

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE MEDICINA SOCIAL

**Modelagem em Análise de Sobrevivência Para Dados
Médicos Bivariados Utilizando Funções Cópulas e
Fração de Cura**

EMÍLIO AUGUSTO COELHO BARROS

Ribeirão Preto

2014

EMÍLIO AUGUSTO COELHO BARROS

**Modelagem em Análise de Sobrevida Para Dados
Médicos Bivariados Utilizando Funções Cópulas e
Fração de Cura**

Tese apresentada ao Departamento de Medicina Social
da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da
Universidade de São Paulo para a obtenção do título
de Doutor.

Área de Concentração: Saúde na Comunidade

Orientador: Prof. Dr. Jorge Alberto Achcar

Ribeirão Preto

2014

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha Catalográfica

Coelho-Barros, E. A.

Modelagem em análise de sobrevivência para dados médicos bivariados utilizando funções cópulas e fração de cura.

Ribeirão Preto, 2014.

144 p.:il.; 30cm

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP. Área de concentração: Saúde na Comunidade.

Orientador: Jorge Alberto Achcar

1. Fração de cura. 2. Funções cópulas. 3. Inferência Bayesiana.

Folha de Aprovação

Emílio Augusto Coelho Barros

Modelagem em Análise de Sobrevida Para Dados Médicos Bivariados Utilizando Funções Cópulas e Fração de Cura

Tese apresentada ao Departamento de Medicina Social da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Doutor em Saúde na Comunidade.

Área de Concentração: Saúde na Comunidade

Aprovado em: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof.(a) Dr.(a): _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof.(a) Dr.(a): _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof.(a) Dr.(a): _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof.(a) Dr.(a): _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof.(a) Dr.(a): _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Dedicatória

Aos meus pais, Carlos e Dulce, com amor e gratidão, pelo apoio e pela educação dada ao longo desses 30 anos.

“I like working on applied and theoretical problems at the same time and one thing nice about statistics is that you can be useful in a wide variety of areas. So my current applications include biostatistics and also astrophysical applications. The surprising thing is that the methods used are similar in both areas.”

Bradley Efron

Resumo

COELHO-BARROS, E. A. **Modelagem em análise de sobrevivência para dados médicos bivariados utilizando funções cópulas e fração de cura**. Tese (doutorado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP, Ribeirão Preto - SP - Brasil, 2014.

Modelos de mistura e de não mistura em longa duração, são aplicados na análise de dados de sobrevivência quando uma parcela de indivíduos não são suscetíveis ao evento de interesse. Diferentes modelos estatísticos são propostos para analisar dados de sobrevivência na presença de fração de cura. Nesta tese, é proposto o uso de novos modelos. Sob o ponto de vista univariado, inicialmente é considerado o caso em que os dados de sobrevivência seguem distribuição Burr XII com três parâmetros, no qual inclui o modelo de mistura para a distribuição Weibull como caso particular. Um modelo de sobrevivência geral é estudado considerando a situação em que os parâmetros de localização e forma dessa distribuição dependem de covariáveis. Ainda considerando o caso univariado, um estudo da distribuição exponencial exponenciada com dois parâmetros é realizado. Essa distribuição, também conhecida como distribuição exponencial generalizada, é um caso particular da distribuição Weibull exponenciada, introduzida por Mudholkar e Srivastava (1993). Um modelo de sobrevivência geral também é estudado, nesse caso considera-se a situação em que os parâmetros de escala, forma e de fração de cura da distribuição exponencial exponenciada dependem de covariáveis. Um terceiro estudo univariado considera a distribuição Weibull na presença de fração de cura, dados censurados e covariáveis. Nesse caso, dois modelos são estudados: modelo de mistura e modelo de não mistura. Quando dois tempos de sobrevivência distintos estão associados a cada unidade amostral (caso bivariado), na análise dos dados é possível utilizar algumas distribuições bivariadas: em especial a distribuição exponencial bivariada de Block e Basu. As estimativas dos parâmetros da distribuição exponencial bivariada de Block e Basu na presença de fração de cura e covariáveis são obtidas. Sob o ponto de vista bivariado também será considerado o caso da distribuição Weibull bivariada derivada de função cópula na presença de fração de cura, dados censurados e covariáveis. Duas funções cópulas são exploradas: a função cópula Farlie-Gumbel-Morgenstern (FGM) e a função cópula Gumbel. Procedimentos clássicos e Bayesianos são utilizados para obter estimadores pontuais e intervalares dos parâmetros desconhecidos. Para verificar a utilidade e o comportamento dos modelos, alguns conjuntos de dados na área médica são analisados.

Palavras - chave: Fração de cura, Funções cópulas, Inferência Bayesiana.

Abstract

COELHO-BARROS, E. A. **Modeling in survival analysis for medical data using bivariate copula functions and cure fraction.** Tese (doutorado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP, Ribeirão Preto - SP - Brasil, 2014.

Mixture and non-mixture lifetime models are applied to analyze survival data when some individuals may never experience the event of interest. Different statistical models are proposed to analyze survival data in the presence of cure fraction. In this thesis, we propose the use of new models. From the univariate case, we consider that the lifetime data have a three-parameter Burr XII distribution, which includes the popular Weibull mixture model as a special case. We consider a general survival model where the scale and shape parameters of the Burr XII distribution depends on covariates. Also considering the univariate case the two-parameters exponentiated exponential distribution is used. The two-parameter exponentiated exponential or the generalized exponential distribution is a particular member of the exponentiated Weibull distribution introduced by Mudholkar and Srivastava (1993). We also consider in this case a general survival model where the scale, shape and cured fraction parameters of the exponentiated exponential distribution depends on covariates. We also introduce the univariate Weibull distributions in presence of cure fraction, censored data and covariates. Two models are explored in this case: the mixture model and non-mixture model. When we have two lifetimes associated with each unit (bivariate data), we can use some bivariate distributions: as special case the Block and Basu bivariate lifetime distribution. We also presents estimates for the parameters included in Block and Basu bivariate lifetime distribution in presence of covariates and cure fraction, applied to analyze survival data when some individuals may never experience the event of interest and two lifetimes are associated with each unit. We also consider in bivariate case the bivariate Weibull distributions derived from copula functions in presence of cure fraction, censored data and covariates. Two copula functions are explored in this paper: the Farlie-Gumbel-Morgenstern copula (FGM) and the Gumbel copula. Classical and Bayesian procedures are used to get point and confidence intervals of the unknown parameters. Illustrations of the proposed methodologies are given considering medicals data sets.

Keywords: Cure fraction, copula function, Bayesian inference.

Índice de Figuras

| | | |
|---|--|----|
| 1 | Comportamento da função de risco da distribuição Burr XII com três parâmetros. | 35 |
| 2 | Comportamento da função densidade de probabilidade da distribuição Burr XII com três parâmetros ($\mu = 1$). | 36 |
| 3 | Ajuste dos modelos aos dados, considerando as distribuições Weibull e Burr XII. | 64 |
| 4 | Ajuste dos modelos aos dados, considerando a distribuição Exponencial Exponenciada. | 74 |
| 5 | Estimador não paramétrico de Kaplan-Meier para a função de sobrevivência. | 82 |
| 6 | Ajuste dos modelos aos dados, considerando a distribuição Weibull. | 84 |
| 7 | Estimador não paramétrico de Kaplan-Meier das curvas de sobrevivência para cada olho (tratado e não tratado). | 90 |

Índice de Tabelas

| | | |
|----|--|----|
| 1 | Estimadores de Máxima Verossimilhança (erro padrão) para μ , α , λ e p em cada grupo — modelo de mistura. | 62 |
| 2 | Estimadores de Máxima Verossimilhança (erro padrão) para μ , α , λ e p em cada grupo — modelo de não mistura. | 63 |
| 3 | Médias a posteriori (desvio padrão) para μ , α , λ e p em cada grupo — modelo de mistura. | 63 |
| 4 | Médias a posteriori (desvio padrão) para μ , α , λ e p em cada grupo — modelo de não mistura. | 63 |
| 5 | Estimador de Máxima Verossimilhança (EMV) e Erro Padrão (EP) para os modelos de regressão — modelo de mistura. | 65 |
| 6 | Estimador de Máxima Verossimilhança (EMV) e Erro Padrão (EP) para os modelos de regressão — modelo de não mistura. | 66 |
| 7 | Média a Posteriori (MP) e Desvio Padrão (DP) para os modelos de regressão — modelo de mistura. | 67 |
| 8 | Média a Posteriori (MP) e Desvio Padrão (DP) para os modelos de regressão — modelo de não mistura. | 68 |
| 9 | Critérios de discriminação | 69 |
| 10 | Estimadores de Máxima Verossimilhança (erro padrão) para μ , α e p em cada grupo — modelo de mistura. | 71 |
| 11 | Estimadores de Máxima Verossimilhança (erro padrão) para μ , α e p em cada grupo — modelo de não mistura. | 72 |
| 12 | Médias a posteriori (desvio padrão) para μ , α e p em cada grupo — modelo de mistura. | 72 |
| 13 | Médias a posteriori (desvio padrão) para μ , α e p em cada grupo — modelo de não mistura. | 73 |
| 14 | Estimador de Máxima Verossimilhança (EMV) e Erro Padrão (EP) para os modelos de regressão — modelo de mistura. | 76 |
| 15 | Estimador de Máxima Verossimilhança (EMV) e Erro Padrão (EP) para os modelos de regressão — modelo de não mistura. | 77 |
| 16 | Média a Posteriori (MP) e Desvio Padrão (DP) para os modelos de regressão — modelo de mistura. | 78 |
| 17 | Média a Posteriori (MP) e Desvio Padrão (DP) para os modelos de regressão — modelo de não mistura. | 79 |
| 18 | Critérios de discriminação. | 80 |
| 19 | Estimadores de máxima verossimilhança (sem presença de covariáveis). . . | 83 |
| 20 | Média a Posteriori (MP) e Desvio Padrão (DP) (sem presença de covariáveis). . . | 83 |
| 21 | Critérios de discriminação. | 84 |

| | | |
|----|--|-----|
| 22 | Média a Posteriori (MP) e Desvio Padrão (DP) (modelos de regressão com apenas uma covariável, Modelo 1). | 86 |
| 23 | Estimadores de máxima verossimilhança (modelo de regressão múltiplo considerando as covariáveis X_1 , X_2 e X_7). | 87 |
| 24 | Média a Posteriori (MP) e Desvio Padrão (DP) (modelo de regressão múltiplo considerando as covariáveis X_1 , X_2 e X_7). | 88 |
| 25 | Média a Posteriori (MP) e Desvio Padrão (DP) (“Modelo 1”) | 91 |
| 26 | Média a Posteriori (MP) e Desvio Padrão (DP) (“Modelo 2”) | 92 |
| 27 | Média a Posteriori (MP) e Desvio Padrão (DP) (“Modelo 3”) | 92 |
| 28 | Média a Posteriori (MP) e Desvio Padrão (DP) (“Modelo 4”) | 93 |
| 29 | <i>DIC</i> para os modelos propostos. | 94 |
| 30 | Média a Posteriori (MP) e Desvio Padrão (DP) (distribuição Weibull bivariada derivada pela função cópula FGM na presença de fração de cura) | 96 |
| 31 | Média a Posteriori (MP) e Desvio Padrão (DP) (distribuição Weibull independente na presença de fração de cura). | 97 |
| 32 | Média a Posteriori (MP) e Desvio Padrão (DP) (“modelo de cópula FGM” na presença de fração de cura e covariáveis) | 98 |
| 33 | Média a Posteriori (MP) e Desvio Padrão (DP) (distribuição Weibull bivariada derivada pela função cópula Gumbel na presença de fração de cura) | 100 |
| 34 | Média a Posteriori (MP) e Desvio Padrão (DP) (“modelo de cópula Gumbel” na presença de fração de cura e covariáveis) | 101 |

Índice

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | Introdução | 19 |
| 1.1 | Uma Breve Introdução à Análise de Sobrevivência | 19 |
| 1.1.1 | Alguns Exemplos de Dados de Sobrevivência na Área Médica | 21 |
| 1.2 | Conceitos Introdutórios e Motivação | 22 |
| 2 | Objetivos | 24 |
| 3 | Modelos de Longa Duração | 25 |
| 3.1 | Modelo de Não Mistura de Longa Duração | 26 |
| 3.2 | Modelo de Mistura de Longa Duração Bivariado | 28 |
| 3.3 | Modelos de Mistura de Longa Duração Bivariados Utilizando Funções Cópulas | 30 |
| 3.3.1 | Cópula Farlie-Gumbel-Morgenstern | 31 |
| 3.3.2 | Cópula Gumbel | 32 |
| 4 | Análise Estatística dos Modelos | 34 |
| 4.1 | Distribuição Burr XII na Presença de Fração de Cura | 34 |
| 4.1.1 | Modelo de Mistura | 37 |
| 4.1.2 | Modelo de Não Mistura | 38 |
| 4.2 | Distribuição Exponencial Exponenciada na Presença de Fração de Cura | 40 |
| 4.2.1 | Modelo de Mistura | 40 |
| 4.2.2 | Modelo de Não Mistura | 42 |
| 4.3 | Distribuição Weibull na Presença de Fração de Cura | 43 |
| 4.3.1 | Modelo de Mistura | 43 |
| 4.3.2 | Modelo de Não Mistura | 44 |
| 4.4 | Distribuição Exponencial Bivariada de Block e Basu na Presença de Fração de Cura | 45 |
| 4.4.1 | Modelo de Mistura Bivariado | 47 |
| 4.5 | Distribuição Bivariada na Presença de Fração de Cura Utilizando Funções Cópulas | 49 |
| 4.5.1 | Cópula Farlie-Gumbel-Morgenstern | 50 |
| 4.5.2 | Cópula Gumbel | 51 |
| 4.5.3 | Distribuição Marginal Weibull Para os Tempos de Sobrevivência T_1 e T_2 | 52 |
| 4.6 | Inferência Bayesiana | 52 |

| | | |
|----------|---|------------|
| 4.6.1 | Análise Bayesiana Para a Distribuição Burr XII na Presença de Fração de Cura e Covariáveis | 53 |
| 4.6.2 | Análise Bayesiana Para a Distribuição Exponencial Exponenciada na Presença de Fração de Cura | 54 |
| 4.6.3 | Análise Bayesiana Para a Distribuição Weibull na Presença de Fração de Cura e Covariáveis | 56 |
| 4.6.4 | Análise Bayesiana Para a Distribuição Exponencial Bivariada de Block e Basu na Presença de Fração de Cura | 57 |
| 4.6.5 | Análise Bayesiana Para a Distribuição Weibull Bivariada Derivada de Funções Cópulas na Presença de Fração de Cura | 59 |
| 5 | Aplicações | 61 |
| 5.1 | Aplicação do Modelo Burr XII na Presença de Fração de Cura | 61 |
| 5.2 | Aplicação do Modelo Exponencial Exponenciado na Presença de Fração de Cura | 69 |
| 5.3 | Aplicação do Modelo Weibull na Presença de Fração de Cura | 81 |
| 5.4 | Aplicação do Modelo Exponencial Bivariado de Block e Basu na Presença de Fração de Cura | 89 |
| 5.5 | Aplicação do Modelo Weibull Bivariado Derivado de Funções Cópulas na Presença de Fração de Cura | 95 |
| 6 | Conclusões | 103 |
| 7 | Algumas Perspectivas Futuras | 105 |
| | Referências | 106 |
| A | Métodos de Monte Carlo em Cadeias de Markov | 115 |
| A.1 | O Amostrador de Gibbs | 116 |
| A.2 | Algoritmo Metropolis-Hastings | 117 |
| B | Critérios de Discriminação de Modelos | 119 |
| C | Programas | 120 |
| D | Artigos Publicados e Submetidos Para Publicação | 144 |

1 Introdução

1.1 Uma Breve Introdução à Análise de Sobrevivência

Análise de Sobrevivência é um conjunto de procedimentos estatísticos utilizados na análise de dados que indicam, na maioria dos casos, o tempo até a ocorrência de algum evento de interesse, tais como morte de organismos biológicos ou falha de equipamentos mecânicos. Um exemplo de aplicação em análise de sobrevivência para dados que não representam o tempo até a ocorrência de um evento de interesse é o caso em que se mede a quilometragem rodada de um pneu até o aparecimento de algum defeito de fábrica, ou ainda o número de ciclos de uma linha de produção até o registro de falha na montagem. Essas técnicas são utilizadas em diversas áreas, como engenharia, economia, sociologia e especialmente medicina. Em particular, a análise de sobrevivência responde questões do tipo: Qual é a proporção da população que sobrevive a um dado tempo? Daqueles que sobrevivem, qual é a taxa de óbitos? Há causas múltiplas de morte? Quais características ou tratamentos que aumentam ou não a probabilidade de sobrevivência?

Historicamente o evento de interesse frequentemente era o óbito do paciente, mas a análise de sobrevivência engloba eventos de interesse mais gerais como, por exemplo, tempo até a alta de um paciente, tempo até a recuperação ou tempo até a recidiva de uma doença. A observação da “ocorrência ou não” do evento de interesse tem início a partir de um instante pré-estabelecido. Geralmente esse início coincide com o início do estudo.

Dados de sobrevivência, em geral, não são simetricamente distribuídos. Tipicamente, o histograma dos dados de um grupo de itens ou indivíduos similares tende a ser assimétrico à direita. Outro problema está relacionado ao fato do tempo de sobrevivência ser sempre positivos. Desta forma, fica difícil garantir que os dados são normalmente distribuídos — quebra da suposição de normalidade. Em princípio, este problema pode ser contornado por meio de alguma transformação apropriada, entretanto, alternativas mais interessantes podem ser utilizadas, como por exemplo a modelagem paramétrica dos dados.

A principal característica de dados de sobrevivência é a presença de observações censuradas (observação parcial da resposta). Uma censura ocorre quando no término do experimento — período observacional — não houve a ocorrência do evento de interesse, ou seja, censura implica na observação parcial da resposta. Existem várias formas de censuras, no entanto a mais usual é a chamada censura à direita, que ocorre quando o tempo real de ocorrência do evento de interesse é maior do que o valor observado. Vários fatores corroboram para que uma observação seja censurada, entre eles pode-se citar, o término propriamente dito do “experimento”, perda de acompanhamento ou morte devido a outras causas não relacionadas ao tratamento em estudo.

Mesmo tendo sido observado tempos censurados, estes devem ser utilizados nas análises, pois, apesar de serem incompletas, as observações censuradas fornecem informações importantes sobre o tempo até a falha. A omissão das censuras nos cálculos das estatísticas de interesse podem levar a conclusões errôneas. Sem a presença de observações censuradas, técnicas clássicas, como análise de regressão ordinária, podem, em princípio, ser utilizadas.

Duas funções são de especial interesse em análise de sobrevivência, a função de sobrevivência e a função de risco. A função de sobrevivência $S(t)$ é definida como a probabilidade de um indivíduo sobreviver pelo menos até um tempo t qualquer, e é dada por,

$$S(t) = P(T \geq t) = 1 - F(t), \quad (1.1)$$

em que $F(t) = P(T < t)$ é a função distribuição acumulada em t .

Da função de sobrevivência $S(t)$ é possível obter a função densidade de probabilidade $f(t)$, dada por,

$$f(t) = -\frac{d}{dt}S(t) = \frac{d}{dt}F(t), \quad (1.2)$$

em que $\frac{d}{dt}$ denota a derivada da função em relação à t .

A função de risco é utilizada para caracterizar a forma como o risco do evento muda com o tempo t ; ela é definida como a probabilidade de um indivíduo “falecer” no intervalo

de tempo $[t, t + \Delta t)$, dado que o mesmo tenha sobrevivido pelo menos até o tempo t . Essa função é dada por,

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t \mid T \geq t)}{\Delta t}, \quad (1.3)$$

tal que,

$$h(t) = \frac{f(t)}{S(t)}. \quad (1.4)$$

A função de risco $h(t)$ deve ser não-negativa; ela pode ser monótona crescente ou não-crescente (decrecente); não monótona ou em forma de banheira, em que a função de risco é decrescente para valores pequenos até atingir algum valor mínimo, após esse valor mínimo a função de risco é crescente. A função de risco $h(t)$ algumas vezes é denominada como força de mortalidade que é utilizado em demografia e ciências atuárias.

1.1.1 Alguns Exemplos de Dados de Sobrevivência na Área Médica

Para exemplificar a análise de sobrevivência, são apresentados dois exemplos:

- **Exemplo 1 — Prevenção de MAC (Mycobacterium Avium Complex):**

Um ensaio clínico aleatorizado foi conduzido pelo ACTG (AIDS Clinical Trials Group), grupo internacional criado em 1987 para pesquisa sobre AIDS fundado pelo NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases) dos Estados Unidos. Esse ensaio tinha o objetivo de estudar o efeito de algumas drogas na prevenção de MAC, uma das mais comuns infecções oportunistas em pacientes com AIDS. As drogas utilizadas foram: Claritromicida, Rifabutina (padrão) e Claritromicina mais Rifabutina. Os pacientes foram incluídos entre abril de 1993 e fevereiro de 1994, em fevereiro de 1994, a dose de rifabutina foi reduzida de 3 comprimidos por dia (450 mg) para 2 comprimidos por dia (300 mg), devido à preocupações com alguns efeitos colaterais observados, e em agosto de 1995 o tempo de seguimento terminou. O objetivo inicial do estudo era comparar os três tratamentos em relação ao tempo até adquirir MAC, sem ajuste para a mudança de dosagem.

- **Exemplo 2 — Estudo de sobrevivência relacionado ao HIV:** Dados hipotéticos utilizados por Hosmer e Lemeshow (1999), contendo 100 observações de pacientes com HIV pertencentes a uma organização de manutenção da saúde (HMO). Essa instituição quer avaliar o tempo de sobrevivência (em meses) relacionada a esses pacientes. Neste conjunto de dados, os pacientes entraram no estudo a partir de 1 de janeiro de 1989 até 31 de dezembro de 1991. O tempo de acompanhamento terminou em 31 de dezembro de 1995. As seguintes variáveis são associadas a esses dados: data de entrada, idade dos pacientes (em anos) e se o paciente é ou não usuário de droga.

1.2 Conceitos Introdutórios e Motivação

Na análise de dados de sobrevivência a presença de observações censuradas é muito comum em aplicações. Os dados censurados podem ser relacionados a indivíduos perdidos ou que não terão a ocorrência do evento de interesse durante o tempo de seguimento. Esta situação pode ocorrer em diferentes áreas, tais como em estudos de pacientes com câncer em que os pesquisadores estão interessados na proporção de pacientes curados ou se morreram de outras causas. Nas aplicações, deve-se ter muito cuidado em interpretar os resultados usando um modelo de fração de cura quando esta situação não é verdadeira. Como caso especial, é possível considerar a reincidência de câncer dos seios; mesmo após muitos anos a doença pode voltar (LAMBERT et al., 2007). Muitas vezes a informação de cura não está disponível para a maioria dos pacientes, e estes modelos são relacionados com a cura (estatística) da população estudada. Em muitos casos, a causa de morte pode não ser confiável ou obtidas de atestados de óbitos, que algumas vezes não são precisos. Apesar de todas essas preocupações, modelos de fração de cura são úteis na análise de dados médicos.

Em análise de sobrevivência, um modelo de mistura de longa duração, também conhecido como modelo de fração de cura, assume que a população em estudo é uma mistura de indivíduos suscetíveis a um evento de interesse, e indivíduos não suscetíveis,

em que nunca é observado o evento de interesse. Esses indivíduos não estão em risco com respeito ao evento de interesse e são considerados imunes, não suscetíveis ou curados (MALLER; ZHOU, 1996), dependendo do contexto do estudo que geram os dados. Diferentes metodologias, paramétricas e não paramétricas, podem ser consideradas para modelar a proporção de imunes. Nesse sentido, vários autores podem ser citados, como por exemplo, Boag (1949), Berkson e Gage (1952), Haybittle (1965), Farewell (1982), Farewell (1986), Meeker (1987), Dunsmuir et al. (1989), Gamel et al. (1990), Ghitany e Maller (1992), Taylor (1995), Copas e Heydari (1997), Ng e McLachlan (1998), Angelis et al. (1999), Peng e Dear (2000), Sy e Taylor (2000) e Yu et al. (2004). Wienke et al. (2006) propõem um modelo de fração de cura para dados de sobrevivência bivariados.

Em alguns casos, especialmente em estudos médicos e de engenharia, pode-se ter dois tempos de sobrevivência, denotados por T_1 e T_2 , associados a cada unidade amostral. Isso ocorre, por exemplo, considerando T_1 e T_2 como os tempos de falhas para órgãos como pulmões, rins, olhos, ouvidos, entre muitos outros. Usualmente assume-se independência entre esses tempos, mas em alguns casos o tempo de sobrevivência observado para um evento de interesse pode afetar o tempo de sobrevivência observado para outro evento de interesse. Muitos estudos de modelos paramétricos bivariados aplicados à análise de dados de sobrevivência podem ser citados, como por exemplo, Gumbel (1960), Freund (1961), Downton (1970), Hawkes (1972), Hougaard (1986), Sarkar (1987) e Arnold e Strauss (1988). Uma distribuição bivariada muito popular é a distribuição exponencial bivariada proposta por Block e Basu (1974). Essa distribuição exponencial bivariada é muito flexível, devido as diversas formas que sua função de risco pode assumir, e é proposta por Block e Basu omitindo a parte singular da distribuição de Marshall e Olkin (MARSHALL; OLKIN, 1967).

Outra possibilidade para analisar dados bivariados é o uso de funções cópulas (NELSEN, 2006). Funções cópulas são utilizadas para ligar distribuições marginais com distribuições conjuntas. Entre algumas das mais utilizadas, pode-se citar a cópula Farlie-Gumbel-Morgenstern (FGM) (MORGENSTERN, 1956) e a cópula Gumbel (GUMBEL, 1960).

Modelos de fração de cura para dados de sobrevivência pareados são considerados por alguns autores; motivados pelo artigo de Chatterjee e Shih (2001), Wienke et al. (2006) introduziram um modelo de fração de cura para dados bivariados. Chatterjee e Shih (2003) utilizam fragilidades gama correlacionadas a partir de uma função cópula para a análise de dados bivariados.

2 Objetivos

Essa tese tem como objetivo estudar alguns modelos para a análise de dados de sobrevivência na presença de fração de cura, censuras e covariáveis. Dois casos são explorados; o caso univariado, e o caso em que dois tempos de sobrevivência estão associados a cada unidade amostral (bivariado).

Para o caso univariado três propostas são realizadas:

- Assumindo que o tempo de sobrevivência segue distribuição Burr XII (BURR, 1942), na presença de fração de cura considera-se os modelos de mistura (MALLER; ZHOU, 1996) e não mistura (YAKOVLEV et al., 1996; TSODIKOV et al., 2003; LAMBERT et al., 2010). Na presença de covariáveis um modelo de sobrevivência é proposto considerando a situação em que os parâmetros de locação e forma dependem de covariáveis.
- Assumindo que o tempo de sobrevivência segue distribuição exponencial exponenciada (GUPTA; KUNDU, 2001), os modelos de mistura e não mistura de longa duração são considerados quando a fração de cura p e os outros parâmetros do modelo sofrem interferência de covariáveis.
- A mesma metodologia também é aplicada assumindo a distribuição Weibull na presença de covariáveis e fração de cura.

Para o caso bivariado duas propostas são realizadas:

- Um modelo de mistura assumindo a distribuição exponencial bivariada de Block e Basu (BLOCK; BASU, 1974) é proposto. Neste caso, também é considerado a presença de covariáveis, de censura e de fração de cura.
- Duas funções cópulas são utilizadas, a função cópula Farlie-Gumbel-Morgenstern (MORGENSTERN, 1956) e a função cópula Gumbel (GUMBEL, 1960), considerando a distribuição Weibull bivariada na presença de fração de cura, dados censurados e covariáveis.

3 Modelos de Longa Duração

De acordo com Maller e Zhou (1996), em um modelo de fração de cura assume-se que uma certa fração p de indivíduos na população é curada ou nunca experimenta o evento de interesse (são imunes). Logo $1 - p$ é a fração de indivíduos não curados. A função de sobrevivência, nesse caso, pode ser escrita considerando a seguinte mistura (BERKSON; GAGE, 1952),

$$S(t) = p + (1 - p)S_0(t), \quad (3.1)$$

em que $p \in (0, 1)$ é o parâmetro de mistura (proporção de imunes) e $S_0(t)$ é a função de sobrevivência basal para a população de indivíduos não curados (indivíduos suscetíveis). Considerando uma amostra aleatória de tempos de vida (t_i, δ_i) , $i = 1, \dots, n$, a contribuição do i -ésimo indivíduo para a função de verossimilhança é dada por,

$$L_i = [f(t_i)]^{\delta_i} [S(t_i)]^{1-\delta_i}, \quad (3.2)$$

em que δ_i é a variável indicadora de censura, ou seja, $\delta_i = 1$ quando o tempo de sobrevivência é exatamente observado e $\delta_i = 0$ quando o tempo é censurado (não observado) para o i -ésimo indivíduo.

A partir da função de sobrevivência definida em (3.1), é possível obter a função densidade de probabilidade, utilizando o resultado $f(t_i) = -\frac{d}{dt}S(t_i)$, dada por,

$$f(t_i) = (1 - p) f_0(t_i), \quad (3.3)$$

em que $f_0(t_i)$ é a função densidade de probabilidade para os indivíduos suscetíveis. Substituindo a função densidade (3.3) e a função de sobrevivência (3.1) na função de verossimilhança (3.2) obtêm-se a seguinte função de verossimilhança para o modelo de mistura de longa duração,

$$L_i = [(1 - p) f_0(t_i)]^{\delta_i} [p + (1 - p) S_0(t_i)]^{1-\delta_i}. \quad (3.4)$$

Portanto a função log-verossimilhança considerando todas as observações é dada por,

$$l = r \log(1 - p) + \sum_{i=1}^n \delta_i \log f_0(t_i) + \sum_{i=1}^n (1 - \delta_i) \log [p + (1 - p) S_0(t_i)], \quad (3.5)$$

em que, $r = \sum_{i=1}^n \delta_i$ é o número de observações não censuradas.

Usualmente, assume-se que a função de sobrevivência $S_0(t)$, em (3.1), é a função de sobrevivência das distribuições exponencial ou Weibull. Peng et al. (1998) considerou a função de sobrevivência da distribuição Fisher-Snedecor generalizada. A distribuição Fisher-Snedecor generalizada é um supermodelo que inclui os modelos mais usuais de sobrevivência como casos particulares, como por exemplo, as distribuições exponencial, Weibull e log-normal. Yamaguchi (1992) considera a distribuição log-gama generalizada para modelos de fração de cura no contexto de regressão com tempos de falha acelerados. A distribuição de Gompertz é considerada em Gieser et al. (1998), enquanto que as distribuições Weibull exponenciada e exponencial exponenciada são consideradas, respectivamente, por Cancho e Bolfarine (2001) e Kannan et al. (2010). Um modelo de fração de cura utilizando a distribuição Conway-Maxwell Poisson é proposto por Rodrigues et al. (2009b) como alternativa ao modelo discutido por Yin e Ibrahim (2005). Shao e Zhou (2004) propõem um modelo de mistura de longa duração considerando a distribuição Burr XII.

3.1 Modelo de Não Mistura de Longa Duração

Uma alternativa ao modelo de mistura de longa duração, apresentado previamente, é o modelo de não mistura de longa duração, proposto por Yakovlev et al. (1996), Tsodikov et al. (2003) e Lambert et al. (2010). A função de sobrevivência para esse modelo é definida por,

$$S(t) = p^{1 - S_0(t)}, \quad (3.6)$$

em que, como em (3.1), $p \in (0, 1)$ é o parâmetro de mistura e $S_0(t)$ é a função de sobrevivência basal para o grupo de indivíduos não curados. Observar que, se a

probabilidade de cura for grande, então a função de sobrevivência intrínseca $S(t)$ é grande — $S_0(t)$ grande implica em $F_0(t) = 1 - S_0(t)$ pequeno. Grandes valores de $F_0(t)$ para um valor fixo de t implica em $S(t)$ pequeno. O modelo de não mistura (3.6) é utilizado por Lambert et al. (2007) e Lambert et al. (2010) para estimar a probabilidade de fração de cura em dados de sobrevivência para pacientes com câncer de ovário e de cólon.

O modelo definido em (3.6) foi introduzido no âmbito da análise estatística de dados de sobrevivência de pacientes com câncer, em que $F_0(t) = 1 - S_0(t)$ está relacionado à distribuição do tempo de clonagem de células cancerígenas. Assim, se o tempo de clonagem é muito grande, temos a cura da doença e $F_0(t) \rightarrow 1$ ou $S_0(t) \rightarrow 0$ o que implica na probabilidade ou taxa de cura devido ao câncer. Caso contrário, todos indivíduos são suscetíveis e $F_0(t) \rightarrow 0$ ou $S_0(t) \rightarrow 1$.

De (3.6), as funções de sobrevivência e risco para o modelo de não mistura de longa duração são dadas, respectivamente, por,

$$S(t_i) = \exp[\log(p) F_0(t_i)]; \quad (3.7)$$

$$h(t_i) = -\log(p) f_0(t_i). \quad (3.8)$$

O modelo de mistura (3.1) é uma aproximação ao modelo de não mistura (3.7). Observar que $\log(z) = (z - 1) + \frac{1}{2}(z - 1)^2 + \frac{1}{3}(z - 1)^3 + \dots$, se $|z - 1| \leq 1$, $z \neq 0$ e $\exp(z) = 1 + \frac{z}{1!} + \frac{z^2}{2!} + \dots$. Nesse caso, assumindo $\exp(z) \approx 1 + z$ e $\log(z) \approx z - 1$ em (3.7), tem-se,

$$\begin{aligned} S(t) &= \exp[\log(p) F_0(t)] \\ &= 1 + \log(p) F_0(t) \\ &= 1 + (p - 1)[1 - S_0(t)] \\ &= p + (1 - p) S_0(t). \end{aligned} \quad (3.9)$$

Como $f(t) = h(t) S(t)$, a contribuição do i -ésimo indivíduo para a função de

verossimilhança, é dada por,

$$L_i = h(t_i)^{\delta_i} S(t_i), \quad (3.10)$$

ou seja,

$$L_i = [-\log(p) f_0(t_i)]^{\delta_i} \exp[\log(p) F_0(t_i)]. \quad (3.11)$$

Considerando uma amostra aleatória de tempos de sobrevivência (t_i, δ_i) , $i = 1, \dots, n$, a função log-verossimilhança é dada por,

$$l = r \log[-\log(p)] + \sum_{i=1}^n \delta_i \log f_0(t_i) + \log(p) \sum_{i=1}^n [1 - S_0(t_i)], \quad (3.12)$$

em que, como antes, $r = \sum_{i=1}^n \delta_i$.

Uma análise Bayesiana considerando o modelo de não mistura de longa duração é proposta por Chen et al. (1999); enquanto Rodrigues et al. (2009a) estendem esse modelo.

3.2 Modelo de Mistura de Longa Duração Bivariado

Em alguns casos é possível observar a presença de fração de cura para dois tempos, T_1 e T_2 , correspondentes a cada unidade amostral. Dessa forma, são assumidos os seguintes modelos de mistura para T_1 e T_2 , respectivamente,

$$\begin{aligned} S_1(t_1) &= p_1 + (1 - p_1)S_{10}(t_1) \\ S_2(t_2) &= p_2 + (1 - p_2)S_{01}(t_2) \end{aligned}, \quad (3.13)$$

em que $S_{10}(t_1)$ e $S_{01}(t_2)$ são as funções de sobrevivência para os indivíduos suscetíveis nos tempos de sobrevivência T_1 e T_2 , respectivamente; p_1 e p_2 são, respectivamente, as proporções de indivíduos curados em T_1 e T_2 ; $(1 - p_1)$ e $(1 - p_2)$ são, respectivamente, as proporções de indivíduos suscetíveis para os tempos de sobrevivência T_1 e T_2 .

A função de sobrevivência conjunta para T_1 e T_2 é dada por,

$$S(t_1, t_2) = P(T_1 > t_1, T_2 > t_2) = 1 - F_1(t_1) - F_2(t_2) + F(t_1, t_2), \quad (3.14)$$

em que $F_1(t_1) = P(T_1 \leq t_1)$ é a função distribuição marginal para T_1 ; $F_2(t_2) = P(T_2 \leq t_2)$ é a função distribuição marginal para T_2 ; $F(t_1, t_2) = P(T_1 \leq t_1, T_2 \leq t_2)$ é a função distribuição conjunta para T_1 e T_2 .

Logo, a partir de (3.13), tem-se,

$$F_1(t_1) = 1 - S_1(t_1) = 1 - p_1 - (1 - p_1) S_{10}(t_1); \quad (3.15)$$

$$F_2(t_2) = 1 - S_2(t_2) = 1 - p_2 - (1 - p_2) S_{01}(t_2).$$

Portanto, a partir de (3.14), tem-se,

$$S(t_1, t_2) = p_1 + p_2 - 1 + (1 - p_1) S_{10}(t_1) + (1 - p_2) S_{01}(t_2) + F(t_1, t_2). \quad (3.16)$$

Definindo duas variáveis aleatórias binárias V_1 e V_2 em que $V_1 = 1$ se o indivíduo é suscetível no tempo de sobrevivência T_1 e $V_1 = 0$ se o indivíduo é imune; da mesma forma, $V_2 = 1$ se o indivíduo é suscetível no tempo de sobrevivência T_2 e $V_2 = 0$ se o indivíduo é imune, então $P(V_1 = 1) = 1 - p_1$, $P(V_1 = 0) = p_1$, $P(V_2 = 1) = 1 - p_2$ e $P(V_2 = 0) = p_2$.

Assumindo V_1 independente de V_2 , então,

$$P(V_1 = v_1, V_2 = v_2) = P(V_1 = v_1) P(V_2 = v_2), \quad (3.17)$$

em que $v_j = 1$ ou 0 para $j = 1, 2$. logo,

$$\begin{aligned} \phi_{00} &= P(V_1 = 0, V_2 = 0) = p_1 p_2; \\ \phi_{10} &= P(V_1 = 1, V_2 = 0) = (1 - p_1) p_2; \\ \phi_{01} &= P(V_1 = 0, V_2 = 1) = p_1 (1 - p_2); \\ \phi_{11} &= P(V_1 = 1, V_2 = 1) = (1 - p_1) (1 - p_2); \end{aligned} \quad (3.18)$$

em que $\phi_{00} + \phi_{10} + \phi_{01} + \phi_{11} = 1$. Observar que também é possível estender esse modelo para o caso de dependência entre V_1 e V_2 .

Assumindo, também, independência entre T_1 e T_2 , tem-se, $S(t_1, t_2) = S_1(t_1) S_2(t_2)$; a partir de (3.13), tem-se,

$$S(t_1, t_2) = p_1 p_2 + (1 - p_1) p_2 S_{10}(t_1) + p_1 (1 - p_2) S_{01}(t_2) + (1 - p_1) (1 - p_2) S_{10}(t_1) S_{01}(t_2), \quad (3.19)$$

seja T_1 dependente de T_2 , a partir de (3.18), tem-se (WIENKE et al., 2006),

$$S(t_1, t_2) = \phi_{00} + \phi_{10} S_{10}(t_1) + \phi_{01} S_{01}(t_2) + \phi_{11} S_{110}(t_1, t_2), \quad (3.20)$$

em que $S_{110}(t_1, t_2)$ é a função de sobrevivência conjunta para os indivíduos suscetíveis em T_1 e T_2 .

3.3 Modelos de Mistura de Longa Duração Bivariados Utilizando Funções Cópulas

Como visto na Seção 1 diferentes distribuições bivariadas para dados de sobrevivência podem ser utilizadas para $S_{110}(t_1, t_2)$ em (3.20). Outra possibilidade é o uso de funções cópulas. Considerando funções distribuições marginais $F_1(t_1), F_2(t_2), \dots, F_m(t_m)$, a função,

$$C(F_1(t_1), F_2(t_2), \dots, F_m(t_m)) = F(t_1, t_2, \dots, t_m), \quad (3.21)$$

no qual é definida utilizando a função cópula C , resulta em uma função distribuição multivariada com funções distribuições univariadas dadas por $F_1(t_1), F_2(t_2), \dots, F_m(t_m)$.

É importante notar que qualquer função distribuição multivariada F pode ser escrita em forma de uma função cópula (SKLAR, 2010), ou seja, se $F(t_1, t_2, \dots, t_m)$ é uma junção da distribuição conjunta multivariada com as funções distribuições marginais $F_1(t_1), F_2(t_2), \dots, F_m(t_m)$, então existe uma função cópula $C(u_1, u_2, \dots, u_m)$, ou seja,

$$F(t_1, t_2, \dots, t_m) = C(F_1(t_1), F_2(t_2), \dots, F_m(t_m)). \quad (3.22)$$

Se todo F_i é contínuo, então C é único. Considerando o caso bivariado, tem-se $m = 2$.

A proposta para formular uma distribuição multivariada utilizando cópulas é baseada na ideia que uma simples transformação pode ser feita para cada variável marginal de tal forma que cada variável marginal transformada segue uma distribuição uniforme. Portanto, a estrutura de dependência pode ser expressa como uma distribuição multivariada das distribuições uniformes obtidas, e uma cópula é precisamente uma distribuição multivariada de variáveis aleatórias seguindo distribuição uniforme. Existem muitas famílias de cópulas que diferem devido à dependência que elas representam. Para o caso bivariado, tem-se que T_1 e T_2 são duas variáveis aleatórias contínuas com funções distribuição F_1 e F_2 .

As transformações podem ser aplicadas separadamente nas variáveis aleatórias para definir $U = F_1(t_1)$ e $V = F_2(t_2)$, em que U e V seguem distribuições uniformes no intervalo $(0, 1)$, mas são dependentes se T_1 e T_2 são dependentes (T_1 e T_2 independentes, implica que U e V são independentes). Especificando a dependência entre T_1 e T_2 é o mesmo que especificar dependência entre U e V . Sendo U e V variáveis aleatórias seguindo distribuições uniformes, o problema se reduz à especificação de uma distribuição bivariada entre duas distribuições uniformes, isto é, uma cópula.

3.3.1 Cópula Farlie-Gumbel-Morgenstern

Para modelar a dependência entre duas variáveis aleatórias, inicialmente é considerada a função cópula Farlie-Gumbel-Morgenstern (FGM) (MORGENSTERN, 1956), dada por,

$$F_{110}(t_1, t_2) = F_{10}(t_1) F_{01}(t_2) [1 + \theta_1 S_{10}(t_1) S_{01}(t_2)], \quad (3.23)$$

em que o parâmetro de dependência θ_1 é definido no intervalo $[-1, 1]$. É importante salientar que essa função cópula é apropriada para modelar dados com dependência fraca.

De (3.14), a função de sobrevivência conjunta $S_{110}(t_1, t_2)$ para T_1 e T_2 considerando

os indivíduos suscetíveis, é dada por,

$$S_{110}(t_1, t_2) = 1 - F_{10}(t_1) - F_{01}(t_2) + F_{110}(t_1, t_2), \quad (3.24)$$

ou seja, para os indivíduos suscetíveis,

$$S_{110}(t_1, t_2) = S_{10}(t_1) S_{01}(t_2) [1 + \theta_1 F_{10}(t_1) F_{01}(t_2)]. \quad (3.25)$$

De (3.20) tem-se,

$$S(t_1, t_2) = \phi_{00} + \phi_{10} S_{10}(t_1) + \phi_{01} S_{01}(t_2) + \phi_{11} A(t_1, t_2), \quad (3.26)$$

em que $A(t_1, t_2) = S_{10}(t_1) S_{01}(t_2) [1 + \theta_1 F_{10}(t_1) F_{01}(t_2)]$.

3.3.2 Cópula Gumbel

Como alternativa à função cópula FGM, pode-se assumir a função cópula Gumbel (GUMBEL, 1960), dada por,

$$F_{110}(t_1, t_2) = F_{10}(t_1) + F_{01}(t_2) - 1 + S_{10}(t_1) S_{01}(t_2) \times \exp\{-\theta_2 \log[S_{10}(t_1)] \log[S_{01}(t_2)]\}, \quad (3.27)$$

em que $0 \leq \theta_2 \leq 1$.

Ou seja, de (3.24), tem-se,

$$S_{110}(t_1, t_2) = S_{10}(t_1) S_{01}(t_2) \exp\{-\theta_2 \log[S_{10}(t_1)] \log[S_{01}(t_2)]\}. \quad (3.28)$$

De (3.20) tem-se,

$$S(t_1, t_2) = \phi_{00} + \phi_{10} S_{10}(t_1) + \phi_{01} S_{01}(t_2) + \phi_{11} S_{10}(t_1) S_{01}(t_2) B(t_1, t_2), \quad (3.29)$$

em que $B(t_1, t_2) = \exp \{-\theta_2 \log [S_{10}(t_1)] \log [S_{01}(t_2)]\}$.

É interessante observar que o parâmetro de dependência (θ_1 para a cópula FGM e θ_2 para a cópula Gumbel) está relacionado aos coeficientes de associação Tau de Kendall (τ) e o Rho de Spearman (ρ), pelas equações,

$$\tau = 4 \int \int c(u, v) dc(u, v) - 1; \quad (3.30)$$

$$\rho = 12 \int \int c(u, v) dc(u, v) - 3. \quad (3.31)$$

No caso particular da cópula FGM tem-se $\tau = 4 \left(\frac{\theta_1}{18} + \frac{1}{4} \right) - 1 = \frac{2\theta_1}{9}$ e $\rho = 12 \left(\frac{1}{4} + \frac{\theta_1}{36} \right) - 3 = \frac{\theta_1}{3}$. Essas relações podem ser importantes para se obter alguma informação preliminar sobre θ_1 na escolha de distribuições a priori.

4 Análise Estatística dos Modelos

Na modelagem de dados de sobrevivência médicos algumas distribuições são muito utilizadas na literatura: a distribuição exponencial, a distribuição Weibull, a distribuição log-normal ou a distribuição gama generalizada. Nesta tese, são exploradas outras distribuições paramétricas para a análise de dados de sobrevivência, essas distribuições apresentam boa flexibilidade de ajuste conforme mostrado nas funções de risco correspondentes. Essas distribuições são estudadas especialmente sob um enfoque Bayesiano considerando dados censurados, covariáveis e presença de fração de cura.

Considerando, inicialmente, a distribuição Burr XII o comportamento dos modelos de mistura e não mistura são estudados quando os parâmetros de escala e forma dependem de covariáveis. A distribuição Burr XII proporciona mais flexibilidade do que a distribuição Weibull, que é um caso especial da distribuição Burr XII. A seguir, assumindo que o tempo de sobrevivência segue distribuição exponencial exponenciada, os modelos de mistura e não mistura de longa duração são considerados quando a fração de cura p e os outros parâmetros do modelo sofrem interferência de covariáveis. A mesma metodologia também é aplicada assumindo a distribuição Weibull.

Para o caso em que são observados dois tempos de sobrevivência T_1 e T_2 associados a cada unidade amostral na presença de fração de cura, censuras e covariáveis, um modelo de mistura aplicado à distribuição exponencial bivariada de Block e Basu é considerado. Alternativamente ao modelo de mistura de Block e Basu, as funções cópulas Farlie-Gumbel-Morgenstern (FGM) e Gumbel são utilizadas para analisar dados de sobrevivência bivariados na presença de fração de cura, censuras e covariáveis.

4.1 Distribuição Burr XII na Presença de Fração de Cura

Burr (1942) sugere algumas distribuições acumuladas, sendo a mais popular denominada distribuição Burr XII, sua função densidade de probabilidade com três

parâmetros é dada por,

$$f_0(t | \mu, \alpha, \lambda) = \frac{\alpha}{\mu^\alpha} t^{\alpha-1} \left[1 + \lambda \left(\frac{t}{\mu} \right)^\alpha \right]^{-(1+\frac{1}{\lambda})}, \quad t > 0, \quad (4.1)$$

em que $\mu > 0$ é o parâmetro de locação; $\alpha > 0$ e $\lambda > 0$ são parâmetros de forma. Observa-se que, para $\alpha \rightarrow 0^+$ tem-se a distribuição Weibull como caso particular. A função de risco para a distribuição Burr XII é decrescente se $\alpha \leq 1$ e unimodal com moda em $t = \frac{(\alpha-1)^{1/\alpha}}{\mu^{-1}\lambda^{1/\alpha}}$ quando $\alpha > 1$ (ver Figura 1). A distribuição Burr XII com três parâmetros é muito mais flexível se comparada com a distribuição Weibull com dois parâmetros. O uso desta distribuição pode ser de grande interesse na análise de dados médicos dada a sua grande flexibilidade de ajuste. Alguns comportamentos da função densidade de probabilidade da distribuição Burr XII com três parâmetros, considerando diferentes valores para os parâmetros de forma α e λ e considerando o valor do parâmetro de locação $\mu = 1$, podem ser observados na Figura 2.

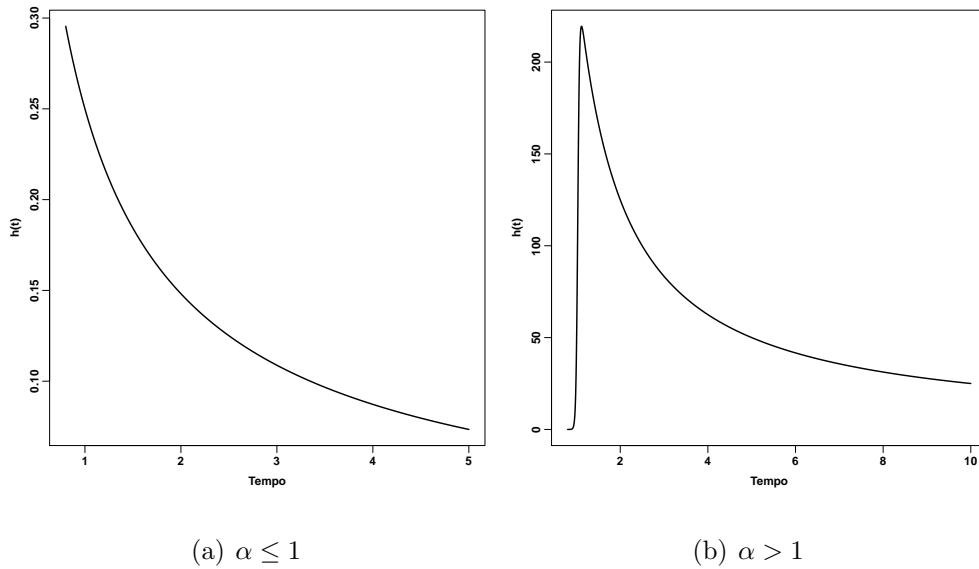


Figura 1: Comportamento da função de risco da distribuição Burr XII com três parâmetros.

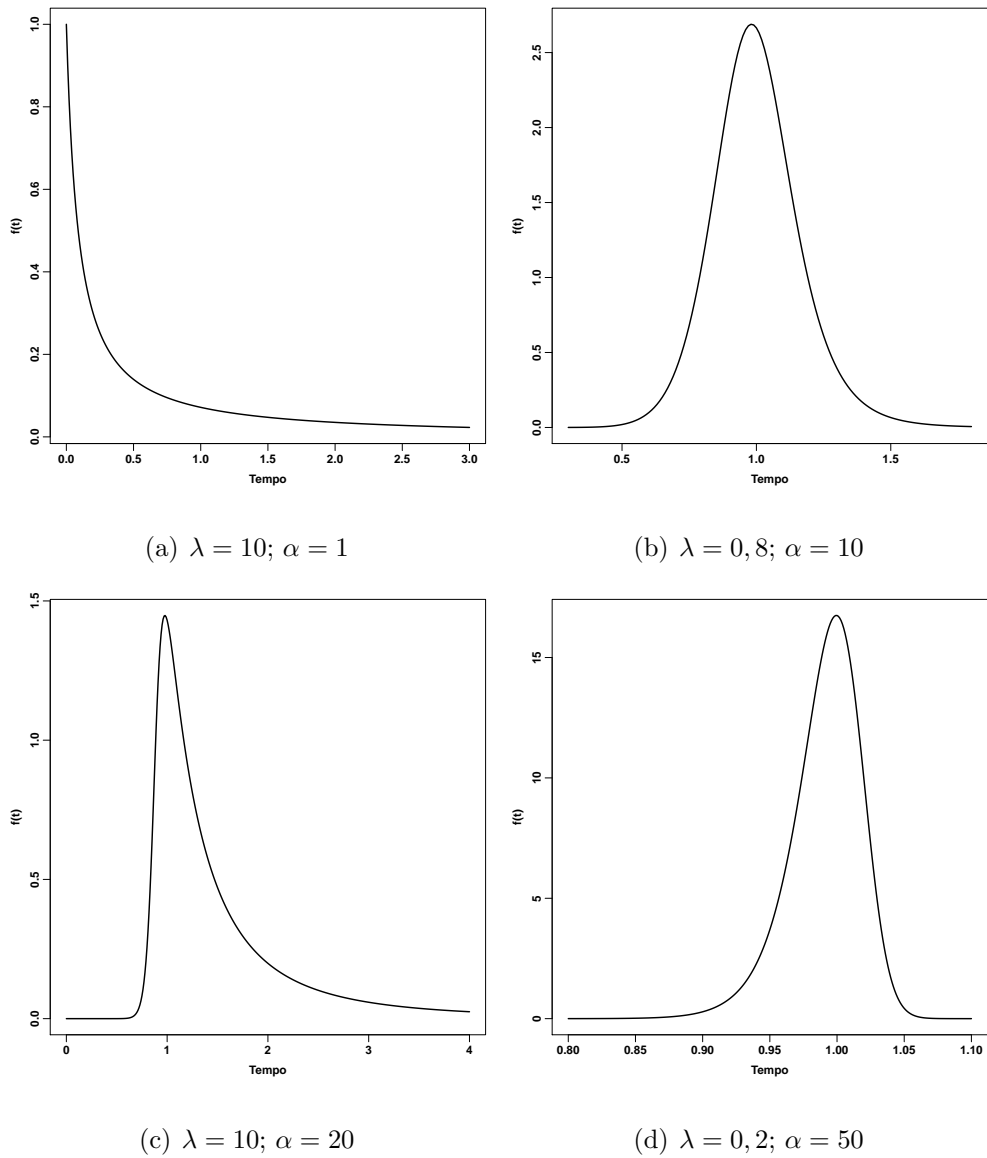


Figura 2: Comportamento da função densidade de probabilidade da distribuição Burr XII com três parâmetros ($\mu = 1$).

De (4.1), tem-se que as funções distribuição e de sobrevivência podem ser escritas, respectivamente, por,

$$F_0(t | \mu, \alpha, \lambda) = 1 - \left[1 + \lambda \left(\frac{t}{\mu} \right)^\alpha \right]^{-\frac{1}{\lambda}} \quad (4.2)$$

$$S_0(t | \mu, \alpha, \lambda) = \left[1 + \lambda \left(\frac{t}{\mu} \right)^\alpha \right]^{-\frac{1}{\lambda}}$$

4.1.1 Modelo de Mistura

De (4.2), o modelo Burr XII na presença de fração de cura tem função densidade de probabilidade, função distribuição e função de sobrevivência definidas, respectivamente, por,

$$f(t | \boldsymbol{\theta}) = (1-p) \frac{\alpha}{\mu^\alpha} t^{\alpha-1} \left[1 + \lambda \left(\frac{t}{\mu} \right)^\alpha \right]^{-(1+\frac{1}{\lambda})}; \quad (4.3)$$

$$F(t | \boldsymbol{\theta}) = (1-p) \left\{ 1 - \left[1 + \lambda \left(\frac{t}{\mu} \right)^\alpha \right]^{-\frac{1}{\lambda}} \right\}; \quad (4.4)$$

$$S(t | \boldsymbol{\theta}) = p + (1-p) \left[1 + \lambda \left(\frac{t}{\mu} \right)^\alpha \right]^{-\frac{1}{\lambda}}, \quad (4.5)$$

em que $\boldsymbol{\theta} = (\mu, \alpha, \lambda, p)$, μ é o parâmetro de escala, α e λ são os parâmetros de forma e p é a proporção de indivíduos imunes ou não suscetíveis. Supor os dados na forma (t_i, δ_i) , $i = 1, \dots, n$, em que $\delta_i = 1$ se t_i não é censurado e $\delta_i = 0$ caso contrário e que $f(t_i)$ é dado por (4.3). Assumindo censuras à direita para os tempos de sobrevivência, a função de verossimilhança é dada por,

$$L(\boldsymbol{\theta} | \mathbf{t}, \boldsymbol{\delta}) = L_1(\boldsymbol{\theta} | \mathbf{t}, \boldsymbol{\delta}) \times L_2(\boldsymbol{\theta} | \mathbf{t}, \boldsymbol{\delta}). \quad (4.6)$$

Dessa forma, as funções log-verossimilhança, $l_j(\boldsymbol{\theta} | \mathbf{t}, \boldsymbol{\delta}) = \log [L_j(\boldsymbol{\theta} | \mathbf{t}, \boldsymbol{\delta})]$, $j = 1, 2$, são dadas, respectivamente, por,

$$l_1(\boldsymbol{\theta} | \mathbf{t}, \boldsymbol{\delta}) = r \log(1-p) + r \log(\alpha) - r\alpha \log(\mu) + (\alpha-1)\tilde{t} - \left(1 + \frac{1}{\lambda}\right) \sum_{i=1}^n \delta_i \log(A_i); \quad (4.7)$$

$$l_2(\boldsymbol{\theta} | \mathbf{t}, \boldsymbol{\delta}) = \sum_{i=1}^n (1-\delta_i) \log \left\{ p + (1-p) A_i^{-\frac{1}{\lambda}} \right\}, \quad (4.8)$$

em que $r = \sum_{i=1}^n \delta_i$, $\tilde{t} = \sum_{i=1}^n \delta_i \log(t_i)$, $A_i = 1 + B_i$ e $B_i = \lambda \left(\frac{t_i}{\mu} \right)^\alpha$.

Sejam os tempos de sobrevivência observados, (t_i, δ_i) , $i = 1, \dots, n$, definindo $l(\boldsymbol{\theta} | \mathbf{t}, \boldsymbol{\delta}) = \log L(\boldsymbol{\theta} | \mathbf{t}, \boldsymbol{\delta})$; então, os estimadores de máxima verossimilhança para

$\boldsymbol{\theta} = (\mu, \alpha, \lambda, p)$, denotados por $\widehat{\boldsymbol{\theta}} = (\widehat{\mu}, \widehat{\alpha}, \widehat{\lambda}, \widehat{p})$, são obtidos resolvendo, por algum método numérico, o seguinte sistema de equações,

$$\begin{cases} \frac{\partial}{\partial \mu} l(\boldsymbol{\theta} | \mathbf{t}, \boldsymbol{\delta}) = -\frac{r\alpha}{\mu} + \frac{\alpha(1+\frac{1}{\lambda})}{\mu} \sum_{i=1}^n \frac{\delta_i B_i}{A_i^\alpha} + \frac{(1-p)\alpha}{\lambda\mu} \sum_{i=1}^n \frac{A_i^{-(1+\frac{1}{\lambda})} B_i}{p+(1-p)A_i^{-\frac{1}{\lambda}}} = 0 \\ \frac{\partial}{\partial \alpha} l(\boldsymbol{\theta} | \mathbf{t}, \boldsymbol{\delta}) = \frac{r}{\alpha} - r \log(\mu) + \tilde{t} - (1 + \frac{1}{\lambda}) \sum_{i=1}^n \frac{\delta_i B_i \log(\frac{t_i}{\mu})}{A_i} - \frac{(1-p)}{\lambda} \sum_{i=1}^n \frac{A_i^{-(1+\frac{1}{\lambda})} B_i \log(\frac{t_i}{\mu})}{p+(1-p)A_i^{-\frac{1}{\lambda}}} = 0 \\ \frac{\partial}{\partial \lambda} l(\boldsymbol{\theta} | \mathbf{t}, \boldsymbol{\delta}) = \frac{1}{\lambda^2} \sum_{i=1}^n \delta_i \log(A_i) - \frac{\lambda+1}{\lambda^2} \sum_{i=1}^n \frac{\delta_i B_i}{A_i} + \frac{(1-p)}{\lambda^2} \sum_{i=1}^n \frac{A_i^{-\frac{1}{\lambda}} [\log(A_i) - B_i A_i^{-1}]}{p+(1-p)A_i^{-\frac{1}{\lambda}}} = 0 \\ \frac{\partial}{\partial p} l(\boldsymbol{\theta} | \mathbf{t}, \boldsymbol{\delta}) = -\frac{r}{1-p} + \sum_{i=1}^n \frac{1-A_i^{-\frac{1}{\lambda}}}{p+(1-p)A_i^{-\frac{1}{\lambda}}} = 0 \end{cases} \quad (4.9)$$

Intervalos de confiança e testes de hipóteses de interesse podem ser obtidos usando métodos assintóticos, como a normalidade assintótica dos estimadores de máxima verossimilhança (EMV) ou usando testes de razão de verossimilhança (LAWLESS, 1982).

4.1.2 Modelo de Não Mistura

Considerando o modelo de não mistura (3.6) e utilizando (4.2), tem-se que a função densidade de probabilidade, a função distribuição e a função de sobrevivência são dadas, respectivamente, por,

$$f(t | \boldsymbol{\theta}) = -\log(p) \frac{\alpha}{\mu^\alpha} t^{\alpha-1} \left[1 + \lambda \left(\frac{t}{\mu} \right)^\alpha \right]^{-(1+\frac{1}{\lambda})} p \left\{ 1 - [1 + \lambda \left(\frac{t}{\mu} \right)^\alpha]^{-\frac{1}{\lambda}} \right\}; \quad (4.10)$$

$$F(t | \boldsymbol{\theta}) = 1 - p \left\{ 1 - [1 + \lambda \left(\frac{t}{\mu} \right)^\alpha]^{-\frac{1}{\lambda}} \right\}; \quad (4.11)$$

$$S(t | \boldsymbol{\theta}) = p \left\{ 1 - [1 + \lambda \left(\frac{t}{\mu} \right)^\alpha]^{-\frac{1}{\lambda}} \right\}. \quad (4.12)$$

Nesse caso, a função log-verossimilhança para o modelo Burr XII de não mistura de longa duração é dada por,

$$\begin{aligned} l(\boldsymbol{\theta} | \mathbf{t}, \boldsymbol{\delta}) &= r \log[-\log(p)] + r \log(\alpha) - r\alpha \log(\mu) + (\alpha - 1) \tilde{t} - \\ &\quad \left(1 + \frac{1}{\lambda} \right) \sum_{i=1}^n \delta_i \log(A_i) + \log(p) \sum_{i=1}^n \left(1 - A_i^{-\frac{1}{\lambda}} \right), \end{aligned} \quad (4.13)$$

em que, como antes, $r = \sum_{i=1}^n \delta_i$, $\tilde{t} = \sum_{i=1}^n \delta_i \log(t_i)$, $A_i = 1 + B_i$ e $B_i = \lambda \left(\frac{t_i}{\mu} \right)^\alpha$.

Derivando (4.13) em relação a μ , α , λ e p e igualando os resultados a zero tem-se o seguinte sistema de equações,

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial}{\partial \mu} l(\boldsymbol{\theta} \mid \mathbf{t}, \boldsymbol{\delta}) = -\frac{r\alpha}{\mu} + \frac{\alpha(1+\frac{1}{\lambda})}{\mu} \sum_{i=1}^n \frac{\delta_i B_i}{A_i} - \frac{\alpha \log(p)}{\lambda \mu} \sum_{i=1}^n A_i^{-(1+\frac{1}{\lambda})} B_i = 0 \\ \frac{\partial}{\partial \alpha} l(\boldsymbol{\theta} \mid \mathbf{t}, \boldsymbol{\delta}) = \frac{r}{\alpha} - r \log(\mu) + \tilde{t} - (1 + \frac{1}{\lambda}) \sum_{i=1}^n \frac{\delta_i B_i \log(\frac{t_i}{\mu})}{1+B_i} + \frac{\log(p)}{\lambda} \sum_{i=1}^n \frac{A_i^{-\frac{1}{\lambda}} B_i \log(\frac{t_i}{\mu})}{(1+B_i)} = 0 \\ \frac{\partial}{\partial \lambda} l(\boldsymbol{\theta} \mid \mathbf{t}, \boldsymbol{\delta}) = \frac{1}{\lambda^2} \sum_{i=1}^n \delta_i \log(A_i) - \frac{\lambda+1}{\lambda^2} \sum_{i=1}^n \frac{\delta_i B_i}{1+B_i} - \frac{\log(p)}{\lambda^2} \sum_{i=1}^n A_i^{-\frac{1}{\lambda}} [\log(A_i) - \frac{B_i}{A_i}] = 0 \\ \frac{\partial}{\partial p} l(\boldsymbol{\theta} \mid \mathbf{t}, \boldsymbol{\delta}) = \frac{r}{p \log(p)} + \frac{1}{p} - \frac{1}{p} \sum_{i=1}^n A_i^{-\frac{1}{\lambda}} = 0 \end{array} \right. \quad (4.14)$$

Observe que $\frac{\partial}{\partial p} l(\boldsymbol{\theta} \mid \mathbf{t}, \boldsymbol{\delta}) = 0$ em (4.14) pode ser resolvida algebricamente em p , ou seja,

$$\widehat{p}(\mu, \alpha, \lambda) = \exp \left[\sum_{i=1}^n \frac{\delta_i}{A_i^{-\frac{1}{\lambda}} - 1} \right]. \quad (4.15)$$

Logo, para obter $\widehat{\mu}$, $\widehat{\alpha}$ e $\widehat{\lambda}$, basta substituir $\widehat{p}(\mu, \alpha, \lambda)$ nas equações $\frac{\partial}{\partial \mu} l(\boldsymbol{\theta} \mid \mathbf{t}, \boldsymbol{\delta}) = 0$, $\frac{\partial}{\partial \alpha} l(\boldsymbol{\theta} \mid \mathbf{t}, \boldsymbol{\delta}) = 0$ e $\frac{\partial}{\partial \lambda} l(\boldsymbol{\theta} \mid \mathbf{t}, \boldsymbol{\delta}) = 0$ em (4.14), e resolver o sistema resultante em relação a μ , α e λ utilizando algum método numérico. Os $100 \times (1 - \psi)$ % intervalos de confiança para μ , α , λ e p podem ser obtidos a partir da normalidade assintótica dos estimadores de máxima verossimilhança com $Var(\widehat{\mu})$, $Var(\widehat{\alpha})$, $Var(\widehat{\lambda})$ e $Var(\widehat{p})$ estimadas utilizando a inversa da matriz de informação de Fisher observada, ou seja, a inversa da matriz de segundas derivadas obtidas a partir da função log-verossimilhança localmente em $\widehat{\mu}$, $\widehat{\alpha}$, $\widehat{\lambda}$ e \widehat{p} .

Na presença de uma covariável x_i , $i = 1, \dots, n$, pode-se assumir as seguintes funções de ligação para os parâmetros μ , α , λ e p : $\log(\mu_i) = \beta_0 + \beta_1 x_i$, $\log(\alpha_i) = \alpha_0 + \alpha_1 x_i$, $\log(\lambda_i) = \gamma_0 + \gamma_1 x_i$ e $\log\left(\frac{p_i}{1-p_i}\right) = \eta_0 + \eta_1 x_i$, em que x_i , por exemplo, é uma variável dicotômica que assume valor 0 se o paciente i é submetido a um tratamento A , ou assume valor 1 se o paciente i é submetido a um tratamento B . Nesse caso, pode-se ter o interesse em testar as seguintes hipóteses: $H_0 : \beta_1 = 0$ (não há efeito de tratamento), $H_0 : \alpha_1 = 0$ (não há efeito de tratamento na forma da distribuição dos tempos de sobrevivência), $H_0 : \gamma_1 = 0$ (não há efeito de tratamento na forma da distribuição dos tempos de sobrevivência) ou $H_0 : \eta_1 = 0$ (não há efeito de tratamento na proporção de pacientes curados).

4.2 Distribuição Exponencial Exponenciada na Presença de Fração de Cura

Outra distribuição com grande flexibilidade de ajuste foi introduzida recentemente na literatura: a distribuição exponencial generalizada (EG) (GUPTA; KUNDU, 2001), também conhecida como distribuição exponencial exponenciada. Sua função densidade de probabilidade é definida por,

$$f_0(t | \lambda, \alpha) = \alpha \lambda \exp(-\lambda t) [1 - \exp(-\lambda t)]^{\alpha-1}, \quad t > 0, \quad (4.16)$$

em que $\lambda > 0$ e $\alpha > 0$ são os parâmetros de forma e escala respectivamente. Para $\alpha = 1$ tem-se a distribuição exponencial como caso particular. Assim como a distribuição Weibull, a função de risco da distribuição exponencial exponenciada pode ser crescente, decrescente ou constante dependendo do valor do parâmetro de forma α (HSU; LIO, 2010; KUNDU; GUPTA, 2008).

De (4.16), tem-se que as funções distribuição e de sobrevivência podem ser escritas, respectivamente, por,

$$\begin{aligned} F_0(t | \lambda, \alpha) &= [1 - \exp(-\lambda t)]^\alpha; \\ S_0(t | \lambda, \alpha) &= 1 - [1 - \exp(-\lambda t)]^\alpha. \end{aligned} \quad (4.17)$$

4.2.1 Modelo de Mistura

Recentemente, Kannan et al. (2010) introduziram o modelo exponencial exponenciado na presença de fração de cura (MALLER; ZHOU, 1996) no qual tem função densidade de probabilidade, função distribuição e função de sobrevivência (ver (3.1)) definidas, respectivamente, por,

$$f(t | \boldsymbol{\theta}) = (1 - p) \alpha \lambda \exp(-\lambda t) [1 - \exp(-\lambda t)]^{\alpha-1}; \quad (4.18)$$

$$F(t | \boldsymbol{\theta}) = (1 - p) [1 - \exp(-\lambda t)]^\alpha; \quad (4.19)$$

$$S(t | \boldsymbol{\theta}) = p + (1 - p) \{1 - [1 - \exp(-\lambda t)]^\alpha\}. \quad (4.20)$$

em que $\boldsymbol{\theta} = (\lambda, \alpha, p)$, p é a proporção de indivíduos imunes ou não suscetíveis, λ e α são, respectivamente, parâmetros de escala e de forma. Supor os dados na forma (t_i, δ_i) , $i = 1, \dots, n$, em que $\delta_i = 1$ se t_i não é censurado e $\delta_i = 0$ caso contrário e que $f(t_i)$ é dado por (4.18). Assumindo censuras à direita para os tempos de sobrevivência, a função de verossimilhança é dada por,

$$L(\boldsymbol{\theta} \mid \mathbf{t}, \boldsymbol{\delta}) = L_1(\boldsymbol{\theta} \mid \mathbf{t}, \boldsymbol{\delta}) \times L_2(\boldsymbol{\theta} \mid \mathbf{t}, \boldsymbol{\delta}). \quad (4.21)$$

Portanto as funções log-verossimilhança, $l_j(\boldsymbol{\theta} \mid \mathbf{t}, \boldsymbol{\delta}) = \log [L_j(\boldsymbol{\theta} \mid \mathbf{t}, \boldsymbol{\delta})]$, $j = 1, 2$, são dadas, respectivamente, por,

$$l_1(\boldsymbol{\theta} \mid \mathbf{t}, \boldsymbol{\delta}) = r \log(1-p) + r \log(\alpha) + r \log(\lambda) - \lambda \tilde{t} + (\alpha - 1) \sum_{i=1}^n \delta_i \log(B_i); \quad (4.22)$$

$$l_2(\boldsymbol{\theta} \mid \mathbf{t}, \boldsymbol{\delta}) = \sum_{i=1}^n (1 - \delta_i) \log[p + (1-p)(1 - B_i^\alpha)], \quad (4.23)$$

em que $r = \sum_{i=1}^n \delta_i$, $\tilde{t} = \sum_{i=1}^n \delta_i t_i$, $A_i = \exp(-\lambda t_i)$ e $B_i = 1 - A_i$.

Sejam os tempos de sobrevivência observados (t_i, δ_i) , $i = 1, \dots, n$, definindo $l(\boldsymbol{\theta} \mid \mathbf{t}, \boldsymbol{\delta}) = \log [L(\boldsymbol{\theta} \mid \mathbf{t}, \boldsymbol{\delta})]$; então, os estimadores de máxima verossimilhança para $\boldsymbol{\theta} = (\lambda, \alpha, p)$, denotados por $\hat{\boldsymbol{\theta}} = (\hat{\lambda}, \hat{\alpha}, \hat{p})$, são obtidos resolvendo, por algum método numérico, o seguinte sistema de equações,

$$\begin{cases} \frac{\partial}{\partial \lambda} l(\boldsymbol{\theta} \mid \mathbf{t}, \boldsymbol{\delta}) = \frac{r}{\lambda} - \tilde{t} + (\alpha - 1) \sum_{i=1}^n \frac{\delta_i t_i A_i}{B_i} - (1-p) \sum_{i=1}^n \frac{(1-\delta_i) B_i^\alpha \alpha t_i A_i}{B_i [p + (1-p)(1-B_i^\alpha)]} = 0 \\ \frac{\partial}{\partial \alpha} l(\boldsymbol{\theta} \mid \mathbf{t}, \boldsymbol{\delta}) = \frac{r}{\alpha} + \sum_{i=1}^n \delta_i \log(B_i) - (1-p) \sum_{i=1}^n \frac{(1-\delta_i) B_i^\alpha \log(B_i)}{p + (1-p)(1-B_i^\alpha)} = 0 \\ \frac{\partial}{\partial p} l(\boldsymbol{\theta} \mid \mathbf{t}, \boldsymbol{\delta}) = -\frac{r}{1-p} + \sum_{i=1}^n \frac{(1-\delta_i) B_i^\alpha}{p + (1-p)(1-B_i^\alpha)} = 0 \end{cases}. \quad (4.24)$$

Nesse caso intervalos de confiança e testes de hipóteses de interesse também podem ser obtidos a partir de métodos assintóticos.

4.2.2 Modelo de Não Mistura

Considerando o modelo de não mistura (3.6) e utilizando (4.17) tem-se que a função densidade de probabilidade, a função distribuição e a função de sobrevivência são dadas, respectivamente, por,

$$f(t | \boldsymbol{\theta}) = -\log(p) \alpha \lambda \exp(-\lambda t) [1 - \exp(-\lambda t)]^{\alpha-1} p^{[1-\exp(-\lambda t)]^\alpha}; \quad (4.25)$$

$$F(t | \boldsymbol{\theta}) = 1 - p^{[1-\exp(-\lambda t)]^\alpha}; \quad (4.26)$$

$$S(t | \boldsymbol{\theta}) = p^{[1-\exp(-\lambda t)]^\alpha}. \quad (4.27)$$

A função log-verossimilhança para o modelo exponencial exponenciado de não mistura de longa duração é dada por,

$$l(\boldsymbol{\theta} | \mathbf{t}, \boldsymbol{\delta}) = r \log[-\log(p)] + r \log(\alpha) + r \log(\lambda) - \lambda \tilde{t} + \quad (4.28)$$

$$(\alpha - 1) \sum_{i=1}^n \delta_i \log(B_i) + \log(p) \sum_{i=1}^n B_i^\alpha,$$

em que, como antes, $r = \sum_{i=1}^n \delta_i$, $\tilde{t} = \sum_{i=1}^n \delta_i t_i$, $A_i = \exp(-\lambda t_i)$ e $B_i = 1 - A_i$.

Derivando (4.28) em relação a λ , α e p e igualando os resultados a zero tem-se o seguinte sistema de equações,

$$\begin{cases} \frac{\partial}{\partial \lambda} l(\boldsymbol{\theta} | \mathbf{t}, \boldsymbol{\delta}) = \frac{r}{\lambda} - \tilde{t} + (\alpha - 1) \sum_{i=1}^n \frac{\delta_i t_i A_i}{B_i} + \alpha \log(p) \sum_{i=1}^n \frac{t_i A_i}{B_i^{1-\alpha}} = 0 \\ \frac{\partial}{\partial \alpha} l(\boldsymbol{\theta} | \mathbf{t}, \boldsymbol{\delta}) = \frac{r}{\alpha} + \sum_{i=1}^n \delta_i \log(B_i) + \log(p) \sum_{i=1}^n B_i^\alpha \log(B_i) = 0 \\ \frac{\partial}{\partial p} l(\boldsymbol{\theta} | \mathbf{t}, \boldsymbol{\delta}) = \frac{r}{p \log(p)} + \frac{1}{p} \sum_{i=1}^n B_i^\alpha = 0 \end{cases} \quad (4.29)$$

Observe que $\frac{\partial}{\partial p} l(\boldsymbol{\theta} | \mathbf{t}, \boldsymbol{\delta}) = 0$ em (4.29) pode ser resolvida algebricamente em p , ou seja,

$$\hat{p}(\lambda, \alpha) = \exp \left[-\frac{r}{\sum_{i=1}^n B_i^\alpha} \right]. \quad (4.30)$$

Logo, para obter $\hat{\lambda}$ e $\hat{\alpha}$, basta substituir $\hat{p}(\lambda, \alpha)$ nas equações $\frac{\partial}{\partial \lambda} l(\boldsymbol{\theta} | \mathbf{t}, \boldsymbol{\delta}) = 0$ e $\frac{\partial}{\partial \alpha} l(\boldsymbol{\theta} | \mathbf{t}, \boldsymbol{\delta}) = 0$ em (4.29) e resolver o sistema resultante em relação a λ e α utilizando

algum método numérico. Os $100 \times (1 - \psi) \%$ intervalos de confiança para λ , α e p podem ser obtidos a partir da normalidade assintótica dos estimadores de máxima verossimilhança com $Var(\hat{\lambda})$, $Var(\hat{\alpha})$ e $Var(\hat{p})$ estimadas utilizando a inversa da matriz de informação de Fisher observada, ou seja, a inversa da matriz de segundas derivadas obtidas a partir da função log-verossimilhança localmente em $\hat{\lambda}$, $\hat{\alpha}$ e \hat{p} .

4.3 Distribuição Weibull na Presença de Fração de Cura

A distribuição Weibull é uma das distribuições de probabilidade mais utilizadas na análise de dados de sobrevivência, e sua função densidade de probabilidade é dada por,

$$f_0(t | \gamma, \lambda) = \gamma \lambda t^{\gamma-1} \exp[-\lambda t^\gamma], \quad t > 0, \quad (4.31)$$

em que $\gamma > 0$ e $\lambda > 0$. Sua função de sobrevivência é dada por $S_0(t | \gamma, \lambda) = \exp[-\lambda t^\gamma]$.

O que a torna muito utilizada na prática é que sua função de risco assume várias formas. A função de risco é monótona crescente se seu parâmetro de forma $\gamma > 1$, é monótona decrescente se $\gamma < 1$ ou é constante (uma distribuição exponencial) se $\gamma = 1$ (LAWLESS, 1982).

4.3.1 Modelo de Mistura

Assumindo o modelo de mistura (3.1), a função log-verossimilhança para γ , λ e p (ver (3.5)), é dada por,

$$l(\boldsymbol{\theta} | \mathbf{t}, \boldsymbol{\delta}) = r \log(1 - p) + r \log(\gamma) + r \log(\lambda) + (\gamma - 1)v - \lambda A_1(\gamma) + A_2(\gamma, \lambda, p), \quad (4.32)$$

em que $\boldsymbol{\theta} = (\gamma, \lambda, p)$, $r = \sum_{i=1}^n \delta_i$, $v = \sum_{i=1}^n \delta_i \log(t_i)$, $A_1(\gamma) = \sum_{i=1}^n \delta_i t_i^\gamma$ e $A_2(\gamma, \lambda, p) = \sum_{i=1}^n (1 - \delta_i) \log[p + (1 - p) \exp(-\lambda t_i^\gamma)]$.

As primeiras derivadas de $l(\boldsymbol{\theta} | \mathbf{t}, \boldsymbol{\delta})$ em relação a γ , λ e p , são dadas, respectivamente,

por,

$$\begin{aligned}
\frac{\partial}{\partial \gamma} l(\boldsymbol{\theta} \mid \mathbf{t}, \boldsymbol{\delta}) &= \frac{r}{\gamma} + v - \lambda \frac{\partial}{\partial \gamma} A_1(\gamma) + \frac{\partial}{\partial \gamma} A_2(\gamma, \lambda, p), \\
\frac{\partial}{\partial \lambda} l(\boldsymbol{\theta} \mid \mathbf{t}, \boldsymbol{\delta}) &= \frac{r}{\lambda} - A_1(\gamma) + \frac{\partial}{\partial \lambda} A_2(\gamma, \lambda, p), \\
\frac{\partial}{\partial p} l(\boldsymbol{\theta} \mid \mathbf{t}, \boldsymbol{\delta}) &= -\frac{r}{1-p} + \frac{\partial}{\partial p} A_2(\gamma, \lambda, p),
\end{aligned} \tag{4.33}$$

em que,

$$\begin{aligned}
\frac{\partial}{\partial \gamma} A_1(\gamma) &= \sum_{i=1}^n \delta_i t_i^\gamma \log(t_i); \\
\frac{\partial}{\partial \gamma} A_2(\gamma, \lambda, p) &= -\lambda(1-p) \sum_{i=1}^n \frac{(1-\delta_i) t_i^\gamma \exp(-\lambda t_i^\gamma) \log(t_i)}{p+(1-p) \exp(-\lambda t_i^\gamma)}; \\
\frac{\partial}{\partial \lambda} A_2(\gamma, \lambda, p) &= -(1-p) \sum_{i=1}^n \frac{(1-\delta_i) t_i^\gamma \exp(-\lambda t_i^\gamma)}{p+(1-p) \exp(-\lambda t_i^\gamma)}; \\
\frac{\partial}{\partial p} A_2(\gamma, \lambda, p) &= \sum_{i=1}^n \frac{(1-\delta_i) [1 - \exp(-\lambda t_i^\gamma)]}{p+(1-p) \exp(-\lambda t_i^\gamma)}.
\end{aligned} \tag{4.34}$$

Igualando a zero as equações obtidas em (4.33) e resolvendo o sistema resultante por método numérico, tem-se os estimadores de máxima verossimilhança para γ , λ e p , denotados por $\hat{\gamma}$, $\hat{\lambda}$ e \hat{p} . Os $100 \times (1 - \psi) \%$ intervalos de confiança para γ , λ e p podem ser obtidos a partir da normalidade assintótica dos estimadores de máxima verossimilhança.

4.3.2 Modelo de Não Mistura

Assumindo o modelo de não mistura (3.6), a função log-verossimilhança para γ , λ e p (ver (3.12)), é dada por,

$$l(\boldsymbol{\theta} \mid \mathbf{t}, \boldsymbol{\delta}) = r \log[-\log(p)] + r \log(\gamma) + r \log(\lambda) + (\gamma - 1)v - \lambda A_1(\gamma) + \log(p) A_3(\lambda, \gamma), \tag{4.35}$$

em que $\boldsymbol{\theta} = (\gamma, \lambda, p)$, $r = \sum_{i=1}^n \delta_i$, $v = \sum_{i=1}^n \delta_i \log(t_i)$, $A_1(\gamma) = \sum_{i=1}^n \delta_i t_i^\gamma$ e $A_3(\lambda, \gamma) = \sum_{i=1}^n [1 - \exp(-\lambda t_i^\gamma)]$.

As primeiras derivadas de $l(\boldsymbol{\theta} \mid \mathbf{t}, \boldsymbol{\delta})$ em relação a γ , λ e p , são dadas por,

$$\begin{aligned}\frac{\partial}{\partial \gamma} l(\boldsymbol{\theta} \mid \mathbf{t}, \boldsymbol{\delta}) &= \frac{r}{\gamma} + v - \lambda \frac{\partial}{\partial \gamma} A_1(\gamma) + \log(p) \frac{\partial}{\partial \gamma} A_3(\lambda, \gamma); \\ \frac{\partial}{\partial \lambda} l(\boldsymbol{\theta} \mid \mathbf{t}, \boldsymbol{\delta}) &= \frac{r}{\lambda} - A_1(\gamma) + \log(p) \frac{\partial}{\partial \lambda} A_3(\lambda, \gamma); \\ \frac{\partial}{\partial p} l(\boldsymbol{\theta} \mid \mathbf{t}, \boldsymbol{\delta}) &= \frac{r}{p \log(p)} + \frac{1}{p} A_3(\lambda, \gamma);\end{aligned}\tag{4.36}$$

em que $\frac{\partial}{\partial \gamma} A_1(\gamma)$ é dado em (4.34), $\frac{\partial}{\partial \gamma} A_3(\lambda, \gamma) = \lambda \sum_{i=1}^n t_i^\gamma \exp(-\lambda t_i^\gamma) \log(t_i)$ e $\frac{\partial}{\partial \lambda} A_3(\lambda, \gamma) = \sum_{i=1}^n t_i^\gamma \exp(-\lambda t_i^\gamma)$.

4.4 Distribuição Exponencial Bivariada de Block e Basu na Presença de Fração de Cura

Na presença de dados de sobrevivência bivariados, é possível assumir diferentes distribuições paramétricas. Um caso especial é a distribuição de Block e Basu, que é uma generalização da distribuição exponencial para dados bivariados, isto é, incorporando a dependência existente entre os tempos de sobrevivência pareados. Essa distribuição tem sido muito popular na análise de dados de sobrevivência bivariados.

A distribuição exponencial bivariada de Block e Basu com parâmetros $\lambda_1 > 0$, $\lambda_2 > 0$ e $\lambda_3 > 0$ para as variáveis aleatórias $T_1 > 0$ e $T_2 > 0$, que representam os tempos de sobrevivência para dois eventos de interesse, é dada pela seguinte função densidade de probabilidade conjunta,

$$f(t_1, t_2) = \begin{cases} \frac{\lambda \lambda_1 \lambda_{23}}{\lambda_{12}} \exp(-\lambda_1 t_1 - \lambda_{23} t_2) & \text{se } t_1 < t_2 \\ \frac{\lambda \lambda_2 \lambda_{13}}{\lambda_{12}} \exp(-\lambda_{13} t_1 - \lambda_2 t_2) & \text{se } t_1 \geq t_2 \end{cases}, \tag{4.37}$$

em que $\lambda_{12} = \lambda_1 + \lambda_2$, $\lambda_{13} = \lambda_1 + \lambda_3$, $\lambda_{23} = \lambda_2 + \lambda_3$ e $\lambda = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3$. Observa-se que as distribuições marginais da função densidade de probabilidade conjunta definida em (4.37) não são exponenciais; se $\lambda_3 = 0$, T_1 e T_2 seguem distribuições exponenciais independentes com parâmetros λ_1 e λ_2 , respectivamente.

A função de sobrevivência conjunta para a distribuição de Block e Basu é dada por,

$$S(t_1, t_2) = P(T_1 > t_1, T_2 > t_2) = \begin{cases} S_1(t_1, t_2) & \text{se } t_1 < t_2 \\ S_2(t_1, t_2) & \text{se } t_1 \geq t_2 \end{cases}, \quad (4.38)$$

em que,

$$S_1(t_1, t_2) = \frac{\lambda}{\lambda_{12}} \exp(-\lambda_1 t_1 - \lambda_{23} t_2) - \frac{\lambda_3}{\lambda_{12}} \exp(-\lambda t_2);$$

$$S_2(t_1, t_2) = \frac{\lambda}{\lambda_{12}} \exp(-\lambda_{13} t_1 - \lambda_2 t_2) - \frac{\lambda_3}{\lambda_{12}} \exp(-\lambda t_1).$$

A função geradora de momentos conjunta para a distribuição de Block e Basu é dada por,

$$m(s_1, s_2) = \frac{\lambda}{\lambda_{12}(\lambda - s_1 - s_2)} \left(\frac{\lambda_1 \lambda_{23}}{\lambda_{23} - s_2} - \frac{\lambda_2 \lambda_{13}}{\lambda_{13} - s_1} \right). \quad (4.39)$$

Utilizando a equação (4.39), é possível obter as médias e as variâncias para T_1 e T_2 , e a covariância entre T_1 e T_2 ,

$$\begin{aligned} E(T_1) &= \frac{1}{\lambda_{13}} + \frac{\lambda_2 \lambda_3}{\lambda \lambda_{12} \lambda_{13}}; \\ E(T_2) &= \frac{1}{\lambda_{23}} + \frac{\lambda_1 \lambda_3}{\lambda \lambda_{12} \lambda_{23}}; \\ Var(T_1) &= \frac{1}{\lambda_{13}^2} + \frac{\lambda_2 \lambda_3 (2\lambda_1 \lambda + \lambda_2 \lambda_3)}{\lambda^2 \lambda_{12}^2 \lambda_{13}^2}; \\ Var(T_2) &= \frac{1}{\lambda_{23}^2} + \frac{\lambda_1 \lambda_3 (2\lambda_2 \lambda + \lambda_1 \lambda_3)}{\lambda^2 \lambda_{12}^2 \lambda_{23}^2}; \\ Cov(T_1, T_2) &= \frac{\lambda_3 \lambda (\lambda_1^2 + \lambda_2^2) + \lambda_1 \lambda_2 \lambda_3^2}{\lambda^2 \lambda_{12} \lambda_{13} \lambda_{23}}. \end{aligned} \quad (4.40)$$

Utilizando as equações (4.40), o coeficiente de correlação entre T_1 e T_2 é dado por,

$$\rho_{12} = \frac{\lambda_{12} [(\lambda_1^2 + \lambda_2^2) \lambda_3 \lambda + \lambda_1 \lambda_2 \lambda_3^2]}{[\lambda^2 \lambda_{12}^2 + \lambda_2 \lambda_3 (2\lambda_1 \lambda + \lambda_2 \lambda_3)]^{1/2} [\lambda^2 \lambda_{12}^2 + \lambda_1 \lambda_3 (2\lambda_2 \lambda + \lambda_1 \lambda_3)]^{1/2}}, \quad (4.41)$$

em que $0 \leq \rho_{12} \leq 1$ e $\rho_{12} = 0$ quando $\lambda_3 = 0$ ou $\lambda_1 = \lambda_2 = 0$.

Para a análise de dados de sobrevivência, usualmente, tem-se a presença de observações censuradas e covariáveis. Uma análise Bayesiana, utilizando métodos MCMC

(*Markov Chain Monte Carlo*) para simular amostras da distribuição a posteriori conjunta de interesse (ACHCAR; LEANDRO, 1998), considerando a distribuição exponencial bivariada de Block e Basu na presença de observações censuradas e covariáveis é proposta por Santos e Achcar (2011).

4.4.1 Modelo de Mistura Bivariado

As distribuições marginais para os tempos de sobrevivência T_1 e T_2 seguindo distribuição exponencial bivariada de Block e Basu com densidade definida em (4.37), podem ser escritas como misturas de duas distribuições exponenciais com densidades dadas, respectivamente, por,

$$\begin{aligned} f_1(t_1) &= cf_E(t_1; \lambda_3 + \lambda_1) - c[\lambda_3 / (\lambda_3 + \lambda_1 + \lambda_2)] f_E(t_1; \lambda_3 + \lambda_1 + \lambda_2); \\ f_2(t_2) &= cf_E(t_2; \lambda_3 + \lambda_2) - c[\lambda_3 / (\lambda_3 + \lambda_1 + \lambda_2)] f_E(t_2; \lambda_3 + \lambda_1 + \lambda_2); \end{aligned} \quad (4.42)$$

em que $c = (\lambda_3 + \lambda_1 + \lambda_2) / (\lambda_1 + \lambda_2)$ e $f_E(t; \lambda)$ denota uma função densidade de probabilidade exponencial, $f_E(t; \lambda) = \lambda e^{-\lambda t}$, (KUNDU; GUPTA, 2010).

Como caso especial, assume-se que para os indivíduos imunes $\lambda_3 = 0$, ou seja $c = 1$, tem-se funções de sobrevivência exponenciais para T_1 e T_2 dadas, respectivamente, por,

$$\begin{aligned} S_{10}(t_1) &= \exp(-\lambda_1 t_1); \\ S_{01}(t_2) &= \exp(-\lambda_2 t_2). \end{aligned} \quad (4.43)$$

Assumindo n pares de uma amostra aleatória de tempos de sobrevivência t_{1i} e t_{2i} , $i = 1, \dots, n$, que podem ser censurados à direita, em que a censura é independente dos tempos de sobrevivência e são divididas em quatro classes:

C_1 : ambos os tempos de sobrevivência, t_{1i} e t_{2i} , são observados;

C_2 : t_{1i} é um tempo de sobrevivência observado e t_{2i} é um tempo de sobrevivência censurado (ou seja, sabe-se apenas que $T_{2i} \geq t_{2i}$);

C_3 : t_{1i} é um tempo de sobrevivência censurado e t_{2i} é um tempo de sobrevivência

observado (ou seja, sabe-se apenas que $T_{1i} \geq t_{1i}$);

C_4 : ambos os tempos de sobrevivência, t_{1i} e t_{2i} , são censurados.

A contribuição do i -ésimo indivíduo para a função de verossimilhança (LAWLESS, 1982) é dada por,

$$L(\boldsymbol{\theta} | \mathbf{t}_1, \mathbf{t}_2) = \prod_{i \in C_1} f(t_{1i}, t_{2i}) \prod_{i \in C_2} \left[-\frac{\partial}{\partial t_{1i}} S(t_{1i}, t_{2i}) \right] \prod_{i \in C_3} \left[-\frac{\partial}{\partial t_{2i}} S(t_{1i}, t_{2i}) \right] \prod_{i \in C_4} S(t_{1i}, t_{2i}), \quad (4.44)$$

em que $\boldsymbol{\theta} = (\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \phi_{11}, \phi_{10}, \phi_{01}, \phi_{00})$, $f(t_{1i}, t_{2i}) = \frac{\partial^2}{\partial t_{1i} \partial t_{2i}} S(t_{1i}, t_{2i})$ e $S(t_{1i}, t_{2i})$ é dado pela equação (3.20) introduzida na Seção 3.2.

Considerando a distribuição exponencial bivariada de Block e Basu (4.37) na presença de censura e fração de cura, as contribuições para a função de verossimilhança (4.44), são dadas por,

(i) Se $i \in C_1$,

$$f(t_{1i}, t_{2i}) = \phi_{11} f_{110}(t_{1i}, t_{2i}), \quad (4.45)$$

em que,

$$f_{110}(t_{1i}, t_{2i}) = \frac{\lambda \lambda_1 \lambda_{23}}{\lambda_{12}} \exp(-\lambda_1 t_{1i} - \lambda_{23} t_{2i}) \text{ se } t_{1i} < t_{2i};$$

$$f_{110}(t_{1i}, t_{2i}) = \frac{\lambda \lambda_2 \lambda_{13}}{\lambda_{12}} \exp(-\lambda_{13} t_{1i} - \lambda_2 t_{2i}) \text{ se } t_{1i} \geq t_{2i}.$$

(ii) Se $i \in C_2$,

$$-\frac{\partial}{\partial t_{1i}} S(t_{1i}, t_{2i}) = \phi_{11} S'_{t_1}(t_{1i}, t_{2i}) + \phi_{10} f_{10}(t_{1i}), \quad (4.46)$$

em que,

$$S'_{t_1}(t_{1i}, t_{2i}) = \frac{\lambda \lambda_1}{\lambda_{12}} \exp(-\lambda_1 t_{1i} - \lambda_{23} t_{2i}) \text{ se } t_{1i} < t_{2i};$$

$$S'_{t_1}(t_{1i}, t_{2i}) = \frac{\lambda \lambda_{13}}{\lambda_{12}} \exp(-\lambda_{13} t_{1i} - \lambda_2 t_{2i}) - \frac{\lambda \lambda_3}{\lambda_{12}} \exp(-\lambda t_{1i}) \text{ se } t_{1i} \geq t_{2i};$$

$$f_{10}(t_{1i}) = \lambda_1 \exp(-\lambda_1 t_{1i}).$$

(iii) Se $i \in C_3$,

$$-\frac{\partial}{\partial t_{2i}} S(t_{1i}, t_{2i}) = \phi_{11} S'_{t_2}(t_{1i}, t_{2i}) + \phi_{01} f_{20}(t_{2i}), \quad (4.47)$$

em que,

$$S'_{t_2}(t_{1i}, t_{2i}) = \frac{\lambda\lambda_{23}}{\lambda_{12}} \exp(-\lambda_1 t_{1i} - \lambda_{23} t_{2i}) - \frac{\lambda\lambda_3}{\lambda_{12}} \exp(-\lambda t_{2i}) \text{ se } t_{1i} < t_{2i};$$

$$S'_{t_2}(t_{1i}, t_{2i}) = \frac{\lambda\lambda_2}{\lambda_{12}} \exp(-\lambda_{13} t_{1i} - \lambda_2 t_{2i}) \text{ se } t_{1i} \geq t_{2i};$$

$$f_{20}(t_{2i}) = \lambda_2 \exp(-\lambda_2 t_{2i}).$$

(iv) Se $i \in C_4$,

$$S(t_{1i}, t_{2i}) = \phi_{11} S_{110}(t_{1i}, t_{2i}) + \phi_{10} S_{10}(t_{1i}) + \phi_{01} S_{01}(t_{2i}) + \phi_{00}, \quad (4.48)$$

em que $S_{110}(t_{1i}, t_{2i}) = S_1(t_{1i}, t_{2i})$ se $t_{1i} < t_{2i}$; $S_{110}(t_{1i}, t_{2i}) = S_2(t_{1i}, t_{2i})$ se $t_{1i} \geq t_{2i}$ (ver (4.38)), $S_{10}(t_{1i})$ e $S_{01}(t_{2i})$, $i = 1, \dots, n$, é dada em (4.43).

4.5 Distribuição Bivariada na Presença de Fração de Cura Utilizando Funções Cópulas

Outra alternativa altamente promissora para analisar dados de sobrevivência bivariados é dada pelo uso de funções cópulas. Essa metodologia permite a construção de diferentes modelos dependendo do tipo de dependência entre os dados e também a escolha de diferentes distribuições marginais para os dados de sobrevivência bivariados.

Assumindo o mesmo esquema de censura apresentado na Seção 4.4.1, e definindo duas variáveis indicadoras de censura δ_{1i} e δ_{2i} , por,

$$\begin{cases} 1 & \text{se } t_{ji} \text{ é um tempo de sobrevivência observado} \\ 0 & \text{se } t_{ji} \text{ é um tempo de sobrevivência censurado} \end{cases} . \quad (4.49)$$

para $j = 1, 2$; $i = 1, 2, \dots, n$.

Portanto, é possível reescrever a função de verossimilhança (4.44) como,

$$L = \prod_{i=1}^n [f(t_{1i}, t_{2i})]^{\delta_{1i}\delta_{2i}} \prod_{i=1}^n \left[-\frac{\partial S(t_{1i}, t_{2i})}{\partial t_{1i}} \right]^{\delta_{1i}(1-\delta_{2i})} \times \prod_{i=1}^n \left[-\frac{\partial S(t_{1i}, t_{2i})}{\partial t_{2i}} \right]^{(1-\delta_{1i})\delta_{2i}} \prod_{i=1}^n [S(t_{1i}, t_{2i})]^{(1-\delta_{1i})(1-\delta_{2i})}. \quad (4.50)$$

4.5.1 Cópula Farlie-Gumbel-Morgenstern

De (3.26), tem-se as expressões para $f(t_1, t_2)$, $-\frac{\partial S(t_1, t_2)}{\partial t_1}$, $-\frac{\partial S(t_1, t_2)}{\partial t_2}$ e $S(t_1, t_2)$ necessárias para definir a função de verossimilhança (4.50), dadas por:

- $f(t_1, t_2) = \frac{\partial^2 F(t_{1i}, t_{2i})}{\partial t_{1i} \partial t_{2i}} = \frac{\partial^2 S(t_{1i}, t_{2i})}{\partial t_{1i} \partial t_{2i}}$, em que $F(t_{1i}, t_{2i}) = F_1(t_1) + F_2(t_2) - 1 + S(t_{1i}, t_{2i})$.

De (3.26), tem-se,

$$\begin{aligned} \frac{\partial A(t_1, t_2)}{\partial t_1} &= -f_{10}(t_1) S_{01}(t_2) + \theta_1 S_{01}(t_2) F_{01}(t_2) [-f_{10}(t_1) F_{10}(t_1) + f_{10}(t_1) S_{10}(t_1)] \\ &= -f_{10}(t_1) S_{01}(t_2) + \theta_1 S_{01}(t_2) F_{01}(t_2) f_{10}(t_1) [1 - 2F_{10}(t_1)]. \end{aligned} \quad (4.51)$$

e

$$\frac{\partial A(t_1, t_2)}{\partial t_1 \partial t_2} = f_{10}(t_1) f_{01}(t_2) + \theta_1 f_{10}(t_1) f_{01}(t_2) [1 - 2F_{10}(t_1)] [1 - 2F_{01}(t_2)]. \quad (4.52)$$

Utilizando a expressão (4.52), tem-se,

$$f(t_1, t_2) = \phi_{11} f_{10}(t_1) f_{01}(t_2) \{1 + \theta_1 [1 - 2F_{10}(t_1)] [1 - 2F_{01}(t_2)]\}. \quad (4.53)$$

- De (3.26), tem-se,

$$-\frac{\partial S(t_1, t_2)}{\partial t_1} = f_{10}(t_1) \{\phi_{10} + \phi_{11} S_{01}(t_2) - \phi_{11} \theta_1 S_{01}(t_2) F_{01}(t_2) [1 - 2F_{10}(t_1)]\}. \quad (4.54)$$

- De (3.26), tem-se,

$$-\frac{\partial S(t_1, t_2)}{\partial t_2} = f_{01}(t_2) \{ \phi_{01} + \phi_{11} S_{10}(t_1) - \phi_{11} \theta_1 S_{10}(t_1) F_{10}(t_1) [1 - 2F_{01}(t_2)] \}. \quad (4.55)$$

- Observar que $S(t_1, t_2)$ necessária na função de verossimilhança (4.50) é dada por (3.26).

4.5.2 Cópula Gumbel

De (3.29), tem-se,

$$\frac{\partial B(t_1, t_2)}{\partial t_1} = \frac{\theta_2 f_{10}(t_1) \log[S_{01}(t_2)] B(t_1, t_2)}{S_{10}(t_1)}; \quad (4.56)$$

$$\frac{\partial B(t_1, t_2)}{\partial t_2} = \frac{\theta_2 f_{01}(t_2) \log[S_{10}(t_1)] B(t_1, t_2)}{S_{01}(t_2)}; \quad (4.57)$$

e

$$\frac{\partial S(t_1, t_2)}{\partial t_1} = -\phi_{10} f_{10}(t_1) + \phi_{11} S_{01}(t_2) \left[-f_{10}(t_1) B(t_1, t_2) + S_{10}(t_1) \frac{\partial B(t_1, t_2)}{\partial t_1} \right]; \quad (4.58)$$

$$\frac{\partial S(t_1, t_2)}{\partial t_2} = -\phi_{10} f_{01}(t_2) + \phi_{11} S_{10}(t_1) \left[-f_{01}(t_2) B(t_1, t_2) + S_{01}(t_2) \frac{\partial B(t_1, t_2)}{\partial t_2} \right]. \quad (4.59)$$

Portanto, tem-se,

$$f(t_1, t_2) = \phi_{11} f_{10}(t_1) f_{01}(t_2) B(t_1, t_2) \{ 1 - \theta_2 - \theta_2 \log[S_{10}(t_1)] - \theta_2 \log[S_{01}(t_2)] + \theta_2^2 \log[S_{10}(t_1)] \log[S_{01}(t_2)] \}; \quad (4.60)$$

$$-\frac{\partial S(t_1, t_2)}{\partial t_1} = f_{10}(t_1) \{ \phi_{10} + \phi_{11} S_{01}(t_2) [1 - \theta_2 \log[S_{01}(t_2)] B(t_1, t_2)] \}; \quad (4.61)$$

$$-\frac{\partial S(t_1, t_2)}{\partial t_2} = f_{01}(t_2) \{ \phi_{01} + \phi_{11} S_{10}(t_1) [1 - \theta_2 \log[S_{10}(t_1)] B(t_1, t_2)] \}, \quad (4.62)$$

em que $B(t_1, t_2)$ é definido em (3.29).

4.5.3 Distribuição Marginal Weibull Para os Tempos de Sobrevivência T_1 e T_2

Diferentes modelos paramétricos podem ser considerados para analisar T_1 e T_2 , como por exemplo os modelos exponencial, Weibull, log-normal, gama, entre outros. Considerando distribuições de sobrevivência bivariadas na presença de fração de cura derivadas de modelos de mistura com estrutura de dependência dadas pelas funções cópulas FGM ou Gumbel, assume-se um dos modelos mais populares e utilizados na aplicações nas áreas médicas e de engenharia: a distribuição Weibull. Portanto, considera-se distribuições marginais Weibull para os tempos de sobrevivência T_1 e T_2 dos indivíduos suscetíveis com funções densidade e de sobrevivência dadas, respectivamente, por,

$$\begin{aligned} f_{10}(t_1) &= \frac{\lambda_1}{\mu_1} \left(\frac{t_1}{\mu_1}\right)^{\lambda_1-1} \exp\left[-\left(\frac{t_1}{\mu_1}\right)^{\lambda_1}\right]; \\ f_{01}(t_2) &= \frac{\lambda_2}{\mu_2} \left(\frac{t_2}{\mu_2}\right)^{\lambda_2-1} \exp\left[-\left(\frac{t_2}{\mu_2}\right)^{\lambda_2}\right]; \\ S_{10}(t_1) &= \exp\left[-\left(\frac{t_1}{\mu_1}\right)^{\lambda_1}\right]; \\ S_{01}(t_2) &= \exp\left[-\left(\frac{t_2}{\mu_2}\right)^{\lambda_2}\right]. \end{aligned} \tag{4.63}$$

De (3.3), as médias dos tempos de sobrevivência T_1 e T_2 são dadas, respectivamente, por,

$$\begin{aligned} E(T_1) &= (1 - p_1) \mu_1 \Gamma\left[1 + \frac{1}{\lambda_1}\right]; \\ E(T_2) &= (1 - p_2) \mu_2 \Gamma\left[1 + \frac{1}{\lambda_2}\right], \end{aligned} \tag{4.64}$$

em que $p_1 = \phi_{00} + \phi_{01}$ e $p_2 = \phi_{00} + \phi_{10}$.

4.6 Inferência Bayesiana

Métodos Bayesianos são considerados na análise dos dados de sobrevivência com fração de cura. A análise Bayesiana é baseada em métodos de simulação de Monte Carlo via Cadeia de Markov (MCMC), para gerar amostras da distribuição a posteriori de interesse.

Dessa forma, uma análise Bayesiana para os modelos de mistura e não mistura de longa duração considerando as distribuições Burr XII, exponencial exponenciada e Weibull é realizada. Além disso, a partir do modelo de mistura dado em (3.20), uma análise Bayesiana é proposta para dados bivariados utilizando a distribuição exponencial bivariada de Block e Basu na presença de fração de cura.

Amostras da distribuição conjunta a posteriori de interesse são simuladas utilizando métodos MCMC, como o popular algoritmo de Gibbs (GELFAND; SMITH, 1990; CASELLA; GEORGE, 1992) e o algoritmo Metropolis-Hastings (CHIB; GREENBERG, 1995). Uma breve introdução a respeito dos métodos de Monte Carlo em Cadeias de Markov pode ser vista no Apêndice A.

4.6.1 Análise Bayesiana Para a Distribuição Burr XII na Presença de Fração de Cura e Covariáveis

Assumindo dados de sobrevivência univariados. Para a análise Bayesiana considerando a distribuição Burr XII na presença de fração de cura, assume-se distribuição a priori não informativa uniforme $U(0; 1)$ definida no intervalo $(0, 1)$ para a probabilidade de cura p e distribuição a priori não informativa gama $Gama(0,001; 0,001)$ para os parâmetros de locação μ e forma α e λ , em que $Gama(a; b)$ denota uma distribuição gama com média a/b e variância a/b^2 . Assume-se independência a priori entre p , μ , α e λ .

Na presença de um vetor de covariáveis $\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_k)'$ afetando os parâmetros μ e α , mas não afetando o parâmetro de forma λ e a proporção de cura p , o seguinte modelo de regressão é utilizado,

$$\mu_i = \beta_0 \exp(\beta_1 x_{1i} + \dots + \beta_k x_{ki}) \text{ e } \alpha_i = \alpha_0 \exp(\alpha_1 x_{1i} + \dots + \alpha_k x_{ki}). \quad (4.65)$$

Considerando os modelos de mistura e não mistura apresentados na Seção 4.3, assumindo, também, independência a priori entre os parâmetros. Considera-se uma distribuição a priori não informativa gama $Gama(0,001; 0,001)$ para os parâmetros de regressão β_0 e α_0 ; além disso, uma distribuição a priori não informativa normal $N(0; 100)$ é considerada para os parâmetros β_l e α_l , $l = 1, \dots, k$, em que $N(\mu; \sigma^2)$ denota a distribuição normal com média μ e variância σ^2 .

Sumários a posteriori de interesse são obtidos simulando amostras da distribuição a posteriori conjunta utilizando métodos usuais de Monte Carlo via Cadeia de Markov, como os algoritmos de Gibbs Sampling (GELFAND; SMITH, 1990) ou de Metropolis-Hastings (CHIB; GREENBERG, 1995).

4.6.2 Análise Bayesiana Para a Distribuição Exponencial Exponenciada na Presença de Fração de Cura

Também considerando dados univariados, utiliza-se, agora, a distribuição exponencial exponenciada. Assumindo independência a priori entre λ , α e p , a distribuição a priori conjunta de $\boldsymbol{\theta} = (\lambda, \alpha, p)$ é dada por,

$$\pi(\boldsymbol{\theta}) = \pi(\lambda) \pi(\alpha) \pi(p), \quad (4.66)$$

em que $\lambda \sim Gama(a, b)$, $\alpha \sim Gama(c, d)$ e $p \sim Beta(e, f)$. A expressão $Beta(e, f)$ denota uma distribuição beta com média $e/(e+f)$ e variância $(e \times f)/[(e+f+1)(e+f)^2]$. Os hiperparâmetros a, b, c, d, e e f são conhecidos e não negativos.

Considerando, como caso especial, o modelo de não mistura, tem-se a seguinte função de verossimilhança,

$$L(\boldsymbol{\theta} | \mathbf{t}, \boldsymbol{\delta}) = [-\log(p)]^r \alpha^r \lambda^r e^{-\lambda \sum_{i=1}^n \delta_i t_i} \exp \left[(\alpha - 1) \sum_{i=1}^n \delta_i \log(1 - e^{-\lambda t_i}) \right] \times \exp \left[\log(p) \sum_{i=1}^n (1 - e^{-\lambda t_i})^\alpha \right], \quad (4.67)$$

e as seguintes distribuições a priori para λ , α e p , respectivamente,

$$\begin{aligned}\pi(\lambda) &\propto \lambda^a e^{-\lambda b}, \lambda > 0 \\ \pi(\alpha) &\propto \alpha^c e^{-\alpha d}, \alpha > 0 \\ \pi(p) &\propto p^{e-1} (1-p)^{f-1}, p \in [0, 1]\end{aligned}\tag{4.68}$$

sendo que todos os hiperparâmetros a , b , c , d , e e f são conhecidos e não negativos.

O produto de (4.67) e (4.68) retorna a distribuição a posteriori conjunta de λ , α e p , dada por,

$$\begin{aligned}\pi(\boldsymbol{\theta} \mid \mathbf{t}, \boldsymbol{\delta}) &\propto [\log(p)]^r \alpha^{r+c} \lambda^{r+a} e^{-\lambda(b+\sum_{i=1}^n \delta_i t_i)} e^{-\alpha[d-\sum_{i=1}^n \delta_i \log(1-e^{-\lambda t_i})]} \times \\ &e^{-\sum_{i=1}^n \delta_i \log(1-e^{-\lambda t_i})} e^{\log(p) \sum_{i=1}^n (1-e^{-\lambda t_i})^\alpha} p^{e-1} (1-p)^{f-1}\end{aligned}\tag{4.69}$$

De (4.69) tem-se as distribuições condicionais necessárias para o algoritmo de amostrador de Gibbs,

$$\begin{aligned}\pi(\lambda \mid \alpha, p, \mathbf{t}, \boldsymbol{\delta}) &\propto \text{Gama}\left(r+c+1, d - \sum_{i=1}^n \delta_i \log(1-e^{-\lambda t_i})\right) \times \\ &e^{-\alpha[d-\sum_{i=1}^n \delta_i \log(1-e^{-\lambda t_i})]} e^{-\sum_{i=1}^n \delta_i \log(1-e^{-\lambda t_i})} e^{\log(p) \sum_{i=1}^n (1-e^{-\lambda t_i})^\alpha}\end{aligned}\tag{4.70}$$

$$\begin{aligned}\pi(\alpha \mid \lambda, p, \mathbf{t}, \boldsymbol{\delta}) &\propto \text{Gama}\left(r+a, b + \sum_{i=1}^n \delta_i t_i\right) \log(p) \sum_{i=1}^n (1-e^{-\lambda t_i})^\alpha \times \\ &e^{\log(p) \sum_{i=1}^n (1-e^{-\lambda t_i})^\alpha}\end{aligned}\tag{4.71}$$

$$\pi(p \mid \lambda, \alpha, \mathbf{t}, \boldsymbol{\delta}) \propto \text{Beta}(e, f) [\log(p)]^r e^{\log(p) \sum_{i=1}^n (1-e^{-\lambda t_i})^\alpha}\tag{4.72}$$

As densidades dadas em (4.70), (4.71) e (4.72) não são conhecidas, mas variáveis aleatórias podem ser facilmente geradas utilizando o método de rejeição (DEVROYE, 1986). Esse fato também ocorre considerando os modelos de mistura de longa duração.

As distribuições condicionais a posteriori para os modelos de mistura e não mistura de longa duração, mostram que o esquema padrão de amostragem, como o amostrador de Gibbs, não é possível ser executado, pois as distribuições condicionais não têm forma conhecida. Porém uma inferência Bayesiana pode ser conduzida utilizando o algoritmo de Metropolis-Hastings (CHIB; GREENBERG, 1995), considerando as distribuições condicionais como alvo para as densidades.

4.6.3 Análise Bayesiana Para a Distribuição Weibull na Presença de Fração de Cura e Covariáveis

Para a análise Bayesiana considerando a distribuição Weibull na presença de fração de cura, assume-se distribuição a priori não informativa uniforme $U(0; 1)$ definida no intervalo $(0, 1)$ para a probabilidade de cura p e distribuição a priori não informativa gama $Gama(0, 001; 0, 001)$ para os parâmetros de forma γ e escala λ . Assume-se, também, independência a priori entre os parâmetros γ , λ e p .

Na presença de um vetor de covariáveis $\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_k)'$ afetando os parâmetros λ e p , mas não afetando o parâmetro de forma γ , o seguinte modelo de regressão é utilizado,

$$\lambda_i = \beta_0 \exp(\beta_1 x_{1i} + \dots + \beta_k x_{ki}) \text{ e } \log\left(\frac{p_i}{1 - p_i}\right) = \alpha_0 + \alpha_1 x_{1i} + \dots + \alpha_k x_{ki}. \quad (4.73)$$

Assumindo os modelos de mistura e não mistura apresentados na Seção 4.3, assumindo, também, independência a priori entre os parâmetros. Considera-se uma distribuição a priori não informativa gama $Gama(0, 001; 0, 001)$ para os parâmetros de regressão β_0 e α_0 ; uma distribuição a priori não informativa normal $N(0; 100)$ é considerada para os parâmetros β_l e α_l , $l = 1, \dots, k$. Neste caso também são utilizados métodos MCMC para gerar amostras de distribuição a posteriori conjunta.

É importante observar que para este modelo e outros modelos introduzidos nesta tese, são utilizados alguns programas computacionais introduzidos na literatura, como por exemplo, o pacote `rjags` (PLUMMER, 2011) do `software R` (R Development Core Team, 2011), que só requer a introdução da distribuição para os dados e as distribuições a priori para os parâmetros do modelo proposto. Assim, não são introduzidas as distribuições condicionais a posteriori necessárias para a geração de amostras da posteriori conjunta de interesse usando o amostrador de Gibbs ou o algoritmo de Metropolis-Hastings. Esse procedimento também é considerado para os modelos dados a seguir.

4.6.4 Análise Bayesiana Para a Distribuição Exponencial Bivariada de Block e Basu na Presença de Fração de Cura

Considerando dados bivariados, é explorado inicialmente o uso da distribuição exponencial bivariada de Block e Basu. Para a análise Bayesiana são assumidos diferentes casos do modelo introduzido na Seção 4.4. Para resolver possíveis problemas de convergência a parametrização $\mu = \lambda^{-1}$ é considerada.

Modelo 1: Distribuição exponencial bivariada de Block e Basu (4.37) sem presença de covariáveis e frações de cura em T_1 e T_2 , ou seja, $\phi_{11} = 1$, $\phi_{10} = \phi_{01} = \phi_{00} = 0$. Nesse caso, distribuições a priori gama para μ_j são consideradas, ou seja,

$$\mu_j \sim \text{Gama}(a_j, b_j), \quad (4.74)$$

para $j = 1, 2, 3$. Os hiperparâmetros a_j e b_j são conhecidos e assume-se independência a priori entre as quantidades aleatórias μ_1 , μ_2 e μ_3 .

Modelo 2: Distribuição exponencial bivariada de Block e Basu (4.37) na presença de covariáveis mas sem considerar fração de cura, ou seja, $\phi_{11} = 1$, $\phi_{10} = \phi_{01} = \phi_{00} = 0$. Para esse modelo assume-se o seguinte modelo de regressão,

$$\begin{aligned} \mu_{1i} &= \alpha_1 \exp(\beta_1' x_i); \\ \mu_{2i} &= \alpha_2 \exp(\beta_2' x_i); \end{aligned} \quad (4.75)$$

em que $\mathbf{x}_i = (x_{1i}, \dots, x_{ki})'$ é o vetor de covariáveis e $\boldsymbol{\beta}_l = (\beta_{l1}, \dots, \beta_{lk})$, $l = 1, 2$ é o vetor de parâmetros de regressão. Nesse modelo assume-se as seguintes distribuições a priori,

$$\begin{aligned}\alpha_j &\sim \text{Gama}(c_j; d_j); \\ \mu_3 &\sim \text{Gama}(c_3; d_3); \\ \beta_{ls} &\sim N(e_{ls}; f_{ls});\end{aligned}\tag{4.76}$$

em que $N(e; f)$ denota a distribuição normal com média e e variância $1/f$; c_j , d_j , e_{ls} e f_{ls} são hiperparâmetros conhecidos, $j = 1, 2, 3$; $l = 1, 2$; $s = 1, \dots, k$.

Modelo 3: Distribuição exponencial bivariada de Block e Basu (4.37) na presença de fração de cura mas sem considerar covariáveis. Nesse modelo assume-se distribuição a priori uniforme para as quantidades aleatórias μ_j , ou seja,

$$\mu_j \sim U(g_j; h_j),\tag{4.77}$$

para $j = 1, 2, 3$; $U(g; h)$ denota a distribuição uniforme no intervalo (g, h) . Os hiperparâmetros g_j e h_j são conhecidos e assume-se independência a priori entre as quantidades aleatórias μ_1 , μ_2 e μ_3 .

Para os parâmetros de incidência ϕ_{11} , ϕ_{10} , ϕ_{01} e ϕ_{00} é considerada uma distribuição a priori de Dirichlet (KOTZ et al., 2000), pois $\phi_{11} + \phi_{10} + \phi_{01} + \phi_{00} = 1$, dada por,

$$\pi(\boldsymbol{\phi} | \mathbf{w}) = \frac{1}{B(\mathbf{w})} \phi_{11}^{w_1-1} \phi_{10}^{w_2-1} \phi_{01}^{w_3-1} \phi_{00}^{w_4-1},\tag{4.78}$$

em que $\phi_1 = \phi_{11}$, $\phi_2 = \phi_{10}$, $\phi_3 = \phi_{01}$, $\phi_4 = \phi_{00}$ e $B(\mathbf{w})$ é uma constante normalizadora, definida por,

$$B(\mathbf{w}) = \frac{\prod_{k=1}^4 \Gamma(w_k)}{\Gamma(\sum_{k=1}^4 w_k)},\tag{4.79}$$

em que $\mathbf{w} = (w_1, w_2, w_3, w_4)$ é um vetor de hiperparâmetros conhecidos e $\Gamma(w) = \int_0^\infty t^{w-1} \exp(-t) dt$ representa a função gama.

Modelo 4: Distribuição exponencial bivariada de Block e Basu (4.37) na presença de fração de cura e covariáveis. Nesse caso assume-se os mesmos modelos de regressão dados em (4.75) e as mesmas distribuições a priori para β_{ls} , dadas em (4.76) $l = 1, 2$, $s = 1, \dots, k$. Para as quantidades aleatórias α_j e μ_3 , assume-se as mesmas distribuições a priori uniforme dadas em (4.77). Para os parâmetros de incidência ϕ_{11} , ϕ_{10} , ϕ_{01} e ϕ_{00} , assume-se a mesma distribuição a priori Dirichlet dada por (4.78). A escolha de distribuições a priori uniforme no intervalo (g_j, h_j) para os modelos 3 e 4, são necessárias para garantir a convergência do algoritmo de simulação MCMC.

Neste caso, distribuições a posteriori de interesse para cada modelo são simuladas utilizando métodos usuais de Monte Carlo via Cadeia de Markov. Nesse caso é utilizado o pacote `rjags` (PLUMMER, 2011) do software R (R Development Core Team, 2011). Just Another Gibbs Sampler (JAGS) é um programa para análise de modelos hierárquicos Bayesianos utilizando métodos MCMC.

4.6.5 Análise Bayesiana Para a Distribuição Weibull Bivariada Derivada de Funções Cópulas na Presença de Fração de Cura

Outra possibilidade para analisar dados de sobrevivência bivariados é o uso de cópulas. Uma inferência Bayesiana é conduzida com o propósito de estimar o vetor de parâmetros $\varphi_{\mathbf{r}} = (\lambda_1, \lambda_2, \mu_1, \mu_2, \phi_{00}, \phi_{10}, \phi_{01}, \phi_{11}, \theta_r)$; em que $r = 1$ (cópula FGM), $r = 2$ (cópula Gumbel), $\phi_{00} + \phi_{10} + \phi_{01} + \phi_{11} = 1$, λ_1 e λ_2 são os parâmetros de forma, μ_1 e μ_2 são os parâmetros de escala para as distribuições marginais Weibull de T_1 e T_2 . Assumindo independência a priori entre os parâmetros, é considerado distribuições a priori gama para os parâmetros $\lambda_1, \lambda_2, \mu_1, \mu_2$ e distribuições a priori uniforme para os parâmetros θ_r , $r = 1, 2$.

Como priori para os parâmetros de incidência ϕ_{11} , ϕ_{10} , ϕ_{01} e ϕ_{00} é considerada a distribuição de Dirichlet, pois $\phi_{11} + \phi_{10} + \phi_{01} + \phi_{00} = 1$, dada em (4.78)

Na presença de covariáveis associadas a cada tempo de sobrevivência T_1 e T_2 , assume-

se o seguinte modelo de regressão,

$$\begin{aligned}\mu_{1i} &= \alpha_1 \exp(\beta_1' \mathbf{x}_i); \\ \mu_{2i} &= \alpha_2 \exp(\beta_2' \mathbf{x}_i); \end{aligned} \tag{4.80}$$

em que $\mathbf{x}_i = (x_{1i}, \dots, x_{ki})'$ é um vetor de covariáveis e $\beta_l = (\beta_{l1}, \dots, \beta_{lk})$, $l = 1, 2$ denota o vetor de parâmetros de regressão. Assume-se, então, distribuição a priori Normal para os coeficientes de regressão β_{ls} , e distribuição a priori Gama para α_l , $l = 1, 2$; $s = 1, \dots, k$.

5 Aplicações

Para ilustrar a metodologia proposta e verificar o desempenho dos modelos propostos as análises de alguns conjuntos de dados são realizadas, como pode ser verificado a seguir. Essas aplicações estão publicadas em Achcar et al. (2012), Achcar et al. (2013) e Mazucheli et al. (2013). Além disso, com os resultados obtidos nessa tese, foram submetidos para publicação dois artigos, sendo o primeiro enviado para a revista “*Computational Statistics*” e intitulado “*The Burr XII Mixture and Non-Mixture Cure Rate Model in the Presence of Covariates*”; e o segundo enviado para a revista “*Sankhya B*” e intitulado “*Bivariate Weibull distributions derived from copula functions in the presence of cure fraction and censored data*”.

5.1 Aplicação do Modelo Burr XII na Presença de Fração de Cura

Nessa aplicação inicial é analisado um conjunto de dados de leucemia com 90 observações introduzido por Kersey et al. (1987) e reproduzido por Maller e Zhou (1996). Nesse conjunto de dados 46 pacientes são submetidos a um transplante alogênico (Grupo I) e os outros 44 pacientes são submetidos a um transplante autólogo (Grupo II). O tempo de sobrevivência é o número de dias até a recorrência de leucemia nos pacientes após o transplante. Os problemas de interesse na área médica incluem: a existência de pacientes “curados” (que nunca irão sofrer uma recaída de leucemia) e a estimativa de sua proporção, as distribuições de falha de pacientes suscetíveis, e a comparação dos efeitos dos dois transplantes.

A partir das equações (4.7), (4.8) e (4.13), tem-se as estimativas apresentadas nas Tabelas 1 e 2 — estimadores de máxima verossimilhança para os modelos de mistura e não mistura, respectivamente. Nas Tabelas 3 e 4 tem-se as inferências considerando a análise Bayesiana para os modelos de mistura e não mistura, respectivamente.

Nas Tabelas 1 — 4, tem-se, também o AIC (*Akaike Information Criterion*) e as

estimativas de Monte Carlo para o DIC (*Deviance Information Criterion*), utilizados como critério de discriminação de modelos. Menores valores de AIC e DIC indicam melhores modelos. Uma breve introdução ao AIC e DIC é apresentada no Apêndice B.

Os estimadores de máxima verossimilhança são obtidos utilizando a procedure NLMIXED do software SAS (SAS, 2010b), pelo algoritmo de Newton-Raphson. Para obter as estimativas Bayesianas é utilizado o método MCMC disponível no software SAS 9.3 na procedure MCMC (SAS, 2010a). Uma única cadeia é utilizada para ambos os modelos considerando 200.000 simulações para cada parâmetro com um *burn-in* de tamanho 15.000 para eliminar os possíveis efeitos dos valores iniciais da simulação. Os valores simulados foram selecionados de 100 em 100, para se ter amostras aproximadamente não correlacionadas, no que resulta em uma amostra final de tamanho 2.000. Diagnósticos usuais de convergência observados na literatura (*Geweke Convergence Diagnostic* (GEWEKE, 1992), *Raftery-Lewis Convergence Diagnostic* (RAFTERY; LEWIS, 1992a; RAFTERY; LEWIS, 1992b) e *Heidelberger-Welch Convergence Diagnostic* (HEIDELBERGER; WELCH, 1982; HEIDELBERGER; WELCH, 1981)) estão avaliados na procedure MCMC do software SAS; nesse caso a indicação de convergência para todos os parâmetros foi observada.

Tabela 1: Estimadores de Máxima Verossimilhança (erro padrão) para μ , α , λ e p em cada grupo — modelo de mistura.

| Grupo | $\hat{\mu}$ | $\hat{\alpha}$ | $\hat{\lambda}$ | \hat{p} | <i>AIC</i> |
|-------|-----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|------------|
| I | 171, 15 (112, 77) | 1, 3824 (0, 6862) | 1, 4245 (3, 0362) | 0, 2050 (0, 1894) | 497, 2 |
| II | 110, 33 (19, 7609) | 3, 2248 (1, 0359) | 1, 5414 (1, 0503) | 0, 2006 (0, 06142) | 457, 2 |

Tabela 2: Estimadores de Máxima Verossimilhança (erro padrão) para μ , α , λ e p em cada grupo — modelo de não mistura.

| Grupo | $\hat{\mu}$ | $\hat{\alpha}$ | $\hat{\lambda}$ | \hat{p} | <i>AIC</i> |
|-------|-------------|----------------|-----------------|-----------|------------|
| I | 321,81 | 1,2938 | 1,3991 | 0,2119 | 497,3 |
| | (178,20) | (0,6086) | (5,5520) | (0,2522) | |
| II | 146,08 | 3,0038 | 1,6820 | 0,2002 | 457,4 |
| | (31,8094) | (0,8740) | (1,4796) | (0,06260) | |

Tabela 3: Médias a posteriori (desvio padrão) para μ , α , λ e p em cada grupo — modelo de mistura.

| Grupo | $\hat{\mu}$ | $\hat{\alpha}$ | $\hat{\lambda}$ | \hat{p} | <i>DIC</i> |
|-------|-------------|----------------|-----------------|-----------|------------|
| I | 170,2 | 1,3224 | 1,5235 | 0,2046 | 495,3 |
| | (15,5727) | (0,3386) | (1,2280) | (0,0984) | |
| II | 114,4 | 3,2585 | 1,8328 | 0,2073 | 457,3 |
| | (22,5142) | (1,1278) | (1,3489) | (0,0622) | |

Tabela 4: Médias a posteriori (desvio padrão) para μ , α , λ e p em cada grupo — modelo de não mistura.

| Grupo | $\hat{\mu}$ | $\hat{\alpha}$ | $\hat{\lambda}$ | \hat{p} | <i>DIC</i> |
|-------|-------------|----------------|-----------------|-----------|------------|
| I | 302,0 | 1,3200 | 1,1538 | 0,2497 | 494,0 |
| | (60,1777) | (0,2091) | (0,5350) | (0,0673) | |
| II | 158,4 | 2,7506 | 1,3057 | 0,2141 | 455,8 |
| | (25,4148) | (0,5098) | (0,4480) | (0,0603) | |

A partir dos resultados dados nas Tabelas 1 — 4 observa-se, considerando os modelos de mistura e não-mistura, que as estimativas pontuais para os parâmetros μ , α , λ e p são muito similares, mas os erros-padrão são bem menores considerando a metodologia Bayesiana, esta comparação pode ser feita pois as distribuições a priori utilizadas são não informativas. Isto implica em estimativas bem mais precisas, especialmente para os

pacientes do Grupo *I*. É importante salientar que os resultados clássicos são obtidos utilizando métodos assintóticos nem sempre bem precisos e dependentes do tamanho amostral e a proporção de dados censurados.

Na Figura 3, tem-se os gráficos das curvas de sobrevivência estimadas pelo método de máxima verossimilhança considerando os modelos de mistura e não mistura na presença de fração de cura e as curvas de Kaplan-Meier estimadas não parametricamente (KAPLAN; MEIER, 1958). Tem-se, também, a curva de sobrevivência estimada a partir das distribuições Weibull e Burr XII sem considerar a presença de fração de cura.

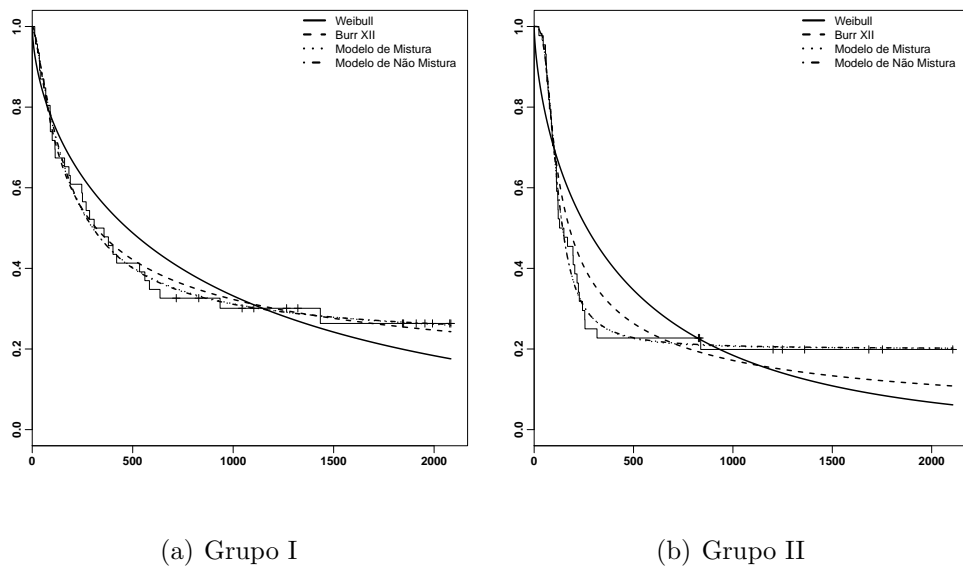


Figura 3: Ajuste dos modelos aos dados, considerando as distribuições Weibull e Burr XII.

Das curvas de sobrevivência ajustadas (ver Figura 3), conclui-se que os modelos de mistura e não mistura têm bom ajuste aos tempos de sobrevivência. No entanto, as distribuições Weibull e Burr XII sem fração de cura não apresentam um bom ajuste aos tempos de sobrevivência.

Na análise dos dados também será considerado a introdução de uma variável binária representando os diferentes grupos, em que $x_i = 1$ se o i -ésimo indivíduo pertence ao Grupo *II* e 0 se o i -ésimo indivíduo pertence ao Grupo *I*. Logo, assumindo os modelos de regressão dados em (4.65), três casos são considerados: modelo sem covariável (Modelo 1), modelo de regressão para μ (Modelo 2) e modelo de regressão para μ e α (Modelo 3).

Nas Tabelas 5 e 6 tem-se os estimadores de máxima verossimilhança para os parâmetros de regressão dos modelos de mistura e não mistura, respectivamente. Nas Tabelas 7 e 8, tem-se os resultados inferenciais considerando as análises Bayesianas para os modelos de regressão considerando os modelos de mistura e não mistura, respectivamente.

Tabela 5: Estimador de Máxima Verossimilhança (EMV) e Erro Padrão (EP) para os modelos de regressão — modelo de mistura.

| Modelo | Parâmetro | <i>EMV</i> | <i>EP</i> | Intervalo de Confiança 95% |
|----------|--------------------------|------------|-----------|----------------------------|
| Modelo 1 | $\hat{\mu}$ | 120,94 | 23,9370 | (73,3850; 168,49) |
| | $\hat{\alpha}$ | 2,1418 | 0,4924 | (1,1635; 3,1201) |
| | $\hat{\lambda}$ | 1,7671 | 0,9948 | (-0,2092; 3,7433) |
| | \hat{p} | 0,2135 | 0,05406 | (0,1061; 0,3210) |
| Modelo 2 | $\hat{\alpha}$ | 1,7451 | 0,4172 | (0,9162; 2,5741) |
| | $\hat{\lambda}$ | 0,8798 | 0,7466 | (-0,6035; 2,3630) |
| | \hat{p} | 0,2306 | 0,04861 | (0,1340; 0,3272) |
| | $\hat{\beta}_0$ | 182,19 | 66,5977 | (49,8834; 314,50) |
| | $\hat{\beta}_1$ (Grupo) | -0,3782 | 0,3185 | (-1,0109; 0,2546) |
| Modelo 3 | $\hat{\lambda}$ | 1,5246 | 0,8963 | (-0,2560; 3,3051) |
| | \hat{p} | 0,2003 | 0,05370 | (0,09359; 0,3070) |
| | $\hat{\beta}_0$ | 167,73 | 57,7851 | (52,9296; 282,53) |
| | $\hat{\beta}_1$ (Grupo) | -0,4165 | 0,3060 | (-1,0245; 0,1915) |
| | $\hat{\alpha}_0$ | 1,4043 | 0,3375 | (0,7338; 2,0747) |
| | $\hat{\alpha}_1$ (Grupo) | 0,8268 | 0,2451 | (0,3399; 1,3136) |

Tabela 6: Estimador de Máxima Verossimilhança (EMV) e Erro Padrão (EP) para os modelos de regressão — modelo de não mistura.

| Modelo | Parâmetro | <i>EMV</i> | <i>EP</i> | Intervalo de Confiança 95% |
|----------|--------------------------|------------|-----------|----------------------------|
| Modelo 1 | $\hat{\mu}$ | 177,16 | 41,2033 | (95,3025; 259,02) |
| | $\hat{\alpha}$ | 2,0748 | 0,4643 | (1,1523; 2,9972) |
| | $\hat{\lambda}$ | 2,3927 | 1,9924 | (-1,5656; 6,3509) |
| | \hat{p} | 0,2024 | 0,06668 | (0,06989; 0,3348) |
| Modelo 2 | $\hat{\alpha}$ | 1,7262 | 0,3497 | (1,0314; 2,4209) |
| | $\hat{\lambda}$ | 0,9231 | 0,9830 | (-1,0298; 2,8761) |
| | \hat{p} | 0,2292 | 0,05031 | (0,1293; 0,3292) |
| | $\hat{\beta}_0$ | 270,27 | 97,1221 | (77,3201; 463,22) |
| | $\hat{\beta}_1$ (Grupo) | -0,3783 | 0,3037 | (-0,9816; 0,2250) |
| Modelo 3 | $\hat{\lambda}$ | 1,6699 | 1,3020 | (-0,9167; 4,2565) |
| | \hat{p} | 0,2003 | 0,05569 | (0,08969; 0,3110) |
| | $\hat{\beta}_0$ | 316,98 | 125,46 | (67,7352; 566,22) |
| | $\hat{\beta}_1$ (Grupo) | -0,7733 | 0,3558 | (-1,4802; -0,06655) |
| | $\hat{\alpha}_0$ | 1,3190 | 0,2892 | (0,7444; 1,8935) |
| | $\hat{\alpha}_1$ (Grupo) | 0,8211 | 0,2480 | (0,3284; 1,3138) |

Tabela 7: Média a Posteriori (MP) e Desvio Padrão (DP) para os modelos de regressão — modelo de mistura.

| Modelo | Parâmetro | MP | DP | Intervalo de Credibilidade 95% |
|----------|--------------------------|---------|---------|--------------------------------|
| Modelo 1 | $\hat{\mu}$ | 122,6 | 28,7453 | (77,2546; 194,9) |
| | $\hat{\alpha}$ | 2,1934 | 0,5451 | (1,2602; 3,4459) |
| | $\hat{\lambda}$ | 2,2280 | 1,3879 | (0,3819; 5,9824) |
| | \hat{p} | 0,2009 | 0,0632 | (0,0646; 0,3176) |
| Modelo 2 | $\hat{\alpha}$ | 1,8272 | 0,4815 | (1,0778; 2,9824) |
| | $\hat{\lambda}$ | 1,3434 | 1,1575 | (0,0332; 4,5494) |
| | \hat{p} | 0,2173 | 0,0593 | (0,0851; 0,3261) |
| | $\hat{\beta}_0$ | 174,9 | 52,0182 | (81,5222; 277,9) |
| | $\hat{\beta}_1$ (Grupo) | -0,3018 | 0,2916 | (-0,8292; 0,3199) |
| Modelo 3 | $\hat{\lambda}$ | 1,7100 | 1,0094 | (0,3734; 4,1672) |
| | \hat{p} | 0,2005 | 0,0528 | (0,0997; 0,3093) |
| | $\hat{\beta}_0$ | 175,8 | 52,2661 | (88,4162; 298,2) |
| | $\hat{\beta}_1$ (Grupo) | -0,4070 | 0,2806 | (-0,9384; 0,1674) |
| | $\hat{\alpha}_0$ | 1,4214 | 0,3461 | (0,8879; 2,2550) |
| | $\hat{\alpha}_1$ (Grupo) | 0,8004 | 0,2449 | (0,3295; 1,2986) |

Tabela 8: Média a Posteriori (MP) e Desvio Padrão (DP) para os modelos de regressão — modelo de não mistura.

| Modelo | Parâmetro | <i>MP</i> | <i>DP</i> | Intervalo de Credibilidade 95% |
|----------|--------------------------|-----------|-----------|--------------------------------|
| Modelo 1 | $\hat{\mu}$ | 191,3 | 47,1324 | (118,4; 309,2) |
| | $\hat{\alpha}$ | 2,0741 | 0,4720 | (1,2757; 3,0983) |
| | $\hat{\lambda}$ | 3,4496 | 3,0633 | (0,2589; 12,2087) |
| | \hat{p} | 0,1879 | 0,0668 | (0,0432; 0,3062) |
| Modelo 2 | $\hat{\alpha}$ | 1,6350 | 0,2545 | (1,1474; 2,1417) |
| | $\hat{\lambda}$ | 1,3797 | 1,8359 | (0,00255; 7,8565) |
| | \hat{p} | 0,2170 | 0,0674 | (0,0482; 0,3320) |
| | $\hat{\beta}_0$ | 295,4 | 9,5409 | (276,6; 313,4) |
| | $\hat{\beta}_1$ (Grupo) | -0,3886 | 0,1929 | (-0,7404; 0,0111) |
| Modelo 3 | $\hat{\lambda}$ | 1,6695 | 1,1204 | (0,1919; 4,6356) |
| | \hat{p} | 0,2044 | 0,0499 | (0,1049; 0,3055) |
| | $\hat{\beta}_0$ | 338,9 | 15,2548 | (308,1; 356,9) |
| | $\hat{\beta}_1$ (Grupo) | -0,7833 | 0,1830 | (-1,1088; -0,4185) |
| | $\hat{\alpha}_0$ | 1,2762 | 0,2040 | (0,9006; 1,7011) |
| | $\hat{\alpha}_1$ (Grupo) | 0,7752 | 0,2432 | (0,2887; 1,2575) |

A partir dos resultados das Tabelas 5 — 8, observa-se resultados bem similares considerando as duas classes de modelos: modelo de mistura e modelo de não mistura. Assumindo o Modelo 2 observa-se que a covariável grupo não apresenta diferença significativa (zero está incluído no intervalo de confiança para β_1). Considerando o Modelo 3, observa-se diferenças significativas para μ e α no modelo de não mistura e diferença significativa apenas para α no modelo de mistura. Os resultados obtidos a partir da inferência clássica são muito similares aos obtidos pela inferência Bayesiana. É importante salientar que são utilizadas distribuições a priori não informativa para os parâmetros dos modelos.

No contexto Bayesiano baseado nos métodos MCMC, é utilizado o critério DIC

introduzido por Spiegelhalter et al. (2002) e dado automaticamente pelo software SAS; na análise clássica é utilizado o critério de discriminação AIC. Outros critérios de discriminação são propostos na literatura por, Brooks (2002), Celeux et al. (2005) e Gelfand et al. (1992). Na Tabela 9, tem-se os critérios DIC e AIC para cada um dos três modelos propostos.

Tabela 9: Critérios de discriminação

| Modelo | Modelo de mistura | | Modelo de não mistura | |
|----------|-------------------|-------|-----------------------|-------|
| | DIC | AIC | DIC | AIC |
| Modelo 1 | 959,5 | 959,7 | 958,2 | 959,7 |
| Modelo 2 | 959,8 | 960,5 | 958,7 | 960,5 |
| Modelo 3 | 949,5 | 950,4 | 948,7 | 950,6 |

A partir dos resultados da Tabela 9, conclui-se que o Modelo 3 (modelo de regressão para μ e α) se ajusta melhor aos dados. Como o valor de DIC é menor considerando o Modelo 3 de não mistura se comparado com os outros modelos, esse modelo é utilizado para obter as inferências de interesse. Portanto, a partir dos resultados obtidos da Tabela 8 e considerando o Modelo 3, conclui-se que os parâmetro β_1 e α_1 são significativos (zero não incluído nos intervalos de credibilidade para os parâmetros) o que implica que o tipo de transplante mostra um efeito significativo na resposta de interesse. É importante salientar que é possível utilizar distribuições a priori informativas baseadas na opinião de especialistas. Dessa forma tem-se inferências mais precisas sob o enfoque Bayesiano.

5.2 Aplicação do Modelo Exponencial Exponenciado na Presença de Fração de Cura

Nessa aplicação é considerado um conjunto de dados da *University of Massachusetts AIDS Research Unit (UMARU) IMPACT Study (UIS)* composto por 575 observações e disponível em <http://www.umass.edu/statdata/statdata/data/uissurv.txt>. Nessa análise é considerado o uso dos modelos exponenciais exponenciados na presença de fração

de cura (ver Seção 4.2). De acordo com Kannan et al. (2010), os dados são resultados de um experimento aleatorizado que consiste em observar dois programas de tratamento distintos para a redução do abuso de droga e, conseqüentemente, ao risco de adquirir AIDS. Existem duas situações distintas considerando os dois programas de tratamentos; na situação 1, os participantes são aleatorizados em grupos de curto (3 meses) e longo (6 meses) prazos que inclui educação em saúde e prevenção de recaídas; na situação 2 os participantes são aleatorizados em grupos de curto (6 meses) e longo (12 meses) prazos considerando um estilo de vida em um ambiente estruturado. O tempo de sobrevivência é representado pelo número de dias a partir da admissão do paciente ao programa até o mesmo retornar ao uso de drogas (auto-relato). Portanto quatro grupos foram criados baseados nas situações e nos prazos, como segue:

| Prazo \ Situação | Um | Dois |
|------------------|-------|------|
| | Curto | I |
| Longo | III | IV |

Existem evidências que sugerem que uma grande proporção de participantes dos programas de tratamento contra drogas são curados, ou seja, a partir do momento em que o paciente entra no programa ele nunca mais volta a utilizar drogas (KANNAN et al., 2010).

A partir das equações (4.22), (4.23) e (4.28), tem-se as estimativas apresentadas nas Tabelas 10 e 11 — estimadores de máxima verossimilhança para os modelos de mistura e não mistura, respectivamente. Nas Tabelas 12 e 13, tem-se as inferências considerando a análise Bayesiana para os modelos de mistura e não mistura, respectivamente.

Nas Tabelas 12 e 13 tem-se, também, as estimativas de Monte Carlo para o DIC, utilizado como critério de discriminação de modelos. Menores valores de DIC indicam melhores modelos.

Os estimadores de máxima verossimilhança são obtidos utilizando a procedure NLMIXED do software SAS (SAS, 2010b), pelo algoritmo de Newton-Raphson. Para obter as

estimativas Bayesianas é utilizado o método MCMC disponível no software SAS 9.3 na procedure MCMC (SAS, 2010a). Uma única cadeia é utilizada para ambos os modelos considerando 200.000 simulações para cada parâmetro com um *burn-in* de tamanho 15.000 para eliminar os possíveis efeitos dos valores iniciais da simulação. Os valores simulados foram selecionados de 100 em 100, para se ter amostras aproximadamente não correlacionadas, no que resulta em uma amostra final de tamanho 2.000. Diagnósticos usuais de convergência observados na literatura estão avaliados na procedure MCMC do software SAS; nesse caso a indicação de convergência para todos os parâmetros foram observadas. Para todos os parâmetros foram consideradas prioris não informativas, ou seja, $\mu \sim Gama(0,001;0,001)$, $\alpha \sim Gama(0,001;0,001)$ e $p \sim Beta(1;1)$. Para obter uma melhor convergência do algoritmo de simulação a parametrização $\mu = \lambda^{-1}$ é considerada.

Tabela 10: Estimadores de Máxima Verossimilhança (erro padrão) para μ , α e p em cada grupo — modelo de mistura.

| Grupo | $\hat{\mu} = \hat{\lambda}^{-1}$ | $\hat{\alpha}$ | \hat{p} | $-2 \times l(\hat{\mu}, \hat{\alpha}, \hat{p} \mathbf{t}, \boldsymbol{\delta})$ |
|-------|----------------------------------|--------------------|--------------------|---|
| I | 106,1262 (10,7490) | 1,6343 (0,1902) | 0,1500 (0,0262) | 2130,7 |
| II | 125,5109 (21,1980) | 1,5531 (0,2749) | 0,1934 (0,0445) | 951,5 |
| III | 157,6312 (20,4602) | 1,4709 (0,1798) | 0,1813 (0,0324) | 2148,8 |
| IV | 205,4455 (55,1918) | 1,2180 (0,2353) | 0,1457 (0,0656) | 898,4 |

$n_1 = 198, n_2 = 91, n_3 = 202$ e $n_4 = 84$ participantes.

Tabela 11: Estimadores de Máxima Verossimilhança (erro padrão) para μ , α e p em cada grupo — modelo de não mistura.

| Grupo | $\hat{\mu} = \hat{\lambda}^{-1}$ | $\hat{\alpha}$ | \hat{p} | $-2 \times l(\hat{\mu}, \hat{\alpha}, \hat{p} \mathbf{t})$ |
|-------|----------------------------------|--------------------|--------------------|--|
| I | 163,6644 (24,6248) | 1,7563 (0,1875) | 0,1406 (0,0277) | 2129,4 |
| II | 203,9737 (56,5801) | 1,5905 (0,2658) | 0,1753 (0,0524) | 953,2 |
| III | 270,1072 (60,8832) | 1,5138 (0,1747) | 0,1535 (0,0396) | 2150,0 |
| IV | 451,0336 (287,1993) | 1,2469 (0,2335) | 0,0940 (0,0897) | 898,4 |

$n_1= 198, n_2= 91, n_3= 202$ e $n_4= 84$ participantes.

Tabela 12: Médias a posteriori (desvio padrão) para μ , α e p em cada grupo — modelo de mistura.

| Grupo | $\hat{\mu} = \hat{\lambda}^{-1}$ | $\hat{\alpha}$ | \hat{p} | DIC |
|-------|----------------------------------|--------------------|--------------------|----------|
| I | 107,9485 (11,3396) | 1,6292 (0,1907) | 0,1524 (0,0264) | 2136,721 |
| II | 132,9908 (25,8347) | 1,5307 (0,2754) | 0,1948 (0,0457) | 957,344 |
| III | 163,1323 (23,0290) | 1,4587 (0,1795) | 0,1801 (0,0334) | 2154,743 |
| IV | 226,5697 (61,3426) | 1,2021 (0,2257) | 0,1386 (0,0629) | 903,644 |

$n_1= 198, n_2= 91, n_3= 202$ e $n_4= 84$ participantes.

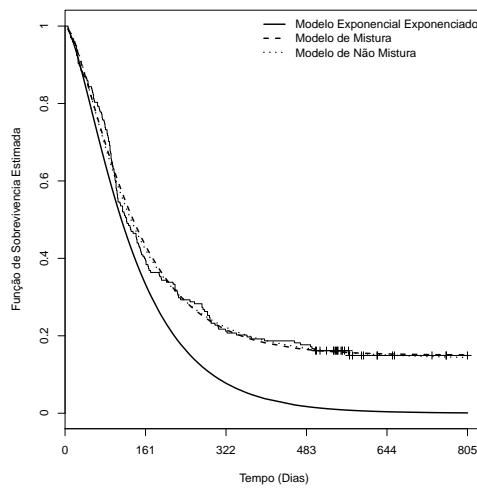
Tabela 13: Médias a posteriori (desvio padrão) para μ , α e p em cada grupo — modelo de não mistura.

| Grupo | $\hat{\mu} = \hat{\lambda}^{-1}$ | $\hat{\alpha}$ | \hat{p} | DIC |
|-------|----------------------------------|--------------------|--------------------|----------|
| I | 168,9 (27,9911) | 1,7510 (0,1852) | 0,1406 (0,0274) | 2135,128 |
| II | 229,9 (82,8421) | 1,5681 (0,2597) | 0,1751 (0,0519) | 958,320 |
| III | 290,7 (78,5379) | 1,4994 (0,1710) | 0,1525 (0,0398) | 2155,394 |
| IV | 447,4 (217,0) | 1,2932 (0,2050) | 0,1246 (0,0613) | 902,282 |

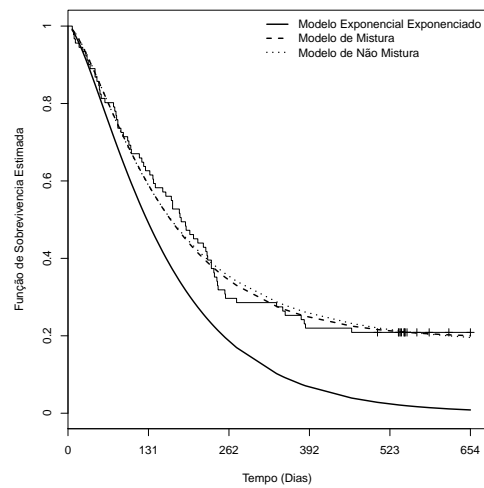
$n_1 = 198, n_2 = 91, n_3 = 202$ e $n_4 = 84$ participantes.

Assim como foi observado no exemplo de aplicação anterior, os resultados obtidos via inferência clássica e via inferência Bayesiana usando distribuição a priori bem não informativa são muito similares. Para esta aplicação, também observa-se que as inferências Bayesianas e clássicas obtidas para os modelos de mistura e não mistura para fração de cura, levam a resultados diferentes. É importante salientar que o modelo de mistura apresenta estimativas bem mais precisas, pois os desvios-padrão obtidos para cada estimador são bem menores do que os obtidos para o modelo de não mistura. Outro ponto favorável ao modelo de mistura: facilidade de interpretação por pesquisadores médicos.

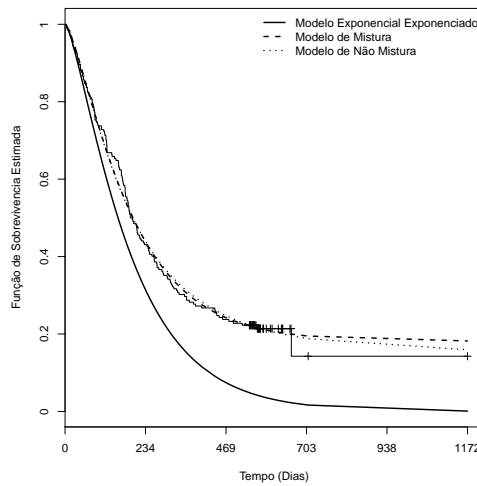
Na Figura 4, tem-se os gráficos das curvas de sobrevivência estimadas pelo método de máxima verossimilhança considerando os modelos de mistura e não mistura na presença de fração de cura e as curvas de Kaplan-Meier estimadas não parametricamente (KAPLAN; MEIER, 1958). Tem-se, também, a curva de sobrevivência estimada a partir da distribuição exponencial exponenciada sem considerar a presença de fração de cura.



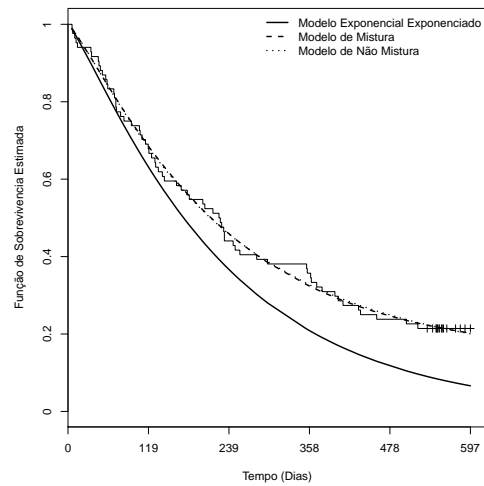
(a) Grupo I



(b) Grupo II



(c) Grupo III



(d) Grupo IV

Figura 4: Ajuste dos modelos aos dados, considerando a distribuição Exponencial Exponenciada.

Das curvas de sobrevivência ajustadas (ver Figura 4), conclui-se que os modelos de mistura e não mistura na presença de fração de cura apresentam um bom ajuste aos tempos de sobrevivência. Dos resultados das Tabelas 10 — 13, observa-se que os resultados clássicos e Bayesianos são similares, o critério de DIC também retornaram resultados similares.

Na presença de covariáveis, são consideradas variáveis “dummy” representando os diferentes grupos, em que $x_{1i} = 1$ se o i -ésimo indivíduo pertence ao grupo 2 e 0 caso

contrário; $x_{2i} = 1$ se o i -ésimo indivíduo pertence ao grupo 3 e 0 caso contrário; e $x_{3i} = 1$ se o i -ésimo indivíduo pertence ao grupo 4 e 0 caso contrário. Um modelo similar é proposto por Mazucheli et al. (2003). Portanto, o seguinte modelo de regressão é considerado,

$$\begin{aligned}\log(\mu_i) &= \beta_0 + \beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2i} + \beta_3 x_{3i}; \\ \log(\alpha_i) &= \alpha_0 + \alpha_1 x_{1i} + \alpha_2 x_{2i} + \alpha_3 x_{3i}; \\ \log\left(\frac{p_i}{1-p_i}\right) &= \eta_0 + \eta_1 x_{1i} + \eta_2 x_{2i} + \eta_3 x_{3i}.\end{aligned}\tag{5.1}$$

Na análise dos dados são considerados quatro casos especiais do modelo (5.1): modelo sem covariável (Modelo 1), modelo de regressão para μ (Modelo 2), modelo de regressão para μ e α (Modelo 3) e modelo de regressão para μ , α e p (Modelo 4). Assumindo independência a priori entre os parâmetros dos modelos de mistura e não mistura, considera-se uma distribuição a priori normal $N(0; 100)$ para os parâmetros de regressão β_l , α_l e η_l , $l = 0, 1, 2, 3$.

Nas Tabelas 14 e 15 tem-se os estimadores de máxima verossimilhança para os parâmetros de regressão dos modelos de mistura e não mistura, respectivamente. Nas Tabelas 16 e 17, tem-se os resultados inferenciais considerando o enfoque Bayesiano para os modelos de regressão na presença de fração de cura considerando mistura e não mistura, respectivamente.

Tabela 14: Estimador de Máxima Verossimilhança (EMV) e Erro Padrão (EP) para os modelos de regressão — modelo de mistura.

| Modelo | Parâmetro | EMV | EP | Intervalo de Confiança 95% |
|--------------------------|----------------------------------|---------|-------------------|----------------------------|
| Modelo 1 | $\hat{\mu} = \hat{\lambda}^{-1}$ | 137,451 | 9,6817 | (118,44; 156,47) |
| | $\hat{\alpha}$ | 1,4741 | 0,1038 | (1,2701; 1,6781) |
| | \hat{p} | 0,1733 | 0,017 | (0,1389; 0,2077) |
| Modelo 2 | $\hat{\alpha}$ | 1,4928 | 0,1054 | (1,2857; 1,6999) |
| | \hat{p} | 0,1688 | 0,0179 | (0,1337; 0,2039) |
| | $\hat{\beta}_0$ | 4,7194 | 0,0842 | (4,5539; 4,8848) |
| | $\hat{\beta}_1$ (Grupo 2) | 0,1549 | 0,1363 | (-0,1127; 0,4226) |
| | $\hat{\beta}_2$ (Grupo 3) | 0,3407 | 0,1078 | (0,1289; 0,5524) |
| | $\hat{\beta}_3$ (Grupo 4) | 0,4082 | 0,1456 | (0,1222; 0,6941) |
| Modelo 3 | \hat{p} | 0,1670 | 0,0180 | (0,1316; 0,2024) |
| | $\hat{\beta}_0$ | 4,6582 | 0,0992 | (4,4634; 4,8531) |
| | $\hat{\beta}_1$ (Grupo 2) | 0,2006 | 0,2013 | (-0,1947; 0,5959) |
| | $\hat{\beta}_2$ (Grupo 3) | 0,4259 | 0,1612 | (0,1093; 0,7426) |
| | $\hat{\beta}_3$ (Grupo 4) | 0,6151 | 0,2241 | (0,1748; 1,0554) |
| | $\hat{\alpha}_0$ | 0,4959 | 0,1156 | (0,2688; 0,7229) |
| | $\hat{\alpha}_1$ (Grupo 2) | -0,0726 | 0,2127 | (-0,4903; 0,3452) |
| | $\hat{\alpha}_2$ (Grupo 3) | -0,1240 | 0,1670 | (-0,4519; 0,2039) |
| | $\hat{\alpha}_3$ (Grupo 4) | -0,2744 | 0,2109 | (-0,6887; 0,1400) |
| Modelo 4 | $\hat{\beta}_0$ | 4,6646 | 0,1013 | (4,4657; 4,8636) |
| | $\hat{\beta}_1$ (Grupo 2) | 0,1678 | 0,1969 | (-0,2190; 0,5546) |
| | $\hat{\beta}_2$ (Grupo 3) | 0,3956 | 0,1646 | (0,0723; 0,7190) |
| | $\hat{\beta}_3$ (Grupo 4) | 0,6605 | 0,2871 | (0,0966; 1,2245) |
| | $\hat{\alpha}_0$ | 0,4912 | 0,1164 | (0,2626; 0,7198) |
| | $\hat{\alpha}_1$ (Grupo 2) | -0,0509 | 0,2118 | (-0,4670; 0,3652) |
| | $\hat{\alpha}_2$ (Grupo 3) | -0,1054 | 0,1688 | (-0,4369; 0,2261) |
| | $\hat{\alpha}_3$ (Grupo 4) | -0,2940 | 0,2255 | (-0,7370; 0,1489) |
| | $\hat{\eta}_0$ | -1,7347 | 0,2054 | (-2,1381; -1,3313) |
| | $\hat{\eta}_1$ (Grupo 2) | 0,3069 | 0,3514 | (-0,3832; 0,9970) |
| $\hat{\eta}_2$ (Grupo 3) | 0,2272 | 0,2995 | (-0,3611; 0,8155) | |
| $\hat{\eta}_3$ (Grupo 4) | -0,0344 | 0,5661 | (-1,1463; 1,0775) | |

Tabela 15: Estimador de Máxima Verossimilhança (EMV) e Erro Padrão (EP) para os modelos de regressão — modelo de não mistura.

| Modelo | Parâmetro | <i>EMV</i> | <i>EP</i> | Intervalo de Confiança 95% |
|----------------------------|----------------------------------|------------|-------------------|----------------------------|
| Modelo 1 | $\hat{\mu} = \hat{\lambda}^{-1}$ | 225,780 | 0,0203 | (174,16; 277,40) |
| | $\hat{\alpha}$ | 1,5432 | 0,1020 | (1,3429; 1,7435) |
| | \hat{p} | 0,1538 | 0,0203 | (0,1139; 0,1937) |
| Modelo 2 | $\hat{\alpha}$ | 1,5620 | 0,1027 | (1,3603; 1,7636) |
| | \hat{p} | 0,1486 | 0,0205 | (0,1084; 0,1889) |
| | $\hat{\beta}_0$ | 5,2008 | 0,1234 | (4,9584; 5,4433) |
| | $\hat{\beta}_1$ (Grupo 2) | 0,2072 | 0,1499 | (-0,0872; 0,5016) |
| | $\hat{\beta}_2$ (Grupo 3) | 0,3764 | 0,1164 | (0,1477; 0,6050) |
| | $\hat{\beta}_3$ (Grupo 4) | 0,4224 | 0,1551 | (0,1178; 0,7270) |
| Modelo 3 | \hat{p} | 0,1461 | 0,0204 | (0,1061; 0,1862) |
| | $\hat{\beta}_0$ | 5,0825 | 0,1377 | (4,8121; 5,3528) |
| | $\hat{\beta}_1$ (Grupo 2) | 0,3534 | 0,2606 | (-0,1584; 0,8653) |
| | $\hat{\beta}_2$ (Grupo 3) | 0,5490 | 0,1990 | (0,1582; 0,9399) |
| | $\hat{\beta}_3$ (Grupo 4) | 0,7399 | 0,2677 | (0,2140; 1,2657) |
| | $\hat{\alpha}_0$ | 0,5671 | 0,1055 | (0,3600; 0,7743) |
| | $\hat{\alpha}_1$ (Grupo 2) | -0,1390 | 0,1906 | (-0,5134; 0,2354) |
| | $\hat{\alpha}_2$ (Grupo 3) | -0,1619 | 0,1481 | (-0,4529; 0,1290) |
| $\hat{\alpha}_3$ (Grupo 4) | -0,2838 | 0,1846 | (-0,6464; 0,0788) | |
| Modelo 4 | $\hat{\beta}_0$ | 5,0978 | 0,1505 | (4,8023; 5,3933) |
| | $\hat{\beta}_1$ (Grupo 2) | 0,2202 | 0,3156 | (-0,3996; 0,8400) |
| | $\hat{\beta}_2$ (Grupo 3) | 0,5010 | 0,2710 | (-0,0313; 1,0333) |
| | $\hat{\beta}_3$ (Grupo 4) | 1,0137 | 0,6543 | (-0,2713; 2,2988) |
| | $\hat{\alpha}_0$ | 0,5632 | 0,1068 | (0,3535; 0,7729) |
| | $\hat{\alpha}_1$ (Grupo 2) | -0,0992 | 0,1983 | (-0,4887; 0,2903) |
| | $\hat{\alpha}_2$ (Grupo 3) | -0,1486 | 0,1572 | (-0,4574; 0,1602) |
| | $\hat{\alpha}_3$ (Grupo 4) | -0,3426 | 0,2156 | (-0,7659; 0,0808) |
| | $\hat{\eta}_0$ | -1,8103 | 0,2291 | (-2,2603; -1,3602) |
| | $\hat{\eta}_1$ (Grupo 2) | 0,2616 | 0,4286 | (-0,5802; 1,1034) |
| $\hat{\eta}_2$ (Grupo 3) | 0,1026 | 0,3811 | (-0,6458; 0,8511) | |
| $\hat{\eta}_3$ (Grupo 4) | -0,4552 | 1,0774 | (-2,5714; 1,6610) | |

Tabela 16: Média a Posteriori (MP) e Desvio Padrão (DP) para os modelos de regressão

— modelo de mistura.

| Modelo | Parâmetro | MP | DP | Intervalo de Credibilidade 95% |
|----------|----------------------------------|---------|---------|--------------------------------|
| Modelo 1 | $\hat{\mu} = \hat{\lambda}^{-1}$ | 139,0 | 10,0554 | (121, 3; 161, 0) |
| | $\hat{\alpha}$ | 1,4692 | 0,1043 | (1, 2682; 1, 6715) |
| | \hat{p} | 0,1733 | 0,0177 | (0, 1390; 0, 2082) |
| Modelo 2 | $\hat{\alpha}$ | 1,4731 | 0,1063 | (1, 2724; 1, 6850) |
| | \hat{p} | 0,1674 | 0,0177 | (0, 1334; 0, 2035) |
| | $\hat{\beta}_0$ | 4,7359 | 0,0858 | (4, 5757; 4, 9087) |
| | $\hat{\beta}_1$ (Grupo 2) | 0,1658 | 0,1397 | (-0, 0999; 0, 4420) |
| | $\hat{\beta}_2$ (Grupo 3) | 0,3473 | 0,1073 | (0, 1452; 0, 5518) |
| | $\hat{\beta}_3$ (Grupo 4) | 0,4076 | 0,1431 | (0, 1265; 0, 6845) |
| Modelo 3 | \hat{p} | 0,1657 | 0,0181 | (0, 1317; 0, 2018) |
| | $\hat{\beta}_0$ | 4,6694 | 0,1044 | (4, 4676; 4, 8815) |
| | $\hat{\beta}_1$ (Grupo 2) | 0,2355 | 0,2072 | (-0, 1381; 0, 6667) |
| | $\hat{\beta}_2$ (Grupo 3) | 0,4356 | 0,1641 | (0, 1012; 0, 7558) |
| | $\hat{\beta}_3$ (Grupo 4) | 0,6325 | 0,2283 | (0, 2164; 1, 1010) |
| | $\hat{\alpha}_0$ | 0,4842 | 0,1196 | (0, 2436; 0, 7215) |
| | $\hat{\alpha}_1$ (Grupo 2) | -0,0954 | 0,2096 | (-0, 5125; 0, 3096) |
| | $\hat{\alpha}_2$ (Grupo 3) | -0,1234 | 0,1679 | (-0, 4406; 0, 2039) |
| Modelo 4 | $\hat{\alpha}_3$ (Grupo 4) | -0,2799 | 0,2172 | (-0, 7192; 0, 1311) |
| | $\hat{\beta}_0$ | 4,6762 | 0,1049 | (4, 4853; 4, 8966) |
| | $\hat{\beta}_1$ (Grupo 2) | 0,2120 | 0,2153 | (-0, 2025; 0, 6678) |
| | $\hat{\beta}_2$ (Grupo 3) | 0,4176 | 0,1758 | (0, 0756; 0, 7827) |
| | $\hat{\beta}_3$ (Grupo 4) | 0,9255 | 0,3000 | (0, 3208; 1, 4941) |
| | $\hat{\alpha}_0$ | 0,4807 | 0,1191 | (0, 2439; 0, 7107) |
| | $\hat{\alpha}_1$ (Grupo 2) | -0,0770 | 0,2176 | (-0, 5121; 0, 3413) |
| | $\hat{\alpha}_2$ (Grupo 3) | -0,1179 | 0,1723 | (-0, 4515; 0, 2272) |
| Modelo 4 | $\hat{\alpha}_3$ (Grupo 4) | -0,4014 | 0,2257 | (-0, 8338; 0, 0521) |
| | $\hat{\eta}_0$ | -1,7570 | 0,2093 | (-2, 1941; -1, 3756) |
| | $\hat{\eta}_1$ (Grupo 2) | 0,2566 | 0,3707 | (-0, 5389; 0, 9461) |
| | $\hat{\eta}_2$ (Grupo 3) | 0,1917 | 0,3308 | (-0, 5144; 0, 8065) |
| | $\hat{\eta}_3$ (Grupo 4) | -1,3535 | 1,3590 | (-4, 5917; 0, 5829) |

Tabela 17: Média a Posteriori (MP) e Desvio Padrão (DP) para os modelos de regressão

— modelo de não mistura.

| Modelo | Parâmetro | MP | DP | Intervalo de Credibilidade 95% |
|--------------------------|----------------------------------|---------|--------------------|--------------------------------|
| Modelo 1 | $\hat{\mu} = \hat{\lambda}^{-1}$ | 230,8 | 3,3140 | (224, 2; 237, 1) |
| | $\hat{\alpha}$ | 1,5261 | 0,0626 | (1,4042; 1,6500) |
| | \hat{p} | 0,1520 | 0,0144 | (0,1248; 0,1820) |
| Modelo 2 | $\hat{\alpha}$ | 1,5477 | 0,1029 | (1,3509; 1,7581) |
| | \hat{p} | 0,1466 | 0,0205 | (0,1039; 0,1851) |
| | $\hat{\beta}_0$ | 5,2253 | 0,1294 | (4,9855; 5,5064) |
| | $\hat{\beta}_1$ (Grupo 2) | 0,2156 | 0,1500 | (-0,0806; 0,5156) |
| | $\hat{\beta}_2$ (Grupo 3) | 0,3788 | 0,1192 | (0,1515; 0,6117) |
| | $\hat{\beta}_3$ (Grupo 4) | 0,4192 | 0,1511 | (0,1378; 0,7091) |
| Modelo 3 | \hat{p} | 0,1456 | 0,0201 | (0,1065; 0,1854) |
| | $\hat{\beta}_0$ | 5,1049 | 0,1394 | (4,8561; 5,4073) |
| | $\hat{\beta}_1$ (Grupo 2) | 0,3780 | 0,2601 | (-0,1230; 0,9242) |
| | $\hat{\beta}_2$ (Grupo 3) | 0,5514 | 0,1980 | (0,1714; 0,9400) |
| | $\hat{\beta}_3$ (Grupo 4) | 0,7566 | 0,2696 | (0,2408; 1,3103) |
| | $\hat{\alpha}_0$ | 0,5531 | 0,1061 | (0,3500; 0,7583) |
| | $\hat{\alpha}_1$ (Grupo 2) | -0,1457 | 0,1881 | (-0,5121; 0,2205) |
| | $\hat{\alpha}_2$ (Grupo 3) | -0,1600 | 0,1483 | (-0,4386; 0,1255) |
| Modelo 4 | $\hat{\beta}_0$ | 5,1399 | 0,1674 | (4,8557; 5,5011) |
| | $\hat{\beta}_1$ (Grupo 2) | 0,3944 | 0,4329 | (-0,2903; 1,5002) |
| | $\hat{\beta}_2$ (Grupo 3) | 0,5612 | 0,3134 | (-0,0143; 1,2202) |
| | $\hat{\beta}_3$ (Grupo 4) | 2,2845 | 0,9722 | (0,4427; 3,9583) |
| | $\hat{\alpha}_0$ | 0,5460 | 0,1100 | (0,3254; 0,7593) |
| | $\hat{\alpha}_1$ (Grupo 2) | -0,1558 | 0,2069 | (-0,5790; 0,2268) |
| | $\hat{\alpha}_2$ (Grupo 3) | -0,1607 | 0,1602 | (-0,4725; 0,1533) |
| | $\hat{\alpha}_3$ (Grupo 4) | -0,4726 | 0,1925 | (-0,8356; -0,0871) |
| | $\hat{\eta}_0$ | -1,8713 | 0,2513 | (-2,4350; -1,4239) |
| | $\hat{\eta}_1$ (Grupo 2) | 0,0286 | 0,6684 | (-1,5882; 1,0395) |
| $\hat{\eta}_2$ (Grupo 3) | 0,0224 | 0,4627 | (-1,0456; 0,8588) | |
| $\hat{\eta}_3$ (Grupo 4) | -5,8206 | 4,8011 | (-15,8272; 0,4249) | |

A partir dos resultados das Tabelas 14 — 17, observa-se inferências pontuais muito similares considerando os modelos de mistura e não mistura. Apesar disso, em muitos casos, observa-se inferências mais precisas considerando o modelo de não-mistura (intervalos de confiança e credibilidade com comprimentos menores). Observa-se, também, que as inferências Bayesianas são muito similares às obtidas via inferência clássica.

Para a discriminação dos modelos propostos, no contexto Bayesiano baseado nos métodos MCMC, é utilizado o critério DIC introduzido por Spiegelhalter et al. (2002) e dado automaticamente pelo software **SAS**; na análise clássica é utilizado o critério de discriminação AIC. Outros critérios de discriminação são propostos na literatura por, Brooks (2002), Celeux et al. (2005) e Gelfand et al. (1992). Na Tabela 18, tem-se os critérios DIC e AIC para cada um dos quatro modelos propostos.

Tabela 18: Critérios de discriminação.

| Modelo | Modelo de mistura | | Modelo de não mistura | |
|----------|-------------------|--------|-----------------------|--------|
| | DIC | AIC | DIC | AIC |
| Modelo 1 | 6151,9 | 6151,9 | 6151,7 | 6153,7 |
| Modelo 2 | 6144,2 | 6144,2 | 6146,3 | 6146,5 |
| Modelo 3 | 6148,5 | 6148,4 | 6149,7 | 6149,8 |
| Modelo 4 | 6152,8 | 6153,4 | 6151,7 | 6155,1 |

A partir dos resultados da Tabela 18, conclui-se que o “Modelo 2” (modelo de regressão somente em μ) se ajusta melhor aos dados. Portanto, a partir dos resultados obtidos nas Tabelas 14–17 e considerando o Modelo 2, conclui-se que somente o grupo 2 (intervalo de credibilidade para o parâmetro β_1 contém o valor zero) não tem efeito de tratamento significativo na proporção de pacientes susceptíveis.

5.3 Aplicação do Modelo Weibull na Presença de Fração de Cura

Nessa aplicação é considerado um conjunto de dados associado à leucemia. O transplante de medula óssea é um tratamento padrão para a cura de leucemia aguda. O prognóstico pode depender de variáveis conhecidas na hora do transplante, tais como idade e sexo do paciente e/ou doador, estágio inicial da doença, tempo do diagnóstico até o transplante, entre muitos outros. O prognóstico final pode mudar à medida que o paciente pós-transplantado é submetido a fatores aleatórios durante o processo de recuperação, como o desenvolvimento de doenças agudas ou crônicas no enxerto-versus-hospedeiro (GVHD), o retorno da contagem de plaquetas aos níveis normais, ou o desenvolvimento de infecções. O transplante pode ser considerado um fracasso, quando o paciente com leucemia apresenta uma recidiva (recaída) ou quando ele morre enquanto está em remissão (tratamento relacionado à morte).

Nesse estudo, 99 pacientes com leucemia mieloide aguda (AML) e 38 pacientes com leucemia linfoblástica aguda (ALL), totalizando 137 pacientes, recebem uma combinação de 16 mg/Kg de cyclophosphamide oral e 120 mg/Kg de cyclophosphamide intravenosa. Os pacientes são tratados em quatro hospitais diferentes, sendo 76 pacientes tratados no Ohio State University (OSU) em Columbus, 21 no Hahnemann University (HU) na Philadelphia, 23 no St. Vincent's Hospital (SVH) em Sidney, Austrália e 17 no Alfred Hospital (AH) em Melbourne, Austrália (dados introduzidos por Klein e Moeschberger (1997)).

Considera-se como tempo de sobrevivência, o tempo (em dias) até o diagnóstico de rejeição (TA), tem-se, também, 111 observações censuradas e as seguintes covariáveis: idade do paciente em anos; idade do doador em anos; sexo do paciente; sexo do doador; CMV (estado imunitário de citomegalovírus) do paciente; CMV do doador; tempo de espera até o transplante e hospital em que o paciente foi tratado.

Na Figura 5, tem-se o gráfico do estimador não paramétrico de Kaplan-Meier para a função de sobrevivência considerando o tempo até o TA. Observa-se que um grande

número de pacientes são censurados (111 observações), uma possível indicação de que os mesmos nunca vão experimentar o evento de interesse.

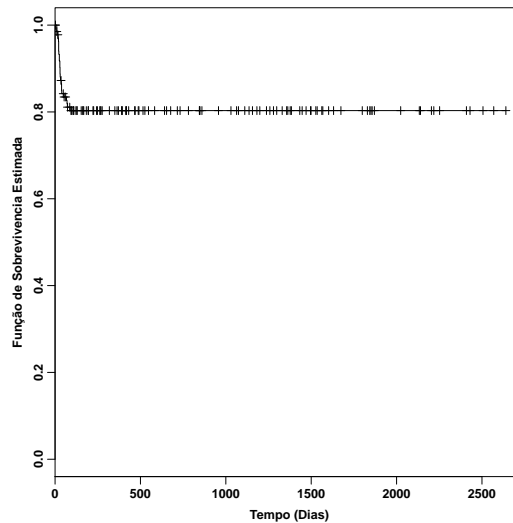


Figura 5: Estimador não paramétrico de Kaplan-Meier para a função de sobrevivência.

Para a análise desse conjunto de dados são considerados os modelos de fração de cura, introduzidos na Seção 4.3, na presença ou não de covariáveis. São denotados como “Modelo 1” o modelo de mistura (3.1) e “Modelo 2” o modelo de não mistura (3.6). Para uma análise inicial são considerados os modelos de fração de cura na ausência de covariáveis.

Nas Tabelas 19 e 20, tem-se os resultados inferenciais considerando as metodologias clássica e Bayesiana para os Modelos 1 e 2, tem-se, também, os resultados inferenciais considerando a distribuição Weibull padrão sem a presença de fração de cura. Na análise Bayesiana são consideradas distribuições a priori não informativas para todos os parâmetros dos modelos (ver Seção 4.6.3). As estimativas de máxima verossimilhança são obtidas utilizando a procedure `NLMIXED` (SAS, 2010b) e as estimativas Bayesianas são obtidas utilizando a procedure `MCMC` (SAS, 2010a), ambas disponíveis no software SAS 9.3.

Uma única cadeia é utilizada para todos os modelos considerando 200.000 simulações para cada parâmetro com um *burn-in* de tamanho 15.000 para eliminar os possíveis efeitos dos valores iniciais da simulação. Os valores simulados foram escolhidos de 100 em 100, para se ter amostras aproximadamente não correlacionadas, no que resulta em

uma amostra final de tamanho 2.000. Diagnósticos usuais de convergência observados na literatura estão avaliados na procedure MCMC do software SAS; nesse caso a indicação de convergência para todos os parâmetros foram observadas.

Tabela 19: Estimadores de máxima verossimilhança (sem presença de covariáveis).

| Modelo | Parâmetro | EMV (EP) | Intervalo de Confiança 95% |
|----------------|-----------|-----------------|----------------------------|
| Weibull Padrão | λ | 0,0257 (0,0110) | (0,0040; 0,0475) |
| | γ | 0,3297 (0,0592) | (0,2127; 0,4467) |
| Modelo 1 | λ | 0,0010 (0,0011) | (-0,0012; 0,0032) |
| | γ | 1,8769 (0,2724) | (1,3382; 2,4156) |
| | p | 0,8031 (0,0346) | (0,7346; 0,8716) |
| Modelo 2 | λ | 0,0008 (0,0009) | (-0,0009; 0,0025) |
| | γ | 1,9285 (0,2785) | (1,3778; 2,4792) |
| | p | 0,8022 (0,0348) | (0,7334; 0,8710) |

EP: erro padrão

Tabela 20: Média a Posteriori (MP) e Desvio Padrão (DP) (sem presença de covariáveis).

| Modelo | Parâmetro | Média a Posteriori (DP) | Intervalo de Credibilidade 95% |
|----------------|-----------|-------------------------|--------------------------------|
| Weibull Padrão | λ | 0,0283 (0,0120) | (0,0104; 0,0572) |
| | γ | 0,3251 (0,0587) | (0,2219; 0,4444) |
| Modelo 1 | λ | 0,0019 (0,0019) | (0,0001; 0,0072) |
| | γ | 1,8335 (0,2651) | (1,3766; 2,3809) |
| | p | 0,7993 (0,0348) | (0,7264; 0,8616) |
| Modelo 2 | λ | 0,0014 (0,0018) | (0,00002; 0,0064) |
| | γ | 1,9394 (0,3217) | (1,3941; 2,8134) |
| | p | 0,7980 (0,0349) | (0,7241; 0,8604) |

Observando as Tabela 19 é possível notar que os intervalos de confiança para o parâmetro λ obtidos via estimadores de máxima verossimilhança retornaram um limite

inferior com valor negativo, lembrando que $\lambda > 0$. No entanto para as estimativas de λ considerando o método Bayesiano isso não ocorre (ver, Tabela 20). Esse fato mostra uma vantagem na estimação dos parâmetros desse modelo sob o aspecto Bayesiano.

Na análise Bayesiana utilizando métodos MCMC, é utilizado como critério de discriminação de modelos o critério DIC introduzido por (SPIEGELHALTER et al., 2002) e dado automaticamente pelo software SAS, na análise clássica é utilizado o critério de AIC. Na Tabela 21 tem-se os valores de DIC e AIC para os modelos propostos.

Tabela 21: Critérios de discriminação.

| Modelo | DIC | AIC |
|----------------|-------|-------|
| Weibull Padrão | 421,8 | 421,8 |
| Modelo 1 | 352,7 | 358,8 |
| Modelo 2 | 347,7 | 358,6 |

Na Figura 6, tem-se o gráfico do estimador não paramétrico de Kaplan-Meier para a função de sobrevivência (na escala original e não original, para uma melhor visualização) e as curvas das funções de sobrevivência estimadas por máxima verossimilhança, considerando os três modelos na presença de fração de cura e a distribuição Weibull padrão.

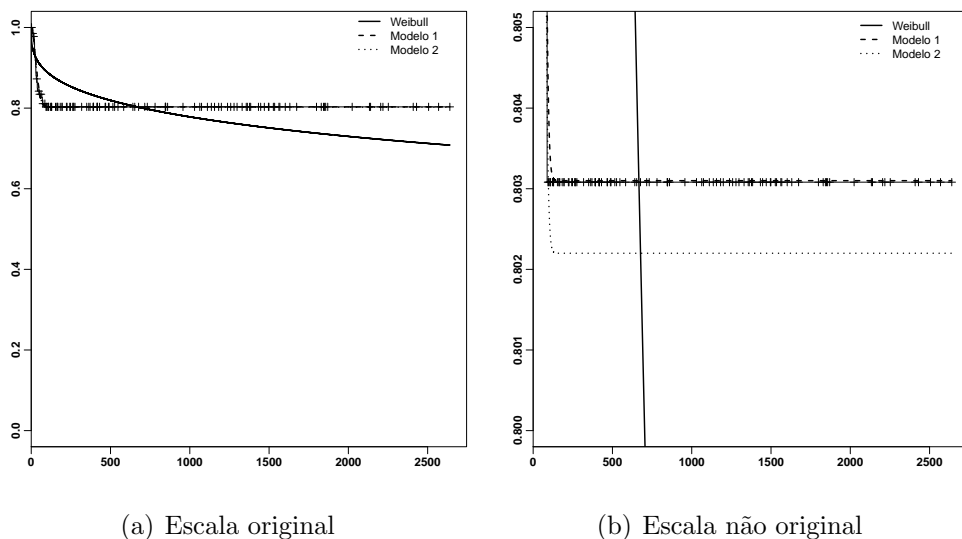


Figura 6: Ajuste dos modelos aos dados, considerando a distribuição Weibull.

Observado o ajuste dos dados aos modelos de sobrevivência (ver Figura 6), conclui-se que os Modelos 1 e 2 estão bem ajustados aos tempos de sobrevivência. Dos resultados das Tabelas 19, 20 e 21 observa-se que os resultados obtidos a partir das metodologias clássicas e Bayesianas são similares e que os critérios DIC e AIC para os três modelos propostos são muito próximos.

Na presença de covariáveis o seguinte modelo é proposto (ver (4.73)),

$$\lambda_i = \beta_0 \exp [\beta_1 (x_{1i} - \bar{x}_1) + \beta_2 (x_{2i} - \bar{x}_2) + \beta_3 x_{3i} + \beta_4 x_{4i} + \beta_5 x_{5i} + \beta_6 x_{6i} + \beta_7 (x_{7i} - \bar{x}_7) + \beta_8 x_{8i} + \beta_9 x_{9i} + \beta_{10} x_{10i}]; \quad (5.2)$$

$$\log \left(\frac{p_i}{1-p_i} \right) = \alpha_0 + \alpha_1 (x_{1i} - \bar{x}_1) + \alpha_2 (x_{2i} - \bar{x}_2) + \alpha_3 x_{3i} + \alpha_4 x_{4i} + \alpha_5 x_{5i} + \alpha_6 x_{6i} + \alpha_7 (x_{7i} - \bar{x}_7) + \alpha_8 x_{8i} + \alpha_9 x_{9i} + \alpha_{10} x_{10i},$$

em que x_{1i} representa a idade do paciente; x_{2i} representa a idade do doador; x_{3i} representa o sexo do paciente (1 = masculino; 0 = feminino); x_{4i} representa o sexo do doador (1 = masculino; 0 = feminino); x_{5i} representa o CMV do paciente (1 = positivo; 0 = negativo); x_{6i} representa o CMV do doador (1 = positivo; 0 = negativo); x_{7i} representa o tempo de espera pelo transplante em dias; x_{8i} , x_{9i} e x_{10i} são variáveis “dummy” representando os diferentes hospitais em que $x_{8i} = 1$ para OSU e 0 caso contrário; $x_{9i} = 1$ para HU e 0 caso contrário; $x_{10i} = 1$ para SVH e 0 caso contrário; \bar{x}_1 , \bar{x}_2 e \bar{x}_7 são as médias amostrais das covariáveis x_{1i} , x_{2i} e x_{7i} , $i = 1, \dots, 137$. O uso de covariáveis centralizadas são utilizadas para resolver alguns problemas de estimações e convergências.

Para obter informações preliminares a respeito dos parâmetros do modelo (5.2), inicialmente uma análise Bayesiana de regressão é realizada individualmente para cada covariável. Assume-se distribuições a priori não informativas para cada parâmetro dos modelos. Utilizando o software SAS, seguindo os mesmos critérios de simulação utilizados para analisar os dados sem presença de covariáveis, somente as covariáveis X_1 (idade do paciente), X_2 (idade do doador) e X_7 (tempo de espera) apresentam algum efeito nos parâmetros λ_i e p_i , isso é, o valor zero não está incluído no intervalo de credibilidade 95% dos respectivos parâmetros de regressão.

Na Tabela 22, tem-se as médias a posteriori da análise Bayesiana de regressão realizada individualmente para cada uma das covariáveis X_1 , X_2 e X_7 considerando o modelo de mistura com fração de cura (3.1).

Tabela 22: Média a Posteriori (MP) e Desvio Padrão (DP) (modelos de regressão com apenas uma covariável, Modelo 1).

| Covariável | Parâmetro | Média a | Intervalo de |
|---------------------------|------------|------------------|---------------------|
| | | Posteriori (DP) | Credibilidade 95% |
| x_1 (idade do paciente) | α_0 | 4,6059 (1,0902) | (2,9378; 7,0830) |
| | α_1 | -0,0529 (0,0239) | (-0,1006; -0,00787) |
| | β_0 | 0,0008 (0,0011) | (0,00002; 0,0043) |
| | β_1 | 0,0467 (0,0201) | (0,0070; 0,0858) |
| | γ | 2,1305 (0,3478) | (1,5121; 2,8468) |
| x_2 (idade do doador) | α_0 | 4,5690 (1,1213) | (2,8499; 7,1229) |
| | α_2 | -0,0511 (0,0241) | (-0,1000; -0,00585) |
| | β_0 | 0,0008 (0,0011) | (0,00004; 0,0037) |
| | β_2 | 0,0631 (0,0294) | (0,0067; 0,1208) |
| | γ | 2,0627 (0,2857) | (1,5331; 2,6647) |
| x_7 (tempo de espera) | α_0 | 4,3795 (1,0064) | (2,7813; 6,6360) |
| | α_7 | 0,0357 (1,0010) | (-1,9665; 2,0891) |
| | β_0 | 0,0009 (0,0011) | (0,00002; 0,0040) |
| | β_7 | -0,0007 (0,0003) | (-0,0013; -0,0002) |
| | γ | 2,1267 (0,3100) | (1,5522; 2,8799) |

Dos resultados da Tabela 22, observa-se que as três covariáveis X_1 (idade do paciente), X_2 (idade do doador) e X_7 (tempo de espera) apresentam efeitos significantes no parâmetro de escala (intervalos de credibilidade 95% para os parâmetros de regressão β_1 , β_2 e β_7 não incluem o valor zero). Portanto, o seguinte modelo de regressão múltiplo

(considerando as covariáveis X_1 , X_2 e X_7) é considerado,

$$\lambda_i = \beta_0 \exp [\beta_1 (x_{1i} - \bar{x}_1) + \beta_2 (x_{2i} - \bar{x}_2) + \beta_7 (x_{7i} - \bar{x}_7)]; \quad (5.3)$$

$$\log \left(\frac{p_i}{1-p_i} \right) = \alpha_0 + \alpha_1 (x_{1i} - \bar{x}_1) + \alpha_2 (x_{2i} - \bar{x}_2) + \alpha_7 (x_{7i} - \bar{x}_7).$$

Nas Tabelas 23 e 24, tem-se os resultados inferenciais considerando as metodologias clássica e Bayesiana para os modelos 1 e 2 na presença simultânea das covariáveis X_1 (idade do paciente), X_2 (idade do doador) e X_7 (tempo de espera). Na análise Bayesiana distribuições a priori não informativas são consideradas para todos os parâmetros dos modelos (ver Seção 4.6.3).

Tabela 23: Estimadores de máxima verossimilhança (modelo de regressão múltiplo considerando as covariáveis X_1 , X_2 e X_7).

| Modelo | Parâmetros | EMV (EP) | Intervalo de Confiança 95% | AIC |
|----------|--------------------------------|------------------|-------------------------------|-------|
| Modelo 1 | α_0 | 4,4737 (1,0566) | (2,3844; 6,5630) | 353,1 |
| | α_1 (idade do paciente) | -0,0373 (0,0353) | (-0,1072; 0,0326) | |
| | α_2 (idade do doador) | -0,0247 (0,0351) | (-0,0941; 0,0447) | |
| | α_7 (tempo de espera) | -0,0005 (0,0005) | (-0,0016; 0,0005) | |
| | β_0 | 0,0002 (0,0002) | (-0,0003; 0,0006) | |
| | β_1 (idade do paciente) | 0,0257 (0,0282) | (-0,0301; 0,0816) | |
| | β_2 (idade do doador) | 0,0165 (0,0431) | (-0,0687; 0,1018) | |
| | β_7 (tempo de espera) | -0,0007 (0,0004) | (-0,0015; 0,00003) | |
| | γ | 2,3739 (0,3728) | (1,6366; 3,1112) | |
| Modelo 2 | α_0 | 4,4492 (1,0507) | (2,3716; 6,5268) | 353,1 |
| | α_1 (idade do paciente) | -0,0351 (0,0351) | (-0,1045; 0,0342) | |
| | α_2 (idade do doador) | -0,0262 (0,0351) | (-0,0956; 0,0431) | |
| | α_7 (tempo de espera) | -0,0005 (0,0005) | (-0,0016; 0,0006) | |
| | β_0 | 0,0001 (0,0002) | (-0,0002; 0,0005) | |
| | β_1 (idade do paciente) | 0,0246 (0,0294) | (-0,0335; 0,0827) | |
| | β_2 (idade do doador) | 0,0155 (0,0444) | (-0,0723; 0,1033) | |
| | β_7 (tempo de espera) | -0,0008 (0,0004) | (-0,0016; 0,00002) | |
| | γ | 2,4462 (0,3929) | (1,6693; 3,2231) | |

Tabela 24: Média a Posteriori (MP) e Desvio Padrão (DP) (modelo de regressão múltiplo considerando as covariáveis X_1 , X_2 e X_7).

| Modelo | Parâmetro | Média a Posteriori (DP) | Intervalo de Credibilidade 95% | DIC |
|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------|--------------------------------|-------|
| Modelo 1 | α_0 | 4,8749 (1,1655) | (3,0108; 7,6313) | 333,5 |
| | α_1 (idade do paciente) | -0,0400 (0,0370) | (-0,1117; 0,0323) | |
| | α_2 (idade do doador) | -0,0250 (0,0362) | (-0,0971; 0,0484) | |
| | α_7 (tempo de espera) | -0,0005 (0,0006) | (-0,0017; 0,0007) | |
| | β_0 | 0,0004 (0,0008) | (0,00001; 0,0021) | |
| | β_1 (idade do paciente) | 0,0269 (0,0288) | (-0,0329; 0,0865) | |
| | β_2 (idade do doador) | 0,0141 (0,0429) | (-0,0700; 0,0986) | |
| | β_7 (tempo de espera) | -0,0008 (0,0004) | (-0,0017; -0,00008) | |
| | γ | 2,3440 (0,3298) | (1,6977; 2,9694) | |
| | Modelo 2 | α_0 | 4,8408 (1,2328) | |
| α_1 (idade do paciente) | | -0,0370 (0,0354) | (-0,1080; 0,0303) | |
| α_2 (idade do doador) | | -0,0276 (0,0351) | (-0,0934; 0,0409) | |
| α_7 (tempo de espera) | | -0,0004 (0,0006) | (-0,0016; 0,0008) | |
| β_0 | | 0,0002 (0,0004) | (0,000008; 0,0013) | |
| β_1 (idade do paciente) | | 0,0251 (0,0302) | (-0,0346; 0,0848) | |
| β_2 (idade do doador) | | 0,0133 (0,0448) | (-0,0754; 0,1002) | |
| β_7 (tempo de espera) | | -0,0009 (0,0004) | (-0,0019; -0,0001) | |
| γ | | 2,4375 (0,3386) | (1,8055; 3,1163) | |

A partir das informações das Tabelas 23 e 24, observa-se que os Modelos 1 (mistura) e 2 (não mistura) na presença de fração de cura apresentam resultados similares. Observa-se, também, similares valores de AIC e DIC entre os três modelos. Na inferência Bayesiana (Tabela 24) a covariável X_7 (tempo de espera pelo transplante) afeta o parâmetro de escala λ pois o zero não está incluído no intervalo de credibilidade 95% para β_7 .

5.4 Aplicação do Modelo Exponencial Bivariado de Block e Basu na Presença de Fração de Cura

Nesta aplicação são considerados dados bivariados de sobrevivência. Assumir que a distribuição conjunta para os tempos de sobrevivência T_1 e T_2 dos indivíduos susceptíveis segue distribuição exponencial bivariada de Block e Basu definida pela função densidade de probabilidade conjunta $f_{110}(t_1, t_2)$ dada em (4.37) e função de sobrevivência conjunta $S_{110}(t_1, t_2)$ dada em (4.38). Considera-se a análise de um conjunto de dados (HUSTER et al., 1989) com 197 pacientes diabéticos, em que 50% deles apresentam alto risco de apresentar retinopatia diabética. Cada paciente tem um olho aleatorizado para receber tratamento a laser e o outro olho não recebe tratamento. Para cada olho, o evento de interesse é o tempo da inicialização do tratamento até a acuidade visual cair abaixo de 5/200 em duas visitas consecutivas (indivíduo considerado com “cegueira”). A censura é causada por morte, abandono, ou final do estudo.

Nessa análise assume-se como tempos de sobrevivência, o tempo (em meses) até a cegueira para o olho aleatorizado que recebeu o tratamento a laser (T_1), com 143 observações censuradas e 54 não censuradas, e o tempo (em meses) até a cegueira para o olho aleatorizado que não recebeu o tratamento a laser (T_2), com 96 observações censuradas e 101 não censuradas. Duas covariáveis, a idade do diagnóstico da diabetes (em anos) e o tipo de diabetes (juvenil, adulta) são consideradas. Observando o número de observações censuradas, a ocorrência do evento de interesse não é observada para grande parte dos pacientes, ou seja, há grandes chances desses pacientes serem imunes à cegueira.

Como análise preliminar dos dados, na Figura 7, é apresentado o estimador não paramétrico de Kaplan-Meier para as funções de sobrevivência considerando os dois tempos de sobrevivência associados a cada paciente (olho tratado e não tratado). Desses gráficos, existem indicações de que os dados apresentam fração de cura (um grande número de tempos censurados no final do estudo). É possível observar, também, um melhor resultado para o olho tratado, ou seja, maiores valores dos tempos até a cegueira se comparados com o olho não tratado. Das estimativas de Kaplan-Meier tem-se que os

tempos médios estimados até a cegueira para os dois tempos são: 57,8270 meses para o olho tratado e 43,5258 meses para o olho não tratado.

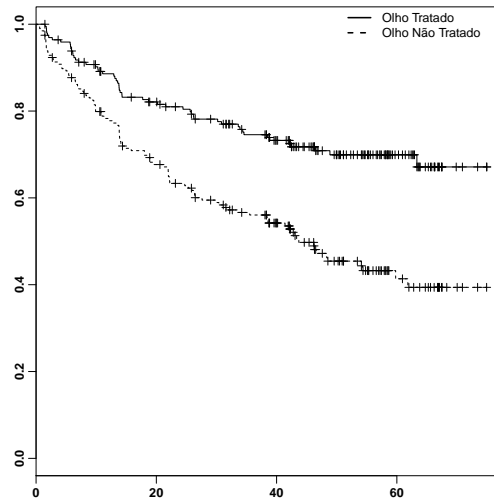


Figura 7: Estimador não paramétrico de Kaplan-Meier das curvas de sobrevivência para cada olho (tratado e não tratado).

Na análise dos dados são considerados os quatro modelos introduzidos na Seção 4.6.4. Uma única cadeia é utilizada para todos os modelos considerando 200.000 simulações para cada parâmetro com um *burn-in* de tamanho 10.000 para eliminar os possíveis efeitos dos valores iniciais da simulação. Os valores simulados foram selecionados de 100 em 100, para se ter amostras aproximadamente não correlacionadas, no que resulta em uma amostra final de tamanho 2.000. Diagnósticos usuais de convergência observados na literatura estão avaliados na biblioteca `rjags` do `software R`; nesse caso a indicação de convergência para todos os parâmetros foram observadas.

Primeiramente, assume-se a distribuição bivariada de Block e Basu (4.37) sem considerar covariáveis e fração de cura (“Modelo 1” introduzido na Seção 4.6.4) na análise dos dados de retinopatia diabética. Para esse modelo, considera-se a distribuição a priori gama (4.74) para μ_j , $j = 1, 2, 3$ em que $a_1 = a_2 = a_3 = 0,001$ e $b_1 = b_2 = b_3 = 0,001$. Na Tabela 25, tem-se as médias a posteriori de interesse assumindo o “Modelo 1”.

Na Tabela 25, $media_1$ e $media_2$ denotam as médias de T_1 e T_2 ; dp_1 e dp_2 denotam os desvios padrão de T_1 e T_2 ; cov_{12} denota a covariância entre T_1 e T_2 ; ρ_{12} denota a correlação

entre T_1 e T_2 .

Tabela 25: Média a Posteriori (MP) e Desvio Padrão (DP) (“Modelo 1”)

| Parâmetros | Médias | DP | Intervalo de Credibilidade 95% |
|-------------|----------|----------|--------------------------------|
| μ_1 | 467, 890 | 281, 743 | (185, 814; 1267, 991) |
| μ_2 | 149, 300 | 87, 892 | (70, 726; 384, 981) |
| μ_3 | 116, 106 | 59, 721 | (61, 559; 292, 650) |
| $media_1$ | 110, 054 | 13, 893 | (88, 107; 141, 725) |
| $media_2$ | 62, 345 | 5, 827 | (52, 273; 74, 590) |
| dp_1 | 93, 252 | 14, 302 | (72, 624; 127, 979) |
| dp_2 | 60, 843 | 5, 445 | (51, 311; 72, 481) |
| cov_{12} | 14, 796 | 3, 145 | (7, 249; 20, 021) |
| ρ_{12} | 0, 00264 | 0, 00052 | (0, 00139; 0, 003427) |

Assumindo a distribuição bivariada de Block e Basu na presença de covariáveis mas sem considerar fração de cura (“Modelo 2”), o modelo de regressão (4.75) é considerado,

$$\begin{aligned} \mu_{1i} &= \alpha_1 \exp(\beta_{11}x_{1i} + \beta_{12}x_{2i}) \\ \mu_{2i} &= \alpha_2 \exp(\beta_{21}x_{1i} + \beta_{22}x_{2i}) \end{aligned}, \quad (5.4)$$

em que $i = 1, \dots, n$ ($n = 197$ pacientes), x_{1i} representa a idade do diagnóstico de diabetes (em anos) e x_{2i} é uma variável binária que representa o tipo de diabetes (1 = juvenil; 0 = adulta).

Para a análise Bayesiana do “Modelo 2”, assume-se distribuições a priori dadas em (4.76), com os seguintes valores dos hiperparâmetros: $c_1 = c_2 = c_3 = 0,01$; $d_1 = d_2 = d_3 = 0,01$; $e_{11} = e_{12} = e_{21} = e_{22} = 0$ e $f_{11} = f_{12} = f_{21} = f_{22} = 0,01$. Na Tabela 26, tem-se as médias a posteriori de interesse assumindo as 2.000 simulações finais de Gibbs.

Dos resultados da Tabela 26, observa-se que a idade do diagnóstico e o tipo de diabetes não tem efeito significativo nos tempos de cegueira, pois o zero está incluso no intervalo de credibilidade 95% para seus associados parâmetros de regressão.

Tabela 26: Média a Posteriori (MP) e Desvio Padrão (DP) (“Modelo 2”)

| Parâmetro | Média | DP | Intervalo de Credibilidade 95% |
|-------------------------------------|---------|---------|--------------------------------|
| α_1 | 349,219 | 121,384 | (169,302; 646,805) |
| α_2 | 90,129 | 30,460 | (48,011; 167,144) |
| β_{11} (idade do diagnóstico) | 0,00468 | 0,00454 | (-0,0066; 0,00985) |
| β_{12} (tipo de diabetes) | 0,172 | 1,577 | (-1,000; 4,966) |
| β_{21} (idade do diagnóstico) | -0,0016 | 0,00539 | (-0,0095; 0,00895) |
| β_{22} (tipo de diabetes) | 0,927 | 1,539 | (-0,053; 5,672) |
| μ_3 | 117,827 | 42,686 | (62,997; 229,085) |

Assumindo o “Modelo 3”, isso é, a distribuição bivariada de Block e Basu na presença de fração de cura mas sem considerar covariáveis, assume-se distribuições a priori dadas em (4.77) para os parâmetros μ_j , $j = 1, 2, 3$, com os seguintes valores de hiperparâmetros: $g_1 = g_2 = g_3 = 0$ e $h_1 = h_2 = h_3 = 1000$; e distribuição a priori de Dirichlet (4.78) para ϕ_{11} , ϕ_{10} , ϕ_{01} , e ϕ_{00} com os valores de hiperparâmetros $w_1 = w_2 = w_3 = w_4 = 1$ (distribuição a priori não informativa para os parâmetros de incidência). Na Tabela 27, tem-se as médias a posteriori de interesse.

Tabela 27: Média a Posteriori (MP) e Desvio Padrão (DP) (“Modelo 3”)

| Parâmetro | Média | DP | Intervalo de Credibilidade 95% |
|-------------|---------|---------|--------------------------------|
| μ_1 | 12,295 | 1,741 | (9,335; 16,031) |
| μ_2 | 5,974 | 0,631 | (4,859; 7,323) |
| μ_3 | 644,569 | 233,737 | (191,547; 985,277) |
| ϕ_{11} | 0,335 | 0,013 | (0,310; 0,361) |
| ϕ_{10} | 0,162 | 0,036 | (0,094; 0,237) |
| ϕ_{01} | 0,495 | 0,029 | (0,434; 0,551) |
| ϕ_{00} | 0,008 | 0,00886 | (0,00004; 0,03209) |

Assumindo o “Modelo 4” (distribuição bivariada de Block e Basu na presença de fração de cura e covariáveis), são consideradas distribuições a priori dadas em (4.76), (4.77)

e (4.78) para os parâmetros do modelo, com os seguintes valores de hiperparâmetros: $e_{11} = e_{12} = e_{21} = e_{22} = 0$; $f_{11} = f_{12} = f_{21} = f_{22} = 0,001$; $g_1 = g_2 = g_3 = 0$; $h_1 = h_2 = h_3 = 1000$ e $w_1 = w_2 = w_3 = w_4 = 1$ (distribuição a priori não informativa para os parâmetros de incidência). As escolhas para a variância das distribuições a priori são feitas de tal forma que se tenha distribuições a priori não informativas, ou seja, variância grande. Em alguns casos a convergência do algoritmo MCMC é afetada por essas escolhas. Isso justifica a escolha de diferentes valores dos hiperparâmetros. Na Tabela 28, tem-se as médias a posteriori de interesse.

Tabela 28: Média a Posteriori (MP) e Desvio Padrão (DP) (“Modelo 4”)

| Parâmetro | Média | DP | Intervalo de Credibilidade 95% |
|-------------------------------------|---------|---------|--------------------------------|
| α_1 | 46,619 | 67,006 | (4, 46; 231, 344) |
| α_2 | 4,175 | 1,526 | (2, 19; 8, 067) |
| β_{11} (idade do diagnóstico) | -0,0084 | 0,02505 | (-0,060; 0,03838) |
| β_{12} (tipo de diabetes) | -0,974 | -2,624 | (-2,624; 0,346) |
| β_{21} (idade do diagnóstico) | -0,0020 | 0,00829 | (-0,0184; 0,01460) |
| β_{22} (tipo de diabetes) | 0,792 | 0,282 | (0,156; 1,245) |
| μ_3 | 630,723 | 238,645 | (166,285; 985,230) |
| ϕ_{11} | 0,298 | 0,017 | (0,267; 0,332) |
| ϕ_{10} | 0,165 | 0,035 | (0,102; 0,241) |
| ϕ_{01} | 0,529 | 0,031 | (0,466; 0,584) |
| ϕ_{00} | 0,008 | 0,00806 | (0,00014; 0,03020) |

Dos resultados da Tabela 28, conclui-se que o tipo de diabetes tem um efeito significativo no tempo até a cegueira para o olho que não recebeu o tratamento (T_2), pois o zero não está incluso no intervalo de credibilidade 95% para o parâmetro β_{22} .

Na Tabela 29, tem-se as estimativas de Monte Carlo para o DIC assumindo os diferentes modelos propostos. Desses resultados, conclui-se que os “Modelo 3” e “Modelo 4” (distribuição de Block e Basu na presença de fração de cura) se ajustam melhor aos dados.

Tabela 29: *DIC* para os modelos propostos.

| Modelo | <i>DIC</i> |
|----------|------------|
| Modelo 1 | 1675,9 |
| Modelo 2 | 1674,6 |
| Modelo 3 | 1214,2 |
| Modelo 4 | 1200,9 |

Dos resultados da Tabela 29, observa-se que o uso de fração de cura retorna um melhor ajuste aos dados utilizando o critério *DIC*. Outra possibilidade para discriminar os modelos propostos em termos de um melhor ajuste aos dados, sem considerar a presença de covariável, é comparar graficamente as curvas de sobrevivência ajustadas para cada tempo de sobrevivência, considerando os diferentes modelos, com o estimador não paramétrico de Kaplan-Meier. Outra forma é comparar as estimativas de Monte Carlo para as médias dos tempos de sobrevivência T_1 e T_2 utilizando o modelo de Block e Basu na presença ou não de fração de cura com as estimativas não paramétricas das médias baseadas nos estimadores de Kaplan-Meier, dadas por $E(T_1) = 57,8270$ e $E(T_2) = 43,5258$ (utilizando o software R). Para a distribuição de Block e Basu na presença de fração de cura, as estimativas de Monte Carlo para as médias, baseadas nas 2.000 amostras de Gibbs, são dadas, respectivamente, por $E(T_1) = 43,784$ e $E(T_2) = 17,721$. Essas estimativas são obtidas do modelo de mistura (3.20), ou seja, utilizando as expressões,

$$E(T_1) = \phi_{11} \left(\frac{1}{\lambda_{13}} + \frac{\lambda_2 \lambda_3}{\lambda \lambda_{12} \lambda_{13}} \right) + \phi_{10} \frac{1}{\lambda_1} + (\phi_{01} + \phi_{00}) \quad (5.5)$$

e

$$E(T_2) = \phi_{11} \left(\frac{1}{\lambda_{23}} + \frac{\lambda_1 \lambda_3}{\lambda \lambda_{12} \lambda_{23}} \right) + \phi_{01} \frac{1}{\lambda_2} + (\phi_{10} + \phi_{00}) \quad (5.6)$$

As estimativas de Monte Carlo para $E(T_1)$ e $E(T_2)$ utilizando a distribuição de Block e Basu na presença de fração de cura estão mais perto das estimativas não paramétricas baseadas no estimador de Kaplan-Meier do que das estimativas de Monte Carlo para $E(T_1)$ e $E(T_2)$ assumindo a distribuição de Block e Basu sem considerar fração de cura

(ver Tabela 25) dadas por $media_1 = 110,054$ e $media_2 = 62,345$. Isso indica que o “Modelo 3” (Block e Basu na presença de fração de cura) é uma boa escolha para a análise desse conjunto de dados.

É importante notar que o Modelo 4 (distribuição exponencial bivariada de Block e Basu na presença de fração de cura e covariáveis) retorna o menor valor de DIC (1200,9), indicando que esse modelo se ajusta melhor aos dados se comparado com os outros modelos, e é mais eficiente em capturar um efeito significativo para as covariáveis. Utilizando o Modelo 4, é observado um efeito significativo na covariável tipo de diabetes para o tempo até a cegueira onde o olho não recebeu o tratamento (tempo T_2); utilizando o Modelo 2 (distribuição exponencial bivariada de Block e Basu na presença covariáveis mas sem considerar a fração de cura) não se encontra qualquer efeito das covariáveis nos tempos de sobrevivência T_1 e T_2 (todos intervalos de credibilidade 95% para os parâmetros de regressão incluem o valor zero). Esse resultado pode ser de grande interesse nas pesquisas médicas.

5.5 Aplicação do Modelo Weibull Bivariado Derivado de Funções Cópulas na Presença de Fração de Cura

Na aplicação desses modelos o mesmo banco de dados bivariado utilizado na Seção 5.4 é considerado. Como primeiro modelo assume-se uma distribuição Weibull bivariada derivada pela função cópula FGM na presença de fração de cura (ver Seção 4.5.1). São consideradas distribuições a priori independentes, em que $\lambda_l \sim Gama(0,001; 0,001)$, $\mu_l \sim Gama(0,001; 0,001)$, $l = 1, 2$, e $\theta_1 \sim U(-1, 1)$. Uma distribuição a priori Dirichlet, definida em (4.78), é considerada para os parâmetros ϕ_{11} , ϕ_{10} , ϕ_{01} e ϕ_{00} com valores de hiperparâmetros $w_1 = w_2 = w_3 = w_4 = 1$ (distribuição a priori não informativa para os parâmetros de incidência).

Uma única cadeia é utilizada para todos os modelos considerando 200.000 simulações para cada parâmetro com um *burn-in* de tamanho 50.000 para eliminar os possíveis efeitos dos valores iniciais da simulação. Os valores simulados foram selecionados de

100 em 100, para se ter amostras aproximadamente não correlacionadas, no que resulta em uma amostra final de tamanho 2.000. Diagnósticos usuais de convergência observados na literatura estão avaliados na biblioteca `rjags` do `software R`; nesse caso a indicação de convergência para todos os parâmetros foram observadas.

Na Tabela 30, tem-se as médias a posteriori de interesse (estimativas de Monte Carlo da média a posteriori para cada parâmetro). A estimativa do DIC utilizada como critério de discriminação de modelos, também pode ser observada na Tabela 30. Menor valor de DIC indica o melhor modelo.

Tabela 30: Média a Posteriori (MP) e Desvio Padrão (DP) (distribuição Weibull bivariada derivada pela função cópula FGM na presença de fração de cura)

| Parâmetro | Média | DP | Intervalo de Credibilidade 95% | DIC |
|-------------|---------|---------|--------------------------------|-----------|
| λ_1 | 0,9331 | 0,1519 | (0,6766; 1,2578) | |
| λ_2 | 0,9452 | 0,0950 | (0,7698; 1,1337) | |
| μ_1 | 66,6504 | 40,5068 | (22,8797; 164,7337) | |
| μ_2 | 35,5647 | 8,9941 | (22,8780; 57,4922) | |
| θ_1 | 0,6164 | 0,3004 | (-0,1133; 0,9835) | 1667,0398 |
| ϕ_{11} | 0,4487 | 0,1347 | (0,2476; 0,7321) | |
| ϕ_{10} | 0,0756 | 0,0523 | (0,0040; 0,2043) | |
| ϕ_{01} | 0,2535 | 0,1242 | (0,0157; 0,4672) | |
| ϕ_{00} | 0,2222 | 0,0738 | (0,0550; 0,3503) | |

Na Tabela 31, tem-se as estimativas a posteriori de interesse assumindo distribuições marginais Weibull para os tempos de sobrevivência T_1 e T_2 na presença de fração de cura, ou seja, com $\theta_1 = 0$. As mesmas distribuições a priori para os parâmetros de interesse e os mesmos passos utilizados para o amostrador de Gibbs na biblioteca `rjags` do `software R` no caso da distribuição Weibull bivariada derivada pela função cópula FGM na presença de fração de cura (resultados na Tabela 30), são considerados.

Tabela 31: Média a Posteriori (MP) e Desvio Padrão (DP) (distribuição Weibull independente na presença de fração de cura).

| Parâmetro | Média | DP | Intervalo de Credibilidade 95% | DIC |
|-------------|---------|---------|--------------------------------|-----------|
| λ_1 | 0,9849 | 0,1664 | (0,7064; 1,3432) | 1669,7641 |
| λ_2 | 0,9501 | 0,0946 | (0,7776; 1,1432) | |
| μ_1 | 49,5194 | 31,2853 | (20,3259; 138,2013) | |
| μ_2 | 33,9677 | 7,1772 | (23,1774; 50,7906) | |
| ϕ_{11} | 0,3955 | 0,1186 | (0,2371; 0,6838) | |
| ϕ_{10} | 0,0543 | 0,0404 | (0,0028; 0,1583) | |
| ϕ_{01} | 0,2912 | 0,1189 | (0,0242; 0,4787) | |
| ϕ_{00} | 0,2591 | 0,0585 | (0,1338; 0,3635) | |

Observando as estimativas de Monte Carlo para o DIC dadas nas Tabelas 30 e 31 (presença ou não de dependência entre T_1 e T_2), conclui-se que a distribuição Weibull bivariada derivada pela função cópula FGM na presença de fração de cura se ajusta melhor ao conjunto de dados, pois apresenta um menor valor de DIC se comparada com o modelo que assume independência entre T_1 e T_2 .

Considerando o “modelo de cópula FGM” na presença de fração de cura e as covariáveis idade do diagnóstico da diabetes e tipo de diabetes (ver (4.80)), ou seja,

$$\begin{aligned}\mu_{1i} &= \alpha_1 \exp(\beta_{11}x_{1i} + \beta_{12}x_{2i}); \\ \mu_{2i} &= \alpha_2 \exp(\beta_{21}x_{1i} + \beta_{22}x_{2i});\end{aligned}\tag{5.7}$$

em que $i = 1, \dots, n$ ($n = 197$), x_{1i} denota a idade do diagnóstico da diabetes (em anos) e x_{2i} é uma variável binária que denota o tipo de diabetes (1 = juvenil; 0 = adulta).

As mesmas distribuições a priori para os parâmetros, λ_1 , λ_2 , θ_1 , ϕ_{11} , ϕ_{10} , ϕ_{01} e ϕ_{00} , e os mesmos passos utilizados para o amostrador de Gibbs na biblioteca `rjags` do `software R` no caso da distribuição Weibull bivariada derivada pela função cópula FGM na presença de fração de cura, são considerados. Para os outros parâmetros, considerando independência

a priori, as seguintes distribuições a priori são consideradas $\alpha_l \sim Gama(0,001; 0,001)$, $\beta_{l1} \sim N(0; 1000)$ e $\beta_{l2} \sim N(0; 1000)$, $l = 1, 2$. Na Tabela 32, tem-se as estimativas a posteriori assumindo o “modelo de cópula FGM” na presença de fração de cura e as covariáveis idade do diagnóstico da diabetes e tipo de diabetes.

Tabela 32: Média a Posteriori (MP) e Desvio Padrão (DP) (“modelo de cópula FGM” na presença de fração de cura e covariáveis)

| Parâmetro | Média | DP | Intervalo de Credibilidade 95% | DIC |
|-------------------------------------|----------|----------|--------------------------------|-----------|
| α_1 | 102,0522 | 138,9898 | (6,1998; 514,6210) | |
| β_{11} (idade do diagnóstico) | 0,0061 | 0,0275 | (-0,0467; 0,0621) | |
| β_{12} (tipo de diabetes) | -0,6589 | 0,7760 | (-2,1869; 0,8777) | |
| α_2 | 68,4718 | 40,8344 | (20,2080; 167,8782) | |
| β_{21} (idade do diagnóstico) | -0,0205 | 0,0143 | (-0,0486; 0,0085) | |
| β_{22} (tipo de diabetes) | -0,1166 | 0,4244 | (-0,9685; 0,7400) | |
| λ_1 | 0,9930 | 0,1612 | (0,6990; 1,3199) | 1667,5723 |
| λ_2 | 0,9345 | 0,0880 | (0,7726; 1,1170) | |
| θ_1 | 0,0112 | 0,5898 | (-0,9604; 0,9488) | |
| ϕ_{11} | 0,4093 | 0,1017 | (0,2714; 0,6647) | |
| ϕ_{10} | 0,0369 | 0,0307 | (0,0017; 0,1160) | |
| ϕ_{01} | 0,2990 | 0,1049 | (0,0504; 0,4749) | |
| ϕ_{00} | 0,2547 | 0,0554 | (0,1394; 0,3569) | |

Dos resultados da Tabela 32, é observado que ambas as covariáveis (idade do diagnóstico e tipo de diabetes) não apresentam efeitos significativos nos tempos de sobrevivência, pois os intervalos de credibilidade 95% para os parâmetros de regressão correspondentes não contém o valor zero. A estimativa de Monte Carlo para o DIC é muito similar se comparada com o DIC fornecido pelo “modelo de cópula FGM” na presença de fração de cura mas sem considerar covariáveis. Comparando os valores de DIC em relação ao modelo que não considera independência, tem-se um valor de DIC

um pouco maior para o modelo que considera independência, indicando que o modelo dependente se ajusta melhor aos dados.

Existe a possibilidade de modelar os dados considerando outras funções cópulas, pois a função cópula FGM é apropriada para modelar uma fraca dependência (NELSEN, 2006).

Como alternativa à função cópula FGM, uma distribuição Weibull bivariada derivada da função cópula Gumbel na presença de fração de cura é considerada (ver Seção 4.5.2). São consideradas distribuições a priori independentes, em que $\lambda_l \sim \text{Gamma}(0,001; 0,001)$, $\mu_l \sim \text{Gamma}(0,001; 0,001)$, $l = 1, 2$, e $\theta_2 \sim U(0; 1)$. Uma distribuição a priori Dirichlet, definida em (4.78), é considerada para os parâmetros ϕ_{11} , ϕ_{10} , ϕ_{01} e ϕ_{00} com valores de hiperparâmetros $w_1 = w_2 = w_3 = w_4 = 1$ (distribuição a priori não informativa para os parâmetros de incidência).

Uma única cadeia é utilizada para todos os modelos considerando 200.000 simulações para cada parâmetro com um *burn-in* de tamanho 50.000 para eliminar os possíveis efeitos dos valores iniciais da simulação. Os valores simulados foram selecionados de 100 em 100, para se ter amostras aproximadamente não correlacionados, no que resulta em uma amostra final de tamanho 2.000. Diagnósticos usuais de convergência observados na literatura estão avaliados na biblioteca `rjags` do `software R`; nesse caso a indicação de convergência para todos os parâmetros foram observadas.

Na Tabela 33, tem-se as médias a posteriori de interesse (estimativas de Monte Carlo da média a posteriori para cada parâmetro). A estimativa do DIC utilizada como critério de discriminação de modelos, também pode ser observada na Tabela 30. Menor valor de DIC indica o melhor modelo.

Tabela 33: Média a Posteriori (MP) e Desvio Padrão (DP) (distribuição Weibull bivariada derivada pela função cópula Gumbel na presença de fração de cura)

| Parâmetro | Média | DP | Intervalo de Credibilidade 95% | DIC |
|-------------|---------|---------|--------------------------------|-----------|
| λ_1 | 0,8497 | 0,1308 | (0,6272; 1,1347) | |
| λ_2 | 0,9438 | 0,0903 | (0,7752; 1,1365) | |
| μ_1 | 62,1378 | 23,2663 | (22,6066; 109,4127) | |
| μ_2 | 28,9951 | 5,3590 | (20,9187; 41,8937) | |
| θ_2 | 0,5552 | 0,1964 | (0,1615; 0,9146) | 1662,8631 |
| ϕ_{11} | 0,5034 | 0,1012 | (0,2949; 0,6656) | |
| ϕ_{10} | 0,0419 | 0,0366 | (0,0012; 0,1371) | |
| ϕ_{01} | 0,1442 | 0,1177 | (0,0046; 0,4138) | |
| ϕ_{00} | 0,3105 | 0,0487 | (0,2082; 0,3981) | |

Considerando o “modelo de cópula Gumbel” na presença de fração de cura e as covariáveis idade do diagnóstico da diabetes e tipo de diabetes, o mesmo modelo de regressão (5.7) é considerado.

As mesmas distribuições a priori para os parâmetros, λ_1 , λ_2 , θ_1 , ϕ_{11} , ϕ_{10} , ϕ_{01} e ϕ_{00} , e os mesmos passos utilizados para o amostrador de Gibbs na biblioteca `rjags` do `software R` no caso da distribuição Weibull bivariada derivada pela função cópula Gumbel na presença de fração de cura, são considerados. Para os outros parâmetros, considerando independência a priori, as seguintes distribuições a priori são consideradas $\alpha_l \sim \text{Gama}(0,001; 0,001)$, $\beta_{l1} \sim N(0; 1000)$ e $\beta_{l2} \sim N(0; 1000)$, $l = 1, 2$. Na Tabela 34, tem-se as estimativas a posteriori assumindo o “modelo de cópula Gumbel” na presença de fração de cura e as covariáveis idade do diagnóstico da diabetes e tipo de diabetes. Dos resultados da Tabela 34, conclui-se, também, que ambas as covariáveis (idade do diagnóstico e tipo de diabetes) não apresentam efeitos significativos nos tempos de sobrevivência, porém os “modelos de cópula Gumbel” retornam menores valores de DIC, uma possível indicação de que o modelo se ajusta melhor aos dados.

Tabela 34: Média a Posteriori (MP) e Desvio Padrão (DP) (“modelo de cópula Gumbel” na presença de fração de cura e covariáveis)

| Parâmetro | Média | DP | Intervalo de Credibilidade 95% | DIC |
|-------------------------------------|----------|----------|--------------------------------|-----------|
| α_1 | 130,1696 | 136,8944 | (11,4166; 505,5219) | |
| β_{11} (idade do diagnóstico) | -0,0001 | 0,0242 | (-0,0463; 0,0482) | |
| β_{12} (tipo de diabetes) | -0,8476 | 0,6962 | (-2,2435; 0,5347) | |
| α_2 | 60,8087 | 37,1911 | (19,9144; 156,3875) | |
| β_{21} (idade do diagnóstico) | -0,0215 | 0,0138 | (-0,0496; 0,0050) | |
| β_{22} (tipo de diabetes) | -0,1529 | 0,4262 | (-1,0129; 0,6716) | |
| λ_1 | 0,8781 | 0,1371 | (0,6395; 1,1863) | 1661,6840 |
| λ_2 | 0,9351 | 0,0844 | (0,7741; 1,1033) | |
| θ_2 | 0,5280 | 0,1985 | (0,1348; 0,9011) | |
| ϕ_{11} | 0,4858 | 0,0978 | (0,3115; 0,6577) | |
| ϕ_{10} | 0,0273 | 0,0257 | (0,0005; 0,0943) | |
| ϕ_{01} | 0,1800 | 0,1137 | (0,0100; 0,3963) | |
| ϕ_{00} | 0,3069 | 0,0481 | (0,2092; 0,3970) | |

Outra possibilidade para discriminar os modelos propostos em termo de um melhor ajuste aos dados, sem considerar a presença de covariável, é comparar as estimativas de Monte Carlo para as médias do tempo de sobrevivência T_1 e T_2 utilizando as distribuições Weibull bivariadas derivadas de funções cópulas com as estimativas não paramétricas das médias baseadas nos estimadores de Kaplan-Meier, dadas por $E(T_1) = 57,8270$ e $E(T_2) = 43,5258$ (utilizando o software R). Para as distribuições Weibull bivariadas derivadas de funções cópulas na presença de fração de cura, as estimativas de Monte Carlo para as médias de T_1 e T_2 , baseadas nas 2.000 amostras de Gibbs, são dadas por (ver (4.64)):

- Função cópula FGM na presença de fração de cura sem considerar covariáveis:
 $E(T_1) = 36.0792$ e $E(T_2) = 25.6207$.

- Distribuições Weibull independentes na presença de fração de cura sem considerar covariáveis: $E(T_1) = 22.4164$ e $E(T_2) = 23.8669$.
- Função cópula Gumbel na presença de fração de cura sem considerar covariáveis: $E(T_1) = 36.8721$ e $E(T_2) = 19.2777$.

Desses resultados, observa-se também que os modelos dependentes baseados em funções cópulas apresentam um melhor ajuste aos dados se comparado com o modelo Weibull independente, pois as estimativas Bayesianas para as médias utilizando cópulas estão mais próximas das estimativas das médias via Kaplan-Meier.

Considerando os dois modelos propostos (função cópula FGM ou Gumbel) as estimativas para as médias a posteriori e os intervalos de credibilidade de todos os parâmetros retornaram resultados similares, com exceção aos parâmetros de associação θ_1 e θ_2 , no qual apresentam diferentes interpretações (NELSEN, 2006). Uma pequena melhora para o ajuste aos dados é observada considerando o modelo utilizando função cópula Gumbel por apresentar um menor valor de DIC (ver Tabelas 30–34).

6 Conclusões

Usualmente na análise de dados de sobrevivência tem-se a presença de fração de cura, quando uma certa proporção de indivíduos não experimentam o evento de interesse. Para a análise desse tipo de dados, pode-se utilizar diferentes formulações paramétricas, como, por exemplo, os modelos de mistura e de não mistura. Essas formulações usualmente assumem uma distribuição paramétrica, como por exemplo, Weibull, log-normal ou exponencial para os indivíduos susceptíveis. Como visto na Seção 5.1 o uso da distribuição Burr XII com mistura ou sem mistura pode ser de grande interesse prático, pois esses modelos apresentam uma grande flexibilidade no ajuste aos dados se comparado com outras distribuições mais usuais. Além disso, a distribuição Burr XII ainda foi pouco explorada na análise de dados de sobrevivência na presença de fração de cura.

Computacionalmente, especialmente considerando o método Bayesiano, os resultados obtidos foram muito similares, como foi possível observar nas aplicações introduzida nas Seções 5.1, 5.2 e 5.3. A grande vantagem do modelo de mistura está relacionado a simples interpretação, especialmente em pesquisa médica, em que se tem a proporção de indivíduos curados e não curados dada diretamente pela expressão da função de sobrevivência.

Em alguns casos, além da presença de fração de cura, pode-se ter dois ou mais tempos de sobrevivência associados a cada unidade amostral. Para a análise desse tipo de dados, pode-se utilizar a distribuição exponencial bivariada de Block e Basu na presença de fração de cura, introduzida na Seção 4.6.4. Como observado na Seção 5.4, esse tipo de modelo é muito eficiente para a análise de dados bivariados na presença de fração de cura.

O uso de funções cópulas também é uma boa alternativa na análise de dados de sobrevivência bivariados na presença de censura, fração de cura e covariáveis (ver Seção 5.5). O uso de funções cópulas na análise de dados de sobrevivência é algo que vem sendo explorado recentemente. Duas funções cópulas são consideradas, mas é possível considerar qualquer outra função cópula existente para construir novos modelos de sobrevivência bivariados. Foi utilizada, também, a distribuição Weibull, devido a sua flexibilidade no ajuste a dados de sobrevivência. Porém, outras distribuições aplicadas a dados de

sobrevivência podem ser utilizadas na modelagem das distribuições marginais das funções cópulas, como por exemplo as distribuições gama, log-normal, exponencial, Weibull exponenciada, entre outras.

O uso de métodos usuais para MCMC, especialmente com a biblioteca `rjags` do `software R`, permite uma boa simplificação na obtenção das inferências para os modelos propostos. No caso bivariado tem-se uma grande dificuldade em obter inferências clássicas para os parâmetros dos modelos propostos. Estimadores de máxima verossimilhança para os parâmetros dos modelos bivariados foram obtidos utilizando o `software SAS`, porém, devido a problemas de convergência, os resultados obtidos não foram satisfatórios. No Apêndice C tem-se alguns programas computacionais utilizados nessa tese.

É importante salientar que dados de sobrevivência médicos usualmente apresentam censuras, covariáveis e presença de fração de cura. Neste caso, o uso de métodos clássicos de estimação usuais, como os estimadores de máxima verossimilhança podem não ser adequados para alguns modelos propostos, especialmente com dados de sobrevivência multivariados, presença de fração de cura e uso de função cópulas. Em geral, essas técnicas dependem de resultados assintóticos que dependem de tamanho amostrais e a convergência do algoritmo pode depender de valores iniciais apropriados, nem sempre disponíveis.

O uso de métodos Bayesianos tem sido muito promissor na análise desses dados, especialmente com a introdução de novos softwares e hardwares. Esses resultados são de grande interesse nas aplicações médicas.

7 Algumas Perspectivas Futuras

A partir dos resultados obtidos nesta tese, observa-se várias perspectivas promissoras para trabalhos futuros na área de dados de sobrevivência univariada ou multivariada na presença de observações censuradas, covariáveis e fração de cura. Algumas distribuições especiais foram exploradas para as situações univariadas e bivariadas, mas a literatura apresenta muitas possibilidades a serem futuramente exploradas, especialmente sob o enfoque Bayesiano.

Um tema relevante que poderá e deverá ser pesquisado é a comparação entre distribuições paramétricas multivariadas obtidas via funções cópulas com modelos Bayesianos hierárquicos construídos a partir de diferentes estruturas obtidas com a introdução de variáveis latentes ou fragilidades. Esse estudo pode ser importante para direcionar os pesquisadores médicos para melhores estratégias na análise de dados de sobrevivência.

Outra possibilidade é explorar novos modelos paramétricos introduzidos recentemente na literatura. Esses modelos em geral na presença de 3 ou mais parâmetros permitem uma grande flexibilidade de ajuste devido às diferentes formas de função de risco que podem ser obtidas. Uma outra possibilidade promissora nessa área é o uso de distribuições discretas univariadas ou multivariadas.

Todas essas possibilidades de trabalhos futuros são possíveis devido ao grande avanço computacional dos últimos anos em termos de hardware e software.

Referências

- ACHCAR, J. A.; COELHO-BARROS, E. A.; MAZUCHELI, J. Cure fraction models using mixture and non-mixture models. **Tatra Mountains Mathematical Publications**, v. 51, n. 1, p. 1–9, 2012.
- ACHCAR, J. A.; COELHO-BARROS, E. A.; MAZUCHELI, J. Block and basu bivariate lifetime distribution in the presence of cure fraction. **Journal of Applied Statistics**, v. 40, n. 9, p. 1864–1874, 2013.
- ACHCAR, J. A.; LEANDRO, R. A. Use of Markov chain Monte Carlo methods in a Bayesian analysis of the Block and Basu bivariate exponential distribution. **Annals of the Institute of Statistical Mathematics**, v. 50, n. 3, p. 403–416, 1998. ISSN 0020-3157.
- AKAIKE, H. **Information theory and an extension of the maximum likelihood principle**. Budapest: Adadémiai Kiadó: N. Petrov and F. Caski (eds), 1973. 176–723 p. Proceedings of the 2nd International Symposium on Information Theory.
- AKAIKE, H. A new look at statistical model identification. **IEEE Transactions Automatic Control**, v. 19, p. 716–722, 1974.
- ANGELIS, R. D. et al. Mixture models for cancer survival analysis: application to population-based data with covariates. **Statistics in Medicine**, v. 18, n. 4, p. 441–454, 1999.
- ARNOLD, B. C.; STRAUSS, D. Bivariate distributions with exponential conditionals. **Journal of the American Statistical Association**, v. 83, n. 402, p. 522–527, 1988. ISSN 0162-1459.
- BERG, A.; MEYER, R.; YU, J. Deviance information criterion for comparing stochastic volatility models. **Journal of Business and Economic Statistics**, v. 22, p. 107–120, 2004.

BERKSON, J.; GAGE, R. P. Survival curve for cancer patients following treatment.

Journal of the American Statistical Association, v. 47, p. 501–515, 1952.

BLOCK, H. W.; BASU, A. P. A continuous bivariate exponential extension. **Journal of the American Statistical Association**, v. 69, p. 1031–1037, 1974. ISSN 0162-1459.

BOAG, J. Maximum likelihood estimation of the proportion of patients cured by Cancer therapy. **Journal of the Royal Statistical Society, B**, v. 11, p. 15–53, 1949.

BROOKS, S. P. Discussion on the paper by Spiegelhalter, Best, Carlin and van de Linde (2002). **Journal of the Royal Statistical Society, Series B**, v. 64, n. 3, p. 616–618, 2002.

BURR, I. W. Cumulative frequency functions. **Annals of Mathematical Statistics**, v. 13, p. 215–232, 1942. ISSN 0003-4851.

CANCHO, V. G.; BOLFARINE, H. Modeling the presence of immunes by using the exponentiated-Weibull model. **Journal of Applied Statistics**, v. 28, n. 6, p. 659–671, 2001. ISSN 0266-4763.

CASELLA, G.; GEORGE, E. I. Explaining the Gibbs sampler. **Amer. Statist.**, v. 46, n. 3, p. 167–174, 1992. ISSN 0003-1305. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.2307/2685208>>.

CELEUX, G. et al. Deviance information criteria for missing data models. **Bayesian Analysis**, v. 1, p. 651–674, 2005.

CHATTERJEE, N.; SHIH, J. A bivariate cure-mixture approach for modeling familial association in diseases. **Biometrics**, v. 57, n. 3, p. 779–786, 2001. ISSN 0006-341X. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.0006-341X.2001.00779.x>>.

CHATTERJEE, N.; SHIH, J. H. On use of bivariate survival models with cure fraction. **Biometrics**, v. 59, n. 4, p. 1184–1185, 2003. ISSN 0006-341X. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.0006-341X.2003.00136.x>>.

- CHEN, M.-H.; IBRAHIM, J. G.; SINHA, D. A new Bayesian model for survival data with a surviving fraction. **Journal of the American Statistical Association**, v. 94, n. 447, p. 909–919, 1999.
- CHIB, S.; GREENBERG, E. Understanding the metropolis-hastings algorithm. **The American Statistician**, v. 49, n. 4, p. 327–335, 1995.
- COPAS, J. B.; HEYDARI, F. Estimating the risk of reoffending by using exponential mixture models. **Journal of the Royal Statistical Society, A**, v. 160, n. 2, p. 237–252, 1997.
- DEVROYE, L. **Nonuniform random variate generation**. New York: Springer-Verlag, 1986. xvi+843 p. ISBN 0-387-96305-7.
- DOWNTON, F. Bivariate exponential distributions in reliability theory. **Journal of the Royal Statistical Society, Series B, Methodological**, v. 32, p. 408–417, 1970. ISSN 0035-9246.
- DUNSMUIR, W. et al. Modeling the transitions between employment states for young australians. **Australian Journal of Statistics**, v. 31, n. A, p. 165–196, 1989.
- FAREWELL, V. T. The use of mixture models for the analysis of survival data with long-term survivors. **Biometrics**, v. 38, p. 1041–1046, 1982.
- FAREWELL, V. T. Mixture models in survival analysis: Are they worth the risk? **The Canadian Journal of Statistics**, v. 14, n. 3, p. 257–262, 1986. ISSN 0319-5724.
- FREUND, J. E. A bivariate extension of the exponential distribution. **Journal of the American Statistical Association**, v. 56, p. 971–977, 1961. ISSN 0162-1459.
- GAMEL, J. W.; MCLEAN, I. W.; ROSENBERG, S. H. Proportion cured and mean log survival time as functions of tumor size. **Statistics in Medicine**, v. 9, p. 999–1006, 1990.

GAMERMAN, D.; LOPES, H. F. **Markov Chain Monte Carlo: Stochastic Simulation for Bayesian Inference**. 2st. ed. [S.l.]: Chapman and Hall/CRC, 2006. ISBN 1584885874.

GELFAND, A. E.; DEY, D. K.; CHANG, H. Model determination using predictive distributions with implementation via sampling-based methods (with discussion). In: **Bayesian Statistics**. New York: Oxford University Press, 1992. p. 147–167.

GELFAND, A. E.; SMITH, A. F. M. Sampling-based approaches to calculating marginal densities. **Journal of the American Statistical Association**, v. 85, n. 410, p. 398–409, 1990. ISSN 0162-1459.

GEMAN, S.; GEMAN, D. Stochastic relaxation, gibbs distributions, and the bayesian restoration of images. **IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence**, IEEE Computer Society, Los Alamitos, CA, USA, v. 6, n. 6, p. 721–741, 1984. ISSN 0162-8828.

GEWEKE, J. Evaluating the accuracy of sampling-based approaches to calculating posterior moments. In: BERNARDO, J. M. et al. (Ed.). **Bayesian Statistics 4**. Oxford: Oxford University Press, 1992. p. 169–193.

GHITANY, M. E.; MALLER, R. A. Asymptotic results for exponential mixture models with long term survivors. **Statistics**, v. 23, p. 321–336, 1992.

GIESER, P. W. et al. Modelling cure rates using the gompertz model with covariate information. **Statistics in Medicine**, n. 17, p. 831–839, 1998.

GUMBEL, E. J. Bivariate exponential distributions. **Journal of the American Statistical Association**, v. 55, p. 698–707, 1960. ISSN 0162-1459.

GUPTA, R. D.; KUNDU, D. Exponentiated exponential family: an alternative to gamma and weibull distributions. **Biometrical Journal**, v. 43, p. 117–130, 2001.

- HAWKES, A. G. A bivariate exponential distribution with applications to reliability. **Journal of the Royal Statistical Society, Series B, Methodological**, v. 34, p. 129–131, 1972.
- HAYBITTLE, J. L. A two parameter model for the survival curve of treated cancer patients. **Journal of the American Statistical Association**, v. 53, p. 16–26, 1965.
- HEIDELBERGER, P.; WELCH, P. D. A spectral method for confidence interval generation and run length control in simulations. **Comm. ACM**, v. 24, n. 4, p. 233–245, 1981. ISSN 0001-0782. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1145/358598.358630>>.
- HEIDELBERGER, P.; WELCH, P. D. **Simulation run length control in the presence of an initial transient**. [S.l.], 1982. Disponível em: <<http://opac.inria.fr/record=b1009215>>.
- HOSMER, D. W.; LEMESHOW, S. **Applied Survival Analysis: Regression Modeling of Time to Event Data**. 1st. ed. New York, NY, USA: John Wiley & Sons, Inc., 1999. ISBN 0471154105.
- HOUGAARD, P. A class of multivariate failure time distributions. **Biometrika**, v. 73, n. 3, p. 671–678, 1986. ISSN 0006-3444.
- HSU, J.-P.; LIO, Y. L. Parameter estimations for generalized exponential distribution under progressive type-i interval censoring. **Computational Statistics & Data Analysis**, v. 1, n. 1, p. 1581–1591, 2010.
- HUSTER, W. J.; BROOKMEYER, R.; SELF, S. G. Modelling paired survival data with covariates. **Biometrics**, v. 45, n. 1, p. 145–156, 1989. ISSN 0006-341X.
- KANNAN, N. et al. The generalized exponential cure rate model with covariates. **Journal of Applied Statistics**, v. 37, n. 9-10, p. 1625–1636, 2010. ISSN 0266-4763.
- KAPLAN, E. L.; MEIER, P. Nonparametric estimation from incomplete observations. **Journal of the American Statistical Association**, v. 53, p. 457–481, 1958. ISSN 0162-1459.

KERSEY, J. H. et al. Comparison of autologous and allogeneic bone marrow transplantation for treatment of high-risk refractory acute lymphoblastic leukemia. **The New England Journal of Medicine**, v. 317, n. 8, p. 461–467, 1987. ISSN 0028-4793.

KLEIN, J. P.; MOESCHBERGER, M. L. **Survival Analysis: Techniques for Censored and Truncated Data**. Berlin: Springer-Verlag Telos, 1997. 502 p.

KOTZ, S.; BALAKRISHNAN, N.; JOHNSON, N. L. **Continuous multivariate distributions. Vol. 1**. Second. Wiley-Interscience, New York, 2000.

xxii+722 p. (Wiley Series in Probability and Statistics: Applied Probability and Statistics). Models and applications. ISBN 0-471-18387-3. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/0471722065>>.

KUNDU, D.; GUPTA, R. D. Generalized exponential distribution: Bayesian estimations. **Computational Statistics & Data Analysis**, v. 52, n. 4, p. 1873–1883, 2008.

KUNDU, D.; GUPTA, R. D. A class of absolute continuous bivariate distributions. **Statistical Methodology**, v. 7, p. 467–477, 2010.

LAMBERT, P. C. et al. Estimating the cure fraction in population-based cancer studies by using finite mixture models. **Journal of the Royal Statistical Society. Series C. Applied Statistics**, v. 59, n. 1, p. 35–55, 2010.

LAMBERT, P. C. et al. Estimating and modeling the cure fraction in population-based cancer survival analysis. **Biostatistics**, v. 8, n. 3, p. 576–594, 2007.

LAWLESS, J. F. **Statistical models and methods for lifetime data**. New York: John Wiley and Sons, 1982. xi+580 p. ISBN 0-471-08544-8.

MALLER, R. A.; ZHOU, X. **Survival analysis with long-term survivors**. Chichester: John Wiley & Sons Ltd., 1996. xviii+278 p. (Wiley Series in Probability and Statistics: Applied Probability and Statistics). ISBN 0-471-96201-5.

MARSHALL, A. W.; OLKIN, I. A multivariate exponential distribution. **Journal of the American Statistical Association**, v. 62, p. 30–44, 1967. ISSN 0162-1459.

- MAZUCHELI, J.; COELHO-BARROS, E. A.; ACHCAR, J. A. The exponentiated exponential mixture and non-mixture cure rate model in the presence of covariates. **Computer Methods and Programs in Biomedicine**, v. 112, n. 1, p. 114–124, 2013.
- MAZUCHELI, J.; LOUZADA-NETO, F.; ACHCAR, J. A. Lifetime models with nonconstant shape parameters. **REVSTAT**, Instituto Nacional de Estatística (INE), Lisboa, v. 1, p. 25–39, 2003. ISSN 1645–6726.
- MEEKER, W. Q. Limited failure population life tests: Application to integrated circuit reliability. **Technometrics**, v. 29, n. 1, p. 51–65, 1987.
- MORGENSTERN, D. Einfache Beispiele zweidimensionaler Verteilungen. **Mitteilungsbl. Math. Statist.**, v. 8, p. 234–235, 1956.
- MUDHOLKAR, G. S.; SRIVASTAVA, D. K. Exponentiated weibull family for analyzing bathtub failure-rate data. **IEEE Transactions on Reliability**, v. 42, n. 2, p. 299–302, 1993.
- NELSEN, R. B. **An introduction to copulas**. Second. New York: Springer, 2006. xiv+269 p. (Springer Series in Statistics). ISBN 978-0387-28659-4; 0-387-28659-4.
- NG, S. K.; MCLACHLAN, G. J. On modifications to the long-term survival mixture model in the presence of competing risks. **Journal of Statistical Computation and Simulation**, v. 61, p. 77–96, 1998. ISSN 0094-9655.
- PENG, Y.; DEAR, K. B. G. A nonparametric mixture model for cure rate estimation. **Biometrics**, v. 56, p. 237–243, 2000.
- PENG, Y.; DEAR, K. B. G.; DENHAM, J. W. A generalized F mixture model for cure rate estimation. **Statistics in Medicine**, v. 17, n. 8, p. 813–830, 1998.
- PLUMMER, M. **rjags: Bayesian graphical models using MCMC**. [S.l.], 2011. R package version 3-3.
- R Development Core Team. **R: A Language and Environment for Statistical Computing**. Vienna, Austria, 2011. ISBN 3-900051-07-0.

- RAFTERY, A. E.; LEWIS, S. How many iterations in the gibbs sampler? In: **In Bayesian Statistics 4**. [S.l.]: Oxford University Press, 1992. p. 763–773.
- RAFTERY, A. E.; LEWIS, S. M. [practical markov chain monte carlo]: Comment: One long run with diagnostics: Implementation strategies for markov chain monte carlo. **Statistical Science**, The Institute of Mathematical Statistics, v. 7, n. 4, p. 493–497, 11 1992. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1214/ss/1177011143>>.
- RODRIGUES, J. et al. On the unification of long-term survival models. **Statistics & Probability Letters**, v. 79, n. 6, p. 753–759, 2009.
- RODRIGUES, J. et al. COM-Poisson cure rate survival models and an application to a cutaneous melanoma data. **J. Statist. Plann. Inference**, v. 139, n. 10, p. 3605–3611, 2009. ISSN 0378-3758.
- SANTOS, C. A. dos; ACHCAR, J. A. A Bayesian analysis for the Block and Basu bivariate exponential distribution in the presence of covariates and censored data. **Journal of Applied Statistics**, v. 38, n. 10, p. 2213–2223, 2011. ISSN 0266-4763.
- SARKAR, S. K. A continuous bivariate exponential distribution. **Journal of the American Statistical Association**, v. 82, n. 398, p. 667–675, 1987. ISSN 0162-1459.
- SAS. **The MCMC Procedure, SAS/STAT[®] User's Guide, Version 9.22**. Cary, NC: SAS Institute Inc.: [s.n.], 2010. 4102–4326 p.
- SAS. **The NLMIXED Procedure, SAS/STAT[®] User's Guide, Version 9.22**. Cary, NC: SAS Institute Inc.: [s.n.], 2010. 4967–5062 p.
- SHAO, Q.; ZHOU, X. A new parametric model for survival data with long-term survivors. **Stat Med**, v. 23, n. 22, p. 3525–43, 2004.
- SKLAR, A. Fonctions de répartition a n dimensions et leurs marges (republication). **Annales de l'Institut de Statistique de Paris**, v. 54, n. 1-2, p. 3–6, 2010. With an introduction by Denis Bosq.

- SPIEGELHALTER, D. et al. Bayesian measures of model complexity and fit. **Journal of the Royal Statistical Society, Series B, Methodological**, v. 64, p. 583–639, 2002.
- SY, J. P.; TAYLOR, J. M. G. Estimation in a Cox proportional hazards cure model. **Biometrics**, v. 56, p. 227–236, 2000.
- TAYLOR, J. M. G. Semiparametric estimation in failure time mixture models. **Biometrics**, v. 51, p. 899–907, 1995.
- TSODIKOV, A. D.; IBRAHIM, J. G.; YAKOVLEV, A. Y. Estimating cure rates from survival data: an alternative to two-component mixture models. **Journal of the American Statistical Association**, v. 98, n. 464, p. 1063–1078, 2003.
- WIENKE, A.; LOCATELLI, I.; YASHIN, A. I. The modelling of a cure fraction in bivariate time-to-event data. **Austrian Journal of Statistics**, v. 35, n. 1, p. 67–76, 2006.
- YAKOVLEV, A. Y.; TSODIKOV, A. D.; ASSELAIN, B. **Stochastic models of tumor latency and their biostatistical applications**. Singapore: World Scientific, 1996. 269 p. ISBN 981-02-1831-1.
- YAMAGUCHI, K. Accelerated failure-time regression model with a regression model for the surviving fraction: an application to the analysis of âpermanent employmentâ in japan. **Journal of the American Statistical Association**, v. 87, p. 284–292, 1992.
- YIN, G.; IBRAHIM, J. G. Cure rate models: a unified approach. **The Canadian Journal of Statistics**, v. 33, n. 4, p. 559–570, 2005. ISSN 0319-5724.
- YU, B.; TIWARI, R. C.; CRONIN, K. Z. Cure fraction estimation from the mixture cure models for grouped survival times. **Statistics in Medicine**, v. 23, p. 1733–1747, 2004.

A Métodos de Monte Carlo em Cadeias de Markov

Supor o interesse em gerar uma amostra de uma distribuição a posteriori $\pi(\theta | \mathbf{y})$, porém, na maioria dos casos, não é possível fazer isso diretamente. Entretanto, supor que é possível construir uma cadeia de Markov com espaço de estados no espaço paramétrico Θ (conjunto de todos valores possíveis de θ) que é simples para simular e cuja distribuição de equilíbrio seja dada por $\pi(\theta | \mathbf{y})$. Para várias simulações dessa cadeia, os valores simulados podem ser utilizados como base para sumarizar características da posteriori $\pi(\theta | \mathbf{y})$.

Sob algumas condições de regularidade é fácil observar que os resultados simulados da cadeia com distribuição de equilíbrio $\pi(\theta | \mathbf{y})$ podem ser supostos com uma amostra aleatória de $\pi(\theta | \mathbf{y})$.

Se $\theta^{(1)}, \theta^{(2)}, \dots, \theta^{(t)}, \dots$ é uma realização de uma cadeia, tem-se,

$$\theta^{(t)} \xrightarrow{D} \theta \sim \pi(\theta | \mathbf{y}), \quad (\text{A.1})$$

em que o símbolo “ D ” significa convergência em distribuição.

Da mesma forma para estimar o valor esperado de $g(\theta)$ com respeito à $\pi(\theta | \mathbf{y})$, isto é,

$$E[g(\theta | \mathbf{y})] = \int g(\theta) \pi(\theta | \mathbf{y}) d\theta, \quad (\text{A.2})$$

tem-se que,

$$\frac{1}{t} \sum_{i=1}^t g(\theta^{(i)}) \xrightarrow{qc} E[g(\theta | \mathbf{y})], \quad (\text{A.3})$$

em que a notação “ qc ” denota convergência quase certa.

Na prática, $\theta^{(i)}$ pode estar correlacionado, mas é possível considerar espaços adequados entre os $\theta^{(i)}$ gerados para garantir uma amostra aleatória de $\pi(\theta | \mathbf{y})$.

A.1 O Amostrador de Gibbs

Supor o interesse em obter inferências da distribuição a posteriori conjunta, $\pi(\theta | \mathbf{y})$, $\theta = (\theta_1, \dots, \theta_k)$. Para isso são simuladas quantidades aleatórias de distribuições condicionais completas $\pi(\theta_i | \mathbf{y}, \theta_{(i)})$ que produzem uma cadeia de Markov.

Observar que $\pi(\theta_i | \mathbf{y}, \theta_{(i)})$ são facilmente identificadas como funções de θ_i por inspeção da forma de $\pi(\theta | \mathbf{y})$ a distribuição a posteriori para θ dado \mathbf{y} (GAMERMAN; LOPES, 2006).

Atribuindo um conjunto arbitrário de valores iniciais $\theta_1^{(0)}, \theta_2^{(0)}, \dots, \theta_k^{(0)}$ para o vetor de parâmetros θ , tem-se o seguinte algoritmo,

$$\begin{aligned}
 & (i) \text{ Gerar } \theta_1^{(1)} \text{ de } \pi(\theta_1 | \mathbf{y}, \theta_2^{(0)}, \dots, \theta_k^{(0)}); \\
 & (ii) \text{ Gerar } \theta_2^{(1)} \text{ de } \pi(\theta_2 | \mathbf{y}, \theta_1^{(1)}, \theta_3^{(0)}, \dots, \theta_k^{(0)}); \\
 & (iii) \text{ Gerar } \theta_3^{(1)} \text{ de } \pi(\theta_3 | \mathbf{y}, \theta_1^{(1)}, \theta_2^{(1)}, \theta_4^{(0)}, \dots, \theta_k^{(0)}); \\
 & \cdot \\
 & \cdot \\
 & \cdot \\
 & (k) \text{ Gerar } \theta_k^{(1)} \text{ de } \pi(\theta_k | \mathbf{y}, \theta_1^{(1)}, \theta_2^{(1)}, \dots, \theta_{k-1}^{(1)})
 \end{aligned} \tag{A.4}$$

Então, substituir os valores iniciais com uma nova realização $\theta^{(1)} = (\theta_1^{(1)}, \theta_2^{(1)}, \dots, \theta_k^{(1)})$ de θ e repetir o processo acima. Para um t suficientemente grande, observar que o valor $\theta_1^{(t)}, \theta_2^{(t)}, \dots, \theta_k^{(t)}$ converge para um valor da quantidade aleatória com distribuição $\pi(\theta | \mathbf{y})$ (GEMAN; GEMAN, 1984). Além disso, $\theta_j^{(t)}$ pode ser considerado como uma observação simulada da distribuição a posteriori marginal $\pi(\theta_j | \mathbf{y})$, $j = 1, 2, \dots, k$.

Replicando o processo acima B vezes tem-se B vetores $\theta_{1g}^{(t)}, \theta_{2g}^{(t)}, \dots, \theta_{kg}^{(t)}$; $g = 1, 2, \dots, B$. Da convergência do amostrador de Gibbs, qualquer característica da densidade a posteriori marginal $\pi(\theta_j | \mathbf{y})$ pode ser obtida.

Em particular, se $\pi(\theta_j | \theta_{(j)}, \mathbf{y})$ é dada em forma fechada, então

$$\widehat{\pi(\theta_j | \mathbf{y})} = \frac{1}{B} \sum_{g=1}^B \pi(\theta_j | \theta_{(j)}^g, \mathbf{y}), \quad (\text{A.5})$$

em que $j = 1, \dots, k$.

Nota: Observar que

$$\pi(\theta_j | \mathbf{y}) = \int \pi(\theta_j | \theta_{(j)}, \mathbf{y}) \pi(\theta_{(j)} | \mathbf{y}) d\theta_{(j)}.$$

Assim, gerar $\theta_{(s)}^{(1)}, \dots, \theta_{(s)}^{(g)}, \dots, \theta_{(s)}^{(B)}$ de $\pi(\theta_{(s)} | \mathbf{y})$.

A.2 Algoritmo Metropolis-Hastings

O amostrador de Gibbs seleciona amostras de todas densidades a posteriori condicionais de $\pi(\theta | \mathbf{y})$, a distribuição a posteriori conjunta para θ . No caso de priori conjugada, as distribuições condicionais em geral são de forma conhecida. Quando as distribuições condicionais não são facilmente identificadas, é possível utilizar o algoritmo de Metropolis-Hastings ou métodos de amostragem por importância.

Supor o interesse em simular amostras de uma densidade não-regular $\pi(\theta_i | \theta_{(i)}, \mathbf{y})$, ou simplesmente $\pi(\theta_i | \theta_{(i)})$, em que $\theta_{(i)} = (\theta_1, \dots, \theta_{i-1}, \theta_{i+1}, \dots, \theta_k)$. Definir o núcleo de transição $q(\theta, \beta)$ da distribuição $p(\theta)$ que representa $\pi(\theta_i | \theta_{(i)})$ e que transforma θ em β . Se θ é uma variável real com amplitude em toda reta R , pode-se construir q tal que $\beta \leftarrow \theta + \sigma z$, com $Z \sim N(0, \sigma^2)$, em que σ^2 reflete a variância condicional de θ em $p(\theta)$. Se θ é limitado com amplitude (a, b) usar uma transformação que leva (a, b) em $(-\infty, \infty)$ e daí usar o núcleo de transição q e aplicar o algoritmo de Metropolis para a densidade da variável transformada. O algoritmo de Metropolis é dado por,

- (i) Iniciar com um valor $\theta^{(0)}$ e indicador de estágio, $j = 0$;
- (ii) Gerar um ponto β do núcleo de transição $q(\theta^{(j)}, \beta)$;

(iii) Atualizar $\theta^{(j)}$ por $\theta^{(j+1)} = \beta$ com probabilidade,

$$p = \min \left\{ 1, \frac{p(\beta) q[\theta^{(j)}, \beta]}{p[\theta^{(j)}] q[\beta, \theta^{(j)}]} \right\} \quad (A.6)$$

Ficar com $\theta^{(j)}$ com probabilidade $1 - p$;

(iv) Repetir os estágios (ii) e (iii) até conseguir uma distribuição estacionária.

Observar que:

(a) O algoritmo de Metropolis Hastings é especificado pela densidade candidata para geração $q(x, y)$;

(b) Se um valor candidato é rejeitado, o valor atual é considerado na próxima etapa;

(c) O cálculo de p em (A.6) não depende da constante normalizadora;

(d) Se a densidade candidata para geração das amostras é simétrica, isto é, $q(x, y) = q(y, x)$, a probabilidade de movimento se reduz à $\frac{p(\beta)}{p[\theta^{(j)}]}$. Assim, se $p(\beta) > p[\theta^{(j)}]$, a cadeia se move para β ; em caso contrário, ela se move para β com probabilidade $\frac{p(\beta)}{p[\theta^{(j)}]}$. Em outras palavras: um salto na direção “ascendente” é sempre aceito; um salto na direção “descendente” é aceito com uma dada probabilidade.

B Critérios de Discriminação de Modelos

Diferentes métodos de discriminação de modelos podem ser escolhidos para verificar o modelo mais adequado considerando o paradigma Bayesiano (BERG et al., 2004). Aqui é considerado o critério DIC. O *deviance* pode ser expresso por,

$$D(\boldsymbol{\theta}) = -2 \log L(\boldsymbol{\theta} \mid \mathbf{y}) + c, \quad (\text{B.1})$$

em que $L(\boldsymbol{\theta} \mid \mathbf{y})$ é a função de verossimilhança para os parâmetros desconhecidos $\boldsymbol{\theta}$ dado os dados observados \mathbf{y} e c é uma constante, que não é considerada quando o interesse é comparar modelos.

Spiegelhalter et al. (2002) define o critério DIC como segue,

$$DIC = D(\hat{\boldsymbol{\theta}}) + 2n_D, \quad (\text{B.2})$$

em que $D(\hat{\boldsymbol{\theta}})$ é o *deviance* encontrado a partir da média a posteriori $\hat{\boldsymbol{\theta}}$ e n_D é o número de parâmetros do modelo, definido por $n_D = \bar{D} - D(\hat{\boldsymbol{\theta}})$, em que $\bar{D} = E[D(\boldsymbol{\theta})]$ é o *deviance* a posterior que mede a qualidade do ajuste do modelo aos dados observados. Menores valores de DIC indicam melhores modelos, notar que esses valores podem ser negativos.

Outro método comum para discriminar modelos é o chamado AIC (AKAIKE, 1973; AKAIKE, 1974) dado por,

$$AIC = -2 \log L(\hat{\boldsymbol{\theta}} \mid \mathbf{y}) + 2p, \quad (\text{B.3})$$

em que $L(\hat{\boldsymbol{\theta}} \mid \mathbf{y})$ é o valor da máxima verossimilhança e p é o número de parâmetros do modelo. Menores valores de AIC indicam melhores modelos.

C Programas

Esse apêndice apresenta alguns programas computacionais utilizados na resolução de alguns problemas dessa tese de doutorado.

Listagem 1: Distribuição Burr XII na presença de fração de cura (*Procedure NLMIXED* e *Procedure MCMC*).

```

1 /* Modelo Burr */
2
3 proc nlmixed data=dados tech=nra;
4     parms mu=102.84 beta=2.6138 lambda=5.6035;
5     bounds mu>0, beta>0, lambda>0;
6     by x;
7
8     lf = log(beta) - beta*log(mu) + (beta - 1)*log(t) -
9         (1 + 1/lambda)*log(1 + lambda*(t/mu)**beta);
10    ls = -(1/lambda)*log(1 + lambda*(t/mu)**beta);
11    l = delta*lf + (1 - delta)*ls;
12
13    model t~general(l);
14 run;
15
16 proc mcmc data=dados outpost=weibull nmc=200000 seed=34512 dic
17     nbi=15000 THIN=100 diag=all;
18     parms mu=102.84 beta=2.6138 lambda=5.6035;
19     prior mu: ~ gamma(1e-3, iscale=1e-3);
20     prior beta: ~ gamma(1e-3, iscale=1e-3);
21     prior lambda: ~ gamma(1e-3, iscale=1e-3);
22     by x;
23

```

```

24     lf = log(beta) - beta*log(mu) + (beta - 1)*log(t) -
25         (1 + 1/lambda)*log(1 + lambda*(t/mu)**beta);
26     ls = -(1/lambda)*log(1 + lambda*(t/mu)**beta);
27     l  = delta*lf + (1 - delta)*ls;
28
29     model t ~ general(l);
30 run;
31
32 /* Modelo 1 (mistura) */
33
34 proc nlmixed data=dados;
35     parms mu=120.94 beta=2.1418 lambda=1.7670 p=0.2135;
36     bounds mu>0, beta>0, lambda>0, 0<p<1;
37     by x;
38
39     S0 = (1 + lambda*(t/mu)**beta)**(-1/lambda);
40     lf = log(1 - p) + log(beta) - beta*log(mu) + (beta - 1)*log(t) -
41         (1 + 1/lambda)*log(1 + lambda*(t/mu)**beta);
42     ls = log(p + (1 - p)*S0);
43     l  = delta*lf + (1 - delta)*ls;
44
45     model t ~ general(l);
46 run;
47
48 proc mcmc data=dados outpost=modelo1 nmc=200000 seed=34512 dic
49     nbi=15000 THIN=100 diag=all;
50     parms mu=120.94 beta=2.1418 lambda=1.7670 p=0.2135;
51     prior mu:      ~ gamma(1e-3, iscale=1e-3);
52     prior beta:   ~ gamma(1e-3, iscale=1e-3);

```

```

53     prior lambda: ~ gamma(1e-3, iscale=1e-3);
54     prior p:      ~ uniform(0,1);
55     by x;
56
57     S0 = (1+lambda*(t/mu)**beta)**(-1/lambda);
58     lf = log(1-p)+log(beta)-beta*log(mu)+(beta-1)*log(t)-
59         (1+1/lambda)*log(1+lambda*(t/mu)**beta);
60     ls = log(p+(1-p)*S0);
61     l  = delta*lf+(1-delta)*ls;
62
63     model t~general(l);
64 run;
65
66 /* Modelo 2 (não-mistura)*/
67
68 proc nlmixed data=dados;
69     parms mu=177.16 beta=2.0747 lambda=2.3925 p=0.2024;
70     bounds mu>0, beta>0, lambda>0, 0<p<1;
71     by x;
72
73     S0 = (1+lambda*(t/mu)**beta)**(-1/lambda);
74     lh = log(-log(p))+log(beta)-beta*log(mu)+(beta-1)*log(t)-
75         (1+1/lambda)*log(1+lambda*(t/mu)**beta);
76     ls = log(p)*(1-S0);
77     l  = delta*lh+ls;
78
79     model t~general(l);
80 run;
81

```

```

82 proc mcmc data=dados outpost=modelo2 nmc=200000 seed=34512 dic
83     nbi=15000 THIN=100 diag=all;
84     parms mu=146.08 beta=3.0038 lambda=1.6820 p=0.2002;
85     prior mu:      ~ gamma(1e-3, iscale=1e-3);
86     prior beta:    ~ gamma(1e-3, iscale=1e-3);
87     prior lambda:  ~ uniform(0,2);
88     prior p:       ~ uniform(0,1);
89     by x;
90
91     S0 = (1+lambda*(t/mu)**beta)**(-1/lambda);
92     lh = log(-log(p))+log(beta)-beta*log(mu)+(beta-1)*log(t)-
93         (1+1/lambda)*log(1+lambda*(t/mu)**beta);
94     ls = log(p)*(1-S0);
95     l  = delta*lh+ls;
96
97     model t~general(l);
98 run;

```

Listagem 2: Distribuição exponencial bivariada de Block e Basu na presença de fração de cura (*pacote rjags*).

```

1 #####
2 # Modelo 1
3 #####
4 library(R2jags)
5
6 dados <- read.csv("dados2.csv", sep=";")
7     t1 <- dados$t1
8     delta1 <- dados$delta1
9     t2 <- dados$t2

```

```

10 delta2 <- dados$delta2
11     v <- ifelse(t1<t2,1,0)
12     n <- length(t1)
13     zeros <- rep(0,n)
14
15 jags.data <- c("t1","delta1","t2","delta2","n","v","zeros")
16 jags.par <- c("mu1","mu2","mu3","mean1","mean2","sd1","sd2",
17             "cov12","rho12")
18
19 jags.inits <- function()
20 {
21     list("mu1"=467.890,"mu2"=149.300,"mu3"=116.106)
22 }
23
24 model.jags <- function()
25 {
26     lambda1 <- 1/mu1
27     lambda2 <- 1/mu2
28     lambda3 <- 1/mu3
29
30     lambda12 <- lambda1+lambda2
31     lambda13 <- lambda1+lambda3
32     lambda23 <- lambda2+lambda3
33     lambda <- lambda1+lambda2+lambda3
34
35     mean1 <- 1/lambda13+lambda2*lambda3/(lambda*lambda12*lambda13)
36     mean2 <- 1/lambda23+lambda1*lambda3/(lambda*lambda12*lambda23)
37
38     d1 <- lambda2*lambda3*(2*lambda1*lambda+lambda2*lambda3)

```

```

39     var1 <- 1/pow(lambda13,2)+
40           d1/(pow(lambda,2)*pow(lambda12,2)*pow(lambda13,2))
41     sd1 <- sqrt(var1)
42     d2 <- lambda1*lambda3*(2*lambda2*lambda+lambda1*lambda3)
43     var2 <- 1/pow(lambda23,2)+
44           d2/(pow(lambda,2)*pow(lambda12,2)*pow(lambda23,2))
45     sd2 <- sqrt(var2)
46
47     b1 <- (pow(lambda1,2)+pow(lambda2,2))*
48           lambda3*lambda+lambda1*lambda2*pow(lambda3,2)
49     b2 <- pow(lambda,2)*lambda12*lambda13*lambda23
50     cov12 <- b1/b2
51     rho12 <- cov12/(sd1*sd2)
52
53     aux2 <- log(lambda)
54     aux3 <- log(lambda1)
55     aux4 <- log(lambda23)
56     aux5 <- log(lambda12)
57     aux12 <- 1/lambda12
58     aux14 <- lambda*lambda3
59     aux18 <- lambda*aux12
60     aux19 <- lambda3*aux12
61     aux21 <- log(lambda2)
62     aux22 <- log(lambda13)
63
64     for(i in 1:n)
65     {
66         phi[i] <- -l[i]
67         zeros[i] ~ dpois(phi[i])

```


68

69 $\text{aux1}[i] \leftarrow \text{delta1}[i] * \text{delta2}[i]$ 70 $\text{aux6}[i] \leftarrow \text{lambda1} * t1[i]$ 71 $\text{aux7}[i] \leftarrow \text{lambda23} * t2[i]$ 72 $\text{aux8}[i] \leftarrow 1 - \text{delta2}[i]$ 73 $\text{aux9}[i] \leftarrow \text{delta1}[i] * \text{aux8}[i]$ 74 $\text{aux10}[i] \leftarrow 1 - \text{delta1}[i]$ 75 $\text{aux11}[i] \leftarrow \text{aux10}[i] * \text{delta2}[i]$ 76 $\text{aux13}[i] \leftarrow \exp(-\text{aux6}[i] - \text{aux7}[i])$ 77 $\text{aux15}[i] \leftarrow \exp(-\text{lambda} * t2[i])$ 78 $\text{aux16}[i] \leftarrow \log(\text{lambda} * \text{lambda23} * \text{aux12} * \text{aux13}[i] - \text{aux14} * \text{aux12} * \text{aux15}[i])$ 79 $\text{aux17}[i] \leftarrow \text{aux10}[i] * \text{aux8}[i]$ 80 $\text{aux20}[i] \leftarrow \log(\text{aux18} * \text{aux13}[i] - \text{aux19} * \text{aux15}[i])$ 81 $\text{aux23}[i] \leftarrow \text{lambda13} * t1[i]$ 82 $\text{aux24}[i] \leftarrow \text{lambda2} * t2[i]$ 83 $\text{aux25}[i] \leftarrow \exp(-\text{aux23}[i] - \text{aux24}[i])$ 84 $\text{aux26}[i] \leftarrow \exp(-\text{lambda} * t1[i])$ 85 $\text{aux27}[i] \leftarrow \log(\text{lambda} * \text{lambda13} * \text{aux12} * \text{aux25}[i] -$ 86 $\text{aux14} * \text{aux12} * \text{aux26}[i])$ 87 $\text{aux28}[i] \leftarrow \log(\text{aux18} * \text{aux25}[i] - \text{aux19} * \text{aux26}[i])$

88

89 $l11[i] \leftarrow \text{aux1}[i] * (\text{aux2} + \text{aux3} + \text{aux4} - \text{aux5} - \text{aux6}[i] - \text{aux7}[i])$ 90 $l12[i] \leftarrow \text{aux9}[i] * (\text{aux2} + \text{aux3} - \text{aux5} - \text{aux6}[i] - \text{aux7}[i])$ 91 $l13[i] \leftarrow \text{aux11}[i] * \text{aux16}[i] + \text{aux17}[i] * \text{aux20}[i]$ 92 $l1[i] \leftarrow v[i] * (l11[i] + l12[i] + l13[i])$

93

94 $l21[i] \leftarrow \text{aux1}[i] * (\text{aux2} + \text{aux21} + \text{aux22} - \text{aux5} - \text{aux23}[i] - \text{aux24}[i])$ 95 $l22[i] \leftarrow \text{aux9}[i] * \text{aux27}[i] + \text{aux11}[i] *$ 96 $(\text{aux2} + \text{aux21} - \text{aux5} - \text{aux23}[i] - \text{aux24}[i]) + \text{aux17}[i] * \text{aux28}[i]$

```

97         l2 [ i ] <- (1- v [ i ]) * ( l21 [ i ] + l22 [ i ] )
98
99         l [ i ] <- l1 [ i ] + l2 [ i ]
100
101     }
102     mu1 ~ dgamma(1.0E-3,1.0E-3)
103     mu2 ~ dgamma(1.0E-3,1.0E-3)
104     mu3 ~ dgamma(1.0E-3,1.0E-3)
105 }
106
107 estimativas <- jags(
108     data = jags.data ,
109     inits = jags.inits ,
110     parameters.to.save = jags.par ,
111     model.file = model.jags ,
112     n.iter = 210000 ,
113     n.burnin = 10000 ,
114     n.thin = 100 ,
115     n.chain = 1)
116 #####
117 # Modelo 2
118 #####
119     x1 <- dados$x1
120     x2 <- dados$x2
121     zeros <- rep(0,n)
122
123 jags.data <- c("t1","delta1","t2","delta2","x1","x2","n","v","zeros")
124 jags.par <- c("mu3","alpha1","beta11","beta12","alpha2","beta21","beta22")
125

```

```

126 jags.inits <- function()
127 {
128     list("mu3"=104,"alpha1"=570,"beta11"=0.003,"beta12"=-0.29,
129         "alpha2"=120,"beta21"=-0.003,"beta22"=0.65)
130 }
131
132 model.jags <- function()
133 {
134     lambda3 <- 1/mu3
135
136     for(i in 1:n)
137     {
138         phi[i] <- -l[i]
139         zeros[i] ~ dpois(phi[i])
140
141         lambda1[i] <- 1/mu1[i]
142         lambda2[i] <- 1/mu2[i]
143         mu1[i] <- alpha1*exp(beta11*x1[i]+beta12*x2[i])
144         mu2[i] <- alpha2*exp(beta21*x1[i]+beta22*x2[i])
145
146         lambda12[i] <- lambda1[i]+lambda2[i]
147         lambda13[i] <- lambda1[i]+lambda3
148         lambda23[i] <- lambda2[i]+lambda3
149         lambda[i] <- lambda1[i]+lambda2[i]+lambda3
150
151         aux1[i] <- delta1[i]*delta2[i]
152         aux2[i] <- log(lambda[i])
153         aux3[i] <- log(lambda1[i])
154         aux4[i] <- log(lambda23[i])

```

```

155     aux5 [ i ] <- log ( lambda12 [ i ] )
156     aux6 [ i ] <- lambda1 [ i ] * t1 [ i ]
157     aux7 [ i ] <- lambda23 [ i ] * t2 [ i ]
158     aux8 [ i ] <- 1 - delta2 [ i ]
159     aux9 [ i ] <- delta1 [ i ] * aux8 [ i ]
160     aux10 [ i ] <- 1 - delta1 [ i ]
161     aux11 [ i ] <- aux10 [ i ] * delta2 [ i ]
162     aux12 [ i ] <- 1 / lambda12 [ i ]
163     aux13 [ i ] <- exp ( -aux6 [ i ] - aux7 [ i ] )
164     aux14 [ i ] <- lambda [ i ] * lambda3
165     aux15 [ i ] <- exp ( -lambda [ i ] * t2 [ i ] )
166     aux16 [ i ] <- log ( lambda [ i ] * lambda23 [ i ] * aux12 [ i ] * aux13 [ i ] -
167         aux14 [ i ] * aux12 [ i ] * aux15 [ i ] )
168     aux17 [ i ] <- aux10 [ i ] * aux8 [ i ]
169     aux18 [ i ] <- lambda [ i ] * aux12 [ i ]
170     aux19 [ i ] <- lambda3 * aux12 [ i ]
171     aux20 [ i ] <- log ( aux18 [ i ] * aux13 [ i ] - aux19 [ i ] * aux15 [ i ] )
172     aux21 [ i ] <- log ( lambda2 [ i ] )
173     aux22 [ i ] <- log ( lambda13 [ i ] )
174     aux23 [ i ] <- lambda13 [ i ] * t1 [ i ]
175     aux24 [ i ] <- lambda2 [ i ] * t2 [ i ]
176     aux25 [ i ] <- exp ( -aux23 [ i ] - aux24 [ i ] )
177     aux26 [ i ] <- exp ( -lambda [ i ] * t1 [ i ] )
178     aux27 [ i ] <- log ( lambda [ i ] * lambda13 [ i ] * aux12 [ i ] * aux25 [ i ] -
179         aux14 [ i ] * aux12 [ i ] * aux26 [ i ] )
180     aux28 [ i ] <- log ( aux18 [ i ] * aux25 [ i ] - aux19 [ i ] * aux26 [ i ] )
181
182     l11 [ i ] <- aux1 [ i ] * ( aux2 [ i ] + aux3 [ i ] + aux4 [ i ] -
183         aux5 [ i ] - aux6 [ i ] - aux7 [ i ] )

```

```

184     l12[i] <- aux9[i]*(aux2[i]+aux3[i]-aux5[i]-aux6[i]-aux7[i])
185     l13[i] <- aux11[i]*aux16[i]+aux17[i]*aux20[i]
186     l1[i] <- v[i]*(l11[i]+l12[i]+l13[i])
187
188     l21[i] <- aux1[i]*(aux2[i]+aux21[i]+aux22[i]-
189                   aux5[i]-aux23[i]-aux24[i])
190     l22[i] <- aux9[i]*aux27[i]+aux11[i]*
191             (aux2[i]+aux21[i]-aux5[i]-aux23[i]-aux24[i])+
192             aux17[i]*aux28[i]
193     l2[i] <- (1-v[i])*(l21[i]+l22[i])
194
195     l[i] <- l1[i]+l2[i]
196 }
197 alpha1 ~ dgamma(1.0e-2,1.0e-2)
198 alpha2 ~ dgamma(1.0e-2,1.0e-2)
199     mu3 ~ dgamma(1.0e-2,1.0e-2)
200 beta11 ~ dunif(-0.01,0.01)
201 beta12 ~ dnorm(0,1.0e-2)
202 beta21 ~ dunif(-0.01,0.01)
203 beta22 ~ dnorm(0,1.0e-2)
204 }
205
206 estimativas <- jags(
207     data = jags.data,
208     inits = jags.inits,
209     parameters.to.save = jags.par,
210     model.file = model.jags,
211     n.iter = 210000,
212     n.burnin = 10000,
213     n.thin = 100,

```

```

213             n.chain = 1)
214
215 #####
216 # Modelo 3
217 #####
218     zeros <- rep(0,n)
219     theta <- rep(1,4)
220
221 jags.data <- c("t1","delta1","t2","delta2","n","v","zeros","theta")
222 jags.par <- c("mu1","mu2","mu3","phi11","phi10",
223             "phi01","phi00","mean1","mean2")
224
225 jags.inits <- function()
226 {
227     list("mu1"=12.295,"mu2"=5.974,"mu3"=644.569,"phi11"=0.335,
228         "phi10"=0.162,"phi01"=0.495,"phi00"=0.008)
229 }
230
231 model.jags <- function()
232 {
233     lambda1 <- 1/mu1
234     lambda2 <- 1/mu2
235     lambda3 <- 1/mu3
236
237     lambda12 <- lambda1+lambda2
238     lambda13 <- lambda1+lambda3
239     lambda23 <- lambda2+lambda3
240     lambda <- lambda1+lambda2+lambda3
241

```

```
242     mean1 <- phi11*(1/lambda13+lambda2*lambda3/
243               (lambda*lambda12*lambda13))+
244               phi10*mu1+phi01*74.97+phi00*74.97
245     mean2 <- phi11*(1/lambda23+lambda1*lambda3/
246               (lambda*lambda12*lambda23))+
247               phi10*74.93+phi01*mu2+phi00*74.93
248
249     aux2 <- log(phi11)
250     aux3 <- log(lambda)
251     aux4 <- log(lambda1)
252     aux5 <- log(lambda23)
253     aux6 <- log(lambda12)
254     aux11 <- phi11*lambda
255     aux12 <- 1/lambda12
256     aux19 <- lambda*lambda3
257     aux21 <- exp(-lambda2*aux2)
258     aux22 <- phi01*lambda2*aux21
259     aux25 <- lambda*aux12
260     aux26 <- lambda3*aux12
261     aux28 <- phi01*aux21
262     aux30 <- log(lambda2)
263     aux31 <- log(lambda13)
264
265     for(i in 1:n)
266     {
267
268         phi[i] <- -l[i]
269         zeros[i] ~ dpois(phi[i])
270
```

```

271     aux1 [ i ] <- delta1 [ i ] * delta2 [ i ]
272     aux7 [ i ] <- lambda1 * t1 [ i ]
273     aux8 [ i ] <- lambda23 * t2 [ i ]
274     aux9 [ i ] <- 1 - delta2 [ i ]
275     aux10 [ i ] <- delta1 [ i ] * aux9 [ i ]
276     aux13 [ i ] <- exp(-aux7 [ i ] - aux8 [ i ])
277     aux14 [ i ] <- exp(-lambda1 * aux1 [ i ])
278     aux15 [ i ] <- phi10 * lambda1 * aux14 [ i ]
279     aux16 [ i ] <- log ( aux11 * lambda1 * aux12 * aux13 [ i ] + aux15 [ i ] )
280     aux17 [ i ] <- 1 - delta1 [ i ]
281     aux18 [ i ] <- aux17 [ i ] * delta2 [ i ]
282     aux20 [ i ] <- exp(-lambda * t2 [ i ])
283     aux23 [ i ] <- log ( phi11 * ( lambda * lambda23 * aux12 * aux13 [ i ] -
284                               aux19 * aux12 * aux20 [ i ] ) + aux22 )
285     aux24 [ i ] <- aux17 [ i ] * aux9 [ i ]
286     aux27 [ i ] <- phi10 * aux14 [ i ]
287     aux29 [ i ] <- log ( phi11 * ( aux25 * aux13 [ i ] - aux26 * aux20 [ i ] ) +
288                               aux27 [ i ] + aux28 + phi00 )
289     aux32 [ i ] <- lambda13 * t1 [ i ]
290     aux33 [ i ] <- lambda2 * t2 [ i ]
291     aux34 [ i ] <- exp(-aux32 [ i ] - aux33 [ i ])
292     aux35 [ i ] <- exp(-lambda * t1 [ i ])
293     aux36 [ i ] <- log ( phi11 * ( lambda * lambda13 * aux12 * aux34 [ i ] -
294                               aux19 * aux12 * aux35 [ i ] ) + aux15 [ i ] )
295     aux37 [ i ] <- log ( aux11 * lambda2 * aux12 * aux34 [ i ] + aux22 )
296     aux38 [ i ] <- log ( phi11 * ( aux25 * aux34 [ i ] - aux26 * aux35 [ i ] ) +
297                               aux27 [ i ] + aux28 + phi00 )
298
299     l11 [ i ] <- aux1 [ i ] * ( aux2 + aux3 + aux4 + aux5 - aux6 - aux7 [ i ] - aux8 [ i ] )

```



```

300     l12[i] <- aux10[i]*aux16[i]+aux18[i]*aux23[i]+aux24[i]*aux29[i]
301     l1[i] <- v[i]*(l11[i]+l12[i])
302
303     l21[i] <- aux1[i]*(aux2+aux3+aux30+aux31-aux6-aux32[i]-aux33[i])
304     l22[i] <- aux10[i]*aux36[i]+aux18[i]*aux37[i]+aux24[i]*aux38[i]
305
306     l2[i] <- (1-v[i])*(l21[i]+l22[i])
307
308     l[i] <- l1[i]+l2[i]
309 }
310 mu1 ~ dunif(0,1000)
311 mu2 ~ dunif(0,1000)
312 mu3 ~ dunif(0,1000)
313
314 phi11 <- p[1]
315 phi10 <- p[2]
316 phi01 <- p[3]
317 phi00 <- p[4]
318 p[1:4] ~ ddirich(theta[])
319 }
320
321 estimativas <- jags(
322     data = jags.data,
323     #inits = jags.inits,
324     parameters.to.save = jags.par,
325     model.file = model.jags,
326     n.iter = 210000,
327     n.burnin = 10000,
328     n.thin = 100,
329     n.chain = 1)

```

```

329
330 #####
331 # Modelo 4
332 #####
333     zeros <- rep(0,n)
334
335     jags.data <- c("t1","delta1","t2","delta2","x1","x2","n",
336                 "v","zeros","theta")
337     jags.par <- c("mu3","alpha1","beta11","beta12","alpha2","beta21",
338                "beta22","phi11","phi10","phi01","phi00")
339
340     jags.inits <- function()
341     {
342         list("mu3"=670,"alpha1"=100,"beta11"=-0.010,"beta12"=-0.97)
343     }
344
345     model.jags <- function()
346     {
347         lambda3 <- 1/mu3
348         aux2 <- log(phi11)
349
350         for(i in 1:n)
351         {
352             phi[i] <- -l[i]
353             zeros[i] ~ dpois(phi[i])
354
355             lambda1[i] <- 1/mu1[i]
356             lambda2[i] <- 1/mu2[i]
357             mu1[i] <- alpha1*exp(beta11*x1[i]+beta12*x2[i])

```

```

358         mu2[i] <- alpha2*exp(beta21*x1[i]+beta22*x2[i])
359
360 lambda12[i] <- lambda1[i]+lambda2[i]
361 lambda13[i] <- lambda1[i]+lambda3
362 lambda23[i] <- lambda2[i]+lambda3
363     lambda[i] <- lambda1[i]+lambda2[i]+lambda3
364
365     aux1[i] <- delta1[i]*delta2[i]
366     aux3[i] <- log(lambda[i])
367     aux4[i] <- log(lambda1[i])
368     aux5[i] <- log(lambda23[i])
369     aux6[i] <- log(lambda12[i])
370     aux7[i] <- lambda1[i]*t1[i]
371     aux8[i] <- lambda23[i]*t2[i]
372     aux9[i] <- 1-delta2[i]
373     aux10[i] <- delta1[i]*aux9[i]
374     aux11[i] <- phi11*lambda[i]
375     aux12[i] <- 1/lambda12[i]
376     aux13[i] <- exp(-aux7[i]-aux8[i])
377     aux14[i] <- exp(-lambda1[i]*aux1[i])
378     aux15[i] <- phi10*lambda1[i]*aux14[i]
379     aux16[i] <- log(aux11[i]*lambda1[i]*aux12[i]*aux13[i]+aux15[i])
380     aux17[i] <- 1-delta1[i]
381     aux18[i] <- aux17[i]*delta2[i]
382     aux19[i] <- lambda[i]*lambda3
383     aux20[i] <- exp(-lambda[i]*t2[i])
384     aux21[i] <- exp(-lambda2[i]*aux2)
385     aux22[i] <- phi01*lambda2[i]*aux21[i]
386     aux23[i] <- log(phi11*(lambda[i]*lambda23[i]*aux12[i]*aux13[i]-

```

```

387             aux19 [ i ] * aux12 [ i ] * aux20 [ i ] ) + aux22 [ i ] )
388     aux24 [ i ] <- aux17 [ i ] * aux9 [ i ]
389     aux25 [ i ] <- lambda [ i ] * aux12 [ i ]
390     aux26 [ i ] <- lambda3 * aux12 [ i ]
391     aux27 [ i ] <- phi10 * aux14 [ i ]
392     aux28 [ i ] <- phi01 * aux21 [ i ]
393     aux29 [ i ] <- log ( phi11 * ( aux25 [ i ] * aux13 [ i ] - aux26 [ i ] * aux20 [ i ] ) +
394             aux27 [ i ] + aux28 [ i ] + phi00 )
395     aux30 [ i ] <- log ( lambda2 [ i ] )
396     aux31 [ i ] <- log ( lambda13 [ i ] )
397     aux32 [ i ] <- lambda13 [ i ] * t1 [ i ]
398     aux33 [ i ] <- lambda2 [ i ] * t2 [ i ]
399     aux34 [ i ] <- exp ( -aux32 [ i ] - aux33 [ i ] )
400     aux35 [ i ] <- exp ( -lambda [ i ] * t1 [ i ] )
401     aux36 [ i ] <- log ( phi11 * ( lambda [ i ] * lambda13 [ i ] * aux12 [ i ] * aux34 [ i ] -
402             aux19 [ i ] * aux12 [ i ] * aux35 [ i ] ) + aux15 [ i ] )
403     aux37 [ i ] <- log ( aux11 [ i ] * lambda2 [ i ] * aux12 [ i ] * aux34 [ i ] + aux22 [ i ] )
404     aux38 [ i ] <- log ( phi11 * ( aux25 [ i ] * aux34 [ i ] - aux26 [ i ] * aux35 [ i ] ) +
405             aux27 [ i ] + aux28 [ i ] + phi00 )
406
407     l11 [ i ] <- aux1 [ i ] * ( aux2 + aux3 [ i ] + aux4 [ i ] + aux5 [ i ] -
408             aux6 [ i ] - aux7 [ i ] - aux8 [ i ] )
409     l12 [ i ] <- aux10 [ i ] * aux16 [ i ] + aux18 [ i ] * aux23 [ i ] + aux24 [ i ] * aux29 [ i ]
410     l1 [ i ] <- v [ i ] * ( l11 [ i ] + l12 [ i ] )
411
412     l21 [ i ] <- aux1 [ i ] * ( aux2 + aux3 [ i ] + aux30 [ i ] +
413             aux31 [ i ] - aux6 [ i ] - aux32 [ i ] - aux33 [ i ] )
414     l22 [ i ] <- aux10 [ i ] * aux36 [ i ] + aux18 [ i ] * aux37 [ i ] + aux24 [ i ] * aux38 [ i ]
415

```

```
416         l2[i] <- (1-v[i])*(l21[i]+l22[i])
417
418         l[i] <- l1[i]+l2[i]
419     }
420     alpha1 ~ dunif(0,1000)
421     alpha2 ~ dunif(0,1000)
422     mu3 ~ dunif(0,1000)
423     beta11 ~ dnorm(0,1.0e-3)
424     beta12 ~ dnorm(0,1.0e-3)
425     beta21 ~ dnorm(0,1.0e-3)
426     beta22 ~ dnorm(0,1.0e-3)
427
428     phi11 <- p[1]
429     phi10 <- p[2]
430     phi01 <- p[3]
431     phi00 <- p[4]
432     p[1:4] ~ ddirich(theta[])
433 }
434
435 estimativas <- jags(
436     data = jags.data,
437     inits = jags.inits,
438     parameters.to.save = jags.par,
439     model.file = model.jags,
440     n.iter = 210000,
441     n.burnin = 10000,
442     n.thin = 100,
443     n.chain = 1)
```

Listagem 3: Distribuição bivariada na presença de fração de cura utilizando funções cópulas (*pacote rjags*).

```

1 library(R2jags)
2
3     dados <- read.csv("dados2.csv", sep=";")
4     t1 <- dados$t1
5     delta1 <- dados$delta1
6     t2 <- dados$t2
7     delta2 <- dados$delta2
8     x1 <- dados$x1
9     x2 <- dados$x2
10    n <- length(t1)
11    zeros <- rep(0, n)
12    aux <- rep(1, 4)
13
14    jags.data <- c("t1", "delta1", "t2", "delta2", "x1", "x2", "n", "zeros", "aux")
15
16 #####
17 # Farlie–Gumbel–Morgenstern
18 #####
19
20    jags.par <- c("lambda1", "mu1", "lambda2", "mu2", "theta1", "phi11",
21               "phi10", "phi01", "phi00")
22
23
24    model.jags <- function()
25    {
26        for(i in 1:n)
27        {

```

```

28     phi[i] <- -l[i]
29     zeros[i] ~ dpois(phi[i])
30
31     lf1[i] <- log(lambda1)-log(mu1)+(lambda1-1)*
32             (log(t1[i])-log(mu1))-(t1[i]/mu1)^lambda1
33     lf2[i] <- log(lambda2)-log(mu2)+(lambda2-1)*
34             (log(t2[i])-log(mu2))-(t2[i]/mu2)^lambda2
35     S1[i] <- exp(-(t1[i]/mu1)^lambda1)
36     S2[i] <- exp(-(t2[i]/mu2)^lambda2)
37     F1[i] <- 1-S1[i]
38     F2[i] <- 1-S2[i]
39
40     lf12[i] <- log(phi11)+lf1[i]+lf2[i]+
41             log(1+theta1*(1-2*F1[i])*(1-2*F2[i]))
42     ldS1[i] <- lf1[i]+log(phi10+phi11*S2[i]-
43             phi11*theta1*S2[i]*F2[i]*(1-2*F1[i]))
44     ldS2[i] <- lf2[i]+log(phi01+phi11*S1[i]-
45             phi11*theta1*S1[i]*F1[i]*(1-2*F2[i]))
46     A[i] <- S1[i]*S2[i]*(1+theta1*F1[i]*F2[i])
47     lS12[i] <- log(phi00+phi10*S1[i]+phi01*S2[i]+phi11*A[i])
48
49     l[i] <- delta1[i]*delta2[i]*lf12[i]+delta1[i]*
50             (1-delta2[i])*ldS1[i]+(1-delta1[i])*
51             delta2[i]*ldS2[i]+(1-delta1[i])*(1-delta2[i])*lS12[i]
52 }
53 lambda1 ~ dgamma(1.0E-3,1.0E-3)
54     mu1 ~ dgamma(1.0E-3,1.0E-3)
55 lambda2 ~ dgamma(1.0E-3,1.0E-3)
56     mu2 ~ dgamma(1.0E-3,1.0E-3)

```

```

57     theta1 ~ dunif(-1,1)
58     phi11 <- p[1]
59     phi10 <- p[2]
60     phi01 <- p[3]
61     phi00 <- p[4]
62     p[1:4] ~ ddirich(aux[])
63 }
64
65 estimativas1 <- jags(
66     data = jags.data,
67     parameters.to.save = jags.par,
68     model.file = model.jags,
69     n.iter = 250000,
70     n.burnin = 50000,
71     n.thin = 100,
72     n.chain = 1)
73 #####
74 # Gumbel
75 #####
76
77 jags.par <- c("lambda1", "mu1", "lambda2", "mu2", "theta2", "phi11", "phi10",
78             "phi01", "phi00")
79
80 model.jags <- function()
81 {
82     for(i in 1:n)
83     {
84         phi[i] <- -l[i]
85         zeros[i] ~ dpois(phi[i])

```



```

86
87     lf1 [ i ] <- log ( lambda1 ) - log ( mu1 ) + ( lambda1 - 1 ) *
88         ( log ( t1 [ i ] ) - log ( mu1 ) ) - ( t1 [ i ] / mu1 ) ^ lambda1
89     lf2 [ i ] <- log ( lambda2 ) - log ( mu2 ) + ( lambda2 - 1 ) *
90         ( log ( t2 [ i ] ) - log ( mu2 ) ) - ( t2 [ i ] / mu2 ) ^ lambda2
91     S1 [ i ] <- exp ( - ( t1 [ i ] / mu1 ) ^ lambda1 )
92     S2 [ i ] <- exp ( - ( t2 [ i ] / mu2 ) ^ lambda2 )
93     lS1 [ i ] <- - ( t1 [ i ] / mu1 ) ^ lambda1
94     lS2 [ i ] <- - ( t2 [ i ] / mu2 ) ^ lambda2
95     B [ i ] <- exp ( - theta2 * lS1 [ i ] * lS2 [ i ] )
96     lB [ i ] <- - theta2 * lS1 [ i ] * lS2 [ i ]
97
98     lf12 [ i ] <- log ( phi11 ) + lf1 [ i ] + lf2 [ i ] + lB [ i ] +
99         log ( 1 - theta2 - theta2 * lS1 [ i ] - theta2 * lS2 [ i ] +
100             theta2 ^ 2 * lS1 [ i ] * lS2 [ i ] )
101     ldS1 [ i ] <- lf1 [ i ] + log ( phi10 + phi11 * S2 [ i ] * ( 1 - theta2 * lS2 [ i ] * B [ i ] ) )
102     ldS2 [ i ] <- lf2 [ i ] + log ( phi01 + phi11 * S1 [ i ] * ( 1 - theta2 * lS1 [ i ] * B [ i ] ) )
103     lS12 [ i ] <- log ( phi00 + phi10 * S1 [ i ] +
104         phi01 * S2 [ i ] + phi11 * S1 [ i ] * S2 [ i ] * B [ i ] )
105
106     l [ i ] <- delta1 [ i ] * delta2 [ i ] * lf12 [ i ] + delta1 [ i ] *
107         ( 1 - delta2 [ i ] ) * ldS1 [ i ] + ( 1 - delta1 [ i ] ) *
108         delta2 [ i ] * ldS2 [ i ] + ( 1 - delta1 [ i ] ) *
109         ( 1 - delta2 [ i ] ) * lS12 [ i ]
110 }
111 lambda1 ~ dgamma ( 1.0E-3 , 1.0E-3 )
112     mu1 ~ dgamma ( 1.0E-3 , 1.0E-3 )
113 lambda2 ~ dgamma ( 1.0E-3 , 1.0E-3 )
114     mu2 ~ dgamma ( 1.0E-3 , 1.0E-3 )

```

```
115     theta2 ~ dunif(0,1)
116     phi11 <- p[1]
117     phi10 <- p[2]
118     phi01 <- p[3]
119     phi00 <- p[4]
120     p[1:4] ~ ddirich(aux[])
121 }
122
123 estimativas1 <- jags(           data = jags.data ,
124                               parameters.to.save = jags.par ,
125                               model.file = model.jags ,
126                               n.iter = 250000 ,
127                               n.burnin = 50000 ,
128                               n.thin = 100 ,
129                               n.chain = 1)
```

D Artigos Publicados e Submetidos Para Publicação

A seguir tem-se a primeira página dos três artigos publicados até então e de mais dois submetidos para publicação. Os artigos publicados são Achcar et al. (2012), Achcar et al. (2013) e Mazucheli et al. (2013). Um artigo foi submetido para a revista “*Computational Statistics*” (*The Burr XII Mixture and Non-Mixture Cure Rate Model in the Presence of Covariates*) e outro foi submetido para a revista “*Sankhya B*” (*Bivariate Weibull distributions derived from copula functions in the presence of cure fraction and censored data*).

CURE FRACTION MODELS USING MIXTURE AND NON-MIXTURE MODELS

JORGE A. ACHCAR — EMÍLIO A. COELHO-BARROS —
— JOSMAR MAZUCHELI

ABSTRACT. We introduce the Weibull distributions in presence of cure fraction, censored data and covariates. Two models are explored in this paper: mixture and non-mixture models. Inferences for the proposed models are obtained under the Bayesian approach, using standard MCMC (Markov Chain Monte Carlo) methods. An illustration of the proposed methodology is given considering a lifetime data set.

1. Introduction

The mixture cure rate model, also known as standard cure rate model, assumes that the studied population is a mixture of susceptible individuals, who experience the event of interest and non-susceptible individuals that will never experience it. These individuals are not at risk with respect to the event of interest and are considered immune, non-susceptible, or cured, [5]. Different approaches, parametric and non-parametric, have been considered to model cure fraction.

Following Maller and Zhou (1996), let us assume that the population is divided in two groups of individuals: a group of cured individuals with probability π and a group of susceptible individuals with a proper survival function $S_0(t) = P(T > t)$ where T denotes the lifetime of the individual with probability $1 - \pi$.

In this mixture model, we have

$$S(t) = \pi + (1 - \pi) S_0(t), \quad (1)$$

where $\pi \in (0, 1)$ and $S_0(t)$ is the survival function for the susceptible individuals (not-censored observations). Let us denote the mixture model (1) as Model 1.

© 2012 Mathematical Institute, Slovak Academy of Sciences.

2010 Mathematics Subject Classification: Primary 62J05; Secondary 62F03, 62F10, 62F30.

Key words: cure fraction, mixture model, non-mixture model, Weibull distribution, lifetime data.

Block and Basu bivariate lifetime distribution in the presence of cure fraction

Jorge Alberto Achcar^{a*} Emílio Augusto Coelho-Barros^{a,b} and
Josmar Mazucheli^c

^aDepartamento de Medicina Social, FMRP, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brazil;

^bCOMAT, Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Cornélio Procopio, PR, Brazil;

^cDepartamento de Estatística, Universidade Estadual de Maringá, Maringá, PR, Brazil

(Received 20 August 2012; final version received 19 April 2013)

This paper presents estimates for the parameters included in the Block and Basu bivariate lifetime distributions in the presence of covariates and cure fraction, applied to analyze survival data when some individuals may never experience the event of interest and two lifetimes are associated with each unit. A Bayesian procedure is used to get point and confidence intervals for the unknown parameters. Posterior summaries of interest are obtained using standard Markov Chain Monte Carlo methods in *rjags* package for *R* software. An illustration of the proposed methodology is given for a Diabetic Retinopathy Study data set.

Keywords: Block and Basu distribution; cure fraction; regression models; MCMC methods; lifetime data

1. Introduction

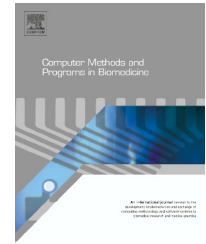
In some areas of application, especially in medical and engineering studies, we could have two lifetimes T_1 and T_2 associated with each unit. Usually, these data are assumed to be independent, but in many cases, the lifetime of one component could affect the lifetime of the other component. This is the case as an example in the medical area of paired organs such as kidneys, lungs, eyes, ears, dental implants among many others. In the literature, we observe many papers related to bivariate lifetime parametric models [2,4,7,10,13–15,26]. One of these bivariate lifetime distributions is very popular: the bivariate exponential distribution introduced by Block and Basu [4]. This is one of the most flexible bivariate exponential distributions and it was derived by Block and Basu by omitting the singular part of Marshall and Olkin [22] distribution.

The bivariate exponential distribution of Block and Basu with parameters $\lambda_1 > 0$, $\lambda_2 > 0$ and $\lambda_3 > 0$ for the random variables $T_1 > 0$ and $T_2 > 0$, denoting the lifetimes of two components,

*Corresponding author. Email: achcar@fmrp.usp.br



ELSEVIER

journal homepage: www.intl.elsevierhealth.com/journals/cmpb

The exponentiated exponential mixture and non-mixture cure rate model in the presence of covariates



Josmar Mazucheli^{a,*}, Emílio A. Coelho-Barros^{b,c}, Jorge Alberto Achcar^c

^a Universidade Estadual de Maringá, Departamento de Estatística, DEs/UEM, Maringá, PR, Brazil

^b COMAT, Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Cornélio Procópio, PR, Brazil

^c Universidade de São Paulo, Departamento de Medicina Social, FMRP/USP, Ribeirão Preto, SP, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 7 August 2012

Received in revised form

29 May 2013

Accepted 20 June 2013

Keywords:

Long-term data

Mixture lifetime model

Non-mixture lifetime model

Exponentiated Weibull distribution

ABSTRACT

This paper presents estimates for the parameters included in long-term mixture and non-mixture lifetime models, applied to analyze survival data when some individuals may never experience the event of interest. We consider the case where the lifetime data have a two-parameters exponentiated exponential distribution. The two-parameter exponentiated exponential or the generalized exponential distribution is a particular member of the exponentiated Weibull distribution introduced by [31]. Classical and Bayesian procedures are used to get point and confidence intervals of the unknown parameters. We consider a general survival model where the scale, shape and cured fraction parameters of the exponentiated exponential distribution depends on covariates.

© 2013 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

A long-term survivor mixture model, also known as standard cure rate model, assumes that the studied population is a mixture of susceptible individuals, who experience the event of interest and non-susceptible individuals that will never experience it. These individuals are not at risk with respect to the event of interest and are considered immune, non-susceptible or cured [28]. Different approaches, parametric and non-parametric, have been considered to model the proportion of immunes and interested readers can refer, for example, to Refs. [4,5,11,12,14–16,18,21,30,32,33,40]. Following [28], the standard cure rate model assumes that a certain fraction p in the population is cured or never fail with respect to the specific cause of death or failure, while

the remaining $(1-p)$ fraction of the individuals is not cured, leading to the survival function for the entire population written as:

$$S(t) = p + (1-p)S_0(t), \quad (1)$$

where $p \in (0, 1)$ is the mixing parameter and $S_0(t)$ denotes a proper survival function for the non-cured group in the population. Considering a random sample of lifetimes $(t_i, \delta_i, i = 1, \dots, n)$, the contribution of the i th individual for the likelihood function is:

$$L_i = [f(t_i)]^{\delta_i} [S(t_i)]^{1-\delta_i}, \quad (2)$$

where δ_i is a censoring indicator variable, that is $\delta_i = 1$ for an observed lifetime and $\delta_i = 0$ for a censored lifetime.

* Corresponding author. Tel.: +55 4430114338.

E-mail address: jmazucheli@uem.br (J. Mazucheli).

0169-2607/\$ – see front matter © 2013 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmpb.2013.06.015>

The Burr XII Mixture and Non-Mixture Cure Rate Model in the Presence of Covariates

Emílio Augusto Coelho-Barros · Josmar
Mazucheli · Jorge Alberto Achcar

Received: date / Accepted: date

Abstract This paper presents estimates for the parameters included in long-term mixture and non-mixture lifetime models, applied to analyze survival data when some individuals may never experience the event of interest. We consider the case where the lifetime data have a three-parameter Burr XII distribution, which includes the popular Weibull mixture model as a special case. Classical and Bayesian procedures are used to get point estimates and confidence intervals for the unknown parameters. We consider a general survival model where the scale and shape parameters of the Burr XII distribution are dependent of some covariates. To illustrate the proposed methodology, we consider an application considering a leukaemia data set where the proposed model gives better fit for the data when compared to other existing models.

Keywords Cure rate mixture model · Cure rate non-mixture model · Burr XII distribution

1 Introduction

A long-term survivor mixture model, also known as standard cure rate model, assumes that the studied population is a mixture of susceptible individuals, who experience the event of interest and non susceptible individuals that will never experience it. These individuals are not at risk with respect to the event

Emílio Augusto Coelho-Barros
Universidade Tecnológica Federal do Paraná, COMAT, Cornélio Procópio, PR, Brazil
Universidade de São Paulo, DMS/FMRP, Ribeirão Preto, SP, Brazil
Tel.: +55-43-3520-3907
E-mail: eabarros@utfpr.edu.br

Josmar Mazucheli
Universidade Estadual de Maringá, DES, Maringá, PR, Brazil

Jorge Alberto Achcar
Universidade de São Paulo, DMS/FMRP, Ribeirão Preto, SP, Brazil

Bivariate Weibull distributions derived from copula functions in the presence of cure fraction and censored data

Emílio Augusto Coelho-Barros · Jorge
Alberto Achcar · Josmar Mazucheli

Received: date / Accepted: date

Abstract In this paper, we introduce bivariate Weibull distributions derived from copula functions in presence of cure fraction, censored data and covariates. Two copula functions are explored in this paper: the FGM (Farlie - Gumbel - Morgenstern) copula and the Gumbel copula. Inferences for the proposed models are obtained under the Bayesian approach, using standard MCMC (Markov Chain Monte Carlo) methods. An illustration of the proposed methodology is given considering a medical data set.

Keywords Bayesian methods · Bivariate Weibull · Censored observations · Copula functions · Cure fraction

1 Introduction

In some situations, we could have a long-term survivor mixture model, also known as standard cure rate model, assumes that the studied population is a mixture of susceptible individuals, who experience the event of interest and non susceptible individuals that will never experience it. These individuals are not at risk with respect to the event of interest and are considered immune, non susceptible or cured [30]. Different approaches, parametric and non-parametric, have been considered to model the proportion of immunes and

Emílio Augusto Coelho-Barros
Universidade Tecnológica Federal do Paraná, COMAT, Cornélio Procópio, PR, Brazil
Universidade de São Paulo, DMS/FMRP, Ribeirão Preto, SP, Brazil
Tel.: +55-43-3520-3907
E-mail: eabarros@utfpr.edu.br

Jorge Alberto Achcar
Universidade de São Paulo, DMS/FMRP, Ribeirão Preto, SP, Brazil

Josmar Mazucheli
Universidade Estadual de Maringá, DES, Maringá, PR, Brazil