Estimação e diagnóstico na distribuição Weibull-
Binomial-Negativa em análise de sobrevivência

Bao Yiqi

SERVIÇO DE PÓS-GRADUAÇÃO DO ICMC-USP

Data de Depósito:

Assinatura:_____

Estimação e diagnóstico na distribuição Weibull-Binomial-Negativa em análise de sobrevivência

Bao Yiqi

***Orientador:* Prof. Dr. Vicente Garibay Cancho**

Dissertação apresentada ao Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação - ICMC-USP, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências - Ciências de Computação e Matemática Computacional. *VERSÃO REVISADA*

USP – São Carlos
Junho de 2012

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Prof. Achille Bassi
e Seção Técnica de Informática, ICMC/USP,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

B221e Bao, Yiqi
 Estimação e diagnóstico na distribuição Weibull-
Binomial-Negativa em análise de sobrevivência / Yiqi
Bao; orientador Vicente Garibay Cancho. -- São
Carlos, 2012.
 95 p.

 Dissertação (Mestrado - Programa de Pós-Graduação em
Ciências de Computação e Matemática Computacional) --
Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação,
Universidade de São Paulo, 2012.

 1. análise de sobrevivência. 2. distribuição
Binomial Negativa. 3. distribuição Weibull. 4.
inferência Bayesiana. 5. modelos de sobrevivência de
fração de cura. I. Cancho, Vicente Garibay, orient.
II. Título.

*Aos meus pais, **Bao Ke Wei** e **Wang Cuiqin**, pelo incentivo e esforço para minha formação.*

*Aos meus amigos do **laboratório de estatística**, pela amizade e apoio.*

Agradecimentos

Primeiramente agradeço a Deus por tudo, pela minha saúde, minha família, e por ter me dado a oportunidade desta conquista.

Ao meu orientador, Vicente Garibay Cancho, pela orientação, sugestões, paciência e amizade que contribuíram para o meu crescimento e minha formação acadêmica.

Aos meus pais que sempre me ajudam, apoiam e incentivam, e a quem sempre estarei em dívida.

Aos professores Francisco Louzada Neto, Heleno Bolfarine e à professora Juliana Cobre, pelas sugestões.

Aos professores e funcionários da biblioteca Prof. Achille Bassi e da pós-graduação do ICMC, pelo excelente convívio.

A todos os meus amigos do ICMC, Ariadne, Alina, Aline, Daiane, Guto, Mateus e Willian pelos momentos compartilhados durante a minha formação.

A todas as pessoas que não foram nominalmente mencionadas, mas que de alguma forma contribuíram para viabilizar este trabalho.

Finalmente, agradeço à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo suporte financeiro concedido para a realização deste trabalho.

Resumo

Neste trabalho propomos a distribuição Weibull-Binomial-Negativa (WBN) considerando uma estrutura de ativação latente para explicar a ocorrência do evento de interesse, em que o número de causas competitivas é modelado pela distribuição Binomial Negativa, e os tempos não observados devido às causas seguem a distribuição Weibull. Em geral, as causas competitivas podem ter diferentes mecanismos de ativação, sendo assim os casos de primeira ativação, última ativação e ativação aleatória foram considerados no estudo. Desse modo o modelo proposto inclui uma ampla distribuição, tais como Weibull-Geométrico (WG) e Exponencial-Poisson Complementar (EPC), introduzidas por Barreto-Souza *et al.* (2011) e G. *et al.* (2011), respectivamente. Baseando-nos na mesma estrutura, consideramos o modelo de regressão locação-escala baseado na distribuição proposta (WBN) e o modelo para dados de sobrevivência com fração de cura. Os principais objetivos deste trabalho é estudar as propriedades matemáticas dos modelos propostos e desenvolver procedimentos de inferências desde uma perspectiva clássica e Bayesiana. Além disso, as medidas de diagnóstico Bayesiana baseadas na ψ -divergência (Peng & Dey, 1995; Weiss, 1996), que inclui como caso particular a medida de divergência Kullback-Leibler (K-L), foram consideradas para detectar observações influentes.

Palavras-chave: análise de sobrevivência, distribuição Binomial Negativa, distribuição Weibull, inferência Bayesiana, modelos de sobrevivência de fração de cura.

Abstract

In this work we propose the Weibull-Negative-Binomial (WNB) considering a latent activation structure to explain the occurrence of an event of interest, where the number of competing causes are modeled by the Negative Binomial distribution and the no observed time due to the causes following the Weibull distribution. In general, the competitive causes may have different activation mechanisms, cases of first, last and random activation were considered in the study. Thus, the proposed model includes a wide distribution such as Weibull-Geometric distribution (WG) and Exponential-Poisson complementary (EPC) introduced by (Barreto-Souza *et al.*, 2011) and (G. *et al.*, 2011) respectively. Based on the same structure, we propose a location-scale regression model based on the proposed distribution (WNB) and the model for survival data with cure fraction. The main objectives of this work is to study the mathematical properties of the proposed models and develop procedures inferences from a classical and Bayesian perspective. Moreover, the Bayesian diagnostic measures based on the ψ -divergence (Peng & Dey, 1995; Weiss, 1996), which includes Kullback-Leibler (K-L) divergence measure as a particular case, were considered to detect influential observations.

Keywords: Bayesian inference, negative binomial distribution, survival analysis, survival models with a cure fraction, Weibull distribution.

Lista de Figuras

1.1	(a) Função de sobrevivência e (b) Função de risco da distribuição Weibull com $\lambda = 0$ e diferentes valores de α selecionados	4
2.1	(a) Função de sobrevivência; (b) Função de risco da distribuição WBN com parâmetros $\lambda = 0$, $\alpha = 1, 5$, $\eta = 10$ e $\theta = 2$	16
2.2	Função densidade de probabilidade da distribuição WBN-PA para alguns valores selecionados	17
2.3	Função de risco da distribuição WBN-PA para alguns valores selecionados .	19
2.4	Função densidade de probabilidade da distribuição WBN-UA para alguns valores selecionados	24
2.5	Função de risco da distribuição WBN-UA para alguns valores selecionados	26
2.6	Figura da função densidade de probabilidade e função densidade acumulada dos modelos ajustados	37
2.7	Figura da função densidade de probabilidade e função densidade acumulada dos quatro melhores modelos ajustados	39
3.1	Funções de (a) densidade probabilidade e (b) risco da distribuição LWBN-PA para alguns parâmetros selecionados	42
3.2	Funções de (a) densidade probabilidade e (b) risco da distribuição LWBN-UA para alguns parâmetros selecionados	43

3.3	Estimativas de Monte Carlo das medidas de ψ -divergência do modelo de regressão LWB-N-PA ajustado. Painel superior esquerdo: Configuração A, conjunto de dados sem perturbação. Painel superior direito: Configuração B, conjunto de dados com observação 45 perturbada. Painel inferior esquerdo: Configuração C, conjunto de dados com observação 350 perturbada. Painel inferior direito: Configuração D, conjunto de dados com observações 45 e 350 perturbadas.	52
3.4	Estimativas de Monte Carlo das medidas de ψ -divergência do modelo de regressão LWB-N-UA ajustado. Painel superior esquerdo: Configuração A, conjunto de dados sem perturbação. Painel superior direito: Configuração B, conjunto de dados com observação 45 perturbada. Painel inferior esquerdo: Configuração C, conjunto de dados com observação 350 perturbada. Painel inferior direito: Configuração D, conjunto de dados com observações 45 e 350 perturbadas.	53
3.5	Dados originais. Painel esquerdo: Função densidade acumulada ajustada pelo modelo de regressão LWB-N-PA. Painel direito: Estimativas de Monte Carlo das medidas de ψ -divergência do modelo de regressão LWB-N-PA ajustado.	55
3.6	Dados reais sem observações 686 e 687. Painel esquerdo: Função densidade acumulada ajustada pelo modelo de regressão LWB-N-PA. Painel direito: Estimativas de Monte Carlo das medidas de ψ -divergência do modelo de regressão LWB-N-PA ajustado.	56
4.1	Função de sobrevivência da distribuição WBN com fração de cura sobre três diferentes esquemas de ativação com parâmetros $\lambda = 0$, $\alpha = 1.5$, $\eta = 3$ e $p_0 = 0.5$	63

4.2	Estimativas de Monte Carlo das medidas de ψ -divergência do modelo de regressão WBNcr-PA ajustado. Painel superior esquerdo: Configuração A, conjunto de dados sem perturbação. Painel superior direito: Configuração B, conjunto de dados com observação 18 perturbada. Painel inferior esquerdo: Configuração C, conjunto de dados com observação 300 perturbada. Painel inferior direito: Configuração D, conjunto de dados com observações 18 e 300 perturbadas.	78
4.3	Estimativas de Monte Carlo das medidas de ψ -divergência do modelo de regressão WBNcr-UA ajustado. Painel superior esquerdo: Configuração A, conjunto de dados sem perturbação. Painel superior direito: Configuração B, conjunto de dados com observação 18 perturbada. Painel inferior esquerdo: Configuração C, conjunto de dados com observação 300 perturbada. Painel inferior direito: Configuração D, conjunto de dados com observações 18 e 300 perturbadas.	79
4.4	Estimativas de Monte Carlo das medidas de ψ -divergência do modelo de regressão WBNcr-AA ajustado. Painel superior esquerdo: Configuração A, conjunto de dados sem perturbação. Painel superior direito: Configuração B, conjunto de dados com observação 18 perturbada. Painel inferior esquerdo: Configuração C, conjunto de dados com observação 300 perturbada. Painel inferior direito: Configuração D, conjunto de dados com observações 18 e 300 perturbadas.	80
4.5	Painel esquerdo: Estimativas de Kaplan-Meier da função de sobrevivência. Painel direito: Gráfico QQ dos resíduos quantis aleatorizados e normalizados do modelo ajustado WBNcr-PA	82
4.6	Estimativas de Kaplan-Meier e paramétricas da função de sobrevivência de acordo com a categoria nódulo (1 a 4).	83
4.7	Estimativas de Monte Carlo das medidas de ψ -divergência do modelo de regressão WBNcr-PA ajustado para conjunto de dados original	85

4.8	Estimativas de Monte Carlo das medidas de ψ -divergência do modelo de regressão WBNcr-PA ajustado sem covariáveis não significantes e observação 23, 176 e 279.	87
4.9	(a): Estimativas de Kaplan-Meier e paramétrica da função de sobrevivência do modelo de regressão WBNcr-PA de acordo com a categoria de nódulo (1-4) e (b): Funções de sobrevivência ajustadas estratificadas por nódulo para o paciente sem fração de cura	88

Lista de Tabelas

2.1	Momento ordinário, variância, assimetria e curtose da distribuição WBN-PA para alguns valores selecionados	21
2.2	Momentos, variância, assimetria e curtose das estatísticas de ordem WBN-PA para alguns valores selecionados	23
2.3	Momento ordinário, variância, assimetria e curtose da distribuição WBN-UA para alguns valores selecionados	27
2.4	Momentos, variância, assimetria e curtose das estatísticas de ordem da distribuição WBN-UA para alguns valores selecionados	29
2.5	Estimativas da função de sobrevivência na mediana, EP e RQEM	35
2.6	Porcentagem de amostras em que o modelo ajustado foi indicado como o melhor modelo de acordo com o critério AIC	35
2.7	AIC e SBC para os modelos ajustados	36
2.8	Frequências observadas e esperadas dos números de adultos de <i>Tribolium confusum</i> cultivados em 29 °C e DMA entre as frequências	37
2.9	Estimativas de função de verossimilhança e valor AIC para as distribuições ajustadas.	38
2.10	As estimativas de máxima verossimilhança dos parâmetros para os modelos WBN-UA, WG-UA, WP-UA e Weibull	38
3.1	Estimativas dos critérios Bayesianos dos modelos ajustados para os dados artificiais	48

3.2	Estimativas da função de sobrevivência na mediana, EP e RQEM para os dados artificiais	48
3.3	Estimativas da função de sobrevivência na mediana, EP e RQEM para os dados artificiais	50
3.4	Estimativas dos critérios Bayesianos dos modelos ajustados para os dados artificiais	50
3.5	Estimativas das medidas de ψ -divergência para os dados artificiais.	51
3.6	Conjunto de dados reais. Critérios Bayesianos para modelos selecionados. .	54
3.7	Conjunto de dados reais. Resumo <i>a posteriori</i> dos parâmetros do modelo de regressão LWBN-PA.	54
3.8	Conjunto de dados reais. Resumo <i>a posteriori</i> dos parâmetros do modelo de regressão LWBN-PA.	55
4.1	Função de Sobrevivência $S_{\text{pop}}(y)$ e fdp $f_{\text{pop}}(y)$ para o modelo WBN com fração de cura sobre três diferentes esquemas de ativação	63
4.2	Porcentagem de amostras em que o modelo ajustado foi indicado como o melhor modelo de acordo com o critério AIC	69
4.3	EMV, EP e RQEM das frações de cura ($p_0^{(0)}$ e $p_0^{(1)}$) para os dados simulados	70
4.4	Estimativas dos critérios Bayesianos dos modelos ajustados para os dados artificiais	73
4.5	Estimativas das frações de cura, EP e RQEM para os dados artificiais . . .	73
4.6	Estimativas das frações de cura, EP e RQEM para os dados artificiais . . .	75
4.7	Estimativas dos critérios Bayesianos dos modelos ajustados para os dados artificiais	76
4.8	Estimativas das medidas de ψ -divergência para os dados artificiais.	77
4.9	Critérios AIC e SBC para os modelos ajustados	82
4.10	Estimativas dos EMV dos parâmetros para o modelo WBNcr-PA	82

4.11 Estimativas dos EMV dos parâmetros para o modelo WBNcr-PA	83
4.12 Resumo da fração de cura estratificada por categoria do nódulo.	83
4.13 Conjunto de dados reais. Critérios Bayesianos para modelos selecionados. .	84
4.14 Conjunto de dados reais. Resumo <i>a posteriori</i> dos parâmetros para o modelo de regressão WBNcr-PA.	84
4.15 Possíveis observações influentes detectadas por ψ -divergence	85
4.16 Resumo <i>a posteriori</i> dos parâmetros do modelo de regressão WBNcr-PA para dados reais	86
4.17 Resumo <i>a posteriori</i> dos parâmetros do modelo de regressão WBNcr-PA para dados reais com covariável significativa	87
4.18 Resumo <i>a posteriori</i> das frações de cura de acordo com categoria de nódulo	88

Sumário

1	Introdução	1
1.1	Caracterização da distribuição de tempo de vida	3
1.2	Distribuição de Weibull	3
1.2.1	Quantis e momentos	4
1.3	CrITÉrios de comparação de modelos	5
1.4	Método de diagnóstico	6
1.4.1	Análise de influência caso a caso	7
1.5	Organização dos capítulos	10
2	Modelo Weibull-Binomial-Negativo	11
2.1	Introdução	11
2.2	Formulação do modelo	12
2.2.1	A distribuição WBN sob esquema de primeira ativação	16
2.2.2	A distribuição WBN sob esquema de última ativação	24
2.3	Inferência Clássica	29
2.4	Simulação	34
2.5	Aplicação	36
2.6	Conclusão	39

3	Modelo de regressão de Log-Weibull-Binomial-Negativo	40
3.1	Introdução	40
3.2	Formulação do modelo de regressão LWBN	41
3.3	Inferência Bayesiana	45
3.4	Estudo de dados artificiais	47
3.4.1	Análise de influência	49
3.5	Aplicação	54
3.6	Conclusão	56
4	Modelo de sobrevivência com fração de cura	57
4.1	Introdução	57
4.2	Formulação do modelo	58
4.3	Inferência Clássica	64
4.4	Estudo de simulação	67
4.5	Inferência Bayesiana	70
4.6	Estudo de dados artificiais	72
4.6.1	Análise de influência	73
4.7	Aplicação	81
4.7.1	Análise Clássica	81
4.7.2	Análise Bayesiana	84
4.8	Conclusão	89
5	Considerações finais	90
	Referências Bibliográficas	92

Capítulo 1

Introdução

A análise de sobrevivência é formada pelo conjunto de técnicas estatísticas para analisar dados correspondentes ao tempo até a ocorrência de um determinado evento de interesse, o qual é denominado tempo de sobrevivência ou tempo de falha. Por exemplo: tempo de vida até morte de um paciente com uma doença previamente diagnosticada; tempo até a falha de um componente eletrônico; ou tempo até a cura de um paciente após tratamento adequado. É comum em análise de sobrevivência a presença de observações parciais ou incompletas, ou seja, observações que não apresentam o evento de interesse, as quais são denominadas observações censuradas, podendo ocorrer por uma variedade de razões:

- (i) A perda do acompanhamento do paciente no decorrer do estudo;
- (ii) A não ocorrência do evento de interesse até o término do experimento;
- (iii) O término do experimento antes da ocorrência do evento de interesse.

Os tempos de censuras devem ser incorporados às análises estatísticas, pois informam que até aquele instante o indivíduo estava vivo, e a sua omissão pode acarretar conclusões viciadas. As censuras são classificadas em tipo I, tipo II e aleatória. Mais detalhes podem ser encontrados em Colosimo & Giolo (2006).

Em muitas situações a ocorrência de um evento de interesse pode ser devido a uma dentre várias causas competitivas; tanto o número de causas como o tempo de sobrevivência associado à cada causa, em geral, não são observados. Quando a probabilidade do número

de causas competitivas for igual a zero e ela for não nula, temos que os dados de tempos de vida observados apresentarão uma fração de indivíduos para os quais o evento de interesse não ocorre; desse modo, esses tipos de dados podem ser acomodados por modelos de sobrevivência com fração de cura. Considerando diferentes distribuições para o número de causas competitivas e para os tempos de vida, muitos modelos de sobrevivência com fração de cura tem sido propostos na literatura (veja, Maller & Zhou (1996); Ibrahim *et al.* (2001); Tsodikov *et al.* (2003); Cooner *et al.* (2007); Tournoud & Ecochard (2007); Lopes *et al.* (2012); Rodrigues *et al.* (2009); Cancho *et al.* (2009); Cancho *et al.* (2011); Rodrigues *et al.* (2010a); Rodrigues *et al.* (2010b)). No entanto, quando a probabilidade do número de causas competitivas for igual a zero e ela for nula, ou seja, se existe pelo menos uma causa com probabilidade diferente de zero, e considerando que a ordem de ativação das causas competitivas é aleatória ou fixa, uma nova classe de família de distribuição pode ser obtida.

O objetivo deste trabalho é propor modelos para dados de tempo de vida com (ou sem) fração de cura com causas competitivas e diferentes mecanismos de ativação.

Entretanto, quando se está ajustando um modelo a um conjunto de dados, é imprescindível que as estimativas obtidas a partir do modelo proposto sejam resistentes a pequenas perturbações nas observações ou no modelo, pois se o modelo ajustado não apresentar uma boa descrição dos dados que foram observados, poderá conduzir a inferências errôneas. Assim sendo, é importante que seja realizado um estudo sobre a robustez dos resultados obtidos com relação aos vários aspectos que envolvem a formulação do modelo e as estimativas dos seus parâmetros, através de uma análise de diagnóstico, formada por métodos para avaliar o grau de sensibilidade das inferências a perturbações nos dados ou mesmo no modelo proposto.

Neste trabalho discutimos a influência do diagnóstico em uma abordagem Bayesiana e propomos as medidas de diagnóstico baseadas na ψ -divergência (Peng & Dey, 1995; Weiss, 1996), que inclui como caso particular a medida de divergência Kullback-Leibler (K-L).

1.1 Caracterização da distribuição de tempo de vida

A análise estatística de tempo de vida é um tópico amplamente utilizado em diversas áreas, tais como medicina, biologia, epidemiologia, engenharia, entre outros. O tempo de falha se refere ao tempo até a ocorrência de um evento de interesse, podendo ser a morte, o aparecimento de um tumor, o desenvolvimento de uma doença, a quebra de um componente eletrônico e assim por diante.

O tempo de falha, denotado por T , é uma variável aleatória não negativa, caracterizada através da função de sobrevivência, definida como:

$$S(t) = P[T \geq t] = 1 - F(t) = \int_t^\infty f(t)dt,$$

que é a probabilidade de um indivíduo sobreviver até o tempo t , em que $f(t)$ é a função densidade de probabilidade (*fdp*), $F(t)$ é a função densidade acumulada (*fda*) e $S(t)$ é uma função monótona decrescente contínua com $S(0) = 1$ e $\lim_{t \rightarrow \infty} S(t) = 0$.

Outra função importante é a função de taxa de falha (ou função de risco), a qual especifica a taxa instantânea de falha ou morte de um indivíduo no tempo t , dado que ele sobreviveu até o tempo t , ou seja, é útil para descrever a distribuição do tempo de vida da observação em estudo, e que é definida por:

$$h(t) = \lim_{\delta t \rightarrow 0} \frac{P[t \leq T \leq t + \delta t | T \geq t]}{\delta t} = \frac{f(t)}{S(t)}.$$

1.2 Distribuição de Weibull

Seja T uma variável aleatória não negativa que denota o tempo de vida de um indivíduo em uma população, dizemos que T segue uma distribuição Weibull com parâmetro de forma $\alpha > 0$ e parâmetro de escala e^λ , $\lambda \in \mathbb{R}$, denotada por $T \sim Weibull(\alpha, \lambda)$, e sua função densidade de probabilidade (*pdf*) é dada por

$$f(t) = \alpha t^{\alpha-1} \exp(\lambda - t^\alpha e^\lambda). \quad (1.1)$$

A função densidade acumulada (*fda*) de T é dada por

$$F(t) = 1 - \exp(-t^\alpha e^\lambda). \quad (1.2)$$

As funções de sobrevivência e risco de T tem as seguintes expressões

$$S(t) = \exp(-t^\alpha e^\lambda) \quad \text{e} \quad h(t) = \alpha e^\lambda t^{\alpha-1}, \quad (1.3)$$

respectivamente. A Figura 1.1 ilustrou que a função de risco de distribuição Weibull $h(t)$ é estritamente crescente para $\alpha > 1$, estritamente decrescente para $\alpha < 1$ e constante para $\alpha = 1$; nesse caso T segue uma distribuição exponencial com parâmetro e^λ , o que revela uma certa flexibilidade quanto ao comportamento da função de risco.

FIGURA 1.1: (a) Função de sobrevivência e (b) Função de risco da distribuição Weibull com $\lambda = 0$ e diferentes valores de α selecionados

1.2.1 Quantis e momentos

Teorema 1.1. *Seja T uma variável aleatória que tem distribuição Weibull com parâmetros α e λ . Então o k -ésimo momento de T é dado por:*

$$E[T^k] = \exp\left(-\frac{\lambda k}{\alpha}\right) \Gamma\left(\frac{k}{\alpha} + 1\right).$$

De acordo com o teorema 1.1, a média e a variância da distribuição Weibull são

dadas por

$$E[T] = \exp\left(-\frac{\lambda}{\alpha}\right) \Gamma\left(\frac{1}{\alpha} + 1\right)$$

e

$$Var[T] = \exp\left(-\frac{2\lambda}{\alpha}\right) \left\{ \Gamma\left(\frac{2}{\alpha} + 1\right) - \left[\Gamma\left(\frac{1}{\alpha} + 1\right) \right]^2 \right\}$$

sendo $\Gamma(z) = \int_0^\infty t^{z-1} e^{-t} dt$ uma função gama.

O q -ésimo quantil da distribuição Weibull, obtido invertendo a função de distribuição acumulada de T , é dado por

$$t_q = (-\log(1 - q)/e^\lambda)^{1/\alpha},$$

e particularmente, a mediana é dada por

$$t_{1/2} = (\log(2)/e^\lambda)^{1/\alpha}.$$

1.3 Critérios de comparação de modelos

Na literatura, existe uma grande variedade de metodologias para comparar vários modelos, permitindo-se que seja selecionado o melhor para um determinado conjunto de dados; um dos critérios de comparação mais utilizado é o critério da ordenada preditiva condicional-CPO, apresentado por Gelfand *et al.* (1992) e Geisser & Eddy (1979). Desse modo, temos em $\mathbf{D}$ os dados completos e em $\mathbf{D}^{(-i)}$ os dados com a i -ésima observação excluída; de onde denotamos a densidade *a posteriori* de $\boldsymbol{\vartheta}$ dada $\mathbf{D}^{(-i)}$ por $\pi(\boldsymbol{\vartheta}|\mathbf{D}^{(-i)})$, $i = 1, \dots, n$. Para a i -ésima observação, o CPO_i pode ser escrito como

$$CPO_i = \int_{\boldsymbol{\vartheta}} g(y_i|\boldsymbol{\vartheta}) \pi(\boldsymbol{\vartheta}|\mathbf{D}^{(-i)}) d\boldsymbol{\vartheta} = \left\{ \int_{\boldsymbol{\vartheta}} \frac{\pi(\boldsymbol{\vartheta}|\mathbf{D})}{g(y_i|\boldsymbol{\vartheta})} d\boldsymbol{\vartheta} \right\}^{-1}, \quad (1.4)$$

em que $g(y_i|\boldsymbol{\vartheta})$ é a função densidade de probabilidade. No contexto de análise de sobrevivência, $g(y_i|\boldsymbol{\vartheta}) = f(y_i; \boldsymbol{\vartheta})$ para os tempos observados do evento de interesse, e $g(y_i|\boldsymbol{\vartheta}) = S(y_i; \boldsymbol{\vartheta})$ para os tempos censurados.

O maior valor de CPO_i implica o melhor ajuste do modelo. Em geral, para os modelos complexos não há formas fechadas do CPO_i , porém, uma estimativa Monte Carlo

para CPO_i , considerando uma amostra de tamanho Q da distribuição *a posteriori* (Chen *et al.*, 2000) é dada por

$$\widehat{CPO}_i = \left\{ \frac{1}{Q} \sum_{q=1}^Q \frac{1}{g(y_i|\boldsymbol{\vartheta}^{(q)})} \right\}^{-1}.$$

Como em Cancho *et al.* (2010) utilizamos a estatística "log pseudo marginal likelihood-LPML definida por $LPML = \sum_{i=1}^n \log(\widehat{CPO}_i)$. Assim, na seleção dos modelos, os maiores valores de LPML indicam o melhor modelo.

Outros critérios utilizados neste trabalho são o *Deviance Information Criterion*-DIC (Spiegelhalter *et al.*, 2002), o *Expected Akaike Information Criterion*-EAIC (Brooks, 2002), e o *Expected Bayesian (or Schwarz) Information Criterion*-EBIC (Carlin & Louis, 2001), os quais são baseados na média *a posteriori* do desvio, que pode ser aproximada por $\bar{d} = \sum_{q=1}^Q d(\boldsymbol{\vartheta}_q)/Q$, no qual $d(\boldsymbol{\vartheta}) = -2 \sum_{i=1}^n \log [g(y_i|\boldsymbol{\vartheta})]$.

O critério DIC também pode ser estimado considerando amostras MCMC por $\widehat{DIC} = \bar{d} + \widehat{\rho}_d = 2\bar{d} - \widehat{d}$, em que $\rho_d = E\{d(\boldsymbol{\vartheta})\} - d\{E(\boldsymbol{\vartheta})\}$ é o número de parâmetros efetivos, no qual o desvio avaliado na média da posterior $d\{E(\boldsymbol{\vartheta})\}$ pode ser estimado como

$$\widehat{d} = d \left(\frac{1}{Q} \sum_{q=1}^Q \boldsymbol{\vartheta}^{(q)} \right).$$

Analogamente, os critérios EAIC e EBIC também podem ser aproximados por meio de $\widehat{EAIC} = \bar{d} + 2\#(\boldsymbol{\vartheta})$ e $\widehat{EBIC} = \bar{d} + \#(\boldsymbol{\vartheta}) \log(n)$, em que $\#(\boldsymbol{\vartheta})$ é o número dos parâmetros do modelo.

1.4 Método de diagnóstico

Após a modelagem é importante verificar as suposições feitas para o modelo, conduzindo para um estudo da robustez com o intuito de encontrar possíveis observações influentes, as quais podem causar distorções nos resultados da análise. Uma das propostas mais inovadoras em análise de sensibilidade foi apresentada por Cook (1986), que propôs avaliar a influência conjunta das observações sobre pequenas perturbações no modelo, ao invés da avaliação pela retirada individual ou conjunta de pontos. Essa metodologia é denominada influência local, e embora venha sendo aplicada com sucesso em diferentes

áreas da estatística aplicada, observamos que dependendo da complexidade do modelo, a sua aplicação envolve extensas manipulações algébricas, e em alguns casos um duro trabalho computacional. Vários autores tem aplicado as técnicas de influência local, como Ortega *et al.* (2003), os quais apresentam uma aplicação a modelos de regressão log-gama generalizados com observações censuradas. Em Labra *et al.* (2005) é realizado um estudo de influência local em um modelo com erros de medição t de Student com intercepto nulo, e em Ortega *et al.* (2006) é aplicado um estudo de influência local para o modelo de regressão logística.

Peng & Dey (1995) apresentam duas distintas abordagens bayesianas para detectar observações influentes no ajuste de modelos de regressão, sendo uma baseada na distribuição *a posteriori* e a outra baseada na distribuição preditiva. Recentemente, Cho *et al.* (2009), propuseram um método bayesiano de análise de influência caso a caso para dados de sobrevivência, baseado na divergência Kullback-Leibler. Nesse trabalho, consideramos quatro medidas de divergência, propostas por Peng & Dey (1995) para avaliar a influência de um caso nas distribuições *a posteriori* conjuntas e marginais fundamentadas. A seguir apresentamos essa metodologia.

1.4.1 Análise de influência caso a caso

Uma maneira comum de avaliar a influência de uma observação no ajuste de um modelo é por meio da deleção de casos (Cook & Weisberg, 1982), em que o efeito de remover cada caso completamente da análise é estudado. Baseada no mesmo raciocínio, a metodologia da análise de influência caso a caso com um abordagem Bayesiana possibilita determinar quais casos podem influenciar nos resultados da análise.

Seja $D_\psi(P, P_{(-i)})$, a qual denota a divergência ψ entre P e $P_{(-i)}$, em que P é a distribuição *a posteriori* de $\boldsymbol{\vartheta}$ para dados completos, e $P_{(-i)}$ é a distribuição *a posteriori* de $\boldsymbol{\vartheta}$ sem i -ésimo caso. Especificamente,

$$D_\psi(P, P_{(-i)}) = \int \psi \left(\frac{\pi(\boldsymbol{\vartheta} | \mathcal{D}^{(-i)})}{\pi(\boldsymbol{\vartheta} | \mathcal{D})} \right) \pi(\boldsymbol{\vartheta} | \mathcal{D}) d\boldsymbol{\vartheta}, \quad (1.5)$$

$D_\psi(P, P_{(-i)})$ mede o efeito de omitir o i -ésimo caso dos dados completos na distribuição *a posteriori* de $\boldsymbol{\vartheta}$. Note que, em geral, $D_\psi(P, P_{(-i)}) \neq D_\psi(P_{(-i)}, P)$, e que ψ é uma função

convexa com $\psi(1) = 0$; várias escolhas da função ψ são dadas em Dey & Birmiwal (1994). Por exemplo, se $\psi(z) = -\log(z)$ obtemos a divergência Kullback-Leibler (*K-L divergence*); se $\psi(z) = (z - 1)\log(z)$ temos que *J-distance* é uma versão simétrica da divergência Kullback-Leibler; se $\psi(z) = 0.5|z - 1|$ temos a distância variacional ou a norma L_1 e se $\psi(z) = (z - 1)^2$, a divergência qui-quadrado (χ^2 -divergence) é obtida.

A relação entre o CPO_i (1.4) e a medida da ψ -divergência é descrita na próxima proposição.

Proposição 1.1. *A medida ψ -divergência pode ser escrita como*

$$D_\psi(P, P_{(-i)}) = E_{\boldsymbol{\vartheta}|\mathcal{D}} \left[\psi \left(\frac{CPO_i}{g(y_i|\boldsymbol{\vartheta})} \right) \right], \quad (1.6)$$

em que o valor esperado é tomado com relação à distribuição conjunta a posteriori $\pi(\boldsymbol{\vartheta}|\mathcal{D})$.

Prova: Do teorema de Bayes a distribuição a posteriori do $\boldsymbol{\vartheta}$ é dada por

$$\pi(\boldsymbol{\vartheta}|\mathcal{D}) = \frac{\pi(\boldsymbol{\vartheta}) \prod_{j \in \mathcal{D}} g(y_j|\boldsymbol{\vartheta})}{\int_{\boldsymbol{\vartheta} \in \Theta} \pi(\boldsymbol{\vartheta}) \prod_{j \in \mathcal{D}} g(y_j|\boldsymbol{\vartheta}) d\boldsymbol{\vartheta}}$$

em que $\pi(\boldsymbol{\vartheta})$ e $\prod_{i=1}^n g(y_i|\boldsymbol{\vartheta})$ representam a distribuição *a priori* π e a função de verossimilhança de $\boldsymbol{\vartheta}$, respectivamente. A razão entre as distribuições *a posteriori* é dada por

$$\begin{aligned} \frac{\pi(\boldsymbol{\vartheta}|\mathcal{D}^{(-i)})}{\pi(\boldsymbol{\vartheta}|\mathcal{D})} &= \frac{\pi(\boldsymbol{\vartheta}) \prod_{j \in \mathcal{D}^{(-i)}} g(y_j|\boldsymbol{\vartheta})}{\int_{\boldsymbol{\vartheta} \in \Theta} \pi(\boldsymbol{\vartheta}) \prod_{j \in \mathcal{D}^{(-i)}} g(y_j|\boldsymbol{\vartheta}) d\boldsymbol{\vartheta}} \times \frac{\int_{\boldsymbol{\vartheta} \in \Theta} \pi(\boldsymbol{\vartheta}) \prod_{j \in \mathcal{D}} g(y_j|\boldsymbol{\vartheta}) d\boldsymbol{\vartheta}}{\pi(\boldsymbol{\vartheta}) \prod_{j \in \mathcal{D}} g(y_j|\boldsymbol{\vartheta})} \\ &= \frac{1}{g(y_i|\boldsymbol{\vartheta})} \times \frac{\int_{\boldsymbol{\vartheta} \in \Theta} \pi(\boldsymbol{\vartheta}) \prod_{j \in \mathcal{D}} g(y_j|\boldsymbol{\vartheta}) d\boldsymbol{\vartheta}}{\int_{\boldsymbol{\vartheta} \in \Theta} \frac{1}{g(y_i|\boldsymbol{\vartheta})} \pi(\boldsymbol{\vartheta}) \prod_{j \in \mathcal{D}} g(y_j|\boldsymbol{\vartheta}) d\boldsymbol{\vartheta}} \\ &= \frac{\left(\int_{\boldsymbol{\vartheta} \in \Theta} \frac{1}{g(y_i|\boldsymbol{\vartheta})} \pi(\boldsymbol{\vartheta}|\mathcal{D}) d\boldsymbol{\vartheta} \right)^{-1}}{g(y_i|\boldsymbol{\vartheta})} = \frac{CPO_i}{g(y_i|\boldsymbol{\vartheta})}. \end{aligned}$$

Então, (1.6) pode ser obtido, completando a prova. $\square$.

De acordo com a proposição 1.1, a *K-L divergence* pode ser expressa como uma esperança da *posteriori*, dada por

$$\begin{aligned} D_{K-L}(P, P_{(-i)}) &= -E_{\boldsymbol{\vartheta}|\mathcal{D}} \{\log(CPO_i)\} + E_{\boldsymbol{\vartheta}|\mathcal{D}} \{\log[g(y_i|\boldsymbol{\vartheta})]\} \\ &= -\log(CPO_i) + E_{\boldsymbol{\vartheta}|\mathcal{D}} \{\log[g(y_i|\boldsymbol{\vartheta})]\}. \end{aligned} \quad (1.7)$$

De (1.6) podemos calcular $D_\psi(P, P_{(-i)})$ por amostragem a partir da distribuição *a*

posteriori do $\boldsymbol{\vartheta}$ através de métodos MCMC. Seja $\boldsymbol{\vartheta}^{(1)}, \dots, \boldsymbol{\vartheta}^{(Q)}$ uma amostra de tamanho Q de $\pi(\boldsymbol{\vartheta}|\mathcal{D})$. Então, a estimativa Monte Carlo $D_\psi(P, P_{(-i)})$ é dada por

$$\widehat{D}_\psi(P, P_{(-i)}) = \frac{1}{Q} \sum_{q=1}^Q \psi \left(\frac{\widehat{CPO}_i}{g(y_i|\boldsymbol{\vartheta}^{(q)})} \right). \quad (1.8)$$

De (1.8) a estimativa Monte Carlo da *K-L divergence* é dada por

$$\widehat{D}_{\text{K-L}}(P, P_{(-i)}) = -\log(\widehat{CPO}_i) + \frac{1}{Q} \sum_{q=1}^Q \log [g(y_i|\boldsymbol{\vartheta}^{(q)})]. \quad (1.9)$$

Foi ressaltado por Peng & Dey (1995) e Weiss (1996) que pode ser difícil detectar o ponto de corte da medida de divergência de modo a determinar se um pequeno subconjunto de observações é influente ou não, por isso, neste contexto usaremos esta proposta dada. Assim, considere uma moeda enviesada com probabilidade de sucesso p , então a medida de ψ -divergência entre as moedas não enviesada e enviesada é dada por

$$D_\psi(f_0, f_1) = \int \psi \left(\frac{f_0(x)}{f_1(x)} \right) f_1(x) dx, \quad (1.10)$$

em que $f_0(x) = p^x(1-p)^{1-x}$ e $f_1(x) = 0,5$, $x = 0; 1$. No entanto, se $D_\psi(f_0, f_1) = d_\psi(p)$, então pode ser facilmente verificado que d_ψ satisfaz a seguinte equação

$$d_\psi(p) = \frac{\psi(2p) - \psi(2(1-p))}{2}. \quad (1.11)$$

Note que a função $d_\psi(\cdot)$ é simétrica em torno de $p = 0,5$ e atinge o valor mínimo neste ponto, $d_\psi(0,5) = 0$ e $f_0 = f_1$. Além disso, se $p > 0,75$ (ou $p \leq 0,25$), como uma moeda fortemente enviesada, temos que $d_{\text{K-L}}(0,75) = 0,14$; $d_J(0,75) = 0,27$ e $d_{L_1}(0,75) = d_{\chi^2}(0,75) = 0,25$. Assim, para as medidas de *K-L divergence*, *J-distance*, *L₁-distance* e χ^2 -*divergence*, consideramos uma observação influente quando $d_{\text{K-L}} > 0,14$; $d_J > 0,27$; $d_{L_1} > 0,25$ ou $d_{\chi^2} > 0,25$.

Neste trabalho propomos uma classe de modelos de sobrevivência sem e com fração de cura, sob os diferentes esquemas de ativação latentes, com o objetivo de estudar as propriedades matemáticas padrões dos modelos e mostrar a sua flexibilidade por meio dos estudos de simulações e das aplicações aos vários conjuntos de dados reais. Os métodos

de máxima verossimilhança e MCMC foram utilizados para desenvolver procedimentos de inferência clássica e Bayesiana, respectivamente. A implementação computacional do trabalho foi desenvolvida no software R (R Development Core Team, 2010). Além disso, os métodos de análise de influência caso a caso apresentados na Seção 1.4 foram utilizados para investigar os possíveis problemas com o modelo ajustado.

1.5 Organização dos capítulos

No Capítulo 2 apresentamos a distribuição Weibull-Binomial-Negativa (WBN) em um cenário de causas competitivas, assumindo que o número de causas é modelado pela distribuição Binomial Negativa (Piegorsch, 1990) truncada em zero e que essas causas competitivas tem diferentes mecanismos de ativação. Determinamos algumas propriedades padrão desta nova distribuição e os aspectos de inferência através do método de máxima verossimilhança foram discutidos. Finalmente, a aplicação de dois conjuntos de dados reais mostrou a flexibilidade da nova distribuição.

No Capítulo 3 propomos o modelo de regressão locação escala usando a distribuição WBN e o denominamos o modelo de regressão Log-WBN (LWBN), considerando a mesma estrutura de causas competitivas do Capítulo 2. Desenvolvemos métodos Bayesianos via Monte Carlo em cadeias de Markov (MCMC) para este modelo de regressão e realizamos um estudo de diagnóstico.

Por fim, no Capítulo 4, propomos um modelo de sobrevivência de longa duração para dados de sobrevivência com fração de cura, considerando que o número de causas (ou riscos) latentes tem distribuição Binomial Negativa e que essas causas são ativadas por meio de diferentes mecanismos de ativação. Desenvolvemos os procedimentos de inferência em uma perspectiva clássica e Bayesiana. No final deste capítulo, ajustamos o modelo de sobrevivência com fração de cura para um conjunto de dados de sobrevivência, e realizamos uma análise de sensibilidade na estimativa dos parâmetros *a posteriori* do melhor ajuste aos dados. Algumas perspectivas de trabalhos futuros foram enumeradas no Capítulo 5.

Capítulo 2

Modelo Weibull-Binomial-Negativo

2.1 Introdução

A distribuição de Weibull é uma das distribuições mais utilizadas para modelar os dados de tempo de vida, sendo usada para modelar dados de tempo de vida com função de risco monótona ou constante, mas não é adequada para modelar situações em que a função de risco tem forma de banheira ou unimodal, as quais são comuns no estudo de análise de sobrevivência. Com a finalidade de modelar esses tipo de riscos, várias distribuições tem sido propostas na literatura para estender a distribuição de Weibull, como a distribuição Weibull-Exponenciada (WE) introduzida por Mudholkar & Srivastava (1993), que apresenta função de risco unimodal, e a distribuição Weibull estendida proposta por Xie *et al.* (2002) e a distribuição Weibull modificada (WM), proposta por Lai *et al.* (2003), que tem função de risco em forma de banheira. Além disso, Silva *et al.* (2010) estudaram a distribuição Beta-Weibull modificada que generaliza a distribuição WM, WE e a distribuição Beta-Weibull introduzida por Famoye *et al.* (2005), cuja função de risco tem formatos monótono, unimodal e banheira.

Recentemente Barreto-Souza *et al.* (2011) propuseram a distribuição Weibull-Geométrica (WG) obtida a partir de uma composição das distribuições Weibull e Geométrica, em um cenário de causas (ou riscos) competitivas (Basu & Klein, 1982), em que somente o mínimo tempo de vida é observado, isto é, somente uma única causa ativada. Tal distribuição generaliza a distribuição Geométrica Exponencial Estendida (GEE) proposta

por Adamidis *et al.* (2005) e a distribuição Geométrica Exponencial (GE) introduzida por Adamidis & Loukas (1998). A função de risco da distribuição WG tem formas mais gerais e é útil para modelar os dados com taxa de falha unimodal.

Neste capítulo, propomos a distribuição Weibull-Binomial-Negativa (WBN), assumindo uma estrutura de ativação latente para explicar a ocorrência de um evento de interesse, em que o número de causas competitivas é modelado pela distribuição Binomial Negativa, as quais podem ter diferentes mecanismos de ativação, e os tempos não observados devido aos riscos seguem a distribuição Weibull. A distribuição proposta apresenta como caso particular os modelos propostos por Adamidis & Loukas (1998), Kus (2007), Barreto-Souza *et al.* (2011), Roman *et al.* (2011), G. *et al.* (2011). Além disso, a distribuição WBN é flexível porque suas funções de risco tem formas não monótonas.

Em seguida, na Seção 2.2, formulamos o modelo proposto (WBN) baseado na distribuição Binomial Negativa, na Seção 2.3 apresentamos o procedimento inferencial baseado no método da verossimilhança assumindo que tempos não observados devido aos riscos seguem a distribuição Weibull. Um estudo de simulação foi realizado com objetivo de comparar os modelos propostos WBN na presença dos diferentes esquemas de ativação é apresentado na Seção 2.4. Uma aplicação com dois conjuntos de dados reais é apresentada na Seção 2.5 e finalmente, na Seção 2.6, é apresentada a conclusão deste Capítulo.

2.2 Formulação do modelo

Suponha que para um indivíduo da população, M seja o número de causas (ou riscos) de ocorrência de um particular evento de interesse; desse modo, assumimos que M segue uma distribuição Binomial Negativa com parâmetros η e θ (Piegorsch, 1990), com a seguinte função de probabilidade

$$P(M = m) = p_m = \frac{\Gamma(\eta^{-1} + m)}{\Gamma(\eta^{-1}) m!} \left(\frac{\theta\eta}{1 + \theta\eta} \right)^m \left(\frac{1}{1 + \theta\eta} \right)^{1/\eta}, \quad (2.1)$$

$m = 0, 1, 2, \dots$, $\theta > 0$ e $\eta > -1/\theta$, de modo que

$$E[M] = \theta, \quad Var(M) = \theta + \eta\theta^2 \quad (2.2)$$

Como observado por Rodrigues *et al.* (2009) a variância de M em (2.2) proporciona, simultaneamente, dois cenários importantes: o de sobredispersão, que ocorre quando $\eta > 0$ e pode ser interpretado no caso de pesquisas biológicas na área de câncer, como um agrupamento de células cancerígenas ou tumorais, e a subdispersão, que ocorre no sentido inverso quando η assume valores negativos. A distribuição de probabilidade em (2.1) é muito flexível no sentido de fornecer ligações entre as distribuições Geométrica, Poisson e Binomial Negativa, pois se $\eta = 1$ temos o modelo geométrico e se $\eta \rightarrow 0$ temos o modelo de Poisson.

Quando $M = 0$ não há causas que fazem com que o evento de interesse ocorra, desse modo o tempo para que o evento ocorra pode ser tomado como infinito, esta situação é de interesse nos modelos de sobrevivência de longa duração. No entanto, neste capítulo nossa atenção é restrita aos tempos de ocorrência finita, então presume-se que há pelo menos uma causa. Portanto, assumimos que o número de causas M da ocorrência de um particular interesse tem distribuição BN truncada em zero com a função de probabilidade dada por

$$P(M = m) = p_m = \frac{\Gamma(\eta^{-1} + m)}{\Gamma(\eta^{-1})m!} \left(\frac{\eta\theta}{1 + \eta\theta} \right)^m (1 + \eta\theta)^{-1/\eta} \left(1 - (1 + \eta\theta)^{-1/\eta} \right)^{-1}, \quad (2.3)$$

$$\text{com } E[M] = \frac{\theta}{1 - (1 + \eta\theta)^{-1/\eta}} \text{ e } Var[M] = \frac{\eta\theta^2 + \theta - (\eta\theta^2 + \theta^2 + \theta)(1 + \eta\theta)^{-1/\eta}}{(1 - (1 + \eta\theta)^{-1/\eta})^2}.$$

Dado $M = m$ e sejam T_i ($i = 1, 2, \dots, M$) variáveis aleatórias não negativas e contínuas independentes entre si com função de distribuição $G(\cdot)$ e independentes de M , representando o tempo de ocorrência do evento de interesse devido à i -ésima causa (ou risco). Assim, o tempo de ocorrência do evento de interesse a ser observado pode ser definido pela variável aleatória $Y = T_{(R)}$, $R = 1, \dots, M$, em que $T_{(1)} \leq \dots \leq T_{(M)}$ são as estatísticas de ordem de T_j , e R dependente de M , sendo que R pode ser uma constante fixa que depende de M , ou pode ser uma variável aleatória com distribuição especificada através de uma distribuição condicional de R dado $M \geq 1$. Neste trabalho consideramos três casos específicos para R .

Considerando as condições acima, podemos demonstrar que a função de distribui-

ção condicional de Y dado M e R tem expressão

$$F_{Y|m,r}(y) = P[Y \leq y | M = m, R = r] = \sum_{j=r}^m \binom{m}{j} G(y)^j (1 - G(y))^{m-j}. \quad (2.4)$$

Assumindo que R é uma variável aleatória com distribuição condicional de R dado $M \geq 1$, dado por uma distribuição uniforme discreta em $1, 2, \dots, M$ (ativação aleatória) com probabilidade $1/M$, a distribuição marginal de Y é dada por

$$\begin{aligned} F(y) &= \sum_{m=1}^{\infty} \sum_{r=1}^m P[T_{(R)} \leq y | M=m, R=r] P[R=r | M=m] P[M=m] \\ &= 1 - \sum_{m=1}^{\infty} \left\{ \sum_{r=0}^m (m-1) B(r, m, G(y)) \right\} \frac{1}{m} P[M=m] \\ &= 1 - (1 - G(y)) \sum_{m=1}^{\infty} p_m = G(y), \end{aligned} \quad (2.5)$$

em que $B(x, m, G(y))$ é a *fdp* da distribuição binomial com parâmetros m e $G(y)$, e $P[M=m]$ é dada em (2.3). Nesse caso, a função distribuição marginal de Y em (2.5) é a mesma da distribuição das variáveis aleatórias T_j 's.

Considerando $R = r$ (fixo), então a distribuição marginal de Y é dada por

$$F(y) = \sum_{m=1}^{\infty} IB(G(y); r, m-r+1) p_m = \sum_{m=1}^{\infty} \binom{m-1}{r-1} m p_m \int_0^{G(y)} u^{r-1} (1-u)^{m-r} du, \quad (2.6)$$

em que $IB(x; a, b)$ é uma função beta incompleta e $p_m = P[M=m]$ é dada em (2.3).

Se $R = 1$, isto implica que o evento de interesse ocorre devido à ativação de qualquer uma destas causas (fatores latentes), isto é, $Y = T_{(1)} = \min\{T_1, \dots, T_M\}$. Neste caso, conhecido como esquema de primeira ativação (Cooner *et al.*, 2007), a distribuição marginal de Y em (2.6) é dada por

$$F(y) = \frac{1 - (1 + \eta \theta G(y))^{-1/\eta}}{1 - (1 + \eta \theta)^{-1/\eta}}, \quad y > 0, \quad (2.7)$$

e a função de densidade correspondente é dada por

$$f(y) = \frac{\theta g(y) (1 + \theta \eta G(y))^{-(1/\eta+1)}}{1 - (1 + \theta \eta)^{-1/\eta}}. \quad (2.8)$$

Considerando (2.7) e (2.8), a função de sobrevivência e a função de taxa de falha do modelo

com primeira ativação são dadas, respectivamente, por

$$S(y) = \frac{(1 + \theta\eta G(y))^{-1/\eta} - (1 + \theta\eta)^{-1/\eta}}{1 - (1 + \theta\eta)^{-1/\eta}}, \quad (2.9)$$

e

$$h(y) = \frac{\theta g(y)(1 + \theta\eta G(y))^{-(1/\eta+1)}}{(1 + \theta\eta G(y))^{-1/\eta} - (1 + \theta\eta)^{-1/\eta}}. \quad (2.10)$$

Assumindo que o evento de interesse acontece depois que todas as M causas tenham ocorrido, então, $R = M$, e $Y = T_{(M)} = \max\{T_1, \dots, T_M\}$, a qual é conhecida como esquema de última ativação (Cooner *et al.*, 2007). A distribuição marginal de Y em (2.6) é dada por

$$F(y) = \frac{(1 + \eta\theta(1 - G(y)))^{-1/\eta} - (1 + \eta\theta)^{-1/\eta}}{1 - (1 + \eta\theta)^{-1/\eta}}, \quad y > 0, \quad (2.11)$$

e a função de densidade correspondente é dada por

$$f(y) = \frac{\theta f(y)(1 + \theta\eta(1 - G(y)))^{-(1/\eta+1)}}{1 - (1 + \theta\eta)^{-1/\eta}}. \quad (2.12)$$

Considerando (2.11) e (2.12), a função de sobrevivência e a função de taxa de falha do modelo com primeira ativação são dadas, respectivamente, por

$$S(y) = \frac{1 - (1 + \theta\eta(1 - G(y)))^{-1/\eta}}{1 - (1 + \theta\eta)^{-1/\eta}}, \quad (2.13)$$

e

$$h(y) = \frac{\theta f(y)(1 + \theta\eta(1 - G(y)))^{-(1/\eta+1)}}{1 - (1 + \theta\eta(1 - G(y)))^{-1/\eta}}. \quad (2.14)$$

A seguinte proposição mostra a relação entre as funções distribuições dadas por (2.5), (2.7) e (2.11), denotadas, respectivamente, por $F_{\text{aleatória}}(y)$, $F_{\text{primeira}}(y)$ e $F_{\text{última}}(y)$.

Proposição 2.1. Sob condições dos modelos em (2.5), (2.7) e (2.11) para qualquer função de distribuição $G(y)$, temos que $F_{\text{última}}(y) \leq F_{\text{aleatória}}(y) \leq F_{\text{primeira}}(y)$, $\forall y > 0$.

Prova. Sabemos que $\frac{1 - (1 + \eta\theta G(y))^{-1/\eta}}{G(y)}$ é uma função crescente em relação de y , assim podemos obter o valor mínimo quando $y = 0$, isto é, $\lim_{y \rightarrow 0} \frac{1 - (1 + \eta\theta G(y))^{-1/\eta}}{G(y)} = 1 - (1 + \theta\eta)^{-1/\eta}$, implica que $\frac{1 - (1 + \eta\theta G(y))^{-1/\eta}}{G(y)} \geq 1 - (1 + \theta\eta)^{-1/\eta}$, $\forall y$. Logo, $G(y) \leq \frac{1 - (1 + \eta\theta G(y))^{-1/\eta}}{1 - (1 + \eta\theta)^{-1/\eta}}$, o que implica que $F_{\text{primeira}}(y) \geq F_{\text{aleatória}}(y)$, $\forall y > 0$. Analogamente para provar $F_{\text{última}}(y) \leq F_{\text{aleatória}}(y)$. $\square$

Considerando diferentes escolhas para a distribuição de variáveis aleatórias T_j 's, novas famílias de distribuições podem ser obtidas. Neste trabalho, consideramos que as variáveis aleatórias T_j 's seguem a distribuição Weibull com parâmetros α e λ dada em (1.1). Assim, de (2.5), (2.7) e (2.11) obtemos a distribuição sob ativação aleatória (WBN-AA), a distribuição WBN sob primeira ativação (WBN-PA) e a distribuição WBN sob última ativação (WBN-UA), respectivamente. Note que neste caso, a distribuição WBN-AA é a mesma distribuição Weibull dada em (1.1). As principais características das distribuições WBN-PA e WBN-UA são apresentadas a seguir.

A Figura 2.1 mostra os comportamentos distintos das funções de sobrevivência e risco dos modelos sob esquemas de primeira ativação, última ativação e ativação aleatória, ilustrando a flexibilidade do modelo proposto.

FIGURA 2.1: (a)Função de sobrevivência; (b)Função de risco da distribuição WBN com parâmetros $\lambda = 0$, $\alpha = 1, 5$, $\eta = 10$ e $\theta = 2$.

2.2.1 A distribuição WBN sob esquema de primeira ativação

Seja Y uma variável aleatória não negativa que segue a distribuição WBN-PA com o vetor de parâmetros $\xi = (\alpha, \lambda, \eta, \theta)$, a *fdp* de Y é dada por

$$f(y; \xi) = \frac{\theta \alpha y^{\alpha-1} \exp(\lambda - y^\alpha e^\lambda) [1 + \eta \theta (1 - \exp(-y^\alpha e^\lambda))]^{-(1/\eta+1)}}{1 - (1 + \eta \theta)^{-1/\eta}}, \quad y > 0. \quad (2.15)$$

Alguns sub-modelos da distribuição WBN-PA (2.15) são obtidos a seguir. Se

$\eta = 1$ temos a distribuição WG-PA, introduzida por Barreto-Souza *et al.* (2011); se $\eta \rightarrow 0$, obtemos a distribuição Poisson Weibull sob primeira ativação (WP-PA). Fixando $\alpha = 1$, obtemos a distribuição Exponencial-Binomial-Negativa (EBN-PA), e quando $\eta = 1$ temos a distribuição Exponencial-Geométrica (EG-PA) (Adamidis & Loukas, 1998); quando $\eta \rightarrow 0$, obtemos a distribuição Exponencial-Poisson (EP-PA) (Kus, 2007). Além disso, quando $\theta \rightarrow 0$ a distribuição WBN-PA (2.15) leva à distribuição de Weibull (1.1). As funções de densidade da distribuição WBN-PA são exibidas na Figura 2.2 para $\lambda = 0$ fixo e alguns valores do vetor $\phi = (\alpha, \theta)$ and $\eta = -1, -0, 5; 0, 01; 1, 0$ e 10.

FIGURA 2.2: Função densidade de probabilidade da distribuição WBN-PA para alguns valores selecionados

Note que a *fdp* da distribuição WBN-PA dada em (2.15) também pode ser escrita como

$$f(y; \xi) = \sum_{m=1}^{\infty} f(y|m, \alpha, \lambda) p_m, \quad (2.16)$$

em que $f(y|m, \alpha, \lambda) = m\alpha y^{\alpha-1} \exp(\lambda - me^{\lambda} y^{\alpha})$ é uma distribuição Weibull com parâmetro escalar $\lambda + \log(m)$, e o parâmetro de forma α , e p_m é dado em (2.3). Então, a *fda* da WBN-PA tem a seguinte expressão

$$F(y; \xi) = \sum_{m=1}^{\infty} F(y|m, \alpha, \lambda) p_m, \quad (2.17)$$

em que $F = (y|m, \alpha, \lambda)$ denota a *fda* da distribuição Weibull acumulada com o parâmetro de escala $\lambda + \log(m)$ e o parâmetro de forma α . Portanto, a distribuição WBN-PA é uma mistura infinita das distribuições de Weibull, esse resultado permite a obtenção de algumas propriedades matemáticas desta nova distribuição.

A *fda* da distribuição WBN-PA é dada por

$$F(y; \xi) = \frac{1 - (1 + \eta\theta(1 - \exp(-y^\alpha e^\lambda)))^{-1/\eta}}{1 - (1 + \eta\theta)^{-1/\eta}}, \quad y > 0. \quad (2.18)$$

As funções de sobrevivência e de risco da distribuição WBN-PA são dadas por

$$S(y; \xi) = \frac{(1 + \eta\theta(1 - \exp(-y^\alpha e^\lambda)))^{-1/\eta} - (1 + \eta\theta)^{-1/\eta}}{1 - (1 + \eta\theta)^{-1/\eta}}, \quad y > 0, \quad (2.19)$$

e

$$h(y; \xi) = \frac{\theta\alpha y^{\alpha-1} \exp(\lambda - y^\alpha e^\lambda) [1 + \eta\theta(1 - \exp(-y^\alpha e^\lambda))]^{-(1/\eta+1)}}{(1 + \eta\theta(1 - \exp(-y^\alpha e^\lambda)))^{-1/\eta} - (1 + \eta\theta)^{-1/\eta}}, \quad y > 0, \quad (2.20)$$

respectivamente.

A função de risco (2.20) é decrescente para $0 < \theta \leq 1$ e crescente para $\theta > 1$. No entanto, para outros valores de parâmetros, ele pode assumir diferentes formas e as funções de risco convergem para a mesma forma quando y cresce. A Figura 2.3 ilustra algumas das formas possíveis da função de risco para valores selecionados do vetor $\phi = (\alpha, \theta)$ e $\eta = -1, 0; -0, 5; 0, 01; 1, 0$ e $10, 0$. As Figuras mostram que a função de risco da nova distribuição é muito mais flexível do que da distribuição WG.

FIGURA 2.3: Função de risco da distribuição WBN-PA para alguns valores selecionados

Quantis e momentos

O quantil q da distribuição WBN-PA é obtido invertendo-se a função densidade acumulada da distribuição WBN-PA e é dado por

$$y_q = G^{-1} \left(\frac{[1 - q(1 - p_0)]^{-\eta} - 1}{\eta\theta} \right).$$

Em particular, a mediana é dada por $y_{1/2} = G^{-1} \left(\frac{[1 - \frac{1}{2}(1 - p_0)]^{-\eta} - 1}{\eta\theta} \right)$, na qual $G^{-1}(y) = (-\log(1 - y)/e^\lambda)^{1/\alpha}$.

O k -ésimo momento ordinário de Y é dado por

$$\begin{aligned} E[Y^k] &= e^{-\lambda k/\alpha} \Gamma\left(\frac{k}{\alpha} + 1\right) \sum_{m=1}^{\infty} m^{-k/\alpha} p_m \\ &= \frac{e^{-\lambda k/\alpha} \Gamma(\frac{k}{\alpha} + 1)}{(1 + \eta\theta)^{1/\eta} - 1} \varphi(k, \alpha, \eta, \theta) \end{aligned} \quad (2.21)$$

em que $\varphi(k, \alpha, \eta, \theta) = \sum_{m=1}^{\infty} m^{-k/\alpha} \frac{\Gamma(\eta^{-1} + m)}{\eta^{-1} m!} \left(\frac{\eta\theta}{1 + \eta\theta} \right)^m < \infty$, que pode ser provado pelo critério de razão.

Em um caso especial, quando k/α é um número inteiro positivo, para $\alpha > 0$ e k assumindo os valores inteiros positivos, podemos reescrever o k -ésimo momento ordinário de Y como

$$E[Y^k] = \frac{\theta e^{-\lambda k/\alpha} \Gamma_{\alpha}^{\frac{k}{\alpha}} + 1}{(1 + \eta\theta)[(1 + \eta\theta)^{1/\eta} - 1]} F_{\frac{k}{\alpha}+2, \frac{1}{\alpha}+1} \left(\left[1, \dots, 1, \frac{1+\eta}{\eta} \right], [2, \dots, 2], \frac{\eta\theta}{1+\eta\theta} \right).$$

em que $F_{p,q}(\mathbf{n}, \mathbf{d}, \lambda)$ é a função hipergeométrica generalizada, também conhecida como função hipergeométrica estendida de Barnes, que é definida por

$$F_{p,q}(\mathbf{n}, \mathbf{d}, \lambda) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{\lambda^k \prod_{i=1}^p \Gamma(n_i + k) \Gamma^{-1}(n_i)}{\Gamma(k+1) \prod_{i=1}^q \Gamma(d_i + k) \Gamma^{-1}(d_i)},$$

no qual $\mathbf{n} = [n_1, \dots, n_p]$, p é o número de operados de $\mathbf{n}$, $\mathbf{d} = [d_1, \dots, d_q]$ e q é o número de operados de $\mathbf{d}$. A função hipergeométrica generalizada é rápida e prontamente disponível em vários softwares matemáticos, como Maple. Além disso o valor da serie $\varphi(k, \alpha, \eta, \theta)$ também pode ser obtido numericamente.

Várias expressões de forma fechada podem ser obtidas a partir de (2.21) como casos particulares. O momento central μ_p e o cumulante (κ_s) do Y são facilmente obtidos a partir dos momentos ordinários dados por

$$\mu_p = \sum_{r=0}^p \binom{p}{r} \mu_1' \mu_{p-r}' \quad \text{e} \quad \kappa_p = \mu_p' - \sum_{r=1}^{p-1} \binom{p-1}{r-1} \kappa_r \mu_{p-r}',$$

respectivamente. As medidas de assimetria e curtose podem ser obtidas a partir das relações clássicas: $Assimetria(Y) = \kappa_3/\kappa^{3/2}$ e $Curtose(Y) = \kappa_4/\kappa_2^2$. A Tabela 2.1 apresenta o momento ordinário, variância, assimetria e curtose da distribuição WBN-PA com $\lambda = 0$; $\alpha = 0,5; 1,0; 1,5$ e $\theta = 0,9$.

Função geradora de momentos

A função geradora de momentos (*fgm*) $M(t) = E[\exp(tY)]$, obtida através da expansão em série de potências para a função exponencial e também por meio de (2.16), é escrita como

$$M(t) = \sum_{m=1}^{\infty} p_m \sum_{n=0}^{\infty} \frac{t^n (e^{\lambda m})^{-n/\alpha}}{n!} \Gamma\left(1 + \frac{n}{2}\right). \quad (2.22)$$

TABELA 2.1: Momento ordinário, variância, assimetria e curtose da distribuição WBN-PA para alguns valores selecionados

α		$\eta = 0,01$	$\eta = 1$	$\eta = 2$	$\eta = 5$	$\eta = 10$
0,5	$k = 1$	0,823	0,575	0,447	0,274	0,170
	$k = 2$	9,001	6,180	4,767	2,892	1,778
	$k = 3$	264,057	180,891	139,402	84,461	51,896
	$k = 4$	14707,132	10071,039	7759,992	4700,897	2888,180
	Variância	8,323	5,850	4,567	2,816	1,749
	Assimetria	10,117	12,059	13,645	17,376	22,053
	Curtose	200,249	282,506	360,321	581,168	932,944
1,0	$k = 1$	0,466	0,338	0,268	0,170	0,108
	$k = 2$	0,823	0,575	0,447	0,274	0,170
	$k = 3$	2,320	1,600	1,237	0,752	0,463
	$k = 4$	9,001	6,180	4,767	2,892	1,778
	Variância	0,606	0,461	0,375	0,245	0,158
	Assimetria	2,910	3,499	3,983	5,117	6,528
	Curtose	15,282	20,592	25,695	40,280	63,560
1,5	$k = 1$	0,448	0,333	0,268	0,175	0,113
	$k = 2$	0,527	0,376	0,296	0,185	0,116
	$k = 3$	0,823	0,575	0,447	0,274	0,170
	$k = 4$	1,576	1,091	0,844	0,514	0,317
	Variância	0,326	0,265	0,224	0,154	0,103
	Assimetria	1,579	2,003	2,343	3,116	4,051
	Curtose	5,784	7,658	9,518	14,905	23,517

Se o parâmetro α assume o número racional, expresso como $k = p/q$, em que p e q são números inteiros, então a expressão (2.35) pode ser avaliada analiticamente, substituindo-se t por $-t$. Desse modo obtemos

$$M(t) = \sum_{m=1}^{\infty} \frac{m e^{\lambda} p_m}{(-t)^{\alpha}} \frac{p^{\alpha-1/2} q^{1/2}}{(\sqrt{2\pi})^{q+p+2}} G_{p,q}^{m,n} \left(\begin{matrix} \frac{1-\alpha}{p}, & \frac{2-\alpha}{p}, & \dots, & \frac{p-\alpha}{p} \\ 0, & \frac{1}{q}, & \dots, & \frac{q-1}{q} \end{matrix} \middle| \frac{p^p}{(q m^{-1} e^{-\lambda} (-t)^{\alpha})^q} \right),$$

em que G é a Meijer G-função definida por

$$G_{p,q}^{m,n} \left(\begin{matrix} a_1, & \dots, & a_p \\ b_1, & \dots, & b_q \end{matrix} \middle| x \right) = \frac{1}{2\pi i} \int_L \frac{\prod_{m=1}^{j=1} \Gamma(b_j + t) \prod_{n=1}^{j=1} \Gamma(1 - a_j - t)}{\prod_{j=n+1}^p \Gamma(a_j + t) \prod_{j=m+1}^q \Gamma(1 - b_j - t)} x^{-t} dt.$$

Estatísticas de ordem

A função densidade $f_{i:n}(y)$ de i -ésima estatística de ordem para $i = 1, \dots, n$ correspondente à variável aleatória $Y_1, \dots, Y_n$ seguindo a distribuição WBN-PA, pode ser

escrita como

$$f_{i:n}(y) = \frac{f(y)}{B(i, n-i+1)} \sum_{j=0}^{i-1} \binom{i-1}{j} (-1)^j [1 - F(y)]^{n+j-i},$$

em que $B(a, b) = \Gamma(a+b)/(\Gamma(a)\Gamma(b))$ é uma função Beta, $f(y)$ e $F(y)$ são *pdf* e *fda* da distribuição WBN-FA dada em (2.15) e (2.18) respectivamente. Considerando $u = \exp(-y^\alpha e^\lambda)$, de (2.16) e (2.17) temos que

$$f_{i:n}(y) = \frac{\alpha e^\lambda}{B(i, n-i+1)} \sum_{m=1}^{\infty} m p_m y^{\alpha-1} u^m \sum_{j=0}^{i-1} \binom{i-1}{j} (-1)^j \left(\sum_{k=1}^{\infty} u^k p_k \right)^{n+j-i}.$$

e através da equação Gradshteyn & Ryzhik (2000) para uma série de potências elevada a um número inteiro positivo j

$$\left(\sum_{i=0}^{\infty} a_i y^i \right)^j = \sum_{i=0}^{\infty} c_{j,i} y^i, \quad (2.23)$$

cujo coeficiente $c_{j,i} = (ia_0)^{-1} \sum_{m=1}^i (jm - i + m) a_m c_{j,i-m}$, em que $c_{j,0} = a_0^j$, logo, consequentemente os coeficientes $c_{j,i}$ podem ser obtidos. Usando esta equação e combinando seus termos, obtemos

$$f_{i:n}(y) = \sum_{k,m=1}^{\infty} \sum_{j=0}^{i-1} \phi(k, m, j) g(y|\alpha, \lambda, m, k), \quad (2.24)$$

em que $\phi(k, m, j) = \binom{i-1}{j} \frac{(-1)^j m p_m c_{n+j-1,k}}{(m+k)B(i, n-i+1)}$, $g(y|\alpha, \lambda, m, k)$ tem distribuição de Weibull com parâmetro de escala $\lambda + \log(m+k)$, parâmetro de forma α e

$$c_{j+n-1,k} = [kp_1]^{-1} \sum_{l=1}^k ((n+j-1)l - k + l) c_{n+j-1,k-l} p_l$$

com $c_{n+j-1,1} = p_1^{n+j-1}$. De (2.24) os momentos de estatísticas de ordem da distribuição WBN-PA podem ser escritos diretamente em termos dos momentos de Weibull como

$$E[Y_{i:n}^s] = \sum_{k,m=1}^{\infty} \Gamma\left(\frac{s}{\alpha} + 1\right) \sum_{j=0}^{i-1} \frac{\phi(k, m, j)}{\exp(-\lambda s/\alpha)(m+k)^{-s/\alpha}}. \quad (2.25)$$

Podemos calcular os momentos da estatística de ordem da distribuição WBN-PA pela equação (2.25) ou por integração numérica. Os valores numéricos dos momentos, variância, assimetria e curtose das estatísticas de ordem da distribuição WBN-PA são listados na

Tabela 2.2 para $\lambda = 0$, $\alpha = 1, 5$, $\eta = 2$, $\theta = 0, 9$, $n = 5$ e $s = 3$.

TABELA 2.2: Momentos, variância, assimetria e curtose das estatísticas de ordem WBN-PA para alguns valores selecionados

Estatística de ordem	$Y_{1:5}$	$Y_{2:5}$	$Y_{3:5}$	$Y_{4:5}$	$Y_{5:5}$
$k = 1$	0,1931	0,2083	0,1157	0,0344	0,0044
$k = 2$	0,0573	0,0837	0,0563	0,0192	0,0027
$k = 3$	0,0228	0,0411	0,0320	0,0122	0,0019
$k = 4$	0,0113	0,0239	0,0209	0,0087	0,0014
Variância	0,0201	0,0403	0,0429	0,0180	0,0027
Assimetria	1,3920	0,8514	1,7533	4,2564	13,2347
Curtose	5,8919	3,5597	5,4621	22,0399	195,5169

Entropia de Rényi

A entropia de Rényi de uma variável aleatória Y com a *fdp* $f(y)$ é uma medida da variação da incerteza definida por

$$I_R(\rho) = \frac{1}{1-\rho} \log \left\{ \int f(y)^\rho dy \right\}, \quad (2.26)$$

em que $f(y)$ é a *fdp* de Y , $\rho > 0$ e $\rho \neq 1$. Seja Y a variável aleatória com a distribuição WBN-PA, usando expansão série de Taylor para $[1 + \eta\theta(1 - e^{-u})]^{-\rho(1/\eta+1)}$ e $(1 - e^{-u})^k$, temos que

$$\begin{aligned} \int f(y)^\rho dy &= \left(\frac{\theta}{1 - (1 + \eta\theta)^{-1/\eta}} \right)^\rho \alpha^{\rho-1} \exp \left(\frac{\lambda}{\alpha}(\rho - 1) \right) \Gamma(A) \\ &\times \sum_{i,k=0}^{\infty} \frac{(\eta\theta)^k}{(\rho + i)^A} \binom{\rho(1/\eta + 1) + k + 1}{k} \binom{k + i + 1}{i}, \end{aligned} \quad (2.27)$$

em que $A = \frac{\rho(\alpha-1)+1}{\alpha}$. Assim, de (2.26) e (2.27), a entropia de Rényi da distribuição WBN-PA é dada por

$$\begin{aligned} I_R^f(\rho) &= \frac{1}{1-\rho} \left\{ \rho \log \left(\frac{\theta}{1 - (1 + \eta\theta)^{-1/\eta}} \right) + (\rho - 1) \left(\log \alpha + \frac{\lambda}{\alpha} \right) + \log \left[\Gamma \left(\frac{\rho(\alpha - 1) + 1}{\alpha} \right) \right] \right. \\ &\quad \left. + \log \left[\sum_{i,k=0}^{\infty} \frac{(\eta\theta)^k}{(\rho + i)^{\frac{\rho(\alpha-1)+1}{\alpha}}} \binom{\rho(1/\eta) + k + 1}{k} \binom{k + i + 1}{i} \right] \right\}. \end{aligned}$$

2.2.2 A distribuição WBN sob esquema de última ativação

Seja Y uma variável aleatória não negativa que segue a distribuição WBN-UA com o vetor de parâmetros $\xi = (\lambda, \alpha, \eta, \theta)$, a *fdp* de Y , é dada por

$$f(y; \xi) = \frac{\theta \alpha y^{\alpha-1} \exp(\lambda - y^\alpha e^\lambda) (1 + \eta \theta \exp(-y^\alpha e^\lambda))^{-(1/\eta+1)}}{1 - (1 + \eta \theta)^{-1/\eta}}, \quad y > 0. \quad (2.28)$$

Alguns sub-modelos da distribuição WBN-UA (2.28) são obtidos a seguir. Se $\eta = 1$ temos a distribuição Weibull Geométrica sob última ativação (WG-UA); Se $\eta \rightarrow 0$, obtemos a distribuição Weibull Poisson sob última ativação (WP-UA). Fixando $\alpha = 1$, quando $\eta = 1$, temos a distribuição Exponencial-Geométrica proposta por Roman *et al.* (2011) e quando $\eta \rightarrow 0$, obtemos a distribuição Exponencial-Poisson introduzida por G. *et al.* (2011). Além disso, quando $\theta \rightarrow 0$ a distribuição WBN-UA (2.28) leva à distribuição de Weibull (1.1). A função densidade de probabilidade da distribuição WBN-UA é exibida na Figura 2.4 para $\lambda = 0$, alguns valores do vetor $\phi = (\alpha, \theta)$ e $\eta = -1; -0,5; 0,01; 1,0$ e 10 .

FIGURA 2.4: Função densidade de probabilidade da distribuição WBN-UA para alguns valores selecionados

Note que a *fdp* da distribuição WBN-UA dada em (2.28) também pode ser escrita como

$$f(y; \xi) = \sum_{m=1}^{\infty} f(y|m, \alpha, \lambda) p_m, \quad (2.29)$$

em que $f(y|m, \alpha, \lambda) = \alpha m y^{\alpha-1} \exp(\lambda - y^\alpha e^\lambda) (1 - \exp(-y^\alpha e^\lambda))^{m-1}$ é a distribuição Weibull Exponenciada (WE) com parâmetros λ , α e m . Então a *fda* da distribuição WBN-UA tem expressão dada por

$$F(y; \xi) = \sum_{m=1}^{\infty} (1 - \exp(-y^\alpha e^\lambda))^m p_m. \quad (2.30)$$

Portanto, podemos obter algumas de suas propriedades matemáticas da distribuição WBN-UA a partir da distribuição WE.

Propriedades da distribuição WBN-UA

A *fda* da distribuição WBN-UA é dada por

$$F(y; \xi) = \frac{(1 + \eta \theta e^{-(\beta y)^\alpha})^{-1/\eta} - (1 + \eta \theta)^{-1/\eta}}{1 - (1 + \eta \theta)^{-1/\eta}}, \quad y > 0. \quad (2.31)$$

As funções de sobrevivência e de risco de Y são

$$S(y; \xi) = \frac{1 - (1 + \eta \theta \exp(-y^\alpha e^\lambda))^{-1/\eta}}{1 - (1 + \eta \theta)^{-1/\eta}}, \quad y > 0. \quad (2.32)$$

e

$$h(y; \xi) = \frac{\theta \alpha y^{\alpha-1} \exp(\lambda - y^\alpha e^\lambda) (1 + \eta \theta \exp(-y^\alpha e^\lambda))^{-(1/\eta+1)}}{1 - (1 + \eta \theta \exp(-y^\alpha e^\lambda))^{-1/\eta}}, \quad y > 0, \quad (2.33)$$

A função de risco (2.33) é decrescente para $0 < \alpha < 1$ e crescente para $\alpha \geq 1$. No entanto, para outros valores de parâmetros, pode assumir outras formas diferentes. A Figura 2.5 ilustra algumas das formas possíveis da função de risco para valores selecionados do vetor $\phi = (\alpha, \theta)$, $\eta = -1, 0; -0, 5; 0, 01; 1, 0; 10, 0$ e $\lambda = 0$.

FIGURA 2.5: Função de risco da distribuição WBN-UA para alguns valores selecionados

Quantis e momentos

Os quantis q da distribuição WBN-UA são obtidos invertendo a função densidade acumulada da distribuição WBN-UA dada por

$$y_q = G^{-1} \left(\frac{1 + \eta - [q(1 - p_0)^+ p_0]^{-\eta}}{\eta \theta} \right).$$

Em particular, a mediana é dada por $y_{1/2} = G^{-1} \left(\frac{1 + \eta - [\frac{1}{2}(1 - p_0)^+ p_0]^{-\eta}}{\eta \theta} \right)$, em que $G^{-1}(y) = (-\log(1 - y)/e^\lambda)^{1/\alpha}$.

O k -ésimo momento ordinário de Y é dado por

$$E[Y^k] = \alpha e^\lambda \sum_{m=1}^{\infty} m \varphi(k, \alpha, \lambda, m) p_m, \quad (2.34)$$

no qual $\varphi(k, \alpha, \eta, \theta) = \int_0^\infty y^{k+\alpha-1} e^{-y^\alpha e^\lambda} (1 - e^{-y^\alpha e^\lambda})^{m-1} d_y$. Usando a expansão série de Taylor, a expressão (2.34) também pode ser escrita como

$$E[Y^k] = \Gamma(\alpha^{-1} + k - 1) \exp\{\lambda(2 - k - \alpha^{-1})\} \sum_{m=1}^{\infty} \sum_{j=0}^{m-1} m p_m (-1)^j \binom{m-1}{j} (j+1)^{-(k-1+\alpha^{-1})}.$$

Várias expressões, tais como média, variância, assimetria e curtose, podem ser obtidas numericamente por algum software matemático a partir de (2.34), tais como o Maple. A Tabela 2.3 apresenta os valores numéricos dos momentos ordinários, variância, assimetria e curtose da distribuição WBN-UA para $\lambda = 0$; $\alpha = 0, 5; 1, 0; 1, 5$ e $\theta = 0, 9$.

TABELA 2.3: Momento ordinário, variância, assimetria e curtose da distribuição WBN-UA para alguns valores selecionados

α		$\eta = 0, 01$	$\eta = 1$	$\eta = 2$	$\eta = 5$	$\eta = 10$
0, 5	$k = 1$	3,240	3,009	2,832	2,470	2,112
	$k = 2$	42,042	41,111	40,301	38,357	35,993
	$k = 3$	1287,034	1279,027	1271,536	1251,677	1223,533
	$k = 4$	72448,653	72329,104	72212,850	71886,022	71343,334
	Variância	31,544	32,059	32,281	32,253	31,531
	Assimetria	5,342	5,302	5,314	5,446	5,729
	Curtose	58,377	57,331	57,152	58,455	62,271
1, 0	$k = 1$	0,731	0,642	0,580	0,468	0,370
	$k = 2$	1,620	1,504	1,416	1,235	1,056
	$k = 3$	5,119	4,912	4,742	4,362	3,940
	$k = 4$	21,021	20,555	20,151	19,178	17,996
	Variância	1,086	1,092	1,079	1,016	0,919
	Assimetria	2,074	2,228	2,379	2,764	3,256
	Curtose	8,815	9,348	10,015	12,094	15,356
1, 5	$k = 1$	0,417	0,357	0,317	0,247	0,189
	$k = 2$	0,605	0,543	0,499	0,414	0,337
	$k = 3$	1,080	1,003	0,944	0,823	0,704
	$k = 4$	2,251	2,141	2,052	1,859	1,652
	Variância	0,432	0,416	0,399	0,353	0,302
	Assimetria	1,651	1,909	2,120	2,603	3,177
	Curtose	5,320	6,216	7,089	9,501	13,063

Função geradora de momentos

A função geradora de momentos (*fgm*) $M(t) = E[\exp(tY)]$, obtida a partir da expansão em série de potência para a função exponencial e também através de (2.29), é dada por

$$\begin{aligned}
 M(t) &= \int_0^\infty \exp(ty)f(y)dy \\
 &= \sum_{m=1}^{\infty} \sum_{k=0}^{m-1} \binom{m-1}{k} m p_m (-1)^k \alpha e^\lambda g(y, \alpha, \lambda, k, t),
 \end{aligned} \tag{2.35}$$

em que $g(y, \alpha, \lambda, k, t) = \int_0^\infty y^{\alpha-1} \exp(-y^\alpha e^\lambda (k+1) + ty) dy$.

Estatísticas de ordem

A função densidade $f_{i:n}(y)$ de i -ésima estatística de ordem para $i = 1, \dots, n$ correspondente à variável aleatória $Y_1, \dots, Y_n$ seguindo a distribuição WBN-UA, pode ser escrita como

$$f_{i:n}(y) = \frac{f(y)}{B(i, n-i+1)} \sum_{j=0}^{i-1} \binom{i-1}{j} (-1)^j [1 - F(y)]^{n+j-i},$$

em que $B(a, b) = \Gamma(a+b)/(\Gamma(a)\Gamma(b))$ é uma função Beta, $f(y)$ e $F(y)$ são *pdf* e *fda* da distribuição WBN-UA dada em (2.28) e (2.31) respectivamente. Considerando $u = \exp(-y^\alpha e^\lambda)$, de (2.29) e (2.30) temos que

$$f_{i:n}(y) = \frac{\alpha e^\lambda}{B(i, n-i+1)} \sum_{m=1}^{\infty} m p_m y^{\alpha-1} u^{m-1} \sum_{j=0}^{i-1} (-1)^j \binom{i-1}{j} \left[1 - \sum_{k=1}^{\infty} u^k p_k \right]^{n+j-i}.$$

Usando a equação de Gradshteyn & Ryzhik (2000), obtemos

$$f_{i:n}(y) = \sum_{k,m=1}^{\infty} \sum_{j=0}^{i-1} \sum_{z=0}^{\infty} \phi(k, m, j, z) g(y|\alpha, \lambda, m, k), \quad (2.36)$$

em que $\phi(k, m, j) = \binom{i-1}{j} \binom{n+j-1}{z} \frac{(-1)^j m p_m c_{z,k}}{(m+k-1)B(i, n-i+1)}$, $c_{z,k} = [k p_1]^{-1} \sum_{m=1}^k (zm - k + m) c_{z,k-m} p_m$ com $c_{z,1} = p_1^z$ e $g(y|\alpha, \lambda, m, k)$ tem distribuição de Weibull com parâmetro de escala $\lambda + \log(m + k - 1)$, parâmetro de forma α . De (2.36) os momentos de estatísticas de ordem da distribuição WBN-UA podem ser escritos diretamente em termos dos momentos de Weibull, como

$$E[Y_{i:n}^s] = \sum_{k,m=1}^{\infty} \sum_{j=0}^{i-1} \sum_{z=0}^{\infty} \frac{\phi(k, m, j, z)}{\exp(-\lambda s/\alpha) (m+k-1)^{-s/\alpha}}. \quad (2.37)$$

Podemos calcular os momentos de estatísticas de ordem da distribuição WBN-UA pela equação (2.37) ou por integração numérica. Apresentamos os valores numéricos dos momentos, variância, assimetria e curtose das estatísticas de ordem da distribuição WBN-UA para $\lambda = 0$; $\alpha = 1, 5$; $\eta = 2$; $\theta = 0.9$; $n = 5$ e $s = 3$, na Tabela 2.4.

TABELA 2.4: Momentos, variância, assimetria e curtose das estatísticas de ordem da distribuição WBN-UA para alguns valores selecionados

Estatísticas de ordem	$Y_{1:5}$	$Y_{2:5}$	$Y_{3:5}$	$Y_{4:5}$	$Y_{5:5}$
$k = 1$	0,4672	0,4749	0,2518	0,0721	0,0088
$k = 2$	0,3036	0,3993	0,2473	0,0789	0,0105
$k = 3$	0,2412	0,3799	0,2653	0,0924	0,0131
$k = 4$	0,2210	0,3987	0,3067	0,1149	0,0173
Variância	0,0853	0,1738	0,1839	0,0737	0,0104
Assimetria	0,7868	0,3480	1,4006	3,8049	12,1347
Curtose	3,4247	2,1443	3,5915	16,7051	156,1324

Entropia de Rényi

Usando as mesmas ideias da Seção 2.2.1, a entropia de Rényi definida em (2.26) da variável aleatória Y com a distribuição WBN-UA é dada por

$$I_R(\rho) = \frac{1}{1-\rho} \left\{ \rho \log \left(\frac{\theta}{1 - (1 + \eta\theta)^{-1/\eta}} \right) + (\rho - 1) \left(\log \alpha + \frac{\lambda}{\alpha} \right) + \log \left[\Gamma \left(\frac{\rho(\alpha - 1) + 1}{\alpha} \right) \right] \right. \\ \left. \log \left[\sum_{k=0}^{\infty} (-1)^k \frac{(\eta\theta)^k}{(\rho + k)^{\frac{\rho(\alpha-1)+1}{\alpha}}} \binom{\rho(1/\eta + 1)}{k} \right] \right\}.$$

2.3 Inferência Clássica

Seja $y_1, \dots, y_n$ uma amostra aleatória de tamanho n da distribuição WBN-PA com vetor de parâmetros $\xi = (\alpha, \lambda, \eta, \theta)^\top$. A função de log-verossimilhança para ξ pode ser escrita como

$$\ell = n[\log \theta + \log \alpha + \lambda - \log(1 - (1 + \eta\theta)^{-1/\eta})] + (\alpha - 1) \sum_{i=1}^n \log y_i - e^\lambda \sum_{i=1}^n y_i^\alpha \\ - \left(\frac{1}{\eta} + 1 \right) \sum_{i=1}^n \log[1 + \eta\theta(1 - \exp(-y_i^\alpha e^\lambda))]$$

Os componentes do vetor escore $U(\boldsymbol{\xi}) = (\partial\ell/\partial\alpha, \partial\ell/\partial\lambda, \partial\ell/\partial\eta, \partial\ell/\partial\theta)^\top$ são dados por

$$\begin{aligned}\frac{\partial\ell}{\partial\alpha} &= \frac{n}{\alpha} + \sum_{i=1}^n \log y_i - e^\lambda \sum_{i=1}^n y_i^\alpha \log y_i - (\eta + 1) \sum_{i=1}^n \theta e^\lambda T_{1,1,1,1}^{(i)} \\ \frac{\partial\ell}{\partial\lambda} &= n - e^\lambda \sum_{i=1}^n y_i^\alpha - (1 + \eta) \sum_{i=1}^n \theta e^\lambda T_{1,0,1,1}^{(i)} \\ \frac{\partial\ell}{\partial\theta} &= \frac{n\theta(1 + \eta\theta)^{-1/\eta} \log(1 + \eta\theta)}{\eta^2(1 - (1 + \eta\theta)^{-1/\eta})} + \sum_{i=1}^n \frac{1}{\eta^2} \log(T_{0,0,-1,0}^{(i)}) - \left(1 + \frac{1}{\eta^2}\right) \theta(T_{0,0,1,0}^{(i)} - T_{0,0,1,1}^{(i)}) \\ \frac{\partial\ell}{\partial\eta} &= \frac{n}{\theta} - \frac{n(1 + \eta\theta)^{-1/\eta+1}}{1 - (1 + \eta\theta)^{-1/\eta}} - (1 + \eta) \sum_{i=1}^n (T_{0,0,1,0}^{(i)} - T_{0,0,1,1}^{(i)})\end{aligned}$$

em que $T_{j,k,l,m}^{(i)} = y_i^{\alpha j} \{\log y_i\}^k (1 + \eta\theta(1 - \exp(-y_i^\alpha e^\lambda)))^{-l} \exp(-y_i^\alpha e^\lambda)^m$, para $j, k, l, m \in \{0, 1, 2\}$ e $i = 1 \cdots n$.

O estimador de máxima verossimilhança (EMV) $\hat{\boldsymbol{\xi}}$ para o vetor de parâmetros $\boldsymbol{\xi}$ pode ser obtido da solução do sistema de equações $U(\boldsymbol{\xi}) = 0$. Geralmente, como esse sistema é não linear, as soluções do sistema são obtidas numericamente usando algum método de otimização, tais como Newton-Raphson.

No caso em que o tamanho da amostra é grande e sob certas condições de regularidade para a função de verossimilhança, o intervalo de confiança e o teste de hipóteses podem ser obtidos considerando o fato de que a distribuição assintótica para os EMV é a distribuição normal com média $\boldsymbol{\xi}$, e que a matriz de covariância é dada pelo inverso da matriz de informação de Fisher. Portanto, a matriz de covariância assintótica é dada por $I^{-1}(\boldsymbol{\xi})$ com $I(\boldsymbol{\xi}) = E \left[- \left\{ \frac{\partial^2 \ell(\boldsymbol{\xi})}{\partial \boldsymbol{\xi} \partial \boldsymbol{\xi}^\top} \right\} \right]$.

Mas em muitas situações a matriz de informação de Fisher não tem forma fechada e é dificilmente calculada. Nesses casos, pode-se usar a negativa da matriz hessiana da função de log-verossimilhança, denotada por $\ddot{L}(\boldsymbol{\xi}) = - \left\{ \frac{\partial^2 \ell(\boldsymbol{\xi})}{\partial \boldsymbol{\xi} \partial \boldsymbol{\xi}^\top} \right\}$, avaliada em $\boldsymbol{\xi} = \hat{\boldsymbol{\xi}}$, que é um estimador consistente para matriz de covariância assintótica (Mudholkar *et al.*, 1996). Assim, a distribuição assintótica para $\hat{\boldsymbol{\xi}}$ é dada por $\boldsymbol{\xi} \sim N_{(q)}\{\boldsymbol{\xi}; \ddot{L}(\boldsymbol{\xi})^{-1}\}$ em que q é o número de parâmetros do modelo e $\ddot{L}(\boldsymbol{\xi})$ é conhecido como a matriz de informação observada.

Assim, a matriz de informação observada $\ddot{L}(\boldsymbol{\xi}) = J_4(\boldsymbol{\xi})$ para $\boldsymbol{\xi}$ pode ser expressa como

$$J_4(\boldsymbol{\xi}) = \begin{pmatrix} J_{\alpha\alpha} & J_{\alpha\lambda} & J_{\alpha\eta} & J_{\alpha\theta} \\ \cdot & J_{\lambda\lambda} & J_{\lambda\eta} & J_{\lambda\theta} \\ \cdot & \cdot & J_{\eta\eta} & J_{\eta\theta} \\ \cdot & \cdot & \cdot & J_{\theta\theta} \end{pmatrix} \quad (2.38)$$

que é uma matriz simétrica, e seus componentes são dados por

$$\begin{aligned}
-J_{\alpha\alpha} &= -\frac{n}{\alpha^2} - e^\lambda \sum_{i=1}^n y_i (\log y_i)^2 + (\eta + 1)\theta e^{2\lambda} \sum_{i=1}^n y_i (T_{1,2,1,1}^{(i)} - \eta\theta T_{1,2,2,2}^{(i)}), \\
-J_{\alpha\lambda} &= -e^\lambda \sum_{i=1}^n y_i^\alpha \log y_i - (\eta + 1)\theta e^\lambda \sum_{i=1}^n y_i (T_{0,1,1,1}^{(i)} - e^\lambda T_{1,1,1,1}^{(i)} - \eta\theta e^\lambda T_{2,1,2,2}^{(i)}), \\
-J_{\alpha\eta} &= -\theta(\eta + 1)e^\lambda \sum_{i=1}^n y_i [T_{0,1,1,1}^{(i)} - (\eta + 1)\theta(T_{0,1,2,1}^{(i)} - T_{0,1,2,2}^{(i)})], \\
-J_{\alpha\theta} &= -(\eta + 1)e^\lambda \sum_{i=1}^n y_i (T_{0,1,1,1}^{(i)} - \eta\theta(T_{0,1,2,1}^{(i)} - T_{0,1,2,2}^{(i)})), \\
-J_{\lambda\lambda} &= -e^\lambda \sum_{i=1}^n y_i^\alpha - (\eta + 1)\theta \sum_{i=1}^n e^\lambda (T_{1,0,1,1}^{(i)} - e^\lambda T_{2,0,1,1}^{(i)} - \eta\theta(T_{1,0,2,1}^{(i)} - e^\lambda T_{2,0,2,2}^{(i)})), \\
-J_{\lambda\eta} &= -\theta e^\lambda \sum_{i=1}^n T_{1,0,1,1}^{(i)} - \theta(\eta + 1)(T_{1,0,2,1}^{(i)} - T_{1,0,2,2}^{(i)}), \\
-J_{\lambda\theta} &= -(\eta + 1)e^\lambda \sum_{i=1}^n T_{1,0,1,1}^{(i)} - \eta\theta(T_{1,0,2,1}^{(i)} - T_{1,0,2,2}^{(i)}), \\
-J_{\eta\eta} &= \frac{n\theta^2}{\eta^2[(1 + \eta\theta)^{-1/\eta} - 1]} + \frac{n\theta \log(1 + \eta\theta)[(1 + \eta\theta)^{1/\eta}(2\eta - \theta \log(1 + \eta\theta)) - 2\eta]}{\eta^4[(1 + \eta\theta)^{1/\eta} - 1]^2} \\
&\quad + \frac{1}{\eta^3} \sum_{i=1}^n \theta(\eta - 1)(T_{0,0,1,0}^{(i)} - T_{0,0,1,1}^{(i)}) - 2 \log T_{0,0,1,0}^{(i)} + (1 + 1/\eta^2)\theta^2 \sum_{i=1}^n T_{0,0,2,0}^{(i)} \\
&\quad - 2T_{0,0,2,1}^{(i)} + T_{0,0,2,2}^{(i)}, \\
-J_{\eta\theta} &= \frac{n\theta(\eta(1 + \eta\theta)^{-1/\eta} + 1) \log(1 + \eta\theta)}{\eta^2((1 + \eta\theta)^{-1/\eta} - 1)^2(1 + \eta\theta)} - \left(1 - \frac{1}{\eta} + \frac{1}{\eta^2}\right) \sum_{i=1}^n T_{0,0,1,0}^{(i)} - T_{0,0,1,1}^{(i)} \\
&\quad - \theta \left(\eta + \frac{1}{\eta}\right) \sum_{i=1}^n T_{0,0,2,0}^{(i)} - 2T_{0,0,2,1}^{(i)} + T_{0,0,2,2}^{(i)}, \\
-J_{\theta\theta} &= -\frac{n}{\theta^2} + \frac{n(1 + \eta\theta)^{-(2/\eta+2)}[(1 + \eta)(1 + \eta\theta)^{1/\eta}(1 - (1 + \eta\theta)^{-1/\eta}) + 1]}{(1 - (1 + \eta\theta)^{-1/\eta})^2} \\
&\quad + \eta(\eta + 1) \sum_{i=1}^n T_{0,0,2,0}^{(i)} - 2T_{0,0,2,1}^{(i)} + T_{0,0,2,2}^{(i)}.
\end{aligned}$$

Agora, seja $y_1, \dots, y_n$ uma amostra aleatória de tamanho n da distribuição WBN-UA com vetor de parâmetros $\xi = (\alpha, \lambda, \eta, \theta)$. A função de log-verossimilhança para ξ pode escrito como

$$\begin{aligned}
\ell &= n[\log \theta + \log \alpha + \lambda - \log(1 - (1 + \eta\theta)^{-1/\eta})] + (\alpha - 1) \sum_{i=1}^n \log y_i - e^\lambda \sum_{i=1}^n y_i^\alpha \\
&\quad - \left(\frac{1}{\eta} + 1\right) \sum_{i=1}^n \log[1 + \eta\theta \exp(-y_i^\alpha e^\lambda)].
\end{aligned}$$

Os componentes do vetor escore $U(\boldsymbol{\xi}) = (\partial\ell/\partial\alpha, \partial\ell/\partial\lambda, \partial\ell/\partial\eta, \partial\ell/\partial\theta)^\top$ são dados por

$$\begin{aligned}\frac{\partial\ell}{\partial\alpha} &= \frac{n}{\alpha} + \sum_{i=1}^n \log y_i - e^\lambda \sum_{i=1}^n y_i^\alpha \log y_i + (\eta + 1) \sum_{i=1}^n \theta e^\lambda S_{1,1,1,1}^{(i)} \\ \frac{\partial\ell}{\partial\lambda} &= n - e^\lambda \sum_{i=1}^n y_i^\alpha + (1 + \eta) \sum_{i=1}^n \theta e^\lambda S_{1,0,1,1}^{(i)} \\ \frac{\partial\ell}{\partial\theta} &= \frac{n\theta(1 + \eta\theta)^{-1/\eta} \log(1 + \eta\theta)}{\eta^2(1 - (1 + \eta\theta)^{-1/\eta})} + \sum_{i=1}^n \frac{1}{\eta^2} \log(S_{0,0,-1,0}^{(i)}) - \left(1 + \frac{1}{\eta^2}\right) \theta(S_{0,0,1,0}^{(i)} - S_{0,0,1,1}^{(i)}) \\ \frac{\partial\ell}{\partial\eta} &= \frac{n}{\theta} - \frac{n(1 + \eta\theta)^{-1/\eta+1}}{1 - (1 + \eta\theta)^{-1/\eta}} - (1 + \eta) \sum_{i=1}^n (S_{0,0,1,0}^{(i)} - S_{0,0,1,1}^{(i)})\end{aligned}$$

em que $S_{j,k,l,m}^{(i)} = y_i^{\alpha j} \{\log y_i\}^k (1 + \eta\theta \exp(-y_i^\alpha e^\lambda))^{-l} \exp(-y_i^\alpha e^\lambda)^m$, for $j, k, l, m \in \{0, 1, 2\}$ e $i = 1 \dots n$.

Nesse caso, a matriz de informação observada $\ddot{L}(\boldsymbol{\xi}) = J_4(\boldsymbol{\xi})$ dada em (2.38) tem os componentes dados por

$$\begin{aligned}-J_{\alpha\alpha} &= -\frac{n}{\alpha^2} - e^\lambda \sum_{i=1}^n y_i (\log y_i)^2 + (\eta + 1) \theta e^{2\lambda} \sum_{i=1}^n y_i (S_{1,2,1,1}^{(i)} + \eta\theta S_{1,2,2,2}^{(i)}), \\ -J_{\alpha\lambda} &= -e^\lambda \sum_{i=1}^n y_i^\alpha \log y_i - (\eta + 1) \theta e^\lambda \sum_{i=1}^n y_i (S_{0,1,1,1}^{(i)} - e^\lambda S_{1,1,1,1}^{(i)} + \eta\theta e^\lambda S_{2,1,2,2}^{(i)}), \\ -J_{\alpha\eta} &= -\theta(\eta + 1) e^\lambda \sum_{i=1}^n y_i [S_{0,1,1,1}^{(i)} - (\eta + 1)\theta(S_{0,1,2,1}^{(i)} - S_{0,1,2,2}^{(i)})], \\ -J_{\alpha\theta} &= -(\eta + 1) e^\lambda \sum_{i=1}^n y_i (S_{0,1,1,1}^{(i)} - \eta\theta(S_{0,1,2,1}^{(i)} - S_{0,1,2,2}^{(i)})), \\ -J_{\lambda\lambda} &= -e^\lambda \sum_{i=1}^n y_i^\alpha + (\eta + 1) \theta \sum_{i=1}^n e^\lambda (S_{1,0,1,1}^{(i)} - e^\lambda S_{2,0,1,1}^{(i)} + \eta\theta(S_{1,0,2,1}^{(i)} - e^\lambda S_{2,0,2,2}^{(i)})), \\ -J_{\lambda\eta} &= \theta e^\lambda \sum_{i=1}^n S_{1,0,1,1}^{(i)} - \theta(\eta + 1)(S_{1,0,2,1}^{(i)} - S_{1,0,2,2}^{(i)}), \\ -J_{\lambda\theta} &= (\eta + 1) e^\lambda \sum_{i=1}^n S_{1,0,1,1}^{(i)} - \eta\theta(S_{1,0,2,1}^{(i)} - S_{1,0,2,2}^{(i)}), \\ -J_{\eta\eta} &= \frac{n\theta^2}{\eta^2[(1 + \eta\theta)^{-1/\eta} - 1]} + \frac{n\theta \log(1 + \eta\theta)[(1 + \eta\theta)^{1/\eta}(2\eta - \theta \log(1 + \eta\theta)) - 2\eta]}{\eta^4[(1 + \eta\theta)^{1/\eta} - 1]^2} \\ &\quad + \frac{1}{\eta^3} \sum_{i=1}^n \theta(\eta - 1)(S_{0,0,1,0}^{(i)} - S_{0,0,1,1}^{(i)}) - 2 \log S_{0,0,1,0}^{(i)} + (1 + 1/\eta^2) \theta^2 \sum_{i=1}^n S_{0,0,2,0}^{(i)} \\ &\quad - 2S_{0,0,2,1}^{(i)} + S_{0,0,2,2}^{(i)},\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
-J_{\eta\theta} &= \frac{n\theta(\eta(1+\eta\theta)^{-1/\eta}+1)\log(1+\eta\theta)}{\eta^2((1+\eta\theta)^{-1/\eta}-1)^2(1+\eta\theta)} - \left(1 - \frac{1}{\eta} + \frac{1}{\eta^2}\right) \sum_{i=1}^n S_{0,0,1,0}^{(i)} - S_{0,0,1,1}^{(i)} \\
&\quad - \theta \left(\eta + \frac{1}{\eta}\right) \sum_{i=1}^n S_{0,0,2,0}^{(i)} - 2S_{0,0,2,1}^{(i)} + S_{0,0,2,2}^{(i)}, \\
-J_{\theta\theta} &= -\frac{n}{\theta^2} + \frac{n(1+\eta\theta)^{-(2/\eta+2)}[(1+\eta)(1+\eta\theta)^{1/\eta}(1-(1+\eta\theta)^{-1/\eta})+1]}{(1-(1+\eta\theta)^{-1/\eta})^2} \\
&\quad + \eta(\eta+1) \sum_{i=1}^n S_{0,0,2,0}^{(i)} - 2S_{0,0,2,1}^{(i)} + S_{0,0,2,2}^{(i)}.
\end{aligned}$$

Na análise de dados de sobrevivência, os tempos de falha y_i geralmente não são observados completamente e são sujeitos à censura à direita. Seja z_i o tempo observado tal que $z_i = \min\{y_i, c_i\}$, com c_i sendo o tempo de censura e $\delta_i = I(y_i \leq c_i)$ sendo um indicador de censura, i.e., quando $\delta_i = 1$ se z_i é o tempo de falha e $\delta_i = 0$ se ele é censurado à direita, para $i = 1, \dots, n$. Então, a função de verossimilhança para o vetor dos parâmetros $\xi = (\alpha, \lambda, \eta, \theta)$ na censura não-informativa é dada por

$$L(\xi) \propto \prod_{i=1}^n [f(z_i; \xi)]^{\delta_i} [S(z_i; \xi)]^{1-\delta_i} \quad (2.39)$$

em que $f(\cdot, \xi)$ e $S(\cdot, \xi)$ são funções de densidade e sobrevivência da distribuição WBN sob diferentes esquemas de ativação, que foram apresentadas na Seção 2.2.

O teste da razão de verossimilhança (RV) é usado para comparar a distribuição WBN com alguns submodelos dele. Consideramos a partição $\xi = (\xi_1^T, \xi_2^T)$, em que ξ_1 é o subconjunto dos parâmetros de interesse e ξ_2 é o subconjunto dos parâmetros restantes. O teste da RV para a hipótese nula $H_0 : \xi_1 = \xi_1^{(0)}$ versus a hipótese alternativa $H_1 : \xi_1 \neq \xi_1^{(0)}$ é dado por $\omega = 2\{\ell(\hat{\xi}) - \ell(\tilde{\xi})\}$, nos quais $\hat{\xi}$ e $\tilde{\xi}$ são os EMV sob as hipóteses nula e alternativa, respectivamente. A estatística ω é distribuída assintoticamente (quando $n \rightarrow \infty$) e tem a distribuição χ_k^2 , em que k é a dimensão do subconjunto de interesse ξ_1 .

Os diferentes modelos podem ser comparados usando o critério de informação Akaike dado por $AIC = -2\ell(\hat{\xi}) + 2\#(\xi)$ e o critério de Schwartz-Bayesian definido por $SBC = -2\ell(\hat{\xi}) + \#(\xi) \log(n)$, em que $\#(\xi)$ é o número dos parâmetros. O modelo com o menor valor de qualquer um desses critérios (entre todos os modelos considerados) é geralmente o melhor modelo para descrever o comportamento aleatório do conjunto de dados.

2.4 Simulação

Um estudo de simulação foi realizado com objetivo de comparar os modelos propostos WBN na presença do esquema de primeira ativação (WBN-PA), última ativação (WBN-UA) e ativação aleatória (WBN-AA).

Os dados de tempo de falha foram simulados a partir da função quantil da distribuição (via método de inversão) com os parâmetros $\alpha = 2$, $\lambda = -3$, $\eta = 15$ e $\theta = 50$. Os tempos de censura foram gerados a partir da distribuição uniforme $[0, \tau]$, em que τ controla a proporção de censura. Na simulação, consideramos 0% e 10% de observações censuradas, sendo o tamanho da amostra $N = 50, 100$ e 200 . Para cada configuração, realizamos 1.000 réplicas e ajustamos por três modelos (WBN-PA, WBN-UA e WBN-AA), calculamos a estimativa da função de sobrevivência no ponto médio, seu erro padrão (EP) e a raiz quadrada do erro quadrático médio (RQEM). Além disso, calculamos a porcentagem de amostras que foram geradas pela distribuição proposta e que se mostraram como o melhor modelo ajustado de acordo com o critério AIC. Note que é possível discriminar as distribuições concorrentes pelo critério AIC.

A Tabela 2.6 apresenta as porcentagens das amostras que indicam o melhor modelo ajustado de acordo com os critérios da AIC, sendo que a medida aumenta com o aumento do tamanho da amostra; isso também acontece quando a amostra contém uma porcentagem das observações censuradas. Além disso, o valor de RQEM do melhor modelo sempre é menor comparado com as outras distribuições, o que pode ser observado na Tabela 2.5.

TABELA 2.5: Estimativas da função de sobrevivência na mediana, EP e RQEM

Model	N	Model	0% of censored			10% of censored		
			$\hat{S}(y_{med})$	EP	RQEM	$\hat{S}(y_{med})$	EP	RQEM
WBN-PA	50	WBN-PA	0,553	0,0426	0,0678	0,580	0,0455	0,0918
		WBN-UA	0,592	0,0531	0,4085	0,621	0,0518	0,3799
		WBN-AA	0,613	0,0362	0,3648	0,639	0,0360	0,3386
	100	WBN-PA	0,543	0,0300	0,0527	0,572	0,0294	0,0778
		WBN-UA	0,573	0,0444	0,4264	0,605	0,0418	0,3941
		WBN-AA	0,601	0,0273	0,3764	0,629	0,0248	0,3475
	200	WBN-PA	0,515	0,0259	0,0239	0,535	0,0272	0,0339
		WBN-UA	0,519	0,0282	0,4860	0,541	0,0381	0,4062
		WBN-AA	0,568	0,0246	0,4087	0,618	0,0246	0,3387
WBN-UA	50	WBN-PA	0,469	0,0595	0,4702	0,471	0,0593	0,4720
		WBN-UA	0,525	0,0534	0,0591	0,525	0,0566	0,0617
		WBN-AA	0,472	0,0569	0,4519	0,474	0,0576	0,4533
	100	WBN-PA	0,460	0,0364	0,4583	0,462	0,0402	0,4611
		WBN-UA	0,515	0,0354	0,0385	0,518	0,0386	0,0427
		WBN-AA	0,460	0,0364	0,4372	0,463	0,0400	0,4403
	200	WBN-PA	0,455	0,0235	0,4529	0,455	0,0267	0,4533
		WBN-UA	0,512	0,0227	0,0255	0,513	0,0256	0,0287
		WBN-AA	0,455	0,0235	0,4318	0,455	0,0267	0,4322
WBN-AA	50	WBN-PA	0,463	0,0618	0,3826	0,470	0,0634	0,3901
		WBN-UA	0,500	0,0631	0,4197	0,506	0,0663	0,4142
		WBN-AA	0,480	0,0558	0,0593	0,485	0,0589	0,0609
	100	WBN-PA	0,472	0,0447	0,3890	0,471	0,0440	0,3883
		WBN-UA	0,502	0,0508	0,4160	0,500	0,0493	0,4174
		WBN-AA	0,479	0,0414	0,0464	0,480	0,0409	0,0455
	200	WBN-PA	0,446	0,0140	0,3608	0,474	0,0314	0,3904
		WBN-UA	0,496	0,0260	0,4194	0,496	0,0417	0,4214
		WBN-AA	0,446	0,0140	0,0552	0,478	0,0301	0,0372

TABELA 2.6: Porcentagem de amostras em que o modelo ajustado foi indicado como o melhor modelo de acordo com o critério AIC

Modelo	N	0% of censored			10% of censored		
		WBN-PA	WBN-UA	WBN-AA	WBN-PA	WBN-UA	WBN-AA
WBN-PA	50	71,1	0,2	28,7	62,1	1,5	36,4
	100	92,9	0,0	7,1	88,6	0,6	10,8
	200	100,0	0,0	0,0	97,0	0,2	2,8
WBN-UA	50	0,1	60,9	39,0	0,4	53,0	46,6
	100	0,0	84,7	15,3	0,0	81,9	18,1
	200	0,0	96,6	3,4	0,0	98,0	2,0
WBN-AA	50	5,5	7,2	87,3	1,0	12,0	87,0
	100	1,7	9,8	88,5	3,3	8,1	88,6
	200	0,0	0,0	100,0	4,4	5,8	89,8

2.5 Aplicação

Na aplicação consideram-se dois conjuntos de dados reais. O primeiro conjunto de dados é referente aos números de *Tribolium confusum* adultos cultivados em 29 °C, que foi apresentado por Eugene *et al.* (2002). Ajustamos os modelos propostos e os submodelos correspondentes aos conjuntos de dados. Para efeito de comparação ajustamos também os modelos Kw-Normal (Cordeiro & Castro, 2011) e Beta-Normal (Eugene *et al.*, 2002). De acordo com os critérios AIC e SBC, os modelos WBN-PA e WG-PA mostram poucas diferenças entre si nos ajustes, e apresentam o melhor ajuste do que outros modelos considerados.

TABELA 2.7: AIC e SBC para os modelos ajustados

Modelo	Número dos parâmetros	$\ell(\hat{\xi})$	AIC	SBC
WBN-PA	4	-3566,1	7140,2	7158,3
WG-PA	3	-3570,9	7147,9	7161,5
Beta normal	4	-3584,5	7176,9	7195,0
Kw-normal	4	-3584,7	7177,4	7195,5
WP-PA	3	-3602,8	7211,6	7225,1
WBN-AA	2	-3605,1	7214,2	7223,3
WG-UA	3	-3605,1	7216,1	7229,7
WP-UA	3	-3605,1	7216,2	7229,8
WBN-UA	4	-3605,1	7218,2	7236,3

Os modelos ajustados sobrepostos ao histograma dos dados na Figura 2.6 reforçam os resultados da Tabela 2.5 para o modelo WBN-PA. O desvio médio absoluto (DMA) entre a frequência observada e esperada atingiu o valor mínimo para o modelo WBN-PA. As estimativas de máxima verossimilhança dos parâmetros do modelo WBN-PA são dadas por $\hat{\alpha} = 6.1591$, $\hat{\lambda} = -33.7471$, $\hat{\eta} = 2.7762$ e $\hat{\theta} = 50.0055$.

Usando a estatística de RV para testar a hipótese nula H_0 : WG-PA, H_0 : WP-PA, H_0 : WBN-AA contra a hipótese alternativa H_1 : WBN-PA são 9,698 ($p - valor = 0,021$), 73,390 ($p - valor < 0,001$) e 78,020 ($p - valor < 0,001$), respectivamente, escolhendo o nível de significância usual (5%), rejeitamos ambas hipóteses nulas em favor da distribuição WBN-PA.

TABELA 2.8: Frequências observadas e esperadas dos números de adultos de *Tribolium confusum* cultivados em 29 °C e DMA entre as frequências

Números de Adultos	Observada	Esperada			
		<i>Kw</i> -normal	Beta normal	GW-PA	WBN-PA
30	1	0,21	0,22	1,40	0,47
50	1	5,77	5,67	10,31	6,49
70	40	37,43	37,39	36,47	33,95
90	96	91,85	93,70	82,18	92,02
110	122	125,53	127,54	125,27	135,11
130	140	123,95	123,73	133,97	127,28
150	92	102,41	100,77	109,17	97,37
170	70	75,95	74,30	75,33	69,42
190	44	52,00	50,97	47,89	48,43
210	38	33,18	32,80	29,42	33,22
230	25	19,80	19,86	17,75	21,98
250	13	11,06	11,32	10,44	13,46
270	4	5,79	6,08	5,80	7,09
290	1	2,84	3,08	2,90	2,86
310	1	1,31	1,47	1,21	0,75
330	2	0,56	0,66	0,38	0,10
Total	690	689,6	689,5	689,9	690,0
DMA		4,60	4,39	5,42	4,23

FIGURA 2.6: Figura da função densidade de probabilidade e função densidade acumulada dos modelos ajustados

O segundo conjunto de dados é obtido a partir de Smith & Naylor (1987), que representam a força de ruptura de fibra de vidros com 1,5cm, os quais foram medidos no Laboratório Nacional de Física da Inglaterra; porém, infelizmente não temos as unidades de medida. O

conjunto de dados é: 0,55 0,93 1,25 1,36 1,49 1,52 1,58 1,61 1,64 1,68 1,73 1,81 2,00 0,74 1,04 1,27 1,39 1,49 1,53 1,59 1,61 1,66 1,68 1,76 1,82 2,01 0,77 1,11 1,28 1,42 1,50 1,54 1,60 1,62 1,66 1,69 1,76 1,84 2,24 0,81 1,13 1,29 1,48 1,50 1,55 1,61 1,62 1,66 1,70 1,77 1,84 0,84 1,24 1,30 1,48 1,51 1,55 1,61 1,63 1,67 1,70 1,78 1,89.

Recentemente, este conjunto de dados foi ajustado ao modelo Beta Generalizado Exponencial introduzido por Barreto-Souza *et al.* (2010). Na Tabela 2.9 apresentamos as estimativas de função de verossimilhança, os números dos parâmetros e os valores de AIC dos modelos ajustados. De acordo com o critério AIC, o modelo WBN-UA é mais adequado do que outros modelos considerados.

TABELA 2.9: Estimativas de função de verossimilhança e valor AIC para as distribuições ajustadas.

Modelo	Número dos parâmetros	$\ell(\hat{\xi})$	AIC	SBC
WBN-UA	4	-11,4	30,8	39,3
WG-UA	3	-12,0	30,1	36,5
WP-UA	3	-13,5	32,9	39,4
Weibull	2	-15,2	34,4	38,7
WG-PA	3	-15,2	36,4	43,0
WBN-PA	4	-15,2	38,4	47,0
WP-PA	3	-15,2	36,4	42,9

TABELA 2.10: As estimativas de máxima verossimilhança dos parâmetros para os modelos WBN-UA, WG-UA, WP-UA e Weibull

Modelo	α	λ	η	θ
WBN-UA	2,00	1,02	2,25	1336,9
WG-UA	3,20	-0,36	-	15,64
WP-UA	4,48	-1,64	-	2,38
Weibull	5,78	-2,82	-	-

Usando a estatística de RV para testar a hipótese nula H_0 : WG-UA, H_0 : WP-UA e H_0 : Weibull contra a hipótese alternativa H_1 : WBN-UA, temos 1,305 (p -valor = 0,253), 4,187 (p -valor = 0,041) e 7,652 (p -valor = 0,022), respectivamente. Assim, escolhendo o nível de significância usual (5%), a distribuição WG-UA e WBN-UA não são significativamente diferentes, no entanto a distribuição WP-UA e Weibull são significativamente diferentes da WBN-UA. A Figura 2.7 mostra as *fdp* e *fda* dos modelos ajustados sobrepostas no histograma e a função de distribuição empírica acumulada, reforçando o resultado da Tabela 2.9.

FIGURA 2.7: Figura da função densidade de probabilidade e função densidade acumulada dos quatro melhores modelos ajustados

2.6 Conclusão

Neste trabalho, apresentamos a distribuição WBN sob uma estrutura de ativação latente, que inclui vários tipos de distribuições para modelar dados de sobrevivência. A flexibilidade da distribuição WBN é facilmente observada quando consideramos a sua função de risco, a qual pode acomodar várias formas. Obtivemos várias propriedades matemáticas padrões dos modelos propostos e os momentos tem forma fechada para alguns casos especiais. Usamos o teste RV e os critérios AIC e BSC para comparar o modelo proposto com seus sub-modelos e algumas distribuições da literatura. Finalmente, os dois conjuntos de dados reais da literatura são ajustados ao modelo WBN para mostrar a flexibilidade da nova distribuição.

Capítulo 3

Modelo de regressão de Log-Weibull-Binomial-Negativo

3.1 Introdução

Em muitas aplicações práticas, os tempos de vida são afetados por vários fatores, os quais são referidos como covariáveis (ou variáveis explicativas), tais como o nível de colesterol, pressão arterial e muitos outros. Sendo assim, é importante explorar a relação entre o tempo de vida e as variáveis explicativas e uma maneira de estudar essa relação é por meio do modelo de regressão locação-escala, também conhecido como modelo de tempo de vida acelerado (Nelson, 1990). Neste capítulo propomos o modelo de regressão locação-escala baseado na distribuição WBN sob diferentes esquemas de ativação, denominado log-WBN (LWBN).

Após o ajuste do modelo, é importante verificar seus pressupostos e realizar estudos de sensibilidade para detectar as possíveis observações influentes ou extremas que podem causar distorções sobre os resultados da análise; porém, os métodos de diagnóstico tem sido uma ferramenta importante na análise de regressão. Cook (1977) propôs medidas de diagnóstico tais como deleção de casos e influência local, as quais tem sido amplamente aplicadas aos modelos de regressão.

Nesta capítulo discutimos a análise de influência caso a caso a partir de uma perspectiva Bayesiana, com o objetivo de detectar observações influentes que podem causar importantes distorções nos resultados da análise. A metodologia considerada neste estudo é baseada nas medidas de ψ -divergência (Peng & Dey, 1995; Weiss, 1996).

3.2 Formulação do modelo de regressão LWBN

Neste seção apresentamos os modelos de regressão Log-WBN (LWBN) sob diferentes esquemas de ativação.

Modelo LWBN-PA

Seja Y uma variável aleatória não negativa da distribuição WBN-PA com fdp dada em (2.15) e considerando a transformação $Z = \log(Y)$ e a reparametrização $\lambda = -\mu/\sigma$ e $\alpha = 1/\sigma$. Assim, a fdp de Z tem expressão como

$$f(z; \xi) = \frac{\frac{\theta}{\sigma} \exp \left[\frac{z-\mu}{\sigma} - \exp \left(\frac{z-\mu}{\sigma} \right) \right] \left(1 + \eta\theta \left[1 - \exp \left(1 - \exp \left(\frac{z-\mu}{\sigma} \right) \right) \right] \right)^{-(1/\eta+1)}}{1 - (1 + \eta\theta)^{-1/\eta}}, \quad z \in \mathbb{R} \quad (3.1)$$

em que $\xi = (\eta, \theta, \sigma, \mu)$, $\eta > -1/\theta$, $\theta > 0$, $\sigma > 0$ e $\mu \in \mathbb{R}$. A Figura 3.1(a) mostra algumas formas da fda da variável aleatória Z que é chamada distribuição Log-WBN-PA (LWBN-PA).

As funções de sobrevivência e risco correspondente são dadas por

$$S(z; \xi) = \frac{\left(1 + \theta\eta \left[1 - \exp \left\{ -\exp \left(\frac{z-\mu}{\sigma} \right) \right\} \right] \right)^{-1/\eta} - (1 + \eta\theta)^{-1/\eta}}{1 - (1 + \eta\theta)^{-1/\eta}}, \quad z \in \mathbb{R}$$

e

$$h(z; \xi) = \frac{\frac{\theta}{\sigma} \exp \left[\frac{z-\mu}{\sigma} - \exp \left(\frac{z-\mu}{\sigma} \right) \right] \left(1 + \eta\theta \left[1 - \exp \left(1 - \exp \left(\frac{z-\mu}{\sigma} \right) \right) \right] \right)^{-(1/\eta+1)}}{\left(1 + \theta\eta \left[1 - \exp \left\{ -\exp \left(\frac{z-\mu}{\sigma} \right) \right\} \right] \right)^{-1/\eta} - (1 + \eta\theta)^{-1/\eta}}, \quad z \in \mathbb{R}$$

respectivamente. Note que a fpd dada em (3.1) também pode ser escrita como

$$f(y; \xi) = \sum_{m=1}^{\infty} \frac{pm}{\log m} f(z|m, \mu, \sigma), \quad (3.2)$$

no qual $f(z|m, \alpha, \lambda) = \frac{m}{\sigma} \log(m) \exp \left\{ \frac{z-\mu}{\sigma} - m \exp \left(\frac{z-\mu}{\sigma} \right) \right\}$ tem a distribuição Valor Extremo com parâmetro de escala $\sigma/\log(m)$, parâmetro de forma μ , e p_m dado em (2.3). A função de risco da distribuição LWBN-PA é apresentada na Figura 3.1(b) para alguns parâmetros selecionados.

FIGURA 3.1: Funções de (a) densidade probabilidade e (b) risco da distribuição LWBN-PA para alguns parâmetros selecionados

Função geradora de momentos

A *(fgm)* $M(t) = E[\exp(tZ)]$ utiliza-se da expansão em série de potência para a função exponencial e da (3.2) para obter

$$M(t) = \exp(\mu t) \sum_{m=1}^{\infty} \frac{p_m}{\log(m)} \Gamma\left(1 + \frac{\sigma t}{\log(m)}\right), \quad t > -\log(m)/\sigma.$$

Logo, o k -ésimo momento ordinário de Z pode ser obtido por $E[Y^k] = M^{(k)}(t) = \frac{d^k M}{dt^k}(0)$.

Modelo LWBN-UA

Analogamente, a *fdp* de Z em que Y tem a distribuição WBN-UA dada em (2.28) tem expressão como

$$f(z; \xi) = \frac{\frac{\theta}{\sigma} \left[\exp\left\{\frac{z-\mu}{\sigma}\right\} - \exp\left\{\frac{z-\mu}{\sigma}\right\} \right] \left(1 + \eta\theta \left[\exp\left\{-\exp\left\{\frac{z-\mu}{\sigma}\right\}\right\}\right]\right)^{-(1/\eta+1)}}{1 - (1 + \eta\theta)^{-1/\eta}}, \quad z \in \mathbb{R} \quad (3.3)$$

em que $\xi = (\eta, \theta, \sigma, \mu)$, $\eta > -1/\theta$, $\theta > 0$, $\sigma > 0$ e $\mu \in \mathbb{R}$. A Figura 3.2(a) mostra algumas formas da *fda* da variável aleatória Z que é chamada distribuição Log-WBN-UA (LWBN-UA).

As funções de sobrevivência e risco correspondentes são dadas por

$$S(z; \xi) = \frac{1 - \left(1 + \eta\theta \left[\exp\left\{-\exp\left\{\frac{z-\mu}{\sigma}\right\}\right\}\right]\right)^{-1/\eta}}{1 - (1 + \eta\theta)^{-1/\eta}}, \quad z \in \mathbb{R}$$

e

$$h(z; \xi) = \frac{\frac{\theta}{\sigma} \left[\exp \left\{ \frac{z-\mu}{\sigma} \right\} - \exp \left(\frac{z-\mu}{\sigma} \right) \right] \left(1 + \eta \theta \left[\exp \left\{ - \exp \left(\frac{z-\mu}{\sigma} \right) \right\} \right] \right)^{-(1/\eta+1)}}{1 - \left(1 + \eta \theta \left[\exp \left\{ - \exp \left(\frac{z-\mu}{\sigma} \right) \right\} \right] \right)^{-1/\eta}}, \quad z \in \mathbb{R} \quad (3.4)$$

respectivamente. Note que a *fdp* dada em (3.3) também pode ser escrita como

$$f(y; \xi) = \sum_{m=1}^{\infty} \sum_{k=0}^{m-1} (-1)^k \binom{m-1}{k} \frac{mp_m}{(k+1) \log(k+1)} f(z|m, \mu, \sigma), \quad (3.5)$$

em que $f(z|m, \alpha, \lambda) = \frac{(k+1) \log(k+1)}{\sigma} \exp \left\{ \frac{z-\mu}{\sigma} - (k+1) \exp \left(\frac{z-\mu}{\sigma} \right) \right\}$ tem a distribuição Valor Extremo com parâmetro de escala $\sigma/\log(k+1)$, parâmetro de forma μ , e p_m dada em (2.3). A função de risco da distribuição LWBNUA é apresentada na Figura 3.2(b) para alguns parâmetros selecionados.

FIGURA 3.2: Funções de (a) densidade probabilidade e (b) risco da distribuição LWBNUA para alguns parâmetros selecionados

Funções geradora de momentos

A (*fgm*) $M(t) = E[\exp(tZ)]$ utiliza-se da expansão em série de potências para a função exponencial e da (2.29) para obter

$$M(t) = \sum_{m=1}^{\infty} \sum_{k=0}^{m-1} (-1)^k \binom{m-1}{k} \frac{mp_m \exp(\mu t)}{(k+1) \log(k+1)} \Gamma \left(1 + \frac{\sigma t}{\log(k+1)} \right), \quad t > -\log(k+1)/\sigma.$$

Logo, o k -ésimo momento ordinário de Z pode ser obtido por $E[Y^k] = M^{(k)}(t) = \frac{d^k M}{dt^k}(0)$.

Os modelos (3.1) e (3.3) podem ser escritos como o modelo log-linear (ou locação-escala)

$$Z = \mu + \sigma W,$$

em que a função densidade da variável W sobre esquema de primeira ativação é dada por

$$f_p(w) = \frac{\frac{\theta}{\sigma} \exp[w - \exp(w)] (1 + \eta\theta [1 - \exp(1 - \exp(w))])^{-(1/\eta+1)}}{1 - (1 + \eta\theta)^{-1/\eta}} \quad w \in \mathbb{R}, \quad (3.6)$$

e a função densidade da variável W sobre última ativação é dada por

$$f_u(w) = \frac{\frac{\theta}{\sigma} [\exp\{w - \exp(w)\}] (1 + \eta\theta [\exp\{-\exp(w)\}])^{-(1/\eta+1)}}{1 - (1 + \eta\theta)^{-1/\eta}}, \quad w \in \mathbb{R}, \quad (3.7)$$

em que $\eta > -1/\theta$, $\theta > 0$, $\sigma > 0$ e $\mu \in \mathbb{R}$. A transformação $Z = \log(Y)$ pertence à família de locação-escala, em que σ é o parâmetro de escalar e o parâmetro de locação μ , que depende do vetor de covariáveis $\mathbf{x}^\top = (x_1, \dots, x_p)$, denotado por $\mu_i = \mathbf{x}^\top \beta$, em que $\beta = (\beta_0, \dots, \beta_p)^\top$, é o vetor dos parâmetros a serem estimados. O modelo de regressão baseado na distribuição LWBN sob esquemas de primeira ativação e última ativação dadas em (3.1) e (3.3) respectivamente é dado por

$$Z = \mathbf{x}^\top \beta + \sigma W,$$

em que W tem *fdp* dada em (3.6) ou (3.7). No caso da distribuição LWBN sob esquema de ativação aleatória W tem a distribuição Valor Extremo padrão (Lawless, 2003). Nesse caso, a *fdp* de Z dado $\mathbf{x}$ é dada por

$$f(Z|\mathbf{x}) = \frac{1}{\sigma} \exp \left\{ \frac{Z - \mathbf{x}^\top \beta}{\sigma} - \exp \left(\frac{Z - \mathbf{x}^\top \beta}{\sigma} \right) \right\}. \quad (3.8)$$

A função de sobrevivência correspondente é dada por

$$S(Z|\mathbf{x}) = \exp \left\{ - \exp \left(\frac{Z - \mathbf{x}^\top \beta}{\sigma} \right) \right\}.$$

A *fdp* de Z dado $\mathbf{x}$ sob esquema de primeira ativação é dada por

$$f(Z|\mathbf{x}) = \frac{\frac{\theta}{\sigma} \exp \left[\frac{Z - \mathbf{x}^\top \beta}{\sigma} - \exp \left(\frac{Z - \mathbf{x}^\top \beta}{\sigma} \right) \right] (1 + \eta\theta [1 - \exp(1 - \exp(\frac{Z - \mathbf{x}^\top \beta}{\sigma}))])^{-(1/\eta+1)}}{1 - (1 + \eta\theta)^{-1/\eta}}, \quad (3.9)$$

e a função de sobrevivência correspondente é dada por

$$S(Z|\mathbf{x}) = \frac{\left(1 + \theta\eta \left[1 - \exp\left\{-\exp\left(\frac{Z-\mathbf{x}^\top\beta}{\sigma}\right)\right\}\right]\right)^{-1/\eta} - (1 + \eta\theta)^{-1/\eta}}{1 - (1 + \eta\theta)^{-1/\eta}}.$$

A *fdp* de Z dado $\mathbf{x}$ sob esquema de última ativação é dada por

$$f(Z|\mathbf{x}) = \frac{\frac{\theta}{\sigma} \left[\exp\left\{\frac{Z-\mathbf{x}^\top\beta}{\sigma}\right\} - \exp\left(\frac{Z-\mathbf{x}^\top\beta}{\sigma}\right) \right] \left(1 + \eta\theta \left[\exp\left\{-\exp\left(\frac{Z-\mathbf{x}^\top\beta}{\sigma}\right)\right\}\right] \right)^{-(1/\eta+1)}}{1 - (1 + \eta\theta)^{-1/\eta}}, \quad (3.10)$$

e a função de sobrevivência correspondente é dada por

$$S(Z|\mathbf{x}) = \frac{1 - \left(1 + \eta\theta \left[\exp\left\{-\exp\left(\frac{Z-\mathbf{x}^\top\beta}{\sigma}\right)\right\}\right] \right)^{-1/\eta}}{1 - (1 + \eta\theta)^{-1/\eta}}.$$

3.3 Inferência Bayesiana

Considerando a situação em que o tempo de vida Y dado na seção 3.2 não é observado e está sujeito à censura à direita. Seja C_i é o tempo de censura. Em uma amostra de tamanho n , observamos $t_i = \min\{\log(Y_i), C_i\}$ e $\delta_i = I(\log(Y_i) \leq \log(C_i))$ tais que $\delta_i = 1$ se t_i é o logaritmo do tempo de vida e $\delta_i = 0$ é o caso contrário. As funções de verossimilhança dos modelos são dadas em (3.8), (3.9), e (3.10) para o vetor dos parâmetros $\boldsymbol{\vartheta} = (\boldsymbol{\xi}^\top, \sigma, \boldsymbol{\beta}^\top)^\top$. Em condições censura à direita e não-informativa, a função é dada por

$$L(\boldsymbol{\vartheta}; \mathcal{D}) \propto \prod_{i=1}^n f(t_i; \boldsymbol{\vartheta})^{\delta_i} S(t_i; \boldsymbol{\vartheta})^{1-\delta_i}, \quad (3.11)$$

em que $\boldsymbol{\xi} = (\eta, \theta)$ é um vetor dos parâmetros dos modelos dado em (3.9) e (3.10), $\mathcal{D} = (\mathbf{t}, \boldsymbol{\delta}, \mathbf{x})$, $\mathbf{t} = (t_1, \dots, t_n)^\top$, $\mathbf{x} = (\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_n)^\top$ e $\boldsymbol{\delta} = (\delta_1, \dots, \delta_n)^\top$, em que $f(\cdot; \boldsymbol{\vartheta})$ e $S(\cdot; \boldsymbol{\vartheta})$ são as funções de densidade e sobrevivência dadas na seção 3.2.

Assumindo as seguintes densidades *a priori* para os parâmetros $\sigma, \eta, \theta, \boldsymbol{\beta}^\top$,

- $\sigma \sim N(\mu_\sigma, \sigma_\sigma^2)I(\sigma > 0)$, μ_σ e σ_σ conhecidos;
- $\eta, \theta \sim N(\mu_\eta, \sigma_\eta^2)I(\eta > -1/\theta)N(\mu_\theta, \sigma_\theta^2)I(\theta > 0)$, $\mu_\eta, \sigma_\eta, \mu_\theta$ e σ_θ conhecidos;
- $\beta_j \sim N(\mu_{0j}, \sigma_{0j}^2)$, μ_{0j} e σ_{0j} conhecidos, $j = 0, \dots, p$,

em que $N(\mu, \sigma^2)I(x > a)$ denote a distribuição normal truncada no intervalo (a, ∞) com $a \in \mathbb{R}$. A

escolha da distribuição de probabilidade Normal para as prioris, facilita a inserção de informação em uma determinada região de interesse através dos parâmetros μ e σ^2 da distribuição Normal $N(\mu, \sigma^2)$, mesmo que no caso de truncamento esses hiperparâmetros não representem a média e a variância, mas ainda controlam a região de maior massa de probabilidade. Assumindo que σ e β_j são parâmetros independentes, e que os parâmetros η e θ são independentes entre si, a função densidade *a priori* para $\boldsymbol{\vartheta}$ pode ser escrita como

$$\pi(\boldsymbol{\vartheta}) = \prod_{j=1}^p \pi(\beta_j) \pi(\sigma) \pi(\eta, \theta). \quad (3.12)$$

Para que as densidades *a priori* possuem informação vaga, consideramos que $\mu_\sigma = \mu_\eta = \mu_{0j} = 0$ com σ_σ^2 , σ_η^2 , σ_θ^2 e σ_{0j}^2 assumem valores grandes.

Combinando a função de verossimilhança (3.11) e as distribuições *a priori* dadas em (3.12), a densidade conjunta *a posteriori* para $\boldsymbol{\vartheta}$ é obtida como

$$\pi(\boldsymbol{\vartheta}|\mathcal{D}) \propto L(\boldsymbol{\vartheta}; \mathcal{D}) \prod_{j=1}^p \pi(\beta_j) \pi(\sigma) \pi(\eta, \theta).$$

Como a densidade conjunta *a posteriori* é difícil de ser tratada analiticamente, uma possível solução é utilizar os métodos de Monte Carlo via Cadeias de Markov (MCMC), tais como o Amostrador de Gibbs e o Metropolis-Hasting. Esses algoritmos podem ser utilizados para gerar amostras da distribuição *a posteriori* dos parâmetros $\pi(\boldsymbol{\vartheta}|\mathcal{D})$ por meio das distribuições condicionais completas $\pi(\vartheta_i|\boldsymbol{\vartheta}_{-i}, \mathcal{D})$, sendo $\boldsymbol{\vartheta}_{-i}$ o vetor de todos os parâmetros exceto o parâmetro ϑ_i . O algoritmo amostrador de Gibbs (Gamerman & Lopes, 2006) pode ser utilizado quando as distribuições condicionais completas tem formas conhecidas, caso contrário, deve-se utilizar o algoritmo Metropolis-Hastings.

Como as distribuições condicionais completas dos modelos propostos não são identificáveis, o algoritmo Metropolis-Hastings foi utilizado nesse trabalho. Na literatura, é conhecida que a simulação MCMC na reta é mais eficiente, por isso utilizaremos a transformação paramétrica $\boldsymbol{\varphi} = (\log(\eta), \log(\theta), \log(\sigma), \boldsymbol{\beta}) = (\varphi_1, \varphi_2, \varphi_3, \boldsymbol{\beta})$. Dessa forma, obtemos o espaço do paramétrico $\mathbb{R}^{p+3}$ sendo que a densidade conjunta *a posteriori* é dada por

$$\begin{aligned} \pi(\boldsymbol{\varphi}; \mathcal{D}) \propto L(\boldsymbol{\varphi}; \mathcal{D}) \exp \left\{ -\frac{1}{2} \left[\sum_{j=1}^p \left(\frac{\beta_{0j}^2}{\sigma_{0j}^2} \right)^2 + \frac{2 \exp(\varphi_1)}{\sigma_\eta^2} + \left(\frac{\exp(\varphi_2) - \mu_\theta}{\sigma_\theta} \right)^2 \right. \right. \\ \left. \left. + \frac{2 \exp(\varphi_3)}{\sigma_\sigma^2} + \varphi_1 + \varphi_2 + \varphi_3 \right] \right\} (1 - \Phi(-e^{-\varphi_2}))^{-1}. \end{aligned} \quad (3.13)$$

O algoritmo Metropolis-Hastings é dado por:

- (1) Iniciar com um valor $\varphi_{(0)}$, e o indicador de estágio $j = 0$;
- (2) Gerar um ponto φ' do núcleo de transição $Q(\varphi', \varphi_j)$;
- (3) Atualizar $\varphi_{(j)}$ para $\varphi_{(j+1)} = \varphi'$ com probabilidade

$$p = \min \left\{ 1, \frac{\pi(\varphi'|\mathcal{D})Q(\varphi_j, \varphi')}{\pi(\varphi_{(j)}|\mathcal{D})Q(\varphi', \varphi_j)} \right\}$$

e manter $\varphi_{(j)}$ com probabilidade $1 - p$;

- (4) Repetir os estágios (2) e (3) até conseguir uma distribuição estacionária.

Nesse trabalho consideramos o núcleo de transição $Q(\varphi', \varphi_j) = N_{p+3}(\varphi_j, \tilde{\Sigma}_\varphi)$, em que $\tilde{\Sigma}_\varphi$ é uma matriz de covariância, que é a mesma para todos estágios, assim a probabilidade de movimento se reduz à $p = \min \left\{ 1, \pi(\varphi'|\mathcal{D})/\pi(\varphi_{(j)}|\mathcal{D}) \right\}$. Apesar da escolha de $\tilde{\Sigma}_\varphi$ ser livre, a convergência do algoritmo será mais rápida se utilizamos a matriz de covariância dos parâmetros, portanto, uma estimativa para $\tilde{\Sigma}_\varphi$ consiste no inverso da matriz de Informação de Fisher.

3.4 Estudo de dados artificiais

Um estudo de simulação foi realizado com objetivo de comparar o modelo de regressão proposto LWBN na presença dos esquemas de primeira ativação (LWBN-PA), última ativação (LWBN-UA) e ativação aleatória (LWBN-AA).

Os critérios DIC, EAIC, EBIC, LPML foram considerados para a comparação de modelo e as estimativas da função de sobrevivência na mediana para cada nível da covariável, os respectivos erros padrão (EP) e as raízes quadradas do erro quadrático médio(RQEM) foram calculados utilizando as médias *a posteriori* dos parâmetros dos modelos ajustados.

Na simulação, consideramos a covariável binária $\mathbf{x}$, que foi gerada pela distribuição Bernoulli com parâmetros 0,5, e fixamos os valores dos parâmetros $\beta_0 = 5,0$; $\beta_1 = -0,5$; $\eta = 3$; $\theta = 10$ e $\sigma = 0,2$. Para cada modelo proposto foi gerado uma amostra de tamanho 600, cujo tempo de vida foram gerados das distribuição proposta (através do método inverso) com os parâmetros escolhidos. Assim, os três modelos propostos foram ajustados para cada conjunto de dados gerados.

As densidades *a priori* consideradas para a simulação são dadas na Seção 3.3, com $\mu_\eta = 10$, $\mu_\sigma = \mu_\eta = \mu_{0j} = 0$, $\sigma_\sigma^2 = 20^2$, $\sigma_\eta^2 = 20^2$, $\sigma_\theta^2 = 10^2$ e $\sigma_{0j}^2 = 20^2$, e dessa forma as densidades *a priori* possuem a informação vaga. Para cada conjunto de dados foi gerada uma cadeia de tamanho 35.000 e as primeiras 17.500 iterações foram desconsideradas para eliminar o efeito dos valores iniciais, assim obtivemos uma amostra efetiva de tamanho 17.500 sobre a qual *a posteriori* é baseada.

A Tabela 3.1 apresenta as estimativas dos critérios Bayesianos EAIC, EBIC, DIC e LPML para a seleção dos modelos. Note que, de acordo com esses critérios, para cada conjunto de dados simulados, o modelo correspondente apresentou o melhor ajuste. Portanto, é possível discriminar os três modelos propostos para um conjunto de dados. Além disso, as estimativas da função de sobrevivência na mediana estão mais próximas do valor nominal (0,5) e os respectivos RQEM são sempre menores para o melhor modelo ajustado, o que pode ser observado na Tabela 3.4.

TABELA 3.1: Estimativas dos critérios Bayesianos dos modelos ajustados para os dados artificiais

Modelo Gerado	Modelo Ajustado	Critério			
		DIC	EAIC	EBIC	LPML
LWBN-PA	LWBN-PA	476,5004	484,5609	506,5456	-239,1799
	LWBN-UA	525,8179	535,8806	557,8652	-264,4000
	LWBN-AA	526,5438	529,5035	542,6943	-263,2291
LWBN-UA	LWBN-PA	-552,9179	-543,1026	-521,118	275,0185
	LWBN-UA	-575,0591	-557,6462	-536,6616	281,5897
	LWBN-AA	-552,5393	-549,4593	-536,2686	276,2594
LWBN-AA	LWBN-PA	-45,0730	-29,6031	-7,6184	17,9563
	LWBN-UA	-43,9017	-27,7461	-5,7614	17,2582
	LWBN-AA	-37,2117	-34,2013	-21,0105	18,6886

TABELA 3.2: Estimativas da função de sobrevivência na mediana, EP e RQEM para os dados artificiais

Modelo Gerado	Modelo Ajustado	$x = 0$			$x = 1$		
		$\hat{S}_{(y_{med})}$	EP	RQEM	$\hat{S}_{(y_{med})}$	EP	RQEM
LWBN-PA	LWBN-PA	0,485	0,0203	0,0250	0,496	0,0209	0,0197
	LWBN-UA	0,534	0,0216	0,0402	0,511	0,0222	0,0250
	LWBN-AA	0,533	0,0216	0,0398	0,511	0,0219	0,0243
LWBN-UA	LWBN-PA	0,470	0,0218	0,0375	0,473	0,0220	0,0350
	LWBN-UA	0,507	0,0217	0,0237	0,507	0,0213	0,0242
	LWBN-AA	0,472	0,0225	0,0360	0,476	0,0218	0,0324
LWBN-AA	LWBN-PA	0,481	0,0217	0,0288	0,481	0,0249	0,0315
	LWBN-UA	0,492	0,0211	0,0219	0,492	0,0238	0,0246
	LWBN-AA	0,499	0,0204	0,0212	0,496	0,0232	0,0241

3.4.1 Análise de influência

Um dos principais objetivos desse estudo é mostrar a necessidade dos modelos robustos de lidar com a presença da observação influente. Dois conjuntos de dados artificiais foram gerados a partir das distribuições LWBN-PA e LWBN-UA, baseada na mesma configuração da seção 3.4.

Selecionamos os casos 45 e 350 para perturbar a fim de criarmos observações influentes no conjunto de dados; assim, escolhemos um ou dois casos e perturbamos a variável resposta da seguinte maneira $\tilde{y}_i = y_i + 4S_y$ para $i=45$ e 350 , em que S_y são os desvios padrão dos tempos z_i . Desse modo, consideramos as seguintes configurações para o estudo:

- Configuração A: o conjunto de dados sem perturbação;
- Configuração B: dados com o caso 45 perturbado;
- Configuração C: dados com o caso 350 perturbado;
- Configuração D: dados com os casos 45 e 350 perturbados.

O algoritmo MCMC é o mesmo da última seção, e a convergência do algoritmo M-H é monitorada pelo diagnóstico de convergência Geweke proposto por Geweke (1992). A Tabela 3.3 apresenta as estimativas da função de sobrevivência na mediana para cada nível da covariável, os respectivos erros padrão (EP) e as raízes quadradas do erro quadrático médio (RQEM), que foram obtidos pelas médias *a posteriori* dos parâmetros dos modelos ajustados, para os conjuntos de dados gerados. Embora as distribuições *a posteriori* sejam pouco sensíveis à perturbação dos casos selecionados, de fato as estimativas da função de sobrevivência na mediana para cada covariável são próximas do valor teórico (0,5), mas os respectivos EP e RQEM são maiores. A Tabela 3.4 apresenta as estimativas dos critérios Bayesianos EAIC, EBIC, DIC e LPML para cada configuração considerada, onde observamos que o modelo para os dados sem a perturbação apresenta um melhor ajuste.

TABELA 3.3: Estimativas da função de sobrevivência na mediana, EP e RQEM para os dados artificiais

Modelo Gerado LWBN-PA								
Modelo Ajustado	Configuração	Casos Perturbados	$x = 0$			$x = 1$		
			$\hat{S}_{(y_{med})}$	EP	RQEM	$\hat{S}_{(y_{med})}$	EP	RQEM
LWBN-PA	A	nenhum	0,485	0,0203	0,0250	0,496	0,0209	0,0197
	B	45	0,471	0,0245	0,0377	0,537	0,0227	0,0433
	C	350	0,512	0,0241	0,0268	0,540	0,0227	0,0459
	D	{45, 350}	0,510	0,0250	0,0269	0,489	0,0236	0,0259
LWBN-UA	A	nenhum	0,534	0,0216	0,0402	0,511	0,0222	0,0250
	B	45	0,454	0,0248	0,0525	0,525	0,0242	0,0349
	C	350	0,484	0,0260	0,0306	0,517	0,0232	0,0285
	D	{45, 350}	0,507	0,0257	0,0266	0,492	0,0243	0,0256
Modelo Gerado LWBN-PA								
LWBN-PA	A	nenhum	0,470	0,0218	0,0375	0,473	0,0220	0,0350
	B	45	0,483	0,0221	0,0276	0,489	0,0219	0,0243
	C	350	0,430	0,0220	0,0734	0,437	0,0217	0,0665
	D	{45, 350}	0,435	0,0227	0,0689	0,439	0,0223	0,0647
LWBN-UA	A	nenhum	0,507	0,0217	0,0237	0,507	0,0213	0,0242
	B	45	0,521	0,0232	0,0315	0,516	0,0228	0,0276
	C	350	0,477	0,0222	0,0316	0,478	0,0219	0,0310
	D	{45,350}	0,472	0,0235	0,0368	0,475	0,0221	0,0333

TABELA 3.4: Estimativas dos critérios Bayesianos dos modelos ajustados para os dados artificiais

Modelo Gerado	Configuração	LWBN-PA				LWBN-UA			
		DIC	EAIC	EBIC	LPML	DIC	EAIC	EBIC	LPML
LWBN-PA	A	476,5	484,6	506,5	-239,2	525,8	535,9	557,9	-264,4
	B	501,0	509,6	531,6	-252,3	506,8	514,6	536,6	-255,0
	C	576,7	582,4	604,4	-291,5	561,3	567,8	589,8	-282,9
	D	506,5	513,9	535,9	-255,6	503,8	512,7	534,7	-253,2
LWBN-UA	A	-552,9	-543,1	-521,1	275,0	-575,0	-557,6	-536,7	281,6
	B	-538,6	-528,2	-506,2	266,3	-557,9	-548,9	-526,9	276,1
	C	-434,7	-425,6	-403,6	213,9	-490,2	-483,5	-461,6	242,0
	D	-434,9	-425,1	-403,1	215,6	-466,1	-456,3	-434,3	230,5

Consideramos as amostras *a posteriori* dos parâmetros dos modelos LWBN-PA e LWBN-UA e calculamos as estimativas de Monte Carlo das medidas de ψ -divergência descritas na Seção 1.4, com o objetivo de estudar as medidas consideradas na detecção das possíveis observações influentes na distribuição *a posteriori* dos modelos propostos.

As estimativas de Monte Carlo das medidas de *K-L divergence*, *L₁-distance*, *J-distance* e χ^2 -*divergence* são apresentadas na Tabela 3.5 e nas Figuras 3.3 e 3.4, mostrando que as observações influentes foram detectadas em cada modelo de ajuste. Verificamos claramente que todas as medidas tiveram um bom desempenho para identificar observações influentes e, de fato,

as estimativas de Monte Carlo das medidas de ψ -divergência dos casos perturbados apresentaram os valores maiores em relação aos outros casos.

TABELA 3.5: Estimativas das medidas de ψ -divergência para os dados artificiais.

Modelo	Configuração	Identificação dos casos	d_{K-L}	d_J	d_{L_1}	d_{χ^2}
LWBN-PA	A	45	0,0302	0,0606	0,0981	0,0631
		350	0,0017	0,0034	0,0234	0,0034
	B	45	1,6921	5,1701	0,7181	436,4556
	C	350	4,4551	10,8891	0,9388	2272,9823
	D	45	0,7509	1,5741	0,4716	4,0828
		350	1,5507	3,5841	0,6505	57,104
LWBN-UA	A	45	0,0007	0,0017	0,0149	0,0014
		350	0,0007	0,0015	0,0156	0,0015
	B	45	3,3478	5,3579	0,7691	11,6334
	C	350	4,8699	8,2215	0,8722	70,3746
	D	45	0,5024	1,0418	0,3933	1,9664
		350	3,5514	6,9089	0,8392	108,6190

FIGURA 3.3: Estimativas de Monte Carlo das medidas de ψ -divergência do modelo de regressão LWBPA ajustado. Painel superior esquerdo: Configuração A, conjunto de dados sem perturbação. Painel superior direito: Configuração B, conjunto de dados com observação 45 perturbada. Painel inferior esquerdo: Configuração C, conjunto de dados com observação 350 perturbada. Painel inferior direito: Configuração D, conjunto de dados com observações 45 e 350 perturbadas.

FIGURA 3.4: Estimativas de Monte Carlo das medidas de ψ -divergência do modelo de regressão LWBNUA ajustado. Painel superior esquerdo: Configuração A, conjunto de dados sem perturbação. Painel superior direito: Configuração B, conjunto de dados com observação 45 perturbada. Painel inferior esquerdo: Configuração C, conjunto de dados com observação 350 perturbada. Painel inferior direito: Configuração D, conjunto de dados com observações 45 e 350 perturbadas.

3.5 Aplicação

Nesta seção, um conjunto de dados reais foi utilizado para ajustar os modelos apresentados na Seção 3.2. Os dados referem-se aos números de adultos de *Tribolium castaneum* com 252 observações e *Tribolium confusum* com 690 observações cultivadas em 29°C, apresentados por Eugene *et al.* (2002). Os modelos de regressão LWBN sob os esquemas de primeira ativação (LWBN-PA), última ativação (LWBN-UA) e ativação aleatória (LWBN-AA) foram ajustados para os dados.

De acordo com os valores dos critérios DIC, EAIC, EBIC, e LPML apresentados na Tabela 3.6, o modelo de regressão LWBN-PA sob o esquema de primeira ativação se apresenta como o melhor modelo ajustado, sendo selecionado como o modelo de trabalho. O resumo *a posteriori* dos parâmetros do modelo de regressão LWBN-PA é apresentado na Tabela 3.7, em que as médias *a posteriori* dos parâmetros do modelo, os respectivos erros padrão (EP) e os intervalos *highest posterior density* (HPD) (Chen & Shao, 1998) com 95% de credibilidade foram obtidos.

TABELA 3.6: Conjunto de dados reais. Critérios Bayesianos para modelos selecionados.

Critérios	Ativação		
	Primeiro	Último	Aleatório
DIC	628,6610	675,9823	677,9761
EAIC	636,6785	687,6043	681,1316
EBIC	660,9026	711,8284	695,6661
LPML	-316,7407	-340,3857	-339,0835

TABELA 3.7: Conjunto de dados reais. Resumo *a posteriori* dos parâmetros do modelo de regressão LWBN-PA.

Dados	Parâmetro	Media	Mediana	EP	Intervalo HPD (95%)	
					LI	LS
Original	η	2,873	2,513	1,6147	0,522	5,911
	θ	12,251	11,036	5,7329	2,843	23,129
	σ	0,194	0,193	0,0141	0,166	0,220
	β_0	5,389	5,387	0,0416	5,304	5,473
	β_1	-0,544	-0,543	0,0270	-0,596	-0,492

Na esquerda da Figura 3.5 mostramos a função de distribuição acumulada ajustada pelo modelo de regressão LWBN-PA, que fornece uma boa aproximação da função de distribuição acumulada empírica (FDAE). Para detectar as possíveis observações influentes na distribuição

a *posteriori* dos parâmetros do modelo, as estimativas das medidas de ψ -divergência foram obtidas pela amostra *a posteriori* dos parâmetros do modelo. O painel direito da Figura 3.5 mostra as estimativas de Monte Carlo das medidas de K -L *divergence*, L_1 -*distance*, J -*distance* e χ^2 -*divergence*, onde as observações 686 e 687 são indicadas como possíveis observações influentes.

FIGURA 3.5: Dados originais. Painel esquerdo: Função densidade acumulada ajustada pelo modelo de regressão LWBN-PA. Painel direito: Estimativas de Monte Carlo das medidas de ψ -divergência do modelo de regressão LWBN-PA ajustado.

Para analisar o impacto dessas observações na distribuição *a posteriori* dos parâmetros do modelo LWBN-PA, reajustamos o modelo eliminando as observações 686 e 687; o resumo *a posteriori* dos parâmetros do modelo é apresentado na Tabela 3.8. Note que apenas a média *a posteriori* do parâmetro η aumenta significativamente nesse caso.

O painel esquerdo da Figura 3.6 mostra que a *fda* ajustada pelo modelo de regressão LWBN-PA também fornece uma boa aproximação da FDAE. O painel direito da Figura 3.5 mostra as estimativas de Monte Carlo das quatro medidas consideradas, note que a observação 685 é indicada como a possível observação influente pelas medidas de J -*distance* e χ^2 -*divergence*, o que poderia ser mais investigado.

TABELA 3.8: Conjunto de dados reais. Resumo *a posteriori* dos parâmetros do modelo de regressão LWBN-PA.

Sem	η	6,981	5,776	4,5215	0,959	16,326
Observações	θ	11,902	10,351	7,0346	1,580	25,658
686 e 687	σ	0,178	0,177	0,0148	0,150	0,207
	β_0	5,356	5,357	0,0319	5,288	5,414
	β_1	-0,549	-0,549	0,0256	-0,599	-0,499

FIGURA 3.6: Dados reais sem observações 686 e 687. Painei esquerdo: Função densidade acumulada ajustada pelo modelo de regressão LWB-N-PA. Painei direito: Estimativas de Monte Carlo das medidas de ψ -divergência do modelo de regressão LWB-N-PA ajustado.

3.6 Conclusão

Neste trabalho, propomos o modelo de regressão LWB-N sobre uma estrutura de ativação latente para explicar a ocorrência do evento de interesse; a inferência Bayesiana para os modelos propostos é baseada em métodos de MCMC. A análise de influência caso a caso é baseada nas medidas de $K-L$ divergence, L_1 -distance, J -distance e χ^2 -divergence, que possuem bom desempenho para identificar as observações influentes da simulação. Finalmente, um conjunto de dados real foi ajustado pelos modelos propostos para mostrar a potencialidade da metodologia.

Capítulo 4

Modelo de sobrevivência com fração de cura

4.1 Introdução

Na análise de dados de sobrevivência, determinados estudos se caracterizam por apresentar, em uma fração significativa de indivíduos, os que não mostram o evento de interesse, mesmo após um longo período de acompanhamento. Isso ocorre, por exemplo, em muitos estudos clínicos, especialmente em estudos de pessoas com câncer, nos quais há um número considerável de pacientes que respondem favoravelmente ao tratamento, apresentando uma proporção de indivíduos sobreviventes ou curados mesmo após um longo período de acompanhamento. Para tais dados de sobrevivência, verificamos que uma proporção de indivíduos da população é suscetível ao evento de interesse e outras não. Empiricamente, esta característica é observada nas estimativas de Kaplan & Meier (1958) da função de sobrevivência, que apresenta uma cauda direita em um nível aproximadamente constante e estritamente maior que zero por um período considerável. Nesta situação, os modelos de sobrevivência usuais, os quais assumem que a função de sobrevivência converge para zero quando o tempo de sobrevivência é suficientemente grande (função de sobrevivência própria), podem não ser adequados.

Dados de sobrevivência que apresentam uma proporção de indivíduos da população não são suscetíveis ao evento de interesse; em geral, são modelados por meio dos modelos de sobrevivência com fração de cura. A literatura sobre modelos de fração de cura é extensa e está em rápido desenvolvimento. Destacando-se como referências fundamentais os trabalhos de Maller

& Zhou (1996) e Ibrahim *et al.* (2001), como também os artigos de Tsodikov *et al.* (2003), Cooner *et al.* (2007), Maller & Zhou (1996), Ibrahim *et al.* (2001), Tsodikov *et al.* (2003), Cooner *et al.* (2007), Tournoud & Ecochard (2007), Lopes *et al.* (2012), Rodrigues *et al.* (2009), Cancho *et al.* (2009), Cancho *et al.* (2011), Rodrigues *et al.* (2010a) e Rodrigues *et al.* (2010b).

A abordagem bastante usual para modelar dados de sobrevivência com fração de cura é o modelo de mistura proposto por Boag (1949), posteriormente desenvolvido por Berkson & Gage (1952) e o modelo de tempo de promoção estudado por Yakovlev & Tsodikov (1996) e Chen *et al.* (1999). No modelo de mistura, o número de causas do evento de interesse é uma variável aleatória binária em $\{0, 1\}$, enquanto que, no modelo de tempo de promoção, este número segue uma Distribuição de Poisson. Neste capítulo propomos o modelo Weibull Binomial Negativo com fração de cura (WBNcr) em uma estrutura de riscos competitivos sobre diferentes mecanismos de ativação. Considerando os tempos não-observados, T tem a distribuição Weibull com parâmetro de α e λ dada em (1.1), e o número de causas é modelado pela distribuição Binomial Negativa, o qual inclui como caso particular o modelo de mistura e de tempo de promoção. Neste caso, assumindo que não há informação sobre qual fator foi responsável pelo acontecimento do evento de interesse, o tempo de vida somente é observado quando o R -ésimo fator de risco dentre M foi observado.

Este capítulo está organizado da seguinte forma: na Seção 4.2, formulamos o modelo de sobrevivência com fração de cura, baseada na distribuição Binomial Negativa. Os procedimentos de inferência em uma perspectiva clássica e Bayesiana são apresentados nas Seções 4.3 e 4.5. Na Seção 4.4 é apresentado um estudo de simulação realizado com objetivo de comparar os modelos propostos WBNcr na presença dos diferentes esquemas de ativação. As aplicações com dados artificiais e reais são apresentadas nas Seções 4.6 e 4.7. Finalmente, a conclusão deste capítulo é apresentada na Seção 4.8.

4.2 Formulação do modelo

Suponha que, para um indivíduo na população, seja M uma variável aleatória discreta que representa o número de causas ou riscos de ocorrência de um particular evento de interesse. Assumindo que M tem distribuição Binomial Negativa, com a função de probabilidade dada em (2.1) e função geradora de probabilidade dada por

$$A_p(s) = [1 + \eta\theta(1 - s)]^{-1/\eta}, \quad 0 \leq s \leq 1. \quad (4.1)$$

Dado $M = m$, sejam T_j , $j = 1, 2, \dots$ variáveis aleatórias contínuas não-negativas i.i.d. com função de distribuição acumulada $F(\cdot) = 1 - S(\cdot)$ e independentes de M , representando o tempo de ocorrência do evento de interesse devido à j -ésima causa ou risco, ou tempo de ativação devido à j -ésima causa. O tempo de ocorrência do evento de interesse observado pode ser definido pela variável aleatória $Y = T_{(R)}$, para $R = 1, \dots, M$, em que $T_{(1)} \leq \dots \leq T_{(M)}$ são as estatísticas de ordem T_j , R dependente de M e $Y = \infty$ se $M = 0$. Em muitos processos biológicos, R indica fatores de resistência do sistema imunológico do indivíduo. Se o evento de interesse ocorrer (por exemplo, a reincidência do câncer), então a variável aleatória Y tem o valor dado pela R -ésima estatística de ordem $T_{(R)}$. Em outras palavras, como em Cooner *et al.* (2006) e Cooner *et al.* (2007), R de M causas são necessários para produzir o evento de interesse. R pode ser uma constante fixa, em função de M ou uma variável aleatória especificada através de uma distribuição condicional M .

Usando a terminologia empregada em Cooner *et al.* (2006) e Cooner *et al.* (2007), neste trabalho consideramos três casos específicos para R . Primeiro, assumindo que, dado $M \geq 1$ a distribuição condicional de R é uma variável aleatória discreta uniforme em $\{1, 2, \dots, M\}$ com probabilidade $1/M$, então a função de sobrevivência de Y é dada por

$$\begin{aligned} S_{\text{pop}}(y) &= P(Y \geq y) = P(M = 0) + P(T_{(R)} > y, 1 \leq R \leq M) \\ &= P(M = 0) + \sum_{k=1}^{\infty} \sum_{R=1}^k P(T_{(R)} > y | R, M = k) P(R | M = k) P(M = k) \end{aligned} \quad (4.2)$$

em que

$$P(T_{(R)} > y | R, M = k) = \sum_{i=0}^{R-1} \binom{k}{i} F(y)^i S(y)^{k-i}, \quad (4.3)$$

com $S(y) = 1 - F(y)$. Note que (4.3) é a função de distribuição acumulativa da distribuição binomial com k ensaios e probabilidade de sucesso $F(y)$. Substituindo (4.3) em (4.2), temos que a função de sobrevivência de Y é dada por

$$\begin{aligned}
S_{\text{pop}}(y) &= P(M = 0) + \sum_{k=1}^{\infty} \left\{ \sum_{R=0}^k (k - R) B(R; k, F(y)) \right\} \frac{1}{k} P(M = k) \\
&= P(M = 0) + S(y) \sum_{k=1}^{\infty} P(M = k) \\
&= (1 + \eta\theta)^{-1/\eta} + (1 - (1 + \eta\theta)^{-1/\eta}) S(y)
\end{aligned} \tag{4.4}$$

em que $B(x; k, F(y)) = P(X = x)$ e $X \sim \text{Binomial}(k, F(y))$. O modelo em (4.4) vem a ser um modelo de mistura padrão (Berkson & Gage, 1952) com a fração de curados $p_0 = P(M = 0) = \lim_{y \rightarrow \infty} S_{\text{pop}}(y) = (1 + \eta\theta)^{-1/\eta}$. A função de densidade correspondente ao (4.4) é dada por

$$f_{\text{pop}}(y) = -S'_{\text{pop}}(y) = (1 - (1 + \eta\theta)^{-1/\eta}) f(y), \tag{4.5}$$

onde $f(y) = -S'(y)$ denota a função densidade do tempo de ocorrência do evento de interesse T em (4.4). Além disso, a função de risco correspondente é dada por

$$h_{\text{pop}}(y) = \frac{f(t)((1 + \eta\theta)^{-1/\eta})}{(1 + \eta\theta)^{-1/\eta} + S(t)(1 - (1 + \eta\theta)^{-1/\eta})} \tag{4.6}$$

Na segunda configuração, supomos que o evento de interesse ocorre porque a primeira das possíveis causas é ativada, o que é conhecido como mecanismo de primeira ativação. Neste caso, $R = 1$ e o tempo de vida observado é definido pela variável aleatória $Y = \min\{T_1, \dots, T_M\}$. Sob essa configuração, considerando (4.2), podemos demonstrar que a função de sobrevivência de Y é dada por

$$S_{\text{pop}} = P(Y \geq y) = A_p(S(y)), \tag{4.7}$$

que é o modelo proposto por Rodrigues *et al.* (2008), em que $A_p(\cdot)$ é a função geradora de probabilidade da variável aleatória M .

Prova:

$$\begin{aligned}
S_{\text{pop}}(y) &= P[\text{não ocorrer o evento de interesse até o tempo } y] \\
&= P[T_0 > y, M = 0] + P[T_1 > y, T_2 > y, \dots, T_M > y, M \geq 1] \\
&= p_0 + P[T_1 > y, T_2 > y, \dots, T_M > y, M \geq 1] \\
&= p_0 + \sum_{m=1}^{\infty} P[M = m]P[T_1 > y, T_2 > y, \dots, T_M > y | M = m] \\
&= p_0 + \sum_{m=1}^{\infty} P[M = m]\{S(y)\}^m \\
&= A_p(S(y)). \quad \square
\end{aligned}$$

Considerando (4.1), temos que a função de sobrevivência populacional é dada por

$$S_{\text{pop}}(y) = (1 + \eta\theta F(y))^{-1/\eta}, \quad (4.8)$$

de modo que a fração de cura é dada por $p_0 = \lim_{y \rightarrow \infty} S_{\text{pop}}(y) = (1 + \theta\eta)^{-1/\eta}$. A função de densidade correspondente a (4.8) é dada por

$$f_{\text{pop}}(y) = \theta f(y)(1 + \eta\theta F(y))^{(1+1/\eta)}, \quad (4.9)$$

note que $f_{\text{pop}}(y)$ é uma função de densidade imprópria, uma vez que $S_{\text{pop}}(y)$ é uma função de sobrevivência imprópria. Além disso, a função de risco correspondente é dada por

$$h_{\text{pop}}(y) = \theta f(y)(1 + \theta\eta F(y))^{-1}. \quad (4.10)$$

Na terceira configuração, o evento de interesse ocorre somente depois que todas as M causas são ativadas, fato também conhecido como esquema da última ativação. Neste caso, $R = M$ e o tempo de vida observado é dado por $Y = \max\{T_1, \dots, T_M\}$. Sob essa configuração, considerando (4.2), podemos demonstrar que a função de sobrevivência de Y é dada por

$$S_{\text{pop}}(y) = 1 + A_p(0) - A_p(F(y)). \quad (4.11)$$

Prova:

$$\begin{aligned}
S_{\text{pop}}(y) &= P[\text{não ocorrer o evento de interesse até o tempo } y] \\
&= P[T_0 > y, M = 0] + \sum_{m=1}^{\infty} P[M = m](1 - P[\max\{T_1, \dots, T_M\} \leq y]) \\
&= P[M = 0] + \sum_{m=1}^{\infty} P[M = m] - \sum_{m=1}^{\infty} P[M = m]P[T_1 \leq y, \dots, T_M \leq y | M = m] \\
&= A_p(0) + \sum_{m=0}^{\infty} P[M = m] - P[M = 0] - \sum_{m=1}^{\infty} P[M = m]P[T_1 \leq y, \dots, T_M \leq y | M = m] \\
&= A_p(0) + 1 - P[M = 0] - \sum_{m=1}^{\infty} P[M = m]F(y)^m \\
&= A_p(0) + 1 - \sum_{m=0}^{\infty} P[M = m]F(y)^m \\
&= 1 + A_p(0) - A_p(F(y)). \quad \square
\end{aligned}$$

Assim, de (4.1) temos que a função de sobrevivência populacional é dada por

$$S_{\text{pop}}(y) = 1 + (1 + \theta\eta)^{-1/\eta} - (1 + \theta\eta S(y))^{-1/\eta}, \quad (4.12)$$

de modo que a fração de cura é dada por $p_0 = \lim_{y \rightarrow \infty} S_{\text{pop}}(y) = (1 + \theta\eta)^{-1/\eta}$. A função de densidade correspondente a (4.12) é dada por

$$f_{\text{pop}}(y) = \theta f(y)(1 + \theta\eta S(y))^{-(1/\eta+1)}, \quad (4.13)$$

com função de risco

$$h_{\text{pop}}(y) = \frac{\theta f(y)(1 + \theta\eta S(y))^{-(1/\eta+1)}}{1 + (1 + \theta\eta)^{-1/\eta} - (1 + \theta\eta S(y))^{-1/\eta}}. \quad (4.14)$$

Por meio desses resultados observamos que, seja qual for o esquema de ativação, a fração de cura é a mesma, porém os modelos diferem nas suas funções de sobrevivência, de densidade e de risco.

A seguinte proposição mostra as relações entre as funções distribuições dadas por (4.4), (4.8) e (4.12) denotadas, respectivamente, por $S_{\text{pop}}^a(y)$, $S_{\text{pop}}^p(y)$ e $S_{\text{pop}}^u(y)$.

Proposição 4.1. Sob condições dos modelos em (4.4), (4.8), e (4.12) para qualquer função de distribuição $G(y)$, temos que $S_{\text{pop}}^p(y) \leq S_{\text{pop}}^a(y) \leq S_{\text{pop}}^u(y)$ para todo $y > 0$.

Prova. Sabemos que $\frac{1-(1+\eta\theta S(y))^{-1/\eta}}{S(y)}$ é uma função crescente em relação a y , e que podemos obter o valor mínimo quando $y = 0$, isto é, $\lim_{y \rightarrow 0} \frac{1-(1+\eta\theta S(y))^{-1/\eta}}{S(y)} = 1 - (1 + \theta\eta)^{-1/\eta}$, $\Rightarrow \frac{1-(1+\eta\theta S(y))^{-1/\eta}}{S(y)} \geq 1 - (1 + \theta\eta)^{-1/\eta}, \forall y$. Logo, $1 - (1 + \eta\theta S(y))^{-1/\eta} \geq S(y)(1 - (1 + \eta\theta)^{-1/\eta})$

$\Rightarrow 1 + (1_\theta \eta)^{-1/\eta} - (1 + \eta \theta S(y))^{-1/\eta} \geq 1 + (1_\theta \eta)^{-1/\eta} + S(y)(1 - (1 + \eta \theta)^{-1/\eta})$, o que implica que $S_{\text{pop}}^u(y) \geq S_{\text{pop}}^a(y)$. Analogamente para provar $S_{\text{pop}}^p \leq S_{\text{pop}}^a$. $\square$

Em muitas aplicações de modelos de sobrevivência de longa duração, a fração de cura desempenha um papel central, e por essa causa consideramos a parametrização do modelo em fração de cura p_0 nas expressões. Já que $p_0 = P(M = 0) = (1 + \eta \theta)^{-1/\eta}$, temos que $\theta = (p_0^{-\eta} - 1)/\eta$. Usando p_0 como parâmetro, e assumindo os tempos não-observados T com a distribuição Weibull com parâmetro de α e λ dada em (1.1), de (4.4)-(4.14), obtemos as funções de sobrevivência imprópria e as funções de densidade para modelo WBN com fração de cura sobre três diferentes esquemas de ativação, que são apresentados na Tabela 4.1, na qual $f(y)$, $F(y)$ e $S(y)$ são a fdp , fda e funções de sobrevivência da distribuição Weibull dada em (1.1).

TABELA 4.1: Função de Sobrevivência $S_{\text{pop}}(y)$ e fdp $f_{\text{pop}}(y)$ para o modelo WBN com fração de cura sobre três diferentes esquemas de ativação

Modelo (Ativação)	$S_{\text{pop}}(y)$	$f_{\text{pop}}(y)$
WBNcr-PA (Primeira)	$[1 + (p_0^{-\eta} - 1)F(y)]^{-1/\eta}$	$(p_0^{-\eta} - 1)f(y) [1 + (p_0^{-\eta} - 1)F(y)]^{-(1+1/\eta)} / \eta$
WBNcr-UA (Última)	$1 + p_0 - [1 + (p_0^{-\eta} - 1)S(y)]^{-1/\eta}$	$(p_0^{-\eta} - 1)f(y) [1 + (p_0^{-\eta} - 1)S(y)]^{-(1+1/\eta)} / \eta$
WBNcr-AA (Aleatória)	$p_0 + S(y)(1 - p_0)$	$f(y)(1 - p_0)$

A Figura 4.1 mostrou os comportamentos distintos das funções de sobrevivência da Tabela 4.1, ilustrando a flexibilidade do modelo proposto.

FIGURA 4.1: Função de sobrevivência da distribuição WBN com fração de cura sobre três diferentes esquemas de ativação com parâmetros $\lambda = 0$, $\alpha = 1.5$, $\eta = 3$ e $p_0 = 0.5$.

4.3 Inferência Clássica

Considere a situação em que os tempos de ocorrer o evento de interesse y_i dados na Tabela 4.1 não são totalmente observados e estão sujeitos à censura à direita. Então, seja z_i é o tempo observado tal que $z_i = \min\{y_i, c_i\}$, com c_i sendo o tempo de censura e $\delta_i = I(y_i \leq c_i)$ sendo um indicador de censura, i.e., quando $\delta_i = 1$ se z_i for o tempo de falha e $\delta_i = 0$ se ele é censurado à direita, para $i = 1, \dots, n$.

Seja $\mathbf{x}_i = (x_{i1}, \dots, x_{ip})^\top$ o vetor de covariáveis para o i -ésimo indivíduo. Completando o nosso modelo, propomos para relacionar a fração de cura com as covariáveis, utilizando a ligação logística

$$\log\left(\frac{p_{0i}}{1 - p_{0i}}\right) = \mathbf{x}_i^\top \boldsymbol{\beta} \quad \text{ou} \quad p_{0i} = \frac{\exp(\mathbf{x}_i^\top \boldsymbol{\beta})}{1 + \exp(\mathbf{x}_i^\top \boldsymbol{\beta})} \quad (4.15)$$

em que $\boldsymbol{\beta} = (\beta_0, \dots, \beta_p)^\top$ denota o vetor dos coeficientes de regressão. Consideramos os dados com n pares de tempo de evento e indicador de censura dado por $\{(z_1, \delta_1), \dots, (z_n, \delta_n)\}$. A função de verossimilhança com censura não informativa é dada por

$$L(\boldsymbol{\vartheta}; \mathcal{D}) \propto \prod_{i=1}^n f_{\text{pop}}(z_i; \boldsymbol{\vartheta})^{\delta_i} S_{\text{pop}}(z_i; \boldsymbol{\vartheta})^{1-\delta_i}. \quad (4.16)$$

em que $\boldsymbol{\vartheta} = (\alpha, \lambda, \eta, \boldsymbol{\beta}^\top)^\top$ representa o vetor dos parâmetros e $\mathcal{D} = (n, \mathbf{Z}, \boldsymbol{\delta}, \mathbf{x}_i)$ são os dados observados, com $\mathbf{z} = (z_1, \dots, z_n)^\top$, $\boldsymbol{\delta} = (\delta_1, \dots, \delta_n)^\top$ e $\mathbf{x}_i = (x_{i1}, \dots, x_{in})^\top$, considerando que $f_{\text{pop}}(\cdot; \boldsymbol{\vartheta})$ e $S_{\text{pop}}(\cdot; \boldsymbol{\vartheta})$ são as funções de densidade e sobrevivência imprópria na Tabela 4.1.

Seja $y_1, \dots, y_n$ uma amostra aleatória de tamanho n da distribuição WBNcr-PA com vetor de parâmetros $\boldsymbol{\vartheta} = (\alpha, \lambda, \eta, \boldsymbol{\beta}^\top)$. A partir de (4.16) a função de log-verossimilhança para $\boldsymbol{\vartheta}$ é dada por

$$\ell = r \log(p_{0i}^{-\eta} - 1) - r \log \eta + \sum_{i=1}^n \delta_i \log[f_W(z_i)] - \sum_{i=1}^n (\delta_i + 1/\eta) \log T_{1,0,1}^{(i)}, \quad (4.17)$$

em que $r = \sum_{i=1}^n \delta_i$, $f_W(z_i)$, $F_W(z_i)$ e $S_W(z_i)$ denotam as *fdp*, *fda* e a função de sobrevivência da distribuição Weibull dada na Seção 1.2, e

$$T_{j,k,l}^{(i)} = [1 + (p_0^{-\eta} - 1)F_W(z_i)^j S_W(z_i)^k]^l, \quad j, k, l \in \mathbb{R}, \quad i = 1 \dots n.$$

Os componentes do vetor escore $U(\boldsymbol{\vartheta}) = (\partial\ell/\partial\alpha, \partial\ell/\partial\lambda, \partial\ell/\partial\eta, \partial\ell/\partial\beta^\top)^\top$ são dados por

$$\begin{aligned}\frac{\partial\ell}{\partial\alpha} &= \sum_{i=1}^n \frac{\delta_i}{f_W(z_i)} \frac{\partial f_W(z_i)}{\partial\alpha} - \sum_{i=1}^n (\delta_i + 1/\eta) T_{1,0,-1}^{(i)} (p_{0i}^{-\eta} - 1) \frac{\partial F_W(z_i)}{\partial\alpha}; \\ \frac{\partial\ell}{\partial\lambda} &= \sum_{i=1}^n \frac{\delta_i}{f_W(z_i)} \frac{\partial f_W(z_i)}{\partial\lambda} - \sum_{i=1}^n (\delta_i + 1/\eta) T_{1,0,-1}^{(i)} (p_{0i}^{-\eta} - 1) \frac{\partial F_W(z_i)}{\partial\lambda}; \\ \frac{\partial\ell}{\partial\eta} &= -\frac{r p_{0i}^{-\eta} \log p_{0i}}{p_{0i}^{-\eta} - 1} - \frac{r}{\eta} - \sum_{i=1}^n \eta^{-2} \log[T_{1,0,1}^{(i)}] - F_W(z_i) \eta^{-1} p_{0i}^{-\eta} \log(p_{0i} T_{1,0,-1}^{(i)}) \\ \frac{\partial\ell}{\partial\beta_j} &= -\frac{r \eta p_{0i}^{-(r+1)}}{p_{0i}^{-\eta} - 1} \frac{\partial p_{0i}}{\partial\beta_j} + \sum_{i=1}^n (\eta \delta_i + 1) F_W(z_i) p_{0i}^{-(\eta+1)} T_{1,0,-1}^{(i)} \frac{\partial p_{0i}}{\partial\beta_j}; \quad j = 0, \dots, p,\end{aligned}$$

em que

$$\begin{aligned}\frac{\partial f_W(z_i)}{\partial\alpha} &= z_i^{\alpha-1} \exp(\lambda - z_i^\alpha e^\lambda) (1 + \alpha(\alpha-1) z_i^{-1} - \alpha^2 z_i^{\alpha-1} e^\lambda); \\ \frac{\partial f_W(z_i)}{\partial\lambda} &= \exp(\lambda - z_i^\alpha e^\lambda) (\alpha z_i^{\alpha-1} - t_i^\alpha e^\lambda); \\ \frac{\partial F_W(z_i)}{\partial\alpha} &= z_i^\alpha \log(z_i) \exp(2\lambda - z_i^\alpha e^\lambda); \\ \frac{\partial F_W(z_i)}{\partial\lambda} &= \exp(\lambda - z_i^\alpha e^\lambda) (y^\alpha e^\lambda - 1). \\ \frac{\partial p_{0i}}{\partial\beta_j} &= \frac{\exp(\mathbf{x}_i^\top \boldsymbol{\beta}) x_{ij}}{(1 + \exp(\mathbf{x}_i^\top \boldsymbol{\beta}))^2}; \quad j = 1, \dots, p.\end{aligned}$$

Agora, seja $y_1, \dots, y_n$ uma amostra aleatória de tamanho n da distribuição WBNcr-UA com vetor de parâmetros $\boldsymbol{\vartheta} = (\alpha, \lambda, \eta, \boldsymbol{\beta}^\top)$. De acordo com (4.21), a função de log-verossimilhança para $\boldsymbol{\vartheta}$ é dada por

$$\begin{aligned}\ell &= r \log(p_{0i}^{-\eta} - 1) - r \log \eta + \sum_{i=1}^n \delta_i \log[f_W(z_i)] - (1 + \eta^{-1}) \sum_{i=1}^n \delta_i \log T_{0,1,1}^{(i)} \\ &\quad + \sum_{i=1}^n (1 - \delta_i) \log(1 - p_{0i} - T_{0,1,-1/\eta}^{(i)}).\end{aligned}\tag{4.18}$$

Os componentes do vetor escore $U(\boldsymbol{\vartheta}) = (\partial\ell/\partial\alpha, \partial\ell/\partial\lambda, \partial\ell/\partial\eta, \partial\ell/\partial\beta^\top)^\top$ são dados por

$$\begin{aligned}\frac{\partial\ell}{\partial\alpha} &= \sum_{i=1}^n \frac{\delta_i}{f_W(z_i)} \frac{\partial f_W(z_i)}{\partial\alpha} - (1 + 1/\eta) \sum_{i=1}^n \delta_i T_{0,1,-1}^{(i)} (p_{0i}^{-\eta} - 1) \frac{\partial S_W(z_i)}{\partial\alpha} + \sum_{i=1}^n (1 - \delta_i) (p_{0i} - 1) \eta^{-1} \\ &\quad [1 - p_{0i} - T_{0,1,-1/\eta}^{(i)}]^{-1} T_{0,1,-1/\eta}^{(i)} \frac{\partial S_W(z_i)}{\partial\alpha}; \\ \frac{\partial\ell}{\partial\lambda} &= \sum_{i=1}^n \frac{\delta_i}{f_W(z_i)} \frac{\partial f_W(z_i)}{\partial\lambda} - (1 + 1/\eta) \sum_{i=1}^n \delta_i T_{0,1,-1}^{(i)} (p_{0i}^{-\eta} - 1) \frac{\partial S_W(z_i)}{\partial\lambda} + \sum_{i=1}^n (1 - \delta_i) (p_{0i} - 1) \eta^{-1} \\ &\quad [1 - p_{0i} - T_{0,1,-1/\eta}^{(i)}]^{-1} T_{0,1,-1/\eta}^{(i)} \frac{\partial S_W(z_i)}{\partial\lambda}; \\ \frac{\partial\ell}{\partial\eta} &= -\frac{r p_{0i}^{-\eta} \log p_{0i}}{p_{0i}^{-\eta} - 1} - \frac{r}{\eta} + \eta^{-2} \sum_{i=1}^n \log T_{0,1,1}^{(i)} + \eta^{-1} \sum_{i=1}^n \delta_i S_W(z_i) p_{0i}^{-\eta} \log p_{0i} T_{0,1,-1}^{(i)} \\ &\quad - \sum_{i=1}^n \frac{(1 - \delta_i) p_{0i}^{-\eta} \log p_{0i} S_W(z_i) T_{0,1,-(1+1/\eta)}^{(i)}}{\eta(1 - p_{0i} - T_{0,1,-1/\eta}^{(i)})}; \\ \frac{\partial\ell}{\partial\beta_j} &= -\frac{r \eta p_{0i}^{-(r+1)}}{p_{0i}^{-\eta} - 1} \frac{\partial p_{0i}}{\partial\beta_j} + \sum_{i=1}^n (\eta + 1) \delta_i S_W(z_i) p_{0i}^{-(\eta+1)} T_{0,1,-1}^{(i)} \frac{\partial p_{0i}}{\partial\beta_j} \\ &\quad + \sum_{i=1}^n (1 - \delta_i) p_{0i}^{-(\eta+1)} S_W(z_i) (1 - T_{0,1,-(1+1/\eta)}^{(i)}) \frac{\partial p_{0i}}{\partial\beta_j} [1 - p_{0i} + T_{0,1,-1/\eta}^{(i)}]^{-1}, \quad j = 0, \dots, p.\end{aligned}$$

em que $\partial S_W(z_i)/\partial\alpha = -\partial F_W(z_i)/\partial\alpha$ e $\partial S_W(z_i)/\partial\lambda = -\partial F_W(z_i)/\partial\lambda$.

Seja $y_1, \dots, y_n$ uma amostra aleatória de tamanho n da distribuição WBNcr-AA com vetor de parâmetros $\boldsymbol{\vartheta} = (\alpha, \lambda, \beta^\top)$. De acordo com (4.21), a função de log-verossimilhança para $\boldsymbol{\vartheta}$ é dada por

$$\ell = \sum_{i=1}^n \delta_i \log f_W(z_i) + \sum_{i=1}^n \delta_i \log(1 - p_{0i}) + \sum_{i=1}^n (1 - \delta_i) \log(p_{0i} + S_W(z_i)(1 - p_{0i})). \quad (4.19)$$

Os componentes do vetor escore $U(\boldsymbol{\vartheta}) = (\partial\ell/\partial\alpha, \partial\ell/\partial\lambda, \partial\ell/\partial\beta^\top)^\top$ são dados por

$$\begin{aligned}\frac{\partial\ell}{\partial\alpha} &= \sum_{i=1}^n \frac{\delta_i}{f_W(z_i)} \frac{\partial f_W(z_i)}{\partial\alpha} + \sum_{i=1}^n \frac{(1 - \delta_i)(1 - p_{0i})}{p_{0i} + S_W(z_i)(1 - p_{0i})} \frac{\partial S_W(z_i)}{\partial\alpha}; \\ \frac{\partial\ell}{\partial\lambda} &= \sum_{i=1}^n \frac{\delta_i}{f_W(z_i)} \frac{\partial f_W(z_i)}{\partial\lambda} + \sum_{i=1}^n \frac{(1 - \delta_i)(1 - p_{0i})}{p_{0i} + S_W(z_i)(1 - p_{0i})} \frac{\partial S_W(z_i)}{\partial\lambda}; \\ \frac{\partial\ell}{\partial\beta_j} &= -\frac{\partial p_{0i}}{\partial\beta_j} \frac{\delta_i}{1 - p_{0i}} + \sum_{i=1}^n \frac{\partial p_{0i}}{\partial\beta_j} \frac{1 - S_W(z_i)}{p_{0i} + S_W(z_i)(1 - p_{0i})}, \quad j = 0, \dots, p.\end{aligned}$$

O estimador de máxima verossimilhança (EMV) $\hat{\boldsymbol{\vartheta}}$ para o vetor de parâmetros $\boldsymbol{\vartheta}$ pode ser obtido por meio da solução do sistema de equações $U(\boldsymbol{\vartheta}) = 0$; como, geralmente, esse sistema é não linear, as soluções do sistema são obtidas numericamente usando algum método de otimização,

tais como Newton-Raphson.

No caso em que o tamanho da amostra é grande, e sob certas condições de regularidade para a função de verossimilhança, o intervalo de confiança e o teste de hipóteses podem ser obtidos usando o fato de que a distribuição assintótica para os EMV é a distribuição normal com média $\boldsymbol{\vartheta}$ e a matriz de covariância é dada pelo inverso da matriz de informação de Fisher. Portanto, a matriz de covariância assintótica é dada por $I^{-1}(\boldsymbol{\vartheta})$ com $I(\boldsymbol{\vartheta}) = E \left[- \left\{ \frac{\partial^2 \ell(\boldsymbol{\vartheta})}{\partial \boldsymbol{\vartheta} \partial \boldsymbol{\vartheta}^\top} \right\} \right]$.

Mas nas muitas situações a matriz de informação de Fisher não tem forma fechada e é dificilmente calculada; por isso, nesse caso, pode-se usar a negativa da matriz hessiana da função de log-verossimilhança, denotada por $\ddot{L}(\boldsymbol{\vartheta}) = - \left\{ \frac{\partial^2 \ell(\boldsymbol{\vartheta})}{\partial \boldsymbol{\vartheta} \partial \boldsymbol{\vartheta}^\top} \right\}$, avaliada em $\boldsymbol{\vartheta} = \hat{\boldsymbol{\vartheta}}$, que é um estimador consistente para matriz de covariância assintótica (Mudholkar *et al.*, 1996). Assim, a distribuição assintótica para $\hat{\boldsymbol{\vartheta}}$ é dada por $\boldsymbol{\vartheta} \sim N_{(q)}\{\boldsymbol{\vartheta}; \ddot{L}(\boldsymbol{\vartheta})^{-1}\}$ em que q é o número de parâmetros do modelo e $\ddot{L}(\boldsymbol{\vartheta})$ é conhecido como a matriz de informação observada.

Considerando que uma partição $\boldsymbol{\vartheta} = (\boldsymbol{\vartheta}_1^\top, \boldsymbol{\vartheta}_2^\top)^\top$, em que $\boldsymbol{\vartheta}_1$ é o subconjunto dos parâmetros de interesse e $\boldsymbol{\vartheta}_2$ é o subconjunto dos parâmetros restantes. O teste de razão de verossimilhança (RV) para testar a hipótese nula $H_0: \boldsymbol{\vartheta}_1 = \boldsymbol{\vartheta}_1^{(0)}$ contra a hipótese alternativa $H_1: \boldsymbol{\vartheta}_1 \neq \boldsymbol{\vartheta}_1^{(0)}$ é dado por

$$\omega = 2\{\ell(\hat{\boldsymbol{\vartheta}}) - \ell(\tilde{\boldsymbol{\vartheta}})\},$$

no qual $\hat{\boldsymbol{\vartheta}}$ e $\tilde{\boldsymbol{\vartheta}}$ são os EMV sob as hipóteses nula e alternativa, respectivamente. Assim, a estatística ω é distribuída assintoticamente (quando $n \rightarrow \infty$) e tem a distribuição χ_k^2 , em que k é a dimensão do subconjunto de interesse $\boldsymbol{\vartheta}_1$.

Alternativamente, os diferentes modelos podem ser comparados, penalizando os ajustes usando o critério de informação Akaike dado por $AIC = -2\ell(\hat{\xi}) + 2\#(\xi)$ e o critério de Schwartz-Bayesian definido por $SBC = -2\ell(\hat{\xi}) + \#(\xi) \log(n)$, em que $\#(\xi)$ é o número de parâmetros. O modelo com o menor valor de qualquer um desses critérios (entre todos os modos considerados) é geralmente considerado como o modelo mais adequado para descrever o conjunto de dados proposto.

4.4 Estudo de simulação

Um estudo de simulação foi realizado com o objetivo de comparar os modelos WBN com fração de cura na presença dos esquemas de primeira ativação (WBNcr-PA), última ativação

(WBNcr-UA) e ativação aleatória (WBNcr-AA), e estudar o comportamento dos estimadores de máxima verossimilhança dos modelos propostos.

Nas simulações consideramos a covariável binária x_i , $i = 1, \dots, N$ foi gerado pela distribuição Bernoulli com parâmetro 0,5. Os tempos de ocorrência do evento de interesse T_i são gerados a partir da distribuição Weibull (1.2) com o parâmetro $\alpha = 2$ e $\lambda = -3$. Para cada indivíduo i , o número de causas do evento de interesse (N_i) foi gerado pela distribuição Binomial Negativa (2.1) com parâmetro $\eta = 2$ e $\theta_i = (p_{0i}^{-\eta} - 1)/\eta$ em que $p_{0i} = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 x_i)}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 x_i)}$. Fixamos os parâmetros $\beta_0 = 0,5$ e $\beta_1 = -2$, e deste forma, as frações de cura para cada nível de covariável são dadas por $p_0^{(0)} = 0,622$ e $p_0^{(1)} = 0,182$, respectivamente. Os tempos de censura foram gerados a partir da distribuição uniforme $[0, \tau]$, na qual τ controla a proporção de censura. Também consideramos, aproximadamente, 50% de observações censuradas, sendo os tamanhos das amostras $N = 50, 100$ e 200 , para cada configuração realizamos 1.000 replicas. O algoritmo para gerar dados dos tempos observados e indicadores de censura foi o seguinte:

1. Gerar $N_i \sim \text{Binomial Negativo}(\eta, \theta_i)$;
2. Se $N_i = 0$, fazer $y_i = \infty$; caso contrário, gerar $T_i \sim \text{Weibull}(\alpha, \lambda)$ para $i = 1, \dots, N_i$ e $y_i = R(T_1, \dots, T_{N_i})$;
3. Gerar $c_i \sim \text{Uniforme}(0, \tau)$;
4. Considerar $z_i = \min\{y_i, c_i\}$;
5. Se $z_i < c_i$ então $\delta_i = 1$, caso contrário, temos $\delta_i = 0$, $i = 1 \dots, N$,

em que a função $R = \text{Min}, \text{Max}$ ou Random serve para gerar os tempos observados por meio da distribuição WBNcr sob esquema de primeira ativação, última e ativação aleatória, respectivamente.

Para cada conjunto de dados gerados, os três modelos (WBNcr-PA, WBNcr-UA e WBNcr-AA) foram ajustados e calculamos as estimativas de máxima verossimilhança (EMV) da fração de cura ($p_0^{(0)}$ e $p_0^{(1)}$) para dois nível de covariável $\mathbf{x}$, os respectivos erros padrão (EP) e as raízes quadradas do erro quadrático médio(RQEM). Além disso, calculamos a porcentagem de amostra que foram geradas pela distribuição proposta e se que mostraram como o melhor modelo ajustado de acordo com o critério AIC. Ressaltamos que é possível discriminar entre as distribuições concorrentes pelo critério AIC.

A Tabela 4.2 apresenta as porcentagens das amostras que indicam o melhor modelo ajustado, e que de acordo com os critérios da AIC, a medida aumenta com o aumento do tamanho

da amostra, mesmo que esta contenha uma porcentagem das observações censuradas. Além disso, o valor de RQEM do melhor modelo sempre é menor se comparado com as outras distribuições. Observamos, ainda que as médias das EMV da fração de cura do melhor modelo são próximas aos valores verdadeiros, e que os valores de EP e RQEM diminuem com o aumento do tamanho da amostra, conforme demostramos na Tabela 4.3.

TABELA 4.2: Porcentagem de amostras em que o modelo ajustado foi indicado como o melhor modelo de acordo com o critério AIC

Modelo	N	WBN _{cr} -PA	WBN _{cr} -UA	WBN _{cr} -AA
WBN _{cr} -PA	50	89,7	0,2	10,1
	100	98,9	0,0	1,1
	200	99,9	0,0	0,1
WBN _{cr} -UA	50	0,3	81,2	18,5
	100	0,0	97,3	2,7
	200	0,0	100,0	0,0
WBN _{cr} -AA	50	32,6	0,7	66,7
	100	22,2	1,7	76,1
	200	15,9	4,7	79,4

TABELA 4.3: EMV, EP e RQEM das frações de cura ($p_0^{(0)}$ e $p_0^{(1)}$) para os dados simulados

Modelo Gerado	N	Modelo Ajustado	$p_0^{(0)}$			$p_0^{(1)}$		
			Média	EP	RQEM	Média	EP	RQEM
WBNcr-PA	50	WBNcr-PA	0,616	0,105	0,105	0,170	0,070	0,071
		WBNcr-UA	0,591	0,131	0,135	0,226	0,073	0,085
		WBNcr-AA	0,627	0,108	0,108	0,162	0,074	0,077
	100	WBNcr-PA	0,621	0,071	0,071	0,181	0,057	0,057
		WBNcr-UA	0,603	0,083	0,085	0,244	0,052	0,081
		WBNcr-AA	0,634	0,071	0,072	0,174	0,058	0,059
	200	WBNcr-PA	0,622	0,050	0,050	0,183	0,043	0,043
		WBNcr-UA	0,605	0,057	0,060	0,250	0,039	0,078
		WBNcr-AA	0,634	0,050	0,051	0,175	0,045	0,045
WBNcr-UA	50	WBNcr-PA	0,553	0,144	0,159	0,248	0,091	0,112
		WBNcr-UA	0,629	0,116	0,117	0,181	0,086	0,086
		WBNcr-AA	0,604	0,121	0,123	0,187	0,095	0,095
	100	WBNcr-PA	0,562	0,092	0,110	0,270	0,064	0,108
		WBNcr-UA	0,625	0,077	0,077	0,191	0,067	0,067
		WBNcr-AA	0,605	0,079	0,081	0,198	0,071	0,072
	200	WBNcr-PA	0,555	0,063	0,093	0,262	0,043	0,091
		WBNcr-UA	0,621	0,053	0,053	0,185	0,046	0,046
		WBNcr-AA	0,598	0,055	0,060	0,194	0,049	0,050
WBNcr-AA	50	WBNcr-PA	0,634	0,110	0,110	0,234	0,096	0,109
		WBNcr-UA	0,642	0,111	0,113	0,239	0,094	0,109
		WBNcr-AA	0,648	0,105	0,108	0,212	0,102	0,106
	100	WBNcr-PA	0,637	0,077	0,078	0,235	0,064	0,083
		WBNcr-UA	0,642	0,079	0,081	0,244	0,062	0,087
		WBNcr-AA	0,648	0,075	0,079	0,222	0,066	0,077
	200	WBNcr-PA	0,645	0,051	0,056	0,236	0,046	0,071
		WBNcr-UA	0,648	0,053	0,059	0,250	0,043	0,080
		WBNcr-AA	0,654	0,050	0,059	0,226	0,047	0,064

4.5 Inferência Bayesiana

Considere a situação em que os tempos de ocorrer o evento de interesse y_i dados na Tabela 4.1 não são totalmente observados e estão sujeitos à censura à direita. Então, seja z_i é o tempo observado tal que $z_i = \min\{y_i, c_i\}$, com c_i sendo o tempo de censura e $\delta_i = I(y_i \leq c_i)$ sendo um indicador de censura, i.e., quando $\delta_i = 1$ se z_i for o tempo de falha e $\delta_i = 0$ se ele é censurado à direita, para $i = 1, \dots, n$.

Seja $\mathbf{x}_i = (x_{i1}, \dots, x_{ip})^\top$ o vetor de covariáveis para o i -ésimo indivíduo. Completando o nosso modelo, propomos para relacionar a fração de cura com as covariáveis, utilizando a ligação logística

$$\log\left(\frac{p_{0i}}{1 - p_{0i}}\right) = \mathbf{x}_i^\top \boldsymbol{\beta} \quad \text{ou} \quad p_{0i} = \frac{\exp(\mathbf{x}_i^\top \boldsymbol{\beta})}{1 + \exp(\mathbf{x}_i^\top \boldsymbol{\beta})} \quad (4.20)$$

em que $\boldsymbol{\beta} = (\beta_0, \dots, \beta_p)^\top$ denota o vetor dos coeficientes de regressão. Consideramos os dados com n pares de tempo de evento e indicador de censura dado por $\{(z_1, \delta_1), \dots, (z_n, \delta_n)\}$. A função de verossimilhança com censura não informativa é dada por

$$L(\boldsymbol{\vartheta}; \mathcal{D}) \propto \prod_{i=1}^n f_{\text{pop}}(z_i; \boldsymbol{\vartheta})^{\delta_i} S_{\text{pop}}(z_i; \boldsymbol{\vartheta})^{1-\delta_i}. \quad (4.21)$$

em que $\boldsymbol{\vartheta} = (\alpha, \lambda, \eta, \boldsymbol{\beta}^\top)^\top$ representa o vetor dos parâmetros e $\mathcal{D} = (n, \mathbf{Z}, \boldsymbol{\delta}, \mathbf{x}_i)$ são os dados observados, com $\mathbf{z} = (z_1, \dots, z_n)^\top$, $\boldsymbol{\delta} = (\delta_1, \dots, \delta_n)^\top$ e $\mathbf{x}_i = (x_{i1}, \dots, x_{in})^\top$, considerando que $f_{\text{pop}}(\cdot; \boldsymbol{\vartheta})$ e $S_{\text{pop}}(\cdot; \boldsymbol{\vartheta})$ são as funções de densidade e sobrevivência imprópria na Tabela 4.1.

Na análise Bayesiana, assumindo as seguintes densidades *a priori* para os parâmetros α , λ , η e $\boldsymbol{\beta}^\top$, temos:

- $\alpha \sim N(\mu_\alpha, \sigma_\alpha^2)I(\alpha > 0)$, μ_α e σ_α conhecidos
- $\lambda \sim N(\mu_\lambda, \sigma_\lambda^2)$, μ_λ e σ_λ conhecidos
- $\eta \sim N(\mu_\eta, \sigma_\eta^2)I(\eta > 0)$, μ_η e σ_η conhecidos
- $\beta_j \sim N(\mu_{0j}, \sigma_{0j}^2)$, μ_{0j} e σ_{0j} conhecidos, $j = 0, \dots, p$

Note que a escolha da distribuição de probabilidade Normal para as prioris, facilita a inserção de informação em uma determinada região de interesse através dos parâmetros μ e σ^2 da distribuição Normal $N(\mu, \sigma^2)$, mesmo que no caso de truncamento esses hiperparâmetros não representem a média e a variância, mas ainda controlam a região de maior massa de probabilidade. Neste caso, assumindo a independência dos parâmetros do modelo proposto, a função densidade *a priori* para $\boldsymbol{\vartheta}$ pode ser escrita como:

$$\pi(\boldsymbol{\vartheta}) = \prod_{j=1}^p \pi(\beta_j) \pi(\alpha) \pi(\lambda) \pi(\eta) \quad (4.22)$$

e para que as densidades *a priori* possuem informação vaga, consideramos que $\mu_\alpha = \mu_\lambda = \mu_\eta = \mu_{0j} = 0$, σ_α^2 , σ_λ^2 , σ_η^2 e σ_{0j}^2 assumem valores grandes.

Combinando a função de verossimilhança (4.21) e a função densidade *a priori* dada em (4.22), temos que a função densidade conjunta *a posteriori* para $\boldsymbol{\vartheta}$ é obtida por $\pi(\boldsymbol{\vartheta}|\mathcal{D}) \propto L(\boldsymbol{\vartheta}; \mathcal{D}) \prod_{j=1}^p \pi(\beta_j) \pi(\alpha) \pi(\lambda) \pi(\eta)$.

Como a função densidade conjunta *a posteriori* é difícil de ser tratada analiticamente, uma possível solução é utilizar os métodos de Monte Carlo via Cadeias de Markov (MCMC),

tais como o Amostrador de Gibbs e o Metropolis-Hasting. Esses algoritmos podem ser utilizados para gerar amostras da distribuição *a posteriori* dos parâmetros $\pi(\boldsymbol{\vartheta}|\mathcal{D})$ através das distribuições condicionais completas $\pi(\vartheta_i|\boldsymbol{\vartheta}_{-i}, \mathcal{D})$, sendo $\boldsymbol{\vartheta}_{-i}$ o vetor de todos os parâmetros exceto o parâmetro ϑ_i . Como as distribuições condicionais completas dos modelos propostos não são identificáveis, o algoritmo Metropolis-Hastings foi utilizado nesse trabalho, tendo em vista que na literatura, é conhecido que a simulação MCMC na reta é mais eficiente; assim, utilizamos a transformação paramétrica $\boldsymbol{\varphi} = (\log(\alpha), \lambda, \log(\eta), \boldsymbol{\beta}) = (\varphi_1, \lambda, \varphi_2, \boldsymbol{\beta})$. Dessa forma, obtemos o espaço dos parâmetros $\mathbb{R}^{p+3}$ e a função densidade conjunta *a posteriori*, a qual é dada por

$$\pi(\boldsymbol{\varphi}; \mathcal{D}) \propto L(\boldsymbol{\varphi}; \mathcal{D}) \exp \left\{ -\frac{1}{2} \left[\sum_{j=1}^p \left(\frac{\beta_{0j}^2}{\sigma_{0j}^2} \right)^2 + \frac{2 \exp(\varphi_1)}{\sigma_\eta^2} + \frac{\lambda^2}{\sigma_\lambda^2} + \frac{2 \exp(\varphi_2)}{\sigma_\eta^2} \right] + \varphi_1 + \varphi_2 \right\} \quad (4.23)$$

O algoritmo Metropolis-Hastings utilizado neste estudo foi demonstrado na Seção 3.3 do Capítulo 2.

4.6 Estudo de dados artificiais

Um estudo de simulação foi realizado com o objetivo de comparar o modelo de regressão proposto WBN com fração de cura com a presença dos três esquemas diferentes de ativação (modelo WBNcr-PA, WBNcr-UA, e WBNcr-AA).

Os critérios DIC, EAIC, EBIC, LPML foram considerados para a comparação de modelo, e as estimativas das frações de cura para cada nível da covariável, os respectivos erros padrão (EP) e as raízes quadradas do erro quadrático médio (RQEM) foram calculados utilizando as médias *a posteriori* dos parâmetros dos modelos ajustados.

Na simulação, considerando a covariável binária $\mathbf{x}$, que foi gerada pela distribuição Bernoulli com parâmetros 0,5, fixamos os valores dos parâmetros $\beta_0 = 0,5$; $\beta_1 = -2$; $\eta = 2$; $\alpha = 2$ e $\lambda = -3$. Para cada modelo proposto foi gerada uma amostra de tamanho 600, cujos tempos observados foram gerados usando o algoritmo dado na Seção 4.4. Para cada conjunto de dados gerado os três modelos propostos foram ajustados.

As densidades *a priori* consideradas para a simulação foram dadas na Seção 3.3, com $\mu_\alpha = \mu_\lambda = \mu_\eta = \mu_{0j} = 0$, $\sigma_\alpha^2 = 20^2$, $\sigma_\lambda^2 = 20^2$, $\sigma_\eta^2 = 15^2$ e $\sigma_{0j}^2 = 20^2$, e desta forma as densidades *a priori* possuem a informação vaga. Para cada conjunto de dados foi gerada uma cadeia de tamanho 50.000 e as primeiras 25.000 iterações foram desconsideradas para eliminar o efeito dos valores iniciais, assim obtivemos uma amostra efetiva de tamanho 25.000 sobre a qual *a posteriori*

é baseada.

A Tabela 4.4 apresenta as estimativas dos critérios Bayesianos EAIC, EBIC, DIC e LPML para a seleção dos modelos. Note que, de acordo com esses critérios, para cada conjunto de dados simulados, o modelo correspondente apresentou o melhor ajuste. Portanto, é possível discriminar os três modelos propostos para um conjunto de dados. Além disso, as estimativas das frações de cura estão mais próximas dos valores teóricos ($p_0^{(0)} = 0,6225$ e $p_0^{(1)} = 0,1824$) e os respectivos RQEM são sempre menores para o melhor modelo ajustado, o que pode ser observado na Tabela 4.5.

TABELA 4.4: Estimativas dos critérios Bayesianos dos modelos ajustados para os dados artificiais

Modelo Gerado	Modelo Ajustado	Critério			
		DIC	EAIC	EBIC	LPML
WBNcr-PA	WBNcr-PA	1565,9739	1570,6486	1592,6333	-782,9186
	WBNcr-UA	1679,3303	1685,3101	1707,2947	-839,6464
	WBNcr-AA	1629,4235	1633,3490	1650,9367	-814,6584
WBNcr-UA	WBNcr-PA	1886,1676	1892,3044	1914,2890	-943,1006
	WBNcr-UA	1783,4519	1788,5755	1810,5602	-891,7152
	WBNcr-AA	1853,8360	1857,8693	1875,4569	-926,8918
WBNcr-AA	WBNcr-PA	1927,3480	1933,2535	1955,2381	-963,6487
	WBNcr-UA	1927,0313	1932,9941	1954,9787	-963,4753
	WBNcr-AA	1916,6736	1920,6282	1938,2159	-958,3198

TABELA 4.5: Estimativas das frações de cura, EP e RQEM para os dados artificiais

Modelo Gerado	Modelo Ajustado	$p_0^{(0)}$			$p_0^{(1)}$		
		Média	EP	RQEM	Média	PE	RQEM
WBNcr-PA	WBNcr-PA	0,6504	0,0287	0,0301	0,1924	0,0241	0,0260
	WBNcr-UA	0,6340	0,0300	0,0321	0,2490	0,0253	0,0712
	WBNcr-AA	0,6610	0,0287	0,0478	0,1842	0,0241	0,0242
WBNcr-UA	WBNcr-PA	0,5533	0,0338	0,0770	0,3306	0,0315	0,1515
	WBNcr-UA	0,6182	0,0299	0,0302	0,2325	0,0293	0,0581
	WBNcr-AA	0,5927	0,0322	0,0438	0,2520	0,0318	0,0765
WBNcr-AA	WBNcr-PA	0,5600	0,0316	0,0700	0,1917	0,0244	0,0261
	WBNcr-UA	0,5771	0,0310	0,0549	0,1840	0,0237	0,0238
	WBNcr-AA	0,5809	0,0308	0,0518	0,1618	0,0240	0,0317

4.6.1 Análise de influência

Um dos principais objetivos desse estudo é mostrar a necessidade dos modelos robustos para lidar com a presença da observação influente; assim, dois conjuntos de dados artificiais foram

gerados a partir das distribuições WBNcr-PA, WBNcr-UA e WBNcr-AA, baseados nas mesmas configuração da Seção 4.6.

Selecionamos os casos 18 e 300 para perturbar a fim de criarmos observações influentes no conjunto de dados; além disso, escolhemos um ou dois casos e perturbamos a variável resposta da seguinte maneira $\tilde{y}_i = y_i + 4S_y$ para $i=18$ e 300 , em que S_y é o desvio padrão dos tempos y_i . Então, consideramos as seguintes configurações no estudo.

- Configuração A: o conjunto de dados sem perturbação;
- Configuração B: dados com o caso 18 perturbado;
- Configuração C: dados com o caso 300 perturbado;
- Configuração D: dados com os casos 18 e 300 perturbados.

O algoritmo MCMC é o mesmo da última seção, e a convergência do algoritmo M-H é monitorada pelo diagnóstico de convergência Geweke proposto por Geweke (1992). A Tabela 4.7 apresenta as estimativas das frações de cura $p_0^{(0)}$ e $p_0^{(1)}$, os EP e os RQEM que foram obtidos pelas médias *a posteriori* dos parâmetros dos modelos ajustados para os conjuntos de dados gerados.

As distribuições *a posteriori* são pouco sensíveis à perturbação dos casos selecionados, de fato as estimativas das frações de cura estão pouco afastadas dos valores teóricos ($p_0^{(0)} = 0,6225$ e $p_0^{(1)} = 0,1824$), mas os respectivos EP e RQEM são maiores. A Tabela 3.4 apresentou as estimativas dos critérios bayesianos EAIC, EBIC, DIC e LPML para cada configuração considerada, na qual observamos que o modelo para os dados sem a perturbação apresenta um melhor ajuste.

TABELA 4.6: Estimativas das frações de cura, EP e RQEM para os dados artificiais

Modelo Gerado WBNcr-PA								
Modelo Ajustado	Configuração	Número dos casos	$p_0^{(0)}$			$p_0^{(1)}$		
			Média	EP	RQEM	Média	EP	RQEM
WBNcr-PA	A	nenhum	0,6504	0,0287	0,0301	0,1924	0,0241	0,0260
	B	18	0,5743	0,0311	0,0573	0,1971	0,0231	0,0274
	C	300	0,6548	0,0299	0,0440	0,1479	0,0211	0,0404
	D	{18, 300}	0,6528	0,0308	0,0432	0,1286	0,0198	0,0574
WBNcr-UA	A	nenhum	0,6340	0,0300	0,0321	0,2490	0,0253	0,0712
	B	18	0,5626	0,0310	0,0674	0,2611	0,0262	0,0829
	C	300	0,6464	0,0303	0,0386	0,2039	0,0235	0,0318
	D	{18, 300}	0,6646	0,0286	0,0509	0,2011	0,0244	0,0307
WBNcr-AA	A	nenhum	0,6610	0,0287	0,0478	0,1842	0,0241	0,0242
	B	18	0,5952	0,0295	0,0402	0,1970	0,0255	0,0293
	C	300	0,6718	0,0220	0,0570	0,1538	0,0287	0,0361
	D	{18, 300}	0,6881	0,0280	0,0714	0,1409	0,0226	0,0472
Modelo Gerado WBNcr-UA								
WBNcr-PA	A	nenhum	0,5533	0,0338	0,0770	0,3306	0,0315	0,1515
	B	18	0,5284	0,2301	0,0298	0,0344	0,1002	0,0562
	C	300	0,5632	0,0349	0,0688	0,2630	0,0316	0,0865
	D	{18, 300}	0,6154	0,0343	0,0350	0,2160	0,0305	0,0454
WBNcr-UA	A	nenhum	0,6182	0,0299	0,0302	0,2325	0,0293	0,0581
	B	18	0,5768	0,0341	0,0570	0,1850	0,0293	0,0294
	C	350	0,6251	0,0315	0,0316	0,2108	0,0296	0,0410
	D	{18,300}	0,6806	0,0292	0,0651	0,1467	0,0265	0,0445
WBNcr-AA	A	nenhum	0,5927	0,0322	0,0438	0,2520	0,0318	0,0765
	B	18	0,5793	0,0325	0,0540	0,1916	0,0285	0,0300
	C	350	0,6116	0,0323	0,0341	0,2231	0,0300	0,0506
	D	{18,300}	0,6627	0,0307	0,0506	0,1700	0,0286	0,0312
Modelo Gerado WBNcr-AA								
WBNcr-PA	A	nenhum	0,5600	0,0316	0,0700	0,1917	0,0244	0,0261
	B	18	0,6091	0,0307	0,0335	0,1668	0,0256	0,0300
	C	300	0,5641	0,0323	0,0667	0,2069	0,0260	0,0357
	D	{18, 300}	0,5329	0,0390	0,0977	0,1490	0,0242	0,0412
WBNcr-UA	A	nenhum	0,5771	0,0310	0,0549	0,1840	0,0237	0,0238
	B	18	0,6354	0,0296	0,0323	0,1566	0,0247	0,0357
	C	300	0,5762	0,0327	0,0566	0,2145	0,0262	0,0414
	D	{18,300}	0,5754	0,0330	0,0575	0,1780	0,0245	0,0249
WBNcr-AA	A	nenhum	0,5809	0,0308	0,0518	0,1618	0,0240	0,0317
	B	18	0,6382	0,0291	0,0331	0,1454	0,0254	0,0449
	C	300	0,5863	0,0320	0,0483	0,1916	0,0263	0,0279
	D	{18,300}	0,5856	0,0328	0,0493	0,1603	0,0249	0,0333

TABELA 4.7: Estimativas dos critérios Bayesianos dos modelos ajustados para os dados artificiais

Modelo Gerado	Configuração	WBNcr-PA				WBNcr-UA				WBNcr-AA			
		DIC	EAIC	EBIC	LPML	DIC	EAIC	EBIC	LPML	DIC	EAIC	EBIC	LPML
WBNcr-PA	A	1565,9	1570,6	1592,6	-782,9	1679,3	1685,3	1707,2	-839,6	1629,4	1633,3	1650,9	-814,6
	B	1785,2	1790,3	1812,3	-897,9	1879,7	1885,7	1907,7	-942,2	1840,7	1844,6	1862,1	-924,1
	C	1695,6	1700,5	1722,5	-853,6	1792,1	1798,0	1819,9	-899,1	1746,4	1750,5	1768,1	-876,9
	D	1661,2	1666,3	1688,3	-834,8	1797,6	1803,7	1825,7	-901,1	1744,4	1748,3	1765,9	-875,4
WBNcr-UA	A	1886,1	1892,3	1914,2	-943,1	1783,4	1788,5	1810,5	-891,7	1853,8	1857,8	1875,4	-926,8
	B	2036,1	2042,1	2064,1	-1033,0	1963,5	1968,4	1990,4	-993,2	2014,3	2018,4	2035,9	-1019,3
	C	1969,5	1975,5	1997,5	-995,1	1899,3	1904,3	1926,3	-959,9	1947,9	1952,1	1969,6	-984,1
	D	1915,2	1921,1	1943,1	-963,9	1828,3	1833,3	1855,3	-921,2	1886,4	1890,4	1908,0	-948,5
WBNcr-AA	A	1927,3	1933,2	1955,2	-963,6	1927,0	1932,9	1954,9	-963,4	1916,6	1920,6	1938,2	-958,3
	B	1988,1	1994,2	2016,2	-1006,1	1970,0	1975,8	1997,8	-995,1	1977,8	1981,7	1999,3	-998,8
	C	2000,3	2006,2	2028,2	-1005,9	2004,4	2010,4	2032,4	-1006,1	1998,3	2002,2	2019,7	-1005,0
	D	1927,3	1933,2	1955,2	-963,6	1927,0	1932,9	1954,9	-963,4	1916,6	1920,6	1938,2	-958,3

Também consideramos, neste trabalho, as amostras *a posteriori* dos parâmetros dos modelos WBNcr-PA, WBNcr-UA e WBNcr-AA, calculamos as estimativas de Monte Carlo das medidas de ψ -divergência descritas na Seção 1.4, com o objetivo de estudar as medidas consideradas na detecção das possíveis observações influentes na distribuição *a posteriori* dos modelos propostos.

As estimativas de Monte Carlo das medidas de *K-L divergence*, *L₁-distance*, *J-distance* e χ^2 -*divergence* são apresentadas na Tabela 4.8 e nas Figuras 4.2, 4.3 e 4.4, mostrando que as observações influentes foram detectadas em cada modelo de ajuste. Podemos ver claramente que todas as medidas tiveram um bom desempenho para identificar observações influentes e que, de fato, as estimativas de Monte Carlo das medidas de ψ -divergência dos casos perturbados apresentaram os valores maiores em relação aos outros casos.

TABELA 4.8: Estimativas das medidas de ψ -divergência para os dados artificiais.

Modelo Gerado	Configuração	Número do caso	d_{K-L}	d_J	d_{L_1}	d_{χ^2}
WBNcr-PA	A	18	0,0006	0,0011	0,0130	0,0011
		300	0,0009	0,0019	0,0178	0,0019
	B	18	5,9070	10,9723	0,9262	523,8000
		300	6,4634	11,8767	0,9359	942,9992
	D	18	2,8595	5,8037	0,7865	115,4376
		300	2,1468	4,3858	0,71949	44,8504
WBNcr-UA	A	18	0,0023	0,0046	0,0272	0,0046
		300	0,0018	0,0037	0,02457	0,0038
	B	18	12,1768	19,0128	0,9803	2297,1616
		300	11,0372	17,7364	0,9788	2307,4451
	D	18	3,2048	7,09303	0,8179	464,3375
		300	4,5338	9,7746	0,8928	1177,4437
WBNcr-AA	A	18	0,0015	0,0029	0,02152	0,0029
		300	0,0046	0,0093	0,03875	0,0095
	B	18	10,5204	16,8135	0,9746	1223,7157
		300	6,3472	12,5478	0,9401	2008,1666
	D	18	5,40941	11,5296	0,9277	2120,5324
		300	6,0425	12,5588	0,9427	2567,6781

FIGURA 4.2: Estimativas de Monte Carlo das medidas de ψ -divergência do modelo de regressão WBNcr-PA ajustado. Painel superior esquerdo: Configuração A, conjunto de dados sem perturbação. Painel superior direito: Configuração B, conjunto de dados com observação 18 perturbada. Painel inferior esquerdo: Configuração C, conjunto de dados com observação 300 perturbada. Painel inferior direito: Configuração D, conjunto de dados com observações 18 e 300 perturbadas.

FIGURA 4.3: Estimativas de Monte Carlo das medidas de ψ -divergência do modelo de regressão WBNcr-UA ajustado. Painel superior esquerdo: Configuração A, conjunto de dados sem perturbação. Painel superior direito: Configuração B, conjunto de dados com observação 18 perturbada. Painel inferior esquerdo: Configuração C, conjunto de dados com observação 300 perturbada. Painel inferior direito: Configuração D, conjunto de dados com observações 18 e 300 perturbadas.

FIGURA 4.4: Estimativas de Monte Carlo das medidas de ψ -divergência do modelo de regressão WBNcr-AA ajustado. Painel superior esquerdo: Configuração A, conjunto de dados sem perturbação. Painel superior direito: Configuração B, conjunto de dados com observação 18 perturbada. Painel inferior esquerdo: Configuração C, conjunto de dados com observação 300 perturbada. Painel inferior direito: Configuração D, conjunto de dados com observações 18 e 300 perturbadas.

4.7 Aplicação

Os dados considerados nesta seção provêm de um estudo de melanoma com o objetivo de avaliar a eficácia da aplicação de uma dosagem alta de interferon alfa-2b como forma de prevenir a recorrência de câncer. Os dados foram obtidos entre 1991 e 1995, mas houve acompanhamento dos pacientes até 1998. A variável resposta representa o tempo até a morte dos paciente ou o tempo de censura. Mais detalhes deste conjunto de dados podem ser encontrados em Ibrahim *et al.* (2001). Da amostra original foram desconsiderados 10 pacientes devido à presença de dados faltantes, resultando $n = 417$ pacientes, com 56% de observações censuradas. As variáveis consideradas neste estudo incluem t : tempo observado (em anos, média=3,179 e desvio padrão=1,692); x_{1i} : tipo de tratamento (0: observação, $n = 204$; 1: interferon, $n = 213$); x_{2i} : idade (em anos, média=48,000 e desvio padrão=13,121); x_{3i} : categoria do nódulo (1, $n = 111$; 2, $n = 137$; 3, $n = 87$; 4, $n = 82$), $i = 1, \dots, 417$ e x_{4i} : sexo dos pacientes (0: masculino $n = 263$; 1:feminino $n = 154$); x_{5i} : capacidade funcional (0: ativo, $n = 363$; 1: outras, $n = 54$) e x_{6i} espessura do tumor (em mm , média=3,941 e desvio padrão 3,204).

Na aplicação, fizemos o estudo sob as abordagens clássica e Bayesiana, considerando o modelo de regressão WBN com fração de cura sobre o esquema de primeira, última ativação e ativação aleatória, e relacionado a fração de cura p_0 com todas as covariáveis, utilizando a função de ligação logística com todas covariáveis, dada por:

$$\log \left(\frac{p_{0i}}{1 - p_{0i}} \right) = \beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \beta_2 x_{i2} + \beta_3 x_{i3} + \beta_4 x_{i4} + \beta_5 x_{i5} + \beta_6 x_{i6}$$

4.7.1 Análise Clássica

Primeiramente, os modelos propostos (WBNcr-PA, WBNcr-UA e WBNcr-AA) e seus sub-modelos (WGcr-PA, WGcr-UA e WGcr-AA) foram ajustados para o conjunto de dados. Na Tabela 4.9 apresentamos as estimativas dos critérios de seleção dos modelos candidatos, e de acordo com os critérios AIC e SBC, o modelo WBNcr-PA se destaca como o modelo mais adequado. Na esquerda da Figura 4.5 temos as estimativas de Kaplan-Meier da função de sobrevivência para os dados descritos anteriormente, em que a curva estabilizou em 0,48, indicando a existência de uma apreciável fração de indivíduos curados.

FIGURA 4.5: Pannel esquerdo: Estimativas de Kaplan-Meier da função de sobrevivência. Pannel direito: Gráfico QQ dos resíduos quantis aleatorizados e normalizados do modelo ajustado WBNcr-PA

O gráfico QQ dos resíduos quantis aleatorizados e normalizados (Dunn & Smyth, 1996) à direita na Figura 4.5 sugere que o modelo WBNcr-PA produz um ajuste adequado. Considerando os critérios estabelecidos na Tabela 4.9 e o gráfico QQ mostrado na Figura 4.5, selecionamos o modelo WBNcr-PA como nosso modelo de trabalho.

TABELA 4.9: Critérios AIC e SBC para os modelos ajustados

Model	WBNcr-PA	WBNcr-UA	WBNcr-AA	WGcr-PA	WGcr-UA	WGcr-AA
AIC	1030,0	1039,5	1116,1	1032,8	1063,8	1116,1
SBC	1070,3	1079,8	1152,4	1069,1	1100,1	1152,4

TABELA 4.10: Estimativas dos EMV dos parâmetros para o modelo WBNcr-PA

Parâmetros	Estimativa (EST)	Erro Padrão (EP)	EST /EP	p-valor
α	2,311	0,209	11,056	-
λ	-3,113	1,191	2,613	-
η	3,390	0,748	4,532	-
$\beta_{\text{intercepto}}$	1,354	0,664	2,040	0,041
$\beta_{\text{tratamento}}$	0,140	0,184	0,763	0,445
β_{idade}	-0,010	0,007	1,483	0,138
$\beta_{\text{nódulo}}$	-0,395	0,136	2,915	0,004
β_{sexo}	0,034	0,204	0,165	0,869
$\beta_{\text{capacidade}}$	-0,139	0,215	0,649	0,517
$\beta_{\text{espessura}}$	-0,007	0,027	0,269	0,788

Considerando o nível de significância usual 5%, observamos que todas as covariáveis são não significativas, com exceção da covariável de categoria do nódulo (x_3) na Tabela 4.10. Assim,

ajustamos o modelo WBNcr-PA sem covariáveis não significativas. Os EMV e seus erros padrão dos parâmetros do modelo ajustado são dados na Tabela 4.11.

TABELA 4.11: Estimativas dos EMV dos parâmetros para o modelo WBNcr-PA

Parâmetros	Estimativa (EST)	Erro Padrão (EP)	EST /EP	p-valor
α	2.2791	0,1211	6,801	-
λ	-3,0490	0,6595	-4,623	-
η	3.2808	0,4073	2,9169	0,0037
$\beta_{\text{intercepto}}$	0,9082	0,2745	3,309	< 0,001
$\beta_{\text{nódulo}}$	-0,3906	0,0925	-4,222	< 0,001

FIGURA 4.6: Estimativas de Kaplan-Meier e paramétricas da função de sobrevivência de acordo com a categoria nódulo (1 a 4).

TABELA 4.12: Resumo da fração de cura estratificada por categoria do nódulo.

Fração de Cura	Média	Desvio padrão	Percentil	
			2,5%	97,5%
p_{0_1}	0,6266	0,0301	0,2864	0,9668
p_{0_2}	0,5317	0,0208	0,2491	0,8143
p_{0_3}	0,4345	0,0184	0,1686	0,7004
p_{0_4}	0,3420	0,0252	0,0312	0,6529

A Figura 4.6 mostrou que o modelo fornece uma boa aproximação das estimativas de Kaplan-Meier da função de sobrevivência. Na Tabela 4.11, a covariável de categoria do nódulo é significativa, pois, há uma relação com a classificação quanto ao tumor; desse modo, percebemos que a fração de cura diminui em indivíduos com maior categoria de nódulo.

4.7.2 Análise Bayesiana

Assim como na abordagem clássica, primeiramente ajustamos os dados com os modelos de regressão WBNcr-PA, WBNcr-UA e WBNcr-AA para a sua comparação. De acordo com os valores dos critérios DIC, EAIC, EBIC e LPML na Tabela 4.13, o modelo de regressão WBNcr-PA se apresenta como o melhor modelo ajustado, e por isso foi selecionado como o modelo de trabalho. O resumo *a posteriori* dos parâmetros do modelo de WBNcr-PA é apresentado na Tabela 4.14. Note que todas as covariáveis não são significativas exceto a covariável de categoria de nódulo ($\mathbf{x}_3$).

TABELA 4.13: Conjunto de dados reais. Critérios Bayesianos para modelos selecionados.

Critério	Ativação		
	Primeira	Última	Aleatória
DIC	1029,8337	1057,2525	1101,6494
EAIC	1039,9938	1067,9487	1117,87934
EBIC	1080,3247	1108,2796	1154,1771
LPML	-515,8537	-528,95439	-550,7612

TABELA 4.14: Conjunto de dados reais. Resumo *a posteriori* dos parâmetros para o modelo de regressão WBNcr-PA.

Dados	Parâmetro	Média	Mediana	EP	Intervalo HPD (95%)	
					LI	LS
Original	α	2,443	2,363	0,442	1,770	3,422
	λ	-3,548	-3,296	1,056	-5,780	-2,038
	η	3,995	3,564	2,059	0,690	8,085
	β_0	1,255	1,225	0,519	0,319	2,296
	β_1	0,140	0,155	0,167	-0,177	0,462
	β_2	-0,009	-0,008	0,005	-0,020	0,001
	β_3	-0,387	-0,380	0,100	-0,573	-0,188
	β_4	0,041	0,029	0,177	-0,291	0,391
	β_5	-0,153	-0,144	0,216	-0,576	0,272
	β_6	-0,007	-0,006	0,024	-0,055	0,040

Para detectar as possíveis observações influentes na distribuição *a posteriori* dos parâmetros do modelo, as estimativas das medidas de ψ -divergência foram obtidas pela amostra *a posteriori* dos parâmetros do modelo. O painel direito da Figura 4.7 mostrou as estimativas de Monte Carlo das medidas de *K-L divergence*, *L₁-distance*, *J-distance* e χ^2 -*divergence*, onde as observações 23, 176 e 279 foram indicadas como possíveis observações influentes. Na tabela 4.15 apresentamos as informações dos casos detectados, em que o estado é um indicador de censura,

de modo que se $estado = 1$, indica que o evento ocorre e se $estado = 0$, ele é censura à direita. Observamos que os tempos dos casos detectados apresentam os valores mínimos e máximos do conjunto de dados e o sexo deles é masculino.

FIGURA 4.7: Estimativas de Monte Carlo das medidas de ψ -divergência do modelo de regressão WBNcr-PA ajustado para conjunto de dados original

TABELA 4.15: Possíveis observações influentes detectadas por ψ -divergence

Observa- ções	tempo (estado)	trata- mento	idade	categoria de nódulo	sexo	capacidade funcional	espessura	d_{K-L}	d_J	d_{L_1}	d_{χ^2}
23	5.74 (1)	1	36	3	0	0	2.04	0.170	0.358	0.233	0.507
176	5.97 (1)	0	53	4	0	0	1.92	0.218	0.460	0.263	0.703
279	0.17 (1)	0	68	4	0	1	3.00	0.165	0.332	0.226	0.414

Com o objetivo de estudar o impacto dessas possíveis observações influentes na estimativa do parâmetro e na análise de inferência, reajustamos o modelo de regressão WBNcr-PA sobre as seguinte situações: primeiramente, cada um dos casos detectados foi eliminado individualmente. Depois, removemos dois a dois dos casos para todas possíveis combinações; no final, todos casos influentes foram eliminados do conjunto de dados originais, assim, o resumo *a posteriori* dos parâmetros do modelo de regressão WBNcr-PA reajustado é apresentado na Tabela 4.16. Ressaltamos as médias *a posteriori* dos parâmetros do modelo de regressão WBNcr-PA não são muito sensíveis à eliminação das observações influentes; observamos que somente as médias *a posteriori* dos parâmetros λ e η mudaram quando o modelo foi ajustado para os dados sem os observações 23, 176 e 279. Além disso, os resultados de todas possíveis combinações mostram somente a covariável de categoria de nódulo ($\mathbf{x}_3$) é significativa.

TABELA 4.16: Resumo *a posteriori* dos parâmetros do modelo de regressão WBNcr-PA para dados reais

Dados	Parâmetro	Média	Mediana	EP	Intervalo HPD (95%)	
					LI	LS
Sem Observação 23	α	2,366	2,299	0,378	1,738	3,151
	λ	-3,100	-2,941	0,844	-4,808	-1,733
	η	3,371	3,0300	1,880	0,310	7,027
	β_0	1,466	1,423	0,527	0,431	2,430
	β_1	0,110	0,126	0,182	-0,269	0,440
	β_2	-0,010	-0,009	0,006	-0,023	0,000
	β_3	-0,420	-0,412	0,104	-0,626	-0,235
	β_4	0,066	0,052	0,180	-0,275	0,429
	β_5	-0,143	-0,140	0,226	-0,586	0,313
	β_6	-0,010	-0,008	0,025	-0,062	0,040
Sem Observação 176	α	2,428	2,345	0,424	1,752	3,297
	λ	-3,287	-3,0033	1,0916	-6,178	-1,924
	η	3,643	3,207	2,063	0,518	7,721
	β_0	1,417	1,409	0,524	0,471	2,503
	β_1	0,139	0,154	0,166	-0,209	0,436
	β_2	-0,010	-0,009	0,006	-0,022	0,001
	β_3	-0,415	-0,412	0,103	-0,614	-0,226
	β_4	0,054	0,044	0,186	-0,296	0,410
	β_5	-0,132	-0,140	0,214	-0,564	0,296
	β_6	-0,007	-0,006	0,025	-0,059	0,041
Sem Observação 279	α	2,421	2,306	0,473	1,818	3,566
	λ	-3,325	-3,058	1,071	-5,438	-1,741
	η	3,685	3,108	2,347	0,524	9,141
	β_0	1,358	1,343	0,577	0,390	2,488
	β_1	0,112	0,135	0,185	-0,241	0,479
	β_2	-0,009	-0,009	0,007	-0,024	0,003
	β_3	-0,399	-0,392	0,118	-0,656	-0,207
	β_4	0,039	0,021	0,198	-0,282	0,448
	β_5	-0,079	-0,059	0,227	-0,542	0,379
	β_6	-0,009	-0,007	0,026	-0,065	0,039
Sem Observações 23 e 176	α	2,428	2,349	0,406	1,737	3,348
	λ	-2,989	-2,796	0,845	-4,851	-1,651
	η	3,309	2,858	1,953	0,375	7,587
	β_0	1,538	1,508	0,514	0,575	2,550
	β_1	0,126	0,135	0,185	-0,242	0,466
	β_2	-0,010	-0,009	0,006	-0,022	0,001
	β_3	-0,435	-0,431	0,107	-0,641	-0,237
	β_4	0,064	0,049	0,191	-0,287	0,458
	β_5	-0,134	-0,129	0,232	-0,588	0,332
	β_6	-0,008	-0,007	0,027	-0,066	0,039
Sem Observações 23 and 279	α	2,362	2,299	0,352	1,845	3,196
	λ	-3,047	-2,866	0,792	-4,658	-1,773
	η	3,247	2,825	1,746	0,7670	7,090
	β_0	1,434	1,399	0,534	0,482	2,523
	β_1	0,107	0,112	0,178	-0,274	0,422
	β_2	-0,009	-0,008	0,006	-0,022	0,002
	β_3	-0,421	-0,417	0,105	-0,629	-0,229
	β_4	0,052	0,043	0,184	-0,274	0,434
	β_5	-0,077	-0,070	0,234	-0,570	0,346
	β_6	-0,008	-0,008	0,026	-0,061	0,042
Sem Observações 176 e 279	α	2,350	2,309	0,325	1,752	2,994
	λ	-2,983	-2,855	0,694	-4,436	-1,806
	η	3,086	2,828	1,536	0,531	6,156
	β_0	1,448	1,429	0,517	0,448	2,477
	β_1	0,111	0,119	0,175	-0,238	0,458
	β_2	-0,009	-0,009	0,006	-0,023	0,002
	β_3	-0,427	-0,423	0,104	-0,639	-0,236
	β_4	0,061	0,052	0,187	-0,295	0,424
	β_5	-0,075	-0,075	0,234	-0,527	0,378
	β_6	-0,016	-0,009	0,026	-0,064	0,038
Sem Observações 23, 176 e 279	α	2,351	2,302	0,344	1,748	3,021
	λ	-2,782	-2,654	0,694	-4,135	-1,582
	η	2,752	2,454	1,594	0,163	5,837
	β_0	1,574	1,560	0,543	0,575	2,644
	β_1	0,100	0,105	0,182	-0,251	0,465
	β_2	-0,010	-0,009	0,006	-0,023	0,002
	β_3	-0,445	-0,442	0,104	-0,645	-0,238
	β_4	0,073	0,071	0,195	-0,325	0,434
	β_5	-0,068	-0,071	0,243	-0,544	0,416
	β_6	-0,012	-0,012	0,028	-0,065	0,045

Em seguida, reajustamos o modelo de regressão WBNcr-PA sem as covariáveis não significantes para o conjunto de dados originais e para os dados sem observações 23, 176 e 279. Note que as médias *a posteriori* dos parâmetros do modelo de regressão WBNcr-PA não são sensíveis à eliminação das observações influentes, o que pode ser visto na Tabela 4.17.

TABELA 4.17: Resumo *a posteriori* dos parâmetros do modelo de regressão WBNcr-PA para dados reais com covariável signficante

Dados	Parâmetro	Média	Mediana	EP	Intervalo HPD (95%)	
					LI	LS
Original	α	2,377	2,355	0,277	1,857	2,902
	λ	-3,314	-3,156	0,881	-4,813	-1,944
	η	3,714	3,585	1,391	1,210	6,482
	β_0	0,880	0,899	0,322	0,218	1,526
	β_3	-0,382	-0,376	0,093	-0,570	-0,208
Sem Observações 23, 176 e 279	α	2,481	2,460	0,286	1,924	3,011
	λ	-3,123	-3,056	0,613	-4,392	-2,038
	η	3,629	3,493	1,344	1,329	6,272
	β_0	0,977	0,965	0,256	0,514	1,493
	β_3	-0,390	-0,383	0,090	-0,574	-0,223

As estimativas de Monte Carlo das quatro medidas são apresentadas na Figura 4.8, na qual duas possíveis observações influentes são indicadas pela medida de χ^2 -divergence, mas não há possível observação influente indicada por outras três medidas. Além disso, o modelo de regressão WBNcr-PA não é sensível sob exclusão das observações influentes.

FIGURA 4.8: Estimativas de Monte Carlo das medidas de ψ -divergência do modelo de regressão WBNcr-PA ajustado sem covariáveis não significantes e observação 23, 176 e 279.

TABELA 4.18: Resumo *a posteriori* das frações de cura de acordo com categoria de nódulo

Parâmetro	Média	Mediana	EP	Intervalo HPD (95%)	
				LI	LS
p_{0_1}	0,5837	0,5927	0,0673	0,4392	0,6972
p_{0_2}	0,5005	0,5101	0,0557	0,3785	0,5947
p_{0_3}	0,4165	0,4212	0,0471	0,3194	0,5020
p_{0_4}	0,3371	0,3375	0,0452	0,2423	0,4172

FIGURA 4.9: (a): Estimativas de Kaplan-Meier e paramétrica da função de sobrevivência do modelo de regressão WBNcr-PA de acordo com a categoria de nódulo (1-4) e (b): Funções de sobrevivência ajustadas estratificadas por nódulo para o paciente sem fração de cura

Como a covariável de categoria de nódulo é significativa na Tabela 4.17, então existe uma relação com a classificação do tumor, sendo que a fração de cura diminui em indivíduos com maior categoria de nódulo. A Figura 4.9 (a) mostra que o modelo fornece uma boa aproximação das estimativas de Kaplan-Meier da função de sobrevivência e as funções de sobrevivência estratificadas por categoria de nódulo para pacientes sem curas são apresentadas na figura (b), o que mostrou que os pacientes sem fração de cura, com qualquer categoria de nódulo, tem baixa chance de sobreviver após sete anos.

4.8 Conclusão

Neste capítulo de trabalho propomos o modelo de regressão WBN com fração de cura sobre diferentes mecanismos de ativação para ajustar os dados de tempo de vida. Na análise clássica, o estimador de máxima verossimilhança foi usado para estimar os parâmetros dos modelos propostos, que foram comparados com as distribuições Weibull Geométrica e Weibull Poisson como casos particulares. Na abordagem Bayesiana o método de cadeia Markov Monte Carlo (MCMC) foi usado para determinar as médias *a posteriori* dos parâmetros dos modelos propostos; além disso, a análise de influência caso a caso foi baseada nas medidas de *K-L divergence*, *L₁-distance*, *J-distance* e χ^2 -*divergence*, com o objetivo de estudar a sensibilidade das médias *a posteriori* dos parâmetros dos modelos sobre as perturbações no modelo/dados.

Finalmente, um conjunto de dados real foi ajustado pelo modelo de regressão WBNcr para mostrar a potencialidade das metodologias; observe-se que o modelo de regressão WBN com fração de cura sobre primeiro esquema de ativação fornece o melhor ajuste nas ambas abordagens. A probabilidade de sobrevivência dos pacientes diminui rapidamente conforme seja maior o categoria do nódulo. Além disso, a função de sobrevivência dos pacientes sem fração de cura também pode ser estimada para comparar com o tratamento, e a interpretação do papel da covariáveis é fácil devido à parametrização considerada na fração de cura.

Capítulo 5

Considerações finais

Neste trabalho, propomos a distribuição WBN sobre uma estrutura de ativação latente para explicar a ocorrência do evento de interesse, em que o número de causas competitivas foi modelado pela distribuição Binomial Negativa, considerando que as causas competitivas assumem os mecanismos de primeira ativação, segunda ativação e ativação aleatória. A distribuição proposta generalizou várias famílias de distribuição; além disso, sua flexibilidade é facilmente observada por sua função de risco, pois possui várias formas não monótonas. Várias propriedades matemáticas padrões da distribuição foram obtidas e os momentos apresentaram forma fechada para alguns casos especiais. Para estimar os parâmetros desses modelos foi utilizado o método de máxima verossimilhança e os critérios AIC e BSC, e a teste de RV foram utilizadas na comparação dos modelos.

O modelo de regressão Log-WBN foi proposto baseando-se na mesma estrutura para os casos em que os eventos de interesse são afetados pelas covariáveis. Os métodos de máxima verossimilhança e Monte Carlo via Cadeias de Markov (MCMC) foram aplicados para desenvolver os procedimentos inferenciais em uma perspectiva clássica e Bayesiana, respectivamente. De acordo com os resultados de simulação, os modelos assumiram os três mecanismos de ativação propostos, e puderam ser discriminados nos ajustes dos modelos para um conjunto de dados. Além disso, no estudo de análise de influência caso a caso, as quatro medidas de divergência propostas, *K-L divergence*, *L₁-distance*, *J-distance* e χ^2 -*divergence*, apresentaram bom desempenho para identificar as observações influentes, em que χ^2 -divergência foi mais sensível do que outras medidas, o que pudemos comprovar por meio dos estudos de simulação e da aplicação para os dados reais.

Finalmente, foram definidos os modelos de regressão para os dados com fração de cura,

baseando-se na mesma estrutura de ativação latente e os mesmos estudos foram realizados do modelo de regressão Log-WBN. A simulação e aplicação mostraram que os modelos ajustam adequadamente os dados de sobrevivência, e as médias *a posteriori* dos parâmetros do modelo de regressão WBN com fração de cura não são sensíveis sobre eliminação das observações influentes. Além disso, a função de sobrevivência dos modelos sem fração de cura também pode ser estimada para comparar com o tratamento, e a interpretação do papel das covariáveis é fácil devido à parametrização considerada na fração de cura.

Como propostas futuras podem-se considerar os seguintes temas de pesquisa:

1. Realizar um estudo de diagnóstico embasado na abordagem clássica, utilizando a técnica de influência local proposta por Cook (1986) para os modelos propostos, tendo como base a estrutura de ativação latente.
2. Propor um novo modelo considerando uma estrutura de ativação latente para explicar a ocorrência do evento de interesse, em que o número de causas competitivas é modelado pela distribuição Binomial Negativa e os tempos não observados devido às causas seguem a distribuição Gama generalizada (Lawless, 2003).
3. Propor um modelo para dados de sobrevivência multivariados com presença de fração de cura, considerando os modelos com ponto de mudança na função de risco (Achcar & Bolfarine, 1989) em um cenário de riscos latentes.

Referências Bibliográficas

- Achcar, J. A. & Bolfarine, H. (1989). Constant hazard against a change-point alternative: a bayesian approach with censored data. *Communications in Statistics. Theory and Methods*, **18**(10).
- Adamidis, K. & Loukas, S. (1998). A lifetime distribution with decreasing failure rate. *Statistics & Probability Letters*, **39**(1), 35–42.
- Adamidis, K., Dimitrakopoulou, T. & Loukas, S. (2005). On a generalization of the exponential-geometric distribution. *Statist. Probab. Lett.*, **73**, 259–269.
- Barreto-Souza, W., Santos, A. & Cordeiro, M. G. (2010). The beta generalized exponential distribution. *Journal of Statistical Computation and Simulation*, **80**(2), 159–172.
- Barreto-Souza, W., De Moraes, A. & Cordeiro, G. (2011). The Weibull-Geometric distribution. *Journal of Statistical Computation and Simulation*, to appear, **81**(5), 645–657.
- Basu, A. & Klein, J. (1982). *Some recent development in competing risks theory*, volume 2. Proceedings on Survival Analysis.
- Berkson, J. & Gage, R. P. (1952). Survival cure for cancer patients following treatment. *Journal of the American Statistical Association*, **47**, 501–515.
- Boag, J. (1949). Maximum likelihood estimates of the proportion of patients cured by cancer therapy. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B*, **11**, 15–53.
- Brooks, S. P. (2002). Discussion on the paper by Spiegelhalter, Best, Carlin, and van der Linde (2002). *Journal of the Royal Statistical Society B*, **64**, 616–618.
- Cancho, V., Ortega, E. & Bolfarine, H. (2009). The Log-exponentiated-Weibull Regression Models with Cure Rate: Local Influence and Residual Analysis. *Journal of Data Science*, **7**, 433–458.
- Cancho, V., Ortega, E. M. M. & Paula, G. (2010). On estimation and influence diagnostics for log-birnbaum-saunders student-t regression models: Full bayesian analysis. *Journal of Statistical Planning and Inference*, **140**, 2486–2496.
- Cancho, V. G., Rodrigues, J. & Castro, M. (2011). A flexive model for survival with a cure rate: A bayesian approach. *Journal of Applied Statistics*, **38**, 57–70.
- Carlin, B. P. & Louis, T. A. (2001). *Bayes and Empirical Bayes Methods for Data Analysis*. Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, second edition.
- Chen, M. & Shao, Q. (1998). Monte Carlo Estimation of Bayesian Credible and HPD Intervals. *Journal of Computational and Graphical Statistics*, pages 69–92.

- Chen, M. H., Ibrahim, J. G. & Sinha, D. (1999). A new bayesian model for survival data with a surviving fraction. *Journal of the American Statistical Association*, **94**, 909–919.
- Chen, M. H., Shao, Q. M. & Ibrahim, J. G. (2000). *Monte Carlo methods in Bayesian computation*. Springer-Verlag, New York.
- Cho, H., Ibrahim, J. G., Sinha, D. & Shu, H. (2009). Bayesian case influence diagnostics for survival models. *Biometrics*, **65**, 116–124.
- Colosimo, E. A. & Giolo, S. R. (2006). *Análise de Sobrevida Aplicada*. Editora Edgard Blücher, Brasil.
- Cook, R. & Weisberg, S. (1982). *Residuals and influence in regression*. Chapman and Hall New York.
- Cook, R. D. (1977). Detection of influential observations in linear regression. *Technometrics*, **19**, 15–18.
- Cook, R. D. (1986). Assessment of local influence. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, **48**, 133–169.
- Cooner, F., Banerjee, S. & M., M. A. (2006). Modelling geographically referenced survival data with a cure fraction. *Statistic Methods in Medical Research*, **15**, 307–324.
- Cooner, F., Banerjee, S., Carlin, B. & Sinha, D. (2007). Flexible cure rate modeling under latent activation schemes. *Journal of the American Statistical Association*, **102**, 560–572.
- Cordeiro, G. M. & Castro, M. (2011). A new family of generalized distribution. *Journal of Statistical Computation and Simulation*, **81**(7), 883–898.
- Dey, D. & Birmiwai, L. (1994). Robust bayesian analysis using divergence measures. *Statistics & Probability Letters*, **20**(4), 287–294.
- Dunn, P. K. & Smyth, G. K. (1996). Randomized quantile residuals. *Journal of Computational and Graphical Statistic*, **5**(3), 236–224.
- Eugene, N., C., L. & Famoye, F. (2002). Beta-normal distribution and its appplications. *Commun. in Stat.-Theory and Methods*, **31**(4), 497–512.
- Famoye, F., Lee, C. & Olumolade, O. (2005). The beta-weibull distribution. *J. Statistic Theory and Application*, **4**, 121–136.
- G., C. V., F., L. & Barriga, D. C. G. (2011). The poisson-exponential lifetime distribution. *Computational Statistic and Data Analysis*, **55**(1), 677–686.
- Gamerman, D. & Lopes, H. F. (2006). *Markov Chain Monte Carlo: Stochastic Simulation for Bayesian Inference*. Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, second edition.
- Geisser, S. & Eddy, W. (1979). A predictive approach to model selection. *Journal of the American Statistical Association*, pages 153–160.
- Gelfand, A., Dey, D. & Chang, H. (1992). Model determination using predictive distributions with implementation via sampling based methods (with discussion). bayesian statistics 4. eds: J. bernardo et al. *BernardoJM, BergerJO, Dawid A P, Sm ith A FM(editors). OxfordUniversityPress*, **1**(4), 7–167.
- Geweke, J. (1992). *Evaluating the accuracy of sampling-based approaches to calculating posterior moments*. Clarendon Press, Oxford, UK.

- Gradshteyn, I. S. & Ryzhik, I. M. (2000). *Table of Integrals, Series, and Products*. Academic Press, San Diego.
- Ibrahim, J., Chen, M. & Sinha, D. (2001). *Bayesian survival analysis*. Springer Verlag.
- Kaplan, E. L. & Meier, P. (1958). Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association*, **53**.
- Kus, C. (2007). A new lifetime distribution. *Computational Statistics & Data analysis*, **51**(9), 4497–4509.
- Labra, F. V., Aoki, R. & Bolfarine, H. (2005). Local influence in null intercept measurement error regression under a student-t model. *Journal of Applied Statistics*, **32**, 723–740.
- Lai, C., Xie, M. & Murthy, D. (2003). A modified Weibull distribution. *IEEE Transactions on reliability*, **52**(1), 33–37.
- Lawless, J. F. (2003). *Statistical models and methods for lifetime data*. Wiley series in probability and statistics. John Wiley & Sons Inc., Hoboken, NJ, second edition. ISBN 0-471-37215-3.
- Lopes, C., Mendes, C. & Bolfarine, H. (2012). Random effects in promotion time cure rate models. *Computational Statistics and Data Analysis*, **56**, 75–87.
- Maller, R. A. & Zhou, X. (1996). *Survival Analysis with Long-Term Survivors*. Wiley, New York.
- Mudholkar, G. & Srivastava, D. (1993). Exponentiated Weibull family for analyzing bathtub failure-ratedata. *IEEE Transactions on Reliability*, **42**(2), 299–302.
- Mudholkar, G. S., Srivastava, D. K. & Kollia, G. D. (1996). A generalization of the weibull distribution with application to the analysis of survival data. *Journal of the American Statistical Association*, **91**(436), 1575–1583.
- Nelson, W. (1990). *Accelerated testing—statistical models, test plans and data analysis*. John Wiley & Sons Inc., New York. ISBN 0-471-09458-7. Wiley Series in Probability and Mathematical Statistics.
- Ortega, E. M. M., Bolfarine, H. & Paula, G. (2003). Influence diagnostics in generalized log-gamma regression models. *Computational Statistics & Data Analysis*, **42**, 165–186.
- Ortega, E. M. M., Cancho, V. G. & Bolfarine, H. (2006). Influence diagnostics in exponentiated-Weibull regression models with censored data. *Statistics and Operations Research Transactions*, **30**, 171–192.
- Peng, F. & Dey, D. (1995). Bayesian analysis of outlier problems using divergence measures. *Canadian Journal of Statistics*, **23**(2), 199–213.
- Piegorsch, W. W. (1990). Maximum likelihood estimation for the negative binomial dispersion parameter. *Biometrics*, **46**, 863–867.
- R Development Core Team (2010). *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.
- Rodrigues, J., Cancho, V. G. & Castro, M. (2008). *Teoria Unificada de Análise de Sobrevivência*. ABE, Brasil.
- Rodrigues, J., Cancho, V., Castro, M. & Louzada-Neto, F. (2009). On the unification of long-term survival models. *Statistics and Probability Letters*, **79**, 753–759.

- Rodrigues, J., Cancho, V. G., Castro, M. & Balakrishnan, N. (2010a). A Bayesian destructive weighted Poisson cure rate model and an application to a cutaneous melanoma data. *Statistical Methods in Medical Research*.
- Rodrigues, J., Castro, M., Balakrishnan, N. & Cancho, V. (2010b). Destructive weighted Poisson cure rate models. *Lifetime Data Analysis*.
- Roman, M., Louzada Neto, F. & G., C. V. (2011). The complementary exponential geometric distribution: Model, properties, and a comparison with its counterpart. *Computational Statistics & Data Analysis*, **55**, 2516–2524.
- Silva, G. O., Ortega, E. M. M. & M., C. G. (2010). The beta modified weibull distribution. *Lifetime Data Analysis*, **16**(3), 409–430.
- Smith, R. L. & Naylor, J. C. (1987). A comparison of maximum likelihood and bayesian estimators for the three-parameter weibull distribution. *Appl. Stat.*, **36**(3), 358–369.
- Spiegelhalter, D. J., Best, N. G., Carlin, B. P. & van der Linde, A. (2002). Bayesian measures of model complexity and fit. *Journal of the Royal Statistical Society B*, **64**, 583–639.
- Tournoud, M. & Ecochard, R. (2007). Application of the promotion time cure model with time-changing exposure to the study of HIV/AIDS and other infectious diseases. *Statistics in medicine*, **26**, 1008–1021.
- Tsodikov, A. D., Ibrahim, J. G. & Yakovlev, A. Y. (2003). Estimating cure rates from survival data: an alternative to two-component mixture models. *Journal of the American Statistical Association*, **98**, 1063–1078.
- Weiss, R. (1996). An approach to bayesian sensitivity analysis. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, pages 739–750.
- Xie, M., Tang, Y. & Goh, T. N. (2002). A modified weibull extension with bathtub-shaped failure rate function. *Reliability Engineering and System Safety*, **76**(3), 279–285.
- Yakovlev, A. Y. & Tsodikov, A. D. (1996). *Stochastic Models of Tumor Latency and Their Biostatistical Applications*. World Scientific, New Jersey.