
Modelagens estatística para dados de sobrevivência
bivariados: uma abordagem bayesiana

Taís Roberta Ribeiro

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLÓGICAS
PROGRAMA INTERINSTITUCIONAL DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ESTATÍSTICA
UFSCar-USP

TAÍS ROBERTA RIBEIRO

**MODELAGENS ESTATÍSTICA PARA DADOS DE
SOBREVIVÊNCIA BIVARIADOS: UMA ABORDAGEM
BAYESIANA**

Dissertação apresentada ao Departamento de Estatística – DEs-UFSCar e ao Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação – ICMC-USP, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestra em Estatística – Programa Interinstitucional de Pós-Graduação em Estatística.

Orientador: Prof. Dr. Adriano Kamimura Suzuki

**São Carlos
Abril de 2017**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLÓGICAS
PROGRAMA INTERINSTITUCIONAL DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ESTATÍSTICA
UFSCar-USP

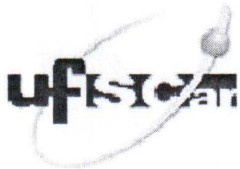
TAÍS ROBERTA RIBEIRO

**STATISTICAL MODELING TO BIVARIATE SURVIVAL DATA: A
BAYESIAN APPROACH**

Master dissertation submitted to the Departamento de Estatística – DEs-UFSCar and to the Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação – ICMC-USP, in partial fulfillment of the requirements for the degree of the Master joint Graduate Program in Statistics.

Advisor: Prof. Dr. Adriano Kamimura Suzuki

**São Carlos
April 2017**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia
Programa Interinstitucional de Pós-Graduação em Estatística

Folha de Aprovação

Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a defesa de dissertação de mestrado da candidata Tais Roberta Ribeiro realizada em 31/03/2017:

Prof. Dr. Adriano Kamimura Suzuki
USP

Profa. Dra. Elizabeth Mie Hashimoto
UTFPR

Profa. Dra. Teresa Cristina Martins Dias
UFSCar

Certifico que a sessão de defesa foi realizada com a participação à distância do membro Profa. Dra. Elizabeth Mie Hashimoto e, depois das arguições e deliberações realizadas, o participante à distância está de acordo com o conteúdo do parecer da comissão examinadora redigido no relatório de defesa do(a) aluno(a) Tais Roberta Ribeiro.

Prof. Dr. Adriano Kamimura Suzuki
Presidente da Comissão Examinadora
USP

Dedico este trabalho, primeiramente, aos meus pais Edison e Claudia e aos meus irmãos Murilo e Iris, por sempre me apoiarem e me oferecerem o melhor em termos de estudo e educação. Sem vocês, jamais teria alcançado tudo o que já conquistei.

Dedico também aos meus amigos Fábio, Alex, Donizetti, Gustavo, Liara, Gabi, Marina, Dani e Amabele que conheci na faculdade e que levarei sempre comigo. Obrigada pela amizade e por sempre torcerem por mim.

Por fim, dedico aos meus colegas de classe de mestrado que se tornaram grandes amigos, Juliana, Karine, Gretta, Susan, Diego, Eduardo, Nicholas, Fabiano, Raul, Carol e Alan. Nossas madrugadas de estudo, além de auxiliarem na nossa formação como mestres, nos proporcionaram inesquecíveis momentos de risos e descontração, nos unindo cada vez mais e criando verdadeiros laços de amizade.

Agradecimentos

À minha família, por sempre me apoiar;

Aos meus amigos, em especial aos da minha turma do mestrado, pelos estudos realizados em conjunto que sempre me ajudaram muito e foi de imensa importância para mim, além da amizade construída;

À CAPES, pelo suporte financeiro;

Ao Programa Interinstitucional de Pós-Graduação em Estatística e a cada um de seus docentes, por colaborarem na minha formação;

Finalmente, ao meu orientador Prof. Dr. Adriano Kamimura Suzuki pela sua orientação e paciência.

Resumo

RIBEIRO, T.R. **Modelagens estatística para dados de sobrevivência bivariados: uma abordagem bayesiana.** 2017. 103 p. Dissertação (Mestrado em Estatística - Interinstitucional de Pós-Graduação em Estatística) - Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação, Universidade de São Paulo, São Carlos - SP, 2017.

Os modelos de fragilidade são utilizados para modelar as possíveis associações entre os tempos de sobrevivência. Uma outra alternativa desenvolvida para modelar a dependência entre dados multivariados é o uso dos modelos baseados em funções cópulas.

Neste trabalho propusemos dois modelos de sobrevivência derivados das cópulas de Ali-Mikhail-Haq (AMH) e de Frank para modelar a dependência de dados bivariados na presença de covariáveis e observações censuradas. Para fins inferenciais, realizamos uma abordagem bayesiana usando métodos Monte Carlo em Cadeias de Markov (MCMC). Algumas discussões sobre os critérios de seleção de modelos são apresentadas. Com o objetivo de detectar observações influentes utilizamos o método bayesiano de análise de influência de deleção de casos baseado na divergência ψ . Por fim, mostramos a aplicabilidade dos modelos propostos a conjuntos de dados simulados e reais.

Apresentamos, também, um novo modelo de sobrevivência bivariado com fração de cura, que leva em consideração três configurações para o mecanismo de ativação latente: ativação aleatória, primeira ativação e última ativação. Aplicamos este modelo a um conjunto de dados de empréstimo de Crédito Direto ao modo do Consumidor (DCC) e comparamos os ajustes por meio dos critérios bayesianos de seleção de modelos para verificar qual dos três modelos melhor se ajustou. Por fim, mostramos nossa proposta futura para a continuação da pesquisa.

Palavras-chave: Análise de Sobrevivência, dados de sobrevivência bivariados, funções cópulas, fração de cura.

Abstract

RIBEIRO, T.R. **Statistical modeling to bivariate survival data: a bayesian approach.** 2017. 103 p. Dissertação (Mestrado em Estatística - Interinstitucional de Pós-Graduação em Estatística) - Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação, Universidade de São Paulo, São Carlos - SP, 2017.

The frailty models are used to model the possible associations between survival times. Another alternative developed for modeling the dependence between multivariate data is the use of models based on copulas functions.

In this paper we propose two derived survival models of copula of the Ali-Mikhail-Haq (AMH) and of the Frank to model the dependence of bivariate data in the presence of covariates and censored observations. For inferential purposes, we conducted a Bayesian approach using Monte Carlo methods in Markov Chain (MCMC). Some discussions on the model selection criteria were presented. In order to detect influential observations we use the Bayesian method of cases of deletion of influence analysis based on the difference ψ . Finally, we show the applicability of the proposed models to sets of simulated and real data.

We present, too, a new survival model with bivariate fraction of healing, which takes into account three settings for the latent activation mechanism: random activation, first activation and final activation. We apply this model to a set of Direct Credit loan data to the Consumer mode (DCC) and compare the settings, through Bayesian criteria for selection of models, which of the three models best fit. Finally, we show our future proposal for further research.

Keywords: Survival analysis, bivariate survival data, copula functions, cure fraction.

Lista de ilustrações

Figura 1 – Mecanismos de censura.	21
Figura 2 – Formas da curva de risco.	23
Figura 3 – Gráfico do Teste do Tempo Total para os dados de retinopatia diabética.	26
Figura 4 – Gráfico do Teste do Tempo Total para os dados de insuficiência renal.	26
Figura 5 – Gráfico da função densidade de probabilidade (esquerda), da função de sobrevivência (centro) e da função de risco (direita) para diferentes valores dos parâmetros α e λ do modelo Exponencial Generalizada.	28
Figura 6 – Gráfico da função densidade de probabilidade (esquerda), da função de sobrevivência (centro) e da função de risco (direita) para diferentes valores dos parâmetros α e λ do modelo Weibull.	30
Figura 7 – Gráfico de contorno e superfície da densidade da cópula de Clayton para $\phi = 0,5$	37
Figura 8 – Gráfico de contorno e superfície da densidade da cópula de Frank para $\phi = 0,4$	38
Figura 9 – Gráfico de contorno e superfície da densidade da cópula AMH para $\phi = -0,3$	40
Figura 10 – Gráficos de índices das medidas de divergência para o caso (A).	51
Figura 11 – Gráficos de índices das medidas de divergência para o caso (E).	51
Figura 12 – Gráficos de índices das medidas de divergência considerando o modelo AMH com marginais Weibull.	54
Figura 13 – Curvas de Kaplan-Meier e curvas de sobrevivências Weibull estimadas para a variável T_1	55
Figura 14 – Curvas de Kaplan-Meier e curvas de sobrevivências Weibull estimadas para a variável T_2	55
Figura 15 – Gráficos de índices das medidas de divergência considerando a distribuição Weibull.	58
Figura 16 – Curvas de Kaplan-Meier e curvas de sobrevivências Weibull estimadas para a variável T_1	59
Figura 17 – Curvas de Kaplan-Meier e curvas de sobrevivências Weibull estimadas para a variável T_2	59
Figura 18 – Gráficos de índices das medidas de divergência para o caso (A).	70
Figura 19 – Gráficos de índices das medidas de divergência para o caso (F).	70
Figura 20 – Gráficos de índices das medidas de divergência considerando a distribuição Weibull.	73

Figura 21 – Curvas de Kaplan-Meier e curvas de sobrevivências Weibull estimadas para a variável T_1	74
Figura 22 – Curvas de Kaplan-Meier e curvas de sobrevivências Weibull estimadas para a variável T_2	74
Figura 23 – Gráficos de índices das medidas de divergência considerando a distribuição Weibull.	77
Figura 24 – Curvas de Kaplan-Meier e curvas de sobrevivências Weibull estimadas para a variável T_1	78
Figura 25 – Curvas de Kaplan-Meier e curvas de sobrevivências Weibull estimadas para a variável T_2	78
Figura 26 – Gráficos de índices das medidas de divergência considerando a distribuição basal Weibull.	95
Figura 27 – Curvas de Kaplan-Meier e curvas de sobrevivências Weibull estimadas para a variável T_1	96
Figura 28 – Curvas de Kaplan-Meier e curvas de sobrevivências Weibull estimadas para a variável T_2	96

Lista de tabelas

Tabela 1 – Média MC das estimativas dos parâmetros ajustando o modelo AMH bivariado com marginais Weibull (W) e Exponencial Generalizada (EG) para as diferentes configurações de censuras e tamanhos de amostras simuladas.	46
Tabela 2 – Média Monte Carlo dos quatro critérios Bayesianos baseados sobre as 200 amostras geradas para as diferentes configurações de censuras e tamanhos de amostras simuladas.	47
Tabela 3 – Média e desvio padrão (DP) das estimativas <i>a posteriori</i> dos parâmetros do modelo AMH bivariado com marginais Weibull para cada conjunto de dados simulados.	49
Tabela 4 – Critérios de seleção de modelos de sobrevivência AMH bivariado com marginais Weibull para cada conjunto de dados simulados.	50
Tabela 5 – Medidas de divergência para o modelo AMH bivariado com marginais Weibull para cada conjunto de dados simulados.	51
Tabela 6 – Média <i>a posteriori</i> , desvio padrão (DP) e intervalo de credibilidade (IC) de 95% para os parâmetros do modelo AMH bivariado com marginais Weibull e Exponencial Generalizada.	53

Tabela 7 – Critérios de comparação dos modelos.	54
Tabela 8 – Medidas de divergência para a observação 21.	55
Tabela 9 – Média <i>a posteriori</i> , desvio padrão (DP) e intervalo de credibilidade (IC) de 95% para os parâmetros do modelo AMH bivariado com marginais Weibull e Exponencial Generalizada.	57
Tabela 10 – Critérios de comparação dos modelos.	58
Tabela 11 – Média MC das estimativas dos parâmetros ajustando o modelo de Frank bivariado com marginais Weibull (W) e Exponencial Generalizada (EG) para as diferentes configurações de censuras e tamanhos de amostras simuladas.	65
Tabela 12 – Média Monte Carlo dos quatro critérios Bayesianos baseados sobre as 200 amostras geradas para as diferentes configurações de censuras e tamanhos de amostras simuladas.	66
Tabela 13 – Média e desvio padrão (DP) das estimativas <i>a posteriori</i> dos parâmetros do modelo de Frank bivariado com marginais Weibull para cada conjunto de dados simulados.	68
Tabela 14 – Critérios Bayesianos ajustando o modelo de sobrevivência de Frank bivariado com marginais Weibull para cada conjunto de dados simulados. . .	69
Tabela 15 – Medidas de divergência para o modelo de Frank bivariado com marginais Weibull para cada conjunto de dados simulados.	70
Tabela 16 – Média <i>a posteriori</i> , desvio padrão (DP) e intervalo de credibilidade (IC) de 95% para os parâmetros do modelo de Frank bivariado com marginais Weibull e Exponencial Generalizada.	72
Tabela 17 – Critérios de comparação dos modelos.	73
Tabela 18 – Medidas de divergência para a observação 21.	74
Tabela 19 – Média <i>a posteriori</i> , desvio padrão (DP) e intervalo de credibilidade (IC) de 95% para os parâmetros do modelo de Frank bivariado com marginais Weibull e Exponencial Generalizada.	76
Tabela 20 – Critérios de comparação dos modelos.	77
Tabela 21 – Critérios de comparação dos modelos.	79
Tabela 22 – Critérios de comparação dos modelos.	79
Tabela 23 – Critérios de comparação dos modelos.	94
Tabela 24 – Média <i>a posteriori</i> , desvio padrão (DP) e intervalo de credibilidade (IC) de 95% para os parâmetros do modelo de sobrevivência bivariado de última ativação com distribuição basal Weibull.	94

Sumário

	Lista de ilustrações	9
	Lista de tabelas	10
1	INTRODUÇÃO	15
2	ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA E FUNÇÕES CÓPULAS	19
2.1	Análise de Sobrevivência	19
2.1.1	Alguns Conceitos em Análise de Sobrevivência	19
2.1.1.1	Tempo de Falha	19
2.1.1.2	Censura	20
2.1.1.3	Função de Sobrevivência e Função de Taxa de Falha	21
2.1.1.4	O Estimador de Kaplan-Meier	23
2.1.1.5	Análise de Sobrevivência com Fração de Cura	24
2.1.2	Alguns Conceitos em Análise para Dados de Sobrevivência Bivariados	25
2.1.2.1	Gráfico do Teste do Tempo Total	25
2.1.2.2	Inferência	26
2.1.2.3	Funções Densidade de Probabilidade	27
2.1.2.4	Análise Bayesiana	30
2.1.2.5	Critérios de Comparação de Modelos	31
2.1.2.6	Diagnóstico de Observações Influentes	32
2.2	Funções Cópulas	33
2.2.1	Dependência	35
2.2.1.1	Concordância	35
2.2.2	Alguns Exemplos de Cópulas Arquimedianas	36
3	MODELO DE SOBREVIVÊNCIA BIVARIADO DERIVADO DA CÓPULA DE ALI-MIKHAIL-HAQ	41
3.1	Estudo de Simulação	43
3.2	Diagnóstico de Observações Influentes	48
3.3	Aplicação a Dados Reais	51
3.3.1	Dados de Insuficiência Renal	52
3.3.2	Dados Reais de Retinopatia Diabética	55

4	MODELO DE SOBREVIVÊNCIA BIVARIADO DERIVADO DA CÓPULA DE FRANK	61
4.1	Estudo de Simulação	63
4.2	Diagnóstico de Observações Influentes	67
4.3	Aplicação a Dados Reais	70
4.3.1	Dados de Insuficiência Renal	71
4.3.2	Dados Reais de Retinopatia Diabética	75
4.4	Comparação dos Desempenhos dos Modelos de Sobrevivência Bivariados Derivados das Cópulas de Ali-Mikhail-Haq e de Frank	78
4.4.1	Dados Reais de Insuficiência Renal	78
4.4.2	Dados Reais de Retinopatia Diabética	79
5	MODELOS DE SOBREVIVÊNCIA BIVARIADOS COM FRAÇÃO DE CURA	81
5.1	Função de Verossimilhança	87
5.2	Distribuições a priori e a posteriori	91
5.3	Aplicação aos Dados de Empréstimo de Crédito Direto ao Modo do Consumidor	92
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS	97
	REFERÊNCIAS	99

1 Introdução

A Análise de Sobrevida se caracteriza como um conjunto de técnicas que visam estudar os tempos de vida de um indivíduo e os tempos de falha de um ítem ou componente. Como exemplos, podemos citar os estudos médicos, em que o interesse é medir o tempo de sobrevida dos pacientes à partir do início de um tratamento, considerando, ou não, uma proporção de pacientes curados; no setor industrial em que, para se conhecer as durações dos itens fabricados, deve-se montar um programa de manutenção por meio da determinação do intervalo de tempo entre falhas sucessivas. Mais exemplos podem ser encontrados em Nelson (1990), Freitas & Colosimo (1997), Meeker & Escobar (1998), Louzada et al. (2002a), Louzada et al. (2002b), Lawless (2003), César (2005), Carvalho et al. (2011), Rodrigues et al. (2008), Santos & Achcar (2011), Györfy et al. (2013) e Schadendorf et al. (2015).

Em Análise de Sobrevida, a variável resposta é, geralmente, o tempo até a ocorrência de um evento de interesse (o tempo de falha). Como este tempo é uma variável aleatória, muitas vezes deseja-se estimar a função de sobrevivência utilizando a Tabela de Vida e o estimador de Kaplan-Meier (Souza, 2015). Além disso, a principal característica dos dados de sobrevivência é a presença de censura, que é a observação parcial da resposta acarretada por uma interrupção no acompanhamento do paciente, seja porque o paciente abandonou o estudo, ou o estudo terminou para a análise dos dados ou porque o indivíduo morreu de causa diferente da estudada.

Ainda em relação aos tempos de falha em Análise de Sobrevida, temos situações em que não é válida a suposição de independência entre os tempos de sobrevivência. Por exemplo, pode ocorrer a situação em que indivíduos de um estudo estão sujeitos a múltiplos eventos recorrentes, tais como ataques epiléticos e/ou ataques cardíacos, dentre outros. Nesses casos, mais de um tempo de sobrevivência é observado para cada indivíduo em estudo e, desse modo, supõe-se que exista associação entre os tempos de um mesmo indivíduo (Colosimo & Giolo, 2006).

Na literatura, esta provável dependência entre os tempos de sobrevivência é frequentemente modelada por meio de modelos de fragilidade, que foram propostos por Vaupel et al. (1979), em que um ou mais efeitos aleatórios, denominado fragilidade, são introduzidos na função de risco para descrever essa possível heterogeneidade entre as unidades em estudo. Além disso, nestes tipos de modelos, os tempos marginais são condicionalmente independentes dada a variável fragilidade. Uma alternativa para modelar completamente a dependência entre dados multivariados são os modelos baseados em cópulas. Estes modelos vêm sendo cada vez mais desenvolvidos atualmente, como por exemplo, nas áreas biológicas, ciências

atuariais e finanças.

As funções cópulas são descritas em Nelsen (2006), Mikosch (2006), Viola (2009) e Joe (2014), dentre outras fontes, e conceituam-se como funções que ligam (conectam) a função de distribuição conjunta com suas funções de distribuição marginais univariadas. De acordo com Fischer (1997), cópulas são de interesse para estatísticos por duas razões: primeiro, é uma forma de estudar medidas de dependência e, segundo, à partir delas se constroem famílias de distribuições bivariadas.

Funções cópulas são usadas, por exemplo, no estudo dos tempos de vida de pessoas “associadas” tais como os cônjuges, em que, de acordo com estudos, estes tempos podem apresentar “dependência” devido as condições como desastre comum, estilo de vida comum, ou a chamada “síndrome do coração partido”, sendo este tipo de estudo extremamente importante para empresas de seguro de vida (Purwono, 2005). Outros exemplos são para a construção da distribuição conjunta de intensidade e profundidade de precipitação, intensidade e duração da chuva, ou profundidade e duração de chuvas, que são elementos fundamentais na elaboração de um projeto hidrológico (Zhang & Singh, 2007); para a determinação de uma estrutura de dependência entre as taxas de resgate dos seguros de capital diferido e as taxas de juro (Leal, 2010). Há inúmeras outras situações nas quais o uso de funções cópulas é adequado e eficiente, tais como nas ciências atuariais, em que cópulas são utilizadas na modelagem de mortalidade e perdas (Frees & Wang, 2005), em finanças (Cherubini et al., 2004; Cherubini et al., 2011; Irene & Klaus, 2014), na classificação de crédito e modelagem de risco (Embrechts et al., 2003), assim como na modelagem do contágio financeiro (Santos, 2010), em estudos biomédicos, na modelagem de eventos correlacionados e riscos competitivos (Achcar & Boleta, 2012; Louzada et al., 2013) e, até mesmo, na política (Quiroz Flores, 2008).

Aplicações de funções cópulas em dados médicos foram feitos por Oliveira et al. (2014), no qual são considerados modelos baseados nas cópulas arquimedianas de Clayton e Frank para modelar a dependência de dados de sobrevivência bivariados na presença de covariáveis e observações censuradas. Suzuki et al. (2011) propuseram uma distribuição para os tempos de sobrevivência bivariados baseados na cópula de Farlie-Gumbel-Morgenstern para modelar a dependência nos dados de sobrevivência. Já Suzuki et al. (2012) propuseram um novo modelo de sobrevivência bivariado de longa duração baseado na cópula de Farlie-Gumbel-Morgenstern para dados de pacientes brasileiros com HIV. Gupta & Kundu (2016) introduziram a distribuição Weibull Inversa Bivariada como a distribuição de ambas marginais para o modelo com cópula de Marshal-Olkin. Além destes, outros trabalhos envolvendo Análise de Sobrevivência ou funções cópulas foram publicados por Achcar & Louzada (1992), Cancho et al. (1999), Klein & Moeschberger (2003), Romeo et al. (2006), Charpentier et al. (2007), Kleinbaum & Klein (2012), Fleming & Harrington (2011), Harrell (2015), Achcar et al. (2015) e Achcar & Moala (2015).

Nesse contexto, o objetivo deste trabalho é modelar dados de sobrevivência bivariados, que são os dados que caracterizam situações em que se observam dois tempos de vida para um mesmo equipamento ou indivíduo. Por exemplo, na área médica pode ocorrer o interesse em estudar os tempos de vida de órgãos humanos pareados como rins e olhos ou o tempo entre a primeira e a segunda internação por determinada enfermidade, dentre outras. Por outro lado, em aplicações industriais, o estudo de dados bivariados exemplifica-se na análise de um sistema cujo o tempo de duração depende da durabilidade de dois componentes, como o tempo de vida de motores de um avião bimotor.

Dessa forma, o restante do texto está organizado da seguinte maneira: no Capítulo 2 apresentamos uma breve revisão dos conceitos básicos de Análise de Sobrevivência e funções cópulas, bem como alguns exemplos das principais cópulas denominadas Arquimedianas.

Nos Capítulos 3 e 4, sob uma abordagem bayesiana, modelamos a dependência de dados de sobrevivência bivariados na presença de covariáveis e observações censuradas por meio das cópulas Arquimedianas de Ali-Mikhail-Haq (AMH) e de Frank. Para as distribuições marginais, assumimos a distribuição Exponencial Generalizada e a distribuição Weibull, sendo que estas escolhas das marginais foram feitas levando-se em consideração os gráficos do Teste do Tempo Total que plotamos para os dados reais de retinopatia diabética (The Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1976) e de insuficiência renal (McGilchrist & Aisbett, 1991), com os quais trabalhamos como nossa aplicação e cujos detalhes em relação às suas descrições serão especificados adiante. Para fins inferenciais, foram utilizados métodos Monte Carlo em Cadeias de Markov (MCMC), pois a distribuição *a posteriori* conjunta é analiticamente intratável. Com o objetivo de detectar observações influentes nos dados foi utilizado o método bayesiano de análise de influência caso a caso baseado na divergência ψ (Cook & Weisberg, 1982).

No Capítulo 5 trabalhamos com modelos com fração de cura, nos quais considera-se uma população heterogênea que pode ser dividida em duas subpopulações: imunes (curados) e suscetíveis (não curados). Este tipo de modelo vem sendo muito utilizado devido ao fato dos modelos de sobrevivência apenas considerarem que os indivíduos do estudo são suscetíveis ao evento de interesse e isto nem sempre ocorre. Como exemplo, temos os pacientes vítimas de câncer de pele, em que a taxa de mortalidade é baixa e a maioria consegue se curar (Claudino & Oliveira, 2013). Outra situação é retratada por Pierce et al. (1979), em que observaram que havia um considerável número de animais expostos a toxinas que continuavam vivos ao final do experimento e, de acordo com eles, não fazia sentido classificar tais animais como observações censuradas vindas da mesma população daqueles que haviam morrido. Mais informações sobre análise de dados com proporção de curados podem ser encontradas em Fang et al. (2005), Lam & Xue (2005), Li & Feng (2005), Yin & Ibrahim (2005), Zhao & Zhou (2006), Borges (2011), Gonzales (2014) e Martinez & Achcar (2014). Neste trabalho, apre-

sentamos e generalizamos o modelo de sobrevivência bivariado com fração de cura proposto por Chen et al. (2002).

Por fim, no Capítulo 6 apresentamos as considerações finais juntamente com nossas perspectivas para pesquisa.

2 Análise de Sobrevida e Funções Cópulas

Neste capítulo apresentamos alguns conceitos básicos de Análise de Sobrevida que são essenciais para a compreensão do trabalho, assim como algumas propriedades e teoremas envolvendo funções cópulas.

2.1 Análise de Sobrevida

Esta seção é subdividida em conceitos em Análise de Sobrevida e Análise de Sobrevida Bivariada, na qual definimos como foi feito o trabalho com dados de sobrevida bivariados.

2.1.1 Alguns Conceitos em Análise de Sobrevida

Segundo Colosimo & Giolo (2006), os principais componentes constituintes de um conjunto de dados de sobrevida são os tempos de falha e o tempo de censura.

2.1.1.1 Tempo de Falha

Tempo de falha é o tempo decorrido, a partir de um instante inicial, até a ocorrência de um evento de interesse (morte, falha, recorrência de uma doença, etc...).

O tempo de falha é definido pelo tempo inicial, a escala de medida e o evento de interesse (Colosimo & Giolo, 2006). O tempo inicial do estudo deve ser definido com precisão. Na área médica, por exemplo, pode-se considerar a data do início do tratamento ou do diagnóstico da doença como possíveis escolhas.

A escala de medida depende do problema em estudo. Para dados médicos, a escala de medida é o tempo real (em horas, dias, etc...). Nas engenharias, a escala pode ser dada, por exemplo, pelo número de ciclos, de quilometragem de um carro, entre outros.

Quanto ao evento de interesse, também chamado de falha, precisa ser definido de forma clara e precisa. Em algumas situações o evento de interesse, na maioria dos casos indesejável, é simples de ser diagnosticado, tais como morte ou recidiva de uma doença, mas às vezes pode ser mais complexo de ser demarcado, como por exemplo, para os fabricantes de produtos alimentícios que desejam saber quando seu produto fica inapropriado para o consumo. Outro tipo de evento de interesse bem comum em Análise de Sobrevida são os eventos recorrentes, que acontecem mais de uma vez para um mesmo indivíduo ou equipamento, dentre os quais podemos citar gestações, internações, cáries, infartos do miocárdio, fraturas

e danificação de máquinas que podem ser reparadas. Por fim, temos também os diferentes tipos de eventos decorrentes de um mesmo fator de risco em estudo como efeitos adversos de medicamentos, doenças oportunistas da AIDS e óbito de um paciente, quando são possíveis várias causas.

2.1.1.2 Censura

A censura ocorre quando o tempo de vida (ou durabilidade) de um indivíduo (ou peça) não é observado, ou seja, o paciente deixa de ser observado (ou o experimento deve ser encerrado e ainda existem ítems em funcionamento). Outro fator de censura é quando a falha acontece por outras causas que não é a esperada no estudo.

Segundo Colosimo & Giolo (2006), podemos classificar a censura em:

- **Tipo I:** o estudo é conduzido até um tempo limite L pré-fixado e os indivíduos que ainda não experimentaram o evento são censurados;
- **Tipo II:** é aquela em que o teste será terminado após ter ocorrido a falha em um número pré-estabelecido de elementos sob teste;
- **Aleatória:** semelhante à censura do Tipo I, porém com os indivíduos sendo incorporados de maneira aleatória.

Quanto aos mecanismos, a censura é subdividida em:

- **À direita:** não se observa o desfecho e sabe-se que o tempo entre o início do estudo e o evento é maior do que o tempo observado;
- **À esquerda:** acontece quando não conhecemos o momento da ocorrência do evento, mas sabemos que ocorreu antes do tempo observado;
- **Intervalar:** ocorrência do evento entre tempos conhecidos.

A Figura 1 apresenta a ilustração de alguns mecanismos de censura em que ● representa a falha e ○ a censura. No caso (a) todos os pacientes experimentaram o evento antes do final do estudo, (b) alguns pacientes não experimentaram o evento até o final do estudo, (c) o estudo foi finalizado após a ocorrência de um número pré-estabelecido de falhas e (d) o acompanhamento de alguns pacientes foi interrompido por alguma razão e alguns pacientes não experimentaram o evento até o final do estudo.

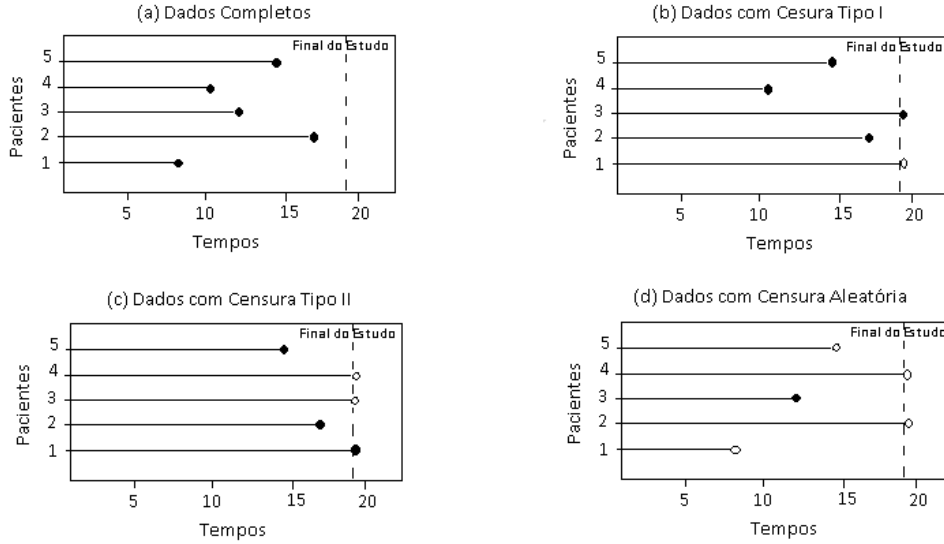


Figura 1 – Mecanismos de censura.

2.1.1.3 Função de Sobrevivência e Função de Taxa de Falha

Seja T uma variável aleatória contínua não-negativa com função densidade de probabilidade $f(t)$, descrevendo os tempos de vida de uma população. Em Análise de Sobrevivência a variável aleatória T é geralmente especificada pela sua função de sobrevivência ou pela função taxa de falha. Em termos probabilísticos, isto é escrito como (Colosimo & Giolo, 2006):

$$S(t) = P(T > t). \quad (2.1)$$

Em consequência, a função de distribuição acumulada é definida como a probabilidade de uma observação falhar no tempo t , isto é, $F(t) = 1 - S(t)$.

Assim, a probabilidade de ocorrer uma falha no intervalo $[t_1, t_2)$ é dada por:

$$P(t_1 \leq T < t_2) = F(t_2) - F(t_1) = (1 - S(t_2)) - (1 - S(t_1)) = S(t_1) - S(t_2). \quad (2.2)$$

A taxa de falha no intervalo $[t_1, t_2)$ é definida como sendo a probabilidade de que a falha ocorra neste intervalo, dado que não ocorreu antes de t_1 , dividida pelo comprimento do intervalo, isto é,

$$\frac{P(T \in [t_1, t_2) | T \geq t_1)}{(t_2 - t_1)} = \frac{P(T \in [t_1, t_2))}{(t_2 - t_1)P(T \geq t_1)} = \frac{S(t_1) - S(t_2)}{\Delta(t)S(t_1)}, \quad (2.3)$$

em que $\Delta(t) = t_2 - t_1$.

De forma geral, redefinindo o intervalo como $[t, t + \Delta t)$, a expressão (2.3) se torna:

$$\lambda(t) = \frac{S(t) - S(t + \Delta t)}{\Delta t S(t)}. \quad (2.4)$$

Assumindo Δt bem pequeno, $\lambda(t)$ representa a taxa de falha instantânea no tempo t condicional à sobrevivência até o tempo t .

Então, a função de taxa de falha de T é, então, definida como:

$$\begin{aligned} \lambda(t) &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t} = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t, T \geq t)}{\Delta t P(T \geq t)} \\ &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t)}{\Delta t S(t)} = \frac{1}{S(t)} \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{F(t + \Delta t) - F(t)}{\Delta t} \\ &= \frac{F'(t)}{S(t)} = \frac{f(t)}{S(t)}. \end{aligned} \quad (2.5)$$

Além disso, como $F(t) = 1 - S(t)$, temos que:

$$\lambda(t) = \frac{F'(t)}{S(t)} = \frac{1}{S(t)} \frac{dF(t)}{dt} = \frac{1}{S(t)} \frac{d(1 - S(t))}{dt} = -\frac{1}{S(t)} \frac{dS(t)}{dt} = -\frac{d \log(S(t))}{dt}. \quad (2.6)$$

As taxas de falha são números positivos sem limite superior. Este fato é útil para descrever a distribuição do tempo de vida de indivíduos (ou produtos, máquinas, ...) que pode ser: crescente, decrescente, constante ou em forma de banheira, como ilustrado na Figura 2.

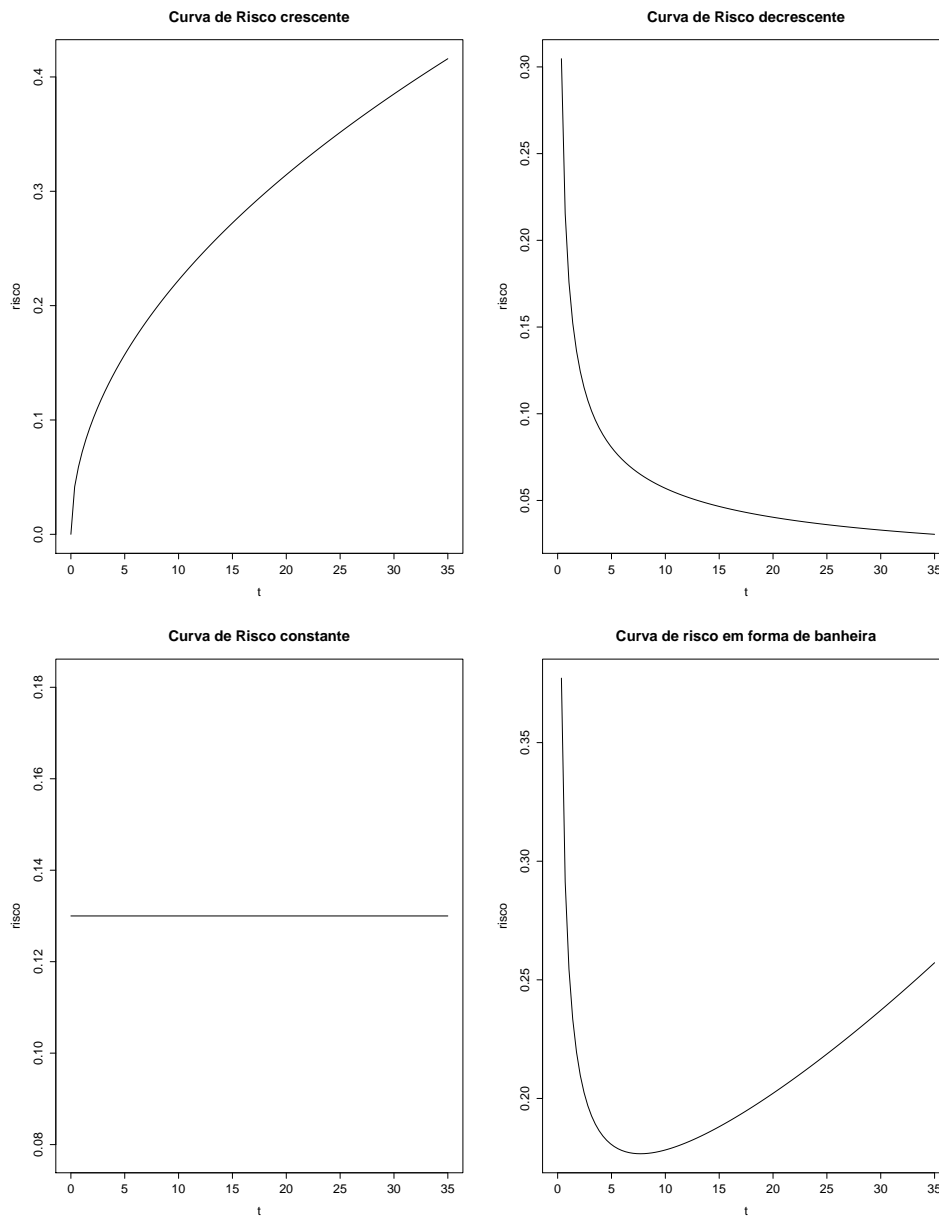


Figura 2 – Formas da curva de risco.

2.1.1.4 O Estimador de Kaplan-Meier

O estimador não-paramétrico de Kaplan-Meier (Kaplan & Meier, 1958) para estimar a função de sobrevivência, é também chamado de estimador limite-produto. É uma adaptação da função de sobrevivência empírica que, na ausência de censuras, é definida como (Colosimo

& Giolo, 2006):

$$\widehat{S}(t) = \frac{\text{n}^\circ \text{ de observações que não falharam até o tempo } t}{\text{n}^\circ \text{ total de observações no estudo}}, \quad (2.7)$$

a função $\widehat{S}(t)$ é uma função do tipo escada com degraus nos tempos observados de falha de tamanho $1/n$, em que n é o tamanho da amostra. Se existirem empates em um certo tempo t , o tamanho do degrau fica multiplicado pelo número de empates.

Para obtermos a expressão geral do estimador de Kaplan-Meier, considere:

- $t_1 < t_2 < \dots < t_k$, os k tempos distintos e ordenados de falha;
- d_j o número de falhas em t_j , $j = 1, \dots, k$;
- n_j o número de indivíduos sob risco em t_j , ou seja, os indivíduos que sobreviveram e não foram censurados até o instante imediatamente anterior a t_j .

O estimador de Kaplan-Meier é, então, definido como:

$$\widehat{S}(t) = \prod_{j:t_j < t} \left(\frac{n_j - d_j}{n_j} \right) = \prod_{j:t_j < t} \left(1 - \frac{d_j}{n_j} \right). \quad (2.8)$$

2.1.1.5 Análise de Sobrevida com Fração de Cura

Na Análise de Sobrevida usual, parte-se do pressuposto de que, se o indivíduo for acompanhado por um período suficientemente longo, o evento de interesse irá ocorrer. Entretanto, na prática, alguns indivíduos podem ser considerados imunes à ocorrência do evento, ou curados. Modelos que tratam de dados de sobrevida com estas características são chamados de modelos com fração de cura ou modelos de longa duração (Ibrahim et al., 2001; Rodrigues et al., 2008; Barros, 2014).

Dessa forma, nos modelos de longa duração, a população em estudo é dividida em dois grupos, no qual um dos grupos é o dos imunes e o outro, o dos suscetíveis. No grupo dos imunes, mesmo que o tempo de estudo se prolongue infinitamente, o evento nunca será observado. Por outro lado, no grupo dos suscetíveis, temos que todos os indivíduos estão sob risco de falha.

Uma característica que indica a presença de fração de cura em um conjunto de dados é a ocorrência de um alto percentual de censura à direita no término do estudo, quando o tempo de acompanhamento é suficientemente grande, segundo Maller & Zhou (1996). De forma gráfica, isto pode ser visualizado quando a curva de sobrevida estimada pelo método de Kaplan-Meier (Kaplan & Meier, 1958) se estabiliza em um patamar acima do zero por um período de tempo razoável (Silva, 2013).

2.1.2 Alguns Conceitos em Análise para Dados de Sobrevivência Bivariados

Como nossa proposta de pesquisa é trabalhar com dados de sobrevivência bivariados, escolhemos como dados reais para a aplicação os dados de retinopatia diabética e insuficiência renal, cujos detalhes de suas descrições são apresentados no Capítulo 3. A seguir, apresentamos alguns conceitos essenciais para o estudo.

2.1.2.1 Gráfico do Teste do Tempo Total

Com o objetivo de verificarmos o comportamento da função de risco dos tempos observados, utilizamos um método gráfico baseado no Teste do Tempo Total (*TTT plot*), em que podemos encontrar mais detalhes em Aarset (1985). A versão empírica do gráfico do Teste do Tempo Total é dada por:

$$G(r/n) = \frac{\sum_{i=1}^r Y_{i:n} - (n-r)Y_{r:n}}{\sum_{i=1}^r Y_{i:n}}, \quad (2.9)$$

em que $r = 1, \dots, n$ e $Y_{i:n}$ representam as estatísticas de ordem da amostra.

Temos que a função de risco cresce (decrece) se o gráfico do Teste do Tempo Total é côncavo (convexo). Se o gráfico aproxima de uma linha diagonal temos função de risco constante e, se a curvatura é côncava e depois convexa a função de risco tem forma unimodal. Se o gráfico apresentar curvatura convexa e depois côncava a função de risco é em forma de banheira. O gráfico do Teste do Tempo Total é apenas uma condição suficiente e não necessária para indicar a forma da função de risco. As Figuras 3 e 4 representam os gráficos TTT aplicados aos conjuntos de dados de retinopatia diabética e insuficiência renal, respectivamente, indicando função de risco crescente e decrescente.

Como as curvas de risco das distribuições Weibull e Exponencial Generalizada apresentam um comportamento crescente e decrescente, igual o apresentado nos gráficos TTT 3 e 4, escolhemos trabalhar com estas distribuições marginais.

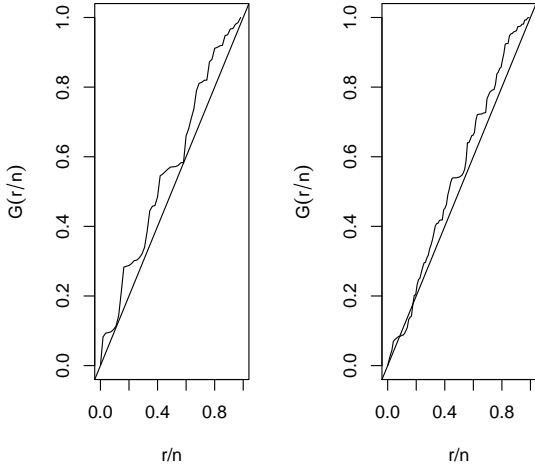


Figura 3 – Gráfico do Teste do Tempo Total para os dados de retinopatia diabética.

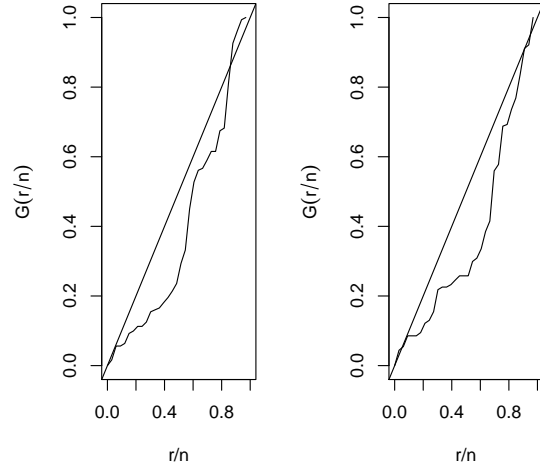


Figura 4 – Gráfico do Teste do Tempo Total para os dados de insuficiência renal.

2.1.2.2 Inferência

Vamos supor que T_1 e T_2 são duas variáveis aleatórias relativas aos tempos até a ocorrência de falha, e t_{1i} e t_{2i} observações amostrais de T_1 e T_2 , respectivamente, para o i -ésimo indivíduo, $i = 1, \dots, n$. Ao classificar os n pares de observações (t_{1i}, t_{2i}) em classes, tem-se:

- C_1 : t_{1i} e t_{2i} são tempos de sobrevida observados;
- C_2 : t_{1i} é o tempo de sobrevida observado e t_{2i} é o tempo de censura;
- C_3 : t_{1i} é o tempo de censura e t_{2i} é o tempo de sobrevida;
- C_4 : t_{1i} e t_{2i} são os tempos de censura.

Considere θ_1 e θ_2 vetores de parâmetros desconhecidos para as distribuições marginais de T_1 e T_2 , respectivamente. Então, a função de verossimilhança para θ_1 e θ_2 é dada por (Lawless, 2003):

$$L(\theta_1, \theta_2 | t_1, t_2) = \prod_{i \in C_1} f(t_{1i}, t_{2i}) \prod_{i \in C_2} \left(-\frac{\partial S(t_{1i}, t_{2i})}{\partial t_{1i}} \right) \prod_{i \in C_3} \left(-\frac{\partial S(t_{1i}, t_{2i})}{\partial t_{2i}} \right) \prod_{i \in C_4} S(t_{1i}, t_{2i}), \quad (2.10)$$

em que $f(t_{1i}, t_{2i})$ é a função densidade de probabilidade conjunta para T_{1i} e T_{2i} e $S(t_{1i}, t_{2i})$ é a função de sobrevivência conjunta.

Por outro lado, considere:

$$\delta_{ji} = \begin{cases} 0, & \text{se } t_{ji} \text{ é uma observação censurada} \\ 1, & \text{se } t_{ji} \text{ é o tempo de sobrevida observado} \end{cases}$$

para $j = 1, 2$ e $i = 1, \dots, n$, em que n é o número de observações, como uma função indicadora de censura e seja $\mathbf{D} = \{x_1, \dots, x_n\}$, em que $x_i = (t_{1i}, t_{2i}, \delta_{1i}, \delta_{2i})$, os dados observados. Assim, a função de verossimilhança em (2.10) pode ser reescrita como:

$$\begin{aligned} L(\boldsymbol{\theta}_1, \boldsymbol{\theta}_2 | \mathbf{D}) &= \prod_{i=1}^n \left[f(t_{1i}, t_{2i})^{\delta_{1i}\delta_{2i}} \left(-\frac{\partial S(t_{1i}, t_{2i})}{\partial t_{1i}} \right)^{\delta_{1i}(1-\delta_{2i})} \right. \\ &\quad \times \left. \left(-\frac{\partial S(t_{1i}, t_{2i})}{\partial t_{2i}} \right)^{\delta_{2i}(1-\delta_{1i})} S(t_{1i}, t_{2i})^{(1-\delta_{1i})(1-\delta_{2i})} \right]. \end{aligned} \quad (2.11)$$

Observe que, se não houver dados censurados, a função verossimilhança (2.11) se reduz a:

$$L(\boldsymbol{\theta}_1, \boldsymbol{\theta}_2 | \mathbf{D}) = \prod_{i=1}^n f(t_{1i}, t_{2i}), \quad (2.12)$$

que é produto das funções densidade de probabilidade conjunta.

2.1.2.3 Funções Densidade de Probabilidade

A seguir, apresentamos algumas características que envolvem as distribuições marginais do trabalho: Exponencial Generalizada e Weibull.

- **Distribuição Exponencial Generalizada**

A distribuição Exponencial Generalizada (Gupta & Kundu, 1999) pode ser uma boa alternativa ao uso das tradicionais distribuições Gama e Weibull utilizadas na análise de dados de sobrevivência (Boleta, 2012).

A distribuição Exponencial Generalizada de dois parâmetros tem função densidade de probabilidade dada por:

$$f(t; \alpha, \lambda) = \alpha \lambda (1 - \exp(-\lambda t))^{\alpha-1} \exp(-\lambda t), \quad (2.13)$$

em que $t \geq 0$; $\alpha > 0$ e $\lambda > 0$ são os parâmetros de forma e escala, respectivamente.

As funções de sobrevivência e de risco associadas à essa densidade são dadas, respectivamente, por:

$$S(t; \alpha, \lambda) = P(T > t) = 1 - (1 - \exp(-\lambda t))^\alpha \quad (2.14)$$

e

$$h(t; \alpha, \lambda) = \frac{f(t; \alpha, \lambda)}{S(t; \alpha, \lambda)} = \frac{\alpha \lambda (1 - \exp(-\lambda t))^{\alpha-1} \exp(-\lambda t)}{1 - (1 - \exp(-\lambda t))^\alpha}. \quad (2.15)$$

Na Figura 5 apresentamos os gráficos da função densidade, da função de sobrevivência e da função de risco da distribuição Exponencial Generalizada. O objetivo destes gráficos é verificar o comportamento desta distribuição para diferentes valores de seus parâmetros α e λ .

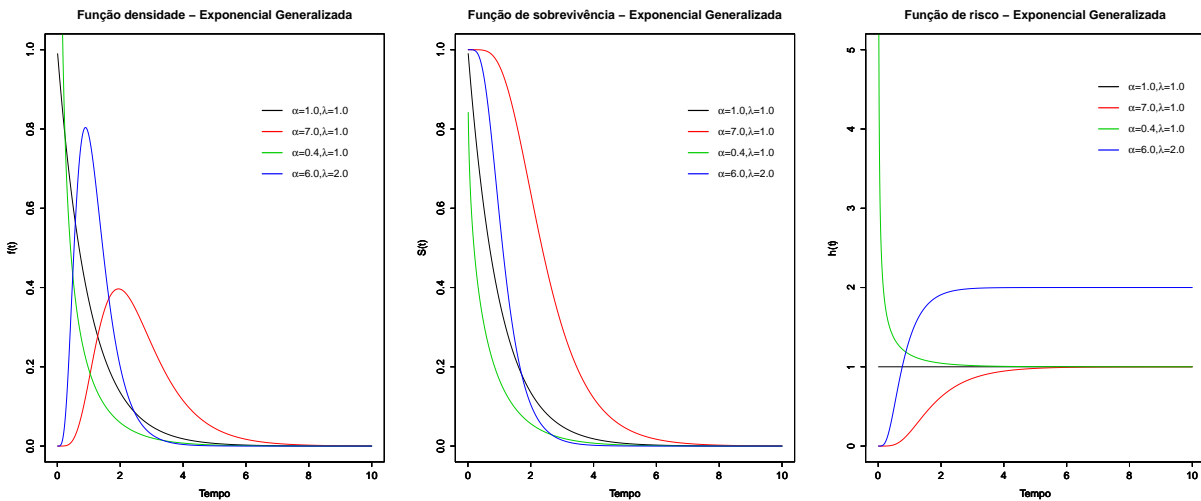


Figura 5 – Gráfico da função densidade de probabilidade (esquerda), da função de sobrevivência (centro) e da função de risco (direita) para diferentes valores dos parâmetros α e λ do modelo Exponencial Generalizada.

- **Distribuição Weibull**

A distribuição Weibull (Weibull, 1939) é frequentemente usada em estudos biomédicos e industriais e é amplamente conhecida em virtude de sua simplicidade e flexibilidade em acomodar diferentes formas de função de risco.

Para uma variável aleatória T com distribuição Weibull, a função densidade de probabilidade é dada por:

$$f(t; \alpha, \lambda) = \frac{\alpha}{\lambda^\alpha} t^{\alpha-1} \exp\left(-\left(\frac{t}{\lambda}\right)^\alpha\right), \quad (2.16)$$

em que $t \geq 0$, $\alpha > 0$ e $\lambda > 0$ são os parâmetros de forma e escala, respectivamente.

A função de sobrevivência do modelo Weibull é dada por:

$$S(t; \alpha, \lambda) = \exp\left(-\left(\frac{t}{\lambda}\right)^\alpha\right) \quad (2.17)$$

e a função de risco por:

$$h(t; \alpha, \lambda) = \frac{\alpha}{\lambda^\alpha} t^{\alpha-1}. \quad (2.18)$$

Esta distribuição possui riscos crescentes para $\alpha > 1$, decrescentes para $\alpha < 1$ e constantes para $\alpha = 1$, em que o modelo se reduz a distribuição Exponencial.

Os gráficos da função densidade, da função de sobrevivência e da função de risco da distribuição Weibull são apresentados na Figura 6, em que verifica-se o comportamento desta distribuição para diferentes valores de seus parâmetros α e λ .

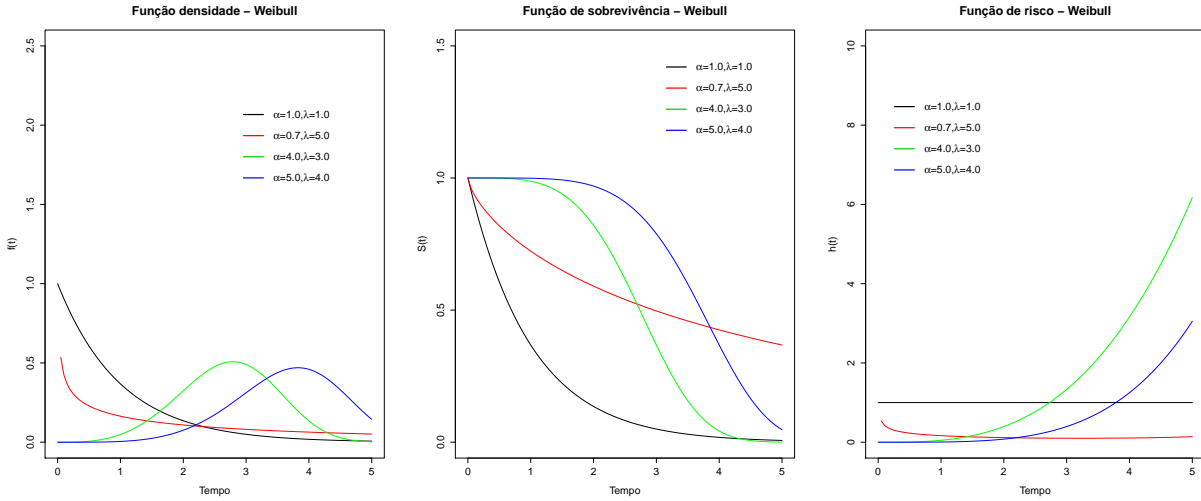


Figura 6 – Gráfico da função densidade de probabilidade (esquerda), da função de sobrevivência (centro) e da função de risco (direita) para diferentes valores dos parâmetros α e λ do modelo Weibull.

2.1.2.4 Análise Bayesiana

Utilizando a metodologia bayesiana para inferirmos sobre os parâmetros, assumimos distribuições *a priori* pouco informativas, já que não há conhecimentos prévios dos parâmetros.

Consideramos que as marginais T_j tem distribuição Exponencial Generalizada ou Weibull com parâmetros α_j e $\lambda_{ij} = \exp(\beta_{0j} + \beta_{1j}x_i)$, $i = 1, \dots, n$ e $j = 1, 2$, em que x_i representa a covariável dicotômica do modelo.

Com o objetivo de garantir que a distribuição *a posteriori* conjunta seja própria, consideramos uma distribuição *a priori* conjunta própria para os parâmetros do modelo. Assumindo as distribuições *a priori* independentes, a densidade *a priori* conjunta de $\boldsymbol{\theta} = (\phi, \alpha_1, \alpha_2, \boldsymbol{\beta}_1, \boldsymbol{\beta}_2)$, em que ϕ é parâmetro de dependência da função cópula vista com detalhes na Seção 2.2, é dada por:

$$\pi(\boldsymbol{\theta}) = \pi(\phi) \prod_{j=1}^2 \pi(\alpha_j) \prod_{j=1}^2 \pi(\boldsymbol{\beta}_j), \quad (2.19)$$

em que

$$\pi(\boldsymbol{\beta}_j) = \pi(\beta_{0j}, \beta_{1j}, \dots, \beta_{qj}) = \prod_{k=0}^q \prod_{j=1}^2 \pi(\beta_{kj}), \quad \text{e} \quad (2.20)$$

q representa o número de covariáveis, $j = 1, 2$ e $k = 0, \dots, q$.

Combinando as distribuições *a priori* independentes (2.19) com a função de verossimilhança (2.11), obtemos a distribuição conjunta *a posteriori* do vetor de parâmetros $\boldsymbol{\theta}$, $\pi(\boldsymbol{\theta}|\mathbf{D})$, em que \mathbf{D} é o conjunto de dados observados. As estimativas dos parâmetros são dadas pelas médias da distribuição *a posteriori*.

Esta densidade *a posteriori* conjunta é analiticamente intratável e suas condicionais não são conhecidas. Assim, para inferência utilizamos métodos Monte Carlo em Cadeias de Markov (MCMC). Realizamos aplicações em conjuntos de dados simulados e reais. Todas as implementações computacionais foram realizadas utilizando os sistemas JAGS - *Just Another Gibbs Sampler* (Plummer, 2003) e R (R Development Core Team, 2007) por meio do pacote *rjags* (Denwood et al., 2016).

2.1.2.5 Critérios de Comparação de Modelos

Os critérios de comparação de modelos objetivam analisar o ajuste dos modelos para um determinado conjunto de dados, funcionando como uma ferramenta para a escolha do melhor modelo dentre uma coleção de modelos ajustados.

Neste trabalho, assim como foi feito em Louzada et al., (2013), utilizamos quatro critérios Bayesianos de seleção de modelos: o DIC (*Deviance Information Criterion*), o EAIC (*Expected Akaike Information Criterion*), o EBIC (*Expected Bayesian* (ou *Schwarz*) *Information Criterion*) e o LPML.

O critério DIC proposto por Spiegelhalter et al. (2002), o EAIC proposto por Brooks et al. (2002) e o EBIC por Carlin & Louis (2001) são critérios baseados na média *a posteriori* da *deviance*, $E[D(\boldsymbol{\theta})]$, que é uma medida de ajuste e que pode ser aproximada por:

$$\bar{D} = \frac{1}{M} \sum_{m=1}^M D(\boldsymbol{\theta}_m), \quad (2.21)$$

sendo m indicando a m -ésima realização de um total de M realizações (após o *burn-in*) e $D(\boldsymbol{\theta}) = -2 \sum_{i=1}^n \ln(f(t_{1i}, t_{2i}|\boldsymbol{\theta}))$, em que $f(\cdot)$ é a função densidade de probabilidade correspondente ao modelo.

Dessa forma, os critérios EAIC, EBIC, DIC podem ser calculados, respectivamente, por $\widehat{\text{EAIC}} = \bar{D} + 2q$, $\widehat{\text{EBIC}} = \bar{D} + q \ln(n)$ e $\widehat{\text{DIC}} = 2\bar{D} - \widehat{D}$, em que q é o número de parâmetros no modelo e $\widehat{D} = D\left(\frac{1}{M} \sum_{q=1}^M \boldsymbol{\theta}_q\right)$, que é um estimador para $D\{E(\boldsymbol{\theta})\}$.

A partir dos valores obtidos através do cálculo destes critérios, temos que o modelo preferido, dentre uma coleção, é aquele com menores valores destes critérios.

Um outro critério que será utilizado nesse trabalho é derivado das ordenadas da densidade preditiva condicional (CPO) (Ibrahim et al., 2001).

Para o modelo proposto não é possível encontrar uma forma fechada de CPO. Entretanto, uma estimativa Monte Carlo de CPO pode ser obtida por meio de uma simples amostra

MCMC a partir da distribuição *a posteriori* $\pi(\boldsymbol{\theta}|\mathbf{D})$. Considere $\boldsymbol{\theta}^{(1)}, \boldsymbol{\theta}^{(2)}, \dots, \boldsymbol{\theta}^{(M)}$ uma amostra de tamanho M de $\pi(\boldsymbol{\theta}|\mathbf{D})$ após o *burn-in*. Uma aproximação Monte Carlo de CPO é dada por:

$$\widehat{\text{CPO}}_i = \left(\frac{1}{q} \sum_{q=1}^M \frac{1}{f(t_{1i}, t_{2i} | \boldsymbol{\theta}^{(q)})} \right)^{-1}. \quad (2.22)$$

Utilizamos a estatística $\text{LPML} = \sum_{i=1}^n \log(\widehat{\text{CPO}}_i)$ na seleção de modelos, em que maiores valores de LPML indicam o melhor modelo.

2.1.2.6 Diagnóstico de Observações Influentes

O método da deleção de casos (Cook & Weisberg, 1982) é uma ferramenta muito utilizada quando se objetiva avaliar a influência de uma observação no ajuste de um modelo, inclusive, técnicas de influência local têm sido amplamente utilizadas, por exemplo em Cancho et al. (2010), Vidal & Castro (2010), Suzuki et al. (2012), Louzada et al. (2013) e Suzuki et al. (2016).

Neste trabalho, vamos considerar a análise de influência de deleção de casos baseado na divergência ψ . Seja $D_\psi(P; P_{(-i)})$ a divergência ψ entre P e $P_{(-i)}$, em que P indica a distribuição *a posteriori* de $\boldsymbol{\theta}$ para os dados completos e, $P_{(-i)}$ a distribuição *a posteriori* sem o i -ésimo caso. Especificamente,

$$D_\psi(P; P_{(-i)}) = \int \psi \left(\frac{\pi(\boldsymbol{\theta}|\mathbf{D}^{(-i)})}{\pi(\boldsymbol{\theta}|\mathbf{D})} \right) \pi(\boldsymbol{\theta}|\mathbf{D}) d\boldsymbol{\theta}, \quad (2.23)$$

em que ψ é uma função convexa com $\psi(1) = 0$. Várias escolhas de ψ são dadas em Dey & Birmiwal (1994). Por exemplo, $\psi(z) = -\log(z)$ define a divergência de Kullback-Leibler (K-L), $\psi(z) = (z - 1) \log(z)$ a distância J (ou a versão simétrica da divergência de K-L), $\psi(z) = 0,5|z - 1|$ a distância variacional ou norma L_1 e $\psi(z) = (z - 1)^2$ define a divergência χ^2 .

Temos que $D_\psi(P; P_{(-i)})$ pode ser calculado considerando uma amostra da distribuição *a posteriori* de $\boldsymbol{\theta}$ via métodos MCMC. Considere $\boldsymbol{\theta}^{(1)}, \dots, \boldsymbol{\theta}^{(M)}$ uma amostra de tamanho M de $\pi(\boldsymbol{\theta}|\mathbf{D})$. Então, uma estimativa Monte Carlo é dada por:

$$\widehat{D}_\psi(P; P_{(-i)}) = \frac{1}{M} \sum_{q=1}^M \psi \left(\frac{\pi(\boldsymbol{\theta}^{(q)}|\mathbf{D}^{(-i)})}{\pi(\boldsymbol{\theta}^{(q)}|\mathbf{D})} \right). \quad (2.24)$$

Dizemos que esta medida $D_\psi(P; P_{(-i)})$ define a divergência ψ do efeito da exclusão do i -ésimo caso dos dados completos na distribuição *a posteriori* de $\boldsymbol{\theta}$.

Para um profissional na área médica, é uma tarefa muito difícil tentar avaliar o ponto de corte da medida de divergência, de modo a determinar se uma observação ou um pequeno

subconjunto de observações é influente ou não. Sendo assim, usaremos a proposta dada por Peng & Dey (1995) e Weiss (1996), em que uma moeda viesada com probabilidade de sucesso p é considerada. Então, a divergência ψ entre a moeda viesada e a não viesada é:

$$D_\psi(f_0; f_1) = \int \psi \left(\frac{f_0(x)}{f_1(x)} \right) f_1(x) dx, \quad (2.25)$$

em que $f_0(x) = p^x(1-p)^{1-x}$ e $f_1(x) = 0,5$ para $x = 0, 1$. Se $D_\psi(f_0, f_1) = d_\psi(p)$, então pode ser facilmente verificado que d_ψ satisfaz a seguinte equação:

$$d_\psi(p) = \frac{\psi(2p) + \psi(2(1-p))}{2}. \quad (2.26)$$

Observa-se que, para as medidas de divergência consideradas, d_ψ aumenta à medida que p afasta-se de 0,5. Além disso, $d_\psi(p)$ é simétrica em torno de $p = 0,5$ e d_ψ atinge seu mínimo em $p = 0,5$. Neste ponto, $d_\psi(0,5) = 0$ e $f_0 = f_1$. Portanto, se considerarmos $p > 0,80$ (ou $p \leq 0,20$) como uma moeda muito viciada, então $d_{L_1}(0,80) = 0,30$. Esta relação implica que o i -ésimo caso é considerado influente quando $d_{L_1}(0,80) > 0,30$.

Assim, se usarmos a divergência de Kullback-Leibler, podemos considerar que uma observação é influente quando $d_{K-L} > 0,223$. Da forma análoga, utilizando a distância J ou a divergência χ^2 , uma observação na qual $d_J > 0,416$ ou $d_{\chi^2}(0,80) > 0,360$ pode ser considerada influente.

2.2 Funções Cópulas

Nesta seção apresentamos uma breve introdução sobre as funções cópulas, bem como alguns de seus resultados básicos. O uso destas funções permite a construção da distribuição conjunta de variáveis com as distribuições marginais conhecidas.

Cópulas são funções que ligam (conectam) a função distribuição conjunta com suas funções distribuição marginais univariadas. Por outro lado, cópulas também são conceituadas como funções distribuição multivariadas cujas marginais unidimensionais são Uniformes em $(0,1)$.

As referências básicas para o estudo destas funções são os livros de Cherubini et al. (2004), Nelsen (2006), Kolev et al. (2006) e Jaworski et al. (2010).

A seguir apresentamos alguns conceitos em relação as cópulas e suas propriedades.

Definição 2.2.1 *Uma cópula é uma distribuição multivariada cujas marginais são Uniforme $(0,1)$. Considere o vetor aleatório $U = (U_1, \dots, U_n) \in I^n$ com cópula n -dimensional C , temos:*

$$C(u_1, \dots, u_n; \phi) = P(U_1 \leq u_1, \dots, U_n \leq u_n; \phi), \quad (2.27)$$

em que ϕ é o parâmetro associado à função cópula.

O teorema apresentado a seguir, conhecido como Teorema de Sklar (Sklar, 1959), é um importante resultado referente a teoria e aplicações de cópulas, em que a partir deste, temos que uma cópula conecta as distribuições marginais univariadas formando uma distribuição multivariada, ou então que uma função distribuição multivariada pode ser decomposta nas marginais univariadas e na estrutura de dependência dada pela cópula.

Teorema 2.2.1 *Seja H uma função de distribuição conjunta com marginais $F_1(t_1), \dots, F_n(t_n)$. Então existe uma cópula n -dimensional C tal que:*

$$H(t_1, \dots, t_n; \phi) = C(F_1(t_1), \dots, F_n(t_n); \phi). \quad (2.28)$$

Se $F_1(t_1), \dots, F_n(t_n)$ são todas absolutamente contínuas então C é única.

Reciprocamente, se C é uma cópula n -dimensional e $F_1(t_1), \dots, F_n(t_n)$ são funções de distribuição, então a função H é uma função de distribuição conjunta n -dimensional.

Logo, podemos dizer que a cópula C é uma função que liga a função distribuição conjunta às suas marginais.

Atualmente, a classe de cópulas Arquimedianas é a mais utilizada na prática, pois sua representação permite reduzir o estudo de cópula multivariada ao estudo de uma função univariada φ , comumente chamada de gerador de uma cópula Arquimediana. Além disso, a classe de cópulas Arquimedianas é bastante flexível, permitindo a modelagem de diversas formas de dependência, incluindo assimetria e dependência nas extremidades. Alguns exemplos dessas cópulas são a de Clayton, a de Frank, a de Gumbel-Hougaard e a de Ali-Mikhail-Haq (AMH).

Nesse contexto, uma distribuição bivariada pertence à família de cópulas Arquimedianas se tem a seguinte representação:

$$C_\phi(u, v) = \varphi(\varphi(u)^{-1} + \varphi(v)^{-1}), \quad 0 \leq u, v \leq 1, \quad (2.29)$$

em que $\varphi(t)$ assume valores entre 0 e 1, $\lim_{t \rightarrow 0} \varphi(t) = 1$, $\varphi'(t)$ é estritamente decrescente, $\varphi''(t)$ é estritamente crescente e ϕ é o parâmetro de dependência da cópula.

Todas as cópulas Arquimedianas usualmente encontradas possuem expressões com forma fechada. O Teorema 2.2.2 é um importante resultado em relação às cópulas Arquimedianas, pois apresenta algumas propriedades que este tipo de cópula possui.

Teorema 2.2.2 *Seja C uma cópula Arquimediana com gerador φ . Então:*

1. C é simétrica, isto é, $C(u, v) = C(v, u)$ para todo $u, v \in \mathbf{I}$;
2. C é associativa, isto é, $C(C(u, v), w) = C(u, C(v, w))$ para todo $u, v, w \in \mathbf{I}$;
3. Se $c > 0$ é uma constante qualquer, então $c\varphi$ é também um gerador de C .

2.2.1 Dependência

Aqui, serão exploradas formas com as quais as funções cópulas podem ser usadas no estudo de dependência ou associação entre variáveis aleatórias.

2.2.1.1 Concordância

Seja (x_i, y_i) e (x_j, y_j) duas observações de um vetor (X, Y) de variáveis aleatórias contínuas. Dizemos que (x_i, y_i) e (x_j, y_j) são *concordantes* se $x_i < x_j$ e $y_i < y_j$, ou se $x_i > x_j$ e $y_i > y_j$. Por outro lado, dizemos que (x_i, y_i) e (x_j, y_j) são *discordantes* se $x_i < x_j$ e $y_i > y_j$ ou se $x_i > x_j$ e $y_i < y_j$. De maneira análoga, (x_i, y_i) e (x_j, y_j) são concordantes se $(x_i - x_j)(y_i - y_j) > 0$ e discordantes se $(x_i - x_j)(y_i - y_j) < 0$, (Nelsen, 2006). As principais medidas de concordância são o tau de Kendall e o rho de Spearman, dadas a seguir.

- **Tau de Kendall:** De acordo com Kruskal (1958), Hollander & Wolfe (1973) e Lehmann (1975), o Tau de Kendall é dado em termos de concordância da seguinte forma: considere uma amostra aleatória $\{(x_1, y_1), (x_2, y_2), \dots, (x_n, y_n)\}$ de n observações de um vetor (X, Y) de variáveis aleatórias contínuas. Há $\binom{n}{2}$ pares distintos (x_i, y_i) e (x_j, y_j) de observações na amostra, sendo cada par concordante ou discordante. Considere c o número de pares concordantes e d o número de pares discordantes. Então, o tau de Kendall para a amostra é definido como:

$$t = \frac{c - d}{c + d}. \quad (2.30)$$

Equivalentemente, t é a probabilidade da concordância menos a probabilidade da discordância para um par de observações (x_i, y_i) e (x_j, y_j) que é escolhido aleatoriamente da amostra. A versão populacional do tau de Kendall para o vetor (X, Y) de variáveis aleatórias contínuas com função de distribuição conjunta H é definida de maneira análoga. Sejam (X_1, Y_1) e (X_2, Y_2) vetores aleatórios independentes e identicamente distribuídos, cada um com função de distribuição conjunta H . Então a versão populacional do tau de Kendall é definida como a probabilidade da concordância menos a probabilidade da discordância:

$$\tau = \tau_{X,Y} = P[(X_1 - X_2)(Y_1 - Y_2) > 0] - P[(X_1 - X_2)(Y_1 - Y_2) < 0]. \quad (2.31)$$

Apresentamos, no Teorema 2.2.3, a expressão da versão populacional do tau de Kendall para X e Y .

Teorema 2.2.3 *Sejam X e Y variáveis aleatórias contínuas cuja cópula é C . Então a versão populacional do tau de Kendall para X e Y (denotado por $\tau_{X,Y}$ ou τ_C) é dada por:*

$$\tau_{X,Y} = \tau_C = 4 \int \int_{\mathbf{I}^2} C(u, v) dC(u, v) - 1. \quad (2.32)$$

- **Rho de Spearman:** Para obtermos a versão populacional da medida do rho de Spearman (Kruskal, 1958; Lehmann, 1966), considere (X_1, Y_1) , (X_2, Y_2) e (X_3, Y_3) três vetores aleatórios independentes com uma função de distribuição conjunta H comum (cujas marginais são F e G) e cópula C . A versão populacional $\rho_{X,Y}$ do rho de Spearman é definido como sendo proporcional a probabilidade da concordância menos a probabilidade da discordância para os dois vetores (X_1, Y_1) e (X_2, Y_3) , isto é, um par de vetores com as mesmas marginais, mas um vetor tem função de distribuição H , enquanto os componentes do outro são independentes:

$$\rho = \rho_{X,Y} = 3(P[(X_1 - X_2)(Y_1 - Y_3) > 0] - P[(X_1 - X_2)(Y_1 - Y_3) < 0]). \quad (2.33)$$

Note que, enquanto a função de distribuição conjunta de (X_1, Y_1) é $H(x, y)$, a função de distribuição conjunta de (X_2, Y_3) é $F(x)G(y)$, já que X_2 e Y_3 são independentes.

No Teorema 2.2.4 temos a expressão da versão populacional do rho de Spearman para X e Y .

Teorema 2.2.4 *Sejam X e Y variáveis aleatórias contínuas cuja cópula é C . Então, a versão populacional do rho de Spearman para X e Y (denotado por $\rho_{X,Y}$ ou ρ_C) é dada por:*

$$\rho_{X,Y} = \rho_C = 12 \int \int_{\mathbf{I}^2} C(u, v) dudv - 3. \quad (2.34)$$

2.2.2 Alguns Exemplos de Cópulas Arquimedianas

Apresentamos, agora, algumas das principais cópulas Arquimedianas existentes.

- **Cópula de Clayton:** Esta função cópula assume a seguinte forma:

$$C_\phi(u, v) = (u^{-\phi} + v^{-\phi} - 1)^{-\frac{1}{\phi}}, \phi \in \mathbb{R}^+. \quad (2.35)$$

Para ϕ tendendo a 0 temos $C_\phi(u, v) = uv$, que denota independência. Além disso, a sua função geradora é dada por:

$$\varphi(t) = \frac{1}{\phi}(t^{-\phi} - 1), \quad (2.36)$$

e sua medida de concordância Tau de Kendal é $\tau_\phi = \frac{\phi}{\phi+2}$.

Na Figura 7, temos o gráfico de contorno e a superfície da densidade da cópula de Clayton para $\phi = 0,5$.

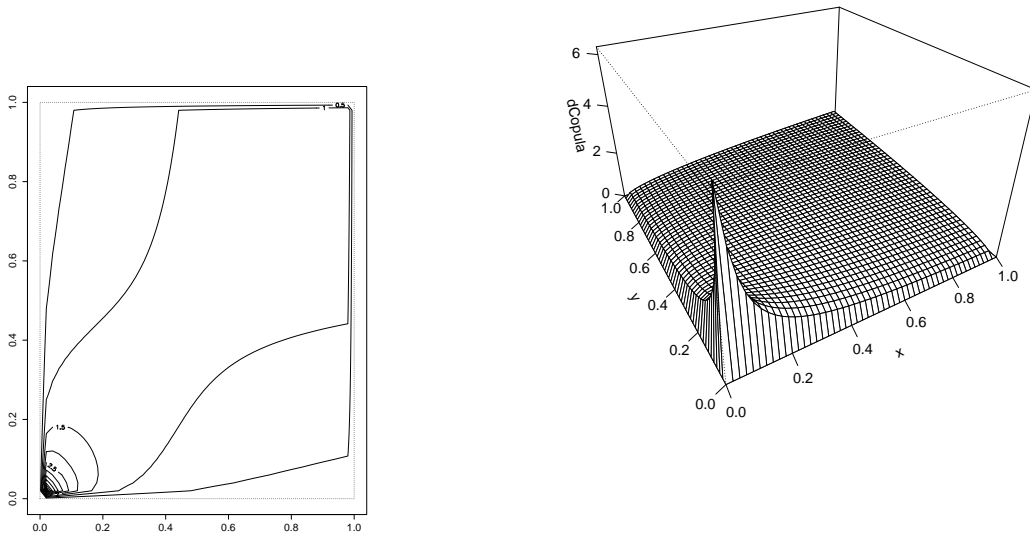


Figura 7 – Gráfico de contorno e superfície da densidade da cópula de Clayton para $\phi = 0,5$.

- **Cópula de Frank:** Esta função cópula assume a seguinte forma:

$$C_\phi(u, v) = \log_\phi \left(1 + \frac{(\phi^u - 1)(\phi^v - 1)}{\phi - 1} \right), \phi \in (0, 1). \quad (2.37)$$

Para ϕ tendendo a 1 temos $C_\phi(u, v) = uv$ denotando independência. Além disso, a sua função geradora é dada por:

$$\varphi(t) = -\ln \left(\frac{1 - \phi^t}{1 - \phi} \right). \quad (2.38)$$

e sua medida de concordância Tau de Kendal é $\tau_\phi = 1 + \frac{4}{\ln(\phi)} \left(\frac{1}{\ln(\phi)} \int_0^{-\ln(\phi)} \frac{t}{e^t - 1} dt + 1 \right)$.

Na Figura 8, temos o gráfico de contorno e a superfície da densidade da cópula de Frank para $\phi = 0,4$.

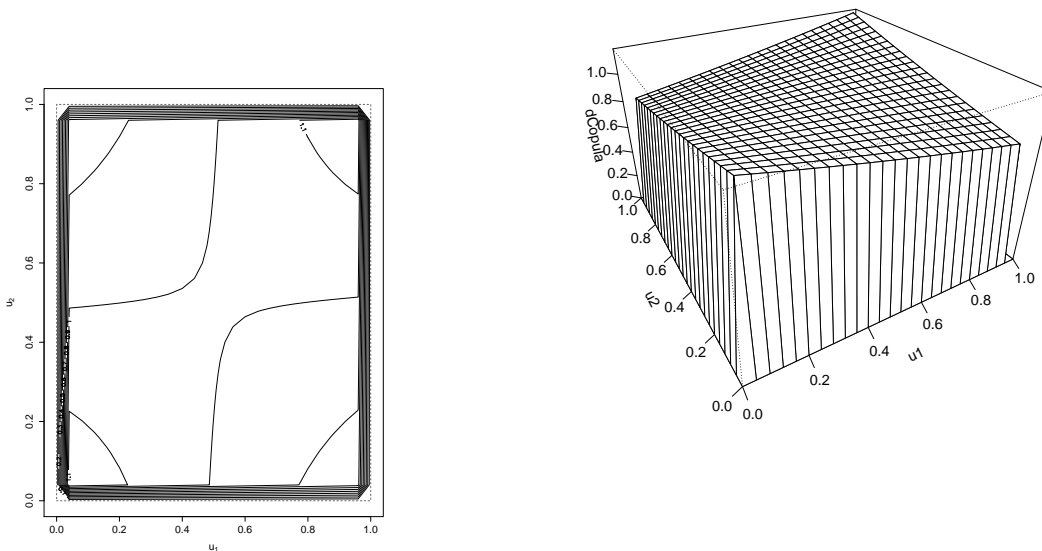


Figura 8 – Gráfico de contorno e superfície da densidade da cópula de Frank para $\phi = 0,4$.

- **Cópula de Ali-Mikhail-Haq:** Considere X e Y variáveis aleatórias independentes, $F_X(x)$ e $F_Y(y)$ distribuições acumuladas em X e Y , respectivamente, e $H(x, y)$ como definida no Teorema 2.2.1, temos que:

$$\frac{1 - H(x, y)}{H(x, y)} = \frac{1 - F_X(x)}{F_X(x)} + \frac{1 - F_Y(y)}{F_Y(y)} + \frac{(1 - F_X(x))(1 - F_Y(y))}{F_X(x)F_Y(y)}. \quad (2.39)$$

Ali et al. (1978) propuseram o estudo de distribuições bivariadas para os quais os excedentes de sobrevivência relativos a (X, Y) , X e Y satisfazem:

$$\frac{1 - H(x, y)}{H(x, y)} = \frac{1 - F_X(x)}{F_X(x)} + \frac{1 - F_Y(y)}{F_Y(y)} + (1 - \phi) \frac{(1 - F_X(x))(1 - F_Y(y))}{F_X(x)F_Y(y)}, \quad (2.40)$$

para alguma constante ϕ .

Supondo que a igualdade (2.40) é sempre satisfeita para X e Y contínuas, com $-1 \leq \phi \leq 1$, segue então, do Teorema de Sklar o fato da família de cópulas de Ali-Mikhail-Haq ser definida como na expressão:

$$C_\phi(u, v) = \frac{uv}{1 - \phi(1-u)(1-v)}, \quad -1 \leq \phi \leq 1. \quad (2.41)$$

Para ϕ tendendo a 0 temos $C_\phi(u, v) = uv$ que denota independência.

Após algumas manipulações algébricas, a igualdade dada em (2.40) pode ser expressa da seguinte forma:

$$1 + (1 - \phi) \frac{1 - H(x, y)}{H(x, y)} = \left[1 + (1 - \phi) \frac{(1 - F_X(x))}{F_X(x)} \right] \left[1 + (1 - \phi) \frac{(1 - F_Y(y))}{F_Y(y)} \right], \quad (2.42)$$

ou seja, $h(H(x, y)) = h(F_X(x))h(F_Y(y))$, em que $h(t) = 1 + (1 - \phi) \frac{(1-t)}{t}$, para $-1 \leq \phi < 1$. Note que podemos escrever $h(t) = \frac{1 - \phi(1-t)}{t}$, para $-1 \leq \phi < 1$.

Definindo a função φ tal que $\varphi(t) = \ln h(t)$, podemos denotar H como a soma das marginais F_X e F_Y :

$$\varphi(H(x, y)) = \varphi(F_X(x)) + \varphi(F_Y(y)), \quad \forall (x, y) \in \mathbb{R}^2, \quad (2.43)$$

ou, para a cópula de Ali-Mikhail-Haq, C_ϕ^{AMH} , para $-1 \leq \phi < 1$:

$$\varphi(C_\phi^{AMH}(u, v)) = \varphi(u) + \varphi(v), \quad (2.44)$$

demonstrando, assim, o fato da cópula AMH ser Arquimediana, uma vez que é expressa de acordo com a equação (2.29), com função geradora $\varphi(t) = \ln \frac{1-\phi(1-t)}{t}$.

Além disso, a medida de concordância, tau de Kendal, da cópula AMH é dada por $\tau_\phi = 1 - 2(\phi + (1 - \phi)^2 \log(1 - \phi))/(3\phi^2)$.

Na Figura 9, temos o gráfico de contorno e a superfície da densidade da cópula AMH para $\phi = -0,3$.

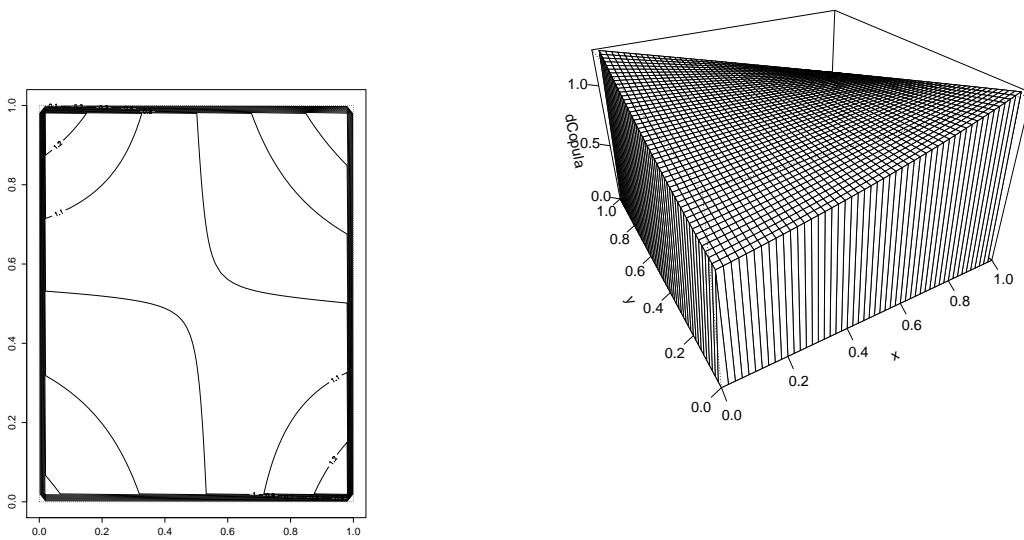


Figura 9 – Gráfico de contorno e superfície da densidade da cópula AMH para $\phi = -0,3$.

3 Modelo de Sobrevivência Bivariado Derivado da Cópula de Ali-Mikhail-Haq

Neste capítulo, publicado em Ribeiro et al. (2017), apresentamos um modelo de sobrevivência bivariado derivado da cópula de Ali-Mikhail-Haq.

Para a construção da função de verossimilhança descrita na Seção 2.1.2.2, a função de sobrevivência conjunta dada pela cópula AMH, tomando as funções de sobrevivência $u = S_1(t_1)$ e $v = S_2(t_2)$, é dada por:

$$S(t_1, t_2) = C_\phi(S_1(t_1), S_2(t_2)) = \frac{S_1(t_1)S_2(t_2)}{1 - \phi(1 - S_1(t_1))(1 - S_2(t_2))} = \frac{S_1(t_1)S_2(t_2)}{1 - \phi F_1(t_1)F_2(t_2)} \quad (3.1)$$

Assim, de acordo com a equação (3.1), temos:

$$\frac{\partial S(t_1, t_2)}{\partial t_1} = \frac{f_1(t_1)S_2(t_2)(-1 + \phi F_2(t_2))}{\left[1 - \phi \prod_{j=1}^2 F_j(t_j)\right]^2}; \quad (3.2)$$

$$\frac{\partial S(t_1, t_2)}{\partial t_2} = \frac{S_1(t_1)f_2(t_2)(-1 + \phi F_1(t_1))}{\left[1 - \phi \prod_{j=1}^2 F_j(t_j)\right]^2}; \quad (3.3)$$

$$\frac{\partial^2 S(t_1, t_2)}{\partial t_1 \partial t_2} = \frac{\prod_{j=1}^2 f_j(t_j) \left[(1 + \phi) \left(1 + \phi \prod_{j=1}^2 F_j(t_j) \right) - 2\phi(F_1(t_1) + F_2(t_2)) \right]}{\left[1 - \phi \prod_{j=1}^2 F_j(t_j)\right]^3} \quad (3.4)$$

Para realizarmos a análise bayesiana, foram consideradas as seguintes distribuições *a priori* independentes $\alpha_j \sim \text{Gama}(0, 1; 0, 01)$ e $\beta_{ij} \sim N(0, 10^3)$ tanto para o caso da distribuição Weibull quanto para a distribuição Exponencial Generalizada, $i = 0, 1$ e $j = 1, 2$. Assumimos $\phi \sim U(-1, 1)$ para o parâmetro da cópula AMH. As densidades *a posteriori* condicionais para cada parâmetro, considerando as marginais com distribuição Exponencial Generalizada, são dadas por:

$$\begin{aligned} \pi(\alpha_1|D_{\text{obs}}, \boldsymbol{\theta}_{(-\alpha_1)}) &\propto \prod_{i=1}^n \left[\left(\frac{g_i(1 - \phi v_{1i} v_{2i})}{l_{1i}(-1 + \phi v_{1i})} \right)^{\delta_{1i} \delta_{2i}} \left(\frac{\alpha_1 p_{1i}}{(1 - \phi v_{1i} v_{2i})^2} \right)^{\delta_{1i}} \left(\frac{l_{1i}(-1 + \phi v_{1i})}{(1 - \phi v_{1i} v_{2i})^2} \right)^{\delta_{2i}} \right. \\ &\times \left. \left(\frac{l_{1i}}{1 - \phi v_{1i} v_{2i}} \right) \right] \alpha_1^{0,1-1} \exp(-0, 01\alpha_1), \end{aligned} \quad (3.5)$$

$$\begin{aligned} \pi(\alpha_2|D_{\text{obs}}, \boldsymbol{\theta}_{(-\alpha_2)}) &\propto \prod_{i=1}^n \left[\left(\frac{g_i(1 - \phi v_{1i} v_{2i})}{l_{2i}(-1 + \phi v_{2i})} \right)^{\delta_{1i} \delta_{2i}} \left(\frac{l_{2i}(-1 + \phi v_{2i})}{(1 - \phi v_{1i} v_{2i})^2} \right)^{\delta_{1i}} \left(\frac{\alpha_2 p_{2i}}{(1 - \phi v_{1i} v_{2i})^2} \right)^{\delta_{2i}} \right. \\ &\times \left. \left(\frac{l_{2i}}{1 - \phi v_{1i} v_{2i}} \right) \right] \alpha_2^{0,1-1} \exp(-0, 01\alpha_2), \end{aligned} \quad (3.6)$$

$$\begin{aligned} \pi(\phi|D_{\text{obs}}, \boldsymbol{\theta}_{(-\phi)}) &\propto \prod_{i=1}^n \left[\left(\frac{g_i(1 - \phi v_{1i} v_{2i})}{(-1 + \phi v_{1i})(-1 + \phi v_{2i})} \right)^{\delta_{1i} \delta_{2i}} \left(\frac{(-1 + \phi v_{2i})}{(1 - \phi v_{1i} v_{2i})^2} \right)^{\delta_{1i}} \right. \\ &\times \left. \left(\frac{(-1 + \phi v_{1i})}{(1 - \phi v_{1i} v_{2i})^2} \right)^{\delta_{2i}} \left(\frac{1}{1 - \phi v_{1i} v_{2i}} \right) \right], \end{aligned} \quad (3.7)$$

$$\begin{aligned} \pi(\beta_{01}|D_{\text{obs}}, \boldsymbol{\theta}_{(-\beta_{01})}) &\propto \prod_{i=1}^n \left[\left(\frac{g_i(1 - \phi v_{1i} v_{2i})}{l_{1i}(-1 + \phi v_{1i})} \right)^{\delta_{1i} \delta_{2i}} \left(\frac{\exp(\beta_{01}) p_{1i} \exp(-\exp(\beta_{01} + \beta_{11} x_i) t_{1i})}{(1 - \phi v_{1i} v_{2i})^2} \right)^{\delta_{1i}} \right. \\ &\times \left. \left(\frac{l_{1i}(-1 + \phi v_{1i})}{(1 - \phi v_{1i} v_{2i})^2} \right)^{\delta_{2i}} \left(\frac{l_{1i}}{1 - \phi v_{1i} v_{2i}} \right) \right] \exp \left(-\frac{1}{2} \left(\frac{\beta_{01}}{10^3} \right)^2 \right), \end{aligned} \quad (3.8)$$

$$\begin{aligned} \pi(\beta_{02}|D_{\text{obs}}, \boldsymbol{\theta}_{(-\beta_{02})}) &\propto \prod_{i=1}^n \left[\left(\frac{g_i(1 - \phi v_{1i} v_{2i})}{l_{2i}(-1 + \phi v_{2i})} \right)^{\delta_{1i} \delta_{2i}} \left(\frac{l_{2i}(-1 + \phi v_{2i})}{(1 - \phi v_{1i} v_{2i})^2} \right)^{\delta_{1i}} \right. \\ &\times \left. \left(\frac{\exp(\beta_{02}) p_{2i} \exp(-\exp(\beta_{02} + \beta_{12} x_i) t_{2i})}{(1 - \phi v_{1i} v_{2i})^2} \right)^{\delta_{2i}} \left(\frac{l_{2i}}{1 - \phi v_{1i} v_{2i}} \right) \right] \\ &\times \exp \left(-\frac{1}{2} \left(\frac{\beta_{02}}{10^3} \right)^2 \right), \end{aligned} \quad (3.9)$$

$$\begin{aligned} \pi(\beta_{11}|D_{\text{obs}}, \boldsymbol{\theta}_{(-\beta_{11})}) &\propto \prod_{i=1}^n \left[\left(\frac{g_i(1 - \phi v_{1i} v_{2i})}{l_{1i}(-1 + \phi v_{1i})} \right)^{\delta_{1i} \delta_{2i}} \left(\frac{\exp(\beta_{11} x_i) p_{1i} \exp(-\exp(\beta_{01} + \beta_{11} x_i) t_{1i})}{(1 - \phi v_{1i} v_{2i})^2} \right)^{\delta_{1i}} \right. \\ &\times \left. \left(\frac{l_{1i}(-1 + \phi v_{1i})}{(1 - \phi v_{1i} v_{2i})^2} \right)^{\delta_{2i}} \left(\frac{l_{1i}}{1 - \phi v_{1i} v_{2i}} \right) \right] \exp \left(-\frac{1}{2} \left(\frac{\beta_{11}}{10^3} \right)^2 \right) \end{aligned} \quad (3.10)$$

$$\begin{aligned}
\pi(\beta_{12}|D_{\text{obs}}, \boldsymbol{\theta}_{(-\beta_{12})}) &\propto \prod_{i=1}^n \left[\left(\frac{g_i(1 - \phi v_{1i} v_{2i})}{l_{2i}(-1 + \phi v_{2i})} \right)^{\delta_{1i} \delta_{2i}} \left(\frac{l_{2i}(-1 + \phi v_{2i})}{(1 - \phi v_{1i} v_{2i})^2} \right)^{\delta_{1i}} \right. \\
&\times \left. \left(\frac{\exp(\beta_{12} x_i) p_{2i} \exp(-\exp(\beta_{02} + \beta_{12} x_i) t_{2i})}{(1 - \phi v_{1i} v_{2i})^2} \right)^{\delta_{2i}} \left(\frac{l_{2i}}{1 - \phi v_{1i} v_{2i}} \right) \right] \\
&\times \exp \left(-\frac{1}{2} \left(\frac{\beta_{12}}{10^3} \right)^2 \right), \tag{3.11}
\end{aligned}$$

em que x_i representa a covariável e l_{ji}, p_{ji}, v_{ji} e g_i , para $j = 1, 2$ e $i = 1, \dots, n$ são dadas por:

$$\begin{aligned}
l_{ji} &= (1 - (1 - \exp(-\exp(\beta_{0j} + \beta_{1j} x_i) t_{ji}))^{\alpha_j}), \quad p_{ji} = (1 - \exp(-\exp(\beta_{0j} + \beta_{1j} x_i) t_{ji}))^{\alpha_j - 1}, \\
v_{ji} &= (1 - \exp(-\exp(\beta_{0j} + \beta_{1j} x_i) t_{ji}))^{\alpha_j} \text{ e } g_i = (1 + \phi)(1 + \phi v_{1i} v_{2i}) - 2\phi(v_{1i} + v_{2i}).
\end{aligned}$$

Como podemos notar, estas condicionais não possuem um núcleo de uma distribuição conhecida com a qual podemos trabalhar, sendo assim, utilizamos o método Metrópolis-Hastings.

3.1 Estudo de Simulação

Partindo do pressuposto de que os parâmetros do modelo são conhecidos, geramos conjuntos de dados para estudar as propriedades dos estimadores bayesianos. O objetivo deste estudo de simulação é verificar o bom comportamento das estimativas bayesianas, com base na média *a posteriori*, além de realizar comparação de modelos por meio das medidas EAIC, EBIC, DIC e LPML.

Para simular n observações (t_{i1}, t_{i2}) do modelo baseado na cópula AMH, assumindo que as distribuições marginais T_j são Exponencial Generalizada ou Weibull, com parâmetros α_j e $\lambda_{ij} = \exp(\beta_{0j} + \beta_{1j} x_i)$, $j = 1, 2$, realizamos os seguintes passos:

Passo 1: Faça $i = 1$ e fixe o tamanho de amostra n .

Passo 2: Gerar as covariáveis x_i de uma distribuição Bernoulli com parâmetro 0,5.

Passo 3: Gerar os tempos de censura C_{ij} a partir de uma distribuição Uniforme $U(0, \tau_j)$, com τ_j controlando o percentual de observações censuradas, $j = 1, 2$.

Passo 4: Gerar $u_{i1} \sim U(0, 1)$ para obter o T_{i1} e calcular t_{i1} da seguinte forma:

- Para a distribuição Weibull: obter $T_{i1} = (-\log(1 - u_{i1})/\lambda_{i1})^{1/\alpha_1}$.
- Para a distribuição Exponencial Generalizada: obter $T_{i1} = -\log(1 - u_{i1}^{1/\alpha_1})/\lambda_{i1}$.

Comparar T_{i1} com o valor de censura C_{i1} a fim de determinar o indicador de censura δ_{i1} e o valor observado dado por $t_{i1} = \min(T_{i1}, C_{i1})$.

Passo 5: Gerar $u_{i2} \sim U(0, 1)$ e obter w_i , a solução da equação não linear $u_{i2} - \frac{w_i[1-\phi(1-w_i)]}{[1-\phi(1-u_{i1})(1-w_i)]^2} = 0$. Calcular o tempo T_{i2} da seguinte forma:

- Para a distribuição Weibull: $T_{i2} = (-\log(1 - w_i)/\lambda_{i2})^{1/\alpha_2}$.
- Para a distribuição Exponencial Generalizada: $T_{i2} = -\log(1 - w_i^{1/\alpha_2})/\lambda_{i2}$.

Comparar T_{i2} com o valor de censura C_{i2} a fim de determinar o indicador de censura δ_{i2} e o valor observado dado por $t_{i2} = \min(T_{i2}, C_{i2})$.

Passo 6: Faça $i = i + 1$. Se $i = n$ pare. Caso contrário, retorne ao Passo 2.

Neste estudo de simulação, geramos os conjuntos de dados assumindo ausência de dados censurados (0%, 0%) e (30%, 20%) de censuras para três diferentes tamanhos de amostras $N = 50, 100$ e 200 . Para cada caso, geramos 200 conjuntos Monte Carlo (amostras) de dados.

Para o modelo com marginais Weibull foram considerados os seguintes valores para os parâmetros: $\alpha_1 = 2$, $\beta_{01} = -1$, $\beta_{11} = 0,5$, $\alpha_2 = 3$, $\beta_{02} = 1,5$, $\beta_{12} = -0,5$ e $\phi = 0,5$. Para o modelo com marginais Exponencial Generalizada, foram considerados $\alpha_1 = 0,5$, $\beta_{01} = -1,5$, $\beta_{11} = 1$, $\alpha_2 = 2$, $\beta_{02} = 1,5$, $\beta_{12} = -0,5$ e $\phi = 0,5$.

Para cada conjunto de dados gerados, consideramos duas cadeias de tamanho 60.000. Para eliminar o efeito dos valores iniciais, foram desconsideradas as primeiras 10.000 iterações. Para evitar problemas de autocorrelação, considerou-se um salto de tamanho 10, obtendo uma amostra efetiva de tamanho 10.000 sobre a qual a inferência *a posteriori* é baseada. Para cada amostra, a média e o desvio padrão *a posteriori* dos parâmetros e os valores dos critérios de seleção de modelo EAIC, EBIC, DIC e LPML são obtidos.

A convergência das cadeias foi monitorada de acordo com os métodos recomendados por Cowless & Carlin (1996), por meio do pacote CODA (Plummer et al., 2006). Em todos os casos, a convergência foi verificada por meio do diagnóstico de Gelman-Rubin (Gelman & Rubin, 1992) sendo muito próximo a 1 ($\leq 1,01$).

Na Tabela 1, temos a média Monte Carlo (MC) das estimativas dos parâmetros ajustando a cópula AMH com distribuições marginais Weibull e Exponencial Generalizada para o caso sem censura (0%, 0%) e com censura (30%, 20%). Nota-se que, nos casos em que os dados ajustados foram gerados do modelo verdadeiro, com e sem a presença de censura, as estimativas obtidas estão próximas, em média, do verdadeiro valor, enquanto que, para os modelos cruzados, isto não acontece. Como exemplo, note o caso em que estamos gerando a partir do modelo com marginais Exponencial Generalizada e observe que, para o parâmetro α_1 , em

que o verdadeiro valor é 0,5, no caso $N = 50$ e sem censura, o ajuste do modelo com marginais Exponencial Generalizada fornece como estimativa para este mesmo parâmetro o valor 0,509 que é mais próximo de 0,5 do que 0,652, que é o valor da estimativa deste parâmetro considerando o ajuste do modelo com marginais Weibull. Vale ressaltar, igualmente, que estas diferenças nas estimativas dos parâmetros para os modelos cruzados acentuam-se ainda mais no caso em que o verdadeiro modelo é Weibull e estimamos a partir da Exponencial Generalizada.

A Tabela 2 apresenta a média Monte Carlo (MC) dos quatro critérios de comparação de modelos, com o intuito de comparar os modelos de sobrevivência bivariados baseados na cópula de AMH com marginais Weibull ou Exponencial Generalizada. Podemos observar que, para os casos com e sem censura, o verdadeiro modelo gerado supera o outro de acordo com todos os critérios considerados, mesmo com a presença de dados censurados. Por exemplo, para o caso em que estamos gerando a partir do modelo com marginais Weibull para $N = 100$ com censura, em que, analisando os valores dos critérios de comparação, para o ajuste do modelo com marginais Weibull, temos $DIC = 143,945$, $EAIC = 151,170$, $EBIC = 169,406$ e $LPML = -72,282$, enquanto que, para o ajuste do modelo com marginais Exponencial Generalizada, temos $DIC = 156,725$, $EAIC = 164,120$, $EBIC = 182,357$ e $LPML = -78,801$, ou seja, para o caso em que estamos gerando a partir do modelo com marginais Weibull, o ajuste do modelo com marginais Weibull obtém um melhor resultado, já que alcançamos menores valores de DIC, EAIC e EBIC em comparação ao ajuste do modelo com marginais Exponencial Generalizada e um maior valor de LPML.

Tabela 1 – Média MC das estimativas dos parâmetros ajustando o modelo AMH bivariado com marginais Weibull (W) e Exponencial Generalizada (EG) para as diferentes configurações de censuras e tamanhos de amostras simuladas.

Verdadeiro Modelo	N = 50		N = 100		N = 200		
	EG	W	EG	W	EG	W	
Exponencial Generalizada	α_1 (0,5)	0,509	0,652	0,512	0,654	0,505	0,645
	β_{01} (-1,5)	-1,513	-0,483	-1,481	-0,477	-1,505	-0,477
	β_{11} (1,0)	0,997	0,654	0,991	0,647	1,025	0,665
	α_2 (2,0)	2,141	1,480	2,065	1,443	2,075	1,443
	β_{02} (1,5)	1,510	1,472	1,513	1,453	1,507	1,431
	β_{12} (-0,5)	-0,502	-0,746	-0,512	-0,738	-0,496	-0,715
	ϕ (0,5)	0,352	0,350	0,391	0,392	0,456	0,456
	α_1 (0,5)	0,514	0,626	0,502	0,608	0,504	0,608
	β_{01} (-1,5)	-1,685	-0,571	-1,584	-0,527	-1,552	-0,522
	β_{11} (1,0)	1,137	0,703	1,035	0,660	1,037	0,662
	α_2 (2,0)	2,224	1,545	2,061	1,485	2,040	1,467
	Weibull	β_{02} (1,5)	1,493	1,518	1,500	1,477	1,498
β_{12} (-0,5)		-0,477	-0,739	-0,505	-0,726	-0,494	-0,711
ϕ (0,5)		0,302	0,300	0,395	0,393	0,448	0,448
α_1 (2,0)		3,906	2,089	3,587	2,038	3,467	2,020
β_{01} (-1,0)		0,285	-1,073	0,277	-1,026	0,269	-1,022
β_{11} (0,5)		0,259	0,544	0,254	0,515	0,248	0,506
α_2 (3,0)		10,953	3,156	9,399	3,048	8,833	3,034
β_{02} (1,5)		1,657	1,573	1,631	1,522	1,619	1,509
β_{12} (-0,5)		-0,170	-0,537	-0,168	-0,514	-0,170	-0,511
ϕ (0,5)		0,385	0,335	0,452	0,383	0,530	0,442
α_1 (2,0)		3,716	2,098	3,550	2,084	3,321	2,026
Sem Censura		β_{01} (-1,0)	0,223	-1,083	0,241	-1,060	0,231
	β_{11} (0,5)	0,252	0,514	0,254	0,524	0,252	0,501
	α_2 (3,0)	10,127	3,145	9,432	3,090	8,178	3,015
	β_{02} (1,5)	1,610	1,535	1,616	1,537	1,584	1,502
	β_{12} (-0,5)	-0,168	-0,526	-0,173	-0,532	-0,165	-0,500
	ϕ (0,5)	0,340	0,318	0,399	0,352	0,503	0,438

Tabela 2 – Média Monte Carlo dos quatro critérios Bayesianos baseados sobre as 200 amostras geradas para as diferentes configurações de censuras e tamanhos de amostras simuladas.

Verdadeiro Modelo	N = 50				N = 100				N = 200			
	EG	W	EG	W	EG	W	EG	W	EG	W	EG	W
Exponencial	DIC	138,448	140,659	273,420	277,941	541,072	550,064					
	EAIC	145,808	147,997	280,579	285,093	548,156	557,140					
	EBIC	159,193	161,381	298,815	303,329	571,244	580,228					
	LPML	-69,503	-70,785	-136,886	-139,277	-270,632	-275,240					
Generalizada	DIC	81,585	82,258	159,886	161,693	312,709	317,536					
	EAIC	89,065	89,676	167,128	168,902	319,811	324,626					
	EBIC	102,449	103,060	185,364	187,138	342,900	347,715					
	LPML	-41,150	-41,664	-80,144	-81,221	-156,458	-159,017					
Weibull	DIC	95,158	86,467	188,383	170,300	376,046	336,784					
	EAIC	102,779	93,814	195,771	177,454	383,311	343,853					
	EBIC	116,164	107,199	214,007	195,690	406,399	366,941					
	LPML	-48,205	-43,724	-94,629	-85,344	-188,549	-168,488					
Weibull	DIC	82,803	76,566	156,725	143,945	315,056	287,383					
	EAIC	90,554	84,084	164,120	151,170	322,279	294,491					
	EBIC	103,938	97,469	182,357	169,406	345,368	317,579					
	LPML	-42,060	-38,867	-78,801	-72,282	-157,945	-143,815					

3.2 Diagnóstico de Observações Influentes

Para examinar o desempenho da medida de diagnóstico, geramos uma amostra de tamanho 300 para o modelo AMH bivariado com marginais Weibull, considerando os seguintes valores para os parâmetros: $\beta_{01} = -1, 0$, $\beta_{11} = 0, 5$, $\alpha_1 = 2$, $\beta_{02} = 1, 5$, $\beta_{12} = -0, 5$, $\alpha_2 = 3$ e $\phi = 0, 5$. As porcentagens de observações censuradas, na amostra, para os tempos t_1 e t_2 foram, respectivamente, 33,3% e 18,7%.

Selecionamos os casos 10, 149 e 285 para perturbação. Para criar observações artificialmente influentes no conjunto de dados, escolhemos um, dois ou três destes casos selecionados. Para cada caso, perturbamos os dois tempos de vida da seguinte forma: $\tilde{t}_{jb} = t_{jb} + 5D_t$, $j = 1, 2$ e $b \in \{10, 149, 285\}$, em que D_t é o desvio padrão dos t_i 's.

Para a implementação do algoritmo MCMC, assim como a verificação da convergência das cadeias, realizamos os mesmos procedimentos descritos anteriormente na Seção 3.1.

A Tabela 3 nos mostra as inferências *a posteriori* dos parâmetros do modelo AMH bivariado com marginais Weibull para cada conjunto de dados simulados.

Tabela 3 – Média e desvio padrão (DP) das estimativas *a posteriori* dos parâmetros do modelo AMH bivariado com marginais Weibull para cada conjunto de dados simulados.

Nomes dos dados	Casos perturbados	$\alpha_1(2,0)$		$\beta_{01}(-1,0)$		$\beta_{11}(0,5)$		$\alpha_2(3,0)$		$\beta_{02}(1,5)$		$\beta_{12}(-0,5)$		$\phi(0,5)$	
		Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP
A	Nenhum	1,962	0,107	-1,036	0,119	0,396	0,143	3,097	0,149	1,488	0,109	-0,492	0,131	0,406	0,174
B	10	1,877	0,100	-0,985	0,114	0,282	0,140	2,832	0,130	1,381	0,104	-0,572	0,133	0,519	0,182
C	149	1,921	0,104	-1,070	0,121	0,442	0,143	2,931	0,139	1,325	0,103	-0,367	0,127	0,502	0,169
D	285	1,872	0,099	-0,984	0,117	0,290	0,144	3,018	0,144	1,456	0,109	-0,555	0,131	0,484	0,176
E	{10, 149}	1,832	0,097	-1,032	0,115	0,336	0,140	2,691	0,124	1,217	0,105	-0,440	0,129	0,674	0,178
F	{10, 285}	1,807	0,096	-0,959	0,116	0,200	0,140	2,780	0,129	1,346	0,111	-0,619	0,136	0,652	0,181
G	{149, 285}	1,831	0,097	-1,029	0,116	0,350	0,14	2,851	0,132	1,288	0,103	-0,424	0,131	0,611	0,172
H	{10, 149, 285}	1,769	0,090	-1,030	0,115	0,265	0,136	2,623	0,122	1,146	0,106	-0,469	0,129	0,898	0,132

Como podemos notar na Tabela 3, o conjunto de dados (A), que denota os dados originais simulados sem perturbação, tem suas médias das estimativas *a posteriori* dos parâmetros do modelo considerado muito próximas dos verdadeiros valores destes parâmetros, principalmente se comparadas com a maior parte das médias das estimativas dos conjuntos de dados (B) a (H), que representam os conjuntos de dados com casos perturbados.

A Tabela 4 apresenta os critérios bayesianos do ajuste de diferentes casos de conjuntos de dados perturbados. Podemos observar que o conjunto de dados (A) teve o melhor ajuste, ou seja, menores valores de EAIC, EBIC e DIC e maior valor de LPML em comparação com os conjuntos de dados (B) a (H), o que era de se esperar, uma vez que consiste no conjunto dos dados originais simulados.

Tabela 4 – Critérios de seleção de modelos de sobrevivência AMH bivariado com marginais Weibull para cada conjunto de dados simulados.

Nomes dos dados	Critérios Bayesianos			
	EAIC	EBIC	DIC	LPML
A	443,242	469,168	436,150	-218,261
B	485,839	511,765	478,694	-241,912
C	473,508	499,435	466,322	-234,217
D	466,057	491,983	458,960	-230,505
E	513,740	539,666	506,464	-256,997
F	504,424	530,350	497,287	-251,869
G	495,786	521,713	488,572	-246,533
H	526,680	552,607	516,568	-266,260

Na Tabela 5 apresentamos as estimativas das quatro medidas de divergência para o modelo de AMH bivariado com marginais Weibull para cada conjunto de dados simulados. Note que, antes da perturbação, representado pelo conjunto de dados (A), todos os casos selecionados não são influentes, com pequenas medidas de divergência. Entretanto, após perturbações, representado pelos conjuntos de dados (B) a (H), as quatro medidas aumentam, indicando que os casos são influentes.

As Figuras 10 e 11 mostram os gráficos de índices das quatro medidas de divergência para o conjunto de dados (A) e (E). Em relação ao conjunto de dados (A), observe que em nenhum dos quatro gráficos foram detectados pontos influentes, o que era o esperado, pois nenhum caso foi perturbado neste conjunto de dados. Por outro lado, no conjunto de dados (E), em que os casos 10 e 149 foram perturbados, observa-se que os quatro gráficos das medidas de divergência conseguiram detectá-los como possíveis pontos influentes.

Tabela 5 – Medidas de divergência para o modelo AMH bivariado com marginais Weibull para cada conjunto de dados simulados.

Nome dos dados	Caso perturbado	Medidas de divergência			
		K-L	J	L_1	χ^2
A	10	0,008	0,016	0,050	0,016
	149	9×10^{-5}	$1,8 \times 10^{-4}$	0,005	2×10^{-4}
	285	0,010	0,020	0,057	0,021
B	10	2,854	5,512	0,785	47,600
C	149	1,221	2,423	0,569	7,449
D	285	1,146	2,454	0,563	11,816
E	10	2,600	4,982	0,736	41,711
	149	1,399	2,711	0,586	9,367
F	10	2,407	4,601	0,727	27,127
	285	1,024	1,992	0,519	4,763
G	149	1,483	2,981	0,619	12,600
	285	1,078	2,194	0,545	6,815
H	10	2,707	5,045	0,755	37,350
	149	2,410	5,199	0,752	104,256
	285	1,642	3,176	0,653	11,057

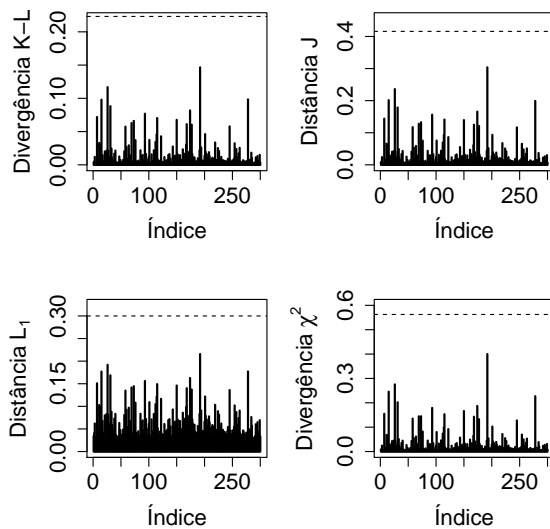


Figura 10 – Gráficos de índices das medidas de divergência para o caso (A).

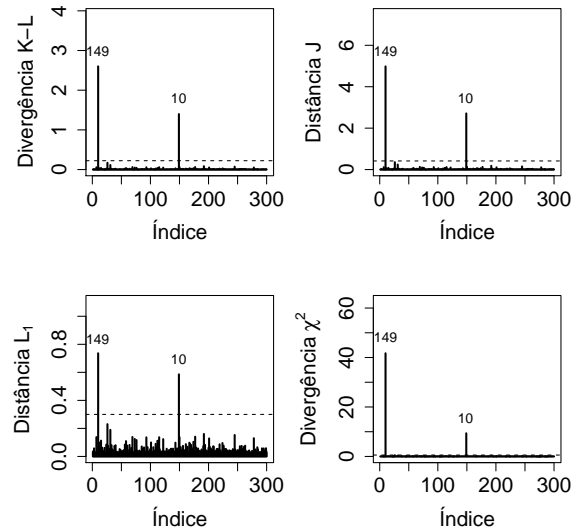


Figura 11 – Gráficos de índices das medidas de divergência para o caso (E).

3.3 Aplicação a Dados Reais

Nesta seção, aplicamos o modelo proposto a dois conjuntos de dados reais. O primeiro é um conjunto de dados de insuficiência renal, descrito em McGilchrist & Aisbett (1991). O

segundo é um conjunto de dados de retinopatia diabética (The Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1976).

3.3.1 Dados de Insuficiência Renal

A insuficiência renal é a perda das funções dos rins, podendo ser aguda ou crônica. A insuficiência renal crônica torna-se avançada quando a porcentagem de rim funcional é inferior a 20% e, muitas vezes, só nesta fase surgem os primeiros sintomas. Os principais indicadores de insuficiência renal são as alterações do equilíbrio dos electrólitos ou ácido-base e a acumulação de produtos residuais.

Nossa primeira aplicação a dados reais diz respeito a 38 pacientes com insuficiência renal (McGilchrist & Aisbett, 1991). Os tempos bivariados medidos em dias são a respeito de recorrência de infecção no local onde foi inserido o catéter nos pacientes que utilizaram um aparelho portátil de diálise, sendo dado para cada paciente dois tempos de recorrência.

Como covariável temos o sexo do paciente, atribuindo-se 0 para o sexo masculino e 1 para o sexo feminino.

Ajustamos o modelo AMH bivariado com ambas marginais Weibull ou Exponencial Generalizada, considerando duas cadeias de tamanho 60.000 para cada parâmetro, desconsiderando as primeiras 10.000 iterações para eliminar o efeito dos valores iniciais e, para evitar problemas de autocorrelação, foi considerado um salto de tamanho 10, obtendo uma amostra efetiva de tamanho 10.000 sobre a qual a inferência *a posteriori* é baseada. A convergência das cadeias foi monitorada de acordo com os métodos recomendados por Cowless & Carlin (1996).

Na Tabela 6 apresentamos os resumos *a posteriori* para os parâmetros do modelo AMH bivariado para ambas as distribuições marginais, Exponencial Generalizada e Weibull. Como podemos notar, para o parâmetro de dependência ϕ , temos que as estimativas, tanto em relação ao modelo com distribuições marginais Weibull quanto em relação ao modelo com distribuições marginais Exponencial Generalizada, são próximas, o que se deve ao fato da estimativa do parâmetro de dependência da cópula não depender de qual marginal foi considerada.

Tabela 6 – Média *a posteriori*, desvio padrão (DP) e intervalo de credibilidade (IC) de 95% para os parâmetros do modelo AMH bivariado com marginais Weibull e Exponencial Generalizada.

Parâmetro	Exponencial Generalizada			Weibull			
	Média	DP	IC (95%)	Média	DP	IC(95%)	
Tempo 1	α_1	0,923	0,204	(0,530; 1,315)	0,948	0,126	(0,705; 1,191)
	β_{01}	-3,656	0,381	(-4,449; 2,952)	-3,353	0,607	(-4,52; -2,158)
	β_{11}	-1,692	0,413	(-2,521; -0,891)	-1,622	0,423	(-2,413; -0,756)
Tempo 2	α_2	0,734	0,160	(0,446; 1,055)	0,803	0,107	(0,599; 1,015)
	β_{02}	-4,802	0,421	(-5,626; -4,006)	-3,474	0,645	(-4,763; -2,258)
	β_{12}	-0,332	0,466	(-1,244; 0,569)	-0,402	0,384	(-1,141; 0,357)
Cópula	ϕ	0,242	0,512	(-0,740; 1,000)	0,208	0,513	(-0,764; 1,000)

A Tabela 7 apresenta os critérios de comparação de modelos, cujo o objetivo é comparar o desempenho do modelo de sobrevivência bivariado baseado na cópula AMH com distribuições marginais Weibull com o desempenho desse mesmo modelo considerando distribuições marginais Exponencial Generalizada. De acordo com todos os critérios, o modelo que apresentou melhores resultados foi o modelo de sobrevivência bivariado baseado na cópula AMH com distribuições marginais Weibull.

Tabela 7 – Critérios de comparação dos modelos.

Modelo	Critérios Bayesianos			
	EAIC	EBIC	DIC	LPML
EG	743,353	754,816	735,212	-370,409
W	741,891	753,354	734,020	-369,570

Na Figura 12 apresentamos os gráficos de índices considerando o modelo AMH com distribuições marginais Weibull. Podemos observar que todas as medidas detectam a observação 21 como possível ponto influente.

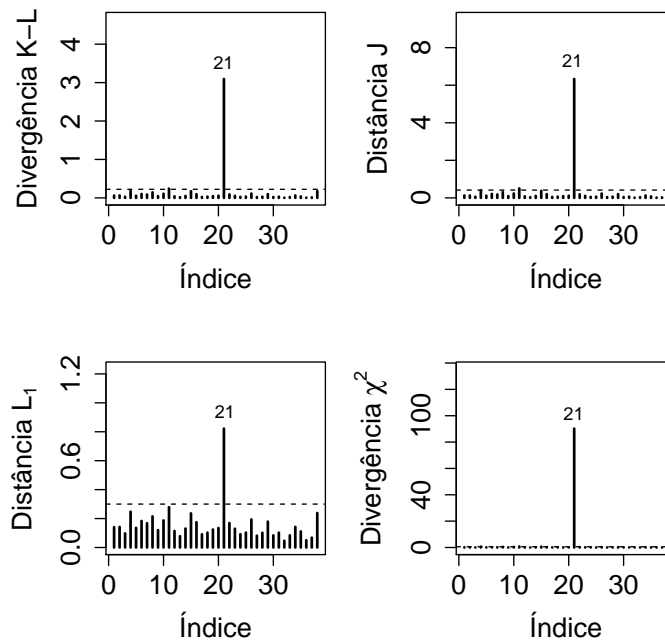


Figura 12 – Gráficos de índices das medidas de divergência considerando o modelo AMH com marginais Weibull.

A Tabela 8 mostra as quatro medidas de divergência para a observação 21 e, como podemos notar pelos valores altos, é uma observação influente.

Tabela 8 – Medidas de divergência para a observação 21.

Nome do dado	Medida de divergência			
	K-L	J	L_1	χ^2
Observação 21	3,093	6,331	0,822	90,230

As Figuras 13 e 14 mostram, respectivamente, as curvas de Kaplan-Meier para as variáveis T_1 e T_2 dicotomizadas pelo sexo do paciente juntamente com os ajustes do modelo de sobrevivência bivariado baseado na cópula AMH com distribuições marginais Weibull, nas quais podemos observar o bom ajuste do modelo.

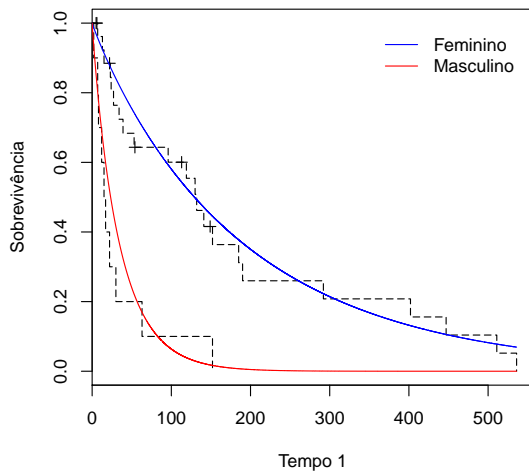


Figura 13 – Curvas de Kaplan-Meier e curvas de sobrevivências Weibull estimadas para a variável T_1 .

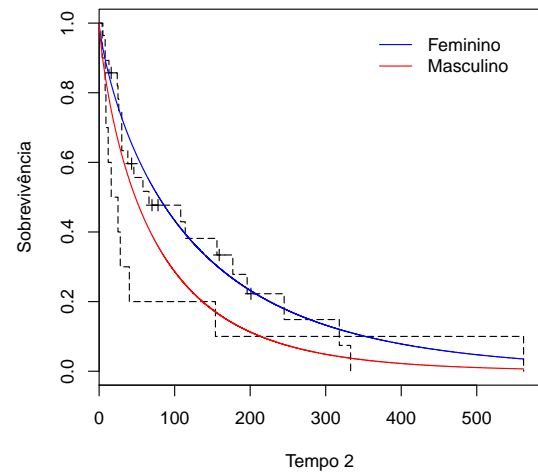


Figura 14 – Curvas de Kaplan-Meier e curvas de sobrevivências Weibull estimadas para a variável T_2 .

3.3.2 Dados Reais de Retinopatia Diabética

A retinopatia diabética é uma complicação que ocorre quando o excesso de glicose no sangue danifica os vasos sanguíneos de dentro da retina, tornando esta doença uma das principais causas de cegueira no mundo e os diabéticos 25 vezes mais propensos de se tornarem cegos do que os não diabéticos.

O sintoma mais comum é a vista embaçada, sendo que a perda visual pode ser um sintoma tardio, expressando a gravidade da situação.

O interesse do estudo é verificar a eficácia do tratamento de fotocoagulação com raio laser, para a retinopatia diabética, em retardar o aparecimento da cegueira. Para esta análise do

tratamento foi realizada uma pesquisa composta por 197 pacientes (The Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1976).

O tratamento foi aleatoriamente atribuído para um olho de cada paciente. O olho que não recebeu tratamento foi considerado como controle. A censura foi causada por morte, abandono ou término do estudo, sendo que estas observações censuradas aconteceram em 73% dos olhos tratados e 49% dos olhos não tratados.

A idade no início da diabete foi considerada como covariável e para criar dois grupos foi considerado um ponto de corte de 20 anos (58% dos pacientes tinham menos de 20 anos de idade). Considerou-se T_1 como um vetor de tempos até a perda visual para o olho de tratamento e T_2 como o vetor de tempos até a perda visual para o olho controle.

Para realizarmos o ajuste do modelo AMH bivariado com ambas distribuições marginais Weibull ou Exponencial Generalizada, assim como para monitorarmos a convergência das cadeias, realizamos os mesmos procedimentos descritos na Seção 3.3.1 para os dados de insuficiência renal.

Na Tabela 9 apresentamos os resumos *a posteriori* para os parâmetros do modelo AMH bivariado para ambas as distribuições. Como podemos notar, para o parâmetro de dependência ϕ , temos que as estimativas são próximas, tanto em relação ao modelo com distribuições marginais Weibull quanto em relação ao modelo com distribuições marginais Exponencial Generalizada, o que se deve ao fato da estimativa do parâmetro de dependência da cópula não depender de qual distribuição marginal foi considerada.

Tabela 9 – Média *a posteriori*, desvio padrão (DP) e intervalo de credibilidade (IC) de 95% para os parâmetros do modelo AMH bivariado com marginais Weibull e Exponencial Generalizada.

Parâmetro	Exponencial Generalizada			Weibull			
	Média	DP	IC (95%)	Média	DP	IC (95%)	
Tempo 1	α_1	0,771	0,113	(0,544; 0,984)	0,812	0,101	(0,611; 1,003)
	β_{01}	-5,208	0,339	(-5,88 ; -4,591)	-4,039	0,415	(-4,883; -3,248)
	β_{11}	-0,608	0,37	(-1,346; 0,111)	-0,499	0,291	(-1,105; 0,034)
Tempo 2	α_2	0,789	0,091	(0,622; 0,976)	0,832	0,073	(0,693; 0,976)
	β_{02}	-4,634	0,229	(-5,07; -4,190)	-3,687	0,304	(-4,295; -3,113)
	β_{12}	0,443	0,237	(-0,014; 0,915)	0,368	0,198	(-0,029; 0,744)
Cópula	ϕ	0,804	0,149	(0,521; 1,000)	0,804	0,146	(0,523; 1,000)

A Tabela 10 apresenta os critérios de comparação de modelos, cujo objetivo é comparar o desempenho do modelo de sobrevivência bivariado baseado na cópula AMH com distribuições marginais Weibull com o desempenho do modelo de sobrevivência bivariado baseado na cópula AMH com distribuições marginais Exponencial Generalizada. De acordo com todos os critérios, o modelo que apresentou melhores resultados foi o modelo de sobrevivência bivariado baseado na cópula AMH com distribuições marginais Weibull, mediante menores valores de EAIC, EBIC e DIC e um maior valor de LPML em comparação com o modelo de sobrevivência bivariado baseado na cópula AMH com distribuições marginais Exponencial Generalizada.

Tabela 10 – Critérios de comparação dos modelos.

Modelo	Critérios Bayesianos			
	EAIC	EBIC	DIC	LPML
EG	1673,120	1696,102	1665,413	-832,525
W	1671,481	1694,464	1663,862	-831,725

Na Figura 15 apresentamos os gráficos de índices considerando o modelo AMH com distribuição marginal Weibull. Podemos observar que todas as medidas não detectam nenhum ponto influente.

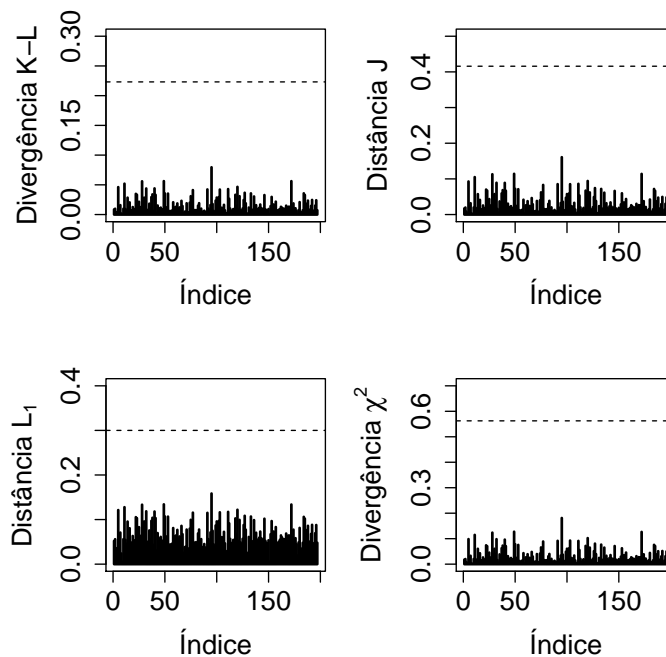


Figura 15 – Gráficos de índices das medidas de divergência considerando a distribuição Weibull.

As Figuras 16 e 17 mostram, respectivamente, as curvas de Kaplan-Meier para as variáveis T_1 e T_2 dicotomizadas pela idade do paciente juntamente com os ajustes do modelo de sobrevivência bivariado baseado na cópula AMH com distribuições marginais Weibull, nas quais podemos observar o bom ajuste do modelo.

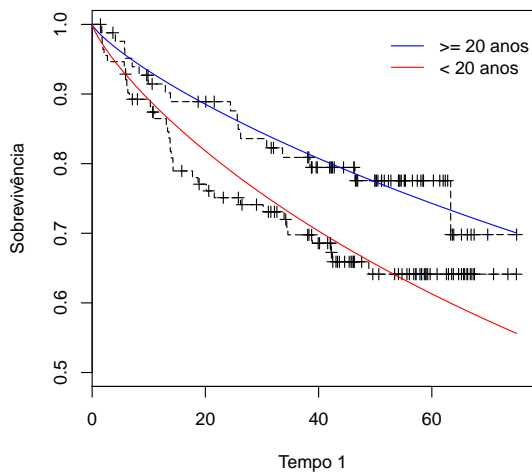


Figura 16 – Curvas de Kaplan-Meier e curvas de sobrevivências Weibull estimadas para a variável T_1 .

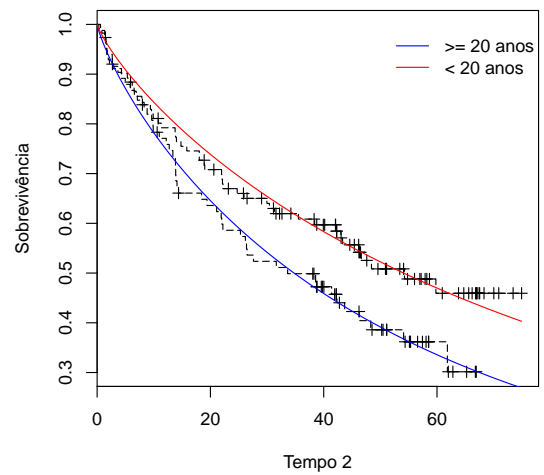


Figura 17 – Curvas de Kaplan-Meier e curvas de sobrevivências Weibull estimadas para a variável T_2 .

4 Modelo de Sobrevivência Bivariado Derivado da Cópula de Frank

Neste capítulo propomos um modelo de sobrevivência bivariado derivado da cópula de Frank.

Assumindo a sobrevivência conjunta modelada pela cópula de Frank descrita na Seção 2.2.2 para a construção da função de verossimilhança (Seção 2.1.2.2) e tomando as funções de sobrevivência $u = S_1(t_1)$ e $v = S_2(t_2)$, temos:

$$S(t_1, t_2) = C_\phi(S(t_1), S(t_2)) = \log_\phi \left(1 + \frac{(\phi^{S_1(t_1)} - 1)(\phi^{S_2(t_2)} - 1)}{\phi - 1} \right), \quad \phi \in (0, 1) \quad (4.1)$$

Assim, de acordo com a equação (4.1), temos:

$$\frac{\partial S(t_1, t_2)}{\partial t_1} = -\frac{\phi^{S_1(t_1)} f_1(t_1) (\phi^{S_2(t_2)} - 1)}{(\phi - 1) \left(1 + \frac{(\phi^{S_1(t_1)} - 1)(\phi^{S_2(t_2)} - 1)}{\phi - 1} \right)}; \quad (4.2)$$

$$\frac{\partial S(t_1, t_2)}{\partial t_2} = -\frac{\phi^{S_2(t_2)} f_2(t_2) (\phi^{S_1(t_1)} - 1)}{(\phi - 1) \left(1 + \frac{(\phi^{S_1(t_1)} - 1)(\phi^{S_2(t_2)} - 1)}{\phi - 1} \right)}; \quad (4.3)$$

$$\frac{\partial^2 S(t_1, t_2)}{\partial t_1 \partial t_2} = \frac{\prod_{j=1}^2 \phi^{S_j(t_j)} f_j(t_j) \ln(\phi)}{\left(1 + \frac{(\phi^{S_1(t_1)} - 1)(\phi^{S_2(t_2)} - 1)}{\phi - 1} \right) \left[(\phi + 1) \prod_{j=1}^2 (\phi^{S_j(t_j)} - 1) \right]}. \quad (4.4)$$

Para a análise bayesiana (Seção 2.1.2.4), foram consideradas as seguintes distribuições *a priori* independentes $\alpha_j \sim \text{Gama}(0, 1; 0, 01)$ e $\beta_{ij} \sim N(0, 10^3)$ para o caso das duas distribuições, $i = 0, 1$ e $j = 1, 2$. Assumimos $\phi \sim U(0, 1)$ para o parâmetro da cópula de Frank. As densidades *a posteriori* condicionais para cada parâmetro, considerando as distribuições marginais Exponencial Generalizada, são dadas por:

$$\begin{aligned} \pi(\alpha_1 | D_{\text{obs}}, \boldsymbol{\theta}_{(-\alpha_1)}) &\propto \prod_{i=1}^n \left[\left(\frac{q_i \log_\phi(q_i)}{(\phi^{(1-v_{1i})} - 1)^2} \right)^{\delta_{1i} \delta_{2i}} \left(\frac{\phi^{(1-v_{1i})} \alpha_1 l_{1i}}{q_i \log_\phi(q_i)} \right)^{\delta_{1i}} \right. \\ &\quad \left. \times \left(\frac{(\phi^{(1-v_{1i})} - 1)}{q_i \log_\phi(q_i)} \right)^{\delta_{2i}} \log_\phi(q_i) \right] \alpha_1^{0,1-1} \exp(-0, 01 \alpha_1), \quad (4.5) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \pi(\alpha_2|D_{\text{obs}}, \boldsymbol{\theta}_{(-\alpha_2)}) &\propto \prod_{i=1}^n \left[\left(\frac{q_i \log_{\phi}(q_i)}{(\phi^{(1-v_{2i})} - 1)^2} \right)^{\delta_{1i}\delta_{2i}} \left(\frac{(\phi^{(1-v_{2i})} - 1)}{q_i \log_{\phi}(q_i)} \right)^{\delta_{1i}} \right. \\ &\quad \left. \times \left(\frac{\phi^{(1-v_{2i})} \alpha_2 l_{2i}}{q_i \log_{\phi}(q_i)} \right)^{\delta_{2i}} \log_{\phi}(q_i) \right] \alpha_2^{0,1-1} \exp(-0,01\alpha_2), \end{aligned} \quad (4.6)$$

$$\begin{aligned} \pi(\phi|D_{\text{obs}}, \boldsymbol{\theta}_{(-\phi)}) &\propto \prod_{i=1}^n \left[\left(\frac{q_i \log_{\phi}(q_i) \ln(\phi)(\phi - 1)^2}{(\phi + 1)(\phi^{(1-v_{1i})} - 1)^2(\phi^{(1-v_{2i})} - 1)^2} \right)^{\delta_{1i}\delta_{2i}} \right. \\ &\quad \times \left(\frac{(\phi^{(1-v_{2i})} - 1)(\phi^{(1-v_{1i})})}{(\phi - 1)q_i \log_{\phi}(q_i)} \right)^{\delta_{1i}} \left(\frac{(\phi^{(1-v_{1i})} - 1)(\phi^{(1-v_{2i})})}{(\phi - 1)q_i \log_{\phi}(q_i)} \right)^{\delta_{2i}} \\ &\quad \left. \times \log_{\phi}(q_i) \right], \end{aligned} \quad (4.7)$$

$$\begin{aligned} \pi(\beta_{01}|D_{\text{obs}}, \boldsymbol{\theta}_{(-\beta_{01})}) &\propto \prod_{i=1}^n \left[\left(\frac{q_i \log_{\phi}(q_i)}{(\phi^{(1-v_{1i})} - 1)^2} \right)^{\delta_{1i}\delta_{2i}} \left(\frac{\phi^{(1-v_{1i})} e^{\beta_{01} - \beta_{01} t_{1i}} l_{1i}}{q_i \log_{\phi}(q_i)} \right)^{\delta_{1i}} \right. \\ &\quad \left. \times \left(\frac{(\phi^{(1-v_{1i})} - 1)}{q_i \log_{\phi}(q_i)} \right)^{\delta_{2i}} \log_{\phi}(q_i) \right] \exp\left(-\frac{1}{2} \left(\frac{\beta_{01}}{10^3} \right)^2\right), \end{aligned} \quad (4.8)$$

$$\begin{aligned} \pi(\beta_{02}|D_{\text{obs}}, \boldsymbol{\theta}_{(-\beta_{02})}) &\propto \prod_{i=1}^n \left[\left(\frac{q_i \log_{\phi}(q_i)}{(\phi^{(1-v_{2i})} - 1)^2} \right)^{\delta_{1i}\delta_{2i}} \left(\frac{(\phi^{(1-v_{2i})} - 1)}{q_i \log_{\phi}(q_i)} \right)^{\delta_{1i}} \right. \\ &\quad \left. \times \left(\frac{\phi^{(1-v_{2i})} e^{\beta_{02} - \beta_{02} t_{2i}} l_{2i}}{q_i \log_{\phi}(q_i)} \right)^{\delta_{2i}} \log_{\phi}(q_i) \right] \exp\left(-\frac{1}{2} \left(\frac{\beta_{02}}{10^3} \right)^2\right), \end{aligned} \quad (4.9)$$

$$\begin{aligned} \pi(\beta_{11}|D_{\text{obs}}, \boldsymbol{\theta}_{(-\beta_{11})}) &\propto \prod_{i=1}^n \left[\left(\frac{q_i \log_{\phi}(q_i)}{(\phi^{(1-v_{1i})} - 1)^2} \right)^{\delta_{1i}\delta_{2i}} \left(\frac{\phi^{(1-v_{1i})} e^{\beta_{11} x_i - \beta_{11} x_i t_{1i}} l_{1i}}{q_i \log_{\phi}(q_i)} \right)^{\delta_{1i}} \right. \\ &\quad \left. \times \left(\frac{(\phi^{(1-v_{1i})} - 1)}{q_i \log_{\phi}(q_i)} \right)^{\delta_{2i}} \log_{\phi}(q_i) \right] \exp\left(-\frac{1}{2} \left(\frac{\beta_{11}}{10^3} \right)^2\right) \end{aligned} \quad (4.10)$$

e

$$\begin{aligned} \pi(\beta_{12}|D_{\text{obs}}, \boldsymbol{\theta}_{(-\beta_{12})}) &\propto \prod_{i=1}^n \left[\left(\frac{q_i \log_{\phi}(q_i)}{(\phi^{(1-v_{2i})} - 1)^2} \right)^{\delta_{1i}\delta_{2i}} \left(\frac{(\phi^{(1-v_{2i})} - 1)}{q_i \log_{\phi}(q_i)} \right)^{\delta_{1i}} \right. \\ &\quad \left. \times \left(\frac{\phi^{(1-v_{2i})} e^{\beta_{12} x_i - \beta_{12} x_i t_{2i}} l_{2i}}{q_i \log_{\phi}(q_i)} \right)^{\delta_{2i}} \log_{\phi}(q_i) \right] \\ &\quad \times \exp\left(-\frac{1}{2} \left(\frac{\beta_{12}}{10^3} \right)^2\right), \end{aligned} \quad (4.11)$$

em que, x_i representa a covariável e l_{ji}, v_{ji} e q_i , para $j = 1, 2$ e $i = 1, \dots, n$ são dadas por:

$$l_{ji} = (1 - \exp(-\exp(\beta_{0j} + \beta_{1j}x_i)t_{ji}))^{\alpha_j - 1}, \quad v_{ji} = (1 - \exp(-\exp(\beta_{0j} + \beta_{1j}x_i)t_{ji}))^{\alpha_j} \text{ e}$$

$$q_i = 1 + \frac{(\phi^{(1-v_{1i})}-1)(\phi^{(1-v_{2i})}-1)}{\phi-1}.$$

Como podemos notar, estas condicionais não possuem um núcleo de uma distribuição conhecida com a qual podemos trabalhar, sendo assim, utilizamos o método Metrópolis-Hastings.

4.1 Estudo de Simulação

Nesta seção iremos verificar o bom comportamento das estimativas bayesianas, com base na média, além de realizarmos comparações de modelos por meio das medidas EAIC, EBIC, DIC e LPML. Para isso, assumimos que os parâmetros do modelo são conhecidos e, assim, geramos conjuntos de dados para estudarmos as propriedades dos estimadores Bayesianos.

Para simular n observações (t_{i1}, t_{i2}) do modelo baseado na cópula de Frank, assumindo que as distribuições marginais T_j são Exponencial Generalizada ou Weibull, com parâmetros α_j e $\lambda_{ij} = \exp(\beta_{0j} + \beta_{1j}x_i)$, $j = 1, 2$, realizamos os seguintes passos:

Passo 1: Faça $i = 1$ e fixe o tamanho de amostra n .

Passo 2: Gerar as covariáveis x_i de uma distribuição Bernoulli com parâmetro 0,5.

Passo 3: Gerar os tempos de censura C_{ij} a partir de uma distribuição Uniforme $U(0, \tau_j)$, com τ_j controlando o percentual de observações censuradas, $j = 1, 2$.

Passo 4: Gerar $u_{i1} \sim U(0, 1)$ para obter o T_{i1} e calcular t_{i1} da seguinte forma:

- Para a distribuição Weibull: obter $T_{i1} = (-\log(1 - u_{i1})/\lambda_{i1})^{1/\alpha_1}$.
- Para a distribuição Exponencial Generalizada: obter $T_{i1} = -\log(1 - u_{i1}^{1/\alpha_1})/\lambda_{i1}$.

Comparar T_{i1} com o valor de censura C_{i1} a fim de determinar o indicador de censura δ_{i1} e o valor observado dado por $t_{i1} = \min(T_{i1}, C_{i1})$.

Passo 5: Gerar $u_{i2} \sim U(0, 1)$ e calcular $w_i = -(1/\theta) \log(1 + (u_{i2}(1 - e^{-\theta}))/ (u_{i2}(e^{-\theta u_{i1}} - 1) - e^{-\theta u_{i1}}))$, em que $\theta = -\log(\phi)$. Calcular o tempo T_{i2} da seguinte forma:

- Para a distribuição Weibull: $T_{i2} = (-\log(1 - w_i)/\lambda_{i2})^{1/\alpha_2}$.
- Para a distribuição Exponencial Generalizada: $T_{i2} = -\log(1 - w_i^{1/\alpha_2})/\lambda_{i2}$.

Comparar T_{i2} com o valor de censura C_{i2} a fim de determinar o indicador de censura δ_{i2} e o valor observado dado por $t_{i2} = \min(T_{i2}, C_{i2})$.

Passo 6: Faça $i = i + 1$. Se $i = n$ pare. Caso contrário, retorne ao Passo 2.

Neste estudo de simulação, os conjuntos de dados foram gerados assumindo ausência de dados censurados (0%, 0%) e (30%, 20%) de censura, ambas as configurações para três diferentes tamanhos de amostras $N = 50, 100$ e 200 . Para cada caso, geramos 200 conjuntos Monte Carlo de dados (réplicas).

Tomando o modelo com distribuições marginais Exponencial Generalizada e Weibull foram considerados os seguintes valores para os parâmetros: $\alpha_1 = 2$, $\beta_{01} = -1$, $\beta_{11} = 0,5$, $\alpha_2 = 3$, $\beta_{02} = 1$, $\beta_{12} = -0,5$ e $\phi = 0,5$.

Consideramos duas cadeias de tamanho 60.000 para cada conjunto de dados gerados. Além disso, para eliminar o efeito dos valores iniciais, foram desconsideradas as primeiras 10.000 iterações e para evitar problemas de autocorrelação, considerou-se um salto de tamanho 10, obtendo uma amostra efetiva de tamanho 10.000 sobre a qual a inferência *a posteriori* é baseada. Para cada amostra, a média e o desvio padrão *a posteriori* dos parâmetros e os valores dos critérios de seleção de modelo EAIC, EBIC, DIC e LPML são obtidos.

Em relação à convergência das cadeias, foi possível monitorá-la de acordo com os métodos recomendados por Cowless & Carlin (1996), por meio do pacote CODA (Plummer et al., 2006). Em todos os casos, a convergência foi verificada por meio do diagnóstico de Gelman-Rubin (Gelman & Rubin, 1992) sendo muito próximo a 1 ($\leq 1,01$).

Na Tabela 11 temos a média Monte Carlo (MC) das estimativas dos parâmetros ajustando a cópula de Frank com distribuições marginais Weibull e Exponencial Generalizada para o caso sem censura (0%, 0%) e com censura (30%, 20%) e três tamanhos de amostras simuladas ($N = 50$, $N = 100$ e $N = 200$). Nos casos em que se gera e se obtém o ajuste do mesmo modelo, com e sem a presença de censura, as estimativas obtidas estão próximas, em média, do verdadeiro valor e, para os modelos cruzados, as estimativas diferem bastante.

A Tabela 12 apresenta a média Monte Carlo (MC) dos quatro critérios de comparação de modelos. Podemos observar que, para os casos com e sem censura, o verdadeiro modelo gerado supera o outro de acordo com todos os critérios considerados.

Tabela 11 – Média MC das estimativas dos parâmetros ajustando o modelo de Frank bivariado com marginais Weibull (W) e Exponencial Generalizada (EG) para as diferentes configurações de censuras e tamanhos de amostras simuladas.

Verdadeiro Modelo	N = 50		N = 100		N = 200		
	EG	W	EG	W	EG	W	
Exponencial Generalizada	α_1 (2,0)	2,055	1,492	1,505	1,240	2,327	1,582
	β_{01} (-1,0)	-0,940	-2,158	-1,200	-1,894	-0,916	-2,370
	β_{11} (0,5)	0,359	0,486	0,549	0,690	0,335	0,496
	α_2 (3,0)	3,026	1,837	2,526	1,561	2,371	1,532
	β_{02} (1,0)	0,946	0,325	0,778	0,269	0,821	0,334
	β_{12} (-0,5)	-0,541	-0,774	-0,387	-0,697	-0,479	-0,737
	ϕ (0,5)	0,618	0,600	0,288	0,273	0,298	0,279
	α_1 (2,0)	1,810	1,338	1,701	1,269	1,897	1,418
	β_{01} (-1,0)	-1,046	-2,028	-1,022	-1,800	-1,040	-2,114
	β_{11} (0,5)	0,370	0,577	0,334	0,403	0,487	0,630
	α_2 (3,0)	3,524	1,772	2,956	1,807	4,196	1,961
	β_{02} (1,0)	1,134	0,553	1,092	0,693	1,010	0,217
β_{12} (-0,5)	-0,422	-0,644	-0,605	-1,092	-0,332	-0,567	
ϕ (0,5)	0,607	0,584	0,455	0,464	0,512	0,526	
Weibull	α_1 (2,0)	3,663	2,062	2,497	1,727	4,118	2,234
	β_{01} (-1,0)	0,323	-0,950	0,136	-0,863	0,347	-1,119
	β_{11} (0,5)	0,177	0,282	0,272	0,483	0,155	0,282
	α_2 (3,0)	8,640	3,225	7,426	2,789	5,978	2,741
	β_{02} (1,0)	1,450	0,913	1,325	0,774	1,303	0,842
	β_{12} (-0,5)	-0,273	-0,461	-0,066	-0,351	-0,160	-0,423
	ϕ (0,5)	0,626	0,607	0,289	0,297	0,285	0,292
	α_1 (2,0)	3,285	1,890	2,986	1,802	3,186	1,991
	β_{01} (-1,0)	0,311	-0,943	0,278	-0,792	0,182	-1,094
	β_{11} (0,5)	0,091	0,368	0,152	0,257	0,275	0,511
	α_2 (3,0)	10,341	3,104	7,392	3,074	9,333	3,290
	β_{02} (1,0)	1,553	1,114	1,448	1,198	1,443	0,981
β_{12} (-0,5)	-0,151	-0,322	-0,217	-0,684	-0,123	-0,380	
ϕ (0,5)	0,604	0,603	0,377	0,439	0,721	0,753	

Tabela 12 – Média Monte Carlo dos quatro critérios Bayesianos baseados sobre as 200 amostras geradas para as diferentes configurações de censuras e tamanhos de amostras simuladas.

Verdadeiro Modelo	N = 50		N = 100		N = 200		
	EG	W	EG	W	EG	W	
Sem Censura	DIC	274,190	276,641	545,351	550,830	1087,708	1099,103
	EAIC	281,943	284,411	552,949	558,435	1095,134	1106,544
	EBIC	295,327	297,796	571,185	576,671	1118,222	1129,632
	LPML	-137,386	-139,239	-272,783	-276,072	-543,939	-550,178
Exponencial Generalizada	DIC	275,605	277,780	547,060	552,598	1085,430	1097,641
	EAIC	283,349	285,546	554,648	560,210	1092,860	1105,079
	EBIC	296,733	298,930	572,884	578,446	1115,948	1128,167
	LPML	-138,080	-139,767	-273,701	-277,110	-542,798	-549,508
Sem Censura	DIC	112,986	103,884	224,233	205,567	444,503	404,457
	EAIC	120,813	111,617	231,875	213,157	451,954	411,890
	EBIC	134,197	125,001	250,111	231,393	475,042	434,978
	LPML	-57,027	-52,396	-112,422	-102,957	-222,659	-202,336
Weibull Com Censura	DIC	115,9907	106,757	226,110	206,516	443,519	403,622
	EAIC	123,803	114,502	233,744	214,111	450,957	411,049
	EBIC	137,187	127,886	251,980	232,347	474,045	434,137
	LPML	-58,522	-53,771	-113,527	-103,503	-222,183	-201,983

4.2 Diagnóstico de Observações Influentes

Geramos uma amostra de tamanho 300 para o modelo de Frank bivariado com distribuições marginais Weibull, considerando os seguintes parâmetros: $\beta_{01} = 2,5$, $\beta_{11} = 0,5$, $\alpha_1 = 2$, $\beta_{02} = 3,5$, $\beta_{12} = -1$, $\alpha_2 = 3$ e $\phi = 0,5$, com o objetivo de avaliarmos o desempenho da medida de diagnóstico. As porcentagens de observações censuradas, na amostra, para os tempos t_1 e t_2 foram, respectivamente, 33,3% e 18,7%.

Para perturbação, foram selecionados os casos 20 (ambos os tempos censurados), 100 (ambos os tempos observados) e 286 (um tempo observado e outro censurado), sendo que, com o objetivo de criar observações artificialmente influentes no conjunto de dados, escolhemos um, dois ou três desses casos selecionados. Para cada caso, perturbamos ambos os tempos de vida da seguinte forma: $\tilde{t}_{jb} = t_{jb} + 5D_t$, $j = 1, 2$ e $b \in \{20, 100, 286\}$, em que D_t é o desvio padrão dos t_i 's.

A implementação do algoritmo MCMC e a verificação da convergência das cadeias foram feitos de forma análoga a descrita na Seção 4.1.

A Tabela 13 nos mostra as inferências *a posteriori* dos parâmetros do modelo de Frank bivariado com marginais Weibull para cada conjunto de dados simulados.

Tabela 13 – Média e desvio padrão (DP) das estimativas *a posteriori* dos parâmetros do modelo de Frank bivariado com marginais Weibull para cada conjunto de dados simulados.

Nomes dos dados	Casos perturb.	$\alpha_1(2,0)$		$\beta_{01}(2,5)$		$\beta_{11}(0,5)$		$\alpha_2(3,0)$		$\beta_{02}(3,5)$		$\beta_{12}(-1,0)$		$\phi(0,5)$	
		Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP
A	nenhum	2,097	0,113	2,647	0,177	0,335	0,142	3,013	0,149	3,512	0,181	-1,103	0,138	0,352	0,149
B	20	1,978	0,105	2,495	0,168	0,235	0,141	2,932	0,145	3,431	0,176	-1,148	0,140	0,300	0,134
C	100	2,056	0,110	2,523	0,168	0,414	0,143	2,621	0,116	2,929	0,138	-0,807	0,129	0,293	0,135
D	286	1,996	0,105	2,430	0,161	0,419	0,143	2,790	0,130	3,159	0,156	-0,911	0,134	0,301	0,136
E	{20, 100}	1,935	0,101	2,373	0,161	0,312	0,140	2,563	0,112	2,871	0,137	-0,850	0,130	0,243	0,121
F	{20, 286}	1,896	0,097	2,305	0,153	0,323	0,140	2,708	0,125	3,071	0,152	-0,946	0,133	0,251	0,124
G	{100, 286}	1,968	0,104	2,329	0,157	0,490	0,144	2,523	0,112	2,746	0,137	-0,696	0,130	0,239	0,118
H	{20, 100, 286}	1,867	0,097	2,203	0,156	0,395	0,142	2,462	0,110	2,683	0,132	-0,734	0,129	0,197	0,103

De acordo com a Tabela 13, o conjunto de dados (A), como era de se esperar, pois denota o conjunto de dados no qual nenhum dos seus casos foram perturbados, tem suas médias das estimativas *a posteriori* dos parâmetros do modelo considerado muito próximas dos verdadeiros valores, principalmente se comparadas com as médias das estimativas dos conjuntos de dados (B) a (H), que representam os conjuntos de dados com casos perturbados.

A Tabela 14 apresenta os critérios Bayesianos do ajuste de diferentes casos de conjuntos de dados perturbados. Podemos observar que o conjunto de dados (A) teve o melhor ajuste em comparação com os conjuntos de dados (B) a (H).

Tabela 14 – Critérios Bayesianos ajustando o modelo de sobrevivência de Frank bivariado com marginais Weibull para cada conjunto de dados simulados.

Nomes dos dados	Critérios Bayesianos			
	EAIC	EBIC	DIC	LPML
A	-557,129	-531,203	-564,257	282,112
B	-526,991	-501,064	-534,363	266,151
C	-508,325	-482,398	-515,587	254,011
D	-515,442	-489,516	-522,677	259,218
E	-479,394	-453,467	-486,770	239,047
F	-486,522	-460,596	-493,960	243,820
G	-476,133	-450,206	-483,386	238,132
H	-448,097	-422,170	-455,374	223,563

Na Tabela 15 apresentamos uma estimativa das quatro medidas de divergência para o modelo de Frank bivariado com distribuições marginais Weibull para cada conjunto de dados simulados e, como podemos notar, ao perturbarmos um dos casos selecionados, este é identificado como ponto influente pelas quatro medidas de divergência.

As Figuras 18 e 19 mostram os gráficos de índices das quatro medidas de divergência para o conjunto de dados (A) e (F). Quanto ao conjunto de dados (A), em nenhum dos quatro gráficos foram detectados pontos influentes, o que não acontece no conjunto de dados (F), no qual, como os casos 20 e 286 foram perturbados, os quatro gráficos os detectaram como pontos influentes.

Tabela 15 – Medidas de divergência para o modelo de Frank bivariado com marginais Weibull para cada conjunto de dados simulados.

Nome dos dados	Caso perturbado	Medidas de divergência			
		KL	J	L_1	χ^2
A	20	0,003	0,006	0,030	0,006
	100	0,007	0,015	0,048	0,015
	286	0,002	0,003	0,022	0,003
B	20	1,367	2,807	0,609	11,726
C	100	4,307	8,446	0,882	242,913
D	286	2,605	5,503	0,763	108,708
E	20	1,198	2,504	0,574	10,268
	100	3,929	7,604	0,853	148,222
F	20	1,133	2,506	0,565	25,570
	286	2,736	6,327	0,796	271,944
G	100	2,863	5,749	0,794	56,695
	286	1,435	2,987	0,611	17,962
H	20	0,987	2,062	0,534	6,625
	100	2,615	5,420	0,772	61,398
	286	1,461	3,125	0,624	21,304

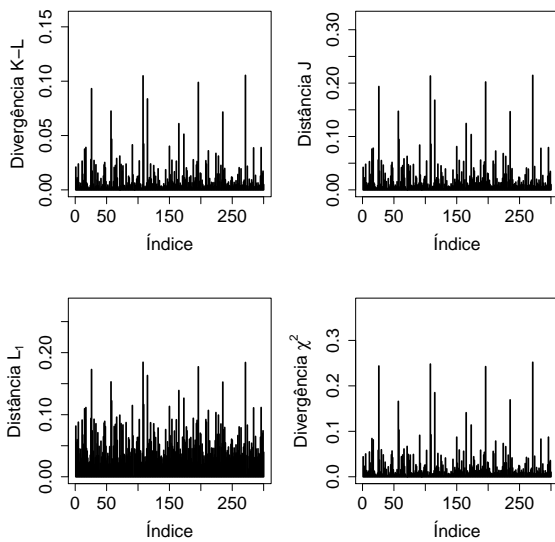


Figura 18 – Gráficos de índices das medidas de divergência para o caso (A).

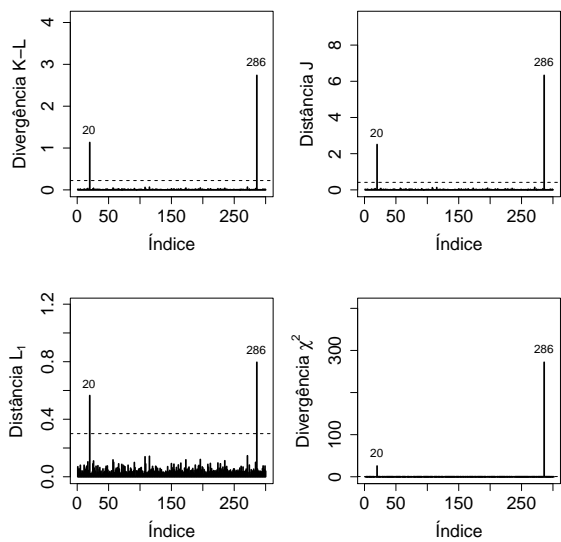


Figura 19 – Gráficos de índices das medidas de divergência para o caso (F).

4.3 Aplicação a Dados Reais

Nesta seção, aplicamos o modelo proposto aos conjuntos de dados reais de insuficiência renal e retinopatia diabética, descritos na Seção 3.3.

4.3.1 Dados de Insuficiência Renal

Neste conjunto de dados foi levado em consideração o sexo do paciente como covariável, atribuindo-se 0 para o sexo masculino e 1 para o sexo feminino.

Ajustamos o modelo de Frank bivariado com ambas distribuições marginais Weibull e Exponencial Generalizada, considerando duas cadeias de tamanho 60.000 para cada parâmetro, desconsiderando as primeiras 10.000 iterações para eliminar o efeito dos valores iniciais e, para evitar problemas de autocorrelação, foi considerado um salto de tamanho 10, obtendo uma amostra efetiva de tamanho 10.000 sobre a qual a inferência *a posteriori* é baseada. A convergência das cadeias foi monitorada de acordo com os métodos recomendados por Cowless & Carlin (1996).

Na Tabela 16 apresentamos os resumos *a posteriori* para os parâmetros do modelo de Frank bivariado para ambas distribuições. Como podemos notar, para o parâmetro de dependência ϕ , temos que as estimativas são próximas, tanto em relação ao modelo com distribuições marginais Weibull quanto em relação ao modelo com distribuições marginais Exponencial Generalizada, o que se deve ao fato da estimativa do parâmetro de dependência da cópula não depender de qual distribuição marginal foi considerada.

Tabela 16 – Média *a posteriori*, desvio padrão (DP) e intervalo de credibilidade (IC) de 95% para os parâmetros do modelo de Frank bivariado com marginais Weibull e Exponencial Generalizada.

Parâmetro	Exponencial Generalizada		Weibull		
	Média	DP	Média	DP	
Tempo 1	α_1	0,980	0,214	0,968	0,128
	β_{01}	-3,641	0,380	-3,459	0,616
	β_{11}	-1,630	0,408	-1,603	0,430
Tempo 2	α_2	0,769	0,167	0,809	0,110
	β_{02}	-4,772	0,421	-3,513	0,661
	β_{12}	-0,304	0,459	-0,374	0,394
Cópula	ϕ	0,564	0,248	0,572	0,244

A Tabela 17 apresenta os critérios de comparação de modelos, que nos mostra que o modelo que apresentou melhores resultados foi o modelo de sobrevivência bivariado baseado na cópula de Frank com distribuições marginais Weibull.

Tabela 17 – Critérios de comparação dos modelos.

Modelo	Critérios Bayesianos			
	EAIC	EBIC	DIC	LPML
EG	743,527	754,990	735,596	-369,854
W	742,034	753,497	734,242	-368,883

Na Figura 20 apresentamos os gráficos de índices considerando o modelo de Frank com distribuição marginal Weibull. Podemos observar que todas as medidas detectam a observação 21 como ponto influente.

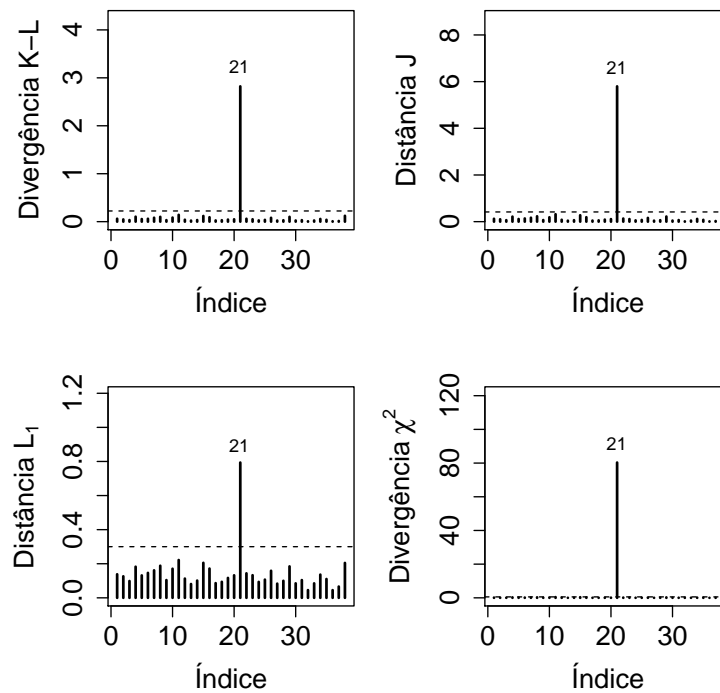


Figura 20 – Gráficos de índices das medidas de divergência considerando a distribuição Weibull.

A Tabela 18 mostra as quatro medidas de divergência para a observação 21, cujos valores altos a apontam como observação influente.

As Figuras 21 e 22 mostram, respectivamente, as curvas de Kaplan-Meier para as variáveis T_1 e T_2 dicotomizadas pelo sexo do paciente juntamente com os ajustes do modelo de so-

Tabela 18 – Medidas de divergência para a observação 21.

Nome do dado	Medida de divergência			
	K-L	J	L_1	χ^2
Observação 21	2,822	5,797	0,794	80,312

brevivência bivariado baseado na cópula de Frank com distribuições marginais Weibull, nas quais podemos observar o bom ajuste do modelo.

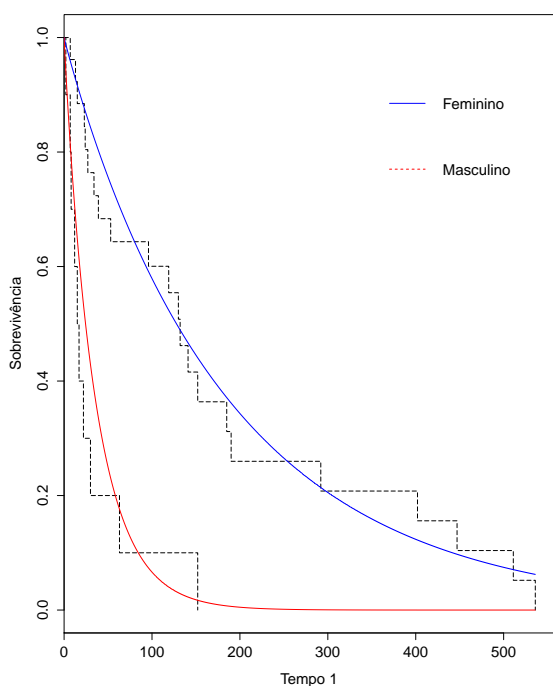


Figura 21 – Curvas de Kaplan-Meier e curvas de sobrevivências Weibull estimadas para a variável T_1 .

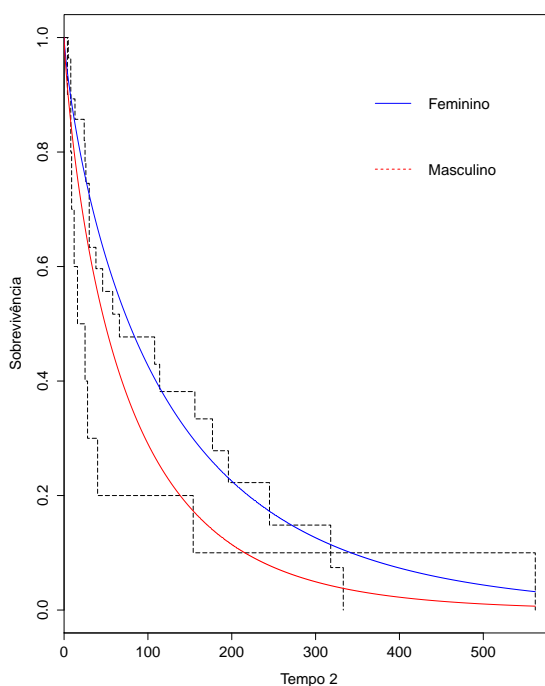


Figura 22 – Curvas de Kaplan-Meier e curvas de sobrevivências Weibull estimadas para a variável T_2 .

4.3.2 Dados Reais de Retinopatia Diabética

Neste conjunto de dados a idade no início da diabete foi considerada como covariável e para criar dois grupos foi considerado um ponto de corte de 20 anos (58% dos pacientes tinham menos de 20 anos de idade).

Considerou-se T_1 como um vetor de tempos até a perda visual para o olho de tratamento e T_2 como o vetor de tempos até a perda visual para o olho controle.

Para realizarmos o ajuste do modelo de Frank bivariado com distribuições marginais Weibull ou Exponencial Generalizada, assim como para monitorarmos a convergência das cadeias, realizamos os mesmos procedimentos descritos na Seção 4.3.1 para os dados reais de insuficiência renal.

Na Tabela 19 apresentamos os resumos *a posteriori* para os parâmetros do modelo de Frank bivariado para ambas distribuições. Como podemos notar, para o parâmetro de dependência ϕ , temos que as estimativas são próximas, tanto em relação ao modelo com distribuições marginais Weibull quanto em relação ao modelo com distribuições marginais Exponencial Generalizada, o que se deve ao fato da estimativa do parâmetro de dependência da cópula não depender de qual distribuição marginal foi considerada.

Tabela 19 – Média *a posteriori*, desvio padrão (DP) e intervalo de credibilidade (IC) de 95% para os parâmetros do modelo de Frank bivariado com marginais Weibull e Exponencial Generalizada.

Parâmetro	Exponencial Generalizada		Weibull		
	Média	DP	Média	DP	
Tempo 1	α_1	0,787	0,114	0,817	0,101
	β_{01}	-5,188	0,334	-4,074	0,412
	β_{11}	-0,582	0,363	-0,491	0,291
Tempo 2	α_2	0,800	0,091	0,837	0,075
	β_{02}	-4,629	0,228	-3,717	0,306
	β_{12}	0,444	0,233	0,371	0,200
Cópula	ϕ	0,157	0,103	0,155	0,099

A Tabela 20 apresenta os critérios de comparação de modelos, que nos aponta como melhor modelo o de sobrevivência bivariado baseado na cópula de Frank com distribuições marginais Weibull.

Tabela 20 – Critérios de comparação dos modelos.

Modelo	Critérios Bayesianos			
	EAIC	EBIC	DIC	LPML
EG	1672,585	1695,567	1664,996	-832,582
W	1671,090	1694,073	1663,660	-831,860

Na Figura 23 apresentamos os gráficos de índices considerando o modelo de Frank com distribuição marginal Weibull. Podemos observar que todas as medidas não detectaram nenhum ponto influente.

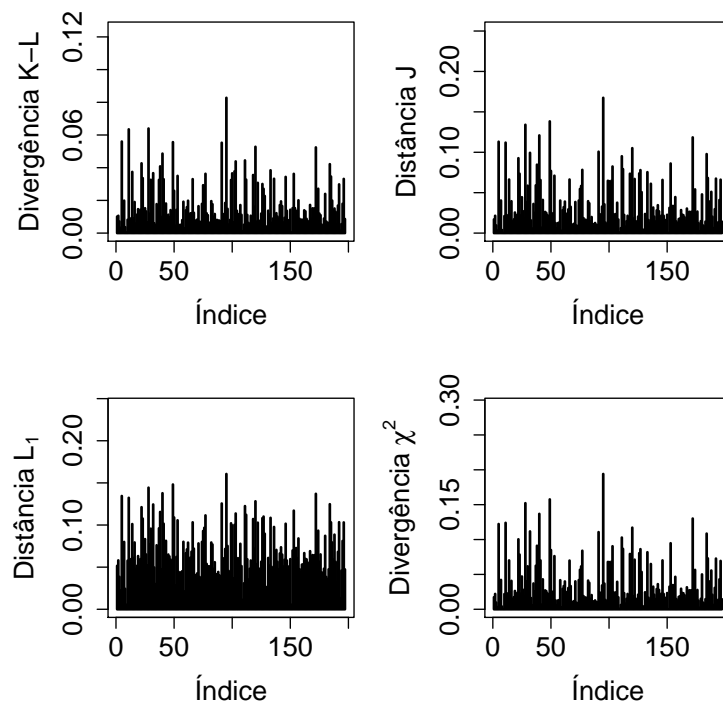


Figura 23 – Gráficos de índices das medidas de divergência considerando a distribuição Weibull.

As Figuras 24 e 25 mostram, respectivamente, as curvas de Kaplan-Meier para as variáveis T_1 e T_2 dicotomizadas pela idade do paciente juntamente com os ajustes do modelo de sobrevivência bivariado baseado na cópula de Frank com distribuições marginais Weibull, nas quais podemos observar o bom ajuste do modelo.

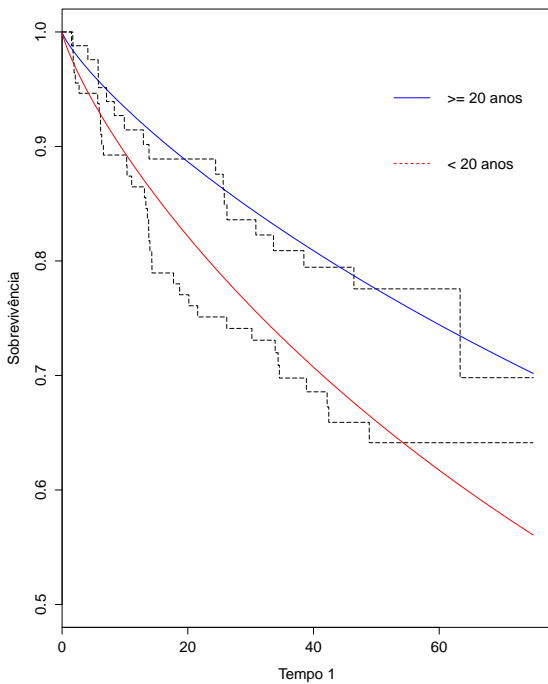


Figura 24 – Curvas de Kaplan-Meier e curvas de sobrevivências Weibull estimadas para a variável T_1 .

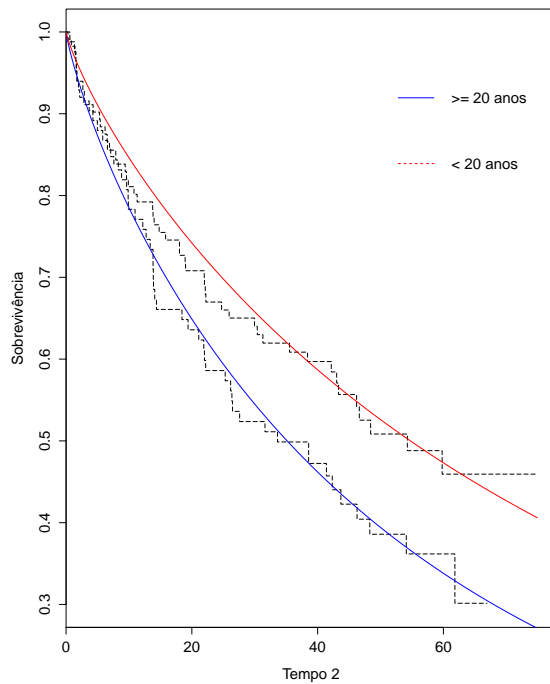


Figura 25 – Curvas de Kaplan-Meier e curvas de sobrevivências Weibull estimadas para a variável T_2 .

4.4 Comparação dos Desempenhos dos Modelos de Sobrevivência Bivariados Derivados das Cópulas de Ali-Mikhail-Haq e de Frank

Conforme constatamos neste capítulo e no Capítulo 3, os modelos de sobrevivência bivariados derivados das cópulas AMH e de Frank com distribuições marginais Weibull foram os que apresentaram um melhor desempenho, de acordo com os critérios de comparação de modelos DIC, EAIC, EBIC e LPML, em relação aos modelos de sobrevivência bivariados com distribuições marginais Exponencial Generalizada, para os dados reais que trabalhamos.

Nesta Seção, vamos comparar então os resultados obtidos para os modelos de sobrevivência bivariados derivados das cópulas AMH e de Frank, ambas com distribuições marginais Weibull, com o objetivo de identificar qual cópula obteve melhores resultados.

4.4.1 Dados Reais de Insuficiência Renal

A Tabela 21 nos mostra os resultados dos critérios de comparação para os modelos derivados das cópulas AMH e de Frank, ambas com distribuições marginais Weibull, para o conjunto de dados reais de insuficiência renal.

Tabela 21 – Critérios de comparação dos modelos.

Modelo	Critérios Bayesianos			
	EAIC	EBIC	DIC	LPML
AMH	741,891	753,354	734,020	-369,570
Frank	742,034	753,497	734,242	-368,883

Como podemos notar, temos que o modelo de sobrevivência bivariado derivado da cópula AMH apresenta um melhor desempenho do que o derivado da cópula de Frank.

4.4.2 Dados Reais de Retinopatia Diabética

A Tabela 22 nos mostra os resultados dos critérios de comparação para os modelos derivados das cópulas AMH e de Frank, ambas com distribuições marginais Weibull, para o conjunto de dados reais de retinopatia diabética.

Tabela 22 – Critérios de comparação dos modelos.

Modelo	Critérios Bayesianos			
	EAIC	EBIC	DIC	LPML
AMH	1671,481	1694,464	1663,862	-831,725
Frank	1671,090	1694,073	1663,660	-831,860

Como podemos notar, temos que o modelo de sobrevivência bivariado derivado da cópula de Frank apresenta um melhor desempenho do que o derivado da cópula AMH.

5 Modelos de Sobrevivência Bivariados com Fração de Cura

Neste capítulo apresentamos os modelos de sobrevivência bivariados com fração de cura propostos por Cancho et al. (2016) e que têm como caso particular o modelo de Chen et al. (2002). Considere $\mathbf{T} = (T_1, T_2)$ um tempo de falha bivariado. Para um paciente qualquer na população, seja $\mathbf{N} = (N_1, N_2)$ variáveis latentes para (T_1, T_2) , respectivamente. Assumimos que N_k tem uma distribuição Poisson com média $\theta_k w$, $k = 1, 2$, e que N_1 e N_2 são independentes. A quantidade w é um componente de fragilidade no modelo que induz uma correlação entre as variáveis latentes (N_1, N_2) . Tomamos w com distribuição *Positive Stable* indexada pelo parâmetro α , denotada por $w \sim \text{Stable}(\alpha)$, em que $0 < \alpha < 1$. Seja (Z_{1i}, Z_{2i}) o tempo aleatório para o i -ésimo fator de risco latente causar o evento de interesse. Dizemos que (Z_{1i}, Z_{2i}) , $i = 1, 2, \dots$ é o tempo latente para (T_{1i}, T_{2i}) , sendo independentes e identicamente distribuídos. A função de distribuição acumulada de Z_{ki} é dada por $F_{Z_k}(t_{ki}) = 1 - S_{Z_k}(t_{ki})$, $k = 1, 2$, e F_k é independente de N . O tempo de sobrevivência observado é definido pela variável aleatória $T_{ki} = \min\{Z_{ki}, 0 \leq i \leq \mathbf{N}_k\}$, em que $P(Z_{k0} = \infty) = 1$ e \mathbf{N}_k é independente da sequência Z_{k1}, Z_{k2}, \dots , para $k = 1, 2$. Assim, a função de sobrevivência para \mathbf{T} , dado w , é definida por:

$$\begin{aligned}
S_{\text{pop}}(t_1, t_2|w) &= \prod_{k=1}^2 (P(N_k = 0) + P(Z_{k1} > t_k, \dots, Z_{kN} > t_k, N_k \geq 1)) \\
&= \prod_{k=1}^2 \left(\exp(-w\theta_k) + \left(\sum_{r=1}^{\infty} S_k(t_k)^r \frac{(w\theta_k)^r}{r!} \exp(-w\theta_k) \right) \right) \\
&= \prod_{k=1}^2 [\exp(-w\theta_k) \\
&\quad + \left(\exp(-w\theta_k) \exp(w\theta_k S_k(t_k)) \sum_{r=1}^{\infty} \frac{(w\theta_k S_k(t_k))^r \exp(-w\theta_k S_k(t_k))}{r!} \right)] \\
&= \prod_{k=1}^2 (\exp(-w\theta_k) + \exp(-w\theta_k) \exp(w\theta_k S_k(t_k)) (1 - \exp(-w\theta_k S_k(t_k)))) \\
&= \prod_{k=1}^2 (\exp(-w\theta_k) (1 + \exp(w\theta_k S_k(t_k)) (1 - \exp(-w\theta_k S_k(t_k)))) \\
&= \prod_{k=1}^2 (\exp(-w\theta_k) (1 + \exp(w\theta_k S_k(t_k)) - 1)) \\
&= \prod_{k=1}^2 (\exp(-w\theta_k + \theta_k w S_k(t_k))) \\
&= \exp(-w[\theta_1 F_1(t_1) + \theta_2 F_2(t_2)]). \tag{5.1}
\end{aligned}$$

A variável de fragilidade w , além de induzir a correlação entre T_1 e T_2 , também serve como uma variação adicional na distribuição Poisson de N_1 e N_2 por meio de suas médias $\theta_1 w$ e $\theta_2 w$.

De acordo com Ibragimov & Chernin (1959), a densidade $Stable(\alpha)$ para w ($0 < \alpha < 1$) pode ser expressa da seguinte forma:

$$f_s(w|\alpha) = a w^{-(a+1)} \int_0^1 s(u) \exp\left\{-\frac{s(u)}{w^a}\right\} du, \quad w > 0, \tag{5.2}$$

em que

$$a = \frac{\alpha}{1 - \alpha} \text{ e } s(u) = \left(\frac{\sin(\alpha\pi u)}{\sin(\pi u)} \right)^a \left(\frac{\sin[(1 - \alpha)\pi u]}{\sin(\pi u)} \right).$$

Relembrando, agora, a definição de transformada de Laplace, temos que, considerando uma função $f : [0, \infty) \rightarrow \mathbb{R}$, então a sua transformada de Laplace é dada por:

$$\mathcal{L}(f)(x) = F(x) = \int_0^{\infty} \exp(-st) f(t) dt,$$

para todo $s \geq 0$ em que a integral acima exista. Portanto, a transformada de Laplace de w é dada pela esperança $E(\exp(-sw)) = \exp(-s^\alpha)$. Dessa forma, a função de sobrevivência (5.1) derivada diretamente desta transformada de Laplace de w é dada por:

$$S_{\text{pop}}(t_1, t_2) = \exp\{-[\theta_1 F_1(t_1) + \theta_2 F_2(t_2)]^\alpha\}. \quad (5.3)$$

Da expressão (5.3), temos que as funções de sobrevivência marginais são dadas por:

$$S_k(t) = \exp(-\theta_k^\alpha (F_k(t))^\alpha), \quad k = 1, 2. \quad (5.4)$$

A equação (5.4) nos diz que as funções de sobrevivência marginais tem uma estrutura de taxa de cura com probabilidade de cura igual a $\lim_{t \rightarrow \infty} S_k(t) = \exp(-\theta_k^\alpha)$ para T_k , $k = 1, 2$. Além disso, cada função de sobrevivência marginal tem uma estrutura de riscos proporcionais, desde que, as covariáveis x_i 's sejam inseridas apenas por meio de θ_k . A função de risco marginal é dada por $\alpha \theta_k^\alpha f_k(t) (F_k(t))^{\alpha-1}$, em que $f_k(t)$ é a densidade da função de sobrevivência correspondente a $F_k(t)$.

Podemos, também, escrever a função de sobrevivência marginal, expressa em (5.4), em termos de modelos de mistura padrão (Boag, 1949):

$$\begin{aligned} S_k(t) &= \exp(-\theta_k^\alpha (F_k(t))^\alpha) \\ &= \exp(-\theta_k^\alpha) + \exp(-\theta_k^\alpha (F_k(t))^\alpha) - \exp(-\theta_k^\alpha) \\ &= \exp(-\theta_k^\alpha) + (1 - \exp(-\theta_k^\alpha)) \left(\frac{\exp(-\theta_k^\alpha (F_k(t))^\alpha) - \exp(-\theta_k^\alpha)}{1 - \exp(-\theta_k^\alpha)} \right) \\ &= \exp(-\theta_k^\alpha) + (1 - \exp(-\theta_k^\alpha)) S_k^*(t), \end{aligned} \quad (5.5)$$

em que

$$S_k^*(t) = \frac{\exp(-\theta_k^\alpha (F_k(t))^\alpha) - \exp(-\theta_k^\alpha)}{1 - \exp(-\theta_k^\alpha)}, \quad k = 1, 2.$$

Temos que $S_k^*(t)$ define uma função de sobrevivência própria. Sendo assim, a expressão (5.5) designa um modelo de mistura padrão, com taxa de cura dada por $\pi_k = \exp(-\theta_k^\alpha)$ e função de sobrevivência para a população não-curada dada por $S_k^*(t)$, para $k = 1, 2$.

O parâmetro α ($0 < \alpha < 1$) é um parâmetro de escala que representa a medida de associação entre (T_1, T_2) , em que pequenos valores de α indicam uma grande associação entre (T_1, T_2) . Quando $\alpha \rightarrow 1$, temos uma baixa associação entre (T_1, T_2) , que pode ser visto na equação (5.3). De acordo com Clayton (1978) e Oakes (1989), podemos calcular uma medida

de associação local, denotada por $\theta^*(t_1, t_2)$, que é uma função de α . Dessa forma, a medida de associação introduzida por Clayton (1978) é definida como:

$$\theta^*(t_1, t_2) = \frac{S_{\text{pop}}(t_1, t_2) \frac{\partial^2}{\partial t_1 \partial t_2} S_{\text{pop}}(t_1, t_2)}{\left(\frac{\partial}{\partial t_1} S_{\text{pop}}(t_1, t_2) \right) \left(\frac{\partial}{\partial t_2} S_{\text{pop}}(t_1, t_2) \right)}, \quad (5.6)$$

em que, no nosso caso, como estamos trabalhando com o modelo (5.3), temos:

- $\frac{\partial}{\partial t_1} S_{\text{pop}}(t_1, t_2) = -\alpha \theta_1 f_1(t_1) [\theta_1 F_1(t_1) + \theta_2 F_2(t_2)]^{\alpha-1} \exp\{-[\theta_1 F_1(t_1) + \theta_2 F_2(t_2)]^\alpha\}$;
- $\frac{\partial}{\partial t_2} S_{\text{pop}}(t_1, t_2) = -\alpha \theta_2 f_2(t_2) [\theta_1 F_1(t_1) + \theta_2 F_2(t_2)]^{\alpha-1} \exp\{-[\theta_1 F_1(t_1) + \theta_2 F_2(t_2)]^\alpha\}$;
- $\frac{\partial^2}{\partial t_1 \partial t_2} S_{\text{pop}}(t_1, t_2) = \alpha \theta_1 \theta_2 f_1(t_1) f_2(t_2) (1 - \alpha) [\theta_1 F_1(t_1) + \theta_2 F_2(t_2)]^{\alpha-2} \exp\{-[\theta_1 F_1(t_1) + \theta_2 F_2(t_2)]^\alpha\} + \alpha^2 \theta_1 \theta_2 f_1(t_1) f_2(t_2) [\theta_1 F_1(t_1) + \theta_2 F_2(t_2)]^{2\alpha-2} \exp\{-[\theta_1 F_1(t_1) + \theta_2 F_2(t_2)]^\alpha\}$.

Essa medida tem a interpretação da proporção de taxa de risco condicional da distribuição condicional de T_1 , dado $T_2 = t_2$, ao de T_1 dado $T_2 > t_2$. Portanto, para o modelo com taxa de cura multivariado (5.3), $\theta^*(t_1, t_2)$ é bem definida e é dada por:

$$\theta^*(t_1, t_2) = \alpha^{-1} (1 - \alpha) (\theta_1 F_1(t_1) + \theta_2 F_2(t_2))^{-\alpha} + 1. \quad (5.7)$$

Assim, temos que $\theta^*(t_1, t_2)$ em (5.7) diminui em (t_1, t_2) , isto é, a associação entre (T_1, T_2) é maior quando (T_1, T_2) são menores e a associação diminui ao longo do tempo. Por outro lado, de acordo com Chen et al. (2002), uma medida de dependência global, tal como o tau de Kendall ou o coeficiente de correlação de Pearson, não é bem definida para o modelo com taxa de cura (5.3).

Então, voltando às condições de construção do modelo descritas no início desta seção, considere agora, que o tempo de sobrevivência observado é definido pela variável aleatória $T_k = Z_{k(R_k)}$, em que R_k depende de N_k , $Z_{k(1)} \leq Z_{k(2)} \leq \dots \leq Z_{k(R_k)} \leq \dots \leq Z_{k(N_k)}$ são as estatísticas de ordem e $T_k = \infty$ se $N_k = 0$. Se o evento de interesse ocorre, então a variável aleatória T_k assume o valor de R_k^{th} estatística de ordem $Z_{k(R_k)}$. Neste trabalho, iremos abordar três especificações para R_k , em que, primeiramente, assumiremos que, dado $N_k \geq 1$, a distribuição condicional de R_k é Uniforme em $\{1, 2, \dots, N_k\}$ (esquema de ativação aleatória). De acordo com esta configuração, a função de sobrevivência para a população, dado w , é definida por (Cancho et al., 2016):

$$\begin{aligned}
S_{\text{pop}}(t_1, t_2|w) &= \prod_{k=1}^2 (P(N_k = 0) + P(Z_{k(R_k)} > t_k, N_k \geq 1)) \\
&= \prod_{k=1}^2 \left(\exp(-w\theta_k) + \left(\sum_{r=1}^{\infty} S_k(t_k) \frac{(w\theta_k)^r}{r!} \exp(-w\theta_k) \right) \right) \\
&= \prod_{k=1}^2 [\exp(-w\theta_k) + (1 - \exp(-w\theta_k))S_k(t_k)]. \tag{5.8}
\end{aligned}$$

Da mesma forma que em Chen et al. (2002), utilizamos a função de densidade $Stable(\alpha)$ para w . Então, usando a transformada de Laplace de w na expressão (5.8), obtemos a função de sobrevivência não-condicional:

$$\begin{aligned}
S_{\text{pop}}(t_1, t_2) &= e^{-(\theta_1+\theta_2)\alpha} + (e^{-\theta_2^\alpha} - e^{-(\theta_1+\theta_2)\alpha})S_1(t_1) + (e^{-\theta_1^\alpha} - e^{-(\theta_1+\theta_2)\alpha})S_2(t_2) \\
&+ (1 - e^{-\theta_1^\alpha} - e^{-\theta_2^\alpha} + e^{-(\theta_1+\theta_2)\alpha})S_1(t_1)S_2(t_2). \tag{5.9}
\end{aligned}$$

Dessa forma, a fração de cura conjunta resultada de (5.9) é o $\lim_{t_1, t_2 \rightarrow \infty} S_{\text{pop}}(t_1, t_2) = \exp\{-(\theta_1 + \theta_2)^\alpha\}$ e sua função de sobrevivência marginal:

$$S_{\text{pop}}(t_k) = e^{-\theta_k^\alpha} + (1 - e^{-\theta_k^\alpha})S_k(t_k), \quad k = 1, 2. \tag{5.10}$$

A equação (5.10) indica que a função de sobrevivência marginal tem probabilidade de cura $e^{-\theta_k^\alpha}$ para T_k , $k = 1, 2$. Observe que, na equação (5.10), cada função de sobrevivência tem a estrutura do modelo de mistura padrão (Boag, 1949).

Na segunda configuração, chamada de esquema de primeira ativação, supomos que o evento de interesse ocorre devido a qualquer uma das possíveis causas. Portanto, para $R_k = 1$, o tempo do evento é $T_k = Z_{k(1)} = \min\{Z_{ki}, 0 \leq i \leq N_k\}$, que implica no modelo com função de sobrevivência dada pela expressão (5.3) e função de sobrevivência marginais (5.4), proposto por Chen et al. (2002).

Na terceira configuração, também conhecida como esquema de última ativação, o evento de interesse acontece apenas após todas as N_k causas terem ocorrido, de modo que $R_k = N_k$ e o tempo de falha observado é $T_k = Z_{k(N_k)} = \max\{Z_{k1}, \dots, Z_{kN_k}\}$. Sendo assim,

$$\begin{aligned}
S_{\text{pop}}(t_1, t_2|w) &= \prod_{k=1}^2 (1 - P(Z_{k1} \leq t_k, \dots, Z_{kN} \leq t_k, N_k \geq 1)) \\
&= \prod_{k=1}^2 \left(1 - \sum_{r=1}^{\infty} (1 - S_k(t_k))^r \frac{(w\theta_k)^r}{r!} \exp(-w\theta_k) \right) \\
&= \prod_{k=1}^2 (1 - \exp(-w\theta_k) \exp(w\theta_k(1 - S_k(t_k)))) \\
&\quad \times \sum_{r=1}^{\infty} \frac{(w\theta_k(1 - S_k(t_k)))^r \exp(-w\theta_k(1 - S_k(t_k)))}{r!} \\
&= \prod_{k=1}^2 (1 - \exp(-w\theta_k) \exp(w\theta_k(1 - S_k(t_k)))) \\
&\quad \times (1 - \exp(-w\theta_k(1 - S_k(t_k)))) \\
&= \prod_{k=1}^2 (1 - \exp(-w\theta_k) \exp(w\theta_k(1 - S_k(t_k)))) \\
&\quad + \exp(-w\theta_k) \exp(w\theta_k(1 - S_k(t_k)) - w\theta_k(1 - S_k(t_k))) \\
&= \prod_{k=1}^2 (1 - \exp(-w\theta_k + w\theta_k - w\theta_k S_k(t_k)) + \exp(-w\theta_k)) \\
&= \prod_{k=1}^2 [1 - \exp(-w\theta_k S_k(t_k)) + \exp(-w\theta_k)] \\
&= \prod_{k=1}^2 (\exp(-w\theta_k) + (1 - \exp(-w\theta_k))) \\
&\quad \times \left(1 - \frac{1}{1 - \exp(-w\theta_k)} (\exp(-w\theta_k S_k(t_k)) - \exp(-w\theta_k)) \right) \quad (5.11)
\end{aligned}$$

Da expressão (5.11), obtemos a função de sobrevivência não-condicional:

$$\begin{aligned}
S_{\text{pop}}(t_1, t_2) &= 1 + e^{-\theta_1^\alpha} + e^{-\theta_2^\alpha} + e^{-(\theta_1 + \theta_2)^\alpha} - e^{-(\theta_1 S_1(t_1))^\alpha} - e^{-(\theta_1 S_1(t_1) + \theta_2)^\alpha} \\
&\quad - e^{-(\theta_2 S_2(t_2))^\alpha} - e^{-(\theta_2 S_2(t_2) + \theta_1)^\alpha} + e^{-(\theta_1 S_1(t_1) + \theta_2 S_2(t_2))^\alpha}. \quad (5.12)
\end{aligned}$$

A fração de cura conjunta de (5.12) é $\lim_{t_1, t_2 \rightarrow \infty} S_{\text{pop}}(t_1, t_2) = \exp\{-(\theta_1 + \theta_2)^\alpha\}$. De (5.12), temos também que a função de sobrevivência marginal é dada por:

$$S_{\text{pop}}(t_k) = 1 + \exp\{-\theta_k^\alpha\} - \exp\{-\theta_k^\alpha (S_k(t_k))^\alpha\}, \quad k = 1, 2. \quad (5.13)$$

Dessa forma, a taxa de cura marginal é $\lim_{t_k \rightarrow \infty} S_{\text{pop}}(t_k) = e^{-\theta_k^\alpha}$.

Como podemos notar pelas expressões (5.8) e (5.11), temos que os modelos de sobrevivência bivariados com fração de cura de ativação aleatória e de última ativação, assim como o de primeira ativação, também podem ser escritos em termos de modelos de mistura padrão. Dessa forma, generalizamos esses resultados para uma função de sobrevivência de longa duração da seguinte forma:

$$S_{\text{pop}}(t_1, t_2) = \prod_{k=1}^2 (p_0 + (1 - p_0)S^*(t_k)), \quad (5.14)$$

em que

$$S^*(t_k) = \sum_{r=1}^{\infty} S_k(t_k)^r p_r^* \quad (5.15)$$

e

$$p_r^* = \frac{p_r}{1 - p_0} \quad (5.16)$$

sendo que $p_0 = P(N_k = 0)$ e $p_r = P(N_k = r)$.

5.1 Função de Verossimilhança

Suponha que, dentre n elementos, N_{ki} represente o número de riscos latentes para o i -ésimo elemento, $i = 1, \dots, n$, $k = 1, 2$. Assumimos que os N_{ki} 's são variáveis aleatórias Poisson independentes com média $w_i \theta_k$, $i = 1, \dots, n$, $k = 1, 2$. Também, $w_i \sim \text{Stable}(\alpha)$ e os w_i 's são *i.i.d.* Suponha, agora, que $Z_{ki1}, \dots, Z_{ki, N_{ki}}$ são os tempos latentes independentes para os N_{ki} riscos latentes para o i -ésimo elemento, sendo todos não-observados e com função de distribuição acumulada $F_k(\cdot)$, $i = 1, \dots, n$, $k = 1, 2$. Neste trabalho, atribuímos uma forma paramétrica para $F_k(\cdot)$. Denotamos o vetor de parâmetros por $\boldsymbol{\gamma}_k$ e, então, escrevemos $F_k(\cdot | \boldsymbol{\gamma}_k)$ e $S_k(\cdot | \boldsymbol{\gamma}_k)$. Por exemplo, se $F_k(\cdot | \boldsymbol{\gamma}_k)$ corresponde a distribuição Weibull, então $\boldsymbol{\gamma}_k = (\xi_k, \lambda_k)$, em que ξ_k é o parâmetro de forma e λ_k é o parâmetro de escala. Considere T_{ki} o tempo de falha do elemento i para o k -ésimo componente, em que T_{ki} é censurado à direita. Tome, agora, c_{ki} o tempo de censura, sendo assim, o tempo observado é representado por $t_{ki} = \min(T_{ki}, c_{ki})$, em que o indicador de censura $\delta_{ki} = I(T_{ki} \leq c_{ki})$ é igual a 1, se T_{ki} for o mínimo, ou igual a 0, se c_{ki} for o mínimo. Sejam, também, $\mathbf{t}_k = (t_{k1}, \dots, t_{kn})$, $\boldsymbol{\delta}_k = (\delta_{k1}, \dots, \delta_{kn})$, $\mathbf{N}'_k = (N_{k1}, \dots, N_{kn})$, $k = 1, 2$, e $\mathbf{w} = (w_1, \dots, w_n)$. Os dados completos são dados por $\mathbf{D} = (n, t_1, t_2, \boldsymbol{\delta}_1, \boldsymbol{\delta}_2, \mathbf{N}'_1, \mathbf{N}'_2, \mathbf{w})$, em que $\mathbf{N}'_1, \mathbf{N}'_2$ e \mathbf{w} são vetores aleatórios não observados e os dados observados são representados por $\mathbf{D}_{\text{obs}} = (n, t_1, t_2, \boldsymbol{\delta}_1, \boldsymbol{\delta}_2)$. Além disso, considere $\boldsymbol{\theta} = (\theta_1, \theta_2)$ e $\boldsymbol{\gamma} = (\gamma_1, \gamma_2)$. Dessa forma, a função de verossimilhança de $(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\gamma})$ baseada nos dados completos \mathbf{D} é dada por (Chen et al., 2002):

$$L(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\gamma} | D) = \left(\prod_{k=1}^2 \prod_{i=1}^n S_k(t_{ki} | \boldsymbol{\gamma}_k)^{N_{ki} - \delta_{ki}} (N_{ki} f_k(t_{ki} | \boldsymbol{\gamma}_k))^{\delta_{ki}} \right) \times \exp \left\{ \sum_{i=1}^n (N_{ki} \log(w_i \theta_k) - \log(N_{ki}!) - w_i \theta_k) \right\}, \quad (5.17)$$

em que $f_k(t_{ki} | \boldsymbol{\gamma}_k)$ é a densidade correspondente a $F_k(t_{ki} | \boldsymbol{\gamma}_k)$. Neste trabalho iremos assumir a função de densidade da Weibull, da Exponencial Generalizada e da Weibull Exponenciada. Assim, temos que:

$$f_k(t | \boldsymbol{\gamma}_k) = \xi_k t^{\xi_k - 1} \exp\{\lambda_k - t^{\xi_k} \exp(\lambda_k)\}, \quad (5.18)$$

como função de densidade da distribuição Weibull,

$$f_k(t | \boldsymbol{\gamma}_k) = \xi_k \lambda_k (1 - \exp(-\lambda_k t))^{\xi_k - 1} \exp(-\lambda_k t), \quad (5.19)$$

como função de densidade da distribuição Exponencial Generalizada e,

$$f_k(t | \boldsymbol{\gamma}_k) = \frac{\xi_k \lambda_k}{\mu_k^{\xi_k}} t^{\xi_k - 1} \exp\left(-\left(\frac{t}{\mu_k}\right)^{\xi_k}\right) \left(1 - \exp\left(-\left(\frac{t}{\mu_k}\right)^{\xi_k}\right)\right)^{\lambda_k - 1} \quad (5.20)$$

como função de densidade da distribuição Weibull Exponenciada, em que $\xi_k > 0$, $\lambda_k > 0$ são os parâmetros de forma e $\mu_k > 0$ é o parâmetro de escala.

Para construirmos a função de verossimilhança dos dados observados, basta integrarmos a equação (5.17) com respeito a $(\mathbf{N}', \mathbf{w})$ assumindo, para cada w_i , a densidade $Stable(\alpha)$, denotada por $f_s(w_i | \alpha)$.

O Teorema 5.1.1 apresenta uma expressão para a função de verossimilhança para os dados observados.

Teorema 5.1.1 *A função de verossimilhança para os dados observados, denotada $L(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\gamma}, \alpha | \mathbf{D}_{obs})$, é dada por:*

$$\begin{aligned}
L(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\gamma}, \alpha | \mathbf{D}_{Obs}) &\equiv \int_{\mathbb{R}^{+n}} L(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\gamma} | \mathbf{D}) \times \left[\prod_{i=1}^n f_s(w_i | \alpha) \right] dw \\
&= \theta_1^{d_1} \theta_2^{d_2} \alpha^{d_1+d_2} \left[\prod_{k=1}^2 \prod_{i=1}^n f_k(t_{ki} | \boldsymbol{\gamma}_k)^{\delta_{ki}} \right] \\
&\quad \times \prod_{i=1}^n \{ [\theta_1 F_1(t_{1i} | \boldsymbol{\gamma}_1) + \theta_2 F_2(t_{2i} | \boldsymbol{\gamma}_2)]^{(\alpha-1)(\delta_{1i}+\delta_{2i})} \} \\
&\quad \times \prod_{i=1}^n [\alpha^{-1}(1-\alpha)(\theta_1 F_1(t_{1i} | \boldsymbol{\gamma}_1) + \theta_2 F_2(t_{2i} | \boldsymbol{\gamma}_2))^{-\alpha} + 1]^{\delta_{1i}\delta_{2i}} \\
&\quad \times \prod_{i=1}^n \exp\{ -(\theta_1 F_1(t_{1i} | \boldsymbol{\gamma}_1) + \theta_2 F_2(t_{2i} | \boldsymbol{\gamma}_2))^\alpha \}, \tag{5.21}
\end{aligned}$$

em que $f_s(w_i | \alpha)$ denota a função densidade de probabilidade de w_i , $d_k = \sum_{i=1}^n \delta_{ki}$ para $k = 1, 2$, $\mathbb{R}^{+n} = \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}^+ \times \dots \times \mathbb{R}^+$, e $\mathbb{R}^+ = (0, \infty)$.

A demonstração do Teorema 5.1.1 encontra-se em Chen et al. (2002).

No modelo com taxa de cura (5.3), as covariáveis são incorporadas por meio do parâmetro de taxa de cura θ . Após incluirmos as covariáveis, temos um parâmetro de taxa de cura θ_{ki} , para cada elemento, $i = 1, \dots, n$. Considere $\mathbf{x}'_i = (x_{i1}, \dots, x_{ip})$ o vetor de covariáveis $p \times 1$ para o i -ésimo elemento, e seja $\boldsymbol{\beta}_k = (\beta_{k1}, \dots, \beta_{kp})'$ seu respectivo vetor de coeficientes de regressão para a variável aleatória do tempo de falha T_k , $k = 1, 2$. Relacionamos θ às covariáveis fazendo $\theta_{ki} \equiv \theta(x'_i \boldsymbol{\beta}_k) = \exp(x'_i \boldsymbol{\beta}_k)$, $i = 1, \dots, n$, $k = 1, 2$. Tomando $\boldsymbol{\beta} = (\boldsymbol{\beta}_1, \boldsymbol{\beta}_2)$, podemos escrever a função de verossimilhança de $(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\gamma}, \alpha)$, dado os dados observados, como:

$$\begin{aligned}
L(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\gamma}, \alpha | \mathbf{D}_{Obs}) &= \left(\alpha^{d_1+d_2} \prod_{k=1}^2 \prod_{i \in \mathcal{D}_k} \exp(x'_i \boldsymbol{\beta}_k) \right) \left[\prod_{k=1}^2 \prod_{i=1}^n f_k(t_{ki} | \boldsymbol{\gamma}_k)^{\delta_{ki}} \right] \\
&\quad \times \prod_{i=1}^n \{ [\exp(x'_i \boldsymbol{\beta}_1) F_1(t_{1i} | \boldsymbol{\gamma}_1) + \exp(x'_i \boldsymbol{\beta}_2) F_2(t_{2i} | \boldsymbol{\gamma}_2)]^{(\alpha-1)(\delta_{1i}+\delta_{2i})} \} \\
&\quad \times \prod_{i=1}^n [\alpha^{-1}(1-\alpha)(\exp(x'_i \boldsymbol{\beta}_1) F_1(t_{1i} | \boldsymbol{\gamma}_1) + \exp(x'_i \boldsymbol{\beta}_2) F_2(t_{2i} | \boldsymbol{\gamma}_2))^{-\alpha} + 1]^{\delta_{1i}\delta_{2i}} \\
&\quad \times \prod_{i=1}^n \exp\{ -(\exp(x'_i \boldsymbol{\beta}_1) F_1(t_{1i} | \boldsymbol{\gamma}_1) + \exp(x'_i \boldsymbol{\beta}_2) F_2(t_{2i} | \boldsymbol{\gamma}_2))^\alpha \}, \tag{5.22}
\end{aligned}$$

em que \mathcal{D}_k representa os indivíduos que falharam em T_k , $k = 1, 2$, $\mathbf{D}_{Obs} = (n, t_1, t_2, X, \boldsymbol{\delta}_1, \boldsymbol{\delta}_2)$, X é a matriz de covariáveis $n \times p$, $f_k(t_{ki} | \boldsymbol{\gamma}_k)$ e $S_k(t_{ki} | \boldsymbol{\gamma}_k)$ são as funções densidade e de sobrevivência da distribuição Weibull, Exponencial Generalizada ou Weibull Exponenciada.

Toda a construção da função de verossimilhança feita acima foi apenas para o caso do modelo descrito por Chen et al. (2002). Para os modelos definidos em Cancho et al. (2016), a função de verossimilhança pode ser obtida pelo Teorema 5.1.2 descrito abaixo.

Teorema 5.1.2 *A função de verossimilhança para os dados observados, denotada $L(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\gamma}, \alpha | \mathbf{D}_{obs})$, é dada por:*

$$L(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\gamma}, \alpha | \mathbf{D}_{obs}) = \prod_{i=1}^n \left[f_{pop}(t_{1i}, t_{2i})^{\delta_{1i}\delta_{2i}} \left(-\frac{\partial S_{pop}(t_{1i}, t_{2i})}{\partial t_{1i}} \right)^{\delta_{1i}(1-\delta_{2i})} \right. \\ \left. \times \left(-\frac{\partial S_{pop}(t_{1i}, t_{2i})}{\partial t_{2i}} \right)^{\delta_{2i}(1-\delta_{1i})} S_{pop}(t_{1i}, t_{2i})^{(1-\delta_{1i})(1-\delta_{2i})} \right]. \quad (5.23)$$

Prova: A prova deste resultado consiste em considerarmos as quatro possíveis situações, $\delta_{1i} = 1$ e $\delta_{2i} = 1$, $\delta_{1i} = 1$ e $\delta_{2i} = 0$, $\delta_{1i} = 0$ e $\delta_{2i} = 1$ e $\delta_{1i} = 0$ e $\delta_{2i} = 0$. Além disso, temos que $p_{N_{ki}} = \exp \left\{ \sum_{i=1}^n (N_{ki} \log(w_i \theta_k) - \log(N_{ki}!) - w_i \theta_k) \right\}$, para $k = 1, 2$ e θ_k como definido no início desta seção.

- $\delta_{1i} = 1$ e $\delta_{2i} = 1$:

$$L(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\gamma}, \alpha | \mathbf{D}_{obs}) = \prod_{i=1}^n \sum_{N_{ki}=0}^{\infty} (S_1(t_{1i} | \gamma_1)^{N_{1i}-1} N_{1i} f_1(t_{1i} | \gamma_1) p_{N_{1i}} \\ \times S_2(t_{2i} | \gamma_2)^{N_{2i}-1} N_{2i} f_2(t_{2i} | \gamma_2) p_{N_{2i}}) \\ = \prod_{i=1}^n \sum_{N_{ki}=0}^{\infty} \left(\frac{\partial^2 (S_1(t_{1i} | \gamma_1)^{N_{1i}} p_{N_{1i}} S_2(t_{2i} | \gamma_2)^{N_{2i}} p_{N_{2i}})}{\partial t_{1i} \partial t_{2i}} \right) \\ = \prod_{i=1}^n \frac{\partial^2 \left(\sum_{N_{ki}=0}^{\infty} S_1(t_{1i} | \gamma_1)^{N_{1i}} S_2(t_{2i} | \gamma_2)^{N_{2i}} \right)}{\partial t_{1i} \partial t_{2i}} p_{N_{1i}} p_{N_{2i}} \\ = \prod_{i=1}^n \frac{\partial^2 S_{pop}(t_{1i}, t_{2i})}{\partial t_{1i} \partial t_{2i}}. \quad (5.24)$$

- $\delta_{1i} = 1$ e $\delta_{2i} = 0$:

$$\begin{aligned}
L(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\gamma}, \alpha | \mathbf{D}_{\text{obs}}) &= \prod_{i=1}^n \sum_{N_{ki}=0}^{\infty} (S_1(t_{1i} | \gamma_1)^{N_{1i}-1} N_{1i} f_1(t_{1i} | \gamma_1) p_{N_{1i}} S_2(t_{2i} | \gamma_2)^{N_{2i}} p_{N_{2i}}) \\
&= \prod_{i=1}^n \sum_{N_{ki}=0}^{\infty} - \left(\frac{\partial (S_1(t_{1i} | \gamma_1)^{N_{1i}} p_{N_{1i}} S_2(t_{2i} | \gamma_2)^{N_{2i}} p_{N_{2i}})}{\partial t_{1i}} \right) \\
&= - \prod_{i=1}^n \frac{\partial \left(\sum_{N_{ki}=0}^{\infty} S_1(t_{1i} | \gamma_1)^{N_{1i}} S_2(t_{2i} | \gamma_2)^{N_{2i}} \right)}{\partial t_{1i}} p_{N_{1i}} p_{N_{2i}} \\
&= - \prod_{i=1}^n \frac{\partial S_{\text{pop}}(t_{1i}, t_{2i})}{\partial t_{1i}}. \tag{5.25}
\end{aligned}$$

- $\delta_{1i} = 0$ e $\delta_{2i} = 1$:

$$\begin{aligned}
L(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\gamma}, \alpha | \mathbf{D}_{\text{obs}}) &= \prod_{i=1}^n \sum_{N_{ki}=0}^{\infty} (S_1(t_{1i} | \gamma_1)^{N_{1i}} p_{N_{1i}} S_2(t_{2i} | \gamma_2)^{N_{2i}-1} N_{2i} f_2(t_{2i} | \gamma_2) p_{N_{2i}}) \\
&= \prod_{i=1}^n \sum_{N_{ki}=0}^{\infty} - \left(\frac{\partial (S_1(t_{1i} | \gamma_1)^{N_{1i}} p_{N_{1i}} S_2(t_{2i} | \gamma_2)^{N_{2i}} p_{N_{2i}})}{\partial t_{2i}} \right) \\
&= - \prod_{i=1}^n \frac{\partial \left(\sum_{N_{ki}=0}^{\infty} S_1(t_{1i} | \gamma_1)^{N_{1i}} S_2(t_{2i} | \gamma_2)^{N_{2i}} \right)}{\partial t_{2i}} p_{N_{1i}} p_{N_{2i}} \\
&= - \prod_{i=1}^n \frac{\partial S_{\text{pop}}(t_{1i}, t_{2i})}{\partial t_{2i}}. \tag{5.26}
\end{aligned}$$

- $\delta_{1i} = 0$ e $\delta_{2i} = 0$:

$$\begin{aligned}
L(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\gamma}, \alpha | \mathbf{D}_{\text{obs}}) &= \prod_{i=1}^n \sum_{N_{ki}=0}^{\infty} (S_1(t_{1i} | \gamma_1)^{N_{1i}} p_{N_{1i}} S_2(t_{2i} | \gamma_2)^{N_{2i}} p_{N_{2i}}) \\
&= \prod_{i=1}^n S_{\text{pop}}(t_{1i}, t_{2i}). \tag{5.27}
\end{aligned}$$

■

5.2 Distribuições a priori e a posteriori

Nesta seção, trabalhamos com distribuições *a priori* pouco informativas. Considere uma distribuição *a priori* conjunta para $(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\gamma}) = (\boldsymbol{\beta}_1, \boldsymbol{\beta}_2, \boldsymbol{\gamma}_1, \boldsymbol{\gamma}_2)$ da seguinte forma:

$$\begin{aligned}\pi(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\gamma}, \alpha) &\equiv \pi(\boldsymbol{\beta}_1, \boldsymbol{\beta}_2, \boldsymbol{\gamma}_1, \boldsymbol{\gamma}_2, \alpha) \\ &= I(0 < \alpha < 1)\pi(\boldsymbol{\beta}_1)\pi(\boldsymbol{\beta}_2)\pi(\boldsymbol{\gamma}_1)\pi(\boldsymbol{\gamma}_2),\end{aligned}\quad (5.28)$$

em que $I(0 < \alpha < 1) = 1$, se $0 < \alpha < 1$ e 0, caso contrário. Assim, a equação (5.28) implica que $\boldsymbol{\beta}_1, \boldsymbol{\beta}_2, \boldsymbol{\gamma}_1, \boldsymbol{\gamma}_2$ e α têm distribuições *a priori* independentes. Consideramos, também, que $\boldsymbol{\beta}_1$ e $\boldsymbol{\beta}_2$ têm *prioris* Normal(0,10³), α tem uma distribuição *a priori* Uniforme própria compreendida no intervalo (0, 1), e $\boldsymbol{\gamma}_1$ e $\boldsymbol{\gamma}_2$ têm distribuições *a priori* Gama(0,1;0,01).

5.3 Aplicação aos Dados de Empréstimo de Crédito Direto ao Modo do Consumidor

Segundo Miola (2013), os modelos de classificação de risco, conhecidos como modelo de escore de crédito (*credit scoring*), são os modelos estatísticos de risco de crédito mais utilizados pelas organizações empresariais, tanto para avaliação de risco de crédito de pessoa física como para pessoa jurídica. O uso de modelos de escore de crédito se consolidou na década de 1990, quando as mudanças no cenário mundial, como a desregulamentação das taxas de juros e taxas de câmbio, aumento da liquidez e a competição bancária fizeram as instituições financeiras se preocuparem mais com o risco de crédito, ou seja, o risco que estavam correndo ao aceitar alguém como cliente.

A Análise de Sobrevivência, em complemento às técnicas estatísticas multivariadas, também é aplicada em escore de crédito. Por meio da Análise de Sobrevivência é possível prever não somente se o cliente tornar-se-à inadimplente na amortização de seu empréstimo, mas também quando serão suscetíveis a essa ocorrência. Dessa forma, as metodologias em Análise de Sobrevivência permitem estimar a probabilidade de inadimplência em qualquer horizonte de tempo de escolha (Tong et al., 2012).

Nesta seção, como aplicação a dados reais, consideramos uma amostra com 594 clientes, em que o conjunto de tempos (T_1, T_2) é de um banco de dados de empréstimo de Crédito Direto ao modo do Consumidor (DCC) de uma instituição financeira que opera no Brasil (Miola, 2013). O evento de interesse consiste no tempo (em dias) de dois titulares de linhas de crédito que fizeram empréstimos em 12, 18, 24, 30 e 36 meses se tornarem inadimplentes, com 189 observações censuradas para o tempo T_1 e 254 para o tempo T_2 . Neste conjunto de dados, notamos que uma parte considerável dos clientes não experimentou o evento de interesse durante o período de empréstimo.

Duas covariáveis, x_1 : o sexo (-1, feminino e 1, masculino), x_2 : tempo como cliente no banco (em anos) e um intercepto foram incluídos no modelo.

O ajuste dos dados foi feito considerando os modelos de sobrevivência bivariados com fração de cura de ativação aleatória, primeira ativação e última ativação, todos com três distribuições basais: Weibull (W), Exponencial Generalizada (EG) e Weibull Exponenciada (WE).

A Tabela 23 apresenta os critérios de comparação de modelos, que aponta como melhor modelo o de sobrevivência bivariado de última ativação com distribuição basal Weibull.

Tabela 23 – Critérios de comparação dos modelos.

Modelo	Critérios Bayesianos				
	EAIC	EBIC	DIC	LPML	
Ativação Aleatória	EG	9746,985	9795,240	9735,403	-4868,322
	W	9625,775	9656,483	9624,204	-4805,887
	WE	9647,884	9704,913	9634,175	-4817,060
Primeira Ativação	EG	9767,070	9815,326	9755,556	-4878,483
	W	9642,655	9673,363	9639,904	-4814,327
	WE	9653,995	9711,025	9640,458	-4820,247
Última Ativação	EG	9577,953	9626,209	9565,924	-4783,483
	W	9622,809	9653,517	9620,275	-4804,405
	WE	9646,174	9703,203	9632,200	-4816,192

Na Tabela 24 apresentamos os resumos *a posteriori* para os parâmetros do modelo de sobrevivência bivariado de última ativação com distribuição basal Weibull. Pode-se verificar que a média da estimativa do parâmetro de dependência α deu muito próxima de 1, o que significa que temos uma baixa associação entre (T_1, T_2) . Além disso, pelo fato dos intervalos de credibilidade de β_{21} e β_{22} conterem o 0, temos que a covariável x_2 , referente ao tempo como cliente no banco (em anos), não é significativa para o modelo de sobrevivência bivariado de última ativação com distribuição basal Weibull.

Tabela 24 – Média *a posteriori*, desvio padrão (DP) e intervalo de credibilidade (IC) de 95% para os parâmetros do modelo de sobrevivência bivariado de última ativação com distribuição basal Weibull.

Parâmetro	Weibull			
	Média	DP	IC (95%)	
Tempo 1	ξ_1	2,845	0,125	(2,601; 3,096)
	λ_1	5,174	0,022	(5,128; 5,215)
	β_{01}	0,420	0,080	(0,264; 0,578)
	β_{11}	-0,232	0,076	(-0,385; -0,085)
	β_{21}	0,061	0,054	(-0,046; 0,167)
Tempo 2	ξ_2	1,917	0,094	(1,735; 2,104)
	λ_2	5,502	0,033	(5,433; 5,563)
	β_{02}	0,263	0,086	(0,094; 0,430)
	β_{12}	-0,317	0,084	(-0,488; -0,156)
	β_{22}	-0,046	0,063	(-0,169; 0,077)
Dependência	α	0,965	0,025	(0,906; 0,998)

Na Figura 26 apresentamos os gráficos de índices considerando o modelo de sobrevivência bivariado de última ativação com distribuição basal Weibull. Podemos observar que todas as medidas não detectam nenhum possível ponto influente.

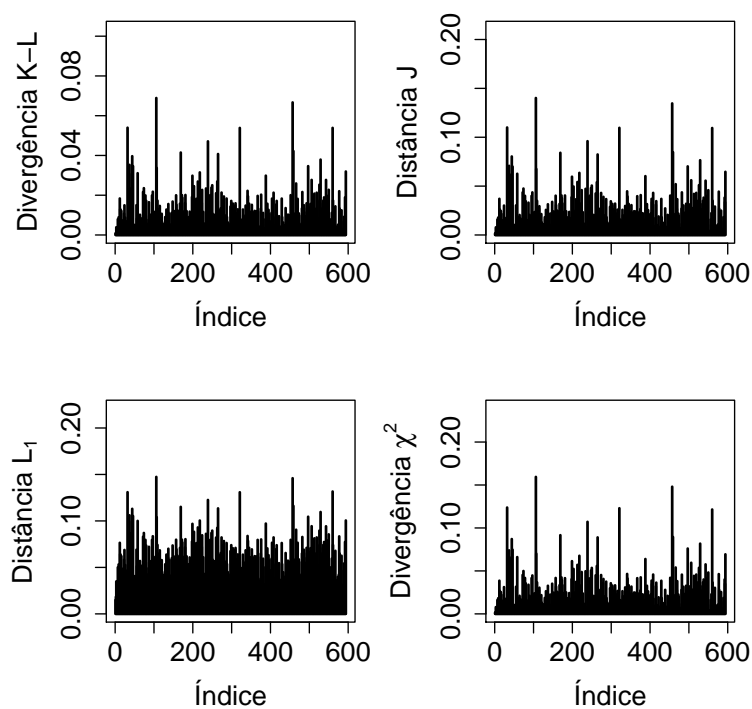


Figura 26 – Gráficos de índices das medidas de divergência considerando a distribuição basal Weibull.

As Figuras 27 e 28 mostram, respectivamente, as curvas de Kaplan-Meier para as variáveis T_1 e T_2 dicotomizadas pelo sexo do cliente - pois a covariável x_2 , como podemos notar na Tabela 24, não foi significativa - juntamente com os ajustes do modelo de sobrevivência bivariado de última ativação com distribuição basal Weibull, nas quais observamos o bom ajuste desse modelo ao conjunto de dados considerado.

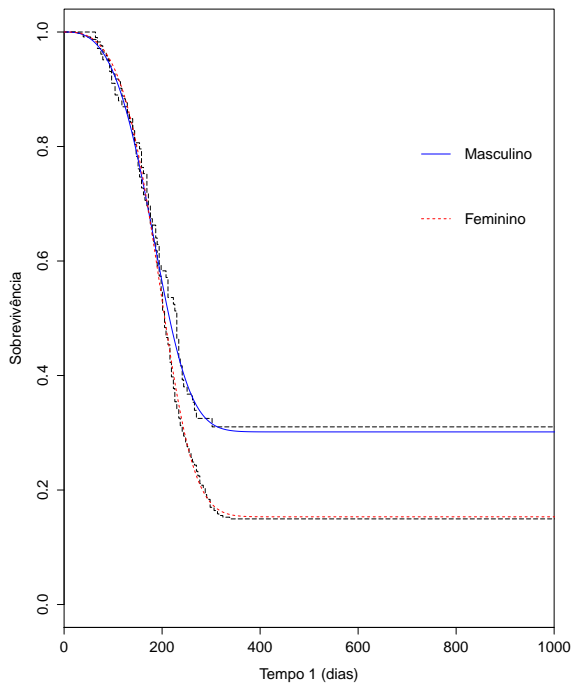


Figura 27 – Curvas de Kaplan-Meier e curvas de sobrevivências Weibull estimadas para a variável T_1 .

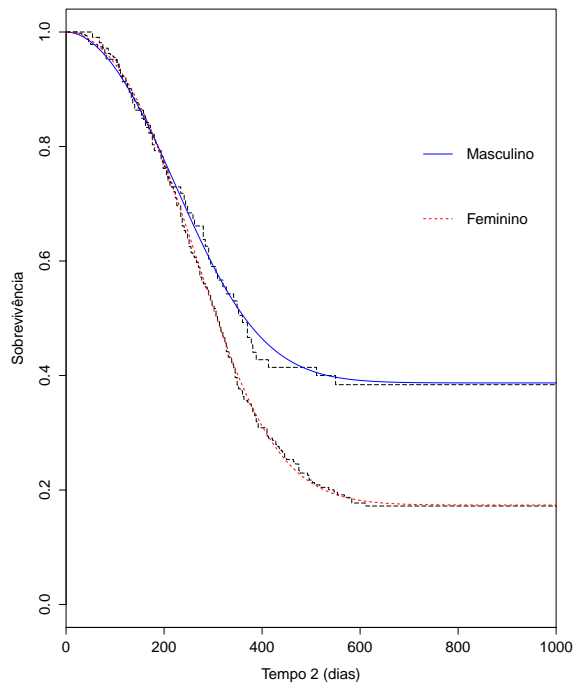


Figura 28 – Curvas de Kaplan-Meier e curvas de sobrevivências Weibull estimadas para a variável T_2 .

6 Considerações Finais e Perspectivas Futuras

Neste trabalho foram apresentados alguns conceitos referentes à Análise de Sobrevivência e às funções cópulas, em especial as cópulas Arquimedianas, como eficientes ferramentas para modelar dados de sobrevivência. Foram construídos modelos de sobrevivência bivariados derivados das cópulas Arquimedianas de Ali-Mikhail-Haq e de Frank, ambos considerando marginais Weibull e Exponencial Generalizada.

Quanto ao procedimento inferencial, foi realizado sob uma abordagem bayesiana assumindo ausência de informação *a priori*. Foi feito todo um estudo de simulação com o objetivo de mostrar o bom comportamento das estimativas bayesianas com base na média frequentista. Por meio destas simulações também foi verificado que, com diferentes tamanhos amostrais e diferentes configurações de censura, as estimativas obtidas foram próximas do verdadeiro valor, para ambos os modelos de cópulas.

A comparação de modelos foi realizada via critérios bayesianos EAIC, EBIC, DIC e LPML. Simulamos amostras a partir dos modelos de AMH e de Frank com marginais Weibull e Exponencial Generalizada e observamos que todos os critérios indicaram o modelo no qual as amostras foram geradas.

Para analisarmos a robustez do modelo relacionado às escolhas dos hiperparâmetros das distribuições *a priori*, foi realizado um estudo de sensibilidade no qual concluímos que as estimativas dos parâmetros *a posteriori* não apresentaram diferenças significativas nos resultados das aplicações aos dados artificiais e aos dados reais.

Além disso, aplicamos o método Bayesiano de análise de influência de deleção de casos baseado na divergência ψ cujo o objetivo é detectar possível(is) observação(ões) influente(s) nos dados analisados. Para isso, foram assumidas quatro particulares escolhas para a função ψ nas quais resultaram a divergência de Kullback-Leibler (K-L), a distância J , a distância variacional ou norma L_1 e a divergência χ^2 . Para uma amostra simulada de cada modelo, perturbamos uma, duas ou três observações e, à partir disso, conseguimos averiguar que as quatro medidas de divergência detectaram os pontos perturbados.

Realizamos duas aplicações aos dados reais de pacientes com infecção renal e de pacientes com retinopatia diabética, para ambos os modelos derivados da cópula AMH e de Frank, obtendo, no final, as curvas de Kaplan-Meier e curvas de sobrevivências Weibull bivariadas estimadas para as duas aplicações aos dados reais.

No Capítulo 5, estudamos modelos de sobrevivência bivariados com fração de cura propostos por Cancho et al. (2016), que levam em consideração três configurações: ativação aleatória, primeira ativação e última ativação. Em seguida, aplicamos estes modelos a um

conjunto de dados reais de empréstimo de Crédito Direto ao modo do Consumidor (DCC) e comparamos, por meio dos critérios Bayesianos de comparação de modelos, qual melhor se ajustou aos dados para plotarmos as curvas de sobrevivência estimadas juntamente com as curvas de Kaplan-Meier.

Enfim, como perspectivas futuras, pode ser feito um estudo de simulação para os modelos de sobrevivência bivariados com fração de cura apresentados no Capítulo 5, além da proposta de novos modelos ao utilizar distribuições mais flexíveis para as variáveis latentes N_k como também para a distribuição basal da variável Z_k .

Referências

- [1] AARSET, M. The null distribution for a test of constante versus “bathtub” failure rate. **Scandinavian Journal of Statistics**, v. 12, n. 1, p. 55-61, 1985.
- [2] ACHCAR, J. A.; BOLETA, J. Distribuição Exponencial Generalizada bivariada derivada de funções cópulas: Uma aplicação a dados de câncer gástrico. **Revista Brasileira de Biometria**, v. 30, n. 4, p. 401-414, 2012.
- [3] ACHCAR, J. A.; LOUZADA F. A Bayesian approach for accelerated life tests considering the Weibull distribution. **Computational Statistics Quarterly**, v. 7, p. 355-355, 1992.
- [4] ACHCAR, J. A.; MOALA, F. A. Use of copula funcions for the reliability of series systems. **International Journal of Quality and Reliability Management**, v. 32, p. 617-634, 2015.
- [5] ACHCAR, J. A.; MOALA, F. A.; TARUMOTO, M. H.; COLLADELO, L. F. A bivariate Generalized Exponential distribution derived from copula functions in the presence of censored data and covariates. **Pesquisa Operacional (Online)**, v. 35, p. 165-186, 2015.
- [6] ALI, M. M.; MIKHAIL, N. N.; HAQ, M. S. A class of bivariate distributions including the bivariate Logistic. **Journal of Multivariate Analysis**, v. 8, p. 405-412, 1978.
- [7] BARROS, T. V. S. **Uma Introdução à Análise de Sobrevivência com Fração de Cura**. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Departamento de Estatística, 37 pages, 2014.
- [8] BOAG, J. W. Maximum likelihood estimates of the proportion of patients cured by cancer therapy. **Journal of the Royal Statistical Society B**, v. 11, p. 15-53, 1949.
- [9] BOLETA, J. **Distribuição Exponencial Generalizada: Uma Análise Bayesiana Aplicada a Dados de Câncer**. Dissertação de mestrado. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, 94 pages, 2012.
- [10] BORGES, P. **Novos Modelos de Sobrevivência com Fração de Cura Baseados no Processo da Carcinogênese**. Tese de doutorado. Universidade Federal de São Carlos. Departamento de Estatística, 98 pages, 2011.
- [11] BROOKS, S. P. Discussion on the paper by Spiegelhalter, Best, Carlin, and van der Linde, v. 64, p. 616-618, 2002.

- [12] CANCHO, V.; BOLFARINE, H.; ACHCAR, J. A. A Bayesian analysis for the exponentiated-Weibull distribution. **Journal Applied Statistical Science**, v. 8, n. 4, p. 227-42, 1999.
- [13] CANCHO, V.; ORTEGA, E.; PAULA, G. On estimation and influence diagnostics for log-Birnbaum-Saunders Student-t regression models: Full Bayesian analysis. **Journal of Statistical Planning and Inference**, v. 140, p. 2486-2496, 2010.
- [14] CANCHO, V. G.; SUZUKI, A. K.; BARRIGA, G. D. C.; LOUZADA, F. A non-default fraction bivariate regression model for credit scoring: an application to Brazilian customer data. **Communications in Statistics: Case Studies, Data Analysis and Applications**. To appear, 2016.
- [15] CARLIN, B. P.; LOUIS, T. A. **Bayes and Empirical Bayes Methods for Data Analysis**. ISBN: 9781584881704, 440 pages, 2ª Edição, 2001.
- [16] CARVALHO, M. S.; ANDREOZZI, V. L.; CODEÇO, C. T.; CAMPOS, D. P.; BARBOSA, M. T. S.; SHIMAKURA, S. E. **Análise de Sobrevida: Teoria e Aplicações em Saúde**. ISBN: 9788575412169, 432 pages, 2ª Edição, 2011.
- [17] CÉSAR, K. A. **Análise Estatística de Sobrevida: Um Estudo com Pacientes com Câncer de Mama**. Monografia (Graduação), Universidade Católica de Brasília, 2005.
- [18] CHARPENTIER, A.; FERMANIAN, J.; SCAILLET, O. **The estimation of copulas : theory and practice**. Jörn Rank. Copulas: from theory to application in finance. London: Risk Books., p. 35-64, 2007.
- [19] CHEN, M. H.; IBRAHIM, J. G.; SINHA, D. Bayesian inference for multivariate survival data with a cure fraction. **Journal of Multivariate Analysis**, v. 80, p. 101-126, 2002.
- [20] CHERUBINI, U.; LUCIANO, E.; VECCHIATO, W. **Copula Methods in Finance**. John Wiley & Sons, Ltd. ISBN: 9780470863442, 310 pages, 1ª Edição, 2004.
- [21] CHERUBINI, U.; MULINACCI, S.; GOBBI, F.; ROMAGNOLI, S. **Dynamic Copula Methods in Finance**. Wiley finance. ISBN: 9780470683071, 288 pages, 1ª Edição, 2011.
- [22] CHO, H.; IBRAHIM, J. G.; SINHA, D.; SHU, H. Bayesian case influence diagnostics for survival models. **Biometrics**, v. 65, p. 116-124, 2009.
- [23] CLAUDINO, J. E.; OLIVEIRA, R. H. **Modelo de Mistura com Fração de Cura na Análise de Sobrevida de Pacientes com Câncer de Pele**. Trabalho de conclusão de curso. Universidade Federal do Paraná, 38 pages, 2013.

- [24] CLAYTON, G. A model for association in bivariate life tables and its application in epidemiological studies in familial tendency in chronic disease incidence. **Biometrika**, v. 65, p. 141-151, 1978.
- [25] COOK, R. D.; WEISBERG, S. **Residuals and Influence in Regression**. ISBN: 0412242800, 229 pages, 1ª Edição, 1982.
- [26] COLOSIMO, E. A. & GIOLO, S. R. **Análise de Sobrevivência Aplicada**. ISBN: 9788521203841, 367 pages, 1ª Edição, 2006.
- [27] COWLESS, M. K.; CARLIN, B. P. Markov chain Monte Carlo convergence diagnostics: a comparative review. **Journal of the American Statistical Association**, v. 91, p. 883-904, 1996.
- [28] DENWOOD M. J.; STUKALOV A.; PLUMMER M. runjags: An R package providing interface utilities, model templates, parallel computing methods and additional distributions for MCMC models in JAGS. **Journal of Statistical Software**, v. 71, p. 584, 2016.
- [29] DEY, D.; BIRMIWAL, L. Robust Bayesian analysis using divergence measures. **Statistics and Probability Letters**, v. 20, p. 287-294, 1994.
- [30] EMBRECHTS, P.; LINSKOG, F.; MCNIEL, A. Modelling dependence with copulas and applications to risks management. <http://www.math.ethz.ch/baltes/ftp/papers.html>, 2003.
- [31] FANG, H.; LI, G.; SUN, J. Maximum likelihood estimation in a semiparametric logistic / proportional hazards mixture model. **Scandinavian Journal of Statistics**, v. 32, p. 59-75, 2005.
- [32] FISCHER, N. I. Copulas. In: **Encyclopedia of Statistical Sciences**, Update v. 1, p. 159-163. John Wiley Sons, New York, 1997.
- [33] FLEMING, T. R.; HARRINGTON, D. P. **Counting Processes and Survival Analysis**. Wiley-Interscience Paperback Series. ISBN: 9781118150665, 448 pages, 1ª Edição, 2011.
- [34] FREES, E.; WANG, P. Credibility using copulas. **North American Actuarial Journal**, v. 9, p. 31-48, 2005.
- [35] FREITAS, M.; COLOSIMO, E. A. **Confiabilidade: Análise de Tempo de Falha e Testes de Vida Acelerados**. Belo Horizonte: Fundação Cristiano Ottoni - UFMG. ISBN: 9788585447571, 309 pages, 1ª Edição, 1997.

- [36] GELMAN, A.; RUBIN, D. B. Inference from iterative simulation using multiple sequences. **Statistical Science**, v. 7, p. 457-511, 1992.
- [37] GONZALES, J. F. B. **Modelos de Sobrevivência com Fração de Cura via Partição Bayesiana**. Tese de doutorado. Universidade Federal de São Carlos. Departamento de Estatística, 119 pages, 2014.
- [38] GUPTA, R. D.; KUNDU, D. Generalized Exponential distributions. **Australian & New Zealand Journal of Statistics**, v. 41, p. 173-188, 1999.
- [39] GUPTA, R. D.; KUNDU, D. On bivariate inverse Weibull distribution. **Brazilian Journal of Probability and Statistics**, 2016.
- [40] GYÖRFFY, B.; SUROWIAK, P.; BUDCZIES, J.; LÁNCZKY, A. Online survival analysis software to assess the prognostic value of biomarkers using transcriptomic data in non-small-cell lung cancer. *PLoS ONE* 8(12): e82241, 2013.
- [41] HARRELL, F. **Regression Modeling Strategies: With Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis**. Springer Series in Statistics. ISBN: 9783319194257, 582 pages, 2ª Edição, 2015.
- [42] HOLLANDER, M.; WOLFE, D. A. **Nonparametric statistical methods**. Wiley, New York, 1973.
- [43] IBRAGIMOV, I. A.; CHERNIN, K. E. On the unimodality of geometric stable laws. **Theory of Probability and its Applications**, v. 4, n. 4, p. 417-419, 1959.
- [44] IBRAHIM, J. G.; CHEN, M.; SINHA, D. **Bayesian Survival Analysis**. New York: Springer-Verlag. ISBN: 9781441929334, 480 pages, 1ª Edição, 2001.
- [45] IRENE, G.; KLAUS, H. On the distribution of sums of random variables with copula-induced dependence. **Insurence: Mathematics and Economics**, v. 59, p. 27-44, 2014.
- [46] JAWORSKI, P.; DURANTE, F.; HARDLE, W. K.; RYCHLIK, T. **Copula Theory and Its Applications**. ISBN: 9783642124648, 198 pages, 2010.
- [47] KAPLAN, E. L.; MEIER, P. Nonparametric estimation from incomplete observations. **Journal of the American Statistical Association**, v. 53, n. 282, p. 457-481, 1958.
- [48] KLEIN, J. P.; MOESCHBERGER, M. L. **Survival Analysis: Techniques for Censored and Truncated Data**. Statistics for biology and health. ISBN: 038795399X, 542 pages, 2ª Edição, 2003.

- [49] KLEINBAUM, D. G.; KLEIN, M. **Survival Analysis: A Self-Learning Text**. Statistics for biology and health. ISBN: 9781441966469, 700 pages, 3ª Edição, 2012.
- [50] KOLEV, N.; DOS ANJOS, U.; MENDES, B. V. M. Copulas: a review and recent developments. **Stochastic Models**, v. 22, n. 4, p. 617-660, 2006.
- [51] KRUSKAL, W. H. Ordinal measures of association. **Journal of the American Statistical Association**, v. 53, p. 814-861, 1958.
- [52] LAM, K. F.; XUE, H. A semiparametric regression cure model with current status data. **Biometrika**, v. 92, n. 3, p. 573-586, 2005.
- [53] LAWLESS, J. F. **Statistical Models and Methods for Lifetime Data**. ISBN: 0471372153, 67 pages, 2ª Edição, 2003.
- [54] LEAL, D. M. B. **Aplicação de Cópulas ao Ramo Vida: Risco de Resgate e Risco de Taxa de Juro**. DM - Dissertações de Mestrado. Universidade Técnica de Lisboa. Instituto Superior de Economia e Gestão, 2010.
- [55] LEHMANN, E. L. **Nonparametrics: statistical methods based on ranks**. Holden-Day, San Francisco, 1975.
- [56] LEHMANN, E. L. Some concepts of dependence. **The Annals of Mathematical Statistics**, v. 37, p. 1137-1153, 1966.
- [57] LI, Y.; FENG, J. A nonparametric comparison of conditional distributions with nonnegligible cure fractions. **Lifetime Data Analysis**, v. 11, p. 367-387, 2005.
- [58] LOUZADA, F.; MAZUCHELI, J.; ACHCAR, J. A. **Análise de Sobrevivência e Confiabilidade**. Monografias del IMCA. Lima, Peru: IMCA, 2002a.
- [59] LOUZADA, F.; MAZUCHELI, J.; ACHCAR, J. A. Mixture hazard models for lifetime data. **Biometrical Journal**, Alemanha, v. 44, p. 3-14, 2002b.
- [60] LOUZADA, F.; SUZUKI, A. K.; CANCHO, V. G.; PRINCE F. L.; PEREIRA, G. A. The long-term bivariate survival FGM copula model: an application to a Brazilian HIV data. **Journal of Data Science**, v. 10, p. 511-535, 2010.
- [61] LOUZADA, F.; SUZUKI, A. K.; CANCHO, V. G. The FGM long-term bivariate survival copula model: model, Bayesian estimation, and case influence diagnostics. **Communications in Statistics - Theory and Methods**, v. 42, n. 4, p. 673-691, 2013.
- [62] MALLER, R. A.; ZHOU, X. **Survival analysis with long-term survivors**. Wiley Series in Probability and Statistics. ISBN: 9780471962014, 308 pages, 1ª Edição, 1996.

- [63] MARTINEZ, E. Z.; ACHCAR, J. A. Trends in epidemiology in the 21st century: time to adopt Bayesian methods. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 30, n. 4, p. 703-714, 2014.
- [64] MCGILCHRIST C. A.; AISBETT C. W. Regression with frailty in survival analysis. **Biometrics**, v. 47, p. 461-466, 1991.
- [65] MEEKER, W. Q.; ESCOBAR, L. A. **Statistical Methods for Reliability Data**. Wiley series in probability and statistics. ISBN: 9780471143284, 712 pages, 1ª Edição, 1998.
- [66] MIKOSCH, T. Copulas: tales and facts. **Extremes**, v. 9, p. 3-20, 2006.
- [67] MIOLA, R. F. **Uso de Modelos Estatísticos para Dados de Escore de Crédito de uma Instituição Financeira**. Dissertação de Mestrado. Departamento de Engenharia de Produção. Faculdade de engenharia da Unesp de Bauru, 92 pages, 2013.
- [68] NELSEN, R. Properties of a one-parametric family of bivariate distributions with specified marginals. **Communications in Statistics**, v. 15, p. 3277-3285, 1986.
- [69] NELSEN, R. **An Introduction to Copulas**. New York: Springer. ISBN: 0387286594, 269 pages, 2ª Edição, 2006.
- [70] NELSON, W. **Accelerated Life Testing: Statistical Models Data Analysis and Test Plans**. New York: John Wiley and Sons, 1990.
- [71] OAKES, D. Bivariate survival models induced by frailties. **Journal of the American Statistical Association**, v. 84, p. 487-493, 1989.
- [72] OLIVEIRA, M. A.; SUZUKI, A. K.; SARAIVA, E. F. Uma abordagem Bayesiana para modelos de sobrevivência bivariados baseados em cópulas arquimedianas. **Revista Brasileira de Biometria**, v. 32, p. 390-411, 2014.
- [73] PENG, F.; DEY, D. Bayesian analysis of outlier problems using divergence measures. **The Canadian Journal of Statistics - La Revue Canadienne de Statistique**, v. 23, p. 199-213, 1995.
- [74] PIERCE, D. A.; STEWART, W. H.; KOPECHY, K. Distribution-free regression analysis of grouped survival data. **Biometrics**, Washington, v. 35, p. 785-793, 1979.
- [75] PLUMMER, M. JAGS: a program for analysis of Bayesian graphical models using Gibbs sampling. **DSC 2003 Working Papers**, 2003.

- [76] PLUMMER, M.; BEST, N.; COWLES, K.; VINES, K. Output analysis and diagnostics for MCMC. <http://cran.r-project.org/web/packages/coda/index.html>, 2006.
- [77] PURWONO, Y. Copula inference for multiple lives analysis - preliminaries. **International Actuarial Association: 13th EAA Conference: Bali**, Indonesia, p. 12-15, 2005.
- [78] QUIROZ FLORES, A. Copula functions and bivariate distributions for survival analysis: An application to political survival. **Wilf Department of Politics**. New York University. 19 West 4th St., Second Floor, 2008.
- [79] R DEVELOPMENT CORE TEAM. **R: A Language and Environment for Statistical Computing**. R Foundation for Statistical Computing: Vienna, Austria. ISBN: 3900051070. <http://www.R-project.org>, 2007.
- [80] RIBEIRO, T. R.; SUZUKI, A. K.; SARAIVA, E. F. Uma abordagem bayesiana para o modelo de sobrevivência bivariado derivado da cópula AMH. **Revista da estatística da Universidade Federal de Ouro Preto**, v. 6, 2017.
- [81] RODRIGUES, J.; CANCHO, V. G.; CASTRO, M. **Teoria Unificada de Análise de Sobrevivência**. 18º Sinape - São Pedro, 94 pages, 2008.
- [82] ROMEO, J. S.; TANAKA, N. I.; LIMA, A. C. P. Bivariate survival modeling: a Bayesian approach based on copulas. **Lifetime Data Analysis**, Hingham, v. 12, p. 205-222, 2006.
- [83] SANTOS, R. P. S. **Modelando Contágio Financeiro Através de Cópulas**. Dissertação de Mestrado em Economia. Escola de Economia da Fundação Getúlio Vargas, 2010.
- [84] SANTOS, C. A.; ACHCAR, J. A. A Bayesian analysis in the presence of covariates for multivariate survival data: an example of application. **Revista Colombiana de Estadística**, v. 34, p. 111-131, 2011.
- [85] SCHADENDORF, D.; HODI, F. S.; ROBERT, C.; WEBER, J. S.; MARGOLIN, K.; HAMID, O.; PATT, D.; CHEN, T.; BERMAN, D. M.; WOLCHOK, J. D. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. **Journal of Clinical Oncology**, 2015.
- [86] SILVA, R. P. **Modelo Gama Generalizado com Longa Duração: Teoria e Prática**. Biblioteca Digital de Monografia da UFRN, 2013.
- [87] SKLAR, A. Fonctions de répartition à n dimensions et leurs marges. **Publications de l'Institut de Statistique de l'Université de Paris**, v. 8, p. 229-231, 1959.

- [88] SOUZA, H. C. C. **O Modelo Weibull Modificado Exponenciado de Longa Duração Aplicado à Sobrevida do Câncer de Mama**. Dissertação de mestrado. Programa: Saúde na Comunidade. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, 187 pages, 2015.
- [89] SPIEGELHALTER, D. J.; BEST, N. G.; CARLIN, B. P.; VAN DER LINDE, A. Bayesian measures of model complexity and fit. **Journal of the Royal Statistical Society Series B**, v. 64, p. 583-639, 2002.
- [90] SUZUKI, A. K.; BARRIGA, G. D. C.; LOUZADA, F.; CANCHO, V. G. A general long-term aging model with different underlying activation mechanisms: modeling, Bayesian estimation and case influence diagnostics. **Communications in Statistics-Theory and Methods**, 2016. To appear.
- [91] SUZUKI, A. K.; LOUZADA-NETO, F.; CANCHO, V. G.; BARRIGA, G. D. C. The FGM bivariate lifetime copula model: a Bayesian approach. **Advances and Applications in Statistics**, v. 21, n. 1, p. 55-76, 2011.
- [92] SUZUKI, A. K.; LOUZADA, F.; CANCHO, V. G.; PRINCE, F. L.; PEREIRA, G. A. The long-term bivariate survival FGM copula model: an application to a brazilian HIV data. **Journal of Data Science**, v. 10, p. 511-535, 2012.
- [93] The Diabetic Retinopathy Study Research Group, Preliminary report on the effect of photo-coagulation therapy, *American Journal of Ophthalmology*, v. 81, p. 383-396, 1976.
- [94] TONG, E. N. C.; MUES, C.; THOMAS, L. C. Mixture cure models in credit scoring: if and when borrowers default. **European Journal of Operations Research**, v. 218, p. 132-139, 2012.
- [95] VAUPEL, J. W., MANTON, K. G.; STALLARD, E. The impact of heterogeneity in individual frailty on the dynamics of mortality. **Demography**, v. 16, p. 439-454, 1979
- [96] VIDAL, I.; CASTRO, L. M. Influential observations in the independent Student-t measurement error model with weak nondifferential error. **Chilean Journal of Statistics**, v. 1, p. 17-34, 2010.
- [97] VIOLA, M. L. L. **Tipos de Dependência entre Variáveis Aleatórias e Teoria de Cópulas**. Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica, 2009.
- [98] YIN, G.; IBRAHIM, J. G. Cure rate models: a unified approach. **The Canadian Journal of Statistics**, v. 33, n. 4, p. 559-570, 2005.

-
- [99] ZHANG, L.; SINGH, V. P. Bivariate rainfall frequency distributions using Archimedean copulas. **Journal of Hydrology**, Department of Biological & Agricultural Engineering, Texas A & M University, 2117 TAMU, College Station, Texas USA, v. 332, p. 93-109, 2007.
- [100] ZHAO, X.; ZHOU, X. Proportional hazards models for survival data with long-term survivors. **Statistics e Probability Letters**, v. 76, p. 1685-1693, 2006.
- [101] WEIBULL, W. A statistical theory of the strength of material. **Royal Technical University**, Stockholm, v. 151, 1939.
- [102] WEISS, R. An approach to Bayesian sensitivity analysis. **Journal of the Royal Statistical Society Series B**, v. 58, p. 739-750, 1996.
- [103] WUERTZ, D.; MAECHLER, M.; MEMBERS, R. C. T. Stable distribution functions. Density, probability and quantile functions, and random number generation for (skew) stable distributions, using the parametrizations of Nolan, <https://cran.r-project.org/web/packages/stabledist/stabledist.pdf>, 2016.