

MODELOS PARA DADOS GRUPADOS E CENSURADOS
APLICADOS À ÁREA BIOLÓGICA: COMPARAÇÃO USANDO
FATOR DE BAYES.

Sophia Lanza de Andrade

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” para a obtenção do título de Mestre em Biometria.

BOTUCATU
São Paulo - Brasil
Fevereiro – 2015

**MODELOS PARA DADOS GRUPADOS E CENSURADOS
APLICADOS À ÁREA BIOLÓGICA: COMPARAÇÃO USANDO
FATOR DE BAYES.**

Sophia Lanza de Andrade

Orientadora: Prof^a. Dr^a. **Liciana Vaz de Arruda Silveira**

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” para a obtenção do título de Mestre em Biometria.

BOTUCATU
São Paulo - Brasil
Fevereiro – 2015

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Andrade, Sophia Lanza de.

Modelos para dados grupados e censurados aplicados à
área biológica : comparação usando fator de Bayes / Sophia
Lanza de Andrade. - Botucatu, 2015

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de
Botucatu

Orientador: Liciania Vaz de Arruda Silveira
Capes: 10200002

1. Análise de sobrevivência (Biometria). 2. Teoria
bayesiana de decisão estatística. 3. Estatística. 4.
Sistemas de parâmetros distribuídos.

Palavras-chave: Análise de Sobrevivência; Fator de Bayes;
Modelo Logístico; Modelo de Cox para dados grupados e
censurados; dados grupados e censurados.

MEMBROS DA COMISSÃO JULGADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE SOPHIA LANZA DE ANDRADE. INTITULADA "MODELOS PARA DADOS GRUPADOS E CENSURADOS APLICADOS A ÁREA BIOLÓGICA: COMPARAÇÃO USANDO FATOR DE BAYES". APRESENTADA AO INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS, UNESP, CAMPUS DE BOTUCATU, SÃO PAULO. EM 09 de fevereiro de 2015.

APROVADA PELA COMISSÃO JULGADORA:

Prof(a) Dr(a) LICIANA VAZ DE ARRUDA SILVEIRA

Instituição: IBB/UNESP

Assinatura:



Prof(a) Dr(a) FRANCISCO TORRES-AVILÉS

Instituição: Universidad de Santiago de Chile

Assinatura:



Prof(a) Dr(a) ROGÉRIO ANTONIO DE OLIVEIRA

Instituição: IBB/UNESP

Assinatura:



Dedicatória

Dedico a meus pais, Regina e Sérgio, que sempre me deram apoio e carinho em todos os momentos de minha vida, pois sei que, se algum dia eu precisar, enquanto respirarem, posso contar com eles.

Agradecimentos

Agradeço aos meus pais pelo apoio desde minha existência, e que sei que durará até onde eu puder me lembrar. Pelo carinho, seja na forma de carícias ou sermões, para auxiliar no meu crescimento como pessoa.

Agradeço aos meus amigos, que sempre me ouviram e me auxiliaram em meus piores momentos e fizeram com que eu me sentisse melhor para continuar encarando os dias que se seguiriam.

Agradeço à minha orientadora, Prof^a. Dr^a. Liciane Vaz de Arruda Silveira, que aceitou orientar meus passos nessa etapa de minha vida profissional, que agora termina. Pela sua atenção, dedicação, paciência e cuidado, dispensados não somente a mim e ao meu trabalho, mas aos outros sob sua orientação.

Agradeço aos professores Luciano Barbosa, Rogério Antonio de Oliveira e Francisco Torres-Avilés por terem me auxiliado em minhas dificuldades no desenvolvimento deste trabalho e por terem aceitado fazer parte de minha banca na qualificação e na defesa, seja como titulares ou suplentes.

Agradeço aos professores Miriam Harumi Tsunemi, Lídia Raquel de Carvalho e Sérgio Minoru Oikawa por terem aceitado fazer parte de minha banca, seja da qualificação ou da defesa, como suplentes.

Agradeço aos professores do curso de Pós-graduação em Biometria,

por fornecerem a primeira fonte de conhecimento utilizada para o início deste trabalho.

Agradeço aos funcionários do departamento de Bioestatística, por permitirem que o trabalho de todos se realizasse em um ambiente agradável e por auxiliarem em dificuldades diversas.

Agradeço à CAPES, pelo apoio financeiro durante esses dois anos de Mestrado.

E finalmente agradeço a Deus por permitir que este dia finalmente chegasse.

Sumário

	Página
LISTA DE FIGURAS	ix
LISTA DE TABELAS	x
RESUMO	xi
SUMMARY	xiii
1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DE LITERATURA	3
2.1 Análise de Sobrevivência	3
2.1.1 O Estimador de Kaplan-Meier	6
2.1.2 O Modelo de Cox	8
2.2 Modelos para Dados Grupados e Censurados	9
2.2.1 Modelo de Riscos Proporcionais	10
2.2.2 Modelo Logístico	11
2.2.3 O Caso de Dois Grupos	12
2.3 Análise Bayesiana	13
2.3.1 Teorema de Bayes	14
2.3.2 O Fator de Bayes	15
2.3.3 Densidades <i>a priori</i> e <i>a posteriori</i>	17
2.4 Métodos de Monte Carlo	19
2.4.1 Cadeias de Markov	20

	viii
2.4.2 Algoritmo de Metropolis-Hastings	21
2.4.3 Método de Gelman e Rubin	23
2.5 Critérios de Seleção de Modelos	26
2.5.1 Critérios Clássicos	26
2.5.2 Critérios Bayesianos	27
3 MATERIAL E MÉTODOS	30
3.1 Descrição dos dados	30
3.2 Metodologia	32
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	35
4.1 Análise de Sobrevivência	35
4.2 Análise Bayesiana	40
5 CONCLUSÕES	48
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
APÊNDICES	54

Lista de Figuras

	Página
1	Ajuste dos modelos aos dados do grupo controle, tendo à esquerda uma visão geral dos ajustes e à direita um “zoom” no retângulo $S(t) = [0, 0.2]$ e $t = [50, 200]$ 37
2	Ajuste dos modelos aos dados do grupo tratado 38
3	Modelo Logístico: índice x resíduo <i>deviance</i> padronizado 39
4	Modelo de Cox: índice x resíduo <i>deviance</i> padronizado 39
5	Modelo Logístico: índice x distância de Cook 39
6	Modelo de Cox: índice x distância de Cook 39
7	Modelo Logístico: valor predito x resíduo <i>deviance</i> padronizado 39
8	Modelo de Cox: valor predito x resíduo <i>deviance</i> padronizado 39
9	Modelo Logístico: valor predito x ponderação da matriz Hessiana 40
10	Modelo de Cox: valor predito x ponderação da matriz Hessiana 40

Lista de Tabelas

	Página
1 Calibragem do Fator de Bayes	17
2 Cálculos dos Critérios de Seleção de Modelos	26
3 Cálculos dos Critérios de Seleção de Modelos Bayesianos	29
4 Dados de megacólon chagásico.	32
5 Critérios de Discriminação de modelos.	35
6 Análise da estimativa dos parâmetros pelo método da máxima verossimi- lhança	36
7 Resultados <i>a posteriori</i>	41
8 Valor do estimador de Monte Carlo	42
9 Critérios de Discriminação de modelos Bayesianos.	44
10 Razão de chances para o Modelo Logístico	44
11 Razão de risco para o Modelo de Cox	46

**MODELOS PARA DADOS GRUPADOS E CENSURADOS
APLICADOS À ÁREA BIOLÓGICA: COMPARAÇÃO USANDO
FATOR DE BAYES.**

Autora: SOPHIA LANZA DE ANDRADE

Orientadora: Prof^a. Dr^a. LICIANA VAZ DE ARRUDA SILVEIRA

RESUMO

Dados grupados é um caso particular de dados de sobrevivência com censura intervalar, que ocorre quando as observações são avaliadas nos mesmos intervalos de tempo, e geralmente está associado a dados com grande número de empates, ou seja, quando a proporção de empates é maior que 25% (Chalita et al., 2002), e podem desta forma ser analisados considerando o tempo discreto e ajustando-se modelos à probabilidade do indivíduo falhar em um certo intervalo, dado que sobreviveu ao intervalo anterior (Lawless, 2002).

Dentre os possíveis modelos adaptados a este tipo de dados, tem-se o Modelo Logístico e o Modelo de Cox. A comparação entre o ajuste destes dois modelos pode ser feita utilizando o teste score proposto por Colosimo et al. (2000), *Bootstrap* não paramétrico ou Critérios de Informação de Akaike (AIC). Uma alternativa a estas técnicas, do ponto de vista bayesiano, é a utilização do Fator de Bayes.

O objetivo deste estudo é comparar o ajuste do Modelo Logístico com o do Modelo de Cox para dados grupados e censurados usando inicialmente critérios clássicos de seleção de modelos: o Critério de Informação de Akaike (AIC), o Critério de Informação de Akaike Corrigido (AICc) e o Critério de Informação Bayesiano (BIC). Posteriormente foi utilizado o Fator de Bayes, assim como o Critério de Informação *Deviance* (DIC) e adaptações dos critérios clássicos já citados, utilizando as amostras *a posteriori* geradas por um método MCMC.

Como ilustração, foi usado um conjunto de dados referente a uma manifestação clínica da doença de Chagas, conhecida como megacólon chagásico (Almeida, 1996).

MODELS FOR GROUPED AND CENSORED DATA APPLIED TO BIOLOGICAL AREA: COMPARISON USING BAYES FACTOR

Author: SOPHIA LANZA DE ANDRADE

Adviser: Prof. Dr. LICIANA VAZ DE ARRUDA SILVEIRA

SUMMARY

Grouped data is a particular case of survival data with interval censoring, that occurs when the observations are evaluated at the same time intervals, and is generally associated at data with a large number of draws, or draws ratio more than 25% (Chalita et al., 2002). It can be analyzed considering discrete-time and fitting models at the probability of an individual fails in a certain interval, given that survived the previous one (Lawless, 2002).

Among the possible models adapted to this type of data we can mention the Logistic Model and the Cox's Model. The comparison between the fit of these two models can be made using the score test proposed by Colosimo et al. (2000), nonparametric *Bootstrap* or the Akaike Information Criterion (AIC). An alternative to these techniques, from the Bayesian point of view, is the Bayes Factor.

The purpose of this study is to compare the fit of the Logistic Model with the Cox's Model to grouped and censoring data using, initially, classic model selection criteria:

Akaike Information Criterion (AIC), Akaike Information Criterion corrected (AICc) and Bayesian Information Criterion (BIC). After that, was used the Bayes Factor, as well as *Deviance* Information Criterion (DIC) and adaptations of the classic model selection criteria above mentioned, using the *posteriori* sample generated by a MCMC method.

As an example, was used a data set related to a clinical manifestation of Chagas disease known as chagasic megacolon (Almeida, 1996).

1 INTRODUÇÃO

Nas pesquisas da área Biológica geralmente encontramos dados em que a variável de interesse é o tempo até a ocorrência de um determinado evento, por exemplo, tempo de vida de indivíduos com o vírus da AIDS, tempo até a morte de pacientes transplantados, tempo de vida de plantas sujeitas a diferentes tratamentos, etc. O conjunto de técnicas estatísticas para a análise desses dados é denominado Análise de Sobrevivência.

Dados deste tipo, geralmente, são censurados e apresentam empates, ou seja, a ocorrência do evento de interesse é observada em mais de um indivíduo no mesmo instante. Tal situação acontece quando os experimentos são conduzidos de forma a não permitir a observação do tempo exato de ocorrência do evento, e o que se observa é somente o intervalo em que ele sucedeu.

No caso de um grande número de empates, os dados são conhecidos como grupados e deve-se considerar os tempos de vida como discretos (Kalbfleisch & Prentice, 1980) e ajustar modelos à probabilidade do indivíduo morrer no intervalo, dado que ele sobreviveu ao intervalo anterior, que podem ser o de riscos proporcionais de Cox (1972) ou o logístico (Lawless, 2002). Estes modelos podem ser ajustados usando as transformações complemento log-log e logística, respectivamente.

Uma alternativa para verificar qual modelo se ajusta adequadamente aos dados, considerando um ponto de vista bayesiano, seria o fator de Bayes na comparação dos modelos. O fator de Bayes, em geral, resume-se numa razão

de verossimilhança, expressando a verossimilhança relativa para um valor de um parâmetro contra o outro (O'Hagan, 1994).

O presente trabalho está estruturado da seguinte maneira: no segundo capítulo será explicado os conceitos teóricos da área da Análise de Sobrevida e da Análise Bayesiana utilizados para desenvolver este estudo; no terceiro capítulo é descrito o material e os métodos usados, trazendo uma introdução sobre o megacólon chagásico; no quarto capítulo são apresentados os resultados obtidos no presente estudo, bem como uma discussão sobre os mesmos; no quinto capítulo são apresentadas as conclusões obtidas a partir dos resultados e da experiência adquirida no desenvolvimento do trabalho e por fim nos apêndices é transcrita as programações empregadas.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Análise de Sobrevivência

Conforme é estudado em Colosimo & Giolo (2006), a análise de sobrevivência é uma das áreas da estatística que mais cresceu nas últimas duas décadas do século passado, devido ao desenvolvimento e aprimoramento de técnicas estatísticas combinado com computadores cada vez mais velozes.

Nesta área, a variável resposta é, geralmente, o tempo até a ocorrência de um evento de interesse. Este tempo é denominado tempo de falha, podendo ser o tempo até a morte do paciente, bem como até a cura ou a recaída (recidiva) de uma doença. Por razões históricas, o evento de interesse é geralmente referenciado como “morte” e o período de observação de cada indivíduo como “tempo de sobrevivência” (Carvalho et al., 2005).

A principal característica de dados de sobrevivência é a presença de censura, que é a observação parcial da variável resposta. Isto se refere a situações em que, por alguma razão, o acompanhamento do paciente foi interrompido, o que significa que toda informação referente à resposta se resume ao conhecimento de que o tempo de falha é superior àquele observado. Sem a presença de censura, as técnicas estatísticas clássicas, como análise de regressão e planejamento de experimentos, poderiam ser usadas na análise deste tipo de dados. Existem dois tipos básicos de censura: a censura à esquerda, que é aquela que ocorre antes do início do estudo, e à direita, que ocorre após o início do mesmo, sendo este último o tipo de censura

tratado neste trabalho. As censuras à direita podem ser classificadas em três tipos principais:

- Censura do tipo I: quando o término do estudo ocorre após um período pré-estabelecido de tempo, de forma que as observações que não falharem até este instante serão censuradas;
- Censura do tipo II: na qual o término do estudo se dá após o evento de interesse ter ocorrido em um número pré-estabelecido de observações, de forma que as observações que não falharem até então serão censuradas;
- Censura aleatória: devido a causas que ocorrem aleatoriamente, o acompanhamento de uma ou mais observações é perdido no decorrer do estudo antes de ter ocorrido a falha.

Atenta-se pelo fato de que, independente de censurados ou não, todos os dados devem ser incluídos na análise, pois, apesar de incompletos, os dados censurados fornecem informações sobre o tempo de vida dos pacientes e sua omissão ocasionaria vícios nas conclusões.

Durante o processo de coleta de dados, pode ocorrer de os mesmos serem registrados em intervalos de tempo. Nesses casos obtêm-se respostas com censura intervalar. Em tais estudos, os tempos de falha T não são mais conhecidos exatamente. Sabe-se somente que o evento de interesse ocorreu em algum momento dentro do intervalo $(L, U]$, em que $L < T \leq U$.

De acordo com Colosimo & Giolo (2006), um caso particular de dados de sobrevivência intervalar são os dados grupados. Os dados grupados surgem quando todas as unidades amostrais são avaliadas nos mesmos instantes, mas também são muitas vezes associados a situações com excesso de empates.

A variável aleatória não-negativa T representando o tempo de falha, é usualmente especificada pela sua função de sobrevivência ou pela função de taxa de falha (ou risco) sendo aquela definida como a probabilidade de uma observação sobreviver ao tempo t , isto é:

$$S(t) = P(T \geq t) = \int_t^{\infty} f(x)dx. \quad (1)$$

Note que $S(t)$ é uma função monótona contínua decrescente com $S(0) = 1$ e $S(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} S(t) = 0$. Como consequência, a função de distribuição acumulada é definida como a probabilidade de uma observação não sobreviver ao tempo t , isto é, $F(t) = 1 - S(t)$. Se $P(T \geq t)$ é diferenciável em relação a t , o negativo da derivada é a função de densidade de probabilidade de T , denotada por $f(t)$, que pode ser interpretada como a probabilidade de um indivíduo falhar em um intervalo instantâneo de tempo.

A razão de $f(t)$ por $P(T \geq t)$ é definida como a função de risco ou taxa de falha:

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0_+} \frac{P(t \leq T \leq t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t} = \frac{f(t)}{S(t)}. \quad (2)$$

A função de risco especifica a taxa instantânea de falha em $T = t$, dado que a observação não falhou até o instante t (Chalita, 1997).

A função de risco acumulado é expressa por:

$$H(t) = \int_0^t h(x)dx = -\ln[S(t)] \quad (3)$$

Assim, tem-se a relação:

$$S(t) = \exp \left\{ - \int_0^t h(x)dx \right\}$$

e a função densidade de probabilidade de T pode ser representada por:

$$f(t) = h(t) \exp \left\{ - \int_0^t h(x)dx \right\}$$

Geralmente uma análise descritiva consiste essencialmente em encontrar medidas de tendência central e variabilidade. Como a presença de censura

invalida este tipo de tratamento aos dados de sobrevivência, o principal componente da análise descritiva envolvendo dados de tempo de vida é a função de sobrevivência. Desse modo, inicialmente deve-se encontrar uma estimativa para a função de sobrevivência e, a partir dela, estimar as estatísticas de interesse.

Dentre as técnicas utilizadas para se estimar a função de sobrevivência, podem-se destacar as não paramétricas, tais como o estimador de Kaplan-Meier ou produto limite (utiliza-se quando se conhece o tempo exato de falha) e o estimador de tabela de vida ou atuarial (que pode ser utilizado quando se dispõe apenas da informação sobre os intervalos nos quais ocorreram falhas ou censuras). Estas técnicas não levam em consideração as covariáveis relacionadas com o tempo de vida. Para considerar tais covariáveis, devem-se utilizar os modelos paramétricos, em que se supõe uma distribuição de probabilidade conhecida para os tempos, ou o modelo semi-paramétrico de Cox (1972), para o qual não é necessário supor distribuição para a variável tempo.

Devido a importância do estimador não-paramétrico de Kaplan-Meier e o modelo semi-paramétrico de Cox, as duas próximas subseções serão dedicadas a suas apresentações.

2.1.1 O Estimador de Kaplan-Meier

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

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

$\hat{S}(t)$ é uma função escada com degraus nos tempos observados de falha de tamanho $1/n$, em que n é o tamanho da amostra. Se existirem empates em um

certo tempo t , o tamanho do degrau fica multiplicado pelo número de empates. $\hat{S}(t)$ é uma função escada pois a probabilidade de sobrevivência se mantém constante até a ocorrência da próxima falha.

O estimador de Kaplan-Meier considera tantos intervalos de tempo quanto forem o número de falhas distintas, em que os limites dos intervalos de tempo são os tempos de falha da amostra.

Suponha que existam n pacientes no estudo e $k(\leq n)$ falhas distintas nos tempos $t_1 < t_2 < \dots < t_k$. Considerando $S(t)$ uma função discreta com probabilidade maior que zero somente nos tempos de falha t_j , $j = 1, \dots, k$, tem-se que:

$$S(t_j) = (1 - q_1)(1 - q_2) \dots (1 - q_j), \quad (4)$$

em que q_j é a probabilidade de um indivíduo morrer no intervalo $[t_{j-1}, t_j)$, sabendo que ele sobreviveu até t_{j-1} e considerando $t_0 = 0$.

Desta forma, conforme é descrito em Colosimo & Giolo (2006), a expressão geral de $S(t)$ é escrita em termos de probabilidades condicionais. O estimador de Kaplan-Meier se reduz, então, a estimar q_j que é dado por

$$\hat{q}_j = \frac{\text{n}^\circ \text{ de falhas em } t_j}{\text{n}^\circ \text{ de observações sob risco em } t_{j-1}}, \quad (5)$$

para $j = 1, \dots, k$.

Considere ainda:

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

Em alguns casos, podemos ter um tempo de censura coincidindo com algum tempo de falha t_j . Neste caso, adota-se a convenção de que o tempo de censura ocorre imediatamente após o tempo de falha e portanto o indivíduo com tempo censurado deve ser considerado em risco neste instante.

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

$$\hat{S}(t) = \prod_{j:t_j < t} \left(\frac{n_j - f_j}{n_j} \right) = \prod_{j:t_j < t} \left(1 - \frac{f_j}{n_j} \right) \quad (6)$$

Conforme é afirmado em Carvalho et al. (2005), o termo estimador limite-produto deve-se ao fato de que a probabilidade de sobrevivência até cada tempo independe da sobrevivência até outros tempos, sendo assim, a probabilidade de se chegar até o tempo t é o produto da probabilidade de se chegar até cada um dos tempos anteriores.

2.1.2 O Modelo de Cox

O modelo de regressão de Cox (1972) permite a análise de dados provenientes de estudos de tempo de vida em que a variável resposta é o tempo até a ocorrência de um evento de interesse, ajustando por covariáveis. Considere p covariáveis, de modo que $\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_p)'$. A expressão do modelo de regressão de Cox considera:

$$h(t) = h_0(t)g(\mathbf{x}'\beta),$$

em que g é uma função não negativa tal que $g(0) = 1$. Este modelo é composto pelo produto de dois componentes, um não-paramétrico e outro paramétrico. O componente não-paramétrico, $h_0(t)$, não é especificado e é uma função não negativa do tempo. Ele é usualmente chamado de função de base ou basal, pois $h(t) = h_0(t)$ quando $\mathbf{x} = \mathbf{0}$. O componente paramétrico é frequentemente usado na seguinte forma multiplicativa:

$$g(\mathbf{x}'\beta) = \exp\{\mathbf{x}'\beta\} = \exp\{\beta_1 x_1, \dots, \beta_p x_p\}$$

em que β é o vetor de parâmetros associados às covariáveis. Esta forma garante que $h(t)$ seja sempre não-negativa.

Este modelo é também denominado modelo de riscos proporcionais, pois a razão das taxas de falha de dois indivíduos diferentes é constante no tempo. Sendo assim, a suposição básica para o uso do modelo de regressão de Cox é que as taxas de falha sejam proporcionais (Colosimo & Giolo, 2006).

2.2 Modelos para Dados Grupados e Censurados

A natureza discreta dos tempos de falha deve ser explicitamente reconhecida quando existe um grande número de empates. A estrutura de regressão é especificada em termos da probabilidade de um indivíduo sobreviver a um certo tempo condicional a sua sobrevivência ao tempo de observação anterior.

Por sugestão de Chalita (1997), considere que os tempos de vida são grupados em k intervalos denotados por $I_i = [a_{i-1}, a_i)$, $i = 1, \dots, k$, em que $0 = a_0 < a_1 < \dots < a_k = \infty$, e assumamos que as censuras ocorrem no final do intervalo. Seja D_i o conjunto de indivíduos que falharam no intervalo I_i , R_i o conjunto dos indivíduos sob risco no início de I_i e δ_{li} a variável indicadora de falha do l -ésimo indivíduo em I_i ($\delta_{li} = 1$ se a observação for uma falha e 0 caso contrário).

A função de verossimilhança é frequentemente escrita em termos da probabilidade de falha do l -ésimo indivíduo em I_i , dado que ele sobreviveu em a_{i-1} e os valores das covariáveis \mathbf{x}_l , ou seja,

$$p_i(\mathbf{x}_l) = P[T_l < a_i | T_l \geq a_{i-1}, \mathbf{x}_l]. \quad (7)$$

Então, a função de verossimilhança pode ser obtida considerando as covariáveis \mathbf{x}_l tal que:

1. a contribuição de uma observação não censurada (em I_i) para a função de

verossimilhança é:

$$[\{1 - p_1(\mathbf{x}_l)\} \dots \{1 - p_{i-1}(\mathbf{x}_l)\}] p_i(\mathbf{x}_l) \text{ e}$$

2. a contribuição de uma observação censurada (em a_i) para a função de verossimilhança é:

$$[\{1 - p_1(\mathbf{x}_l)\} \dots \{1 - p_i(\mathbf{x}_l)\}].$$

A função de verossimilhança é, então, dada por

$$\prod_{i=1}^k \prod_{l \in R_i} \{p_i(\mathbf{x}_l)\}^{\delta_{li}} \{1 - p_i(\mathbf{x}_l)\}^{1-\delta_{li}}. \quad (8)$$

A função de verossimilhança descrita acima corresponde a de uma distribuição de Bernoulli, uma vez que a variável aleatória em questão, δ_{li} , é binária. A estrutura de regressão representada pela probabilidade $p_i(\mathbf{x}_l)$ pode ser modelada por meio de um modelo de riscos proporcionais ou de chances proporcionais. A seguir são apresentados os dois modelos para $p_i(\mathbf{x}_l)$.

2.2.1 Modelo de Riscos Proporcionais

Assumindo o modelo de riscos proporcionais de Cox para o tempo de vida T , a função de sobrevivência tem a seguinte forma (Lawless, 2002):

$$S(t|\mathbf{x}_l) = \exp \left\{ - \int_0^t h(u|\mathbf{x}) du \right\} = [S_0(t)]^{\exp\{\mathbf{x}'_l \beta\}}, \quad (9)$$

em que $S_0(t)$ é a função de sobrevivência básica. Assim, $p_i(\mathbf{x}_l)$ assume a forma

$$p_i(\mathbf{x}_l) = 1 - \left[\frac{S_0(a_i)}{S_0(a_{i-1})} \right]^{\exp\{\mathbf{x}'_l \beta\}}. \quad (10)$$

Desse modo, é obtida a função de verossimilhança a seguir:

$$\prod_{i=1}^k \prod_{l \in R_i} \left\{ 1 - \left[\frac{S_0(a_i)}{S_0(a_{i-1})} \right]^{\exp\{\mathbf{x}'_l \beta\}} \right\}^{\delta_{li}} \left\{ \left[\frac{S_0(a_i)}{S_0(a_{i-1})} \right]^{\exp\{\mathbf{x}'_l \beta\}} \right\}^{(1-\delta_{li})}. \quad (11)$$

A estimação dos parâmetros é feita pelo método da máxima verossimilhança, sendo que o logaritmo da função de verossimilhança pode ser escrito como

$$\ln \mathcal{L}(\beta, \rho) = \sum_{i=1}^k \sum_{l \in R_i} \left[\delta_{li} \ln \left(1 - \rho_i^{\exp\{\mathbf{x}'_l \beta\}} \right) + (1 - \delta_{li}) \ln \left(\rho_i^{\exp\{\mathbf{x}'_l \beta\}} \right) \right], \quad (12)$$

em que $\rho_i = \frac{S_0(a_i)}{S_0(a_i-1)}$.

Prentice & Gloeckler (1978) sugeriram o uso da reparametrização $\gamma_i = \ln(-\ln \rho_i)$, o que torna os γ_i 's irrestritos e a convergência do processo iterativo de Newton-Raphson mais rápida, obtida pelo uso de $\gamma = (\gamma_1, \dots, \gamma_k)'$. Desse modo, o logaritmo da função de verossimilhança reparametrizada fica

$$\ln \mathcal{L}(\beta, \gamma) = \sum_{i=1}^k \sum_{l \in R_i} \left[\delta_{li} \ln(1 - \exp(-\exp(\gamma_i + \mathbf{x}'_l \beta))) - (1 - \delta_{li}) \exp(\gamma_i + \mathbf{x}'_l \beta) \right] \quad (13)$$

e as equações de máxima verossimilhança dadas por:

$$\frac{\partial \ln \mathcal{L}(\beta, \gamma)}{\partial \beta_j} = \sum_{i=1}^k \sum_{l \in R_i} \left[\frac{\delta_{li} x_{lj} \exp(\gamma_i + \mathbf{x}'_l \beta)}{\exp(\exp(\gamma_i + \mathbf{x}'_l \beta)) - 1} - (1 - \delta_{li}) x_{lj} \exp(\gamma_i + \mathbf{x}'_l \beta) \right] = 0$$

e

$$\frac{\partial \ln \mathcal{L}(\beta, \gamma)}{\partial \gamma_i} = \sum_{l \in R_i} \left[\frac{\delta_{li} \exp(\gamma_i + \mathbf{x}'_l \beta)}{\exp(\exp(\gamma_i + \mathbf{x}'_l \beta)) - 1} - (1 - \delta_{li}) \exp(\gamma_i + \mathbf{x}'_l \beta) \right] = 0, \quad (14)$$

com $j = 1, \dots, p$ e $i = 1, \dots, k$, que podem ser resolvidas pelo método iterativo de Newton-Raphson.

2.2.2 Modelo Logístico

Conforme descreve Lawless (2002), assumindo o modelo logístico para o tempo de vida T , tem-se que

$$p_i(\mathbf{x}_l) = 1 - \frac{1}{\left(1 + \gamma_i \exp\{\mathbf{x}'_l \beta\}\right)}. \quad (15)$$

Desse modo, a função de verossimilhança pode ser escrita como

$$\mathcal{L}(\beta, \gamma) = \prod_{i=1}^k \prod_{l \in R_i} \left\{ \frac{\gamma_i \exp\{\mathbf{x}'_l \beta\}}{1 + \gamma_i \exp\{\mathbf{x}'_l \beta\}} \right\}^{\delta_{li}} \left\{ \frac{1}{1 + \gamma_i \exp\{\mathbf{x}'_l \beta\}} \right\}^{(1-\delta_{li})}. \quad (16)$$

Fazendo a reparametrização $\alpha_i = \ln(\gamma_i)$, é possível escrever o logaritmo da função de verossimilhança da seguinte forma:

$$\ln \mathcal{L}(\beta, \alpha) = \sum_{i=1}^k \sum_{l \in R_i} \left[\delta_{li} (\alpha_i + \mathbf{x}'_l \beta) - \ln (1 + \exp (\alpha_i + \mathbf{x}'_l \beta)) \right]. \quad (17)$$

O vetor escore que corresponde às derivadas de $\ln \mathcal{L}(\beta, \alpha)$ é dado por:

$$\frac{\partial \ln \mathcal{L}(\beta, \alpha)}{\partial \beta_j} = \sum_{i=1}^k \sum_{l \in R_i} \left[x_{lj} \delta_{li} - \frac{x_{lj} \exp (\alpha_i + \mathbf{x}'_l \beta)}{1 + \exp (\alpha_i + \mathbf{x}'_l \beta)} \right]$$

e

$$\frac{\partial \ln \mathcal{L}(\beta, \alpha)}{\partial \alpha_i} = \sum_{i=1}^k \sum_{l \in R_i} \left[\delta_{li} - \frac{\exp (\alpha_i + \mathbf{x}'_l \beta)}{1 + \exp (\alpha_i + \mathbf{x}'_l \beta)} \right], \quad (18)$$

para $j = 1, \dots, p$ e $i = 1, \dots, k$. As equações de máxima verossimilhança obtidas igualando-se o vetor escore a zero podem ser resolvidas usando-se o método iterativo de Newton-Raphson.

Como será visto em seções futuras, os dados deste estudo foram divididos em dois grupos: o grupo controle e o grupo tratado. Sendo assim, deverá ser utilizada a função de verossimilhança para dois grupos, apresentada na próxima subseção.

2.2.3 O Caso de Dois Grupos

A função de verossimilhança para o caso de dois grupos definida por Cox (1975) é dada por

$$\prod_{i=1}^k \prod_{j=1}^2 \binom{n_{ij}}{f_{ij}} p_{ij}^{f_{ij}} (1 - p_{ij})^{(n_{ij} - f_{ij})} \quad (19)$$

em que:

n_{ij} é o número de indivíduos sob risco em I_i e pertencentes ao grupo j ;

f_{ij} é o número de falhas em I_i e pertencentes ao grupo j .

Desse modo, a função de verossimilhança para os dois modelos citados anteriormente fica:

Modelo de Cox:

$$\mathcal{L}(\rho, \beta) \propto \prod_{i=1}^k \prod_{j=1}^2 \left(1 - \rho_i^{\exp\{\mathbf{x}'_j \beta\}} \right)^{f_{ij}} \left(\frac{\exp\{\mathbf{x}'_j \beta\}}{\rho_i} \right)^{n_{ij} - f_{ij}}. \quad (20)$$

Modelo Logístico:

$$\mathcal{L}(\gamma, \beta) \propto \prod_{i=1}^k \prod_{j=1}^2 \left(\frac{\gamma_i \exp\{\mathbf{x}'_j \beta\}}{1 + \gamma_i \exp\{\mathbf{x}'_j \beta\}} \right)^{f_{ij}} \left(\frac{1}{1 + \gamma_i \exp\{\mathbf{x}'_j \beta\}} \right)^{n_{ij} - f_{ij}}. \quad (21)$$

Em ambos os modelos, a estimação dos parâmetros é feita pelo método da máxima verossimilhança, cujas equações podem ser resolvidas usando o método iterativo de Newton-Raphson.

2.3 Análise Bayesiana

Os métodos Bayesianos constituem um conjunto de técnicas alternativas à análise clássica, que podem facilitar a interpretação dos resultados e que permitem a incorporação de informações sobre os parâmetros do modelo antes dos dados serem observados.

Esse conhecimento prévio é expresso através de uma densidade de probabilidade, conhecida como densidade *a priori*, a qual é atribuída aos parâmetros, que são considerados variáveis aleatórias com alguma distribuição de probabilidade. Quando não há nenhuma informação a respeito dos parâmetros ou tem-se por objetivo comparar resultados da análise bayesiana com a clássica, deve-se formular uma densidade *a priori* tal que toda informação venha exclusivamente dos dados, ou seja, usa-se uma densidade *a priori* não-informativa, sendo os métodos de Jeffreys e Bayes-Laplace os mais conhecidos para tal tarefa.

Porém, na maioria das vezes, tais densidades *a priori* (principalmente as geradas pelos métodos anteriormente citados) podem ser impróprias, isto é, o intervalo de variação de θ é ilimitado ($\int_{\Theta} \pi(\theta) d\theta = \infty$), o que não é problema, desde que a densidade *a posteriori* gerada usando este tipo de *priori* não seja imprópria, o que é difícil de ocorrer (Ehlers, 2007).

Para contornar esta situação usa-se densidades *a priori flat*, que nada mais é que uma densidade *a priori* não-informativa própria, cuja distribuição é quase “plana”, fornecendo o mínimo de informação para a *posteriori*.

O Teorema de Bayes apresentado a seguir proporciona a obtenção de uma densidade *a posteriori*, a qual combina a informação vinda dos dados, através da função de verossimilhança, com a informação prévia, representada na densidade *a priori* (ver por exemplo, Box & Tiao (1973)).

2.3.1 Teorema de Bayes

Considere uma amostra aleatória \mathbf{Y} onde os dados são independentes e identicamente distribuídos com uma distribuição conjunta dada pela densidade $\mathcal{L}(\mathbf{Y}|\theta)$, também definida como função de verossimilhança para θ quando os dados foram observados e uma distribuição *a priori* para θ , dada por $\pi(\theta)$. Em Gamerman & Lopes (2006), a distribuição *a posteriori* é descrita como:

$$\pi(\theta|\mathbf{Y}) = \frac{\mathcal{L}(\mathbf{Y}|\theta)\pi(\theta)}{\int_{\theta \in \Theta} \mathcal{L}(\mathbf{Y}|\theta)\pi(\theta)d\theta},$$

em que Θ é o espaço paramétrico.

Como o termo à esquerda da igualdade é uma densidade para θ , a observação \mathbf{Y} é apenas uma constante. Logo, o teorema de Bayes pode ser reescrito

em uma forma mais resumida como

$$\pi(\theta|\mathbf{Y}) \propto \mathcal{L}(\mathbf{Y}|\theta)\pi(\theta). \quad (22)$$

Para selecionar o modelo melhor ajustado aos dados de Almeida (1996) empregando ferramentas da Análise Bayesiana, será adotado o Fator de Bayes, descrito a seguir, e outros critérios bayesianos, que serão descritos adiante.

2.3.2 O Fator de Bayes

Conforme explica Missão (2007), o fator de Bayes é um instrumento usado na seleção de modelos. Quando as densidades são definidas no espaço paramétrico n -dimensional, ele pode ser calculado através de métodos computacionais, como o método Monte Carlo. O fator de Bayes está relacionado com o teste da razão de verossimilhança, onde o parâmetro é maximizado, ao invés de integrado. Jeffreys (1961) introduziu uma tabela de calibragem para a interpretação do fator de Bayes e, a partir daí, surgiram novas tabelas, com pequenas diferenças e adaptações para várias situações.

Definição do Fator de Bayes:

O Fator de Bayes nada mais é do que uma razão de chances das distribuições *a posteriori* para as distribuições *a priori* que, por meio de manipulações algébricas, resume-se numa razão de chances das funções de verossimilhança marginais, que será descrito a seguir (Paulino et al., 2003).

Conforme sugerem Missão (2007) e Campos (2007), considere as duas hipóteses H_0 e H_1 , correspondentes aos modelos, M_0 e M_1 , respectivamente, isto é:
 H_0 : hipótese sob o modelo M_0 ;
 H_1 : hipótese sob o modelo M_1 .

Para os dados \mathbf{Y} , o Fator de Bayes a favor de H_0 é dado como a razão de chances da *posteriori* para a *priori*, resumida da seguinte forma:

$$B_{01} = \frac{P(\mathbf{Y}|M_0)}{P(\mathbf{Y}|M_1)} \quad (23)$$

em que,

$$P(\mathbf{Y}|M_{k'}) = \int_{\Theta_k} \mathcal{L}(\theta_{M_{k'}}, M_{k'}) \pi(\theta_{M_{k'}} | M_{k'}) d\theta_{M_{k'}}$$

é a verossimilhança marginal do modelo $M_{k'}$, $\mathcal{L}(\theta_{M_{k'}}, M_{k'})$ é a função de verossimilhança para o modelo $M_{k'}$, $\pi(\theta_{M_{k'}} | M_{k'})$ é a distribuição *a priori* conjunta para os parâmetros do modelo $M_{k'}$ e $\theta_{M_{k'}}$ é o vetor de parâmetros do modelo $M_{k'}$

Quando a verossimilhança marginal do modelo M_0 for maior que a verossimilhança marginal do modelo M_1 , ou seja, quando $B_{01} > 1$, o modelo M_0 apresenta um melhor ajuste aos dados.

Na maioria das vezes $P(\mathbf{Y}|M_{k'})$ é muito difícil de ser calculada (Paulino et al., 2003), sendo necessário adotar métodos numéricos para sua resolução, como por exemplo, Métodos de Monte Carlo.

Na Tabela 1 é reproduzida a tabela de calibragem introduzida por Jeffreys (1961) do Fator de Bayes, útil para sua interpretação.

Tabela 1. Calibragem do Fator de Bayes

B_{01}	Evidência a favor de H_0
1 – 3,2	Não Significativa
3,2 – 10	Significativa
10 – 100	Forte
>100	Decisiva

2.3.3 Densidades *a priori* e *a posteriori*

A utilização de informação *a priori* em inferência Bayesiana requer a especificação de uma distribuição *a priori* para a quantidade de interesse θ . Esta distribuição deve representar (probabilisticamente) o conhecimento que se tem sobre θ antes da realização do experimento (Ehlers, 2007). Para tanto, pode-se utilizar informações de um especialista da área, dados históricos com a mesma natureza dos estudados ou até mesmo uma parte dos dados do estudo (caso a amostra seja suficientemente grande para tal), mas atentar-se para o fato de que os dados utilizados para a especificação da distribuição *a priori* devem ser diferentes dos utilizados na função de verossimilhança.

Uma vez definidos o modelo para os dados e a distribuição *a priori*, devemos combinar a informação prévia sobre os parâmetros com a informação contida nos dados por meio da função de verossimilhança, obtendo assim uma distribuição *a posteriori* para os parâmetros do modelo.

A seguir são apresentadas as densidades *a priori* dos modelos estudados:

Modelo de Cox

Para o modelo de Cox, consideramos as densidades *a priori* de ρ e β dadas por

$\rho \sim Weibull(a_1, b_1)$ ou $\rho \sim Gama(a_2, b_2)$ e $\beta \sim Normal(\mu, \sigma^2)$ e que ρ e β são densidades *a priori* independentes. Portanto, as densidades *a priori* conjuntas de (ρ, β) são dadas por:

Prioris Weibull e Normal:

$$\pi(\rho, \beta) = \frac{b_1}{a_1 \sigma \sqrt{2\pi}} \left(\frac{\rho}{a_1}\right)^{b_1-1} \exp \left[-\left(\frac{\rho}{a_1}\right)^{b_1} - \frac{(\beta - \mu)^2}{2\sigma^2} \right]$$

Prioris Gama e Normal:

$$\pi(\rho, \beta) = \frac{b_2^{a_2} \rho^{a_2-1}}{\Gamma(a_2) \sigma \sqrt{2\pi}} \exp \left[-b_2 \rho - \frac{(\beta - \mu)^2}{2\sigma^2} \right]$$

Modelo Logístico

Para o modelo Logístico, consideramos as densidades *a priori* de γ e β dadas por $\gamma \sim Weibull(c_1, d_1)$ ou $\gamma \sim Gama(c_2, d_2)$ e $\beta \sim Normal(\mu, \sigma^2)$. Supondo-se independência *a priori*, as densidades *a priori* conjuntas para γ e β são dadas por:

Prioris Weibull e Normal:

$$\pi(\gamma, \beta) = \frac{d_1}{c_1 \sigma \sqrt{2\pi}} \left(\frac{\gamma}{c_1}\right)^{d_1-1} \exp \left[-\left(\frac{\gamma}{c_1}\right)^{d_1} - \frac{(\beta - \mu)^2}{2\sigma^2} \right]$$

Prioris Gama e Normal:

$$\pi(\gamma, \beta) = \frac{d_2^{c_2} \gamma^{c_2-1}}{\Gamma(c_2) \sigma \sqrt{2\pi}} \exp \left[-d_2 \gamma - \frac{(\beta - \mu)^2}{2\sigma^2} \right]$$

As densidades *a posteriori* calculadas a partir das distribuições *a priori* e das funções de verossimilhança apresentadas anteriormente para os modelos estudados serão:

Modelo de Cox:

Utilizando a distribuição *a priori* $Weibull(a_1, b_1)$:

$$\begin{aligned} \pi(\rho, \beta | D) &\propto \prod_{i=1}^k \prod_{j=1}^2 \left(1 - \rho_i^{\exp\{\mathbf{x}'_j \beta\}} \right)^{f_{ij}} \left(\rho_i^{\exp\{\mathbf{x}'_j \beta\}} \right)^{n_{ij} - f_{ij}} \times \\ &\times \frac{b_1}{a_1 \sigma \sqrt{2\pi}} \left(\frac{\rho}{a_1}\right)^{b_1-1} \exp \left[-\left(\frac{\rho}{a_1}\right)^{b_1} - \frac{(\beta - \mu)^2}{2\sigma^2} \right] \end{aligned} \quad (24)$$

Utilizando a distribuição *a priori* *Gama*(a_2, b_2):

$$\begin{aligned} \pi(\rho, \beta|D) &\propto \prod_{i=1}^k \prod_{j=1}^2 \left(1 - \rho_i^{\exp\{\mathbf{x}'_j \beta\}}\right)^{f_{ij}} \left(\rho_i^{\exp\{\mathbf{x}'_j \beta\}}\right)^{n_{ij}-f_{ij}} \times \\ &\times \frac{b_2^{a_2} \rho^{a_2-1}}{\Gamma(a_2) \sigma \sqrt{2\pi}} \exp\left[-b_2 \rho - \frac{(\beta - \mu)^2}{2\sigma^2}\right] \end{aligned} \quad (25)$$

Modelo Logístico:

Utilizando a distribuição *a priori* *Weibull*(c_1, d_1):

$$\begin{aligned} \pi(\gamma, \beta|D) &\propto \prod_{i=1}^k \prod_{j=1}^2 \left(\frac{\gamma_i \exp\{\mathbf{x}'_j \beta\}}{1 + \gamma_i \exp\{\mathbf{x}'_j \beta\}}\right)^{f_{ij}} \left(\frac{1}{1 + \gamma_i \exp\{\mathbf{x}'_j \beta\}}\right)^{n_{ij}-f_{ij}} \times \\ &\times \frac{d_1}{c_1 \sigma \sqrt{2\pi}} \left(\frac{\gamma}{c_1}\right)^{d_1-1} \exp\left[-\left(\frac{\gamma}{c_1}\right)^{d_1} - \frac{(\beta - \mu)^2}{2\sigma^2}\right] \end{aligned} \quad (26)$$

Utilizando a distribuição *a priori* *Gama*(c_2, d_2):

$$\begin{aligned} \pi(\gamma, \beta|D) &\propto \prod_{i=1}^k \prod_{j=1}^2 \left(\frac{\gamma_i \exp\{\mathbf{x}'_j \beta\}}{1 + \gamma_i \exp\{\mathbf{x}'_j \beta\}}\right)^{f_{ij}} \left(\frac{1}{1 + \gamma_i \exp\{\mathbf{x}'_j \beta\}}\right)^{n_{ij}-f_{ij}} \times \\ &\times \frac{d_2^{c_2} \gamma^{c_2-1}}{\Gamma(c_2) \sigma \sqrt{2\pi}} \exp\left[-d_2 \gamma - \frac{(\beta - \mu)^2}{2\sigma^2}\right] \end{aligned} \quad (27)$$

2.4 Métodos de Monte Carlo

Conforme é descrito em Paulino et al. (2003), a utilização de métodos de Monte Carlo é uma alternativa apropriada aos métodos numéricos para a resolução de integrais, particularmente em cenários multidimensionais. É então natural que estes métodos desempenhem um papel importante em Estatística Bayesiana, onde o cálculo por via analítica ou numérica de quantidades *a posteriori*, muitas das quais requerendo integração, é frequentemente problemático.

Os Métodos *Markov Chain Monte Carlo* (MCMC) são uma alternativa aos métodos não iterativos em problemas complexos. A ideia é obter uma amostra

da distribuição *a posteriori* e calcular estimativas amostrais de características desta distribuição.

Neste trabalho, a análise Bayesiana dos modelos é baseada nos métodos MCMC. Utilizando esses métodos, foi gerada uma amostra a partir da distribuição *a priori* e, com esta amostra, é possível calcular um estimador da verossimilhança marginal, conhecido como estimador de Monte Carlo, dado por:

$$\hat{P}(\mathbf{Y}|M_{k'}) = \frac{1}{S} \sum_{s=1}^S \mathcal{L}(\theta_{M_{k'}}^{(s)}, M_{k'}), \quad (28)$$

em que S é o tamanho da amostra obtida por simulação (Gamerman & Lopes, 2006).

Para o modelo de Cox, o estimador de Monte Carlo da verossimilhança marginal é dado por:

$$\hat{P}(\mathbf{Y}|M) = \frac{1}{S} \sum_{s=1}^S \left\{ \prod_{i=1}^k \prod_{j=1}^2 \left(1 - \rho_i^{(s)\exp\{\mathbf{x}'_j\beta^{(s)}\}} \right)^{f_{ij}} \left(\rho_i^{(s)\exp\{\mathbf{x}'_j\beta^{(s)}\}} \right)^{n_{ij}-f_{ij}} \right\}.$$

Para o modelo Logístico, o estimador de Monte Carlo da verossimilhança marginal é dado por:

$$\hat{P}(\mathbf{Y}|M) = \frac{1}{S} \sum_{s=1}^S \left\{ \prod_{i=1}^k \prod_{j=1}^2 \left(\frac{\gamma_i^{(s)} \exp\{\mathbf{x}'_j\beta^{(s)}\}}{1 + \gamma_i^{(s)} \exp\{\mathbf{x}'_j\beta^{(s)}\}} \right)^{f_{ij}} \left(\frac{1}{1 + \gamma_i^{(s)} \exp\{\mathbf{x}'_j\beta^{(s)}\}} \right)^{n_{ij}-f_{ij}} \right\}.$$

2.4.1 Cadeias de Markov

De acordo com Ehlers (2007), uma cadeia de Markov é um processo estocástico $\{Y_0, Y_1, \dots\}$ tal que a distribuição de Y_t dados todos os valores anteriores Y_0, \dots, Y_{t-1} depende apenas de Y_{t-1} .

Os métodos MCMC requerem ainda que a cadeia seja:

- homogênea, i.e., as probabilidades de transição de um estado para outro são invariantes;

- irredutível, i.e., cada estado pode ser atingido a partir de qualquer outro em um número finito de iterações;
- aperiódica, i.e., não haja estados absorventes.

Dentre os métodos MCMC os mais utilizados são os algoritmos *Metropolis-Hastings*, desenvolvido por Metropolis et al. (1953) e generalizado por Hastings (1970), e *Gibbs Sampling*, introduzido por Geman & Geman (1984) e aperfeiçoado por Gelfand & Smith (1990). Neste trabalho será empregado o algoritmo de *Metropolis-Hastings*, descrito na próxima subseção. Isto ocorreu pois não foi identificada uma distribuição conhecida para as densidades condicionais *a posteriori* de cada parâmetro, o que inviabiliza o uso do amostrador de *Gibbs Sampling*, já que seu núcleo de transição é composto por tais distribuições.

2.4.2 Algoritmo de Metropolis-Hastings

Segundo a afirmação de Oliveira (2005), basicamente o algoritmo de Metropolis-Hastings é a generalização do amostrador de Gibbs, em que as amostras podem ou não ser aceitas, de acordo com um processo aleatório. Tal processo consiste em gerar e selecionar amostras de uma distribuição proposta. Este processo é repetido indefinidamente até criar uma cadeia de Markov com distribuição estacionária. Esse método é usado geralmente quando é difícil gerar amostras das condicionais *a posteriori*, uma vez que o núcleo de transição do amostrador de Gibbs é composto por tais distribuições. Neste caso, gera-se valores do parâmetro a partir de uma distribuição proposta e esse é aceito ou não com uma certa probabilidade de aceitação.

Conforme sugere Gamerman & Lopes (2006), considere uma distribuição π da qual deseja gerar uma amostra através de uma cadeia de Markov, uma vez que a geração não-iterativa de π é muito complicada. Nesse caso, contrói-se um núcleo de transição $p(\theta, \phi)$, de forma que π seja a distribuição de equilíbrio da cadeia.

Um jeito de fazer isso é através de cadeias onde o núcleo p satisfaça a condição de reversibilidade dada por:

$$\pi(\theta)p(\theta, \phi) = \pi(\phi)p(\phi, \theta), \forall(\theta, \phi).$$

Apesar de não ser necessária, tal condição é suficiente para que π seja a distribuição de equilíbrio da cadeia.

O núcleo $p(\theta, \phi)$ é constituído de dois elementos: um núcleo de transição arbitrário $q(\theta, \phi)$ e uma probabilidade $\alpha(\theta, \phi)$, de forma que:

$$p(\theta, \phi) = q(\theta, \phi)\alpha(\theta, \phi), \theta \neq \phi.$$

Portanto, o núcleo de transição define uma densidade $p(\theta, \cdot)$ para todos os valores diferentes de θ . Consequentemente, resta uma probabilidade não negativa de a cadeia ficar em θ dada por:

$$p(\theta, \theta) = 1 - \int q(\theta, \phi)\alpha(\theta, \phi)d\phi.$$

Tais formas podem ser agrupadas como mostra a expressão abaixo:

$$p(\theta, A) = \int_A q(\theta, \phi)\alpha(\theta, \phi)d\phi + I(\theta \in A) \left[1 - \int q(\theta, \phi)\alpha(\theta, \phi)d\phi \right].$$

Dessa forma o núcleo de transição define uma distribuição mista para o novo estado ϕ da cadeia. Para $\phi \neq \theta$, essa distribuição tem densidade e no caso contrário atribui uma probabilidade não nula. A expressão mais citada para a probabilidade de aceitação é

$$\alpha(\theta, \phi) = \min \left\{ 1, \frac{\pi(\phi)q(\phi, \theta)}{\pi(\theta)q(\theta, \phi)} \right\},$$

em que a razão que aparece acima é chamada de razão de teste.

A simulação de uma amostra de π , usando-se a cadeia de Markov definida pela transição $p(\theta, A)$, pode ser esquematizada da seguinte forma:

Etapa 1: Inicia-se o contador de iterações da cadeia $j = 1$ e fixe um valor inicial arbitrário $\theta^{(0)}$;

Etapa 2: Mova a cadeia para um novo valor ϕ gerado da densidade $q(\theta^{(j-1)}, \cdot)$;

Etapa 3: Calcule a probabilidade de aceitação do movimento $\alpha(\theta^{(j-1)}, \phi)$ dada por $\alpha(\theta, \phi)$. Se o movimento for aceito, $\theta^{(j)} = \phi$. Caso contrário, $\theta^{(j)} = \theta^{(j-1)}$ e a cadeia não se move;

Etapa 4: mude o contador de j para $(j + 1)$ e retorne à Etapa 2 até a convergência.

A Etapa 3 é realizada após a geração de uma quantidade uniforme u independente de todas as outras variáveis. Se $u \leq \alpha$, o movimento é aceito. O núcleo de transição q define apenas uma proposta de movimento, que pode ou não ser confirmado por α .

O método substitui uma geração difícil de π por várias gerações fáceis de q , o que só faz sentido se q for fácil de ser gerado.

Neste trabalho foi adotada como núcleo de transição a distribuição simétrica $Normal(\mu, \sigma^2)$, com μ e σ conhecidos.

Em relação a análise da convergência, existem propostas de verificações visuais baseadas no comportamento gráfico das iterações na literatura. Nesse estudo foi utilizado o método formal proposto por Gelman & Rubin (1992) para monitorar a convergência do algoritmo de Metropolis-Hastings apresentado a seguir.

2.4.3 Método de Gelman e Rubin

Gelman & Rubin (1992) propuseram um método formal para a detecção de convergência além da verificação visual. Esse método é baseado em técnicas de análise de variância e sugere a convergência da cadeia apenas quando a

variância entre as cadeias for bem menor que a variância dentro de cada cadeia ou, equivalentemente, quando histogramas das cadeias misturadas são similares aos de cada uma delas isoladas.

De acordo com Paulino et al. (2003), supondo vários pontos iniciais dispersos, o método inicia-se da seguinte forma:

Passo 1: Simular $m \geq 2$ sequências; cada sequência de comprimento $2n$, considerando pontos ou valores iniciais diferentes. Ficar somente com as n últimas iterações de cada sequência.

Passo 2: Seja U a quantidade de interesse que se pretende estimar (U é uma função de θ). Seja u_{ij} o valor de U na j -ésima iteração (entre as n últimas das $2n$ amostras geradas) da i -ésima cadeia. Calcular a média ($\bar{u}_{i.}$) e a variância (s_i^2) amostrais de U para cada sequência $i = 1, 2, \dots, m$.

Passo 3: Calcular as seguintes componentes de variância:

$$W = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m s_i^2, \quad (29)$$

que é a média das m variâncias dentro das sequências, cada uma baseada em $n - 1$ graus de liberdade e

$$\frac{B}{n} = \frac{1}{m-1} \sum_{i=1}^m (\bar{u}_{i.} - \bar{u}_{..})^2, \quad (30)$$

que é a variância entre as médias das m sequências $\bar{u}_{i.}$, cada uma baseada em n valores de u_{ij} .

Passo 4: Estimar a média de U como uma média amostral de todos os nm valores simulados de U , isto é,

$$\hat{\mu} = \bar{u}_{..} = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m \bar{u}_{i.}. \quad (31)$$

Passo 5: Estimar a variância de U como uma média ponderada de W e B , isto é,

$$\hat{\sigma}^2 = \frac{n-1}{n}W + \frac{1}{n}B. \quad (32)$$

Observar que $\hat{\sigma}^2$ superestima σ^2 se a distribuição inicial for superdispersa e não é viciada sob estacionaridade.

Passo 6: Criar uma distribuição t de Student conservativa (com poucos graus de liberdade) para U com média $\hat{\mu}$, dispersão $\sqrt{\hat{V}} = \sqrt{\hat{\sigma}^2 + \frac{B}{mn}}$ e graus de liberdade $\nu = \frac{2\hat{V}^2}{\text{var}(\hat{V})}$, em que

$$\begin{aligned} \text{var}(\hat{V}) &= \left(\frac{n-1}{n}\right)^2 \frac{1}{m} \text{var}(s_i^2) + \left(\frac{m+1}{mn}\right)^2 \frac{2B^2}{m-1} + \\ &+ \frac{2(m-1)(n-1)}{mn^2} \frac{n}{m} [\text{cov}(s_i^2, \bar{u}_i^2) - 2\bar{u}_i \cdot \text{cov}(s_i^2, \bar{u}_i)]. \end{aligned} \quad (33)$$

As variâncias e covariâncias são estimadas a partir dos m valores amostrais de s_i^2 , \bar{u}_i e \bar{u}_i^2 .

Passo 7: Estimar o fator de redução de escala por

$$\sqrt{\hat{R}} = \sqrt{\frac{\hat{V}}{W} \frac{\nu}{\nu-2}}. \quad (34)$$

Observar que esta razão decresce para 1 quando $n \rightarrow \infty$. Valores $\hat{R} \cong 1$ sugerem que o período de aquecimento é suficiente e as inferências podem ser realizadas baseadas nos valores das cadeias nas n últimas iterações.

Com os modelos bem definidos, precisamos das ferramentas da Análise de Sobrevivência e Bayesiana para definir qual dos modelos está melhor ajustado aos dados, obtidos em Almeida (1996). Tais critérios de seleção de modelos serão descritos na seção seguinte.

2.5 Critérios de Seleção de Modelos

A seguir serão especificado os critérios, clássicos e bayesianos, de seleção de modelos utilizados neste trabalho.

2.5.1 Critérios Clássicos

Dentre os principais critérios de seleção de modelos na análise clássica estão o critério de Akaike - AIC (Akaike, 1974), o critério de informação de Akaike corrigido - AICc (Bozdogan, 1987) e o critério de informação de Schwarz - BIC (Schwarz, 1978), que são baseados no valor do logaritmo da função de verossimilhança do modelo e dependem do número de observações, n , e do número de parâmetros estimados do modelo, p .

Conforme pode ser verificado em Brito (2014), tais critérios de seleção de modelos podem ser calculados como mostra a Tabela 2 a seguir:

Tabela 2. Cálculos dos Critérios de Seleção de Modelos

Critério de seleção de modelos	Cálculo
AIC	$-2 \ln \mathcal{L}(\theta) + 2p$
BIC	$-2 \ln \mathcal{L}(\theta) + p \ln(n)$
AICc	$\text{AIC} + \frac{2p(p+1)}{n-p-1}$

Observa-se que dentre todos os possíveis modelos considerados, aquele que possuir o menor valor de AIC, AICc e\ou BIC será considerado o modelo mais adequado, podendo haver divergências entre os mesmos. Uma característica do critério BIC é penalizar os modelos com um maior número de parâmetros, caracterizando a seleção de modelos com número menor dos mesmos. A correção para o AIC proposta por Bozdogan (1987) baseia-se no fato de o AIC poder ter um de-

sempenho ruim se existirem muitos parâmetros em comparação com o tamanho da amostra. Segundo Burnham & Anderson (2004), o AICc deve ser utilizado quando a razão $\frac{n}{p}$ é pequena ($\frac{n}{p} < 40$).

2.5.2 Critérios Bayesianos

Além do Fator de Bayes, que já foi apresentado, também será usado o DIC (Deviance Information Criterion) que foi introduzido em Spiegelhalter et al. (2002) e adaptações do AIC, AICc e BIC utilizando as amostras *a posteriori* geradas pelo método de simulação (no caso deste estudo, Metropolis-Hastings), encontradas em Ntzoufras (2009).

A função *deviance*, proposta por Nelder & Wedderburn (1972), nada mais é do que uma medida de discrepância a fim de discriminar os modelos e medir seus ajustes. Tal função é calculada como:

$$D(\theta) = 2 \times (\ln \mathcal{L}(\theta)_{max} - \ln \mathcal{L}(\theta)_{est}), \quad (35)$$

em que $\ln \mathcal{L}(\theta)_{max}$ e $\ln \mathcal{L}(\theta)_{est}$ são o logaritmo da função de verossimilhança do modelo completo (saturado) e do modelo em estudo, respectivamente.

No nosso estudo, a função de verossimilhança gera a seguinte função *deviance* sob o modelo $M_{k'}$:

$$D(\theta_{M_{k'}}, M_{k'}) = 2 \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^2 \left\{ f_{ij} \ln \left[\frac{f_{ij}}{p_{ij}(\mathbf{x})} \right] + (n_{ij} - f_{ij}) \ln \left[\frac{n_{ij} - f_{ij}}{n_{ij} - p_{ij}(\mathbf{x})} \right] \right\}, \quad (36)$$

em que f_{ij} e n_{ij} são o número de falhas e de indivíduos sob risco no intervalo I_i e no grupo j , respectivamente, conforme descritos anteriormente.

Utilizando as amostras *a posteriori*, haverá dois estimadores para $p_{ij}(\mathbf{x})$, descrito anteriormente como a probabilidade de falha no intervalo I_i e no grupo j : $p_{ij}(\mathbf{x})^{(s)}$, calculado na s -ésima iteração da amostra gerada por simulação de

cada parâmetro, e $\bar{p}_{ij}(\mathbf{x})$, calculado sobre a média das iterações da amostra gerada por simulação de cada parâmetro. Dessa forma, para o Modelo de Cox:

$$p_{ij}(\mathbf{x})^{(s)} = 1 - [\rho_i^{(s)}]^{\exp\{\mathbf{x}'\beta^{(s)}\}} \text{ e } \bar{p}_{ij}(\mathbf{x}) = 1 - [\bar{\rho}_i]^{\exp\{\mathbf{x}'\bar{\beta}\}}.$$

Já para o Modelo Logístico:

$$p_{ij}(\mathbf{x})^{(s)} = 1 - \frac{1}{(1 + \gamma_i^{(s)} \exp\{\mathbf{x}'\beta^{(s)}\})} \text{ e } \bar{p}_{ij}(\mathbf{x}) = 1 - \frac{1}{(1 + \bar{\gamma}_i \exp\{\mathbf{x}'\bar{\beta}\})}.$$

Dessa forma, haverá duas funções *deviances*:

A primeira calculada sobre $p_{ij}(\mathbf{x})^{(s)}$, definida como sendo a média das *deviances a posteriore* e dada por:

$$\bar{D}(\theta_{M_{k'}}, M_{k'}) = \frac{1}{S} \sum_{s=1}^S 2 \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^2 \left\{ f_{ij} \ln \left[\frac{f_{ij}}{p_{ij}(\mathbf{x})^{(s)}} \right] + (n_{ij} - f_{ij}) \ln \left[\frac{n_{ij} - f_{ij}}{n_{ij} - p_{ij}(\mathbf{x})^{(s)}} \right] \right\},$$

e a segunda, calculada sobre $\bar{p}_{ij}(\mathbf{x})$ e definida como sendo a *deviance* das médias *a posteriore*, dada por:

$$D(\bar{\theta}_{M_{k'}}, M_{k'}) = 2 \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^2 \left\{ f_{ij} \ln \left[\frac{f_{ij}}{\bar{p}_{ij}(\mathbf{x})} \right] + (n_{ij} - f_{ij}) \ln \left[\frac{n_{ij} - f_{ij}}{n_{ij} - \bar{p}_{ij}(\mathbf{x})} \right] \right\},$$

cada uma calculada sob o modelo $M_{k'}$ e sendo S o tamanho da amostra obtida por simulação.

Dessa forma é possível definir $p_D = \bar{D}(\theta_{M_{k'}}, M_{k'}) - D(\bar{\theta}_{M_{k'}}, M_{k'})$, que pode ser interpretado, segundo Ntzoufras (2009), como o número de parâmetros “efetivos” do modelo $M_{k'}$.

Finalmente, são introduzidos os demais critérios de seleção de modelos mencionados anteriormente:

Tabela 3. Cálculos dos Critérios de Seleção de Modelos Bayesianos

Critério de seleção de modelos	Cálculo
AIC_B	$\bar{D}(\theta) + 2p_D$
BIC_B	$\bar{D}(\theta) + p_D \ln(n)$
AIC_{c_B}	$AIC + \frac{2p_D(p_D+1)}{n-p_D-1}$
DIC	$D(\bar{\theta}) + 2p_D$

em que $\bar{D}(\theta) = \bar{D}(\theta_{M_{k'}}, M_{k'})$ e $D(\bar{\theta}) = D(\bar{\theta}_{M_{k'}}, M_{k'})$ e n é o tamanho da amostra (no caso deste estudo, $n = 30$, como será visto na próxima seção).

Para selecionar o modelo melhor adequado aos dados, opta-se por aquele que tiver o menor valor de AIC_B , BIC_B , AIC_{c_B} e/ou DIC , conforme também é sugerido na Análise Clássica.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Descrição dos dados

A doença de Chagas é resultado da infecção do hospedeiro vertebrado pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, podendo tal infecção ocorrer por via vetorial; sendo esta realizada pela inoculação de parasitas presentes nas fezes de insetos hematófagos da subfamília *triatominae*, tendo como principal representante o *Triatoma infestans* (Neto, 2003); via placentária ou via transfusional, sendo esta última a forma mais comum de contaminação atualmente (Silveira, 2007).

Após a contaminação, o paciente desenvolve a fase aguda da doença de Chagas, quando pode vir a falecer de miocardite, meningoencefalite ou complicações, tais como brocopneumonia. Nesta fase o diagnóstico é dado pela detecção sanguínea do protozoário. É comum a presença do sinal de Romaña, ou chagoma, que possui significado de uma lesão de porta de entrada.

Ao progredir para a fase crônica da doença, o paciente pode apresentar sintomas resultantes do comprometimento do sistema digestivo e/ou cardíaco, ou pode ainda persistir na forma assintomática da doença, podendo haver um intervalo de 20 a 30 anos entre uma fase e outra. Nesta fase, a forma crônica cardíaca é a manifestação mais frequente e estudada da doença, uma vez que pode levar o paciente à morte súbita (Silveira, 2007). Segundo Neto (2003), o diagnóstico da doença nesta fase é realizado por meio de testes sorológicos.

Portadores da forma crônica digestiva da doença de Chagas apresentam sintomas decorrentes do comprometimento de órgãos deste sistema, ocasionado pela degeneração do sistema nervoso entérico. Os principais sintomas são o megaesôfago (esôfago) e o megacólon (cólon), sendo que a primeira suspeita da existência da forma digestiva da doença surgiu em 1916 pelo próprio Carlos Chagas.

De acordo com Silveira (2007) e Rezende (1997), o megacólon chagásico (que atinge principalmente o sigmóide e o reto) pode manifestar-se isoladamente ou associado ao megaesôfago, o que é mais frequente. Sendo o primeiro sintoma a constipação, seu diagnóstico clínico e anatômico ocorrem tardiamente, sendo que muitos pacientes só buscam tratamento quando surgem complicações como fecaloma e volvo.

Conforme afirma Ruocco et al. (2009), nos estágios iniciais, seu tratamento pode ser realizado por manipulações da dieta, administração de laxativos e ocasionais enemas. Já em fases avançadas, o paciente não responde positivamente ao acréscimo de fibras à alimentação, pois pode favorecer a formação de fecalomas. Sendo assim, recomenda-se uma dieta pobre em alimentos formadores de resíduos intestinais. Muitas técnicas cirúrgicas têm sido realizadas para corrigir as mudanças do trânsito intestinal. Em particular, a técnica descrita por Duhamel e aperfeiçoada por Haddad é uma delas.

Os dados deste estudo, obtidos em Almeida (1996), foram divididos em dois grupos de pacientes: o grupo controle, formado por 19 indivíduos com ritmo intestinal normal, e sem doença de Chagas e o grupo tratado, formado por 11 pacientes que sofriam do megacólon chagásico e foram submetidos à cirurgia Duhamel-Haddad.

Todos os indivíduos receberam um marcador radiológico no início do estudo. O evento de interesse foi o tempo até a eliminação do marcador radiológico. O pesquisador verificou a ocorrência do evento a cada 24h, usando um exame de

raio-X. Como cada evento era conhecido como tendo ocorrido num período entre 24h, mas o tempo exato não era conhecido, utilizou-se para estes dados a censura intervalar (Almeida, 1996).

3.2 Metodologia

Inicialmente, foram organizados os dados em relação ao intervalo de falha e/ou censura (intervalo 1: 0h † 24h; intervalo 2: 24h † 48h; intervalo 3: 48h † 72h; intervalo 4: 72h † 96h; intervalo 5: 96h † 168h) e em relação ao grupo (grupo 0: controle; grupo 1: tratado), resultando na tabela abaixo:

Tabela 4. Dados de megacólon chagásico.

I_i	Intervalo (h)	grupo	f_{ij}	censuras	n_{ij}
1	0 † 24	0	4	0	19
2	24 † 48	0	3	0	15
3	48 † 72	0	8	0	12
4	72 † 96	0	1	3	4
5	96 † 168	0	0	0	0
1	0 † 24	1	0	0	11
2	24 † 48	1	0	0	11
3	48 † 72	1	1	0	11
4	72 † 96	1	3	0	10
5	96 † 168	1	3	4	7

Em seguida foram estimados os parâmetros de cada modelo (Modelo Logístico e Modelo de Cox) pelo método da máxima verossimilhança e contando com o auxílio do programa SAS (SAS Institute Inc., 2011). Porém, tais estimativas estavam sob o efeito das reparametrizações de cada modelo ($\gamma_i = \ln(-\ln \rho_i)$ para o Modelo de Cox e $\alpha_i = \ln \gamma_i$ para o Modelo logístico), logo, é necessário aplicar suas

respectivas inversas em cada estimativa.

Utilizando agora o programa MatLab (The MathWorks, Inc.: Accelerating the pace of engineering and science, 2012) e as estimativas dos parâmetros calculadas pelo programa SAS sem a reparametrização como suporte para os chutes iniciais das cadeias, iniciou-se o algoritmo de Metropolis-Hastings, uma vez que não foi identificada uma distribuição conhecida para as densidades condicionais *a posteriori* de cada parâmetro, o que inviabiliza o uso do amostrador de Gibbs Sampling, já que seu núcleo de transição é composto por tais distribuições.

A amostra gerada para cada parâmetro dos modelos foi dividida em 5 cadeias com 2000 iterações cada. Os chutes iniciais de cada cadeia levaram em consideração a estimativa do respectivo parâmetro sem a reparametrização obtida na análise clássica da seguinte forma: os valores do vetor de chutes iniciais respectivo a um parâmetro deveriam englobar o valor do mesmo, de forma que a estimativa do parâmetro se encontrasse entre o menor e o maior valor do vetor.

Por exemplo: suponha que a estimativa do parâmetro sem a reparametrização resultou em 0,85. Uma opção para os chutes iniciais das 5 cadeias de tal parâmetro seria: [0,5 0,6 0,7 0,8 0,9]. Observe que o valor da estimativa do parâmetro (0,85) se encontra entre o menor (0,5) e o maior (0,9) valor do vetor de chutes iniciais. Lembrando que os chutes iniciais de um determinado parâmetro devem ser igualmente espaçados.

Para que a amostra gerada fosse aceita, foi verificado o valor do critério de Gelman e Rubin (R), o histograma dos últimos 1000 valores da amostra *a posteriori* de cada parâmetro dos modelos gerados pelo método de Metropolis-Hastings e a média dos mesmos.

O valor de R deveria ser próximo de 1 para garantir a convergência do algoritmo de Metropolis-Hastings e poder usar a segunda metade das iterações geradas pelo mesmo para a realização das inferências. O histograma deveria ter uma aparência “bem comportada”, sendo que em algumas situações isto poderia não ocorrer. Já a média da segunda metade da amostra gerada *a posteriori* para um determinado parâmetro deveria coincidir com a estimativa do mesmo obtida na análise clássica.

Caso algum desses critérios não fosse verificado, os chutes dos hiperparâmetros das densidades *a priori* deveriam ser modificados e o algoritmo de Metropolis-Hastings reiniciado, uma vez que o conhecimento em relação a tais densidades se resumia apenas na distribuição que seguiriam, sendo os valores de seus hiperparâmetros desconhecidos.

Aceita a amostra, utilizou-se a segunda metade da amostra *a posteriori* dos parâmetros para calcular o estimador de Monte Carlo da verossimilhança marginal de cada modelo.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Análise de Sobrevida

Utilizando o programa SAS, foram estimados os parâmetros de cada modelo, assim como seus respectivos AIC's, AICc's e BIC's. Porém, os parâmetros calculados pelo programa estão sob o efeito das reparametrizações de cada modelo, sendo assim, é necessário aplicar suas respectivas inversas. Tais resultados estão reproduzidos nas Tabelas 5 e 6.

Tabela 5. Critérios de Discriminação de modelos.

Critério	Mod. Logístico	Mod. Cox
AIC	34,6511	35,0071
AICc	76,6511	77,0071
BIC	35,8345	36,1904

Neste caso, é indicado analisar o AICc ao invés do AIC. Note que, pela análise dos critérios, o modelo melhor ajustado aos dados seria o Modelo Logístico.

Tabela 6. Análise da estimativa dos parâmetros pelo método da máxima verossimilhança

Parâmetro	Est.	E.P.	L.I.	L.S.	χ_w^2	p-valor	E.S.R.
Modelo de Cox							
ρ_1	-3,2297	0,7143	-4,6297	-1,8297	20,44	<,0001	0,9612
ρ_2	-3,3152	0,7614	-4,8074	-1,8229	18,96	<,0001	0,9643
ρ_3	-1,7085	0,5612	-2,8085	-0,6086	9,27	0,0023	0,8343
ρ_4	-1,8998	0,6363	-3,1469	-0,6527	8,91	0,0028	0,8610
ρ_5	-0,5805	0,5849	-1,7269	0,5659	0,98	0,3210	0,5714
β	1,6717	0,5717	0,5513	2,7922	8,55	0,0035	-
Modelo logístico							
γ_1	-3,4904	0,8348	-5,1266	-1,8542	17,48	<,0001	0,0305
γ_2	-3,5782	0,8799	-5,3027	-1,8536	16,54	<,0001	0,0279
γ_3	-1,6482	0,6615	-2,9446	-0,3517	6,21	0,0127	0,1924
γ_4	-1,6577	0,7192	-3,0672	-0,2481	5,31	0,0212	0,1906
γ_5	-0,2877	0,7638	-1,7846	1,2093	0,14	0,7064	0,7500
β	2,0623	0,6928	0,7044	3,4202	8,86	0,0029	-

em que:

Est.: estimativas dos parâmetros pelo método da máxima verossimilhança calculadas pelo programa SAS e, portanto, sob o efeito da reparametrização;

E.P.: Erro Padrão;

L.I. e L.S.: são, respectivamente, os limites inferiores e superiores dos Intervalos de Confiança 95%;

χ_w^2 : Estimativa χ^2 de Wald;

E.S.R.: Estimativa dos parâmetros sem a reparametrização utilizada pelo SAS.

É possível observar que a covariável relacionada ao intervalo 5 possui um p -valor $> 0,05$, significando que o efeito da sobrevivência neste intervalo foi muito baixo.

Será analisado agora o ajuste dos modelos aos dados graficamente, divididos por grupo.

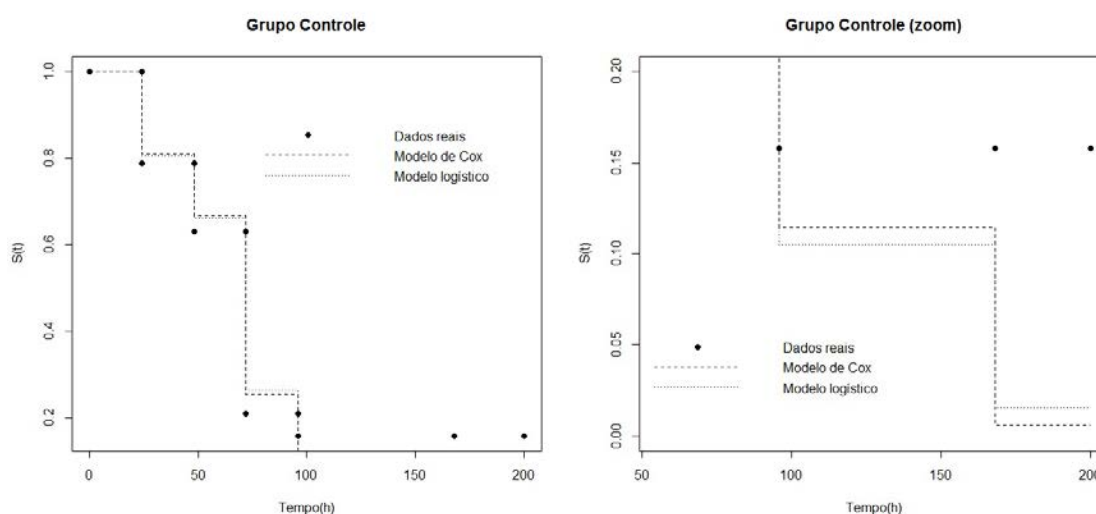


Figura 1 - Ajuste dos modelos aos dados do grupo controle, tendo à esquerda uma visão geral dos ajustes e à direita um “zoom” no retângulo $S(t) = [0, 0.2]$ e $t = [50, 200]$

Em relação ao ajuste dos modelos aos dados do grupo controle, mostrado na Figura 1, ambos os modelos ficam próximos aos dados até $t = 168$ h, onde há um distanciamento maior.

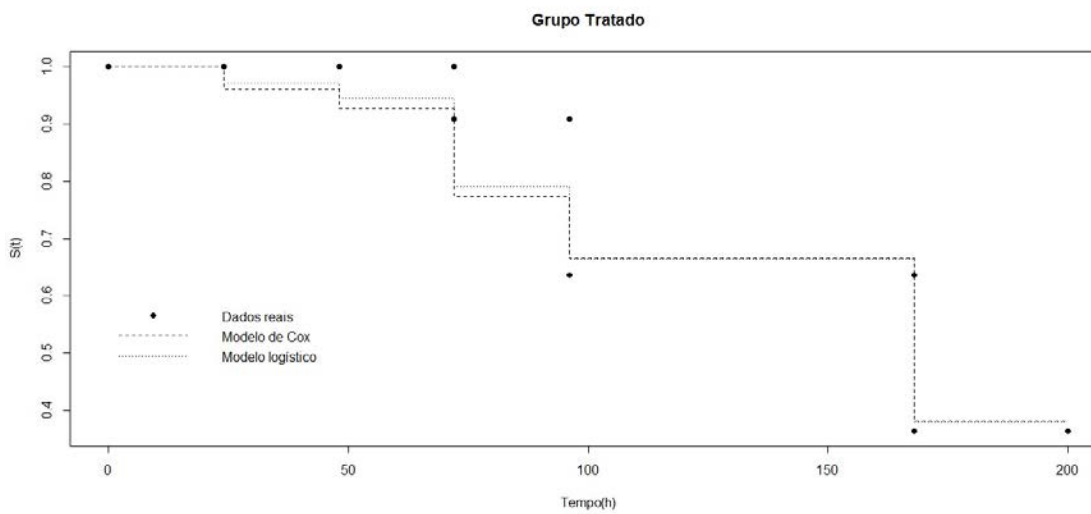


Figura 2 - Ajuste dos modelos aos dados do grupo tratado

Quanto ao grupo tratado, mostrado na Figura 2, é possível notar que até $t = 96h$, o modelo logístico está melhor ajustado aos dados, apesar do evidente distanciamento de ambos os modelos dos dados reais, o que não ocorre após esse instante, quando ambos os modelos estão bem ajustados aos mesmos.

Agora será feita a análise de resíduos, conforme seguem os gráficos gerados pelo programa SAS. Note que alguns resíduos para o quinto intervalo de ambos os grupos (denotados pelo índice 5 e 10) não puderam ser calculados pelo programa.

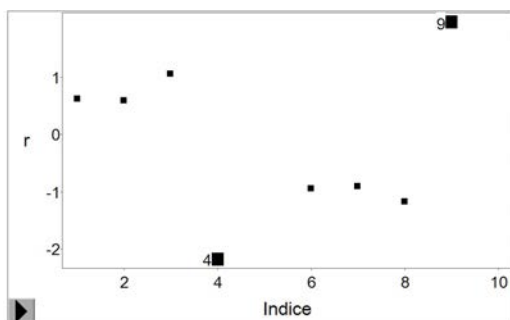


Figura 3: Modelo Logístico: índice x resíduo *deviance* padronizado

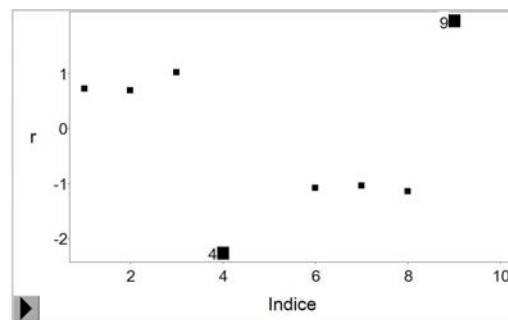


Figura 4: Modelo de Cox: índice x resíduo *deviance* padronizado

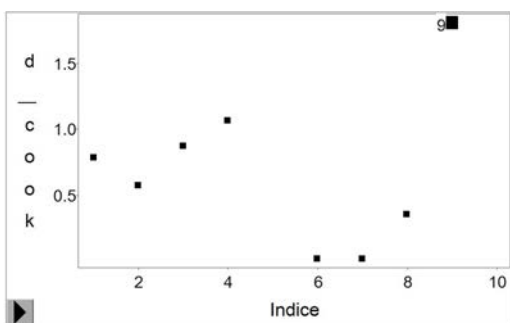


Figura 5: Modelo Logístico: índice x distância de Cook

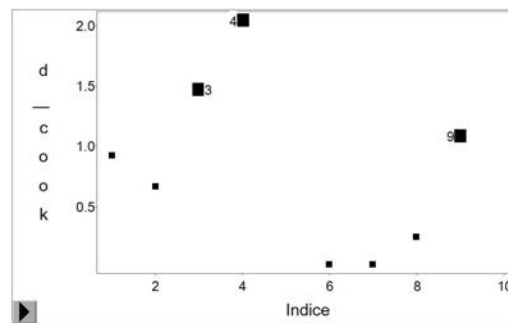


Figura 6: Modelo de Cox: índice x distância de Cook

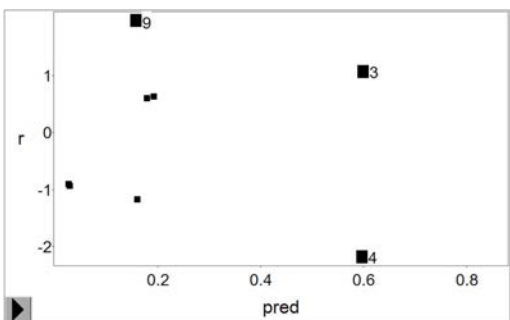


Figura 7: Modelo Logístico: valor predito x resíduo *deviance* padronizado

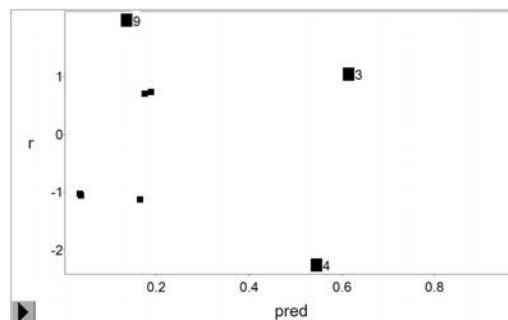


Figura 8: Modelo de Cox: valor predito x resíduo *deviance* padronizado

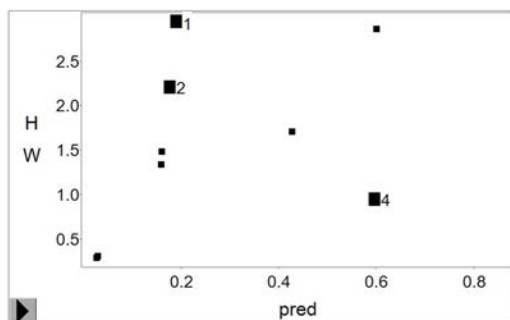


Figura 9: Modelo Logístico: valor predito x ponderação da matriz Hessiana

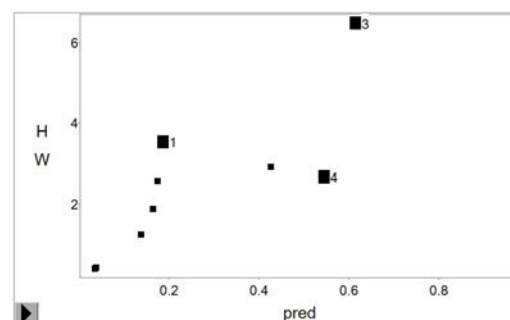


Figura 10: Modelo de Cox: valor predito x ponderação da matriz Hessiana

Numa análise ampla, é possível observar que nos últimos intervalos de cada grupo (índices 4 e 9 para o grupo controle e tratado, respectivamente) o resíduo é, em valores absolutos, maiores do que os demais (Gráficos 3 e 4). O ajuste dos modelos aparentemente não está bem adequado aos dados, como pode ser observado pelos Gráficos 9 e 10, apesar de o Modelo de Cox estar aparentemente melhor ajustado aos dados nesses mesmos gráficos. Já em relação aos Gráficos 8 e 7 aparentemente não há tendência nos resíduos *deviance* padronizados.

4.2 Análise Bayesiana

A seguir é apresentada uma tabela com os resultados *a posteriori*, bem como as distribuições *a priori* de cada parâmetro.

Tabela 7. Resultados *a posteriori*

Parâmetro	dist. <i>a priori</i>	Média	L.I.	L.S.	<i>R</i>
Modelo de Cox com distribuição <i>a priori</i> Weibull					
ρ_1	Weibull(0.1,70)	0,9609	0,9269	0,9816	1,0060
ρ_2	Weibull(0.1,70)	0,9619	0,9321	0,9832	0,9988
ρ_3	Weibull(0.1,15)	0,8307	0,7224	0,9134	1,0020
ρ_4	Weibull(0.1,20)	0,8656	0,7732	0,9337	1,0012
ρ_5	Weibull(0.1,5)	0,5754	0,3674	0,7765	1,0010
β	Normal(2.1,1)	1,6713	1,0557	2,2698	1,0058
Modelo de Cox com distribuição <i>a priori</i> Gama					
ρ_1	Gama(3,2.5)	0,9505	0,8951	0,9859	1,0194
ρ_2	Gama(3,2)	0,9514	0,8818	0,9869	1,0138
ρ_3	Gama(3,2.5)	0,8183	0,6814	0,9137	1,0089
ρ_4	Gama(3,2.5)	0,8400	0,6871	0,9465	1,0046
ρ_5	Gama(3,2.5)	0,5900	0,3127	0,8443	0,9984
β	Normal(1.9,0.09)	1,6688	1,1374	2,1858	1,0122
Modelo logístico com distribuição <i>a priori</i> Weibull					
γ_1	Weibull(0.1,0.7)	0,0346	0,0074	0,0894	1,0068
γ_2	Weibull(0.1,0.6)	0,0299	0,0050	0,0826	1,0163
γ_3	Weibull(0.1,1.4)	0,2033	0,0719	0,4134	1,0070
γ_4	Weibull(0.1,1.2)	0,1928	0,0573	0,4014	1,0075
γ_5	Weibull(0.2,7)	0,7413	0,4607	0,9497	1,0023
β	Normal(1.9,0.81)	2,0828	1,2206	3,0817	1,0122
Modelo logístico com distribuição <i>a priori</i> Gama					
γ_1	Gama(0.5,20)	0,0303	0,0061	0,0821	1,0136
γ_2	Gama(0.5,25)	0,0259	0,0048	0,0687	1,0077
γ_3	Gama(0.5,50)	0,1830	0,0562	0,4108	1,0039
γ_4	Gama(0.5,5.26)	0,1965	0,0502	0,4507	1,0111
γ_5	Gama(2,2.86)	0,7475	0,2033	1,5901	1,0040
β	Normal(1.6,0.81)	2,1480	1,2462	3,1394	1,0144

em que:

Média: média *a posteriori* dos valores dos parâmetros gerados pelo método iterativo de Metropolis-Hastings;

L.I. e L.S.: são, respectivamente, os limites inferiores e superiores dos Intervalos de Credibilidade 95%;

R: Critério de convergência de métodos iterativos de Gelman e Rubin ($R \sim 1$ indica convergência).

O algoritmo de Metropolis-Hastings gerou, para cada modelo e após o período de aquecimento, uma amostra de tamanho 6000, em que 5000 desses valores estão associados aos 5 parâmetros referentes aos intervalos e os outros 1000 valores à β , parâmetro associado ao grupo a que a observação pertence. Após obter os valores dos parâmetros *a posteriori*, foi calculado o valor do estimador de Monte Carlo da verossimilhança marginal de cada modelo, apresentados a seguir:

Tabela 8. Valor do estimador de Monte Carlo

Mod. Logístico		Mod. de Cox	
<i>Priori</i> Gama – M_0	<i>Priori</i> Weibull – M_1	<i>Priori</i> Gama – M_2	<i>Priori</i> Weibull – M_3
$1,52739 \times 10^{-20}$	$2,02845 \times 10^{-20}$	$1,10427 \times 10^{-20}$	$2,02587 \times 10^{-20}$

O Fator de Bayes será calculado inicialmente sobre os modelos que possuem as mesmas *prioris*:

$$\hat{B}_{02} = \frac{\hat{P}(\mathbf{Y}|M_0)}{\hat{P}(\mathbf{Y}|M_2)} = \frac{1,52739 \times 10^{-20}}{1,10427 \times 10^{-20}} \simeq 1,383164$$

$$\hat{B}_{13} = \frac{\hat{P}(\mathbf{Y}|M_1)}{\hat{P}(\mathbf{Y}|M_3)} = \frac{2,02845 \times 10^{-20}}{2,02587 \times 10^{-20}} \simeq 1,001272$$

Observe que em ambos os casos o Modelo Logístico foi selecionado como o melhor ajustado aos dados, já que $\hat{B}_{02}, \hat{B}_{13} > 1$, porém de forma não significativa, segundo a Tabela 1, referente a calibragem para o Fator de Bayes de Jeffreys (1961).

Agora, comparando os modelos selecionados anteriormente:

$$\hat{B}_{10} = \frac{\hat{P}(\mathbf{Y}|M_1)}{\hat{P}(\mathbf{Y}|M_0)} = \frac{2,02845 \times 10^{-20}}{1,52739 \times 10^{-20}} \simeq 1,328049$$

Logo, como $\hat{B}_{10} > 1$, podemos concluir que o Modelo Logístico com a distribuição a *priori* Weibull é o melhor ajustado aos dados, segundo o fator de Bayes, e de forma não significativa.

Assim o Fator de Bayes não especifica qual dos modelos é o mais adequado para os dados do megacolon chagásico, uma vez que o mesmo selecionou modelos de forma insignificativa. Além disso, como pode ser verificado em Paulino et al. (2003), o Fator de Bayes apresenta muitas dificuldades, fazendo de seu uso algo controverso. Sendo assim, é necessário utilizar os outros critérios de seleção de modelos vistos anteriormente, cujas estimativas estão apresentadas na Tabela 9.

Desse modo os demais critérios de seleção de modelos bayesianos apontam o Modelo de Cox como o melhor ajustado aos dados (com *priori* Weibull segundo AIC_B , BIC_B e $AICc_B$ e *priori* Gama segundo DIC), chegando assim a um impasse. Dessa forma, considera-se ambos os modelos possíveis de serem ajustados aos dados, dependendo do tipo de análise a ser feita, ou seja, opta-se pelo Modelo Logístico se for utilizada a Análise Clássica e, utilizando a Análise Bayesiana, pelo Modelo de Cox. Sendo assim, a interpretação dos parâmetros será feita para ambos os modelos.

Tabela 9. Critérios de Discriminação de modelos Bayesianos.

Critério	Modelo Logístico		Modelo de Cox	
	<i>Priori</i> Gama	<i>Priori</i> Weibull	<i>Priori</i> Gama	<i>Priori</i> Weibull
p_D	5,702429	4,807391	3,818094	2,181465
AIC_B	101,4668	97,78799	92,51038	92,14434
AIC_{cB}	104,7479	100,096	93,97142	92,66191
BIC_B	109,457	104,5241	97,86028	95,201
DIC	95,76439	92,9806	88,69229	89,96287

Utilizando o modelo selecionado pela Análise de Sobrevivência Clássica (Modelo Logístico) e as estimativas apresentadas na Tabela 6, a interpretação dos parâmetros é feita por meio da razão de chances. Apenas lembrando que, no Modelo Logístico, α_i é o estimador dos parâmetros utilizado pelo programa SAS, com $i = 1, \dots, 5$.

Tabela 10. Razão de chances para o Modelo Logístico

Razão	valor da razão de chances	LI	LS
Fixando o grupo tratado (grupo 1)			
$\frac{\exp(\hat{\alpha}_2)}{\exp(\hat{\alpha}_1)}$	$\frac{0,0279}{0,0305} = 0,915944$	0,838534	1,0006
$\frac{\exp(\hat{\alpha}_3)}{\exp(\hat{\alpha}_1)}$	$\frac{0,1924}{0,0305} = 6,310406$	4,492907	8,864017
$\frac{\exp(\hat{\alpha}_4)}{\exp(\hat{\alpha}_1)}$	$\frac{0,1906}{0,0305} = 6,250741$	4,983338	7,841264
$\frac{\exp(\hat{\alpha}_5)}{\exp(\hat{\alpha}_1)}$	$\frac{0,7500}{0,0305} = 24,59886$	21,40233	28,27562
Fixando intervalo			
$\frac{\exp(\hat{\alpha}_i + \hat{\beta})}{\exp(\hat{\alpha}_i)}, \forall i = 1, \dots, 5$	7,864036	2,022477	30,57528

Conforme pode ser observado na Tabela 10, mantendo o intervalo

fixo, as chances de um indivíduo do grupo controle eliminar o marcador radiológico até o fim do intervalo, dado que ele não o fez até o início do mesmo e também não o fez no intervalo anterior ao analisado, é 7,8640 vezes a chance daquele pertencente ao grupo tratado e sob as mesmas condições, e tal razão se mantém em qualquer intervalo.

Mantendo agora fixado o grupo tratado, teremos a seguinte análise para o segundo intervalo: não eliminando o marcador radiológico até o início do segundo intervalo, 24h, e dado que não o fez no intervalo anterior, as chances do paciente eliminar o marcador até o fim do intervalo em estudo, 48h, é 0,9159 vezes a chance de um paciente eliminá-lo até o fim do primeiro intervalo, 24h, sendo que não o fez até o início do mesmo, 0h.

A análise dos parâmetros segue-se semelhante ao feito acima para os terceiro, quarto e quinto intervalos, levando em conta as razões de chances calculadas na Tabela 10.

Como o Modelo Logístico possui chances proporcionais, as razões de chances se mantém iguais para ambos os grupos, sendo assim, a interpretação acima também é válida para o grupo controle.

Utilizando agora o modelo selecionado pela Análise de Sobrevida Bayesiana (Modelo de Cox) e as estimativas apresentadas na Tabela 6, a interpretação dos parâmetros é feita por meio da razão de riscos. Relembrando que, no Modelo de Cox, γ_i é o estimador utilizado pelo programa SAS, com $i = 1, \dots, 5$.

Tabela 11. Razão de risco para o Modelo de Cox

Razão	valor da razão de risco	LI	LS
Fixando grupo 1 (tratado)			
$\frac{\exp(\hat{\gamma}_2)}{\exp(\hat{\gamma}_1)}$	$\frac{0,03633}{0,0396} = 0,918053$	0,837194	1,006823
$\frac{\exp(\hat{\gamma}_3)}{\exp(\hat{\gamma}_1)}$	$\frac{0,1811}{0,0396} = 4,577715$	3,390916	6,179269
$\frac{\exp(\hat{\gamma}_4)}{\exp(\hat{\gamma}_1)}$	$\frac{0,1496}{0,0396} = 3,780665$	3,244626	4,405263
$\frac{\exp(\hat{\gamma}_5)}{\exp(\hat{\gamma}_1)}$	$\frac{0,5596}{0,0396} = 14,14272$	10,97478	18,2251
Fixando intervalo			
$\frac{\exp(\hat{\gamma}_i + \hat{\beta})}{\exp(\hat{\gamma}_i)}, \forall i = 1, \dots, 5$	5,321206	1,735029	16,31812

Conforme pode ser observado na Tabela 11, mantendo o intervalo fixo, o risco de um indivíduo do grupo controle eliminar o marcador radiológico até o fim do intervalo, dado que ele não o fez até o início do mesmo e também não o fez no intervalo anterior ao analisado, é 5,3212 vezes o risco daquele pertencente ao grupo tratado e sob as mesmas condições, e tal razão se mantém em qualquer intervalo.

Mantendo agora fixado o grupo tratado, teremos a seguinte análise para o segundo intervalo: não eliminando o marcador radiológico até o início do segundo intervalo, 24h, e dado que não o fez no intervalo anterior, o risco do paciente eliminar o marcador até o fim do intervalo em estudo, 48h, é 0,9181 vezes o risco de um paciente eliminá-lo até o fim do primeiro intervalo, 24h, sendo que não o fez até o início do mesmo, 0h.

A análise dos parâmetros segue-se semelhante ao feito acima para os terceiro, quarto e quinto intervalos, levando em conta as razões de risco calculadas na Tabela 11.

Pelo Modelo de Cox se tratar de um modelo com riscos proporcionais,

as razões de risco se mantém para ambos os grupos, sendo assim, a interpretação acima também é válida para o grupo controle. Tais interpretações estão de acordo com Colosimo & Giolo (2006).

5 CONCLUSÕES

Em relação a metodologia, uma boa definição da distribuição *a priori* é fundamental para o resumo *a posteriori*, uma vez que uma pequena mudança em um único hiperparâmetro de uma das distribuições *a priori* já faz com que o Fator de Bayes seja favorável a outro modelo. Também foi uma oportunidade de estudar o fator de Bayes como critério de seleção de modelos, estudando suas dificuldades (como, por exemplo, as distribuições *a priori*), bem como suas vantagens (a tabela de calibragem).

Uma vez que o Fator de Bayes apresenta alguns problemas quanto à sua aplicação, foi necessário o emprego de outros critérios de seleção de modelos envolvendo as amostras *a posteriori* geradas por um método de simulação.

Já quanto ao uso de *prioris* não informativas para comparação de resultados bayesianos com clássicos, infelizmente houve alguns problemas computacionais, como não convergência das iterações. Por mais este motivo, fez-se necessária a aplicação de outros critérios bayesianos de seleção de modelos.

Em relação aos resultados, pelo Fator de Bayes não ter discriminado entre os modelos estudados, acredita-se que o modelo escolhido dependerá do tipo de análise que for considerada: Modelo Logístico no caso de se empregar a Análise Clássica e Modelo de Cox no caso da Análise Bayesiana. Porém, pela sua facilidade na interpretação e na aplicação, opta-se pelo Modelo Logístico no ajuste dos dados de Almeida (1996), referente a casos de megacólon chagásico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKAIKE, H. A new look at statistical model identification. **IEEE Transactions on Automatic Control**, v.6, n.AC-19, p.716–722, 1974.

ALMEIDA, A. C. Resultados funcionais da operação de Duhamel-Haddad no tratamento do megacolo chagásico. Goiânia, 1996. 79p. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás.

BOX, G. E.; TIAO, G. C. **Bayesian Inference in Statistical Analysis**. New York: Addison-Wesley, 1973. 588p.

BOZDOGAN, H. Model selection and Akaike's information criterion (AIC): The general theory and its analytical extensions. **Psychometrika**, v.52, n.3, p.345–370, 1987.

BRITO, E. Algumas novas distribuições: desenvolvimento e aplicações. Piracicaba, 2014. 100p. Tese (Doutorado) - Escola Superior de Agricultura "Luiz de Queiroz", Universidade de São Paulo.

BURNHAM, K. P.; ANDERSON, D. R. Multimodel inference understanding AIC and BIC in modelo selection. **Sociological Methods & Research**, v.33, p.261–304, 2004.

CAMPOS, P. S. S. Estimacão Bayesiana em Modelos de Regressão Logística. Belém, 2007. 65p. Dissertao (Mestrado) - Intituto de Ciências Exatas e Naturais, Universidade Federal do Pará.

CARVALHO, M. S.; ANDREOZZI, V. L.; CODEÇO, C. T.; BARBOSA, M. T. S.; SHIMAKURA, S. E. **Análise de Sobrevida: Teoria e Aplicações em Saúde**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2005. 400p.

CHALITA, L. V. A. S. Modelos para dados agrupados e censurados. Piracicaba, 1997. 135p. Tese (Doutorado) - Escola Superior de Agricultura “Luiz de Queiroz”, Universidade de São Paulo.

CHALITA, L. V. A. S.; COLOSIMO, E. A.; DEMÉTRIO, C. B. G. Likelihood approximations and discrete models for tied survival data. **Communications in Statistics-Theory and Methods**, v.31, n.7, p.1215–1229, 2002.

COLOSIMO, E. A.; CHALITA, L. V. A. S.; DEMÉTRIO, C. G. B. Tests of Proportional Hazards and Proportional Odds Models for Grouped Survival Data. **Biometrics**, v.56, n.4, p.1233–1240, 2000.

COLOSIMO, E. A.; GIOLO, S. R. **Análise de Sobrevida Aplicada**. São Paulo: Edgar Blücher Ltda., 2006. 370p.

COX, D. R. Regression Models an Life Tables (with discussion). **Journal Royal Statistical Society**, v.B, n.34, p.187–220, 1972.

COX, D. R. Partial Likelihood. **Biometrika**, v.62, p.269–276, 1975.

EHLERS, R. S. **Inferência Bayesiana**. Texto publicado pela Universidade Federal do Paraná – Departamento de Estatística, URL: www.icmc.usp.br/pessoas/ehlers/bayes/bayes.pdf, 2007. 106p.

GAMERMAN, D.; LOPES, H. **Markov chain Monte Carlo: Stochastic Simulation for Bayesian Inference**. London: Chapman & Hall, 2006. 340p.

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.

GELMAN, A.; RUBIN, D. B. Inference from iterative simulation using multiple sequences. **Statistical Science**, v.7, n.4, p.457–511, 1992.

GEMAN, S.; GEMAN, D. Stochastic relaxation, Gibbs distribution and the Bayesian restoration of images. **IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence**, , n.6, p.721–741, 1984.

HASTINGS, W. K. Monte Carlo sampling methods using Markov chains and their applications. **Biometrika**, v.57, n.1, p.97–109, 1970.

JEFFREYS, H. **Theory of Probability**. London: Oxford University Press, 1961.

KALBFLEISCH, J. D.; PRENTICE, R. L. **The statistical analysis of failure time data**. New York: John Wiley and Sons, 1980. 321p.

KAPLAN, L. E.; MEIER, P. Nonparametric estimation from incomplete observations. **Journal of the American Statistical Association**, v.53, p.457–481, 1958.

LAWLESS, J. F. **Statistical models and methods for lifetime data**. New York: John Wiley and Sons, 2002. 664p.

METROPOLIS, N.; ROSENBLUTH, A. W.; ROSENBLUTH, M. N.; TELLER, A. H.; TELLER, E. Equation of State calculations by fast computing machines. **The Journal of Chemical Physics**, v.21, n.6, p.1087–1092, 1953.

MISSÃO, E. C. M. Uma Revisão do Fator de Bayes com Aplicação à Modelos com Misturas. São Carlos, 2007. 108p. Dissertação (Mestrado) - Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia, Universidade Federal de São Carlos.

NELDER, J. A.; WEDDERBURN, R. W. M. Generalized Linear Models. **Journal of the Royal Statistical Society**, v.135, n.3, p.370–384, 1972.

NETO, S. G. Estudo do tempo de trânsito colônico em pacientes com megacólon chagásico com constipação. São Paulo, 2003. 70p. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina da Universidade Estadual de São Paulo.

NTZOUFRAS, I. **Bayesian Modeling Using WinBUGS**. Athens: John Wiley & Sons, 2009. 520p.

O'HAGAN, A. **Bayesian Inference**. New York: John Wiley and Sons, 1994. 330p.

OLIVEIRA, J. B. F. Estimacão de parâmetros genéticos da produo de leite e prolificidade em ovinos Serra da Estrela por análise bayesiana com métodos de Monte Carlo e Cadeias de Markov. Vila Real, 2005. 187p. Tese (Doutorado) - Universidade de Trs-os-Montes e Alto Douro.

PAULINO, C. D.; TURKMAN, M. A. A.; MURTEIRA, B. **Estatística Bayesiana**. Lisboa: Fundaç Calouste Gulbenkian, 2003. 446p.

PRENTICE, R. L.; GLOECKLER, L. A. Regression Analysis of Grouped Survival Data with Application to Breast Cancer Data. **Anales del Instituto de Biologia**, v.34, p.57–67, 1978.

REZENDE, J. M. O aparelho digestivo na doença de chagas: aspectos clínicos. In: **Clínica e terapêutica da doença de Chagas: uma abordagem prática para o clínico geral**. New York: Editora FIOCRUZ, 1997. p.153–176.

RUOCCO, M. A. C.; GERAIX, J.; PEREIRA, A. P. A.; NAVARRO, A. M. Paciente chagásico: megacólon e megaesfago - relato de caso. **Revista Simbio-Logias**, v.2, n.1, p.258–269, 2009.

SAS INSTITUTE INC. **SAS: The power to know**. Cary, NC, USA, 2011. Copyright 2002 – 2010, version 9.3, url: *www.sas.com*.

SCHWARZ, G. Estimating the dimension of a model. **Annals of Statistics**, v.6, n.2, p.461–464, 1978.

SILVEIRA, A. B. M. Estudo estrutural dos componentes do sistema nervoso entérico e de células inflamatoras: uma contribuio  imunopatologia do megacólon chagásico. Belo Horizonte, 2007. 122p. Tese (Doutorado) - Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais.

SPIEGELHALTER, D. J.; BEST, N. G.; CARLIN, B. P.; VAN DER LINDE, A. Bayesian measures of model complexity and fit (with discussion). **Journal of the Royal Statistical Society**, v.64, n.4, p.583–639, 2002.

THE MATHWORKS, INC.: ACCELERATING THE PACE OF ENGINEERING AND SCIENCE. **MatLab: The Language of Technical Computing**. Protected by U.S. and international patents, 2012. Copyright 1984 – 2012, R2012a, version 7.14.0.739, url: www.mathworks.com/products/matlab/.

APÊNDICES

A. Programação no SAS

```
data meg;
input Indice Grupo Intervalo fij nij;
datalines;
1 0 1 4 19
2 0 2 3 15
3 0 3 8 12
4 0 4 1 4
5 0 5 0 0
6 1 1 0 11
7 1 2 0 11
8 1 3 1 11
9 1 4 3 10
10 1 5 3 7
;
proc genmod data=meg;
class grupo intervalo;
```

```
model fij/nij=intervalo grupo/dist=bin link=c11 noint;  
output p_=pred out=pred_cox;  
output out=disserta.rescox p=pred StdResdev=r  
HessWgt=HW cooksd=d_cook RESLIK=likelihood STDRESCHI=stdpearson;  
run;  
proc genmod data=meg;  
class grupo intervalo;  
model fij/nij=intervalo grupo/dist=bin link=logit noint;  
output p_=pred out=pred_log;  
output out=disserta.reslog p=pred StdResdev=r  
HessWgt=HW cooksd=d_cook RESLIK=likelihood STDRESCHI=stdpearson;  
run;
```

B. Programas desenvolvidos no software MatLab

Abaixo são apresentadas as programações desenvolvidas no MatLab para o Modelo de Cox e o Modelo Logístico. No lugar da *priori* utilizada foi colocado um sinal de interrogação (?) e, após cada programação, especificada para cada tipo de *priori* utilizada neste estudo (Gama e Weibull).

Modelo de Cox

```
clear;
rand('seed',0);
cont1=0;
cont2=0;
cont3=0;
cont4=0;
cont5=0;
cont6=0;

%-----
% CondiçõesIniciais
%-----
    v=[0.6 0.7 0.8 0.9 1.0
0.8 0.9 1.0 1.1 1.2
0.78 0.80 0.82 0.84 0.86
```

```

0.80 0.82 0.84 0.86 0.88
0.0 0.5 1.0 1.5 2.0
1.4 1.5 1.6 1.7 1.8];

for k=2:10001

if rem(k-2,4000)==0 & k<10000
ro1(k-1)=v(1,1+(k-2)/4000);
ro2(k-1)=v(2,1+(k-2)/4000);
ro3(k-1)=v(3,1+(k-2)/4000);
ro4(k-1)=v(4,1+(k-2)/4000);
ro5(k-1)=v(5,1+(k-2)/4000);
beta1(k-1)=v(6,1+(k-2)/4000);
end
%-----
% Metropolis-Hastings (ros)
%-----

        y1=?;
while y1>1,
        y1=?;
end;

% Testando o valor gerado para ro(1)

psi1=exp(4*log(1-y1^exp(beta1(k-1))))+15*log(y1^exp(beta1(k-1)))+11*log(y1)
-4*log(1-ro1(k-1)^exp(beta1(k-1)))-15*log(ro1(k-1)^exp(beta1(k-1)))
-11*log(ro1(k-1)));

```



```

m1=min(1,psi1);
rand;
um1=rand;
if um1 <= m1
ro1(k)=y1;
            cont1=cont1+1;
else
ro1(k)=ro1(k-1);
end
%-----
y2=?;
while y2>1,
    y2=?;
end;

% Testando o valor gerado para ro(2)

psi2=exp(3*log(1-y2^exp(beta1(k-1))))+12*log(y2^exp(beta1(k-1)))+0*log(1-y2)
+11*log(y2)-3*log(1-ro2(k-1)^exp(beta1(k-1)))-12*log(ro2(k-1)^exp
(beta1(k-1)))-0*log(1-ro2(k-1))-11*log(ro2(k-1)));

m2=min(1,psi2);
rand;
um2=rand;
if um2 <= m2
ro2(k)=y2;
            cont2=cont2+1;
else
ro2(k)=ro2(k-1);

```

```

end
%-----
    y3=?;
while y3>1,
    y3=?;
end;

% Testando o valor geradopararo(3)

psi3=exp(8*log(1-y3^exp(beta1(k-1)))+4*log(y3^exp(beta1(k-1)))+
1*log(1-y3)+10*log(y3)-8*log(1-ro3(k-1)^exp(beta1(k-1)))-4*log
(ro3(k-1)^exp(beta1(k-1)))-1*log(1-ro3(k-1))-10*log(ro3(k-1)));

m3=min(1,psi3);
rand;
um3=rand;
if um3 <= m3
ro3(k)=y3;
        cont3=cont3+1;
else
ro3(k)=ro3(k-1);
end

%-----

    y4=?;
while y4>1,
    y4=?;
end;

```

```

% Testando o valor gerado para ro(4)

psi4=exp(1*log(1-y4^exp(beta1(k-1)))+3*log(y4^exp(beta1(k-1)))+
3*log(1-y4)+7*log(y4)-1*log(1-ro4(k-1)^exp(beta1(k-1)))-3*log
(ro4(k-1)^exp(beta1(k-1)))-3*log(1-ro4(k-1))-7*log(ro4(k-1)));

m4=min(1,psi4);
rand;
um4=rand;
if um4 <= m4
ro4(k)=y4;
        cont4=cont4+1;
else
ro4(k)=ro4(k-1);
end
%-----
        y5=?;
while y5>1,
        y5=?;
end;

% Testando o valor gerado para ro(5)

psi5=exp(0*log(1-y5^exp(beta1(k-1)))+0*log(y5^exp(beta1(k-1)))
+3*log(1-y5)+4*log(y5)-0*log(1-ro5(k-1)^exp(beta1(k-1)))-0*log
(ro5(k-1)^exp(beta1(k-1)))-3*log(1-ro5(k-1))-4*log(ro5(k-1)));
m5=min(1,psi5);
rand;
um5=rand;

```

```

if um5 <= m5
ro5(k)=y5;
        cont5=cont5+1;
else
ro5(k)=ro5(k-1);
end
%-----
% Metropolis-Hastings (beta1)
%-----
y6=?;

% Testando o valor gerado para beta(1)

resto6=log((((1-ro1(k)^exp(beta1(k-1))))^4)*(((ro1(k)^exp(beta1
(k-1))))^15)))+log((((1-ro1(k))^0)*((ro1(k)^16)))+log
((((1-ro2(k)^exp(beta1(k-1))))^3)*(((ro2(k)^exp(beta1
(k-1))))^12)))+log((((1-ro2(k))^0)*((ro2(k)^11)))+
log((((1-ro3(k)^exp(beta1(k-1))))^8)*(((ro3(k)
^exp(beta1(k-1))))^4)))+log((((1-ro3(k))^1)
*((ro3(k)^10)))+log((((1-ro4(k)^exp(beta1(k-1)))
^1)*(((ro4(k)^exp(beta1(k-1))))^3)))+log
((((1-ro4(k))^3)*((ro4(k)^7)))+ log((((1-ro5(k)^exp(beta
1(k-1)))^0)*(((ro5(k)^exp(beta1(k-1)))^0)))+log
((((1-ro5(k))^3)*((ro5(k)^4)));

psi6=exp(log((((1-ro1(k)^exp(y6))^4)*(((ro1(k)^exp(y6))^15))
+log((((1-ro1(k))^0)*(((ro1(k))^11)))+log((((1-ro2(k)^exp
(y6))^3)*(((ro2(k)^exp(y6))^12)))+log((((1-ro2(k))^0)*
(((ro2(k))^11)))+log((((1-ro3(k)^exp(y6))^8)*(((ro3(k)
^exp(y6))^4)))+log((((1-ro3(k))^1)*(((ro3(k))^10)))+log

```

```

(((1-ro4(k)^exp(y6))^1)*(((ro4(k)^exp(y6))^3))+log(((1-
ro4(k))^3)*(((ro4(k))^7)))+ log(((1-ro5(k)^exp(y6))^0)*
(((ro5(k)^exp(y6))^0))+log(((1-ro5(k))^3)*(((ro5(k))^4)))
-resto6);

m6=min(1,psi6);
rand;
um6=rand;
if um6 <= m6
beta1(k)=y6;
                cont6=cont6+1;
else
beta1(k)=beta1(k-1);
end

end;

%-----
%amostragem dos dados gerados
%-----

l=1;
for j=1001:2000:10000;
for r=j:j+999;
if rem(r-j+1,5)==0
ro1s(l)=ro1(r);
ro2s(l)=ro2(r);
ro3s(l)=ro3(r);
ro4s(l)=ro4(r);
ro5s(l)=ro5(r);
beta1s(l)=beta1(r);

```

```

l=l+1;
end
end
end
%-----
% análise da convergência, segundo o critério de Gelman-Rubin
%-----
fi1x=ro1s;
fi2x=ro2s;
fi3x=ro3s;
fi4x=ro4s;
fi5x=ro5s;
fi6x=beta1s;
nc=5;
n1=1;
n2=length(fi1x)/nc;
d=n2-n1+1;

Mefi1=[mean(fi1x(n1:n2)),mean(fi1x(n1+d:n2+d)),mean(fi1x
(n1+2*d:n2+2*d)),mean(fi1x(n1+3*d:n2+3*d)),
mean(fi1x(n1+4*d:n2+4*d))];
QMfi1=Mefi1.*Mefi1;
Vafi1=[cov(fi1x(n1:n2)), cov(fi1x(n1+d:n2+d)),
cov(fi1x(n1+2*d:n2+2*d)), cov(fi1x(n1+3*d:n2+3*d)),
cov(fi1x(n1+4*d:n2+4*d))];
MeMfi1=sum(Mefi1)/nc;
Wfi1=sum(Vafi1)/nc;
VarVfi1=(Vafi1*Vafi1'-nc*Wfi1^2)/(nc-1);
Ufi1=d*(Mefi1*Mefi1'-nc*MeMfi1^2)/(nc-1);

```

```

Sigfi1=((d-1)/d)*Wfi1+(1/d)*Ufi1;
VHfi1=Sigfi1+Ufi1/(nc*d);
Mcovfi1=cov(Vafi1,Mefi1);
Qcovfi1=cov(Vafi1,QMfi1);
COVfi1=Qcovfi1(1,2)-2*MeMfi1*Mcovfi1(1,2);
VarVHfi1=((d-1)/d)^2*(1/nc)*VarVfi1+(((nc+1)/(nc*d))^2)*
(2/(nc-1))*Ufi1^2+2*COVfi1*(nc+1)*(d-1)/(d*nc^2);
dfffi1=2*(VHfi1^2)/VarVHfi1;
Rfi1=sqrt((VHfi1/Wfi1)*dfffi1/(dfffi1-2));

Mefi2=[mean(fi2x(n1:n2)),mean(fi2x(n1+d:n2+d)),
mean(fi2x(n1+2*d:n2+2*d)),mean(fi2x(n1+3*d:n2+3*d)),
mean(fi2x(n1+4*d:n2+4*d))];
QMfi2=Mefi2.*Mefi2;
Vafi2=[cov(fi2x(n1:n2)), cov(fi2x(n1+d:n2+d)),
cov(fi2x(n1+2*d:n2+2*d)), cov(fi2x(n1+3*d:n2+3*d)),
cov(fi2x(n1+4*d:n2+4*d))];
MeMfi2=sum(Mefi2)/nc;
Wfi2=sum(Vafi2)/nc;
VarVfi2=(Vafi2*Vafi2'-nc*Wfi2^2)/(nc-1);
Ufi2=d*(Mefi2*Mefi2'-nc*MeMfi2^2)/(nc-1);
Sigfi2=((d-1)/d)*Wfi2+(1/d)*Ufi2;
VHfi2=Sigfi2+Ufi2/(nc*d);
Mcovfi2=cov(Vafi2,Mefi2);
Qcovfi2=cov(Vafi2,QMfi2);
COVfi2=Qcovfi2(1,2)-2*MeMfi2*Mcovfi2(1,2);
VarVHfi2=((d-1)/d)^2*(1/nc)*VarVfi2+(((nc+1)/(nc*d))^2)*
(2/(nc-1))*Ufi2^2+2*COVfi2*(nc+1)*(d-1)/(d*nc^2);
dfffi2=2*(VHfi2^2)/VarVHfi2;

```

```

Rfi2=sqrt((VHfi2/Wfi2)*dfffi2/(dfffi2-2));

Mefi3=[mean(fi3x(n1:n2)),mean(fi3x(n1+d:n2+d)),
mean(fi3x(n1+2*d:n2+2*d)),mean(fi3x(n1+3*d:n2+3*d)),
mean(fi3x(n1+4*d:n2+4*d))];
QMfi3=Mefi3.*Mefi3;
Vafi3=[cov(fi3x(n1:n2)), cov(fi3x(n1+d:n2+d)),
cov(fi3x(n1+2*d:n2+2*d)), cov(fi3x(n1+3*d:n2+3*d)),
cov(fi3x(n1+4*d:n2+4*d))];
MeMfi3=sum(Mefi3)/nc;
Wfi3=sum(Vafi3)/nc;
VarVfi3=(Vafi3*Vafi3'-nc*Wfi3^2)/(nc-1);
Ufi3=d*(Mefi3*Mefi3'-nc*MeMfi3^2)/(nc-1);
Sigfi3=((d-1)/d)*Wfi3+(1/d)*Ufi3;
VHfi3=Sigfi3+Ufi3/(nc*d);
Mcovfi3=cov(Vafi3,Mefi3);
Qcovfi3=cov(Vafi3,QMfi3);
COVfi3=Qcovfi3(1,2)-2*MeMfi3*Mcovfi3(1,2);
VarVHfi3=((d-1)/d)^2*(1/nc)*VarVfi3+(((nc+1)/(nc*d))^2)*
(2/(nc-1))*Ufi3^2+2*COVfi3*(nc+1)*(d-1)/(d*nc^2);
dfffi3=2*(VHfi3^2)/VarVHfi3;
Rfi3=sqrt((VHfi3/Wfi3)*dfffi3/(dfffi3-2));

Mefi4=[mean(fi4x(n1:n2)),mean(fi4x(n1+d:n2+d)),
mean(fi4x(n1+2*d:n2+2*d)),mean(fi4x(n1+3*d:n2+3*d)),
mean(fi4x(n1+4*d:n2+4*d))];
QMfi4=Mefi4.*Mefi4;
Vafi4=[cov(fi4x(n1:n2)), cov(fi4x(n1+d:n2+d)),
cov(fi4x(n1+2*d:n2+2*d)), cov(fi4x(n1+3*d:n2+3*d)),

```



```

cov(fi4x(n1+4*d:n2+4*d))]];
MeMfi4=sum(Mefi4)/nc;
Wfi4=sum(Vafi4)/nc;
VarVfi4=(Vafi4*Vafi4'-nc*Wfi4^2)/(nc-1);
Ufi4=d*(Mefi4*Mefi4'-nc*MeMfi4^2)/(nc-1);
Sigfi4=((d-1)/d)*Wfi4+(1/d)*Ufi4;
VHfi4=Sigfi4+Ufi4/(nc*d);
Mcovfi4=cov(Vafi4,Mefi4);
Qcovfi4=cov(Vafi4,QMfi4);
COVfi4=Qcovfi4(1,2)-2*MeMfi4*Mcovfi4(1,2);
VarVHfi4=((d-1)/d)^2*(1/nc)*VarVfi4+(((nc+1)/(nc*d))^2)*
(2/(nc-1))*Ufi4^2+2*COVfi4*(nc+1)*(d-1)/(d*nc^2);
dfffi4=2*(VHfi4^2)/VarVHfi4;
Rfi4=sqrt((VHfi4/Wfi4)*dfffi4/(dfffi4-2));

Mefi5=[mean(fi5x(n1:n2)),mean(fi5x(n1+d:n2+d)),
mean(fi5x(n1+2*d:n2+2*d)),mean(fi5x(n1+3*d:n2+3*d)),
mean(fi5x(n1+4*d:n2+4*d))]];
QMfi5=Mefi5.*Mefi5;
Vafi5=[cov(fi5x(n1:n2)), cov(fi5x(n1+d:n2+d)),
cov(fi5x(n1+2*d:n2+2*d)), cov(fi5x(n1+3*d:n2+3*d)),
cov(fi5x(n1+4*d:n2+4*d))]];
MeMfi5=sum(Mefi5)/nc;
Wfi5=sum(Vafi5)/nc;
VarVfi5=(Vafi5*Vafi5'-nc*Wfi5^2)/(nc-1);
Ufi5=d*(Mefi5*Mefi5'-nc*MeMfi5^2)/(nc-1);
Sigfi5=((d-1)/d)*Wfi5+(1/d)*Ufi5;
VHfi5=Sigfi5+Ufi5/(nc*d);
Mcovfi5=cov(Vafi5,Mefi5);

```

```

Qcovfi5=cov(Vafi5,QMfi5);
COVfi5=Qcovfi5(1,2)-2*MeMfi5*Mcovfi5(1,2);
VarVHfi5=((d-1)/d)^2*(1/nc)*VarVfi5+(((nc+1)/(nc*d))^2)*
(2/(nc-1))*Ufi5^2+2*COVfi5*(nc+1)*(d-1)/(d*nc^2);
dfffi5=2*(VHfi5^2)/VarVHfi5;
Rfi5=sqrt((VHfi5/Wfi5)*dfffi5/(dfffi5-2));

Mefi6=[mean(fi6x(n1:n2)),mean(fi6x(n1+d:n2+d)),
mean(fi6x(n1+2*d:n2+2*d)),mean(fi6x(n1+3*d:n2+3*d)),
mean(fi6x(n1+4*d:n2+4*d))];
QMfi6=Mefi6.*Mefi6;
Vafi6=[cov(fi6x(n1:n2)), cov(fi6x(n1+d:n2+d)),
cov(fi6x(n1+2*d:n2+2*d)), cov(fi6x(n1+3*d:n2+3*d)),
cov(fi6x(n1+4*d:n2+4*d))];
MeMfi6=sum(Mefi6)/nc;
Wfi6=sum(Vafi6)/nc;
VarVfi6=(Vafi6*Vafi6'-nc*Wfi6^2)/(nc-1);
Ufi6=d*(Mefi6*Mefi6'-nc*MeMfi6^2)/(nc-1);
Sigfi6=((d-1)/d)*Wfi6+(1/d)*Ufi6;
VHfi6=Sigfi6+Ufi6/(nc*d);
Mcovfi6=cov(Vafi6,Mefi6);
Qcovfi6=cov(Vafi6,QMfi6);
COVfi6=Qcovfi6(1,2)-2*MeMfi6*Mcovfi6(1,2);
VarVHfi6=((d-1)/d)^2*(1/nc)*VarVfi6+(((nc+1)/(nc*d))^2)*
*(2/(nc-1))*Ufi6^2+2*COVfi6*(nc+1)*(d-1)/(d*nc^2);
dfffi6=2*(VHfi6^2)/VarVHfi6;
Rfi6=sqrt((VHfi6/Wfi6)*dfffi6/(dfffi6-2));

disp([Rfi1, Rfi2, Rfi3, Rfi4, Rfi5, Rfi6])

```

```

Nord1=sort(ro1s);
  Nord2=sort(ro2s);
  Nord3=sort(ro3s);
  Nord4=sort(ro4s);
  Nord5=sort(ro5s);
  Nord6=sort(beta1s);

Iro1s=[Nord1(0.025*length(ro1s))  Nord1(0.975*length(ro1s))]
Iro2s=[Nord2(0.025*length(ro2s))  Nord2(0.975*length(ro2s))]
Iro3s=[Nord3(0.025*length(ro3s))  Nord3(0.975*length(ro3s))]
Iro4s=[Nord4(0.025*length(ro4s))  Nord4(0.975*length(ro4s))]
Iro5s=[Nord5(0.025*length(ro5s))  Nord5(0.975*length(ro5s))]
Ibeta1s=[Nord6(0.025*length(beta1s))  Nord6(0.975*length(beta1s))]

```

Para o Modelo de Cox com distribuição *a priori* Gama foram utilizados:

```

y1=gamrnd(3,0.4);
y2=gamrnd(3,0.5);
y3=gamrnd(3,0.4);
y4=gamrnd(3,0.4);
y5=gamrnd(3,0.4);
y6=normrnd(1.9,0.3);

```

Para o Modelo de Cox com distribuição *a priori* Weibull foram utilizados:

```

y1=weibrnd(10,70);
y2=weibrnd(10,70);
y3=weibrnd(10,15);

```

```

y4=weibrnd(10,20);
y5=weibrnd(10,5);
y6=normrnd(2.1,1);

```

Modelo Logístico

```

clear;
cont1=0;
cont2=0;
cont3=0;
cont4=0;
cont5=0;
cont6=0;

%-----
%Condições Iniciais Logístico
%-----
v=[0.01 0.02 0.03 0.04 0.05
0.026 0.027 0.028 0.029 0.030
0.18 0.19 0.20 0.21 0.22
0.187 0.188 0.189 0.190 0.191
0.5 0.6 0.7 0.8 0.9
2.00 2.02 2.04 2.06 2.08];

for k=2:10001

if rem(k-2,4000)==0 & k<10000
ro1(k-1)=v(1,1+(k-2)/4000);
ro2(k-1)=v(2,1+(k-2)/4000);
ro3(k-1)=v(3,1+(k-2)/4000);

```

```

ro4(k-1)=v(4,1+(k-2)/4000);
ro5(k-1)=v(5,1+(k-2)/4000);
beta1(k-1)=v(6,1+(k-2)/4000);
end

%-----
%Metropolis-Hastings (ros)
%-----
y1=?;

% Testando o valor gerado para ro(1)

psi1=exp(log((((y1*exp(beta1(k-1)))/(1+y1*exp(beta1(k-1))))
^4)*((1/(1+y1*exp(beta1(k-1))))^15))+log(((y1/(1+y1))^0)*
((1/(1+y1))^11))-log((((ro1(k-1)*exp(beta1(k-1)))/(1+ro1
(k-1)*exp(beta1(k-1))))^4)*((1/(1+ro1(k-1)*exp(beta1
(k-1))))^15))-log(((ro1(k-1)/(1+ro1(k-1)))^0)*((1/
(1+ro1(k-1)))^11)));

m1=min(1,psi1);
rand;
um1=rand;
if um1 <= m1
ro1(k)=y1;
cont1=cont1+1;
else
ro1(k)=ro1(k-1);
end

```

```

%-----

y2=?;

% Testando o valor gerado para ro(2)

psi2=exp(log((((y2*exp(beta1(k-1)))/(1+y2*exp(beta1
(k-1))))^3)*((1/(1+y2*exp(beta1(k-1))))^12))+log
(((y2/(1+y2))^0)*((1/(1+y2))^11))-log((((ro2
(k-1)*exp(beta1(k-1)))/(1+ro2(k-1)*exp
(beta1(k-1))))^3)*((1/(1+ro2(k-1)*exp(beta1
(k-1))))^12))-log(((ro2(k-1)/(1+ro2(k-1)))^0)
*((1/(1+ro2(k-1)))^11)));

m2=min(1,psi2);
rand;
um2=rand;
if um2 <= m2
ro2(k)=y2;
cont2=cont2+1;
else
ro2(k)=ro2(k-1);
end

%-----

y3=?;

% Testando o valor gerado para ro(3)

```

```

psi3=exp(log((((y3*exp(beta1(k-1)))/(1+y3*exp(beta1
(k-1))))^8)*((1/(1+y3*exp(beta1(k-1))))^4))+log
(((y3/(1+y3))^1)*((1/(1+y3))^10))-log((((ro3(k-1)
*exp(beta1(k-1)))/(1+ro3(k-1)*exp(beta1
(k-1))))^8)*((1/(1+ro3(k-1)*exp(beta1(k-1))))^4))
-log((((ro3(k-1)/(1+ro3(k-1)))^1)*((1/
(1+ro3(k-1)))^10)));

```

```

m3=min(1,psi3);

```

```

rand;

```

```

um3=rand;

```

```

if um3 <= m3

```

```

ro3(k)=y3;

```

```

cont3=cont3+1;

```

```

else

```

```

ro3(k)=ro3(k-1);

```

```

end

```

```

%-----

```

```

y4=?;

```

```

% Testando o valor gerado para ro(4)

```

```

psi4=exp(log((((y4*exp(beta1(k-1)))/(1+y4*exp(beta1
(k-1))))^1)*((1/(1+y4*exp(beta1(k-1))))^3))+log
(((y4/(1+y4))^3)*((1/(1+y4))^7))-log((((ro4(k-1)

```

```

*exp(beta1(k-1))/(1+ro4(k-1)*exp(beta1(k-1)))^1)
*((1/(1+ro4(k-1)*exp(beta1(k-1))))^3)-log(((ro4
(k-1)/(1+ro4(k-1)))^3)*((1/(1+ro4(k-1)))^4)));

m4=min(1,psi4);
rand;
um4=rand;
if um4 <= m4
ro4(k)=y4;
cont4=cont4+1;
else
ro4(k)=ro4(k-1);
end

%-----

y5=?;

% Testando o valor gerado para ro(5)

psi5=exp(log((((y5*exp(beta1(k-1)))/(1+y5*exp
(beta1(k-1))))^0)*((1/(1+y5*exp(beta1(k-1))))^0))
+log(((y5/(1+y5))^3)*((1/(1+y5))^4))-log((((ro5
(k-1)*exp(beta1(k-1)))/(1+ro5(k-1)*exp(beta1
(k-1))))^0)*((1/(1+ro5(k-1)*exp(beta1(k-1))))^0))
-log(((ro5(k-1)/(1+ro5(k-1)))^3)*((1/(1+ro5(k-1)))^4)));

m5=min(1,psi5);
rand;

```



```

um5=rand;
if um5 <= m5
ro5(k)=y5;
cont5=cont5+1;
else
ro5(k)=ro5(k-1);
end

%-----
%Metropolis-Hastings (beta1)
%-----

y6=?;

% Testando o valor gerado para beta(1)

resto6=( log((((ro1(k)*exp(beta1(k-1)))/(1+ro1(k)*exp
(beta1(k-1))))^4)*(1/(1+ro1(k)*exp(beta1(k-1))))^15)
+log(((ro1(k)/(1+ro1(k)))^0)*((1/(1+ro1(k)))^11))...
+log((((ro2(k)*exp(beta1(k-1)))/(1+ro2(k)*exp(beta1
(k-1))))^3)*(1/(1+ro2(k)*exp(beta1(k-1))))^12)+log
(((ro2(k)/(1+ro2(k)))^0)*((1/(1+ro2(k)))^11))+log
((((ro3(k)*exp(beta1(k-1)))/(1+ro3(k)*exp(beta1
(k-1))))^8)*(1/(1+ro3(k)*exp(beta1(k-1))))^4)+log
(((ro3(k)/(1+ro3(k)))^1)*((1/(1+ro3(k)))^10))...
+log((((ro4(k)*exp(beta1(k-1)))/(1+ro4(k)*exp
(beta1(k-1))))^1)*(1/(1+ro4(k)*exp(beta1(k-1))))^3)+
log(((ro4(k)/(1+ro4(k)))^3)*((1/(1+ro4(k)))^7))+
log((((ro5(k)*exp(beta1(k-1)))/(1+ro5(k)*exp(beta1

```

```

(k-1))))^0)*(1/(1+ro5(k)*exp(beta1(k-1))))^0)+log
(((ro5(k)/(1+ro5(k)))^3)*((1/(1+ro5(k)))^4)));
psi6=exp(log((((ro1(k)*exp(y6))/(1+ro1(k)*exp(y6)))^4)*
(1/(1+ro1(k)*exp(y6)))^15)+log(((ro1(k)/(1+ro1(k)))^0)*
((1/(1+ro1(k)))^11))+log((((ro2(k)*exp(y6))/(1+ro2(k)*
exp(y6)))^3)*(1/(1+ro2(k)*exp(y6)))^12)+log(((ro2(k)/
(1+ro2(k)))^0)*((1/(1+ro2(k)))^11))+log((((ro3(k)*exp
(y6))/(1+ro3(k)*exp(y6)))^8)*(1/(1+ro3(k)*exp(y6)))^4)...
+log(((ro3(k)/(1+ro3(k)))^1)*((1/(1+ro3(k)))^10))+log
((((ro4(k)*exp(y6))/(1+ro4(k)*exp(y6)))^1)*(1/(1+ro4(k)
*exp(y6)))^3)+log(((ro4(k)/(1+ro4(k)))^3)*((1/(1+ro4(k)))
^7))+log((((ro5(k)*exp(y6))/(1+ro5(k)*exp(y6)))^0)*(1/
(1+ro5(k)*exp(y6)))^0)+log(((ro5(k)/(1+ro5(k)))^3)*((1/
(1+ro5(k)))^4))-resto6);

m6=min(1,psi6);
rand;
um6=rand;
if um6 <= m6
beta1(k)=y6;
cont6=cont6+1;
else
beta1(k)=beta1(k-1);
end

end;

%-----
%amostragem dos dados gerados

```

```
%-----  
  
    l=1;  
for j=1001:2000:10000;  
for r=j:j+999;  
if rem(r-j+1,5)==0  
ro1s(l)=ro1(r);  
ro2s(l)=ro2(r);  
ro3s(l)=ro3(r);  
ro4s(l)=ro4(r);  
ro5s(l)=ro5(r);  
beta1s(l)=beta1(r);  
        l=l+1;  
end  
end  
end  
  
%-----  
% análise da convergência, segundo o critério de Gelman-Rubin  
%-----  
  
fi1x=ro1s;  
fi2x=ro2s;  
fi3x=ro3s;  
fi4x=ro4s;  
fi5x=ro5s;  
fi6x=beta1s;  
  
nc=5;
```

```

n1=1;
n2=length(fi1x)/nc;
d=n2-n1+1;

Mefi1=[mean(fi1x(n1:n2)),mean(fi1x(n1+d:n2+d)),
mean(fi1x(n1+2*d:n2+2*d)),mean(fi1x(n1+3*d:n2+3*d)),
mean(fi1x(n1+4*d:n2+4*d))];
QMfi1=Mefi1.*Mefi1;
Vafi1=[cov(fi1x(n1:n2)), cov(fi1x(n1+d:n2+d)),
cov(fi1x(n1+2*d:n2+2*d)), cov(fi1x(n1+3*d:n2+3*d)),
cov(fi1x(n1+4*d:n2+4*d))];
MeMfi1=sum(Mefi1)/nc;
Wfi1=sum(Vafi1)/nc;
VarVfi1=(Vafi1*Vafi1'-nc*Wfi1^2)/(nc-1);
Ufi1=d*(Mefi1*Mefi1'-nc*MeMfi1^2)/(nc-1);
Sigfi1=((d-1)/d)*Wfi1+(1/d)*Ufi1;
VHfi1=Sigfi1+Ufi1/(nc*d);
Mcovfi1=cov(Vafi1,Mefi1);
Qcovfi1=cov(Vafi1,QMfi1);
COVfi1=Qcovfi1(1,2)-2*MeMfi1*Mcovfi1(1,2);
VarVHfi1=((d-1)/d)^2*(1/nc)*VarVfi1+(((nc+1)/(nc*d))^2)*
(2/(nc-1))*Ufi1^2+2*COVfi1*(nc+1)*(d-1)/(d*nc^2);
dfffi1=2*(VHfi1^2)/VarVHfi1;
Rfi1=sqrt((VHfi1/Wfi1)*dfffi1/(dfffi1-2));

Mefi2=[mean(fi2x(n1:n2)),mean(fi2x(n1+d:n2+d)),
mean(fi2x(n1+2*d:n2+2*d)),mean(fi2x(n1+3*d:n2+3*d)),
mean(fi2x(n1+4*d:n2+4*d))];
QMfi2=Mefi2.*Mefi2;

```

```

Vafi2=[cov(fi2x(n1:n2)), cov(fi2x(n1+d:n2+d)),
cov(fi2x(n1+2*d:n2+2*d)), cov(fi2x(n1+3*d:n2+3*d)),
cov(fi2x(n1+4*d:n2+4*d))];
MeMfi2=sum(Mefi2)/nc;
Wfi2=sum(Vafi2)/nc;
VarVfi2=(Vafi2*Vafi2'-nc*Wfi2^2)/(nc-1);
Ufi2=d*(Mefi2*Mefi2'-nc*MeMfi2^2)/(nc-1);
Sigfi2=((d-1)/d)*Wfi2+(1/d)*Ufi2;
VHfi2=Sigfi2+Ufi2/(nc*d);
Mcovfi2=cov(Vafi2,Mefi2);
Qcovfi2=cov(Vafi2,QMfi2);
COVfi2=Qcovfi2(1,2)-2*MeMfi2*Mcovfi2(1,2);
VarVHfi2=((d-1)/d)^2*(1/nc)*VarVfi2+(((nc+1)/(nc*d))^2)
*(2/(nc-1))*Ufi2^2+2*COVfi2*(nc+1)*(d-1)/(d*nc^2);
dfffi2=2*(VHfi2^2)/VarVHfi2;
Rfi2=sqrt((VHfi2/Wfi2)*dfffi2/(dfffi2-2));

Mefi3=[mean(fi3x(n1:n2)),mean(fi3x(n1+d:n2+d)),
mean(fi3x(n1+2*d:n2+2*d)),mean(fi3x(n1+3*d:n2+3*d)),
mean(fi3x(n1+4*d:n2+4*d))];
QMfi3=Mefi3.*Mefi3;
Vafi3=[cov(fi3x(n1:n2)), cov(fi3x(n1+d:n2+d)),
cov(fi3x(n1+2*d:n2+2*d)), cov(fi3x(n1+3*d:n2+3*d)),
cov(fi3x(n1+4*d:n2+4*d))];
MeMfi3=sum(Mefi3)/nc;
Wfi3=sum(Vafi3)/nc;
VarVfi3=(Vafi3*Vafi3'-nc*Wfi3^2)/(nc-1);
Ufi3=d*(Mefi3*Mefi3'-nc*MeMfi3^2)/(nc-1);
Sigfi3=((d-1)/d)*Wfi3+(1/d)*Ufi3;

```

```

VHfi3=Sigfi3+Ufi3/(nc*d);
Mcovfi3=cov(Vafi3,Mefi3);
Qcovfi3=cov(Vafi3,QMfi3);
COVfi3=Qcovfi3(1,2)-2*MeMfi3*Mcovfi3(1,2);
VarVHfi3=((d-1)/d)^2*(1/nc)*VarVfi3+(((nc+1)/(nc*d))^2)
*(2/(nc-1))*Ufi3^2+2*COVfi3*(nc+1)*(d-1)/(d*nc^2);
dfffi3=2*(VHfi3^2)/VarVHfi3;
Rfi3=sqrt((VHfi3/Wfi3)*dfffi3/(dfffi3-2));

Mefi4=[mean(fi4x(n1:n2)),mean(fi4x(n1+d:n2+d)),
mean(fi4x(n1+2*d:n2+2*d)),mean(fi4x(n1+3*d:n2+3*d)),
mean(fi4x(n1+4*d:n2+4*d))];
QMfi4=Mefi4.*Mefi4;
Vafi4=[cov(fi4x(n1:n2)), cov(fi4x(n1+d:n2+d)),
cov(fi4x(n1+2*d:n2+2*d)), cov(fi4x(n1+3*d:n2+3*d)),
cov(fi4x(n1+4*d:n2+4*d))];
MeMfi4=sum(Mefi4)/nc;
Wfi4=sum(Vafi4)/nc;
VarVfi4=(Vafi4*Vafi4'-nc*Wfi4^2)/(nc-1);
Ufi4=d*(Mefi4*Mefi4'-nc*MeMfi4^2)/(nc-1);
Sigfi4=((d-1)/d)*Wfi4+(1/d)*Ufi4;
VHfi4=Sigfi4+Ufi4/(nc*d);
Mcovfi4=cov(Vafi4,Mefi4);
Qcovfi4=cov(Vafi4,QMfi4);
COVfi4=Qcovfi4(1,2)-2*MeMfi4*Mcovfi4(1,2);
VarVHfi4=((d-1)/d)^2*(1/nc)*VarVfi4+(((nc+1)/(nc*d))^2)*
(2/(nc-1))*Ufi4^2+2*COVfi4*(nc+1)*(d-1)/(d*nc^2);
dfffi4=2*(VHfi4^2)/VarVHfi4;
Rfi4=sqrt((VHfi4/Wfi4)*dfffi4/(dfffi4-2));

```

```

Mefi5=[mean(fi5x(n1:n2)),mean(fi5x(n1+d:n2+d)),
mean(fi5x(n1+2*d:n2+2*d)),mean(fi5x(n1+3*d:n2+3*d)),
mean(fi5x(n1+4*d:n2+4*d))];
QMfi5=Mefi5.*Mefi5;
Vafi5=[cov(fi5x(n1:n2)), cov(fi5x(n1+d:n2+d)),
cov(fi5x(n1+2*d:n2+2*d)), cov(fi5x(n1+3*d:n2+3*d)),
cov(fi5x(n1+4*d:n2+4*d))];
MeMfi5=sum(Mefi5)/nc;
Wfi5=sum(Vafi5)/nc;
VarVfi5=(Vafi5*Vafi5'-nc*Wfi5^2)/(nc-1);
Ufi5=d*(Mefi5*Mefi5'-nc*MeMfi5^2)/(nc-1);
Sigfi5=((d-1)/d)*Wfi5+(1/d)*Ufi5;
VHfi5=Sigfi5+Ufi5/(nc*d);
Mcovfi5=cov(Vafi5,Mefi5);
Qcovfi5=cov(Vafi5,QMfi5);
COVfi5=Qcovfi5(1,2)-2*MeMfi5*Mcovfi5(1,2);
VarVHfi5=((d-1)/d)^2*(1/nc)*VarVfi5+(((nc+1)/(nc*d))^2)
*(2/(nc-1))*Ufi5^2+2*COVfi5*(nc+1)*(d-1)/(d*nc^2);
dfffi5=2*(VHfi5^2)/VarVHfi5;
Rfi5=sqrt((VHfi5/Wfi5)*dfffi5/(dfffi5-2));

Mefi6=[mean(fi6x(n1:n2)),mean(fi6x(n1+d:n2+d)),
mean(fi6x(n1+2*d:n2+2*d)),mean(fi6x(n1+3*d:n2+3*d)),
mean(fi6x(n1+4*d:n2+4*d))];
QMfi6=Mefi6.*Mefi6;
Vafi6=[cov(fi6x(n1:n2)), cov(fi6x(n1+d:n2+d)),
cov(fi6x(n1+2*d:n2+2*d)), cov(fi6x(n1+3*d:n2+3*d)),
cov(fi6x(n1+4*d:n2+4*d))];

```

```

MeMfi6=sum(Mefi6)/nc;
Wfi6=sum(Vafi6)/nc;
VarVfi6=(Vafi6*Vafi6'-nc*Wfi6^2)/(nc-1);
Ufi6=d*(Mefi6*Mefi6'-nc*MeMfi6^2)/(nc-1);
Sigfi6=((d-1)/d)*Wfi6+(1/d)*Ufi6;
VHfi6=Sigfi6+Ufi6/(nc*d);
Mcovfi6=cov(Vafi6,Mefi6);
Qcovfi6=cov(Vafi6,QMfi6);
COVfi6=Qcovfi6(1,2)-2*MeMfi6*Mcovfi6(1,2);
VarVHfi6=((d-1)/d)^2*(1/nc)*VarVfi6+(((nc+1)/(nc*d))^2)
*(2/(nc-1))*Ufi6^2+2*COVfi6*(nc+1)*(d-1)/(d*nc^2);
dfffi6=2*(VHfi6^2)/VarVHfi6;
Rfi6=sqrt((VHfi6/Wfi6)*dfffi6/(dfffi6-2));

disp([Rfi1, Rfi2, Rfi3, Rfi4, Rfi5, Rfi6])

Nord1=sort(ro1s);
Nord2=sort(ro2s);
Nord3=sort(ro3s);
Nord4=sort(ro4s);
Nord5=sort(ro5s);
Nord6=sort(beta1s);

Iro1s=[Nord1(0.025*length(ro1s)) Nord1(0.975*length(ro1s))]
Iro2s=[Nord2(0.025*length(ro2s)) Nord2(0.975*length(ro2s))]
Iro3s=[Nord3(0.025*length(ro3s)) Nord3(0.975*length(ro3s))]
Iro4s=[Nord4(0.025*length(ro4s)) Nord4(0.975*length(ro4s))]
Iro5s=[Nord5(0.025*length(ro5s)) Nord5(0.975*length(ro5s))]
Ibeta1s=[Nord6(0.025*length(beta1s)) Nord6(0.975*length(beta1s))]

```



```
cont1/10000*100  
cont2/10000*100  
cont3/10000*100  
cont4/10000*100  
cont5/10000*100  
cont6/10000*100
```

Para o Modelo Logístico com distribuição *a priori* Gama foram utilizados:

```
y1=gamrnd(0.5,0.5);  
y2=gamrnd(0.5,0.04);  
y3=gamrnd(0.5,0.2);  
y4=gamrnd(0.5,0.19);  
y5=gamrnd(2,0.35);  
y6=normrnd(1.6,0.9);
```

Para o Modelo Logístico com distribuição *a priori* Weibull foram utilizados:

```
y1=weibrnd(10,0.7);  
y2=weibrnd(10,0.6);  
y3=weibrnd(10,1.4);  
y4=weibrnd(10,1.2);  
y5=weibrnd(5,7);  
y6=normrnd(1.9,0.9);
```