- [16] COX, D.R.; HINKLEY, D. V. *Theoretical Statistics*. Chapman and Hall, London, 1974.
- [17] DENNIS, J.E.; GAY, D.M.; WELSCH, R.E. *An adaptive nonlinear least-squares algorithm*. *ACM Transactions on Mathematical Software* 7, p.348-383, 1981.
- [18] ELORANTA, S.; LAMBERT, P.C.; CAVALLI-BJORKMAN, N.; ANDERSSON, T.M.-L.; GLIMELIUS, B.; DICKMAN, P.W. *Does socioeconomic status influence the prospect of cure from colon cancer - a population-based study in Swerden 1965-2000*. *European Journal of Cancer*, v.46, p.2965-2972, 2010.
- [19] FAREWELL, V.T. *A model for a binary variable with time censored observations*. *Biometrika*, v.64, p.43-46, 1977.

- [20] FAREWELL, V.T. *The use of mixture models for the analysis of survival data with long-term survivors*. Biometrics, v.38, p.1041-1046, 1982.
- [21] FAREWELL, V.T. *Mixture models in survival analysis: Are they worth the risk?* Canad. J. statist., v.3, p.257-262, 1986.
- [22] GHITANY, M.E. *On the information matrix of exponential mixture models with long term survivors*. Biometrical Journal, v.35, p.15-27, 1993.
- [23] GHITANY, M.E.; MALLER, R.A. *Asymptotic results for exponential mixture models with long-term survivors*. Statistics, v.23, p.321-336, 1992.
- [24] GHITANY, M.E.; MALLER, R.A.; ZHOU, X. *Exponential mixture models with long-term survivors and covariates*. J. Multivariate Anal., v.49, p.218-241, 1994.
- [25] GOZZO, T.O. *Toxicidade ao tratamento quimioterápico em mulheres com câncer de mama*. Doctorate Thesis - Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, USP, São Paulo, Brazil, 2008.
- [26] GRANZOTTO, D.C.T. *Seleção de modelos de tempos com longa-duração para dados de finanças*. São Carlos: UFSCar, 2008. 88p. Dissertação apresentada ao Departamento de Estatística da Universidade Federal de São Carlos - CCET UFSCar, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Estatística, 2008.
- [27] GREENHOUSE, J.B.; WOLF, R.A. *Competing risk deviation of a mixture model for the analysis of survival data*. Communications in Statistics. Theory and Methods, v.13, n.25, p.3133-3154, 1984.
- [28] GU, Y.; SINHA, D.; BANERJEE S. *Analysis of cure rate survival data under proportional odds model*. Lifetime Data Anal, v.17, p.123-134, 2011.
- [29] HASTINGS, W.K. *Monte carlo sampling methods using markov chains and their applications*. Biometrika, v.57, p.97-109, 1970.
- [30] JEONG, J.H.; JUNG, S.H.; WIEAND, S. *A parametric model for long-term follow-up data from phase III breast cancer clinical trials*, Statistics in medicine, v.22, p.339-351, 2003.

- [31] LAI, C.D.; XIE, M.; MURTHY, N.P. *A Modified Weibull Distribution*. IEEE Transactions on Reliability, v.52, p.33-37, 2003.
- [32] LAI, X.; YAU, K.K.W. *Extending the long-term survivor mixture model with random effects for clustered survival data*. Computational Statistics and Data Analysis, v.54, p.2010-2112, 2010.
- [33] LAWLESS, J.F. *Statistical models and methods for lifetime data*. second ed. Wiley, New York, 2003.
- [34] LI, C.; TAYLOR, J.; SY, J. *Identifiability of cure models*. Statistics and Probability Letters, 54(4), p.389-395, 2001.
- [35] LU, W. *Efficient estimation for an accelerated failure time model with a cure fraction*. Statistica Sinica, v.20, p.611-674, 2010.
- [36] MEEKER, W.Q.; ESCOBAR, A. *Statistical methods for reliability data*. New York: John Wiley. 680 p.1998.
- [37] MALLER, R.A.; ZHOU, X. *Survival Analysis with Long-Term Survivors*. New York: John Wiley, 1996.
- [38] METROPOLIS, N.; ROSEMBLUTH, A.W.; ROSEMBLUTH, M.N.; TELLER, A.H.; TELLER, E. *Equations of state calculation by fast computing machines*. J. Chemical Physics, v.21, p.1087-1092, 1953.
- [39] MUDHOLKAR, G.S.; SRIVASTAVA, D.K.; KOLLIA, G.D. *A generalization of the Weibull Distribution with Application to the Analysis of Survival Data*. Journal of the American Statistical Association, v.91, p.1575-86, 1996.
- [40] NAYLOR, J.C.; SMITH, A.F.M. *Applications of a method for efficient computation of posterior distributions*. Applied Statistics, v.31, p.214-225, 1982.
- [41] NG, H.K.T. *Parameter Estimation for a Modified Weibull Distribution, for Progressively Type-II Censored Sample*. IEEE Transactions on Reliability, v.54, p.274-380, 2005.
- [42] PENG, Y.; ZHANG, J. *Identifiability of a mixture cure frailty model*. Stat. Probabil. Lett., v.78, p.2604-2608, 2008.

- [43] PENG, Y.; TAYLOR, J.M.G. *Mixture cure model with random effects for the analysis of a multi-center tonsil cancer study* *Statistics in Medicine*, v.30, p.211-223, 2011.
- [44] PERDONÁ, G.S.C. *Modelos de risco aplicados à análise de sobrevivência*. São Carlos: USP, 2006. 148p. Tese apresentada ao Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação - ICMC - USP, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências - Ciências da computação e Matemática Computacional, 2006.
- [45] PERDONÁ, G.C.; LOUZADA-NETO, F. *A general hazard model for lifetime data in the presence of cure rate*, *Journal of Applied Statistics*, First published on: 30 September 2011 (iFirst).
- [46] PERPEROGLOU, A.; KERAMOPOULLOS, A.; HOUWELINGEN, H.C. *Approaches in modelling long-term survival: an application to breast cancer*, *Statistics in medicine*, v.26, p.2666-2685, 2007.
- [47] R Development Core Team (2010). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>.
- [48] RAMA, R.; SWAMINATHAN, R.; VANKATESAN, P. *Cure models for estimating hospital-based breast cancer survival*. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, v.11, p.387-391, 2010.
- [49] RODRIGUES, J.; CANCHO, V.; de CASTRO, M.; LOUZADA-NETO, F. *On the unification of long-term survival models*. *Statistics and Probability Letters*, 79(6):753-759, 2009.
- [50] RODRIGUES, J.; de CASTRO, M.; BALAKRISHNAN, N.; CANCHO V.G. *Destructive weighted poisson cure rate models*. *Lifetime Data Anal*, v.17, p.333-346, 2011.
- [51] SCHWARZ, G.E. *Estimating the dimension of a model*. *Annals of Statistics* 6 (2): 461-464, 1978.
- [52] SPIEGELHALTER, D.J.; BEST, N.G.; CARLIN, B.P.; VAN DER LINDE, A. *Bayesian measures of model complexity and fit (with discussion)*. *Journal of the Royal Statistical Society, Series B*, v.64(4), p.583-616, 2002.

- [53] SILVA, A.N.F. *Estudo evolutivo das crianças expostas ao HIV e notificadas pelo Núcleo de Vigilância Epidemiológica do HCFMRP-USP* Dissertação de Mestrado, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2006.
- [54] SIQUEIRA, A.L.; TAYLOR, J.M.G. *Treatment effects in a logistic model involving the Box-Cox transformation*. Journal of the American Statistical Association, v.94, n.445, p.240-246, 1999.
- [55] TAYLOR, J.M.G.; SIQUEIRA, A.L.; WEISS, R.T. *The cost of adding parameters to a model*. Journal of the Royal Statistical Society B, 58(3), p.593-607, 1996.
- [56] TOURNOUD, M.; ECOCHARD, R. *Promotion time with time-changing exposure and heterogeneity: application to infectious diseases*. Biom. J., v.50, p.395-407, 2008.
- [57] YU, Binbing; PENG, Peng. *Mixture cure models for multivariate survival data*. Computational Statistics & Data Analysis 52(3): 1524-1532, 2008.