

Universidade Federal de São Carlos
Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia
Programa de Pós-Graduação em Estatística

Estimação Bayesiana para Medidas de Desempenho de Testes Diagnósticos

Eloisa Moralles do Pinho

São Carlos

2006

Universidade Federal de São Carlos
Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia
Programa de Pós-Graduação em Estatística

Estimação Bayesiana para Medidas de Desempenho de Testes Diagnósticos

Eloisa Moralles do Pinho

Dissertação apresentada ao Departamento de Estatística da Universidade Federal de São Carlos - DEs/UFSCar, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Estatística.

Orientador: Prof. Dr. Jorge Alberto Achcar

São Carlos

2006

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

P654eb

Pinho, Eloísa Moralles do.

Estimação bayesiana para medidas de desempenho de testes diagnósticos / Eloísa Moralles do Pinho. -- São Carlos : UFSCar, 2006.

160 p.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal de São Carlos, 2006.

1. Teoria bayesiana de decisão estatística. 2. Especificidade a posteriori. 3. Sensibilidade a posteriori. 4. MCMC. 5. Testes diagnósticos. I. Título.

CDD: 519.542 (20^a)

Agradecimentos

Ao professor Doutor Jorge Alberto Achcar, pela orientação e sabedoria.

Aos professores Doutores, Edson Zangiacomi Martinez e Francisco Louzada-Neto, pelas correções e aperfeiçoamentos sugeridos para a conclusão desse trabalho.

A todos os colegas, professores e colaboradores do Departamento de Estatística da UFSCar, pelos conhecimentos, incentivos, amizade e carinho.

*Dedico essa dissertação a toda a
minha família, como retribuição
ao amor, carinho e cumplicidade
durante este percurso.*

Resumo

Na área médica testes diagnósticos são usados para classificar um paciente como positivo ou negativo com relação a uma determinada condição ou moléstia. Existem testes mais simples e outros mais elaborados, cada um fornecendo diferentes chances de erro de classificação dos pacientes. Para quantificar a precisão dos testes diagnósticos, podemos compará-los com testes "Padrão Ouro", termo utilizado para testes com satisfatória exatidão, como biopsias, inspeções cirúrgicas e outros. Existem algumas condições que não possuem testes considerados Padrão Ouro, outras até possuem, mas não é ético aplicá-los em indivíduos sem a evidência da moléstia, ou ainda o seu uso pode ser inviável devido a seu alto custo ou por oferecer risco ao paciente.

Joseph et al. (1999) [16] propõem a abordagem Bayesiana que supera o problema de pacientes não verificados pelo teste Padrão Ouro introduzindo variáveis latentes. Apresentamos também esta metodologia considerando a presença de covariáveis, que fornece subsídios para a tomada de decisão médica. Um estudo comparativo é feito para situações com ausência de Padrão Ouro para todos, alguns ou nenhum paciente, e assim, descrevemos sobre a importância de se considerar uma porcentagem de pacientes verificados pelo teste Padrão Ouro para melhores estimativas das medidas de desempenho dos testes diagnósticos. Introduzimos um novo parâmetro que classifica o grupo verificado ou não verificado pelo teste Padrão Ouro. As metodologias propostas são demonstradas através de exemplos numéricos. Como sugestão de continuidade, demonstramos a metodologia para a verificação de dependência condicional entre testes diagnósticos.

Abstract

In the medical area, diagnostic tests are used to classify a patient as positive or negative with respect to a given disease. There are simple and more elaborate tests, each one with a specified rate of misclassification.

To verify the accuracy of the medical tests, we could have comparisons with a "gold standard", here is a test with no error.

In many situations we could not have "gold standard", by ethical reasons or by chance that the individual is disease free or by high costs of the test.

Joseph et al (1999) introduces a Bayesian approach that solves the lack of a gold standard, by using latent variables. In this work, we introduce this Bayesian methodology giving generalizations in the presence of covariates. A comparative study is made with the presence or not of gold standard to check the accuracy of the medical tests. Some different proportions of patients without gold standard are considered in a simulation study. Numerical examples are considered using the proposed methodology.

We conclude the dissertation assuming dependence among two or more tests.

Sumário

1	Introdução	1
1.1	Medidas de Desempenho de Testes Diagnósticos	2
1.2	Ausência de Padrão Ouro	5
1.3	Roteiro da Dissertação	6
2	Conceitos Estatísticos	8
2.1	Função de Verossimilhança	9
2.2	Metodologia Clássica	11
2.3	Metodologia Bayesiana	12
2.4	Divergências entre as Metodologias Clássica e Bayesiana	15
3	Formulação dos Modelos Estatísticos para Estimação de Medidas de Desempenho de Testes Diagnósticos na Ausência de Padrão Ouro	16
3.1	Um Teste Diagnóstico	17
3.1.1	Análise Clássica	21
3.1.2	Análise Bayesiana	22
3.2	Dois Testes Diagnósticos	29
3.2.1	Análise Bayesiana	34
3.3	Exemplo Numérico	40
4	Formulação dos Modelos Estatísticos para Estimação de Medidas de De-	

sempenho de Testes Diagnósticos na Ausência de Padrão Ouro e Presença de Covariáveis	59
4.1 Dois Testes Diagnósticos na Presença de uma Covariável	60
4.1.1 Função de ligação <i>logito</i>	61
4.1.2 Análise Bayesiana	61
4.2 Um Teste Diagnóstico na Presença de três Covariáveis	67
4.2.1 Análise Bayesiana	69
4.3 Exemplo Numérico	74
5 Formulação de Modelos Estatísticos para Estimação de Medidas de Desempenho de Testes Diagnósticos na Ausência de Padrão Ouro e Presença de Covariáveis e Chances de Verificação	91
5.1 Chance de Verificação	92
5.1.1 Análise Bayesiana	97
5.2 Exemplo Numérico - Dados parciais	101
5.3 Exemplo Numérico - Dados completo	109
6 Proposta de Continuidade - Verificação de Dependência entre Testes Diagnósticos	130
7 Conclusões	140
Apêndices	142
A Programas em WinBugs para implementação dos métodos de estimação de S, E e P	142
A.1 Ausência de Padrão Ouro, via algoritmo <i>Gibbs Sampling</i>	142
A.1.1 Um Teste Diagnóstico	142
A.1.2 Dois Testes Diagnósticos	143

A.2	Presença de covariáveis, via algoritmo <i>Gibbs Sampling</i> , método <i>Metropolis Hastings</i>	145
A.3	Presença de covariáveis e chance de verificação, via algoritmo <i>Gibbs Sampling</i> , método <i>Metropolis Hastings</i>	150
	Referências Bibliográficas	157

Capítulo 1

Introdução

Segundo Bráulio, L.F. [8], a prática médica é uma atividade que combina arte e ciência, e envolve a avaliação de testes diagnósticos por se tratarem de importante instrumento à tomada de decisões médicas.

A avaliação de um teste diagnóstico baseia-se na sua relação com testes considerados Padrão Ouro, que indicam se o paciente realmente é ou não portador de uma condição (moléstia). Comparando os resultados obtidos no teste com o número de positivos e negativos identificados pelo Padrão Ouro, obtemos as proporções de acerto e também as taxas de erros do teste diagnóstico.

Iniciamos esse estudo utilizando um modelo simples que consiste em analisar uma amostra de n pacientes, onde a cada paciente observado tem-se como objetivo determinar se ele é ou não portador de uma determinada condição, dado o conhecimento do resultado de um teste diagnóstico que o classifica como positivo ou negativo. O modelo Bayesiano foi proposto, onde, além da informação dos dados contida na Verossimilhança, considera também a informação *a priori* de um especialista, por exemplo. Foi possível observar a facilidade no uso do método Bayesiano, que estima valores não observados através da metodologia de variáveis latentes.

Em seguida apresentamos um modelo mais elaborado, onde informações adicionais

dos pacientes são consideradas no estudo, para determinação de sua condição. Essas informações podem se referir, por exemplo, ao sexo do paciente, sua idade, a frequência de práticas esportivas, e outros. A partir desse momento passamos a ter distribuições complexas, de difícil solução, e mais uma vez, a metodologia Bayesiana resolve a questão já que utiliza método iterativo de estimação.

Com o objetivo de concluir a respeito da utilização de variáveis latentes quando não observado o teste Padrão Ouro, utilizamos um exemplo numérico real da área de cardiologia, que apresenta resultado Padrão Ouro somente para parte dos pacientes em estudo. Esse exemplo permitiu uma simulação de diferentes porcentagens de Padrão Ouro observado, e a comparação das estimativas encontradas.

Após concluir sobre a necessidade de parte dos pacientes serem verificados pelo teste Padrão Ouro, introduzimos um novo modelo que considera uma variável adicional referente à chance de verificação. Esse novo modelo também é apresentado considerando-se as covariáveis. O mesmo exemplo numérico é apresentado, e estudos considerando parte e também a totalidade dos pacientes são realizados.

Como proposta de continuidade do trabalho, introduzimos a metodologia para verificação de dependência entre testes diagnósticos.

1.1 Medidas de Desempenho de Testes Diagnósticos

Importantes medidas do desempenho de um teste diagnóstico são a *Sensibilidade* e *Especificidade*:

Sensibilidade: é a proporção de indivíduos positivos corretamente identificados.

Especificidade: é a proporção de indivíduos negativos corretamente identificados.

A partir de seus valores, podemos conhecer as taxas de erros do teste diagnóstico, sendo elas:

Complemento da Sensibilidade: é a proporção de indivíduos erroneamente identificados como negativos dentre os portadores da doença, também denominados resultados

falso negativos.

Complemento da Especificidade: é a proporção de indivíduos erroneamente identificados como positivos dentre os não portadores da doença, também denominados falso positivos.

A Prevalência da doença também é uma importante medida:

Prevalência: refere-se a todos os casos da doença existentes em uma específica população. É também denominada probabilidade prévia ou pré-teste.

Para conceituar estas medidas, considere um conjunto de dados que mostra a relação entre os resultados de dois testes diagnósticos sendo um deles considerado Padrão Ouro. A Tabela 1.1. mostra a quantidade de pacientes classificados como positivos T ou negativos \bar{T} pelo Teste Diagnóstico, e também, dentre estes, quantos foram identificados pelo teste Padrão Ouro como portadores da doença D ou não portadores da doença \bar{D} .

Tabela 1.1: *Resultados de um Teste Diagnóstico*

	Padrão Ouro		
Teste	D	\bar{D}	Total
T	u	v	$a = u + v$
\bar{T}	w	x	$b = w + x$
Total	$u + w$	$v + x$	$n = a + b$

A pergunta que se faz é: O quanto é eficiente este teste diagnóstico?

Sabendo que, u = verdadeiros positivos, v = falsos positivos, w = falsos negativos, e, x = verdadeiros negativos, determinamos,

Prevalência:

é a proporção de indivíduos da população em estudo que são portadores da doença. Seu resultado é dado por:

$$P = P(D) = \frac{u+w}{n}$$

Sensibilidade: é a probabilidade de um exame ser positivo na presença da doença.

Seu resultado é dado por:

$$S = P(T|D) = \frac{u}{u+w}$$

Especificidade: é a probabilidade de um exame ser negativo na ausência da doença.

Seu resultado é dado por:

$$E = P(\bar{T}|\bar{D}) = \frac{x}{v+x}$$

Complemento da Sensibilidade: é a probabilidade de um exame ser negativo na presença da doença. Seu resultado é dado por:

$$(1 - S) = P(\bar{T}|D) = \frac{w}{u+w}$$

Complemento da Especificidade: é a probabilidade de um exame ser positivo na ausência da doença. Seu resultado é dado por:

$$(1 - E) = P(T|\bar{D}) = \frac{v}{v+x}$$

Segundo Reis A.F.F. et al [24], a análise da Sensibilidade e Especificidade é o passo inicial para a seleção de um teste. Conhecê-los auxilia na decisão sobre quais devem ser solicitados. O que se obtém é a probabilidade do teste ser positivo ou negativo em indivíduos, cuja presença ou ausência da doença foi verificada pelo Padrão Ouro.

Reis A.F.F. et al [24] reforçam que, o raciocínio clínico diante do resultado do teste é diferente:

Dado o resultado do exame qual a probabilidade de doença? A probabilidade de doença em indivíduo com resultado de exame positivo é denominada *Valor Preditivo Positivo*. *Valor Preditivo Negativo* é a probabilidade de não haver a doença dado um resultado negativo. Determinamos,

Valor Preditivo Positivo:

$$VPP = P(D|T) = \frac{u}{u+v}$$

Valor Preditivo Negativo:

$$VPN = P(\bar{D}|\bar{T}) = \frac{x}{w+x}$$

O Valor Preditivo de um teste é determinado pela Sensibilidade e Especificidade do teste e, ainda, pela Prevalência da doença na população testada. Isto gera limitação à aplicabilidade do Valor Preditivo na área médica devido sua dependência em relação à Prevalência, não podendo ser transferida sem considerar a Prevalência da doença em outra população.

1.2 Ausência de Padrão Ouro

Na prática médica, situações onde os indivíduos não podem ser verificados pelo teste Padrão Ouro são comuns. Muitos destes testes considerados Padrão Ouro apresentam dificuldades para sua aplicação, como alto custo, risco para o paciente, ou falta de evidência que justifique sua aplicação (ver por exemplo, Demissie et al, 1998).

Nestes casos de ausência de Padrão Ouro, as medidas de desempenho dos testes diagnósticos não podem ser calculadas como demonstrado acima. Estas medidas precisam então ser estimadas por métodos alternativos, e estimar parâmetros é um dos objetivos da Inferência Estatística.

Segundo Gelman A. et al. [14], a Inferência Estatística tem por objetivo tirar conclusões de dados numéricos, utilizando quantidades que não são observadas. Existem dois tipos de estimação - quantidades não observadas para o qual inferências estatísticas são feitas: primeiramente, potenciais quantidades observadas tais como observações futuras de um processo, ou o resultado de um experimento clínico caso um tratamento fosse aplicado. Outro tipo se refere a quantidades que não são diretamente observadas, ou seja, parâmetros que governam o processo de acordo com os dados observados.

1.3 Roteiro da Dissertação

Para demonstrar as metodologias propostas para estimação destas medidas de desempenho de testes diagnósticos, organizamos a dissertação apresentando no Capítulo 2 conceitos estatísticos que dão suporte a estas metodologias. Os conceitos são apresentados em quatro Seções, sendo, 2.1.- Função de Verossimilhança; 2.2.- Metodologia Clássica; 2.3.- Metodologia Bayesiana; e, 2.4.- divergências entre as Metodologias Clássica e Bayesiana. Para facilitar a compreensão destes conceitos, utilizamos como exemplo o problema proposto nessa dissertação. Este capítulo teve como referência principal Paulino et al. (2003) [23] .

O Capítulo 3 apresenta a metodologia proposta por Joseph et al. [16], para estimação de medidas de desempenho de Testes Diagnósticos na ausência de Padrão Ouro. Na Seção 3.1. esta metodologia é formulada para Um Teste Diagnóstico considerando inicialmente a abordagem clássica, o que possibilitou demonstrar as facilidades encontradas na utilização da abordagem Bayesiana proposta por Joseph et al. Na Seção 3.2. apresentamos a metodologia quando Dois Testes Diagnósticos são considerados. Na Seção 3.3. um exemplo é apresentado, e as estimativas são calculadas inicialmente considerando os resultados de dois testes diagnósticos separadamente, e em seguida, consideramos a combinação dos mesmos e verificamos a possibilidade de obter melhores estimativas.

No Capítulo 4 apresentamos uma extensão da metodologia de Joseph et al. [16], que se refere a estimação de medidas de desempenho de Testes Diagnósticos na ausência de Padrão Ouro e presença de Covariáveis. Apresentamos também dois casos: Na Seção 4.1. apresentamos Dois Testes Diagnósticos na Presença de uma Covariável, e na Seção 4.2. apresentamos a metodologia para Um Teste Diagnóstico na Presença de três Covariáveis. Este capítulo, até aqui, teve como referência principal Martinez, E. Z. et al. (2003) [21]. Na Seção 4.3. apresentamos um exemplo, e um estudo comparativo é feito para situações com ausência de Padrão Ouro para todos os indivíduos, presença de Padrão Ouro somente para parte dos indivíduos, e também presença de Padrão Ouro para todos os indivíduos.

A motivação desse estudo comparativo foi o questionamento sobre a adequação do uso da metodologia de Variáveis Latentes quando nenhum resultado de Padrão Ouro é conhecido.

O Capítulo 5 descreve a metodologia para formulação de modelos estatísticos para estimação de medidas de desempenho de Testes Diagnósticos na ausência de Padrão Ouro e presença de Chance de Classificação, onde é introduzida uma nova variável que identifica o grupo a que o indivíduo pertence, verificado ou não verificado pelo teste Padrão Ouro. Este capítulo teve como referência principal Achcar, J.A. et al. [1]. Implementamos essa proposta adicionando as Covariáveis ao modelo. O exemplo anterior é utilizado, porém, considerando o conjunto total dos dados.

Finalmente a verificação da Dependência entre Testes Diagnósticos é apresentada no Capítulo 6. A referência inicial é Martinez, E. Z. et al. (2005) [22]. Extendemos a proposta de Martinez E. Z. et al. adicionando as covariáveis ao modelo.

Capítulo 2

Conceitos Estatísticos

Segundo Gelman et al. (1995) [14], em muitos estudos estatísticos, dados são observados em conjuntos de n objetos ou unidades, e podemos escrever os dados como vetores, $y = (y_1, y_2, \dots, y_n)$. As variáveis y são chamadas resultados e são considerados aleatórios no sentido que, quando fazemos inferências, desejamos considerar a possibilidade do valor observado da variável ter obtido um resultado diferente, devido ao processo amostral e a variação natural da população.

A Estatística é uma ciência que utiliza a teoria probabilística para a explicação de eventos e resultados de experimentos aleatórios.

Segundo Paulino et al. [23], nos problemas de probabilidades costuma-se partir de um espaço de probabilidade (Ω, A, P) onde:

Ω é um espaço fundamental não vazio (que nas aplicações coincide, em regra, com o espaço de resultados ou espaço-amostra) com elementos w , $w \in \Omega$, chamados acontecimentos elementares e subconjuntos \mathbf{A} , $\mathbf{A} \subseteq \Omega$, designados acontecimentos.

A é a família (álgebra ou σ -álgebra) dos acontecimentos dotados de probabilidade. Vale ressaltar que quando Ω tem a potência do contínuo nem todos os seus subconjuntos são probabilizáveis, isto é, existem subconjuntos complexos aos quais não podemos atribuir uma probabilidade de forma compatível com os axiomas.

P é a medida de probabilidade definida para os acontecimentos $\mathbf{A} \subseteq \Omega$, $\mathbf{A} \in A$, em que $P(\mathbf{A})$ é a probabilidade do acontecimento \mathbf{A} .

Por parâmetro, aqui representado por θ , denominamos a quantidade que queremos descobrir sobre uma característica de interesse da população em estudo. Estimar um parâmetro significa encontrar o valor mais plausível, verossímil ou razoável para o valor de θ .

O objetivo da Inferência Estatística é encontrar o valor mais plausível para θ , denominado $\hat{\theta}$.

O valor do parâmetro θ é estimado associando à variável aleatória um modelo probabilístico, que através de uma função, expressa como esta variável de interesse se comporta aleatoriamente a partir de uma amostra de uma população.

Para o estudo de variáveis aleatórias discretas, as funções dos modelos probabilísticos são denominadas Função de Probabilidade, e para o caso de variáveis aleatórias contínuas são denominadas Função Densidade de Probabilidade.

Os parâmetros de interesse nesse estudo são, a *Prevalência* (P) da doença na população, as medidas de desempenho dos testes diagnósticos, *Sensibilidade* (S) e *Especificidade* (E), e conseqüentemente suas taxas de erros dadas pelo *Complemento da Sensibilidade* ($1-S$) e *Complemento da Especificidade* ($1-E$).

Além destas medidas, podemos também calcular o *Valor Preditivo Positivo* (VPP) e *Valor Preditivo Negativo* (VPN).

Para o cálculo destas estimativas, Joseph et al. (1999) [16] propõem a utilização da abordagem Bayesiana quando o Padrão Ouro é ausente. Esta abordagem possibilita a utilização de variáveis latentes ou dados não observados, portanto desconhecidos.

2.1 Função de Verossimilhança

Função de Verossimilhança se refere à expressão ou representação do comportamento dos dados de uma amostra.

Apresentamos a definição para o caso discreto apresentada por Paulino et al. (2003) [23] :

Caso Discreto: sejam as variáveis aleatórias $Y_i, i = 1, 2, \dots, n$, independentes e identicamente distribuídas (i.i.d.) com função de probabilidade:

$f(y|\theta)$: função de probabilidade que expressa como a variável Y se comporta aleatoriamente.

Seja $\mathbf{A} = (Y_1 = y_1, Y_2 = y_2, \dots, Y_n = y_n)$ um acontecimento com probabilidade dada por,

$$\prod_i f(y_i|\theta),$$

pois a distribuição conjunta do vetor Y é o produto das distribuições de probabilidade associadas a cada indivíduo i .

Fixando \mathbf{A} e fazendo variar θ , o parâmetro de interesse ou quantidade que queremos estimar, em Θ , o espaço paramétrico ou conjunto em que θ toma valores, obtem-se a função de verossimilhança:

$$L(\theta) = L(\theta|\mathbf{A}) \propto \prod_i f(y_i|\theta), \quad (2.1)$$

com o domínio em Θ , e que para cada $\theta \in \Theta$ exprime a verossimilhança ou plausibilidade que lhe é atribuída quando se sabe que o acontecimento \mathbf{A} se realizou, isto é, quando se observa $(Y_1 = y_1, Y_2 = y_2, \dots, Y_n = y_n)$ obtem-se um valor plausível para θ .

A Verossimilhança não é uma probabilidade, portanto não faz sentido adicionar verossimilhanças. Somente a razão de verossimilhanças tem significado. O quociente,

$$\frac{L(\theta)}{L(\theta^*)} = \frac{\prod_i f(y_i|\theta)}{\prod_i f(y_i|\theta^*)}, \quad (2.2)$$

mede o peso da evidência ou plausibilidade de θ contra θ^* .

Por este fato, a função de verossimilhança é definida a menos de um fator constante positivo, isto é, independente de θ ,

$$L(\theta) = K \prod_i f(y_i|\theta), \theta \in \Theta. \quad (2.3)$$

2.2 Metodologia Clássica

Em uma análise clássica, os parâmetros usualmente são estimados pelo método de Máxima Verossimilhança, que consiste em maximizar a Função de Verossimilhança em relação a θ , com o objetivo de encontrar onde esta função atinge seu ponto de máximo.

Estimadores de Máxima Verossimilhança

O método de Máxima Verossimilhança considera que os estimadores são obtidos a partir da maximização da Função de Verossimilhança.

Como exemplo, consideremos a Função de Verossimilhança de uma distribuição de *Bernoulli*,

$$L(\theta) = \prod_{i=1}^n \theta^{y_i} (1 - \theta)^{1-y_i}, \quad (2.4)$$

onde $0 \leq \theta \leq 1$ e $y_i = 0$ ou $1, i = 1, \dots, n$.

Com o objetivo de eliminar as potencias e transformar o produto em soma, encontramos o logaritmo natural da função de verossimilhança $L(\theta)$, $l(\theta) = \log L(\theta)$.

O valor de θ que maximiza a função de verossimilhança também maximiza $l(\theta)$, e para maximizá-la devemos encontrar sua derivada e igualá-la a zero,

$$dl(\theta) = \frac{dl(\theta)}{d\theta} = 0. \quad (2.5)$$

A solução de 2.5 nos fornece $\hat{\theta}$.

Para confirmar que a solução da equação 2.5 é um ponto de máximo, é necessário verificar,

$$-\frac{d^2l(\theta)}{d\theta} \Big|_{\theta=\hat{\theta}} > 0. \quad (2.6)$$

Se 2.5 e 2.6 estiverem satisfeitos, $\hat{\theta}$ é um Estimador de Máxima Verossimilhança de θ .

Em situações em que existe mais de um parâmetro de interesse, $\theta = (\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_r)$, os estimadores de máxima verossimilhança de $\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_r$ podem ser obtidos como solução das equações,

$$dl(\theta) = \frac{\partial l(\theta)}{\partial \theta_i} = 0,$$

$i = 1, \dots, r$, e obtemos uma solução para θ_1 como função de $(\theta_2, \dots, \theta_r)$, e da mesma forma, as soluções para cada um dos outros parâmetros $(\theta_2, \dots, \theta_r)$ será em função dos demais.

2.3 Metodologia Bayesiana

A análise Bayesiana é uma área da Estatística que visa a estimação de quantidade desconhecida, utilizando outras informações além da amostra expressa através da Verossimilhança. Essas informações adicionais são consideradas subjetivas, pois expressam nossa incerteza sobre o parâmetro antes de observarmos os dados, e são representadas através de uma distribuição denominada *distribuição a priori*.

Segundo Paulino et al. (2003) [23], parece ter sido Bernoulli na sua obra "*Ars Conjectandi*" (1713) [5], um dos primeiros autores a definir probabilidade como o grau de confiança numa dada proposição que não se sabe se é verdadeira ou falsa.

Segue abaixo trecho desta obra:

(...) Assim são conhecidos os números de casos para que seja sorteado de uma urna um cartão branco ou preto, e dizemos que todos são igualmente possíveis, uma vez que é evidentemente determinado e conhecido o número de cartões de cada espécie, e que

não vemos nenhuma razão para que este ou aquele deva ser sorteado mais vezes que não importa qual outro. Mas quem então, entre os mortais definiria, por exemplo, o número de doenças, que são tantos casos; quem tem o poder de invadir as inumeráveis partes do corpo humano na medida que se quiser, e quem tem o poder de nos prever a morte? Quem definirá o quanto é mais fácil a este ou aquele, a peste ou hidropisia, a hidropisia ou a febre, de aniquilar um homem de modo que a partir disto possa ser formada uma conjectura sobre o estado futuro de vida ou de morte?(...) Mas, na verdade, aqui se oferece a nós um outro caminho para obtermos o que procuramos. Os dados que não nos são oferecidos "a priori"o são ao menos "a posteriori", isto é, será possível extrai-los observando os resultados de numerosos exemplos semelhantes; porque devemos presumir que, em seguida, cada fato pode acontecer ou não acontecer no mesmo número de casos nos quais foi constatado anteriormente, em um estado de coisas semelhantes (...)[5]

Em 1763 foi publicado um artigo de Thomas Bayes (1702-1761), "La Doctrine des Chances"[4], que descreve a concepção de Probabilidade que depende também da análise do observador.

Paulino et al. (2003) [23] acredita que o teorema de Bayes é uma proposição sobre probabilidades condicionadas indiscutível, desde que aceitem as leis tradicionais do cálculo de probabilidades. Apresentamos a definição de Paulino et al. (2003) [23] :

Considere-se uma partição finita (ou infinita) de Ω , o espaço amostral associado a um experimento aleatório que contém todos os resultados possíveis do experimento:

$$\mathbf{A}_1, \mathbf{A}_2, \dots, \mathbf{A}_m, P(\mathbf{A}_i) > 0, \mathbf{A}_i \cap \mathbf{A}_j = \emptyset, i \neq j, \cup \mathbf{A}_i = \Omega.$$

Dado um outro acontecimento \mathbf{B} qualquer, com $P(\mathbf{B}) > 0$, tem-se a decomposição de \mathbf{B} na união de conjuntos disjuntos $\mathbf{B} = \cup_i(\mathbf{A}_i \cap \mathbf{B})$.

Conseqüentemente, atendendo à definição de probabilidade condicional, tem-se:

$$P(\mathbf{B}) = \sum_i P(\mathbf{A}_i \cap \mathbf{B}) = \sum_i P(\mathbf{B}|\mathbf{A}_i)P(\mathbf{A}_i).$$

Finalmente, como, $P(\mathbf{A}_i \cap \mathbf{B}) = P(\mathbf{B}|\mathbf{A}_i)P(\mathbf{A}_i) = P(\mathbf{A}_i|\mathbf{B})P(\mathbf{B})$, e resolvendo em ordem a $P(\mathbf{A}_i|\mathbf{B})$, chega-se ao "Teorema de Bayes",

$$P(\mathbf{A}_i|\mathbf{B}) = \frac{P(\mathbf{B}|\mathbf{A}_i)P(\mathbf{A}_i)}{P(\mathbf{B})} = \frac{P(\mathbf{B}|\mathbf{A}_i)P(\mathbf{A}_i)}{\sum_i P(\mathbf{B}|\mathbf{A}_i)P(\mathbf{A}_i)}, \quad (2.7)$$

que através das leis de probabilidade condicional, expressa a relação entre um novo acontecimento (\mathbf{A}_i), dado o conhecimento de outro já ocorrido, (\mathbf{B}).

Suponha que se observa \tilde{Y} , ($Y_i = y_i, i = 1, \dots, n$). Considere $f(y_i|\theta)$ a função densidade de probabilidade do vetor \tilde{Y} , e, $\pi(\theta)$ a distribuição *a priori*. A distribuição *a priori* expressa o conhecimento que se tem sobre θ antes de observar os dados. Pode ser formulada a partir do conhecimento prévio sobre o experimento, como por exemplo, dados históricos. Pode também ser considerada de maneira subjetiva, ou, a partir de opiniões de especialistas. Ou ainda, de maneira objetiva, onde existe ignorância completa sobre o parâmetro, e nesse caso são conhecidas como *distribuições a priori não informativas*.

O Teorema de Bayes dado em 2.7 conduz à relação que expressa nossa incerteza sobre θ após observados os dados,

$$\pi(\theta|y_1, y_2, \dots, y_n) = \frac{\prod_i f(y_i|\theta)\pi(\theta)}{\int_{\Theta} \prod_i f(y_i|\theta)\pi(\theta)d\theta}, \theta \in \Theta, \quad (2.8)$$

onde $\pi(\theta|y_1, y_2, \dots, y_n)$ é a distribuição *a posteriori* de θ depois de conhecida a particular amostra (y_1, y_2, \dots, y_n) . O denominador é conhecido como constante de normalização, e em geral, não precisamos calculá-lo.

Especificar probabilidades subjetivas para as distribuições *a priori* é uma tarefa difícil. Essas dificuldades costumam ser contornadas através da adoção de uma forma distribucional conveniente denominada família das distribuições conjugadas. Uma família de distribuição *a priori* é conjugada se a distribuição *a posteriori* pertence a mesma família da distribuição *a priori*. A distribuição *a posteriori* é o elemento fundamental que serve de base ao desenvolvimento de toda a inferência bayesiana. Ela incorpora, por via do Teorema de Bayes, toda a informação disponível sobre o parâmetro, a informação inicial mais a informação da experiência ou da amostra.

2.4 Divergências entre as Metodologias Clássica e Bayesiana

Segundo Paulino et al. (2003) [23], no modelo clássico o parâmetro $\theta, \theta \in \Theta$, é um escalar ou vetor desconhecido, mas fixo. No modelo bayesiano o parâmetro $\theta, \theta \in \Theta$ é um escalar ou vetor aleatório (não observável). A filosofia bayesiana mostra que o que é desconhecido - no caso em questão o parâmetro θ - é incerto, e toda a incerteza deve ser quantificada em termos de probabilidade. Os bayesianos defendem que a informação inicial ou *a priori* é consideravelmente importante para ser ignorada, e pode ser representada por uma distribuição de probabilidade para θ . Para entender o ponto de vista bayesiano, observe que o estatístico clássico, em todos os problemas que envolvem uma variável Y com distribuição *Binomial*, recorre sempre ao mesmo modelo, à função de probabilidade,

$$f(y|\theta) = \binom{n}{y} \theta^y (1 - \theta)^{n-y} . I_{\{0,1,2,\dots,n\}}(y), \quad (2.9)$$

em que o parâmetro $\theta, \theta \in (0; 1)$, representa a probabilidade de sucesso. Para os bayesianos cada problema é único, e existem graus de conhecimento sobre θ que variam de problema para problema e de investigador para investigador, e a distribuição de probabilidade que capta essa variabilidade é baseada na informação *a priori*.

Capítulo 3

Formulação dos Modelos Estatísticos para Estimação de Medidas de Desempenho de Testes Diagnósticos na Ausência de Padrão Ouro

Segundo Cox [11], de uma perspectiva Estatística, uma distinção usual entre modelos pode ser deduzida de mecanismos conhecidos ou hipotéticos subjacentes a geração dos dados, e dos modelos que são descrições simplesmente empíricas.

Bolfarine,H.; Sandoval,M.C. [6], reforçam que o modelo estatístico é de suma importância para inferir resultados de uma amostra para a população toda. É importante que, na seleção do modelo a ser utilizado, o estatístico tenha em mente que ele deve representar, na medida do possível, a complexidade que envolve o mundo real da população em estudo.

3.1 Um Teste Diagnóstico

Para definir o modelo estatístico na análise das medidas de desempenho de um teste diagnóstico na ausência de Padrão Ouro, consideramos um experimento da área médica que consiste em analisar uma amostra de n pacientes, onde a cada paciente observado tem-se como objetivo determinar se ele é ou não portador de uma determinada condição, dado o conhecimento do resultado de um teste diagnóstico que o classifica como positivo ou negativo. Esse é um tema de grande interesse médico (ver por exemplo, Enøe et al, 2000).

Aqui consideraremos como condição uma doença.

Temos então duas variáveis aleatórias discretas, sendo elas:

A variável aleatória T indicando o resultado positivo ou negativo do teste diagnóstico.

Será representada por,

$$T = \begin{cases} 1, & \text{se o resultado do teste é positivo} \\ 0, & \text{se o resultado do teste é negativo.} \end{cases}$$

Cada paciente é representado por uma distribuição de *Bernoulli*, pois sabemos que o modelo de *Bernoulli* é utilizado em situações em que associamos a cada indivíduo dois tipos de resposta, por exemplo, sucesso e fracasso, aos quais associamos os valores 0 e 1. Dizemos então que a variável aleatória T , ou Y , tem distribuição de *Bernoulli* com parâmetro θ , denotada por $Y \sim \text{Bernoulli}(\theta)$, onde o parâmetro θ se refere a *probabilidade de sucesso* do experimento. Sua função de probabilidade é dada por,

$$f_Y(y) = \theta^y(1 - \theta)^{1-y}.$$

Em uma amostra aleatória de n indivíduos, $n > 1$, selecionados um de cada vez e sem reposição, teremos n ensaios independentes de *Bernoulli*, onde em cada ensaio temos a probabilidade de sucesso θ e a probabilidade de fracasso $1 - \theta$. Observamos os n

indivíduos e são registrados a como portadores da doença (sucesso), e $b = (n - a)$ como não portadores da doença (fracasso).

A probabilidade de *sucesso* correspondente a este evento será proporcional a multiplicação da probabilidade de *sucesso* θ de cada ponto, pois os ensaios são independentes e as ocorrências de *sucesso* e *fracasso* vão acontecendo independentes uma das outras.

Portanto, tendo observado $\mathbf{A} = (y_1, y_2, \dots, y_n)$, onde, a cada indivíduo $i, i = 1, \dots, n$, corresponde uma variável de *Bernoulli* $y_i = \{0, 1\}$, a probabilidade de *sucesso* do evento \mathbf{A} será dada por,

$$\begin{aligned} P(\{(y_1, y_2, \dots, y_n)\}) &= P_1(\{y_1\})P_2(\{y_2\})\dots P_n(\{y_n\}) \\ &= \theta^{y_1}(1 - \theta)^{1-y_1} \cdot \theta^{y_2}(1 - \theta)^{1-y_2} \dots \theta^{y_n}(1 - \theta)^{1-y_n} \\ &= \theta^{\sum_{i=1}^n y_i} (1 - \theta)^{n - \sum_{i=1}^n y_i}, \end{aligned}$$

onde $\sum_{i=1}^n y_i$ corresponde ao número de *sucessos* nos n ensaios, e sabemos que foram registrados a indivíduos como doentes, então $\sum_{i=1}^n y_i = a$.

Seja Y definida por $Y((y_1, y_2, \dots, y_n)) = \sum_{i=1}^n y_i$, então esta *v.a.* Y tem distribuição de probabilidade *Binomial*, $Y \sim \text{Binomial}(n, \theta)$, e a função de probabilidade é dada por,

$$f_Y(y) = \binom{n}{a} \theta^a (1 - \theta)^{n-a}, \quad (3.1)$$

$a = 1, 2, \dots, n$. Temos então a variável aleatória $T = \sum_{i=1}^n T_i$ representada pela distribuição *Binomial*.

A variável aleatória D indica a verdadeira condição do paciente, portador ou não da doença. Será representada por,

$$D = \begin{cases} 1, & \text{se o paciente é portador da doença} \\ 0, & \text{se o paciente não é portador da doença.} \end{cases}$$

Cada paciente é representado por uma distribuição de *Bernoulli*, e considerando que

temos uma amostra de n pacientes, temos a variável aleatória $D = \sum_{i=1}^n D_i$ representada pela distribuição *Binomial*.

Os parâmetros de interesse nesse estudo são as medidas de desempenho do teste diagnóstico, Sensibilidade S e Especificidade E , e a Prevalência da doença P . Considere o conjunto de dados apresentado na Tabela 3.1.1.,

Tabela 3.1.1.: Dados de um teste diagnóstico

		D	\bar{D}	total
teste	T	Y_1	$a - Y_1$	a
	\bar{T}	Y_2	$b - Y_2$	b

Onde a e b representam, respectivamente, o número observado de resultados positivos e negativos do teste diagnóstico, em uma amostra de $a+b = n$ pacientes; Y_1 e Y_2 representam as informações não disponíveis devido a ausência do teste Padrão Ouro, isto é,

Y_1 representa o número desconhecido de verdadeiros positivos (portadores da doença), entre os a indivíduos com resultados de teste diagnóstico positivo,

Y_2 representa o número desconhecido de verdadeiros positivos (portadores da doença), entre os b indivíduos com resultados de teste diagnóstico negativo.

Observar que temos quatro combinações de resultados possíveis para os resultados dos testes em estudo, sendo elas:

Tabela 3.1.2: Combinações das variáveis D e T

D	T
1	1
1	0
0	1
0	0

Os a indivíduos da Tabela 3.1.1 com resultado positivo no teste diagnóstico, se refe-

rem aos pacientes portadores da doença e resultado positivo no teste, representados pela probabilidade $P(T = 1, D = 1)$, e também aos pacientes não portadores da doença e resultado positivo no teste, representados pela probabilidade $P(T = 1, D = 0)$.

Então, a probabilidade de um indivíduo pertencer a cela a , ou ter resultado de teste diagnóstico positivo será dada por, $P(T = 1) = P(T = 1, D = 1) + P(T = 1, D = 0)$.

Analogamente, temos que, $P(T = 0) = P(T = 0, D = 1) + P(T = 0, D = 0)$ é a probabilidade de um resultado negativo ao teste. As probabilidades $P(T = 1)$ e $P(T = 0)$ são também chamadas Distribuições Marginais da variável aleatória T .

Considerando as leis de probabilidade condicional temos,

$$P(T = 1, D = 1) = P(T = 1 \cap D = 1) = P(D = 1)P(T = 1|D = 1)$$

$$P(T = 0, D = 1) = P(T = 0 \cap D = 1) = P(D = 1)P(T = 0|D = 1)$$

$$P(T = 1, D = 0) = P(T = 1 \cap D = 0) = P(D = 0)P(T = 1|D = 0)$$

$$P(T = 0, D = 0) = P(T = 0 \cap D = 0) = P(D = 0)P(T = 0|D = 0)$$

Utilizando as definições dadas no Capítulo 1 para as medidas de desempenho de testes diagnósticos, temos as probabilidades condicionais representadas por:

$$P(T = 1 \cap D = 1) = P(D = 1)P(T = 1|D = 1) = PS$$

$$P(T = 0 \cap D = 1) = P(D = 1)P(T = 0|D = 1) = P(1 - S)$$

$$P(T = 1 \cap D = 0) = P(D = 0)P(T = 1|D = 0) = (1 - P)(1 - E)$$

$$P(T = 0 \cap D = 0) = P(D = 0)P(T = 0|D = 0) = (1 - P)E$$

Então, a probabilidade de um indivíduo pertencer a cela a será dada por, $PS + (1 - P)(1 - E)$.

A probabilidade de um indivíduo pertencer a cela b será dada por, $P(1 - S) + (1 - P)E$.

Considerando que nesse estudo temos duas possibilidades de acontecimento, sendo elas, o indivíduo é ou não portador da doença e pertence a cela a , ou, o indivíduo é ou não portador da doença e pertence a cela b , e considerando $b = n - a$, temos a Função de Verossimilhança dada por,

$$L(P, S, E|a, b) \propto [PS + (1 - P)(1 - E)]^a [P(1 - S) + (1 - P)E]^{n-a}. \quad (3.2)$$

3.1.1 Análise Clássica

Para encontrar o Estimador de Máxima Verossimilhança para os parâmetros de interesse S, E e P , encontramos cada estimador individualmente supondo conhecidos os outros dois. Substituindo a solução do primeiro parâmetro na Verossimilhança conjunta, temos uma função apenas dos outros dois parâmetros, conhecida como Verossimilhança Perfilada, que pode ser usada para que o estimador de um próximo parâmetro seja obtido de maneira usual. Com o intuito apenas de demonstrar esta metodologia, apresentamos somente a estimação do parâmetro P , supondo conhecidos os parâmetros S e E .

Iniciamos aplicando o logaritmo na Função de Verossimilhança dada em 3.2, como segue:

$$\begin{aligned} \ln L(P, S, E|a, b) &= \ln([PS + (1 - P)(1 - E)]^a [P(1 - S) + (1 - P)E]^{n-a}) \quad (3.3) \\ &= a \ln[PS + (1 - P)(1 - E)] + (n - a) \ln[P(1 - S) + (1 - P)E]. \end{aligned}$$

Para encontrar o ponto máximo de P , devemos derivar a expressão 3.3 em relação a P e iguala-la a zero:

$$\frac{\partial \ln L(P, S, E|a, b)}{\partial P} = 0$$

Isto é,

$$\frac{a[S - (1 - E)]}{SP + (1 - E)(1 - P)} + \frac{(n - a)[(1 - S) - E]}{(1 - S)P + E(1 - P)} = 0$$

ou,

$$\frac{a[S - (1 - E)]}{SP + (1 - E)(1 - P)} + \frac{n[(1 - S) - E]}{(1 - S)P + E(1 - P)} - \frac{a[(1 - S) - E]}{(1 - S)P + E(1 - P)} = 0$$

Portanto,

$$\hat{P} = \frac{\frac{a}{n} - (1 - E)}{(S + E - 1)}.$$

Então, o estimador de Máxima Verossimilhança de P será dado pelo intervalo,

$$\hat{P} = \begin{cases} 1, & \text{se } [(\frac{a}{n} - (1 - E))]/(S + E - 1) > 1 \\ [(\frac{a}{n} - (1 - E))]/(S + E - 1), & \text{se } 0 \leq [(\frac{a}{n} - (1 - E))]/(S + E - 1) \leq 1 \\ 0, & \text{se } [(\frac{a}{n} - (1 - E))]/(S + E - 1) < 0 \end{cases} \quad (3.4)$$

Na análise Bayesiana não há necessidade de conhecer os parâmetros S e E para estimação de P , pois consideramos distribuições *a priori* para cada parâmetro e os mesmos são estimados de modo iterativo, de uma distribuição *a posteriori*, que considera a combinação das informações da distribuição dos dados e das distribuições *a priori*, através do Teorema de Bayes, o que permite a utilização da técnica de simulação denominada *Gibbs Sampling*.

3.1.2 Análise Bayesiana

Para uma análise Bayesiana, consideramos a inclusão de *Variáveis Latentes*:

Considere os dados apresentados na Tabela 3.1.1., onde a e b são conhecidos, e Y_1 e Y_2 representam as informações não disponíveis devido a ausência do teste Padrão Ouro. Temos duas Variáveis Latentes Y_1 e Y_2 , ou, dados não observados que precisam ser estimados, onde,

$\sum_i^a Y_{1i}$: o número de pacientes portadores da doença quando o resultado do teste é positivo

$\sum_i^b Y_{2i}$: o número de pacientes portadores da doença quando o resultado do teste é negativo

As probabilidades de sucesso θ_1 e θ_2 são dadas por,

$$\theta_1 = P(D = 1|T = 1) = \frac{P(D = 1, T = 1)}{P(T = 1)}.$$

Observar que,

$$P(D = 1, T = 1) = P(T = 1)P(D = 1|T = 1) = P(D = 1)P(T = 1|D = 1), \text{ e}$$

$$P(T = 1) = P(D = 1)P(T = 1|D = 1) + P(D = 0)P(T = 1|D = 0).$$

Então,

$$P(D = 1|T = 1) = \frac{P(D = 1)P(T = 1|D = 1)}{P(D = 1)P(T = 1|D = 1) + P(D = 0)P(T = 1|D = 0)}$$

Isto é,

$$\theta_1 = \frac{PS}{PS + (1 - P)(1 - E)} \quad (3.5)$$

Da mesma forma encontramos,

$$\theta_2 = P(D = 1|T = 0) = \frac{P(D = 1, T = 0)}{P(T = 0)}.$$

Observar que,

$$P(D = 1, T = 0) = P(T = 0)P(D = 1|T = 0) = P(D = 1)P(T = 0|D = 1), \text{ e}$$

$$P(T = 0) = P(D = 1)P(T = 0|D = 1) + P(D = 0)P(T = 0|D = 0).$$

Então,

$$P(D = 1|T = 0) = \frac{P(D = 1)P(T = 0|D = 1)}{P(D = 1)P(T = 0|D = 1) + P(D = 0)P(T = 0|D = 0)}$$

Isto é,

$$\theta_2 = P(D = 1|T = 0) = \frac{P(1 - S)}{P(1 - S) + (1 - P)E}. \quad (3.6)$$

Temos então as seguintes probabilidades de fracasso,

$$1 - \theta_1 = P(D = 0|T = 1) = \frac{(1 - P)(1 - E)}{PS + (1 - P)(1 - E)} \quad (3.7)$$

$$1 - \theta_2 = P(D = 0|T = 0) = \frac{(1 - P)E}{P(1 - S) + (1 - P)E} \quad (3.8)$$

Então,

$$\boxed{Y_1 = \sum_{i=1}^a Y_{1i} | a, P, E, S \sim \text{Binomial}(a, \theta_1)} \quad (3.9)$$

e,

$$\boxed{Y_2 = \sum_{i=1}^b Y_{2i} | b, P, E, S \sim \text{Binomial}(b, \theta_2)} \quad (3.10)$$

Portanto a Função de Verossimilhança, consideradas as $n = (a + b)$ observações da Tabela 3.1.1., pode ser encontrada da seguinte forma,

$$\begin{aligned} L(P, S, E | a, b, Y_1, Y_2) &\propto [PS + (1 - P)(1 - E)]^a [P(1 - S) + (1 - P)E]^b. \quad (3.11) \\ &\left(\frac{PS}{PS + (1 - P)(1 - E)} \right)^{Y_1} \left(\frac{(1 - P)(1 - E)}{PS + (1 - P)(1 - E)} \right)^{a - Y_1} \\ &\left(\frac{P(1 - S)}{P(1 - S) + (1 - P)E} \right)^{Y_2} \left(\frac{(1 - P)E}{P(1 - S) + (1 - P)E} \right)^{b - Y_2} \end{aligned}$$

Isto é,

$$\begin{aligned} L(P, S, E | a, b, Y_1, Y_2) &\propto [PS + (1 - P)(1 - E)]^a [P(1 - S) + (1 - P)E]^b. \quad (3.12) \\ &\frac{[PS]^{Y_1} [(1 - P)(1 - E)]^{a - Y_1}}{[PS + (1 - P)(1 - E)]^{Y_1} [PS + (1 - P)(1 - E)]^{a - Y_1}} \cdot \\ &\frac{[P(1 - S)]^{Y_2} [(1 - P)E]^{b - Y_2}}{[P(1 - S) + (1 - P)E]^{Y_2} [P(1 - S) + (1 - P)E]^{b - Y_2}} \end{aligned}$$

Ou,

$$\begin{aligned} L(P, S, E | a, b, Y_1, Y_2) &\propto [PS + (1 - P)(1 - E)]^a [P(1 - S) + (1 - P)E]^b \\ &\frac{[PS]^{Y_1} [(1 - P)(1 - E)]^{a - Y_1} [P(1 - S)]^{Y_2} [(1 - P)E]^{b - Y_2}}{[PS + (1 - P)(1 - E)]^a [P(1 - S) + (1 - P)E]^b} \end{aligned}$$

$$L(P, S, E | a, b, Y_1, Y_2) \propto [PS]^{Y_1} [(1 - P)(1 - E)]^{a - Y_1} [P(1 - S)]^{Y_2} [(1 - P)E]^{b - Y_2}$$

Assim,

$$L(P, S, E | a, b, Y_1, Y_2) = P^{Y_1 + Y_2} (1 - P)^{a + b - (Y_1 + Y_2)} S^{Y_1} (1 - S)^{Y_2} E^{b - Y_2} (1 - E)^{a - Y_1} \quad (3.13)$$

Distribuições a priori:

As funções de distribuição *Beta* são usadas para representar distribuições *a priori* quando os parâmetros de interesse são variáveis binárias assumindo os valores 0 e 1. Seu espaço paramétrico de 0 a 1 iguala-se a região de atuação dos parâmetros.

Os parâmetros a e b da distribuição *a priori Beta* devem ser escolhidos de modo que $\pi(\theta)$ expresse o conhecimento *a priori* que o especialista tem sobre θ .

Portanto, assumimos,

$$\begin{aligned} P &\sim \text{Beta}(\alpha_P, \beta_P), \text{ onde } \alpha_P, \beta_P \text{ são hiperparâmetros conhecidos;} \\ S &\sim \text{Beta}(\alpha_S, \beta_S), \text{ onde } \alpha_S, \beta_S \text{ são hiperparâmetros conhecidos;} \\ E &\sim \text{Beta}(\alpha_E, \beta_E), \text{ onde } \alpha_E, \beta_E \text{ são hiperparâmetros conhecidos;} \end{aligned} \quad (3.14)$$

e para $\alpha > 0$ e $\beta > 0$, $\text{Beta}(\alpha, \beta)$ denota uma distribuição *Beta* com densidade,

$$f(\theta) = \begin{cases} \frac{1}{B(\alpha, \beta)} \theta^{\alpha-1} (1-\theta)^{\beta-1} & , \text{ se } 0 \leq \theta \leq 1 \\ 0 & , \text{ c.c.} \end{cases}$$

A função de distribuição *Beta* também tem a vantagem de ser uma distribuição conjugada da distribuição *a posteriori* (ver por exemplo, Box e Tiao, 1973).

Vamos considerar independência entre P , S e E , pois a Sensibilidade é calculada utilizando apenas os indivíduos portadores da doença, e a Especificidade apenas os indivíduos não portadores da doença, portanto diz-se que estas medidas são independentes entre si. A proporção de portadores da doença também não interfere no cálculo das medidas de Sensibilidade e Especificidade, o que permite afirmar que S e E não sofrem o efeito da Prevalência P da doença. Assim tem-se que os três parâmetros são independentes entre si, e a densidade *a priori* para P , S e E , pode ser escrita como o produto das densidades *Beta*:

$$\pi(P, S, E) = \pi(P)\pi(S)\pi(E) \quad (3.15)$$

Distribuição a posteriori:

A relação entre Sensibilidade e Especificidade de testes diagnósticos e a Prevalência de uma doença pode ser expressa formalmente pelo Teorema de Bayes, dado em 2.7.

Por este teorema, a distribuição *a posteriori* conjunta é proporcional ao produto da Função de Verossimilhança e a distribuição *a priori*, isto é,

$$\pi(P, S, E|a, b, Y_1, Y_2) \propto \pi(P, S, E)L(P, S, E|a, b, Y_1, Y_2),$$

e das expressões 3.13 e 3.15 , temos,

$$\begin{aligned} \pi(P, S, E|a, b, Y_1, Y_2) \propto & P^{\alpha_P-1}(1-P)^{\beta_P-1}S^{\alpha_S-1}(1-S)^{\beta_S-1}E^{\alpha_E-1}(1-E)^{\beta_E-1}. \\ & P^{Y_1+Y_2}(1-P)^{a+b-(Y_1+Y_2)}S^{Y_1}(1-S)^{Y_2}E^{b-Y_2}(1-E)^{a-Y_1} \end{aligned}$$

Ou,

$$\begin{aligned} \pi(P, S, E|a, b, Y_1, Y_2) \propto & P^{Y_1+Y_2+\alpha_P-1}(1-P)^{a+b-(Y_1+Y_2)+\beta_P-1}S^{Y_1+\alpha_S-1}. \quad (3.16) \\ & (1-S)^{Y_2+\beta_S-1}E^{b-Y_2+\alpha_E-1}(1-E)^{a-Y_1+\beta_E-1} \end{aligned}$$

Como as variáveis Y_1 e Y_2 não são observadas, não podemos calcular as densidades marginais *a posteriori* de P, S e E diretamente de 3.16 . Portanto, utilizando o algoritmo *Gibbs Sampling*, a cada ciclo geramos Y_1 e Y_2 das distribuições *Binomial*(a, θ_1) e *Binomial*(b, θ_2) dadas em 3.9 e 3.10, respectivamente. A partir dos valores gerados para Y_1 e Y_2 , o algoritmo *Gibbs Sampling* calcula as estimativas de interesse S, E e P , porém, a implementação requer a especificação das distribuições condicionais de cada parâmetro dado o valor de todos os outros parâmetros.

Distribuições a posteriori condicionais para o Gibbs Sampling:

Considerando que queremos fazer inferência sobre cada parâmetro, e que os mesmos

são independentes entre si, integramos a distribuição *a posteriori* conjunta dada na expressão 3.16 em relação aos parâmetros da distribuição *a posteriori* que não está sendo definida sua condicional. Como demonstração, apresentamos os cálculos para encontrar a distribuição *a posteriori condicional* para o parâmetro P :

Dada a distribuição *a posteriori* conjunta apresentada em 3.16, integrando em relação a S e E , temos:

$$\pi(P|a, b, Y_1, Y_2) = \int_0^1 \int_0^1 \pi(P, S, E|a, b, Y_1, Y_2) dS dE$$

Isto é,

$$\begin{aligned} \pi(P|a, b, Y_1, Y_2) \propto & P^{Y_1+Y_2+\alpha_P-1} (1-P)^{a+b-(Y_1+Y_2)+\beta_P-1} \int_0^1 \int_0^1 [S^{Y_1+\alpha_S-1} \cdot \\ & (1-S)^{Y_2+\beta_S-1} E^{b-Y_2+\alpha_E-1} (1-E)^{a-Y_1+\beta_E-1}] dS dE \end{aligned} \quad (3.17)$$

considerando Y_1 e Y_2 conhecidos.

Como,

$$\begin{aligned} \int_0^1 [S^{Y_1+\alpha_S-1} (1-S)^{Y_2+\beta_S-1}] dS &= \text{Beta}(Y_1 + \alpha_S, Y_2 + \beta_S) \\ \int_0^1 [E^{b-Y_2+\alpha_E-1} (1-E)^{a-Y_1+\beta_E-1}] dE &= \text{Beta}(b - Y_2 + \alpha_E, a - Y_1 + \beta_E) \end{aligned}$$

Então, a solução de 3.17 é,

$$\pi(P|a, b, Y_1, Y_2) \propto P^{Y_1+Y_2+\alpha_P-1} (1-P)^{a+b-(Y_1+Y_2)+\beta_P-1},$$

e, a distribuição *a posteriori condicional* para o parâmetro P é uma distribuição *Beta* com parâmetros $(Y_1 + Y_2 + \alpha_P; a + b - Y_1 - Y_2 + \beta_P)$.

Da mesma forma encontramos as distribuições *a posteriori condicionais* para os parâmetros S e E . Observar que P, S e E são independentes também *a posteriori*.

As distribuições condicionais necessárias para o *Gibbs Sampling*, são dadas por:

$$P|a, b, Y_1, Y_2, \alpha_P, \beta_P, S, E \sim \text{Beta}(Y_1 + Y_2 + \alpha_P, a + b - Y_1 - Y_2 + \beta_P)$$

$$S|Y_1, Y_2, \alpha_S, \beta_S, P, E \sim \text{Beta}(Y_1 + \alpha_S, Y_2 + \beta_S)$$

$$E|a, b, Y_1, Y_2, \alpha_E, \beta_E, P, S \sim \text{Beta}(b - Y_2 + \alpha_E, a - Y_1 + \beta_E),$$

além de 3.9 e 3.10.

Algoritmo:

Iniciando com valores $(P^{(0)}, S^{(0)}, E^{(0)})$, o algoritmo é dado por:

(a) Na etapa m gerar,

$$Y_{1i}^{(m)} \sim \text{Binomial}(a, \theta_1^{(m)}), i = 1, \dots, a,$$

$$\theta_1^{(m)} = \frac{P^{(m)}S^{(m)}}{P^{(m)}S^{(m)} + (1 - P^{(m)})(1 - E^{(m)})} \quad (3.18)$$

$$Y_{2i}^{(m)} \sim \text{Binomial}(a, \theta_2^{(m)}), i = 1, \dots, b,$$

$$\theta_2^{(m)} = \frac{P^{(m)}(1 - S^{(m)})}{P^{(m)}(1 - S^{(m)}) + (1 - P^{(m)})E^{(m)}} \quad (3.19)$$

(b) Na etapa $m + 1$ gerar S , E e P das distribuições condicionais,

$$P^{(m+1)}|\{Y_{1i}^{(m)}\}, \{Y_{2i}^{(m)}\} \sim \text{Beta}(Y_{1i}^{(m)} + Y_{2i}^{(m)} + \alpha_P; a + b - Y_{1i}^{(m)} - Y_{2i}^{(m)} + \beta_P) \quad (3.20)$$

$$S^{(m+1)}|\{Y_{1i}^{(m)}\}, \{Y_{2i}^{(m)}\} \sim \text{Beta}(Y_{1i}^{(m)} + \alpha_S; Y_{2i}^{(m)} + \beta_S) \quad (3.21)$$

$$E^{(m+1)}|\{Y_{1i}^{(m)}\}, \{Y_{2i}^{(m)}\} \sim \text{Beta}(b - Y_{2i}^{(m)} + \alpha_E; a - Y_{1i}^{(m)} + \beta_E) \quad (3.22)$$

Observar que valores iniciais arbitrários são escolhidos para cada parâmetro $P^{(0)}$, $S^{(0)}$ e $E^{(0)}$.

As variáveis latente Y_1 e Y_2 são geradas das expressões 3.18 e 3.19, respectivamente. Então, P é gerado da equação 3.20 usando os valores de Y_1 e Y_2 amostrados. Obtem-se S e E das expressões 3.21 e 3.22, respectivamente, usando os mesmos valores de Y_1 e Y_2 . Desta maneira o primeiro ciclo está completado, pois todas as distribuições condicionais

foram amostradas pelo menos uma vez.

Uma amostra de tamanho m é delineada de cada distribuição condicional, e os valores amostrados das iterações anteriores são usados nas distribuições condicionais para iterações posteriores.

Repetindo o ciclo um grande número de vezes, as amostras aleatórias geradas para cada parâmetro podem ser consideradas uma amostra aleatória da distribuição marginal a *posteriori*, e assim, são usadas para determinar os resumos de interesse de cada parâmetro.

3.2 Dois Testes Diagnósticos

A utilização de múltiplos testes diagnósticos, para estimação das suas medidas de desempenho, pode fornecer melhor precisão para as estimativas de interesse e, conseqüentemente, diminuir o número de pacientes classificados como falsos positivo ou negativo.

A partir de uma abordagem Bayesiana, é possível obter inferências simultâneas sobre todos estes parâmetros. Apresentamos uma extensão da metodologia da Seção 3.1. considerando dois testes diagnósticos tais que nenhum deles é considerado Padrão Ouro.

Considere um experimento da área médica, que consiste em analisar uma amostra de n pacientes, onde a cada paciente observado, tem-se como objetivo determinar se ele é ou não portador de uma doença, dado o conhecimento dos resultados de dois testes diagnósticos que o classificam como positivo ou negativo.

Temos as variáveis aleatórias discretas:

T_k representa o resultado de cada teste diagnóstico. Será representada por,

$$T_{ki} = \begin{cases} 1, & \text{se o resultado do teste } k \text{ é positivo para o } i - \text{ésimo paciente} \\ 0, & \text{se o resultado do teste } k \text{ é negativo para o } i - \text{ésimo paciente,} \end{cases}$$

$k = 1, 2, i = 1, 2, \dots, n.$

Portanto, cada paciente tem o resultado de cada teste representado por uma distribuição de *Bernoulli*, e, considerando que temos uma amostra de n pacientes, temos

a soma das variáveis aleatórias $T_k = \sum_{i=1}^n T_{ki}$, $k = 1, 2$, representadas pela distribuição *Binomial*.

D representa a verdadeira condição do paciente, portador ou não da doença. Será representada por,

$$D_i = \begin{cases} 1, & \text{se o } i - \text{ésimo paciente é portador da doença} \\ 0, & \text{se o } i - \text{ésimo paciente não é portador da doença,} \end{cases}$$

$i = 1, \dots, n$.

Portanto, cada paciente é representado por uma distribuição de *Bernoulli*, e considerando que temos uma amostra de n pacientes, o número total de portadores da doença $D = \sum_{i=1}^n D_i$, segue uma distribuição *Binomial*.

Considerando que temos os resultados dos dois testes diagnósticos, os parâmetros de interesse são as estimativas das medidas de desempenho de cada teste, sendo elas, Sensibilidade S_1 e Especificidade E_1 do teste 1, Sensibilidade S_2 e Especificidade E_2 do teste 2, e a Prevalência da doença P .

Considere o conjunto de dados apresentado na Tabela 3.2.1.,

Tabela 3.2.1: *Dados de dois testes diagnósticos*

$\frac{\mathbf{T}_1}{\mathbf{T}_2}$	T_2	\bar{T}_2	total
T_1	u	v	$u + v$
\bar{T}_1	w	x	$w + x$
total	$u + w$	$v + x$	n

Onde,

u representa o número observado de indivíduos com resultado positivo nos dois testes, v representa o número observado de indivíduos com resultado positivo no primeiro teste e negativo no segundo teste,

w representa o número observado de indivíduos com resultado negativo no primeiro teste e positivo no segundo teste,

x representa o número observado de indivíduos com resultado negativo nos dois testes.

As informações não disponíveis devido a ausência do teste Padrão Ouro serão representadas por:

Y_1 representa o número desconhecido de verdadeiros positivos (portadores da doença) dentre os u com os resultados dos dois testes T_1 e T_2 positivos;

Y_2 representa o número desconhecido de verdadeiros positivos (portadores da doença) dentre os v com o resultado do teste T_1 positivo e T_2 negativo;

Y_3 representa o número desconhecido de verdadeiros positivos (portadores da doença) dentre os w com o resultado do teste T_1 negativo e T_2 positivo;

Y_4 representa o número desconhecido de verdadeiros positivos (portadores da doença) dentre os x com os resultados dos dois testes T_1 e T_2 negativos.

Para o cálculo das probabilidades de sucesso, temos oito combinações de resultados possíveis para os testes em estudo, sendo elas apresentadas na Tabela 3.2.2.:

Tabela 3.2.2.: Combinações das variáveis D , T_1 e T_2

D	T_1	T_2
1	1	1
1	1	0
1	0	1
1	0	0
0	1	1
0	1	0
0	0	1
0	0	0

Os u indivíduos da Tabela 3.2.1., com resultado positivo em ambos os testes, se referem

aos pacientes portadores da doença e resultado positivo nos dois testes, representados pela probabilidade $P(T_1 = 1, T_2 = 1, D = 1)$, e também aos pacientes não portadores da doença e resultado positivo nos dois testes, representados pela probabilidade $P(T_1 = 1, T_2 = 1, D = 0)$.

Então, a probabilidade de um indivíduo pertencer à cela u , ou ter os resultados dos dois testes diagnósticos positivos, será dada por,

$$P(T_1 = 1, T_2 = 1) = P(T_1 = 1, T_2 = 1, D = 1) + P(T_1 = 1, T_2 = 1, D = 0).$$

Analogamente, temos as probabilidades,

$$P(T_1 = 1, T_2 = 0) = P(T_1 = 1, T_2 = 0, D = 1) + P(T_1 = 1, T_2 = 0, D = 0)$$

$$P(T_1 = 0, T_2 = 1) = P(T_1 = 0, T_2 = 1, D = 1) + P(T_1 = 0, T_2 = 1, D = 0)$$

$$P(T_1 = 0, T_2 = 0) = P(T_1 = 0, T_2 = 0, D = 1) + P(T_1 = 0, T_2 = 0, D = 0)$$

Pelas definições dadas no Capítulo 1 para as medidas de desempenho de um teste diagnóstico, e assumindo que os testes T_1 e T_2 são independentes, temos os resultados,

$$\begin{aligned} P(T_1 = 1, T_2 = 1, D = 1) &= \\ &= P(D = 1)P(T_1 = 1|D = 1)P(T_2 = 1|T_1 = 1, D = 1) = \\ &= P(D = 1)P(T_1 = 1|D = 1)P(T_2 = 1|D = 1) = PS_1S_2 \\ P(T_1 = 1, T_2 = 0, D = 1) &= \\ &= P(D = 1)P(T_1 = 1|D = 1)P(T_2 = 0|T_1 = 1, D = 1) = \\ &= P(D = 1)P(T_1 = 1|D = 1)P(T_2 = 0|D = 1) = PS_1(1 - S_2) \\ P(T_1 = 0, T_2 = 1, D = 1) &= \\ &= P(D = 1)P(T_1 = 0|D = 1)P(T_2 = 1|T_1 = 0, D = 1) = \\ &= P(D = 1)P(T_1 = 0|D = 1)P(T_2 = 1|D = 1) = P(1 - S_1)S_2 \\ P(T_1 = 0, T_2 = 0, D = 1) &= \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 &= P(D = 1)P(T_1 = 0|D = 1)P(T_2 = 0|T_1 = 0, D = 1) = \\
 &= P(D = 1)P(T_1 = 0|D = 1)P(T_2 = 0|D = 1) = P(1 - S_1)(1 - S_2) \\
 P(T_1 = 1, T_2 = 1, D = 0) &= \\
 &= P(D = 1)P(T_1 = 1|D = 0)P(T_2 = 1|T_1 = 1, D = 0) = \\
 &= P(D = 0)P(T_1 = 1|D = 0)P(T_2 = 1|D = 0) = (1 - P)(1 - E_1)(1 - E_2) \\
 P(T_1 = 1, T_2 = 0, D = 0) &= \\
 &= P(D = 0)P(T_1 = 1|D = 0)P(T_2 = 0|T_1 = 1, D = 0) = \\
 &= P(D = 0)P(T_1 = 1|D = 0)P(T_2 = 0|D = 0) = (1 - P)(1 - E_1)E_2 \\
 P(T_1 = 0, T_2 = 1, D = 0) &= \\
 &= P(D = 0)P(T_1 = 0|D = 0)P(T_2 = 1|T_1 = 0, D = 0) = \\
 &= P(D = 0)P(T_1 = 0|D = 0)P(T_2 = 1|D = 0) = (1 - P)E_1(1 - E_2) \\
 P(T_1 = 0, T_2 = 0, D = 0) &= \\
 &= P(D = 0)P(T_1 = 0|D = 0)P(T_2 = 0|T_1 = 0, D = 0) = \\
 &= P(D = 0)P(T_1 = 0|D = 0)P(T_2 = 0|D = 0) = (1 - P)E_1E_2.
 \end{aligned}$$

Então, a probabilidade de um indivíduo pertencer à cela u será dada por $PS_1S_2 + (1 - P)(1 - E_1)(1 - E_2)$; pertencer à cela v será dada por $PS_1(1 - S_2) + (1 - P)(1 - E_1)E_2$; pertencer à cela w será dada por $P(1 - S_1)S_2 + (1 - P)E_1(1 - E_2)$; pertencer à cela x será dada por $P(1 - S_1)(1 - S_2) + (1 - P)E_1E_2$.

Considerando que temos quatro possíveis combinações entre os resultados dos testes, sendo elas, u , v , w e x , temos a Função de Verossimilhança proporcional a distribuição *Multinomial* dada por:

$$\begin{aligned}
 L(P, S_1, E_1, S_2, E_2|u, v, w, x) &\propto [(PS_1S_2) + (1 - P)(1 - E_1)(1 - E_2)]^u. \quad (3.23) \\
 &[PS_1(1 - S_2) + (1 - P)(1 - E_1)E_2]^v. \\
 &[P(1 - S_1)S_2 + (1 - P)E_1(1 - E_2)]^w. \\
 &[P(1 - S_1)(1 - S_2) + (1 - P)E_1E_2]^x,
 \end{aligned}$$

onde $u + v + w + x = n$.

Do ponto de vista clássico, a partir de três testes diagnósticos podemos estimar os parâmetros de interesse, porém, os intervalos são maiores e a abordagem Bayesiana oferece vantagens. Para dois testes diagnósticos não podemos encontrar os Estimadores de Máxima Verossimilhança para P, S_1, S_2, E_1 e E_2 , pois o número de parâmetros (cinco) é maior que o número de quantidades conhecidas (u, v, w e x) (ver, por exemplo, Hui e Walter, 1980). Por este motivo, a aproximação Bayesiana proposta por Joseph et al (1999) [16] considera as variáveis Y_1, Y_2, Y_3 e Y_4 , como variáveis latentes.

3.2.1 Análise Bayesiana

Variáveis Latentes:

Considere os dados apresentados na Tabela 3.2.1 onde u, v, w e x são conhecidos e Y_1, Y_2, Y_3 e Y_4 representam as informações não disponíveis devido a ausência do teste Padrão Ouro. Sendo o Padrão Ouro desconhecido, temos quatro Variáveis Latentes Y_1, Y_2, Y_3 e Y_4 , ou, dados não observados que precisam ser estimados. Como existem apenas duas possibilidades de acontecimento para cada variável latente, as mesmas assumirão uma distribuição *Binomial*. Definimos como sucesso destas variáveis latentes,

$\sum_i^u Y_{1i}$: o número de pacientes portadores da doença dentre os u com os resultados dos dois testes T_1 e T_2 positivos;

$\sum_i^v Y_{2i}$: o número de pacientes portadores da doença dentre os v com o resultado do teste T_1 positivo e T_2 negativo;

$\sum_i^w Y_{3i}$: o número de pacientes portadores da doença dentre os w com o resultado do teste T_1 negativo e T_2 positivo;

$\sum_i^x Y_{4i}$: o número de pacientes portadores da doença dentre os x com os resultados dos dois testes T_1 e T_2 negativos.

As probabilidades de sucesso $\theta_1, \theta_2, \theta_3$ e θ_4 são dadas por,

$$\begin{aligned} \theta_1 &= P(D = 1 | T_1 = 1, T_2 = 1) = \frac{P(D = 1, T_1 = 1, T_2 = 1)}{P(T_1 = 1, T_2 = 1)} = & (3.24) \\ &= \frac{P(D = 1)P(T_1 = 1 | D = 1)P(T_2 = 1 | T_1 = 1, D = 1)}{P(D = 1)P(T_1 = 1 | D = 1)P(T_2 = 1 | T_1 = 1, D = 1) + P(D = 0)P(T_1 = 1 | D = 0)P(T_2 = 1 | T_1 = 1, D = 0)} = \\ &= \frac{PS_1S_2}{PS_1S_2 + (1 - P)(1 - E_1)(1 - E_2)} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \theta_2 &= P(D = 1 | T_1 = 1, T_2 = 0) = \frac{P(D = 1, T_1 = 1, T_2 = 0)}{P(T_1 = 1, T_2 = 0)} = & (3.25) \\ &= \frac{P(D = 1)P(T_1 = 1 | D = 1)P(T_2 = 0 | T_1 = 1, D = 1)}{P(D = 1)P(T_1 = 1 | D = 1)P(T_2 = 0 | T_1 = 1, D = 1) + P(D = 0)P(T_1 = 1 | D = 0)P(T_2 = 0 | T_1 = 1, D = 0)} = \\ &= \frac{PS_1(1 - S_2)}{PS_1(1 - S_2) + (1 - P)(1 - E_1)E_2} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \theta_3 &= P(D = 1 | T_1 = 0, T_2 = 1) = \frac{P(D = 1, T_1 = 0, T_2 = 1)}{P(T_1 = 0, T_2 = 1)} = & (3.26) \\ &= \frac{P(D = 1)P(T_1 = 0 | D = 1)P(T_2 = 1 | T_1 = 0, D = 1)}{P(D = 1)P(T_1 = 0 | D = 1)P(T_2 = 1 | T_1 = 0, D = 1) + P(D = 0)P(T_1 = 0 | D = 0)P(T_2 = 1 | T_1 = 0, D = 0)} = \\ &= \frac{P(1 - S_1)S_2}{P(1 - S_1)S_2 + (1 - P)E_1(1 - E_2)} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \theta_4 &= P(D = 1 | T_1 = 0, T_2 = 0) = \frac{P(D = 1, T_1 = 0, T_2 = 0)}{P(T_1 = 0, T_2 = 0)} = & (3.27) \\ &= \frac{P(D = 1)P(T_1 = 0 | D = 1)P(T_2 = 0 | T_1 = 0, D = 1)}{P(D = 1)P(T_1 = 0 | D = 1)P(T_2 = 0 | T_1 = 0, D = 1) + P(D = 0)P(T_1 = 0 | D = 0)P(T_2 = 0 | T_1 = 0, D = 0)} = \\ &= \frac{P(1 - S_1)(1 - S_2)}{P(1 - S_1)(1 - S_2) + (1 - P)E_1E_2} \end{aligned}$$

Isto é,

$$\boxed{Y_1 = \sum_i^u Y_{1i} | u, P, S_1, S_2, E_1, E_2 \sim \text{Binomial}(u, \theta_1)} \quad (3.28)$$

$$\boxed{Y_2 = \sum_i^v Y_{2i} | v, P, S_1, S_2, E_1, E_2 \sim \text{Binomial}(v, \theta_2)} \quad (3.29)$$

$$\boxed{Y_3 = \sum_i^w Y_{3i} | w, P, S_1, S_2, E_1, E_2 \sim \text{Binomial}(w, \theta_3)} \quad (3.30)$$

$$\boxed{Y_4 = \sum_i^x Y_{4i} | x, P, S_1, S_2, E_1, E_2 \sim \text{Binomial}(x, \theta_4)} \quad (3.31)$$

onde $\theta_1, \theta_2, \theta_3$ e θ_4 são dados em 3.24 a 3.27, respectivamente. Portanto a Função de Verossimilhança consideradas as $n = (u + v + w + x)$ observações da Tabela 3.2.1., pode ser encontrada da seguinte forma, $L(P, S_1, S_2, E_1, E_2 | u, v, w, x, Y_1, Y_2, Y_3, Y_4) \propto$

$$\begin{aligned} &\propto [PS_1S_2 + (1 - P)(1 - E_1)(1 - E_2)]^u [PS_1(1 - S_2) + (1 - P)(1 - E_1)E_2]^v \\ &\cdot [P(1 - S_1)S_2 + (1 - P)E_1(1 - E_2)]^w [P(1 - S_1)(1 - S_2) + (1 - P)E_1E_2]^x \\ &\cdot \left(\frac{PS_1S_2}{PS_1S_2 + (1 - P)(1 - E_1)(1 - E_2)} \right)^{Y_1} \left(\frac{(1 - P)(1 - E_1)(1 - E_2)}{PS_1S_2 + (1 - P)(1 - E_1)(1 - E_2)} \right)^{u - Y_1} \\ &\cdot \left(\frac{PS_1(1 - S_2)}{PS_1(1 - S_2) + (1 - P)(1 - E_1)E_2} \right)^{Y_2} \left(\frac{(1 - P)(1 - E_1)E_2}{PS_1(1 - S_2) + (1 - P)(1 - E_1)E_2} \right)^{v - Y_2} \\ &\cdot \left(\frac{P(1 - S_1)S_2}{P(1 - S_1)S_2 + (1 - P)E_1(1 - E_2)} \right)^{Y_3} \left(\frac{(1 - P)E_1(1 - E_2)}{P(1 - S_1)S_2 + (1 - P)E_1(1 - E_2)} \right)^{w - Y_3} \\ &\cdot \left(\frac{P(1 - S_1)(1 - S_2)}{P(1 - S_1)(1 - S_2) + (1 - P)E_1E_2} \right)^{Y_4} \left(\frac{(1 - P)E_1E_2}{P(1 - S_1)(1 - S_2) + (1 - P)E_1E_2} \right)^{x - Y_4} \end{aligned}$$

Isto é, $L(P, S_1, S_2, E_1, E_2 | u, v, w, x, Y_1, Y_2, Y_3, Y_4) \propto$

$$\begin{aligned} &\propto [PS_1S_2 + (1 - P)(1 - E_1)(1 - E_2)]^u [PS_1(1 - S_2) + (1 - P)(1 - E_1)E_2]^v \\ &\cdot [P(1 - S_1)S_2 + (1 - P)E_1(1 - E_2)]^w [P(1 - S_1)(1 - S_2) + (1 - P)E_1E_2]^x \\ &\cdot \frac{(PS_1S_2)^{Y_1} ((1 - P)(1 - E_1)(1 - E_2))^{u - Y_1}}{[PS_1S_2 + (1 - P)(1 - E_1)(1 - E_2)]^u} \cdot \frac{(PS_1(1 - S_2))^{Y_2} ((1 - P)(1 - E_1)E_2)^{v - Y_2}}{[PS_1(1 - S_2) + (1 - P)(1 - E_1)E_2]^v} \\ &\cdot \frac{(P(1 - S_1)S_2)^{Y_3} ((1 - P)E_1(1 - E_2))^{w - Y_3}}{[P(1 - S_1)S_2 + (1 - P)E_1(1 - E_2)]^w} \cdot \frac{(P(1 - S_1)(1 - S_2))^{Y_4} ((1 - P)E_1E_2)^{x - Y_4}}{[P(1 - S_1)(1 - S_2) + (1 - P)E_1E_2]^x} \end{aligned}$$

Ou, $L(P, S_1, S_2, E_1, E_2 | u, v, w, x, Y_1, Y_2, Y_3, Y_4) \propto$

$$\begin{aligned} &\propto P^{Y_1 + Y_2 + Y_3 + Y_4} (1 - P)^{n - (Y_1 + Y_2 + Y_3 + Y_4)} S_1^{Y_1 + Y_2} (1 - S_1)^{Y_3 + Y_4} \\ &\cdot S_2^{Y_1 + Y_3} (1 - S_2)^{Y_2 + Y_4} E_1^{w + x - (Y_3 + Y_4)} (1 - E_1)^{u + v - (Y_1 + Y_2)} E_2^{v + x - (Y_2 + Y_4)} (1 - E_2)^{u + w - (Y_1 + Y_3)} \end{aligned} \quad (3.32)$$

Distribuições a priori:

A informação *a priori* para cada parâmetro em θ será representada por uma função de distribuição $Beta(\alpha_\theta, \beta_\theta)$, portanto assumimos,

$$\begin{aligned} P &\sim Beta(\alpha_P, \beta_P), \text{ onde } \alpha_P \text{ e } \beta_P \text{ hiperparâmetros conhecidos,} \\ S_k &\sim Beta(\alpha_{S_k}, \beta_{S_k}), \text{ onde } \alpha_{S_k} \text{ e } \beta_{S_k} \text{ hiperparâmetros conhecidos,} \\ E_k &\sim Beta(\alpha_{E_k}, \beta_{E_k}), \text{ onde } \alpha_{E_k} \text{ e } \beta_{E_k} \text{ hiperparâmetros conhecidos,} \end{aligned} \quad (3.33)$$

$k = 1, 2$. Também vamos considerar independência entre P, S_1, S_2, E_1 e E_2 ; portanto a densidade *a priori* para P, S_1, S_2, E_1 e E_2 pode ser escrita como o produto das densidades *Beta*:

$$\pi(P, S_1, S_2, E_1, E_2) = \pi(P)\pi(S_1)\pi(S_2)\pi(E_1)\pi(E_2) \quad (3.34)$$

Distribuição a posteriori:

Pelo Teorema de Bayes, a distribuição *a posteriori* conjunta é proporcional ao produto da Função de Verossimilhança e a distribuição *a priori*, isto é,

$$\begin{aligned} \pi(P, S_1, E_1, S_2, E_2|u, v, w, x, Y_1, Y_2, Y_3, Y_4) &\propto \\ &\propto \pi(P, S_1, S_2, E_1, E_2)L(P, S_1, S_2, E_1, E_2|u, v, w, x, Y_1, Y_2, Y_3, Y_4) \end{aligned}$$

e das expressões 3.32 e 3.33 , temos,

$$\begin{aligned} \pi(P, S_1, E_1, S_2, E_2|u, v, w, x, Y_1, Y_2, Y_3, Y_4) &\propto \\ &\propto P^{\alpha_P-1}(1-P)^{\beta_P-1}S_1^{\alpha_{S_1}-1}(1-S_1)^{\beta_{S_1}-1}S_2^{\alpha_{S_2}-1}(1-S_2)^{\beta_{S_2}-1}. \\ &\quad .E_1^{\alpha_{E_1}-1}(1-E_1)^{\beta_{E_1}-1}E_2^{\alpha_{E_2}-1}(1-E_2)^{\beta_{E_2}-1}. \\ &\quad .P^{Y_1+Y_2+Y_3+Y_4}(1-P)^{n-(Y_1+Y_2+Y_3+Y_4)}S_1^{Y_1+Y_2}(1-S_1)^{Y_3+Y_4}. \\ &\quad .S_2^{Y_1+Y_3}(1-S_2)^{Y_2+Y_4}E_1^{w+x-(Y_3+Y_4)}(1-E_1)^{u+v-(Y_1+Y_2)}. \\ &\quad .E_2^{v+x-(Y_2+Y_4)}(1-E_2)^{u+w-(Y_1+Y_3)} \end{aligned} \quad (3.35)$$

$$\begin{aligned}
 \text{Ou, } \pi(P, S_1, E_1, S_2, E_2|u, v, w, x, Y_1, Y_2, Y_3, Y_4) &\propto \\
 &\propto P^{Y_1+Y_2+Y_3+Y_4+\alpha_P-1}(1-P)^{n-(Y_1+Y_2+Y_3+Y_4)+\beta_P-1} S_1^{Y_1+Y_2+\alpha_{S_1}-1} \cdot \\
 &\cdot (1-S_1)^{Y_3+Y_4+\beta_{S_1}-1} S_2^{Y_1+Y_3+\alpha_{S_2}-1} (1-S_2)^{Y_2+Y_4+\beta_{S_2}-1} \cdot \\
 &\cdot E_1^{w+x-(Y_3+Y_4)+\alpha_{E_1}-1} (1-E_1)^{u+v-(Y_1+Y_2)+\beta_{E_1}-1} \cdot \\
 &\cdot E_2^{v+x-(Y_2+Y_4)+\alpha_{E_2}-1} (1-E_2)^{u+w-(Y_1+Y_3)+\beta_{E_2}-1}
 \end{aligned} \tag{3.36}$$

Como as variáveis Y_1, Y_2, Y_3 e Y_4 não são observadas, não podemos calcular as densidades marginais *a posteriori* de $P, S_1, E_1, S_2,$ e E_2 diretamente de 3.36. Portanto, utilizando o algoritmo *Gibbs Sampling*, a cada ciclo geramos Y_1, Y_2, Y_3 e Y_4 das distribuições *Binomial*(u, θ_1), *Binomial*(v, θ_2), *Binomial*(w, θ_3) e *Binomial*(x, θ_4), dadas em 3.28 a 3.31, respectivamente. A partir dos valores gerados para Y_1, Y_2, Y_3 e Y_4 , o algoritmo *Gibbs Sampling* calcula as estimativas de interesse $P, S_1, E_1, S_2,$ e E_2 , porém, a implementação requer a especificação das distribuições condicionais de cada parâmetro dado o valor de todos os outros parâmetros.

Distribuições a posteriori condicionais para o Gibbs Sampling:

As distribuições condicionais necessárias para o *Gibbs Sampling*, são:

$$\begin{aligned}
 P|u, v, w, x, Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, \alpha_P, \beta_P, S_1, S_2, E_1, E_2 &\sim \\
 &\sim \text{Beta} [Y_1 + Y_2 + Y_3 + Y_4 + \alpha_P; n - (Y_1 + Y_2 + Y_3 + Y_4) + \beta_P] \\
 S_1|Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, \alpha_{S_1}, \beta_{S_1}, P, S_2, E_1, E_2 &\sim \text{Beta} [Y_1 + Y_2 + \alpha_{S_1}; Y_3 + Y_4 + \beta_{S_1}] \\
 E_1|u, v, w, x, Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, \alpha_{E_1}, \beta_{E_1}, S_1, S_2, E_2, P &\sim \\
 &\sim \text{Beta} [w + x - (Y_3 + Y_4) + \alpha_{E_1}; u + v - (Y_1 + Y_2) + \beta_{E_1}] \\
 S_2|Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, \alpha_{S_2}, \beta_{S_2}, P, S_1, E_1, E_2 &\sim \text{Beta} [Y_1 + Y_3 + \alpha_{S_2}; Y_2 + Y_4 + \beta_{S_2}] \\
 E_2|u, v, w, x, Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, \alpha_{E_2}, \beta_{E_2}, S_1, S_2, E_1, P &\sim \\
 &\sim \text{Beta} [v + x - (Y_2 + Y_4) + \alpha_{E_2}; u + w - (Y_1 + Y_3) + \beta_{E_2}]
 \end{aligned}$$

Algoritmo:

Iniciando com valores $(P^{(0)}, S_1^{(0)}, E_1^{(0)}, S_2^{(0)}, E_2^{(0)})$, o algoritmo é dado por:

(a) Na etapa m gerar,

$Y_{1i}^{(m)} \sim \text{Binomial}(u, \theta_1^{(m)})$, $i = 1, \dots, u$, onde,

$$\theta_1^{(m)} = \frac{P^{(m)} S_1^{(m)} S_2^{(m)}}{P^{(m)} S_1^{(m)} S_2^{(m)} + (1 - P^{(m)})(1 - E_1^{(m)})(1 - E_2^{(m)})} \quad (3.37)$$

$Y_{2i}^{(m)} \sim \text{Binomial}(v, \theta_2^{(m)})$, $i = 1, \dots, v$, onde,

$$\theta_2^{(m)} = \frac{P^{(m)} S_1^{(m)} (1 - S_2^{(m)})}{P^{(m)} S_1^{(m)} (1 - S_2^{(m)}) + (1 - P^{(m)})(1 - E_1^{(m)}) E_2^{(m)}} \quad (3.38)$$

$Y_{3i}^{(m)} \sim \text{Binomial}(w, \theta_3^{(m)})$, $i = 1, \dots, w$, onde,

$$\theta_3^{(m)} = \frac{P_1^{(m)} (1 - S_1^{(m)}) S_2^{(m)}}{P_1^{(m)} (1 - S_1^{(m)}) S_2^{(m)} + (1 - P^{(m)}) E_1^{(m)} (1 - E_2^{(m)})} \quad (3.39)$$

$Y_{4i}^{(m)} \sim \text{Binomial}(x, \theta_4^{(m)})$, $i = 1, \dots, x$, onde,

$$\theta_4^{(m)} = \frac{P^{(m)} (1 - S_1^{(m)}) (1 - S_2^{(m)})}{P^{(m)} (1 - S_1^{(m)}) (1 - S_2^{(m)}) + (1 - P^{(m)}) E_1^{(m)} E_2^{(m)}} \quad (3.40)$$

(b) Na etapa $m + 1$ gerar S_1 , E_1 , S_2 , E_2 e P das distribuições condicionais,

$P^{(m+1)} | \{Y_{1i}^{(m)}\}, \{Y_{2i}^{(m)}\}, \{Y_{3i}^{(m)}\}, \{Y_{4i}^{(m)}\} \sim$

$$\sim \text{Beta}(Y_{1i}^{(m)} + Y_{2i}^{(m)} + Y_{3i}^{(m)} + Y_{4i}^{(m)} + \alpha_P; n - Y_{1i}^{(m)} - Y_{2i}^{(m)} - Y_{3i}^{(m)} - Y_{4i}^{(m)} + \beta_P) \quad (3.41)$$

$S_1^{(m+1)} | \{Y_{1i}^{(m)}\}, \{Y_{2i}^{(m)}\}, \{Y_{3i}^{(m)}\}, \{Y_{4i}^{(m)}\} \sim$

$$\sim \text{Beta}(Y_{1i}^{(m)} + Y_{2i}^{(m)} + \alpha_{S_1}; Y_{3i}^{(m)} + Y_{4i}^{(m)} + \beta_{S_1}) \quad (3.42)$$

$$\begin{aligned}
 S_2^{(m+1)} | \{Y_{1i}^{(m)}\}, \{Y_{2i}^{(m)}\}, \{Y_{3i}^{(m)}\}, \{Y_{4i}^{(m)}\} &\sim \\
 &\sim \text{Beta}(Y_{1i}^{(m)} + Y_{3i}^{(m)} + \alpha_{S_2}; Y_{2i}^{(m)} + Y_{4i}^{(m)} + \beta_{S_2})
 \end{aligned} \tag{3.43}$$

$$\begin{aligned}
 E_1^{(m+1)} | \{Y_{1i}^{(m)}\}, \{Y_{2i}^{(m)}\}, \{Y_{3i}^{(m)}\}, \{Y_{4i}^{(m)}\} &\sim \\
 &\sim \text{Beta}(w + x - Y_{3i}^{(m)} - Y_{4i}^{(m)} + \alpha_{E_1}; u + v - Y_{1i}^{(m)} - Y_{2i}^{(m)} + \beta_{E_1})
 \end{aligned} \tag{3.44}$$

$$\begin{aligned}
 E_2^{(m+1)} | \{Y_{1i}^{(m)}\}, \{Y_{2i}^{(m)}\}, \{Y_{3i}^{(m)}\}, \{Y_{4i}^{(m)}\} &\sim \\
 &\sim \text{Beta}(v + x - Y_{2i}^{(m)} - Y_{4i}^{(m)} + \alpha_{E_2}; u + w - Y_{1i}^{(m)} - Y_{3i}^{(m)} + \beta_{E_2})
 \end{aligned} \tag{3.45}$$

Neste algoritmo, valores iniciais arbitrários são escolhidos para cada parâmetro $S_1^{(0)}$, $E_1^{(0)}$, $S_2^{(0)}$, $E_2^{(0)}$ e $P^{(0)}$. As variáveis latentes Y_1 , Y_2 , Y_3 e Y_4 são geradas das expressões 3.37 a 3.40, respectivamente. Então, P é gerado da equação 3.41 usando os valores de Y_1 , Y_2 , Y_3 e Y_4 amostrados. Obtem-se S_1 , E_1 , S_2 e E_2 das expressões 3.42 a 3.45, respectivamente, usando os mesmos valores de Y_1 , Y_2 , Y_3 e Y_4 . Dessa maneira o primeiro ciclo está completado pois todas as distribuições condicionais foram amostradas pelo menos uma vez. Uma amostra de tamanho m é delineada de cada distribuição condicional, e os valores amostrados das iterações anteriores são usados nas distribuições condicionais para iterações posteriores.

Repetindo o ciclo um grande número de vezes, as amostras aleatórias geradas para cada parâmetro podem ser consideradas uma amostra aleatória da distribuição marginal *a posteriori*, e assim, são usadas para determinar os resumos de interesse de cada parâmetro.

3.3 Exemplo Numérico

Esta aplicação com dados reais foi apresentada por Joseph et al. (1999) [16], e diz respeito a infecção causada pelo parasita *strongyloides* em 162 refugiados Cambodianos

que chegaram em Montreal, Canadá, entre Julho de 1982 e Fevereiro de 1983.

Este tipo de parasita é encontrado nas fezes de homens ou animais como cães, gatos e macacos infectados. A transmissão geralmente ocorre pelo contato da pele dos pés com o solo contaminado pelas fezes, ou, contato com alimento contaminado por água de irrigação poluída com fezes. A infecção causada pela presença deste parasita no intestino do indivíduo provoca inflamação dos intestinos e ocasiona diarreia e vômito. Dois testes usados com frequência para detecção da infecção parasitária são o Exame de Fezes e o Teste Sorológico, e sabe-se que os resultados dos Exames de Fezes geralmente subestimam a Prevalência, enquanto o Teste Sorológico geralmente resulta em superestimação, por isto nenhum deles é considerado Padrão Ouro.

Considerando então a existência de dois testes diagnósticos, onde nenhum é Padrão Ouro, temos como objetivo estimar a Prevalência da infecção na população em estudo e as medidas de desempenho dos testes diagnósticos, Sensibilidade e Especificidade. A partir destas estimativas, temos interesse em determinar os Valores Preditivos Positivo e Negativo. Inicialmente apresentamos a análise individual para cada teste diagnóstico, e depois, a análise considerando os resultados dos dois testes combinados. O objetivo é verificar a possibilidade de obter melhores estimativas para os parâmetros de interesse a partir da realização de testes múltiplos. Apresentamos na Tabela 3.3.1. os dados obtidos após a aplicação do Teste Sorológico e do Exame de Fezes nos 162 refugiados Cambodianos.

Tabela 3.3.1: *Resultados dos testes diagnósticos*

Fezes	T	\bar{T}	total
Sorológico			
T	38	87	125
\bar{T}	2	35	37
total	40	122	162

fonte : Joseph et al. (1999)

Para a escolha das distribuições *a priori* para os parâmetros Sensibilidade e Especifi-

cidade foram consultados especialistas do *Centro de Doenças Tropicais McGill* [16], que determinaram intervalos de probabilidade de 95% para estas medidas, como mostra a Tabela 3.3.2.

Tabela 3.3.2.: Intervalos de Probabilidade definidos pelos especialistas do Centro de Doenças Tropicais McGill

	Sensibilidade	Especificidade
Fezes	5% a 45%	90% a 100%
Sorológico	65% a 95%	35% a 100%

Considerando as densidades *a priori* $Beta(\alpha_\theta, \beta_\theta)$ para cada parâmetro, foram encontrados os valores de seus hiperparâmetros através dos cálculos (análise Bayesiana empírica):

α_θ : combinação do centro do intervalo do parâmetro θ de interesse, com a *média* da distribuição *Beta*

β_θ : combinação de 1/4 do intervalo do parâmetro θ de interesse, como o *desvio padrão* da distribuição *Beta* (isso é sugerido por vários autores; ver por exemplo, Browne, 2001)

onde, a *média* e o *desvio padrão* da distribuição *Beta* são,

$$\text{média} : \alpha_\theta = \frac{\alpha_\theta}{\alpha_\theta + \beta_\theta}$$

$$\text{desvio padrão} : \beta_\theta = \sqrt{\frac{\alpha_\theta \beta_\theta}{(\alpha_\theta + \beta_\theta)^2 (\alpha_\theta + \beta_\theta + 1)}}$$

Teste Sorológico:

Sensibilidade:

A partir do intervalo (65% a 95%) definido para a Sensibilidade do Teste Sorológico calculamos seu centro,

$$centro = \frac{(0,95+0,65)}{2} = 0,8$$

e 1/4 do intervalo,

$$1/4 = \frac{(0,95-0,65)}{4} = 0,075 \quad (3.46)$$

Os valores dos hiperparâmetros α_S e β_S da distribuição *a priori* para o Teste Sorológico são obtidos das relações,

$$\frac{\alpha_S}{\alpha_S + \beta_S} = 0,80$$

e,

$$\sqrt{\frac{4\beta_S\beta_S}{(4\beta_S + \beta_S)^2(4\beta_S + \beta_S + 1)}} = 0,075$$

Portanto, assumimos os hiperparâmetros para a Sensibilidade do Teste Sorológico dados por,

$$\begin{aligned} \alpha_S &= 21,96 \\ \beta_S &= 5,49 \end{aligned} \quad (3.47)$$

Especificidade:

A partir do intervalo (35% a 100%) definido para a Especificidade do Teste Sorológico calculamos seu centro,

$$centro = \frac{(1,00+0,35)}{2} = 0,675$$

e 1/4 do intervalo,

$$1/4 = \frac{(1,00-0,35)}{4} = 0,1625 \quad (3.48)$$

Os valores dos hiperparâmetros α_E e β_E da distribuição *a priori* para o Teste Sorológico são obtidos das relações,

$$\frac{\alpha_E}{\alpha_E + \beta_E} = 0,675$$

e,

$$\sqrt{\frac{2,077\beta_E\beta_E}{(2,077\beta_E + \beta_E)^2(2,077\beta_E + \beta_E + 1)}} = 0,1625$$

Portanto, assumimos os hiperparâmetros para a Especificidade do Teste Sorológico dados por,

$$\begin{aligned}\alpha_E &= 4,93 \\ \beta_E &= 2,38\end{aligned}\tag{3.49}$$

Exame de Fezes:

Sensibilidade:

A partir do intervalo (5% a 45%) definido para a Sensibilidade do Exame de Fezes calculamos seu centro,

$$centro = \frac{(0,45+0,05)}{2} = 0,25$$

e 1/4 do intervalo,

$$1/4 = \frac{(0,45-0,05)}{4} = 0,10\tag{3.50}$$

Os valores dos hiperparâmetros α_S e β_S da distribuição *a priori* para o Exame de Fezes são obtidos das relações,

$$\frac{\alpha_S}{\alpha_S + \beta_S} = 0,25$$

e,

$$\sqrt{\frac{0,333\beta_S\beta_S}{(0,333\beta_S + \beta_S)^2(0,333\beta_S + \beta_S + 1)}} = 0,10$$

Assim, assumimos os hiperparâmetros para a Sensibilidade do Exame de Fezes dados por,

$$\begin{aligned}\alpha_S &= 4,43 \\ \beta_S &= 13,30\end{aligned}\tag{3.51}$$

Especificidade:

A partir do intervalo (90% a 100%) definido para a Especificidade do Exame de Fezes calculamos seu centro,

$$centro = \frac{(1,00+0,90)}{2} = 0,95$$

e 1/4 do intervalo,

$$1/4 = \frac{(1,00-0,90)}{4} = 0,025 \quad (3.52)$$

Os valores dos hiperparâmetros α_E e β_E da distribuição *a priori* para o Exame de Fezes são obtidos das relações,

$$\frac{\alpha_E}{\alpha_E + \beta_E} = 0,95$$

e,

$$\sqrt{\frac{19\beta_E\beta_E}{(19\beta_E + \beta_E)^2(19\beta_E + \beta_E + 1)}} = 0,025$$

Portanto, assumimos os hiperparâmetros para a Especificidade do Exame de Fezes dados por,

$$\begin{aligned} \alpha_E &= 71,25 \\ \beta_E &= 3,75 \end{aligned} \quad (3.53)$$

Os resultados dos hiperparâmetros α_θ e β_θ encontrados em 3.47, 3.49, 3.51 e 3.53 das distribuições *a priori* estão apresentados na Tabela 3.3.3.

Tabela 3.3.3.: Escolhas dos hiperparâmetros α_θ e β_θ

	Sensibilidade	Especificidade
Fezes	$\alpha_S = 4,43 \quad \beta_S = 13,30$	$\alpha_E = 71,25 \quad \beta_E = 3,75$
Sorológico	$\alpha_S = 21,96 \quad \beta_S = 5,49$	$\alpha_E = 4,93 \quad \beta_E = 2,38$

Para a Prevalência da doença será considerada uma *priori não informativa*, pois não há informações sobre este parâmetro. No caso particular da distribuição *Beta* em que os parâmetros $a = b = 1$, temos uma densidade *Uniforme* no intervalo $[0, 1]$. A *priori Uniforme* indica que, inicialmente, o especialista tem pouca informação sobre θ , pois com

relação a essa *priori*, qualquer intervalo de mesmo comprimento tem a mesma área, ou, a mesma probabilidade [6]. Utilizaremos então, em um primeiro momento, a distribuição *Beta* com hiperparâmetros $(\alpha_P = 1, \beta_P = 1)$, apesar de alguns problemas que podem ocorrer na posteriori (ver Box e Tiao, 1973).

A partir do algoritmo *Gibbs Sampling* implementado, utilizamos o Software *WinBUGS* (Spiegelhalter et al., 1995)[26] e as análises foram feitas utilizando primeiramente dados individuais de cada teste diagnóstico, e depois para a combinação dos dois testes. Os resultados obtidos são discutidos a seguir.

Teste Sorológico (Teste 1)

Para a análise do Teste Sorológico, utilizamos a metodologia para estimação dos parâmetros de interesse quando temos apenas um teste diagnóstico disponível, sendo este não considerado Padrão Ouro, conforme demonstrado na seção 3.1.2. do Capítulo 3. Foram considerados $a = 125$ refugiados Cambodianos com resultado do Teste Sorológico positivo, e $b = 37$ refugiados Cambodianos com resultado do Teste Sorológico negativo, conforme demonstrado na Tabela 3.3.1.

Temos interesse em estimar a Prevalência P da infecção nos 162 refugiados Cambodianos, e também a Sensibilidade e Especificidade do Teste Sorológico, para assim detectar a proporção de verdadeiros infectados entre os 125 com resultado do teste positivo, e a proporção de verdadeiros não infectados entre os 37 com resultado do teste negativo. Tendo obtido estas estimativas, calculamos os Valores Preditivos Positivo e Negativo para que os especialistas tenham as informações necessárias quando aplicarem o Teste Sorológico em novos pacientes desta população em estudo.

Consideramos os hiperparâmetros $\alpha_1 = 21,96$ e $\beta_1 = 5,49$ para a Sensibilidade do Teste Sorológico, e, $\alpha_2 = 4,93$ e $\beta_2 = 2,38$ para a Especificidade do Teste Sorológico, conforme as expressões 3.47 e 3.49. Consideramos como valores iniciais para estes parâmetros, os centros encontrados pelos intervalos definidos pelos especialistas do *Centro de Doenças Tropicais McGill*, sendo, $S^{(0)} = 0,8$ para a Sensibilidade e $E^{(0)} = 0,675$ para a

Especificidade do Teste Sorológico, conforme as expressões 3.46 e 3.48.

Considerando que não havia informações sobre a Prevalência da infecção nos 162 refugiados Cambodianos, utilizamos primeiramente $\alpha = 1$ e $\beta = 1$ para os hiperparâmetros da distribuição *a priori* da Prevalência, e em seguida, $\alpha = 0.5$ e $\beta = 0.5$, obtendo assim uma distribuição *a priori não informativa*, e consideramos o valor médio $P^{(0)} = 0,5$ como valor inicial da Prevalência da infecção.

Os resultados obtidos a partir de duas cadeias geradas com um período de aquecimento de 1000 interações e 100000 posteriores armazenadas estão demonstrados na Tabela 3.3.4.:

Tabela 3.3.4.: Resultados a posteriori para o Teste Sorológico

parâmetro	média	desvio padrão	2.5%	mediana	97.5%
P	0,7995	0,1705	0,3069	0,8423	0,9907
S	0,8302	0,0496	0,7359	0,8291	0,9262
E	0,5955	0,1852	0,2448	0,6040	0,9161
$(1 - S)$	0,172	0,049	0,077	0,173	0,266
$(1 - E)$	0,412	0,187	0,086	0,402	0,760
VPP	0,862	0,182	0,294	0,932	0,997
VPN	0,408	0,236	0,025	0,396	0,868
Y_1	108,5	21,29	42,0	116,0	125,0
Y_2	21,64	8,961	4,0	22,0	37,0

Observamos que o Teste Sorológico mostrou-se mais Sensível (83,0%) para diagnosticar a infecção, e menos Específico (59,5%) para não diagnosticar a infecção. Consequentemente, produziu uma taxa de erro para um resultado falso positivo 17,2%, menor que a taxa de erro de 41,2% para um resultado falso negativo. Pelos resultados de Y_1 e Y_2 temos que aproximadamente 108 refugiados dos 125 com resultados positivos para o Teste Sorológico tenham resultado verdadeiro positivo, e que aproximadamente 22 refu-

giados dos 37 com resultado negativo para o Teste Sorológico tenham resultado verdadeiro positivo.

As *médias* dos Valores Preditivos Positivo e Negativo são 86,2% e 40,8%, respectivamente, o que demonstra que para um novo paciente dentre os 162 refugiados Cambodianos verificados pelo Teste Sorológico, temos 86,2% de chance de acerto para os resultados positivos e 40,8% de chance de acerto para os resultados negativos. A partir dos resultados da Tabela 3.3.4. percebemos que as densidades dos parâmetros são assimétricas. Podemos demonstrar esta afirmação observando a *mediana* da distribuição marginal a posteriori da Prevalência, que obteve o valor 0,84, e o Intervalo de Credibilidade de 95% encontrado igual a (0,30 – 0,99).

A convergência foi verificada para todos os parâmetros do Teste Sorológico a partir do comportamento das trajetórias das cadeias ao longo das iterações. A Figura 3.3.1. apresenta os gráficos de convergência de Gelman & Rubin (1992)[15], e a Figura 3.3.2. as densidades estimadas para os parâmetros P, S e E . A Figura 3.3.3. apresenta o comportamento das trajetórias das cadeias ao longo das iterações para os parâmetros P, S e E .

Figura 3.3.1.: Gráficos de Gelman & Rubin - Teste Sorológico

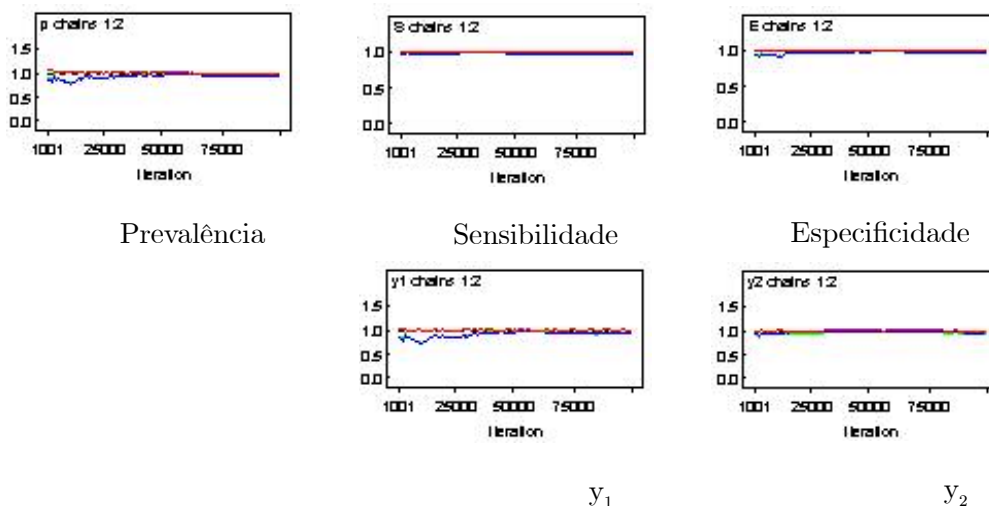


Figura 3.3.2.: Gráficos das densidades - Teste Sorológico

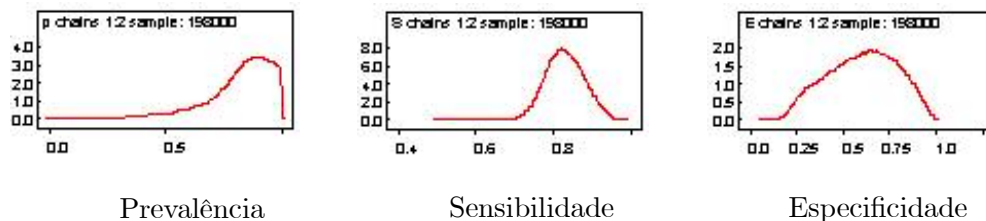
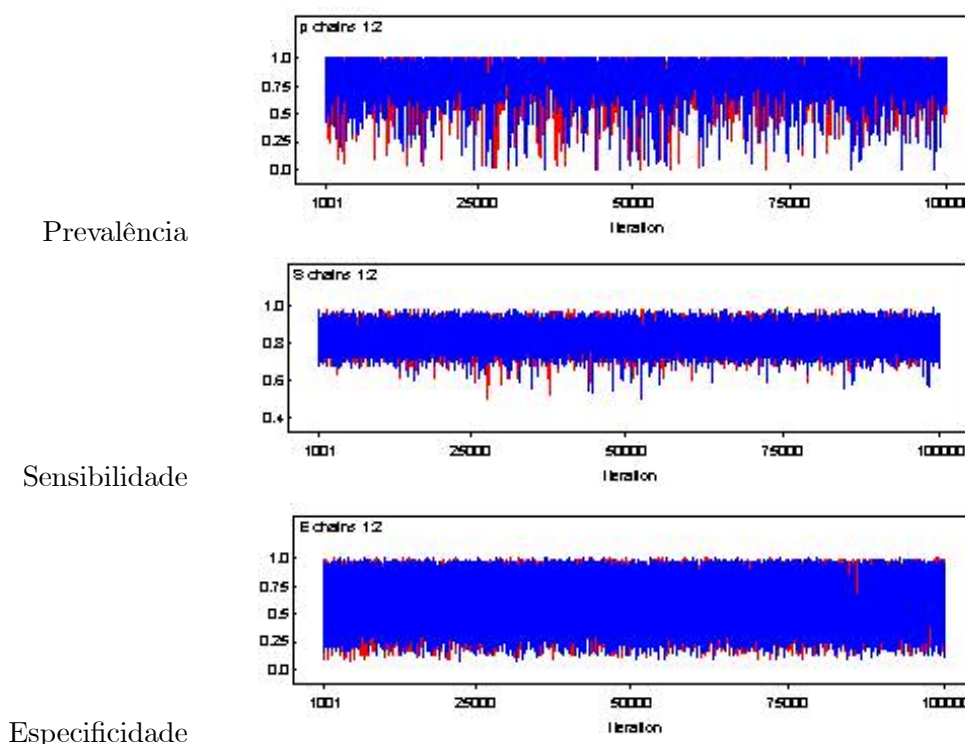


Figura 3.3.3.: Comportamento das trajetórias - Teste Sorológico



Exame de Fezes (Teste 2)

Para a análise do Exame de Fezes utilizamos novamente a metodologia demonstrada na seção 3.1.2. do Capítulo 3. Foram considerados $a = 40$ refugiados Cambodianos com resultado do Exame de Fezes positivo, e $b = 122$ refugiados com resultado negativo, conforme demonstrado na Tabela 3.3.1.

Consideramos os hiperparâmetros $\alpha_1 = 4,43$ e $\beta_1 = 13,30$ para a Sensibilidade do Exame de Fezes, e, $\alpha_2 = 71,25$ e $\beta_2 = 3,75$ para a Especificidade do Exame de Fezes, conforme as expressões 3.51 e 3.53. Consideramos como valores iniciais para estes

parâmetros os centros encontrados pelos intervalos definidos pelos especialistas do *Centro de Doenças Tropicais McGill*, sendo, $S^{(0)} = 0,25$ para a Sensibilidade e $E^{(0)} = 0,95$ para a Especificidade do Exame de Fezes, conforme as expressões 3.50 e 3.52. Consideramos as mesmas distribuições *a priori não informativas* para a Prevalência da infecção dada para o Teste Sorológico. Os resultados obtidos a partir de duas cadeias geradas com um período de aquecimento de 1000 interações e 100000 posteriores armazenadas estão demonstrados na Tabela 3.3.5.:

Tabela 3.3.5.: Resultados a posteriori para o Exame de Fezes

parâmetro	média	desvio padrão	2.5%	mediana	97.5%
P	0,7391	0,166	0,3964	0,7558	0,9873
S	0,3138	0,0688	0,2101	0,3023	0,4769
E	0,947	0,0266	0,8839	0,9512	0,9863
$(1 - S)$	0,687	0,067	0,527	0,697	0,791
$(1 - E)$	0,052	0,026	0,014	0,048	0,115
VPP	0,938	0,063	0,777	0,957	0,998
VPN	0,318	0,195	0,014	0,303	0,713
Y_1	37,46	2,985	29,0	38,0	40,0
Y_2	82,74	24,82	33,0	85,0	121,0

Pelos resultados da Tabela 3.3.5., temos que o Exame de Fezes mostrou-se mais Específico (94,7%) para não diagnosticar a infecção, e menos Sensível (31,4%) para diagnosticar a infecção. Consequentemente produziu uma taxa de erro de 5,2% para um resultado falso negativo, menor que a taxa de erro de 68,7% para um resultado falso positivo. Pelos resultados de Y_1 e Y_2 temos que aproximadamente 37 refugiados dos 40 com resultados positivos para o Exame de Fezes tenham resultado verdadeiro positivo, e que aproximadamente 83 refugiados dos 122 com resultado negativo para o Exame de Fezes tenham

resultado verdadeiro positivo.

As *médias* dos Valores Preditivos Positivo e Negativo são 93,8% e 31,8%, respectivamente, o que demonstra que para um novo paciente dentre os 162 refugiados Cambodianos verificados pelo Exame de Fezes, temos 93,8% de acerto para os resultados positivos e 31,8% de chance de acerto para os resultados negativos. A partir dos resultados da Tabela 3.3.5. percebemos que as densidades dos parâmetros para o Exame de Fezes também são assimétricas, e também observando a *mediana* da distribuição marginal *a posteriori* da Prevalência, temos o resultado 0,74, e o Intervalo de Credibilidade de 95% encontrado é igual a (0,39 – 0,99). A convergência foi verificada para todos os parâmetros do Exame de Fezes a partir do comportamento das trajetórias das cadeias ao longo das iterações. A Figura 3.3.4. apresenta os gráficos de convergência de Gelman & Rubin (1992)[15], e a Figura 3.3.5. mostra as densidades estimadas para os parâmetros P , S e E . A Figura 3.3.6. apresenta o comportamento das trajetórias das cadeias ao longo das iterações para os parâmetros P , S e E .

Figura 3.3.4.: Gráficos de Gelman & Rubin - Exame de Fezes

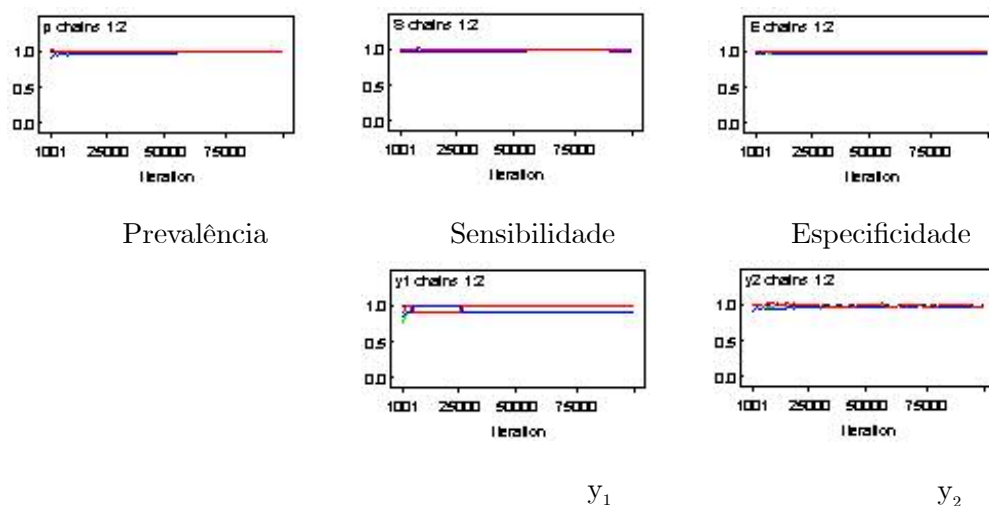
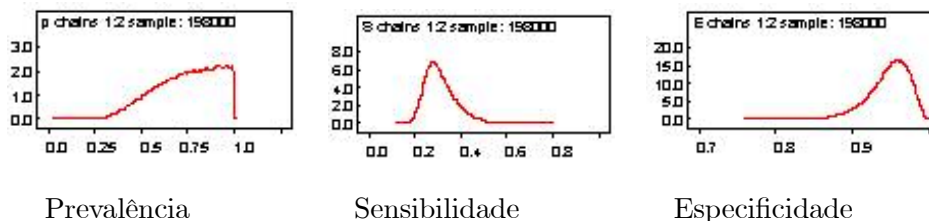


Figura 3.3.5.: Gráficos de densidades - Exame de Fezes

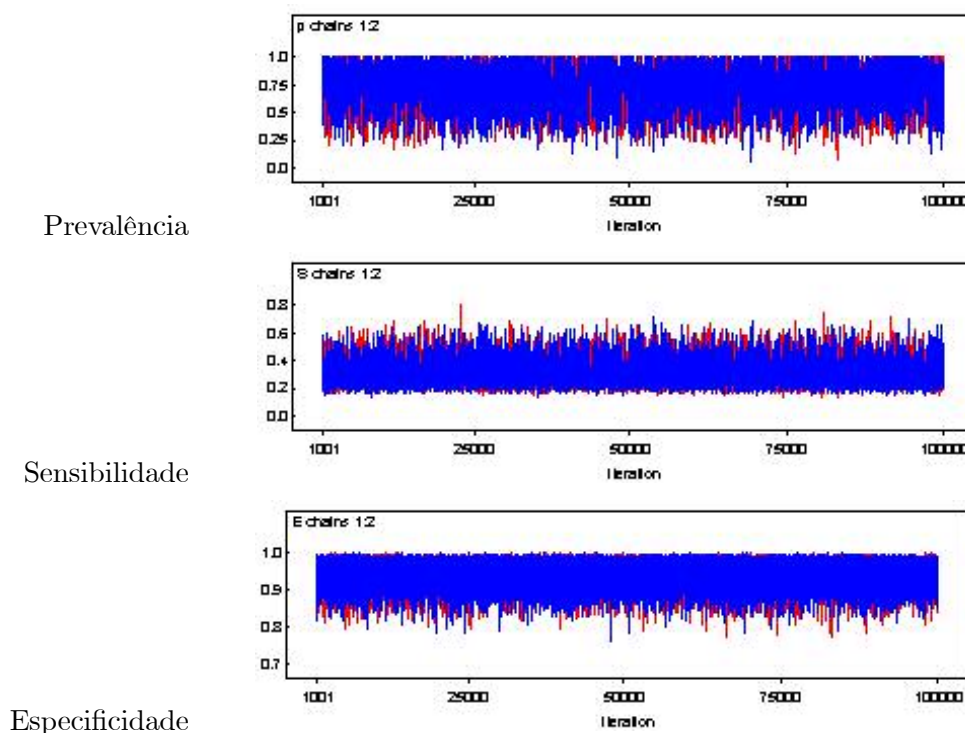


Prevalência

Sensibilidade

Especificidade

Figura 3.3.6.: Comportamento das trajetórias - Exame de Fezes



Prevalência

Sensibilidade

Especificidade

Combinação dos resultados Teste Sorológico (Teste1) e Exame de Fezes (Teste2)

Para a análise da combinação do Teste Sorológico e Exame de Fezes, utilizamos a metodologia para estimação dos parâmetros de interesse quando temos dois testes e nenhum deles é considerado Padrão Ouro (seção 3.2.1. do Capítulo 3). Foram considerados $u = 38$ refugiados Cambodianos com resultado positivo nos dois testes diagnósticos, $v = 87$ com resultado positivo no Teste Sorológico e negativo no Exame de Fezes, $w = 2$ com resultado negativo no Teste Sorológico e positivo no Exame de Fezes, e $x = 35$ com resultado negativo nos dois testes diagnósticos (Tabela 3.3.1.). Estimaremos também os Valores Preditivos Positivo e Negativo para ambos os testes.

Consideramos os hiperparâmetros, $\alpha_1 = 21,96$ e $\beta_1 = 5,49$ para a Sensibilidade S_1 do Teste Sorológico, $\alpha_2 = 4,93$ e $\beta_2 = 2,38$ para a Especificidade E_1 do Teste Sorológico, conforme as expressões 3.47 e 3.49. Para o Exame de Fezes consideramos os hiperparâmetros $\alpha_3 = 4,43$ e $\beta_3 = 13,30$ para a Sensibilidade S_2 , e $\alpha_4 = 71,25$ e $\beta_4 = 3,75$ para a Especificidade E_2 , conforme as expressões 3.51 e 3.53 (ver Tabela 3.3.3.). Consideramos como valores iniciais para os parâmetros, os centros encontrados pelos intervalos definidos pelos especialistas do *Centro de Doenças Tropicais McGill*, sendo, $S_1^{(0)} = 0,80$ para a Sensibilidade e $E_1^{(0)} = 0,675$ para a Especificidade do Teste Sorológico; $S_2^{(0)} = 0,25$ para a Sensibilidade e $E_2^{(0)} = 0,95$ para a Especificidade do Exame de Fezes, conforme as expressões 3.46 , 3.48 , 3.50 e 3.52.

Consideramos a mesma distribuição *a priori não informativa* e valor médio para a Prevalência da infecção dada para os testes considerados individualmente. Os resultados obtidos a partir de duas cadeias geradas com um período de aquecimento de 1000 interações e 100000 posteriores armazenadas estão demonstrados na Tabela 3.3.6.:

Tabela 3.3.6.: Resultados a posteriori para a combinação dos dois testes diagnósticos

parâmetro	média	desvio padrão	2.5%	mediana	97.5%
P	0,7536	0,1007	0,5207	0,7658	0,9235
S_1	0,8833	0,042	0,7909	0,8872	0,9532
E_1	0,6664	0,1487	0,375	0,6725	0,927
S_2	0,3117	0,0523	0,2231	0,3068	0,4302
E_2	0,9571	0,0213	0,9066	0,9604	0,9887
$(1 - S_1)$	0,117	0,042	0,047	0,112	0,211
$(1 - E_1)$	0,338	0,152	0,072	0,333	0,629
$(1 - S_2)$	0,687	0,053	0,567	0,692	0,776
$(1 - E_2)$	0,043	0,021	0,011	0,039	0,094
VPP_1	0,875	0,097	0,625	0,902	0,988
VPN_1	0,632	0,160	0,245	0,657	0,874
VPP_2	0,955	0,033	0,868	0,963	0,993
VPN_2	0,315	0,125	0,103	0,299	0,600
Y_1	37,25	1,189	34,0	38,0	38,0
Y_2	73,05	11,34	44,0	76,0	86,0
Y_3	1,58	0,6076	0,0	2,0	2,0
Y_4	10,72	6,151	2,0	10,0	26,0

Pelos resultados da Tabela 3.3.6. temos que a Prevalência da infecção causada pelo parasita *strongyloides* foi em média 75,4%, e o intervalo de credibilidade (52,1%, 92,3%) com amplitude de 40,2%. O teste sorológico mostrou-se mais sensível (88,3%) para diagnosticar a infecção, e menos específico (66,6%) para não diagnosticar a infecção. O exame de fezes mostrou-se mais Específico (95,7%) para não diagnosticar a infecção, e menos Sensível (31,2%) para diagnosticar a infecção. Pelos resultados de Y_1 , Y_2 , Y_3 e

Y_4 , é estimado que aproximadamente 37 refugiados dos 38 com resultados positivos para ambos os testes tenham resultado verdadeiro positivo; aproximadamente 73 refugiados dos 87 com resultado positivo para o Exame de Fezes e negativo para o Teste Sorológico tenham resultado verdadeiro positivo; aproximadamente 1,5 refugiados dos 2 com resultado positivo para o Teste Sorológico e negativo para o Exame de Fezes tenham resultado verdadeiro positivo; e finalmente, aproximadamente 11 refugiados dos 35 com resultados negativos nos dois testes tenham resultado verdadeiro positivo.

As *médias* dos valores Preditivos Positivo e Negativo para o Teste Sorológico são 87,5% e 63,2%, respectivamente, o que demonstra que para um novo paciente dentre os 162 refugiados Cambodianos verificado pelo Teste Sorológico em conjunto com o Exame de Fezes, temos 87,5% de chance de acerto para os resultados positivos, e 63,2% de chance de acerto para os resultados negativos. Assim como as *médias* dos valores Preditivos Positivo e Negativo para o Exame de Fezes são 95,5%, e 31,5%, respectivamente, o que demonstra que para um novo paciente dentre os 162 refugiados Cambodianos verificado pelo Exame de Fezes em conjunto com o Teste Sorológico, temos 95,5% de chance de acerto para os resultados positivos e 31,5% de chance de acerto para os resultados negativos.

A partir dos resultados da Tabela 3.3.6. percebemos que as densidades dos parâmetros da combinação dos dois testes diagnósticos também são assimétricas, o que fica mais explícito nos gráficos da Figura 3.3.8. A convergência foi verificada para todos os parâmetros da combinação dos dois testes a partir do comportamento das trajetórias das cadeias ao longo das iterações. A Figura 3.3.7. apresenta os gráficos de convergência de Gelman & Rubin (1992)[15] e a Figura 3.3.8. as densidades estimadas para os parâmetros P, S_1, E_1, S_2 e E_2 . A Figura 3.3.9. apresenta o comportamento das trajetórias das cadeias ao longo das iterações para os parâmetros P, S_1, E_1, S_2 e E_2 .

Figura 3.3.7.: Gráficos de Gelman & Rubin - Combinação dos Testes

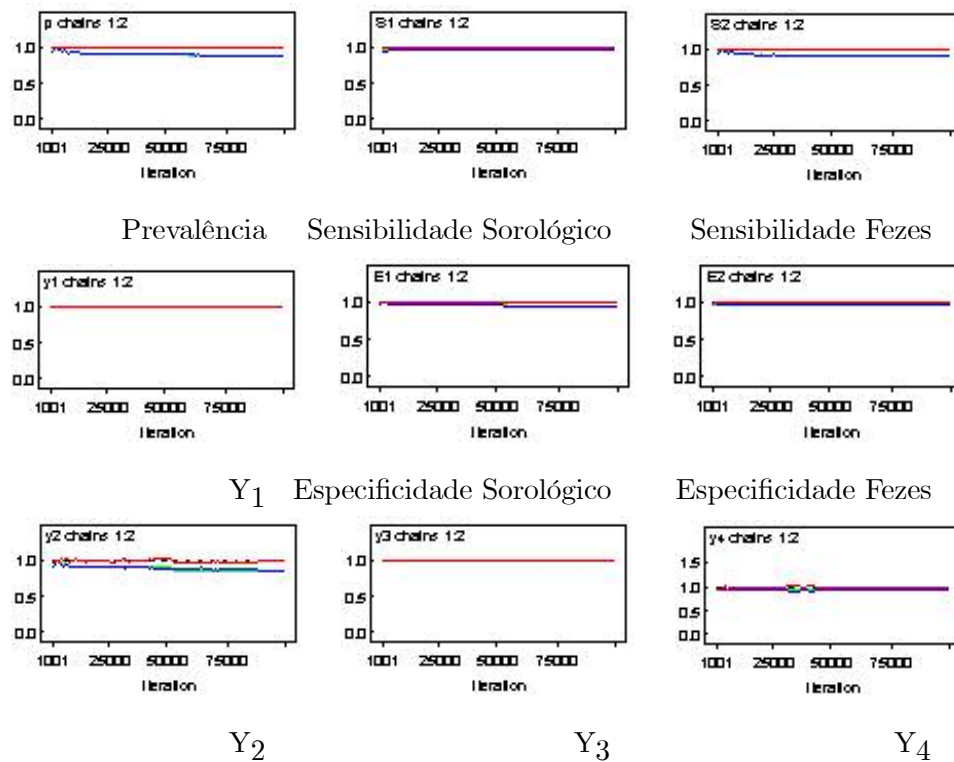


Figura 3.3.8.: Gráficos de densidades - Combinação dos Testes

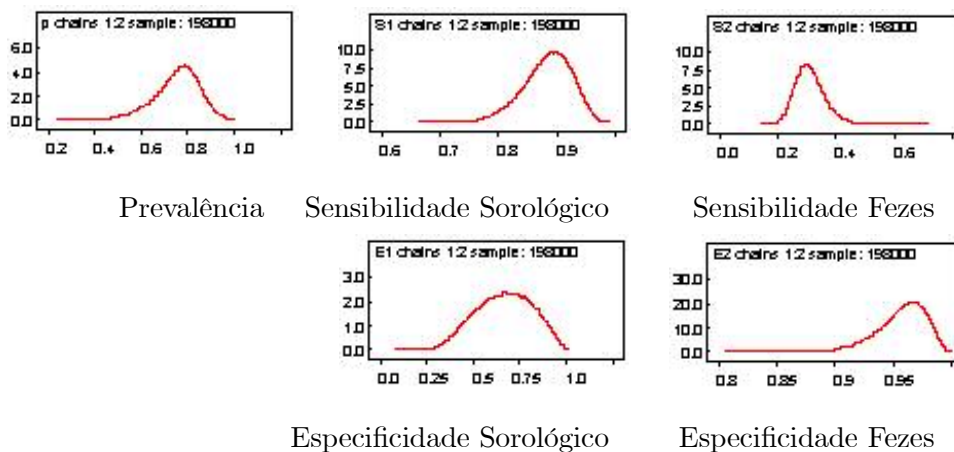
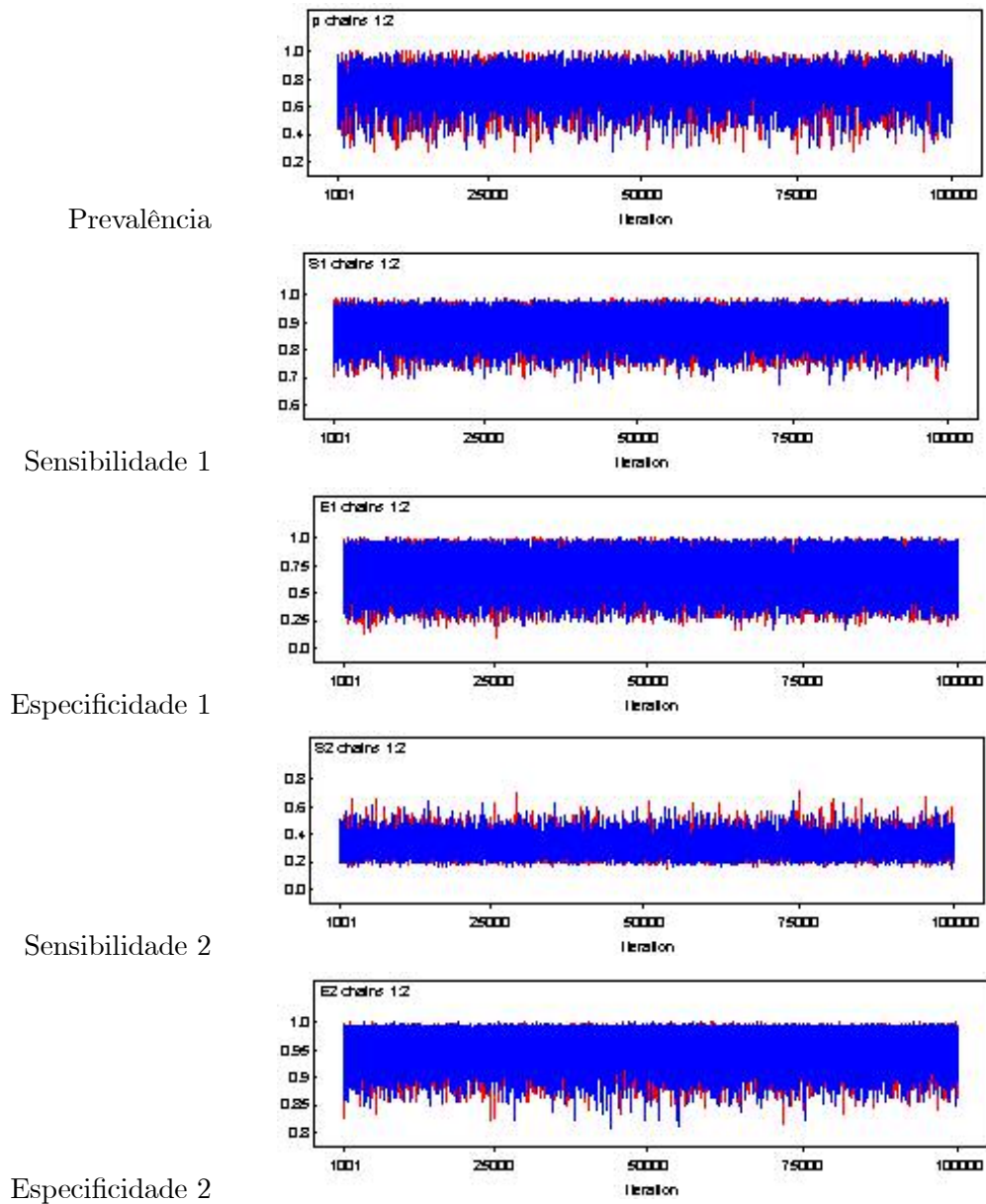


Figura 3.3.9.: *Comportamento das trajetórias - Combinação dos Testes*



Conclusão da aplicação das Metodologias para Um e Dois Testes Diagnósticos

Observamos que melhor inferência sobre a Prevalência da infecção de *Strongyloides* foi conseguida pelo resultado dos dois testes diagnósticos combinados, comparado com os resultados do Exame de Fezes e Teste Sorológico individuais. Percebemos, através da análise de cada teste considerado separadamente, que o Teste Sorológico estima Prevalência (P) e Sensibilidade (S_1) superior a Prevalência (P) e Sensibilidade (S_2) do Exame de Fezes, que por sua vez apresenta Especificidade (E_2) superior a Especificidade (E_1) do Teste Sorológico. Portanto, o Teste Sorológico apresenta-se mais Sensível para diagnosticar a infecção do que o Exame de Fezes, e o Exame de Fezes apresenta-se mais Específico para não diagnosticar a infecção. Com isto comprova-se a afirmação de que os Exames de Fezes subestimam a Prevalência da doença na população, produzindo baixa Sensibilidade e alta Especificidade, enquanto o Teste Sorológico superestima a Prevalência, produzindo alta Sensibilidade e baixa Especificidade.

Combinando os dois testes, obtivemos as mesmas conclusões que as encontradas para cada teste separadamente, porém com redução nas amplitudes dos intervalos de credibilidade, ocasionando inferências mais definidas e portanto melhores estimativas para os parâmetros de interesse no estudo.

Capítulo 4

Formulação dos Modelos Estatísticos para Estimação de Medidas de Desempenho de Testes Diagnósticos na Ausência de Padrão Ouro e Presença de Covariáveis

É de interesse na área médica, utilizar informações adicionais dos pacientes em estudo para determinação de sua condição, portador ou não portador de uma doença. Estas informações adicionais se referem, por exemplo, ao sexo do paciente, sua idade, a frequência de práticas esportivas, o histórico de casos da mesma doença na família, entre outras.

A partir da metodologia que utiliza a abordagem Bayesiana introduzida por Joseph et al.(1999)[16] apresentada no Capítulo 3, podemos estimar as mesmas medidas de desempenho de testes diagnósticos adicionando informações de interesse ao estudo. Para demonstrar essa nova metodologia, apresentamos inicialmente um estudo que considera dois Testes Diagnósticos disponíveis, sendo nenhum deles considerado Padrão Ouro, e a

presença de uma informação adicional sobre os pacientes.

Em seguida, apresentamos um estudo para um Teste Diagnóstico não considerado Padrão Ouro, e a presença de três informações adicionais sobre os pacientes. Apresentamos essa metodologia através de um exemplo da área de cardiologia apresentado por Kosinski, A. S. e Barnhart, H. X. (2003)[19].

4.1 Dois Testes Diagnósticos na Presença de uma Co-variável

Considere o mesmo estudo da área médica apresentado na Seção 3.2. do Capítulo 3, e os mesmos dados apresentados na Tabela 3.2.1, porém utilizando uma representação genérica, como segue na Tabela 4.1.1.,

Tabela 4.1.1.: *Dados de dois testes diagnósticos*

$\frac{\mathbf{T}_2}{\mathbf{T}_1}$	T_2	\bar{T}_2	total
T_1	n_1	n_2	$n_1 + n_2$
\bar{T}_1	n_3	n_4	$n_3 + n_4$
total	$n_1 + n_3$	$n_2 + n_4$	n

onde temos, n_1 indivíduos com resultado positivo nos dois testes,

n_2 indivíduos com resultado positivo no primeiro teste e negativo no segundo,

n_3 indivíduos com resultado negativo no primeiro teste e positivo no segundo, e

n_4 indivíduos com resultado negativo nos dois testes.

As estimativas de interesse são a Sensibilidade S_1 e a Especificidade E_1 do teste 1, a Sensibilidade S_2 e a Especificidade E_2 do teste 2. Considerando as quatro possibilidades de acontecimento, e suas probabilidades de sucesso demonstradas na Seção 3.2., temos a

Função de Verossimilhança proporcional a distribuição *Multinomial*,

$$\begin{aligned}
 L(P, S_1, E_1, S_2, E_2 | n_1, n_2, n_3, n_4) &\propto [(PS_1S_2) + (1 - P)(1 - E_1)(1 - E_2)]^{n_1} \\
 &\cdot [PS_1(1 - S_2) + (1 - P)(1 - E_1)E_2]^{n_2} \\
 &\cdot [P(1 - S_1)S_2 + (1 - P)E_1(1 - E_2)]^{n_3} \\
 &\cdot [P(1 - S_1)(1 - S_2) + (1 - P)E_1E_2]^{n_4}
 \end{aligned}$$

Considerando agora que temos uma informação adicional disponível sobre cada paciente em estudo, assumiremos W uma covariável representando esta informação.

4.1.1 Função de ligação *logito*

Quando temos uma variável resposta discreta com dois resultados possíveis, ao invés de usar um modelo linear para prever a probabilidade de interesse com base nas covariáveis, a probabilidade é primeiro transformada do espaço $(0, 1)$ para $(-\infty, \infty)$ e o modelo linear então é aplicado para os valores transformados. A transformação mais comum é a *logito*. Então, as estimativas de interesse são relacionados a W via função *logito*, e esta ligação se dá pelas expressões,

$$\begin{aligned}
 \ln\left(\frac{S_1}{1-S_1}\right) &= \beta_1 + \gamma_1 W; & \ln\left(\frac{S_2}{1-S_2}\right) &= \beta_2 + \gamma_2 W; \\
 \ln\left(\frac{E_1}{1-E_1}\right) &= \beta_3 + \gamma_3 W; & \ln\left(\frac{E_2}{1-E_2}\right) &= \beta_4 + \gamma_4 W; & \ln\left(\frac{P}{1-P}\right) &= \beta_5 + \gamma_5 W.
 \end{aligned} \tag{4.1}$$

O vetor de parâmetros $\tilde{\theta}$ é agora redefinido como $\tilde{\theta}^T = (\beta_k, \gamma_k, k = 1, \dots, 5)$, pois a partir do conhecimento das estimativas destes parâmetros podemos calcular as medidas de interesse S_1, E_1, S_2, E_2 e P , substituindo seus valores nas expressões apresentadas em 4.1.

4.1.2 Análise Bayesiana

Variáveis Latentes:

Assumindo G uma variável latente representando as informações não disponíveis devido a ausência do teste Padrão Ouro, definimos como sucesso,

G : o número de pacientes portadores da doença dentre os n_j com os resultado t_1 no primeiro teste T_1 e resultado t_2 no segundo teste T_2 , $j = 1, \dots, 4$. Assim, um indivíduo com resultado t_1 no teste T_1 e resultado t_2 no teste T_2 , é considerado portador da doença com probabilidade $\tau(t_1, t_2)$ e não portador da doença com probabilidade $(1 - \tau(t_1, t_2))$. As probabilidades de sucesso $\tau(t_1, t_2)$ são dadas por:

$$\begin{aligned} \tau(t_1, t_2) &= P(D = 1 | T_1 = t_1, T_2 = t_2) = \frac{P(D = 1, T_1 = t_1, T_2 = t_2)}{P(T_1 = t_1, T_2 = t_2)} = \\ &= \frac{P(D = 1)P(T_1 = t_1 | D = 1)P(T_2 = t_2 | T_1 = t_1, D = 1)}{P(D = 1)P(T_1 = t_1 | D = 1)P(T_2 = t_2 | T_1 = t_1, D = 1) + P(D = 0)P(T_1 = t_1 | D = 0)P(T_2 = t_2 | T_1 = t_1, D = 0)} \end{aligned}$$

Portanto,

$$\boxed{G = \sum_{i=1}^{n_j} G_i | n_j, P, S_1, S_2, E_1, E_2 \sim \text{Binomial}(n_j, \tau(t_1, t_2)),} \quad (4.3)$$

$j = 1, \dots, 4$. Determinadas as probabilidades de sucesso $\tau(t_1, t_2)$, substituímos as definições de S_1, E_1, S_2, E_2 e P . Temos,

$$\tau(t_1, t_2) = \frac{PS_1^{t_1}(1 - S_1)^{1-t_1}S_2^{t_2}(1 - S_2)^{1-t_2}}{PS_1^{t_1}(1 - S_1)^{1-t_1}S_2^{t_2}(1 - S_2)^{1-t_2} + (1 - P)E_1^{1-t_1}(1 - E_1)^{t_1}E_2^{1-t_2}(1 - E_2)^{t_2}}$$

Portanto a Função de Verossimilhança consideradas as $n = (n_1 + n_2 + n_3 + n_4)$ observações da Tabela 4.1.1., é dada por,

$$\begin{aligned} L(P, S_1, S_2, E_1, E_2 | n_1, n_2, n_3, n_4, G_1, G_2, G_3, G_4) &\propto \\ &\propto [PS_1S_2 + (1 - P)(1 - E_1)(1 - E_2)]^{n_1} [PS_1(1 - S_2) + (1 - P)(1 - E_1)E_2]^{n_2} \\ &\cdot [P(1 - S_1)S_2 + (1 - P)E_1(1 - E_2)]^{n_3} [P(1 - S_1)(1 - S_2) + (1 - P)E_1E_2]^{n_4} \\ &\cdot \prod_{j=1}^4 (\tau(t_1, t_2))^{G_j} \cdot (1 - \tau(t_1, t_2))^{n_j - G_j} \end{aligned} \quad (4.4)$$

$$\begin{aligned}
 & \text{Isto é, } L(P, S_1, S_2, E_1, E_2 | n_1, n_2, n_3, n_4, G_1, G_2, G_3, G_4) \propto \\
 & \propto [PS_1S_2 + (1 - P)(1 - E_1)(1 - E_2)]^{n_1} [PS_1(1 - S_2) + (1 - P)(1 - E_1)E_2]^{n_2}. \quad (4.5) \\
 & \cdot [P(1 - S_1)S_2 + (1 - P)E_1(1 - E_2)]^{n_3} [P(1 - S_1)(1 - S_2) + (1 - P)E_1E_2]^{n_4}. \\
 & \cdot \prod_{j=1}^4 \left[\frac{PS_1^{t_1}(1 - S_1)^{1-t_1}S_2^{t_2}(1 - S_2)^{1-t_2}}{PS_1^{t_1}(1 - S_1)^{1-t_1}S_2^{t_2}(1 - S_2)^{1-t_2} + (1 - P)E_1^{1-t_1}(1 - E_1)^{t_1}E_2^{1-t_2}(1 - E_2)^{t_2}} \right]^{G_j} \\
 & \cdot \prod_{j=1}^4 \left[1 - \frac{PS_1^{t_1}(1 - S_1)^{1-t_1}S_2^{t_2}(1 - S_2)^{1-t_2}}{PS_1^{t_1}(1 - S_1)^{1-t_1}S_2^{t_2}(1 - S_2)^{1-t_2} + (1 - P)E_1^{1-t_1}(1 - E_1)^{t_1}E_2^{1-t_2}(1 - E_2)^{t_2}} \right]^{n_j - G_j}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 & \text{Assim, } L(P, S_1, S_2, E_1, E_2 | n_1, n_2, n_3, n_4, G_1, G_2, G_3, G_4) \propto \\
 & \propto [PS_1S_2 + (1 - P)(1 - E_1)(1 - E_2)]^{n_1} [PS_1(1 - S_2) + (1 - P)(1 - E_1)E_2]^{n_2}. \\
 & \cdot [P(1 - S_1)S_2 + (1 - P)E_1(1 - E_2)]^{n_3} [P(1 - S_1)(1 - S_2) + (1 - P)E_1E_2]^{n_4}. \\
 & \cdot \frac{(PS_1S_2)^{G_1}((1 - P)(1 - E_1)(1 - E_2))^{n_1 - G_1}}{[PS_1S_2 + (1 - P)(1 - E_1)(1 - E_2)]^{n_1}} \cdot \frac{(PS_1(1 - S_2))^{G_2}((1 - P)(1 - E_1)E_2)^{n_2 - G_2}}{[PS_1(1 - S_2) + (1 - P)(1 - E_1)E_2]^{n_2}} \\
 & \cdot \frac{(P(1 - S_1)S_2)^{G_3}((1 - P)E_1(1 - E_2))^{n_3 - G_3}}{[P(1 - S_1)S_2 + (1 - P)E_1(1 - E_2)]^{n_3}} \cdot \frac{(P(1 - S_1)(1 - S_2))^{G_4}((1 - P)E_1E_2)^{n_4 - G_4}}{[P(1 - S_1)(1 - S_2) + (1 - P)E_1E_2]^{n_4}}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 & \text{Ou, } L(P, S_1, S_2, E_1, E_2 | n_1, n_2, n_3, n_4, G_1, G_2, G_3, G_4) \propto \\
 & \propto P^{G_1 + G_2 + G_3 + G_4} (1 - P)^{n - (G_1 + G_2 + G_3 + G_4)} S_1^{G_1 + G_2} (1 - S_1)^{G_3 + G_4}. \quad (4.6) \\
 & \cdot S_2^{G_1 + G_3} (1 - S_2)^{G_2 + G_4} E_1^{n_3 + n_4 - (G_3 + G_4)} \\
 & \cdot (1 - E_1)^{n_1 + n_2 - (G_1 + G_2)} E_2^{n_2 + n_4 - (G_2 + G_4)} (1 - E_2)^{n_1 + n_3 - (G_1 + G_3)}
 \end{aligned}$$

Das funções *logito* determinadas nas expressões 4.1, encontramos,

$$\begin{aligned}
 S_1 &= \frac{e^{\beta_1 + \gamma_1 W}}{(1 + e^{\beta_1 + \gamma_1 W})}; & S_2 &= \frac{e^{\beta_2 + \gamma_2 W}}{(1 + e^{\beta_2 + \gamma_2 W})}; \\
 E_1 &= \frac{e^{\beta_3 + \gamma_3 W}}{(1 + e^{\beta_3 + \gamma_3 W})}; & E_2 &= \frac{e^{\beta_4 + \gamma_4 W}}{(1 + e^{\beta_4 + \gamma_4 W})}; & P &= \frac{e^{\beta_5 + \gamma_5 W}}{(1 + e^{\beta_5 + \gamma_5 W})}.
 \end{aligned}$$

e substituindo em 4.6 , a Função de Verossimilhança para $\theta^T = (\beta_k, \gamma_k, k = 1, \dots, 5)$ é

dada por, $L(\boldsymbol{\theta}|n_1, n_2, n_3, n_4, G_1, G_2, G_3, G_4) \propto$

$$\begin{aligned} &\propto \left(\frac{e^{\beta_1 + \gamma_1 W}}{(1 + e^{\beta_1 + \gamma_1 W})} \right)^{G_1 + G_2} \left(1 - \frac{e^{\beta_1 + \gamma_1 W}}{(1 + e^{\beta_1 + \gamma_1 W})} \right)^{G_3 + G_4} \\ &\cdot \left(\frac{e^{\beta_2 + \gamma_2 W}}{(1 + e^{\beta_2 + \gamma_2 W})} \right)^{G_1 + G_3} \left(1 - \frac{e^{\beta_2 + \gamma_2 W}}{(1 + e^{\beta_2 + \gamma_2 W})} \right)^{G_2 + G_4} \\ &\cdot \left(\frac{e^{\beta_3 + \gamma_3 W}}{(1 + e^{\beta_3 + \gamma_3 W})} \right)^{n_3 + n_4 - (G_3 + G_4)} \left(1 - \frac{e^{\beta_3 + \gamma_3 W}}{(1 + e^{\beta_3 + \gamma_3 W})} \right)^{n_1 + n_2 - (G_1 + G_2)} \\ &\cdot \left(\frac{e^{\beta_4 + \gamma_4 W}}{(1 + e^{\beta_4 + \gamma_4 W})} \right)^{n_2 + n_4 - (G_2 + G_4)} \left(1 - \frac{e^{\beta_4 + \gamma_4 W}}{(1 + e^{\beta_4 + \gamma_4 W})} \right)^{n_1 + n_3 - (G_1 + G_3)} \\ &\cdot \left(\frac{e^{\beta_5 + \gamma_5 W}}{(1 + e^{\beta_5 + \gamma_5 W})} \right)^{G_1 + G_2 + G_3 + G_4} \left(1 - \frac{e^{\beta_5 + \gamma_5 W}}{(1 + e^{\beta_5 + \gamma_5 W})} \right)^{n - (G_1 + G_2 + G_3 + G_4)} \end{aligned}$$

Distribuições a priori:

A informação a priori para cada parâmetro em $\boldsymbol{\theta}^T = (\beta_k, \gamma_k, k = 1, \dots, 5)$ será representada por uma função de distribuição $Normal(\mu, \sigma^2)$, portanto assumimos,

$$\begin{aligned} \beta_k &\sim N(a_k, b_k^2), \text{ onde } a_k \text{ e } b_k \text{ hiperparâmetros conhecidos} \\ \gamma_k &\sim N(c_k, d_k^2), \text{ onde } c_k \text{ e } d_k \text{ hiperparâmetros conhecidos} \end{aligned} \tag{4.7}$$

$k = 1, \dots, 5$, e $Normal(\mu, \sigma^2)$ denota uma distribuição *Normal* com densidade,

$$f(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} \exp \left\{ -\frac{1}{2\sigma^2}(x - \mu)^2 \right\}, -\infty < x < \infty \tag{4.8}$$

Também vamos considerar independência entre β_k e γ_k , $k = 1, \dots, 5$, portanto a densidade *a priori* pode ser escrita como o produto das densidades *Normais*:

$$\pi(\underset{\sim}{\beta}, \underset{\sim}{\gamma}) = \pi(\underset{\sim}{\beta})\pi(\underset{\sim}{\gamma}) \tag{4.9}$$

Distribuição a posteriori:

Pelo Teorema de Bayes, a distribuição *a posteriori* conjunta é proporcional ao produto da Função de Verossimilhança e a distribuição *a priori*, isto é,

$$\pi(\underline{\theta}|n_1, n_2, n_3, n_4, G_1, G_2, G_3, G_4) \propto \pi(\underline{\beta}, \underline{\gamma})L(\underline{\theta}|n_1, n_2, n_3, n_4, G_1, G_2, G_3, G_4), \quad (4.10)$$

Como as variáveis G_1, G_2, G_3 e G_4 não são observadas, não podemos calcular as densidades marginais *a posteriori* de β_k e γ_k , $k = 1, \dots, 5$, diretamente de 4.10. Portanto, utilizando o algoritmo *Gibbs Sampling*, a cada ciclo geramos G_1, G_2, G_3 e G_4 das distribuições $Binomial(n_1, \tau(t_1, t_2))$, $Binomial(n_2, \tau(t_1, t_2))$, $Binomial(n_3, \tau(t_1, t_2))$ e $Binomial(n_4, \tau(t_1, t_2))$, dadas em 4.3. A partir dos valores gerados para G_1, G_2, G_3 e G_4 , o algoritmo *Gibbs Sampling* calcula as estimativas de interesse β_k e γ_k , $k = 1, \dots, 5$, porém a implementação requer a especificação das distribuições condicionais de cada parâmetro dado o valor de todos os outros.

Distribuições a posteriori condicionais para o Gibbs Sampling:

As distribuições condicionais necessárias para o *Gibbs Sampling*, são:

$$\beta_1|\theta_{(\beta_1)}, D \sim N(a_1, b_1^2) \exp \left\{ \beta_1(G_1G_2) - (G_3G_4) \ln(1 + e^{\beta_1 + \gamma_1 w_i}) \right\}, \quad (4.11)$$

$$\beta_2|\theta_{(\beta_2)}, D \sim N(a_2, b_2^2) \exp \left\{ \beta_2(G_1G_3) - (G_2G_4) \ln(1 + e^{\beta_2 + \gamma_2 w_i}) \right\}, \quad (4.12)$$

$$\beta_3|\theta_{(\beta_3)}, D \sim N(a_3, b_3^2) \exp \left\{ \beta_3(n_3 + n_4 - (G_3 + G_4)) - (n_1 + n_2 - (G_1 + G_2)) \ln(1 + e^{\beta_3 + \gamma_3 w_i}) \right\}, \quad (4.13)$$

$$\beta_4|\theta_{(\beta_4)}, D \sim N(a_4, b_4^2) \exp \left\{ \beta_4(n_2 + n_4 - (G_2 + G_4)) - (n_1 + n_3 - (G_1 + G_3)) \ln(1 + e^{\beta_4 + \gamma_4 w_i}) \right\}, \quad (4.14)$$

$$\beta_5|\theta_{(\beta_5)}, D \sim N(a_5, b_5^2) \exp \left\{ \beta_5(G_1 + G_2 + G_3 + G_4) - (n - (G_1 + G_2 + G_3 + G_4)) \ln(1 + e^{\beta_5 + \gamma_5 w_i}) \right\}, \quad (4.15)$$

$$\gamma_1|\theta_{(\gamma_1)}, D \sim N(c_1, d_1^2) \exp \left\{ \gamma_1 W(G_1G_2) - W(G_3G_4) \ln(1 + e^{\beta_1 + \gamma_1 w_i}) \right\}, \quad (4.16)$$

$$\gamma_2/\theta_{(\gamma_2)}, D \sim N(c_2, d_2^2) \exp \left\{ \gamma_2 W(G_1 G_3) - W(G_2 G_4) \ln(1 + e^{\beta_2 + \gamma_2 w_i}) \right\}, \quad (4.17)$$

$$\gamma_3|\theta_{(\gamma_3)}, D \sim N(c_3, d_3^2) \exp \left\{ \gamma_3 W(n_3 + n_4 - (G_3 + G_4)) - W(n_1 + n_2 - (G_1 + G_2)) \ln(1 + e^{\beta_3 + \gamma_3 w_i}) \right\}, \quad (4.18)$$

$$\gamma_4|\theta_{(\gamma_4)}, D \sim N(c_4, d_4^2) \exp \left\{ \gamma_4 W(n_2 + n_4 - (G_2 + G_4)) - W(n_1 + n_3 - (G_1 + G_3)) \ln(1 + e^{\beta_4 + \gamma_4 w_i}) \right\}, \quad (4.19)$$

$$\gamma_5|\theta_{(\gamma_5)}, D \sim N(c_5, d_5^2) \exp \left\{ \gamma_5 W(G_1 + G_2 + G_3 + G_4) - W(n - (G_1 + G_2 + G_3 + G_4)) \ln(1 + e^{\beta_5 + \gamma_5 w_i}) \right\}, \quad (4.20)$$

onde D representa os dados $n_1, n_2, n_3, n_4, G_1, G_2, G_3, G_4$; e $\theta_{(\beta_1)}$ representa o vetor θ^T não incluindo o parâmetro β_1 , e assim para todos os demais. Estas distribuições não são facilmente identificadas, mas cada uma delas corresponde a uma distribuição *Normal* vezes uma quantidade. Para elas usa-se o algoritmo *Metropolis Hastings*.

Algoritmo:

Iniciando com os valores $\theta^{(0)} = (\beta_k^{(0)}, \gamma_k^{(0)}, k = 1, \dots, 5)$ e $G_j^{(0)}, j = 1, \dots, 4$, os seguintes passos são realizados:

(a) Gerar um β_1^* candidato a β_1 pela distribuição *Normal*, $\beta_1 \sim N(a_1, b_1^2)$;

(b) Seja a *Razão* $\frac{\Psi(\beta_1^*)}{\Psi(\beta_1^{**})}$, onde,

$$\Psi(\beta_1^*) = \exp \left\{ \beta_1^* (G_1 G_2) - (G_3 G_4) \ln(1 + e^{\beta_1^* + \gamma_1 w_i}) \right\}, \text{ e}$$

$$\Psi(\beta_1^{**}) = \exp \left\{ \beta_1^{**} (G_1 G_2) - (G_3 G_4) \ln(1 + e^{\beta_1^{**} + \gamma_1 w_i}) \right\},$$

onde β_1^{**} é o valor de β_1^* gerado no ciclo precedente;

(c) Gerar U de uma distribuição *Uniforme*(0, 1);

(d) Atualizar β_1 por β_1^* se

$$U \leq \min(1; \text{Razão} \frac{\Psi(\beta_1^*)}{\Psi(\beta_1^{**})}),$$

onde *Razão* $\frac{\Psi(\beta_1^*)}{\Psi(\beta_1^{**})}$ está definida no passo (b). Em caso contrário β_1 assume β_1^{**} ;

(e) Repita de (a) a (d), para β_2 até β_5 e γ_1 até γ_5 ;

(f) Atualize a variável latente $G_j, j = 1, \dots, 4$, onde, $G_j \sim \text{Binomial}(n_j, \tau(t_1, t_2))$;

(g) Repita o processo até obter uma distribuição estacionária.

Portanto, valores iniciais arbitrários são escolhidos para cada parâmetro $\theta^{(0)} = (\beta_k^{(0)}, \gamma_k^{(0)})$, $k = 1, \dots, 5$, e $G_j^{(0)}$, $j = 1, \dots, 4$. As variáveis latentes G_1, G_2, G_3 e G_4 são geradas das expressões 4.3.

Então, β_1^* candidato a β_1 é gerado de $N(a_1, b_1)$, e β_1^{**} candidato a β_1^* é o valor de β_1^* gerado no ciclo precedente.

A razão $\frac{\Psi(\beta_1^*)}{\Psi(\beta_1^{**})}$, onde, $\Psi(\beta_1^*) = \exp \{ \beta_1^* (G_1 G_2) - (G_3 G_4) \ln(1 + e^{\beta_1^* + \gamma_1 w_i}) \}$, referente a parte desconhecida da distribuição *a posteriori condicional* de β_1 , é comparada a um valor de U gerado de uma distribuição *Uniforme*(0, 1), e define-se o valor que β_1 assumirá, sendo,

$$\beta_1 = \begin{cases} \beta_1^*, & \text{se } U \leq \min(1; \text{Razão} \frac{\Psi(\beta_1^*)}{\Psi(\beta_1^{**})}) \\ \beta_1^{**}, & \text{caso contrário} \end{cases}$$

Esses passos se repetem para todos os parâmetros de interesse até ser encontrada uma distribuição estacionária para cada parâmetro, que podem ser confirmadas através dos gráficos de convergência de Gelman & Rubin (1992)[15]. Repetindo o ciclo um grande número de vezes, as amostras aleatórias geradas para cada parâmetro podem ser consideradas uma amostra aleatória da distribuição marginal *a posteriori*, e assim, são usadas para encontrar os resumos de interesse de cada parâmetro.

A análise dos resumos de β_k e γ_k , $k = 1, \dots, 5$, determinam a significância da covariável W para os parâmetros P, S_1, S_2, E_1 e E_2 .

4.2 Um Teste Diagnóstico na Presença de três Covariáveis

Considere um experimento da área médica, como segue,

Tabela 4.2.1.: Dados de um teste diagnóstico

	D	\bar{D}	total
T	G_1	$n_1 - G_1$	n_1
\bar{T}	G_2	$n_2 - G_2$	n_2

onde n_1 e n_2 representam, respectivamente, o número observado de resultados positivos e negativos do teste diagnóstico em uma amostra de $n_1 + n_2 = n$ pacientes; G_1 e G_2 representam as informações não disponíveis devido a ausência do teste Padrão Ouro. Considerando as duas possibilidades de acontecimento do estudo, sendo elas, o indivíduo é ou não portador da doença e pertence a cela n_1 , ou, o indivíduo é ou não portador da doença e pertence a cela n_2 , e considerando $n_2 = n - n_1$, temos a Função de Verossimilhança proporcional a distribuição *Binomial*,

$$L(P, S, E|n_1, n_2) \propto [PS_1 + (1 - P)(1 - E_1)]^{n_1} [P(1 - S_1) + (1 - P)E_1]^{n - n_1}. \quad (4.21)$$

Considerando agora que temos três informações adicionais disponíveis sobre cada paciente em estudo, assumiremos W_1 , W_2 e W_3 três covariáveis representando estas informações. Precisamos estimar o relacionamento existente entre as medidas de desempenho do teste diagnóstico P , S_1 e E_1 , e estas novas informações W_1 , W_2 e W_3 , verificando assim a importância de incluí-las no estudo, e conseqüentemente, na tomada de decisão médica. Assumimos que estas estimativas de interesse são funcionalmente relacionadas com as covariáveis via função *logito*, e esta ligação se dá por,

$$\begin{aligned} \ln\left(\frac{S_1}{1-S_1}\right) &= \beta_1 + \gamma_1 W_1 + \delta_1 W_2 + \alpha_1 W_3; & \ln\left(\frac{E_1}{1-E_1}\right) &= \beta_2 + \gamma_2 W_1 + \delta_2 W_2 + \alpha_2 W_3; \\ & & \ln\left(\frac{P}{1-P}\right) &= \beta_3 + \gamma_3 W_1 + \delta_3 W_2 + \alpha_3 W_3. \end{aligned} \quad (4.22)$$

O vetor de parâmetros θ de interesse é agora redefinido como $\theta^T = (\beta_k, \gamma_k, \delta_k, \alpha_k, k = 1, 2, 3)$, pois a partir do conhecimento das estimativas desses parâmetros, podemos calcular as medidas de interesse S_1 , E_1 e P .

4.2.1 Análise Bayesiana

Variáveis Latentes:

Assumindo G uma variável latente representando as informações não disponíveis devido a ausência do teste Padrão Ouro, um indivíduo é considerado portador da doença com probabilidade $\tau(t_1)$ e não portador da doença com probabilidade $(1 - \tau(t_1))$. As probabilidades de sucesso $\tau(t_1)$ são dadas por:

$$\tau(t_1) = P(D = 1|T = t_1) = \frac{P(D = 1)P(T = t_1|D = 1)}{P(D = 1)P(T = t_1|D = 1) + P(D = 0)P(T = t_1|D = 0)} \quad (4.23)$$

Portanto,

$$\boxed{G = \sum_{i=1}^{n_j} G_i | n_j, P, S_1, E_1 \sim \text{Binomial}(n_j, \tau(t_1))}, \quad (4.24)$$

$j = 1, 2$. Determinadas as probabilidades de sucesso $\tau(t_1)$, substituímos as definições de S_1 , E_1 , e P . Temos,

$$\tau(t_1) = \frac{PS_1^{t_1}(1 - S_1)^{1-t_1}}{PS_1^{t_1}(1 - S_1)^{1-t_1} + (1 - P)E_1^{1-t_1}(1 - E_1)^{t_1}} \quad (4.25)$$

Portanto a Função de Verossimilhança consideradas as $n = (n_1 + n_2)$ observações é dada por, $L(P, S_1, E_1 | n_1, n_2, G_1, G_2) \propto$

$$\propto [PS_1 + (1 - P)(1 - E_1)]^{n_1} [P(1 - S_1) + (1 - P)E_1]^{n_2} \prod_{j=1}^2 (\tau(t_1))^{G_j} \cdot (1 - \tau(t_1))^{n_j - G_j}$$

$$\begin{aligned} L(P, S_1, E_1 | n_1, n_2, G_1, G_2) &\propto [PS_1 + (1 - P)(1 - E_1)]^{n_1} [P(1 - S_1) + (1 - P)E_1]^{n_2} \\ &\cdot \prod_{j=1}^2 \left[\frac{PS_1^{t_1}(1 - S_1)^{1-t_1}}{PS_1^{t_1}(1 - S_1)^{1-t_1} + (1 - P)E_1^{1-t_1}(1 - E_1)^{t_1}} \right]^{G_j} \\ &\cdot \prod_{j=1}^2 \left[1 - \frac{PS_1^{t_1}(1 - S_1)^{1-t_1}}{PS_1^{t_1}(1 - S_1)^{1-t_1} + (1 - P)E_1^{1-t_1}(1 - E_1)^{t_1}} \right]^{n_j - G_j} \end{aligned}$$

Isto é,

$$L(P, S_1, E_1 | n_1, n_2, G_1, G_2) \propto \frac{[PS_1 + (1 - P)(1 - E_1)]^{n_1} [P(1 - S_1) + (1 - P)E_1]^{n_2}}{[PS_1]^{G_1} [(1 - P)(1 - E_1)]^{n_1 - G_1}} \cdot \frac{[PS_1 + (1 - P)(1 - E_1)]^{G_1} [PS_1 + (1 - P)(1 - E_1)]^{n_1 - G_1}}{[P(1 - S_1)]^{G_2} ((1 - P)E_1)^{n_2 - G_2}} \cdot \frac{[P(1 - S_1)]^{G_2} ((1 - P)E_1)^{n_2 - G_2}}{[P(1 - S_1) + (1 - P)E_1]^{G_2} [(1 - P)E_1 + P(1 - S_1)]^{n_2 - G_2}}$$

$$L(P, S_1, E_1 | n_1, n_2, G_1, G_2) \propto [PS_1 + (1 - P)(1 - E_1)]^{n_1} [P(1 - S_1) + (1 - P)E_1]^{n_2} \cdot \frac{(PS_1)^{G_1} ((1 - P)(1 - E_1))^{n_1 - G_1}}{[PS_1 + (1 - P)(1 - E_1)]^{n_1}} \cdot \frac{(P(1 - S_1))^{G_2} ((1 - P)E_1)^{n_2 - G_2}}{[P(1 - S_1) + (1 - P)E_1]^{n_2}}$$

$$L(P, S_1, E_1 | n_1, n_2, G_1, G_2) \propto (PS_1)^{G_1} ((1 - P)(1 - E_1))^{n_1 - G_1} (P(1 - S_1))^{G_2} ((1 - P)E_1)^{n_2 - G_2}$$

Assim,

$$L(P, S_1, E_1 | n_1, n_2, G_1, G_2) \propto P^{G_1 + G_2} (1 - P)^{n - (G_1 + G_2)} S_1^{G_1} (1 - S_1)^{G_2} E_1^{n_2 - G_2} (1 - E_1)^{n_1 - G_1} \quad (4.26)$$

Das funções *logito* determinadas nas expressões 4.22, encontramos,

$$S1 = \frac{e^{\beta_1 + \gamma_1 W_1 + \delta_1 W_2 + \alpha_1 W_3}}{(1 + e^{\beta_1 + \gamma_1 W_1 + \delta_1 W_2 + \alpha_1 W_3})}; \quad E1 = \frac{e^{\beta_2 + \gamma_2 W_1 + \delta_2 W_2 + \alpha_2 W_3}}{(1 + e^{\beta_2 + \gamma_2 W_1 + \delta_2 W_2 + \alpha_2 W_3})}; \quad P = \frac{e^{\beta_3 + \gamma_3 W_1 + \delta_3 W_2 + \alpha_3 W_3}}{(1 + e^{\beta_3 + \gamma_3 W_1 + \delta_3 W_2 + \alpha_3 W_3})}.$$

e substituindo em 4.26, a Função de Verossimilhança para $\theta^T = (\beta_k, \gamma_k, \delta_k, \alpha_k, k = 1, 2, 3)$ é dada por,

$$\begin{aligned}
 L(\boldsymbol{\theta} | n_1, n_2, G_1, G_2) &\propto \\
 &\propto \left(\frac{e^{\beta_1 + \gamma_1 W_1 + \delta_1 W_2 + \alpha_1 W_3}}{(1 + e^{\beta_1 + \gamma_1 W_1 + \delta_1 W_2 + \alpha_1 W_3})} \right)^{G_1} \left(1 - \frac{e^{\beta_1 + \gamma_1 W_1 + \delta_1 W_2 + \alpha_1 W_3}}{(1 + e^{\beta_1 + \gamma_1 W_1 + \delta_1 W_2 + \alpha_1 W_3})} \right)^{G_2} \cdot \\
 &\cdot \left(\frac{e^{\beta_2 + \gamma_2 W_1 + \delta_2 W_2 + \alpha_2 W_3}}{(1 + e^{\beta_2 + \gamma_2 W_1 + \delta_2 W_2 + \alpha_2 W_3})} \right)^{n_2 - G_2} \left(1 - \frac{e^{\beta_2 + \gamma_2 W_1 + \delta_2 W_2 + \alpha_2 W_3}}{(1 + e^{\beta_2 + \gamma_2 W_1 + \delta_2 W_2 + \alpha_2 W_3})} \right)^{n_1 - G_1} \cdot \\
 &\cdot \left(\frac{e^{\beta_3 + \gamma_3 W_1 + \delta_3 W_2 + \alpha_3 W_3}}{(1 + e^{\beta_3 + \gamma_3 W_1 + \delta_3 W_2 + \alpha_3 W_3})} \right)^{G_1 + G_2} \left(1 - \frac{e^{\beta_3 + \gamma_3 W_1 + \delta_3 W_2 + \alpha_3 W_3}}{(1 + e^{\beta_3 + \gamma_3 W_1 + \delta_3 W_2 + \alpha_3 W_3})} \right)^{n - (G_1 + G_2)}
 \end{aligned}$$

Distribuições a priori:

A informação a priori para cada parâmetro em $\boldsymbol{\theta}^T = (\beta_k, \gamma_k, \delta_k, \alpha_k, k = 1, 2, 3)$ será representada por uma função de distribuição *Normal*(μ, σ^2), portanto assumimos,

$$\begin{aligned}
 \beta_k &\sim N(a_k, b_k^2), \text{ onde } a_k \text{ e } b_k \text{ são hiperparâmetros conhecidos} \\
 \gamma_k &\sim N(c_k, d_k^2), \text{ onde } c_k \text{ e } d_k \text{ são hiperparâmetros conhecidos} \\
 \delta_k &\sim N(e_k, f_k^2), \text{ onde } e_k \text{ e } f_k \text{ são hiperparâmetros conhecidos} \\
 \alpha_k &\sim N(g_k, h_k^2), \text{ onde } g_k \text{ e } h_k \text{ são hiperparâmetros conhecidos}
 \end{aligned} \tag{4.27}$$

$k = 1, 2, 3$. Também vamos considerar independência entre $\beta_k, \gamma_k, \delta_k$ e $\alpha_k, k = 1, 2, 3$, portanto a densidade *a priori* pode ser escrita como o produto das densidades *Normais*:

$$\pi(\underset{\sim}{\beta}, \underset{\sim}{\gamma}, \underset{\sim}{\delta}, \underset{\sim}{\alpha}) = \pi(\underset{\sim}{\beta})\pi(\underset{\sim}{\gamma})\pi(\underset{\sim}{\delta})\pi(\underset{\sim}{\alpha}).$$

Distribuição a posteriori:

A distribuição *a posteriori* conjunta é proporcional ao produto da Função de Verossimilhança e a distribuição *a priori*, isto é,

$$\pi(\boldsymbol{\theta} | n_1, n_2, G_1, G_2) \propto \pi(\underset{\sim}{\beta}, \underset{\sim}{\gamma}, \underset{\sim}{\delta}, \underset{\sim}{\alpha}) L(\boldsymbol{\theta} | n_1, n_2, G_1, G_2), \tag{4.28}$$

Distribuições *a posteriori condicionais* para o *Gibbs Sampling*:

As distribuições condicionais necessárias para o *Gibbs Sampling*, são:

$$\beta_1 | \theta_{(\beta_1)}, D \sim N(a_1, b_1^2) \exp \left\{ \beta_1(G_1) - (G_2) \ln(1 + e^{\beta_1 + \gamma_1 w_{1i} + \delta_1 w_{2i} + \alpha_1 w_{3i}}) \right\}, \quad (4.29)$$

$$\beta_2 | \theta_{(\beta_2)}, D \sim N(a_2, b_2^2) \exp \left\{ \beta_2(n_2 - G_2) - (n_1 - G_1) \ln(1 + e^{\beta_2 + \gamma_2 w_{1i} + \delta_2 w_{2i} + \alpha_2 w_{3i}}) \right\}, \quad (4.30)$$

$$\beta_3 | \theta_{(\beta_3)}, D \sim N(a_3, b_3^2) \exp \left\{ \beta_3(G_1 + G_2) - (n - (G_1 + G_2)) \ln(1 + e^{\beta_3 + \gamma_3 w_{1i} + \delta_3 w_{2i} + \alpha_3 w_{3i}}) \right\}, \quad (4.31)$$

$$\gamma_1 | \theta_{(\gamma_1)}, D \sim N(c_1, d_1^2) \exp \left\{ \gamma_1 W_1(G_1) - W_1(G_2) \ln(1 + e^{\beta_1 + \gamma_1 w_{1i} + \delta_1 w_{2i} + \alpha_1 w_{3i}}) \right\}, \quad (4.32)$$

$$\gamma_2 | \theta_{(\gamma_2)}, D \sim N(c_2, d_2^2) \exp \left\{ \gamma_2 W_1(n_2 - G_2) - W_1(n_1 - G_1) \ln(1 + e^{\beta_2 + \gamma_2 w_{1i} + \delta_2 w_{2i} + \alpha_2 w_{3i}}) \right\}, \quad (4.33)$$

$$\gamma_3 | \theta_{(\gamma_3)}, D \sim N(c_3, d_3^2) \exp \left\{ \gamma_3 W_1(G_1 + G_2) - W_1(n - (G_1 + G_2)) \ln(1 + e^{\beta_3 + \gamma_3 w_{1i} + \delta_3 w_{2i} + \alpha_3 w_{3i}}) \right\}, \quad (4.34)$$

$$\delta_1 | \theta_{(\delta_1)}, D \sim N(e_1, f_1^2) \exp \left\{ \delta_1 W_2(G_1) - W_2(G_2) \ln(1 + e^{\beta_1 + \gamma_1 w_{1i} + \delta_1 w_{2i} + \alpha_1 w_{3i}}) \right\}, \quad (4.35)$$

$$\delta_2 | \theta_{(\delta_2)}, D \sim N(e_2, f_2^2) \exp \left\{ \delta_2 W_2(n_2 - G_2) - W_2(n_1 - G_1) \ln(1 + e^{\beta_2 + \gamma_2 w_{1i} + \delta_2 w_{2i} + \alpha_2 w_{3i}}) \right\}, \quad (4.36)$$

$$\delta_3 | \theta_{(\delta_3)}, D \sim N(e_3, f_3^2) \exp \left\{ \delta_3 W_2(G_1 + G_2) - W_2(n - (G_1 + G_2)) \ln(1 + e^{\beta_3 + \gamma_3 w_{1i} + \delta_3 w_{2i} + \alpha_3 w_{3i}}) \right\}, \quad (4.37)$$

$$\alpha_1 | \theta_{(\alpha_1)}, D \sim N(g_1, h_1^2) \exp \left\{ \alpha_1 W_3(G_1) - W_3(G_2) \ln(1 + e^{\beta_1 + \gamma_1 w_{1i} + \delta_1 w_{2i} + \alpha_1 w_{3i}}) \right\}, \quad (4.38)$$

$$\alpha_2 | \theta_{(\alpha_2)}, D \sim N(g_2, h_2^2) \exp \left\{ \alpha_2 W_3(n_2 - G_2) - W_3(n_1 - G_1) \ln(1 + e^{\beta_2 + \gamma_2 w_{1i} + \delta_2 w_{2i} + \alpha_2 w_{3i}}) \right\}, \quad (4.39)$$

$$\alpha_3 | \theta_{(\alpha_3)}, D \sim N(g_3, h_3^2) \exp \left\{ \alpha_3 W_3(G_1 + G_2) - W_3(n - (G_1 + G_2)) \ln(1 + e^{\beta_3 + \gamma_3 w_{1i} + \delta_3 w_{2i} + \alpha_3 w_{3i}}) \right\}, \quad (4.40)$$

onde D representa os dados n_1, n_2, G_1, G_2 ; $\theta_{(\beta_1)}$ representa o vetor θ^T não incluindo o parâmetro β_1 , e assim para todos os demais. Essas distribuições não são facilmente iden-

tificadas, mas cada uma delas corresponde a uma distribuição *Normal* vezes uma quantidade. Para elas usa-se o algoritmo *Metropolis Hastings*, e assim obtemos as quantidades *a posteriori* de interesse.

Algoritmo:

Iniciando com os valores $\theta_{\sim}^{(0)} = (\beta_k^{(0)}, \gamma_k^{(0)}, \delta_k^{(0)}, \alpha_k^{(0)}, k = 1, 2, 3)$ e $G_j^{(0)}, j = 1, 2$, os seguintes passos são realizados:

- (a) Gerar um β_1^* candidato a β_1 pela distribuição *Normal*, $\beta_1 \sim N(a_1, b_1^2)$;
- (b) Seja a razão $\frac{\Psi(\beta_1^*)}{\Psi(\beta_1^{**})}$, onde,
 $\Psi(\beta_1^*) = \exp \{ \beta_1^*(G_1) - (G_2) \ln(1 + e^{\beta_1^* + \gamma_1 w_{1i} + \delta_1 w_{2i} + \alpha_1 w_{3i}}) \}$,
 $\Psi(\beta_1^{**}) = \exp \{ \beta_1^{**}(G_1) - (G_2) \ln(1 + e^{\beta_1^{**} + \gamma_1 w_{1i} + \delta_1 w_{2i} + \alpha_1 w_{3i}}) \}$,
 onde β_1^{**} é o valor de β_1^* gerado no ciclo precedente;
- (c) Gerar U de uma distribuição *Uniforme*(0, 1);
- (d) Atualizar β_1 por β_1^* se $U \leq \min(1; \text{Razão} \frac{\Psi(\beta_1^*)}{\Psi(\beta_1^{**})})$, em caso contrário β_1 assume β_1^{**} ;
- (e) Repita de (a) a (d), para β_2 até β_3 , γ_1 até γ_3 , δ_1 até δ_3 e α_1 até α_3 ;
- (f) Atualize a variável latente $G_j, j = 1, 2$, onde, $G_j \sim \text{Binomial}(\tau(t_1))$;
- (g) Repita o processo até obter uma distribuição estacionária.

Repetindo o ciclo um grande número de vezes, as amostras aleatórias geradas para cada parâmetro podem ser consideradas uma amostra aleatória da distribuição marginal *a posteriori*, e assim, são usadas para encontrar os resumos de interesse de cada parâmetro.

A análise dos resumos de β_k , γ_k , δ_k e α_k , $k = 1, 2, 3$, determinam a significância das covariáveis W_1, W_2 e W_3 para os parâmetros P, S_1 e E_1 .

4.3 Exemplo Numérico

Utilizamos um conjunto de dados reais da área de cardiologia apresentado por Kosinski, A. S. e Barnhart, H. X. (2003)[19]. O objetivo do estudo é verificar a presença da doença da artéria coronária em 2688 pacientes sem história conhecida de infarto do miocárdio, e sem teste de Angiografia Coronária prévia. Os testes diagnósticos utilizados foram a Tomografia Computadorizada e a Angiografia Coronária, este último considerado Padrão Ouro. Este teste é considerado como tendo um pequeno risco de morbidez (enfraquecimento do doente), por este motivo não é utilizado para todos os pacientes. O teste de Tomografia Computadorizada foi realizado no Emory University Hospital, entre 1º de janeiro de 1986 e 31 de dezembro de 1992.

Temos também os resultados de três covariáveis, sendo elas, sexo, nível de stress, e idade, onde o nível de stress foi induzido por exercício ou por infusão de "dipyridamole" intravenosa para aqueles pacientes que não estavam dispostos para exercitar-se. Dos 2688 pacientes, obteve-se 1265 resultados negativos e 1423 resultados positivos para a Tomografia Computadorizada.

Somente 471 pacientes (18%) foram submetidos ao teste Padrão Ouro 90 dias após a realização do teste Tomografia Computadorizada. Pacientes foram selecionados para verificação do teste Padrão Ouro baseados nos resultados do teste Tomografia Computadorizada, outros pelos fatores de risco, e finalmente pela indicação de um médico. Foi considerado presença da doença quando visualizado "stenosis" excedendo 50% da artéria coronária. Utilizamos os resultados destes 471 pacientes, podendo assim comparar as estimativas dos parâmetros de interesse quando temos estes parâmetros calculados a partir do teste Padrão Ouro realizado em todos os pacientes. A Tabela 4.3.1. apresenta o conjunto de dados para estes 471 pacientes, incluindo as covariáveis sexo, nível de stress, e idade:

Tabela 4.3.1.: Dados dos 471 pacientes também verificados pelo teste Padrão Ouro

sexo	stress	idade	teste	PO	f_i	sexo	stress	idade	teste	PO	f_i
0	0	0	0	0	7	1	0	0	0	0	9
0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	0
0	0	0	1	0	28	1	0	0	1	0	66
0	0	0	1	1	8	1	0	0	1	1	34
0	0	1	0	0	5	1	0	1	0	0	5
0	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	2
0	0	1	1	0	25	1	0	1	1	0	27
0	0	1	1	1	6	1	0	1	1	1	37
0	1	0	0	0	3	1	1	0	0	0	2
0	1	0	0	1	0	1	1	0	0	1	0
0	1	0	1	0	17	1	1	0	1	0	22
0	1	0	1	1	8	1	1	0	1	1	17
0	1	1	0	0	6	1	1	1	0	0	2
0	1	1	0	1	2	1	1	1	0	1	0
0	1	1	1	0	29	1	1	1	1	0	18
0	1	1	1	1	30	1	1	1	1	1	55

onde, sexo: 1 = masculino; 0 = feminino;

stress: 1 = dipyridamole; 0 = exercício;

idade: 1 = idade \geq 60anos; 0 = idade $<$ 60anos;

teste (Tomografia): 1 = positivo; 0 = negativo;

PO (Angiografia): 1 = doente; 0 = não doente; f_i : frequência observada.

Para calcular a Sensibilidade e Especificidade do teste Tomografia Computadorizada, e Prevalência da doença da artéria coronária, que servirão de comparação para os resultados

obtidos através do algoritmo Metropolis Hastings, utilizamos as fórmulas:

$$\hat{S} = \frac{u}{u+w}; \quad \hat{E} = \frac{v}{v+x} \quad \hat{P} = \frac{u+w}{n}$$

Para o conjunto de dados da Tabela 4.3.1., temos:

<i>Padrão Ouro</i> <i>teste</i>	Positivo	Negativo	Total
Positivo	$u = 195$	$v = 232$	427
Negativo	$w = 5$	$x = 39$	44
Total	200	271	$n = 471$

Então,

$$\hat{S} = \frac{u}{u+w} = \frac{195}{200} = 0,975; \quad \hat{E} = \frac{v}{v+x} = \frac{39}{271} = 0,144; \quad \hat{P} = \frac{u+w}{n} = \frac{200}{471} = 0,425$$

Com o intuito de quantificar o erro ocasionado devido a utilização de variáveis latentes, apresentamos as estimativas *a posteriori* geradas a partir de diferentes quantidades de pacientes verificados pelo teste Padrão Ouro. A partir do algoritmo *Metropolis Hastings* implementado utilizando o Software *WinBUGS*, os resultados foram obtidos a partir de duas cadeias geradas com *burn in* de 4100 iterações, e 5900 iterações armazenadas. Os resultados são apresentados na Tabela 4.3.2., onde distribuições *a priori não informativas* foram utilizadas.

Tabela 4.3.2.: Resultados a posteriori - priori não informativa

	<i>PO</i>	1%VL	25%VL	50%VL	65%VL	75%VL	85%VL	100%VL
S_1	0,975	0,961	0,968	0,962	0,961	0,961	0,957	0,950
E_1	0,144	0,144	0,149	0,155	0,169	0,257	0,362	0,770
P	0,425	0,426	0,413	0,413	0,425	0,541	0,616	0,950

Os resultados encontrados mostram que a utilização de variável latente quando não temos um teste Padrão Ouro disponível, seja pelo alto custo ou pelo risco ao paciente, deve ser usada com certa cautela, indicando a necessidade de pelo menos 25% de realização de teste Padrão Ouro, pois até 75% de variáveis latentes ainda temos estimativas que não se distanciam tanto dos valores de seus parâmetros. Sabemos que algumas doenças realmente não tem um teste considerado Padrão Ouro, portanto sugerimos que deve-se levar em conta a superestimação dos parâmetros Especificidade e Prevalência. A Sensibilidade não apresenta alteração significativa. Apresentamos na Tabela 4.3.3. os resultados *a posteriori* para a proporção de 75% de variável latente:

Tabela 4.3.3.: Resultados a posteriori - Intervalos de Credibilidade

			<i>média</i>	<i>dp</i>	2,5%	<i>mediana</i>	97,5%
<i>Intercepto</i>	S_1	β_1	1,664	0,971	-0,138	1,614	3,696
	E_1	β_2	-1,833	0,346	-2,538	-1,837	-1,162
	P	β_3	-2,876	0,306	-3,446	-2,869	-2,309
<i>Sexo</i>	S_1	γ_1	5,781	1,629	3,021	5,653	9,437
	E_1	γ_2	1,140	0,374	0,407	1,135	1,882
	P	γ_3	3,814	0,277	3,275	3,814	4,350
<i>Nível de Stress</i>	S_1	δ_1	0,313	1,327	-2,384	0,370	2,816
	E_1	δ_2	-0,477	0,450	-1,423	-0,464	0,363
	P	δ_3	0,661	0,254	0,167	0,658	1,160
<i>Idade</i>	S_1	α_1	0,573	1,293	-1,942	0,546	3,170
	E_1	α_2	0,244	0,382	-0,505	0,237	1,010
	P	α_3	0,447	0,246	-0,035	0,455	0,929

Os resultados de γ indicam que a covariável *sexo* é significativa para as medidas de desempenho S_1 e E_1 do teste Tomografia Computadorizada, e também para a Prevalência da doença na população, e deve ser considerada quando da tomada de decisão médica

sobre o *status* da doença em cada paciente. Tomemos como exemplo o resultado do Intervalo de Credibilidade do parâmetro $\gamma_3 = (3,275; 4,350)$. Este resultado nos fez observar os valores gerados para a Prevalência da doença em cada paciente, e percebemos que o valor *médio* da Prevalência para o *sexo feminino* é 0,105, e para o *sexo masculino* é 0,794. Observando o Intervalo de Credibilidade do parâmetro $\gamma_1 = (3,021; 9,437)$, calculamos a Sensibilidade do teste Tomografia Computadorizada para o *sexo feminino* igual a 0,852, e para o *sexo masculino* igual a 0,9987. O Intervalo de Credibilidade do parâmetro γ_2 é igual a (0,4069; 1,882), e a Especificidade *média* para o *sexo feminino* é igual a 0,133, e para o *sexo masculino* igual a 0,327. Estes resultados indicam que o teste Tomografia Computadorizada é tanto mais Sensível quanto mais Específico para o *sexo masculino*, acertando 99,87% dos resultados positivos e 32,7% dos resultados negativos para os homens; portanto pode ser considerado um teste com bom desempenho pois a alta Prevalência nos homens pede um teste bastante Sensível para detectar corretamente os verdadeiros positivos, apesar de apresentar baixa Prevalência para as mulheres com valor igual a 0,105, e baixa Especificidade acertando somente 13,3% dos resultados negativos.

Para resumir esta conclusão, apresentamos abaixo a Tabela 4.3.4. com os resultados calculados para a Sensibilidade, Especificidade e Prevalência referentes aos dois grupos, *mulheres e homens*:

Tabela 4.3.4.: Resultados a posteriori - Sexos feminino e masculino

	<i>feminino</i>	<i>masculino</i>
S_1	0,852	0,9987
E_1	0,133	0,327
P	0,105	0,794

Na Tabela 4.3.5. apresentamos a *média* para o parâmetro δ_3 , referente a covariável *nível de stress* para a medida de Prevalência da doença P :

Tabela 4.3.5.: Resultado a posteriori - Nível de Stress exercício e dipyridamole

	<i>exercício</i>	<i>dipyridamole</i>
<i>P</i>	0,535	0,541

Este resultado mostra que apesar do Intervalo de Credibilidade indicar o *nível de stress* como significativo para o estudo, o cálculo das *médias* mostra que não existe grande diferença na Prevalência da doença entre os pacientes que receberam a droga *dipyridamole* e os que se exercitaram. Consideramos então que para o Intervalo (0, 167; 1, 160), o valor zero está bem próximo e considerando-se um Intervalo de Credibilidade maior, talvez esta covariável não fosse significativa.

As Figuras 4.3.1. e 4.3.2. apresentam os gráficos de convergência de Gelman & Rubin (1992)[15] e as densidades estimadas para os parâmetros $\beta, \gamma, \delta, \alpha, P, S_1$ e E_1 .

Figura 4.3.1.: Gráficos de Gelman & Rubin

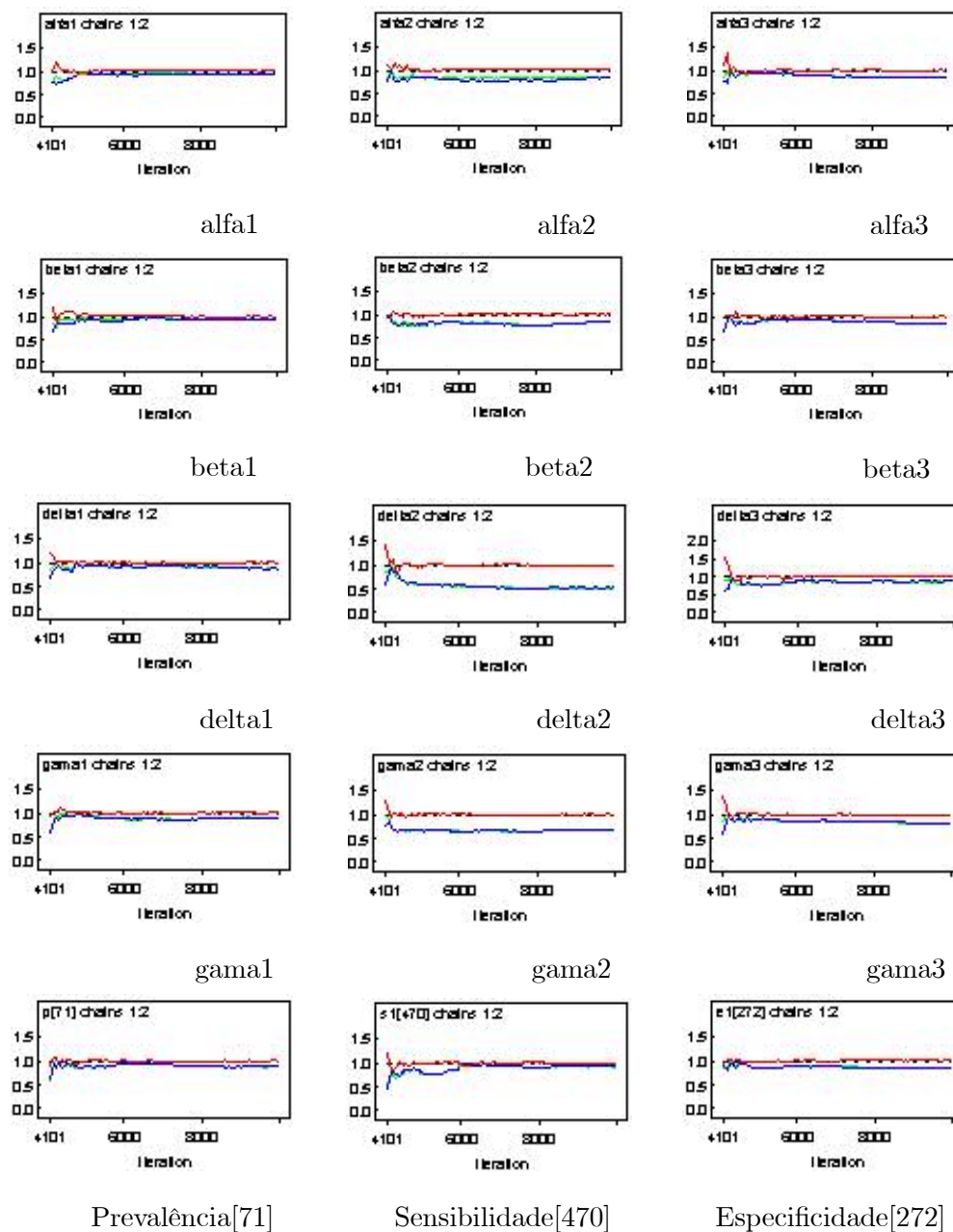
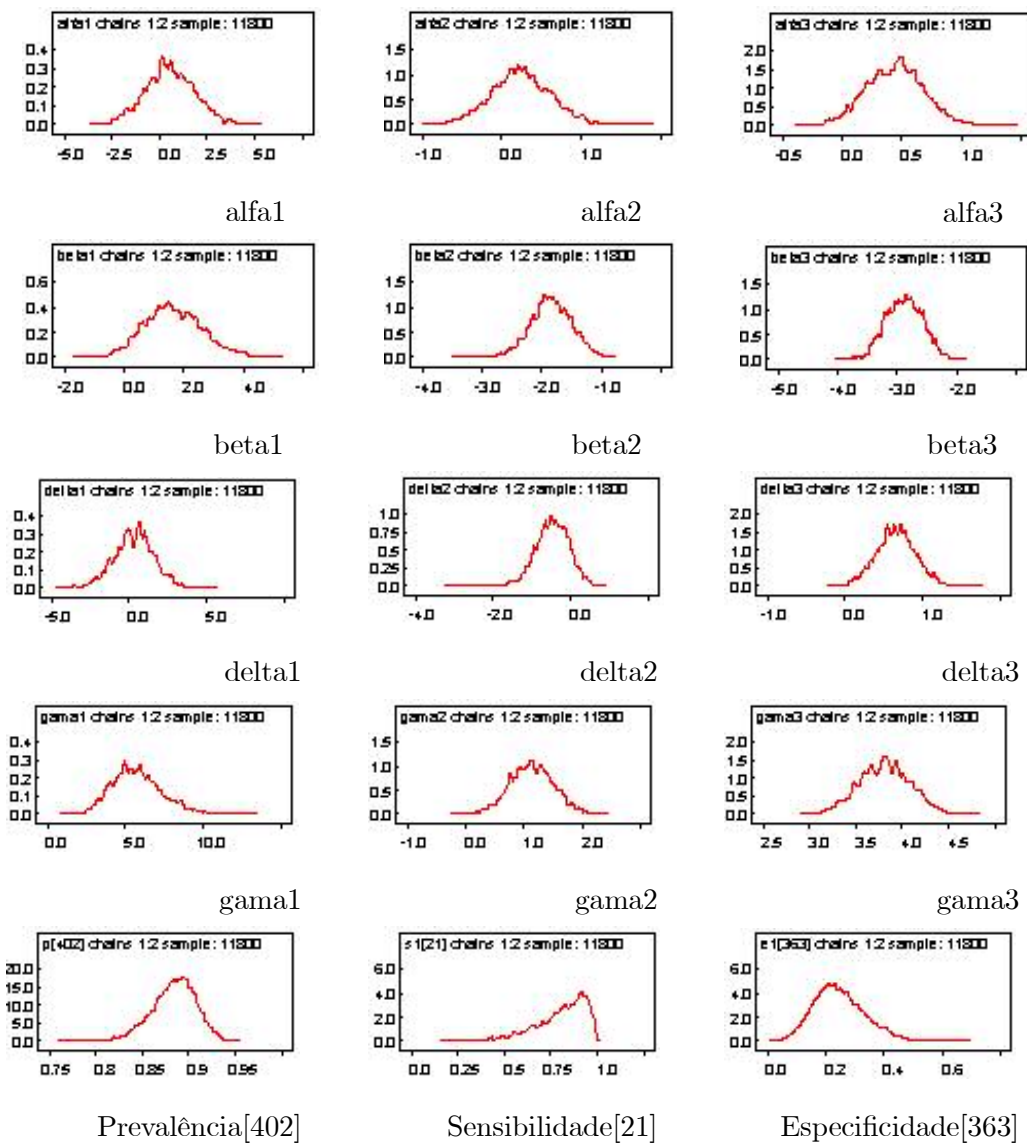
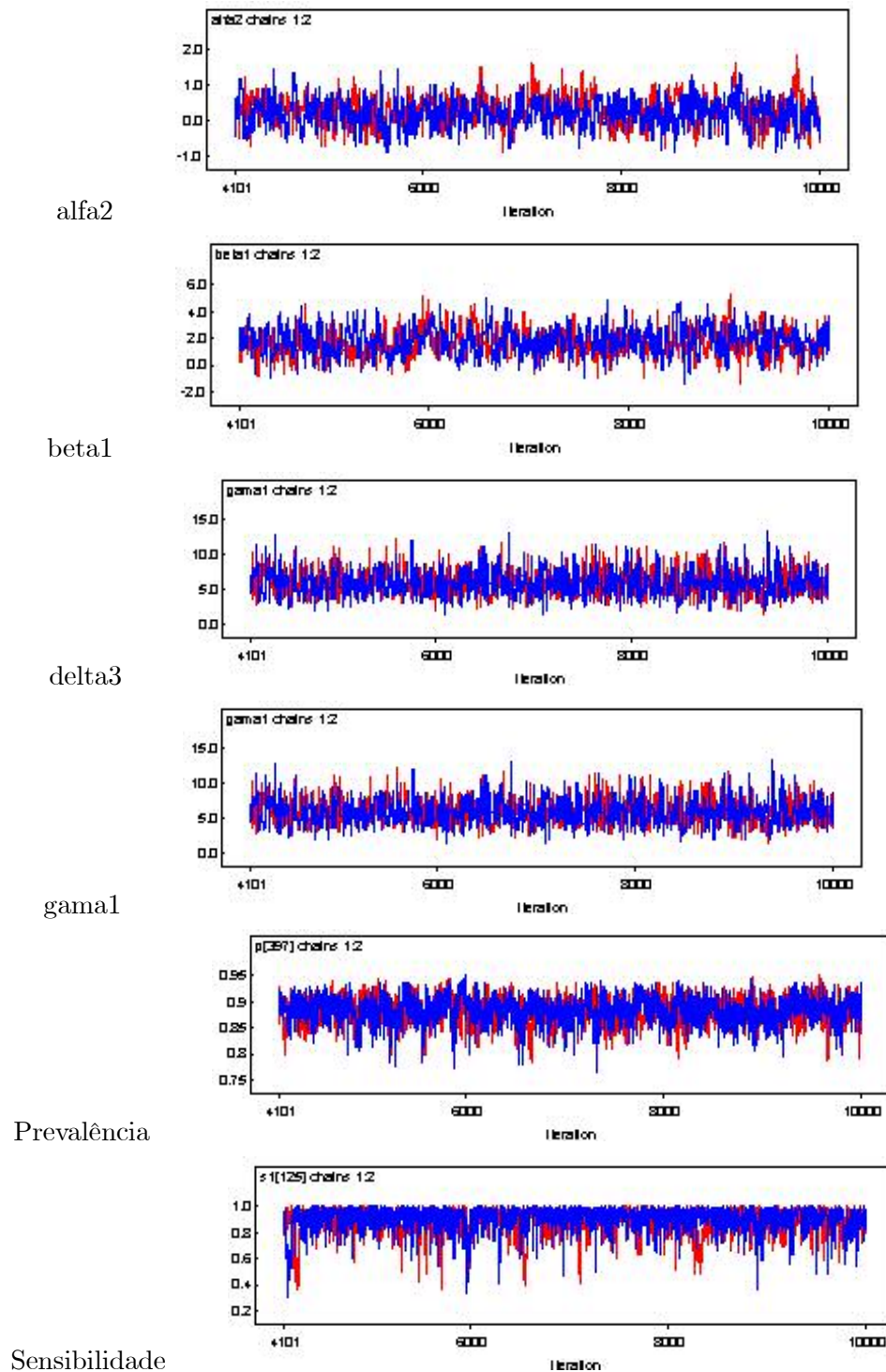


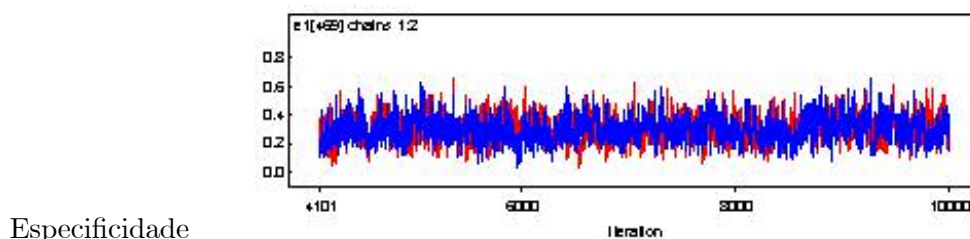
Figura 4.3.2.: Gráficos de densidades



A Figura 4.3.3. apresenta o comportamento das trajetórias das cadeias ao longo das iterações para os parâmetros β , γ , δ , α , P , S_1 e E_1 .

Figura 4.3.3.: Comportamento das trajetórias - 75% Variável Latente

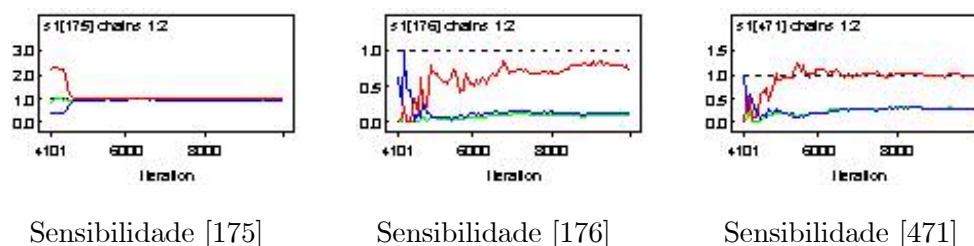




Especificidade

A convergência considerando 85% de variáveis latentes foi observada para todos os parâmetros, excluindo-se a Sensibilidade para os pacientes do sexo *masculino*, conforme gráficos das Figuras 4.3.4 ($S1[176]$ e $S1[471]$):

Figura 4.3.4.: Gráficos de Gelman & Rubin



Sensibilidade [175]

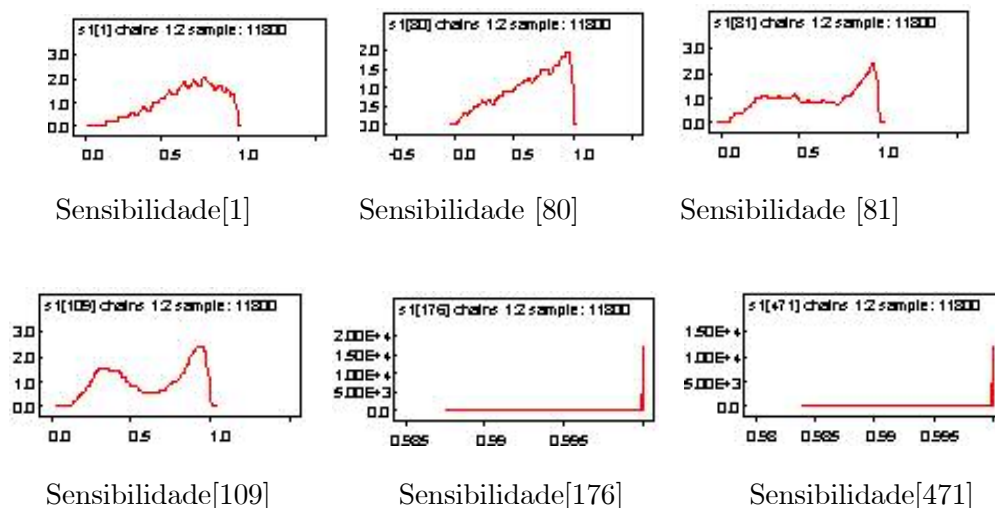
Sensibilidade [176]

Sensibilidade [471]

Observando as densidades, percebemos que suas formas se modificam conforme algumas características dos pacientes. Por exemplo, a medida de Sensibilidade do teste Tomografia Computadorizada para os pacientes do *sexo feminino*, *nível de stress* por *exercícios* e *idade < 60 anos*, apresentam distribuição assimétrica demonstrada na densidade do *paciente S1[1]* da Figura 4.3.5. Os pacientes também do *sexo feminino*, *nível de stress* por *exercícios*, porém com *idade ≥ 60 anos*, apresentam também distribuição assimétrica mas com pico mais elevado, conforme demonstrado na densidade do *paciente S1[80]* da Figura 4.3.5. Os pacientes ainda do *sexo feminino*, com *nível de stress* por *dipyradomole* e *idade < 60 anos*, apresentam distribuição levemente bimodal (*paciente S1[81]* da Figura 4.3.5.), já os pacientes deste mesmo *sexo* e *nível de stress*, porém com *idade ≥ 60 anos*, apresentam distribuição nitidamente bimodal (*paciente S1[109]* da Figura 4.3.5.). Para os pacientes do *sexo masculino*, a distribuição se mantém a mesma para qualquer combinação das covariáveis (*pacientes S1[176] a S1[471]* da Figura 4.3.5.).

Estes resultados comprovam a grande importância da covariável *sexo* para a medida de desempenho Sensibilidade do teste Tomografia Computadorizada para o estudo da doença coronária, e leve importância para a covariável *nível de stress* para o *sexo feminino*.

Figura 4.3.5.: Gráficos de densidades - Medida de Sensibilidade



Para verificar a significância da utilização de informações *a priori* sobre os parâmetros de interesse, fizemos uma nova simulação considerando os valores gerados quando da utilização das distribuições *a priori não informativas*, considerando os 471 pacientes verificados pelo teste Padrão Ouro, como informação *a priori* para os parâmetros β , γ , δ e α . Este procedimento é denominado procedimento Bayesiano Empírico, pois utiliza como informação *a priori* valores dos parâmetros *a posteriori* gerados a partir do conjunto de dados. Apresentamos estes resultados na Tabela 4.3.6.,

Tabela 4.3.6.: Valores dos hiperparâmetros $\alpha, \beta, \delta, \gamma$ - distribuição a priori informativa - 0% variável latente

$\beta_1 \sim Normal(1,35, 10)$	$\delta_1 \sim Normal(0,6213, 10)$
$\beta_2 \sim Normal(-1,046, 10)$	$\delta_2 \sim Normal(-0,2502, 10)$
$\beta_3 \sim Normal(-1,245, 10)$	$\delta_3 \sim Normal(0,5306, 10)$
$\gamma_1 \sim Normal(0,9179, 10)$	$\alpha_1 \sim Normal(0,5076, 10)$
$\gamma_2 \sim Normal(-0,4433, 10)$	$\alpha_2 \sim Normal(-0,1695, 10)$
$\gamma_3 \sim Normal(0,6137, 10)$	$\alpha_3 \sim Normal(0,6346, 10)$

Geramos novamente duas cadeias com *burn in* de 4100 iterações e 5900 iterações armazenadas, e os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 4.3.7.:

Tabela 4.3.7.: Resultados a posteriori - priori informativa

	<i>PO</i>	1% <i>VL</i>	25% <i>VL</i>	50% <i>VL</i>	65% <i>VL</i>	75% <i>VL</i>	85% <i>VL</i>	100% <i>VL</i>
S_1	0, 975	0, 949	0, 955	0, 951	0, 949	0, 953	0, 970	0, 905
E_1	0, 144	0, 148	0, 154	0, 153	0, 157	0, 188	0, 381	0, 2098
P	0, 425	0, 427	0, 414	0, 412	0, 415	0, 456	0, 748	0, 964

Observamos que a utilização de informação *a priori* determinada pelo procedimento Bayesiano Empírico, forneceu melhores estimativas para os parâmetros para todas as quantidades de variável latente utilizadas. As estimativas da Sensibilidade e Especificidade se mantêm próximas dos valores dos parâmetros, mesmo considerando nenhum resultado de teste Padrão Ouro verificado (100% variável latente), porém, ainda temos grandes diferenças para as estimativas da Prevalência da doença a partir da utilização de 85% de variável latente.

Apresentamos na Tabela 4.3.8. os resultados *a posteriori* para 100% de variável latente:

Tabela 4.3.8.: Resultados a posteriori - Intervalos de Credibilidade

			<i>média</i>	<i>dp</i>	2,5%	<i>mediana</i>	97,5%
<i>Intercepto</i>	S_1	β_1	1,385	0,1917	1,006	1,388	1,753
	E_1	β_2	-0,962	0,3501	-1,632	-0,969	-0,266
	P	β_3	1,670	0,2032	1,275	1,672	2,071
<i>Sexo</i>	S_1	γ_1	0,914	0,2113	0,510	0,909	1,327
	E_1	γ_2	-0,419	0,3226	-1,037	-0,433	0,221
	P	γ_3	1,631	0,2492	1,139	1,629	2,123
<i>Nível de Stress</i>	S_1	δ_1	0,590	0,2244	0,157	0,589	1,044
	E_1	δ_2	-0,239	0,3154	-0,854	-0,239	0,351
	P	δ_3	1,165	0,2647	0,650	1,172	1,699
<i>Idade</i>	S_1	α_1	0,299	0,2239	-0,122	0,305	0,732
	E_1	α_2	-0,164	0,3177	-0,797	-0,156	0,453
	P	α_3	1,361	0,2617	0,877	1,357	1,894

Os resultados de $\gamma_1, \gamma_3, \delta_1$ e δ_3 indicam que a covariável *sexo* e *nível de stress* são significativas para a medida de desempenho S_1 do teste Tomografia Computadorizada, e também para a Prevalência da doença na população, e devem ser consideradas quando da tomada de decisão médica sobre o status da doença em cada paciente. Apresentamos na Tabela 4.3.9. os resultados calculados para a Sensibilidade e Prevalência referentes aos dois grupos, *mulheres* e *homens*; na Tabela 4.3.10. os resultados calculados para a Sensibilidade e Prevalência referentes aos dois grupos, *exercício* e *dipyridamole*; e na Tabela 4.3.11. o resultado *médio* da Prevalência para os dois diferentes grupos de idade, < 60 anos e ≥ 60 anos:

Tabela 4.3.9.: Resultados a posteriori - Sexos feminino e masculino

	<i>feminino</i>	<i>masculino</i>
S_1	0,860	0,931
P	0,935	0,982

Tabela 4.3.10.: Resultado a posteriori - Nível de Stress exercício e dipiridamole

	<i>exercício</i>	<i>dipiridamole</i>
S_1	0,879	0,937
P	0,941	0,993

Tabela 4.3.11.: Resultado a posteriori - Idade <60 e ≥ 60

	idade < 60	idade ≥ 60
P	0,928	0,997

Esses resultados mostram que, apesar dos Intervalos de Credibilidade indicarem as covariáveis *sexo*, *nível de stress* e *idade*, como significativas para o estudo da Prevalência da doença na população, os cálculos das *médias* mostram que não existe grande diferença entre *mulheres* e *homens*, pacientes que receberam a droga *dipiridamole* e os que se *exercitaram*, e também entre os pacientes com *idade* < 60 ou ≥ 60 . Para as estimativas da Sensibilidade do teste Tomografia Computadorizada, uma pequena diferença foi encontrada entre *mulheres* e *homens*, e também entre os pacientes que receberam a droga *dipiridamole* e os que se *exercitaram*.

Como demonstrado nas Figuras 4.3.7. (gráficos de convergência de Gelman & Rubin (1992)[15]) e na Figura 4.3.9. (comportamento das trajetórias), mesmo considerando 100% de variável latente, conseguimos convergência para todos os parâmetros do modelo considerando as distribuições *a priori* informativas. Na Figura 4.3.8. temos as densidades estimadas para os parâmetros $\beta, \gamma, \delta, \alpha, P, S_1$ e E_1 .

Figura 4.3.7.: Gráficos de Gelman & Rubin

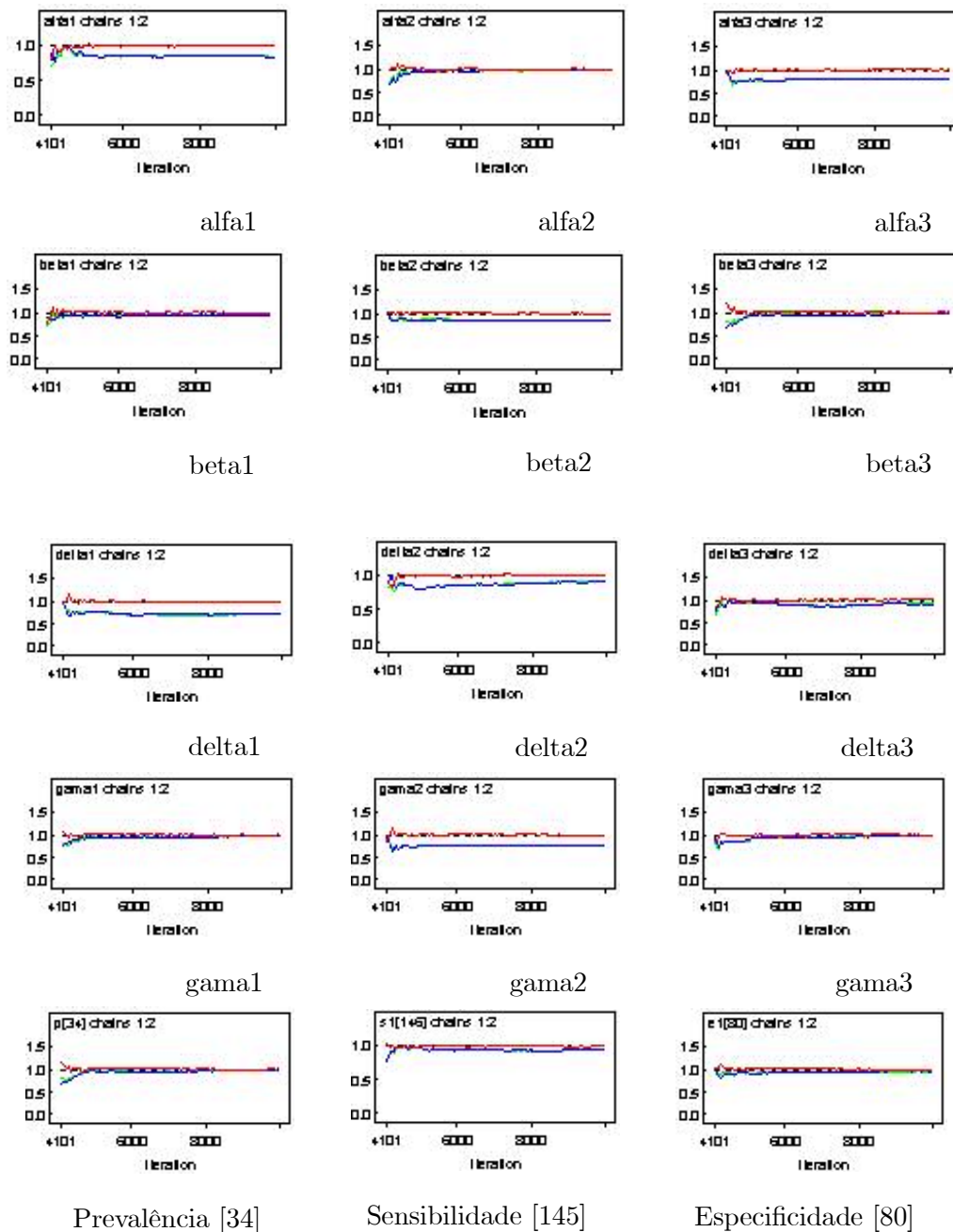


Figura 4.3.8.: Gráficos de densidades

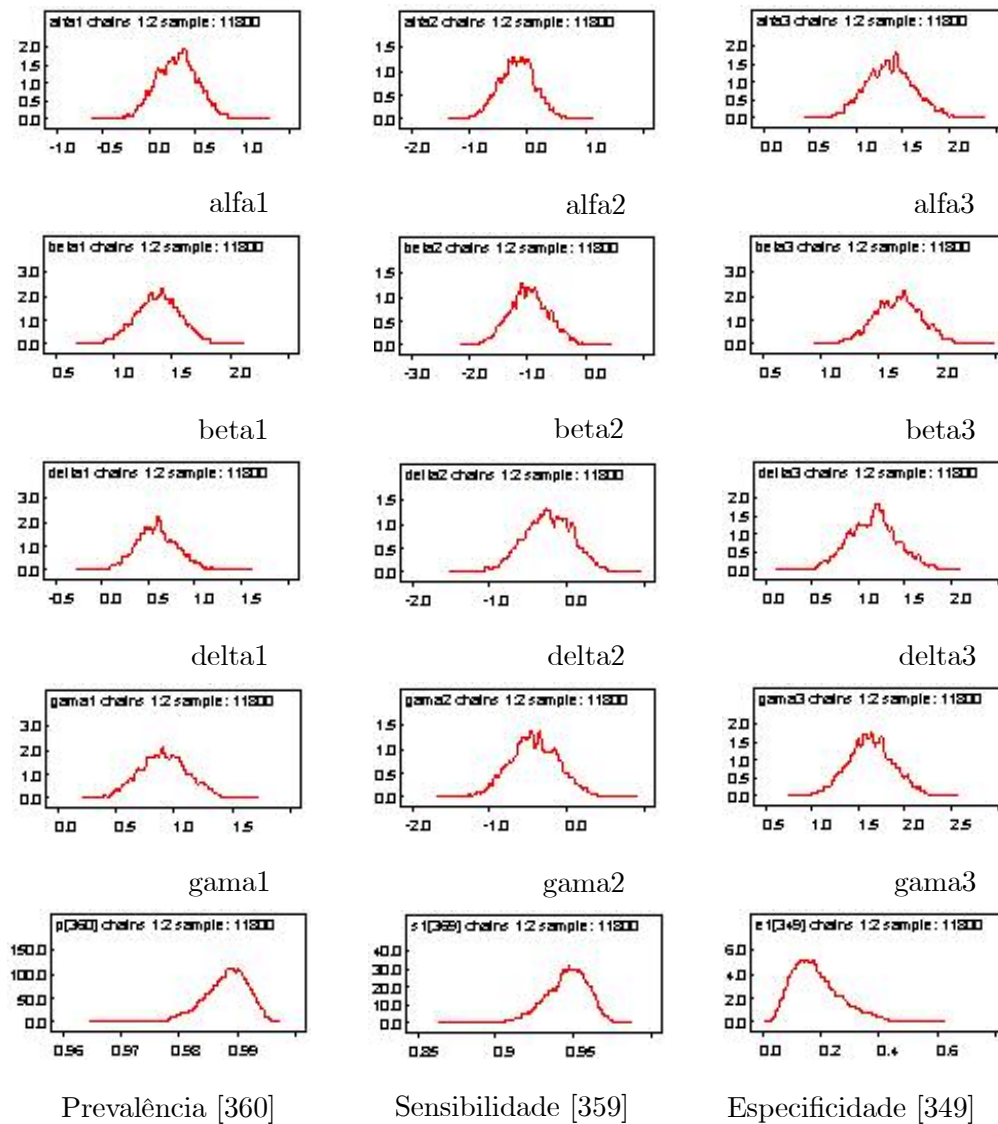
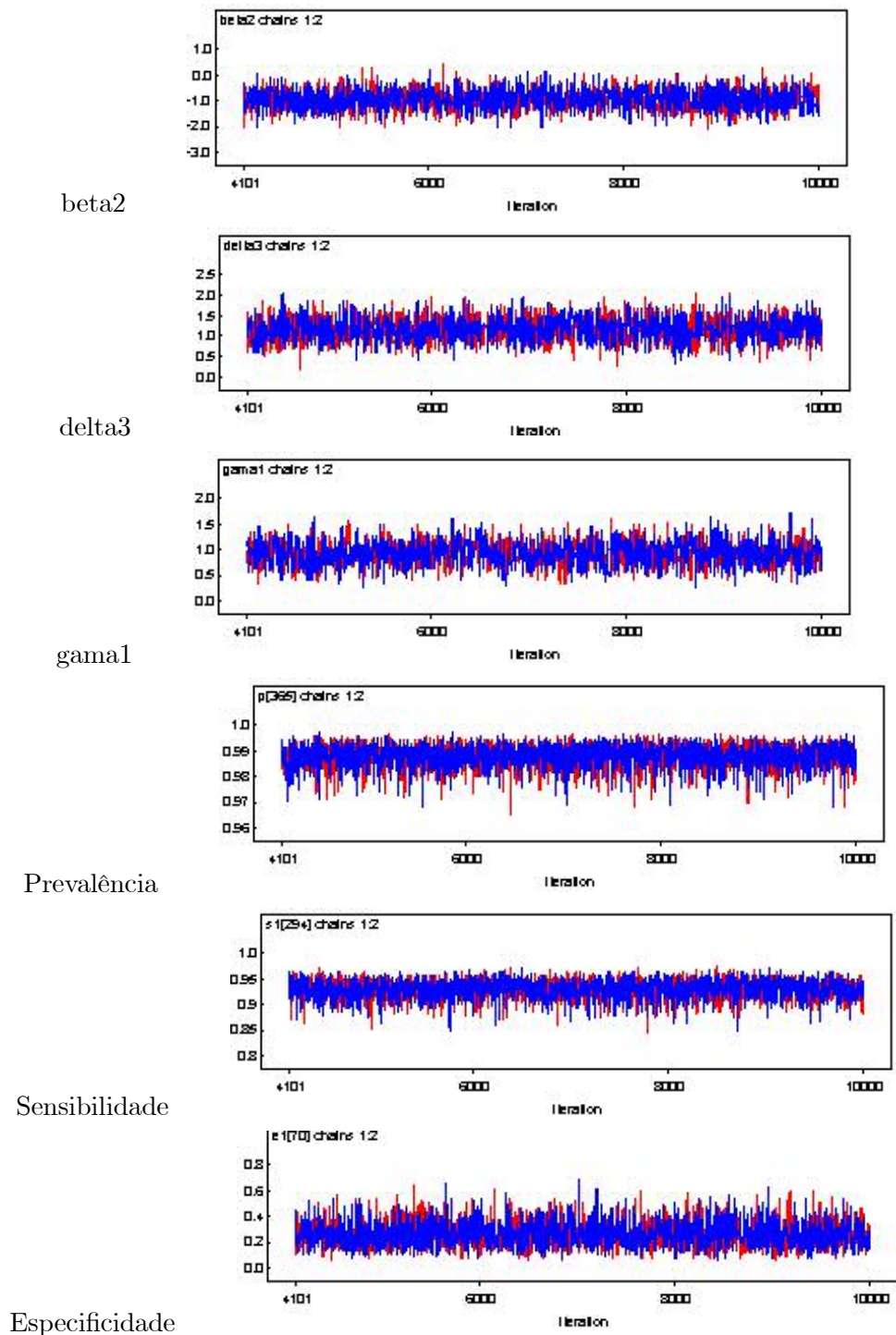


Figura 4.3.9.: Comportamento das trajetórias - 100% Variável Latente



Capítulo 5

Formulação de Modelos Estatísticos para Estimação de Medidas de Desempenho de Testes Diagnósticos na Ausência de Padrão Ouro e Presença de Covariáveis e Chances de Verificação

Misturas de modelos podem ser utilizadas quando em uma população existem diferentes grupos observados, justificando a suposição de diferentes distribuições para os indivíduos de cada grupo. Nesse caso o objetivo da modelagem será discriminar os diferentes grupos. Considerando os resultados obtidos no exemplo numérico apresentado na Seção 4.3. no Capítulo 4, percebemos que diferentes estimativas são conseguidas para casos com e sem teste Padrão Ouro verificado.

Considerando a mesma metodologia proposta por Joseph et al. (1999)[16], apresentada

nos Capítulos 3 e 4, podemos calcular as medidas de desempenho de testes diagnósticos adicionando, além das covariáveis consideradas no Capítulo 4, uma nova variável indicadora do grupo a que o indivíduo pertence. Nesse Capítulo apresentamos essa nova metodologia, considerando que em nosso estudo temos interesse em verificar a existência de diferentes estimativas para grupos de indivíduos verificados pelo teste Padrão Ouro, e grupos de indivíduos não verificados pelo teste Padrão Ouro (ver Zhou, 1993).

5.1 Chance de Verificação

Considere o experimento da área médica definido na Seção 3.1. do Capítulo 3, que consiste em analisar uma amostra de n pacientes, onde a cada paciente observado, tem-se como objetivo determinar se ele é ou não portador de uma doença, dado o conhecimento do resultado de um teste diagnóstico que o classifica como positivo ou negativo, e também do resultado do teste Padrão Ouro para alguns dos n pacientes.

Considerando que somente parte dos indivíduos amostrados são verificados pelo teste Padrão Ouro, introduzimos uma variável aleatória V , referindo-se a verificação do teste Padrão Ouro, onde $V = 1$ (V) denota um indivíduo verificado e $V = 0$ (\bar{V}) um indivíduo não verificado. Será representada por,

$$V = \begin{cases} 1, & \text{se o paciente é verificado} \\ 0, & \text{se o paciente é não verificado.} \end{cases}$$

Portanto cada paciente é representado por uma distribuição de *Bernoulli* e considerando que temos uma amostra de n pacientes, temos a variável aleatória $V = \sum_{i=1}^n V_i$ representada pela distribuição *Binomial*. Considere o conjunto de dados apresentado na Tabela 5.1.1.,

Tabela 5.1.1.: Dados de um teste diagnóstico considerando a variável V

	$V = 1$		$V = 0$		sub total	total
	$D = 1$	$D = 0$	$D = 1$	$D = 0$		
$T = 1$	n_{11}	n_{12}	G_1	$n_1 - G_1$	n_1	N_1
$T = 0$	n_{21}	n_{22}	G_2	$n_2 - G_2$	n_2	N_2

Na Tabela 5.1.1. temos uma amostra de $n = (N_1 + N_2) = (n_{11} + n_{12} + n_{21} + n_{22} + n_1 + n_2)$ pacientes. Temos,

n_{11} indivíduos com resultado positivo no teste diagnóstico entre os indivíduos pertencentes ao grupo de verificados pelo teste Padrão Ouro V , e classificados como portadores da doença;

n_{12} indivíduos com resultado positivo no teste diagnóstico entre os indivíduos pertencentes ao grupo de verificados pelo teste Padrão Ouro V , e classificados como não portadores da doença;

n_{21} indivíduos com resultado negativo no teste diagnóstico entre os indivíduos pertencentes ao grupo de verificados pelo teste Padrão Ouro V , e classificados como portadores da doença;

n_{22} indivíduos com resultado negativo no teste diagnóstico entre os indivíduos pertencentes ao grupo de verificados pelo teste Padrão Ouro V , e classificados como não portadores da doença;

G_1 e G_2 representam as informações não disponíveis devido a ausência do teste Padrão Ouro, isto é,

G_1 representa o número desconhecido de verdadeiros positivos entre os n_1 indivíduos com resultados de teste diagnóstico positivo;

G_2 representa o número desconhecido de verdadeiros positivos entre os n_2 indivíduos com resultados de teste diagnóstico negativo.

Os parâmetros de interesse nesse estudo são S_1 , E_1 e P . Para o cálculo das probabilidades de sucesso consideramos que temos oito combinações de resultados possíveis para

os pacientes em estudo, sendo elas:

Tabela 5.1.2.: Combinações das variáveis T , V e D

T	D	V
1	1	1
1	0	1
0	1	1
0	0	1
1	1	0
1	0	0
0	1	0
0	0	0

Os n_{11} indivíduos da Tabela 5.1.1 são representados pela probabilidade $P(T = 1, D = 1, V = 1)$; os n_{12} indivíduos são representados pela probabilidade $P(T = 1, D = 0, V = 1)$; os n_{21} indivíduos são representados pela probabilidade $P(T = 0, D = 1, V = 1)$; e os n_{22} indivíduos são representados pela probabilidade $P(T = 0, D = 0, V = 1)$.

Os n_1 indivíduos são representados pela probabilidade $P(T = 1, D = 1, V = 0)$ e também aos pacientes representados pela probabilidade $P(T = 1, D = 0, V = 0)$.

Então a probabilidade de um indivíduo pertencer a cela n_1 , ou ter resultado do teste diagnóstico positivo sendo não verificado pelo teste Padrão Ouro, será dada por,

$$P(T = 1, V = 0) = P(T = 1, D = 1, V = 0) + P(T = 1, D = 0, V = 0).$$

Analogamente temos a probabilidade de um indivíduo pertencer a cela n_2 dada por,

$$P(T = 0, V = 0) = P(T = 0, D = 1, V = 0) + P(T = 0, D = 0, V = 0).$$

Assumindo que D e V são variáveis aleatórias independentes, denominaremos,

$\lambda_{11} = P(V = 1 T = 1, D = 1)$	$\lambda_{10} = P(V = 1 T = 1, D = 0)$	(5.1)
$\lambda_{01} = P(V = 1 T = 0, D = 1)$	$\lambda_{00} = P(V = 1 T = 0, D = 0)$	

E como resultados das probabilidades condicionais, temos,

$$P(T = 1, D = 1, V = 1) =$$

$$= P(D = 1)P(V = 1|T = 1, D = 1)P(T = 1|D = 1) = P\lambda_{11}S_1$$

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

$$= P(D = 0)P(V = 1|T = 1, D = 0)P(T = 1|D = 0) = (1 - P)\lambda_{10}(1 - E_1)$$

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

$$= P(D = 1)P(V = 1|T = 0, D = 1)P(T = 0|D = 1) = P\lambda_{01}(1 - S_1)$$

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

$$= P(D = 0)P(V = 1|T = 0, D = 0)P(T = 0|D = 0) = (1 - P)\lambda_{00}E_1$$

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

$$= P(D = 1)P(V = 0|T = 1, D = 1)P(T = 1|D = 1) = P(1 - \lambda_{11})S_1$$

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

$$= P(D = 0)P(V = 0|T = 1, D = 0)P(T = 1|D = 0) = (1 - P)(1 - \lambda_{10})(1 - E_1)$$

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

$$= P(D = 1)P(V = 0|T = 0, D = 1)P(T = 0|D = 1) = P(1 - \lambda_{01})(1 - S_1)$$

$$P(T = 0, D = 0, V = 0) =$$

$$= P(D = 0)P(V = 0|T = 0, D = 0)P(T = 0|D = 0) = (1 - P)(1 - \lambda_{00})E_1$$

O vetor de parâmetros $\theta_{\sim 1}^T$ de interesse é agora redefinido como $\theta_{\sim 1}^T = (\lambda_{11}, \lambda_{10}, \lambda_{01}, \lambda_{00}, S_1, E_1, P)$.

Consideramos agora seis possibilidades de acontecimento do estudo, conforme demonstrado na Tabela 5.1.3.:

Tabela 5.1.3.: Probabilidades para combinações das variáveis D, T e V

	V = 1		V = 0
	D = 1	D = 0	
T = 1	$P\lambda_{11}S_1$	$(1 - P)\lambda_{10}(1 - E_1)$	$P(1 - \lambda_{11})S_1 + (1 - P)(1 - \lambda_{10})(1 - E_1)$
T = 0	$P\lambda_{01}(1 - S_1)$	$(1 - P)\lambda_{00}E_1$	$P(1 - \lambda_{01})(1 - S_1) + (1 - P)(1 - \lambda_{00})E_1$

Temos, então, a Função de Verossimilhança proporcional a distribuição *Multinomial*

dada por:

$$\begin{aligned}
 L(P, S_1, E_1 | n_1, n_2, n_3, n_4) &\propto [P\lambda_{11}S_1]^{n_{11}}[(1-P)\lambda_{10}(1-E_1)]^{n_{12}}. \\
 &[P\lambda_{01}(1-S_1)]^{n_{21}}[(1-P)\lambda_{00}E_1]^{n_{22}}. \\
 &[P(1-\lambda_{11})S_1 + (1-P)(1-\lambda_{10})(1-E_1)]^{n_1}. \\
 &[P(1-\lambda_{01})(1-S_1) + (1-P)(1-\lambda_{00})E_1]^{n_2}
 \end{aligned} \tag{5.2}$$

Considerando agora que temos três informações adicionais disponíveis sobre cada paciente em estudo, assumiremos W_1 , W_2 e W_3 como covariáveis representando estas informações. Precisamos estimar o relacionamento existente entre as estimativas de interesse e as covariáveis, verificando assim a importância de incluí-las no estudo. Assumindo S_1 , E_1 , P , λ_{11} , λ_{10} , λ_{01} e λ_{00} relacionados a W_1 , W_2 e W_3 via função de ligação *logito*, temos,

$$\begin{aligned}
 \ln\left(\frac{S_1}{1-S_1}\right) &= \beta_1 + \gamma_1 w_1 + \delta_1 w_2 + \alpha_1 w_3 \\
 \ln\left(\frac{E_1}{1-E_1}\right) &= \beta_2 + \gamma_2 w_1 + \delta_2 w_2 + \alpha_2 w_3 \\
 \ln\left(\frac{P}{1-P}\right) &= \beta_3 + \gamma_3 w_1 + \delta_3 w_2 + \alpha_3 w_3 \\
 \ln\left(\frac{\lambda_{11}}{1-\lambda_{11}}\right) &= \beta_4 + \gamma_4 w_1 + \delta_4 w_2 + \alpha_4 w_3 \\
 \ln\left(\frac{\lambda_{10}}{1-\lambda_{10}}\right) &= \beta_5 + \gamma_5 w_1 + \delta_5 w_2 + \alpha_5 w_3 \\
 \ln\left(\frac{\lambda_{01}}{1-\lambda_{01}}\right) &= \beta_6 + \gamma_6 w_1 + \delta_6 w_2 + \alpha_6 w_3 \\
 \ln\left(\frac{\lambda_{00}}{1-\lambda_{00}}\right) &= \beta_7 + \gamma_7 w_1 + \delta_7 w_2 + \alpha_7 w_3
 \end{aligned} \tag{5.3}$$

O vetor de parâmetros θ de interesse é agora redefinido como $\tilde{\theta}^T = (\beta_k, \gamma_k, \delta_k, \alpha_k, k = 1, \dots, 7)$.

5.1.1 Análise Bayesiana

Variáveis Latentes:

Assumindo G uma variável latente representando as informações não disponíveis devido a ausência do teste Padrão Ouro, definimos como sucesso,

G_1 : o número de pacientes portadores da doença dentre os n_1 com os resultado de teste de diagnóstico positivo;

G_2 : o número de pacientes portadores da doença dentre os n_2 com os resultado de teste de diagnóstico negativo.

Assim, um indivíduo é considerado portador da doença com probabilidade $\tau(t_1)$, e não portador da doença com probabilidade $(1 - \tau(t_1))$. As probabilidades de sucesso $\tau(t_1)$ são dadas por:

$$\begin{aligned} \tau(t_1) &= P(D = 1|V = 0, T = t_1) = \\ &= \frac{P(D = 1)P(V = 0|D = 1)P(T = t_1|D = 1)}{P(D = 1)P(V = 0|D = 1)P(T = t_1|D = 1) + P(D = 0)P(V = 0|D = 0)P(T = t_1|D = 0)} \end{aligned} \quad (5.4)$$

Portanto,

$$\boxed{G_j|n_j, P, S_1, E_1, \lambda_{11}, \lambda_{10}, \lambda_{01}, \lambda_{00} \sim \text{Binomial}(n_j, \tau(t_1))} \quad (5.5)$$

Determinadas as probabilidades de sucesso $\tau(t_1)$, substituímos as definições de S_1 , E_1 e P e as definições de λ_{11} , λ_{10} , λ_{01} e λ_{00} dadas em 5.1, temos,

$$P(G_{i1}|\bar{V}_i T_i) = \frac{P(1 - \lambda_{11})S_1}{P(1 - \lambda_{11})S_1 + (1 - P)(1 - \lambda_{01})(1 - E_1)} \quad (5.6)$$

E, para cada variável latente G_1 e G_2 , temos,

$$P(G_1|V = 0, T = 1) = \frac{P(1 - \lambda_{11})S_1}{P(1 - \lambda_{11})S_1 + (1 - P)(1 - \lambda_{10})(1 - E_1)} \quad (5.7)$$

$$P(G_2|V = 0, T = 0) = \frac{P(1 - \lambda_{01})(1 - S_1)}{P(1 - \lambda_{01})(1 - S_1) + (1 - P)(1 - \lambda_{00})E_1} \quad (5.8)$$

Portanto, a Função de Verossimilhança consideradas as $n = (N_1 + N_2)$ observações é dada por,

$$\begin{aligned} L(P, S_1, E_1, \lambda_{11}, \lambda_{10}, \lambda_{01}, \lambda_{00}|N_1, N_2, G_1, G_2) &\propto \\ &\propto [P\lambda_{11}S_1]^{n_{11}}[(1 - P)\lambda_{10}(1 - E_1)]^{n_{12}}. \\ &\quad [P\lambda_{01}(1 - S_1)]^{n_{21}}[(1 - P)\lambda_{00}E_1]^{n_{22}}. \\ &\quad [P(1 - \lambda_{11})S_1 + (1 - P)(1 - \lambda_{10})(1 - E_1)]^{n_1}. \\ &\quad [P(1 - \lambda_{01})(1 - S_1) + (1 - P)(1 - \lambda_{00})E_1]^{n_2}. \\ &\quad \cdot \prod_{j=1}^2 (\tau(t_j))^{G_j} (1 - \tau(t_j))^{n_j - G_j} \\ &\propto [P\lambda_{11}S_1]^{n_{11}}[(1 - P)\lambda_{10}(1 - E_1)]^{n_{12}}. \\ &\quad [P\lambda_{01}(1 - S_1)]^{n_{21}}[(1 - P)\lambda_{00}E_1]^{n_{22}}. \\ &\quad [P(1 - \lambda_{11})S_1 + (1 - P)(1 - \lambda_{10})(1 - E_1)]^{n_1}. \\ &\quad [P(1 - \lambda_{01})(1 - S_1) + (1 - P)(1 - \lambda_{00})E_1]^{n_2}. \\ &\quad \cdot \left(\frac{P(1 - \lambda_{11})S_1}{P(1 - \lambda_{11})S_1 + (1 - P)(1 - \lambda_{10})(1 - E_1)} \right)^{G_1} \cdot \\ &\quad \left(1 - \frac{P(1 - \lambda_{11})S_1}{P(1 - \lambda_{11})S_1 + (1 - P)(1 - \lambda_{10})(1 - E_1)} \right)^{n_1 - G_1} \cdot \\ &\quad \cdot \left(\frac{P(1 - \lambda_{01})(1 - S_1)}{P(1 - \lambda_{01})(1 - S_1) + (1 - P)(1 - \lambda_{00})E_1} \right)^{G_2} \cdot \\ &\quad \left(1 - \frac{P(1 - \lambda_{01})(1 - S_1)}{P(1 - \lambda_{01})(1 - S_1) + (1 - P)(1 - \lambda_{00})E_1} \right)^{n_2 - G_2} \end{aligned}$$

Isto é, $L(P, S_1, E_1, \lambda_{11}, \lambda_{10}, \lambda_{01}, \lambda_{00} | N_1, N_2, G_1, G_2) \propto$

$$\begin{aligned} &\propto [P\lambda_{11}S_1]^{n_{11}}[(1-P)\lambda_{10}(1-E_1)]^{n_{12}}. \\ &\quad [P\lambda_{01}(1-S_1)]^{n_{21}}[(1-P)\lambda_{00}E_1]^{n_{22}}. \\ &\quad [P(1-\lambda_{11})S_1 + (1-P)(1-\lambda_{10})(1-E_1)]^{n_1}. \\ &\quad [P(1-\lambda_{01})(1-S_1) + (1-P)(1-\lambda_{00})E_1]^{n_2}. \\ &\quad \frac{[P(1-\lambda_{11})S_1]^{G_1}[(1-P)(1-\lambda_{10})(1-E_1)]^{n_1-G_1}}{[P(1-\lambda_{11})S_1 + (1-P)(1-\lambda_{10})(1-E_1)]^{n_1}}. \\ &\quad \frac{[P(1-\lambda_{01})(1-S_1)]^{G_2}[(1-P)(1-\lambda_{00})E_1]^{n_2-G_2}}{[P(1-\lambda_{01})(1-S_1) + (1-P)(1-\lambda_{00})E_1]^{n_2}}. \end{aligned}$$

Ou, $L(P, S_1, E_1, \lambda_{11}, \lambda_{10}, \lambda_{01}, \lambda_{00} | N_1, N_2, G_1, G_2) \propto$

$$\begin{aligned} &\propto [P\lambda_{11}S_1]^{n_{11}}[(1-P)\lambda_{10}(1-E_1)]^{n_{12}}. \\ &\quad [P\lambda_{01}(1-S_1)]^{n_{21}}[(1-P)\lambda_{00}E_1]^{n_{22}}. \\ &\quad \cdot [P(1-\lambda_{11})S_1]^{G_1}[(1-P)(1-\lambda_{10})(1-E_1)]^{n_1-G_1}. \\ &\quad \cdot [P(1-\lambda_{01})(1-S_1)]^{G_2}[(1-P)(1-\lambda_{00})E_1]^{n_2-G_2} \end{aligned}$$

Assim, $L(P, S_1, E_1, \lambda_{11}, \lambda_{10}, \lambda_{01}, \lambda_{00} | N_1, N_2, G_1, G_2) \propto$

$$\begin{aligned} &\propto P^{n_{11}+n_{21}+G_1} (1-P)^{n_{12}+n_{22}+n_1-G_1+n_2-G_2}. \tag{5.9} \\ &\quad \cdot S_1^{n_{11}+G_1} (1-S_1)^{n_{21}+G_2}. \\ &\quad \cdot E_1^{n_{22}+n_2-G_2} (1-E_1)^{n_{12}+n_1-G_1} \\ &\quad \lambda_{11}^{n_{11}} [\lambda_{10}]^{n_{12}}. \\ &\quad [\lambda_{01}]^{n_{21}} [\lambda_{00}]^{n_{22}}. \\ &\quad \cdot (1-\lambda_{11})^{G_1} (1-\lambda_{10})^{n_1-G_1}. \\ &\quad \cdot P(1-\lambda_{01})^{G_2} (1-\lambda_{00})^{n_2-G_2} \end{aligned}$$

Das funções *logito* determinadas nas expressões 5.3, encontramos,

$$S_1 = \frac{e^{\beta_1 + \gamma_1 w_1 + \delta_1 w_2 + \alpha_1 w_3}}{(1 + e^{\beta_1 + \gamma_1 w_1 + \delta_1 w_2 + \alpha_1 w_3})}$$

$$E_1 = \frac{e^{\beta_2 + \gamma_2 w_1 + \delta_2 w_2 + \alpha_2 w_3}}{(1 + e^{\beta_2 + \gamma_2 w_1 + \delta_2 w_2 + \alpha_2 w_3})}$$

$$P = \frac{e^{\beta_3 + \gamma_3 w_1 + \delta_3 w_2 + \alpha_3 w_3}}{(1 + e^{\beta_3 + \gamma_3 w_1 + \delta_3 w_2 + \alpha_3 w_3})}$$

$$\lambda_{11} = \frac{e^{\beta_4 + \gamma_4 w_1 + \delta_4 w_2 + \alpha_4 w_3}}{(1 + e^{\beta_4 + \gamma_4 w_1 + \delta_4 w_2 + \alpha_4 w_3})}$$

$$\lambda_{10} = \frac{e^{\beta_5 + \gamma_5 w_1 + \delta_5 w_2 + \alpha_5 w_3}}{(1 + e^{\beta_5 + \gamma_5 w_1 + \delta_5 w_2 + \alpha_5 w_3})}$$

$$\lambda_{01} = \frac{e^{\beta_6 + \gamma_6 w_1 + \delta_6 w_2 + \alpha_6 w_3}}{(1 + e^{\beta_6 + \gamma_6 w_1 + \delta_6 w_2 + \alpha_6 w_3})}$$

$$\lambda_{00} = \frac{e^{\beta_7 + \gamma_7 w_1 + \delta_7 w_2 + \alpha_7 w_3}}{(1 + e^{\beta_7 + \gamma_7 w_1 + \delta_7 w_2 + \alpha_7 w_3})},$$

e substituindo em 5.9, encontramos a Função de Verossimilhança para $\theta_{\sim}^T = (\beta_k, \gamma_k, \delta_k, \alpha_k, k = 1, \dots, 7)$.

Distribuições a priori:

A informação a priori para cada parâmetro em $\theta_{\sim}^T = (\beta_k, \gamma_k, \delta_k, \alpha_k, k = 1, \dots, 7)$, será representada por uma função de distribuição *Normal*(μ, σ^2), portanto assumimos,

$$\begin{aligned} \beta_k &\sim N(a_k, b_k^2), \text{ onde } a_k \text{ e } b_k \text{ são hiperparâmetros conhecidos} \\ \gamma_k &\sim N(c_k, d_k^2), \text{ onde } c_k \text{ e } d_k \text{ são hiperparâmetros conhecidos} \\ \delta_k &\sim N(e_k, f_k^2), \text{ onde } e_k \text{ e } f_k \text{ são hiperparâmetros conhecidos} \\ \alpha_k &\sim N(g_k, h_k^2), \text{ onde } g_k \text{ e } h_k \text{ são hiperparâmetros conhecidos,} \end{aligned} \tag{5.10}$$

$k = 1, \dots, 7$. Também vamos considerar independência *a priori* entre $\beta_k, \gamma_k, \delta_k$ e $\alpha_k, k = 1, \dots, 7$.

Distribuição a posteriori:

A distribuição *a posteriori* conjunta é dada por,

$$\pi(\boldsymbol{\theta}|N_1, N_2, G_1, G_2) \propto \pi(\underset{\sim}{\boldsymbol{\beta}}, \underset{\sim}{\boldsymbol{\gamma}}, \underset{\sim}{\boldsymbol{\delta}}, \underset{\sim}{\boldsymbol{\alpha}})L(\boldsymbol{\theta}|N_1, N_2, G_1, G_2) \quad (5.11)$$

Distribuições *a posteriori condicionais* para o *Gibbs Sampling*:

As distribuições condicionais não são facilmente identificadas, mas cada uma delas corresponde a uma distribuição *Normal* vezes uma quantidade. Usamos então o algoritmo *Metropolis Hastings*.

5.2 Exemplo Numérico - Dados parciais

Antes de apresentar os resultados considerando o conjunto completo de dados, apresentamos os resultados considerando a nova variável indicadora do grupo a que o indivíduo pertence, para os dados parciais do exemplo apresentado na Seção 4.3. do Capítulo 4. Assim faremos uma comparação dos resultados considerando este novo modelo.

É importante ressaltar que os resultados obtidos na Seção 4.3. foram gerados através de um programa que considera os resultados dos testes diagnósticos e também das covariáveis para cada paciente, portanto a nova variável indicadora ao grupo a que o paciente pertence seria redundante. Para tornar possível a comparação, utilizamos o novo programa que também será utilizado no exemplo considerando o conjunto completo dos dados, onde agrupamos todos os pacientes com mesma combinação de covariáveis e resultado de teste diagnóstico. Considerando suas frequências, utilizamos a distribuição *Multinomial* ao invés da distribuição *Binomial*. Este programa é muito mais rápido, e, com a adição da variável indicadora a que o paciente pertence, acreditamos que conseguiremos os mesmos resultados do programa anterior apresentado na Seção 4.3.

Considerando os dados da Tabela 4.3.1., e o novo programa utilizando a distribuição *Multinomial*, à partir do algoritmo *Metropolis Hastings* implementado utilizando o Software *WinBUGS*, os resultados foram obtidos a partir de duas cadeias geradas com *burn in* de 4100 iterações e 5900 iterações armazenadas. Os resultados são apresentados na Tabela 5.2.1., onde distribuições *a priori informativas* foram utilizadas.

Tabela 5.2.1.: Resultados a posteriori - priori informativa

	<i>PO</i>	0% <i>VL</i>	25% <i>VL</i>	50% <i>VL</i>	75% <i>VL</i>	100% <i>VL</i>
S_1	0,975	0,959	0,944	0,955	0,986	0,899
E_1	0,144	0,145	0,140	0,161	0,196	0,369
P	0,425	0,340	0,434	0,407	0,372	0,991

Para verificar se houve melhora no modelo com a adição da variável indicadora a que grupo o paciente pertence, comparamos os resultados obtidos na Tabela 5.2.1. e os resultados obtidos na Seção 4.3. do Capítulo 4, apresentados abaixo na Tabela 5.2.2.

Tabela 5.2.2.: Resultados a posteriori - priori informativa

	<i>PO</i>	0% <i>VL</i>	25% <i>VL</i>	50% <i>VL</i>	75% <i>VL</i>	100% <i>VL</i>
S_1	0,975	0,949	0,955	0,951	0,953	0,905
E_1	0,144	0,148	0,154	0,153	0,188	0,2098
P	0,425	0,427	0,414	0,412	0,456	0,964

Os desvios encontrados estão apresentados na Tabela 5.2.3.:

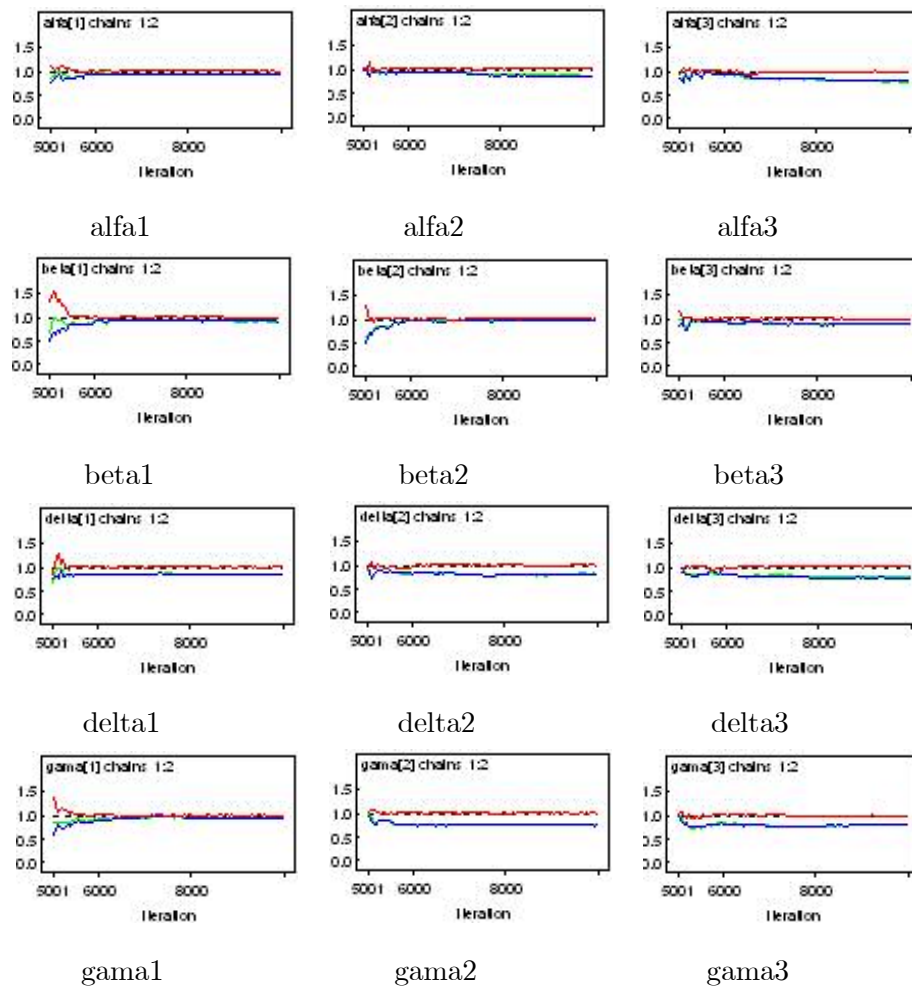
Tabela 5.2.3.: Desvios entre os resultados das Tabelas 5.2.1. e 5.2.2

	0% <i>VL</i>	25% <i>VL</i>	50% <i>VL</i>	75% <i>VL</i>	100% <i>VL</i>
S_1	0,010	-0,011	0,004	0,033	-0,006
E_1	-0,003	-0,014	0,008	0,008	0,159
P	-0,087	0,020	-0,005	-0,084	0,027

Observamos que as diferenças são muito pequenas, portanto este novo programa será considerado a partir daqui, devido a sua facilidade e agilidade.

Apresentamos os resultados considerando 100% de variável latente. Na Figura 5.2.1. temos os gráficos de convergência de Gelman & Rubin (1992)[15], e na Figura 5.2.2. o comportamento das trajetórias. A convergência foi observada para todos os parâmetros do modelo. Na Figura 5.2.3. temos as densidades estimadas para os parâmetros $\beta, \gamma, \delta, \alpha, \lambda, P, S_1$ e E_1 .

Figura 5.2.1.: Gráficos de Gelman & Rubin



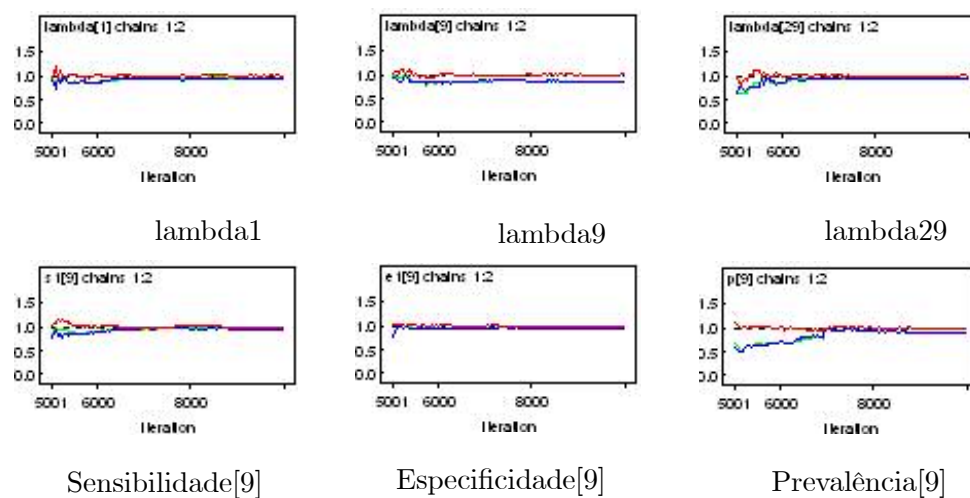
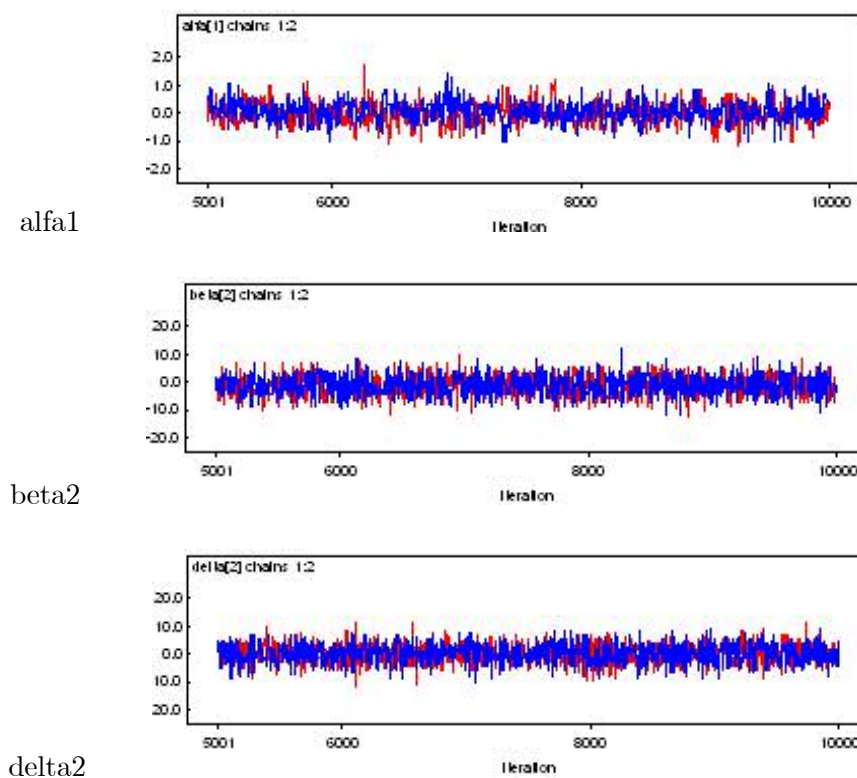
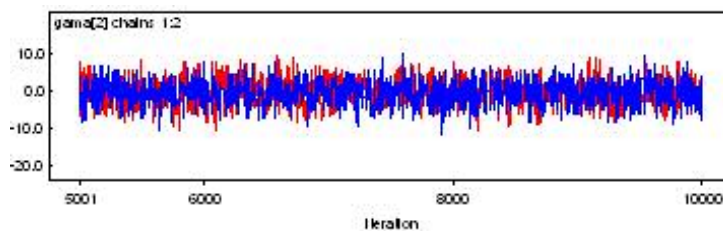


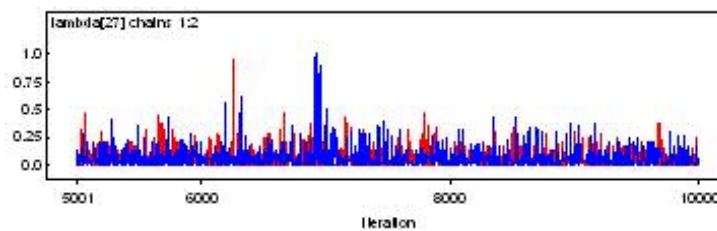
Figura 5.2.2.: Comportamento das trajetórias - 100% Variável Latente



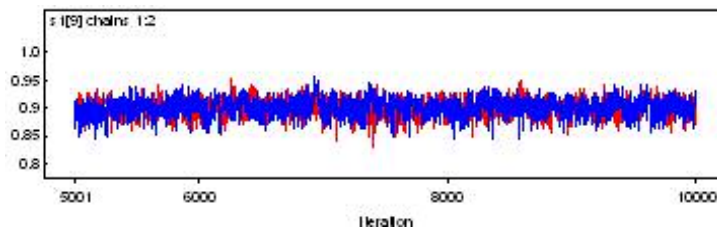
gama2



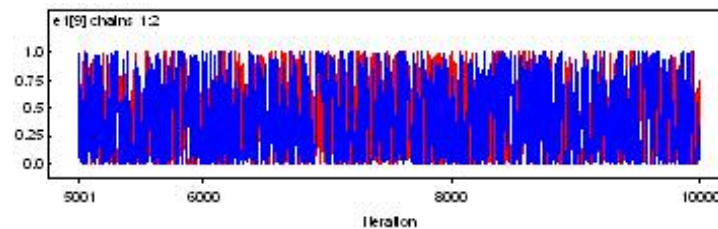
lambda27



Sensibilidade



Especificidade



Prevalência

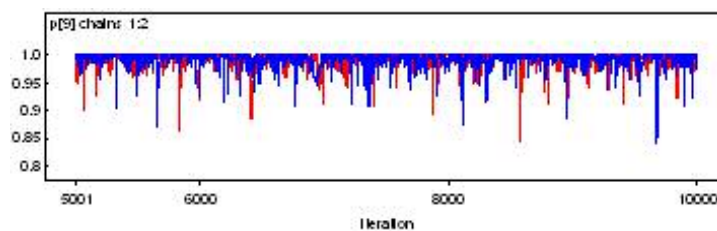
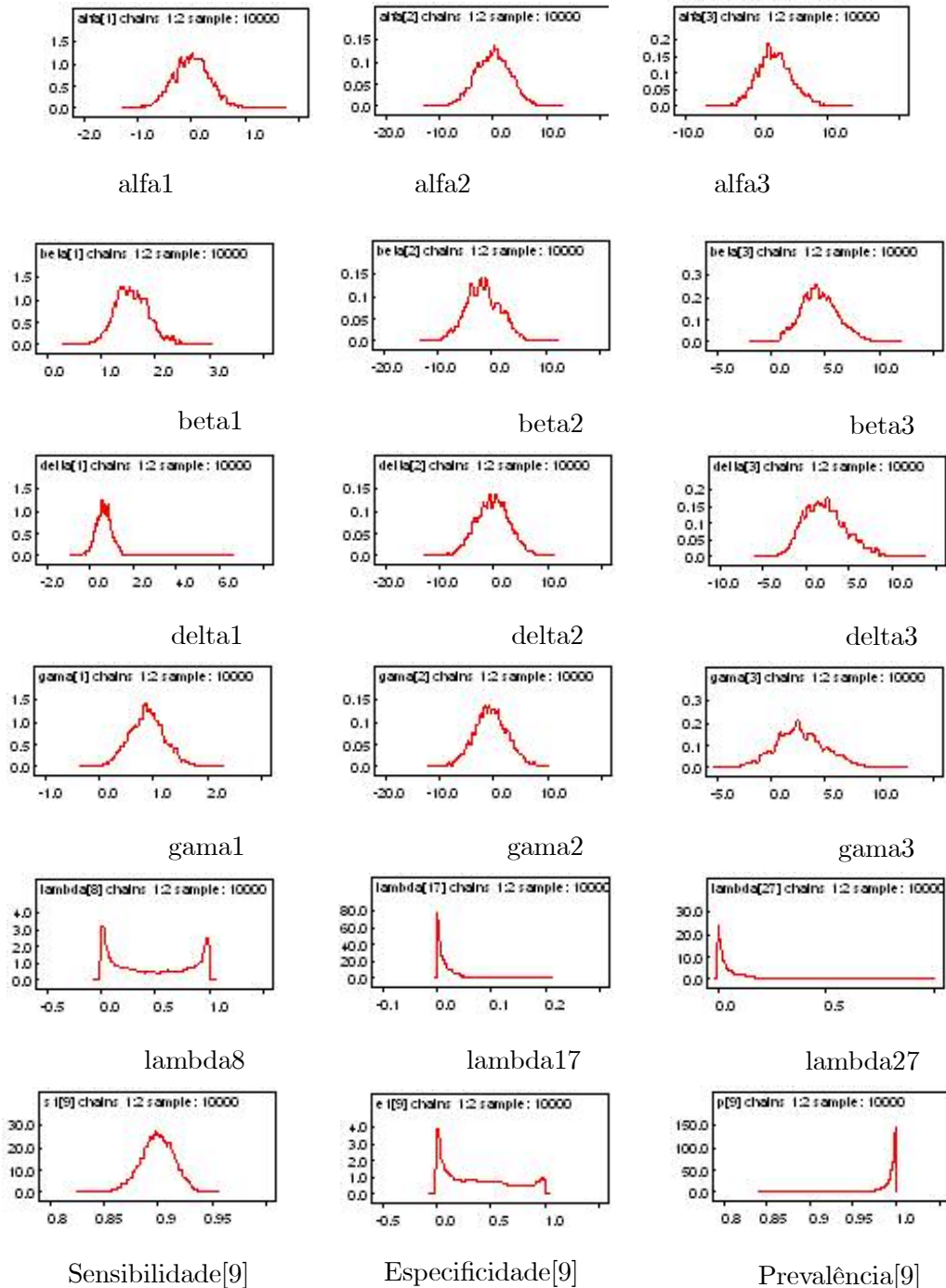


Figura 5.2.3.: Gráficos de densidades



O programa para a simulação das estimativas de interesse através do algoritmo *Metropolis Hastings* foi feito de maneira que considerasse um modelo diferente para cada combi-

nação das três covariáveis do estudo. Isto permitiu a análise da medida DIC, método que indica o modelo mais adequado para o estudo através do menor valor gerado para ele.

Considerando as possíveis combinações das três covariáveis do estudo, os modelos analisados se referem à,

Modelo 1 : Ausência de covariáveis;

Modelo 2 : Presença da covariável *sexo*;

Modelo 3 : Presença da covariável *nível de stress*;

Modelo 4 : Presença das covariáveis *sexo* e *nível de stress*;

Modelo 5 : Presença da covariável *idade*;

Modelo 6 : Presença da covariável *sexo* e *idade*;

Modelo 7 : Presença da covariável *nível de stress* e *idade*;

Modelo 8 : Presença das três covariáveis.

Na Tabela 5.2.4. apresentamos os valores encontrados,

Tabela 5.2.4.: Resultados a posteriori DIC

<i>Modelo</i>	<i>DIC</i>
1	8,736
2	9,070
3	6,854
4	6,204
5	7,979
6	8,405
7	8,704
8	6,925

Aqui obtivemos o Modelo 4 (Presença das covariáveis *sexo* e *nível de stress*) identificado como o mais representativo do estudo em questão.

Para confirmar a melhora ao se modelar considerando a variável indicadora *V*, apre-

sentamos na Tabela 5.2.5. os resultados deste novo modelo onde agrupamos todos os pacientes com mesma combinação de covariáveis e resultado de teste de diagnóstico, porém sem a variável V :

Tabela 5.2.5.: Resultados a posteriori - priori informativa

	PO	0%VL	25%VL	50%VL	75%VL	100%VL
S_1	0,975	0,733	0,856	0,857	0,878	0,780
E_1	0,144	0,321	0,211	0,225	0,235	0,342
P	0,425	0,445	0,461	0,458	0,473	0,550

Esses resultados foram obtidos considerando-se dois modelos, onde o primeiro modelo refere-se aos pacientes observados pelo teste Padrão Ouro, e o segundo, pelos não observados. Dessa forma podemos apresentar também as diferenças existentes entre os dois grupos, porém sem considerar a variável indicadora V , como mostra a Tabela 5.2.6:

Tabela 5.2.6.: Resultados a posteriori para os diferentes grupos de pacientes

	PO	0% VL		25% VL		50% VL		75% VL		100% VL	
		PO	\overline{PO}	PO	\overline{PO}	PO	\overline{PO}	PO	\overline{PO}	PO	\overline{PO}
S_1	0,975	0,958	0,507	0,948	0,765	0,967	0,748	0,990	0,767	0,782	0,777
E_1	0,144	0,144	0,499	0,151	0,272	0,137	0,312	0,137	0,332	0,348	0,336
P	0,425	0,400	0,490	0,3997	0,523	0,401	0,516	0,399	0,546	0,454	0,645

A convergência foi observada para todos os parâmetros. Apresentamos na Tabela 5.2.7. as diferenças encontradas entre os resultados com e sem a variável indicadora V ,

demonstrados nas Tabelas 5.2.1. e 5.2.5., respectivamente:

Tabela 5.2.7.: Desvios entre os resultados das Tabelas 5.2.1. e 5.2.5.

	0%VL	25%VL	50%VL	75%VL	100%VL
S_1	0,226	0,088	0,098	0,108	0,119
E_1	-0,176	-0,071	-0,064	-0,039	0,027
P	-0,105	-0,027	-0,051	-0,101	0,441

Percebemos que houve diferença entre os modelos, justificando assim o uso da variável indicadora ao grupo a que o paciente pertence.

5.3 Exemplo Numérico - Dados completo

Para apresentar a metodologia considerando a nova variável referente ao grupo, verificado ou não verificado pelo teste Padrão Ouro a que o paciente pertence, utilizamos o mesmo conjunto de dados reais da área de cardiologia apresentado por Kosinski, A. S. e Barnhart, H. X. (2003)[19], para verificação de doença da artéria coronária, porém considerando o conjunto completo dos dados que consiste em 471 pacientes verificados e 2217 pacientes não verificados pelo teste Padrão Ouro. A Tabela 5.3.1. apresenta a complementação do conjunto de dados da Tabela 4.3.1., portanto considera somente os 2217 pacientes não verificados pelo teste Padrão Ouro:

Tabela 5.3.1.: Dados dos 2217 pacientes não verificados pelo teste Padrão Ouro

sexo	stress	idade	teste	PO	f_i
0	0	0	0	*	271
0	0	0	1	*	86
0	0	1	0	*	152
0	0	1	1	*	55
0	1	0	0	*	99
0	1	0	1	*	80
0	1	1	0	*	102
0	1	1	1	*	126
1	0	0	0	*	325
1	0	0	1	*	267
1	0	1	0	*	106
1	0	1	1	*	107
1	1	0	0	*	88
1	1	0	1	*	114
1	1	1	0	*	78
1	1	1	1	*	161

onde:

sexo: 1 = masculino; 0 = feminino

stress: 1 = dipyrídamole; 0 = exercício

idade: 1 = idade \geq 60anos; 0 = idade $<$ 60anos

teste (Tomografia): 1 = positivo; 0 = negativo

PO (Angiografia): * = paciente não verificado

f_i : frequência observada

Utilizando o conjunto completo dos dados temos 2688 pacientes, onde 1265 pacientes apresentaram resultado negativo e 1423 apresentaram resultado positivo para a Tomografia Computadorizada. Temos 471 pacientes verificados pelo teste Padrão Ouro, e 2217 pacientes não verificados.

Com o mesmo propósito de quantificar o erro ocasionado devido a utilização de variáveis latentes, porém considerando uma nova variável indicadora de verificação ou não do teste Padrão Ouro, apresentamos as estimativas *a posteriori* geradas a partir do conjunto completo de indivíduos verificados pelo teste Padrão Ouro ($V = 1$), e diferentes quantidades de pacientes não verificados pelo teste Padrão Ouro ($V = 0$), o que significa que sempre consideramos os 471 pacientes para $V = 1$, e dos 2217 pacientes para $V = 0$, consideramos diferentes porcentagens de quantidade de indivíduos. A partir de algoritmos *Metropolis Hastings* implementados utilizando o Software *WinBUGS*, os resultados foram obtidos a partir de duas cadeias geradas com burn in de 5000 iterações, 200000 iterações armazenadas, e salto de 50 para diminuir a correlação entre cada cadeia. Os resultados estão apresentados na Tabela 5.3.2., onde distribuições *a priori não informativas* foram utilizadas:

Tabela 5.3.2.: Resultados a posteriori - priori não informativa

	<i>PO</i>	0% <i>VL</i>	25% <i>VL</i>	50% <i>VL</i>	80% <i>VL</i>	100% <i>VL</i>
S_1	0,975	0,9582	0,9048	0,9168	0,9205	0,9243
E_1	0,144	0,1444	0,4540	0,5440	0,5995	0,6255
P	0,425	0,4004	0,3295	0,2795	0,2680	0,2664

Considerando que nesse estudo temos como quantidade de variáveis latentes a serem geradas os 2217 pacientes não verificados pelo Teste Padrão, devemos entender que as porcentagens de variáveis latentes descritas na Tabela 5.3.2. são determinadas destes 2217 pacientes, portanto, quando implementamos o modelo considerando 25% de variáveis latentes, consideramos 554 indivíduos no estudo, além dos 471 com resultado do teste

Padrão Ouro verificado. O número de indivíduos considerados em cada combinação das covariáveis foi proporcional a sua frequência observada.

Este conhecimento é importante para a comparação dos resultados obtidos no exemplo da Seção 4.3. do Capítulo 4, onde foram considerados somente os 471 indivíduos verificados pelo teste Padrão Ouro, e a porcentagem de variáveis latentes consideradas em cada implementação do modelo se referem a retirada do resultado do teste Padrão Ouro para o número de indivíduos conforme a porcentagem de variáveis latentes em estudo. Observar que no Capítulo 4 não foram consideradas as proporções da combinação das covariáveis. Pacientes eram selecionados através de amostragem sistemática.

Observamos que os resultados gerados nesse Capítulo se mantêm próximos dos valores dos parâmetros da Sensibilidade e também da Prevalência da doença encontrados anteriormente. A estimativa da Especificidade gera erros mais consideráveis, e acreditamos que, o fato desse teste possuir bastante Sensibilidade para detectar os verdadeiros positivos, e pouca Especificidade para detectar os verdadeiros negativos, ocasiona menores erros na detecção de falsos negativos a medida que aumentamos o número de indivíduos sem teste Padrão Ouro verificado.

Acreditamos também, que pelo fato da população em estudo não ter alta Prevalência da doença, e, dado a grande quantidade de indivíduos não observados pelo Padrão Ouro terem resultado de teste diagnóstico negativo, a estimativa da Prevalência da doença na população decresce a medida que aumentamos o número de pacientes considerados no estudo.

Observamos que apesar de uma diferença significativa entre as estimativas encontradas quando considerados 0% e 25% de variável latente, as outras porcentagens 50%, 80% e 100% não se distanciam tanto das estimativas encontradas para 25% de variável latente. Este resultado indica que a variável aleatória indicadora do grupo a que o paciente pertence incluída neste modelo, forneceu melhores estimativas para as medidas de desempenho do teste diagnóstico, mesmo considerando-se grandes porcentagens de indivíduos não verificados pelo teste Padrão Ouro. Também indica que uma quantidade mínima de teste

Padrão Ouro considerado fornece subsídio à tomada de decisão médica.

Considerando que obtivemos maiores desvios nas estimativas considerando 25% de variáveis latentes, apresentamos os resultados abaixo considerando esta porcentagem. Na Tabela 5.3.3. apresentamos os resultados *a posteriori* para os parâmetros β, γ, δ e α :

Tabela 5.3.3.: Resultados a posteriori - Intervalos de Credibilidade

			<i>média</i>	<i>dp</i>	2,5%	<i>mediana</i>	97,5%
<i>Intercepto</i>	S_1	β_1	2,237	1,429	-0,863	2,310	4,905
	E_1	β_2	0,465	0,346	-0,069	0,469	1,032
	P	β_3	-1,750	0,605	-2,770	-1,768	-1,498
<i>Sexo</i>	S_1	γ_1	1,962	1,347	-0,855	1,992	4,551
	E_1	γ_2	-0,534	0,323	-1,097	-0,538	0,073
	P	γ_3	0,696	0,452	-0,192	0,695	1,666
<i>Nível de Stress</i>	S_1	δ_1	1,857	1,390	-1,104	1,894	4,455
	E_1	δ_2	-0,439	0,371	-1,066	-0,459	0,247
	P	δ_3	0,484	0,489	-0,505	0,485	1,509
<i>Idade</i>	S_1	α_1	-1,195	1,407	-4,042	-1,158	1,339
	E_1	α_2	-0,366	0,347	-1,090	-0,334	0,222
	P	α_3	0,713	0,517	-0,273	0,724	1,706

Os intervalos de Credibilidade encontrados incluem o valor zero para todos os parâmetros referentes as covariáveis *sexo*, *nível de stress* e *idade*, indicando que o conhecimento das mesmas não traz benefícios para a tomada de decisão médica com relação ao grupo portador ou não portador da doença a que o paciente pertence. Porém, o Intervalo $(-1,097; 0,073)$ para o parâmetro γ_2 indica que se considerássemos um Intervalo de Credibilidade maior, 97% por exemplo, poderíamos considerá-lo significativo, sendo assim, a covariável *sexo* se torna importante para a medida de Especificidade do teste Tomografia Computadorizada.

Aqui o programa para a simulação das estimativas de interesse através do algoritmo *Metropolis Hastings* também foi feito de maneira que considerasse um modelo diferente para cada combinação das três covariáveis do estudo. Obtivemos então a medida DIC. Na Tabela 5.3.4. apresentamos os valores encontrados,

Tabela 5.3.4.: Resultados a posteriori DIC

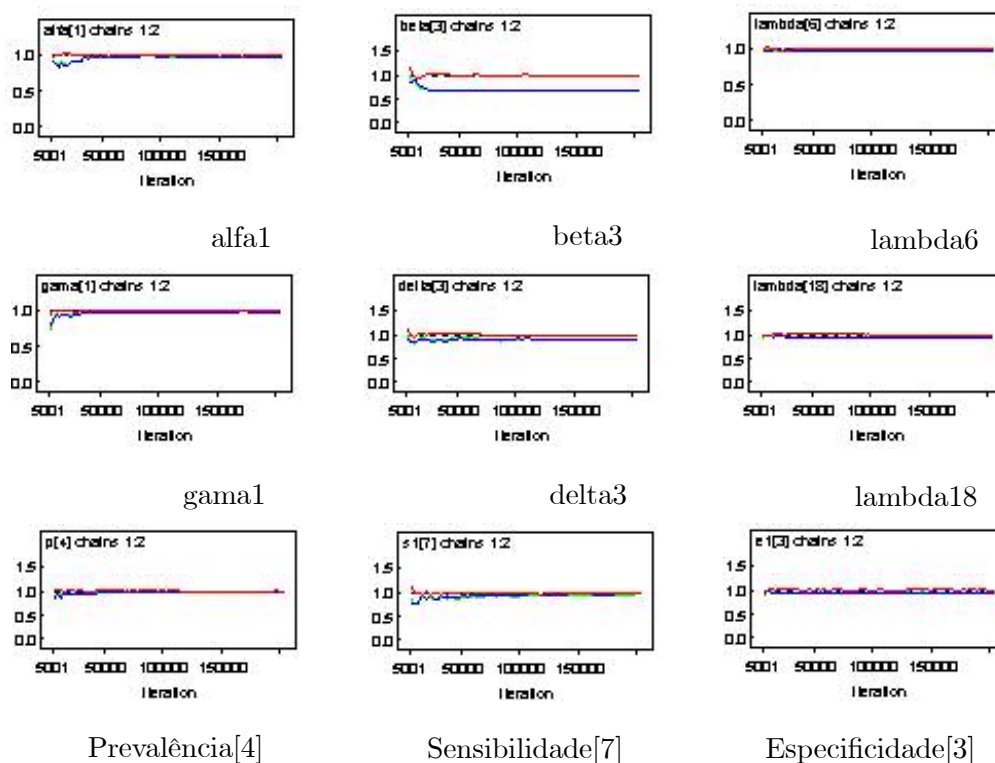
<i>Modelo</i>	<i>DIC</i>
1	23,055
2	8,630
3	18,212
4	15,905
5	22,020
6	22,729
7	21,238
8	19,076

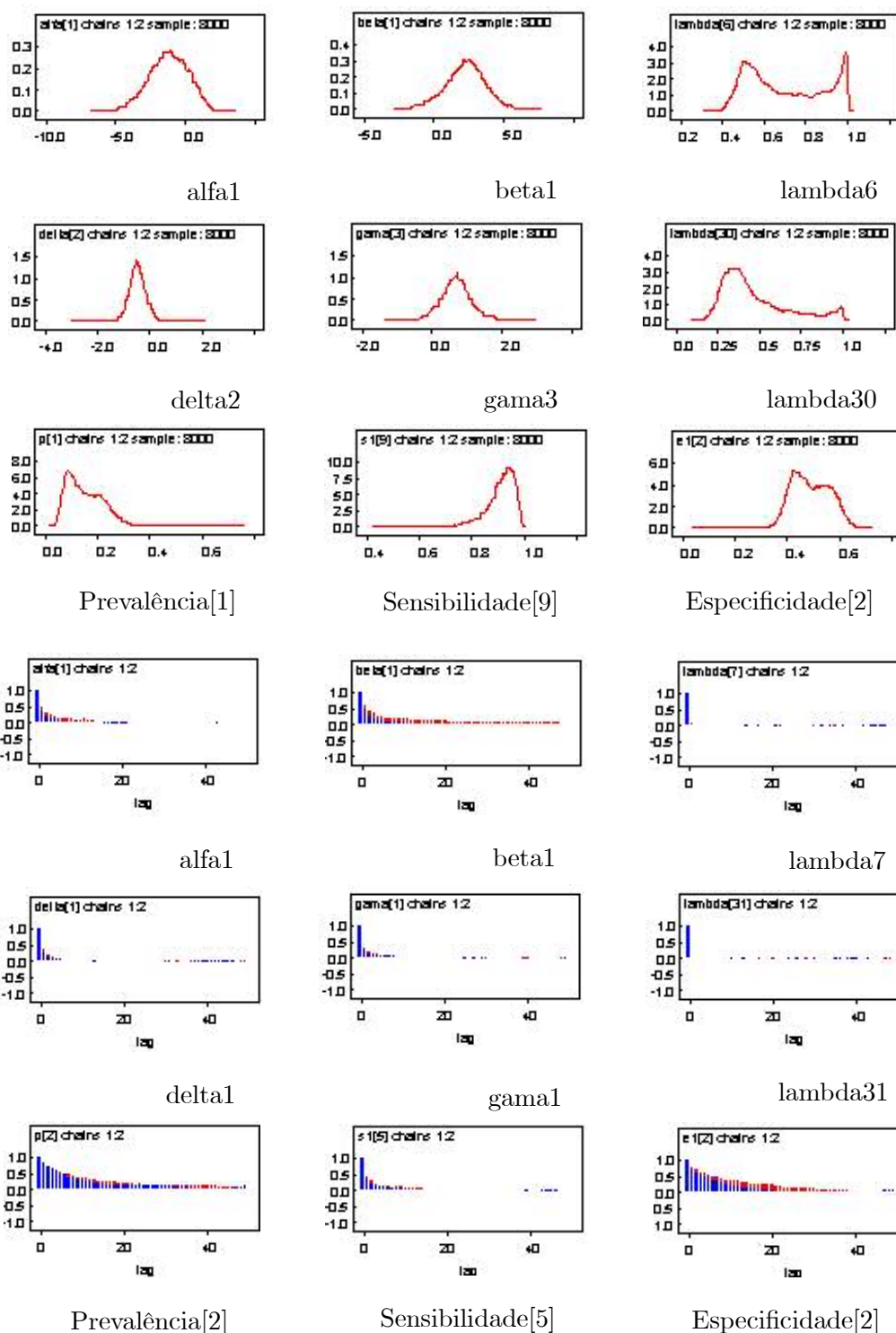
Obtivemos o valor 8,630 correspondente ao Modelo 2 indicado então como o modelo mais adequado para o estudo. Essa informação mostra que a covariável *sexo* é significativa na análise da doença da artéria coronária.

Pela análise dos Intervalos de Credibilidade dos parâmetros referentes a chance de verificação λ , considerando que cada modelo recebeu um λ diferente, concluímos que são significativos aqueles referentes aos indivíduos representando o resultado de teste diagnóstico e Padrão Ouro negativos. Este resultado indica que a variável indicadora da chance de verificação é significativa para a medida de Especificidade desse teste diagnóstico. Por esse resultado, e também pelos maiores desvios encontrados nos resultados obtidos para essa medida nas diferentes porcentagens de variavel latente consideradas, confirmamos que estimativas que apresentam maiores desvios devem ter uma variável adicional indicando, a cada indivíduo, se o mesmo é ou não verificado pelo teste Padrão Ouro.

Através do diagnóstico de convergência de Gelman & Rubin (1992)[15], observamos convergência para todos os parâmetros do modelo em todas as porcentagens de variáveis latentes observadas. A auto correlação foi observada para alguns dos parâmetros do modelo. Foi considerado um salto de 50 para a seleção dos valores a comporem a amostra que forneceu os resultados finais. As densidades de alguns parâmetros apresentaram simetria, e as densidades referentes a variável λ apresentaram bimodalidade. Apresentamos os gráficos na Figura 5.3.1.,

Figura 5.3.1.: Resultados a posteriori 25% VL - priori não informativa

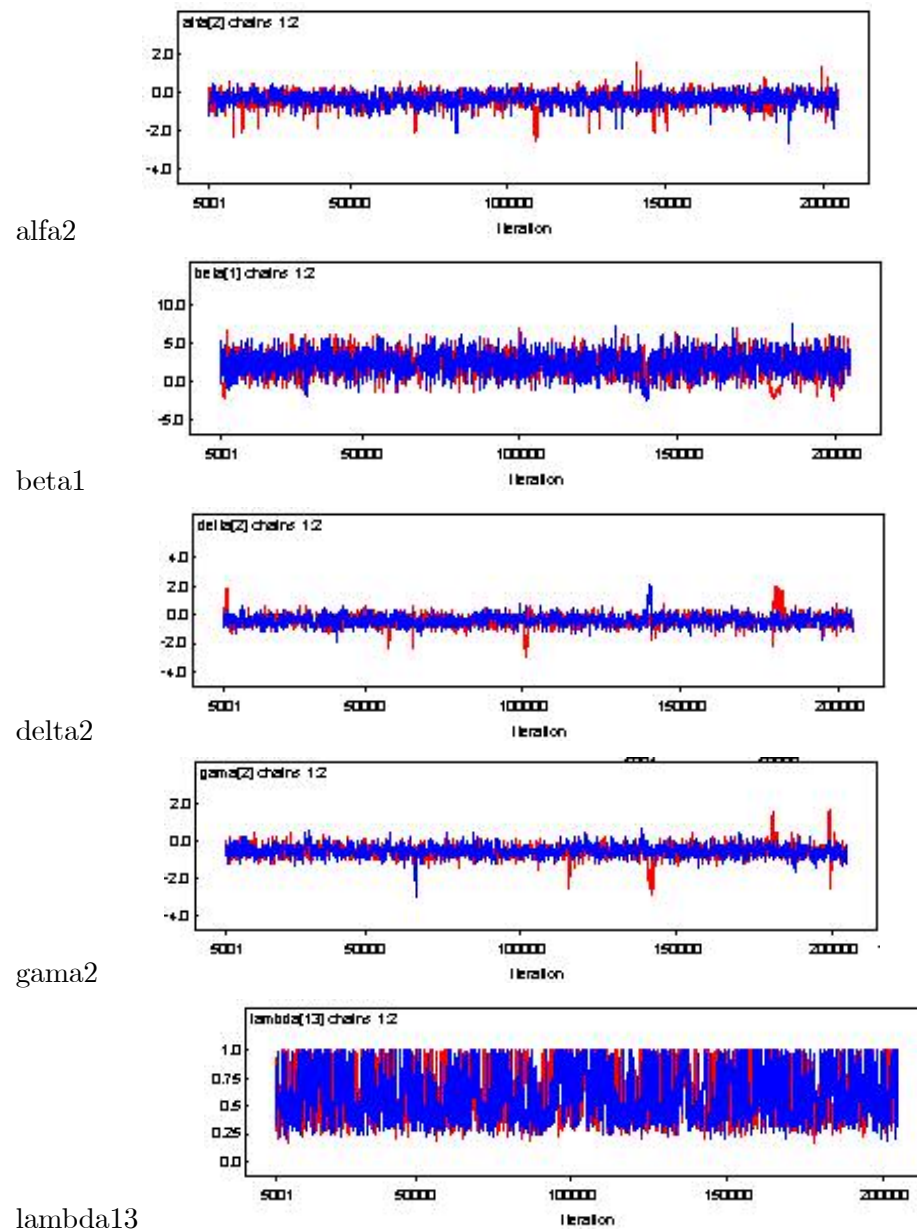


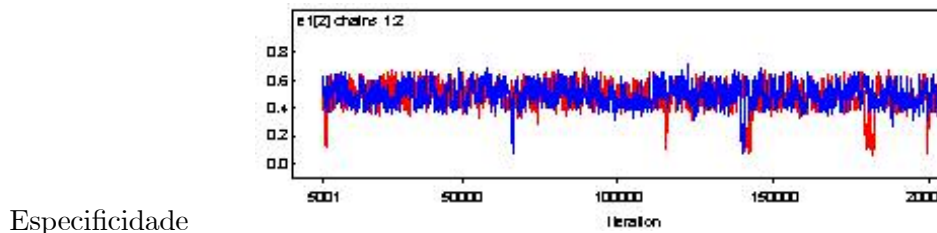
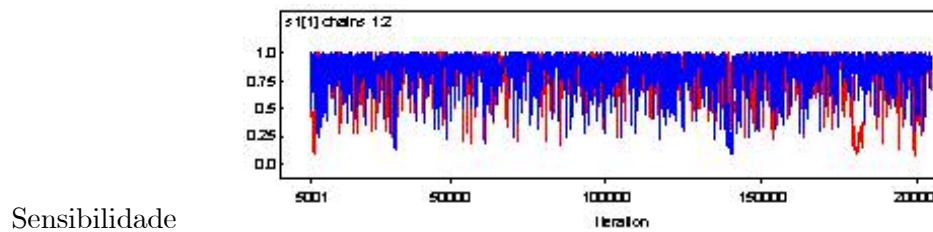
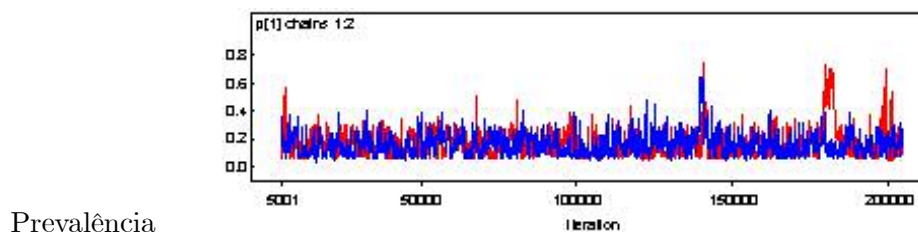
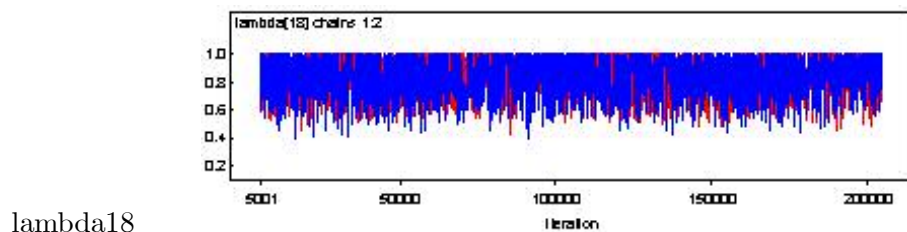


A Figura 5.3.2. apresenta o comportamento das trajetórias das cadeias ao longo das

iterações para os parâmetros $\beta, \gamma, \delta, \alpha, P, S_1$ e E_1 .

Figura 5.3.2.: Comportamento das trajetórias - 25% Variável Latente





Para novamente verificar a importância da utilização de informações *a priori* sobre os parâmetros de interesse, utilizamos os resultados obtidos considerando os valores gerados quando da utilização das distribuições *a priori não informativas*. Apresentamos na Tabela 5.3.6. os valores dos hiperparâmetros das distribuições *a priori* considerados para cada parâmetro:

Tabela 5.3.6.: Valores dos hiperparâmetros $\alpha, \beta, \delta, \gamma$

$\beta_1 \sim Normal(3,452, 10)$	$\delta_1 \sim Normal(1,535, 10)$
$\beta_2 \sim Normal(-1,515, 10)$	$\delta_2 \sim Normal(-0,2826, 10)$
$\beta_3 \sim Normal(-1,826, 10)$	$\delta_3 \sim Normal(0,7843, 10)$
$\gamma_1 \sim Normal(1,922, 10)$	$\alpha_1 \sim Normal(-1,574, 10)$
$\gamma_2 \sim Normal(-0,4891, 10)$	$\alpha_2 \sim Normal(0,0922, 10)$
$\gamma_3 \sim Normal(1,035, 10)$	$\alpha_3 \sim Normal(0,9022, 10)$

Geramos novamente duas cadeias com burn in de 5000 iterações, 200000 iterações armazenadas, e salto de 50 para diminuir a correlação entre cada cadeia. Os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 5.3.7.:

Tabela 5.3.7.: Resultados a posteriori - priori informativa

	<i>PO</i>	0%VL	25%VL	50%VL	80%VL	100%VL
S_1	0,975	0,9590	0,9185	0,9235	0,9256	0,9288
E_1	0,144	0,1443	0,4596	0,5474	0,5978	0,6146
P	0,425	0,4004	0,3218	0,2810	0,2626	0,2527

Observamos que a utilização de informação *a priori* determinada pelo procedimento Bayesiano Empírico forneceu estimativas muito próximas das encontradas para os parâmetros para todas as quantidades de variável latente considerando *priori não informativa*. As estimativas da Sensibilidade se mantêm próximas do valor do parâmetro, mesmo com nenhum resultado de teste Padrão Ouro verificado (100% variável latente), porém, ainda temos diferenças para as estimativas da Prevalência da doença a partir da utilização de 50% de variável latente, e para as estimativas da Especificidade a partir da utilização de 25% de variável latente.

Apresentamos os resultados abaixo considerando a porcentagem de 100% de variáveis latentes, onde na Tabela 5.3.8. apresentamos os resultados *a posteriori* para os parâmetros

β, γ, δ e α :
 $\sim \sim \sim \sim$

Tabela 5.3.8.: Resultados a posteriori - Intervalos de Credibilidade

			<i>média</i>	<i>dp</i>	2,5%	<i>mediana</i>	97,5%
<i>Intercepto</i>	S_1	β_1	3,337	1,541	0,198	3,406	6,232
	E_1	β_2	1,377	0,473	0,704	1,301	2,210
	P	β_3	-2,062	0,801	-3,608	-1,950	-0,948
<i>Sexo</i>	S_1	γ_1	2,652	1,468	-0,281	2,643	5,556
	E_1	γ_2	-0,670	0,655	-1,918	-0,668	0,654
	P	γ_3	0,489	0,955	-1,409	0,551	2,380
<i>Nível de Stress</i>	S_1	δ_1	2,642	1,500	-0,479	2,700	5,476
	E_1	δ_2	-0,667	0,647	-1,965	-0,631	0,648
	P	δ_3	0,383	0,898	-1,449	0,425	2,174
<i>Idade</i>	S_1	α_1	-2,535	1,451	-5,432	-2,523	0,217
	E_1	α_2	-0,340	0,295	-0,913	-0,336	0,215
	P	α_3	0,629	0,534	-0,272	0,535	1,775

Os intervalos de Credibilidade encontrados incluem o valor zero para todos os parâmetros referentes as covariáveis *sexo*, *nível de stress* e *idade*, indicando que o conhecimento das mesmas não traz benefícios para a tomada de decisão médica com relação ao grupo portador ou não portador da doença a que o paciente pertence. Porém o valor zero se encontra muito próximo da fronteira do intervalo encontrado para o parâmetro referente a covariável *sexo* da medida de Especificidade, indicando que considerando um intervalo de credibilidade maior, talvez tenhamos somente a covariável *sexo* significativa para a medida de Especificidade.

Pela análise dos Intervalos de Credibilidade dos parâmetros referentes a chance de verificação λ , observamos que nenhum contém o valor zero, o que demonstra que a variável

indicadora λ é significativa para todas as medidas de desempenho desse teste diagnóstico.

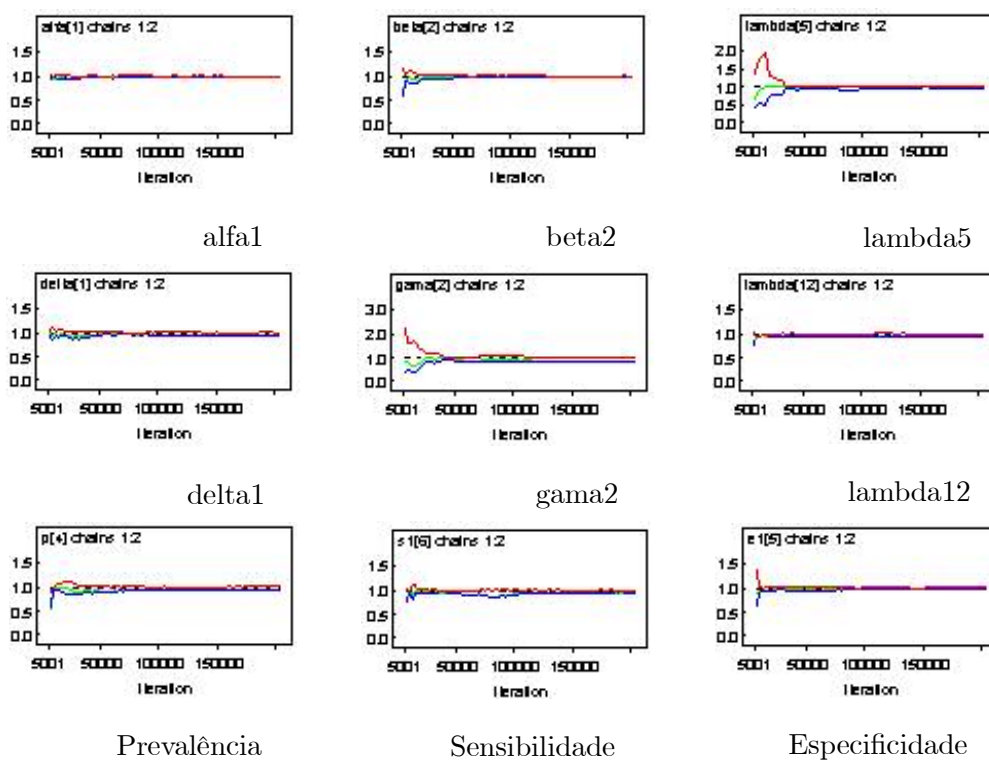
Tabela 5.3.10.: Resultados a posteriori λ - Intervalos de Credibilidade

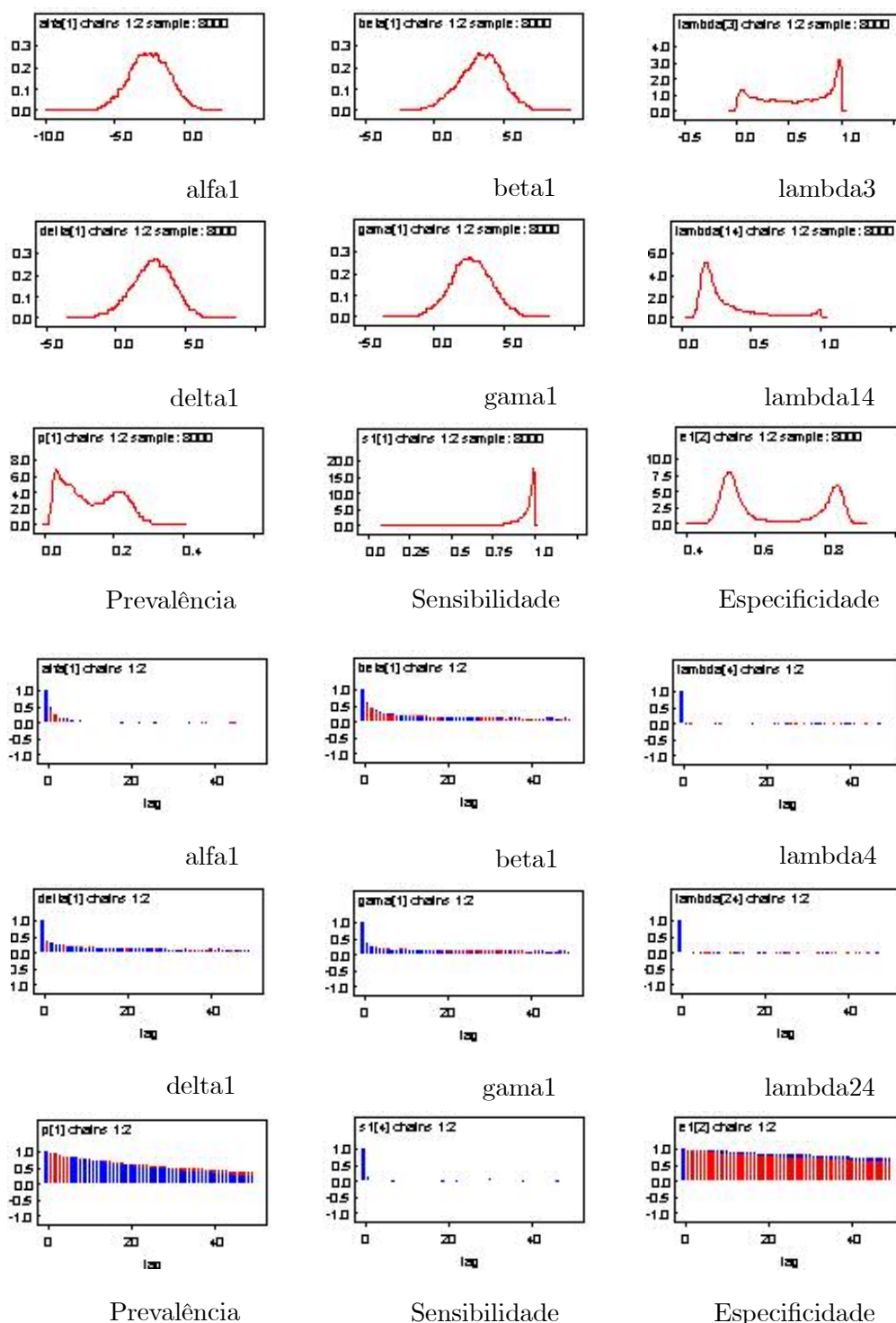
			<i>média</i>	<i>dp</i>	2,5%	<i>mediana</i>	97,5%
M1	$V = 1, T = 1, D = 1$	λ_1	0,2987	0,2754	0,0533	0,1713	0,9830
	$V = 1, T = 1, D = 0$	λ_2	0,4789	0,2457	0,2002	0,3800	0,9901
	$V = 1, T = 0, D = 1$	λ_3	0,5762	0,3433	0,0230	0,6299	0,9985
	$V = 1, T = 0, D = 0$	λ_4	0,02689	0,009682	0,01127	0,02577	0,04854
M2	$V = 1, T = 1, D = 1$	λ_5	0,4287	0,3250	0,0899	0,3389	0,9960
	$V = 1, T = 1, D = 0$	λ_6	0,4818	0,3273	0,1692	0,2573	0,9980
	$V = 1, T = 0, D = 1$	λ_7	0,4099	0,3694	0,001181	0,2892	0,9971
	$V = 1, T = 0, D = 0$	λ_8	0,02813	0,009026	0,01316	0,02722	0,04822
M3	$V = 1, T = 1, D = 1$	λ_9	0,3875	0,3126	0,0537	0,2785	0,9927
	$V = 1, T = 1, D = 0$	λ_{10}	0,4122	0,2983	0,1243	0,2449	0,9942
	$V = 1, T = 0, D = 1$	λ_{11}	0,4713	0,3720	0,0017	0,4335	0,9981
	$V = 1, T = 0, D = 0$	λ_{12}	0,03307	0,01763	0,00795	0,03002	0,07546
M4	$V = 1, T = 1, D = 1$	λ_{13}	0,4172	0,2922	0,1036	0,2999	0,9945
	$V = 1, T = 1, D = 0$	λ_{14}	0,3297	0,2248	0,1240	0,2359	0,9768
	$V = 1, T = 0, D = 1$	λ_{15}	0,4891	0,3765	0,0019	0,4731	0,9979
	$V = 1, T = 0, D = 0$	λ_{16}	0,02644	0,01644	0,004597	0,0231	0,06782
M5	$V = 1, T = 1, D = 1$	λ_{17}	0,3416	0,3054	0,05135	0,1908	0,9934
	$V = 1, T = 1, D = 0$	λ_{18}	0,5718	0,2561	0,2507	0,4809	0,9969
	$V = 1, T = 0, D = 1$	λ_{19}	0,0689	0,1576	0,0003	0,0168	0,6869
	$V = 1, T = 0, D = 0$	λ_{20}	0,03811	0,01662	0,01315	0,03555	0,07684
M6	$V = 1, T = 1, D = 1$	λ_{21}	0,5970	0,3036	0,2130	0,5766	0,9985
	$V = 1, T = 1, D = 0$	λ_{22}	0,4493	0,2973	0,1527	0,2726	0,9955
	$V = 1, T = 0, D = 1$	λ_{23}	0,6788	0,3064	0,0613	0,7816	0,9991
	$V = 1, T = 0, D = 0$	λ_{24}	0,04888	0,02064	0,01734	0,04569	0,09675

Através do diagnóstico de Gelman & Rubin (1992)[15], e também pelo gráfico do comportamento das trajetórias, observamos convergência para todos os parâmetros do modelo em todas as porcentagens de variáveis latentes observadas. A auto correlação novamente foi observada para alguns dos parâmetros.

Também verificamos que as densidades de alguns parâmetros apresentaram simetria, e as densidades referentes a variável λ apresentaram bimodalidade. Apresentamos os gráficos na Figura 5.3.3.,

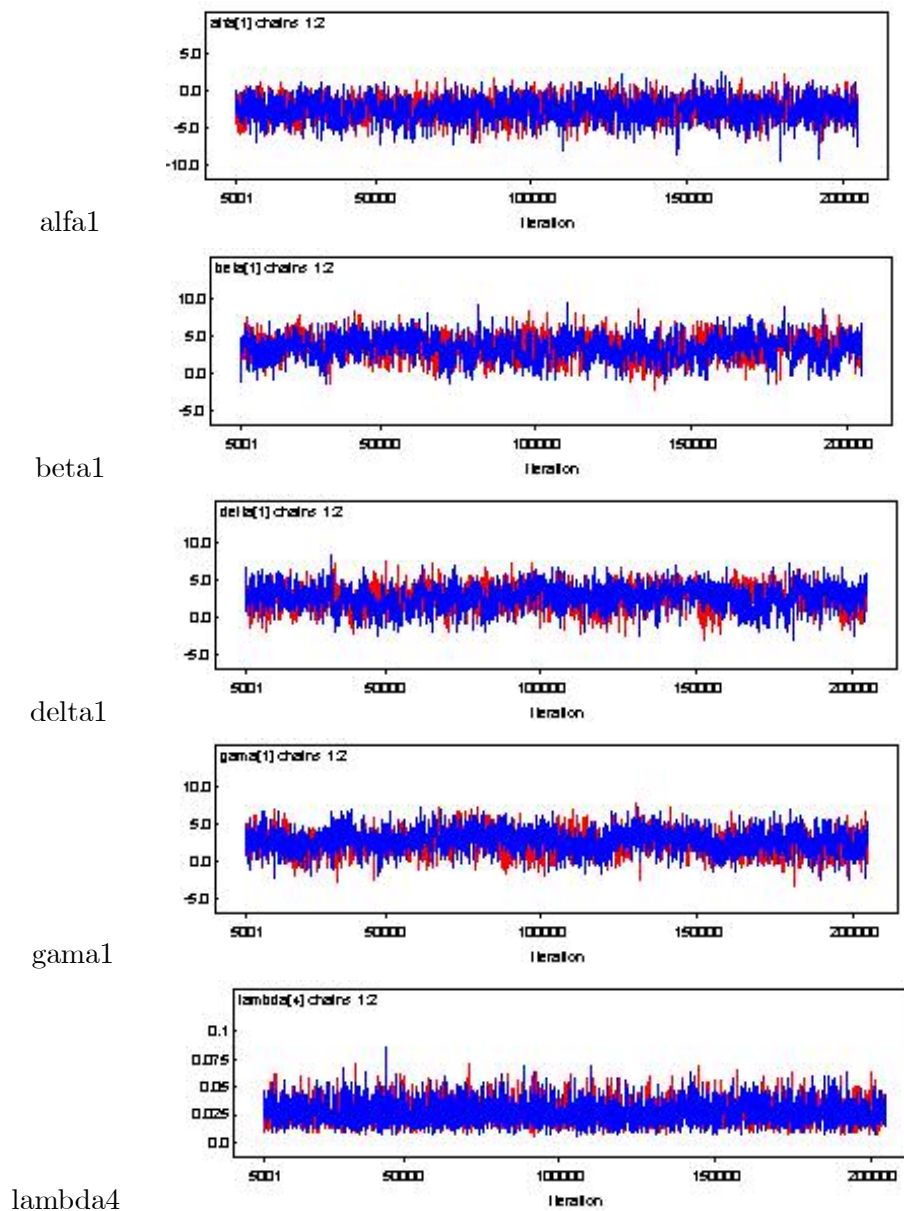
Figura 5.3.3.: Resultados a posteriori 100% VL - priori informativa

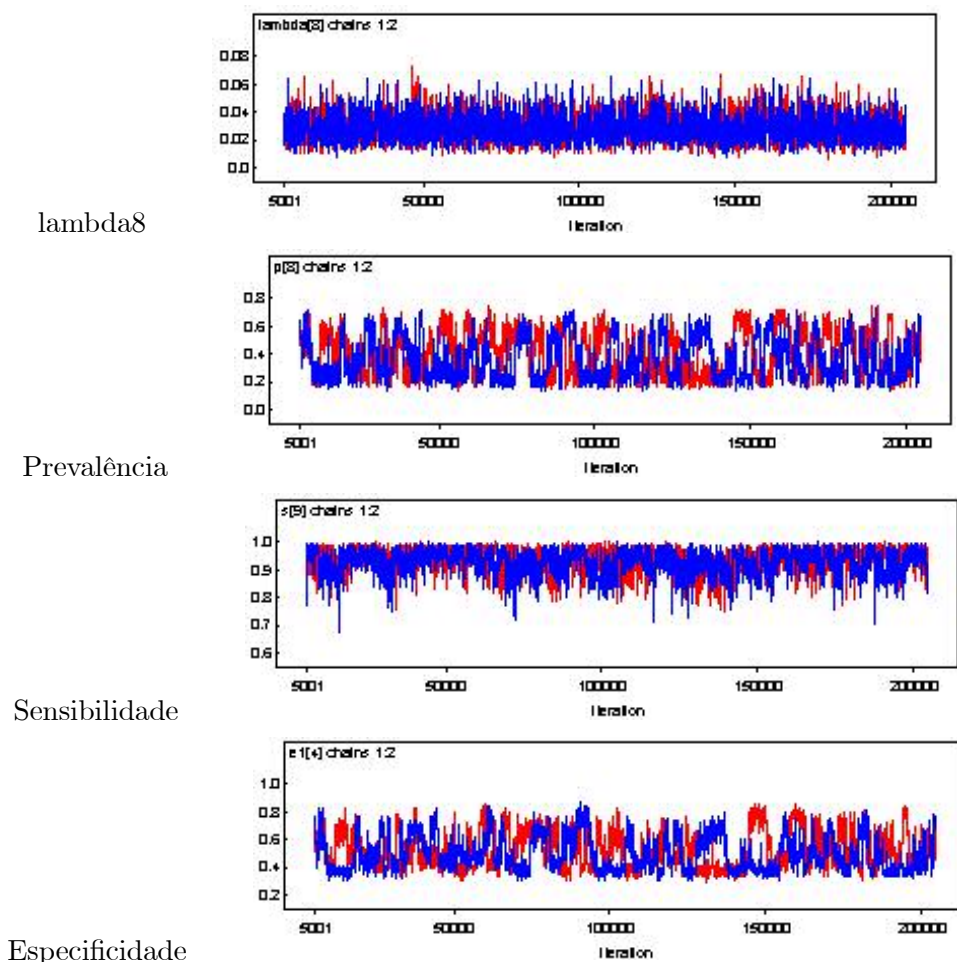




A Figura 5.3.4. apresenta o comportamento das trajetórias das cadeias ao longo das iterações para os parâmetros $\beta, \gamma, \delta, \alpha, P, S_1$ e E_1 .

Figura 5.3.4.: Comportamento das trajetórias - 100% Variável Latente





Dado o resultado acima, que indicou evidência de não significância dos parâmetros referentes as covariáveis *sexo*, *nível de stress* e *idade*, consideramos, para uma nova análise, os valores gerados quando da utilização das distribuições *a priori não informativas* e o Modelo 1, que considera somente o Intercepto e nenhuma covariável no modelo. Apresentamos na Tabela 5.3.8. os valores dos hiperparâmetros encontrados e utilizados para as distribuições *a priori*:

Tabela 5.3.8.: Valores dos hiperparâmetros β

$\beta_1 \sim Normal(2, 487, 10)$
$\beta_2 \sim Normal(-1,814, 10)$
$\beta_3 \sim Normal(-2,277, 10)$

Geramos novamente duas cadeias com burn in de 5000 iterações, 200000 iterações armazenadas, e salto de 50 para diminuir a correlação entre cada cadeia. Os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 5.3.9.:

Tabela 5.3.9.: Resultados a posteriori - priori informativa

	<i>PO</i>	0% <i>VL</i>	25% <i>VL</i>	50% <i>VL</i>	80% <i>VL</i>	100% <i>VL</i>
S_1	0,975	0,9748	0,9617	0,9582	0,9562	0,9555
E_1	0,144	0,1461	0,3843	0,4444	0,4766	0,4890
P	0,425	0,4195	0,1263	0,0747	0,0502	0,0412

Observamos que a utilização de informação *a priori* determinada pelo procedimento Bayesiano Empírico utilizando o Modelo 1 forneceu estimativas melhores para os parâmetros S_1 e E_1 , mesmo com nenhum resultado de teste Padrão Ouro verificado (100% variável latente), porém, as diferenças se acentuaram para as estimativas da Prevalência da doença a partir da utilização de 25% de variável latente.

Apresentamos os resultados abaixo considerando a porcentagem de 25% de variáveis latentes, onde na Figura 5.3.5. apresentamos os gráficos de Gelman & Rubin; na Figura 5.3.6. o comportamento das trajetórias ao longo das iterações; e na Figura 5.3.7. os gráficos das densidades.

Figura 5.3.5.: Gráficos de Gelman & Rubin

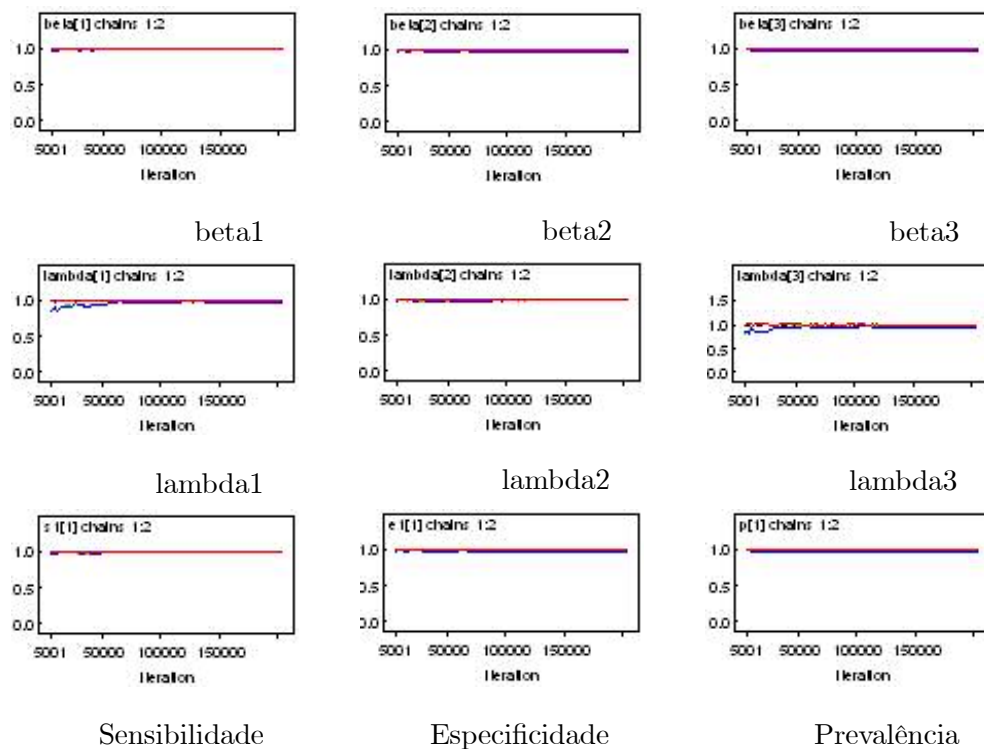


Figura 5.3.6.: Comportamento das trajetórias - 100% Variável Latente

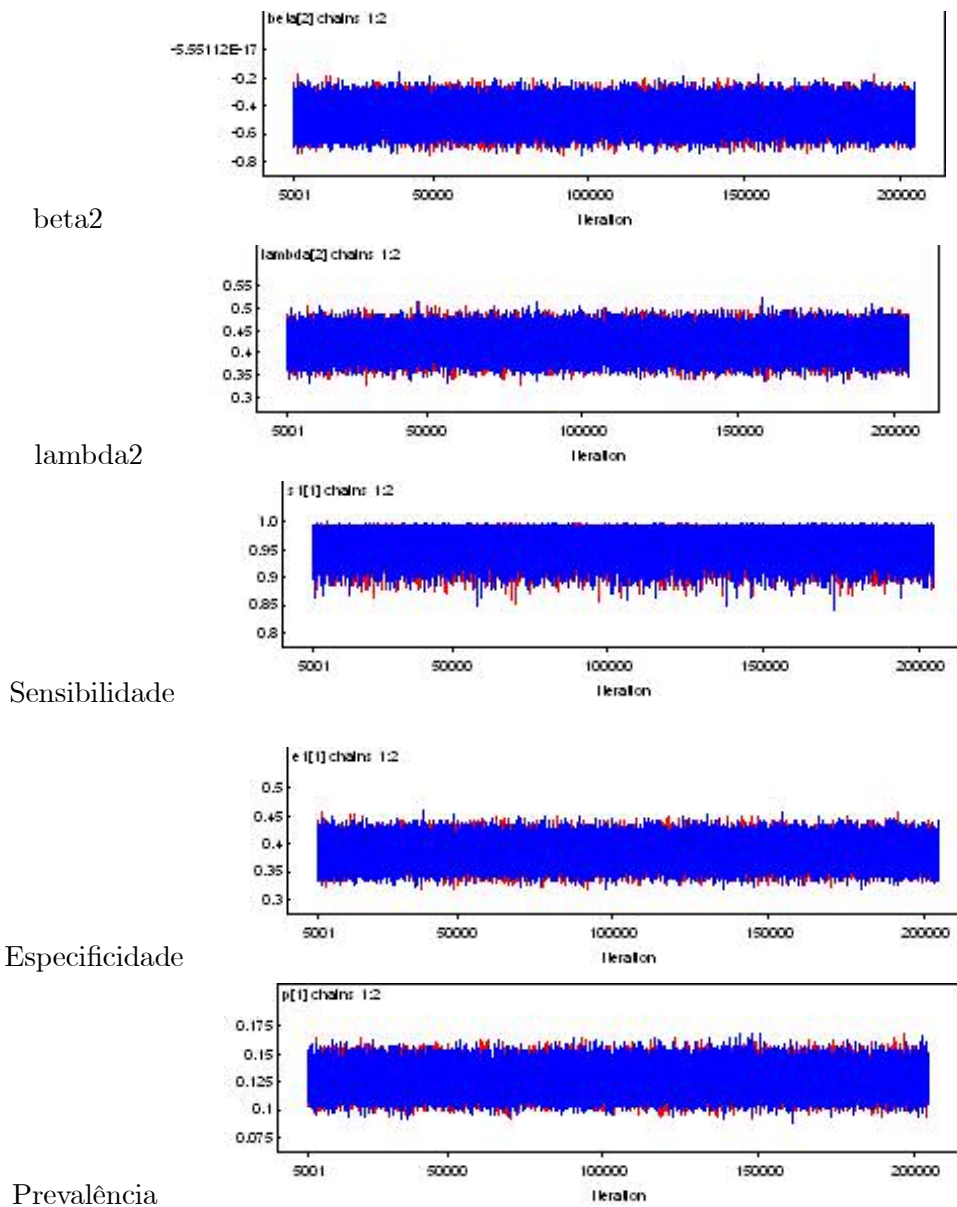
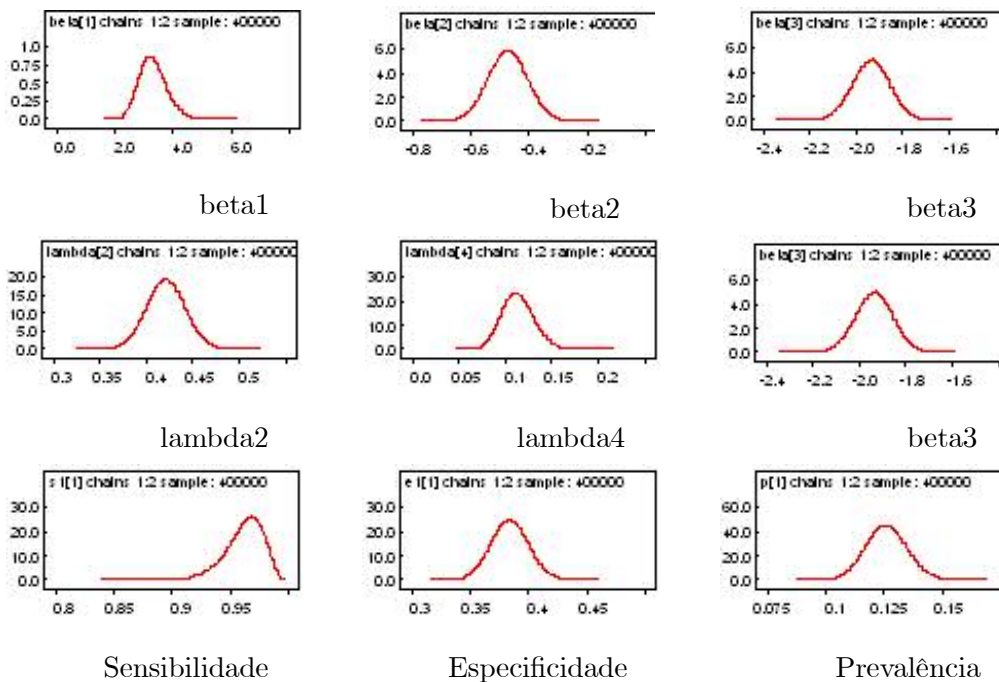


Figura 5.3.7.: Gráficos de densidades



Capítulo 6

Proposta de Continuidade - Verificação de Dependência entre Testes Diagnósticos

Nos Capítulos anteriores, consideramos independência entre os testes diagnósticos para as metodologias de estimação de medidas de desempenho de testes diagnósticos na ausência de Padrão Ouro, e também com presença de Covariáveis e Chance de Verificação. Este Capítulo tem como proposta, confirmar ou não, a independência entre dois testes diagnósticos, considerando ainda a presença de covariância entre os mesmos.

Considere como exemplo o experimento da área médica definido na Seção 3.2. do Capítulo 3, onde temos dois testes diagnósticos disponíveis e nenhum deles considerado

Padrão Ouro, apresentados novamente na Tabela 6.1.1.,

Tabela 6.1.1.: *Dados de dois testes diagnósticos*

	\mathbf{T}_2		
\mathbf{T}_1	$T_2(\text{positivo})$	$\bar{T}_2(\text{negativo})$	total
$T_1(\text{positivo})$	u	v	$u + v$
$\bar{T}_1(\text{negativo})$	w	x	$w + x$
total	$u + w$	$v + x$	n

Adicionando um novo parâmetro representando a covariância existente entre os dois testes diagnósticos, que denominamos por φ , temos,

φ_D : covariância entre T_1 e T_2 para indivíduos portadores da doença;

φ_{ND} : covariância entre T_1 e T_2 para indivíduos não portadores da doença.

A partir da definição de covariância, apresentamos a expressão da covariância entre T_1 e T_2 para indivíduos portadores da doença dada por,

$$\varphi_D = Cov(T_1, T_2|D) = E(T_1 T_2|D) - E(T_1|D)E(T_2|D) \quad (6.1)$$

Observar que,

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

Portanto,

$$E(T_1 T_2|D = 1) = P(T_1 = 1, T_2 = 1|D = 1) \quad (6.2)$$

Também sabemos que a *esperança* da variável aleatória T_1 , dado o conhecimento da condição do paciente como portador da doença, é dada por,

$$E(T_1|D = 1) = 1.P(T_1 = 1|D = 1) + 0.P(T_1 = 0|D = 1).$$

Portanto,

$$E(T_1|D = 1) = P(T_1 = 1|D = 1) \quad (6.3)$$

e também,

$$E(T_2|D = 1) = P(T_2 = 1|D = 1) \quad (6.4)$$

Encontramos a expressão da covariância entre T_1 e T_2 para indivíduos portadores da doença dada em 6.1, substituindo os resultados encontrados em 6.2, 6.3 e 6.4. Temos,

$$\varphi_D = P(T_1 = 1, T_2 = 1|D = 1) - P(T_1 = 1|D = 1)P(T_2 = 1|D = 1)$$

Utilizando as definições das estimativas de interesse P, S_1, E_1, S_2, E_2 , temos,

$$\varphi_D = P(T_1 = 1, T_2 = 1|D = 1) - S_1S_2 \quad (6.5)$$

Para testes dependentes observamos que:

$$P(T_1 = 1, T_2 = 1, D = 1) = \quad (6.6)$$

$$= P(D = 1)P(T_1 = 1|D = 1)P(T_2 = 1|T_1 = 1, D = 1) = \quad (6.7)$$

$$= PS_1P(T_2 = 1|T_1 = 1, D = 1)$$

Sabemos que,

$$P(T_2 = 1|T_1 = 1, D = 1) = \quad (6.8)$$

$$= \frac{P(D = 1)P(T_1 = 1|D = 1)P(T_1 = 1, T_2 = 1|D = 1)}{P(D = 1)P(T_1 = 1|D = 1)} = \quad (6.9)$$

$$= \frac{PS_1P(T_1 = 1, T_2 = 1|D = 1)}{PS_1}$$

De 6.5 encontramos $P(T_1 = 1, T_2 = 1|D = 1)$ dada por,

$$P(T_1 = 1, T_2 = 1|D = 1) = \varphi_D + S_1 S_2 \quad (6.10)$$

Substituindo o resultado 6.10 em 6.8 temos,

$$P(T_2 = 1|T_1 = 1, D = 1) = \frac{PS_1(\varphi_D + S_1 S_2)}{PS_1} \quad (6.11)$$

Da mesma forma, apresentamos a expressão da covariância entre T_1 e T_2 para indivíduos não portadores da doença dada por,

$$\varphi_{ND} = Cov(T_1, T_2|\bar{D}) = E(T_1 T_2|\bar{D}) - E(T_1|\bar{D})E(T_2|\bar{D}) \quad (6.12)$$

Observar que,

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

Portanto,

$$E(T_1 T_2|D = 0) = P(T_1 = 1, T_2 = 1|D = 0) \quad (6.13)$$

Também,

$$E(T_1|D = 0) = 1.P(T_1 = 1|D = 0) + 0.P(T_1 = 0|D = 0)$$

Isto é,

$$E(T_1|D = 0) = P(T_1 = 1|D = 0) \quad (6.14)$$

Da mesma forma,

$$E(T_2|\bar{D}) = P(T_2 = 1|D = 0) \quad (6.15)$$

A expressão para a covariância entre T_1 e T_2 para indivíduos não portadores da doença dada em 6.12, substituindo os resultados encontrados em 6.13, 6.14 e 6.15 é dada por,

$$\varphi_{ND} = P(T_1 = 1, T_2 = 1|D = 0) - P(T_1 = 1|D = 0)P(T_2 = 1|D = 0)$$

Utilizando as definições das estimativas de interesse P, S_1, E_1, S_2, E_2 , temos,

$$\varphi_{ND} = P(T_1 = 1, T_2 = 1|D = 0) - (1 - E_1)(1 - E_2) \quad (6.16)$$

Para testes dependentes observar que:

$$P(T_1 = 1, T_2 = 1, D = 0) = \quad (6.17)$$

$$= P(D = 0)P(T_1 = 1|D = 0)P(T_2 = 1|T_1 = 1, D = 0) = \quad (6.18)$$

$$= (1 - P)(1 - E_1)P(T_2 = 1|T_1 = 1, D = 0)$$

Sabemos que,

$$P(T_2 = 1|T_1 = 1, D = 0) = \quad (6.19)$$

$$= \frac{P(D = 0)P(T_1 = 1|D = 0)P(T_1 = 1, T_2 = 1|D = 0)}{P(D = 0)P(T_1 = 1|D = 0)} = \quad (6.20)$$

$$= \frac{(1 - P)(1 - E_1)P(T_1 = 1, T_2 = 1|D = 0)}{(1 - P)(1 - E_1)}$$

De 6.16 encontramos $P(T_1 = 1, T_2 = 1|D = 0)$ dada por,

$$P(T_1 = 1, T_2 = 1|D = 0) = \varphi_{ND} + (1 - E_1)(1 - E_2) \quad (6.21)$$

Substituindo o resultado 6.21 em 6.19, temos,

$$P(T_2 = 1|T_1 = 1, D = 0) = \frac{(1 - P)(1 - E_1)(\varphi_{ND} + (1 - E_1)(1 - E_2))}{(1 - P)(1 - E_1)} \quad (6.22)$$

Podemos calcular as probabilidades das quatro possibilidades de acontecimento no estudo. Demonstramos na Tabela 6.1.2. as combinações das variáveis aleatórias T_1 , T_2 e D :

Tabela 6.1.2.: Combinações das variáveis T_1 , T_2 e D

D	T_1	T_2
1	1	1
1	1	0
1	0	1
1	0	0
0	1	1
0	1	0
0	0	1
0	0	0

Como demonstrado na Seção 3.2. do Capítulo 3, temos as quatro possibilidades de acontecimento,

$$P(T_1 = 1, T_2 = 1) = P(T_1 = 1, T_2 = 1, D = 1) + P(T_1 = 1, T_2 = 1, D = 0)$$

$$P(T_1 = 1, T_2 = 0) = P(T_1 = 1, T_2 = 0, D = 1) + P(T_1 = 1, T_2 = 0, D = 0)$$

$$P(T_1 = 0, T_2 = 1) = P(T_1 = 0, T_2 = 1, D = 1) + P(T_1 = 0, T_2 = 1, D = 0)$$

$$P(T_1 = 0, T_2 = 0) = P(T_1 = 0, T_2 = 0, D = 1) + P(T_1 = 0, T_2 = 0, D = 0)$$

Para encontrar $P(T_1 = 1, T_2 = 1, D = 1)$ dada em 6.6, substituímos o resultado de

6.11 e temos,

$$\begin{aligned} P(T_1 = 1, T_2 = 1, D = 1) &= \\ &= PS_1 P(T_2 = 1 | T_1 = 1, D = 1) = \\ &= PS_1 \frac{PS_1(\varphi_D + S_1 S_2)}{PS_1} \end{aligned}$$

ou

$$P(T_1 = 1, T_2 = 1, D = 1) = PS_1[S_1 S_2 + \varphi_D] \quad (6.23)$$

Para encontrar $P(T_1 = 1, T_2 = 1, D = 0)$ dada em 6.17, substituímos o resultado de 6.22 e temos,

$$\begin{aligned} P(T_1 = 1, T_2 = 1, D = 0) &= \\ &= (1 - P)(1 - E_1)P(T_2 = 1 | T_1 = 1, D = 0) = \\ &= (1 - P)(1 - E_1) \frac{(1 - P)(1 - E_1)(\varphi_{ND} + (1 - E_1)(1 - E_2))}{(1 - P)(1 - E_1)} \end{aligned}$$

ou

$$P(T_1 = 1, T_2 = 1, D = 0) = (1 - P)[(1 - E_1)(1 - E_2) + \varphi_{ND}] \quad (6.24)$$

Então, a probabilidade de um indivíduo pertencer a cela u será dada por,

$$P(T_1 = 1, T_2 = 1) = PS_1[S_1 S_2 + \varphi_D] + (1 - P)[(1 - E_1)(1 - E_2) + \varphi_{ND}]$$

Da mesma forma temos as probabilidades dos indivíduos pertencerem as celas v, w e x .

Apresentamos na Tabela 6.1.3. as probabilidades consideradas para o caso de dependência entre dois testes diagnósticos, e para facilitar o entendimento, acrescentamos as probabilidades consideradas para o caso de independência entre os dois testes, conforme

demonstrado no Capítulo 3, Seção 3.2.

Tabela 6.1.3.: Probabilidades das combinações de dois testes diagnósticos considerando independência e dependência

número de indivíduos	D	T_1	T_2	considerando dois testes independentes	considerando a dependência condicional entre os dois testes
u	1	1	1	PS_1S_2	$P[S_1S_2 + \varphi_D]$
v	1	1	0	$PS_1(1 - S_2)$	$P[S_1(1 - S_2) - \varphi_D]$
w	1	0	1	$P(1 - S_1)S_2$	$P[(1 - S_1)S_2 - \varphi_D]$
x	1	0	0	$P(1 - S_1)(1 - S_2)$	$P[(1 - S_1)(1 - S_2) + \varphi_D]$
$u - G_1$	0	1	1	$(1 - P)(1 - E_1)(1 - E_2)$	$(1 - P)[(1 - E_1)(1 - E_2) + \varphi_{ND}]$
$v - G_2$	0	1	0	$(1 - P)(1 - E_1)E_2$	$(1 - P)[(1 - E_1)E_2 - \varphi_{ND}]$
$w - G_3$	0	0	1	$(1 - P)E_1(1 - E_2)$	$(1 - P)[E_1(1 - E_2) - \varphi_{ND}]$
$x - G_4$	0	0	0	$(1 - P)E_1E_2$	$(1 - P)(E_1E_2 + \varphi_{ND})$

Considerando que em nosso estudo temos quatro possibilidades de acontecimento, temos a Função de Verossimilhança proporcional a distribuição *Multinomial*, dada por,
 $L(P, S_1, E_1, S_2, E_2, \varphi_D, \varphi_{ND}/u, v, w, x) \propto$

$$\begin{aligned} &\propto [P(S_1S_2 + \varphi_D) + (1 - P)((1 - E_1)(1 - E_2) + \varphi_{ND})]^u \cdot \\ &[P(S_1(1 - S_2) - \varphi_D) + (1 - P)((1 - E_1)E_2 - \varphi_{ND})]^v \cdot \\ &[P((1 - S_1)S_2 - \varphi_D) + (1 - P)(E_1(1 - E_2) - \varphi_{ND})]^w \cdot \\ &[P((1 - S_1)(1 - S_2) + \varphi_D) + (1 - P)(E_1E_2 + \varphi_{ND})]^x \end{aligned}$$

Análise Bayesiana

Considerar as *variáveis latentes*:

Considere os dados apresentados na Tabela 6.1.1., onde u, v, w e x são conhecidos e

G_1, G_2, G_3 e G_4 representam as informações não disponíveis devido a ausência do teste Padrão Ouro. Definimos como sucesso,

G : o número de pacientes portadores da doença dentre os n_j com os resultado t_1 no primeiro teste T_1 , e resultado t_2 no segundo teste T_2 , $j = 1, \dots, 4$.

Assim, um indivíduo com resultado t_1 no teste T_1 e resultado t_2 no teste T_2 , é considerado portador da doença com probabilidade $\tau(t_1, t_2)$, e não portador da doença com probabilidade $(1 - \tau(t_1, t_2))$. As probabilidades de sucesso $\tau(t_1, t_2)$ são dadas por:

$$\begin{aligned} \tau(t_1, t_2) &= P(D = 1 | T_1 = t_1, T_2 = t_2) = \\ &= \frac{P(D = 1, T_1 = t_1, T_2 = t_2)}{P(T_1 = t_1, T_2 = t_2)} = \\ &= \frac{P(D = 1)P(T_1 = t_1 | D = 1)P(T_2 = t_2 | T_1 = t_1, D = 1)}{P(D=1)P(T_1=t_1|D=1)P(T_2=t_2|T_1=t_1, D=1)+P(D=0)P(T_1=t_1|D=0)P(T_2=t_2|T_1=t_1, D=0)} \end{aligned} \quad (6.25)$$

Portanto,

$$G = \sum_{i=1}^{n_j} G_i | n_j, P, S_1, S_2, E_1, E_2 \sim \text{Binomial}(n_j, \tau(t_1, t_2)) \quad (6.26)$$

Determinadas as probabilidades de sucesso $\tau(t_1, t_2)$, substituímos as definições de S_1, E_1, S_2, E_2 e P , temos,

$$\begin{aligned} \tau(t_1, t_2) &= \frac{P(S_1 + \varphi_D)^{t_1}((1 - S_1) - \varphi_D)^{1-t_1}(S_2 + \varphi_D)^{t_2}((1 - S_2) - \varphi_D)^{1-t_2}}{P(S_1 + \varphi_D)^{t_1}((1 - S_1) - \varphi_D)^{1-t_1}(S_2 + \varphi_D)^{t_2}((1 - S_2) - \varphi_D)^{1-t_2} +} \\ &+ \frac{1}{(1 - P)(E_1 - \varphi_{ND})^{1-t_1}((1 - E_1) + \varphi_{ND})^{t_1}(E_2 - \varphi_{ND})^{1-t_2}((1 - E_2) + \varphi_{ND})^{t_2}} \end{aligned} \quad (6.27)$$

Assumir que temos uma informação adicional de interesse no estudo, a covariável W , e que as estimativas de interesse são funcionalmente relacionados com a covariável W via função *logito*, e esta ligação se dá pelas expressões demonstradas a seguir,

$$\ln \left(\frac{S_1}{1 - S_1} \right) = \beta_1 + \gamma_1 W \quad (6.28)$$

$$\ln\left(\frac{S_2}{1-S_2}\right) = \beta_2 + \gamma_2 W$$

$$\ln\left(\frac{E_1}{1-E_1}\right) = \beta_3 + \gamma_3 W$$

$$\ln\left(\frac{E_2}{1-E_2}\right) = \beta_4 + \gamma_4 W$$

$$\ln\left(\frac{P}{1-P}\right) = \beta_5 + \gamma_5 W$$

O vetor de parâmetros $\tilde{\theta}$ de interesse é agora redefinido como $\tilde{\theta}^T = (\beta_k, \gamma_k, k = 1, \dots, 5)$. Das funções *logito* determinadas nas expressões 6.28, encontramos,

$$S_1 = \frac{e^{\beta_1 + \gamma_1 W}}{(1 + e^{\beta_1 + \gamma_1 W})} \quad (6.29)$$

$$S_2 = \frac{e^{\beta_2 + \gamma_2 W}}{(1 + e^{\beta_2 + \gamma_2 W})}$$

$$E_1 = \frac{e^{\beta_3 + \gamma_3 W}}{(1 + e^{\beta_3 + \gamma_3 W})}$$

$$E_2 = \frac{e^{\beta_4 + \gamma_4 W}}{(1 + e^{\beta_4 + \gamma_4 W})}$$

$$P = \frac{e^{\beta_5 + \gamma_5 W}}{(1 + e^{\beta_5 + \gamma_5 W})}$$

Vamos considerar distribuições *a priori Normais* para $\beta_k, \gamma_j, k = 1, \dots, 5$, e distribuições *a priori Uniformes* para φ_D e φ_{ND} , sem a inclusão de covariáveis para as correlações φ_D e φ_{ND} . Temos interesse também em verificar a independência entre os testes considerando a metodologia apresentada no Capítulo 5, onde introduzimos uma variável indicadora do grupo a que o indivíduo pertence, verificado ou não verificado pelo teste Padrão Ouro. Uma aplicação com dados reais poderá confirmar a adequação da metodologia para análise das medidas de desempenho de testes diagnósticos considerando parte dos indivíduos verificados pelo Padrão Ouro.

Capítulo 7

Conclusões

A metodologia Bayesiana proposta por Joseph et al. (1999) [16] para a análise de medidas de desempenho de testes diagnósticos na ausência de Padrão Ouro, oferece as vantagens de simplicidade e facilidade de aplicação, comparando-o a métodos alternativos, como a análise clássica. Além disso, oferece vantagens na elaboração de novos modelos, os quais apresentam melhores estimativas para os parâmetros de interesse. Temos o modelo que considera os resultados de dois testes diagnósticos combinados; o modelo apresentado por Martinez, E.Z. et al. (2003) [21], discutido e aplicado a um exemplo numérico, que adiciona covariáveis ao estudo. E ainda, o modelo apresentado por Achcar, J.A. et al. [1], que considera a variável indicadora ao grupo a que o indivíduo pertence, verificado ou não pelo teste Padrão Ouro.

Dentre as facilidades encontradas na utilização da metodologia Bayesiana, ressaltamos os algoritmos *Gibbs Sampling* e *Metropolis Hastings*, que permitem a utilização de variáveis latentes devido ao seu processo de cálculo iterativo, e também, o uso do Software *WinBugs*, uma ferramenta simples e muito eficiente, que fornece automaticamente os resumos de interesse, como *médias*, *medianas* e *desvio padrões*, além de *Intervalos de Credibilidade* e gráficos de convergência de Gelman&Rubin, densidades, entre outros.

Como proposta inovadora, realizamos nos Capítulos 4 e 5 várias simulações com o

conjunto de dados reais apresentado por Kosinski, A. S. e Barnhart, H. X. (2003) [19], referente ao estudo da presença da doença da artéria coronária em 2688 pacientes sem história conhecida de infarto do miocárdio, e sem teste de Angiografia Coronária prévia. Essas simulações possibilitaram a análise primordial da dissertação, referente a importância de parte dos pacientes verificados pelo teste Padrão Ouro para melhores estimativas das medidas de desempenho dos testes diagnósticos. Observamos que a utilização de variáveis latentes para o número total de indivíduos de uma amostra, ocasiona maiores erros nas estimativas de interesse, e, a partir de 25% de pacientes com resultado de teste Padrão Ouro, podemos estimar os desvios para cada estimativa, já que porcentagens maiores geram valores próximos aos encontrados com 25% de Padrão Ouro observado. Já para os casos onde os testes Padrão Ouro não são indicados, por oferecer risco ao paciente, ou devido a seu alto custo, deve-se levar em conta a super ou sub estimação de parâmetros como a Especificidade e Prevalência da doença na população.

O capítulo 6, que apresenta a metodologia para verificação de dependência entre testes diagnósticos, necessita ainda de uma aplicação a dados reais para a verificação de sua validade. E ainda, a ampliação do modelo, considerando, além das covariáveis, a variável indicadora ao grupo verificado ou não pelo teste padrão Ouro a que cada paciente pertence.

Apêndice A

Programas em WinBugs para implementação dos métodos de estimação de S , E e P

A.1 Ausência de Padrão Ouro, via algoritmo *Gibbs Sampling*

A.1.1 Um Teste Diagnóstico

```
model
{
  p1<-(p*S)/((p*S)+((1-p)*(1-E)))
  p2<-(p*(1-S))/((p*(1-S))+((1-p)*E))
  for (i in 1:a) {ybern1[i]~dbern(p1)}
  for (i in 1:b) {ybern2[i]~dbern(p2)}
  y1<-sum(ybern1[])
  y2<-sum(ybern2[])
}
```



```

alfaP<-y1+y2+alfa
betaP<-a+b-y1-y2+beta
alfaS<-y1+alfa1
betaS<-y2+beta1
alfaE<-b-y2+alfa2
betaE<-a-y1+beta2
p~dbeta(alfaP,betaP)
S~dbeta(alfaS,betaS)
E~dbeta(alfaE,betaE)
CS~dbeta(betaS,alfaS)
CE~dbeta(betaE,alfaE)
VPP<-(p*S)/((p*S)+((1-p)*(1-E)))
VPN<-((1-p)*E)/(((1-p)*E)+(p*(1-S)))
}
list(a=125,b=37,alfa=1,beta=1,alfa1=21.96,beta1=5.49,alfa2=4.93,beta2=2.38)
list(p=0.5,S=0.8,E=0.675)
list(p=0.1,S=0.3,E=0.275)

```

A.1.2 Dois Testes Diagnósticos

```

model
{
p1<-(p*S1*S2)/(p*S1*S2+(1-p)*(1-E1)*(1-E2))
p2<-(p*S1*(1-S2))/(p*S1*(1-S2)+(1-p)*(1-E1)*E2)
p3<-(p*(1-S1)*S2)/(p*(1-S1)*S2+(1-p)*E1*(1-E2))
p4<-(p*((1-S1)*(1-S2)))/(p*(1-S1)*(1-S2)+(1-p)*E1*E2)
for (i in 1:u) {ybern1[i]~dbern(p1)}
for (i in 1:v) {ybern2[i]~dbern(p2)}
}

```

```

for (i in 1:w) {ybern3[i]~dbern(p3)}
for (i in 1:x) {ybern4[i]~dbern(p4)}
y1<-sum(ybern1[])
y2<-sum(ybern2[])
y3<-sum(ybern3[])
y4<-sum(ybern4[])
alfaP<-y1+y2+y3+y4+alfa
betaP<-u+v+w+x-y1-y2-y3-y4+beta
alfaS1<-y1+y2+alfa1
betaS1<-y3+y4+beta1
alfaE1<-w+x-y3-y4+alfa2
betaE1<-u+v-y1-y2+beta2
alfaS2<-y1+y3+alfa3
betaS2<-y2+y4+beta3
alfaE2<-v+x-y2-y4+alfa4
betaE20<-u+w-y1-y3+beta4
p~dbeta(alfaP,betaP)
S1~dbeta(alfaS1,betaS1)
E1~dbeta(alfaE1,betaE1)
S2~dbeta(alfaS2,betaS2)
E2~dbeta(alfaE2,betaE2)
CS1~dbeta(betaS1,alfaS1)
CE1~dbeta(betaE1,alfaE1)
CS2~dbeta(betaS2,alfaS2)
CE2~dbeta(betaE2,alfaE2)
VPP1<-((p*S1)/(p*S1+(1-p)*(1-E1)))
VPN1<-(((1-p)*E1)/(p*(1-S1)+(1-p)*E1))
VPP2<-((p*S2)/(p*S2+(1-p)*(1-E2)))

```

```

VPN2<-((1-p)*E2)/(p*(1-S2)+(1-p)*E2)
}
list(u=38,v=87,w=2,x=35,alfa=1,beta=1,alfa1=21.96,beta1=5.49,alfa2=4.93,beta2=2.38,
alfa3=4.43,beta3=13.30,alfa4=71.25,beta4=3.75)
list(p=0.5,S1=0.80,E1=0.675,S2=0.25,E2=0.95)
list(p=0.1,S1=0.30,E1=0.275,S2=0.3,E2=0.275)

```

A.2 Presença de covariáveis, via algoritmo *Gibbs Sampling*, método *Metropolis Hastings*

```

Model{
for( i in 1 : N ) {
tal[i]<-(p[i]*pow(s1[i],(teste[i]))*(pow((1-s1[i]),(1-teste[i])))/(p[i]*pow(s1[i],(teste[i]))*
(pow((1-s1[i]),(1-teste[i])))+((1-p[i])*pow(e1[i],(1-teste[i]))*(pow((1-e1[i]),(teste[i])))))
padraoouro1[i]<-padraoouro[i]/const
Y[i]<-((pow(p1[i],(teste[i]*padraoouro1[i]))*(pow(p2[i],((1-teste[i])*padraoouro1[i])))*
(pow(p3[i],((1-teste[i])*(1-padraoouro1[i])))*pow(p4[i],(teste[i]*(1-padraoouro1[i])))*
(pow(p5[i],(padraoouro1[i]))*(pow(p6[i],(1-padraoouro1[i])))))/const}
for( i in 1 : N ) {
p1[i] <-(exp(beta1+gama1*w1[i]+delta1*w2[i]+alfa1*w3[i])/
(1+exp(beta1+gama1*w1[i]+delta1*w2[i]+alfa1*w3[i])))
p2[i]<-(1-p1[i])
p3[i]<-(exp(beta2+gama2*w1[i]+delta2*w2[i]+alfa2*w3[i])/
(1+exp(beta2+gama2*w1[i]+delta2*w2[i]+alfa2*w3[i])))
p4[i]<-(1-p3[i])
p5[i]<-(exp(beta3+gama3*w1[i]+delta3*w2[i]+alfa3*w3[i])/
(1+exp(beta3+gama3*w1[i]+delta3*w2[i]+alfa3*w3[i])))

```



```

1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,
NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,NA,NA,1)
list(beta1=0.5,beta2=0.5,beta3=0.5,gama1=0.5,gama2=0.5,gama3=0.5,delta1=0.5,
delta2=0.5,delta3=0.5,alfa1=0.5,alfa2=0.5,alfa3=0.5,structure(padraoouro=c(1,1,NA,
NA,NA,1,NA,NA,NA,NA,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,
1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,
1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,
NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,
1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,
1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,
NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,
1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,
1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,
NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,
1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,1,NA,1,1,
1,NA,NA,NA,1)

```

A.3 Presença de covariáveis e chance de verificação, via algoritmo *Gibbs Sampling*, método *Metropolis Hastings*

```

model
#seed 100
{

```


$y[1] < -a$; $y[2] < -b$; $y[3] < -c$; $y[4] < -d$; $y[5] < -ee$; $y[6] < -f$; $y1[1] < -a1$; $y1[2] < -b1$; $y1[3] < -c1$;
 $y1[4] < -d1$; $y1[5] < -ee1$; $y1[6] < -f1$; $y2[1] < -a2$; $y2[2] < -b2$; $y2[3] < -c2$; $y2[4] < -d2$; $y2[5] < -e2$;
 $y2[6] < -f2$; $y3[1] < -a3$; $y3[2] < -b3$; $y3[3] < -c3$; $y3[4] < -d3$; $y3[5] < -e3$; $y3[6] < -f3$; $y4[1] < -a4$;
 $y4[2] < -b4$; $y4[3] < -c4$; $y4[4] < -d4$; $y4[5] < -e4$; $y4[6] < -f4$; $y5[1] < -a5$; $y5[2] < -b5$; $y5[3] < -c5$;
 $y5[4] < -d5$; $y5[5] < -e5$; $y5[6] < -f5$; $y6[1] < -a6$; $y6[2] < -b6$; $y6[3] < -c6$; $y6[4] < -d6$; $y6[5] < -e6$;
 $y6[6] < -f6$; $y7[1] < -a7$; $y7[2] < -b7$; $y7[3] < -c7$; $y7[4] < -d7$; $y7[5] < -e7$; $y7[6] < -f7$

$y[1:6] \sim \text{dmulti}(\text{ff}[1:6], n)$

$\text{ff}[1] < -p[1] * \text{lambda}[1] * s1[1]$

$\text{ff}[2] < -(1-p[1]) * \text{lambda}[2] * (1-e1[1])$

$\text{ff}[3] < -p[1] * \text{lambda}[3] * (1-s1[1])$

$\text{ff}[4] < -(1-p[1]) * \text{lambda}[4] * e1[1]$

$\text{ff}[5] < -p[1] * (1-\text{lambda}[1]) * s1[1] + (1-p[1]) * (1-\text{lambda}[2]) * (1-e1[1])$

$\text{ff}[6] < -p[1] * (1-\text{lambda}[3]) * (1-s1[1]) + (1-p[1]) * (1-\text{lambda}[4]) * e1[1]$

$y1[1:6] \sim \text{dmulti}(\text{ff}1[1:6], n1)$

$\text{ff}1[1] < -p[2] * \text{lambda}[5] * s1[2]$

$\text{ff}1[2] < -(1-p[2]) * \text{lambda}[6] * (1-e1[2])$

$\text{ff}1[3] < -p[2] * \text{lambda}[7] * (1-s1[2])$

$\text{ff}1[4] < -(1-p[2]) * \text{lambda}[8] * e1[2]$

$\text{ff}1[5] < -p[2] * (1-\text{lambda}[5]) * s1[2] + (1-p[2]) * (1-\text{lambda}[6]) * (1-e1[2])$

$\text{ff}1[6] < -p[2] * (1-\text{lambda}[7]) * (1-s1[2]) + (1-p[2]) * (1-\text{lambda}[8]) * e1[2]$

$y2[1:6] \sim \text{dmulti}(\text{ff}2[1:6], n2)$

$\text{ff}2[1] < -p[3] * \text{lambda}[9] * s1[3]$

$\text{ff}2[2] < -(1-p[3]) * \text{lambda}[10] * (1-e1[3])$

$\text{ff}2[3] < -p[3] * \text{lambda}[11] * (1-s1[3])$

$\text{ff}2[4] < -(1-p[3]) * \text{lambda}[12] * e1[3]$

$\text{ff}2[5] < -p[3] * (1-\text{lambda}[9]) * s1[3] + (1-p[3]) * (1-\text{lambda}[10]) * (1-e1[3])$

$\text{ff}2[6] < -p[3] * (1-\text{lambda}[11]) * (1-s1[3]) + (1-p[3]) * (1-\text{lambda}[12]) * e1[3]$

$y3[1:6] \sim \text{dmulti}(\text{ff}3[1:6], n3)$

$$\begin{aligned}
\text{ff3}[1] &<- p[4] * \text{lambda}[13] * s1[4] \\
\text{ff3}[2] &<- (1 - p[4]) * \text{lambda}[14] * (1 - e1[4]) \\
\text{ff3}[3] &<- p[4] * \text{lambda}[15] * (1 - s1[4]) \\
\text{ff3}[4] &<- (1 - p[4]) * \text{lambda}[16] * e1[4] \\
\text{ff3}[5] &<- p[4] * (1 - \text{lambda}[13]) * s1[4] + (1 - p[4]) * (1 - \text{lambda}[14]) * (1 - e1[4]) \\
\text{ff3}[6] &<- p[4] * (1 - \text{lambda}[15]) * (1 - s1[4]) + (1 - p[4]) * (1 - \text{lambda}[16]) * e1[4] \\
y4[1:6] &\sim \text{dmulti}(\text{ff4}[1:6], n4) \\
\text{ff4}[1] &<- p[5] * \text{lambda}[17] * s1[5] \\
\text{ff4}[2] &<- (1 - p[5]) * \text{lambda}[18] * (1 - e1[5]) \\
\text{ff4}[3] &<- p[5] * \text{lambda}[19] * (1 - s1[5]) \\
\text{ff4}[4] &<- (1 - p[5]) * \text{lambda}[20] * e1[5] \\
\text{ff4}[5] &<- p[5] * (1 - \text{lambda}[17]) * s1[5] + (1 - p[5]) * (1 - \text{lambda}[18]) * (1 - e1[5]) \\
\text{ff4}[6] &<- p[5] * (1 - \text{lambda}[19]) * (1 - s1[5]) + (1 - p[5]) * (1 - \text{lambda}[20]) * e1[5] \\
y5[1:6] &\sim \text{dmulti}(\text{ff5}[1:6], n5) \\
\text{ff5}[1] &<- p[6] * \text{lambda}[21] * s1[6] \\
\text{ff5}[2] &<- (1 - p[6]) * \text{lambda}[22] * (1 - e1[6]) \\
\text{ff5}[3] &<- p[6] * \text{lambda}[23] * (1 - s1[6]) \\
\text{ff5}[4] &<- (1 - p[6]) * \text{lambda}[24] * e1[6] \\
\text{ff5}[5] &<- p[6] * (1 - \text{lambda}[21]) * s1[6] + (1 - p[6]) * (1 - \text{lambda}[22]) * (1 - e1[6]) \\
\text{ff5}[6] &<- p[6] * (1 - \text{lambda}[23]) * (1 - s1[6]) + (1 - p[6]) * (1 - \text{lambda}[24]) * e1[6] \\
y6[1:6] &\sim \text{dmulti}(\text{ff6}[1:6], n6) \\
\text{ff6}[1] &<- p[7] * \text{lambda}[25] * s1[7] \\
\text{ff6}[2] &<- (1 - p[7]) * \text{lambda}[26] * (1 - e1[7]) \\
\text{ff6}[3] &<- p[7] * \text{lambda}[27] * (1 - s1[7]) \\
\text{ff6}[4] &<- (1 - p[7]) * \text{lambda}[28] * e1[7] \\
\text{ff6}[5] &<- p[7] * (1 - \text{lambda}[25]) * s1[7] + (1 - p[7]) * (1 - \text{lambda}[26]) * (1 - e1[7]) \\
\text{ff6}[6] &<- p[7] * (1 - \text{lambda}[27]) * (1 - s1[7]) + (1 - p[7]) * (1 - \text{lambda}[28]) * e1[7] \\
y7[1:6] &\sim \text{dmulti}(\text{ff7}[1:6], n7)
\end{aligned}$$

```
ff7[1]<-p[8]*lambda[29]*s1[8]
ff7[2]<-(1-p[8])*lambda[30]*(1-e1[8])
ff7[3]<-p[8]*lambda[31]*(1-s1[8])
ff7[4]<-(1-p[8])*lambda[32]*e1[8]
ff7[5]<-p[8]*(1-lambda[29])*s1[8]+(1-p[8]*(1-lambda[30]))*(1-e1[8])
ff7[6]<-p[8]*(1-lambda[31))*(1-s1[8])+(1-p[8]*(1-lambda[32]))*e1[8]
logit(s1[1])<-beta[1]
logit(e1[1])<-beta[2]
logit(p[1])<-beta[3]
logit(lambda[1])<-beta[4]
logit(lambda[2])<-beta[5]
logit(lambda[3])<-beta[6]
logit(lambda[4])<-beta[7]
logit(s1[2])<-beta[1]+gama[1]
logit(e1[2])<-beta[2]+gama[2]
logit(p[2])<-beta[3]+gama[3]
logit(lambda[5])<-beta[8]
logit(lambda[6])<-beta[9]
logit(lambda[7])<-beta[10]
logit(lambda[8])<-beta[11]
logit(s1[3])<-beta[1]+delta[1]
logit(e1[3])<-beta[2]+delta[2]
logit(p[3])<-beta[3]+delta[3]
logit(lambda[9])<-beta[12]
logit(lambda[10])<-beta[13]
logit(lambda[11])<-beta[14]
logit(lambda[12])<-beta[15]
logit(s1[4])<-beta[1]+gama[1]+delta[1]
```

```
logit(e1[4])<-beta[2]+gama[2]+delta[2]
logit(p[4])<-beta[3]+gama[3]+delta[3]
logit(lambda[13])<-beta[16]
logit(lambda[14])<-beta[17]
logit(lambda[15])<-beta[18]
logit(lambda[16])<-beta[19]
logit(s1[5])<-beta[1]+alfa[1]
logit(e1[5])<-beta[2]+alfa[2]
logit(p[5])<-beta[3]+alfa[3]
logit(lambda[17])<-beta[20]
logit(lambda[18])<-beta[21]
logit(lambda[19])<-beta[22]
logit(lambda[20])<-beta[23]
logit(s1[6])<-beta[1]+gama[1]+alfa[1]
logit(e1[6])<-beta[2]+gama[2]+alfa[2]
logit(p[6])<-beta[3]+gama[3]+alfa[3]
logit(lambda[21])<-beta[24]
logit(lambda[22])<-beta[25]
logit(lambda[23])<-beta[26]
logit(lambda[24])<-beta[27]
logit(s1[7])<-beta[1]+delta[1]+alfa[1]
logit(e1[7])<-beta[2]+delta[2]+alfa[2]
logit(p[7])<-beta[3]+delta[3]+alfa[3]
logit(lambda[25])<-beta[28]
logit(lambda[26])<-beta[29]
logit(lambda[27])<-beta[30]
logit(lambda[28])<-beta[31]
logit(s1[8])<-beta[1]+gama[1]+delta[1]+alfa[1]
```

```
logit(e1[8])<-beta[2]+gama[2]+delta[2]+alfa[2]
logit(p[8])<-beta[3]+gama[3]+delta[3]+alfa[3]
logit(lambda[29])<-beta[32]
logit(lambda[30])<-beta[33]
logit(lambda[31])<-beta[34]
logit(lambda[32])<-beta[35]
s1[9]<-(s1[1]+s1[2]+s1[3]+s1[4]+s1[5]+s1[6]+s1[7]+s1[8])/8
e1[9]<-(e1[1]+e1[2]+e1[3]+e1[4]+e1[5]+e1[6]+e1[7]+e1[8])/8
p[9]<-(p[1]+p[2]+p[3]+p[4]+p[5]+p[6]+p[7]+p[8])/8
beta[1] ~ dnorm(0,0.1)
beta[2] ~ dnorm(0,0.1)
beta[3] ~ dnorm(0,0.1)
beta[4] ~ dnorm(0,0.1)
beta[5] ~ dnorm(0,0.1)
beta[6] ~ dnorm(0,0.1)
beta[7] ~ dnorm(0,0.1)
beta[8] ~ dnorm(0,0.1)
beta[9] ~ dnorm(0,0.1)
beta[10] ~ dnorm(0,0.1)
beta[11] ~ dnorm(0,0.1)
beta[12] ~ dnorm(0,0.1)
beta[13] ~ dnorm(0,0.1)
beta[14] ~ dnorm(0,0.1)
beta[15] ~ dnorm(0,0.1)
beta[16] ~ dnorm(0,0.1)
beta[17] ~ dnorm(0,0.1)
beta[18] ~ dnorm(0,0.1)
beta[19] ~ dnorm(0,0.1)
```

beta[20] ~ dnorm(0,0.1)

beta[21] ~ dnorm(0,0.1)

beta[22] ~ dnorm(0,0.1)

beta[23] ~ dnorm(0,0.1)

beta[24] ~ dnorm(0,0.1)

beta[25] ~ dnorm(0,0.1)

beta[26] ~ dnorm(0,0.1)

beta[27] ~ dnorm(0,0.1)

beta[28] ~ dnorm(0,0.1)

beta[29] ~ dnorm(0,0.1)

beta[30] ~ dnorm(0,0.1)

beta[31] ~ dnorm(0,0.1)

beta[32] ~ dnorm(0,0.1)

beta[33] ~ dnorm(0,0.1)

beta[34] ~ dnorm(0,0.1)

beta[35] ~ dnorm(0,0.1)

gama[1] ~ dnorm(0,0.1)

gama[2] ~ dnorm(0,0.1)

gama[3] ~ dnorm(0,0.1)

delta[1] ~ dnorm(0,0.1)

delta[2] ~ dnorm(0,0.1)

delta[3] ~ dnorm(0,0.1)

alfa[1] ~ dnorm(0,0.1)

alfa[2] ~ dnorm(0,0.1)

alfa[3] ~ dnorm(0,0.1)

}

list(a=8,b=28,c=1,d=7,ee=22,f=68,n=134,a1=34,b1=66,c1=0,d1=9,ee1=67,
f1=81,n1=257,a2=8,b2=17,c2=0,d2=3,e2=20,f2=25,n2=73,a3=17,b3=22,c3=0,
d3=2,e3=29,f3=22,n3=92,a4=6,b4=25,c4=0,d4=5,e4=14,f4=38,n4=88,a5=37,
b5=27,c5=2,d5=5,e5=27,f5=26,n5=124,a6=30,b6=29,c6=2,d6=6,e6=32,f6=26,
n6=125,a7=55,b7=18,c7=0,d7=2,e7=40,f7=20,n7=135)

list(beta=c(0,0,...,0),gama=c(0,0,0),delta=c(0,0,0),alfa=c(0,0,0))

list(beta=c(0.1,0.1,...,0.1),gama=c(0.1,0.1,0.1),delta=c(0.1,0.1,0.1),alfa=c(0.1,0.1,0.1))

Referências Bibliográficas

- [1] Achcar, J.A., Martinez, E.Z., Louzada-Neto, F. (2004) Binary Data in the Presence of Misclassifications. *Compstat 2004 Symposium*
- [2] Altman, D. G. and Bland, J. M. (1994). Diagnostic test 1: sensitivity and specificity. *British Medical Journal*, 308, 1552.
- [3] Altman, D. G. and Bland, J. M. (1994). Diagnostic test 2: predictive values. *British Medical Journal*, 309, 102.
- [4] Bayes, T. (1759). *La Doctrine des Chances*.
- [5] Bernoulli, J. (1713). *L' Ars Conjectandi*. Texto original em latim, com tradução francesa de Norbert Meusnier. Publicação do IREM de ROUEN, 1987. pp42 e pp46.
- [6] Bolfarine, H. , Sandoval, M.C. (2001). *Introdução à Inferência Estatística*. Sociedade Brasileira de Matemática. (Rio de Janeiro/RJ).
- [7] Box, G.E.P.; Tiao, G.C. (1973). *Bayesian Inference in Statistical Analysis*, Addison-Wesley.
- [8] Bráulio L.F. *Utilização Racional dos Testes Diagnósticos em Cardiologia*. <http://www.unifesp.br/dmed/cardio/ch/utiliza.htm>.
- [9] Browne, R.H. (2001). *The American Statistician*. 55,4, 293-298.

- [10] Cordeiro, G.M. (1986). Modelos Lineares Generalizados. VII Simpósio Nacional de Probabilidade e Estatística. (Campinas/SP)
- [11] Cox, D. R.; Hinkley, D. V. (1974). Theoretical Statistics. Chapman and Hall, London.
- [12] Demissie, K.; Whiten, J.; Ernst, P. (1998). Bayesian Estimation of Asthma Prevalence, and comparison of exercise and questionnaire diagnostics in the absence of a gold standard. *Annals of Epidemiology*, 8,3, 201-208.
- [13] Enøe, C.; Georgiadis, M. P.; Johuson, W. O. (2000). Estimation of sensitivity and specificity of diagnostic tests and disease prevalence when the true disease status is unknown. *Preventive Veterinary Medicine*, 45, 1-2, 61-81.
- [14] Gelman, A.E., Carlin, J. S., Stern, H.S., Rubin, D.R. (1995). Bayesian Data Analysis. Chapman & Hall/CRC.
- [15] Gelman, A.E., Rubin, D.R. (1992). Inference from Iterative Simulation using Multiple Sequences. *Statistical Science*, 7:457-472
- [16] Joseph, L., Gyorkos, T. W. (1999). Inferences for Likelihood Ratios in the Absence of a Gold Standard. *American Journal of Epidemiology*, 16:412-417
- [17] Joseph, L., Gyorkos, T. W., Coupal, L. (2000) Bayesian estimation of disease prevalence and the parameters of diagnostic tests in the absence of a gold standard. *American Journal of Epidemiology*, 141, 263-272
- [18] Hui S. L.; Walter, S. D. (1980). Estimating the error rates of diagnostics tests. *Biometrics*. 36:167-171.
- [19] Kosinski, A. S., Barnhart, H. X. (2003). Accounting for Nonignorable Verification Bias in Assessment of Diagnostic Tests. *Biometrics* 59,163-171.
- [20] McCullagh, P., Nelder Frs, J.A. (1989) Generalized Linear Models. Chapman and Hall, 2nd edition.

- [21] Martinez, E. Z., Louzada-Neto, F., Achcar, J. A. (2003) Bayesian Estimation of the Disease Prevalence and Performance Measures of Diagnostic Tests in the Presence of a Covariate and Absence of a Gold Standard. *Submetido a publicação*.
- [22] Martinez, E.Z., Achcar,J.A., Louzada-Neto,F. (2004) Bayesian estimation of diagnostic tests accuracy for semi-latent data with covariates. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 15:809-821.
- [23] Paulino, C.D., Turkman, M.A.A., Murteira, B., Estatística Bayesiana Fundação Calouste Gulbenkian.(Lisboa, 2003).
- [24] Reis, A.F.F., Oliveira e Silva, R.J., Chaves Neto, H. (1999) Utilização dos Métodos Diagnósticos na Prática Clínica. *Femina*. vol 27, nº 5.
- [25] Saraiva, K.F., Inferência Bayesiana para teste Diagnóstico. Dissertação apresentada ao departamento de Estatística da Universidade Federal de São Carlos para obtenção do título de Mestre em Estatística.(Março, 2004).
- [26] Spiegelhalter, D.J., Thomas, A., Best, N., Gilks, W., (1995). BUGS (Bayesian Inference Using Gibbs Sampling). Version 0.50. *MRC Biostatistics Units, Cambridge, UK*.
- [27] Wikipédia, a enciclopédia livre. pt.wikipedia.org/wiki/Estatística
- [28] www.inf.ufsc.br/~ogliari/arquivos/regressao_logistica.ppt - 11 set. 2005. Regressão logística com uma única variável preditora.
- [29] Zhou, X. (1993). Maximum likelihood estimators of sensitivity and specificity connected for verification bias. *Communications in Statistics - Theory and Methods*, 22, 11, 3177-3198.