**Modelos multiníveis
Weibull com
efeitos aleatórios**

Freddy Hernández Barajas

TESE APRESENTADA
AO
INSTITUTO DE MATEMÁTICA E ESTATÍSTICA
DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
PARA
OBTENÇÃO DO TÍTULO
DE
DOUTOR EM CIÊNCIAS

Programa: Estatística
Orientadora: Prof. Dra. Viviana Giampaoli

Durante o desenvolvimento deste trabalho o autor recebeu auxílio financeiro da
CAPES/CNPq

São Paulo, 01 de maio de 2013

Modelos multiníveis Weibull com efeitos aleatórios

Esta versão da tese contém as correções e alterações sugeridas pela Comissão Julgadora durante a defesa da versão original do trabalho, realizada em 28/02/2013. Uma cópia da versão original está disponível no Instituto de Matemática e Estatística da Universidade de São Paulo.

Comissão Julgadora:

- Profa. Dra. Viviana Giampaoli (orientadora) - IME-USP
- Profa. Dra. Gisela Tunes da Silva - IME-USP
- Prof. Dr. Mário de Castro Andrade Filho - ICMC - USP
- Profa. Dra. Audrey Helen Mariz de Aquino Cysneiros - UFPE
- Profa. Dra. Michelli Karinne Barros da Silva - UFCG

Dedicatoria

*Dedico este trabalho aos meus pais,
aos meus irmãos,
e a minha esposa.*

Agradecimentos

Gostaria de agradecer aos meus familiares e especialmente a minha esposa quem foi meu apoio nesses quatro anos no Brasil.

Agradeço também à professora Viviana Giampaoli pelas suas orientações nesse trabalho.

Agradeço aos amigos e professores do Instituto de Matemática e Estatística IME USP.

Agradeço também aos membros da banca julgadora pelas sugestões.

Resumo

Os modelos multiníveis são uma classe de modelos úteis na análise de bases de dados com estrutura hierárquica. No presente trabalho propõem-se os modelos multiníveis com resposta Weibull, nos quais são considerados interceptos aleatórios na modelagem dos dois parâmetros da distribuição da variável resposta. Os modelos aqui propostos são flexíveis devido a que a distribuição dos interceptos aleatórios pode ser escolhida entre uma das seguintes quatro distribuições: normal, log-gama, logística e Cauchy. Uma extensão dos modelos é apresentada na qual é possível incluir na parte sistemática dos dois parâmetros da distribuição da variável resposta interceptos e inclinações aleatórias com distribuição normal bivariada. A estimação dos parâmetros é realizada pelo método de máxima verossimilhança usando a quadratura de Gauss-Hermite para aproximar a função de verossimilhança. Um pacote em linguagem R foi desenvolvido especialmente para a estimação dos parâmetros, predição dos efeitos aleatórios e para a obtenção dos resíduos nos modelos propostos. Adicionalmente, por meio de um estudo de simulação foi avaliado o impacto nas estimativas dos parâmetros do modelo ao assumir incorretamente a distribuição dos interceptos aleatórios.

Palavras-chave: modelos multiníveis, distribuição Weibull, quadratura de Gauss-Hermite.

Abstract

Multilevel models are a class of models useful in the analysis of datasets with hierarchical structure. In the present work we propose multilevel Weibull models in which random intercepts are considered to model the two parameters of the Weibull distribution. The proposed models are flexible due to random intercepts distribution can be chosen from one of the four following distributions: normal, log-gamma, logistics and Cauchy. An extension of the models is presented in which we can include, in the systematic part of the two parameters of the distribution, random intercepts and slopes with a bivariate normal distribution. The parameter estimation is performed by maximum likelihood method using the Gauss Hermite quadrature to approximate the likelihood function. A package in R language was especially developed to obtain parameter estimation, random effects predictions and residuals for the proposed models. Additionally, through a simulation study we investigated the misspecification random effect distribution on estimated parameter for the proposed model.

Keywords: multilevel models, Weibull distribution, Gauss Hermite quadrature, survival analysis.

Sumário

Lista de Figuras	xiii
Lista de Tabelas	xvii
1 Introdução	1
2 Modelos multiníveis	3
3 Modelo Multinível Weibull com dois níveis e interceptos aleatórios normais	9
3.1 Distribuição Weibull	9
3.2 Apresentação do modelo	10
3.3 Estimação dos parâmetros do modelo	11
3.3.1 Função escore e matriz hessiana	14
3.4 Predição dos efeitos aleatórios	15
3.5 Proposta de Resíduos	16
3.5.1 Resíduo Ordinário Padronizado	16
3.5.2 Resíduo Componente do Desvio	16
3.5.3 Resíduo Quantil Normal Aleatorizado	17
3.6 Teste sobre as componentes de variância	17
3.6.1 Teste da razão de verossimilhanças	18
3.7 Estudo de simulação	19
3.7.1 Processo de estimação	20
3.7.2 Distribuição empírica dos estimadores	20
3.7.3 Distribuição empírica dos resíduos	21
3.7.4 Distribuição empírica da estatística da RV	23
3.8 Aplicações	25
3.8.1 Exemplo com base de dados simulada	26
3.8.2 Exemplo sobre transplante de medula óssea para pacientes com leucemia	28
3.9 Conclusões	31
4 Modelo multinível Weibull com dois níveis e interceptos aleatórios log-gama	41
4.1 Apresentação do modelo	41

4.2	Estimação dos parâmetros do modelo	42
4.3	Predição dos efeitos aleatórios e proposta de resíduos	45
4.4	Aplicações	45
4.4.1	Exemplo com base de dados simulada	45
4.5	Estudo de simulação	47
4.5.1	Processo de estimação	48
4.5.2	Distribuição empírica de cada uma das componentes	48
4.5.3	Distribuição empírica dos resíduos	49
4.6	Conclusões	52
5	Extensões do modelo multinível Weibull	59
5.1	Flexibilização da distribuição dos interceptos aleatórios	59
5.2	Generalização do modelo multinível Weibull	60
5.3	Conclusões	62
6	Impacto de uma incorreta especificação na distribuição dos efeitos aleatórios	63
6.1	Estrutura do modelo	66
6.2	Estudo de simulação	67
6.3	Conclusões	69
7	Aspectos computacionais	73
7.1	Quadratura Gauss-Hermite	73
7.2	Melhorando a QGHA com a eliminação de pontos	78
8	Pacote ‘wlmm’	81
9	Conclusões	91
A	Parametrizações da distribuição Weibull	93
B	Bases de dados	97
C	Função escore e matriz hessiana para o modelo Weibull com interceptos aleatórios normais	99
C.1	Função escore	99
C.2	Matriz hessiana	101
	Referências Bibliográficas	107

Lista de Figuras

2.1	Diagrama de dispersão para y dado x	4
2.2	Diagrama de dispersão para y dado x nas turmas 1 e 2	5
3.1	Estrutura hierárquica para o modelo com dois níveis.	11
3.2	Função densidade estimada para as componentes de $\hat{\theta}$ no modelo Weibull normal. A linha contínua corresponde ao caso de $N = 10$ e $n_i = 3$. A linha tracejada corresponde ao caso de $N = 50$ e $n_i = 10$. A linha tracejada vertical escura corresponde a cada um dos valores verdadeiros de θ	21
3.3	Gráfico normal de probabilidade para o resíduo r_o no modelo Weibull normal com diferentes percentagens de censura para $N = 5$ e $N = 10$	22
3.4	Gráfico normal de probabilidade para o resíduo r_o no modelo Weibull normal com diferentes percentagens de censura para $N = 25$ e $N = 50$	23
3.5	Gráfico normal de probabilidade para o resíduo r_q no modelo Weibull normal com diferentes percentagens de censura para $N = 5$ e $N = 10$	24
3.6	Gráfico normal de probabilidade para o resíduo r_q no modelo Weibull normal com diferentes percentagens de censura para $N = 25$ e $N = 50$	25
3.7	Gráfico normal de probabilidade para o resíduo r_d no modelo Weibull normal com diferentes percentagens de censura para $N = 5$ e $N = 10$	26
3.8	Gráfico normal de probabilidade para o resíduo r_d no modelo Weibull normal com diferentes percentagens de censura para $N = 25$ e $N = 50$	27
3.9	Gráfico normal de probabilidade para o resíduo r_M no modelo Weibull normal com diferentes percentagens de censura para $N = 5$ e $N = 10$	28
3.10	Gráfico normal de probabilidade para o resíduo r_M no modelo Weibull normal com diferentes percentagens de censura para $N = 25$ e $N = 50$	29
3.11	Gráfico de probabilidade das estatísticas ξ_{RV} versus os percentis da $0.5\chi_0^2 + 0.5\chi_1^2$ para as combinações de $N = 5$ e $n_i = 3, 5, 10, 15$ com $\tau_1 = \tau_2 = 0$	33
3.12	Gráfico de probabilidade das estatísticas ξ_{RV} versus os percentis da $0.5\chi_0^2 + 0.5\chi_1^2$ para as combinações de $N = 10$ e $n_i = 3, 5, 10, 15$ com $\tau_1 = \tau_2 = 0$. . .	34
3.13	Gráfico de probabilidade das estatísticas ξ_{RV} versus os percentis da $0.5\chi_0^2 + 0.5\chi_1^2$ para as combinações de $N = 25$ e $n_i = 3, 5, 10, 15$ com $\tau_1 = \tau_2 = 0$. . .	35

3.14	Gráfico de probabilidade das estatísticas ξ_{RV} versus os percentis da $0.5\chi_0^2 + 0.5\chi_1^2$ para as combinações de $N = 50$ e $n_i = 3, 5, 10, 15$ com $\tau_1 = \tau_2 = 0$	36
3.15	Estimativa da função densidade para a variável resposta y da base de dados simulada com resposta Weibull e efeitos aleatórios normal.	38
3.16	Gráficos normais de probabilidade dos efeitos aleatórios preditos u_1 e u_2 para a base de dados simulada com resposta Weibull e efeitos aleatórios normal.	38
3.17	Gráficos normais de probabilidade dos resíduos r_o , r_d e r_q para base de dados simulada com resposta Weibull e efeitos aleatórios normal.	39
3.18	Gráfico de caixa para tempo até o transplante dados os hospitais.	39
3.19	Gráficos normais de probabilidade dos resíduos r_o , r_d e r_q para a base de dados leucemia.	40
4.1	Função densidade e gráfico de caixa para a variável resposta y da base de dados simulada com resposta Weibull e efeitos aleatórios log-gama.	45
4.2	Gráfico de probabilidade dos efeitos aleatórios preditos $\tilde{u}_1$ e $\tilde{u}_2$ para a base de dados simulada com resposta Weibull e efeitos aleatórios log-gama.	46
4.3	Gráficos normais de probabilidade dos resíduos r_o , r_d e r_q para base de dados simulada com resposta Weibull e efeitos aleatórios log-gama.	47
4.4	Função densidade estimada para as componentes de $\hat{\theta}$ no modelo Weibull com efeitos aleatórios log-gama. A linha contínua corresponde ao caso de $N = 5$ e $n_i = 5$. A linha tracejada corresponde ao caso de $N = 25$ e $n_i = 10$. A linha tracejada vertical escura corresponde a cada um dos valores verdadeiros de θ	49
4.5	Gráfico normal de probabilidade para o resíduo r_o no modelo Weibull log-gama com diferentes percentagens de censura para $N = 5$ e $N = 10$	50
4.6	Gráfico normal de probabilidade para o resíduo r_o no modelo Weibull log-gama com diferentes percentagens de censura para $N = 25$ e $N = 50$	51
4.7	Gráfico normal de probabilidade para o resíduo r_q no modelo Weibull log-gama com diferentes percentagens de censura para $N = 5$ e $N = 10$	52
4.8	Gráfico normal de probabilidade para o resíduo r_q no modelo Weibull log-gama com diferentes percentagens de censura para $N = 25$ e $N = 50$	53
4.9	Gráfico normal de probabilidade para o resíduo r_d no modelo Weibull log-gama com diferentes percentagens de censura para $N = 5$ e $N = 10$	53
4.10	Gráfico normal de probabilidade para o resíduo r_d no modelo Weibull log-gama com diferentes percentagens de censura para $N = 25$ e $N = 50$	54
4.11	Gráfico normal de probabilidade para o resíduo r_M no modelo Weibull log-gama com diferentes percentagens de censura para $N = 5$ e $N = 10$	54
4.12	Gráfico normal de probabilidade para o resíduo r_M no modelo Weibull log-gama com diferentes percentagens de censura para $N = 25$ e $N = 50$	55
5.1	Função de densidade dos efeitos aleatórios para diferentes valores do parâmetro τ	61

6.1	Distribuições consideradas para a geração dos efeitos aleatórios, cada uma com média 0 e variância unitária.	67
6.2	Mediana da distância relativa ente $\hat{\theta}$ e θ para cada uma das distribuições dos efeitos aleatórios com $\tau_1 = \tau_2 = 1$	69
6.3	Mediana da distância relativa entre $\hat{\theta}_k$ e θ_k para cada uma das distribuições dos efeitos aleatórios com $\tau_1 = \tau_2 = 1$	70
6.4	Mediana da distância relativa ente $\hat{\theta}$ e θ para cada uma das distribuições dos efeitos aleatórios com $\tau_1 = \tau_2 = 1.5$	71
6.5	Mediana da distância relativa entre $\hat{\theta}_k$ e θ_k para cada uma das distribuições dos efeitos aleatórios com $\tau_1 = \tau_2 = 1.5$	72
7.1	Função $g_1(x)$ e pontos de quadratura.	74
7.2	Função $g_2(x)$ com os pontos de quadratura p_i e p_i^*	75
7.3	Curvas de nível para a função $g(x_1, x_2)$ com os pontos de quadratura z_i e z_i^*	77
7.4	Combinações dos pontos de quadratura sem e com a eliminação.	80
A.1	Funções de densidade, sobrevivência e risco da parameterização <i>WEI</i> para diferentes valores de μ e σ	94
A.2	Funções de densidade, sobrevivência e risco da parameterização <i>WEI2</i> para diferentes valores de μ e σ	95
A.3	Funções de densidade, sobrevivência e risco da parameterização <i>WEI3</i> para diferentes valores de μ e σ	95

Lista de Tabelas

3.1	EQMM entre $\hat{\theta}$ e θ no estudo de simulação para o modelo Weibull normal. .	20
3.2	Média, desvio padrão, curtose e assimetria para r_o no estudo de simulação do modelo Weibull normal com diferentes valores de N , n_i e percentagem de censura.	30
3.3	Média, desvio padrão, curtose e assimetria para r_q no estudo de simulação do modelo Weibull normal com diferentes valores de N , n_i e percentagem de censura.	31
3.4	Média, desvio padrão, curtose e assimetria para r_d no estudo de simulação do modelo Weibull normal com diferentes valores de N , n_i e percentagem de censura.	32
3.5	Perctagem de rejeições de $H_0 : (\tau_1, \tau_2) = \mathbf{0}$ no teste RV a um nível de significância de 5%.	37
3.6	Estimativas (e erros padrão em parênteses) para os parâmetros do modelo da base de dados simulada.	37
3.7	Estimativas e erros padrão dos parâmetros referentes ao modelo para a base de dados leucemia.	40
4.1	Estimativas e erros padrão (em parênteses) dos parâmetros usando a quadratura Gauss-Hermite adaptativa e não adaptativa para o modelo da base de dados simulada com resposta Weibull e efeitos aleatórios log-gama.	46
4.2	EQMM entre $\hat{\theta}$ e θ no estudo de simulação para o modelo Weibull log-gama.	48
4.3	Média, desvio padrão, curtose e assimetria para r_o no estudo de simulação do modelo Weibull log-gama com diferentes valores de N , n_i e percentagem de censura.	56
4.4	Média, desvio padrão, curtose e assimetria para r_q no estudo de simulação do modelo Weibull log-gama com diferentes valores de N , n_i e percentagem de censura.	57
4.5	Média, desvio padrão, curtose e assimetria para r_d no estudo de simulação do modelo Weibull log-gama com diferentes valores de N , n_i e percentagem de censura.	58

7.1	Número de combinações de pontos finais para solucionar $q = 2, 3$ integrais com $n = 3, 7, 15$ pontos de quadratura.	80
B.1	Base de dados simulada multiníveis com dois níveis, resposta Weibull e efeitos aleatórios normais.	97
B.2	Base de dados simulada multinível com dois níveis, resposta Weibull e efeitos aleatórios log-gama.	98

Capítulo 1

Introdução

Neste trabalho propõem-se modelos multiníveis de dois níveis com resposta Weibull, nos quais os dois parâmetros da distribuição são modelados usando estruturas lineares. A ideia básica do trabalho é a junção do enfoque dos modelos multiníveis considerada por [Raudenbush e Bryk \(2002\)](#) e [Goldstein \(2011\)](#) com a abordagem dos modelos lineares aditivos generalizados para locação, escala e forma de [Rigby e Stasinopoulos \(2005\)](#), permitindo a possibilidade de incluir observações censuradas.

Dois casos principais são estudados para os modelos multiníveis Weibull propostos. O primeiro deles corresponde aos modelos lineares com interceptos aleatórios com distribuições normal, log-normal, logística ou Cauchy para os modelos dos dois parâmetros da distribuição Weibull. O segundo corresponde ao caso no qual tanto interceptos quanto inclinações aleatórias com distribuição normal bivariada podem ser consideradas na parte sistemática dos parâmetros da distribuição Weibull. A inferência nos modelos propostos é realizada sob uma abordagem marginal usando o método de máxima verossimilhança. Estudos de simulação Monte Carlo foram realizados com o intuito de avaliar as propostas apresentadas e de analisar o impacto nas estimativas do modelo multinível Weibull ao assumir incorretamente a distribuição dos interceptos aleatórios. Foi desenvolvido o pacote `wlmmML` na linguagem [\(R Development Core Team, 2012\)](#) para a análise dos modelos multiníveis Weibull.

O trabalho se inicia com uma revisão dos conceitos básicos dos modelos multiníveis no Capítulo 2. No Capítulo 3 é apresentado o modelo multinível Weibull com interceptos aleatórios seguindo distribuição normal. No Capítulo 4 é proposto o modelo multinível Weibull no qual os efeitos aleatórios têm distribuição log-gama. Duas extensões ao modelo multinível Weibull são apresentadas no Capítulo 5. A primeira considera interceptos aleatórios com distribuição não normal, especificamente distribuições logística e Cauchy. A segunda extensão corresponde ao modelo que inclui interceptos e inclinações aleatórias com distribuição normal bivariada na parte sistemática associada aos dois parâmetros da distribuição. Os resultados de um estudo de simulação para avaliar o impacto de assumir incorretamente a

distribuição dos efeitos aleatórios são apresentados no Capítulo 6. Em seguida, no Capítulo 7 são expostos os conceitos principais sobre a quadratura de Gauss–Hermite, assim como uma nova proposta para diminuir o tempo requerido para sua aplicação. No Capítulo 8 é apresentado o pacote `wlmmML` desenvolvido para realizar este trabalho e no Capítulo 9 são apresentadas as conclusões relevantes do presente trabalho assim como os possíveis trabalhos futuros.

Capítulo 2

Modelos multiníveis

Em estudos de educação e em diversas áreas da psicologia, os pesquisadores procuraram técnicas estatísticas que pudessem incorporar tanto informações sobre os indivíduos como informações sobre os grupos aos quais esses indivíduos pertencem. Em particular, existem pesquisas educacionais que têm bases de dados nas quais os alunos estão agrupados em turmas, e turmas agrupadas nas escolas, e talvez, as escolas agrupadas em distritos. Assim, é possível ter variáveis relacionadas a todos esses níveis, e o desafio é combinar todos os preditores em uma análise estatística apropriada, mais especificamente, uma análise de regressão e os modelos multiníveis são uma resposta para esse tipo de desafios (de Leeuw e Meijer, 2008).

Alguns dos primeiros trabalhos em modelos multiníveis na área educacional datam dos anos 80 do século XX e entre eles podem-se citar: Burstein (1980), Aitkin *et al.* (1981) e Aitkin e Longford (1986). Até meados de 1980, os problemas dos modelos multiníveis já estavam sendo estudados em outras áreas e sob outros nomes (de Leeuw e Meijer, 2008), alguns desses nomes e os trabalhos iniciais são modelos de efeitos mistos por Hartley e Rao (1967) e Laird e Ware (1982), regressão com coeficientes aleatórios por Rosenberg (1967), modelo de componentes de variância por Dempster *et al.* (1981) e Longford (1987), modelos lineares hierárquicos por Lindley e Smith (1972) e Smith (1973).

A modelagem multinível é uma área de pesquisa muito ativa, e é possível encontrar avanços em temas relacionados como: modelos multiníveis para variáveis ordinais e nominais em Hedeker (2008), modelos lineares generalizados multinível em Rodriguez (2008) e Skrondal e Rabe-Hesketh (2009), modelos multiníveis não hierárquicos em Rasbash e Browne (2008), modelos multiníveis com grupos pequenos em Raudenbush (2008), modelos elípticos multiníveis em Manghi (2011), entre outros. Em seguida, apresenta-se uma revisão do modelo multinível usual com dois níveis para resposta com distribuição normal com o objetivo de facilitar a leitura dos capítulos seguintes.

Modelos com dois níveis

Na sequência, apresenta-se a estrutura dos modelos multiníveis como descrita em [Raudenbush e Bryk \(2002\)](#). O modelo mais simples e conhecido em regressão corresponde ao Modelo Linear Simples (MLS), que é representado pela seguinte expressão:

$$y_i = \beta_0 + \beta_1 x_i + e_i, \quad (2.1)$$

em que y_i e x_i representam a variável resposta e a variável explicativa, respectivamente, para a observação i com $i = 1, 2, \dots, n$. Usualmente os erros e_i são considerados independentes com $e_i \sim N(0, \sigma^2)$. Os estimadores para β_0 e β_1 podem ser obtidos usando, por exemplo, o Método de Máxima Verossimilhança (MMV) ou pelo Método de Mínimos Quadrados (MMQ) e são denotados por $\hat{\beta}_0$ e $\hat{\beta}_1$, respetivamente.

Como exemplo, suponha-se que x representa as notas obtidas por um conjunto de alunos provindos de diferentes turmas na prova de Matemática e y representa as notas obtidas pelo mesmo grupo numa prova de Conhecimentos Gerais feita um ano depois da primeira prova. Assim, na Figura 2.1 apresenta-se um diagrama de dispersão para representar a situação hipotética descrita. A linha da figura representa a linha de tendência obtida pelo MMV.

Figura 2.1: Diagrama de dispersão para y dado x .

Suponha-se também que só duas turmas estão representadas na figura anterior. Assim, se representarmos as observações de cada turma de maneira diferente com suas próprias linhas de tendência, poderíamos obter uma situação como a apresentada na Figura 2.2. Observa-se que as linhas de tendência diferem para cada turma, assim, parece razoável considerar que os parâmetros β_0 e β_1 não são iguais para cada uma das turmas.

Uma situação como da Figura 2.1 representa a mistura completa dos dados na qual são desconsiderados os agrupamentos, e uma análise nessa situação ignora a variação que existe na variável y nas duas turmas (Gelman e Hill, 2007). Por outro lado, uma situação como da Figura 2.2, que representa ajustes separados para cada um dos grupos, traz dificuldades na estimação quando existir um grande número de grupos ou quando existir um baixo número de observações por grupo (Raudenbush e Bryk, 2002). Os modelos multiníveis são considerados como uma mediação entre duas situações, a de mistura completa e a de ajustes individuais (Gelman e Hill, 2007).

Figura 2.2: Diagrama de dispersão para y dado x nas turmas 1 e 2

Os modelos multiníveis surgem como uma ferramenta para tratar os coeficientes que não são fixos numa regressão dadas variáveis explicativas medidas em nível dos indivíduos (Nível 1) ou variáveis explicativas medidas em nível dos grupos (Nível 2), criando com isto dois níveis de análise (de Leeuw e Meijer, 2008). Para exemplificar a forma de abordar o problema da diferença nos parâmetros entre os grupos apresenta-se um modelo com dois níveis, com uma única variável explicativa em cada nível. Sejam assim os seguintes modelos.

Modelo de nível 1.

$$y_{ij} = \beta_{0i} + \beta_{1i}x_{ij} + e_{ij}, \quad (2.2)$$

em que $i = 1, 2, \dots, N$ representa os grupos, $j = 1, 2, \dots, n_i$, sendo n_i o número de observações em cada grupo e x_{ij} corresponde à variável explicativa para a j -ésima observação do grupo i medida no nível das observações (Nível 1). Novamente os termos de erro e_{ij} são considerados como independentes e com distribuição normal. Assim, $e_{ij} \sim N(0, \sigma^2)$. No modelo (2.2) os parâmetros β_{0i} e β_{1i} dependem do índice i , significando que cada grupo terá seus próprios parâmetros. Uma suposição é que cada um destes parâmetros têm sua própria estrutura linear que pode ser função de uma variável explicativa medida em nível dos grupos.

As estruturas lineares para β_{0i} e β_{1i} são as seguintes:

Modelo de nível 2.

$$\beta_{0i} = \gamma_{00} + \gamma_{01}w_i + u_{0i}, \quad (2.3)$$

$$\beta_{1i} = \gamma_{10} + \gamma_{11}w_i + u_{1i}, \quad (2.4)$$

em que w_i corresponde a uma variável explicativa observada em nível dos grupos (Nível 2), com u_{0i} e u_{1i} independentes de e_{ij} . Os coeficientes $\boldsymbol{\gamma} = (\gamma_{00}, \gamma_{01}, \gamma_{10}, \gamma_{11})^T$ de (2.3 e 2.4) podem ser interpretados como segue:

- γ_{00} : média de β_{0i} quando w_i é zero;
- γ_{01} : acréscimo na média para β_{0i} por cada unidade adicional em w_i ;
- γ_{10} : média para β_{1i} quando w_i é zero;
- γ_{11} : acréscimo na média para β_{1i} por cada unidade adicional em w_i ;
- u_{0i} : efeito aleatório do i -ésimo grupo no intercepto β_{0i} ;
- u_{1i} : efeito aleatório do i -ésimo grupo na inclinação β_{1i} .

Os elementos u_{0i} e u_{1i} correspondem aos termos de erro, os quais têm distribuição normal bivariada dada por

$$\begin{pmatrix} u_{0i} \\ u_{1i} \end{pmatrix} \sim N_2 \left(\begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}; \begin{pmatrix} \sigma_{u0}^2 & \sigma_{u01} \\ \sigma_{u10} & \sigma_{u1}^2 \end{pmatrix} \right). \quad (2.5)$$

Ao substituir as equações (2.3 e 2.4) na equação (2.2) obtém-se o seguinte modelo combinado:

$$y_{ij} = \gamma_{00} + \gamma_{10}x_{ij} + \gamma_{01}w_i + \gamma_{11}w_ix_{ij} + u_{0i} + u_{1i}x_{ij} + e_{ij}. \quad (2.6)$$

No modelo combinado (2.6) tem-se que os termos u_{0i} e u_{1i} são dependentes para os elementos de um mesmo grupo. Portanto, não é possível proceder como no caso do modelo (2.1) para a estimação dos parâmetros $(\gamma_{00}, \gamma_{01}, \gamma_{10}, \gamma_{11}, \sigma_{u0}^2, \sigma_{u1}^2, \sigma_{u01})$ do modelo (Raudenbush e Bryk, 2002).

Um caso particular do modelo (2.2), que é conhecido como ANOVA com um fator, é caracterizado por não ter a variável explicativa x_{ij} e porque o intercepto é dado por $\beta_{0i} = \gamma_{00} + u_{0i}$. Outro caso particular do modelo (2.2) é quando existem k variáveis explicativas no Nível 1 e sem nenhuma variável no Nível 2, assim, cada um dos coeficientes é dado por $\beta_{ki} = \gamma_{k0} + u_{ki}$ e o modelo obtido é chamado de modelo com coeficientes aleatórios. Além das k variáveis explicativas medidas em nível das observações (Nível 1), é possível incluir no

modelo, para cada um dos coeficientes, um subconjunto de m variáveis explicativas medidas em nível dos grupos (Nível 2). Assim, o modelo geral pode ser escrito como

$$y_{ij} = \beta_{0j} + \beta_{1j}x_{1ij} + \beta_{2j}x_{2ij} + \dots + \beta_{kj}x_{kij} + e_{ij}, \quad (2.7)$$

$$\beta_{rj} = \gamma_{r0} + \gamma_{r1}w_{1j} + \gamma_{r2}w_{2j} + \dots + \gamma_{rm}w_{mj} + u_{rj} \quad \text{com } r = 0, 1, \dots, k \quad (2.8)$$

O modelo (2.6) pode ser escrito na forma matricial como

$$\mathbf{y}_i = \mathbf{X}_i\boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}_i\mathbf{u}_i + \mathbf{e}_i, \quad (2.9)$$

em que $\mathbf{y}_i$ corresponde ao vetor de observações para o grupo i , $\mathbf{X}_i$ e $\mathbf{Z}_i$ são matrizes de planejamento conhecidas do grupo i . Para o exemplo hipotético, relacionado às notas dos alunos, as ordens de $\mathbf{X}_i$ e $\mathbf{Z}_i$ são de $n_i \times 4$ e $n_i \times 2$ respectivamente, mas que podem ter outras ordens dependendo das estruturas de nível 1 e 2 consideradas. Em geral, as ordens são $n_i \times p$ e $n_i \times q$ para $\mathbf{X}_i$ e $\mathbf{Z}_i$ respectivamente. $\boldsymbol{\beta}$ é um vetor p dimensional desconhecido de efeitos fixos enquanto $\mathbf{u}_i$ é um vetor q dimensional de efeitos aleatórios com distribuição $N(\mathbf{0}, \boldsymbol{\Sigma})$. O vetor $\mathbf{e}_i$ corresponde aos erros com distribuição $N(\mathbf{0}, \mathbf{D}_i)$, em que $\mathbf{D}_i$ pode ter alguma estrutura especial para levar em conta a correlação dos erros; caso não haja correlação, $\mathbf{D}_i = \sigma^2 \mathbf{I}_{ni}$.

O modelo pode ser escrito na forma dos modelos lineares mistos de [Laird e Ware \(1982\)](#), dada por

$$\mathbf{y}_i = \mathbf{X}_i\boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}_i\mathbf{u}_i + \mathbf{e}_i, \quad (2.10)$$

$$\mathbf{u}_i \sim N(\mathbf{0}, \boldsymbol{\Sigma}), \quad (2.11)$$

$$\text{e } \mathbf{e}_i \sim N(\mathbf{0}, \mathbf{D}_i) \quad (2.12)$$

com $\mathbf{u}_1, \mathbf{u}_2, \dots, \mathbf{u}_N, \mathbf{e}_1, \mathbf{e}_2, \dots, \mathbf{e}_N$ independentes.

A distribuição do vetor $\mathbf{y}_i$ dado $\mathbf{u}_i$ é normal multivariada dada por

$$\mathbf{y}_i \mid \mathbf{u}_i \sim N(\mathbf{X}_i\boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}_i\mathbf{u}_i, \mathbf{D}_i). \quad (2.13)$$

A inferência, em geral, estão baseadas na distribuição marginal do vetor $\mathbf{y}_i$ ([Molenberghs e Verbeke, 2005](#)). Sejam $f_i(\mathbf{y}_i \mid \mathbf{u}_i)$ e $f(\mathbf{u}_i)$ as funções de densidade de (2.13 e 2.11), respectivamente. Assim, a distribuição marginal do vetor $\mathbf{y}_i$ é dada por

$$f_i(\mathbf{y}_i) = \int_{\mathbb{R}^q} f_i(\mathbf{y}_i \mid \mathbf{u}_i) f(\mathbf{u}_i) d\mathbf{u}_i.$$

Prova-se que a densidade marginal de $\mathbf{y}_i$ no caso apresentado é $\mathbf{y}_i \sim N(\mathbf{X}_i\boldsymbol{\beta}, \mathbf{Z}_i\boldsymbol{\Sigma}\mathbf{Z}_i^T + \mathbf{D}_i)$, vide [Molenberghs e Verbeke \(2005\)](#).

Denotando por $\mathbf{V}_i(\boldsymbol{\alpha})$ a matriz de covariâncias da distribuição marginal do vetor $\mathbf{y}_i$, tem-se que $\mathbf{V}_i(\boldsymbol{\alpha}) = \mathbf{Z}_i \boldsymbol{\Sigma} \mathbf{Z}_i^T + \mathbf{D}_i$, em que $\boldsymbol{\alpha}$ corresponde ao vetor de parâmetros desconhecidos denominado de componentes de variância. Assim, o vetor geral de parâmetros desconhecido do modelo é dado por $\boldsymbol{\theta} = (\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\alpha})^T$. O vetor $\hat{\boldsymbol{\theta}}$ de estimativas de $\boldsymbol{\theta}$ é obtido usualmente usando o método de máxima verossimilhança ou o método de máxima verossimilhança restrita; para mais detalhes vide [Verbeke e Molenberghs \(2000\)](#) e [Demidenko \(2004\)](#).

Capítulo 3

Modelo Multinível Weibull com dois níveis e interceptos aleatórios normais

Neste capítulo descreve-se o modelo multinível de dois níveis com variável resposta Weibull incluindo interceptos aleatórios com distribuição normal nos modelos relacionados aos dois parâmetros da distribuição da variável resposta. Posteriormente, apresenta-se o método para a estimação dos parâmetros do modelo. Na Seção 3.1 propõe-se a forma para prever os efeitos aleatórios. Em seguida, propõem-se três tipos de resíduos para o modelo estudado. Na Seção 3.6 apresenta-se o teste de componentes de variância para decidir se é apropriado considerar ou não efeitos aleatórios nos modelos dos parâmetros da distribuição. Em particular, o teste é realizado por meio do teste da razão de verossimilhanças. Na Seção 3.7 apresentam-se os resultados de um estudo de simulação Monte Carlo realizado objetivando investigar a distribuição empírica tanto dos estimadores dos parâmetros quanto dos resíduos propostos, assim como o comportamento do teste de razão de verossimilhanças. Logo na Seção 3.8 são apresentadas duas aplicações do método proposto são apresentadas, a primeira delas com uma base de dados simulada e a segunda com uma base de dados real referente ao tempo para transplante de medula óssea em pacientes com leucemia.

3.1 Distribuição Weibull

Na literatura há várias parametrizações da distribuição Weibull que podem ser encontradas, por exemplo, em Stasinopoulos e Rigby (2012) e que são denotadas respectivamente por WEI , $WEI2$ e $WEI3$. Uma descrição das três parametrizações pode ser encontrada no Apêndice A. Neste trabalho foi usada a versão $WEI3$, mas os resultados podem ser estendidos para as outras duas parametrizações de maneira direta. A função de densidade de probabilidade, o valor esperado, a variância, a função distribuição acumulada e a função de sobrevivência para a versão $WEI3$ são dadas, respectivamente, por:

$$f_Y(y \mid \mu, \sigma) = \frac{\sigma}{\kappa} \left(\frac{y}{\kappa} \right)^{\sigma-1} \exp \left[- \left(\frac{y}{\kappa} \right)^\sigma \right], \quad \mu > 0, \quad \sigma > 0, \quad (3.1)$$

$$E(Y) = \mu,$$

$$Var(Y) = \mu^2 \left[\Gamma \left(\frac{2}{\sigma} + 1 \right) \Gamma^{-2} \left(\frac{1}{\sigma} + 1 \right) - 1 \right],$$

$$F(y) = 1 - \exp \left[- \left(\frac{y}{\kappa} \right)^\sigma \right], \quad (3.2)$$

$$S(y) = \exp \left[- \left(\frac{y}{\kappa} \right)^\sigma \right], \quad (3.3)$$

em que $\kappa = \mu/\Gamma(1/\sigma + 1)$ e $\Gamma(\cdot)$ corresponde à função gama. Nota-se que nessa parametrização μ coincide com $E(Y)$.

3.2 Apresentação do modelo

A estrutura hierárquica de dois níveis considerada para o modelo com resposta Weibull é representada na Figura 3.1. Denotando y_{ij} como a j -ésima medida do i -ésimo grupo, a estrutura matemática do modelo é a seguinte:

$$\begin{aligned} y_{ij} \mid u_{1i}, u_{2i} &\stackrel{ind}{\sim} WEI3(\mu_{ij}, \sigma_{ij}), \\ u_{1i} &\stackrel{iid}{\sim} N(0, \tau_1^2) \\ \text{e } u_{2i} &\stackrel{iid}{\sim} N(0, \tau_2^2), \quad i = 1, 2, \dots, N, \quad j = 1, 2, \dots, n_i, \end{aligned} \quad (3.4)$$

em que os parâmetros μ e σ são modelados, respectivamente, por

$$\log(\mu_{ij}) = \mathbf{X}_{1i,j}^\top \boldsymbol{\beta}_1 + u_{1i} \quad (3.5)$$

$$\text{e } \log(\sigma_{ij}) = \mathbf{X}_{2i,j}^\top \boldsymbol{\beta}_2 + u_{2i}. \quad (3.6)$$

As matrizes $\mathbf{X}_{1i}$ e $\mathbf{X}_{2i}$ são matrizes de planejamento conhecidas para o grupo i enquanto $\mathbf{X}_{1i,j}$ e $\mathbf{X}_{2i,j}$ correspondem à j -ésima linha de $\mathbf{X}_{1i}$ e $\mathbf{X}_{2i}$, respectivamente; $\boldsymbol{\beta}_1$ e $\boldsymbol{\beta}_2$ são vetores de parâmetros fixos desconhecidos. Assim o modelo é determinado pela expressão (3.4) e as componentes sistemáticas por (3.5) e (3.6).

Em forma vetorial, os parâmetros μ e σ para cada grupo têm a seguinte estrutura:

$$\mathbf{log}(\boldsymbol{\mu}_i) = \mathbf{X}_{1i} \boldsymbol{\beta}_1 + \mathbf{1}_{n_i} u_{1i}, \quad (3.7)$$

$$\mathbf{log}(\boldsymbol{\sigma}_i) = \mathbf{X}_{2i} \boldsymbol{\beta}_2 + \mathbf{1}_{n_i} u_{2i}. \quad (3.8)$$

em que

$$\begin{aligned}\boldsymbol{\mu}_i &= (\mu_{i1}, \mu_{i2}, \dots, \mu_{in_i})^\top, \\ \mathbf{log}(\boldsymbol{\mu}_i) &= (\log(\mu_{i1}), \log(\mu_{i2}), \dots, \log(\mu_{in_i}))^\top, \\ \boldsymbol{\sigma}_i &= (\sigma_{i1}, \sigma_{i2}, \dots, \sigma_{in_i})^\top \\ \text{e } \mathbf{log}(\boldsymbol{\sigma}_i) &= (\log(\sigma_{i1}), \log(\sigma_{i2}), \dots, \log(\sigma_{in_i}))^\top,\end{aligned}$$

com $\mathbf{1}_{n_i}$ indicando um vetor coluna de 1's de dimensão n_i . Note que até este ponto o modelo tem a mesma estrutura dos modelos lineares aditivos generalizados para locação, escala e forma (GAMLSS) propostos por [Rigby e Stasinopoulos \(2005\)](#).

Figura 3.1: Estrutura hierárquica para o modelo com dois níveis.

3.3 Estimação dos parâmetros do modelo

As estimativas dos parâmetros do modelo são obtidas maximizando o logaritmo da função de verossimilhança, que é construída usando o enfoque marginal partindo da função densidade condicional do vetor de observações para para o i -ésimo grupo dados os efeitos aleatórios. Adicionalmente, no modelo é possível considerar observações censuradas à direita Tipo I utilizando uma variável indicadora δ definida como segue:

$$\delta_{ij} = \begin{cases} 0, & \text{se } y_{ij} \text{ é censurada,} \\ 1, & \text{se } y_{ij} \text{ não é censurada.} \end{cases}$$

Assim, a função densidade condicional para o vetor de observações $\mathbf{y}_i = (y_{i1}, \dots, y_{in_i})^\top$

do i -ésimo grupo, dado $\mathbf{u}_i = (u_{1i}, u_{2i})^\top$, tem expressão

$$\begin{aligned}
 P(\mathbf{y}_i | \mathbf{u}_i) &= \prod_{j=1}^{n_i} [f_Y(y_{ij} | \mathbf{u}_i)]^{\delta_{ij}} [S(y_{ij} | \mathbf{u}_i)]^{1-\delta_{ij}} \\
 &= \prod_{j=1}^{n_i} \left[\frac{\sigma_{ij}}{\kappa_{ij}} \left(\frac{y_{ij}}{\kappa_{ij}} \right)^{\sigma_{ij}-1} \exp \left(- \left(\frac{y_{ij}}{\kappa_{ij}} \right)^{\sigma_{ij}} \right) \right]^{\delta_{ij}} \left[\exp \left(- \left(\frac{y_{ij}}{\kappa_{ij}} \right)^{\sigma_{ij}} \right) \right]^{1-\delta_{ij}} \\
 &= \prod_{j=1}^{n_i} \left[\frac{\sigma_{ij}}{\kappa_{ij}} \left(\frac{y_{ij}}{\kappa_{ij}} \right)^{\sigma_{ij}-1} \right]^{\delta_{ij}} \exp \left(- \left(\frac{y_{ij}}{\kappa_{ij}} \right)^{\sigma_{ij}} \right) \\
 &= \exp \sum_{j=1}^{n_i} \left[\delta_{ij} \log \left(\sigma_{ij} \kappa_{ij}^{-\sigma_{ij}} y_{ij}^{\sigma_{ij}-1} \right) - \kappa_{ij}^{-\sigma_{ij}} y_{ij}^{\sigma_{ij}} \right] \\
 &= \exp \sum_{j=1}^{n_i} \left[\delta_{ij} \log \left(\sigma_{ij} \alpha_{ij} y_{ij}^{\sigma_{ij}-1} \right) - \alpha_{ij} y_{ij}^{\sigma_{ij}} \right] \\
 &= \exp \left[\boldsymbol{\delta}_i^\top (\mathbf{log}(\boldsymbol{\sigma}_i) + \mathbf{log}(\boldsymbol{\alpha}_i) + \text{diag}(\boldsymbol{\sigma}_i - \mathbf{1}_{n_i}) \mathbf{log}(\mathbf{y}_i)) - \boldsymbol{\alpha}_i^\top \mathbf{y}_i^* \right] \\
 &= \exp [g(\mathbf{y}_i, \boldsymbol{\delta}_i, \mathbf{u}_i)],
 \end{aligned}$$

em que

$$\begin{aligned}
 \alpha_{ij} &= \kappa_{ij}^{-\sigma_{ij}}, \\
 \boldsymbol{\alpha}_i &= (\alpha_{i1}, \alpha_{i2}, \dots, \alpha_{in_i})^\top, \\
 \boldsymbol{\delta}_i &= (\delta_{i1}, \delta_{i2}, \dots, \delta_{in_i})^\top, \\
 \mathbf{log}(\mathbf{y}_i) &= (\log(y_{i1}), \log(y_{i2}), \dots, \log(y_{in_i}))^\top \\
 \text{e } \mathbf{y}_i^* &= (y_{i1}^{\sigma_{i1}}, y_{i2}^{\sigma_{i2}}, \dots, y_{in_i}^{\sigma_{in_i}})^\top,
 \end{aligned}$$

com $g(\cdot)$ definida como

$$g(\mathbf{y}_i, \boldsymbol{\delta}_i, \mathbf{u}_i) = \boldsymbol{\delta}_i^\top (\mathbf{log}(\boldsymbol{\sigma}_i) + \mathbf{log}(\boldsymbol{\alpha}_i) + \text{diag} \{ \boldsymbol{\sigma}_i - \mathbf{1}_{n_i} \} \mathbf{log}(\mathbf{y}_i)) - \boldsymbol{\alpha}_i^\top \mathbf{y}_i^*. \quad (3.9)$$

A função densidade conjunta do vetor de efeitos aleatórios é denotada por $P(\mathbf{u}_i)$ e corresponde ao produto de duas densidades normais de média nula. Assim, a função densidade conjunta do vetor $(\mathbf{y}_i, \mathbf{u}_i)$ é dada por

$$\begin{aligned}
 P(\mathbf{y}_i, \mathbf{u}_i) &= P(\mathbf{y}_i | \mathbf{u}_i) P(\mathbf{u}_i) \\
 &= \exp [g(\mathbf{y}_i, \boldsymbol{\delta}_i, \mathbf{u}_i)] (2\pi\tau_1^2)^{-1/2} \exp \left(-\frac{u_{1i}^2}{2\tau_1^2} \right) (2\pi\tau_2^2)^{-1/2} \exp \left(-\frac{u_{2i}^2}{2\tau_2^2} \right) \\
 &= \exp [g(\mathbf{y}_i, \boldsymbol{\delta}_i, \mathbf{u}_i)] \exp \left(-\frac{u_{1i}^2}{2\tau_1^2} - \frac{u_{2i}^2}{2\tau_2^2} \right) \frac{1}{2\pi\tau_1\tau_2}.
 \end{aligned} \quad (3.10)$$

A função densidade marginal para o vetor $\mathbf{y}_i$ é obtida integrando (3.10) sobre os efeitos

aleatórios $\mathbf{u}_i$ e é dada pela expressão

$$\begin{aligned} P(\mathbf{y}_i) &= \iint_{\mathbb{R}^2} P(\mathbf{y}_i, \mathbf{u}_i) du_{1i} du_{2i} \\ &= \iint_{\mathbb{R}^2} \exp[g(\mathbf{y}_i, \boldsymbol{\delta}_i, \mathbf{u}_i)] \exp\left(-\frac{u_{1i}^2}{2\tau_1^2} - \frac{u_{2i}^2}{2\tau_2^2}\right) \frac{du_{1i} du_{2i}}{2\pi\tau_1\tau_2}. \end{aligned} \quad (3.11)$$

Como em muitas situações de modelos mistos, esta integral não tem uma expressão em forma fechada e aproximações são necessárias para obter uma estimativa computacionalmente viável (Pinheiro e Chao, 2006). Neste trabalho foi usado o método de aproximação denominado quadratura de Gauss-Hermite (QGH) que permite aproximar uma integral de uma função $g(x)$ com valores na reta por meio de uma soma ponderada, na qual a variável de interesse x é substituída por N_{QGH} pontos de quadratura denotados por p_k correspondentes às N_{QGH} raízes do polinômio de Hermite com pesos associados w_k . A aproximação da integral pelo método QGH é definida pela seguinte expressão:

$$\int_{\mathbb{R}} g(x) dx \approx \sum_{k=1}^{N_{QGH}} g(p_k) \exp(p_k^2) w_k.$$

Uma explicação mais detalhada e com exemplos do método pode ser encontrada no Capítulo 7. Fazendo a mudança de variáveis $b_{1i} = u_{1i}/(\sqrt{2}\tau_1)$ e $b_{2i} = u_{2i}/(\sqrt{2}\tau_2)$ na expressão (3.11), obtém-se uma expressão apropriada para usar a aproximação QGH. Sendo $\mathbf{b}_i = (b_{1i}, b_{2i})^\top$ o vetor das novas variáveis, a função densidade marginal obtida é a seguinte:

$$P(\mathbf{y}_i) = \iint_{\mathbb{R}^2} \exp\left[g\left(\mathbf{y}_i, \boldsymbol{\delta}_i, \sqrt{2}\mathbf{b}_i^\top \mathbf{T}\right)\right] \exp(-b_{1i}^2 - b_{2i}^2) \frac{1}{\pi} db_{1i} db_{2i}, \quad (3.12)$$

em que $\mathbf{T} = \text{diag}(\tau_1, \tau_2)$. Para aplicar a aproximação QGH a cada uma das integrais na expressão (3.12), a variável b_{1i} é substituída por N_{QGH} pontos de quadratura denotados por p_l com pesos associados w_l , da mesma forma, a outra variável b_{2i} é substituída por N_{QGH} pontos de quadratura denotados por p_m com pesos associados w_m . Sem perda de generalidade, aqui foi usado o mesmo número de pontos N_{QGH} de quadratura para b_{1i} e b_{2i} . Uma maior precisão da aproximação da integral pode ser obtida aumentando o número de pontos de quadratura. No entanto, a aproximação de uma integral em $\mathbb{R}^k$ precisaria de N_{QGH}^k pontos de grade o qual torna-se computacionalmente intensivo e com possíveis problemas se o aumento nos pontos de quadratura for exagerado. Na prática, $7 < N_{QGH} < 13$ gera uma aproximação razoável para uma integral (Demidenko, 2004; Pinheiro e Chao, 2006). Dessa forma, a função densidade marginal aproximada para $\mathbf{y}_i$ usando QGH é dada por

$$P(\mathbf{y}_i) \approx \sum_{l=1}^{N_{QGH}} \sum_{m=1}^{N_{QGH}} \exp\left[g\left(\mathbf{y}_i, \boldsymbol{\delta}_i, \sqrt{2}\mathbf{p}_{l,m}^\top \mathbf{T}\right)\right] \frac{w_l w_m}{\pi}, \quad (3.13)$$

em que $\mathbf{p}_{l,m} = (p_l, p_m)^\top$.

Seja $\boldsymbol{\theta} = (\boldsymbol{\beta}_1^\top, \boldsymbol{\beta}_2^\top, \tau_1, \tau_2)^\top$ o vetor de parâmetros do modelo, que pertence ao espaço paramétrico $\boldsymbol{\Theta}$, em que $\boldsymbol{\Theta} = \mathbb{R}^{p+q} \times \mathbb{R}_+^2$, com p e q correspondendo ao número de efeitos fixos em μ e σ , respectivamente. Assim, o logaritmo da função de verossimilhança $l(\boldsymbol{\theta})$ para o modelo fica expressa como

$$l(\boldsymbol{\theta}) = \sum_{i=1}^N \log P(\mathbf{y}_i). \quad (3.14)$$

Para o logaritmo da função de verossimilhança (3.14), o vetor de primeiras derivadas e a matriz de segundas derivadas são úteis para o processo de estimação e obtenção dos erros padrão do vetor de parâmetros $\boldsymbol{\theta}$ e suas expressões são apresentadas a seguir.

3.3.1 Função escore e matriz hessiana

O vetor $\mathbf{U}(\boldsymbol{\theta})$ de primeiras derivadas da função de log-verossimilhança $l(\boldsymbol{\theta})$ com relação às componentes do vetor de parâmetros $\boldsymbol{\theta}$ têm as seguintes componentes:

$$\begin{aligned} \frac{\partial l(\boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\beta}_1} &= \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{X}_{1i}^\top \mathbf{C}_{1i}}{P_i}, \\ \frac{\partial l(\boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\beta}_2} &= \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{X}_{2i}^\top \mathbf{C}_{2i}}{P_i}, \\ \frac{\partial l(\boldsymbol{\theta})}{\partial \tau_1} &= \sum_{i=1}^N \frac{C_{3i}}{P_i} \\ \text{e } \frac{\partial l(\boldsymbol{\theta})}{\partial \tau_2} &= \sum_{i=1}^N \frac{C_{4i}}{P_i}, \end{aligned}$$

em que $P_i = P(\mathbf{y}_i)$. As expressões para $\mathbf{C}_{1i}$, $\mathbf{C}_{2i}$, C_{3i} e C_{4i} são dadas no Apêndice C. Note que os elementos $\mathbf{C}_{1i}$ e $\mathbf{C}_{2i}$ são vetores enquanto C_{3i} e C_{4i} são escalares.

A matriz hessiana $H(\boldsymbol{\theta})$ da função de log-verossimilhança $l(\boldsymbol{\theta})$ em relação às componentes

do vetor de parâmetros $\boldsymbol{\theta}$ tem os seguintes elementos:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial^2 l(\boldsymbol{\theta})}{\partial \beta_1^2} &= \sum_{i=1}^N \mathbf{X}_{1i}^\top \left[\frac{-\mathbf{C}_{1i} \mathbf{C}_{1i}^\top}{P_i^2} + \frac{\mathbf{H}_{1i}}{P_i} \right] \mathbf{X}_{1i}, \\
\frac{\partial^2 l(\boldsymbol{\theta})}{\partial \beta_2 \partial \beta_1} &= \sum_{i=1}^N \mathbf{X}_{1i}^\top \left[\frac{-\mathbf{C}_{1i} \mathbf{C}_{2i}^\top}{P_i^2} + \frac{\mathbf{H}_{2i}}{P_i} \right] \mathbf{X}_{2i}, \\
\frac{\partial^2 l(\boldsymbol{\theta})}{\partial \tau_1 \partial \beta_1} &= \sum_{i=1}^N \mathbf{X}_{1i}^\top \left[\frac{-\mathbf{C}_{1i} \mathbf{C}_{3i}}{P_i^2} + \frac{\mathbf{H}_{3i}}{P_i} \right], \\
\frac{\partial^2 l(\boldsymbol{\theta})}{\partial \tau_2 \partial \beta_1} &= \sum_{i=1}^N \mathbf{X}_{1i}^\top \left[\frac{-\mathbf{C}_{1i} \mathbf{C}_{4i}}{P_i^2} + \frac{\mathbf{H}_{4i}}{P_i} \right], \\
\frac{\partial^2 l(\boldsymbol{\theta})}{\partial \beta_2^2} &= \sum_{i=1}^N \mathbf{X}_{2i}^\top \left[\frac{-\mathbf{C}_{2i} \mathbf{C}_{2i}^\top}{P_i^2} + \frac{\mathbf{H}_{5i}}{P_i} \right] \mathbf{X}_{2i}, \\
\frac{\partial^2 l(\boldsymbol{\theta})}{\partial \tau_1 \partial \beta_2} &= \sum_{i=1}^N \mathbf{X}_{2i}^\top \left[\frac{-\mathbf{C}_{2i} \mathbf{C}_{3i}}{P_i^2} + \frac{\mathbf{H}_{6i}}{P_i} \right], \\
\frac{\partial^2 l(\boldsymbol{\theta})}{\partial \tau_2 \partial \beta_2} &= \sum_{i=1}^N \mathbf{X}_{2i}^\top \left[\frac{-\mathbf{C}_{2i} \mathbf{C}_{4i}}{P_i^2} + \frac{\mathbf{H}_{7i}}{P_i} \right], \\
\frac{\partial^2 l(\boldsymbol{\theta})}{\partial \tau_1^2} &= \sum_{i=1}^N \left[\frac{-C_{3i}^2}{P_i^2} + \frac{H_{8i}}{P_i} \right], \\
\frac{\partial^2 l(\boldsymbol{\theta})}{\partial \tau_1 \partial \tau_2} &= \sum_{i=1}^N \left[\frac{-C_{3i} C_{4i}}{P_i^2} + \frac{H_{9i}}{P_i} \right] \\
\text{e } \frac{\partial^2 l(\boldsymbol{\theta})}{\partial \tau_2^2} &= \sum_{i=1}^N \left[\frac{-C_{4i}^2}{P_i^2} + \frac{H_{10i}}{P_i} \right].
\end{aligned}$$

O esboço do procedimento para obter as componentes da função escore e da matriz hessiana é apresentado no Apêndice C.

A estimativa $\hat{\boldsymbol{\theta}}$ para o vetor de parâmetros $\boldsymbol{\theta}$ é obtida maximizando a função de log-verossimilhança $l(\boldsymbol{\theta})$ da expressão (3.14) no espaço paramétrico $\boldsymbol{\Theta}$. Neste trabalho foi construído um pacote específico para análise do modelo proposto e denominado ‘wlmm’ em linguagem R, o qual dispõe da função `wlmmML` para obter as estimativas dos parâmetros do modelo. Uma descrição das principais funções do pacote pode ser encontrada no Capítulo 8.

3.4 Predição dos efeitos aleatórios

Predições dos efeitos aleatórios são necessárias sempre que o interesse seja a previsão para os grupos e a validação das suposições do modelo (Molenberghs e Verbeke, 2005). A predição dos efeitos aleatórios pode estar baseada no método chamado de melhor predição (*Best Prediction*) que tem a característica de o valor esperado da predição do efeito aleatório

coincidir com o valor esperado do efeito aleatório. Para mais detalhes, vide, por exemplo, [Searle *et al.* \(2006\)](#) e [McCulloch *et al.* \(2008\)](#). A predição dos efeitos aleatórios u_{1i} e u_{2i} é denotada por $\tilde{u}_{1i}$ e $\tilde{u}_{2i}$, respectivamente. As expressões para a obtenção das predições são

$$\tilde{u}_{1i} = E(u_{1i} \mid \mathbf{y}_i) = \frac{\iint_{\mathbb{R}^2} u_{1i} P(\mathbf{y}_i, \mathbf{u}_i) d\mathbf{u}_i}{\iint_{\mathbb{R}^2} P(\mathbf{y}_i, \mathbf{u}_i) d\mathbf{u}_i} \quad (3.15)$$

$$\text{e } \tilde{u}_{2i} = E(u_{2i} \mid \mathbf{y}_i) = \frac{\iint_{\mathbb{R}^2} u_{2i} P(\mathbf{y}_i, \mathbf{u}_i) d\mathbf{u}_i}{\iint_{\mathbb{R}^2} P(\mathbf{y}_i, \mathbf{u}_i) d\mathbf{u}_i}. \quad (3.16)$$

Os preditores $\tilde{u}_{1i}$ e $\tilde{u}_{2i}$ são também chamados de estimadores de Bayes empíricos ([McCulloch *et al.*, 2008](#)). Note que as expressões (3.15) e (3.16) podem ser calculadas a partir da expressão (3.13) e a integração pode ser realizada usando QGH.

3.5 Proposta de Resíduos

A análise dos resíduos é uma forma eficiente de detectar deficiências em relação ao modelo ajustado, tais como a presença de observações discrepantes, a ausência de componentes na parte sistemática do modelo, afastamentos das suposições dos erros e da variância. Neste trabalho propõe-se o uso de três tipos de resíduos, o resíduo ordinário padronizado, o resíduo componente do desvio e o resíduo quantil normal aleatorizado usado nos GAMLSS.

3.5.1 Resíduo Ordinário Padronizado

Uma forma simples para definir o resíduo ordinário padronizado (r_o) que é dado pela expressão

$$r_{oij} = \frac{y_{ij} - \hat{E}(y_{ij})}{\sqrt{\widehat{Var}(y_{ij})}} \quad (3.17)$$

em que $\hat{E}(y_{ij})$ e $\widehat{Var}(y_{ij})$ correspondem à média e variância estimadas para a observação ij . Este resíduo pode ser obtido para o modelo estudado e depende do vetor de estimativas $\hat{\boldsymbol{\theta}}$ e das predições dos efeitos aleatórios.

3.5.2 Resíduo Componente do Desvio

[Therneau *et al.* \(1990\)](#) propuseram os resíduos componente do desvio (r_d) baseados em resíduos martingales e foram usados em modelos de regressão log-gama generalizados por [Ortega *et al.* \(2008\)](#), modelos log-Birnbaum-Saunders mistos por [Villegas *et al.* \(2011\)](#) e em modelos de regressão Beta-Weibull por [Ortega *et al.* \(2011\)](#). O resíduo componente do desvio para a j -ésima observação do grupo i é dado por

$$r_{dij} = \text{sinal}(r_{Mij}) \sqrt{-2 [r_{Mij} + \delta_{ij} \log(\delta_{ij} - r_{Mij})]}, \quad (3.18)$$

em que $r_{M_{ij}}$ é o resíduo martingal o qual é assimétrico, assume valor máximo em $+1$ e valor mínimo em $-\infty$. $\delta_{ij} = 0$ se a observação é censurada e o valor 1 caso contrário (Ortega *et al.*, 2011). O resíduo $r_{M_{ij}}$ é dado pela expressão

$$r_{M_{ij}} = \delta_{ij} + \log \left[S(y_{ij}; \hat{\theta}) \right], \quad (3.19)$$

em que $S(\cdot)$ corresponde à função de sobrevivência dada na expressão (3.3). O resíduo pode ser obtido para o modelo estudado e depende do vetor de estimativas $\hat{\theta}$ e das predições dos efeitos aleatórios.

3.5.3 Resíduo Quantil Normal Aleatorizado

O resíduo quantil normal aleatorizado (r_q) foi proposto por Dunn e Smyth (1996) para modelos de regressão com respostas independentes do tipo contínuo ou discreto e Rigby e Stasinopoulos (2005) empregam esse tipo de resíduos nos GAMLSS. Esses resíduos têm distribuição normal, pois sua construção é feita invertendo a função de distribuição ajustada para cada resposta e procurando o quantil equivalente na distribuição normal padrão. O resíduo para um modelo de regressão com distribuição contínua para a variável resposta é dado por

$$r_{q_{ij}} = \Phi^{-1}(F(y_{ij} | \hat{\theta})), \quad (3.20)$$

em que Φ^{-1} corresponde à função quantil da normal padrão e $F(\cdot)$ é uma função de distribuição acumulada, como por exemplo a dada na expressão (3.2). Os resíduos quantil normal aleatorizados têm distribuição normal padrão se o modelo for definido corretamente (Rigby e Stasinopoulos, 2005).

Note-se que as distribuições dos resíduos propostos r_o e r_d são desconhecidas e é difícil concluir analiticamente sobre as mesmas. Por tal razão foi realizado um estudo de simulação de Monte Carlo e os resultados são apresentados na Seção 3.7.

3.6 Teste sobre as componentes de variância

No modelo aqui estudado é importante verificar se os parâmetros τ_1 e τ_2 , associados à variabilidade dos efeitos aleatórios, são significativos para decidir se é correto incluir interceptos aleatórios ou não nos modelos associados aos parâmetros μ e σ da distribuição. A hipótese nula nesse tipo de problemas está na fronteira do espaço paramétrico ($\mathcal{R}_+^2$). Portanto, é preciso usar uma ferramenta que leve isso em consideração. Uma forma de abordar essa situação é usando o teste da razão de verossimilhanças (RV).

Shapiro (1988) e Stram e Lee (1994, 1995) obtiveram que a distribuição assintótica da estatística do teste RV é uma mistura de distribuições qui-quadrado para modelos lineares

normais mistos sob a suposição de que as respostas são independentes e identicamente distribuídas; Vu e Zhou (1997) estenderam o estudo para o caso em que as observações não são identicamente distribuídas. No entanto, Crainiceanu e Ruppert (2004) afirmaram que, quando assumida uma mistura de distribuições qui-quadrado para a estatística do teste RV, obtém-se um desempenho pobre do teste para tamanhos de amostras moderados. Giampaoli e Singer (2009) usaram os resultados menos restritivos de Vu e Zhou (1997) para provar que a mistura de distribuições qui-quadrado é a distribuição assintótica do teste RV usado como estatística de teste para componentes de variância em modelos com um ou dois efeitos aleatórios correlacionados. Villegas (2010) e Villegas *et al.* (2011) usaram o teste RV para testar a inclusão do intercepto aleatório em modelos log-Birnbaum-Sanders mistos com observações censuradas.

Na subseção seguinte apresenta-se o teste RV para o modelo proposto. Como a distribuição da estatística do teste é desconhecida, na seção 3.7 apresentam-se os resultados de um estudo de simulação Monte Carlo no qual foi estudada a distribuição empírica da estatística do teste RV.

3.6.1 Teste da razão de verossimilhanças

Para o modelo (3.4) tem-se a suposição de que os efeitos aleatórios u_{1i} e u_{2i} têm distribuição normal de média zero e variâncias τ_1^2 e τ_2^2 , respectivamente. Para aplicação do teste da razão de verossimilhanças no modelo estudado é importante identificar os seguintes três casos.

Caso 1

Este corresponde ao caso principal no qual é testado o seguinte conjunto de hipóteses:

$$H_0 : \begin{pmatrix} \tau_1 \\ \tau_2 \end{pmatrix} = \mathbf{0} \quad \text{contra} \quad H_A : \begin{pmatrix} \tau_1 \\ \tau_2 \end{pmatrix} \neq \mathbf{0}$$

Para testar as hipóteses dois modelos são ajustados, o primeiro deles sob H_0 e que corresponde ao modelo sem interceptos aleatórios para os parâmetros μ e σ . O segundo modelo ajustado supõe interceptos aleatórios descorrelacionados. Sejam $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{H_0}$ e $\hat{\boldsymbol{\theta}}$ o vetor de estimadores sob H_0 e H_A , respectivamente. A estatística para o teste é dada pela expressão

$$\xi_{RV} = 2 \left[l(\hat{\boldsymbol{\theta}}) - l(\hat{\boldsymbol{\theta}}_{H_0}) \right] \quad (3.21)$$

Caso a hipótese nula seja rejeitada é importante saber se as componentes τ_1 ou τ_2 são diferentes de zero. Os dois casos seguintes têm como objetivo estudar essa situação.

Caso 2

Neste caso o interesse é testar

$$H_0 : \tau_1 = 0 \quad \text{contra} \quad H_A : \tau_1 > 0.$$

Caso 3

Neste caso o interesse é testar

$$H_0 : \tau_2 = 0 \quad \text{contra} \quad H_A : \tau_2 > 0.$$

A distribuição empírica das estatísticas nos modelos propostos é explorada por meio de um estudo de simulação apresentado na seguinte seção.

3.7 Estudo de simulação

Nesta seção são apresentados os resultados de um estudo de simulação Monte Carlo que foi realizado com o intuito de analisar o modelo proposto, em particular, examinar o desempenho do processo de estimação dos parâmetros, a distribuição das componentes de $\hat{\theta}$, a distribuição empírica dos resíduos propostos, assim como a distribuição empírica da estatística e o comportamento do teste da razão de verossimilhanças. A estrutura do modelo usada no estudo para as simulações foi a seguinte:

$$\begin{aligned} y_{ij} \mid u_{1i}, u_{2i} &\overset{ind}{\sim} WEI3(\mu_{ij}, \sigma_{ij}), \\ u_{1i} &\sim N(0; 0, 8^2), \\ u_{2i} &\sim N(0; 0, 9^2), \\ \log(\mu_{ij}) &= -1 + 0,5 x_1 + u_{1i} \\ \text{e } \log(\sigma_{ij}) &= 1,3 + 0,3 x_2 + u_{2i}, \quad i = 1, 2, \dots, N, \quad j = 1, 2, \dots, n_i, \end{aligned} \tag{3.22}$$

em que $x_1 \sim N(2; 0, 3^2)$ e $x_2 \sim N(-1; 0, 3^2)$. Assim, tem-se que o vetor de parâmetros θ a estimar tem como valores verdadeiros $\theta = (-1; 0, 5; 1, 3; 0, 3; 0, 8; 0, 9)^\top$. Simularam-se 10000 amostras com a estrutura (3.22) para cada cenário resultante da combinação de $N = 5, 10, 25$ e 50 número de grupos, $n_i = 3, 5, 10$ e 15 observações por grupo e percentagem de observações censuradas de 0% , 20% e 40% . Por exemplo, para a geração das observações censuradas com 20% , foi calculado o quantil 20% e aquelas observações maiores ou iguais ao quantil foram substituídas pelo valor do quantil. Para cada uma das amostras foi ajustado o modelo obtendo-se e armazenando-se o vetor de estimativas $\hat{\theta}$ e os resíduos r_o, r_q, r_M e r_d .

3.7.1 Processo de estimação

Para estudar o desempenho do processo de estimação foi usado o erro quadrático médio multivariado (EQMM) apresentado por [Wissel \(2009\)](#) e definido como

$$EQMM = (\hat{\boldsymbol{\theta}} - \boldsymbol{\theta})^\top (\hat{\boldsymbol{\theta}} - \boldsymbol{\theta}) + \text{tr}(\Sigma(\hat{\boldsymbol{\theta}})), \quad (3.23)$$

o qual leva em conta a distância entre $\hat{\boldsymbol{\theta}}$ e $\boldsymbol{\theta}$ assim como a variabilidade Σ do vetor de estimativas.

Na Tabela 3.1 apresentam-se as médias do EQMM para cada combinação de N , n_i e diferentes percentagens de censura. Observa-se que à medida que N ou n_i crescem, o EQMM diminui, o que significa que as estimativas $\hat{\boldsymbol{\theta}}$ ficam mais próximas de $\boldsymbol{\theta}$ à medida que há maior número de observações disponíveis. Em geral, observa-se também que à medida que aumenta a percentagem de observações censuradas o EQMM aumenta.

Tabela 3.1: *EQMM entre $\hat{\boldsymbol{\theta}}$ e $\boldsymbol{\theta}$ no estudo de simulação para o modelo Weibull normal.*

0% de observações censuradas				
$N \backslash n_i$	3	5	10	15
5	1330,36	47,14	5,81	4,44
10	40,69	5,65	2,44	1,84
25	3,27	1,38	0,91	0,87
50	1,12	0,54	0,48	0,56
20% de observações censuradas				
$N \backslash n_i$	3	5	10	15
5	2025,06	145,37	45,05	21,70
10	84,06	9,50	5,59	5,16
25	5,27	1,58	0,86	0,79
50	1,48	0,58	0,43	0,47
40% de observações censuradas				
$N \backslash n_i$	3	5	10	15
5	4315,95	292,84	59,52	78,45
10	149,56	14,80	2,96	2,12
25	6,67	2,27	0,90	0,74
50	1,86	0,77	0,44	0,39

3.7.2 Distribuição empírica dos estimadores

Para analisar a distribuição empírica das componentes de $\hat{\boldsymbol{\theta}}$ foi construída a Figura 3.2. Nessa figura tem-se as densidades para cada uma das componentes do vetor $\hat{\boldsymbol{\theta}}$ em dois casos

extremos, o primeiro com número de observações pequeno, $N = 10$ e $n_i = 3$, e o segundo com número de observações maior, $N = 50$ e $n_i = 10$. Da figura observa-se que as distribuições para as componentes $\hat{\beta}_{11}$, $\hat{\beta}_{12}$, $\hat{\beta}_{21}$, $\hat{\beta}_{22}$ e $\hat{\tau}_1$ são simétricas e centradas no verdadeiro valor dado pela linha vertical tracejada escura. Em relação a $\hat{\tau}_2$, tem-se que a moda da distribuição ficou próxima do verdadeiro valor dado pela linha vertical. Observa-se também que para o caso com maior quantidade de dados, $N = 50$ e $n_i = 10$, a distribuição empírica de cada componente ficou mais concentrada ao redor do verdadeiro valor.

Figura 3.2: Função densidade estimada para as componentes de $\hat{\theta}$ no modelo Weibull normal. A linha contínua corresponde ao caso de $N = 10$ e $n_i = 3$. A linha tracejada corresponde ao caso de $N = 50$ e $n_i = 10$. A linha tracejada vertical escura corresponde a cada um dos valores verdadeiros de θ .

3.7.3 Distribuição empírica dos resíduos

Para estudar a distribuição empírica dos resíduos propostos, os quantis dos resíduos foram grafados contra os quantis da distribuição normal padrão para algumas combinações de N , n_i ; os resultados são apresentados nas Figuras 3.3 a 3.10 e pode-se concluir o seguinte:

- Das Figuras 3.3 e 3.4 observa-se que a distribuição para r_o não é normal devido a que os pontos associados não ficaram na reta identidade. Além disso, foram observados

resíduos com valores absolutos superiores a 3 quando $n_i = 3$ e 40% de censura.

- Das Figuras 3.5 e 3.6 nota-se que a distribuição de r_q , no caso de 0% e 20% de censura, ficaram perto da reta identidade à medida que aumenta n_i . No entanto, no caso de 40% de censura observa-se que os pontos não ficaram na reta identidade o qual é mais evidente para $n_i = 3$.
- Nas Figuras 3.7 e 3.8 observa-se que os pontos no caso sem censura ficaram na reta identidade, no entanto, o aumento na censura provocou uma curvatura em torno de $r_d = 0$, esta situação é evidente no caso de $n_i = 15$.
- Como esperado, das Figuras 3.9 e 3.10 observa-se que a distribuição para r_M é assimétrica com valor máximo em 1.

Figura 3.3: Gráfico normal de probabilidade para o resíduo r_o no modelo Weibull normal com diferentes percentagens de censura para $N = 5$ e $N = 10$.

As medidas de média, desvio padrão, coeficiente de curtose e coeficiente de assimetria foram obtidas para os resíduos r_o , r_q e r_d , baseadas nas 10000 simulações, para estudar melhor a distribuição empírica e os resultados são apresentados nas Tabelas 3.2 a 3.4. Na Tabela 3.2, que corresponde ao resíduo r_o destaca-se que a média tende a se afastar de 0 à medida que aumenta a percentagem de censura, enquanto o desvio padrão e a curtose mantêm-se ao redor de 0,85 e 2,87, respectivamente. Comportamento semelhante em relação à média foi observado a partir da Tabela 3.3 para r_q , com desvio padrão e a curtose ao redor de 0,90 e 2,48, respectivamente. Na Tabela 3.4 observa-se que a média de r_d tende a

Figura 3.4: Gráfico normal de probabilidade para o resíduo r_o no modelo Weibull normal com diferentes percentagens de censura para $N = 25$ e $N = 50$.

zero à medida que a percentagem de censura aumenta, enquanto o desvio padrão e a curtose para r_o permaneceram constantes em torno de 0,90 e 2,34, respectivamente. Adicionalmente, observou-se que o coeficiente de assimetria ficou ao redor de 0 só para r_q e r_d .

Em geral, a partir das tabelas, nota-se que a distribuição empírica para os resíduos r_q e r_d é caracterizada por valores de desvio padrão, curtose e assimetria em torno de 0,90, 2,41 e 0, respectivamente. Além disso, a média tende a se afastar de 0 para r_o e r_q e o oposto ocorre para r_d à medida que a percentagem de censura aumenta. Foi aplicado o teste de Shapiro–Wilk para os resíduos em cada combinação de N , n_i e percentagem de censura. Verificou-se que a taxa de rejeição da hipótese de normalidade, baseada nas 10000 simulações, foi 29%, 4% e 15% para r_o , r_q e r_d , respectivamente. A partir desses resultados, pode-se concluir que as distribuições empíricas para r_q e r_d são próximas da distribuição normal e assim esses resíduos podem ser usados facilmente para verificar se o modelo ajustado está corretamente especificado.

3.7.4 Distribuição empírica da estatística da RV

Para estudar a distribuição empírica da estatística e o comportamento do teste RV proposto na Seção 3.6.1, foram conduzidas novas simulações segundo a estrutura em (3.22). Foram mantidos fixos os vetores de efeitos β_1 e β_2 . Os valores considerados para o número de grupos e observações por grupo foram $N = 5, 10, 25, 50$ e $n_i = 3, 5, 10$ e 15

Figura 3.5: Gráfico normal de probabilidade para o resíduo r_q no modelo Weibull normal com diferentes percentagens de censura para $N = 5$ e $N = 10$.

respectivamente. As componentes τ_1 e τ_2 , associadas às variabilidades dos efeitos aleatórios, assumiram valores 0, 0.5, e 1. O interesse nessa parte do estudo de simulação foi testar o seguinte conjunto de hipóteses:

$$H_0 : \begin{pmatrix} \tau_1 \\ \tau_2 \end{pmatrix} = \mathbf{0} \quad \text{contra} \quad H_A : \begin{pmatrix} \tau_1 \\ \tau_2 \end{pmatrix} \neq \mathbf{0}$$

Para estudar a distribuição empírica da estatística ξ_{RV} , sob H_0 verdadeira, foram geradas 1000 amostras para cada cenário resultante da combinação de N , n_i com $\tau_1 = 0$ e $\tau_2 = 0$ segundo a estrutura (3.22). Para cada uma das amostras simuladas foi calculada a estatística ξ_{RV} dada na expressão (3.21) e construído o gráfico de probabilidade das estatísticas ξ_{RV} obtidas versus os percentis da $\chi^2_{0.1}$ (mistura meio a meio de duas χ^2 com 0 e 1 graus de liberdade), que é a distribuição candidata para a estatística sob H_0 verdadeira. Nas Figuras 3.11 a 3.14 têm-se os diferentes gráficos obtidos e deles observa-se que os pontos em cada um dos painéis ficaram próximos da linha a 45 graus, o que indica que a distribuição da estatística ξ_{RV} , sob H_0 verdadeira, pode ser considerada como uma combinação 0,5:0,5 de χ^2_0 e χ^2_1 . Observa-se também que para $N = 5$ e $N = 10$ com 3 observações por grupo, a distribuição da estatística ξ_{RV} se afasta da distribuição esperada devido ao baixo número de observações.

Para estudar o desempenho do teste RV foram geradas 1000 amostras para cada cenário resultante da combinação de N , n_i , τ_1 e τ_2 segundo a estrutura (3.22). Para cada uma das

Figura 3.6: Gráfico normal de probabilidade para o resíduo r_q no modelo Weibull normal com diferentes percentagens de censura para $N = 25$ e $N = 50$.

amostras simuladas foi calculada a estatística ξ_{RV} dada na expressão (3.21) e testada H_0 a um nível de significância de 5% assumindo que $\xi_{RV} \sim 0.5\chi_0^2 + 0.5\chi_1^2$. Posteriormente, foi obtida a porcentagem de vezes em que H_0 foi rejeitada em de cada cenário. Para $\tau_1 = 0$ e $\tau_2 = 0$, sob a hipótese nula verdadeira, é esperada uma taxa de rejeições ao redor de 5%. Para qualquer outra combinação de τ_1 e τ_2 é esperado que a taxa de rejeições aumente dado que a hipótese nula é falsa.

Os resultados obtidos ao testar H_0 são apresentados na Tabela 3.5. Da tabela observa-se que no caso de $\tau_1 = \tau_2 = 0$, as taxas de rejeições ficaram em torno de 5% para $N = 5, 10$. Quando $N = 25$ e $N = 50$ essa taxa foi só um pouco superior ao valor esperado de 5%. Para as outras combinações de τ_1 e τ_2 observou-se um padrão de aumento na taxa de rejeições na medida em que N e n_i aumentaram. Em resumo, observou-se que quando H_0 foi verdadeira a taxa de rejeições de H_0 ficou em torno de 5%, enquanto para H_0 falsa a taxa aumentou.

3.8 Aplicações

Nesta seção apresentam-se duas aplicações do método desenvolvido nesse capítulo. A primeira aplicação é realizada usando uma base de dados simulada na qual as componentes do vetor de estimativas θ são conhecidas. Na segunda, usa-se uma base de dados real relacionada

Figura 3.7: Gráfico normal de probabilidade para o resíduo r_d no modelo Weibull normal com diferentes percentagens de censura para $N = 5$ e $N = 10$.

aos tempos necessários para que pacientes com leucemia obtenham um transplante de medula óssea.

3.8.1 Exemplo com base de dados simulada

Nesta seção apresenta-se um exemplo da estimação no modelo com resposta Weibull, sem censura e com efeitos aleatórios normais nos modelos dos parâmetros μ e σ . A base de dados contém 50 observações divididas em $N = 10$ grupos, e n_i número de observações por grupo igual a 5. Para cada observação tem-se a variável resposta y e duas variáveis explicativas x_1 e x_2 . O modelo usado para a geração dos dados foi o seguinte:

$$y_{ij} \mid u_{1i}, u_{2i} \stackrel{ind}{\sim} WEI3(\mu_{ij}, \sigma_{ij}),$$

$$\log(\mu_{ij}) = -1 + 0.5x_1 + u_{1i}$$

$$\text{e } \log(\sigma_{ij}) = 1.3 + 0.3x_2 + u_{2i}, \quad i = 1, 2, \dots, 10 \quad j = 1, 2, \dots, 5$$

em que $u_{1i} \sim N(0; 0, 8^2)$, $u_{2i} \sim N(0; 1^2)$, $x_1 \sim N(2; 0, 3^2)$ e $x_2 \sim N(-1; 0, 3^2)$. Assim, tem-se que o vetor de parâmetros é $\theta = (-1; 0, 5; 1, 3; 0, 3; 0, 8; 1)^\top$. Os dados são apresentados na Tabela B.1 do Apêndice B. Na Figura 3.15 apresenta-se a densidade para a variável y da base de dados simulada e observa-se que os valores y são inferiores ao valor de 2.

No ajuste do modelo foi usada uma aproximação QGH com 10 pontos e a obtenção

Figura 3.8: Gráfico normal de probabilidade para o resíduo r_d no modelo Weibull normal com diferentes percentagens de censura para $N = 25$ e $N = 50$.

dos parâmetros foi feita por meio da função *nlminb* em R. Com o intuito de comparar as estimativas obtidas, foi ajustado o mesmo modelo com o pacote GAMLSS e os resultados dos ajustes são apresentados na Tabela 3.6. Na tabela observa-se que as estimativas dos efeitos fixos obtidas com o método proposto e com GAMLSS são próximas e observa-se também que ficaram próximos dos valores verdadeiros para θ . Na implementação dos GAMLSS em R não é possível obter estimativas para os erro padrão das componentes de variância.

Uma das suposições do modelo estudado é que os efeitos aleatórios têm distribuição normal, portanto construiu-se o gráfico normal de probabilidade para cada um dos efeitos aleatórios preditos. Na Figura 3.16 temos os gráficos normais para os efeitos aleatórios preditos com os valores-p do teste de normalidade Anderson-Darling (D'Agostinho e Stephens, 1986). Os resultados obtidos indicam que não é rejeitada a hipótese de normalidade dos efeitos aleatórios. Os três resíduos, r_o , r_d e r_q foram obtidos para o exemplo e na Figura 3.17 encontramos os gráficos normais para cada um dos resíduos. Junto aos gráficos normais aparecem os valores-p do teste Anderson-Darling de normalidade. Os resultados indicam que a hipótese de normalidade não é rejeitada.

Figura 3.9: Gráfico normal de probabilidade para o resíduo r_M no modelo Weibull normal com diferentes percentagens de censura para $N = 5$ e $N = 10$.

3.8.2 Exemplo sobre transplante de medula óssea para pacientes com leucemia

Avalos *et al.* (1993) apresentam um estudo sobre transplantes de medula óssea para pacientes com leucemia. A base de dados pode ser encontrada em Hanagal (2011) e refere-se à informação sobre pacientes com leucemia que foram tratados num dos 4 hospitais estudados. A variável resposta considerada na aplicação corresponde ao tempo de espera em dias para o transplante de medula. Adicionalmente, a base de dados contém variáveis tanto do paciente quanto do doador e a informação refere-se a 56 pacientes que foram submetidos ao processo de transplante com sucesso. As variáveis consideradas nessa aplicação são:

- y : tempo de espera em dias para o transplante do paciente.
- Z_1 : idade do paciente em anos no início da espera.
- Z_2 : idade do doador em anos.
- Z_3 : sexo do paciente (0 mulher, 1 homem).
- Z_4 : sexo do doador (0 mulher, 1 homem).
- Z_5 : nível de citomegalovírus no paciente (0 negativo, 1 positivo).
- Z_6 : nível de citomegalovírus no doador (0 negativo, 1 positivo).

Figura 3.10: Gráfico normal de probabilidade para o resíduo r_M no modelo Weibull normal com diferentes percentagens de censura para $N = 25$ e $N = 50$.

- g : tipo de leucemia do paciente com três níveis, mielóide (0 baixa, 1 alta) ou leucemia linfoblástica aguda (2).
- Z_9 : hospital onde acontece o tratamento (1, 2, 3 e 4).

Na Figura 3.18 apresenta-se o gráfico de caixa da variável resposta tempo de espera em dias para o transplante em cada um dos hospitais. Observa-se que tanto a média do tempo quanto a variabilidade variam de hospital para hospital, por esta razão foi ajustado o modelo proposto nesse capítulo.

Foram, inicialmente, ajustados vários modelos usando diferentes subconjuntos de variáveis nos modelos dos parâmetros μ e σ e o modelo que apresentou o maior valor da função log-verossimilhança foi o seguinte:

$$\begin{aligned}
 y_{ij} \mid u_{1i}, u_{2i} &\overset{ind}{\sim} WEI3(\mu_{ij}, \sigma_{ij}), \\
 \log(\mu_{ij}) &= \beta_{10} + \beta_{11}Z_1 + \beta_{12}Z_2 + \beta_{13}Z_3 + \beta_{14}Z_4 + \beta_{15}g_1 + \beta_{16}g_2 + u_{1i}, \\
 \log(\sigma_{ij}) &= \beta_{20} + \beta_{21}Z_1 + \beta_{22}Z_2 + \beta_{23}Z_3 + \beta_{24}Z_4 + \beta_{26}Z_6 + \beta_{27}g_1 + \beta_{28}g_2 + u_{2i}, \\
 \text{com } i &= 1, 2, 3, 4 \quad \text{e } j = 1, 2, \dots, n_i
 \end{aligned}$$

em que i representa os hospitais e j cada um dos pacientes. u_{1i} e u_{2i} correspondem aos interceptos aleatórios devidos aos hospitais com $u_{1i} \sim N(0, \tau_1^2)$ e $u_{2i} \sim N(0, \tau_2^2)$. Esse modelo ajustado apresentou como estimativas para a variabilidade dos efeitos aleatórios valores de

Tabela 3.2: Média, desvio padrão, curtose e assimetria para r_o no estudo de simulação do modelo Weibull normal com diferentes valores de N , n_i e percentagem de censura.

Censura	N	n_i	Média	D.P.	Curtose	Assimetria
0%	5	3	-0,05	0,87	2,06	0,02
		15	-0,01	0,94	2,94	0,31
	10	3	-0,06	0,80	2,21	0,28
		15	-0,01	0,93	3,19	0,43
	25	3	-0,06	0,76	2,52	0,45
		15	-0,00	0,93	3,69	0,59
	50	3	-0,06	0,75	2,71	0,52
		15	-0,01	0,93	3,90	0,63
	5	3	-0,38	0,80	2,20	-0,26
		15	-0,22	0,83	2,91	0,26
20%	10	3	-0,31	0,76	2,38	0,06
		15	-0,24	0,84	3,06	0,30
	25	3	-0,30	0,68	2,37	0,25
		15	-0,25	0,86	3,17	0,27
	50	3	-0,30	0,64	2,35	0,36
		15	-0,26	0,85	3,18	0,28
40%	5	3	-0,88	1,29	3,70	-1,12
		15	-0,54	0,86	2,86	0,20
	10	3	-0,76	1,02	3,02	-0,58
		15	-0,59	0,91	3,12	0,01
	25	3	-0,66	0,75	2,51	-0,02
		15	-0,61	0,93	3,17	-0,02
	50	3	-0,64	0,68	2,43	0,13
		15	-0,61	0,92	3,18	0,01

D.P. corresponde ao desvio padrão.

$\hat{\tau}_1 = 1e - 10$ e $\hat{\tau}_2 = 2,04$. Por esta razão foi testada a hipótese $H_0 : (\tau_1, \tau_2)' = \mathbf{0}$ obtendo-se a estatística $\xi_{RV} = 4,67$ indicando que H_0 é rejeitada. A seguir foi testada a hipótese $H_0 : \tau_1 = 0$ obtendo-se uma estatística $\xi_{RV} = 1,71e - 8$ não rejeitando H_0 . Dos resultados conclui-se que é apropriado ajustar um modelo só com intercepto aleatório no parâmetro σ da distribuição. Os resultados para este modelo são apresentados na Tabela 3.7. Da tabela observa-se que as variáveis idade do paciente e sexo do doador são significativas, além disso, no parâmetro μ elas têm um efeito positivo, enquanto no parâmetro o efeito é negativo. Observa-se também que à medida que o tipo de leucemia cresce o efeito no preditor linear de μ é negativo, enquanto o efeito no preditor linear de σ é positivo.

Na Figura 3.19 apresentam-se gráficos de normalidade para os resíduos com os respectivos valores-p do teste de normalidade de Anderson-Darling. Observa-se que só os resíduos r_d e r_q seguem uma distribuição normal.

Tabela 3.3: Média, desvio padrão, curtose e assimetria para r_q no estudo de simulação do modelo Weibull normal com diferentes valores de N , n_i e percentagem de censura.

Censura	N	n_i	Média	D.P.	Curtose	Assimetria
0%	5	3	-0,04	0,91	1,95	-0,06
		15	-0,00	0,97	2,64	-0,00
	10	3	-0,06	0,84	2,09	0,06
		15	-0,00	0,97	2,78	0,01
	25	3	-0,06	0,80	2,29	0,08
		15	0,01	0,96	2,86	0,03
	50	3	-0,06	0,79	2,40	0,05
		15	0,00	0,95	2,87	0,02
	5	3	-0,24	0,91	1,99	-0,10
		15	-0,19	0,89	2,70	0,05
20%	10	3	-0,29	0,81	2,19	-0,03
		15	-0,21	0,91	2,79	0,04
	25	3	-0,29	0,74	2,27	0,01
		15	-0,23	0,92	2,82	0,01
	50	3	-0,28	0,71	2,30	0,04
		15	-0,24	0,92	2,81	0,00
40%	5	3	-0,65	1,23	2,60	-0,52
		15	-0,52	0,92	2,55	0,12
	10	3	-0,72	1,01	2,42	-0,28
		15	-0,56	0,97	2,67	-0,00
	25	3	-0,65	0,81	2,21	0,00
		15	-0,58	0,97	2,68	-0,02
	50	3	-0,63	0,75	2,14	0,10
		15	-0,58	0,96	2,68	0,01

D.P. corresponde ao desvio padrão.

3.9 Conclusões

Neste capítulo apresentou-se o modelo de dois níveis com resposta Weibull e interceptos aleatórios normais nos modelos para os parâmetros μ e σ da distribuição. As estimativas dos parâmetros do modelo foram obtidos por meio da maximização da função de verossimilhança e para tanto foi necessário o desenvolvimento de rotinas computacionais específicas.

Três tipos de resíduos foram propostos para verificar a adequação desse novo modelo, sendo eles o resíduo ordinário, o resíduo componente do desvio e o resíduo quantil normal aleatorizado.

Por se tratar de um modelo misto, considerou-se o teste de componente de variância para estudar a hipótese da existência de efeitos aleatórios nos modelos dos parâmetros da distribuição da variável resposta. Em particular, foi apresentado o teste de razão de verossimilhanças para estudar três situações: efeitos aleatórios nos modelos dos dois parâmetros, efeito aleatório no modelo do parâmetro μ ou no modelo do parâmetro σ .

Adicionalmente, desenvolveu-se um estudo de simulação Monte Carlo para examinar a distribuição empírica das componentes do vetor $\hat{\theta}$, a distribuição empírica dos resíduos pro-

Tabela 3.4: Média, desvio padrão, curtose e assimetria para r_d no estudo de simulação do modelo Weibull normal com diferentes valores de N , n_i e percentagem de censura.

Censura	N	n_i	Média	D.P.	Curtose	Assimetria
0%	5	3	0,16	0,79	1,93	-0,04
		15	0,34	0,99	2,62	-0,02
	10	3	0,40	0,86	2,09	-0,07
		15	0,34	0,98	2,76	-0,03
	25	3	0,41	0,82	2,28	-0,09
		15	0,34	0,98	2,84	-0,05
	50	3	0,41	0,80	2,39	-0,06
		15	0,34	0,97	2,85	-0,04
	20%	5	3	-0,10	0,81	-0,13
			15	0,18	1,05	-0,07
		10	3	0,17	0,88	-0,22
			15	0,23	1,06	-0,02
		25	3	0,29	0,92	-0,16
			15	0,22	1,05	-0,01
		50	3	0,29	0,92	-0,16
			15	0,23	1,04	-0,01
40%	5	3	-0,54	0,56	2,02	-0,58
		15	-0,16	0,84	2,14	0,05
	10	3	-0,45	0,50	2,43	-0,58
		15	0,12	1,04	2,42	0,29
	25	3	0,17	0,90	2,00	0,09
		15	0,13	1,03	2,51	0,29
	50	3	0,20	0,92	2,08	0,14
		15	0,13	1,03	2,53	0,29

D.P. corresponde ao desvio padrão.

postos, assim como a distribuição empírica da estatística e o comportamento do teste da razão de verossimilhanças. Em relação à distribuição das componentes de $\hat{\theta}$ foi encontrado que, à medida que o número de observações aumenta, pelo aumento de N ou n_i , a distribuição das componentes fica mais concentrada ao redor do verdadeiro valor da componente. Em relação à distribuição empírica dos resíduos, encontrou-se que a distribuição do resíduo ordinário não é normal enquanto as distribuições empíricas dos resíduos componente do desvio e quantil normal aleatorizado ficaram próximas da normal à medida em que o número de observações disponíveis aumenta. Portanto, recomenda-se o uso dos resíduos para verificar a qualidade do ajuste do modelo. Com respeito ao teste da razão de verossimilhanças, encontrou-se que a distribuição empírica da estatística, sob a hipótese nula verdadeira, pode ser considerada como uma combinação 0,5:0,5 de χ_0^2 e χ_1^2 .

Uma vantagem do uso desse modelo proposto é a possibilidade de analisar fenômenos nos quais o domínio da variável resposta corresponde aos reais positivos e, caso a variável esteja relacionada ao tempo, a inclusão de observações censuradas à direita. Na modelagem dos parâmetros da distribuição da variável resposta é possível usar tanto efeitos fixos quanto

Figura 3.11: Gráfico de probabilidade das estatísticas ξ_{RV} versus os percentis da $0.5\chi_0^2 + 0.5\chi_1^2$ para as combinações de $N = 5$ e $n_i = 3, 5, 10, 15$ com $\tau_1 = \tau_2 = 0$.

efeitos aleatórios normais e a estimação dos parâmetros do modelo é realizada de forma conjunta pelo método de máxima verossimilhança sem a necessidade de especificação de distribuições a priori ou hiperparâmetros.

Figura 3.12: Gráfico de probabilidade das estatísticas ξ_{RV} versus os percentis da $0.5\chi_0^2 + 0.5\chi_1^2$ para as combinações de $N = 10$ e $n_i = 3, 5, 10, 15$ com $\tau_1 = \tau_2 = 0$.

Figura 3.13: Gráfico de probabilidade das estatísticas ξ_{RV} versus os percentis da $0.5\chi_0^2 + 0.5\chi_1^2$ para as combinações de $N = 25$ e $n_i = 3, 5, 10, 15$ com $\tau_1 = \tau_2 = 0$.

Figura 3.14: Gráfico de probabilidade das estatísticas ξ_{RV} versus os percentis da $0.5\chi_0^2 + 0.5\chi_1^2$ para as combinações de $N = 50$ e $n_i = 3, 5, 10, 15$ com $\tau_1 = \tau_2 = 0$.

Tabela 3.5: *Porcentagem de rejeições de $H_0 : (\tau_1, \tau_2) = \mathbf{0}$ no teste RV a um nível de significância de 5%.*

N	τ_1	τ_2	n_i			
			3	5	10	15
5	0	0	16,0	6,8	4,1	4,8
	0	0,5	33,9	38,6	62,1	74,5
	0,5	0	66,7	78,1	94,6	98,0
	0,5	0,5	66,3	81,7	95,9	99,4
	1	1	92,2	98,6	99,9	99,9
10	0	0	11,8	5,8	4,8	4,3
	0	0,5	44,8	65,1	91,7	97,3
	0,5	0	87,5	97,7	99,9	100,0
	0,5	0,5	86,6	98,6	99,9	100,0
	1	1	99,6	100,0	100,0	100,0
15	0	0	7,4	6,1	6,3	5,8
	0	0,5	58,3	81,1	98,0	99,4
	0,5	0	95,2	99,9	100,0	100,0
	0,5	0,5	96,7	99,9	100,0	100,0
	1	1	99,9	100,0	100,0	100,0
25	0	0	7,6	5,9	6,9	5,8
	0	0,5	78,7	95,8	100,0	100,0
	0,5	0	99,3	100,0	100,0	100,0
	0,5	0,5	99,7	100,0	100,0	100,0
	1	1	100,0	100,0	100,0	100,0
50	0	0	6,5	7,4	7,0	8,0
	0	0,5	97,5	100,0	100,0	100,0
	0,5	0	100,0	100,0	100,0	100,0
	0,5	0,5	100,0	100,0	100,0	100,0
	1	1	100,0	100,0	100,0	100,0

Tabela 3.6: *Estimativas (e erros padrão em parênteses) para os parâmetros do modelo da base de dados simulada.*

Parâmetro	Valor real	Weibull-normal	GAMLSS
β_{11}	-1,0	-1,171(0,540)	-1,325(0,334)
β_{12}	0,5	0,334(0,261)	0,393(0,162)
β_{21}	1,3	1,235(0,753)	1,668(0,348)
β_{22}	0,3	0,540(0,664)	0,760(0,358)
τ_1	0,8	0,464(0,046)	0,555(n.d.)
τ_2	1,0	0,705(0,272)	0,662(n.d.)
$l(\boldsymbol{\theta})$	-19,565	-14,760	-16,748

n.d. significa não disponível.

Figura 3.15: Estimativa da função densidade para a variável resposta y da base de dados simulada com resposta Weibull e efeitos aleatórios normal.

Figura 3.16: Gráficos normais de probabilidade dos efeitos aleatórios preditos u_1 e u_2 para a base de dados simulada com resposta Weibull e efeitos aleatórios normal.

Figura 3.17: Gráficos normais de probabilidade dos resíduos r_o , r_d e r_q para base de dados simulada com resposta Weibull e efeitos aleatórios normal.

Figura 3.18: Gráfico de caixa para tempo até o transplante dados os hospitais.

Tabela 3.7: Estimativas e erros padrão dos parâmetros referentes ao modelo para a base de dados leucemia.

Efeito	Parâmetro	Estimativa	E. padrão
Constante	β_{10}	-9,81	1,49
Idade paciente	β_{11}	0,18	0,07
Idade doador	β_{12}	-0,06	0,07
Paciente-homem	β_{13}	-1,58	1,11
Doador-homem	β_{14}	3,04	1,65
Tipo leucemia 1	β_{15}	-6,32	1,91
Tipo leucemia 2	β_{16}	-3,30	2,29
Constante	β_{20}	3,18	0,26
Idade paciente	β_{21}	-0,02	0,01
Idade doador	β_{22}	0,01	0,01
Paciente-homem	β_{23}	0,19	0,12
Doador-homem	β_{24}	-0,30	0,16
Citomegalovirus doador	β_{26}	-0,03	0,03
Tipo leucemia 1	β_{27}	0,95	0,21
Tipo leucemia 2	β_{28}	0,46	0,28
Variabilidade de u_{2i}	τ_2	2,04	0,34
$l(\theta)$	-356,20

Figura 3.19: Gráficos normais de probabilidade dos resíduos r_o , r_d e r_q para a base de dados leucemia.

Capítulo 4

Modelo multinível Weibull com dois níveis e interceptos aleatórios log-gama

O modelo multinível de dois níveis com variável resposta Weibull no qual são considerados interceptos aleatórios com distribuição log-gama nos modelos dos dois parâmetros da distribuição da variável resposta é descrito neste capítulo. Efeitos aleatórios com distribuição log-gama têm sido usados em modelos mistos Poisson por [Fabio *et al.* \(2012\)](#), em modelos lineares mistos por [Zhang *et al.* \(2008\)](#), em modelos lineares generalizados hierárquicos para respostas binomial, Poisson e gama por [Lee *et al.* \(2006\)](#) e em modelos de sobrevivência com resposta Weibull por [Morris e Christiansen \(1995\)](#) e [Sahu *et al.* \(1997\)](#). A inferência nesse novo modelo é realizada sob a abordagem marginal. Nas primeiras duas seções apresenta-se a estrutura do modelo, assim como o método para estimação dos parâmetros. Na seção 4.1 é exposta uma proposta para prever os efeitos aleatórios e são apresentados três tipos de resíduos diferentes. No final do capítulo, uma aplicação do modelo é apresentada ilustrando o modelo proposto.

4.1 Apresentação do modelo

A estrutura hierárquica de dois níveis considerada para este modelo com resposta Weibull é também representada pela Figura 3.1. Supondo y_{ij} como a j -ésima medida do i -ésimo grupo, a estrutura do modelo é a seguinte:

$$\begin{aligned} y_{ij} \mid u_{1i}, u_{2i} &\stackrel{ind}{\sim} WEI3(\mu_{ij}, \sigma_{ij}), \\ u_{1i} &\stackrel{iid}{\sim} LG(\tau_1) \\ e \quad u_{2i} &\stackrel{iid}{\sim} LG(\tau_2), \quad i = 1, 2, \dots, N, \quad j = 1, 2, \dots, n_i \end{aligned} \tag{4.1}$$

em que $LG(\tau)$ representa a distribuição log-gama com função de densidade dada por

$$f(u \mid \tau) = \frac{(1/\tau)^{1/\tau}}{\Gamma(1/\tau)} e^{(u-e^u)/\tau}, \tag{4.2}$$

a qual é indexada pelo parâmetro τ para evitar problemas de identificabilidade. Os parâmetros μ e σ são modelados por

$$\log(\mu_{ij}) = \mathbf{X}_{1i,j}^\top \boldsymbol{\beta}_1 + u_{1i}, \quad (4.3)$$

$$\log(\sigma_{ij}) = \mathbf{X}_{2i,j}^\top \boldsymbol{\beta}_2 + u_{2i}, \quad (4.4)$$

em que u_1 e u_2 são independentes. As matrizes $\mathbf{X}_{1i}$ e $\mathbf{X}_{2i}$ são matrizes de planejamento conhecidas para o grupo i , $\mathbf{X}_{1i,j}$ e $\mathbf{X}_{2i,j}$ correspondem à j -ésima linha de $\mathbf{X}_{1i}$ e $\mathbf{X}_{2i}$ respectivamente; $\boldsymbol{\beta}_1$ e $\boldsymbol{\beta}_2$ são vetores de parâmetros desconhecidos. Isolando μ_{ij} e σ_{ij} das expressões (4.3 e 4.4) tem-se que $\mu_{ij} = \exp(u_{1i}) \exp(\mathbf{X}_{1i,j} \boldsymbol{\beta}_1)$ e $\sigma_{ij} = \exp(u_{2i}) \exp(\mathbf{X}_{2i,j} \boldsymbol{\beta}_2)$, em que $\exp(u_{1i})$ e $\exp(u_{2i})$ têm distribuição gama com média 1 e variâncias τ_1 e τ_2 , respectivamente. Por essa razão afirma-se que os efeitos aleatórios no modelo têm estrutura multiplicativa. Gráficos da função de densidade para vários valores do parâmetro τ são apresentados na Seção 5.1.

Em forma vetorial, os parâmetros μ e σ para cada grupo têm a seguinte estrutura:

$$\begin{aligned} \log(\boldsymbol{\mu}_i) &= \mathbf{X}_{1i} \boldsymbol{\beta}_1 + \mathbf{1}_{n_i} u_{1i} \\ \text{e } \log(\boldsymbol{\sigma}_i) &= \mathbf{X}_{2i} \boldsymbol{\beta}_2 + \mathbf{1}_{n_i} u_{2i}, \end{aligned}$$

em que

$$\begin{aligned} \boldsymbol{\mu}_i &= (\mu_{i1}, \mu_{i2}, \dots, \mu_{in_i})^\top, \\ \log(\boldsymbol{\mu}_i) &= (\log(\mu_{i1}), \log(\mu_{i2}), \dots, \log(\mu_{in_i}))^\top, \\ \boldsymbol{\sigma}_i &= (\sigma_{i1}, \sigma_{i2}, \dots, \sigma_{in_i})^\top \\ \text{e } \log(\boldsymbol{\sigma}_i) &= (\log(\sigma_{i1}), \log(\sigma_{i2}), \dots, \log(\sigma_{in_i}))^\top, \end{aligned}$$

com $\mathbf{1}_{n_i}$ indicando um vetor coluna de 1's de dimensão n_i .

4.2 Estimação dos parâmetros do modelo

As estimativas dos parâmetros do modelo são obtidos maximizando o logaritmo da função de verossimilhança, a qual é construída usando o enfoque marginal, partindo da densidade condicional do vetor de observações para para i -ésimo grupo dados os efeitos aleatórios. No modelo é possível considerar observações censuradas à direita Tipo I utilizando uma variável indicadora δ definida como segue:

$$\delta_{ij} = \begin{cases} 0, & \text{se } y_{ij} \text{ é censurada,} \\ 1, & \text{se } y_{ij} \text{ não é censurada.} \end{cases}$$

Assim, a função densidade condicional para o vetor de observações $\mathbf{y}_i$ do i -ésimo grupo,

dado $\mathbf{u}_i = (u_{1i}, u_{2i})^\top$, é dada por:

$$\begin{aligned}
P(\mathbf{y}_i | \mathbf{u}_i) &= \prod_{j=1}^{n_i} [f_Y(y_{ij} | \mathbf{u}_i)]^{\delta_{ij}} [S(y_{ij} | \mathbf{u}_i)]^{1-\delta_{ij}} \\
&= \prod_{j=1}^{n_i} \left[\frac{\sigma_{ij}}{\kappa_{ij}} \left(\frac{y_{ij}}{\kappa_{ij}} \right)^{\sigma_{ij}-1} \exp \left(- \left(\frac{y_{ij}}{\kappa_{ij}} \right)^{\sigma_{ij}} \right) \right]^{\delta_{ij}} \left[\exp \left(- \left(\frac{y_{ij}}{\kappa_{ij}} \right)^{\sigma_{ij}} \right) \right]^{1-\delta_{ij}} \\
&= \prod_{j=1}^{n_i} \left[\frac{\sigma_{ij}}{\kappa_{ij}} \left(\frac{y_{ij}}{\kappa_{ij}} \right)^{\sigma_{ij}-1} \right]^{\delta_{ij}} \exp \left(- \left(\frac{y_{ij}}{\kappa_{ij}} \right)^{\sigma_{ij}} \right) \\
&= \exp \sum_{j=1}^{n_i} \left[\delta_{ij} \log \left(\sigma_{ij} \kappa_{ij}^{-\sigma_{ij}} y_{ij}^{\sigma_{ij}-1} \right) - \kappa_{ij}^{-\sigma_{ij}} y_{ij}^{\sigma_{ij}} \right] \\
&= \exp \sum_{j=1}^{n_i} \left[\delta_{ij} \log \left(\sigma_{ij} \alpha_{ij} y_{ij}^{\sigma_{ij}-1} \right) - \alpha_{ij} y_{ij}^{\sigma_{ij}} \right] \\
&= \exp \left[\boldsymbol{\delta}_i^\top (\log(\boldsymbol{\sigma}_i) + \log(\boldsymbol{\alpha}_i) + \text{diag} \{ \boldsymbol{\sigma}_i - \mathbf{1}_{n_i} \} \log(\mathbf{y}_i)) - \boldsymbol{\alpha}_i^\top \mathbf{y}_i^* \right] \\
&= \exp [g(\mathbf{y}_i, \boldsymbol{\delta}_i, \mathbf{u}_i)],
\end{aligned}$$

em que

$$\begin{aligned}
\alpha_{ij} &= \kappa_{ij}^{-\sigma_{ij}}, \\
\boldsymbol{\alpha}_i &= (\alpha_{i1}, \alpha_{i2}, \dots, \alpha_{in_i})^\top, \\
\boldsymbol{\delta}_i &= (\delta_{i1}, \delta_{i2}, \dots, \delta_{in_i})^\top, \\
\log(\mathbf{y}_i) &= (\log(y_{i1}), \log(y_{i2}), \dots, \log(y_{in_i}))^\top, \\
\mathbf{y}_i^* &= (y_{i1}^{\sigma_{i1}}, y_{i2}^{\sigma_{i2}}, \dots, y_{in_i}^{\sigma_{in_i}})^\top,
\end{aligned}$$

com $g(\cdot)$ definida como

$$g(\mathbf{y}_i, \boldsymbol{\delta}_i, \mathbf{u}_i) = \boldsymbol{\delta}_i^\top (\log(\boldsymbol{\sigma}_i) + \log(\boldsymbol{\alpha}_i) + \text{diag} \{ \boldsymbol{\sigma}_i - \mathbf{1}_{n_i} \} \log(\mathbf{y}_i)) - \boldsymbol{\alpha}_i^\top \mathbf{y}_i^*.$$

A função densidade conjunta de $\mathbf{y}_i$ e $\mathbf{u}_i = (u_{i1}, u_{i2})^\top$ é dada por

$$P(\mathbf{y}_i, \mathbf{u}_i) = P(\mathbf{y}_i | \mathbf{u}_i) f(u_{i1} | \tau_1) f(u_{i2} | \tau_2), \quad (4.5)$$

em que $f(u | \tau)$ corresponde à função de densidade log-gama, dada por

$$f(u | \tau) = \frac{(1/\tau)^{1/\tau}}{\Gamma(1/\tau)} e^{(u-e^u)/\tau}.$$

A função densidade marginal para o vetor $\mathbf{y}_i$ é obtida integrando (4.5) sobre os efeitos

aleatórios $\mathbf{u}_i$ e é dada pela seguinte expressão:

$$P(\mathbf{y}_i) = \iint_{\mathbb{R}^2} P(\mathbf{y}_i, \mathbf{u}_i) du_{1i} du_{2i} = \iint_{\mathbb{R}^2} P(\mathbf{y}_i | \mathbf{u}_i) f(u_{i1} | \tau_1) f(u_{i2} | \tau_2) du_{1i} du_{2i}. \quad (4.6)$$

Como no caso do modelo Weibull com efeitos aleatórios normal, a integral anterior não tem forma fechada e é preciso usar um método para aproximá-la. Neste trabalho foi aplicada a metodologia proposta por Liu e Yu (2008). Estes autores propuseram uma reformulação da função verossimilhança no caso de ter efeitos aleatórios não normais. O método baseia-se em multiplicar e dividir a função densidade conjunta pela função densidade de uma normal padrão (Φ) para assim poder aproximar a expressão resultante por meio da quadratura de Gauss-Hermite (QGH) em suas versões adaptativa ou não adaptativa. Uma explicação mais detalhada e com exemplos do método QGH pode ser encontrada no Capítulo 7. A expressão (4.6) reformulada passa a ser

$$P(\mathbf{y}_i) = \iint_{\mathbb{R}^2} P(\mathbf{y}_i | \mathbf{u}_i) \frac{f(u_{i1} | \tau_1) f(u_{i2} | \tau_2)}{\Phi(u_{i1}) \Phi(u_{i2})} \Phi(u_{i1}) \Phi(u_{i2}) du_{1i} du_{2i}. \quad (4.7)$$

Usando N_{QGH} pontos de quadratura para cada uma das variáveis u_{i1} e u_{i2} , a integral anterior pode ser aproximada por meio da expressão

$$P(\mathbf{y}_i) \approx \sum_{l=1}^{N_{QGH}} \sum_{m=1}^{N_{QGH}} P(\mathbf{y}_i | (p_l, p_m)^\top) \frac{f(p_l | \tau_1) f(p_m | \tau_2)}{\Phi(p_l) \Phi(p_m)} w_l w_m \quad (4.8)$$

em que p_l e p_m correspondem aos pontos de quadratura, enquanto w_l e w_m correspondem aos pesos.

Seja $\boldsymbol{\theta} = (\boldsymbol{\beta}_1^\top, \boldsymbol{\beta}_2^\top, \tau_1, \tau_2)^\top$ o vetor de parâmetros do modelo, que pertence ao espaço paramétrico Θ , em que $\Theta = \mathbb{R}^{p+q} \times \mathbb{R}_+^2$, com p e q correspondendo ao número de efeitos fixos em μ e σ , respectivamente. Assim, a função de log-verossimilhança $l(\boldsymbol{\theta})$ para o modelo é dada por

$$l(\boldsymbol{\theta}) = \sum_{i=1}^N \log P(\mathbf{y}_i). \quad (4.9)$$

A estimativa $\hat{\boldsymbol{\theta}}$ para o vetor de parâmetros $\boldsymbol{\theta}$ é obtida maximizando a função de log-verossimilhança $l(\boldsymbol{\theta})$ da expressão (4.9) no espaço paramétrico Θ . Neste trabalho foi construído um pacote específico denominado ‘wlmm’ no R, o qual dispõe da função `wlmmML` para obter as estimativas dos parâmetros do modelo, predição dos efeitos aleatórios e análise residual. Uma descrição das principais funções do pacote pode ser encontrada no Capítulo 8.

4.3 Predição dos efeitos aleatórios e proposta de resíduos

Para este modelo com resposta Weibull e interceptos aleatórios log-gama é possível prever os efeitos aleatórios usando o enfoque do melhor estimador apresentado na Seção 3.4. Da mesma forma, é possível usar para este modelo os resíduos r_o , r_d e r_q apresentados na Seção 3.5.

4.4 Aplicações

Nesta seção apresenta-se uma aplicação do método desenvolvido neste capítulo. Esta é realizada usando uma base de dados simulada, na qual as componentes do vetor de estimativas θ são conhecidas.

4.4.1 Exemplo com base de dados simulada

Para o exemplo é usada uma base de dados que contem 100 observações sem censura divididas em $N = 10$ grupos e $n_i = 10$ número de observações por grupo. Para cada observação tem-se a variável resposta y e duas variáveis explicativas x_1 e x_2 . O modelo usado para a geração dos dados foi o seguinte:

$$\begin{aligned} y_{ij} \mid u_{1i}, u_{2i} &\overset{ind}{\sim} WEI3(\mu_{ij}, \sigma_{ij}), \\ \log(\mu_{ij}) &= 1 + 2x_1 + u_{1i} \\ \text{e } \log(\sigma_{ij}) &= 1 - 2x_2 + u_{2i}, \quad i = 1, 2, \dots, 10 \quad j = 1, 2, \dots, 10, \end{aligned}$$

em que $u_{1i} \sim LG(0, 5)$, $u_{2i} \sim LG(0, 5)$, $x_1 \sim N(2; 0, 2^2)$ e $x_2 \sim N(-1; 0, 2^2)$. Assim, tem-se que o vetor verdadeiro de parâmetros é $\theta = (1; 2; 1; -2; 0, 5; 0, 5)^\top$. Os dados são apresentados na Tabela B.2 do Apêndice B e na Figura 4.1 apresenta-se a densidade e o gráfico de caixa para a variável y .

Figura 4.1: Função densidade e gráfico de caixa para a variável resposta y da base de dados simulada com resposta Weibull e efeitos aleatórios log-gama.

No ajuste do modelo foi usada a QGH em suas versões adaptativa e não adaptativa com 15 pontos de quadratura e os resultados obtidos do ajuste são apresentados na Tabela 4.1. Dessa tabela observa-se que as estimativas $\hat{\theta}$ com as duas versões (adaptativa e não adaptativa) são próximas do verdadeiro valor θ .

Tabela 4.1: Estimativas e erros padrão (em parênteses) dos parâmetros usando a quadratura Gauss-Hermite adaptativa e não adaptativa para o modelo da base de dados simulada com resposta Weibull e efeitos aleatórios log-gama.

Parâmetro	Valor real	Não adaptativa	Adaptativa
β_{11}	1,0	1,26(0,01)	1,28(0,01)
β_{12}	2,0	2,02(0,01)	2,03(0,01)
β_{21}	1,0	0,16(0,35)	0,36(0,30)
β_{22}	-2,0	-1,05(0,33)	-1,27(0,21)
τ_1	0,5	0,88(0,19)	0,88(0,19)
τ_2	0,5	0,83(0,19)	1,05(0,50)

Uma das suposições do modelo estudado é que os efeitos aleatórios têm distribuição log-gama. Portanto, construiu-se a Figura 4.2, na qual os efeitos aleatórios preditos $\tilde{u}_1$ e $\tilde{u}_2$ foram plotados contra os quantis de uma distribuição log-gama com parâmetros $\hat{\tau}_1$ e $\hat{\tau}_2$ do ajuste QGH adaptativo dados na Tabela 4.1. Observa-se que a maioria pontos nos dois painéis estão próximos da reta identidade, isto indica que os efeitos aleatórios preditos não se afastam da distribuição log-gama.

Figura 4.2: Gráfico de probabilidade dos efeitos aleatórios preditos $\tilde{u}_1$ e $\tilde{u}_2$ para a base de dados simulada com resposta Weibull e efeitos aleatórios log-gama.

Na Figura 4.3 apresentam-se os gráficos normais de probabilidade para os resíduos r_o , r_d e r_q . Em cada um dos painéis foi incluído o valor-p do teste Anderson-Darling para avaliar a suposição de normalidade. Do gráfico e dos valores-p observa-se que só os resíduos r_d e r_q seguem uma distribuição normal.

Nesse exemplo a base de dados foi simulada com uma estrutura apropriada ao modelo aqui proposto e com vetor de parâmetros conhecidos. Dos resultados observa-se que as estimativas para θ , usando a QGH e QGHA, ficaram próximas do verdadeiro vetor de parâmetros. Além

Figura 4.3: Gráficos normais de probabilidade dos resíduos r_o , r_d e r_q para base de dados simulada com resposta Weibull e efeitos aleatórios log-gama.

disso, nota-se que a distribuição dos efeitos aleatórios preditos coincidiu com a distribuição assumida log-gama. No entanto, [McCulloch e Neuhaus \(2011b\)](#) afirmam que às vezes a forma da distribuição dos efeitos aleatórios preditos não corresponde com a distribuição assumida para eles, mas que isso não se traduz necessariamente em um insatisfatório desempenho do processo de estimação.

4.5 Estudo de simulação

Nesta seção apresenta-se um estudo de simulação Monte Carlo que tem como objetivo analisar o modelo proposto, em particular, examinar o desempenho do processo de estimação dos parâmetros, a distribuição das componentes de $\hat{\theta}$ e a distribuição empírica dos resíduos propostos. A estrutura do modelo usada no estudo para a geração das amostras foi a seguinte:

$$\begin{aligned}
 y_{ij} \mid u_{1i}, u_{2i} &\overset{ind}{\sim} WEI3(\mu_{ij}, \sigma_{ij}), \\
 u_{1i} &\sim LG(0, 5), \\
 u_{2i} &\sim LG(0, 6), \\
 \log(\mu_{ij}) &= -1 + 0,5x_1 + u_{1i} \\
 \text{e } \log(\sigma_{ij}) &= 1,3 + 0,3x_2 + u_{2i}, \quad i = 1, 2, \dots, N, \quad j = 1, 2, \dots, n_i
 \end{aligned} \tag{4.10}$$

em que $x_1 \sim N(2; 0, 3^2)$ e $x_2 \sim N(-1; 0, 3^2)$. Assim, tem-se que o vetor de parâmetros θ a estimar tem como valores verdadeiros $\theta = (-1; 0, 5; 1, 3; 0, 3; 0, 5; 0, 6)^\top$. Simularam-se 10000 amostras com a estrutura (4.10) para cada cenário resultante da combinação de $N = 5, 10, 25, 50$ número de grupos, $n_i = 3, 5, 10, 15$ observações por grupo e percentagem de observações censuradas de 0%, 20% e 40%. Para cada uma das amostras foi ajustado o modelo obtendo-se e armazenando-se o vetor de estimativas $\hat{\theta}$ e os resíduos r_o , r_q , r_d e r_M .

4.5.1 Processo de estimação

Para estudar o desempenho do processo de estimação foi usado erro quadrático médio multivariado (EQMM) apresentado em (3.23). Na Tabela 4.2 apresentam-se as médias do EQMM para cada combinação de N , n_i e diferentes percentagens de censura. Observa-se que à medida que N cresce, a média do EQMM diminui, o que significa que as estimativas de $\hat{\theta}$ ficam mais próximas de θ na medida que há mais grupos disponíveis. O padrão geral observado no EQMM ao aumentar n_i foi similar ao anterior, embora ao passar de $n_i = 10$ para $n_i = 15$ houve um pequeno incremento. Por outro lado, as médias do EQMM tendem a aumentar à medida que a percentagem de observações censuradas aumentam. É importante destacar que os padrões observados nesse caso são similares aos apresentados na Tabela 3.1 do modelo Weibull com efeitos aleatórios normal.

Tabela 4.2: EQMM entre $\hat{\theta}$ e θ no estudo de simulação para o modelo Weibull log-gama.

0% de observações censuradas				
$N \backslash n_i$	3	5	10	15
5	408,78	40,30	13,49	12,76
10	42,87	7,51	7,75	10,74
25	4,86	1,87	2,37	4,07
50	1,55	0,83	1,44	2,68
20% de observações censuradas				
$N \backslash n_i$	3	5	10	15
5	881,14	55,62	14,50	13,42
10	45,44	11,90	8,17	11,02
25	5,69	1,92	1,98	2,90
50	2,00	0,91	1,14	1,72
40% de observações censuradas				
$N \backslash n_i$	3	5	10	15
5	1719,69	97,62	18,74	14,89
10	64,09	13,26	8,82	15,76
25	7,03	2,83	2,38	3,18
50	2,40	1,39	1,38	2,13

4.5.2 Distribuição empírica de cada uma das componentes

Para analisar a distribuição das componentes de $\hat{\theta}$ foi construída a Figura 4.4. Nessa figura apresentam-se as estimativas das funções densidades para cada uma das componentes do vetor $\hat{\theta}$ em dois casos extremos, o primeiro com menor número de observações, $N = 5$ e $n_i = 5$, e o segundo com maior número de observações, $N = 25$ e $n_i = 10$. Da figura observa-se que a distribuição para cada estimador $\hat{\beta}_{11}$, $\hat{\beta}_{12}$, $\hat{\beta}_{21}$ e $\hat{\beta}_{22}$, torna-se simétrica e centrada

no verdadeiro valor dado pelas linhas verticais tracejadas escuras. Além disso, nota-se que essas distribuições ficaram mais concentradas para o caso com maior número de observações. Em relação as componentes $\hat{\tau}_1$ e $\hat{\tau}_2$, nota-se que as modas das distribuições ficaram próximas dos verdadeiros valores dados pela linha vertical.

Figura 4.4: Função densidade estimada para as componentes de $\hat{\theta}$ no modelo Weibull com efeitos aleatórios log-gama. A linha contínua corresponde ao caso de $N = 5$ e $n_i = 5$. A linha tracejada corresponde ao caso de $N = 25$ e $n_i = 10$. A linha tracejada vertical escura corresponde a cada um dos valores verdadeiros de θ .

4.5.3 Distribuição empírica dos resíduos

Para estudar a distribuição empírica dos resíduos foram construídos gráficos de normalidade para as médias dos quantis de cada um dos resíduos ordenados contra os quantis da distribuição normal padrão para algumas combinações de N , n_i ; os resultados são apresentados nas Figuras 4.5 a 4.12 e pode-se comentar o seguinte:

- Das Figuras 4.5 e 4.6 nota-se que a distribuição para r_o não foi normal devido a que os pontos associados não ficaram sobre a linha reta.
- Das Figuras 4.7 e 4.8 observa-se que os pontos associados para r_q , no caso de 0% e

20% de censura, ficaram próximos de uma linha reta à medida que n_i aumenta. No caso de 40% de censura observa-se uma leve curvatura nos pontos quando $n_i = 3$.

- Nas Figuras 4.9 e 4.10 observa-se que os pontos no caso sem censura ficaram em linha reta, no entanto, o aumento na censura provoca uma curvatura perto do $r_d = 0$, esta situação é evidente no caso de $n_i = 15$.
- Como esperado, das Figuras 4.11 e 4.12 observa-se que a distribuição para r_M é assimétrica com valor máximo em 1.

Figura 4.5: Gráfico normal de probabilidade para o resíduo r_o no modelo Weibull log-gama com diferentes percentagens de censura para $N = 5$ e $N = 10$.

As medidas de média, desvio padrão, coeficiente de curtose e coeficiente de assimetria foram obtidos para os resíduos r_o , r_q e r_d para estudar melhor a distribuição empírica e os resultados são apresentados nas Tabelas 4.3 a 4.5. Da Tabela 4.3 destaca-se que a média para r_o tende a se afastar de 0 à medida que aumenta a percentagem de censura, enquanto o desvio padrão e curtose mantêm-se ao redor de 0,73 e 3,18 respectivamente. Comportamento similar foi observado para a média de r_q a partir da Tabela 4.4, o desvio padrão e a curtose ficaram ao redor de 0,83 e 2,56 respectivamente. Da Tabela 4.5 observa-se que a média de r_d tende a 0 à medida que a percentagem de censura aumenta, o desvio padrão e a curtose para ficaram em torno de 0,93 e 2,36 respectivamente. Adicionalmente, observou-se que o coeficiente de assimetria ficou ao redor de 0 só para r_q e r_d .

Figura 4.6: Gráfico normal de probabilidade para o resíduo r_o no modelo Weibull log-gama com diferentes percentagens de censura para $N = 25$ e $N = 50$.

Dos comentários anteriores nota-se que o padrão observado é similar ao padrão das simulações da Seção 3.7.3 para o modelo Weibull com efeitos aleatórios normal. À medida que aumenta a censura, a média de r_q tende a se afastar de 0 e o oposto para r_d . A distribuição empírica para os resíduos r_q e r_d é caracterizada por desvio padrão, curtose e assimetria em torno de 0,88, 2,46 e 0, respectivamente. Foi realizado também o teste de Shapiro–Wilk para os resíduos em cada combinação de N , n_i e percentagem de censura. Obteve-se que a percentagem de rejeição da hipótese de normalidade foi 66%, 0% e 33% para r_o , r_q e r_d respectivamente. A partir desses resultados, pode-se concluir que a distribuição empírica observada para r_q e r_d é próxima da normal e assim estes podem ser usados para verificar se o modelo ajustado está correctamente ajustado.

Figura 4.7: Gráfico normal de probabilidade para o resíduo r_q no modelo Weibull log-gama com diferentes percentagens de censura para $N = 5$ e $N = 10$.

4.6 Conclusões

No presente capítulo foi exposto o modelo de dois níveis com resposta Weibull e interceptos aleatórios log-gama nos modelos dos parâmetros μ e σ da distribuição, ou seja, consideraram-se efeitos aleatórios com distribuições diferente da normal. Os parâmetros do modelo foram obtidos pelo método de máxima verossimilhança e procedimentos computacionais especiais foram construídos para tal fim.

Para verificar a adequação desse novo modelo três tipos de resíduos foram propostos, o resíduo ordinário, o resíduo componente do desvio e o resíduo quantil normal aleatorizado; foi proposto também um procedimento para a predição dos efeitos aleatórios.

Um estudo de simulação Monte Carlo foi realizado com o intuito de examinar a distribuição empírica das componentes do vetor $\hat{\theta}$ e a distribuição empírica dos resíduos propostos. Foi encontrado que, à medida que o número de observações aumenta, a distribuição das componentes de θ fica mais concentrada no verdadeiro valor da componente. As distribuições empíricas dos resíduos Componente do Desvio e Quantil Normal Aleatorizado ficaram próximas da normal na medida em que o número de observações disponíveis aumentou.

Figura 4.8: Gráfico normal de probabilidade para o resíduo r_q no modelo Weibull log-gama com diferentes percentagens de censura para $N = 25$ e $N = 50$.

Figura 4.9: Gráfico normal de probabilidade para o resíduo r_d no modelo Weibull log-gama com diferentes percentagens de censura para $N = 5$ e $N = 10$.

Figura 4.10: Gráfico normal de probabilidade para o resíduo r_d no modelo Weibull log-gama com diferentes percentagens de censura para $N = 25$ e $N = 50$.

Figura 4.11: Gráfico normal de probabilidade para o resíduo r_M no modelo Weibull log-gama com diferentes percentagens de censura para $N = 5$ e $N = 10$.

Figura 4.12: Gráfico normal de probabilidade para o resíduo r_M no modelo Weibull log-gama com diferentes percentagens de censura para $N = 25$ e $N = 50$.

Tabela 4.3: Média, desvio padrão, curtose e assimetria para r_o no estudo de simulação do modelo Weibull log-gama com diferentes valores de N , n_i e percentagem de censura.

Censura	N	n_i	Média	D.P.	Curtose	Assimetria
0%	5	3	-0,03	0,75	2,16	0,26
		15	-0,00	0,92	3,37	0,64
	10	3	-0,04	0,72	2,45	0,45
		15	-0,01	0,91	3,76	0,74
	25	3	-0,06	0,70	2,79	0,58
		15	-0,01	0,91	4,29	0,85
	50	3	-0,06	0,69	3,19	0,69
		15	-0,02	0,90	4,74	0,92
	20%	3	-0,27	0,67	2,18	0,13
		15	-0,21	0,77	3,31	0,57
	10	3	-0,27	0,61	2,37	0,27
		15	-0,22	0,77	3,60	0,64
	25	3	-0,28	0,55	2,37	0,29
		15	-0,23	0,77	3,89	0,72
	50	3	-0,29	0,52	2,37	0,32
		15	-0,23	0,77	3,98	0,72
40%	5	3	-0,72	0,95	2,94	-0,64
		15	-0,48	0,72	3,25	0,47
	10	3	-0,64	0,69	2,61	-0,08
		15	-0,50	0,75	3,59	0,46
	25	3	-0,60	0,55	2,67	0,29
		15	-0,52	0,76	3,88	0,53
	50	3	-0,58	0,50	2,74	0,44
		15	-0,53	0,76	4,02	0,55

D.P. corresponde ao desvio padrão.

Tabela 4.4: Média, desvio padrão, curtose e assimetria para r_q no estudo de simulação do modelo Weibull log-gama com diferentes valores de N , n_i e percentagem de censura.

Censura	N	n_i	Média	D.P.	Curtose	Assimetria
0%	5	3	-0,05	0,84	2,04	0,00
		15	0,01	0,97	2,65	0,03
	10	3	-0,06	0,81	2,20	0,03
		15	0,01	0,96	2,80	0,04
	25	3	-0,06	0,78	2,39	-0,00
		15	0,01	0,96	2,91	0,04
	50	3	-0,06	0,78	2,62	-0,04
		15	0,00	0,95	2,98	0,04
20%	5	3	-0,29	0,78	2,01	-0,01
		15	-0,17	0,86	2,75	0,05
	10	3	-0,28	0,72	2,15	0,00
		15	-0,18	0,87	2,85	0,07
	25	3	-0,27	0,68	2,31	-0,11
		15	-0,19	0,87	2,95	0,08
	50	3	-0,26	0,66	2,52	-0,20
		15	-0,19	0,87	3,00	0,04
40%	5	3	-0,75	0,99	2,44	-0,37
		15	-0,47	0,85	2,56	0,16
	10	3	-0,67	0,79	2,25	0,01
		15	-0,49	0,88	2,70	0,14
	25	3	-0,61	0,67	2,33	0,14
		15	-0,50	0,88	2,79	0,16
	50	3	-0,57	0,63	2,45	0,18
		15	-0,51	0,88	2,84	0,15

D.P. corresponde ao desvio padrão.

Tabela 4.5: Média, desvio padrão, curtose e assimetria para r_d no estudo de simulação do modelo Weibull log-gama com diferentes valores de N , n_i e percentagem de censura.

Censura	N	n_i	Média	D.P.	Curtose	Assimetria	
0%	5	3	0,40	0,86	2,04	-0,01	
		15	0,33	0,99	2,64	-0,05	
	10	3	0,41	0,82	2,19	-0,04	
		15	0,33	0,98	2,79	-0,06	
	25	3	0,41	0,80	2,39	-0,01	
		15	0,34	0,97	2,90	-0,06	
	50	3	0,41	0,79	2,61	0,02	
		15	0,34	0,97	2,96	-0,06	
	20%	5	3	0,08	0,82	2,01	-0,18
			15	0,21	1,09	2,26	-0,06
10		3	0,29	0,93	2,15	-0,20	
		15	0,21	1,08	2,38	-0,05	
25		3	0,29	0,93	2,31	-0,23	
		15	0,21	1,07	2,46	-0,07	
50		3	0,29	0,93	2,45	-0,23	
		15	0,21	1,07	2,53	-0,06	
40%		5	3	-0,40	0,46	2,33	-0,55
			15	0,10	1,07	2,23	0,27
	10	3	0,15	0,86	1,95	0,15	
		15	0,10	1,06	2,32	0,27	
	25	3	0,20	0,92	1,96	0,18	
		15	0,11	1,05	2,40	0,27	
	50	3	0,19	0,93	1,98	0,18	
		15	0,11	1,05	2,45	0,28	

D.P. corresponde ao desvio padrão.

Capítulo 5

Extensões do modelo multinível Weibull

Neste capítulo são expostas duas extensões para o modelo multinível Weibull apresentado nos capítulos anteriores. Na Seção 5.1 são apresentadas várias distribuições de probabilidade usadas para flexibilizar a distribuição dos interceptos aleatórios do modelo multinível Weibull. Na Seção 5.1 é mostrada a extensão do modelo multinível Weibull que considera interceptos e inclinações aleatórias com distribuição normal bivariada nos modelos dos parâmetros da distribuição Weibull. As duas extensões foram implementadas no pacote `wlmmML` descrito no Capítulo 8.

5.1 Flexibilização da distribuição dos interceptos aleatórios

No Capítulo 3 foi apresentado o modelo Weibull de dois níveis com interceptos aleatórios seguindo distribuição normal e no Capítulo 4 foi relaxada essa suposição para a distribuição log-gama. Nesses dois modelos a estimação dos parâmetros $\boldsymbol{\theta}$ é realizada maximizando a função de log-verossimilhança $l(\boldsymbol{\theta})$, que pode ser escrita de maneira geral como

$$l(\boldsymbol{\theta}) = \sum_{i=1}^N \log P(\mathbf{y}_i),$$

em que $P(\mathbf{y}_i)$ corresponde à função densidade marginal do vetor de observações $\mathbf{y}_i = (y_{i1}, \dots, y_{in_i})^T$ para o i -ésimo grupo e que é obtida calculando a integral

$$P(\mathbf{y}_i) = \iint_{\mathbb{R}^2} P(\mathbf{y}_i | \mathbf{u}_i) f(u_{i1} | \tau_1) f(u_{i2} | \tau_2) du_{1i} du_{2i}, \quad (5.1)$$

na qual $P(\mathbf{y}_i | \mathbf{u}_i)$ corresponde ao produto de funções densidades da Weibull avaliadas em cada um dos elementos do vetor de observações $\mathbf{y}_i$, enquanto $f(u_{i1} | \tau_1)$ e $f(u_{i2} | \tau_2)$ correspondem às funções densidade dos interceptos aleatórios. A integral da expressão (5.1), que é função dos interceptos aleatórios u_{i1} e u_{i2} , é aproximada com a aplicação do método de qua-

dratura de Gauss–Hermite (QGH) ou quadratura de Gauss–Hermite adaptativa (QGHA). No presente trabalho foi usada a reformulação da função de verossimilhança proposta por [Liu e Yu \(2008\)](#), a qual consiste basicamente em multiplicar e dividir pela densidade de uma distribuição normal para permitir o uso da QGH ou QGHA no caso em que a distribuição dos efeitos aleatórios não é normal.

A implementação computacional para ajustar este tipo de modelos foi realizada na linguagem R por meio da função `wlmmML` e que está descrita com detalhes no Capítulo 8. Nessa implementação foram consideradas mais duas distribuições para os efeitos aleatórios além da normal e log-gama. Essas distribuições foram a logística e a Cauchy. A escolha dessas distribuições foi baseada no trabalho de [Broström e Holmberg \(2011a\)](#) para modelos lineares generalizados mistos com intercepto aleatório. Na sequência apresentam-se as funções de densidade das distribuições normal, log-gama, logística e Cauchy que foram consideradas.

Distribuição normal:

$$f(u \mid \tau) = \frac{1}{(2\pi)^{1/2}\tau} e^{-\frac{u^2}{2\tau^2}},$$

com média 0 e variância τ^2 .

Distribuição log-gama:

$$f(u \mid \tau) = \frac{(1/\tau)^{1/\tau}}{\Gamma(1/\tau)} e^{(u-e^u)/\tau}, \quad (5.2)$$

em que e^u segue distribuição gama com média 1 e variância τ .

Distribuição logística:

$$f(u \mid \tau) = \frac{e^{-u/\tau}}{\tau (1 + e^{-u/\tau})^2},$$

em que u tem média zero e variância $\pi^2\tau^2/3$.

Distribuição Cauchy:

$$f(u \mid \tau) = \frac{1}{\pi} \left(\frac{\tau}{u^2 + \tau^2} \right).$$

Na Figura 5.1 apresentam-se quatro gráficos da função densidade para vários valores do parâmetro τ .

5.2 Generalização do modelo multinível Weibull

No Capítulo 3 foi apresentado o modelo multinível com resposta Weibull considerando interceptos aleatórios distribuídos normais e log-gama nos modelos dos parâmetros da distribuição. Nesta seção é apresentada uma extensão desse modelo, a qual permite incluir tanto intercepto quanto inclinação aleatória nos modelos dos parâmetros da distribuição Weibull.

Figura 5.1: Função de densidade dos efeitos aleatórios para diferentes valores do parâmetro τ .

Suponha-se y_{ij} como a j -ésima medida do i -ésimo grupo, com $i = 1, 2, \dots, N$ número de grupos e $j = 1, 2, \dots, n_i$ observações por grupo. Dados os vetores de efeitos aleatórios $\mathbf{u}_{1i}$ e $\mathbf{u}_{2i}$, a distribuição de y_{ij} é dada por

$$\begin{aligned} y_{ij} \mid \mathbf{u}_{1i}, \mathbf{u}_{2i} &\stackrel{ind}{\sim} WEI3(\mu_{ij}, \sigma_{ij}), \\ \mathbf{u}_{1i} &\stackrel{iid}{\sim} N_2(\mathbf{0}, \mathbf{D}_1), \\ \mathbf{u}_{2i} &\stackrel{iid}{\sim} N_2(\mathbf{0}, \mathbf{D}_2), \end{aligned} \quad (5.3)$$

em que os parâmetros μ e σ são modelados, respectivamente, por:

$$\begin{aligned} \log(\mu_{ij}) &= \mathbf{X}_{1i,j}^T \boldsymbol{\beta}_1 + \mathbf{Z}_{1i,j}^T \mathbf{u}_{1i}, \\ \log(\sigma_{ij}) &= \mathbf{X}_{2i,j}^T \boldsymbol{\beta}_2 + \mathbf{Z}_{2i,j}^T \mathbf{u}_{2i}. \end{aligned}$$

$\mathbf{X}_{1i}$ e $\mathbf{X}_{2i}$ são matrizes de planejamento conhecidas para o grupo i e, $\mathbf{X}_{1i,j}$ e $\mathbf{X}_{2i,j}$ correspondem à j -ésima linha de $\mathbf{X}_{1i}$ e $\mathbf{X}_{2i}$ respectivamente; a mesma notação aplica-se às matrizes $\mathbf{Z}_{1i}$ e $\mathbf{Z}_{2i}$. Os vetores de parâmetros fixos desconhecidos a serem estimados são denotados por $\boldsymbol{\beta}_1$ e $\boldsymbol{\beta}_2$. Os vetores $\mathbf{u}_{1i}$ e $\mathbf{u}_{2i}$ correspondem aos efeitos aleatórios de média $\mathbf{0}$ e matriz de covariâncias $\mathbf{D}_1$ e $\mathbf{D}_2$, respectivamente.

A contribuição do vetor de observações $\mathbf{y}_i = (y_{i1}, \dots, y_{in_i})^T$ do i -ésimo grupo à função de verossimilhança é dado por

$$P(\mathbf{y}_i \mid \boldsymbol{\beta}_1, \boldsymbol{\beta}_2, \mathbf{D}_1, \mathbf{D}_2) = \int_{\mathbb{R}^4} \prod_{j=1}^{n_i} f_Y(y_{ij} \mid \boldsymbol{\beta}_1, \boldsymbol{\beta}_2) f(\mathbf{u}_{1i} \mid \mathbf{D}_1) f(\mathbf{u}_{2i} \mid \mathbf{D}_2) d\mathbf{u}_{1i} d\mathbf{u}_{2i}, \quad (5.4)$$

em que $f_Y(\cdot)$ corresponde à função densidade da distribuição Weibull e $f(\cdot)$ à função densidade da distribuição normal bivariada de média $\mathbf{0}$ avaliada no vetor de efeitos aleatórios. Para obter $P(\mathbf{y}_i \mid \beta_1, \beta_2, \mathbf{D}_1, \mathbf{D}_2)$ na expressão (5.4) é possível usar o método QGH ou QGHA descritos na Seção 7.1. Sejam $\mathbf{D}_1^*$ e $\mathbf{D}_2^*$ os elementos únicos de $\mathbf{D}_1$ e $\mathbf{D}_2$, respectivamente. Assim, $\boldsymbol{\theta}$ é dado por $\boldsymbol{\theta} = (\beta_1, \beta_2, \mathbf{D}_1^*, \mathbf{D}_2^*)^T$ o vetor de parâmetros do modelo, a função de log-verossimilhança é escrita como

$$l(\boldsymbol{\theta}) = \sum_{i=1}^N \log P(\mathbf{y}_i \mid \boldsymbol{\theta}) \quad (5.5)$$

O vetor de estimativas dos parâmetros $\boldsymbol{\theta}$ do modelo pode ser obtido maximizando a função de log-verossimilhança $l(\boldsymbol{\theta})$ usando a função `wlmmML`. Detalhes do uso da função `wlmmML` são apresentados no Capítulo 8. Note-se que no cálculo de $l(\boldsymbol{\theta})$ é preciso solucionar N integrais em quatro dimensões como as dadas na expressão (5.4), e para a obtenção das estimativas de $\boldsymbol{\theta}$ o cálculo de $l(\boldsymbol{\theta})$ é repetido muitas vezes, por tanto, o procedimento é computacionalmente intensivo e demorado ainda com a QGH.

5.3 Conclusões

Neste capítulo apresentaram-se duas extensões ao modelo multinível Weibull: interceptos aleatórios com distribuição logística e Cauchy e, interceptos e inclinações aleatórias com distribuição normal multivariada. Um procedimento computacional específico foi realizado para a análise desse novo tipo de modelos, que está incluso na função `wlmmML` explicada no Capítulo 8. Com estas extensões realizadas se enriquece os modelos multinível Weibull ao permitir que o pesquisador tenha disponíveis várias distribuições para os efeitos aleatórios, como também a possibilidade de incluir interceptos e inclinações aleatórias distribuídas normalmente nos modelos dos parâmetros da distribuição da variável resposta.

Nota-se que para os modelos apresentados neste capítulo a decisão de incluir ou não um efeito aleatório poderia ter tomada também utilizando a estatística da razão de verossimilhanças, mas são necessários novos estudos de simulação para determinar a distribuição assintótica desta estatística. Outra opção mais simples e factível de ser realizada com a metodologia proposta é a construção de intervalos de confiança para as componentes de variância.

Capítulo 6

Impacto de uma incorreta especificação na distribuição dos efeitos aleatórios

Os modelos lineares generalizados mistos (MLGM) propostos por [Breslow e Clayton \(1993\)](#) têm sido uma ferramenta muito usada para a análise de dados longitudinais e dados agrupados. No entanto, esta classe de modelos tem a forte suposição de que a distribuição de efeitos aleatórios é normal por conveniência computacional, mas a suposição de normalidade pode ser irrealista em algumas aplicações ([Huang, 2009](#)). Uma vez que os efeitos aleatórios não são observados, é difícil verificar esta suposição e caso, a verdadeira distribuição dos efeitos aleatórios seja muito diferente da normal, as estimativas e inferências podem ser seriamente afetadas. Nos últimos anos foram desenvolvidas pesquisas para avaliar o impacto de assumir a distribuição normal para efeitos aleatórios, quando na verdade a distribuição subjacente não é normal, sobre o comportamento das estimativas dos parâmetros e no desempenho dos procedimentos de inferência. Esse tipo de trabalho é denominado estudo sobre o impacto de uma incorreta especificação da distribuição dos efeitos aleatórios. Nesses estudos as covariáveis de interesse têm sido classificadas em duas classes de covariáveis. A primeira corresponde à covariável intergrupar, a qual é constante para as observações do mesmo grupo, mas diferente para observações de grupos diferentes. A segunda corresponde à covariável intragrupal a qual varia em cada grupo, mas que tem uma média constante entre grupos ([McCulloch e Neuhaus, 2011a](#)). O interesse dos estudos de incorreta especificação tem sido avaliar o impacto nas estimativas do intercepto, dos coeficientes das covariáveis intergrupar e intragrupal, nas estimativas das componentes de variância, nas previsões e na distribuição dos efeitos aleatórios, assim como nos testes de hipóteses.

Nos modelos lineares mistos (MLM) [Verbeke e Lesaffre \(1997\)](#) mostraram que os estimadores de máxima verossimilhança dos efeitos fixos e das componentes de variância são consistentes e assintoticamente normais, ainda que a distribuição dos efeitos aleatórios não seja normal. Eles realizaram um estudo de simulação assumindo efeitos aleatórios normais, mas gerando o intercepto e a inclinação aleatória de cinco distribuições diferentes: normal,

mistura simétrica e assimétrica de duas normais, log-normal e discreta. Usando a distância relativa eles mostraram uma consistência clara dos estimadores de máxima verossimilhança com o aumento do tamanho total da amostra. Desafortunadamente, esses mesmos resultados conclusivos não foram encontrados para os MLGM's.

Para o modelo logístico misto (MLogM), Neuhaus *et al.* (1992) realizaram um estudo de simulação no qual foram consideradas três distribuições para os efeitos aleatórios: gama, t-Student e normal. Eles obtiveram as estimativas dos parâmetros assumindo uma distribuição normal para os efeitos aleatórios e verificaram que as estimativas dos parâmetros do modelo são assintoticamente viesadas mas que a magnitude do viés é relativamente pequena.

Heagerty e Kurland (2001) estudaram o MLogM por meio de um estudo de simulação no qual o efeito aleatório seguiu as seguintes quatro situações: intercepto aleatório distribuído não normal, variância do intercepto aleatório dependendo de uma covariável intergrupar, assumir intercepto aleatório quando de fato há intercepto e inclinação aleatórios, e interceptos aleatórios autocorrelacionados. Através do estudo de simulação, utilizando o viés relativo, eles encontraram pouco viés nas estimativas dos parâmetros para o modelo marginal.

Agresti *et al.* (2004) estudaram três modelos diferentes (MLogM, um modelo de razão de chances com efeitos aleatórios e um modelo de fragilidade) através de estudo de simulação e, usando a distância absoluta, mostraram que uma considerável perda de eficiência na estimação dos parâmetros é obtida ao assumir uma distribuição paramétrica para os efeitos aleatórios que difere da verdadeira distribuição.

Por meio de simulações Litière *et al.* (2007) estudaram o impacto de uma incorreta especificação da distribuição dos efeitos aleatórios na potência do teste de Wald para testar a significância de efeitos fixos em um MLogM. Para a geração dos efeitos aleatórios eles consideraram quatro distribuições normal, potência (Johnson *et al.*, 1994), discreta e mistura assimétrica de duas normais. A estimação dos parâmetros do modelo foi estudada assumindo normalidade para os efeitos aleatórios. Esses autores afirmaram que a especificação incorreta da distribuição dos efeitos aleatórios pode produzir um aumento significativo no erro tipo II do teste de Wald. Para o mesmo MLogM, Litière *et al.* (2008) estudaram o impacto da incorreta especificação mediante simulações baseadas em um estudo sobre esquizofrenia no qual foram consideradas nove distribuições para a geração dos efeitos aleatórios. Assumindo normalidade para os efeitos aleatórios, eles encontraram que as estimativas para as componentes de variância são severamente afetadas e que os coeficientes associados às covariáveis intragrupal são menos afetadas quando a variância dos efeitos aleatórios é menor ou igual a 4. Adicionalmente, eles encontraram que a incorreta especificação afeta severamente a potência do teste de Wald.

McCulloch e Neuhaus (2011a) estudaram o impacto de uma incorreta especificação nas estimativas dos efeitos fixos, nas estimativas das componentes de variância e nas previsões dos efeitos aleatórios no MLogM. Eles usaram a distribuição Tukey para a geração dos efeitos aleatórios e estimaram os parâmetros do modelo assumindo distribuição normal e Tukey para os efeitos aleatórios. Nesse trabalho encontraram que as estimativas para o intercepto podem ser viesadas quando a distribuição do intercepto aleatório é muito diferente da normal, enquanto para as estimativas dos outros parâmetros foi encontrado pouco viés. Em relação à previsão dos efeitos aleatórios, foi observado que o erro médio quadrático de previsão foi um pouco maior quando a distribuição assumida foi a normal.

Neuhaus *et al.* (2011) afirmaram que não estão de acordo com os resultados de Litière *et al.* (2007). Esses autores analisaram novamente os cenários e encontraram que a incorreta especificação dos efeitos aleatórios conduz apenas a um pequeno incremento do erro tipo II no teste de Wald. Além disso, eles alegam que para demonstrar o impacto da incorreta especificação dos efeitos aleatórios é necessário variar a distribuição assumida, mantendo constante a verdadeira distribuição dos efeitos aleatórios. Recentemente, Litière *et al.* (2011) apresentaram uma resposta a Neuhaus *et al.* (2011) na qual defendem o enfoque de variar a verdadeira distribuição dos efeitos aleatórios e estimar os parâmetros assumindo normalidade. Litière *et al.* (2011) consideraram um MLogM e por meio de simulações encontraram que a potência do teste de Wald é afetada pela incorreta especificação da distribuição dos efeitos aleatórios.

McCulloch e Neuhaus (2011b) estudaram teoricamente e por simulações quão bem os efeitos aleatórios preditos recuperam a verdadeira distribuição dos mesmos, assim como a precisão das previsões dos efeitos aleatórios. Eles consideraram dois modelos, MLM e MLogM, nos quais a verdadeira distribuição dos efeitos aleatórios foi normal, exponencial ou Tukey. Nesse estudo foi encontrado que a forma da distribuição dos efeitos aleatórios preditos não necessariamente coincide com a verdadeira distribuição e que, assumir incorretamente a distribuição para os efeitos aleatórios só ocasiona uma modesta degradação no erro quadrado médio da previsão. Neuhaus *et al.* (2012) analisaram o impacto devido à incorreta especificação da distribuição conjunta do intercepto e inclinação aleatórios no viés das estimativas no MLGM. Por meio de resultados analíticos e de simulações, eles mostraram que há pouco viés nas estimativas dos parâmetros.

Como mostrado até agora, existem controvérsias no assunto. Além disso, a maioria dos estudos está centrada no MLogM e não há estudos que considerem outra distribuição para a variável resposta. Por esta razão, teve-se o intuito de analisar o impacto de uma incorreta especificação da distribuição do efeito aleatório nas estimativas dos parâmetros em um modelo multiníveis com variável resposta segundo distribuição Weibull. Na Seção 6.1 apresentam-se o modelo analisado e as suposições associadas e na Seção 6.2 apresentam-se o estudo de

simulação e os resultados obtidos.

6.1 Estrutura do modelo

Na literatura estatística há várias parametrizações para a distribuição Weibull, mas neste trabalho considera-se uma delas, denominada *WEI3* e que pode ser encontrada em [Stasinopoulos e Rigby \(2012\)](#). A função de densidade, a média e a variância são dadas por:

$$\begin{aligned} f_Y(y \mid \mu, \sigma) &= \frac{\sigma}{\kappa} \left(\frac{y}{\kappa}\right)^{\sigma-1} \exp \left[- \left(\frac{y}{\kappa}\right)^{\sigma} \right], \quad \mu > 0, \quad \sigma > 0, \\ E(Y) &= \mu \\ \text{e } Var(Y) &= \mu^2 \left[\Gamma \left(\frac{2}{\sigma} + 1 \right) \Gamma^{-2} \left(\frac{1}{\sigma} + 1 \right) - 1 \right], \end{aligned}$$

em que $\kappa = \mu/\Gamma(1/\sigma + 1)$ e $\Gamma(\cdot)$ corresponde à função gama.

Supondo y_{ij} como a j -ésima medida do i -ésimo grupo, a estrutura matemática do modelo a estudar é a seguinte:

$$\begin{aligned} y_{ij} \mid u_{1i}, u_{2i} &\stackrel{ind}{\sim} WEI3(\mu_{ij}, \sigma_{ij}), \\ \log(\mu_{ij}) &= \mathbf{X}_{1i,j} \boldsymbol{\beta}_1 + u_{1i} \\ \text{e } \log(\sigma_{ij}) &= \mathbf{X}_{2i,j} \boldsymbol{\beta}_2 + u_{2i}, \end{aligned} \tag{6.1}$$

em que $i = 1, 2, \dots, N$ representa o número de grupos e $j = 1, 2, \dots, n_i$ representa o número de observações no grupo i . No modelo $\mathbf{X}_{1i}$ e $\mathbf{X}_{2i}$ são matrizes de planejamento para o grupo i e conhecidas, enquanto $\mathbf{X}_{1i,j}$ e $\mathbf{X}_{2i,j}$ correspondem às linhas j -ésima de $\mathbf{X}_{1i}$ e $\mathbf{X}_{2i}$, respectivamente; $\boldsymbol{\beta}_1$ e $\boldsymbol{\beta}_2$ são vetores de efeitos fixos desconhecidos. O modelo assume que $u_{1i} \stackrel{iid}{\sim} N(0, \tau_1^2)$ e $u_{2i} \stackrel{iid}{\sim} N(0, \tau_2^2)$. Assim, o vetor de parâmetros do modelo está dado por $\boldsymbol{\theta} = (\boldsymbol{\beta}_1^T, \boldsymbol{\beta}_2^T, \tau_1, \tau_2)^T$.

A função de verossimilhança para o i -ésimo grupo é dada por

$$L_i(\boldsymbol{\theta}) = \iint_{\mathbb{R}^2} \left[\prod_{j=1}^{n_i} f(y_{ij} \mid \mu_{ij}, \sigma_{ij}) \right] p(u_{1i} \mid \tau_1) p(u_{2i} \mid \tau_2) du_{1i} du_{2i}, \tag{6.2}$$

em que $p(\cdot, a)$ corresponde à função densidade da distribuição normal com média 0 e variância a^2 . As integrais na expressão (6.2) não têm forma fechada e aproximações são necessárias para a obtenção das estimativas dos parâmetros do modelo ([Pinheiro e Chao, 2006](#)). Neste trabalho foi usada a quadratura de Gauss-Hermite, que é explicada com detalhes no Capítulo 7. Para obter as estimativas dos parâmetros $\boldsymbol{\theta}$ do modelo foi usado o método de máxima verossimilhança no qual o objetivo é maximizar a função de log-verossimilhança, $l(\boldsymbol{\theta})$ dada

por

$$l(\boldsymbol{\theta}) = \sum_{i=1}^N \log(L_i(\boldsymbol{\theta})). \quad (6.3)$$

6.2 Estudo de simulação

O estudo de simulação Monte Carlo tem como objetivo avaliar o impacto de assumir incorretamente a distribuição dos efeitos aleatórios nas estimativas do modelo (6.4). Neste trabalho foi adotada a abordagem utilizada por Verbeke e Lesaffre (1997), Agresti *et al.* (2004), Litière *et al.* (2007, 2008, 2011) e Alonso *et al.* (2008, 2010), na qual variamos a verdadeira distribuição para a geração dos efeitos aleatórios e se estimaram os parâmetros do modelo foram obtidos assumindo normalidade para os efeitos aleatórios. Foram consideradas seis distribuições para os efeitos aleatórios: normal, uniforme, exponencial, log-gama, log-normal e mistura simétrica de duas normais como definidas em McCulloch e Neuhaus (2011b). Com esta escolha abrange-se uma gama de distribuições que variam desde assimétricas a simétricas. Todas as distribuições foram transformadas para satisfazer as suposições de média 0 e variâncias dadas por τ_1^2 e τ_2^2 para u_{1i} e u_{2i} , respectivamente. A Figura 6.1 apresenta os gráficos das funções densidade para as seis distribuições consideradas.

Figura 6.1: Distribuições consideradas para a geração dos efeitos aleatórios, cada uma com média 0 e variância unitária.

Para a geração das amostras foi usado o seguinte modelo:

$$\begin{aligned} y_{ij} \mid u_{1i}, u_{2i} &\overset{ind}{\sim} WEI3(\mu_{ij}, \sigma_{ij}), \\ \log(\mu_{ij}) &= \beta_{10} + \beta_{1b} x_{1b,i} + \beta_{1w} x_{1w,j} + u_{1i} \\ \text{e } \log(\sigma_{ij}) &= \beta_{20} + \beta_{2b} x_{2b,i} + \beta_{2w} x_{2w,j} + u_{2i}, \end{aligned} \quad (6.4)$$

com $i = 1, 2, \dots, N$ número de grupos e $j = 1, 2, \dots, n_i$ observações por grupo. O número de observações por grupo n_i foi mantido fixo em 5 e foram usados vários valores para o número de grupos $N = 5, 10, 15, 20, 25, 35, 50, 65, 85, 100$. As variáveis $x_{1b,i}$ e $x_{2b,i}$ representam variáveis intergrupais enquanto $x_{1w,j}$ e $x_{2w,j}$ representam variáveis intragrupo. As variáveis $x_{1b,i}$, $x_{1w,j}$, $x_{2b,i}$ e $x_{2w,j}$ foram geradas segundo uma distribuição $U(0, 1)$. O vetor de parâmetros no estudo é dado por $\boldsymbol{\theta} = (\beta_{10}, \beta_{1b}, \beta_{1w}, \beta_{20}, \beta_{2b}, \beta_{2w}, \tau_1, \tau_2)^T$. No estudo de simulação os efeitos fixos foram mantidos constantes com os seguintes valores: $\beta_{10} = 1$, $\beta_{1b} = 2$, $\beta_{1w} = 1$, $\beta_{20} = -1.5$, $\beta_{2b} = 3$, $\beta_{2w} = 3.5$. Foram considerados dois valores para a variância dos efeitos aleatórios, $\tau_1^2 = \tau_2^2 = 1$ e $\tau_1^2 = \tau_2^2 = 1, 5$. Para cada combinação de N , variância dos efeitos aleatórios e distribuições dos efeitos aleatórios foram geradas 10000 amostras segundo o modelo (6.4). Para cada amostra foi obtido o vetor de estimativas $\hat{\boldsymbol{\theta}}$ do vetor $\boldsymbol{\theta}$ maximizando a função de log-verossimilhança (6.3) usando 21 pontos de quadratura para a aproximação das integrais.

Assim como em Verbeke e Lesaffre (1997), neste trabalho foi usada a distância relativa $\|\hat{\boldsymbol{\theta}} - \boldsymbol{\theta}\| / \|\boldsymbol{\theta}\|$ para avaliar o impacto da incorreta especificação nas estimativas. Quanto menor for o valor dessa distância, menor é o impacto. A Figura 6.2 apresenta a mediana da distância relativa entre $\hat{\boldsymbol{\theta}}$ e $\boldsymbol{\theta}$ para cada combinação de N e distribuição dos efeitos aleatórios com $\tau_1 = \tau_2 = 1$. Da figura observa-se que a distância relativa diminuiu à medida que o número de grupos N aumentou. No entanto, na figura não há evidências claras de que, assumindo a distribuição normal para os efeitos aleatórios, a distância entre $\hat{\boldsymbol{\theta}}$ e $\boldsymbol{\theta}$ aumentou quando a verdadeira distribuição dos efeitos aleatórios não é normal. Por esta razão, foi calculada a mediana da distância relativa para cada k -ésimo componente do vetor de parâmetros para avaliar o impacto da incorreta especificação para cada estimativa e os resultados são mostrados na Figura 6.3. Da figura observa-se que a distância relativa diminuiu à medida que N aumentou para os interceptos, para β_{1b} , para β_{2b} e para as componentes de variância. A distância relativa para os coeficientes β_{1w} e β_{2w} , associados às covariáveis intragrupo, parece ser constante com distância relativa próxima de 0 para β_{1w} e ao redor de 0,37 para β_{2w} . Para τ_1 e τ_2 observa-se que a distância foi maior quando a verdadeira distribuição dos efeitos aleatórios foi assimétrica (exponencial e log-normal). A diferença das distâncias entre o caso normal e o caso exponencial/log-normal foi ao redor de 12% e essa diferença tende a 0 à medida que N aumenta.

A Figura 6.4 apresenta a mediana da distância relativa para cada combinação de N e

distribuição dos efeitos aleatórios com $\tau_1 = \tau_2 = 1.5$. Para este caso observa-se o mesmo padrão que o da Figura 6.2, em que a distância relativa diminui à medida que o número de grupos aumenta. Entretanto, as distâncias para $\tau_1 = \tau_2 = 1.5$ são ligeiramente mais elevadas das observadas no caso de $\tau_1 = \tau_2 = 1$. Na Figura 6.5 apresentam-se as medianas das distâncias relativas para cada k -ésimo componente do vetor de parâmetros e o padrão observado é o mesmo que na Figura 6.3, em que a distância relativa para os coeficientes β_{1w} e β_{2w} foi constante ao redor de 0 e 0,37, respectivamente e, as distâncias relativas para τ_1 e τ_2 maiores quando a distribuição dos efeitos aleatórios é assimétrica.

Figura 6.2: Mediana da distância relativa ente $\hat{\theta}$ e θ para cada uma das distribuições dos efeitos aleatórios com $\tau_1 = \tau_2 = 1$.

6.3 Conclusões

Por meio de um estudo de simulação foi estudado o impacto de assumir incorretamente a distribuição dos efeitos aleatórios em um modelo multiníveis Weibull no qual há interceptos aleatórios nos modelos dos dois parâmetros da distribuição. Neste estudo os efeitos aleatórios foram gerados de seis distribuições diferentes mas os parâmetros do modelo foram estimados assumindo distribuição normal para os efeitos aleatórios. Nos cenários considerados não foi encontrado impacto sobre as estimativas dos interceptos nem nas estimativas dos coeficientes associados às variáveis intergrupais nem intragrupais. Somente foi encontrado impacto nas estimativas das componentes de variância ($\hat{\tau}_1$ e $\hat{\tau}_2$) quando a verdadeira distribuição dos efeitos aleatórios foi assimétrica, exponencial e log-normal. Os resultados aqui obtidos estão de acordo com as conclusões de Neuhaus *et al.* (1992), Heagerty e Kurland (2001), McCulloch e Neuhaus (2011a) e McCulloch e Neuhaus (2011b), os quais afirmam que a incorreta

Figura 6.3: Mediana da distância relativa entre $\hat{\theta}_k$ e θ_k para cada uma das distribuições dos efeitos aleatórios com $\tau_1 = \tau_2 = 1$.

especificação da distribuição dos efeitos aleatórios tem pouco impacto nos MLGM.

Figura 6.4: Mediana da distância relativa ente $\hat{\theta}$ e θ para cada uma das distribuições dos efeitos aleatórios com $\tau_1 = \tau_2 = 1.5$.

Figura 6.5: Mediana da distância relativa entre $\hat{\theta}_k$ e θ_k para cada uma das distribuições dos efeitos aleatórios com $\tau_1 = \tau_2 = 1.5$.

Capítulo 7

Aspectos computacionais

Neste capítulo apresentam-se vários procedimentos usados no decorrer do presente documento e que serão explicados aqui com mais detalhes. Na Seção 7.1 apresenta-se a quadratura de Gauss–Hermite nas versões usual e adaptativa, úteis para aproximar integrais univariadas ou multivariadas; três exemplos simples ilustram a utilização do método. Na Seção 7.2 é proposta uma nova forma para melhorar a quadratura Gauss–Hermite adaptativa multivariada, que consiste em eliminar aquelas combinações dos pontos de quadratura que têm pesos inferiores a uma cota especial e que garante que os pontos restantes pertencem à região de maior valor do integrando.

7.1 Quadratura Gauss-Hermite

A quadratura Gauss-Hermite (QGH) é uma ferramenta para aproximar a integral de uma função $g(x)$ definida na reta real por meio de uma soma ponderada na qual a variável x é substituída por n pontos de quadratura. Cada um dos pontos de quadratura, denotados por p_i , são avaliados na função e os resultados são ponderados pelos pesos de quadratura denotados por w_i . O método pode ser resumido por meio da seguinte expressão:

$$\int_{\mathbb{R}} g(x) dx \approx \sum_{i=1}^n g(p_i) \exp(p_i^2) w_i. \quad (7.1)$$

O conjunto dos pontos de quadratura $\mathbf{P} = \{p_1, p_2, \dots, p_n\}$ corresponde às raízes do polinômio de Hermite dado por

$$H_n(x) = (-1)^n e^{-x^2} \frac{d^n}{dx^n} e^{-x^2},$$

e as componentes do conjunto de pesos $\mathbf{W} = \{w_1, w_2, \dots, w_n\}$ são obtidas como

$$w_i = \frac{2^{n-1} n! \sqrt{\pi}}{n^2 [H_{n-1}(x_i)]^2}.$$

Na linguagem R, há disponíveis várias funções que fornecem os pontos e pesos de qua-

dratura, entre elas destacam-se `gauss.quad` de [Smyth *et al.* \(2011\)](#), `ghq` de [Broström e Holmberg \(2011b\)](#) e `gaussHermiteData` de [Blocker \(2011\)](#). A ordem da quadratura está dada por n , o número de pontos de quadratura, e quanto mais próxima $g(x)$ for de $\exp(x^2)$, melhor a aproximação obtida com o método. De [Demidenko \(2004\)](#) podem-se destacar alguns comentários em relação à QGH. Primeiro, quanto mais afastado de 0 estiver o ponto, menor o peso associado. Segundo, os pontos de quadratura são simétricos ao redor de 0 e pontos com mesmo valor absoluto têm pesos iguais. Terceiro, com um número de pontos n superior a 13 é pouco provável uma melhora na precisão porque os pesos se aproximam de 0 rapidamente quando $n \rightarrow \infty$. Como ilustração, suponha-se que o interesse seja obter os pontos e pesos de quadratura para $n = 5$. Assim, é possível usar o comando `gauss.quad(n=5, kind="hermite")` obtendo-se os vetores de pontos e pesos dados por

$$\begin{aligned} \mathbf{P} &= \{-2,0202; -0,9586; 0; 0,9586; 2,0202\} \\ \text{e } \mathbf{W} &= \{0,02; 0,3936; 0,9453; 0,3936; 0,02\}. \end{aligned}$$

Como exemplo suponha-se que o interesse seja obter numericamente uma aproximação da integral da função $g_1(x) = \exp(-(x-1)^2)$ sobre a reta real usando cinco pontos de quadratura. Na Figura 7.1 apresenta-se o perfil da função $g_1(x)$. No eixo horizontal foram posicionados os pontos de quadratura p_i representados por pontos pretos. Aproximando a integral de $g_1(x)$ por meio da expressão (7.1), e usando os pontos $\mathbf{P}$ e os pesos $\mathbf{W}$ anteriormente calculados, o resultado obtido é 1,77134, enquanto o valor exato da integral é 1,77245. Observa-se então que neste exemplo a aproximação gera um valor próximo do verdadeiro valor da integral.

Figura 7.1: Função $g_1(x)$ e pontos de quadratura.

Suponha-se agora que o interesse é obter numericamente uma aproximação da integral da função $g_2(x) = \exp(-5(x-3)^2)$ na reta usando os mesmos cinco pontos de quadratura do exemplo anterior. No gráfico da esquerda na Figura 7.2 apresenta-se o perfil da função

$g_2(x)$ e os pontos de quadratura p_i . Ao usar a expressão (7.1), usando os pontos e pesos de quadratura $\mathbf{P}$ e $\mathbf{W}$, obtem-se que a aproximação da integral da função $g_2(x)$ é 0,00972, enquanto o valor correto para integral é de 0,79266. Esta aproximação incorreta deve-se a que os pontos de quadratura estão afastados da região em que a função $g_2(x)$ tem valores mais altos, por tanto, isso ocasiona que a aproximação com a expressão (7.1) seja insatisfatória. Uma solução simples é incrementar o número de pontos de quadratura n para tentar cobrir a região em que a função tem valores mais altos. No entanto, essa solução não assegura uma boa aproximação porque os pontos de quadratura afastados de zero têm pesos baixos na expressão (7.1) o qual ocasiona que esses pontos, localizados na parte de maiores valores da função, não contribuam muito para a aproximação devido a sua baixa importância. Além disso, em algumas situações, aumentar de forma exagerada n pode acarretar custos e problemas computacionais. Para contornar esse problema, existe uma versão do método chamada quadratura Gauss-Hermite adaptativa (Liu e Pierce, 1994; Pinheiro e Bates, 1995) a qual transforma os pontos p_i , centrando-os e espalhando-os ao redor do ponto de máximo $\hat{x}$ da função $\log(g(x))$. A transformação dos pontos de quadratura p_i nos novos pontos p_i^* é dada pela expressão $p_i^* = \sqrt{2}\hat{\sigma}p_i + \hat{x}$ em que

$$\hat{\sigma}^2 = \left[-\frac{d^2}{dx^2} \log(g(x)) \Big|_{x=\hat{x}} \right]^{-1}.$$

Assim a aproximação da integral da função $g(x)$ na reta real pela quadratura Gauss-Hermite adaptativa (QGHA) é dada por

$$\int_{\mathbb{R}} g(x) dx \approx \sqrt{2}\hat{\sigma} \sum_{i=1}^n g(p_i^*) \exp(p_i^2) w_i. \quad (7.2)$$

Figura 7.2: Função $g_2(x)$ com os pontos de quadratura p_i e p_i^* .

Note-se que na expressão (7.2) a função $g(x)$ é avaliada nos pontos p_i^* enquanto o fator

$\exp(\cdot)$ é avaliado nos pontos p_i . Para o exemplo com a função $g_2(x)$ tem-se que $\hat{x} = 3$ e $\hat{\sigma} = 0.31623$. Assim, os novos pontos de quadratura são $\mathbf{P}^* = \{2.0965, 2.5713, 3, 3.4287, 3.9035\}$. No painel direito da Figura 7.2 apresenta-se a função $g_2(x)$ com os novos pontos de quadratura p_i^* e observa-se como os cinco novos pontos estão centrados e distribuídos na região de maiores valores de $g_2(x)$. Aplicando a expressão (7.2), com os novos pontos de quadratura, obtem-se que a integral é 0,79266, que é uma aproximação melhor da integral de $g_2(x)$.

A fim de facilitar a compreensão dos métodos QGH e QGHA no caso multidimensional, um exemplo no caso bidimensional é apresentado em detalhe. Suponha-se que o interesse é calcular a integral de $g(x_1, x_2)$ em $\mathbb{R}^2$ usando cinco pontos de quadratura. Suponha-se também que a função $g(x_1, x_2)$ corresponde à função densidade de uma distribuição normal bivariada com média $\boldsymbol{\mu} = (-2, -2)^T$ e variâncias e covariância dadas por 1, 2 e -0.5, respectivamente. Neste caso é preciso construir um conjunto com elementos bidimensionais, baseado nos pontos de quadratura $\mathbf{P} = \{p_1, p_2, \dots, p_5\}$, os quais correspondem ao produto cartesiano de $\mathbf{P}$. Denotando por $\mathbf{Z}$ esse conjunto com 25 elementos tem-se que $\mathbf{Z}$ está formado por

$$\begin{aligned} \mathbf{Z} = \{ & (p_1, p_1), (p_1, p_2), \dots, (p_1, p_5), \\ & (p_2, p_1), (p_2, p_2), \dots, (p_2, p_5), \\ & \vdots \\ & (p_5, p_1), (p_5, p_2), \dots, (p_5, p_5) \}. \end{aligned}$$

Os pesos de quadratura, denotados por $\mathbf{A}$, são dados pelo produto dos pesos associados a cada um dos elementos de $\mathbf{Z}$ e são dados por

$$\begin{aligned} \mathbf{A} = \{ & w_1 w_1, w_1 w_2, \dots, w_1 w_5, \\ & w_2 w_1, w_2 w_2, \dots, w_2 w_5, \\ & \vdots \\ & w_5 w_1, w_5 w_2, \dots, w_5 w_5 \}. \end{aligned}$$

Assim, as expressões para aproximar a integral de $g(x_1, x_2)$ em $\mathbb{R}^2$ por meio dos métodos QGH e QGHA são dadas por

$$\text{Para QGH:} \quad \int_{\mathbb{R}^2} g(x_1, x_2) dx_1 dx_2 \approx \sum_{i=1}^{25} g(\mathbf{z}_i) \exp(\mathbf{z}_i^T \mathbf{z}_i) a_i, \quad (7.3)$$

$$\text{Para QGHA:} \quad \int_{\mathbb{R}^2} g(x_1, x_2) dx_1 dx_2 \approx 2 \left| \hat{\mathbf{Q}} \right|^{1/2} \sum_{i=1}^{25} g(\mathbf{z}_i^*) \exp(\mathbf{z}_i^T \mathbf{z}_i) a_i, \quad (7.4)$$

em que $\mathbf{z}_i$ e a_i correspondem a cada um dos elementos de $\mathbf{Z}$ e $\mathbf{A}$, respectivamente. Os novos pontos de quadratura $\mathbf{z}_i^*$ para QGHA são centrados ao redor do ponto de máximo

$\hat{\mathbf{x}}$ de $\log(g(x_1, x_2))$ e são dados por $\mathbf{z}_i^* = \hat{\mathbf{x}} + \sqrt{2\hat{\mathbf{Q}}}^{1/2} \mathbf{z}_i$, em que $\hat{\mathbf{Q}}^{1/2}$ corresponde à raiz quadrada de Cholesky da matriz de curvatura $\hat{\mathbf{Q}}$ dada por

$$\hat{\mathbf{Q}} = \left[-\frac{d^2}{dx_1 dx_2} \log(g(x_1, x_2)) \Big|_{\mathbf{x}=\hat{\mathbf{x}}} \right]^{-1}.$$

A Figura 7.3 apresenta as curvas de nível para $g(x_1, x_2)$. No gráfico à esquerda foram situados os 25 pontos de quadratura e no gráfico à direita os novos pontos de quadratura $\mathbf{z}_i^*$ transformados. Ao contrário dos pontos $\mathbf{z}_i$, observa-se que os pontos $\mathbf{z}_i^*$ estão melhor localizados na região de maiores valores de $g(x_1, x_2)$ e isto é refletido na aproximação da integral. Usando as expressões (7.3) e (7.4) obtém-se que a integral de $g(x_1, x_2)$ é 0,4719 com QGH e 0,9999 com QGHA.

Figura 7.3: Curvas de nível para a função $g(x_1, x_2)$ com os pontos de quadratura $\mathbf{z}_i$ e $\mathbf{z}_i^*$.

Baseados nas expressões apresentadas para o caso bivariado, os métodos QGH e QGHA podem ser estendidos para o caso de uma integral q -dimensional de uma função $g(\mathbf{x})$ em $\mathbb{R}^q$. Neste caso, com n pontos de quadratura, $\mathbf{Z}$ é obtido por meio do produto cartesiano de $\mathbf{P}$ e os pesos de quadratura $\mathbf{A}$ similarmente são obtidos por meio do produto Kronecker (denotado por $\otimes$) dos pesos originais $\mathbf{W}$. As expressões para a obtenção de $\mathbf{Z}$ e $\mathbf{A}$ são as seguintes:

$$\mathbf{Z} = \underbrace{\mathbf{P} \times \dots \times \mathbf{P}}_{q \text{ vezes}} = \mathbf{P}^q \quad \text{e} \quad \mathbf{A} = \underbrace{\mathbf{W} \otimes \dots \otimes \mathbf{W}}_{q \text{ vezes}} \quad (7.5)$$

Assim, as expressões para aproximar a integral de $g(\mathbf{x})$ em $\mathbb{R}^q$ por meio dos métodos QGH

e QGHA são dadas por

$$\text{Para QGH:} \quad \int_{\mathbb{R}^q} g(\mathbf{x}) d\mathbf{x} \approx \sum_{i=1}^{n^q} g(\mathbf{z}_i) \exp(\mathbf{z}_i^T \mathbf{z}_i) a_i, \quad (7.6)$$

$$\text{Para QGHA:} \quad \int_{\mathbb{R}^q} g(\mathbf{x}) d\mathbf{x} \approx \left| \hat{\mathbf{Q}} \right|^{1/2} 2^{q/2} \sum_{i=1}^{n^q} g(\mathbf{z}_i^*) \exp(\mathbf{z}_i^T \mathbf{z}_i) a_i, \quad (7.7)$$

em que $\mathbf{z}_i$ e a_i correspondem a cada um dos elementos de $\mathbf{Z}$ e $\mathbf{A}$, respectivamente. Os novos pontos de quadratura $\mathbf{z}_i^*$ para QGHA são centrados ao redor do máximo $\hat{\mathbf{x}}$ de $\log(g(\mathbf{x}))$ e são dados por $\mathbf{z}_i^* = \hat{\mathbf{x}} + \sqrt{2} \hat{\mathbf{Q}}^{1/2} \mathbf{z}_i$, em que $\hat{\mathbf{Q}}^{1/2}$ corresponde à decomposição de Cholesky da matriz de curvatura $\hat{\mathbf{Q}}$ dada por:

$$\hat{\mathbf{Q}} = \left[-\frac{d^2}{d\mathbf{x}^2} \log(g(\mathbf{x})) \right]_{\mathbf{x}=\hat{\mathbf{x}}}^{-1}.$$

Dos exemplos anteriores é evidente que a quadratura Gauss-Hermite adaptativa gera melhores resultados que a QGH. No entanto, o custo computacional da aproximação incrementa-se pela otimização requerida para a transformação dos pontos de quadratura. Se o interesse é resolver uma integral uma vez só, este custo computacional adicional não é expressivo, mas quando a QGHA é usada em um processo iterativo para estimar os parâmetros de um modelo misto, o método torna-se computacionalmente intensivo. Se o tempo de processamento é um aspecto fundamental na obtenção das estimativas dos parâmetros nos modelos mistos, [Hartzel et al. \(2001\)](#) recomendam usar a QGH com poucos pontos de quadratura para obter valores iniciais dos parâmetros e em seguida, usar a QGHA para melhorar a precisão dos resultados. Para mais detalhes da aplicação do método QGHA em modelos mistos, vide [Hartzel et al. \(2001\)](#) e para aspectos técnicos da implementação dos métodos QGH e QGHA recomenda-se [Ribeiro et al. \(2012\)](#).

7.2 Melhorando a QGHA com a eliminação de pontos

Um aspecto fundamental na aplicação da QGH e QGHA é a escolha do número n de pontos de quadratura. Um número elevado de pontos de quadratura implica um custo computacional maior e possíveis problemas computacionais. Por exemplo, para um problema que precise resolver uma integral de ordem q , o custo computacional aumenta consideravelmente devido a que é necessário considerar todas as combinações dos n pontos para cada uma das integrais, gerando isto um conjunto de n^q pontos. Por exemplo, para obter a integral de uma função com três variáveis usando 15 pontos de quadratura, é preciso construir uma matriz com $15^3 = 3375$ combinações de pontos. Para cada uma dessas n^q combinações, os novos pesos são obtidos como o produto dos pesos individuais iniciais. No entanto, há algumas dessas n^q combinações que têm pesos pequenos e que não contribuem para a aproximação da integral. Por tanto, é preciso contar com uma ferramenta para identificar e eliminar

essas possíveis combinações que não contribuem e que encarecem o processo de aproximação.

Visando este fim, nesta seção é apresentado o processo de eliminação de pontos de quadratura para a aproximação de uma integral multidimensional apresentado por [Hernández et al. \(2013\)](#). A idéia é a seguinte. Aqueles pontos do novo conjunto de pontos $\mathbf{Z}$, tais que os pesos associados a_i sejam inferiores a um valor de referência ψ , serão removidos e não são usados na aproximação devido a que a importância a_i não é expressiva e não contribuem à aproximação da integral. O valor de referência ψ depende de n , q e os pesos por meio da expressão

$$\psi = \frac{w_{[1]} w_{[\frac{n+1}{2}]}}{n^{q-1}},$$

em que $w_{[1]}$ e $w_{[\frac{n+1}{2}]}$ correspondem, respectivamente, ao mínimo e á mediana dos pesos originais $\mathbf{W}$. Usando as expressões (7.6) ou (7.7) com os pontos restantes de $\mathbf{Z}$, a soma terá menos elementos, acarretando um menor tempo de processamento. No caso de uma única integral essa redução de tempo é irrelevante, mas em um processo iterativo pesado, a diferença pode ser importante.

A função `GHQ(n, ndim, pruning=TRUE)` apresentada no Capítulo 8 pode ser usada para obter os pontos e pesos de quadratura com o enfoque de eliminação para um número de pontos de quadratura n e dimensão da integral $ndim$ dados. Adicionalmente, na função proposta é possível escolher remover ou não aqueles pontos cujos pesos sejam inferiores a θ por meio do parâmetro `pruning`, o valor padrão para esse parâmetro é `TRUE`. A função `GHQ` fornece uma lista com três elementos, o primeiro deles corresponde aos pontos de quadratura $\mathbf{Z}$, o segundo aos pesos individuais e o terceiro aos pesos $\mathbf{A}$ usados na aproximação.

Como ilustração da redução no número de pontos com o enfoque proposto, a Tabela 7.1 apresenta o número de pontos totais com e sem a eliminação de pontos para a aproximação de uma integral com $q = 2, 3$ considerando $n = 3, 7, 15$ pontos iniciais de quadratura usando a função `GHQ`. Da tabela observa-se que existe uma diminuição do número de combinações totais com a eliminação dos pontos com pesos inferiores a ψ . Na Figura 7.4 apresentam-se os pontos sem e com eliminação para os casos de $q = 2$ e $q = 3$. Observa-se da figura que as combinações eliminadas estão situadas nas fronteiras das regiões e que são mantidas as combinações localizadas na parte central. A vantagem de realizar a eliminação de pontos ao usar uma aproximação pela quadratura de Gauss-Hermite é a diminuição do número de vezes que a função de interesse é avaliada. Isto é particularmente crucial nos modelos mistos no quais é preciso calcular várias integrais em um processo iterativo para a obtenção das estimativas dos parâmetros do modelo.

Tabela 7.1: Número de combinações de pontos finais para solucionar $q = 2, 3$ integrais com $n = 3, 7, 15$ pontos de quadratura.

n	$q = 2$			$q = 3$		
	Sem corte	Com corte	Pd(%)	Sem corte	Com corte	Pd(%)
3	9	5	44,44	27	19	29,63
7	49	37	24,49	343	251	26,82
15	225	185	17,77	3375	2199	34,84

Pd significa percentagem de diminuição.

Figura 7.4: Combinações dos pontos de quadratura sem e com a eliminação.

Capítulo 8

Pacote ‘wlmm’

Neste capítulo apresentam-se as principais funções do pacote ‘wlmm’ desenvolvido na linguagem R com o intuito de ajustar modelos multiníveis Weibull. A função principal é `wlmmML`, que permite obter as estimativas dos parâmetros do modelo pelo método de máxima verossimilhança. Esta função é bastante flexível e permite considerar intercepto e inclinação aleatórias nos modelos dos dois parâmetros da distribuição Weibull com qualquer uma das parametrizações *WEI*, *WEI2* e *WEI3* descritas no Apêndice A. A maximização da função de verossimilhança pode ser realizada com o otimizador `optim` ou `nlminb`. A aproximação das integrais envolvidas na obtenção da função densidade marginal do vetor de observações para cada grupo pode ser realizada com os métodos QGH ou QGHA, como descritos no Capítulo 7. A distribuição dos interceptos aleatórios é flexibilizada e pode-se escolher entre normal, log-gama, logística e Cauchy; por enquanto, só é possível assumir distribuição normal multivariada no caso de interceptos e inclinações aleatórias.

<code>wlmmML</code>	Ajuste do modelo multinível Weibull por máxima verossimilhança
---------------------	--

Descrição

Esta função permite obter as estimativas dos parâmetros de um modelo multinível Weibull pelo método de máxima verossimilhança.

Uso

```
wlmmML(formula, sigma.formula, data, n.points=11,  
        param="WEI3", re.dist="NORMAL", method="GHQ",  
        control=list(eval.max=1000, iter.max=1000, trace=5),  
        transf.par.disp=FALSE, A=NULL,  
        optimizer = "nlminb", optim.method = "L-BFGS-B")
```

Argumentos

formula	fórmula de duas partes para o preditor linear do parâmetro μ . É usada a mesma estrutura de Bates et al. (2012) . No lado esquerdo de $\sim$ é indicada a variável resposta. Na parte direita tem-se as variáveis associadas aos efeitos fixos e entre parênteses as variáveis com coeficientes aleatórios seguidas do símbolo $ $ e a variável que gera os grupos. Por exemplo com <code>resp~x1+x2+(1+x2 grupo)</code> temos três coeficientes de efeitos fixos, β_0 , β_{x1} e β_{x2} , e dois coeficientes com aleatórios devido à variável grupo.
sigma.formula	fórmula para o preditor linear do parâmetro σ . Esta fórmula só deve ter o lado direito com a mesma estrutura do argumento anterior.
data	objeto onde estão armazenadas as variáveis da análise e deve ter a estrutura de um <code>data.frame</code> .
n.points	número de pontos de quadratura usados para aproximar cada uma das integrais.
param	tipo de parametrização. Estão disponíveis WEI, WEI2 e WEI3 como no pacote <code>gamlss</code> de Rigby e Stasinopoulos (2005) .
re.dist	distribuição para os interceptos aleatórios. Estão disponíveis NORMAL, LG para a distribuição log-gama, LOGISTIC e CAUCHY. Para o caso de interceptos e inclinações aleatórias só é possível usar a distribuição normal bivariada como distribuição dos efeitos aleatórios.
method	tipo de quadratura Gauss–Hermite para aproximar as integrais. Estão disponíveis GHQ para o caso de interceptos e inclinações aleatórias e a versão adaptativa AGHQ só para o caso de interceptos aleatórios.
control	lista com elementos de control e compatíveis com o otimizador <code>nlminb</code> usado para a maximização da função verossimilhança marginal.
transf.par.disp	variável lógica, TRUE se os parâmetros associados às distribuições dos efeitos aleatórios devem ser transformados à escala $\Re$ para a busca ou FALSE caso contrario.
A	mínimo valor admissível para a busca dos parâmetros τ_1 e τ_2 no modelo com interceptos aleatórios.
optimizer	otimizador a usar. Estão disponíveis <code>nlminb</code> e <code>optim</code> .
optim.method	tipo de método a usar caso o otimizador fornecido seja <code>optim</code> , para mais detalhes veja-se <code>optim</code> .

Detalhes

A variável resposta no argumento `formula` pode ingresar com a informação da censura tipo I à direita na forma usual do pacote `survival` de [Therneau \(2012\)](#); se a variável `status` contém a informação da censura para as respostas `resp`, então a parte esquerda da fórmula é escrita como `Surv(resp, status)`.

Valores

É obtido um objeto da classe `weibullreg`.

Exemplos

```
# Exemplo com interceptos aleatórios
# Construindo o data.frame considerando N=5 grupos
# e ni=5 observações por grupo. Variâncias de 1 para os
# interceptos aleatórios.
set.seed(123)
dados <- ransam(N=5, ni=5, b1=4, b2=2,
                sd10=1, sd20=1, param="WEI3")

dados
# Para ajustar o modelo
mod <- wlmmML(formula=Y~1+(1|subject), sigma.formula=~1+(1|subject),
               data=dados, n.points=11, re.dist="NORMAL", param="WEI3",
               A=1e-8, control=list(trace=0))
summary(mod)

# Exemplo com interceptos e inclinações aleatórios em mu
# e intercepto aleatório em sigma, com N=5 e ni=5
set.seed(12345)
dados <- ransam(N=5, ni=5, b1=c(1,2), b2=c(1,1),
                sd10=0.5, sd11=0.5, rho1=-0.5,
                sd20=0.8, param="WEI3")

dados
# Para ajustar o modelo na escala transformada
mod <- wlmmML(formula=Y~1+x11+(1+x11|subject),
               sigma.formula=~1+x21+(1|subject),
               data=dados, n.points=11, re.dist="NORMAL", param="WEI3",
               A=1e-8, control=list(trace=5), transf.par.disp=TRUE)
summary(mod)
# Comparando os resultados obtidos
theta <- c(1,2,1,1,0.5,0.5,-0.5,0.8)
names(theta) <- c("b10","b11","b20","b21","sd10","sd11","rho1","sd20")
```

```
cbind(theta=theta, theta.hat.transf=mod$fit$par,
      theta.hat=c(mod$fit$par[1:4], exp(mod$fit$par[5:6]),
      inv.transf.rho(mod$fit$par[7]), exp(mod$fit$par[8])))
```

wlmmBUGS	Ajuste do modelo multinível Weibull usando OpenBUGS
----------	---

Descrição

Esta função permite obter as estimativas do modelo multinível Weibull com interceptos aleatórios normais usando WinBUGS, BRugs, ou OpenBUGS. As distribuições *a priori* usadas para os efeitos fixos foram $\beta_i \sim N(0; 0,001)$ e para as variâncias dos interceptos aleatórios foram $\tau_i \sim Gama(0,001; 0,001)$ com as parametrizações usadas em BUGS.

Uso

```
wlmmBUGS(formula, sigma.formula, data, param = "WEI3",
          n.chains=3, n.iter, inits=NULL, transf.par.disp=FALSE)
```

Argumentos

formula	fórmula de duas partes para o preditor linear do parâmetro μ . É usada a mesma estrutura de Bates et al. (2012) . Na parte esquerda de $\sim$ é especificada a variável resposta. Na parte direita tem-se as variáveis associadas aos efeitos fixos e entre parênteses as variáveis com coeficientes aleatórios seguidas do símbolo e a variável que gera os grupos. Por enquanto só é possível incluir interceptos aleatórios e observações sem censura.
sigma.formula	fórmula para o preditor linear do parâmetro σ . Esta fórmula só deve ter parte direita com a mesma estrutura do argumento anterior.
data	objeto onde estão armazenadas as variáveis da análise e deve ter a estrutura <i>data.frame</i> .
param	tipo de parametrização, estão disponíveis WEI, WEI2 e WEI3 como no pacote gamlss de Rigby e Stasinopoulos (2005) .
n.chains	número de cadeias a usar.
n.iter	número de iterações a usar.
inits	lista com os valores iniciais para cada uma das cadeias.
transf.par.disp	variável lógica, TRUE indica que os erros padrão dos interceptos aleatórios devem ser obtidos na escala log; FALSE para a escala usual.

Valores

É obtida uma lista da classe mcmc.

Exemplos

```
# Exemplo com interceptos aleatórios
# Construindo o data.frame considerando N=5 grupos
# e ni=5 observações por grupo. Variâncias de 1 para os
# interceptos aleatórios.
set.seed(12345)
dados <- ransam(N=10, ni=10, b1=4, b2=2,
                sd10=1, sd20=1, param="WEI")

dados
mod <- wlmBUGS(formula=Y~1+(1|subject),
               sigma.formula=~1+(1|subject),
               data=dados, param="WEI",
               n.iter=1000, n.adapt=5000,
               n.chains=3)

summary(mod)
```

Referências

Spiegelhalter *et al.* (2012) e Spiegelhalter *et al.* (2003).

ransam	Gerador de amostras aleatórias
--------	--------------------------------

Descrição

Função usada para gerar amostras aleatórias com distribuição Weibull e efeitos aleatórios.

Uso

```
ransam(N, ni, b1, b2,
       sd10=NULL, sd11=NULL, rho1=NULL,
       sd20=NULL, sd21=NULL, rho2=NULL,
       param = "WEI3", p.cen=0)
```

Argumentos

N	número de grupos.
ni	número de observações por grupo. Só é possível igual número de observações por grupo.

b1	vetor com os efeitos fixos no parâmetro μ .
b2	vetor com os efeitos fixos no parâmetro σ .
sd10	erro padrão para o intercepto aleatório no preditor linear em μ .
sd11	erro padrão para a inclinação aleatória no preditor linear em μ .
rho1	coeficiente de correlação entre o intercepto e inclinação aleatória no preditor linear em μ .
sd20	erro padrão para o intercepto aleatório no preditor linear em σ .
sd21	erro padrão para a inclinação aleatória no preditor linear em σ .
rho2	coeficiente de correlação entre o intercepto e inclinação aleatória no preditor linear em σ .
param	tipo de parametrização para a geração das observações, estão disponíveis WEI, WEI2 e WEI3 como no pacote <code>gamlss</code> de Rigby e Stasinopoulos (2005) .
p.cen	percentagem de observações censuradas na amostra. O valor de percentagem deve estar entre 0 e 1.

Detalhes

Para obter as observações censuradas calcula-se o quantil `p.cen` das observações geradas e aquelas maiores ou iguais ao quantil são substituídas pelo valor do quantil.

Valores

Obtem-se um objeto `data.frame` com os seguintes elementos:

Y	variável resposta.
x1i	coluna i -ésima da matriz associada ao preditor linear em μ .
x2i	coluna i -ésima da matriz associada ao preditor linear em σ .
delta	variável indicadora da censura, 0 para censura e 1 para as observações não censuradas.
subject	variável numérica indicando cada um dos grupos.

Exemplos


```
# Gerando uma amostra aleatória com
# intercepto e inclinação aleatória em mu
# e só intercepto em sigma
ransam(N=5, ni=3, b1=c(2,-3), b2=c(1,-3),
        sd10=1, sd11=0.9, rho1=-0.5, sd20=0.9,
        param="WEI", p.cen=0.30)
```

GHQ	Gerador das combinações dos pontos de quadratura Gauss-Hermite
-----	--

Descrição

Esta função permite obter todas as combinações de k pontos de quadratura para solucionar uma integral q -dimensional.

Uso

```
GHQ(n.pontos, ndim, pruning = TRUE)
```

Argumentos

n.pontos	número de pontos da quadratura.
ndim	número de integrais ou dimensão da função a integrar.
pruning	variável lógica, TRUE para eliminar combinações de pontos com pesos inferiores a θ , FALSE para não realizar a eliminação.

Detalhes

Aquelas combinações de pontos com pesos inferiores ao valor θ são eliminadas porque essas combinações aportam pouco a aproximação por meio da quadratura. Para mais detalhes veja-se a seção [7.2](#).

Valores

Obtém-se uma lista com três elementos, duas matrizes com as combinações de nós e pesos e um vetor com o produto dos pesos finais.

Exemplos

```
# Sem eliminação
GHQ(n.pontos=2, ndim=3, pruning = FALSE)
# Com eliminação
GHQ(n.pontos=2, ndim=3)
```

summary	função para obter a tabela de resumo
---------	--------------------------------------

Descrição

Esta função permite obter uma tabela de resumo para objetos da classe `weibullreg` obtidos com a função `wlmmML`.

Uso

`summary(mod)`

Argumentos

`mod` modelo obtido com a função `wlmmML`.

residual	função para obter os resíduos
----------	-------------------------------

Descrição

Função usada para obter os resíduos r_o , r_q , r_d e r_M .

Uso

`residual(mod)`

Argumentos

`mod` modelo obtido com a função `wlmmML`.

Valores

Obtem-se uma lista com os seguintes elementos:

`ro` resíduo r_o .

`rq` resíduo r_q .

`rM` resíduo r_M .

`rd` resíduo r_d .

<code>u.predict</code>	função para prever os interceptos aleatórios
------------------------	--

Descrição

Função usada para prever só os interceptos aleatórios no modelo multinível Weibull.

Uso

```
u.predict(mod)
```

Argumentos

`mod` modelo obtido com a função `wlmmML`.

Valores

Obtem-se uma matriz de duas colunas, a primeira para as previsões dos interceptos aleatórios em μ e a segunda para as previsões dos interceptos aleatórios em σ .

Capítulo 9

Conclusões

Nesta tese foram apresentados os modelos multiníveis Weibull nos quais a parte sistemática dos dois parâmetros contém tanto efeitos fixos quanto interceptos aleatórios. Uma das novidades da proposta é a flexibilidade para a escolha da distribuição dos interceptos aleatórios. Pode-se escolher entre uma das seguintes quatro distribuições: normal, log-gama, logística e Cauchy. Uma outra extensão para os modelos multiníveis Weibull foi proposta na tese, que consistiu em incluir intercepto e inclinação aleatórias com distribuição normal bivariada nos dois parâmetros da distribuição. Um aspecto a destacar é a possibilidade da inclusão de observações censuradas, o qual transforma estes modelos numa ferramenta útil para a análise de dados de sobrevivência. Adicionalmente, a definição do modelo permite a análise de dados em três parametrizações encontradas na literatura para a distribuição Weibull.

Para os modelos multiníveis Weibull foram propostos três tipos de resíduos: o resíduo ordinário padronizado, o resíduo componente do desvio e o resíduo quantil normal aleatorizado. Por meio de um estudo de simulação Monte Carlo concluiu-se que só os dois últimos resíduos têm distribuição empírica próxima da normal quando o modelo é corretamente especificado.

Uma característica diferenciada dos modelos propostos é que a estimação do vetor de parâmetros, composto pelos efeitos fixos e as componentes de variância, é realizada em forma conjunta pelo método de máxima verossimilhança com o uso da quadratura de Gauss Hermite para aproximar a função de verossimilhança. A quadratura de Gauss-Hermite foi considerada nas versões usual e adaptativa e numa nova proposta melhorada mais eficiente em termos de tempo computacional. Todos os procedimentos computacionais nos modelos propostos tais como estimação de parâmetros, predição dos efeitos aleatórios, obtenção dos resíduos e resumo de resultados foram desenvolvidos na linguagem R e organizados no pacote ‘wlmm’ para um possível uso por parte de pesquisadores interessados nos modelos ou nos procedimentos internos.

Para os modelos propostos sugere-se usar o teste da razão de verossimilhanças (RV) para decidir se é apropriado ou não a inclusão de interceptos aleatórios. Através de um

estudo de simulação de Monte Carlo com os modelos multiníveis com interceptos aleatórios com distribuição normal, obteve-se que a distribuição empírica da estatística do teste RV é próxima de uma mistura 0,5:0,5 de distribuições χ_0^2 e χ_1^2 .

Devido ao grande interesse encontrado na literatura em relação ao impacto de assumir incorretamente a distribuição dos efeitos aleatórios nos modelos lineares generalizados mistos, na tese foi desenvolvido um estudo de simulação na mesma direção para contribuir ao estudo desse problema. No estudo considerou-se o modelo multiníveis Weibull em que os interceptos aleatórios foram gerados com uma de seis distribuições, mas obtidas as estimativas dos parâmetros assumindo que a distribuição dos interceptos aleatórios é normal. Dos resultados foi encontrado impacto só nas estimativas das componentes de variância quando a verdadeira distribuição dos efeitos aleatórios foi assimétrica.

Como possíveis trabalhos futuros pode-se citar entre outros:

- Ampliar o estudo de simulação para estudar a distribuição empírica da estatística do teste RV nos modelos multiníveis com interceptos aleatórios não normais e nos modelos multiníveis com intercepto e inclinação aleatórias.
- Utilizar o teste do tipo score unilateral para estudar a inclusão de interceptos aleatórios na modelagem nos parâmetros dos modelos multiníveis Weibull, assim como Savalli *et al.* (2006) e Russo *et al.* (2012) usaram o teste score em modelos mistos lineares e não lineares, respectivamente.
- Estender o estudo da incorreta especificação da distribuição dos efeitos aleatórios usando o enfoque de Neuhaus *et al.* (2011), que consiste em gerar os efeitos aleatórios com uma distribuição fixa e obter as estimativas dos parâmetros do modelo assumindo várias distribuições para estes.

Apêndice A

Parametrizações da distribuição Weibull

A distribuição Weibull proposta por [Weibull \(1939\)](#) é uma das distribuições com ampla aplicabilidade em estudos biomédicos e industriais. A popularidade de seu uso se deve ao fato de la apresentar uma grande variedade de formas e com taxa de falhas monótona ([Colosimo e Giolo, 2006](#)). Na literatura estatística é possível encontrar várias parametrizações da distribuição e neste apêndice apresentam-se as três versões usadas no presente trabalho. Na sequência são dadas expreesões para a função de densidade, esperança, variância, função de distribuição acumulada e taxa de falha. As três parametrizações são denotadas respectivamente por *WEI*, *WEI2* e *WEI3*. A primeira delas corresponde à parametrização usual da distribuição Weibull.

Parametrização *WEI*

$$\begin{aligned}f_Y(y \mid \mu, \sigma) &= \frac{\sigma y^{\sigma-1}}{\mu^\sigma} \exp \left[- \left(\frac{y}{\mu} \right)^\sigma \right], \quad \mu > 0, \quad \sigma > 0, \\E(Y) &= \mu \Gamma \left(\frac{1}{\sigma} + 1 \right), \\Var(Y) &= \mu^2 \left[\Gamma \left(\frac{2}{\sigma} + 1 \right) - \Gamma^2 \left(\frac{1}{\sigma} + 1 \right) \right], \\F(y) &= 1 - \exp \left[- \left(\frac{y}{\mu} \right)^\sigma \right], \\e \quad h(y) &= \frac{\sigma y^{\sigma-1}}{\mu^\sigma}.\end{aligned}$$

Parametrização *WEI2*

$$\begin{aligned}
f_Y(y \mid \mu, \sigma) &= \sigma \mu y^{\sigma-1} \exp(-\mu y^\sigma), \quad \mu > 0, \quad \sigma > 0, \\
E(Y) &= \mu^{-1/\sigma} \Gamma\left(\frac{1}{\sigma} + 1\right), \\
Var(Y) &= \mu^{-2/\sigma} \left[\Gamma\left(\frac{2}{\sigma} + 1\right) - \Gamma^2\left(\frac{1}{\sigma} + 1\right) \right], \\
F(y) &= 1 - \exp(-\mu y^\sigma), \\
\text{e } h(y) &= \sigma \mu y^{\sigma-1}.
\end{aligned}$$

Parametrização *WEI3*

$$\begin{aligned}
f_Y(y \mid \mu, \sigma) &= \frac{\sigma}{\kappa} \left(\frac{y}{\kappa}\right)^{\sigma-1} \exp\left[-\left(\frac{y}{\kappa}\right)^\sigma\right], \quad \mu > 0, \quad \sigma > 0, \\
E(Y) &= \mu, \\
Var(Y) &= \mu^2 \left[\Gamma\left(\frac{2}{\sigma} + 1\right) \Gamma^{-2}\left(\frac{1}{\sigma} + 1\right) - 1 \right], \\
F(y) &= 1 - \exp\left[-\left(\frac{y}{\kappa}\right)^\sigma\right], \\
\text{e } h(y) &= \frac{\sigma}{\kappa} \left(\frac{y}{\kappa}\right)^{\sigma-1},
\end{aligned}$$

com $\kappa = \mu/\Gamma(1/\sigma + 1)$.

Nas Figuras A.1 a A.3 apresentam-se os gráficos das funções de densidade, sobrevivência e taxa de falhas nas três versões para diferentes valores dos parâmetros μ e σ . Das figuras observa-se que a distribuição pode tomar formas diferentes e que a taxa de falhas $h(y)$ é sempre crescente, decrescente ou constante.

Figura A.1: Funções de densidade, sobrevivência e risco da parameterização *WEI* para diferentes valores de μ e σ .

Figura A.2: Funções de densidade, sobrevivência e risco da parameterização WEI2 para diferentes valores de μ e σ .

Figura A.3: Funções de densidade, sobrevivência e risco da parameterização WEI3 para diferentes valores de μ e σ .

Apêndice B

Bases de dados

Tabela B.1: Base de dados simulada multiníveis com dois níveis, resposta Weibull e efeitos aleatórios normais.

Obs.	y	x_1	x_2	Grupo	Obs.	y	x_1	x_2	Grupo
1	0,63	2,20	-1,28	1	26	1,24	1,90	-1,07	6
2	0,34	1,70	-0,69	1	27	0,13	1,74	-1,08	6
3	0,00	1,57	-1,27	1	28	0,76	1,74	-1,30	6
4	0,09	2,01	-0,82	1	29	0,05	1,53	-0,97	6
5	0,00	1,86	-0,90	1	30	1,54	2,30	-1,17	6
6	1,52	2,38	-0,46	2	31	0,50	2,02	-1,05	7
7	1,48	1,91	-1,07	2	32	1,57	1,98	-0,89	7
8	1,34	1,94	-0,85	2	33	1,32	2,35	-0,85	7
9	0,85	2,06	-0,71	2	34	1,08	1,58	-0,87	7
10	1,44	2,29	-1,06	2	35	0,85	2,33	-1,54	7
11	0,51	1,94	-0,74	3	36	0,20	2,12	-1,43	8
12	0,77	2,11	-1,02	3	37	0,59	1,98	-1,14	8
13	0,78	1,89	-1,03	3	38	0,93	1,82	-0,96	8
14	0,82	2,31	-0,91	3	39	1,34	2,34	-1,00	8
15	1,00	2,27	-0,80	3	40	1,05	2,04	-1,02	8
16	0,45	1,92	-0,89	4	41	0,33	1,89	-0,81	9
17	0,16	1,64	-1,28	4	42	0,27	2,43	-1,04	9
18	0,67	1,48	-1,43	4	43	0,14	2,17	-0,36	9
19	0,41	1,93	-0,06	4	44	0,11	1,46	-0,81	9
20	1,00	1,78	-1,06	4	45	0,11	2,03	-0,99	9
21	0,32	2,30	-1,33	5	46	0,18	1,63	-0,81	10
22	0,35	1,69	-0,58	5	47	0,66	2,16	-0,85	10
23	0,21	1,68	-1,15	5	48	0,93	2,47	-0,75	10
24	0,32	2,04	-0,77	5	49	0,83	2,44	-0,99	10
25	0,28	1,91	-0,33	5	50	1,14	2,04	-0,95	10

Tabela B.2: Base de dados simulada multinível com dois níveis, resposta Weibull e efeitos aleatórios log-gama.

Obs.	Grupo	y	x_1	x_2	Obs.	Grupo	y	x_1	x_2
1	1	257,20	2,10	-0,87	51	6	134,92	1,81	-1,12
2	1	184,93	1,92	-1,08	52	6	180,53	1,95	-1,18
3	1	244,03	2,04	-1,19	53	6	301,60	2,20	-0,96
4	1	309,08	2,19	-1,44	54	6	156,07	1,88	-1,01
5	1	242,97	2,05	-1,16	55	6	116,96	1,76	-1,14
6	1	413,59	2,37	-0,89	56	6	133,34	1,80	-1,23
7	1	193,67	1,92	-1,14	57	6	143,03	1,80	-0,74
8	1	245,79	2,03	-1,10	58	6	121,25	1,83	-1,12
9	1	280,60	2,11	-0,67	59	6	199,43	2,00	-0,85
10	1	148,56	1,86	-1,02	60	6	161,37	1,93	-0,73
11	2	124,22	1,72	-1,25	61	7	210,19	2,15	-1,25
12	2	227,95	2,01	-1,24	62	7	168,64	2,05	-1,03
13	2	176,08	1,90	-1,17	63	7	115,08	1,88	-1,14
14	2	293,22	2,10	-0,84	64	7	273,27	2,27	-0,75
15	2	291,15	2,14	-1,27	65	7	186,60	2,14	-1,24
16	2	189,41	1,89	-0,90	66	7	62,95	1,60	-0,96
17	2	183,29	1,90	-0,87	67	7	258,52	2,23	-0,87
18	2	210,18	1,93	-0,75	68	7	375,76	2,45	-1,08
19	2	512,30	2,44	-1,14	69	7	321,76	2,39	-1,00
20	2	230,14	2,00	-1,02	70	7	219,27	2,21	-0,89
21	3	155,75	1,76	-1,13	71	8	154,61	1,99	-0,76
22	3	152,99	1,74	-1,31	72	8	94,08	2,08	-0,68
23	3	180,48	1,81	-1,22	73	8	62,09	1,99	-0,89
24	3	284,29	2,12	-1,23	74	8	114,60	2,11	-1,25
25	3	318,11	2,09	-1,11	75	8	100,71	1,87	-0,83
26	3	226,63	2,00	-0,77	76	8	75,96	2,02	-1,39
27	3	149,82	1,73	-1,16	77	8	118,00	1,98	-0,87
28	3	389,97	2,19	-1,12	78	8	115,48	2,08	-0,79
29	3	188,69	1,82	-1,14	79	8	200,83	2,38	-1,07
30	3	162,55	1,85	-1,21	80	8	186,92	2,18	-0,78
31	4	96,02	2,15	-1,04	81	9	10,10	1,81	-0,95
32	4	116,01	2,31	-0,71	82	9	20,68	2,07	-1,09
33	4	107,10	2,22	-1,29	83	9	15,38	1,92	-0,96
34	4	64,72	2,00	-1,13	84	9	7,01	1,59	-0,98
35	4	27,55	1,56	-1,39	85	9	19,39	2,07	-0,80
36	4	99,50	2,21	-1,08	86	9	16,65	1,93	-1,04
37	4	112,33	2,21	-0,96	87	9	11,49	1,85	-1,00
38	4	34,51	1,64	-0,73	88	9	13,82	1,90	-1,12
39	4	59,55	1,94	-0,82	89	9	16,36	2,01	-1,08
40	4	60,32	1,93	-1,01	90	9	18,92	2,05	-1,03
41	5	44,76	1,85	-1,10	91	10	123,63	2,09	-1,26
42	5	50,93	2,00	-1,03	92	10	44,77	1,74	-0,76
43	5	73,47	2,09	-0,99	93	10	62,69	1,78	-1,07
44	5	52,56	1,94	-1,13	94	10	62,52	1,75	-0,91
45	5	106,87	2,28	-0,98	95	10	98,57	1,98	-0,86
46	5	71,72	2,09	-1,14	96	10	164,47	2,23	-1,22
47	5	58,04	1,91	-0,69	97	10	42,98	1,58	-1,43
48	5	74,55	2,11	-1,34	98	10	61,13	1,72	-1,14
49	5	31,13	1,65	-1,02	99	10	96,73	1,95	-0,84
50	5	97,21	2,19	-1,28	100	10	83,97	1,91	-0,89

Apêndice C

Função escore e matriz hessiana para o modelo Weibull com interceptos aleatórios normais

A função densidade marginal aproximada para $\mathbf{y}_i$ no modelo multinível Weibull com efeitos aleatórios normais usando a aproximação QGH é dada por

$$P(\mathbf{y}_i) \approx \sum_{l=1}^{N_{QGH}} \sum_{m=1}^{N_{QGH}} \exp \left[g \left(\mathbf{y}_i, \boldsymbol{\delta}_i, \sqrt{2} \mathbf{p}_{l,m}^\top \mathbf{T} \right) \right] \frac{w_l w_m}{\pi},$$

em que $\mathbf{p}_{l,m} = (p_l, p_m)^\top$ e o logaritmo da função de verossimilhança fica expresso como

$$l(\boldsymbol{\theta}) = \sum_{i=1}^N \log P(\mathbf{y}_i).$$

A função escore e a matriz hessiana são obtidas derivando $l(\boldsymbol{\theta})$ em relação às componentes de $\boldsymbol{\theta}$ como apresentado na sequência.

C.1 Função escore

Derivando $l(\boldsymbol{\theta})$ da expressão (3.14) com relação à r -ésima componente de $\boldsymbol{\beta}_1$ temos que

$$\begin{aligned} \frac{\partial l(\boldsymbol{\theta})}{\partial \beta_{1r}} &= \sum_{i=1}^N \frac{1}{P_i} \left[\sum_{l,m}^{N_{QGH}} e^{g(\cdot)} \left[\mathbf{X}_{1i,r}^\top \text{diag}(\mathbf{A}_i) \boldsymbol{\delta}_i - \mathbf{X}_{1i,r}^\top \text{diag}(\mathbf{B}_i) \mathbf{y}_i^* \right] \frac{w_l w_m}{\pi} \right] \\ &= \sum_{i=1}^N \frac{1}{P_i} \left[\sum_{l,m}^{N_{QGH}} e^{g(\cdot)} \mathbf{X}_{1i,r}^\top [\text{diag}(\mathbf{A}_i) \boldsymbol{\delta}_i - \text{diag}(\mathbf{B}_i) \mathbf{y}_i^*] \frac{w_l w_m}{\pi} \right] \\ &= \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{X}_{1i,r}^\top \mathbf{C}_{1i}}{P_i} \end{aligned}$$

em que

$$\begin{aligned} \mathbf{A}_i &= \left(\frac{\partial \log \alpha_{i1}}{\partial \eta_{1i1}}, \dots, \frac{\partial \log \alpha_{in_i}}{\partial \eta_{1in_i}} \right)^\top, \\ \mathbf{B}_i &= \left(\frac{\partial \alpha_{i1}}{\partial \eta_{1i1}}, \dots, \frac{\partial \alpha_{in_i}}{\partial \eta_{1in_i}} \right)^\top, \\ \mathbf{C}_{1i} &= \sum_{l=1}^{N_{QGH}} \sum_{m=1}^{N_{QGH}} e^{g(\cdot)} \mathbf{W}_1 \frac{w_l w_m}{\pi}, \\ \mathbf{W}_1 &= \text{diag}(\mathbf{A}_i) \boldsymbol{\delta}_i - \text{diag}(\mathbf{B}_i) \mathbf{y}_i^*, \\ \mathbf{y}_i^* &= (y_{i1}^{\sigma_{i1}}, y_{i2}^{\sigma_{i2}}, \dots, y_{in_i}^{\sigma_{in_i}})^\top, \end{aligned}$$

com $g(\cdot) = g(\mathbf{y}_i, \boldsymbol{\delta}_i, \sqrt{2} \mathbf{p}_{l,m}^\top \mathbf{T})$ dada pela expressão (3.9) e $\text{diag}(\cdot)$ uma matriz diagonal. A derivada para $l(\boldsymbol{\theta})$ com relação ao vetor $\boldsymbol{\beta}_1$ é dada por

$$\frac{\partial l(\boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\beta}_1} = \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{X}_{1i}^\top \mathbf{C}_{1i}}{P_i}.$$

Derivando $l(\boldsymbol{\theta})$ em relação à s -ésima componente de $\boldsymbol{\beta}_2$ temos que:

$$\begin{aligned} \frac{\partial l(\boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\beta}_{2s}} &= \sum_{i=1}^N \frac{1}{P_i} \left[\sum_{l,m}^{N_{QGH}} e^{g(\cdot)} \mathbf{X}_{2i,s}^\top [\boldsymbol{\delta}_i + \text{diag}(\mathbf{D}_i) \boldsymbol{\delta}_i + \text{diag}(\boldsymbol{\sigma}_i^*) \log(\mathbf{y}_i) - \mathbf{E}_i] \frac{w_l w_m}{\pi} \right] \\ &= \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{X}_{2i,s}^\top \mathbf{C}_{2i}}{P_i}, \end{aligned}$$

em que

$$\begin{aligned} \mathbf{D}_i &= \left(\frac{\partial \log \alpha_{i1}}{\partial \eta_{2i1}}, \dots, \frac{\partial \log \alpha_{in_i}}{\partial \eta_{2in_i}} \right)^\top, \\ \mathbf{E}_i &= \left(\frac{\partial \alpha_{i1} y_{i1}^{\sigma_{i1}}}{\partial \eta_{2i1}}, \dots, \frac{\partial \alpha_{in_i} y_{in_i}^{\sigma_{in_i}}}{\partial \eta_{2in_i}} \right)^\top, \\ \mathbf{C}_{2i} &= \sum_{l=1}^{N_{QGH}} \sum_{m=1}^{N_{QGH}} e^{g(\cdot)} \mathbf{W}_2 \frac{w_l w_m}{\pi}, \\ \mathbf{W}_2 &= \boldsymbol{\delta}_i + \text{diag}(\mathbf{D}_i) \boldsymbol{\delta}_i + \text{diag}(\boldsymbol{\sigma}_i^*) \log(\mathbf{y}_i) - \mathbf{E}_i, \\ \boldsymbol{\sigma}_i^* &= (\delta_{i1} \sigma_{i1}, \dots, \delta_{in_i} \sigma_{in_i})^\top. \end{aligned}$$

A derivada para $l(\boldsymbol{\theta})$ em relação ao vetor $\boldsymbol{\beta}_2$ é dada por

$$\frac{\partial l(\boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\beta}_2} = \sum_{i=1}^N \frac{\mathbf{X}_{2i}^\top \mathbf{C}_{2i}}{P_i}.$$

Derivando $l(\boldsymbol{\theta})$ em relação τ_1 temos que

$$\begin{aligned}\frac{\partial l(\boldsymbol{\theta})}{\partial \tau_1} &= \sum_{i=1}^N \frac{1}{P_i} \left[\sum_{l,m}^{N_{QGH}} e^{g(\cdot)} \sqrt{2} p_l [\boldsymbol{\delta}_i^\top \mathbf{A}_i - \mathbf{B}_i^\top \mathbf{y}_i^*] \frac{w_l w_m}{\pi} \right] \\ &= \sum_{i=1}^N \frac{C_{3i}}{P_i},\end{aligned}$$

em que

$$\begin{aligned}C_{3i} &= \sum_{l=1}^{N_{QGH}} \sum_{m=1}^{N_{QGH}} e^{g(\cdot)} W_3 \frac{w_l w_m}{\pi} \sqrt{2} p_l, \\ W_3 &= \boldsymbol{\delta}_i^\top \mathbf{A}_i - \mathbf{B}_i^\top \mathbf{y}_i^*.\end{aligned}$$

Derivando $l(\boldsymbol{\theta})$ em relação τ_2 temos que

$$\begin{aligned}\frac{\partial l(\boldsymbol{\theta})}{\partial \tau_2} &= \sum_{i=1}^N \frac{1}{P_i} \left[\sum_{l,m}^{N_{QGH}} e^{g(\cdot)} \sqrt{2} p_m [\boldsymbol{\delta}_i^\top \mathbf{1}_{ni} + \boldsymbol{\delta}_i^\top \mathbf{D}_i + \boldsymbol{\sigma}_i^{*T} \log(\mathbf{y}_i) - \mathbf{E}_i^\top \mathbf{1}_{ni}] \frac{w_l w_m}{\pi} \right] \\ &= \sum_{i=1}^N \frac{C_{4i}}{P_i}\end{aligned}$$

em que

$$\begin{aligned}C_{4i} &= \sum_{l=1}^{N_{QGH}} \sum_{m=1}^{N_{QGH}} e^{g(\cdot)} W_4 \frac{w_l w_m}{\pi} \sqrt{2} p_m, \\ W_4 &= \boldsymbol{\delta}_i^\top \mathbf{1}_{ni} + \boldsymbol{\delta}_i^\top \mathbf{D}_i + \boldsymbol{\sigma}_i^{*T} \log(\mathbf{y}_i) - \mathbf{E}_i^\top \mathbf{1}_{ni}.\end{aligned}$$

C.2 Matriz hessiana

Derivando $l(\boldsymbol{\theta})$ da expressão (3.14) duas vezes, primeiro com relação à r -ésima componente de $\boldsymbol{\beta}_1$ e em seguida com relação à s -ésima componente de $\boldsymbol{\beta}_2$ temos que

$$\frac{\partial^2 l(\boldsymbol{\theta})}{\partial \beta_{1s} \partial \beta_{1r}} = \sum_{i=1}^N \left[\frac{-(\mathbf{X}_{1i,r}^\top \mathbf{C}_{1i})(\mathbf{X}_{1i,s}^\top \mathbf{C}_{1i})}{P_i^2} + \frac{\mathbf{X}_{1i,r}^\top \mathbf{H}_{1i} \mathbf{X}_{1i,s}}{P_i} \right],$$

em que

$$\begin{aligned}\mathbf{H}_{1i} &= \sum_{l=1}^{N_{QGH}} \sum_{m=1}^{N_{QGH}} e^{g(\cdot)} [\mathbf{W}_1 \mathbf{W}_1^\top + \text{diag}(\mathbf{F}_i - \mathbf{G}_i)] \frac{w_l w_m}{\pi}, \\ \mathbf{F}_i &= \left(\delta_{i1} \frac{\partial A_{i1}}{\partial \eta_{1i1}} + \dots + \delta_{in_i} \frac{\partial A_{in_i}}{\partial \eta_{1in_i}} \right)^\top, \\ \mathbf{G}_i &= \left(y_{i1}^* \frac{\partial B_{i1}}{\partial \eta_{1i1}} + \dots + y_{in_i}^* \frac{\partial B_{in_i}}{\partial \eta_{1in_i}} \right)^\top.\end{aligned}$$

Assim, a matriz obtida ao derivar $l(\boldsymbol{\theta})$ duas vezes em relação ao vetor $\boldsymbol{\beta}_1$ é a seguinte:

$$\frac{\partial^2 l(\boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\beta}_1^2} = \sum_{i=1}^N \mathbf{X}_{1i}^\top \left[\frac{-\mathbf{C}_{1i} \mathbf{C}_{1i}^\top}{P_i^2} + \frac{\mathbf{H}_{1i}}{P_i} \right] \mathbf{X}_{1i}.$$

Derivando $l(\boldsymbol{\theta})$ duas vezes, primeiro em relação à r -ésima componente de $\boldsymbol{\beta}_1$ e depois em relação à s -ésima componente de $\boldsymbol{\beta}_2$, temos que

$$\frac{\partial^2 l(\boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\beta}_{2s} \partial \boldsymbol{\beta}_{1r}} = \sum_{i=1}^N \left[\frac{-(\mathbf{X}_{1i,r}^\top \mathbf{C}_{1i})(\mathbf{X}_{2i,s}^\top \mathbf{C}_{2i})}{P_i^2} + \frac{\mathbf{X}_{1i,r}^\top \mathbf{H}_{2i} \mathbf{X}_{2i,s}}{P_i} \right],$$

em que

$$\begin{aligned}\mathbf{H}_{2i} &= \sum_{l=1}^{N_{QGH}} \sum_{m=1}^{N_{QGH}} e^{g(\cdot)} [\mathbf{W}_1 \mathbf{W}_2^\top + \text{diag}(\mathbf{J}_i - \mathbf{I}_i)] \frac{w_l w_m}{\pi}, \\ \mathbf{J}_i &= \left(\delta_{i1} \frac{\partial A_{i1}}{\partial \eta_{2i1}}, \dots, \delta_{in_i} \frac{\partial A_{in_i}}{\partial \eta_{2in_i}} \right)^\top, \\ \mathbf{I}_i &= \left(\frac{\partial(y_{i1}^* B_{i1})}{\partial \eta_{2i1}}, \dots, \frac{\partial(y_{in_i}^* B_{in_i})}{\partial \eta_{2in_i}} \right)^\top.\end{aligned}$$

Assim, a matriz obtida ao derivar $l(\boldsymbol{\theta})$ duas vezes, primeiro em relação a $\boldsymbol{\beta}_2$ e depois em relação a $\boldsymbol{\beta}_1$, é a seguinte:

$$\frac{\partial^2 l(\boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\beta}_2 \partial \boldsymbol{\beta}_1} = \sum_{i=1}^N \mathbf{X}_{1i}^\top \left[\frac{-\mathbf{C}_{1i} \mathbf{C}_{2i}^\top}{P_i^2} + \frac{\mathbf{H}_{2i}}{P_i} \right] \mathbf{X}_{2i}.$$

Derivando $l(\boldsymbol{\theta})$ duas vezes, primeiro em relação à r -ésima componente de $\boldsymbol{\beta}_1$ e depois em relação a τ_1 , temos que

$$\frac{\partial^2 l(\boldsymbol{\theta})}{\partial \tau_1 \partial \boldsymbol{\beta}_{1r}} = \sum_{i=1}^N \left[\frac{-\mathbf{X}_{1i,r}^\top \mathbf{C}_{1i} \mathbf{C}_{3i}}{P_i^2} + \frac{\mathbf{X}_{1i,r}^\top \mathbf{H}_{3i}}{P_i} \right],$$

em que

$$\mathbf{H}_{3i} = \sum_{l=1}^{N_{QGH}} \sum_{m=1}^{N_{QGH}} e^{g(\cdot)} [W_3 \mathbf{W}_1 + \mathbf{F}_i - \mathbf{G}_i] \frac{w_l w_m \sqrt{2} p_l}{\pi}.$$

Assim, a matriz obtida ao derivar $l(\boldsymbol{\theta})$ duas vezes, primeiro em relação a β_1 e depois em relação a τ_1 , é a seguinte:

$$\frac{\partial^2 l(\boldsymbol{\theta})}{\partial \tau_1 \partial \beta_1} = \sum_{i=1}^N \mathbf{X}_{1i}^\top \left[\frac{-\mathbf{C}_{1i} \mathbf{C}_{3i}}{P_i^2} + \frac{\mathbf{H}_{3i}}{P_i} \right].$$

Derivando $l(\boldsymbol{\theta})$ duas vezes, primeiro em relação à r -ésima componente de β_1 e depois em relação a τ_2 , temos que

$$\frac{\partial^2 l(\boldsymbol{\theta})}{\partial \tau_2 \partial \beta_{1r}} = \sum_{i=1}^N \left[\frac{-\mathbf{X}_{1i,r}^\top \mathbf{C}_{1i} \mathbf{C}_{4i}}{P_i^2} + \frac{\mathbf{X}_{1i,r}^\top \mathbf{H}_{4i}}{P_i} \right],$$

em que

$$\mathbf{H}_{4i} = \sum_{l=1}^{N_{QGH}} \sum_{m=1}^{N_{QGH}} e^{g(\cdot)} [W_4 \mathbf{W}_1 + \mathbf{J}_i - \mathbf{I}_i] \frac{w_l w_m \sqrt{2} p_m}{\pi}.$$

Assim, a matriz obtida ao derivar $l(\boldsymbol{\theta})$ duas vezes, primeiro em relação a β_1 e depois em relação a τ_2 , é a seguinte:

$$\frac{\partial^2 l(\boldsymbol{\theta})}{\partial \tau_2 \partial \beta_1} = \sum_{i=1}^N \mathbf{X}_{1i}^\top \left[\frac{-\mathbf{C}_{1i} \mathbf{C}_{4i}}{P_i^2} + \frac{\mathbf{H}_{4i}}{P_i} \right].$$

Derivando $l(\boldsymbol{\theta})$ duas vezes, primeiro em relação à r -ésima componente de β_2 e depois em relação à s -ésima componente de β_2 , temos que

$$\frac{\partial^2 l(\boldsymbol{\theta})}{\partial \beta_{2s} \partial \beta_{2r}} = \sum_{i=1}^N \left[\frac{-(\mathbf{X}_{2i,r}^\top \mathbf{C}_{2i})(\mathbf{X}_{2i,s}^\top \mathbf{C}_{2i})}{P_i^2} + \frac{\mathbf{X}_{2i,r}^\top \mathbf{H}_{5i} \mathbf{X}_{2i,s}}{P_i} \right],$$

em que

$$\mathbf{H}_{5i} = \sum_{l=1}^{N_{QGH}} \sum_{m=1}^{N_{QGH}} e^{g(\cdot)} [\mathbf{W}_2 \mathbf{W}_2^\top + \text{diag}(\mathbf{K}_i + \mathbf{L}_i + \mathbf{M}_i)] \frac{w_l w_m}{\pi},$$

com

$$\begin{aligned}\mathbf{K}_i &= \left(\delta_{i1} \frac{\partial D_{i1}}{\partial \eta_{2i1}}, \dots, \delta_{in_i} \frac{\partial D_{in_i}}{\partial \eta_{2in_i}} \right)^\top, \\ \mathbf{L}_i &= \left(\log(y_{i1}) \frac{\partial \sigma_{i1}^*}{\partial \eta_{2i1}}, \dots, \log(y_{in_i}) \frac{\partial \sigma_{in_i}^*}{\partial \eta_{2in_i}} \right)^\top, \\ \mathbf{M}_i &= \left(\frac{\partial E_{i1}}{\partial \eta_{2i1}}, \dots, \frac{\partial E_{in_i}}{\partial \eta_{2in_i}} \right)^\top.\end{aligned}$$

Assim, a matriz obtida ao derivar $l(\boldsymbol{\theta})$ duas vezes em relação ao vetor $\boldsymbol{\beta}_1$ é a seguinte:

$$\frac{\partial^2 l(\boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\beta}_2^2} = \sum_{i=1}^N \mathbf{X}_{2i}^\top \left[\frac{-\mathbf{C}_{2i} \mathbf{C}_{2i}^\top}{P_i^2} + \frac{\mathbf{H}_{5i}}{P_i} \right] \mathbf{X}_{2i}.$$

Derivando $l(\boldsymbol{\theta})$ duas vezes, primeiro em relação à r -ésima componente de $\boldsymbol{\beta}_2$ e depois em relação a τ_1 , temos que

$$\frac{\partial^2 l(\boldsymbol{\theta})}{\partial \tau_1 \partial \boldsymbol{\beta}_{2r}} = \sum_{i=1}^N \left[\frac{-\mathbf{X}_{2i,r}^\top \mathbf{C}_{2i} \mathbf{C}_{3i}}{P_i^2} + \frac{\mathbf{X}_{2i,r}^\top \mathbf{H}_{6i}}{P_i} \right],$$

em que

$$\begin{aligned}\mathbf{E}_{6i} &= \sum_{l=1}^{N_{QGH}} \sum_{m=1}^{N_{QGH}} e^{g(\cdot)} [W_3 \mathbf{W}_2 + \mathbf{R}_i + \mathbf{T}_i + \mathbf{U}_i] \frac{w_l w_m \sqrt{2} p_l}{\pi}, \\ \mathbf{R}_i &= \left(\delta_{i1} \frac{\partial D_{i1}}{\partial \eta_{1i1}}, \dots, \delta_{in_i} \frac{\partial D_{in_i}}{\partial \eta_{1in_i}} \right)^\top, \\ \mathbf{T}_i &= \left(\log(y_{i1}) \frac{\partial \sigma_{i1}^*}{\partial \eta_{1i1}}, \dots, \log(y_{in_i}) \frac{\partial \sigma_{in_i}^*}{\partial \eta_{1in_i}} \right)^\top, \\ \mathbf{U}_i &= \left(\frac{\partial E_{i1}}{\partial \eta_{1i1}}, \dots, \frac{\partial E_{in_i}}{\partial \eta_{1in_i}} \right)^\top.\end{aligned}$$

Assim, a matriz obtida ao derivar $l(\boldsymbol{\theta})$ duas vezes, primeiro em relação a $\boldsymbol{\beta}_2$ e depois em relação a τ_1 , é a seguinte:

$$\frac{\partial^2 l(\boldsymbol{\theta})}{\partial \tau_1 \partial \boldsymbol{\beta}_2} = \sum_{i=1}^N \mathbf{X}_{2i}^\top \left[\frac{-\mathbf{C}_{2i} \mathbf{C}_{3i}}{P_i^2} + \frac{\mathbf{H}_{6i}}{P_i} \right].$$

Derivando $l(\boldsymbol{\theta})$ duas vezes, primeiro em relação à r -ésima componente de $\boldsymbol{\beta}_2$ e depois em

relação a τ_2 , temos que

$$\frac{\partial^2 l(\boldsymbol{\theta})}{\partial \tau_2 \partial \beta_{2r}} = \sum_{i=1}^N \left[\frac{-\mathbf{X}_{2i,r}^\top \mathbf{C}_{2i} \mathbf{C}_{4i}}{P_i^2} + \frac{\mathbf{X}_{2i,r}^\top \mathbf{H}_{7i}}{P_i} \right],$$

em que

$$\mathbf{H}_{7i} = \sum_{l=1}^{N_{QGH}} \sum_{m=1}^{N_{QGH}} e^{g(\cdot)} [W_4 \mathbf{W}_2 + \mathbf{K}_i + \mathbf{L}_i + \mathbf{M}_i] \frac{w_l w_m \sqrt{2} p_m}{\pi}.$$

Assim, a matriz obtida ao derivar $l(\boldsymbol{\theta})$ duas vezes, primeiro em relação a β_2 e depois em relação a τ_2 , é a seguinte:

$$\frac{\partial^2 l(\boldsymbol{\theta})}{\partial \tau_2 \partial \beta_2} = \sum_{i=1}^N \mathbf{X}_{2i}^\top \left[\frac{-\mathbf{C}_{2i} \mathbf{C}_{4i}}{P_i^2} + \frac{\mathbf{H}_{7i}}{P_i} \right].$$

Derivando $l(\boldsymbol{\theta})$ duas vezes em relação a τ_1 temos que

$$\frac{\partial^2 l(\boldsymbol{\theta})}{\partial \tau_1^2} = \sum_{i=1}^N \left[\frac{-C_{3i}^2}{P_i^2} + \frac{H_{8i}}{P_i} \right],$$

em que

$$H_{8i} = \sum_{l=1}^{N_{QGH}} \sum_{m=1}^{N_{QGH}} e^{g(\cdot)} [W_3^2 + \mathbf{F}_i - \mathbf{G}_i] \frac{w_l w_m 2 p_l^2}{\pi}.$$

Derivando $l(\boldsymbol{\theta})$ duas vezes, primeiro em relação a τ_2 e depois em relação a τ_1 , temos que

$$\frac{\partial^2 l(\boldsymbol{\theta})}{\partial \tau_1 \partial \tau_2} = \sum_{i=1}^N \left[\frac{-C_{3i} \mathbf{C}_{4i}}{P_i^2} + \frac{H_{9i}}{P_i} \right],$$

em que

$$H_{9i} = \sum_{l=1}^{N_{QGH}} \sum_{m=1}^{N_{QGH}} e^{g(\cdot)} [W_3 W_4 + (\mathbf{R}_i + \mathbf{T}_i + \mathbf{U}_i)^\top \mathbf{1}_{n_i}] \frac{w_l w_m 2 p_l p_m}{\pi}.$$

Derivando $l(\boldsymbol{\theta})$ duas vezes em relação a τ_2 temos que

$$\frac{\partial^2 l(\boldsymbol{\theta})}{\partial \tau_2^2} = \sum_{i=1}^N \left[\frac{-C_{4i}^2}{P_i^2} + \frac{H_{10i}}{P_i} \right],$$

em que

$$H_{10i} = \sum_{l=1}^{N_{QGH}} \sum_{m=1}^{N_{QGH}} e^{g(\cdot)} \left[W_4^2 + (\mathbf{K}_i + \mathbf{L}_i - \mathbf{M}_i)^\top \mathbf{1}_{n_i} \right] \frac{w_l w_m 2 p_m^2}{\pi}.$$

Referências Bibliográficas

- Agresti et al.(2004)** A. Agresti, B. Caffo e P. Ohman-Strickland. Examples in which misspecification of a random effects distribution reduces efficiency, and possible remedies. *Computational Statistics & Data Analysis*, 47:639–653. Citado na pág. 64, 67
- Aitkin e Longford(1986)** M. Aitkin e N. Longford. Statistical modeling issues in school effectiveness studies. *Journal of the Royal Statistical Society, Series A*, 149:1–43. Citado na pág. 3
- Aitkin et al.(1981)** M. Aitkin, D. Anderson e J. Hinde. Statistical modelling of data on teaching styles (with discussion). *Journal of the Royal Statistical Society, Series A*, 144: 144–161. Citado na pág. 3
- Alonso et al.(2008)** A. Alonso, S. Litière e G. Molenberghs. A family of tests to detect misspecifications in the random-effects structure of generalized linear mixed models. *Computational Statistical & Data Analysis*, 52:4474–4486. Citado na pág. 67
- Alonso et al.(2010)** A. Alonso, S. Litière e G. Molenberghs. Testing for misspecification in generalized linear mixed models”. *Biostatistics*, 11(4):771–786. Citado na pág. 67
- Avalos et al.(1993)** B. R. Avalos, J. L. Kapoor, N. Tutschka, P. J. Klein e E. A. Copelan. Preparation of bone marrow transplantation in Hodgkin’s and non-Hodgkin’s lymphoma using Bu/Cy. *Bone Marrow Transplantation*, 13:133–138. Citado na pág. 28
- Bates et al.(2012)** D. Bates, M. Maechler e B. Bolker. *lme4: Linear mixed-effects models using Eigen and classes*, 2012. URL <http://CRAN.R-project.org/package=lme4>. R package version 0.999999-0. Citado na pág. 82, 84
- Blocker(2011)** Alexander W Blocker. *fastGHQuad: Fast Rcpp implementation of Gauss-Hermite quadrature*, 2011. URL <http://CRAN.R-project.org/package=fastGHQuad>. R package version 0.1-1. Citado na pág. 74
- Breslow e Clayton(1993)** N. Breslow e D. G. Clayton. Approximate inference in generalized linear mixed models. *Journal of the American Statistical Association*, 88:9–25. Citado na pág. 63

- Broström e Holmberg(2011a)** G. Broström e H. Holmberg. Generalized linear models with clustered data: Fixed and random effects models. *Computational Statistics and Data Analysis*, 55:3123–3134. Citado na pág. 60
- Broström e Holmberg(2011b)** G. Broström e H. Holmberg. *glmmML: Generalized linear models with clustering*, 2011b. URL <http://CRAN.R-project.org/package=glmmML>. R package version 0.82-1. Citado na pág. 74
- Burstein(1980)** L. Burstein. The analysis of multilevel data in educational research and evaluation. *Review of Research in Education*, 8:158–233. Citado na pág. 3
- Colosimo e Giolo(2006)** E. A. Colosimo e S. R. Giolo. *Análise de sobrevivência aplicada*. Blucher, Sao Paulo. Citado na pág. 93
- Crainiceanu e Ruppert(2004)** C. M. Crainiceanu e D. Ruppert. Likelihood ratio tests in linear mixed models with one variance component. *Journal of the Royal Statistical Society Series B*, 6(1):165–185. Citado na pág. 18
- D’Agostinho e Stephens(1986)** R. D’Agostinho e M Stephens. *Goodness-of-fit techniques*. Marcel Dekker, New York. Citado na pág. 27
- de Leeuw e Meijer(2008)** J. de Leeuw e E Meijer. Introduction to multilevel analysis. Em J. de Leeuw e E Meijer, editors, *Handbook of Multilevel Analysis*. primeira edição. Citado na pág. 3, 5
- Demidenko(2004)** E. Demidenko. *Mixed Model, Theory and Applications*. John Wiley & Sons, Inc, New Jersey. Citado na pág. 8, 13, 74
- Dempster et al.(1981)** A. Dempster, D. Rubin e R. Tsutakawa. Estimation in covariance components models. *Journal of the American Statistical Association*, 76:341–353. Citado na pág. 3
- Dunn e Smyth(1996)** P. Dunn e G. Smyth. Randomized Quantile Residuals. *Journal of Computational and Graphical Statistics*, 5(3):236–244. Citado na pág. 17
- Fabio et al.(2012)** L. Fabio, G. Paula e M. de Castro. A Poisson mixed model with nonnormal random effect distribution. *Computational Statistical and Data Analysis*, 56:1499–1510. Citado na pág. 41
- Gelman e Hill(2007)** A. Gelman e J. Hill. *Data Analysis Using Regression and Multi-level/Hierarchical Models*. Cambridge University, New York, segunda edição. Citado na pág. 5
- Giampaoli e Singer(2009)** V. Giampaoli e J. M. Singer. Likelihood ratio tests for variance components in linear mixed models. *Journal of Statistical Planning and Inference*, 139:1435–1448. Citado na pág. 18

- Goldstein(2011)** H. Goldstein. *Multilevel Statistical Model*. John Wiley & Sons, Ltd, quarta edição. Citado na pág. [1](#)
- Hanagal(2011)** D. D. Hanagal. *Modeling survival data using frailty models*. CRC A Chapman & Hall, Boca Raton. Citado na pág. [28](#)
- Hartley e Rao(1967)** H. Hartley e J. Rao. Maximum likelihood estimation for the mixed analysis of variance model. *Biometrika*, 54:93–108. Citado na pág. [3](#)
- Hartzel et al.(2001)** H. Hartzel, A. Agresti e B. Caffo. Multinomial logit random effects models. *Statistical Modelling*, 1:81–102. Citado na pág. [78](#)
- Heagerty e Kurland(2001)** P. J. Heagerty e B. F. Kurland. Misspecified Maximum Likelihood Estimates and Generalised Linear Mixed Models. *Biometrika*, 88(4):973–985. Citado na pág. [64](#), [69](#)
- Hedeker(2008)** D. Hedeker. Multilevel models for ordinal and nominal variables. Em J. de Leeuw e E. Meijer, editors, *Handbook of Multilevel Analysis*. primeira edição. Citado na pág. [3](#)
- Hernández et al.(2013)** F. Hernández, O. Usuga e V. Giampaoli. Improving the Adaptive Gaussian Quadrature. Janeiro 2013. Citado na pág. [79](#)
- Huang(2009)** X. Huang. Diagnosis of random-effect model misspecification in generalized linear mixed models for binary response. *Biometrics*, 65:361–368. Citado na pág. [63](#)
- Johnson et al.(1994)** N. L. Johnson, S. Kotz e N. Balakrishnan. *Continuous univariate distributions*. New York: Wiley. Citado na pág. [64](#)
- Laird e Ware(1982)** N. Laird e H. Ware. Random-effects models for longitudinal data. *Biometrics*, 38:963–974. Citado na pág. [3](#), [7](#)
- Lee et al.(2006)** Y. Lee, J. Nelder e Yudi Pawitan. *Generalized Linear Models with Random Effects, Unified Analysis via H-likelihood*. Chapman & Hall/CRC, Boca Raton. Citado na pág. [41](#)
- Lindley e Smith(1972)** D. Lindley e A. Smith. Bayes estimates for the linear model. *Journal of the Royal Statistical Society, Series B*, 34:1–41. Citado na pág. [3](#)
- Litière et al.(2007)** S. Litière, A. Alonso e G. Molenberghs. Type I and type II error under random-effects misspecification in generalized linear mixed models. *Biometrics*, 63: 1038–1044. Citado na pág. [64](#), [65](#), [67](#)
- Litière et al.(2008)** S. Litière, A. Alonso e G. Molenberghs. The impact of a misspecified random-effects distribution on the estimation and the performance of inferential procedures in generalized linear mixed models. *Statistics in Medicine*, 27:3125–3144. Citado na pág. [64](#), [67](#)

- Litière et al.(2011)** S. Litière, A. Alonso e G. Molenberghs. Rejoinder to “A Note on Type II Error Under Random Effects Misspecification in Generalized Linear Mixed Models”. *Biometrics*, 67(2):656–660. Citado na pág. [65](#), [67](#)
- Liu e Yu(2008)** L. Liu e Z. Yu. A likelihood reformulation method in non-normal random effects models. *Statistics in Medicine*, 27(3):3105–3124. Citado na pág. [44](#), [60](#)
- Liu e Pierce(1994)** Q. Liu e D. A. Pierce. A Note on Gauss–Hermite Quadrature. *Biometrika*, 81(3):624–629. Citado na pág. [75](#)
- Longford(1987)** N. Longford. A fast scoring algorithm for maximum likelihood estimation in unbalanced models with nested random effects. *Biometrika*, 74(4):817–827. Citado na pág. [3](#)
- Manghi(2011)** Roberto Manghi. Modelos elípticos multiníveis. Dissertação de Mestrado, Instituto de Matematica e Estatística, Universidade de São Paulo, Brasil. Citado na pág. [3](#)
- McCulloch et al.(2008)** C. McCulloch, S. Searle e J. Neuhaus. *Generalized, Linear, and Mixed Models*. Wiley, New York, segunda edição. Citado na pág. [16](#)
- McCulloch e Neuhaus(2011a)** C. E. McCulloch e J. M. Neuhaus. Misspecifying the shape of a random effects distribution: Why getting it wrong may not matter. *Statistical Science*, 26:388–342. Citado na pág. [63](#), [64](#), [69](#)
- McCulloch e Neuhaus(2011b)** C. E. McCulloch e J. M. Neuhaus. Prediction of random effects in linear and generalized linear models under model misspecification. *Biometrics*, 67:270–279. Citado na pág. [47](#), [65](#), [67](#), [69](#)
- Molenberghs e Verbeke(2005)** G. Molenberghs e G. Verbeke. *Models for Discrete Longitudinal Data*. Springer, New York, primeira edição. Citado na pág. [7](#), [15](#)
- Morris e Christiansen(1995)** C. Morris e C. Christiansen. Fitting Weibull duration models with random effects. *Lifetime Data Analysis*, 1(4):347–359. Citado na pág. [41](#)
- Neuhaus et al.(1992)** J. M. Neuhaus, W. W. Hauck e J. D. Kalbfleisch. The Effects of Mixture Distribution Misspecification when Fitting Mixed-Effects Logistic Models. *Biometrika*, 79(4):755–762. Citado na pág. [64](#), [69](#)
- Neuhaus et al.(2011)** J. M. Neuhaus, C. E. McCulloch e R. Boylan. A note on Type II error under random effects misspecifications in generalized linear mixed models. *Biometrics*, 67(2):654–660. Citado na pág. [65](#), [92](#)
- Neuhaus et al.(2012)** J. M. Neuhaus, C. E. McCulloch e R. Boylan. Estimation of covariate effects in generalized linear mixed models with a misspecified distribution of random intercepts and slopes. *Statistics in Medicine*. , available online. Citado na pág. [65](#)

- Ortega et al.(2008)** E. Ortega, G. Paula e H. Bolfarine. Deviance residuals in generalised log-gamma regression models with censored observations. *Journal of Statistical Computation and Simulation*, 78(8):747–764. Citado na pág. 16
- Ortega et al.(2011)** E. Ortega, G. Cordeiro e E. Hashimoto. A Log-Linear Regression Model for the Beta-Weibull Distribution. *Communications in Statistics - Simulation and Computation*, 40(8):1206–1235. Citado na pág. 16, 17
- Pinheiro e Bates(1995)** J. C. Pinheiro e D. M. Bates. Approximations to the Log-Likelihood Function in the Nonlinear Mixed-Effects Model. *Journal of Computational and Graphical Statistics*, 4(1):12–35. Citado na pág. 75
- Pinheiro e Chao(2006)** J. C. Pinheiro e E. C. Chao. Efficient Laplacian and Adaptive Gaussian Quadrature Algorithms for Multilevel Generalized Linear Mixed Models. *Journal of Computational and Graphical Statistics*, 15(1):58–81. Citado na pág. 13, 66
- R Development Core Team(2012)** R Development Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2012. URL <http://www.R-project.org>. ISBN 3-900051-07-0. Citado na pág. 1
- Rasbash e Browne(2008)** J. Rasbash e W. Browne. Non-hierarchical multilevel models. Em J. de Leeuw e E Meijer, editors, *Handbook of Multilevel Analysis*. Citado na pág. 3
- Raudenbush(2008)** S. Raudenbush. Many small groups. Em J. de Leeuw e E Meijer, editors, *Handbook of Multilevel Analysis*. Citado na pág. 3
- Raudenbush e Bryk(2002)** S. Raudenbush e A. Bryk. *Hierarchical Linear Models: Applications and Data Analysis Methods*. Sage Publications, California, segunda edição. Citado na pág. 1, 4, 5, 6
- Ribeiro et al.(2012)** P. J. Ribeiro, W. H. Bonat, E. T. Krainski e W. M. Zeviani. *Métodos Computacionais em Inferência Estatística*. Laboratório de Estatística e Geoinformação (LEG), 2012. URL <http://www.leg.ufpr.br/~paulojus/mcie/masterSINAPE-2012-08-13.pdf>. Citado na pág. 78
- Rigby e Stasinopoulos(2005)** R. Rigby e D. Stasinopoulos. Generalized additive models for location, scale and shape. *Applied Statistics*, 54(3):507–554. Citado na pág. 1, 11, 17, 82, 84, 86
- Rodriguez(2008)** G. Rodriguez. Multilevel generalized linear models. Em J. de Leeuw e E Meijer, editors, *Handbook of Multilevel Analysis*. Citado na pág. 3
- Rosenberg(1967)** B. Rosenberg. Linear regression with randomly dispersed parameters. *Biometrika*, 60:61–75. Citado na pág. 3

- Russo et al.(2012)** C. M. Russo, R. Aoki e G. A Paula. Assessment of variance components in nonlinear mixed-effects elliptical models. *TEST*, 21(3):519–545. Citado na pág. 92
- Sahu et al.(1997)** S. Sahu, D. Dey, H. Aslanidou e D. Sinha. A Weibull Regression Model with Gamma Frailties for Multivariate Survival Data. *Lifetime Data Analysis*, 3(2):123–137. Citado na pág. 41
- Savalli et al.(2006)** C. Savalli, G. A. Paula e Cysneiros F. J. Assessment of variance components in elliptical linear mixed models. *Statistical Modelling*, 6:59–76. Citado na pág. 92
- Searle et al.(2006)** Shayle Searle, George Casella e Charles McCulloch. *Variance Components*. Wiley, New York, segunda edição. Citado na pág. 16
- Shapiro(1988)** A. Shapiro. Towards a unified theory of inequality constrained testing in multivariate analysis. *International Statistical Review*, 56:49–62. Citado na pág. 17
- Skrondal e Rabe-Hesketh(2009)** A. Skrondal e S. Rabe-Hesketh. Prediction in Multilevel Generalized Linear Models. *Journal of the Royal Statistical Society. Series A (Statistics in Society)*, 172(3):659–687. Citado na pág. 3
- Smith(1973)** A. Smith. A general Bayesian lineal model. *Journal of the Royal Statistical Society, Series B*, 35:61–75. Citado na pág. 3
- Smyth et al.(2011)** G. Smyth, Y. Hu, P. Dunn e B. Phipson. *statmod: Statistical Modeling*, 2011. URL <http://CRAN.R-project.org/package=statmod>. R package version 1.4.14. Citado na pág. 74
- Spiegelhalter et al.(2003)** D. Spiegelhalter, A. Thomas, N. Best e Lunn D. *WinBUGS version 1.4 User Manual*, 2003. URL <http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/bugs/>. Citado na pág. 85
- Spiegelhalter et al.(2012)** D. Spiegelhalter, A. Thomas, N. Best e Lunn D. *OpenBUGS User Manual*, 2012. URL <http://www.cran.r-project.org/web/packages/dclone/dclone.pdf>. R package version 18.1-1. Citado na pág. 85
- Stasinopoulos e Rigby(2012)** Mikis Stasinopoulos e Bob Rigby. Package gamlss.dist. Available at <http://www.cran.r-project.org/web/packages/gamlss.dist/gamlss.dist.pdf>, 2012. Citado na pág. 9, 66
- Stram e Lee(1994)** D. O. Stram e J. W. Lee. Variance Components Testing in the Longitudinal Mixed Effects Model. *Biometrics*, 50(4):1171–1177. Citado na pág. 17
- Stram e Lee(1995)** D. O. Stram e J. W. Lee. Correction to “Variance Components Testing in the Longitudinal Mixed Effects Model”. *Biometrics*, 51(4):1196. Citado na pág. 17

- Therneau(2012)** T. Therneau. *A Package for Survival Analysis in S*, 2012. R package version 2.36-14. Citado na pág. [83](#)
- Therneau et al.(1990)** T. Therneau, P. Grambsch e T. Fleming. Martingale-Based Residuals for Survival Models. *Biometrika*, 77(1):147–160. Citado na pág. [16](#)
- Verbeke e Lesaffre(1997)** G. Verbeke e E. Lesaffre. The effect of misspecifying the random-effects distribution in linear mixed models for longitudinal data. *Computational Statistics & Data Analysis*, 23:541–556. Citado na pág. [63](#), [67](#), [68](#)
- Verbeke e Molenberghs(2000)** G. Verbeke e G. Molenberghs. *Linear Mixed Models for Longitudinal Data*. Springer, New York. Citado na pág. [8](#)
- Villegas(2010)** C. Villegas. *Modelos Log-Birnbaum-Saunders Mistos*. Tese de Doutorado, Instituto de Matemática e Estatística, Universidade de São Paulo, Brasil. Citado na pág. [18](#)
- Villegas et al.(2011)** C. Villegas, G. Paula e V. Leiva. Birnbaum-Sanders Mixed Models for Censored Reliability Data Analysis. *IEEE Transactions on Reliability*, 60(4):748–758. Citado na pág. [16](#), [18](#)
- Vu e Zhou(1997)** H. T. V. Vu e S. Zhou. Generalization of Likelihood Ratio Test under Nonstandard Conditions. *The Annals of Statistics*, 25(2):897–916. Citado na pág. [18](#)
- Weibull(1939)** W. Weibull. A statistical theory of the strength of materials. *Ingeniors Vetenskaps Akademien Handlingar*, 151:1–45. Citado na pág. [93](#)
- Wissel(2009)** J. Wissel. *A new biased estimator for multivariate regression models with highly collinear variables*. Tese de Doutorado, Universität Würzburg, Am Hubland, 97074 Würzburg. Citado na pág. [20](#)
- Zhang et al.(2008)** P. Zhang, P. Song, A. Qu e T. Greene. Efficient Estimation for Patient-Specific Rates of Disease Progression Using Nonnormal Linear Mixed Models. *Biometrics*, 64:29–38. Citado na pág. [41](#)