

**Modelagem conjunta para dados longitudinais
e sobrevivência na presença de riscos competitivos**

Renato Santos da Silva

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

Programa: Estatística

Orientador: Prof^a. Dr^a. Gisela Tunes da Silva

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

São Paulo, Outubro de 2023

Modelagem conjunta para dados longitudinais e sobrevivência na presença de riscos competitivos

Esta é a versão da tese elaborada pelo
candidato Renato Santos da Silva, tal como
submetida à Comissão Julgadora.

Modelagem conjunta para dados longitudinais e sobrevivência na presença de riscos competitivos

Instituto de Matemática e Estatística da Universidade de São Paulo.

Comissão Julgadora:

- Prof^ª. Dr^ª. Gisela Tunes da Silva (Presidente) - IME-USP
- Prof. Dr. Antonio Carlos Pedroso de Lima - IME-USP
- Prof. Dr. Enrico Antônio Colosimo - UFMG
- Prof^ª. Dr^ª. Leila Denise Alves Ferreira Amorim - UFBA
- Prof. Dr. José Santos Romeo Núñez - MU

Agradecimentos

Louvo a Deus que sempre tem sido auxílio, força, sabedoria e provisão para mim. Sem Ele, eu não conseguiria progredir e chegar aonde cheguei. Portanto, dedico primeiramente a Àquele que é capaz de fazer infinitamente mais do que tudo o que pedimos ou pensamos, de acordo com o seu poder que atua em nós, a ele seja a glória, por todas as gerações, para todo o sempre! Amém! (Efésios 3:20-21).

Aos meus pais, Gonçala e Antônio, que me deram o maior bem e presente de todos, minha vida. Também gostaria de agradecer aos amigos e amigas que conheci no doutorado do IME-USP, em especial à Cátia, Joan e Francimário.

A todos os professores, em especial, a minha orientadora Gisela Tunes da Silva, pela disponibilidade em ajudar, por ser paciente e uma excelente instrutora em todo o meu desempenho para a realização deste sonho, além de ser minha referência pessoal de profissional da área.

Por fim, a todos os gestores do IME-USP, em especial, à Regiane pela sua boa vontade em resolver questões burocráticas ao longo do doutorado. Finalmente, agradeço à CAPES e à CNPQ pelo apoio financeiro para a execução desta pesquisa e para a participação em eventos científicos.

Resumo

SILVA, R. **Modelagem conjunta para dados longitudinais e sobrevivência na presença de riscos competitivos**. 2023. 281 f. Tese (Doutorado) - Instituto de Matemática e Estatística, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

Em muitos estudos na área médica, o principal interesse está no tempo de vida de pacientes com alguma doença. Como exemplo, tem-se o estudo ERICO (Estratégia do Registro de Insuficiência Cororana) realizado no HU-USP (Santos et al., 2015), em que um dos interesses primários está em avaliar a sobrevida de pacientes que tiveram síndrome coronariana aguda. Em muitos estudos, e em especial no ERICO, o interesse pode estar em avaliar as diferentes causas de óbito separadamente. Essa característica é conhecida na literatura como riscos competitivos. Nesse estudo em particular, é de interesse também avaliar fatores associados com o nível de atividade física de sobreviventes, avaliada ao longo do tempo por meio de questionário apropriado, bem como o efeito da atividade física na sobrevida. Tem-se, portanto, uma estrutura de dados longitudinais e de sobrevivência com riscos competitivos. Nos últimos anos, cresceu o interesse dos pesquisadores sobre a modelagem conjunta de dados longitudinais e sobrevivência na presença de riscos competitivos. Nesta tese, propõe-se três metodologias para essa modelagem a modelagem conjunta. A primeira abordagem é um modelo paramétrico Weibull imprópria para descrever a resposta do risco competitivo. A segunda abordagem é por meio do modelo de Fine e Gray, que utiliza a função de taxa de falha da subdistribuição com covariáveis dependentes no tempo, e, por fim, a última abordagem é por meio do modelo de mistura semiparamétrica, que satisfaz a propriedade da soma da probabilidade acumulada de cada causa resultar em um. Em todos os modelos propostos, para a componente longitudinal será usado o modelo linear de efeitos-mistos, no qual a resposta segue uma distribuição normal. O processo inferencial será baseado na estatística clássica. Os modelos propostos são avaliados por meio de um extenso estudo de simulação e uma análise de dados reais será apresentada.

Palavras-chave: Análise de Sobrevivência, Modelagem Conjunta, Dados Longitudinais, Riscos Competitivos, Modelo linear de efeitos-mistos, Distribuição Weibull imprópria, Função de Incidência Acumulada.

Abstract

SILVA, R. **Joint modeling for longitudinal data and survival in the presence of competing risks**. 2023. 281 f. Tese (Doutorado) - Instituto de Matemática e Estatística, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

In many medical studies, the main interest is in survival time of patients with a disease. As an example, the ERICO study (Strategy for the Registry of Coronary Insufficiency), carried out at HU-USP (Santos et al., 2015), followed patients who had acute coronary syndrome. In many studies, particularly in ERICO, the interest may also lie in evaluating different causes of death separately. This characteristic is known in the literature as competing risks. In this particular study, it is also of interest to evaluate factors associated with the level of physical activity in survivors, assessed over time through an appropriate questionnaire, as well as the effect of physical activity on survival. Therefore, we have a longitudinal and survival data structure with competing risks. In recent years, researchers have shown increased interest in jointly modeling longitudinal and survival data in the presence of competing risks. In this thesis, three methodologies are proposed for this joint modeling. The first approach is an improper Weibull parametric model to describe the response of the competing risk. The second approach is through the Fine-Gray model, which uses the subdistribution hazard function with time-dependent covariates, and finally, the last approach is through the semiparametric mixture model, which satisfies the property that the cumulative probability of each cause sums to one. In all proposed models, the linear mixed-effects model will be used for the longitudinal component, where the response follows a normal distribution. The inferential process will be based on classical statistics. The proposed models are evaluated through an extensive simulation study and an analysis of real data is presented.

Keywords: Survival Analysis, Joint Modeling, Longitudinal Data, Competitive Risks, Linear mixed-effects model, Improper Weibull Distribution, Cumulative Incidence Function.

Sumário

Lista de Abreviaturas	xi
Lista de Símbolos	xiii
Lista de Figuras	xv
Lista de Tabelas	xxv
1 Introdução	1
1.1 Revisão Bibliográfica	2
1.2 Objetivos	5
1.3 Organização do trabalho	6
2 Conceitos básicos de análise de sobrevivência e riscos competitivos	7
2.1 Riscos competitivos	7
2.1.1 Conceitos e funções básicas de riscos competitivos	8
2.1.2 Estimador para função de incidência acumulada	9
3 Conceitos básicos de dados longitudinais e modelagem conjunta	11
3.1 Modelagem conjunta de dados longitudinais e de sobrevivência	12
3.1.1 Os Submodelos Longitudinal e Sobrevivência	13
3.1.2 Estimação do modelo conjunto	14
3.2 Modelagem Conjunta de dados longitudinais e de riscos competitivos	16
3.2.1 Modelo Williamson e Modelo de Rizopoulos	16
3.2.2 Extensão do modelo conjunto de Rizopoulos	17
4 Modelos Sugeridos para Dados Longitudinais e com Desfecho de Sobrevida	19
4.1 Modelo Weibull imprópria para dados longitudinais e sobrevivência na presença de riscos competitivos	19
4.1.1 Descrição do Modelo Conjunto	24
4.1.2 Estimação	24
4.2 Modelo de Fine-Gray para dados longitudinais e sobrevivência na presença de riscos competitivos	26

4.3	Modelo de mistura semiparamétrica para dados longitudinais e sobrevivência na presença de riscos competitivos	33
4.4	Aspectos Computacionais dos Modelos Conjuntos Propostos	38
4.4.1	Algoritmo EM	39
4.4.2	Integração Numérica	40
4.4.3	Método Quase-Newton	40
4.4.4	Cálculo do Erro Padrão	41
4.4.5	Diferenças nas Implementações dos Modelos Propostos	41
4.5	Resíduos Cox-Snell para os Modelos Propostos	42
5	Estudo de Simulação	45
5.1	Geração dos dados	46
5.1.1	Geração dos Dados Longitudinais	46
5.1.2	Geração dos dados de Sobrevivência	47
5.2	Avaliando a Robustez dos Modelos Propostos	48
5.3	Resultados da Simulação	49
5.3.1	Modelo Paramétrico Weibull Imprópria	49
5.3.2	Modelo Conjunto Fine-Gray	50
5.3.3	Modelo Conjunto da Mistura Semiparamétrica	51
5.3.4	Robustez	51
6	Aplicação e comparação dos modelos	53
6.1	Estudo ERICO	53
6.2	Cirrose Biliar Primária	67
7	Discussão	77
A	Função Escore da distribuição Weibull Imprópria	79
A.1	Teoria Assintótica	90
A.1.1	Matriz de informação observada e de Fischer	91
A.1.2	Existência do EMV	109
A.1.3	Consistência do EMV	111
B	Estimação e Predição para o Modelo Fine-Gray	113
C	Função escore do modelo de Mistura Semiparamétrico	119
D	Simulação - Tabelas	125
D.1	Modelo Conjunto Weibull Imprópria	125
D.1.1	Falhas e parâmetro de associação $(\eta_1, \eta_2) = (-0, 2; -0, 25)$	125
D.1.2	Falhas e parâmetro de associação $(\eta_1, \eta_2) = (0, 2; 0, 25)$	131
D.2	Modelo Conjunto de Fine-Gray	137

D.2.1	Falhas e parâmetro de associação $(\eta_1, \eta_2) = (-0, 2; -0, 25)$	137
D.2.2	Falhas e parâmetro de associação $(\eta_1, \eta_2) = (0, 2; 0, 25)$	143
D.3	Modelo Conjunto da Mistura Semiparamétrica	149
D.3.1	Falhas e parâmetro de associação $(\eta_1, \eta_2) = (-0, 2; -0, 25)$	149
D.3.2	Falhas e parâmetro de associação $(\eta_1, \eta_2) = (0, 2; 0, 25)$	155
D.4	Robustez	161
D.4.1	Falhas , $n = 1000$ e 25% censura	161
D.4.2	Falhas , $n = 1000$ e 50% censura	165
D.4.3	Falhas , $n = 2000$ e 25% censura	168
D.4.4	Falhas , $n = 2000$ e 50% censura	172
E	Simulação - Figuras	177
E.1	Modelo Conjunto Weibull Imprópria	177
E.1.1	Falhas e parâmetro de associação $(\eta_1, \eta_2) = (-0, 2; -0, 25)$	177
E.1.2	Falhas e parâmetro de associação $(\eta_1, \eta_2) = (0, 2; 0, 25)$	188
E.2	Modelo Conjunto de Fine-Gray	198
E.2.1	Falhas e parâmetro de associação $(\eta_1, \eta_2) = (-0, 2; -0, 25)$	198
E.2.2	Falhas e parâmetro de associação $(\eta_1, \eta_2) = (0, 2; 0, 25)$	207
E.3	Modelo Conjunto da Mistura Semiparamétrica	216
E.3.1	Falhas e parâmetro de associação $(\eta_1, \eta_2) = (-0, 2; -0, 25)$	216
E.3.2	Falhas e parâmetro de associação $(\eta_1, \eta_2) = (0, 2; 0, 25)$	225
E.4	Robustez	234
F	Aplicação	239
F.1	Trajetórias longitudinais para uma amostra de pacientes	239
	Referências Bibliográficas	241

Lista de Abreviaturas

ERICO	Estratégia do Registro de Insuficiência Cororanana
EQM	Erro Quadrático Médio
FIA	Função de Incidência Acumulada
HU-USP	Hospital Universitário da USP
REQM	Raiz do Erro Quadrático Médio
REQMR	Raiz do Erro Quadrático Médio Relativo
SCA	Síndrome Cororanana Aguda
VI	Viés
VIR	Viés Relativo

Lista de Símbolos

$\alpha(\cdot)$	Função de taxa da falha da causa-específica
$\lambda(\cdot)$	Função de taxa da falha da subdistribuição
$S(\cdot)$	Função de sobrevivência global
$\Lambda(\cdot)$	Função de intensidade acumulada
$N(\cdot)$	Processo de contagem
$G(\cdot)$	Função crescente monótona especificada

Lista de Figuras

4.1	Funções de Taxa de Falha da Causa-Específica $\alpha_1(t)$ e $\alpha_2(t)$ para valores dos parâmetros fixados.	22
4.2	(a) Modelo com 3 estados, em que 2 representa a causa de interesse e 3 representa as outras causas; (b) Processo original de riscos competitivos com estado 1 transiente.	28
4.3	Trajatórias de $\zeta_2(t)$ para processos de riscos competitivos usual, para um indivíduo que falhou pela causa 2(a) um indivíduo que falhou pela causa 3 (b).	29
4.4	Trajatórias de $\zeta_2(t)$ para um indivíduo que falhou pela causa 2, mas transitou no estado 1(a); indivíduo que falhou pela causa 2, sem transitar pelo estado 1(b); indivíduo que falhou pela causa 3(c) e indivíduo que não falhou por nenhuma causa(d).	30
4.5	Processo da taxa de falha da subdistribuição.	30
4.6	Razão da $FIA_1(t)$ e razão de chances para valores dos parâmetros fixados, exceto a covável binária.	34
4.7	Razão da $FIA_2(t)$ e razão de chances para valores dos parâmetros fixados, exceto a covável binária.	34
5.1	Cenários de Simulação.	47
6.1	Curvas de Kaplan-Meier por SCA.	55
6.2	Função de incidência acumulada sem estratificação de covável.	56
6.3	Função de incidência acumulada por sexo.	56
6.4	Função de incidência acumulada por tipo de SCA.	57
6.5	Função de incidência acumulada por insuficiência cardíaca.	57
6.6	Função de incidência acumulada por fração de ejeção do ventrículo esquerdo.	58
6.7	Função de incidência acumulada por classificação do IMC.	58
6.8	Função de incidência acumulada por Sedentarismo.	59
6.9	Função de incidência acumulada por Diabetes.	59
6.10	Histograma para a variável atividade física total e o log(atividade física total) em horas.	60
6.11	Taxa de Falha da Causa-Específica $\alpha_1(t)$ e $\alpha_2(t)$ para valores dos parâmetros estimados pelo modelo Weibull Imprópria.	63

6.12 Taxa de Falha da Causa-Específica $\alpha_1(t)$ e $\alpha_2(t)$ para valores dos parâmetros estimados pelo modelo Weibull Imprópria. 64

6.13 Taxa de Falha da Causa-Específica $\alpha_1(t)$ e $\alpha_2(t)$ para valores dos parâmetros estimados pelo modelo Weibull Imprópria. 64

6.14 Razão de chances para parâmetros estimados, estratificado por sexo e considerando óbitos por causas cardiovasculares. 65

6.15 Razão de chances para parâmetros estimados, estratificado por sexo e considerando demais causas de óbitos. 65

6.16 Razão de chances para parâmetros estimados, estratificado por idade (Quartil 1 e 3) e considerando óbitos por causas cardiovasculares. 66

6.17 Razão de chances para parâmetros estimados, estratificado por idade (Quartil 1 e 3) e considerando demais causas de óbitos. 66

6.18 Resíduo Cox-Snell para o modelo conjunto Fine-Gray. 66

6.19 Resíduo Cox-Snell para o modelo conjunto Weibull Imprópria. 67

6.20 Resíduo Cox-Snell para o modelo conjunto da Mistura Semiparamétrica. 68

6.21 Função de incidência acumulada sem estratificação de covariável (1=óbito, 2=alta). 69

6.22 Função de incidência acumulada por tipo de droga (1=óbito, 2=alta). 69

6.23 Função de incidência acumulada por sexo, (1=óbito, 2=alta). 70

6.24 Histograma para a bilirrubina e a log(bilirrubina) em mg/dl. 70

6.25 Trajetórias longitudinais de log(bilirrubina) para uma sub-amostra de pacientes. 71

6.26 Taxa de Falha da Causa-Específica $\alpha_1(t)$ e $\alpha_2(t)$ para valores dos parâmetros estimados. 73

6.27 Razão de chances para parâmetros estimados, estratificado por sexo e considerando óbitos por causas cardiovasculares. 73

6.28 Razão de chances para parâmetros estimados, estratificado por sexo e considerando demais causas de óbitos. 74

6.29 Resíduo Cox-Snell para o modelo conjunto Fine-Gray. 75

6.30 Resíduo Cox-Snell para o modelo conjunto Weibull Imprópria. 75

6.31 Resíduo Cox-Snell para o modelo conjunto da Mistura Semiparamétrica. 76

E.1 Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{01} (intercepto) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 177

E.2 Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{02} (binária) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 178

E.3 Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{03} (normal) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 178

E.4 Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{04} (gama) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 179

E.5 Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{05} (tempo) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 179

E.6 Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de σ para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 180

E.7 Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de σ_e para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 180

E.8 Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{11} (intercepto) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 181

E.9 Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{12} (binária) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 181

E.10 Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{13} (normal) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 182

E.11 Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{14} (normal) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 182

E.12 Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{21} (intercepto) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 183

E.13 Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{22} (binária) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 183

E.14 Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{23} (normal) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 184

E.15 Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{24} (normal) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 184

E.16 Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de ξ_1 para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 185

E.17 Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de ξ_2 para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 185

E.18 Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de μ_{12} para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 186

E.19 Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de η_1 negativo segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 186

E.20 Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de η_2 negativo segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 187

E.21 Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{01} (intercepto) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 188

E.22 Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{02} (binária) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 188

E.23 Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{03} (normal) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 189

E.24 Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{04} (gama) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 189

E.25 Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{05} (tempo) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 190

E.26 Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de σ para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 190

E.27 Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de σ_e para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 191

E.28 Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{11} (intercepto) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 191

E.29 Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{12} (binária) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 192

E.30 Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{13} (normal) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 192

E.31 Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{14} (normal) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 193

E.32 Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{21} (intercepto) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 193

E.33 Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{22} (binária) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.	194
E.34 Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{23} (normal) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.	194
E.35 Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{24} (normal) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.	195
E.36 Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de ξ_1 para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.	195
E.37 Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de ξ_2 para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.	196
E.38 Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de μ_{12} para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.	196
E.39 Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de η_1 positivo segundo tamanho amostral e proporção de censuras.	197
E.40 Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de η_2 positivo segundo tamanho amostral e proporção de censuras.	197
E.41 Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{01} (intercepto) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.	198
E.42 Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{02} (binária) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.	198
E.43 Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{03} (normal) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.	199
E.44 Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{04} (gama) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.	199
E.45 Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{05} (tempo) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.	200
E.46 Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de σ para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.	200
E.47 Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de σ_e para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.	201
E.48 Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{11} (intercepto) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.	201
E.49 Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{12} (binária) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.	202

E.50 Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{13} (normal) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 202

E.51 Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{14} (normal) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 203

E.52 Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{21} (intercepto) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 203

E.53 Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{22} (binária) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 204

E.54 Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{23} (normal) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 204

E.55 Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{24} (normal) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 205

E.56 Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de η_1 negativo segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 205

E.57 Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de η_2 negativo segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 206

E.58 Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{01} (intercepto) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 207

E.59 Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{02} (binária) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 207

E.60 Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{03} (normal) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 208

E.61 Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{04} (gama) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 208

E.62 Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{05} (tempo) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 209

E.63 Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de σ para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 209

E.64 Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de σ_e para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 210

E.65 Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{11} (intercepto) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 210

E.66 Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{12} (binária) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 211

E.67 Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{13} (normal) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 211

E.68 Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{14} (normal) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 212

E.69 Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{21} (intercepto) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 212

E.70 Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{22} (binária) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 213

E.71 Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{23} (normal) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 213

E.72 Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{24} (normal) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 214

E.73 Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de η_1 positivo segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 214

E.74 Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de η_2 positivo segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 215

E.75 Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{01} (intercepto) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 216

E.76 Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{02} (binária) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 216

E.77 Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{03} (normal) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 217

E.78 Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{04} (gama) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 217

E.79 Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{05} (tempo) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 218

E.80 Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de σ para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 218

E.81 Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de σ_e para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 219

E.82 Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{11} (intercepto) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 219

E.83 Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{12} (binária) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 220

E.84 Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{13} (normal) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 220

E.85 Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{14} (normal) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.	221
E.86 Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{21} (intercepto) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.	221
E.87 Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{22} (binária) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.	222
E.88 Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{23} (normal) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.	222
E.89 Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{24} (normal) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.	223
E.90 Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de η_1 negativo segundo tamanho amostral e proporção de censuras.	223
E.91 Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de η_2 negativo segundo tamanho amostral e proporção de censuras.	224
E.92 Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{01} (intercepto) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.	225
E.93 Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{02} (binária) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.	225
E.94 Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{03} (normal) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.	226
E.95 Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{04} (gama) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.	226
E.96 Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{05} (tempo) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.	227
E.97 Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de σ para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.	227
E.98 Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de σ_e para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.	228

E.99 Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{11} (intercepto) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 228

E.100 Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{12} (binária) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 229

E.101 Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{13} (normal) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 229

E.102 Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{14} (normal) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 230

E.103 Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{21} (intercepto) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 230

E.104 Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{22} (binária) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 231

E.105 Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{23} (normal) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 231

E.106 Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{24} (normal) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 232

E.107 Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de η_1 positivo segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 232

E.108 Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de η_2 positivo segundo tamanho amostral e proporção de censuras. 233

E.109 Uma amostra Gerada e Ajustada pelo Modelo Conjunto Fine-Gray. 234

E.110 Uma amostra Gerada pela Mistura Semiparamétrica e Ajustada pelo Modelo Conjunto Fine-Gray. 234

E.111 Uma amostra Gerada pela Weibull-IM e Ajustada pelo Modelo Conjunto Fine-Gray. 235

E.112 Uma amostra Gerada e Ajustada pelo Modelo Conjunto da Mistura Semiparamétrica. 235

E.113 Uma amostra Gerada Pelo modelo Fine-Gray e Ajustada pelo Modelo Conjunto da Mistura Semiparamétrica. 236

E.114 Uma amostra Gerada pelo Modelo Weibull-IM e Ajustada pelo Modelo Conjunto da Mistura Semiparamétrica. 236

E.115 Uma amostra Gerada e Ajustada pelo Modelo Conjunto da Weibull-IM. 237

E.116	Uma amostra Gerada pela Mistura Semiparamétrica e Ajustada pelo Modelo Conjunto Weibull-IM.	237
E.117	Uma amostra Gerada pelo Modelo Fine-Gray e Ajustada pelo Modelo Conjunto Weibull-IM.	238
F.1	Trajетórias longitudinais da $\log(\text{atividade física total})$ para uma sub-amostra de pacientes.	239

Lista de Tabelas

5.1	Valores dos parâmetros Modelo Weibull Imprópria	47
5.2	Valores dos parâmetros Modelo Conjunto Fine-Gray	48
5.3	Valores dos parâmetros Modelo Conjunto da Mistura Semiparamétrica	48
5.4	Cenários de simulação da Robustez	49
5.5	Valores dos parâmetros no exercício de Robustez	49
6.1	Resultado dos testes de Gray para as principais covariáveis do estudo ERICO, estratificada pelos grupos de eventos competitivos.	59
6.2	Estimativas dos parâmetros do submodelo longitudinal da modelagem conjunta para o modelo Weibull imprópria.	61
6.3	Estimativas dos parâmetros do submodelo longitudinal da modelagem conjunta para o modelo de Fine-Gray (valor-p obtido pelo teste Wald).	62
6.4	Estimativas dos parâmetros do submodelo longitudinal da modelagem conjunta para o modelo Mistura semiparamétrica.	62
6.5	Estimativas dos parâmetros do submodelo de sobrevivência da modelagem conjunta para os modelos Proposto e Rizopoulos.	67
6.6	Resultado dos testes de Gray para as covariáveis da CBP, estratificada pelos grupos de eventos competitivos.	71
6.7	Estimativas dos parâmetros do submodelo longitudinal da modelagem conjunta para o modelo Conjunto de Fine-Gray.	72
6.8	Estimativas dos parâmetros do submodelo longitudinal da modelagem conjunta para o modelo Weibull Imprópria.	72
6.9	Estimativas dos parâmetros do submodelo longitudinal da modelagem conjunta para o modelo Mistura semiparamétrica.	72
6.10	Estimativas dos parâmetros do submodelo de sobrevivência propostos e o modelo do Rizopoulos.	74
D.1	Distribuição Weibull imprópria - Resultados da simulação para falhas , $n = 400$, 0% de censura e $\eta_1 = -0, 2$	125
D.2	Distribuição Weibull imprópria - Resultados da simulação para falhas , $n = 600$, 0% de censura e $\eta_1 = -0, 2$	126

D.3	Distribuição Weibull imprópria - Resultados da simulação para falhas , $n = 1000$, 0% de censura e $\eta_1 = -0, 2$	126
D.4	Distribuição Weibull imprópria - Resultados da simulação para falhas , $n = 2000$, 0% de censura e $\eta_1 = -0, 2$	127
D.5	Distribuição Weibull imprópria - Resultados da simulação para falhas , $n = 400$, 25% de censura e $\eta_1 = -0, 2$	127
D.6	Distribuição Weibull imprópria - Resultados da simulação para falhas , $n = 600$, 25% de censura e $\eta_1 = -0, 2$	128
D.7	Distribuição Weibull imprópria - Resultados da simulação para falhas , $n = 1000$, 25% de censura e $\eta_1 = -0, 2$	128
D.8	Distribuição Weibull imprópria - Resultados da simulação para falhas , $n = 2000$, 25% de censura e $\eta_1 = -0, 2$	129
D.9	Distribuição Weibull imprópria - Resultados da simulação para falhas , $n = 400$, 50% de censura e $\eta_1 = -0, 2$	129
D.10	Distribuição Weibull imprópria - Resultados da simulação para falhas , $n = 600$, 50% de censura e $\eta_1 = -0, 2$	130
D.11	Distribuição Weibull imprópria - Resultados da simulação para falhas , $n = 1000$, 50% de censura e $\eta_1 = -0, 2$	130
D.12	Distribuição Weibull imprópria - Resultados da simulação para falhas , $n = 2000$, 50% de censura e $\eta_1 = -0, 2$	131
D.13	Distribuição Weibull imprópria - Resultados da simulação para falhas , $n = 400$, 0% de censura e $\eta_1 = 0, 2$	131
D.14	Distribuição Weibull imprópria - Resultados da simulação para falhas , $n = 600$, 0% de censura e $\eta_1 = 0, 2$	132
D.15	Distribuição Weibull imprópria - Resultados da simulação para falhas , $n = 1000$, 0% de censura e $\eta_1 = 0, 2$	132
D.16	Distribuição Weibull imprópria - Resultados da simulação para falhas , $n = 2000$, 0% de censura e $\eta_1 = 0, 2$	133
D.17	Distribuição Weibull imprópria - Resultados da simulação para falhas , $n = 400$, 25% de censura e $\eta_1 = 0, 2$	133
D.18	Distribuição Weibull imprópria - Resultados da simulação para falhas , $n = 600$, 25% de censura e $\eta_1 = 0, 2$	134
D.19	Distribuição Weibull imprópria - Resultados da simulação para falhas , $n = 1000$, 25% de censura e $\eta_1 = 0, 2$	134
D.20	Distribuição Weibull imprópria - Resultados da simulação para falhas , $n = 2000$, 25% de censura e $\eta_1 = 0, 2$	135
D.21	Distribuição Weibull imprópria - Resultados da simulação para falhas , $n = 400$, 50% de censura e $\eta_1 = 0, 2$	135
D.22	Distribuição Weibull imprópria - Resultados da simulação para falhas , $n = 600$, 50% de censura e $\eta_1 = 0, 2$	136

D.23 Distribuição Weibull imprópria - Resultados da simulação para falhas , $n = 1000$, 50% de censura e $\eta_1 = 0, 2$.	136
D.24 Distribuição Weibull imprópria - Resultados da simulação para falhas , $n = 2000$, 50% de censura e $\eta_1 = 0, 2$.	137
D.25 Distribuição Fine Gray - Resultados da simulação para falhas , $n = 400$, 0% de censura e $\eta_1 = -0, 2$.	137
D.26 Distribuição Fine Gray - Resultados da simulação para falhas , $n = 600$, 0% de censura e $\eta_1 = -0, 2$.	138
D.27 Distribuição Fine Gray - Resultados da simulação para falhas , $n = 1000$, 0% de censura e $\eta_1 = -0, 2$.	138
D.28 Distribuição Fine Gray - Resultados da simulação para falhas , $n = 2000$, 0% de censura e $\eta_1 = -0, 2$.	139
D.29 Distribuição Fine Gray - Resultados da simulação para falhas , $n = 400$, 25% de censura e $\eta_1 = -0, 2$.	139
D.30 Distribuição Fine Gray - Resultados da simulação para falhas , $n = 600$, 25% de censura e $\eta_1 = -0, 2$.	140
D.31 Distribuição Fine Gray - Resultados da simulação para falhas , $n = 1000$, 25% de censura e $\eta_1 = -0, 2$.	140
D.32 Distribuição Fine Gray - Resultados da simulação para falhas , $n = 2000$, 25% de censura e $\eta_1 = -0, 2$.	141
D.33 Distribuição Fine Gray - Resultados da simulação para falhas , $n = 400$, 50% de censura e $\eta_1 = -0, 2$.	141
D.34 Distribuição Fine Gray - Resultados da simulação para falhas , $n = 600$, 50% de censura e $\eta_1 = -0, 2$.	142
D.35 Distribuição Fine Gray - Resultados da simulação para falhas , $n = 1000$, 50% de censura e $\eta_1 = -0, 2$.	142
D.36 Distribuição Fine Gray - Resultados da simulação para falhas , $n = 2000$, 50% de censura e $\eta_1 = -0, 2$.	143
D.37 Distribuição Fine Gray - Resultados da simulação para falhas , $n = 400$, 0% de censura e $\eta_1 = 0, 2$.	143
D.38 Distribuição Fine Gray - Resultados da simulação para falhas , $n = 600$, 0% de censura e $\eta_1 = 0, 2$.	144
D.39 Distribuição Fine Gray - Resultados da simulação para falhas , $n = 1000$, 0% de censura e $\eta_1 = 0, 2$.	144
D.40 Distribuição Fine Gray - Resultados da simulação para falhas , $n = 2000$, 0% de censura e $\eta_1 = 0, 2$.	145
D.41 Distribuição Fine Gray - Resultados da simulação para falhas , $n = 400$, 25% de censura e $\eta_1 = 0, 2$.	145
D.42 Distribuição Fine Gray - Resultados da simulação para falhas , $n = 600$, 25% de censura e $\eta_1 = 0, 2$.	146

D.43 Distribuição Fine Gray - Resultados da simulação para falhas , $n = 1000$, 25% de censura e $\eta_1 = 0, 2$	146
D.44 Distribuição Fine Gray - Resultados da simulação para falhas , $n = 2000$, 25% de censura e $\eta_1 = 0, 2$	147
D.45 Distribuição Fine Gray - Resultados da simulação para falhas , $n = 400$, 50% de censura e $\eta_1 = 0, 2$	147
D.46 Distribuição Fine Gray - Resultados da simulação para falhas , $n = 600$, 50% de censura e $\eta_1 = 0, 2$	148
D.47 Distribuição Fine Gray - Resultados da simulação para falhas , $n = 1000$, 50% de censura e $\eta_1 = 0, 2$	148
D.48 Distribuição Fine Gray - Resultados da simulação para falhas , $n = 2000$, 50% de censura e $\eta_1 = 0, 2$	149
D.49 Distribuição Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação para falhas , $n = 400$, 0% de censura e $\eta_1 = -0, 2$	149
D.50 Distribuição Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação para falhas , $n = 600$, 0% de censura e $\eta_1 = -0, 2$	150
D.51 Distribuição Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação para falhas , $n = 1000$, 0% de censura e $\eta_1 = -0, 2$	150
D.52 Distribuição Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação para falhas , $n = 2000$, 0% de censura e $\eta_1 = -0, 2$	151
D.53 Distribuição Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação para falhas , $n = 400$, 25% de censura e $\eta_1 = -0, 2$	151
D.54 Distribuição Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação para falhas , $n = 600$, 25% de censura e $\eta_1 = -0, 2$	152
D.55 Distribuição Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação para falhas , $n = 1000$, 25% de censura e $\eta_1 = -0, 2$	152
D.56 Distribuição Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação para falhas , $n = 2000$, 25% de censura e $\eta_1 = -0, 2$	153
D.57 Distribuição Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação para falhas , $n = 400$, 50% de censura e $\eta_1 = -0, 2$	153
D.58 Distribuição Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação para falhas , $n = 600$, 50% de censura e $\eta_1 = -0, 2$	154
D.59 Distribuição Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação para falhas , $n = 1000$, 50% de censura e $\eta_1 = -0, 2$	154
D.60 Distribuição Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação para falhas , $n = 2000$, 50% de censura e $\eta_1 = -0, 2$	155
D.61 Distribuição Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação para falhas , $n = 400$, 0% de censura e $\eta_1 = 0, 2$	155
D.62 Distribuição Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação para falhas , $n = 600$, 0% de censura e $\eta_1 = 0, 2$	156

D.63 Distribuição Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação para falhas , $n = 1000$, 0% de censura e $\eta_1 = 0, 2$	156
D.64 Distribuição Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação para falhas , $n = 2000$, 0% de censura e $\eta_1 = 0, 2$	157
D.65 Distribuição Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação para falhas , $n = 400$, 25% de censura e $\eta_1 = 0, 2$	157
D.66 Distribuição Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação para falhas , $n = 600$, 25% de censura e $\eta_1 = 0, 2$	158
D.67 Distribuição Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação para falhas , $n = 1000$, 25% de censura e $\eta_1 = 0, 2$	158
D.68 Distribuição Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação para falhas , $n = 2000$, 25% de censura e $\eta_1 = 0, 2$	159
D.69 Distribuição Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação para falhas , $n = 400$, 50% de censura e $\eta_1 = 0, 2$	159
D.70 Distribuição Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação para falhas , $n = 600$, 50% de censura e $\eta_1 = 0, 2$	160
D.71 Distribuição Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação para falhas , $n = 1000$, 50% de censura e $\eta_1 = 0, 2$	160
D.72 Distribuição Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação para falhas , $n = 2000$, 50% de censura e $\eta_1 = 0, 2$	161
D.73 Dados Gerados e Ajustados pelo Modelo Conjunto Fine-Gray - Resultados da simulação, $n=1000$, $cens=25\%$	161
D.74 Dados Gerados pela Mistura Semiparamétrica e Ajustados pelo Modelo Con- junto Fine-Gray - Resultados da simulação, $n=1000$, $cens=25\%$	162
D.75 Dados Gerados pela Modelo Weibull Imprópria e Ajustados pelo Modelo Con- junto Fine-Gray - Resultados da simulação, $n=1000$, $cens=25\%$	162
D.76 Dados Gerados e Ajustados pelo Modelo Conjunto Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação, $n=1000$, $cens=25\%$	162
D.77 Dados Gerados pela Modelo Weibull Imprópria e Ajustados pelo Modelo Con- junto Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação, $n=1000$, $cens=25\%$	163
D.78 Dados Gerados pelo Modelo Fine-Gray e Ajustados pelo Modelo Conjunto Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação, $n=1000$, $cens=25\%$	163
D.79 Dados Gerados e Ajustados pelo Modelo Conjunto Weibull Imprópria - Re- sultados da simulação, $n=1000$, $cens=25\%$	163
D.80 Dados Gerados pelo Modelo Mistura Semiparamétrica e Ajustados pelo Mo- delo Conjunto Weibull Imprópria - Resultados da simulação, $n=1000$, $cens=25\%$	164
D.81 Dados Gerados pelo Modelo Fine-Gray e Ajustados pelo Modelo Conjunto Weibull Imprópria - Resultados da simulação, $n=1000$, $cens=25\%$	164
D.82 Dados Gerados e Ajustados pelo Modelo Conjunto Fine-Gray - Resultados da simulação, $n=1000$, $cens=50\%$	165

D.83	Dados Gerados pela Mistura Semiparamétrica e Ajustados pelo Modelo Conjunto Fine-Gray - Resultados da simulação, $n=1000, cens=50\%$	165
D.84	Dados Gerados pela Modelo Weibull Imprópria e Ajustados pelo Modelo Conjunto Fine-Gray - Resultados da simulação, $n=1000, cens=50\%$	165
D.85	Dados Gerados e Ajustados pelo Modelo Conjunto Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação, $n=1000, cens=50\%$	166
D.86	Dados Gerados pela Modelo Weibull Imprópria e Ajustados pelo Modelo Conjunto Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação, $n=1000, cens=50\%$	166
D.87	Dados Gerados pelo Modelo Fine-Gray e Ajustados pelo Modelo Conjunto Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação, $n=1000, cens=50\%$	166
D.88	Dados Gerados e Ajustados pelo Modelo Conjunto Weibull Imprópria - Resultados da simulação, $n=1000, cens=50\%$	167
D.89	Dados Gerados pelo Modelo Mistura Semiparamétrica e Ajustados pelo Modelo Conjunto Weibull Imprópria - Resultados da simulação, $n=1000, cens=50\%$	167
D.90	Dados Gerados pelo Modelo Fine-Gray e Ajustados pelo Modelo Conjunto Weibull Imprópria - Resultados da simulação, $n=1000, cens=50\%$	168
D.91	Dados Gerados e Ajustados pelo Modelo Conjunto Fine-Gray - Resultados da simulação, $n=2000, cens=25\%$	168
D.92	Dados Gerados pela Mistura Semiparamétrica e Ajustados pelo Modelo Conjunto Fine-Gray - Resultados da simulação, $n=2000, cens=25\%$	169
D.93	Dados Gerados pela Modelo Weibull Imprópria e Ajustados pelo Modelo Conjunto Fine-Gray - Resultados da simulação, $n=2000, cens=25\%$	169
D.94	Dados Gerados e Ajustados pelo Modelo Conjunto Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação, $n=2000, cens=25\%$	169
D.95	Dados Gerados pela Modelo Weibull Imprópria e Ajustados pelo Modelo Conjunto Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação, $n=2000, cens=25\%$	170
D.96	Dados Gerados pelo Modelo Fine-Gray e Ajustados pelo Modelo Conjunto Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação, $n=2000, cens=25\%$	170
D.97	Dados Gerados e Ajustados pelo Modelo Conjunto Weibull Imprópria - Resultados da simulação, $n=2000, cens=25\%$	170
D.98	Dados Gerados pelo Modelo Mistura Semiparamétrica e Ajustados pelo Modelo Conjunto Weibull Imprópria - Resultados da simulação, $n=2000, cens=25\%$	171
D.99	Dados Gerados pelo Modelo Fine-Gray e Ajustados pelo Modelo Conjunto Weibull Imprópria - Resultados da simulação, $n=2000, cens=25\%$	171
D.100	Dados Gerados e Ajustados pelo Modelo Conjunto Fine-Gray - Resultados da simulação, $n=2000, cens=50\%$	172
D.101	Dados Gerados pela Mistura Semiparamétrica e Ajustados pelo Modelo Conjunto Fine-Gray - Resultados da simulação, $n=2000, cens=50\%$	172
D.102	Dados Gerados pela Modelo Weibull Imprópria e Ajustados pelo Modelo Conjunto Fine-Gray - Resultados da simulação, $n=2000, cens=50\%$	172

D.103	Dados Gerados e Ajustados pelo Modelo Conjunto Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação, n=2000,cens=50%.	173
D.104	Dados Gerados pela Modelo Weibull Imprópria e Ajustados pelo Modelo Conjunto Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação, n=2000,cens=50%. 173	
D.105	Dados Gerados pelo Modelo Fine-Gray e Ajustados pelo Modelo Conjunto Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação, n=2000,cens=50%. . .	173
D.106	Dados Gerados e Ajustados pelo Modelo Conjunto Weibull Imprópria - Resultados da simulação, n=2000,cens=50%.	174
D.107	Dados Gerados pelo Modelo Mistura Semiparamétrica e Ajustados pelo Modelo Conjunto Weibull Imprópria - Resultados da simulação, n=2000,cens=50%. 174	
D.108	Dados Gerados pelo Modelo Fine-Gray e Ajustados pelo Modelo Conjunto Weibull Imprópria - Resultados da simulação, n=2000,cens=50%.	175
D.109	Medidas de Ajuste do modelo para Dado Gerado pelo modelo Weibull Imprópria e ajustados pelos três modelos: Medidas das estimativas dos parâmetros. . .	175
D.110	Medidas de Ajuste do modelo para Dado Gerado pelo modelo Fine-Gray e ajustados pelos três modelos.	175
D.111	Medidas de Ajuste do modelo para Dado Gerado pela Mistura Semiparamétrica e ajustados pelos três modelos.	176

Capítulo 1

Introdução

Em muitos estudos na área médica, o principal interesse está no tempo de vida de pacientes com alguma doença. Como exemplo e motivação desse trabalho, tem-se o estudo ERICO (Estratégia do Registro de Insuficiência Coronariana) realizado no Hospital Universitário da USP, HU-USP, (Santos et al., 2015). O principal objetivo é avaliar a sobrevida de pacientes com mais de 23 anos que deram entrada no HU com síndrome coronariana aguda. Neste estudo em particular, é de interesse avaliar se os óbitos acontecem por causas cardiovasculares ou outras causas, além de estudar quais fatores prognósticos estão mais associados com óbito por causa cardiovascular. Assim, esses dados apresentam a informação do tempo de sobrevivência dos pacientes bem como a causa do óbito para os que faleceram ao longo do estudo. De maneira geral, quando a falha pode ocorrer por mais de uma causa e a ocorrência de uma impedir a ocorrência das demais, então os dados apresentam riscos competitivos.

Outra característica dos dados do estudo ERICO é que os pacientes incluídos no estudo foram acompanhados após a alta hospitalar. Nesse acompanhamento, diversas variáveis foram observadas periodicamente. Em uma análise preliminar, foi avaliado o efeito na sobrevida a longo prazo do nível de atividade física dos pacientes que sobreviveram mais de 30 dias após a internação por SCA (Síndrome Coronariana aguda). Neste caso, a modelagem foi feita por meio de um modelo de Cox em que o nível de atividade física, avaliada por meio de questionário aplicado periodicamente, foi incluída como covariável dependente do tempo.

Uma das perguntas que não foi respondida nessa análise preliminar é sobre o efeito do nível de atividade física em cada causa de óbito (em especial, os óbitos por causas cardiovasculares). Além disso, uma outra questão que surgiu foi entender quais fatores estão associados a um maior nível de atividade física (medida em horas semanais em atividades físicas leves, moderadas e intensas). Nessa discussão, ficou claro que existe interesse na modelagem tanto do nível de atividade física (medidas em horas semanais) quanto do tempo de sobrevida considerando-se as diferentes causas de óbito.

Nesse estudo, os pesquisadores sabem que os dados longitudinais e o tempo de sobrevida dos pacientes estão relacionados, o que torna importante considerar modelos conjuntos para o tempo de sobrevida e as medidas longitudinais nessa análise.

Devido ao grande avanço computacional nas últimas décadas, o estudo de modelos conjuntos de dados longitudinais e sobrevida ganhou bastante visibilidade. Para mais detalhes ver as referências [Faucett e Thomas \(1996\)](#), [Henderson, Diggle e Dobson \(2000\)](#) e [Tsiatis e Davidian \(2004\)](#).

Motivados pelo estudo ERICO, este trabalho visa trazer contribuição para a modelagem conjunta de dados longitudinais e de sobrevivência na presença de riscos competitivos. Na literatura, tem-se alguns trabalhos nesta área e, conforme será relatado na revisão bibliográfica, ainda são poucos os trabalhos que consideram a estrutura de riscos competitivos.

1.1 Revisão Bibliográfica

Considerando o tópico de riscos competitivos, os pesquisadores tiveram um maior interesse nessa abordagem em meados da década de 70. Um exemplo importante é [Gail \(1975\)](#), que estabeleceu conceitos mais rigorosos para os riscos competitivos. Ele buscou um resgate histórico do que tinha sido feito até o momento, e definiu nomenclaturas, que serviram como ponto de partida para os próximos pesquisadores na área. Três anos depois, com uma maior formalidade, [Prentice et al. \(1978\)](#) propuseram o conceito de função de taxa de falha por causa-específica (função que calcula a probabilidade de falha no instante t pela causa de interesse) e, além disso, propuseram um estimador para a função de taxa de falha por causa-específica. Para mais detalhes veja [Kalbfleisch e Prentice \(2011\)](#).

Uma década depois, [Gray \(1988\)](#) desenvolveu o teste chamado de teste para k amostras. O objetivo deste teste é comparar as curvas de incidência acumulada de diferentes grupos. A função de incidência acumulada é bastante importante em riscos competitivos, pois permite calcular a probabilidade de falha até o instante t de uma causa de interesse. [Gray \(1988\)](#) desenvolveu a teoria assintótica para o teste com k -amostras, o qual indicou aproximação adequada em amostras de tamanho moderado. A teoria assintótica foi baseada em processos de contagem e usando o teorema do limite central para martingais.

Uma outra corrente de autores contribuiu com modelos para riscos competitivos usando a regressão de Cox, como por exemplo, [Lunn e McNeil \(1995\)](#), que criaram dois métodos para a estimação de parâmetros em modelos com riscos competitivos. No entanto, em ambos os casos foram utilizados um modelo de regressão de Cox assumindo independência entre tempos latentes associados a cada causa de falha.

[Lin \(1997\)](#) propôs uma maneira alternativa para estimar a função de incidência acumulada possibilitando a construção de bandas de confiança para a função de incidência acumulada. Utilizando o argumento de que a função de taxa de falha da causa-específica não tem uma interpretação tão clara e direta na probabilidade de falha, [Fine e Gray \(1999\)](#) criaram um modelo de regressão semiparamétrico de riscos proporcionais, com o intuito de avaliar diretamente o efeito de uma covariável na função de incidência acumulada, e, devido à fácil interpretação, o modelo se popularizou e houve extensões para covariáveis dependentes no tempo. [Beyersmann e Schumacher \(2008\)](#) incluíram covariáveis dependentes no tempo via processos estocásticos multiestados.

Entretanto, quando a suposição de taxas de falha proporcionais não é satisfeita, não é apropriado utilizar os modelos que fazem essa suposição. Para contornar este problema, alguns autores propuseram modelos paramétricos para a função de incidência acumulada. Por exemplo, [Jeong e Fine \(2006\)](#) propuseram a distribuição de Gompertz, no entanto, o risco deveria ser monótono (crescente ou decrescente). Cerca de dez anos depois, [Haile et al. \(2016\)](#) estenderam a distribuição de Gompertz com um parâmetro adicional de forma. A vantagem desse parâmetro adicional é captar riscos unimodais, contudo não capta riscos com a forma de banheira.

[Cheng \(2009\)](#) usou a distribuição estendida da log-logística, com a intenção de acomodar riscos da forma sigmóide. A outra vantagem desse modelo é a interpretação dos resultados em termos de razão de chances. Um modelo paramétrico mais recente foi proposto por [Baghestani e Hosseini-Baharanchi \(2019\)](#), em que os autores estenderam a distribuição Weibull, permitindo uma caracterização imprópria. Entretanto, a distribuição Weibull imprópria foi desenvolvida para riscos monótonos (crescentes ou decrescentes), ou seja, essa distribuição tem potencial para extensões que acomode riscos unimodais, ou até mesmo riscos em forma de banheira.

Outra possibilidade para modelagem é via mistura de modelos semiparamétricos. No

artigo de [Chen \(2010\)](#) foi proposta a mistura de modelos semiparamétricos, levando em consideração todos os tempos de falha de todas as causas por meio de uma cópula. Motivados pelo artigo de [Chen \(2010\)](#), os autores [Choi e Huang \(2014\)](#) propuseram uma especificação semiparamétrica da mistura de modelos, em que a sobrevivência é modelada por meio de uma classe de modelos semiparamétricos que engloba o modelo de riscos proporcionais e o modelo de chances proporcionais, permitindo covariáveis dependentes do tempo.

No âmbito computacional, as contribuições mais citadas na literatura foram: [Wreede et al. \(2011\)](#) que criaram um pacote no software R, aplicando uma abordagem não paramétrica e semiparamétrica do modelo de Cox. Além disso, [Jackson et al. \(2011\)](#) criaram um pacote no R usando a abordagem de [Fine e Gray \(1999\)](#) conjuntamente com a extensão proposta por [Beyersmann e Schumacher \(2008\)](#).

Mudando para o contexto de dados longitudinais, os primeiros trabalhos remontam a década de 70, como por exemplo [Koch et al. \(1977\)](#), que propuseram uma análise de experimentos com medidas repetidas com dados categóricos. No ano seguinte, [Stanish, Gillings e Koch \(1978\)](#) analisaram dados longitudinais com presença de dados faltantes, e o procedimento de estimação foi por máxima verossimilhança, semelhante aos utilizados para a análise generalizada de mínimos quadrados de dados categóricos, em que assumia-se que os dados faltantes eram distribuídos aleatoriamente com baixa probabilidade.

[Laird e Ware \(1982\)](#) tiveram um trabalho relevante na área de dados longitudinais por meio de um modelo com efeitos aleatórios, pois segundo [Laird e Ware \(1982\)](#) o modelo multivariado é limitado quando aplicado em um grande banco de dados. Em contrapartida, o modelo com efeitos aleatórios pode ser utilizado facilmente, pois a estimação é dada por máxima verossimilhança e algoritmo EM. É importante ressaltar que os modelos com efeitos aleatórios ainda são bastante utilizados para analisar esse tipo de dado, como por exemplo, [Vacek, Mickey e Bell \(1989\)](#), que aplicaram o modelo de efeitos aleatórios em dados de função pulmonar de 31 pacientes com sarcoidose.

Em uma perspectiva semelhante, [Hirst et al. \(1991\)](#) abordaram os modelos de efeitos aleatórios não lineares e segundo os autores, alguns desses modelos são facilmente estendidos e de fácil implementação via algoritmo EM. Mudando a abordagem de pesquisa, [Davis \(1991\)](#) propôs um modelo semiparamétrico e não paramétrico para dados longitudinais. A motivação é devida a escassez de técnicas para lidar com situações em que a variável resposta não é normal e a vantagem dessa técnica é que permite-se modelar os dados faltantes.

Utilizando um caminho diferente da estatística clássica, [Lange, Carlin e Gelfand \(1992\)](#) modelaram a contagem de células CD4 na infecção por HIV via uma abordagem bayesiana com modelos hierárquicos, em que o processo para analisar os dados longitudinais é construído via modelos não lineares, com possível incorporação de ponto de mudança e utilizando distribuições *a priori*.

Retomando os modelos com efeitos aleatórios, com o avanço da tecnologia na década de 90, foi possível utilizar técnicas computacionais mais sofisticadas, por exemplo, o amostrador de gibbs, que consiste em uma técnica computacional refinada para a estimação de parâmetros, segundo [Gilks et al. \(1993\)](#), amplamente utilizada na inferência bayesiana. Dois anos depois, [Wang e Taylor \(1995\)](#) aplicaram métodos computacionais baseados em polinômios cúbicos por partes, tornando-se viável uma grade de valores para fazer o ajuste paramétrico das curvas. Vale ressaltar que a aplicação com dados longitudinais não restringe-se somente a área médica, por exemplo, [Schabenberger \(1994\)](#) utilizou modelos não lineares de efeitos mistos em dados relacionados à ecologia.

Nos anos posteriores, ocorreu aprimoramento dos modelos propostos e extensões, por exemplo, [Xu \(2003\)](#) generalizou a medida R^2 (conhecida por coeficiente de determinação) dos modelos com efeitos lineares mistos (lembrando que modelo misto é composto pelos efei-

tos aleatórios e efeitos fixos), para mais detalhes veja [Snijders \(2005\)](#). Por outro lado, [Fan e Li \(2004\)](#) publicaram um trabalho referente à abordagem semiparamétrica, na qual propuseram duas maneiras de estimar coeficientes de regressão em um modelo semiparamétrico. Recentemente, [Noguchi et al. \(2012\)](#) criaram um pacote no software R chamado *nparLD*, com o intuito de analisar dados longitudinais via abordagem não paramétrica.

O estudo do modelo conjunto com dados longitudinais e de tempo até o evento é relativamente recente, e seu crescimento está diretamente relacionado ao avanço da computação. Um dos primeiros trabalhos com uma boa marca de citações foi de [Hogan e Laird \(1997\)](#), no qual foi criada uma mistura de modelos para a distribuição conjunta dos dados longitudinais e de sobrevivência. Vale ressaltar que a busca por modelos conjuntos visa melhorar a estimação, pois se não forem analisados conjuntamente, os resultados podem apresentar vies e fica mais difícil para extrair informações de dependência entre covariáveis ([Rizopoulos, 2012](#)).

[Song, Davidian e Tsiatis \(2002\)](#) considera modelos para os dados que podem ser ajustados por um modelo de efeitos mistos e um modelo de riscos proporcionais. A contribuição deles foi utilizar um modelo semiparamétrico, pois é mais flexível, e pode ser implementado através de um algoritmo EM. Dois anos depois, [Tsiatis e Davidian \(2004\)](#) publicaram uma revisão do que tem sido feito em modelos conjuntos de dados longitudinais e de tempo até o evento.

Em relação à parte computacional, o pacote *JM* no software R ([Team, 2013](#)) é bastante utilizado para modelagem conjunta foi proposto por [Rizopoulos \(2010\)](#). Os métodos utilizados no seu pacote foram baseados no seu livro ([Rizopoulos, 2012](#)), no qual utiliza técnicas para abordagem em dois estágios (estágio 1: dados de tempo até o evento, estágio 2: dados longitudinais). O livro contém a formulação da verossimilhança conjunta, e especificações das funções de taxa de falha basal (são funções iniciais associadas às covariáveis dos indivíduos), que são um dos componentes para regressão de Cox, além de métodos de integração numérica que serão relatados posteriormente.

Por fim, modelos conjuntos para dados longitudinais na presença de riscos competitivos ainda são mais escassos. Por exemplo, [Williamson et al. \(2008\)](#) propuseram uma modelagem conjunta, no entanto para a parte de riscos competitivos, a abordagem foi ingênua, em que para analisar uma causa de falha os autores censuravam as demais causas, ou seja, ignoravam as informações das outras causas e classificavam como censura. Um outro trabalho na área foi proposto pelos autores [Elashoff, Li e Li \(2008\)](#), que também utilizaram uma modelagem ingênua para tratar os riscos competitivos. Entretanto, os autores incorpora a fragilidade no modelo de riscos competitivos e a função de taxa de falha basal é totalmente não especificada.

Com intuito de contornar a questão da função de taxa de falha basal não especificada, [Rizopoulos \(2012\)](#) usou a função de taxa de falha basal baseada em splines cúbicos ou (básicos B-splines), e a associação entre a parte longitudinal e riscos competitivos teve uma gama de opções como por exemplo: parametrizações dependentes no tempo; parametrizações com pesos; parametrizações com efeitos cumulativos, dentre outras. No entanto, na parte de riscos competitivos, ele usou a mesma técnica ingênua descrita anteriormente. Portanto, nos modelos descritos até o momento, os autores focaram mais na parte longitudinal e não se atentaram com mais rigor a estrutura de riscos competitivos.

Em meados de 2010, [Deslandes e Chevret \(2010\)](#) propuseram um modelo conjunto de dados longitudinais com riscos competitivos. No modelo deles, a taxa de falha por causa-específica foi substituída pela taxa de falha da subdistribuição (que será definida com mais detalhes posteriormente). De fato, o modelo proposto é mais adequado para riscos competitivos, pois pode-se interpretar diretamente as covariáveis na função de incidência acumulada. O trabalho de [Deslandes e Chevret \(2010\)](#) considera a abordagem bayesiana, sendo que a frequentista ainda não foi desenvolvida.

Alguns anos depois, [Musoro et al. \(2018\)](#) utilizaram também a função de taxa de falha da subdistribuição para os riscos competitivos com estimação feita via a inferência estatística clássica. A limitação de sua abordagem é que seus dados não tinham censuras, e a estimação ficou bem mais fácil. A inclusão de covariáveis dependentes no tempo foi feita apenas para uma causa (assim, o autor usa a dependência do tempo semelhante ao proposto no modelo de Cox).

Em relação à abordagem paramétrica, [Mwanyekange, Mwalili e Ngesa \(2018\)](#) fizeram uma modelagem conjunta para dados longitudinais e de tempo até o evento usando a distribuição Gompertz na função de taxa de falha basal. Desse modo, os autores mantiveram a estrutura de risco proporcional contudo a estimação da taxa de falha basal é via distribuição paramétrica Gompertz. A estimação foi feita com abordagem bayesiana. O modelo conjunto na presença de riscos competitivos pode ser estendido para um caso que não assume riscos proporcionais, em que a distribuição paramétrica é a Gompertz descrita por [Haile et al. \(2016\)](#). Recentemente, [Sheikh et al. \(2021\)](#) aplicaram um modelo conjunto de dados longitudinais na presença de riscos competitivos a dados de câncer de próstata utilizando uma estrutura bayesiana. Por fim, o artigo mais recente da área foi proposto por [Lavalley-Morelle et al. \(2023\)](#) no qual é utilizado o modelo conjunto multivariado sob riscos competitivos para prever a morte de pacientes hospitalizados por infecção por SARS-CoV-2. Considerou-se um modelo conjunto com múltiplos modelos lineares ou não lineares de efeitos mistos para a evolução de biomarcadores, e um modelo de riscos competitivos envolvendo funções de risco de subdistribuição para os riscos de morte e alta.

1.2 Objetivos

A contribuição desse trabalho é apresentar modelagem conjunta de dados longitudinais e sobrevivência na presença de riscos competitivos. A parte de sobrevivência com riscos competitivos será analisada por três abordagens distintas (paramétrica, semiparamétrica e mistura semiparamétrica). Os detalhes estão a seguir.

A abordagem paramétrica escolhida neste trabalho será a Weibull imprópria proposta por [Baghestani e Hosseini-Baharanchi \(2019\)](#). A motivação é que essa distribuição é a mais recente para ajustar a função de incidência acumulada. Além disso, a distribuição tem potencial para acomodar outras formas de riscos (riscos unimodais ou riscos em forma de banheira).

A segunda contribuição deste trabalho é para a abordagem semiparamétrica utilizando o modelo de [Fine e Gray \(1999\)](#). Entretanto, diferentemente da abordagem feita por [Musoro et al. \(2018\)](#), aqui será incluído o caso em que os dados contém censura, e será incrementado um modelo multiestado com uma variável binária dependente no tempo proposta pelos autores [Beyersmann e Schumacher \(2008\)](#), desse modo, o modelo de [Fine e Gray \(1999\)](#) está sendo estendido.

Em relação ao modelo de mistura semiparamétrica, o último modelo considerado é o modelo que foi chamado de mistura semiparamétrica proposto por [Choi e Huang \(2014\)](#). Este modelo apresenta uma parte semiparamétrica e a outra parte que modela a probabilidade de ocorrência de cada um dos eventos. No artigo de [Choi e Huang \(2014\)](#), os autores mostram que a soma das probabilidades acumuladas por cada causa resulta em 1, diferentemente do modelo proposto pelos autores [Fine e Gray \(1999\)](#).

Outra contribuição importante é a respeito do diagnóstico dos modelos. Foi proposta uma adaptação do resíduo Cox-Snell para os três submodelos de sobrevivência com riscos competitivos. A adaptação é condicionada ao efeito aleatório do submodelo de sobrevivência, e fornece uma medida de escolha do melhor modelo.

Em todas as abordagens mencionadas, a análise da parte longitudinal será dada pelo modelo de efeitos mistos, em que os erros são assumidos normalmente distribuídos e independentes. A estrutura de ligação entre os dois sub-modelos será por meio de um parâmetro adicional que conectará os dois sub-modelos, semelhante ao que foi proposto por Rizopoulos (2012). A inferência estatística utilizada será a clássica, com a necessidade de integração numérica usando a quadratura gaussiana (principalmente para integrar em relação ao efeito aleatório).

1.3 Organização do trabalho

O Capítulo 2 é referente aos conceitos básicos da análise de sobrevivência e riscos competitivos. Os conceitos básicos de dados longitudinais e a metodologia para a modelagem conjunta são descritos no Capítulo 3. Neste capítulo, serão apresentados dois modelos já existentes na literatura. O primeiro modelo é um modelo ingênuo, em que os autores censuram as outras causas que não é de interesse primário, desse modo, não é possível interpretar diretamente a função de incidência acumulada (FIA). No segundo modelo, a crítica é semelhante, pois utilizar a função de taxa de falha da causa-específica também não permite interpretar diretamente a FIA.

O Capítulo 4 contém os três modelos sugeridos para a componente de sobrevivência com riscos competitivos (paramétrico, semiparamétrico e mistura semiparamétrica), e a função de verossimilhança da modelagem conjunta é descrita para cada caso. Além disso são discutidos os aspectos computacionais dos modelos propostos e os resíduos de Cox-Snell. No Capítulo 5, é abordado o amplo estudo de simulação dos modelos propostos, incluindo avaliação da robustez dos modelos.

No Capítulo 6, tem-se uma aplicação a dados reais (ERICO) e dados bastante abordados na literatura (cirrose biliar). Em ambas as análises, foram ajustados os três modelos conjuntos propostos além do modelo de Rizopoulos (2012) e além disso, é discutida a interpretação dos resultados e medidas de diagnósticos, como por exemplo, AIC e o resíduo Cox-Snell.

Por fim, o Capítulo 7 contém um breve resumo sobre as contribuições referentes aos três modelos propostos, com mais destaque para o modelo conjunto Weibull imprópria, pois é um modelo que teve um menor custo computacional. Além disso, foram abordadas propriedades assintóticas para esse modelo.

Capítulo 2

Conceitos básicos de análise de sobrevivência e riscos competitivos

O foco principal em análise de sobrevivência é a análise do tempo até a ocorrência de um determinado evento de interesse. Por exemplo, em estudos clínicos e epidemiológicos, o evento de interesse pode ser o óbito, o surgimento de um tumor, recorrência de uma doença, dentre outras possibilidades. Entretanto, a ocorrência do tempo até o evento não restringe-se somente à área da saúde, por exemplo, em sociologia pode-se ter interesse na comercialização da duração da assinatura de um jornal; na indústria, o interesse pode ser o tempo que um componente da máquina opera sem falhas.

Devido ao tempo de ocorrência dos eventos ser positivo, a distribuição dos dados usualmente apresenta assimetria, e dessa forma, métodos estatísticos envolvendo a distribuição normal não são diretamente aplicáveis. Outra característica marcante em análise de sobrevivência é a presença de informações censuradas, que ocorrem quando o tempo de ocorrência do evento não é totalmente observado e tem-se informação parcial sobre esse tempo. Na literatura, as observações censuradas são classificadas em:

- **Censura à direita:** quando o evento de interesse ocorre após um determinado período de tempo, ou seja, sabe-se que o tempo de sobrevivência é maior que um valor conhecido;
- **Censura à esquerda:** quando o evento de interesse ocorre antes de um determinado período de tempo, ou seja, a informação disponível é que o evento de interesse ocorreu antes de um determinado instante;
- **Censura intervalar:** quando o evento de interesse ocorre entre dois instantes de tempo distintos, ou seja, sabe-se que foi depois de um momento e antes de um outro, porém não se sabe o instante exato.

Conforme já enfatizado, a censura à direita é a mais encontrada em estudos aplicados e portanto, a modelagem proposta neste trabalho será para dados com censura à direita. Para mais detalhes sobre conceitos básicos de análise de sobrevivência, pode-se consultar (Kalbfleisch e Prentice, 2011), (Fleming e Harrington, 2011) e (Smith, 2002).

2.1 Riscos competitivos

Em diversas situações práticas é comum que o indivíduo esteja sob risco de falha por j causas diferentes e além disso, a ocorrência de uma causa j impede a ocorrência das demais. Essas situações são conhecidas na literatura por riscos competitivos. Segundo Klein e Moeschberger (2006) é preciso ter cuidado ao trabalhar com riscos competitivos, pois embora o interesse esteja usualmente em apenas um tipo de causa, as demais causas não devem ser ignoradas, pois isso pode levar à conclusões inapropriadas.

Uma abordagem comumente encontrada na literatura para análise de dados com riscos competitivos é considerar que as falhas que ocorreram devido, por exemplo, a causa 2 são observações censuradas para a análise do tempo até ocorrência do evento pela causa 1. Com essa abordagem, que será denominada de abordagem ingênua, seria possível estimar a função de sobrevivência ou a função de incidência acumulada pelo estimador de Kaplan-Meier ou usar o modelo de Cox em uma análise de regressão. No entanto, [Berry et al. \(2010\)](#) e [Kim \(2007\)](#) argumentam que essa abordagem não é adequada porque pode haver superestimação do risco de falha.

Segundo [Klein e Moeschberger \(2006\)](#), essa abordagem seria adequada se existissem tempos latentes até a ocorrência de cada evento e observa-se o mínimo deles com a suposição de que os tempos latentes são independentes. Veja que todos os estimadores usuais em análise de sobrevivência assumem que o tempo de censura e o tempo de falha são independentes e, portanto, essa suposição precisa ser válida para que a abordagem ingênua seja apropriada. Contudo, em problemas reais, é muito difícil de se justificar essa suposição forte e, por esse motivo, modelos apropriados para riscos competitivos precisam ser desenvolvidos. É importante destacar que não é possível testar a suposição de independência entre os tempos latentes dado que nunca dois tempos latentes são observados simultaneamente.

A seguir buscou-se resumir as principais notações e conceitos associados a estrutura de riscos competitivos. Para um estudo mais detalhado e aprofundado o leitor pode procurar ([Kalbfleisch e Prentice, 2011](#)), ([Crowder, 2012](#)), ([Crowder, 2001](#)), ([Liu, 2012](#)) e ([Beyersmann, Allignol e Schumacher, 2011](#)).

2.1.1 Conceitos e funções básicas de riscos competitivos

A estrutura de riscos competitivos pode ser considerada como uma extensão do problema de análise de sobrevivência usual. Assume-se que é observado o tempo até a ocorrência de um evento de interesse (por exemplo, óbito), que será denotado pela variável aleatória T , e esse evento pode ocorrer por uma e apenas uma dentre k causas diferentes. Será denotada por X_T a variável aleatória que denota a causa da falha, de forma que $X_T \in \{1, \dots, k\}$. É importante destacar que a estrutura de riscos competitivos não está sendo definida com base em tempos latentes. Estão sendo definidas duas variáveis aleatórias, T e X_T , que correspondem ao tempo de falha e a causa da falha apenas (a censura será considerada posteriormente). Vale ressaltar também que, no caso de sobrevivência usual, tem-se que $k = 1$. Será considerada a situação mais geral, com possível inclusão de covariáveis dependentes do tempo. Para isso, defina inicialmente $\mathbf{x}(t)$ como o vetor de covariáveis que possivelmente variam no tempo.

Segundo [Bleda, Melis e Rosingana \(2008\)](#) a função de taxa de falha por causa-específica e a função de incidência acumulada são algumas das quantidades mais importantes no contexto de riscos competitivos.

A **função de taxa de falha da causa-específica** para a j -ésima causa é definida por

$$\alpha_j(t, \mathbf{x}(t)) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + h, X_T = j | T \geq t, \mathbf{x}(t))}{h}, \quad j = 1, \dots, k.$$

Essa quantidade representa a taxa de ocorrência instantânea da falha do tipo j no tempo t , condicionado a covariável $\mathbf{x}(t)$ e com a presença dos demais riscos.

Define-se a **função de taxa de falha global** como a taxa de ocorrência instantânea no tempo t , independente do seu tipo, condicionado a covariável $\mathbf{x}(t)$, dada por:

$$\alpha(t, \mathbf{x}(t)) = \sum_{j=1}^k \alpha_j(t, \mathbf{x}_j(t)) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + h | T \geq t, \mathbf{x}(t))}{h}.$$

Outras funções úteis no estudo são a **função de sobrevivência global**, que indica a probabilidade de sobrevivência de um indivíduo por qualquer tipo de falha, e a **função de densidade global** que são definidas respectivamente por:

$$S(t, \mathbf{x}(t)) = P(T > t | \mathbf{x}(t)) = \exp \left[- \int_0^t \alpha(u, \mathbf{x}(u)) du \right] \quad \text{e}$$

$$f(t, \mathbf{x}(t)) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + h | \mathbf{x}(t))}{h} = \sum_{j=1}^k f_j(t, \mathbf{x}(t)),$$

em que

$$f_j(t, \mathbf{x}(t)) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + h, X_T = j | \mathbf{x}(t))}{h}, \quad j = 1, 2, \dots, k,$$

é conhecida como função de subdensidade.

A **função de incidência acumulada** (FIA) para a causa j que também é conhecida como **função de subdistribuição** para causa j é definida por

$$FIA_j(t, \mathbf{x}(t)) = P(T \leq t, X_T = j | \mathbf{x}(t)), \quad j = 1, \dots, k. \quad (2.1)$$

Essa quantidade é bastante utilizada no contexto de riscos competitivos e pode ser compreendida como a probabilidade do indivíduo falhar pela causa j até o tempo t , com a presença dos demais riscos competitivos. Vale ressaltar que essa função é conhecida como função de subdistribuição, pois conforme a propriedade abaixo, não necessariamente a função irá atingir a probabilidade 1 para uma determinada causa quando t é grande:

$$P(X_T = j) = \lim_{t \rightarrow \infty} FIA_j(t, \mathbf{x}(t)), \quad j = 1, \dots, k.$$

2.1.2 Estimador para função de incidência acumulada

A seguir serão descritas técnicas descritivas para a estimação da função de incidência acumulada (função de subdistribuição), pois em geral é uma quantidade de grande interesse.

Uma primeira abordagem que poderia ser considerada é a utilização do complementar do estimador de Kaplan-Meier para estimar a função de incidência acumulada da causa j . Nesse caso, as falhas ocorridas por outras causas são consideradas como observações censuradas para a causa de interesse. Com isso, obtém-se o estimador de Kaplan-Meier para falhas da causa j e o seu complementar seria o estimador da função de incidência acumulada. No entanto, conforme já discutido anteriormente, essa abordagem produz resultados apropriados se a suposição de independência entre os tempos latentes de ocorrência de cada uma das falhas for verdadeira, o que é muito difícil de ser justificado na prática. Portanto, essa abordagem não será adotada neste trabalho.

A técnica de análise descritiva mais apropriada para dados com estrutura de riscos competitivos é a estimação direta da função de incidência acumulada, proposta por [Kim \(2007\)](#). Esse estimador foi construído considerando-se que os dados disponíveis são o tempo de falha e o tipo de falha, eventualmente sujeitos a censura. O que é importante destacar é que esse estimador não faz suposição nenhuma sobre tempos latentes até a ocorrência de cada um dos tipos de falha.

Para definir o estimador, é preciso agora considerar que se tem uma amostra de tamanho n em que os tempos de falha estão sujeitos a censura à direita. Para cada elemento na amostra, observa-se $T_i = \min(T_i^*, C_i)$, em que T_i^* é o tempo de falha e C_i é o tempo de censura, $\Delta_i = I(T_i^* \leq C_i)$, que é o indicador de falha e, por fim, para as observações que

não são censuradas tem-se informação também de X_{T_i} , que é a causa da falha. Para o caso sem covariáveis, os dados observados são $(T_i, \Delta_i, \Delta_i X_{T_i}, i = 1, \dots, n)$.

Com essa notação, sejam (t_1, t_2, \dots, t_d) os instantes distintos de falha (de qualquer tipo). Observe que $d \leq n$, com $d < n$ se houver alguma observação censurada. Para esses instantes distintos de falha, defina as quantidades

- $Y_k :=$ número de indivíduos em risco no instante t_k^- ;
- $r_k^j :=$ número de falhas do tipo de interesse, j , no instante t_k ;
- $d_k :=$ número de falhas dos demais tipos, diferente de j , no instante t_k .

Por fim, denote por $\hat{G}(t)$ o estimador de Kaplan-Meier do tempo de sobrevivência T , independente da causa de falha (ou seja, construído sem a informação da causa de falha). Com essas quantidades definidas, o estimador da função de incidência acumulada é dado por:

$$F\widehat{IA}_j(t) = \begin{cases} 0, & t < t_1^* \\ \sum_{t_k^* \leq t} \left\{ \prod_{l=1}^{i-1} \left[1 - \frac{(d_k + r_k^j)}{Y_l} \right] \right\} \frac{r_k^j}{Y_k} = \sum_{t_k^* \leq t} \hat{G}(t_i^{*-}) \frac{r_k^j}{Y_k}, & t \geq t_1^* \end{cases}$$

A estimativa da variância e resultados assintóticos podem ser encontrados em [Pintilie \(2006\)](#). Assim uma maneira de estimar a variância é:

$$V[F\widehat{IA}_j(t)] = \sum_{t_k \leq t} \hat{G}(t_k^-)^2 \left\{ [F\widehat{IA}_j(t) - F\widehat{IA}_j(t_k)]^2 \frac{(r_k^j + d_k)}{Y_i^2} + [1 - 2(F\widehat{IA}_j(t) - F\widehat{IA}_j(t_k))] \frac{r_k^j}{Y_k^2} \right\}.$$

Com isso é possível obter o intervalo de confiança da função de incidência acumulada, dado por:

$$F\widehat{IA}_j(t) \pm Z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{V[F\widehat{IA}_j(t)]}.$$

Por fim, no âmbito de riscos competitivos, uma possibilidade é ajustar um modelo de regressão de Cox para cada causa de falha, tratando os demais eventos como censura ([Carvalho et al., 2011](#)), no entanto, conforme relatado na revisão bibliográfica essa técnica pode gerar superestimação dos parâmetros. Outra possibilidade de ajuste, é utilizar o modelo de [Fine e Gray \(1999\)](#) que apresenta vantagens em relação à estimação pelo modelo de Cox e será discutido com detalhes no Capítulo 4.

Capítulo 3

Conceitos básicos de dados longitudinais e modelagem conjunta

Dados longitudinais em geral são resultantes das observações dos indivíduos que são medidas repetidamente ao longo do tempo. Segundo [Rizopoulos \(2012\)](#), a característica relevante dos dados longitudinais é que eles permitem a avaliação tanto global quanto individual ao longo do tempo.

Outro aspecto importante em dados longitudinais é a possível correlação entre os dados observados em uma mesma unidade amostral. Isso acarreta dificuldade no uso de estatísticas de teste de comparação de médias (teste t) e a regressão linear simples, pois essas técnicas requerem a suposição de observações independentes.

A modelagem estatística mais usada para tratar dados longitudinais é o modelo linear de efeitos mistos, para mais detalhes consulte [Laird e Ware \(1982\)](#), [Harville \(1977\)](#) e [Jiang \(2007\)](#). Considerando \mathbf{y}_i o vetor das respostas longitudinais do i -ésimo indivíduo, um modelo linear de efeitos mistos é dado pela forma:

$$\begin{cases} \mathbf{y}_i = \mathbf{x}_{0i}^T \boldsymbol{\beta}_0 + b_i + \boldsymbol{\epsilon}_i, \\ \boldsymbol{\epsilon}_i = [\epsilon_{i1}, \epsilon_{i1}, \dots, \epsilon_{in_i}]^T, \\ \epsilon_{ij} \sim N(0, \sigma_e^2), \\ b_i \sim N(0, \sigma_0^2), \end{cases}$$

em que \mathbf{x}_{0i} é a matriz de covariáveis e $\boldsymbol{\beta}_0$ é vetor de parâmetros (efeitos fixos) referente as covariáveis, b_i são os efeitos aleatórios normalmente distribuídos com média 0 e variância σ_0^2 , com independência entre os erros $\boldsymbol{\epsilon}_i$. Para cada indivíduo, tem-se $\boldsymbol{\epsilon}_i$ que representa o vetor do erro aleatório normalmente distribuído como média 0 e variância σ_e^2 .

O efeito aleatório incorpora a correlação entre as medições repetidas de cada indivíduo de maneira parcimoniosa. Adicionalmente, assume-se que as respostas longitudinais de um sujeito são independentes condicionalmente do seu efeito aleatório. Além disso, denotando o vetor de parâmetros por $\boldsymbol{\theta}$ que denota o vetor de parâmetros que pode ser decomposto nos subvetores $\boldsymbol{\theta}^T = (\boldsymbol{\beta}_0^T, \sigma_e^2, \theta_b)$, para cada indivíduo pode-se escrever

$$P(\mathbf{y}_i | b_i; \boldsymbol{\theta}) = \prod_{j=1}^{n_i} P(y_{ij} | b_i; \boldsymbol{\theta}).$$

em que \mathbf{y}_i é o vetor formado pelas n_i medidas observadas no indivíduo i . A estimativa mais comum dos parâmetros dos modelos lineares de efeitos mistos baseia-se no princípio de máxima verossimilhança, sendo que a densidade marginal para o i -ésimo indivíduo é dada pela expressão:

$$P(\mathbf{y}_i) = \int P(\mathbf{y}_i|b_i)P(b_i)db_i,$$

em que $P(b_i)$ denota a densidade associada ao efeito aleatório b_i .

Geralmente, assume-se que os efeitos aleatórios b_i , $i = 1, 2, \dots, n$ são normalmente distribuídos e a integral acima tem uma solução analítica. Portanto, assumindo independência entre os indivíduos a log-verossimilhança do modelo linear misto é dado por

$$l(\boldsymbol{\theta}) = \sum_{i=1}^n \log P(\mathbf{y}_i; \boldsymbol{\theta}) = \sum_{i=1}^n \log \int P(\mathbf{y}_i|b_i; \boldsymbol{\beta}_0, \sigma_e^2)P(b_i; \theta_b)db_i,$$

Pode-se mostrar que

$$P(\mathbf{y}_i; \boldsymbol{\theta}) = (2\pi)^{-n_i/2} |\mathbf{V}_i|^{-1/2} \exp \left\{ -\frac{1}{2} (\mathbf{y}_i - \mathbf{X}_i \boldsymbol{\beta}_0)^T \mathbf{V}_i^{-1} (\mathbf{y}_i - \mathbf{X}_i \boldsymbol{\beta}_0) \right\},$$

com \mathbf{V}_i = sendo a matriz de covariância-variância e $|\mathbf{V}_i|$ denotando o determinante da matriz quadrada \mathbf{V}_i . Quando \mathbf{V}_i é conhecida o estimador $\hat{\boldsymbol{\beta}}_0$ tem solução analítica, conforme a expressão abaixo

$$\hat{\boldsymbol{\beta}}_0 = \frac{\sum_{i=1}^n \mathbf{X}_i^T V_i^{-1} \mathbf{y}_i}{\sum_{i=1}^n \mathbf{X}_i^T V_i^{-1} \mathbf{X}_i}. \quad (3.1)$$

No entanto, quando \mathbf{V}_i não é conhecida, mas a estimativa de \mathbf{V}_i está disponível, pode-se estimar $\boldsymbol{\beta}_0$ pela expressão (3.1), em que V_i é substituído por \hat{V}_i . Nessa situação, a estimação do \mathbf{V}_i é por meio da teoria da estimação restrita por máxima verossimilhança (REML), desenvolvida por Harville (1974), sendo necessária uma rotina de otimização numérica, por meio do algoritmo EM (Dempster, Laird e Rubin, 1977) e algoritmo Newton-Raphson (Lange, 2004).

3.1 Modelagem conjunta de dados longitudinais e de sobrevivência

Quando se analisa separadamente os componentes longitudinais e de sobrevivência, geralmente a estimação dos parâmetros tem um grande viés (Dafni e Tsiatis, 1998). Diante disso, a modelagem conjunta é uma opção para uma estimação mais acurada. Além disso, há a possibilidade de extrair informações de dependência entre a variável longitudinal e de sobrevivência.

Em relação as técnicas estatísticas usadas na modelagem conjunta, o uso de modelos lineares mistos é adequado, pois segundo Rizopoulos (2012) do ponto de vista computacional é mais fácil de ser implementado, tendo em vista que basta uma especificação coerente para a matriz de efeitos aleatórios. Assim, neste trabalho a modelagem conjunta para dados longitudinais e de tempo até o evento foi construída com base nos conceitos abordados sobre modelos lineares mistos para mais detalhes consulte Tsiatis e Davidian (2004), Henderson, Diggle e Dobson (2000) e Faucett e Thomas (1996).

A seguir, o modelo conjunto de sobrevivência e dados longitudinais é brevemente apresentado via a abordagem de Rizopoulos. Para maiores detalhes, consulte a referência (Rizopoulos, 2012). A ideia motivadora por trás do modelo conjunto é unir o modelo de sobrevivência, que é de interesse primário, com um modelo adequado para as medições repetidas da covariável de interesse.

3.1.1 Os Submodelos Longitudinal e Sobrevivência

Seja Y a variável que será observada longitudinalmente nos indivíduos. Será denotado por $y_i(t)$ essa variável observada no instante t para o i -ésimo paciente no estudo. Assim, os dados longitudinais consistem nas medidas $y_{ij} = \{y_i(t_{ij}), j = 1, \dots, n_i\}$.

Rizopoulos (2012) associou a resposta longitudinal com o risco de um evento por meio do termo $m_i(t)$, que denota o verdadeiro valor (não observado) do resultado longitudinal no tempo t . Note que $m_i(t)$ é diferente de $y_i(t)$, pois $y_i(t)$ contém o valor do erro do resultado longitudinal. O modelo considerado é dado por:

$$\begin{cases} y_i(t) &= m_i(t) + \epsilon_i(t), \\ m_i(t) &= \mathbf{x}_{0i}^T(t)\boldsymbol{\beta}_0 + b_i, \\ b_i \sim N(0, \sigma_0^2) & \epsilon_{ij} \sim N(0, \sigma_e^2). \end{cases}$$

Observe que os vetores $\mathbf{x}_{0i}(t)$ e o erro $\epsilon_i(t)$ são dependentes no tempo. Os termos dos erros são assumidos mutuamente independentes dos efeitos aleatórios, e são normalmente distribuídos com média 0 e variância σ_e^2 .

Para quantificar a relação entre $m_i(t)$ e o risco de um evento, uma abordagem direta é postular um modelo para a função da taxa de falha da forma

$$\begin{aligned} \alpha(t|M_i(t), \mathbf{x}_{1i}(t)) &= \lim_{h \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + h | T \geq t, M_i(t), x_{1i}(t))}{h} \\ &= \alpha_0(t) \exp\{\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_{1i}(t) + \eta m_i(t)\}, \quad t > 0, \end{aligned} \tag{3.2}$$

em que $M_i(t) = \{m_i(s), 0 \leq s < t\}$ denota a história do verdadeiro processo longitudinal não observado até o tempo t , $\alpha_0(\cdot)$ denota a função de taxa de falha basal e $\mathbf{x}_{1i}(t)$ é o vetor de covariáveis referente aos coeficientes de regressão de $\boldsymbol{\beta}$. De modo análogo, o parâmetro η quantifica a associação do efeito longitudinal para a taxa de falha por causa específica de um evento.

Além disso, Rizopoulos (2012) observou que a taxa de falha do evento do modelo (3.2) no momento t e depende apenas do valor atual dependente no tempo $m_i(t)$, deste modo tem-se

$$S(t|M_i(s), x_i) = P(T_i > t | M_i(s), \mathbf{x}_i) = \exp\left(-\int_0^t \alpha_0(s) \exp\{\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_{1i}(s) + \eta m_i(s)\} ds\right).$$

A literatura contém uma vasta possibilidade para modelagem da função de risco basal, como por exemplo Hsieh, Tseng e Wang (2006) que utilizaram uma aproximação de B-splines e Herndon e Jr (1990) que usaram splines cúbicos restritos.

A abordagem geralmente mais utilizada é a B-splines, que será apresentada aqui por meio do modelo de regressão splines, na qual $\log \alpha_0(\cdot)$ é expandida de funções básicas B-splines para splines cúbicos do seguinte modo

$$\log \alpha_0(t) = k_0 + \sum_{d=1}^m k_d B_d(t, q),$$

em que $\mathbf{k}^T = (k_0, k_1, \dots, k_m)$ são os coeficientes spline, q denota o grau das funções básicas B-splines $B(\cdot)$, $m = \ddot{m} + q - 1$, com \ddot{m} denotando o número de nós interiores. O aumento no número de nós aumenta a flexibilidade na aproximação de $\alpha_0(\cdot)$. Para mais detalhes consultar Rizopoulos (2012). Importante destacar que segundo Hsieh, Tseng e Wang (2006), a função de taxa de falha basal $\alpha_0(\cdot)$ não especificada pode gerar uma subestimação do erro padrão das estimativas dos parâmetros.

3.1.2 Estimação do modelo conjunto

A modelagem conjunta apresenta uma enorme dificuldade computacional, pois é necessária a estimação de muitos parâmetros e nem sempre encontra expressões analíticas que facilitam a obtenção das estimativas. Basicamente, o que tem sido feito para a estimação é o método de dois estágios, em que a primeira etapa consiste na estimação dos parâmetros do modelo longitudinal e, na segunda etapa, ao receber a estimativa de $m_i(t)$ é possível substituir os valores no modelo de regressão de Cox.

O principal método de estimação utilizado na modelagem conjunta é o de máxima verossimilhança com abordagem semiparamétrica (Hsieh, Tseng e Wang, 2006). Para definir a função de verossimilhança, assume-se que o tempo de sobrevivência e o processo longitudinal são independentes dados os efeitos aleatórios. Desse modo, a distribuição conjunta dos resultados observados $\{T_i, \Delta_i, y_i\}$ tem a função de verossimilhança dada por

$$P(T_i, \Delta_i, \mathbf{y}_i | b_i; \boldsymbol{\theta}) = P(T_i, \Delta_i | b_i; \boldsymbol{\theta}) P(\mathbf{y}_i | b_i; \boldsymbol{\theta}) \quad \text{e} \quad P(\mathbf{y}_i | b_i; \boldsymbol{\theta}) = \prod_j P(y_i(t_{ij}) | b_i; \boldsymbol{\theta}), \quad (3.3)$$

em que $\boldsymbol{\theta} = (\boldsymbol{\theta}_t^T, \boldsymbol{\theta}_y^T, \theta_b^T)^T$ representa o vetor de parâmetros, com $\boldsymbol{\theta}_t$ indicando os parâmetros do tempo até o evento, $\boldsymbol{\theta}_y$ representa parâmetros para os resultados longitudinais e θ_b os parâmetros da covariância da matriz de efeitos aleatórios. A função de log-verossimilhança é expressa por

$$\begin{aligned} \log P(T_i, \Delta_i, \mathbf{y}_i; \boldsymbol{\theta}) &= \log \int P(T_i, \Delta_i, \mathbf{y}_i, b_i; \boldsymbol{\theta}) db_i = \\ &= \log \int P(T_i, \Delta_i | b_i; \boldsymbol{\theta}_t) \left[\prod_j P(\mathbf{y}_i(t_{ij}) | b_i; \boldsymbol{\theta}_y) \right] P(b_i; \theta_b) db_i. \end{aligned}$$

A contribuição para a verossimilhança $P(T_i, \Delta_i | b_i; \boldsymbol{\theta}_t)$ é dada por

$$\begin{aligned} P(T_i, \Delta_i | b_i; \boldsymbol{\theta}_t) &= [\alpha_i(T_i | M_i(t); \boldsymbol{\theta}_t)]^{\Delta_i} S_i(T_i | M_i(t); \boldsymbol{\theta}_t) \\ &= [\alpha_0(T_i) \exp(\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{x}_{1i}(t) + \eta m_i(T_i))]^{\Delta_i} \times \exp \left(- \int_0^{T_i} \alpha_0(s) \exp(\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{x}_{1i}(s) + \eta m_i(s)) ds \right), \end{aligned}$$

em que a função de taxa de falha basal pode ser qualquer função positiva no tempo, como por exemplo, o método de regressão splines. Em relação à densidade conjunta para as respostas longitudinais, juntamente com os efeitos aleatórios, são dadas por:

$$P(\mathbf{y}_i | b_i; \boldsymbol{\theta}) P(b_i; \boldsymbol{\theta}) = \prod_j P(y_i(t_{ij}) | b_i; \boldsymbol{\theta}_y) P(b_i; \theta_b)$$

em que

$$p(y_i(t_{ij}) | b_i; \boldsymbol{\theta}_y) = \frac{1}{(2\pi\sigma_e^2)^{1/2}} \exp \left\{ - \frac{(y_i(t_{ij}) - (x_i(t_{ij})^T \boldsymbol{\beta}_0 + b_i))^2}{2\sigma_e^2} \right\},$$

e

$$p(b_i; \theta_b) = \frac{1}{(2\pi\sigma_0^2)^{1/2}} \exp \left\{ - \frac{b_i^2}{2\sigma_0^2} \right\}.$$

Basicamente, o primeiro passo é maximizar a função de log-verossimilhança $l(\boldsymbol{\theta}) = \sum_i \log P(T_i, \Delta_i, y_i; \boldsymbol{\theta})$ com respeito a $\boldsymbol{\theta}$ por meio dos métodos do algoritmo EM e de Newton-Raphson.

No entanto, Rizopoulos (2012) observou que o vetor escore correspondente a $l(\boldsymbol{\theta})$ é, de fato, a função principal requerida no algoritmo EM ou Newton-Raphson, desse modo o vetor escore pode ser escrito da forma:

$$S(\boldsymbol{\theta}) = \sum_i \int A(\boldsymbol{\theta}, b_i) P(b_i|T_i, \Delta_i, y_i; \boldsymbol{\theta}) db_i, \quad (3.4)$$

em que $A(\cdot)$ denota o vetor com a contribuição da verossimilhança e o efeito aleatório, dado por $A(\boldsymbol{\theta}, b_i) = \partial\{\log P(T_i, \Delta_i|b_i; \boldsymbol{\theta}) + \log P(y_i|b_i; \boldsymbol{\theta}) + \log P(b_i; \boldsymbol{\theta})\}/\partial\boldsymbol{\theta}^T$. As equações correspondentes a (3.4) são resolvidas em relação a $\boldsymbol{\theta}$, com $P(b_i|T_i, \Delta_i, y_i; \boldsymbol{\theta})$ fixo no valor $\boldsymbol{\theta}$ da iteração anterior, isso corresponde ao algoritmo EM.

Usando o algoritmo EM, pode-se facilmente utilizar o vetor escore de (3.4) para calcular a matriz hessiana, utilizando o inverso da matriz observada. Assim, pode-se reescrever a matriz hessiana do seguinte modo:

$$\frac{\partial S_i(\boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\theta}} = \int \frac{\partial A(\boldsymbol{\theta}, b_i)}{\partial \boldsymbol{\theta}} P(b_i|T_i, \Delta_i, y_i; \boldsymbol{\theta}) db_i + I_1,$$

em que

$$I_1 = \int A(\boldsymbol{\theta}, b_i) \{A(\boldsymbol{\theta}, b_i) - S_i(\boldsymbol{\theta})\}^T P(b_i|T_i, \Delta_i, y_i; \boldsymbol{\theta}) db_i.$$

Em relação à integral sob o efeito aleatório b_i , infelizmente não há solução analítica. Das duas integrais da modelagem conjunta, a integração em relação à função de sobrevivência pode ser aproximada de forma eficiente usando a regra de 7 ou 15 pontos de Gauss-Kronrod para mais detalhes veja (Press et al., 2007).

No entanto a técnica mencionada não se aplica a integral em relação aos efeitos aleatórios, pois se torna computacionalmente exigente a medida que aumenta sua dimensão. A sugestão de Rizopoulos (2012) foi utilizar o método da quadratura de Gauss-Hermite adaptado, em que dada uma função de interesse $g(x) : \mathfrak{R} \rightarrow \mathfrak{R}$ é calculada usando uma função de peso π_t e outra função $h(x) : \mathfrak{R} \rightarrow \mathfrak{R}$, de modo que a integral possa ser aproximada pela forma:

$$\begin{aligned} E\{A(\boldsymbol{\theta}, b_i)|T_i, \Delta_i, b_i; \boldsymbol{\theta}\} &= \int A(\boldsymbol{\theta}, b_i) P(b_i|T_i, \Delta_i, y_i; \boldsymbol{\theta}) db_i. \\ &\approx 2^{q_b/2} \sum_{t_1 \dots t_q} \pi_t A(\boldsymbol{\theta}, b_t \sqrt{2}) P(b_t \sqrt{2}|T_i, \Delta_i, y_i; \boldsymbol{\theta}) \exp(-\|b_t\|^2), \end{aligned} \quad (3.5)$$

em que $h(b_t)$ é equivalente ao $A(\boldsymbol{\theta}, b_t \sqrt{2}) P(b_t \sqrt{2}|T_i, \Delta_i, y_i; \boldsymbol{\theta})$, $\|b_t\|^2 = (\sum_i b_{ti}^2)^{1/2}$ e \sum_{t_1, \dots, t_q} é uma abreviação de $\sum_{t_1=1}^k \dots \sum_{t_q=1}^k$ com k denotando o número de pontos da quadratura, e $b_k^T = (b_{t_1}, \dots, b_{t_q})$ são as abscissas correspondente aos pesos π_t .

Vale ressaltar que b_k^T é o k -ésimo zero do polinômio de Hermite de ordem q , dado por

$$H_q(x) = (-1)^q \exp\{x^2\} \frac{\partial^q}{\partial x^q} (\exp\{x^2\}).$$

e

$$\pi_t = \frac{2^{q-1} q! \sqrt{\pi}}{q^2 (H_{q-1}(b_k))^2}.$$

A extensão do método de Gauss-Hermite é conhecida como a regra pseudo-adaptativa de Gauss-Hermite, que centraliza corretamente os pontos, e tem o objetivo de captar a quadratura em torno da área de maior densidade. Rizopoulos (2012) utilizou essa técnica no

seu pacote JM (disponível no software R).

3.2 Modelagem Conjunta de dados longitudinais e de riscos competitivos

Assuma agora que os dados do pesquisador contenham informações longitudinais dos indivíduos e há mais de uma causa de falha, ou seja, a parte de sobrevivência utilizada na seção anterior deveria ser substituída por uma abordagem que englobe riscos competitivos.

Conforme já relatado na revisão bibliográfica, na literatura existem alguns trabalhos de modelagem conjunta com dados longitudinais e riscos competitivos. As duas abordagens a seguir foram escolhidas devido terem pacotes disponíveis no software R, e também por terem as maiores quantidades de citações nessa sub-área.

Williamson et al. (2008) usaram uma abordagem ingênua para tratar riscos competitivos, em que consideram os outros tipos de causas como censura e fizeram modelos de Cox para cada caso. Quatro anos depois, Rizopoulos (2012) desenvolveu uma modelagem conjunta para dados longitudinais e de tempo até evento, no qual usou procedimentos bem flexíveis para a função de taxa de falha basal e para a modelagem longitudinal. Segundo o autor, o seu modelo é facilmente estendido para o caso de riscos competitivos, no entanto, na prática Rizopoulos (2012) recai no caso ingênuo.

O ponto em comum dessas duas abordagens é a utilização da taxa de falha da causa específica do modelo. A seguir são descritos com mais detalhes esses dois modelos.

3.2.1 Modelo Williamson e Modelo de Rizopoulos

Para o modelo proposto por Williamson et al. (2008), considere $x_1(t)$ o vetor de covariáveis dependentes no tempo, $W_1(t)$ é um processo não observado com média 0, $\epsilon(t)$ é o erro de medição normalmente distribuído com média 0 e β_1 são os parâmetros do efeito fixo para a causa de falha de interesse. O tempo de sobrevivência está associado à resposta longitudinal através de um processo latente gaussiano de média 0, denotado por $W_2(t)$. Deste modo, um modelo semiparamétrico de risco proporcional é assumido, com risco

$$\alpha(t, \mathbf{x}_2, W_2) = \alpha_0(t) \exp(\mathbf{x}_2(t)^T \beta_2 + W_2(t)), \quad (3.6)$$

em que $\alpha_0(t)$ é a taxa de falha basal não especificada \mathbf{x}_2 é vetor de covariáveis dependentes no tempo e β_2 são os parâmetros do efeito fixo para a causa de falha de interesse. As medidas longitudinais e os tempos de sobrevivência são considerados condicionalmente independentes dado W_1 e W_2 , que neste caso são considerados uma combinação linear de efeitos aleatórios gaussianos, tal que $W_1(t) = U_1 + U_2 t$ e $W_2(t) = \eta W_1(t)$, no qual (U_1, U_2) seguem uma distribuição normal bivariada, para mais detalhes veja Wulfsohn e Tsiatis (1997).

O modelo (3.6) é estendido para permitir riscos competitivos, cuja função de taxa de falha da causa-específica $\alpha_j(t, \mathbf{x}_j, W_2)$ é dada por:

$$\alpha_j(t, \mathbf{x}_2, W_2) = \alpha_{j0}(t) \exp(\mathbf{x}_j^T(t) \beta_j + W_2^{(j)}(t)), \quad (3.7)$$

em que $\mathbf{x}_j(t)$ é o vetor de covariáveis dependentes no tempo e $W_2^{(j)} = \eta^{(j)} W_1^{(j)}$, $j = 1, 2, \dots, k$. O parâmetro $\eta^{(j)}$ indica o nível de associação entre os dois componentes.

Seja θ o vetor de parâmetros desconhecidos e $L_Y(Y, \theta)$ a verossimilhança correspondente a distribuição normal multivariada de Y , dada por

$$L(Y, \boldsymbol{\theta}, X_T) = L_Y(Y; \boldsymbol{\theta}) \prod_{j=1}^k L_{X_T|Y}^{(j)},$$

em que

$$L_{X_T|Y}^{(j)} = E_{W_2^{(j)}|Y} \left\{ L_{X_T|W_2^{(j)}}(\boldsymbol{\theta}, X_T = j | W_2^{(j)}) \right\}.$$

O objetivo é estimar os parâmetros de interesse, maximizando a verossimilhança dos dados observados, isso pode ser implementado pelo algoritmo EM, em que os efeitos aleatórios (W) são tratados como dados ausentes.

Williamson et al. (2008) seguiram a mesma rotina de estimação de Wulfsohn e Tsiatis (1997) e, devido a suposição de normalidade, a maioria dos parâmetros desconhecidos apresentam solução analítica. No entanto, para a função de taxa de falha basal é necessária a estimação não-paramétrica e para β_j a estimativa é atualizada para cada iteração de Newton-Raphson. Para mais detalhes consulte em Wulfsohn e Tsiatis (1997).

Desse modo, M -step é composto das soluções fechadas dos parâmetros desconhecidos, juntamente com as solução via Newton-Raphson de β_j e índice de atualização não-paramétrica de $\hat{\alpha}_{j0}$ que é dada por:

$$\hat{\alpha}_{j0}(v) = \sum_{i=1}^n \left\{ \frac{\Delta_i X_{Ti} I(T_i = v)}{\sum_{l=1}^n E_l [\exp\{\mathbf{x}_{jl}(t)^T \beta_j + \eta^{(j)} W_{1l}(v)\}] I(T_i > v)} \right\}$$

A E -step é computacionalmente intensiva, pois é difícil avaliar a esperança da forma

$$E\{g(W)|\mathbf{Y}, G_1, \dots, G_k, \hat{\theta}\}, \tag{3.8}$$

em que a contribuição na função de verossimilhança da causa $X_T = j$ é denotada por G_j , e \mathbf{Y} representa os dados longitudinais. É necessário uma densidade apropriada $f(W|Y, G_1, \dots, G_k)$ para avaliar a expressão da forma (3.8). A ideia é explorar a independência condicional entre o processo longitudinal e a sobrevivência, por exemplo para dois riscos competitivos tem-se:

$$f(W|G_1, G_2, Y, \hat{\theta}) = \frac{f(W|Y, \hat{\theta})f(G_1|W, \hat{\theta})f(G_2|W, \hat{\theta})}{\int_W f(W|Y, \hat{\theta})f(G_1|W, \hat{\theta})f(G_2|W, \hat{\theta})}.$$

Para realizar a integração, Williamson et al. (2008) sugere a quadratura Gauss-Hermite em que não é necessária mais de quatro abscissas para obter resultados precisos.

3.2.2 Extensão do modelo conjunto de Rizopoulos

Na subseção 3.1 foi descrita a modelagem conjunta para dados longitudinais e tempo até o evento. Rizopoulos (2012) cita no seu livro a incorporação de riscos competitivos via taxa de falha por causa-específica, no qual ajusta o modelo para cada evento competitivo. Essa abordagem é descrita com detalhes a seguir.

Para cada causa j postula-se o modelo de taxa de falha por causa-específica, dada por:

$$\alpha_j(t) = \alpha_{j0}(t) \exp\{\beta_j^t(t) \mathbf{x}_{ji}(t) + \eta_j m_i(t)\}, \quad j = 1, \dots, k \quad t > 0.$$

A componente longitudinal para $\mathbf{y}_i(t)$ é a mesma descrita na Seção 3.1.1. A estimação do modelo conjunto é análoga a Subseção a 3.1.2, no entanto aqui a verossimilhança engloba as informações provenientes da j -ésima causa de falha:

$$P(T_i, \Delta_i | b_i; \theta_i) = \prod_{j=1}^k [\alpha_{j0}(T_i) \exp(\beta_j^T \mathbf{x}_{ji}(t) + \eta_j m_i(T_i))]^{\Delta_i I(X_{T_i}=j)} \\ \times \exp \left(- \sum_{j=1}^k \int_0^{T_i} \alpha_{j0}(s) \exp(\beta_j^T \mathbf{x}_{ji}(t) + \eta_j m_i(s)) ds \right).$$

Do ponto de vista computacional, [Rizopoulos \(2012\)](#) usou a técnica de duplicação de dados com estratificação, no qual continua com a mesma abordagem ingênua de [Williamson et al. \(2008\)](#), pois o ajuste do modelo conjunto considera as outras causas como censura.

A diferença entre este modelo e o modelo descrito na Subseção 3.2.1 é que [Rizopoulos \(2012\)](#) quantifica a relação entre o efeito longitudinal e o risco de um evento adicionando um novo parâmetro denotado por η , diferentemente de [Williamson et al. \(2008\)](#) que usa o mesmo efeito aleatório conectando os dois modelos.

Capítulo 4

Modelos Sugeridos para Dados Longitudinais e com Desfecho de Sobrevida

Este capítulo contém a formulação dos três modelos conjuntos proposto, sobre os aspectos computacionais e análise de resíduos. Todos os modelos que serão propostos apresentam a mesma estrutura longitudinal, isto é, seguem a mesma abordagem descrita no Capítulo 3, e o que os diferencia é a especificação do submodelo de sobrevivência.

Na Seção 4.1 encontra-se o modelo conjunto em que a componente de sobrevivência na presença de riscos competitivos segue a distribuição paramétrica Weibull imprópria. A Seção 4.2 contém o modelo conjunto em que a componente de sobrevivência é obtida pelo modelo Fine-Gray. De modo análogo, na Seção 4.3 tem-se o modelo conjunto em que a componente de sobrevivência é obtida pela Mistura Semiparamétrica proposto por [Choi e Huang \(2014\)](#). A Seção 4.4 aborda os aspectos computacionais dos modelos conjuntos propostos. Por fim, na Seção 4.5 é proposto um resíduo Cox-Snell para um modelo conjunto na presença de riscos competitivos.

4.1 Modelo Weibull imprópria para dados longitudinais e sobrevivência na presença de riscos competitivos

Nesta seção, a componente de sobrevivência na presença de riscos competitivos do modelo conjunto é descrita através da distribuição Weibull imprópria, proposta por [Baghestani e Hosseini-Baharanchi \(2019\)](#). Será discutido inicialmente o modelo para riscos competitivos apenas, para depois ser feita a discussão da modelagem conjunta.

Considere a distribuição Weibull original que tem dois parâmetros $(\xi, \mu > 0)$, e sua função de densidade de probabilidade dada por:

$$f(t; \mu, \xi) = \mu \xi t^{\xi-1} \exp(-\mu t^\xi).$$

A função de distribuição acumulada é própria, ou seja, $\lim_{t \rightarrow \infty} F(t) = 1$. Considere agora a situação com riscos competitivos e denote a variável que corresponde a cada causa de falha por $X_T \in \{1, \dots, k\}$. Considere que a função de taxa de falha da causa específica seja modelada pela expressão da distribuição Weibull. Neste caso, é fácil ver que para duas causas de falha distintas, o modelo Weibull original não satisfaz a condição da $P(X_T = 1) =$

$1 - P(X_T = 2) < 1$ e, portanto não é adequado.

Baghestani e Hosseini-Baharanchi (2019) modificaram a função de taxa de falha da Weibull original, de modo que $P(X_T = 1) < 1$. Observe que a condição imprópria da distribuição a torna aplicável na FIA na análise de riscos competitivos.

Inicialmente serão considerados dois riscos competitivos neste trabalho, no entanto, a generalização para mais de dois casos é semelhante. Baghestani e Hosseini-Baharanchi (2019) usam como motivação do modelo proposto por eles a função de taxa de falha da Weibull. Eles modificaram a expressão, colocando uma expressão diferente para todo t maior que um determinado instante de tempo s . A modificação proposta por eles é:

$$\alpha_1^*(t; \xi_1, \mu_{11}, \mu_{12}) = \begin{cases} \mu_{11} \xi_1 t^{\xi_1 - 1}, & t < s, \\ \mu_{12} \exp(-(t - s)), & t \geq s. \end{cases}$$

em que os parâmetros μ_{11} , μ_{12} , ξ_1 são valores reais positivos e s é um instante de tempo conhecido.

A partir dessa modificação, eles obtêm a função de distribuição acumulada da Weibull modificada, que será imprópria. Para o caso de riscos competitivos, essa expressão da função de distribuição acumulada é usada, então, como a função de incidência acumulada no primeiro risco, de maior interesse.

No artigo de Baghestani e Hosseini-Baharanchi (2019) a escolha do s foi o maior tempo de falha observado, no entanto, os autores não detalham o critério de escolha desse valor. Como resultado, o modelo proposto para a função de incidência acumulada do primeiro risco é:

$$FIA_1(t; \xi_1, \mu_{11}, \mu_{12}) = \begin{cases} 1 - \exp(-\mu_{11} t^{\xi_1}), & t < s, \\ 1 - \exp(-\mu_{11} s^{\xi_1} + \mu_{12} \exp(-(t - s)) - \mu_{12}), & t \geq s. \end{cases} \quad (4.1)$$

Portanto, para a causa 1 o valor máximo da FIA será $FIA_1(\infty) = 1 - \exp(-\mu_{11} s^{\xi_1} - \mu_{12})$. Para a causa 2, considere novos parâmetros (ξ_2, μ_2) , tal que a probabilidade condicional para a causa 2 é $P(Z \leq t | X_T = 2) = 1 - \exp(-\mu_2 t^{\xi_2})$, com $\mu_2, \xi_2 > 0$, e considera-se $P(X_T = 2) = 1 - P(X_T = 1) = \exp(-\mu_{11} s^{\xi_1} - \mu_{12})$. Então tem-se

$$FIA_2(t; \xi_1, \xi_2, \mu_2, \mu_{11}, \mu_{12}) = P(T \leq t, X_T = 2) = (1 - \exp(-\mu_2 t^{\xi_2})) \exp(-\mu_{11} s^{\xi_1} - \mu_{12}). \quad (4.2)$$

As expressões 4.1 e 4.2 definem o modelo proposto pelos autores. É importante observar que a função de taxa de falha da causa específica da causa 1 resultante do modelo 4.1 e 4.2 não é a expressão motivadora utilizada pelos autores. De acordo com Crowder (2012), para obter a função de taxa de falha da causa específica é necessária as funções de subdistribuição e sobrevivência que são dadas respectivamente por:

$$f_1(t) = \frac{\partial FIA_1(t)}{\partial t}, \quad f_2(t) = \frac{\partial FIA_2(t)}{\partial t} \quad \text{e} \quad S(t) = 1 - F(t), \quad (4.3)$$

em que $F(t) = P(T \leq t) = FIA_1(t) + FIA_2(t)$, ou seja, $S(t) = 1 - [FIA_1(t) + FIA_2(t)]$. Após obtida essas quantidades a função de taxa de falha da causa específica é dada por:

$$\alpha_j(t) = \frac{f_j(t)}{S(t)} \quad j = 1, 2. \quad (4.4)$$

Desse modo, para obter $\alpha_j(t)$ considera-se as equações (4.3) e os dois casos ($t < s$; $t \geq s$) da distribuição Weibull imprópria, então:

- Para $t < s$

$$f_1(t) = \frac{\partial FIA_1(t)}{\partial t} = \mu_{11}\xi_1 t^{\xi_1-1} \exp(-\mu_{11}t^{\xi_1}) \quad e$$

$$f_2(t) = \frac{\partial FIA_2(t)}{\partial t} = \mu_2\xi_2 t^{\xi_2-1} \exp(-\mu_{11}s^{\xi_1} - \mu_2 t^{\xi_2} - \mu_{12}).$$

Portanto, as funções de taxa de falha da causa específica são dadas por:

$$\alpha_1(t) = \frac{f_1(t)}{S(t)} = \frac{\mu_{11}\xi_1 t^{\xi_1-1} \exp(-\mu_{11}t^{\xi_1})}{1 - [1 - \exp(-\mu_{11}t^{\xi_1}) + (1 - \exp(-\mu_2 t^{\xi_2})) \exp(-\mu_{11}s^{\xi_1} - \mu_{12})]} \quad e \quad (4.5)$$

$$\alpha_2(t) = \frac{f_2(t)}{S(t)} = \frac{\mu_2\xi_2 t^{\xi_2-1} \exp(-\mu_{11}s^{\xi_1} - \mu_2 t^{\xi_2} - \mu_{12})}{1 - [1 - \exp(-\mu_{11}t^{\xi_1}) + (1 - \exp(-\mu_2 t^{\xi_2})) \exp(-\mu_{11}s^{\xi_1} - \mu_{12})]}. \quad (4.6)$$

- Para $t \geq s$

$$f_1(t) = \frac{\partial FIA_1(t)}{\partial t} = \mu_{12} \exp(-\mu_{11}s^{\xi_1} + \mu_{12}(\exp(s-t) - 1) + s - t) \quad e$$

$$f_2(t) = \frac{\partial FIA_2(t)}{\partial t} = \mu_2\xi_2 t^{\xi_2-1} \exp(-\mu_{11}s^{\xi_1} - \mu_2 t^{\xi_2} - \mu_{12}).$$

Portanto, as funções de taxa de falha da causa específica são dadas por:

$$\alpha_1(t) = \frac{\mu_{12} \exp(-\mu_{11}s^{\xi_1} + \mu_{12}(\exp(s-t) - 1) + s - t)}{1 - [1 - \exp(-\mu_{11}s^{\xi_1} + \mu_{12} \exp(-(t-s)) - \mu_{12}) + (1 - \exp(-\mu_2 t^{\xi_2})) \exp(-\mu_{11}s^{\xi_1} - \mu_{12})]}, \quad (4.7)$$

$$\alpha_2(t) = \frac{\mu_2\xi_2 t^{\xi_2-1} \exp(-\mu_{11}s^{\xi_1} - \mu_2 t^{\xi_2} - \mu_{12})}{1 - [1 - \exp(-\mu_{11}s^{\xi_1} + \mu_{12} \exp(-(t-s)) - \mu_{12}) + (1 - \exp(-\mu_2 t^{\xi_2})) \exp(-\mu_{11}s^{\xi_1} - \mu_{12})]}. \quad (4.8)$$

Para ilustrar o comportamento ao longo do tempo das funções $\alpha_1(t)$ e $\alpha_2(t)$, considere a Figura 4.1, em que são apresentadas as funções de taxa de falha da causa específica para dois riscos, com valores dos parâmetros escolhidos arbitrariamente por $\mu_{11} = 0,1; \mu_2 = 0,1; \xi_1 = 1; \xi_2 = 0,1; \mu_{12} = 0,05$ e $s = 5$ unidades de tempo. Note que a função apresenta descontinuidade no instante $t = s$.

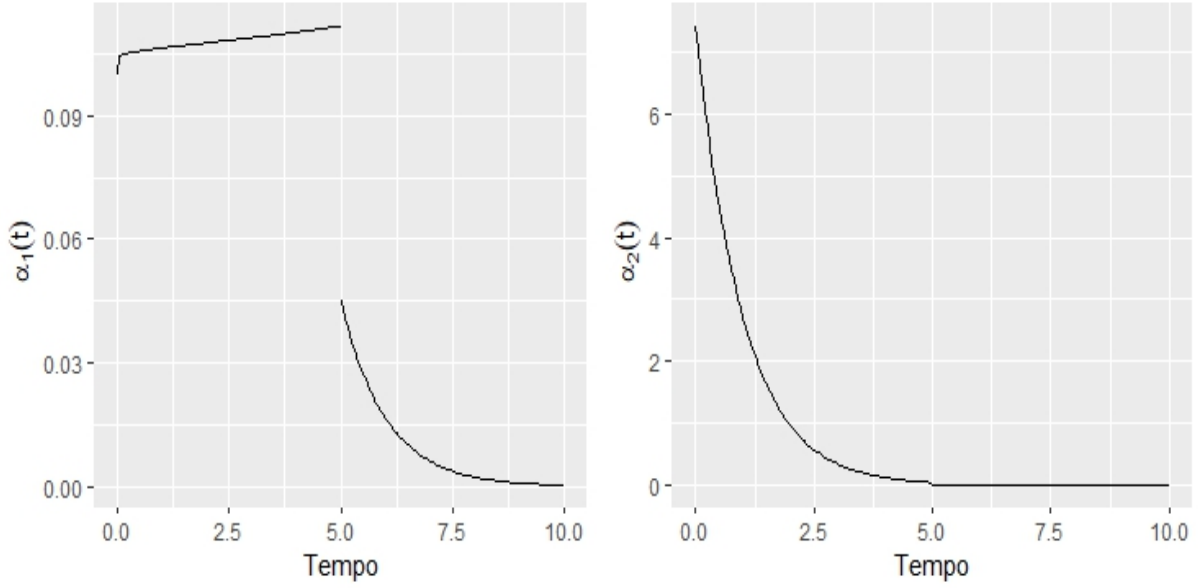


Figura 4.1: Funções de Taxa de Falha da Causa-Específica $\alpha_1(t)$ e $\alpha_2(t)$ para valores dos parâmetros fixados.

Considere agora que se tenha uma amostra de tamanho n , em que se tem disponível para cada indivíduo i o tempo de falha ou censura, a causa da falha e o indicador de falha (ou censura). Definiremos $\Delta_i = 0$ para as observações censuradas, $X_{Ti} = 1$ e $X_{Ti} = 2$ para as observações das causas de falha 1 e 2, respectivamente, com $i = 1, 2, \dots, n$.

Jeong e Fine (2006) definiram a função de verossimilhança em termos da FIA, dada por:

$$L(\boldsymbol{\psi}) = \prod_{i=1}^n [f_1(t_i)]^{I(X_{Ti}=1)} [f_2(t_i)]^{I(X_{Ti}=2)} [1 - FIA_1(t_i) - FIA_2(t_i)]^{I(\Delta_i=0)} \quad , \quad (4.9)$$

em que $\boldsymbol{\psi} = (\boldsymbol{\xi}, \boldsymbol{\mu})$, $f_1(\cdot)$ e $f_2(\cdot)$ são derivadas da $FIA_j, j = 1, 2$, em relação a t . Usando a expressão (4.9), a contribuição para a função de verossimilhança para $t_i < s$ é dada por:

$$\begin{aligned} L_{t_i < s}(\boldsymbol{\psi}) &= \prod_{i:t_i < s} \left[\mu_{11} \xi_1 t_i^{\xi_1 - 1} \exp(-\mu_{11} t_i^{\xi_1}) \right]^{I(X_{Ti}=1)} \\ &\times \left[\mu_{21} \xi_2 t_i^{\xi_2 - 1} \exp(-\mu_{21} t_i^{\xi_2}) \exp(-\mu_{11} s^{\xi_1} - \mu_{12}) \right]^{I(X_{Ti}=2)} \\ &\times \left[-\exp(-\mu_{11} s^{\xi_1} - \mu_{12}) + \exp(-\mu_{11} t_i^{\xi_1}) + \exp(-\mu_{21} t_i^{\xi_2}) \exp(-\mu_{11} s^{\xi_1} - \mu_{12}) \right]^{I(\Delta_i=0)} . \end{aligned} \quad (4.10)$$

Além disso, a contribuição para a função de verossimilhança para $t_i \geq s$ é dada por

$$\begin{aligned}
 L_{t_i \geq s}(\boldsymbol{\psi}) &= \prod_{i:t_i \geq s} [\mu_{12} \exp(-(t_i - s)) \exp(-\mu_{11} s^{\xi_1} + \mu_{12} \exp(-(t_i - s)) - \mu_{12})]^{I(X_{T_i}=1)} \\
 &\times \left[\mu_2 \xi_2 t_i^{\xi_2 - 1} \exp(-\mu_2 t_i^{\xi_2}) \exp(-\mu_{11} s^{\xi_1} - \mu_{12}) \right]^{I(X_{T_i}=2)} \\
 &\times \left[-\exp(-\mu_{11} s^{\xi_1} - \mu_{12}) + \exp(-\mu_{11} s^{\xi_1} + \mu_{12} \exp(-(t_i - s)) - \mu_{12}) \right. \\
 &\left. + \exp(-\mu_2 t_i^{\xi_2}) \exp(-\mu_{11} s^{\xi_1} - \mu_{12}) \right]^{I(\Delta_i=0)}.
 \end{aligned} \tag{4.11}$$

Observe que essa função de verossimilhança foi obtida para o caso sem covariáveis, ou seja, em que todas as observações são identicamente distribuídas. A inclusão de covariáveis é simples, basta uma reparametrização do parâmetro de escala. Seja $\mu_{i11} = \exp(\mathbf{x}'_i \boldsymbol{\beta}_1)$ e $\mu_2 = \exp(\mathbf{x}'_i \boldsymbol{\beta}_2)$ para o vetor de covariáveis $\mathbf{x}_i = (1, x_{i1}, x_{i2}, \dots, x_{ip})$ e vetores de parâmetros $\boldsymbol{\beta}_1 = (\beta_{10}, \dots, \beta_{1p})'$ e $\boldsymbol{\beta}_2 = (\beta_{20}, \dots, \beta_{2p})'$.

Neste caso com covariáveis, a função de verossimilhança fica dada por

$$L(\boldsymbol{\psi}) = L(\beta_1, \beta_2, \mu_{12}, \xi_1, \xi_2) = L_{t_i < s}, L_{t_i \geq s};$$

$$\begin{aligned}
 L_{t_i < s}(\boldsymbol{\psi}) &= \prod_{i:t_i < s} \left[\exp(\mathbf{x}'_i \beta_1) \xi_1 t_i^{\xi_1 - 1} \exp(-\exp(\mathbf{x}'_i \beta_1) t_i^{\xi_1}) \right]^{I(X_{T_i}=1)} \\
 &\times \left[\exp(\mathbf{x}'_i \beta_2) \xi_2 t_i^{\xi_2 - 1} \exp(-\exp(\mathbf{x}'_i \beta_2) t_i^{\xi_2}) \exp(-\exp(\mathbf{x}'_i \beta_1) s^{\xi_1} - \mu_{12}) \right]^{I(X_{T_i}=2)} \\
 &\times \left[-\exp(-\exp(\mathbf{x}'_i \beta_1) s^{\xi_1} - \mu_{12}) + \exp(-\exp(\mathbf{x}'_i \beta_1) t_i^{\xi_1}) \right. \\
 &\left. + \exp(-\exp(\mathbf{x}'_i \beta_2) t_i^{\xi_2}) \exp(-\exp(\mathbf{x}'_i \beta_1) s^{\xi_1} - \mu_{12}) \right]^{I(\Delta_i=0)},
 \end{aligned} \tag{4.12}$$

e

$$\begin{aligned}
 L_{t_i \geq s}(\boldsymbol{\psi}) &= \prod_{i:t_i \geq s} \left[\mu_{12} \exp(-(t_i - s)) \exp(-\exp(\mathbf{x}'_i \beta_1) s^{\xi_1} + \mu_{12} \exp(-(t_i - s)) - \mu_{12}) \right]^{I(X_{T_i}=1)} \\
 &\times \left[\exp(\mathbf{x}'_i \beta_2) \xi_2 t_i^{\xi_2 - 1} \exp(-\exp(\mathbf{x}'_i \beta_2) t_i^{\xi_2}) \exp(-\exp(\mathbf{x}'_i \beta_1) s^{\xi_1} - \mu_{12}) \right]^{I(X_{T_i}=2)} \\
 &\times \left[-\exp(-\exp(\mathbf{x}'_i \beta_1) s^{\xi_1} - \mu_{12}) + \exp(-\exp(\mathbf{x}'_i \beta_1) s^{\xi_1} + \mu_{12} \exp(-(t_i - s)) - \mu_{12}) \right. \\
 &\left. + \exp(-\exp(\mathbf{x}'_i \beta_2) t_i^{\xi_2}) \exp(-\mu_{11} s^{\xi_1} - \mu_{12}) \right]^{I(\Delta_i=0)}.
 \end{aligned} \tag{4.13}$$

O processo de estimação proposto por Baghestani e Hosseini-Baharanchi (2019) foi utilizando a inferência Bayesiana. Os autores assumiram que β_{ij} , $i = 1, 2$, $j = 0, 1, \dots, p$ seguem uma distribuição a priori uniforme imprópria, os parâmetros ξ_1 , ξ_2 e μ_{12} seguem uma distribuição com priori de Jeffreys.

Além disso, os parâmetros acima são independentes. Por fim, o processo iterativo de estimação é via o processo de Monte Carlos com Cadeias de Markov e amostragem pelo método de Gibbs. É importante ressaltar que esses métodos são bastante utilizados em inferência Bayesiana. Quando a inferência é bayesiana, não tem propriedades dos estimadores, precisa-se entender a distribuição a posteriori.

4.1.1 Descrição do Modelo Conjunto

Conforme mencionado no Capítulo 3, no contexto da modelagem conjunta de dados longitudinais e sobrevivência na presença de riscos competitivos, a informação observada no i -ésimo indivíduo ($i = 1, \dots, n$) é:

- i) Um vetor com observações das respostas longitudinais e sobrevivência na presença de riscos competitivos $(\mathbf{y}_i, T_i, \Delta_i, \Delta_i X_{T_i})^T$, em que $\mathbf{y}_i = (y_{i1}, y_{i2}, \dots, y_{in_i})$, $T_i = \min(T_i^*, C_i)$, $\Delta_i = I(T_i \leq C_i)$ e $X_{T_i} \in \{1, 2\}$,
- ii) Um vetor com instantes de tempo em que a resposta longitudinal foi obtida $t_i = (t_{i1}, \dots, t_{in_i})^T$ e
- iii) Três vetores contendo os valores das covariáveis explicativas, definidas por $\mathbf{x}_{hi}(t) = (1, x_{hi1}, \dots, x_{hih_i})$, com $h = 0$ indicando que vetor corresponde ao modelo para o componente longitudinal, $h = 1$ indica o vetor correspondente para $X_T = 1$ e $h = 2$ corresponde a causa de falha $X_T = 2$, respectivamente.

A resposta longitudinal $y_i(t)$ para o i -ésimo indivíduo no instante $t \geq 0$ é descrita por meio do modelo

$$\begin{cases} y_i(t) &= m_i(t) + \epsilon_i(t), \\ m_i(t) &= \mathbf{x}_{0i}(t)^T \boldsymbol{\beta}_0 + b_{0i}, \\ b_{0i} \sim N(0, \sigma_0^2) & \epsilon_i(t) \sim N(0, \sigma_e^2), \end{cases}$$

em que $m_i(t)$ é o verdadeiro valor não observado da resposta longitudinal, $e_i(t)$ denota o erro no instante t , $\boldsymbol{\beta}_0$ é o vetor de parâmetros, $\mathbf{x}_{0i}(t)^T$ é o vetor de covariáveis dependentes no tempo e b_{0i} é o efeito aleatório. Relembre que assume-se independência de $\epsilon_i(t)$, para todo $t \geq 0$.

Para a componente de sobrevivência com presença de riscos competitivos, o tempo de falha para o i -ésimo indivíduo será modelado pela distribuição Weibull imprópria dada por (4.1) e (4.2), incluindo-se nos preditores lineares um termo que faz a ligação entre o submodelo longitudinal e o de sobrevivência, ou seja,

$$\mu_{i11} = \exp[\mathbf{x}_{1i}^T \boldsymbol{\beta}_1 + \eta_1 m_i(t)] = \exp[\mathbf{x}_{1i}^T \boldsymbol{\beta}_1 + \eta_1 (\mathbf{x}_{1i}^T \boldsymbol{\beta}_0 + b_{0i})] \quad \text{e} \quad (4.14)$$

$$\mu_{i2} = \exp[\mathbf{x}_{2i}^T \boldsymbol{\beta}_2 + \eta_2 m_i(t)] = \exp[\mathbf{x}_{2i}^T \boldsymbol{\beta}_2 + \eta_2 (\mathbf{x}_{2i}^T \boldsymbol{\beta}_0 + b_{0i})]. \quad (4.15)$$

em que $\boldsymbol{\beta}_1$ e $\boldsymbol{\beta}_2$ representam vetores que contêm os efeitos fixos correspondentes às a_h covariáveis explicativas contidas no vetor \mathbf{x}_{1i} e \mathbf{x}_{2i} , respectivamente. O parâmetro $\boldsymbol{\eta} = (\eta_1, \eta_2)$ mede a associação entre os processos das respostas longitudinais e de sobrevivência na presença de riscos competitivos.

Observe que a proposta segue a ideia dos modelos de Rizopoulos do capítulo anterior. Um efeito aleatório é incluído no modelo em $m_i(t)$, que está presente tanto na parte longitudinal quanto no submodelo de sobrevivência.

4.1.2 Estimação

Supondo a independência condicional descrita em (3.3), pode-se relacionar as probabilidades do seguinte modo:

$$P(T_i, \Delta_i X_{T_i}, \mathbf{y}_i | b_{0i}; \boldsymbol{\theta}) = P(T_i, \Delta_i X_{T_i} | b_{0i}; \boldsymbol{\theta}) P(\mathbf{y}_i | b_{0i}; \boldsymbol{\theta}) \quad \text{e} \quad P(\mathbf{y}_i | b_{0i}; \boldsymbol{\theta}) = \prod_j P(y_i(t_{ij}) | b_{0i}; \boldsymbol{\theta}), \quad (4.16)$$

em que b_{0i} denota o efeito aleatório do i -ésimo indivíduo e $\boldsymbol{\theta} = (\boldsymbol{\theta}_t^T, \boldsymbol{\theta}_y^T, \theta_b^T)^T$ com $\boldsymbol{\theta}_t^T = (\boldsymbol{\theta}_{t_0}^T, \boldsymbol{\eta}^T)^T$ e $\boldsymbol{\theta}_{t_0}^T = (\xi_1, \mu_{11}, \mu_{12}, \xi_2, \mu_2, \boldsymbol{\beta}_1^T, \boldsymbol{\beta}_2^T)^T$ representando os vetores que contêm os parâmetros associados a resposta de sobrevivência na presença de riscos competitivos. Além disso, $\boldsymbol{\theta}_y^T = (\boldsymbol{\beta}_0^T, \sigma_e^2)^T$ e $\theta_b = \sigma_0^2$ igual a variância de b_{0i} .

Assumindo a suposição de independência condicional e considerando que a censura e os tempos de observação da resposta longitudinal são não informativos, a contribuição para a verossimilhança conjunta de um indivíduo com pelo menos uma medição da resposta longitudinal é:

$$\begin{aligned} P(T_i, \Delta_i X_{T_i}, \mathbf{y}_i; \boldsymbol{\theta}) &= \int P(T_i, \Delta_i X_{T_i}, \mathbf{y}_i, b_{0i}; \boldsymbol{\theta}) db_{0i} \\ &= \int P(T_i, \Delta_i X_{T_i} | b_{0i}; \boldsymbol{\theta}_t) \left[\prod_j P(y_i(t_{ij}) | b_{0i}; \boldsymbol{\theta}_y) \right] P(b_{0i}; \theta_b) db_{0i}, \end{aligned} \quad (4.17)$$

em que a componente de sobrevivência na presença de riscos competitivo é dada por:

$$P(T_i, \Delta_i X_{T_i} | b_{0i}; \boldsymbol{\theta}_t) = [f_1(t_i)]^{I(X_{T_i}=1)} [f_2(t_i)]^{I(X_{T_i}=2)} [1 - FIA_1(t_i) - FIA_2(t_i)]^{I(\Delta_i=0)}, \quad (4.18)$$

com $f_1(\cdot)$ e $f_2(\cdot)$ dadas pelas derivadas de $FIA_j, j = 1, 2$, em relação a t . Desse modo as funções envolvidas em (4.18) são:

- caso em que $t_i < s$:

$$f_1(t_i; \xi_1, \mu_{i11}) = \mu_{i11} \xi_1 t_i^{\xi_1 - 1} \exp(-\mu_{i11} t_i^{\xi_1}), \quad (4.19)$$

$$f_2(t_i; \xi_2, \mu_{i2}, \mu_{i11}, \mu_{12}) = \mu_{i2} \xi_2 t_i^{\xi_2 - 1} \exp(-\mu_{i2} t_i^{\xi_2}) \exp(-\mu_{i11} s^{\xi_1} - \mu_{12}), \quad (4.20)$$

$$\begin{aligned} 1 - FIA_1(t_i) - FIA_2(t_i) &= -\exp(-\mu_{i11} s^{\xi_1} - \mu_{12}) \\ &\quad + \exp(-\mu_{i11} t_i^{\xi_1}) + \exp(-\mu_{i2} t_i^{\xi_2}) \exp(-\mu_{i11} s^{\xi_1} - \mu_{12}). \end{aligned} \quad (4.21)$$

- caso em que $t_i \geq s$:

$$f_1(t_i; \xi_1, \mu_{i11}) = \mu_{12} \exp(-(t_i - s)) \exp(-\mu_{i11} s^{\xi_1} + \mu_{12} \exp(-(t_i - s)) - \mu_{12}), \quad (4.22)$$

$$f_2(t_i; \xi_2, \mu_{i2}, \mu_{i11}, \mu_{12}) = \mu_{i2} \xi_2 t_i^{\xi_2 - 1} \exp(-\mu_{i2} t_i^{\xi_2}) \exp(-\mu_{i11} s^{\xi_1} - \mu_{12}) \quad e \quad (4.23)$$

$$\begin{aligned} 1 - FIA_1(t_i) - FIA_2(t_i) &= -\exp(-\mu_{i11} s^{\xi_1} - \mu_{12}) \\ &\quad + \exp(-\mu_{i11} s^{\xi_1} + \mu_{12} \exp(-(t_i - s)) - \mu_{12}) \\ &\quad + \exp(-\mu_{i2} t_i^{\xi_2}) \exp(-\mu_{i11} s^{\xi_1} - \mu_{12}). \end{aligned} \quad (4.24)$$

com μ_{i11} e μ_{i2} definidos em (4.14) e (4.15), respectivamente.

Relembre que, para a componente longitudinal, tem-se que

$$p(y_i(t_{ij})|b_{0i}; \boldsymbol{\theta}_y) = \frac{1}{(2\pi\sigma_e^2)^{1/2}} \exp \left\{ -\frac{(y_i(t_{ij}) - (x_{1i}(t_{ij})^T \boldsymbol{\beta}_0 + b_{0i}))^2}{2\sigma_e^2} \right\}. \quad (4.25)$$

Observe ainda que t_{ij} agora representa o instante de observação da resposta longitudinal e

$$p(b_{0i}; \theta_b) = \frac{1}{(2\pi\sigma_0^2)^{1/2}} \exp \left\{ -\frac{b_{0i}^2}{2\sigma_0^2} \right\}. \quad (4.26)$$

Portanto, conclui-se de (4.17) que a função de verossimilhança conjunta é

$$L(\boldsymbol{\theta}) = \prod_{i=1}^n \int P(T_i, \Delta_i X_{T_i} | b_{0i}; \boldsymbol{\theta}_t) \left[\prod_j p(y_i(t_{ij}) | b_{0i}; \boldsymbol{\theta}_y) \right] p(b_{0i}; \theta_b) db_{0i}, \quad (4.27)$$

com cada um dos componentes definidos nas expressões (4.18)-(4.26), em que n_i denota o total de observações longitudinais coletadas no indivíduo i referente ao período, $i = 1, \dots, n_i$.

A estimação desse modelo conjunto segue as mesmas etapas descritas na Subseção 3.1.2. Isto é, devido às integrais com respeito ao efeito aleatório e aos tempos de sobrevivência não possuírem solução analítica, utiliza as aproximações numéricas obtidas através das quadraturas de Gauss-Hermite. Para o vetor escore e a matriz hessiana, considera-se o método de diferenças finitas que consiste em um método numérico.

Para mais detalhes sobre o método da quadratura Gauss-Hermite veja o final deste capítulo. Além disso, o Apêndice A são apresentadas em detalhes o método da obtenção da função escore do modelo Weibull modificado.

Outra contribuição desse trabalho é acerca da teoria assintótica. Conforme o apêndice A.1, utiliza as condições de regularidades relatadas por Loose (2019) com a finalidade de provar a existência e consistência dos estimadores do modelo conjunto da Weibull imprópria. Para mais detalhes consulte A.1.

4.2 Modelo de Fine-Gray para dados longitudinais e sobrevivência na presença de riscos competitivos

Fine e Gray (1999) propuseram um modelo de regressão para dados com riscos competitivos. A vantagem deste modelo é que avalia-se diretamente o efeito das covariáveis na FIA.

Para trabalhar com o modelo, no entanto, os autores utilizaram a função de taxa de falha da causa-específica modificada, proposta por Gray (1988), dada por

$$\lambda_j(t, \mathbf{x}_j) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T \leq t+h, X_T = j | T \geq t \cup (T \leq t \cap X_T \neq j), \mathbf{x}_j)}{h}.$$

Essa função $\lambda_j(t, \mathbf{x}_j)$ será chamada da função da taxa de falha da subdistribuição. É importante observar que, com essa definição, a função de falha da subdistribuição tem relação direta com a FIA:

$$\lambda_j(t, \mathbf{x}_j) = \frac{\partial FIA_j(t, \mathbf{x}_j)}{\partial t} \cdot \frac{1}{1 - FIA_j(t, \mathbf{x}_j)} = \frac{-\partial \log FIA_j(t, \mathbf{x}_j)}{\partial t}.$$

Na formulação do modelo, Fine e Gray (1999) assumem proporcionalidade para a função de taxa de falha da subdistribuição:

$$\lambda_j(t, \mathbf{x}_j) = \lambda_{j0}(t) \exp(\mathbf{x}_j^T \boldsymbol{\beta}_j),$$

em que $\lambda_{j0}(t)$ é o risco basal da causa específica j , e $\boldsymbol{\beta}_j$ é o vetor de parâmetros das covariáveis independentes. No entanto, em aplicações é comum existirem covariáveis dependentes no tempo e, desse modo, uma extensão para acomodar essas covariáveis é dada por:

$$\lambda_j(t, \mathbf{x}_j(t)) = \lambda_{j0}(t) \exp(\mathbf{x}_j(t)^T \boldsymbol{\beta}_j).$$

Dessa forma, a FIA fica dada por:

$$FIA_j(t, \mathbf{x}_j) = 1 - \exp\left\{-\int_0^t \lambda_{j0}(s) \exp(\mathbf{x}_j(s)^T \boldsymbol{\beta}_j) ds\right\}.$$

Observe também que esta função é diferente da função de taxa de falha da causa-específica pois, em sua definição, condiciona-se não apenas no evento ($T \geq t$), mas é incluído também o evento ($T \leq t \cap X_T \neq j$).

Embora seja uma interpretação não natural, esta modificação proposta pelos autores leva vantagem sobre as demais, pois a interpretação é direta para pesquisadores que tem o objetivo de testar o efeito das covariáveis sobre a função de incidência acumulada. Apesar deste modelo apresentar a grande vantagem de uma interpretação do efeito das covariáveis diretamente na FIA, a modificação da definição da função de taxa de falha específica torna confusa a inclusão de covariáveis dependentes no tempo. Segundo [Latouche et al. \(2007\)](#), incluir covariáveis dependentes do tempo no modelo de Fine-Gray levaria a um viés sério, dado que as trajetórias não são observadas. Aqui é importante se fazer uma pequena discussão sobre variáveis internas e externas.

Segundo [Kalbfleisch e Prentice \(2011\)](#), as variáveis externas são variáveis classificadas em três tipos. O primeiro tipo é a covariável fixa, no qual o valor é medido antecipadamente e fixado para duração do estudo. O segundo tipo é uma extensão do caso anterior, no qual a covariável externa é definida pelo caminho total até qualquer tempo, e é determinada previamente para cada indivíduo do estudo. Por fim, o terceiro tipo é chamado de covariável externa auxiliar. Uma covariável desse tipo é a saída de um processo estocástico que é externo ao indivíduo em estudo e cujas leis de probabilidade não envolvem os parâmetros do modelo de tempo de falha em estudo. Um exemplo de tal covariável seria uma medida da poluição do ar como um preditor da frequência de ataques de asma. As covariáveis externas não representam problema e suas trajetórias após a ocorrência do evento por qualquer causa são conhecidas, sendo possível utilizar toda a informação disponível.

Para as covariáveis internas, [Kalbfleisch e Prentice \(2011\)](#) as definem como a saída de um processo estocástico que é gerado pelo indivíduo. Em muitos casos, é observado apenas enquanto o indivíduo sobrevive e não é censurado. Um exemplo na literatura é um ensaio clínico em que alguma medida da condição geral do paciente é feita em intervalos regulares e a falha ocorre quando o paciente morre.

A inclusão de covariáveis internas que variam com o tempo é mais delicada. A seguir, antes da descrição do modelo conjunto, será discutida a inclusão de covariáveis dependentes no modelo de Fine-Gray, seguindo a abordagem de [Beyersmann e Schumacher \(2008\)](#). Optou-se por fazer essa discussão aqui na tese porque a inclusão de covariáveis dependentes do tempo no submodelo de sobrevivência é bastante apropriada.

Para iniciar a discussão, considere inicialmente a situação com apenas dois riscos competitivos. Também será considerado inicialmente que existe apenas uma variável binária que pode mudar ao longo do tempo. A ideia inicial para justificar a inclusão dessas variáveis é

considerar processos multiestados.

A Figura 4.2 à esquerda apresenta a representação gráfica de uma situação de riscos competitivos simples, com dois riscos apenas. No diagrama à direita, acrescenta-se a possibilidade de uma variável binária que pode mudar com o tempo. Observe que o valor assumido por essa variável binária define o estado transiente ocupado pelo paciente antes do óbito por qualquer causa.

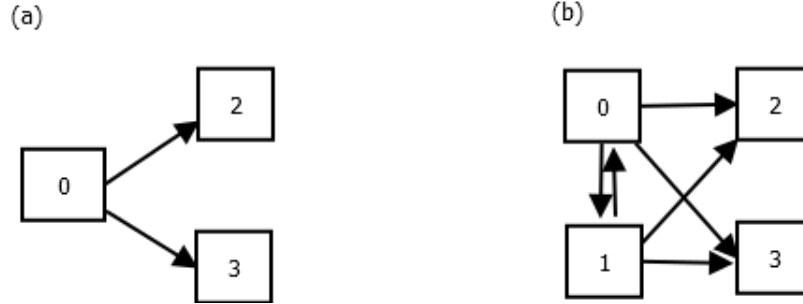


Figura 4.2: (a) Modelo com 3 estados, em que 2 representa a causa de interesse e 3 representa as outras causas; (b) Processo original de riscos competitivos com estado 1 transiente.

Sem perda de generalidade assuma que o interesse está na causa 2. O estado 3 pode representar todas as outras causas do evento. Considere inicialmente a situação da Figura 4.2(a), em que se tem a situação usual de riscos competitivos. Seja $W(t)$ a variável que indica o estado do indivíduo no instante t . Observe que, na Figura 4.2(a), $W(t) \in \{0, 2, 3\}$. O processo começa no estado 0, ou seja, $W(0) = 0$ e apenas transições para os estados 2 e 3 são possíveis. O tempo de sobrevivência é dado por

$$T = \inf\{t \in [0, \infty) | X(t) \in \{2, 3\}\} \quad e \quad (4.28)$$

a causa da falha é $X_T \in \{2, 3\}$.

A função de incidência acumulada do evento 2 é

$$FIA_2(t) = P(T \leq t, X_T = 2).$$

A abordagem de [Beyersmann e Schumacher \(2008\)](#) é baseada no processo modificado $\zeta_2(t)$ dado por

$$\zeta_2(t) = I(W(t) \neq 3) \cdot W(t) + I(W(t) = 3) \cdot W(T^-).$$

A Figura 4.3 apresenta possíveis trajetórias de $\zeta_2(t)$ para um indivíduo que falhou pela causa 2 e para um indivíduo que falhou pela causa 3. Note que, quando o indivíduo falha pela causa 2, o processo salta para o estado 2 e permanece, entretanto, quando o indivíduo falha pela causa 3, o processo permanece no estado 0.

Essa definição de $\zeta_2(t)$ leva a uma outra interpretação, que é de “deixar” o indivíduo no último estado transitório se o evento competitivo ocorrer. O evento $W(t) = 0$ significa “nenhum evento é encerrado até t ”, enquanto $\zeta_2(t) = 0$ significa “não ocorreu evento tipo 2 até o tempo t ”.

Pode-se definir a variável

$$v = \inf\{t \in [0, \infty) | \zeta_2(t) = 2\}. \quad (4.29)$$

Observe que $v = \infty$ se $X_T = 3$. A definição da função da taxa de falha da subdistribuição está relacionada com v por

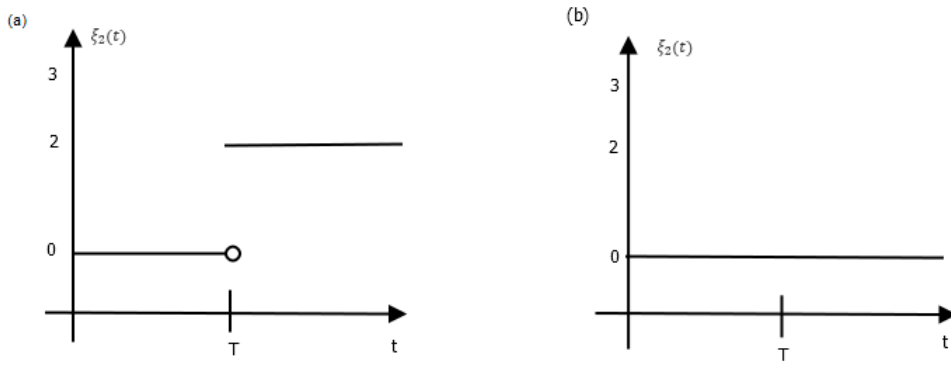


Figura 4.3: Trajetórias de $\zeta_2(t)$ para processos de riscos competitivos usual, para um indivíduo que falhou pela causa 2(a) um indivíduo que falhou pela causa 3 (b).

$$\lambda_2(t)dt = P(V \in dt|V \geq t), \quad \text{de forma que}$$

$$FIA_2(t) = P(V \leq t) = 1 - e^{-\int_0^t \lambda_2(u)du}. \quad (4.30)$$

O processo $\zeta_2(t)$ é derivado do processo proposto por Andersen et al. (2012), no qual se o evento competitivo ocorrer em T então o processo original X parou em T^- . Beyersmann e Schumacher (2007) encontraram uma relação entre a função da taxa de falha da subdistribuição e a função da taxa de falha da causa-específica dada por:

$$\alpha_{12}(t) = \left(1 + \frac{P(X(t) = 3)}{P(X(t) = 1)}\right) \cdot \lambda_2(t). \quad (4.31)$$

Para adicionar uma variável dependente no tempo, é necessário voltar à Figura 4.2. Agora a situação é descrita no caso (b). Nesse caso, os estados 0 e 1 correspondem à covariável binária dependente no tempo (são também denotados de estados transientes).

Novamente, seja $W(t)$ a variável que indica o estado do indivíduo no instante t . Observe que, na Figura 4.2(b), $W(t) \in \{0, 1, 2, 3\}$. O processo começa no estado 0, ou seja, $W(0) = 0$ e transições recorrentes são permitidas para os estados 0 e 1. Para os estados 2 e 3 é permitido apenas transições absorventes, pois não é possível o indivíduo falhar por mais de uma causa. O tempo de sobrevivência é o mesmo descrito em (4.28).

A Figura 4.4 apresenta possíveis trajetórias de $\zeta_2(t)$ para um indivíduo que falhou pela causa 2 e para um indivíduo que falhou pela causa 3. A interpretação para as Figuras 4.4(b) e 4.4(c) é a mesma da Figura 4.3. A novidade é na Figura 4.4(a), na qual o indivíduo antes de falhar pela causa de interesse 2 pode transitar pelo estado 1 (referente ao processo binário). A Figura 4.4(d) representa o caso do indivíduo que não falhou por nenhuma causa, mas pode estar transitando entre os estados recorrentes 0 e 1.

Considere a variável v contínua como em (4.29), e sejam $\lambda_{lm}(t)$, $l \neq m$, $l \in \{0, 1\}$, $m \in \{0, 1, 2\}$ as funções de taxa de falha da subdistribuição de cada transição correspondente e ilustrada na Figura 4.5.

A proposta dos autores Beyersmann e Schumacher (2008) é assumir

$$\lambda_{12}(t; \mathbf{x}_j(t)) = \lambda_{02}(t; \mathbf{x}_j(t)) \exp(\beta_j).$$

em que $\lambda_{02}(t; \mathbf{x}_j(t))$ denota a probabilidade de, dado que um indivíduo ocupe o estado 0 no instante t^- , ele passe a ocupar o estado 2 no instante $t + dt$, com dt sendo um valor ínfimo.

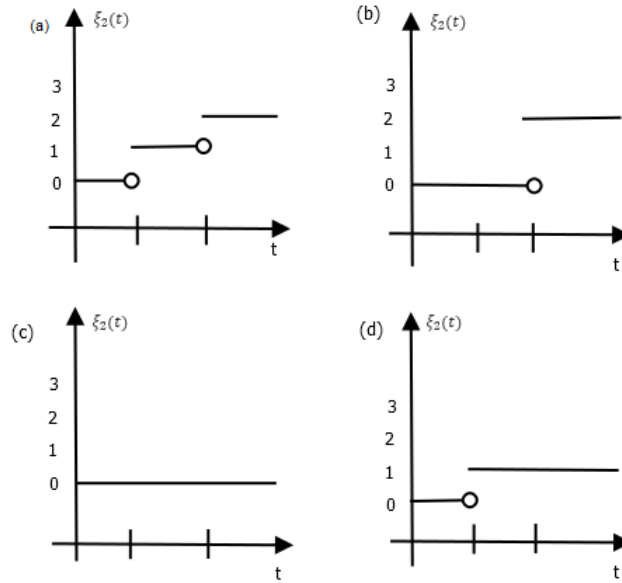


Figura 4.4: Trajetórias de $\zeta_2(t)$ para um indivíduo que falhou pela causa 2, mas transitou no estado 1(a); indivíduo que falhou pela causa 2, sem transitar pelo estado 1(b); indivíduo que falhou pela causa 3(c) e indivíduo que não falhou por nenhuma causa(d).

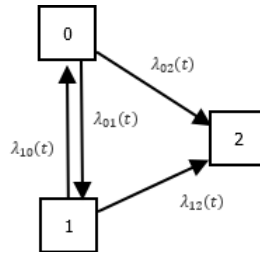


Figura 4.5: Processo da taxa de falha da subdistribuição.

Note que ocorre uma relação natural entre o modelo multiestado e as covariáveis discretas. Esse modelo simplificado pode ser reescrito como

$$\lambda(t; \mathbf{x}_j(t)) = \lambda_0(t) \exp(\boldsymbol{\beta}_j^T \mathbf{x}_j(t)). \quad (4.32)$$

Neste modelo, já assume-se uma estrutura de proporcionalidade para $\lambda_{02}(t)$. Dada essa especificação para a função de taxa de falha da subdistribuição para variável binária dependente do tempo, a extensão para o caso com k covariáveis discretas é semelhante ao descrito nesta seção.

Para o caso contínuo, [Beyersmann e Schumacher \(2008\)](#) adaptaram a metodologia dos modelos multiestados para covariáveis dependentes no tempo com valor real. Desse modo, algumas quantidades foram redefinidas, sendo a principal delas referente à covariável que muda no tempo:

$$\mathbf{x}_j(t) = \tilde{\mathbf{x}}_j(t \wedge T). \quad (4.33)$$

Aqui $\tilde{\mathbf{x}}_j(t)$ é a covariável original dependente no tempo, ou seja, $\mathbf{x}_j(t)$ é derivado da covariável original parando no tempo imediatamente anterior a T , o que é equivalente a parar o processo multiestado em T^- . Note que pode-se escrever a taxa de falha da subdistribuição para o evento 2 do seguinte modo

$$\lambda_2(t)dt = P(T \in dt, X_T = 2 | (T \geq t) \cup (T < t, X_T \neq 2)). \quad (4.34)$$

Beyersmann e Schumacher (2008) argumentaram que $(T < t, X_T \neq 2)$ deve ser entendido como uma maneira de aumentar o conjunto de risco, com a finalidade de diminuir a velocidade da taxa da falha de subdistribuição, de modo que a distribuição do tempo de falha em v (4.29) seja igual a FIA. Quando é inserida a covariável dependente no tempo (4.33), tem-se

$$\begin{aligned} \lambda(t; \mathbf{x}_j(t) = \mathbf{x}) &= \lambda(t; \tilde{\mathbf{x}}_j(t \wedge T) = \mathbf{x}) \\ &= P(T \in dt, X_T = 2 | (T \geq t) \cup (T < t, X_T = 2), \tilde{x}_j(t \wedge T) = x) \\ \lambda_2(t; \mathbf{x}_j(t) = \mathbf{x}) &= \lambda(t; \tilde{\mathbf{x}}_j(t \wedge T) = \mathbf{x}) = \lambda_0(t) \exp(\boldsymbol{\beta}_j \tilde{\mathbf{x}}_j(t \wedge T)). \end{aligned} \quad (4.35)$$

A quantidade (4.35) acomoda as covariáveis contínuas dependentes no tempo e a ideia coincide com o modelo multiestados com j categorias discretas. No Apêndice B, está descrito os procedimentos para a estimação e predição dos parâmetros $\boldsymbol{\beta}_j$ do modelo modificado de Fine-Gray.

Em relação à modelagem conjunta, a nomenclatura é a mesma descrita em i), ii) e iii) da seção anterior. Além disso, a componente longitudinal e a referente aos efeitos aleatórios são as mesmas descritas na extensão do modelo do Rizopoulos (subseção 3.2.2). Portanto, a resposta longitudinal $y_i(t)$ para o i -ésimo indivíduo no instante $t \geq 0$, é descrita por:

$$\begin{cases} y_i(t) &= m_i(t) + \epsilon_i(t), \\ m_i(t) &= \mathbf{x}_{0i}(t)^T \boldsymbol{\beta}_0 + b_{0i}, \\ b_{0i} \sim N(0, \sigma_0^2) &\text{ e } \epsilon_{ij} \sim N(0, \sigma_\epsilon^2), \end{cases}$$

em que $m_i(t)$, $\epsilon_i(t)$, $\boldsymbol{\beta}_0$, $\mathbf{x}_{0i}(t)^T$ e b_{0i} têm a mesma definição descrita na seção anterior.

Para o componente de sobrevivência com presença de riscos competitivos, o tempo de falha para o i -ésimo indivíduo será modelado pela abordagem de Fine-Gray dada pelo modelo (4.35), incluindo-se nos preditores lineares um termo que faz a ligação entre o submodelo longitudinal e o de sobrevivência, ou seja,

$$\lambda_1(t; x_1(t) = x) = \lambda(t; \tilde{x}_1(t \wedge T) = x) = \lambda_{10}(t) \exp(\boldsymbol{\beta}_1 \tilde{\mathbf{x}}_1(t \wedge T) + \eta_1 m_i(t)) \quad \text{e}$$

$$\lambda_2(t; x_2(t) = x) = \lambda(t; \tilde{x}_2(t \wedge T) = x) = \lambda_{20}(t) \exp(\boldsymbol{\beta}_2 \tilde{\mathbf{x}}_2(t \wedge T) + \eta_2 m_i(t))$$

em que $\lambda_j(\cdot)$, $j = 1, 2$ é a função de taxa de falha da subdistribuição e $\boldsymbol{\beta}_1$, $\boldsymbol{\beta}_2$ representa um vetor que contém os efeitos fixos correspondentes às a_h covariáveis explicativas contidas nos vetores $\tilde{\mathbf{x}}_1$ e $\tilde{\mathbf{x}}_2$, respectivamente. O parâmetro $\boldsymbol{\eta} = (\eta_1, \eta_2)$ mede a associação entre os processos das respostas longitudinais e de sobrevivência na presença de riscos competitivos. Observe que o desenvolvimento do $\lambda_j(t; x_j(t))$ é análogo para $j = 1, 2, \dots, k$ com k diferentes tipos de falhas.

Supondo a independência condicional descrita em (3.3), pode-se relacionar as probabilidades do seguinte modo:

$$P(T_i, \Delta_i X_{T_i}, \mathbf{y}_i | b_{0i}; \boldsymbol{\theta}) = P(T_i, \Delta_i X_{T_i} | b_{0i}; \boldsymbol{\theta}) P(\mathbf{y}_i | b_{0i}; \boldsymbol{\theta}) \quad \text{e} \quad P(\mathbf{y}_i | b_{0i}; \boldsymbol{\theta}) = \prod_j P(\mathbf{y}_i(t_{ij}) | b_{0i}; \boldsymbol{\theta}), \quad (4.36)$$

em que b_{0i} denota o efeito aleatório do i -ésimo indivíduo e $\boldsymbol{\theta} = (\boldsymbol{\theta}_t^T, \boldsymbol{\theta}_y^T, \boldsymbol{\theta}_b^T)^T$ com $\boldsymbol{\theta}_t^T = (\boldsymbol{\theta}_{t0}^T, \boldsymbol{\eta}^T)^T$ e $\boldsymbol{\theta}_{t0}^T = (\lambda_{10}, \lambda_{20}, \boldsymbol{\beta}_1^T, \boldsymbol{\beta}_2^T)^T$ representando os vetores que contém os parâmetros

associados à resposta de sobrevivência na presença de riscos competitivos. Para os indivíduos com pelo menos duas medições longitudinais o vetor de parâmetros é $\boldsymbol{\theta}_y^T = (\boldsymbol{\beta}_0^T, \sigma_e^2)^T$ e $\theta_b = \sigma_0^2$ igual a variância de b_{0i} .

Assumindo a suposição de independência condicional e considerando que a censura e os tempos de observação da resposta longitudinal são não informativos, a contribuição para a verossimilhança conjunta de um indivíduo com pelo menos uma medição da resposta longitudinal é:

$$\begin{aligned} P(T_i, \Delta_i X_{T_i}, \mathbf{y}_i; \boldsymbol{\theta}) &= \int P(T_i, \Delta_i X_{T_i}, \mathbf{y}_i, b_{0i}; \boldsymbol{\theta}) db_{0i} \\ &= \int P(T_i, \Delta_i X_{T_i} | b_{0i}; \boldsymbol{\theta}_i) \left[\prod_j P(y_i(t_{ij}) | b_{0i}; \boldsymbol{\theta}_y) \right] P(b_{0i}; \theta_b) db_{0i}, \end{aligned} \quad (4.37)$$

em que a componente de sobrevivência na presença de riscos competitivo é dada por:

$$\begin{aligned} P(T_i, \Delta_i X_{T_i} | b_{0i}; \boldsymbol{\theta}_t) &= \prod_{j=1}^k [\lambda_{j0}(T_i) \exp(\boldsymbol{\beta}_j^T \tilde{x}_{ji}(t \wedge T) + \eta_j m_i(T_i))]^{I(X_{T_i}=j)} \\ &\times \exp \left(- \sum_{j=1}^k \int_0^{T_i} \lambda_{j0}(s) \exp(\boldsymbol{\beta}_j^T \tilde{x}_{ji}(t \wedge T) + \eta_j m_i(s)) ds \right). \end{aligned} \quad (4.38)$$

Aqui, $\lambda_{j0}(\cdot)$ representa a função de taxa de falha basal da subdistribuição ($j = 1, 2$). As componentes longitudinais e de efeitos aleatórios podem ser expressas como

$$p(y_i(t_{ij}) | b_{0i}; \boldsymbol{\theta}_y) = \frac{1}{(2\pi\sigma_e^2)^{1/2}} \exp \left\{ - \frac{(y_i(t_{ij}) - (x_{1i}(t_{ij})^T \boldsymbol{\beta}_0 + b_{0i}))^2}{2\sigma_e^2} \right\} \quad (4.39)$$

e

$$p(b_{0i}; \theta_b) = \frac{1}{(2\pi\sigma_0^2)^{1/2}} \exp \left\{ - \frac{b_{0i}^2}{2\sigma_0^2} \right\}. \quad (4.40)$$

Portanto, conclui-se de (4.37) que a função de verossimilhança conjunta é

$$L(\boldsymbol{\theta}) = \prod_{i=1}^n \int P(T_i, \Delta_i X_{T_i} | b_{0i}; \boldsymbol{\theta}_t) \left[\prod_j P(y_i(t_{ij}) | b_{0i}; \boldsymbol{\theta}_y) \right] P(b_{0i}; \theta_b) db_{0i}, \quad (4.41)$$

com cada um dos componentes definidos nas expressões (4.38)-(4.40), em que n_i denota o total de observações longitudinais coletadas no indivíduo i referente ao período $i = j, \dots, n_i$.

O procedimento de estimação é novamente em dois estágios, sendo que o primeiro estágio são estimados os parâmetros do modelo longitudinal pelo processo descrito em 3.1.2 Em relação ao modelo de sobrevivência, a estimativa inicial dos parâmetros difere do modelo de Rizopoulos.

A abordagem adotada foi proposta por Ruan e Gray (2008), que consiste em imputar potenciais tempos de censura para indivíduos que falharam por evento competitivo. Segundo Ruan e Gray (2008), os tempos de censura são imputados de estimadores condicionados de Kaplan-Meier da distribuição de censura, além disso, os estimadores podem ser melhorados por meio de bootstrap, para mais detalhes consulte o pacote apresentado (Allignol, 2017) que é baseado em Beyersmann e Schumacher (2008).

4.3 Modelo de mistura semiparamétrica para dados longitudinais e sobrevivência na presença de riscos competitivos

Na abordagem proposta por [Choi e Huang \(2014\)](#), considera-se uma abordagem semi-paramétrica para um modelo de mistura de componentes para a FIA. A classe de modelos semiparamétricos engloba o modelo de taxas de falha proporcionais e modelo de chances proporcionais, e ainda permite covariáveis dependentes no tempo. Segundo os autores, a grande vantagem do método é a possibilidade de realizar uma estimativa conjunta dos parâmetros do modelo associado ao risco competitivo, satisfazendo a restrição da soma da probabilidade de falha por cada causa resultar em um. Outra grande vantagem desse modelo, comparado com os modelos de [Fine e Gray \(1999\)](#) e [Beyersmann e Schumacher \(2008\)](#), é o fato que, se o pesquisador necessitar avaliar todas as causas, seus modelos não precisam ser ajustados repetidamente para cada causa. Inicialmente será descrito o modelo de mistura proposto, sem a variável longitudinal, depois o modelo conjunto será discutido.

Para descrever o modelo proposto por [Choi e Huang \(2014\)](#), considere dois riscos competitivos, e defina

- $\mathbf{x}_j(t)$: vetor de possíveis covariáveis dependentes no tempo,
- \mathbf{x} : vetor de covariáveis que não variam com o tempo.

observe que existem três vetores de covariáveis, dois associados a cada uma das causas de falha ($j = 1, 2$) e um vetor que não pode variar com o tempo e que estará associado apenas com as probabilidades de falha por cada causa.

Denotando por C o tempo de censura, assume-se que a censura é independente do tempo de falha e os dados observados do sujeito i são

$$\{T_i, \Delta_i, \Delta_i X_{T_i}, \mathbf{x}_{ji}(t), \mathbf{x}_i, j = 1, 2\},$$

em que $T_i = \min(T_i^*, C_i)$.

Em termos de processo de contagem, [Choi e Huang \(2014\)](#) definiram $N_{ji}(t) = \Delta_i X_{T_i} I(T_i^* \leq t)$ como o processo de contagem para o evento de causa j , e $Y_i(t) = I(T_i^* \geq t)$ é o processo que indica se o paciente está em risco no instante t .

Sob o modelo de mistura finita considerando dois riscos competitivos, a probabilidade marginal de ocorrer a falha j dada a covariável \mathbf{x} é relacionada por meio de um modelo logístico, dado por:

$$P_1(\boldsymbol{\gamma}) = 1 - P_2(\boldsymbol{\gamma}) = \frac{\exp(\boldsymbol{\gamma}^T \mathbf{x})}{1 + \exp(\boldsymbol{\gamma}^T \mathbf{x})}, \quad (4.42)$$

em que $P_j(\boldsymbol{\gamma}) = P(X_T = j | \mathbf{x})$ é a probabilidade de falha pela causa $j = 1, 2$ e $\boldsymbol{\gamma}$ é um vetor de parâmetros desconhecidos. Desse modo, dado o tipo de evento, postula-se o modelo de regressão para os tempos de falhas associados:

$$\Lambda_j(\mathbf{t}; \boldsymbol{\beta}_j; \mathbf{A}_j) = G_j \left[\int_0^t \mathbf{I}(T_j^* \geq s) \exp(\boldsymbol{\beta}_j^T \mathbf{x}_j(s)) d\mathbf{A}_j(s) \right], \quad (4.43)$$

em que $\Lambda_j(t; \boldsymbol{\beta}_j; \mathbf{A}_j)$ é a função de intensidade acumulada para o processo de contagem $N_j(t) = \Delta X_T I(T^* \leq t)$. $G_j(\cdot)$ é uma função crescente monótona especificada. [Choi e Huang \(2014\)](#) consideraram a classe de transformações logarítmicas, isto é, $G_j(t) = \log(1 + rt)/r$,

em que r controla o crescimento logarítmico da função para $r \geq 0$ e $G_j(t) = t$ se $r = 0$. A função \mathbf{A}_j é uma função crescente não especificada com $A_j(0) = 0$. Combinando as duas funções anteriores tem-se a função de incidência acumulada do evento j que é dada por

$$FIA_j(t; \gamma, \beta_j, \mathbf{A}_j) = P(T \leq t, X_T = j | \mathbf{x}_j, \mathbf{x}) = P_j(\gamma) [1 - \exp(-\Lambda_j(t; \beta_j; \mathbf{A}_j))], \quad j = 1, 2. \quad (4.44)$$

Para ilustrar o comportamento ao longo do tempo das $FIA_1(t)$ e $FIA_2(t)$ considere as Figuras 4.6 e 4.7. Os gráficos apresentam as FIA 's com valores dos parâmetros escolhidos arbitrariamente. Os gráficos à esquerda são diferentes pois as curvas são ajustadas para covariáveis binárias 0 ou 1, além disso, esses gráficos representam a razão $FIA_j(t)/(1 - FIA_j(t))$, $j = 1, 2$. Nos gráficos à direita é calculado a razão de chances comparando as possibilidades da covariável binária.

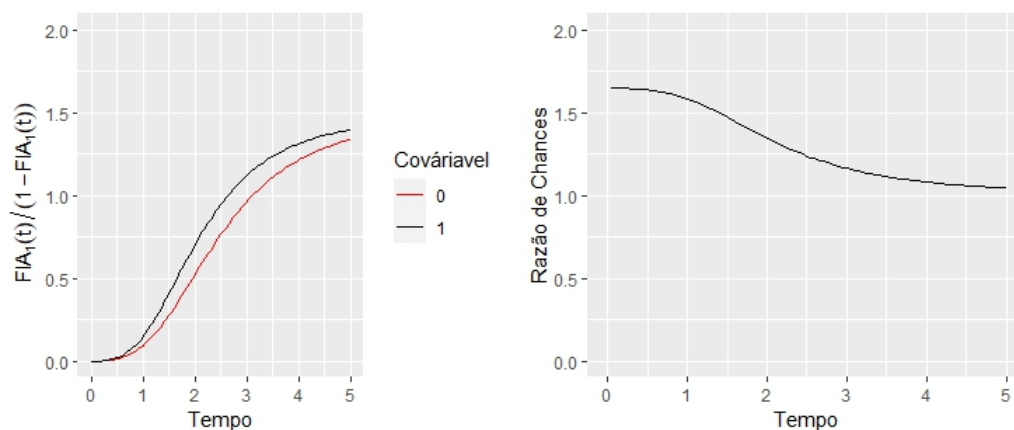


Figura 4.6: Razão da $FIA_1(t)$ e razão de chances para valores dos parâmetros fixados, exceto a covariável binária.

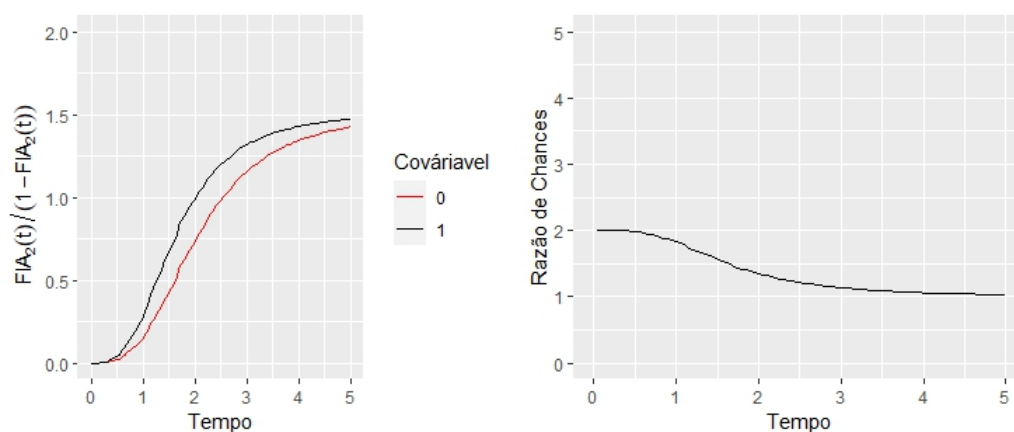


Figura 4.7: Razão da $FIA_2(t)$ e razão de chances para valores dos parâmetros fixados, exceto a covariável binária.

A função de verossimilhança dada as covariáveis possivelmente dependentes do tempo é dada por:

$$L(\Omega) = \prod_{i=1}^n \left[\left\{ \prod_{j=1}^2 f_{ji}(t_i; \gamma, \beta_j, \mathbf{A}_j)^{\Delta_i X_{T_i}} \right\} \times \left\{ 1 - \sum_{j=1}^2 FIA_{ji}(t_i; \gamma, \beta_j, \mathbf{A}_j) \right\}^{I(\Delta_i=0)} \right], \quad (4.45)$$

em que $f_{ji}(t; \gamma, \beta_j, \mathbf{A}_j) = (\partial/\partial t)FIA_{ji}(t; \gamma, \beta_j, \mathbf{A}_j)$ e $\Omega = (\beta, \gamma, \mathbf{A})$. Para estimar simultaneamente FIA_1 e FIA_2 , [Choi e Huang \(2014\)](#) propuseram um método para maximizar a função de verossimilhança.

Deriva-se o estimador de máxima verossimilhança em relação a $(\gamma, \beta_j, \{dA_j\}; j = 1, 2)$, em que $\{dA_j\}$ denota a coleção de saltos de $A_j(\cdot)$ do evento j . Vale destacar que $A_j(\cdot)$ será aproximada por uma função que dá saltos nos instantes em que alguma falha do tipo j acontece.

Seja $\beta = (\beta_1, \beta_2)$, $\mathbf{A} = (A_1, A_2)$. Escreve-se $H_\gamma(u_1, u_2) = -\log\{P_1(\gamma)u_1 + P_2(\gamma)u_2\}$ e $\chi_{ji}(t; \beta_j, \mathbf{A}_j) = \int_0^t Y_i(s) \exp\{\beta_j^T \mathbf{x}_{ji}(s)\} dA_j(s)$, $j = 1, 2$. Dada a especificação do modelo da mistura com risco competitivo, a intensidade da causa específica para o processo de contagem $N_{ji}(t)$ é $Y_i(t) \exp\{\beta_j^T \mathbf{x}_{ji}(t)\} h_{ji}(t^-; \Omega) \alpha_j(t)$, $\alpha_j(t) = A'_j(t)$ e,

$$h_{ji}(t; \Omega) = h_j^* \{ \chi_{1i}(t; \beta_1, A_1), \chi_{2i}(t; \beta_2, A_2); \gamma \},$$

$$h_j^*(t_1, t_2; \gamma) = (\partial/\partial t_j) H_\gamma \{ e^{-G_1(t_1)}, e^{-G_2(t_2)}; \gamma \} = g_j(t_j) e^{-G_j(t_j)} \mathbf{D}_j \{ e^{-G_1(t_1)}, e^{-G_2(t_2)}; \gamma \},$$

com $g_j = G'_k$ e $\mathbf{D}_j(u_1, u_2; \gamma) = -(\partial/\partial u_j) H_\gamma(u_1, u_2)$. Assim a log-verossimilhança de (4.45) é dada por

$$l(\Omega) = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^2 \left[\int_0^\tau \log\{dH_{ji}(t; \Omega)\} dN_{ji}(t) - \int_0^\tau Y_i(t) dH_{ji}(t; \Omega) \right], \quad (4.46)$$

em que $dH_{ji}(t; \Omega) = \exp\{\beta_j^T \mathbf{x}_{ji}(t)\} h_{ji}(t^-; \Omega) dA_j(t)$, $j = 1, 2$. Segundo [Choi e Huang \(2014\)](#) a log-verossimilhança pode ser fatorada em partes de acordo com a informação contida nos tipos de falhas e pode-se obter analiticamente a função escore e a matriz de informação para cada parâmetro do vetor de parâmetros Ω .

Portanto, o processo escore correspondente a log-verossimilhança (4.46) é da forma

$$U(\Omega) = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^2 \int_0^\tau \left[\frac{\partial}{\partial \Omega} \log\{dH_{ji}(t; \Omega)\} \right] dM_{ji}(t; \Omega), \quad (4.47)$$

em que

$$dM_{ji}(t; \Omega) = dN_{ji}(t) - Y_i(t) \exp\{\beta_j^T \mathbf{x}_{ji}(t)\} h_{ji}(t^-; \Omega) dA_j(t), \quad (4.48)$$

é um processo martingal adaptado à história anterior ao tempo t . A função escore para dA_j , $j = 1, 2$ é obtida pelo conjunto de derivadas da log-verossimilhança com respeito ao salto dA_j , tal que:

$$U_{dA_j} = \sum_{i=1}^n \left\{ \frac{dN_{ji}(t)}{dA_j(t)} - Y_i(t) \pi_{ji}(t; \Omega) \exp\{\beta_j^T \mathbf{x}_{ji}(t)\} h_{ji}(t^-; \Omega) \right\}, \quad (4.49)$$

em que

$$\pi_{ji}(t; \Omega) = 1 - \left\{ \sum_{k=1}^2 \int_{t+}^\tau \psi_{jki}(s^-; \Omega) dM_{ki}(s; \Omega) \right\} / h_{ji}(t^-; \Omega),$$

$$\begin{aligned}\psi_{jki}(t; \boldsymbol{\Omega}) &= \psi_{jk}^* \{ \chi_{1i}(t; \boldsymbol{\beta}_1, A_1), \chi_{2i}(t; \boldsymbol{\beta}_2, A_2); \boldsymbol{\gamma} \}, \\ \psi_{jk}^*(u_1, u_2; \boldsymbol{\gamma}) &= (\partial / \partial u_j) \log \{ h_k^*(u_1, u_2; \boldsymbol{\gamma}) \}, \quad j, k = 1, 2.\end{aligned}$$

A função escore com respeito a $\boldsymbol{\beta}_j$ é dada por

$$U_{\boldsymbol{\beta}_j} = \sum_{i=1}^n \sum_{k=1}^2 \int_0^\tau \tilde{\mathbf{x}}_{jki}(t; \boldsymbol{\Omega}) [dN_{ki}(t) - Y_i(t) \times \exp\{\boldsymbol{\beta}_j^T \mathbf{x}_{ki}(t)\} h_{ki}(t^-; \boldsymbol{\Omega}) dA_k(t)], \quad (4.50)$$

em que, para $j, k = 1, 2$,

$$\tilde{\mathbf{x}}_{jki}(t; \boldsymbol{\Omega}) = \mathbf{x}_{ji}(t) I(k = j) + \psi_{jki}(t^-; \boldsymbol{\Omega}) \times \int_0^{t^-} Y_i(s) \mathbf{x}_{ji}(s) \exp\{\boldsymbol{\beta}_j^T \mathbf{x}_{ji}(s)\} dA_j(s).$$

Por fim a função escore para $\boldsymbol{\gamma}$ é definida por

$$U_{\boldsymbol{\gamma}} = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^2 \int_0^\tau \varphi_{ji}(t; \boldsymbol{\Omega}) [dN_{ji}(t) - Y_i(t) \times \exp\{\boldsymbol{\beta}_j^T \mathbf{x}_{ji}(t)\} h_{ji}(t^-; \boldsymbol{\Omega}) dA_j(t)]. \quad (4.51)$$

em que

$$\begin{aligned}\varphi_{ji}(t; \boldsymbol{\Omega}) &= \varphi_j^* \{ \chi_{1i}(t; \boldsymbol{\beta}_1, A_1), \chi_{2i}(t; \boldsymbol{\beta}_2, A_2); \boldsymbol{\gamma} \}, \\ \varphi_j^*(u_1, u_2; \boldsymbol{\gamma}) &= (\partial / \partial \boldsymbol{\gamma}) \log \{ h_j^*(u_1, u_2; \boldsymbol{\gamma}) \}, \quad j = 1, 2.\end{aligned}$$

O conjunto de equações (4.49), (4.50) e (4.51) permite obter o estimador de máxima verossimilhança $\hat{\boldsymbol{\Omega}} = (\hat{\boldsymbol{\beta}}, \hat{\boldsymbol{\gamma}}, \hat{A})$ por meio da solução para $U(\hat{\boldsymbol{\Omega}}) = 0$.

Para obter a matriz de covariância e variância pode-se aproximar a matriz de informação por

$$I(\boldsymbol{\Omega}) = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^2 \int_0^\tau \left[\frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\Omega}} \log \{ dH_{ji}(t; \boldsymbol{\Omega}) \} \right]^{\otimes 2} Y_i(t) dH_{ji}(t; \boldsymbol{\Omega}), \quad (4.52)$$

em que $v^{\otimes 2} = vv^T$ para o vetor v . [Choi e Huang \(2014\)](#) mostraram que sob as condições de regularidade o estimador $\hat{\boldsymbol{\Omega}}$ é consistente e assintoticamente normal.

É importante ressaltar que, embora toda a construção do modelo foi com dois riscos competitivos, [Choi e Huang \(2014\)](#) comentam no artigo que o seu modelo pode ser facilmente estendido para k causas possíveis.

Novamente, a modelagem conjunta segue os mesmos conceitos anteriores. No entanto, a vantagem do modelo de mistura semiparamétrica é que a soma das probabilidades de falha de para cada causa resulta em um. Desse modo, a modelagem conjunta tem a nomenclatura descrita em i), ii) e iii) da Seção 4.1. Além disso, a componente longitudinal e dos efeitos aleatórios são as mesmas descritas na seção anterior. Portanto a resposta longitudinal $y_i(t)$ para o i -ésimo indivíduo no instante $t \geq 0$, é descrita por:

$$\begin{cases} y_i(t) &= m_i(t) + \epsilon_i(t), \\ m_i(t) &= \mathbf{x}_{0i}(t)^T \boldsymbol{\beta}_0 + b_{0i}, \\ b_{0i} \sim N(0, \sigma_0^2) &\text{ e } \epsilon_{ij} \sim N(0, \sigma_e^2), \end{cases}$$

em que $m_i(t)$, $e_i(t)$, $\boldsymbol{\beta}_0$, $\mathbf{x}_{0i}(t)^T$ e b_{0i} tem a mesma definição da seção 4.1.

Para o componente de sobrevivência com presença de riscos competitivos, o tempo de falha para o i -ésimo indivíduo será modelado pela abordagem de mistura semiparamétrica

dada pelos modelos (4.42), (4.43) e (4.44), incluindo-se nos preditores lineares um termo que faz a ligação entre o submodelo longitudinal e o de sobrevivência, ou seja,

$$\Lambda_j(\mathbf{t}; \boldsymbol{\beta}_j; \mathbf{A}_j, \eta_j) = G_j \left[\int_0^t \mathbf{I}(T_j^* \geq s) \exp(\boldsymbol{\beta}_j^T \mathbf{x}_j(s) + \eta_j m(s)) d\mathbf{A}_j(s) \right], \quad (4.53)$$

em que $\Lambda_j(t; \boldsymbol{\beta}_j; \mathbf{A}_j, \eta_j)$ é a função de intensidade acumulada. G_j é uma função crescente monótona especificada, com $G_j(t) = \log(1 + t)$, \mathbf{A}_k é uma função crescente não especificada (equivalente a função de taxa de falha basal), $\boldsymbol{\beta}_j$ representa um vetor que contém os efeitos fixos correspondentes as a_h covariáveis explicativas contidas no vetor \mathbf{x}_j , com $j = 1, \dots, k$ respectivamente. O parâmetro $\boldsymbol{\eta} = (\eta_1, \eta_2, \dots, \eta_k)$ mede a associação entre os processos das respostas longitudinais e de sobrevivência na presença de riscos competitivos.

Supondo a independência condicional descrita em (3.3), pode-se relacionar as probabilidades do seguinte modo:

$$P(T_i, \Delta_i X_{T_i}, \mathbf{y}_i | b_{0i}; \boldsymbol{\theta}) = P(T_i, \Delta_i X_{T_i} | b_{0i}; \boldsymbol{\theta}) P(\mathbf{y}_i | b_{0i}; \boldsymbol{\theta}) \quad \text{e} \quad P(\mathbf{y}_i | b_{0i}; \boldsymbol{\theta}) = \prod_j P(y_i(t_{ij}) | b_{0i}; \boldsymbol{\theta}), \quad (4.54)$$

em que b_{0i} denota o efeito aleatório do i -ésimo indivíduo e, $\boldsymbol{\theta} = (\boldsymbol{\theta}_t^T, \boldsymbol{\theta}_y^T, \theta_b^T)^T$ com $\boldsymbol{\theta}_t^T = (\boldsymbol{\theta}_{t_0}^T, \boldsymbol{\eta}^T)^T$ e $\boldsymbol{\theta}_{t_0}^T = (\gamma, A_1, A_2, \boldsymbol{\beta}_1^T, \boldsymbol{\beta}_2^T)^T$ representando os vetores que contém os parâmetros associados a resposta de sobrevivência na presença de riscos competitivos. Para os indivíduos que possuem medições longitudinais o vetor de parâmetros é $\boldsymbol{\theta}_y^T = (\boldsymbol{\beta}_0^T, \sigma_e^2)^T$ e $\theta_b = \sigma_0^2$ igual a variância de b_{0i} .

Assumindo a suposição de independência condicional e considerando que a censura e os tempos de observação da resposta longitudinal são não informativos, a contribuição para a verossimilhança conjunta de um indivíduo com pelo menos uma medição da resposta longitudinal é:

$$\begin{aligned} P(T_i, \Delta_i X_{T_i}, \mathbf{y}_i; \boldsymbol{\theta}) &= \int P(T_i, \Delta_i X_{T_i}, \mathbf{y}_i, b_{0i}; \boldsymbol{\theta}) db_{0i} \\ &= \int P(T_i, \Delta_i X_{T_i} | b_{0i}; \boldsymbol{\theta}_t) \left[\prod_j P(y_i(t_{ij}) | b_{0i}; \boldsymbol{\theta}_y) \right] P(b_{0i}; \theta_b) db_{0i}. \end{aligned} \quad (4.55)$$

em que a componente de sobrevivência na presença de riscos competitivo é dada por:

$$\begin{aligned} P(T_i, \Delta_i X_{T_i} | b_{0i}; \boldsymbol{\theta}_t) &= \left\{ \prod_{k=1}^2 f_{ki}(t_i; \gamma, \boldsymbol{\beta}_k, \mathbf{A}_k, \eta_k) \right\}^{I(X_{T_i}=k)} \\ &\times \left\{ 1 - \sum_{k=1}^2 FIA_{ki}(t_i; \gamma, \boldsymbol{\beta}_k, \mathbf{A}_k, \eta_k) \right\}^{I(\Delta_i=0)}, \end{aligned} \quad (4.56)$$

em que $f_{1i}(\cdot)$ e $f_{2i}(\cdot)$ são derivadas da FIA_k , $k = 1, 2$ em relação a t . Desse modo as funções envolvidas em (4.56) são:

$$f_{ki}(t_i; \gamma, \boldsymbol{\beta}_k, \mathbf{A}_k,$$

$$\eta_k) = (\partial/\partial t)FIA_{ki}(t_i; \boldsymbol{\gamma}, \boldsymbol{\beta}_k, \mathbf{A}_k, \eta_k), \quad (4.57)$$

$$FIA_k(z; \boldsymbol{\gamma}, \boldsymbol{\beta}_k, \mathbf{A}_k, \eta_k) = P(Z \leq t, X_T = k | \mathbf{x}_k(t), \mathbf{x}) = P_k(\boldsymbol{\gamma})[1 - \exp(-\Lambda_k(z; \boldsymbol{\beta}_k; \mathbf{A}_k, \eta_k))], \quad (4.58)$$

em que $\mathbf{x}_k(t)$ é vetor de covariáveis dependentes no tempo, $k = 1, 2$ e \mathbf{x} é o vetor de covariáveis não dependentes no tempo. Para $P_k(\boldsymbol{\gamma})$, com $k = 1, 2$ tem-se

$$P_1(\boldsymbol{\gamma}) = 1 - P_2(\boldsymbol{\gamma}) = \frac{\exp(\boldsymbol{\gamma}^T \mathbf{x}_k)}{1 + \exp(\boldsymbol{\gamma}^T \mathbf{x}_k)}, \quad (4.59)$$

Além disso, as componentes longitudinais e de efeitos aleatórios podem ser expressas como

$$p(y_i(t_{ij})|b_{0i}; \boldsymbol{\theta}_y) = \frac{1}{(2\pi\sigma_e^2)^{1/2}} \exp \left\{ -\frac{(y_i(t_{ij}) - (x_{1i}(t_{ij})^T \boldsymbol{\beta}_0 + b_{0i}))^2}{2\sigma_e^2} \right\}, \quad (4.60)$$

e

$$p(b_{0i}; \theta_b) = \frac{1}{(2\pi\sigma_0^2)^{1/2}} \exp \left\{ -\frac{b_{0i}^2}{2\sigma_0^2} \right\}. \quad (4.61)$$

Portanto, conclui-se de (4.55) que a função de verossimilhança conjunta é

$$L(\boldsymbol{\theta}) = \prod_{i=1}^n \int P(T_i, \Delta_i X_{T_i} | b_{0i}; \boldsymbol{\theta}_t) \left[\prod_j P(y_i(t_{ij}) | b_{0i}; \boldsymbol{\theta}_y) \right] P(b_{0i}; \theta_b) db_{0i}. \quad (4.62)$$

com cada um dos componentes definidos nas expressões (4.53), (4.56)-(4.61), em que n_i denota o total de observações longitudinais coletadas no individuo i referente ao período $j = 1, \dots, n_i$.

A estimação desse modelo conjunto segue as mesmas etapas descritas na Subseção 3.1.2, ou seja, utilizou-se aproximações numéricas para resolver integrais (quadratura Gauss-Hermite) e obter o vetor escore (método de diferenças finitas). Vale ressaltar que nos três modelos abordados, o parâmetro η associa a componente longitudinal com a componente de sobrevivência na presença de riscos competitivos. A sua interpretação é análoga aos parâmetros do modelo de Cox.

4.4 Aspectos Computacionais dos Modelos Conjuntos Propostos

Seguindo a proposta de Rizopoulos (2012), as estimativas dos parâmetros da modelagem conjunta foram obtidas em duas etapas. Na primeira etapa, as iterações são regidas pelo algoritmo EM, e em seguida para obter uma convergência mais rápida são utilizados os métodos de Newton ou Quase-Newton. No entanto, antes da etapa de estimação é necessário uma integração numérica para o complexo cálculo de integração, desse modo, a sequência é dada a seguir.

Em todos os modelos conjuntos propostos foi utilizado o procedimento de Rizopoulos (2012). Esse procedimento consiste em ajustar primeiramente o modelo de efeitos mistos

para o resultado longitudinal, com a finalidade de extrair informações (escala e localização) referente as respostas longitudinais de cada indivíduo.

4.4.1 Algoritmo EM

Conforme descrito no início da seção, o procedimento da estimação do modelo conjunto é feito por etapas. Primeiramente, o procedimento é iniciado com um algoritmo EM para um número finito de iterações. O algoritmo EM é um algoritmo iterativo para estimação da função de máxima verossimilhança de dados incompletos. O EM tem duas etapas, (E) esperança e (M) maximização, para mais detalhes veja em [Dempster, Laird e Rubin \(1977\)](#).

O Passo-E dos modelos conjuntos propostos (4.17), (4.37) e (4.55) trata o efeito aleatório como dados ausentes e o objetivo é encontrar vetores $\hat{\theta}$ que maximizem a log-verossimilhança dos modelos. No passo-E são obtidos os valores esperados dos dados completos da log-verossimilhança, cuja expressão geral é dada por:

$$\begin{aligned} Q(\hat{\theta}|\hat{\theta}^{(it)}) &= \sum_i \int \log p(T_i, \Delta_i, y_i, b_i; \hat{\theta}) p(b_i|T_i, \Delta_i, y_i; \hat{\theta}^{(it)}) db_i \\ &= \sum_i \int \{ \log p(T_i, \Delta_i|b_i; \hat{\theta}_t) + \log p(y_i|b_i; \hat{\theta}_y) \\ &\quad + \log p(b_i; \hat{\theta}_b) + p(b_i|T_i, \Delta_i, y_i; \hat{\theta}^{(it)}) \} db_i. \end{aligned}$$

É importante ressaltar que a integração acima é complexa, desse modo, também será resolvida via os métodos de Gauss-Hermite. A etapa-M (maximização) dos modelos conjuntos propostos é dividida em 3 partes dos dados completos da log-verossimilhança, ou seja,

$$\log p(T_i, \Delta_i, y_i, b_i; \hat{\theta}) = \log p(T_i, \Delta_i|b_i; \hat{\theta}_t) + \log p(y_i|b_i; \hat{\theta}_y) + \log p(b_i; \hat{\theta}_b),$$

a maximização $Q(\hat{\theta}|\hat{\theta}^{(it)})$ com respeito a $\hat{\theta}$ envolve apenas partes que contenham os parâmetros de interesse. As expressões referentes a etapa-M requerem integrais em relação ao tempo e efeito aleatório. Segundo [Rizopoulos \(2012\)](#), para a maioria dos parâmetros as integrais são aproximadas pelos métodos de Gauss-Hermite, no entanto, as expressões da variância e matriz de covariância do efeito aleatório apresentam expressões fechadas, desse modo, essas expressões não requerem os métodos de Gauss-Hermite.

Para os parâmetros do efeito fixo $\hat{\beta}$ e do submodelo de sobrevivência $\hat{\theta}_t$ as expressões não tem fórmulas fechadas, assim, para esses parâmetros a etapa-M é resolvida via a atualização de Newton-Raphson de um passo, ou seja,

$$\begin{aligned} \hat{\beta}^{(it+1)} &= \hat{\beta}^{(it)} - \frac{\partial \beta}{\partial S(\hat{\beta}^{(it)})} S(\hat{\beta}^{(it)}), \\ \hat{\theta}_t^{(it+1)} &= \hat{\theta}_t^{(it)} - \frac{\partial \theta_t}{\partial S(\hat{\theta}_t^{(it)})} S(\hat{\theta}_t^{(it)}), \end{aligned}$$

em que $\hat{\beta}^{(it+1)}$ e $\hat{\theta}_t^{(it+1)}$ denota os valores de β e θ_t nas iterações e $\partial(\cdot)$ corresponde as matrizes hessianas avaliadas em $\hat{\beta}^{(it+1)}$ e $\hat{\theta}_t^{(it+1)}$ respectivamente.

As matrizes hessianas são obtidas pelas funções escores de cada modelo proposto. Caso não ocorra convergência é utilizado o método Quase-Newton até a convergência ocorrer. Conforme já mencionado, as integrais que não tem solução analítica será utilizado o método

Gauss-Hermite, para mais detalhes consulte em [Pinheiro e Bates \(1995\)](#) e na subseção seguinte.

4.4.2 Integração Numérica

A quadratura Gauss-Hermite resolve integrais do tipo $\int_{-\infty}^{\infty} \exp\{-x^2\}f(x)dx$ por meio de uma soma ponderada. Segundo [Pinheiro e Bates \(1995\)](#), a vantagem dessa quadratura é o rápido processamento computacional, no entanto, existe uma limitação referente ao número de pontos necessários para integração, pois a quantidade de pontos cresce como potência de 2.

A aplicabilidade desse método nessa tese surge de maneira natural, tendo em vista, que as componentes longitudinais e de efeitos aleatórios contém expressões da forma $\exp\{-x^2\}$, ou seja, expressões que a quadratura Gauss-Hermite é apropriada e requerem integrações.

No entanto, segundo [Pinheiro e Bates \(1995\)](#) a quadratura padrão de Gauss-Hermite pode apresentar uma aproximação muito ruim, mesmo para um número de pontos grande, desse modo, a regra adaptativa de Gauss-Hermite foi utilizada para amenizar a dificuldade, sendo que a adaptação utilizada por [Rizopoulos \(2012\)](#) e nesse trabalho é dada por:

$$E\{A(\theta, b_i)|T_i, \Delta_i, y_i; \theta\} \approx 2^{q_b/2} |\hat{B}_i|^{-1} \sum_{t_1 \dots t_q} \pi_t A(\theta, \hat{r}_t) p(\hat{r}_t \sqrt{2}|T_i, \Delta_i, y_i; \theta) \exp(-\|b_t\|^2),$$

em que $A(\cdot)$ denota o vetor escore dos dados completos, $\hat{r} = \hat{b}_i + \sqrt{2}\hat{B}_i^{-1}b_t$, em que b_t são as abcissas correspondentes aos pesos de π_t e $\hat{b}_i = \arg \max_b \{\log p(T_i, \Delta_i, y_i, b; \theta)\}$, com \hat{B}_i denotando o fator choleski de \hat{H}_i , com

$$\hat{H}_i = \frac{-\partial^2 \log p(T_i, \Delta_i, y_i, b; \theta)}{\partial b \partial b^T} \quad \text{avaliado em } b = \hat{b}_i.$$

A vantagem da regra adaptativa da quadratura de Gauss-Hermite é que requer menos pontos para quadratura em relação ao método padrão de Gauss-Hermite. A integração numérica ajuda na estabilidade das estimativas de máxima verossimilhanças através de uma boa quantidade de pontos, nesse trabalho utilizou-se entre 6 e 15 pontos, que são valores utilizados por [Rizopoulos \(2012\)](#).

Com isso, a informação obtida pela regra da quadratura adaptativa de Gauss-Hermite é usada na log-verossimilhança e vetor escore dos modelos apresentados nesse capítulo. Além disso, [Rizopoulos \(2012\)](#) ressalta que essa quadratura diminui o tempo computacional.

4.4.3 Método Quase-Newton

O método Quase-Newton necessita apenas do gradiente da função objetivo, e essa função está disponível em cada iteração. Uma vantagem do método Quase-Newton é a não necessidade das segundas derivadas, desse modo, em algumas situações o método é superior ao Newton.

Dentre os procedimentos mais conhecidos tem-se o método BFGS, criado por [Broyden \(1970\)](#). Nos modelos conjuntos propostos, a função objetivo é a função de log-verossimilhança do modelo e, além disso, a função gradiente é o escore do respectivo modelo.

Para o método BFGS é necessário um vetor com parâmetros iniciais, além da função objetivo definido anteriormente e um escalar com um valor de tolerância. Basicamente, o procedimento iterativo consiste em averiguar passo a passo se a norma do gradiente da função objetivo é menor que a tolerância estabelecida, assim, enquanto não for obtido essa

condição o procedimento é atualizado para o próximo passo, vale ressaltar, que o cálculo da matriz hessiana é obtido por uma derivada numérica que será mencionada na próxima subseção.

4.4.4 Cálculo do Erro Padrão

Para obter o erro padrão é necessário o cálculo da matriz hessiana. Na prática, emprega-se uma rotina de derivadas numéricas, no qual a matriz hessiana é obtida por meio de diferenças diretas ou em torno da média da derivada numérica. Para mais detalhes, consulte [Press et al. \(2007\)](#).

A vantagem dessas derivadas numéricas é que a matriz hessiana é calculada usando apenas o vetor escore do modelo proposto. Assim, após estimar $I(\theta)$ pelas matrizes hessianas, o erro padrão das estimativas dos parâmetros podem ser baseados na matriz de informação observada, em resumo:

$$\text{var}(\hat{\theta}) = I(\hat{\theta})^{-1}, \quad \text{com} \quad I(\hat{\theta}) = - \sum_{i=1}^n \frac{\partial S_i(\theta)}{\partial \theta} \Big|_{\theta=\hat{\theta}}.$$

Para mais detalhes sobre o cálculo do erro padrão, consulte [Kenward e Molenberghs \(1998\)](#).

4.4.5 Diferenças nas Implementações dos Modelos Propostos

Cada modelo proposto possui particularidades específicas que necessitam de adaptações diferentes. Por exemplo, o modelo conjunto Weibull imprópria não contém funções basais, pois se trata de um modelo paramétrico, por outro lado, os modelos conjuntos de Fine-Gray e Mistura Semiparamétrica contém funções basais.

Diante desse cenário, no âmbito da implementação dos modelos propostos, essas diferenças são mais notadas no método Quase-Newton adotado na tese. Por exemplo, o modelo conjunto semiparamétrico contém a maior quantidade de parâmetros a serem estimados, diante disso, o parâmetro de escala para a busca de soluções deve ser redimensionado para buscar corretamente as soluções. O artifício utilizado nesta tese é semelhante ao proposto por [Rizopoulos \(2012\)](#), ou seja, a reescala dos parâmetros. A desvantagem é que o custo para a busca dessas soluções aumenta o tempo necessário para convergência.

Para o modelo conjunto Fine-Gray, tem-se outra contribuição importante. Seguindo a proposta de [Rizopoulos \(2012\)](#) é preciso escolher uma função de taxa de falha basal da causa específica modificada $\lambda_0(\cdot)$ adequada, tendo em vista que a não escolha pode levar a subestimação dos erros padrões da estimativas de parâmetros ([Hsieh, Tseng e Wang, 2006](#)). Desse modo, utilizou-se nesse modelo uma aproximação B-splines, pois [Rizopoulos \(2012\)](#) relata que funciona de maneira bastante satisfatória na prática.

A modificação na aproximação B-splines foi utilizar a função de taxa de falha basal, desse modo, considere $\lambda_0(\cdot)$, de forma que

$$\log \lambda_0(t) = k_0 + \sum_{d=1}^m k_d B_d(t, q),$$

em que $k^T = (k_0, k_1, \dots, k_m)$ são os coeficientes splines, q denota o grau das funções básicas B-splines $B(\cdot)$, $m = \tilde{m} + q - 1$, com \tilde{m} denotando o número de nós interiores. O aumento no número de nós aumenta a flexibilidade na aproximação de $\lambda_0(\cdot)$. Note que essa função basal é uma pequena contribuição no modelo [Fine e Gray \(1999\)](#) original.

4.5 Resíduos Cox-Snell para os Modelos Propostos

Neste trabalho, será proposto o uso do resíduo de Cox-Snell (Cox e Snell, 1968) para avaliar a qualidade do ajuste do modelo. O resíduo de Cox-Snell é amplamente utilizado em modelos de sobrevivência para avaliação da qualidade de ajuste. Alguns autores apontam algumas limitações desse resíduo, sendo as principais:

- quando os resíduos indicam que o ajuste não é muito satisfatório, a análise desses resíduos não fornece nenhuma informação sobre possíveis causas do problema;
- a distribuição de referência, que é a distribuição exponencial com média igual a 1, é válida quando os verdadeiros valores dos parâmetros são usados no cálculo do resíduo. Na prática, utiliza-se em geral estimadores de máxima verossimilhança, de forma que desvios da distribuição exponencial 1 podem ser devido ao uso de estimadores e não a um ajuste ruim de fato.

Apesar das críticas, esses resíduos são amplamente utilizados para avaliação do ajuste em modelos de sobrevivência. No contexto de riscos competitivos, no entanto, não foram encontradas na literatura propostas para utilização desses resíduos. Dessa forma, é uma contribuição desse trabalho também o uso desses resíduos no contexto de riscos competitivos.

De acordo com Colosimo e Giolo (2006) no contexto usual de análise de sobrevivência, os resíduos de Cox-Snell são definidos por

$$e_i = H(T_i) = -\log(S(T_i)) = -\log[1 - F(T_i)],$$

em que $H(\cdot)$ é a função de taxa de falha acumulada e $S(\cdot)$ é a função de sobrevivência.

Observe que, quando os tempos T_i são observados, o resíduo é calculado no instante de falha observado. Pela definição, e_i é uma variável aleatória e facilmente demonstra-se que sua distribuição é exponencial com média 1. No caso de dados com censura à direita, e_i obtido com base no tempo de censura corresponde a uma realização também censurada (à direita) de uma variável aleatória com distribuição exponencial com média 1.

Na prática, no entanto, $H(\cdot)$ ou $S(\cdot)$ dependem de parâmetros desconhecidos e, portanto, calcula-se

$$\hat{e}_i = \hat{H}(T_i) = -\log(\hat{S}(T_i)) = -\log[1 - \hat{F}(T_i)],$$

em que $\hat{H}(\cdot)$ e $\hat{S}(\cdot)$ são obtidos com base nas estimativas obtidas para o modelo.

No contexto de riscos competitivos, nas abordagens adotadas neste trabalho, é necessário estimar os parâmetros de todas as funções de incidência acumulada. No caso particular de dois riscos competitivos, são duas funções de incidência acumulada e, para casos mais gerais, todas as funções de incidência acumulada precisam ser estimadas. Com isso, é possível obter

$$S(t) = P(T > t) = 1 - F(t) = 1 - P(T \leq t) = 1 - (F_1(t) + F_2(t) + \dots + F_k(t)).$$

Tendo as estimativas do modelo disponíveis, pode-se calcular então

$$\hat{e}_i = -\log(\hat{S}(T_i)) = -\log(1 - (\hat{F}_1(t) + \hat{F}_2(t) + \dots + \hat{F}_k(t))).$$

Observe que a definição de modelos para as funções de incidência acumulada induz uma distribuição de probabilidade para o tempo de falha (independente da causa de falha). Os resíduos de Cox-Snell, neste caso, fornecem uma avaliação da qualidade geral do ajuste. As limitações deste resíduo adaptado para riscos competitivos são as mesmas deste resíduo para o caso de dados usuais de sobrevivência.

Para os modelos propostos, serão calculados os resíduos de Cox-Snell condicionais ao efeito aleatório b_{0i} , tendo em vista que o modelo conjunto engloba os dados longitudinais que por sua vez, contêm o efeito aleatório b_{0i} . Desse modo, o resíduo adaptado terá mais uma limitação, e realça a crítica de que um possível desvio em relação a exponencial 1 pode ser devido aos estimadores e valores preditos dos efeitos aleatórios. Primeiramente tem-se a função de distribuição acumulada de cada modelo proposto, que são dados por:

i) Weibull Imprópria

•Para $t_i < s$

$$P(T \leq t|b_{0i}) = P(T \leq t; X_T = 1 \cup X_T = 2|b_{0i}) = FIA(1|b_{0i}) + FIA(2|b_{0i}) \\ = 1 - \exp\left(-\hat{\mu}_{i11}t_i^{\hat{\xi}_1}\right) + \left(1 - \exp\left(-\hat{\mu}_{i2}t_i^{\hat{\xi}_2}\right)\right) \exp\left(-\hat{\mu}_{i11}s^{\hat{\xi}_1} - \hat{\mu}_{i2}\right).$$

•Para $t_i \geq s$

$$P(T \leq t|b_{0i}) = P(T \leq t; X_T = 1 \cup X_T = 2|b_{0i}) = FIA(1|b_{0i}) + FIA(2|b_{0i}) \\ = 1 - \exp\left(-\hat{\mu}_{i11}s^{\hat{\xi}_1} + \hat{\mu}_{i2}(\exp(-(t_i - s)) - \hat{\mu}_{i2})\right) \\ + \left(1 - \exp\left(-\hat{\mu}_{i2}t_i^{\hat{\xi}_2}\right)\right) \exp\left(-\hat{\mu}_{i11}s^{\hat{\xi}_1} - \hat{\mu}_{i2}\right).$$

$$\text{em que } \hat{\mu}_{i11} = x_{1i}\hat{\beta}_{1i} + \hat{b}_{0i} \text{ e } \hat{\mu}_{i2} = x_{12}\hat{\beta}_{2i} + \hat{b}_{0i}$$

ii) Mistura Semiparamétrica

$$P(T \leq t|b_{0i}) = P(T \leq t; X_T = 1 \cup X_T = 2|b_{0i}) = FIA(1|b_{0i}) + FIA(2|b_{0i}) \\ = P_1(\gamma) [1 - \exp(-\Lambda_1(t_i; \beta_1, A_1, \eta_1))] + P_2(\gamma) [1 - \exp(-\Lambda_2(t_i; \beta_2, A_2, \eta_2))].$$

iii) Fine-gray

$$P(T \leq t|b_{0i}) = P(T \leq t; X_T = 1 \cup X_T = 2|b_{0i}) = FIA(1|b_{0i}) + FIA(2|b_{0i}).$$

Após a obtenção das funções acumuladas, os resíduos Cox-Snell condicionais são dados pela expressão $-\log(1 - S(t))$. Usualmente, obtém-se um gráfico do estimador de Nelson-Aalen ou do estimador de Kaplan-Meier dos resíduos de Cox-Snell e a comparação com a distribuição exponencial com média 1 é realizada graficamente. Neste trabalho, sugere-se utilizar um teste de hipóteses para avaliar se a distribuição desses resíduos pode ser considerada como sendo a exponencial (1).

O teste de hipóteses utilizado é uma adaptação do teste de Kolmogorov-Smirnov para dados censurados, apresentado por [Ansin \(2015\)](#). As hipóteses do teste são:

H_0 : Os resíduos seguem a distribuição $\exp(1)$;

H_A : Os resíduos não seguem a distribuição $\exp(1)$.

A estatística de teste é dada por:

$$D = \text{Sup}_{\hat{e}_i} |F_n(\hat{e}_i) - F_0(\hat{e}_i)|,$$

em que $F_0(\hat{e}_i)$ é a função de distribuição acumulada da distribuição sob a hipótese nula (ou seja, exponencial com média 1) e $F_n(\hat{e}_i)$ é a função de distribuição acumulada estimada com base no estimador de KM para dados censurados. Pode-se demonstrar que a estatística de teste converge para uma distribuição de Kolmogorov, para mais detalhes consulte [Ansin \(2015\)](#).

Capítulo 5

Estudo de Simulação

Neste capítulo, são apresentados resultados de um estudo exaustivo de simulação para avaliação dos modelos propostos. O delineamento dessa simulação foi feito com três objetivos principais. O primeiro deles é avaliar o desempenho das estimativas dos parâmetros em termos de viés, erro quadrático médio e probabilidade de cobertura quando o modelo está corretamente especificado. O segundo objetivo é um pouco mais específico: deseja-se avaliar o comportamento das estimativas dos parâmetros quando altera-se o parâmetro correspondente à ligação entre o submodelo longitudinal e o submodelo de sobrevivência.

Por fim, o terceiro objetivo visa ajudar a responder a um questionamento natural que surge quando um modelo é aplicado a um conjunto de dados reais: será que o modelo escolhido está de fato levando a conclusões corretas? É claro que metodologias para avaliação da qualidade do ajuste são fundamentais, mas estudos de robustez dos modelos são importantes. Dessa forma, o terceiro objetivo é avaliar a robustez dos modelos propostos quando a distribuição não está corretamente especificada e também avaliar se as medidas mais comuns usadas para a seleção de modelos apontam para o modelo correto.

Para avaliar o desempenho dos estimadores no estudo de simulação, serão utilizadas as medidas usuais. Assim, o viés e o viés relativo são dados respectivamente por:

$$VI(\hat{\theta}) = \bar{\hat{\theta}} - \theta, \quad VIR(\hat{\theta}) = \frac{\bar{\hat{\theta}} - \theta}{\theta}, \quad \text{com} \quad \bar{\hat{\theta}} = \frac{1}{R} \sum_{l=1}^R \hat{\theta}_l,$$

em que R representa o número de amostras geradas (em geral, $R = 1000$) e $\hat{\theta}_l$ é a estimativa do parâmetro θ na l -ésima amostra, $l = 1, 2, \dots, R$.

Com relação as medidas de variabilidade, serão apresentadas tanto a raiz do erro quadrático médio, dada por

$$REQM(\hat{\theta}) = \sqrt{\frac{1}{R} \sum_{l=1}^R (\hat{\theta}_l - \theta)^2},$$

quanto a raiz do erro quadrático médio relativo, dada por

$$REQMR(\hat{\theta}) = \sqrt{\frac{1}{R} \sum_{l=1}^R \left(\frac{\hat{\theta}_l - \theta}{\theta} \right)^2}.$$

São apresentados também o desvio padrão das estimativas obtidas nas R réplicas, a média do erro padrão estimado em cada réplica e, por fim, a probabilidade de cobertura.

Para obter a probabilidade de cobertura, inicialmente calcula-se para cada amostra o

intervalo de confiança, dado por

$$IC(\theta; 95\%) = \hat{\theta} \pm z^* \times \text{erro.padrão}(\hat{\theta}), \quad \text{com } z^* = 1,96,$$

em que z^* é obtido pela distribuição $N(0,1)$ que proporciona o intervalo de confiança de 95%. Desse modo, calcula-se a proporção de réplicas cujo intervalo de confiança contém o valor verdadeiro de θ usado na geração dos dados para cada cenário.

5.1 Geração dos dados

No estudo de simulação, é preciso gerar tanto os dados longitudinais quanto a parte referente ao tempo de sobrevivência. Com relação aos tempos de sobrevivência, serão gerados dados de 3 formas diferentes: Weibull imprópria, modelo de mistura semiparamétrica e de acordo com o modelo de Fine-Gray. Com relação às medidas longitudinais, o processo de geração dos dados é o mesmo para todos os três submodelos de sobrevivência considerados.

Nas próximas subseções são apresentadas os procedimentos adotados para a geração dos dados, bem como os valores escolhidos dos parâmetros. Vale ressaltar que como os modelos são diferentes, não é possível utilizar exatamente as mesmas condições em cada modelo, mas procurou-se manter a mesma estrutura de geração dos dados sempre que possível.

5.1.1 Geração dos Dados Longitudinais

O estudo ERICO foi utilizado como motivação para definir a estrutura dos dados gerados. Assim, foi estipulado que os pacientes seriam avaliados em até 4 instantes de tempo fixados. O primeiro instante é no tempo $t = 0$ e os demais instantes foram escolhidos após uma avaliação/calibração de instantes de tempo de acordo com a proporção de observações que vinham a óbito. O segundo instante de tempo foi um valor pequeno para garantir que cada observação tivesse pelo menos duas avaliações longitudinais.

Foram incluídas 3 covariáveis no submodelo longitudinal, além do intercepto. Considerou-se também um efeito linear do tempo na parte longitudinal, totalizando cinco parâmetros para serem estimados neste preditor linear. A primeira covariável, denotada por x_{02} , é uma variável binária gerada com probabilidade de sucesso igual a $1/2$, a segunda covariável, x_{03} , é uma variável contínua, gerada com distribuição $N(0; 0, 5^2)$ e, por fim, a última covariável foi gerada com distribuição exponencial (1).

A escolha de incluir uma covariável com distribuição exponencial(1), positiva, foi motivada pelo conjunto de dados do estudo ERICO. O modelo usado para gerar os dados da parte longitudinal então é dado por

$$y_i(t_k) = \beta_{01} + \beta_{02}x_{02} + \beta_{03}x_{03} + \beta_{04}x_{04} + \beta_{05}t_k + b_{0i} + e_{ik},$$

para $k = 1, 2, 3, 4$ e $i = 1, 2, \dots, n$. Os erros e_{ik} foram gerados com distribuição normal com média zero e variância $\sigma^2 = 1$ independentes. Observe que foi incluído o efeito aleatório b_{0i} , gerados com distribuição normal com média zero e variância σ_b^2 .

Depois de gerada a parte longitudinal é preciso gerar o dado do tempo de sobrevivência. Considerou-se apenas dois riscos competitivos e foram utilizadas três covariáveis para cada risco, além do intercepto, com as seguintes especificações: intercepto x_{11} e x_{21} ; a segunda covariável, x_{12} e x_{22} , com distribuição $N(-1; 0, 5^2)$; a terceira, x_{13} e x_{23} , com distribuição bernoulli(0, 5); por fim, a quarta, x_{14} e x_{24} , novamente com distribuição normal entretanto $N(-0, 5; 0, 2^2)$.

É importante ressaltar que as covariáveis da parte longitudinal não são as mesmas covariáveis da parte de sobrevivência. Seguindo a especificação do modelo Weibull imprópria, as covariáveis da parte de sobrevivência terão parâmetros associados com a primeira causa de falha ($\beta_{11}, \beta_{12}, \beta_{13}, \beta_{14}$) e parâmetros associados com a segunda causa de falha ($\beta_{21}, \beta_{22}, \beta_{23}, \beta_{24}$). Por fim, existem os parâmetros η_1 e η_2 , que fazem a ligação entre a parte de sobrevivência e a parte longitudinal.

A simulação foi conduzida variando-se o tamanho amostral, proporção de censura e valores dos parâmetros de associação η_1 e η_2 . A Figura 5.1 contém os cenários de simulação com informações dos tamanhos amostrais (400, 600, 1000 e 2000) e a proporção de censuras (0%, 25%, 50%) que é de suma importância em dados de sobrevivência.

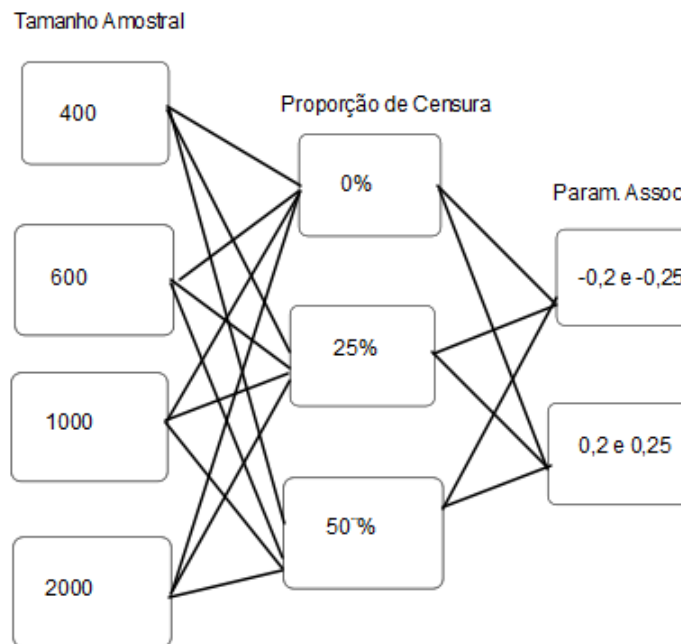


Figura 5.1: Cenários de Simulação.

5.1.2 Geração dos dados de Sobrevivência

A geração dos dados com distribuição Weibull imprópria segue a forma descrita em Baghestani e Hosseini-Baharanchi (2019). A Tabela 5.1 apresenta os valores dos parâmetros utilizados para a simulação. Note que a diferença entre os modelos Weibull imprópria (caso 1) e Weibull imprópria (caso 2) é justamente o parâmetro de associação η_1 e η_2 . No caso 1, ambos são negativos e no caso 2 ambos são positivos. Para os demais parâmetros escolheu-se situações com parâmetros negativos e positivos, a fim de representar satisfatoriamente os dados reais do estudo ERICO.

Tabela 5.1: Valores dos parâmetros Modelo Weibull Imprópria

Modelo	β_{01}	β_{02}	β_{03}	β_{04}	β_{05}	σ_b	σ_e	β_{11}	β_{12}	β_{13}	β_{14}	β_{21}	β_{22}	β_{23}	β_{24}	ξ_1	ξ_2	μ_{12}	η_1	η_2
Weibull IM (caso 1)	-9,0	3,0	0,5	-0,25	2	0,8	1	-0,6	-0,75	0,5	0,6	-0,4	-0,7	0,7	0,65	0,1	1	0,5	-0,2	-0,25
Weibull IM (caso 2)	-9,0	3,0	0,5	-0,25	2	0,8	1	-0,6	-0,75	0,5	0,6	-0,4	-0,7	0,7	0,65	0,1	1	0,5	0,2	0,25

Conforme mencionado no capítulo anterior, o modelo Weibull imprópria contém o valor s que muda o comportamento da distribuição e nesse estudo escolheu-se $s = 5$, que representa o tempo mediano dos dados do estudo ERICO. Desse modo, o tempo gerado na simulação

tem um comportamento similar aos tempos encontrados no ERICO. Além disso, buscou-se escolher s de maneira a balancear os tipos de causas de falha na amostra.

Uma vez definidos os valores dos parâmetros e gerados os dados da parte longitudinal, é necessário gerar o tempo de sobrevivência. Para isso, seguindo Baghestani e Hosseini-Baharanchi (2019), primeiramente gerou-se uma variável aleatória com distribuição uniforme no intervalo unitário. Se o valor gerado for menor do que a probabilidade calculada de falha pela causa 1, então considera-se que a falha daquela observação foi pela causa 1, caso contrário assume-se que a falha foi pela causa 2. Dado o valor gerado da variável aleatória uniforme, os tempos são obtidos por manipulações algébricas na função acumulada, conforme descrita em Baghestani e Hosseini-Baharanchi (2019). Por fim, o tempo de censura é gerado por diferentes parâmetros da uniforme, de tal modo que a porcentagem de censura esteja próxima de (0%, 25%, 50%). Por fim, os tempos de falhas ou censura são $t_i = \min(t_i^*, c_i)$, em que $t_i^* > c_i$ implica que esse dado foi censurado.

A geração dos dados para o modelo conjunto de Fine-Gray segue a forma descrita em Fine e Gray (1999). A Tabela 5.2 apresenta os valores dos parâmetros utilizados para a simulação.

Tabela 5.2: Valores dos parâmetros Modelo Conjunto Fine-Gray

Modelo	β_{01}	β_{02}	β_{03}	β_{04}	β_{05}	σ_b	σ_e	β_{11}	β_{12}	β_{13}	β_{14}	β_{21}	β_{22}	β_{23}	β_{24}	η_1	η_2
Fine-Gray (caso 1)	-1,0	3,0	0,5	-0,25	1	0,8	1	-0,6	-0,75	0,5	0,6	-0,4	-0,7	0,7	0,65	-0,2	-0,25
Fine-Gray (caso 2)	-1,0	3,0	0,5	-0,25	1	0,8	1	-0,6	-0,75	0,5	0,6	-0,4	-0,7	0,7	0,65	0,2	0,25

Para o modelo Fine-Gray, os tempos de sobrevivência foram gerados de acordo com o pacote *fastcmprsk* desenvolvido por Kawaguchi et al. (2019) e baseado em Fine e Gray (1999). Novamente, os tempos de censura são gerados por diferentes parâmetros da uniforme de modo a garantir censuras de (0%, 25%, 50%).

Para o modelo conjunto da Mistura Semiparamétrica, a Tabela 5.3 apresenta os valores dos parâmetros utilizados para a simulação. Note que a diferença entre o modelo conjunto da Mistura Semiparamétrica (caso 1) e da Mistura Semiparamétrica (caso 2) é novamente o parâmetro de associação η_1 e η_2 .

Tabela 5.3: Valores dos parâmetros Modelo Conjunto da Mistura Semiparamétrica

Modelo	β_{01}	β_{02}	β_{03}	β_{04}	β_{05}	σ_b	σ_e	β_{11}	β_{12}	β_{13}	β_{14}	β_{21}	β_{22}	β_{23}	β_{24}	η_1	η_2
Mist-Semi (caso 1)	-1,0	3,0	0,5	-0,25	2	0,8	1	-0,6	-0,75	0,5	0,6	-0,4	-0,7	0,7	0,65	-0,2	-0,25
Mist-Semi (caso 2)	-1,0	3,0	0,5	-0,25	2	0,8	1	-0,6	-0,75	0,5	0,6	-0,4	-0,7	0,7	0,65	0,2	0,25

Em relação ao modelo da Mistura Semiparamétrica, os tempos de sobrevivência são gerados de acordo com o artigo de Choi e Huang (2014). Em resumo, se a distribuição $U(0, 1)$ for menor que a probabilidade de falha da causa 1, os tempos são gerados para a causa 1, caso contrário são gerados para a causa 2. A censura segue o mesmo raciocínio dos modelos anteriores.

Importante ressaltar que caso o tempo gerado pelo submodelo longitudinal for maior que o tempo gerado pelo modelo de sobrevivência, deve-se excluir a informação, pois não tem interpretação em dados reais.

5.2 Avaliando a Robustez dos Modelos Propostos

O objetivo deste estudo que avalia a robustez nos modelos propostos é averiguar a má especificação do submodelo de sobrevivência, visto que o submodelo longitudinal é comum a todos os modelos.

Dessa forma, o estudo foi delineado da seguinte maneira: gerou-se os dados segundo um dos modelos considerados e todos os 3 modelos foram ajustados na mesma base de dados gerados. Deseja-se avaliar se as estimativas dos parâmetros associados à covariáveis levam a conclusões inferenciais pelo menos concordantes em termos de significância estatística e sentido do efeito, bem como o desempenho do resíduo de Cox-Snell para seleção do modelo correto.

A Tabela 5.4 contém os cenários de simulação com informações dos tamanhos amostrais (1000 e 2000) e a proporção de censuras (25%, 50%). Observe que não foi incluído os tamanhos amostrais 400 e 600, pois conforme relatado nos resultados não tiveram desempenhos satisfatórios. Omitiu-se a censura 0% pois, do ponto de vista aplicado, raramente os dados são sem censura.

Tabela 5.4: *Cenários de simulação da Robustez*

Tamanho amostral	Proporção de censura
1000	25%
2000	25%
1000	50%
2000	50%

Na robustez não é variado o valor de η , desse modo considerou-se $\eta_2 = 0, 25$ e a quantidade de réplicas é $R = 1000$. A Tabela 5.5 apresenta os valores dos parâmetros utilizados nesse estudo de simulação.

Tabela 5.5: *Valores dos parâmetros no exercício de Robustez*

Modelo	β_{01}	β_{02}	β_{03}	β_{04}	β_{05}	σ_b	σ_e	β_{11}	β_{12}	β_{13}	β_{14}	β_{21}	β_{22}	β_{23}	β_{24}	η_1	η_2
Weibull-IM	-1,0	3,0	0,5	-0,25	2	0,8	1	-0,6	-0,75	0,5	0,6	-0,4	-0,7	0,7	0,65	0,2	0,25
Mist-Semi	-1,0	3,0	0,5	-0,25	2	0,8	1	-0,6	-0,75	0,5	0,6	-0,4	-0,7	0,7	0,65	0,2	0,25
Fine-Gray	-1,0	3,0	0,5	-0,25	2	0,8	1	-0,6	-0,75	0,5	0,6	-0,4	-0,7	0,7	0,65	0,2	0,25

5.3 Resultados da Simulação

5.3.1 Modelo Paramétrico Weibull Imprópria

As tabelas com os resultados obtidos no estudo de simulação e os correspondentes gráficos estão apresentados no Apêndice D.1. A ordenação das Tabelas segue a seguinte lógica: as doze primeiras tabelas (D.1-D.12) são referentes aos parâmetros de associação (η_1, η_2) negativos e as doze tabelas seguintes (D.13-D.24) referem-se aos parâmetros de associação (η_1, η_2) positivos.

A lógica das figuras segue a ordenação das tabelas e a mesma ordenação é seguida nos demais modelos propostos. As segundas colunas das tabelas (D.1-D.12) contêm os verdadeiros valores dos parâmetros utilizados na geração dos dados e as demais colunas contêm: a média das estimativas dos parâmetros (MED), o viés (VI), viés relativo (VIR), raiz do erro quadrático médio (REQM), raiz do erro quadrático médio relativo (REQMR), média do erro padrão estimado (e.p.), desvio padrão das estimativas (d.p.) e a probabilidade de cobertura (prob.cob.) para as estimativas dos parâmetros do modelo Modelo Weibull imprópria.

De maneira geral, os gráficos do erro quadrático médio das estimativas dos parâmetros apresentam comportamento dentro do esperado para os dados simulados. A porcentagem de censura tem uma grande influência, sendo que dados com 50% de censura apresentam resultados bem piores quando comparados com cenários com menos censura. Com relação ao tamanho amostral, percebe-se que $n = 2000$ já é um tamanho de amostra que apresenta

excelentes resultados. O tamanho de amostra igual a 600 apresenta resultados aceitáveis e razoáveis, porém, os cenários com $n = 400$ a censura 50% apresentam resultados bastantes instáveis. Como os modelos considerados são bastante complexos, após todo o trabalho de simulação e ajuste aos dados, a conclusão é que, da forma como esses modelos estão implementados, não devem ser aplicados em amostras pequenas, inferiores a 400 ou 600 observações. A seguir são discutidos alguns pontos da simulação que apresentam resultados não muito satisfatórios.

As Tabelas D.5, D.6, D.9, D.10 apresentam uma probabilidade de cobertura péssima para o parâmetro ξ_1 . Além do ξ_1 , existem nas tabelas vários casos em que a probabilidade de cobertura ficou abaixo do esperado. Observa-se também que o erro padrão das estimativas não está sendo bem estimado, sendo que a média dos valores é menor do que o desvio padrão observado na simulação, na grande maioria dos parâmetros e cenários. Com isso, o intervalo de confiança para o parâmetro fica prejudicado, resultando em probabilidades de cobertura muito ruins.

É necessário, em um trabalho futuro, obter melhores estimativas do erro padrão e, além de avaliar a estimação do erro padrão por métodos como Jackknife ou bootstrap. Felizmente, as probabilidades de cobertura tendem a melhorar com o aumento do tamanho amostral e diminuição da porcentagem de censura, conforme esperado. Da forma como o modelo está implementado, aconselha-se o uso para dados com tamanho amostral grande, de preferência a partir de 1000 observações. O mesmo comentário é aplicado ao parâmetro β_{21} da Tabela D.9.

As Figuras E.1-E.20 mostram o comparativo dos parâmetros com respeito as medidas (viés, EQM e erro padrão). Observe que na maioria dos cenários o aumento da amostra acarreta na redução de viés, EQM e erro padrão. Por outro lado, aumentando as porcentagens de censura aumentou-se o viés, EQM e erro padrão, sendo perfeitamente aceitável, pois a censura aumenta a dificuldade na estimação.

A ressalva é para a Figura E.7, na qual o parâmetro σ_e não segue comportamento satisfatório das demais figuras. A possível explicação é que o erro do modelo está sendo captado no parâmetro σ_e , principalmente, para $n = 400$ e $n = 600$, pois para amostras maiores que $n = 600$ o EQM decai conforme o esperado.

A Figura E.27 é associada ao parâmetro σ_e e apresenta um comportamento um pouco inesperado para o EQM. Como ocorreu em todos cenários do σ_e , isso é um indicativo de que esse modelo para amostras pequenas não é adequado. A vantagem do modelo é a rápida convergência chegando a ser 10 vezes mais rápida que o modelo conjunto de Fine-Gray que será abordado adiante.

5.3.2 Modelo Conjunto Fine-Gray

As tabelas com os resultados obtidos no estudo de simulação e os correspondentes gráficos estão apresentadas no Apêndice D.2. A principal crítica do modelo Conjunto Fine-Gray é o tempo excessivo para obter convergência. As Tabelas D.25-D.48 contêm os verdadeiros valores dos parâmetros utilizados na geração dos dados, a média das estimativas dos parâmetros (MED), o viés (VI), viés relativo (VIR), raiz do erro quadrático médio (REQM), raiz do erro quadrático médio relativo (REQMR), erro padrão (e.p.), desvio padrão das estimativas (d.p.) e a probabilidade de cobertura (prob.cob.) para as estimativas dos parâmetros do modelo conjunto de Fine-Gray.

As Figuras E.41-E.74 mostram o comparativo dos parâmetros com respeito às medidas (viés, EQM e erro padrão). Observe que em todos os cenários o aumento da amostra acarreta na redução de viés, EQM e erro padrão. Por outro lado, aumentando as porcentagens de

censura aumentou-se o viés, EQM e erro padrão, ou seja, está de acordo com o objetivo do exercício de simulação. Nos cenários para o tamanho amostral $n = 400$ e censura maior que 0%, teve algumas probabilidades de cobertura em torno de 10%, novamente, isso não invalida o modelo, pelo contrário, espera-se coberturas baixas para tamanhos amostrais menores.

De modo geral, o modelo conjunto de Fine-Gray teve um maior tempo de simulação em relação ao modelo de Mistura Semiparamétrica, ou seja, foi o modelo que teve o maior custo computacional.

5.3.3 Modelo Conjunto da Mistura Semiparamétrica

As tabelas com os resultados obtidos no estudo de simulação e os correspondentes gráficos estão apresentadas no Apêndice D.3. Dos três cenários de simulações propostos, o modelo conjunto da Mistura Semiparamétrica teve a melhor performance em termos de viés, EQM e probabilidade de cobertura. As Tabelas D.49-D.72 contêm os verdadeiros valores dos parâmetros utilizados na geração dos dados, a média das estimativas dos parâmetros (MED), o viés (VI), viés relativo (VIR), raiz do erro quadrático médio (REQM), raiz do erro quadrático médio relativo (REQMR), erro padrão (e.p.), desvio padrão das estimativas (d.p.) e a probabilidade de cobertura (prob.cob.) para as estimativas dos parâmetros do modelo conjunto da Mistura Semiparamétrica. De modo geral, de uma maneira consistente em relação à simulação anterior, percebe-se que aumentando a amostra houve uma melhor probabilidade de cobertura.

As Figuras E.75-E.105 mostram o comparativo dos parâmetros com respeito as medidas (viés, EQM e erro padrão). Observe que em todos os cenários o aumento da amostra acarreta na redução de viés, EQM e erro padrão. Por outro lado, aumentando as porcentagens de censura aumentou-se o viés, EQM e erro padrão, ou seja, representa um comportamento aceitável para o exercício de simulação.

Nos cenários para o tamanho amostral $n = 400$ e censura diferente de 0%. Nos cenários para tamanho amostral $n = 400$ e porcentagem de censura diferente de zero, foram obtidas algumas probabilidades de cobertura muito baixas, em torno de 25%, e a estimativa do erro padrão parece ser o maior problema, assim como no caso do modelo paramétrico. O modelo conjunto da Mistura Semiparamétrica teve um maior tempo de simulação em relação ao modelo Weibull imprópria, isso se deve à natureza do modelo que é semiparamétrico, no entanto, de acordo com as simulações apresentou resultados melhores.

5.3.4 Robustez

A organização das tabelas segue a seguinte sequência: Tabelas D.73-D.108 variando o tamanho amostral (1000, 2000) e a censura (25%, 50%), sendo que as colunas das tabelas são referentes à média das estimativas dos parâmetros (MED), viés (VI), raiz do erro quadrático médio (REQM), erro padrão (e.p.) e desvio padrão das estimativas (d.p.).

De maneira geral para as Tabelas D.73-D.108, o viés ficou ótimo quando foi gerado e ajustado pelo mesmo modelo, no entanto, conforme esperado, quando os dados foram gerados por um modelo e ajustados por outro o viés foi maior para alguns parâmetros.

As Tabelas D.109-D.111, apresentam as medidas de qualidade do ajuste dos modelos propostos. Na Tabela D.109 os dados são ajustados pelos 3 modelos e gerado somente pelo modelo conjunto Weibull-IM, a proporção de rejeição de H_0 identificou corretamente o modelo Weibull-IM em 100% em todos os cenários, em contrapartida, a proporção de rejeição de H_0 foi de 100% para os dados ajustados pelo modelo Fine-Gray e 100% para os dados ajustado pelo modelo da mistura semiparamétrica. Em resumo, a proporção de rejeição obtida

pelo teste corrigido de Kolmogorov-Smirnov apresentou um comportamento mais assertivo para a tomada de decisão em relação aos demais modelos propostos. Além disso, em todos os cenários a escolha do menor AIC sempre apontou para o modelo Weibull imprópria, ou seja, sempre o modelo correto.

A Tabela D.110 os dados são ajustados pelos 3 modelos e gerado somente pelo modelo conjunto Fine-Gray, note que o resultado mais significativo é a proporção de rejeição de H_0 pois identificou corretamente o modelo Fine-gray em 64,2%, 50,4%, 92,8% e 86,2% respectivamente. Em contrapartida, a proporção de rejeição de H_0 foi de 100% para os dados ajustados pela Weibull-IM e gerados pelo modelo Fine-Gray, e bem próximo de 100% para os dados ajustados pela Mistura semiparamétrica e gerados pelo modelo Fine-Gray. Utilizando a proporção do menor AIC, em dois cenários apontou o modelo correto, no entanto, com porcentagens entre 50% e 55%, os outros dois cenários houve um acerto de 100% e um erro de 100%.

A proporção de rejeição obtida pelo teste corrigido de Kolmogorov-Smirnov apresentou um comportamento aceitável para a tomada de decisão do melhor modelo, mas vale ressaltar que a medida AIC não apontou o modelo correto. A crítica para essas medidas é devido aos modelos propostos terem uma quantidade de parâmetros diferentes, ou seja, a comparação usando essas medidas não é um bom critério com modelos diferentes.

Por fim, na Tabela D.111, os dados são ajustados pelos 3 modelos e gerado somente pelo modelo conjunto da Mistura Semiparamétrica, note que para a proporção de rejeição de H_0 identificou corretamente o modelo da mistura semiparamétrica em 89,4%, 73,5%, 90,2% e 75,4% respectivamente. Em contrapartida, a proporção de rejeição de H_0 foi de 100% para os dados ajustados pelo modelo Fine-Gray, e 100% para os dados ajustados pela Weibull-IM. Em resumo, a proporção de rejeição obtida pelo teste corrigido de Kolmogorov-Smirnov apresentou um comportamento satisfatório para a tomada de decisão do melhor modelo. Novamente, em todos os cenários a escolha do menor AIC sempre apontou para o modelo da mistura semiparamétrica.

As Figuras E.109-E.117 são amostras selecionadas aleatoriamente de cada exercício de simulação. O objetivo dessas figuras é analisar graficamente a comparação do resíduo Cox-Snell com a curva da exponencial(1), de acordo com as Figuras E.109, E.112 e E.115 as curvas dos resíduos Cox-Snell e $\exp(1)$ são estatisticamente próximas ao nível de 5% de significância, ou seja, para os dados gerados e ajustado pelo mesmo modelo o resíduo Cox-Snell identifica corretamente os modelos, por outro lado, as demais Figuras apresentam um distanciamento significativo entre as curvas, indicando que os modelos são gerados e ajustados por propostas diferentes.

Capítulo 6

Aplicação e comparação dos modelos

Neste capítulo, será feita a análise dos dados do estudo ERICO, que motivou o trabalho. Além do conjunto de dados reais, será também apresentada a análise de um conjunto de dados menor, bem conhecido na literatura, para comparações de modelos.

6.1 Estudo ERICO

Segundo Cesar et al. (2014) a doença arterial coronariana (DAC) é definida como a incapacidade da circulação coronariana para manter o fluxo sanguíneo em totais condições de exigências metabólicas do miocárdio, o que pode acarretar obstrução nas artérias coronárias. Dentre as manifestações da DAC, tem-se a síndrome coronariana aguda (SCA). A importância do estudo sobre a SCA é devido a sua alta taxa de mortalidade, além do fato que, em muitos casos, o primeiro sintoma observado é o infarto que pode potencializar o óbito.

O estudo ERICO (Estratégia do Registro de Insuficiência Coronariana) é um estudo longitudinal, de coorte, realizado por pesquisadores do HU (Hospital Universitário) da USP com recrutamento de pacientes de fevereiro de 2009 até dezembro de 2013 e seguimento até 2016. O objetivo principal do ERICO é avaliar e identificar fatores prognósticos nos pacientes que procuraram o atendimento do HU com síndrome coronariana aguda. Além desse objetivo principal, os pesquisadores também estabeleceram objetivos subsidiários, entre eles investigar o efeito do nível de atividade física na sobrevida (após a alta) de pacientes que foram internados com evento coronariano agudo.

Diversas informações dos pacientes foram coletadas, dentre elas dados sociodemográficos, principais fatores de risco cardiovasculares (hipertensão arterial, diabetes, obesidade, dislipidemia, tabagismo, histórico familiar e pessoal de doença coronariana, inatividade física auto-relatada), medicamentos, sintomas de depressão, exames laboratoriais e eletrocardiograma. Além dessas informações, após a alta dos pacientes, eles foram avaliados e responderam questionários sobre a realização de atividades físicas em 30, 180, 360, 720, 1080 e 1440 dias após a alta hospitalar.

O questionário escolhido pelos pesquisadores para a avaliação do nível de atividade física foi o *International Physical Activity Questionnaire* (IPAq), versão longa. O IPAq consiste na avaliação do nível de atividade física em alguns domínios: lazer, trabalho, atividades domésticas e na forma de deslocamento. A atividade física é avaliada em três níveis de intensidade: leve, moderada e vigorosa. Para cada domínio, os participantes respondem perguntas sobre a intensidade e tempo em que realizavam atividade física no período de uma semana.

Uma primeira análise desses dados considerou o modelo de Cox com covariável (atividade

física) dependente do tempo. No entanto, em discussões com pesquisadores, observou-se que o nível de atividade física também é uma variável de interesse que pode estar relacionada com alguns fatores, incluindo gravidade do quadro. Foi nesse contexto que surgiu a ideia de se avaliar conjuntamente o nível de atividade física e a sobrevida dos pacientes. Além disso, há informação sobre a causa do óbito (causa cardiovascular ou outras) e o interesse primário é na mortalidade por causas cardiovasculares.

Os dados são formados por 1085 pacientes e, para este estudo, as seguintes variáveis são consideradas desfecho ou variáveis resposta:

- i) **atividade física total:** considerou-se o tempo de atividade física total (somando-se a atividade física em todos os domínios) e classificada em moderada e vigorosa (tempo em horas);
- ii) **status:** classificado em vivo, óbito por SCA e óbito por demais causas;
- iii) **tempo de sobrevida:** registro do tempo entre a admissão do paciente no *HU-USP* e a data de óbito por SCA ($X_{Ti} = 1$), óbito por demais causas ($X_{Ti} = 2$) ou da censura (C_i), em anos.

A discussão com os pesquisadores também permitiu identificar variáveis que potencialmente estão relacionadas com o nível de atividade física (submodelo longitudinal) e aquelas mais possivelmente relacionadas com a sobrevida apenas (submodelo de sobrevivência).

As covariáveis escolhidas para o submodelo longitudinal são:

- **sexo:** classificado em Masculino e Feminino;
- **idade:** idade registrada em anos;
- **ano:** registro em anos dos instantes longitudinais coletados de cada paciente;
- **ICC:** insuficiência cardíaca, classificada em Não, Não informado e Sim;
- **FEVE:** fração de ejeção do ventrículo esquerdo (percentual entre 0 e 100), classificada em ($\leq 50\%$; $> 50\%$ e Não informado);
- **Obesidade:** calculada a partir da classificação do IMC, obeso(a) e Normal;
- **Sedentarismo:** variável que avalia a atividade física antes da ocorrência do evento de SCA, classificado em Não, Sim e Não informado.

As covariáveis escolhidas para o submodelo de sobrevivência são:

- **sexo:** classificado em Masculino e Feminino;
- **idade:** idade registrada em anos;
- **SCA:** síndrome coronariana aguda que levou a internação do participante, que engloba infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST (NSTEMI, em inglês), infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (STEMI, em inglês) e angina instável (UA, na sigla em inglês);
- **Diabetes:** classificado em Não, Sim e Não informado;
- **IMC:** classificado em Acima, Abaixo, Não informado e Normal.

No conjunto de dados do HU-USP, 59,7% são pacientes do sexo masculino e 40,3% são pacientes do sexo feminino. Em relação a idade, a mediana das idades dos pacientes foi 61 anos. Ao estratificar por sexo, a idade mediana para os homens foi 60 anos e 64 anos para as mulheres.

A Figura 6.1 ilustra as curvas Kaplan Meier para a principal covariável relacionada ao SCA. De acordo com a figura os pacientes que sofreram infarto agudo do miocárdio sem supradesnívelamento do segmento (NSTEMI) apresentaram uma curva de sobrevivência menor em relação as outros tipos de SCA.

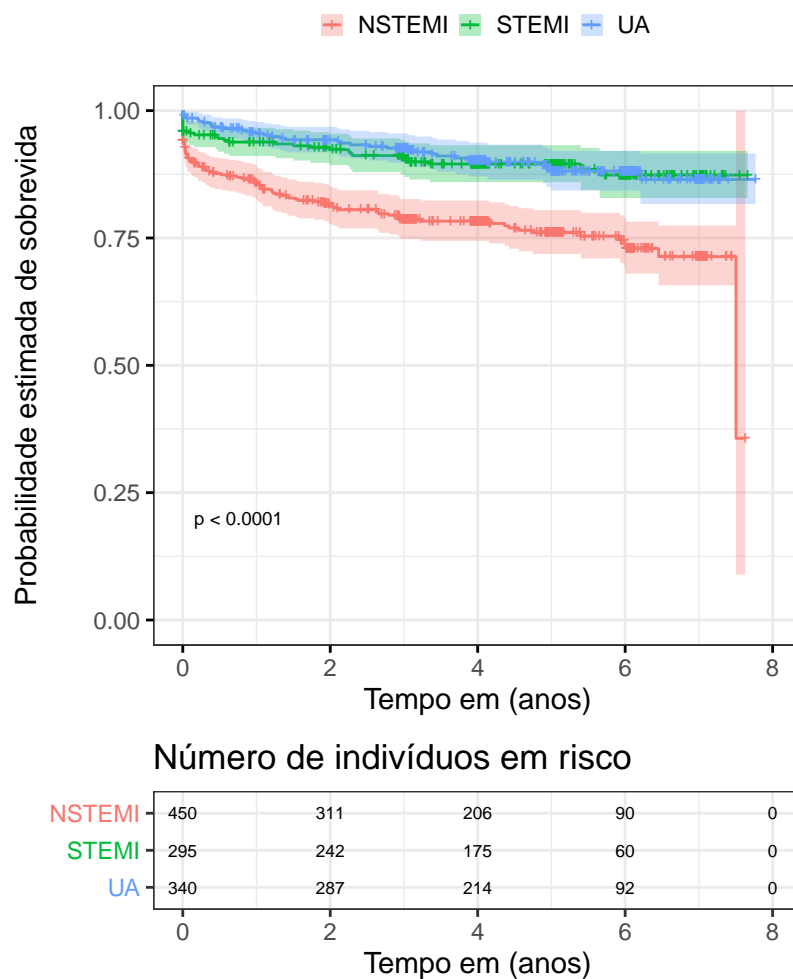


Figura 6.1: Curvas de Kaplan-Meier por SCA.

Após essa breve descrição via Kaplan-Meier da sobrevida global, as próximas figuras foram construídas utilizando a função de incidência acumulada. A Figura 6.2 mostra a FIA global, isto é, sem inclusão de covariáveis. Observe que a probabilidade do indivíduo chegar a óbito por doenças cardiovasculares até 4 anos é de aproximadamente 0,14, no entanto, a probabilidade do indivíduo chegar a óbito por demais causas no mesmo período é de aproximadamente 0,09.

Ao estratificar pelo sexo, a Figura 6.3 mostra que, para as mulheres, a probabilidade de óbito por doenças cardiovasculares até 4 anos foi de 0,14 e a probabilidade de óbito por demais causas de óbito foi de 0,11. Para os homens, a probabilidade de óbito por doenças cardiovasculares até 4 anos foi de 0,14 e a probabilidade de óbito por demais causas de óbito

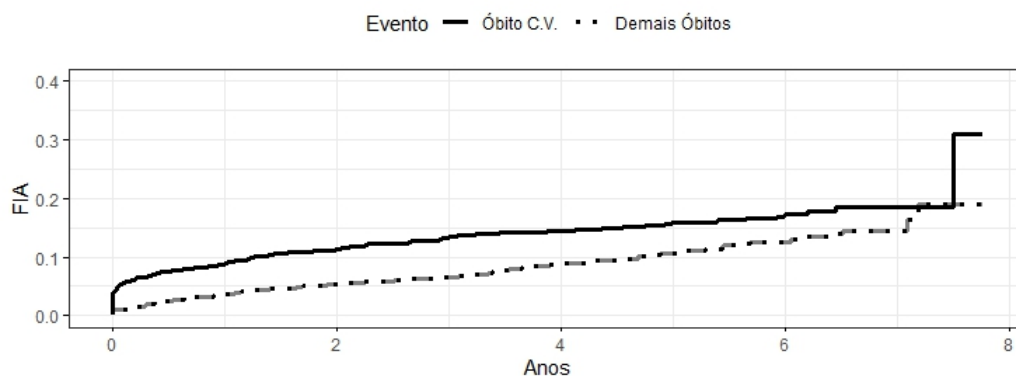


Figura 6.2: Função de incidência acumulada sem estratificação de covariável.

foi de 0,07. Note que em ambos os casos, as probabilidades são próximas e não tem grande diferença em relação a FIA global.

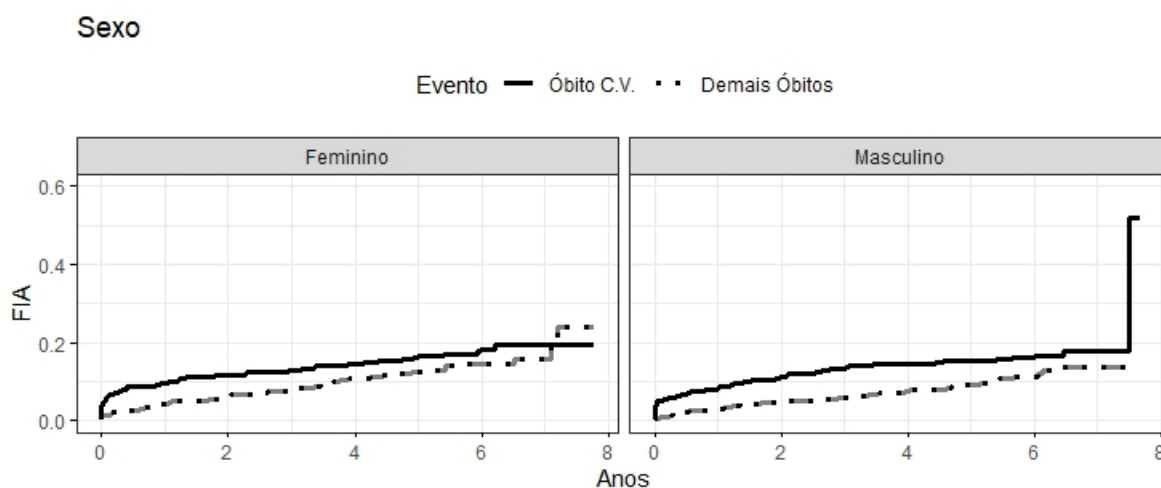


Figura 6.3: Função de incidência acumulada por sexo.

Ao estratificar por tipo de SCA (NSTEMI, STEMI e UA), a Figura 6.4 mostra que para os pacientes que sofreram infarto agudo do miocárdio sem supradesnívelamento do segmento (NSTEMI), a probabilidade de óbito por doenças cardiovasculares até 4 anos foi de 0,21 e a probabilidade de óbito por demais causas de óbito foi de 0,10. Para os pacientes que sofreram infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento (STEMI), a probabilidade de óbito por doenças cardiovasculares até 4 anos foi de 0,10, e a probabilidade de óbito por demais causas de óbito foi de 0,09. Por fim, para os pacientes com angina instável (UA), a probabilidade de óbito por doenças cardiovasculares até 4 anos foi de 0,09, e a probabilidade de óbito por demais causas de óbito foi de 0,07. Portanto, conforme já esperado pelos pesquisadores, essa variável está bastante associada ao óbito.

Ao estratificar pela insuficiência cardíaca, a Figura 6.5 mostra que para os pacientes que não apresentam insuficiência cardíaca, a probabilidade de óbito por doenças cardiovasculares até 4 anos foi de 0,11 e a probabilidade de óbito por demais causas de óbito foi de 0,07. Para os pacientes com insuficiência cardíaca, a probabilidade de óbito por doenças cardiovasculares até 4 anos foi de 0,24, e a probabilidade de óbito por demais causas de óbito foi de 0,14.

As Figuras 6.6, 6.7, 6.8 e 6.9 apresentam as curvas de incidência acumulada segundo as variáveis fração de ejeção do ventrículo esquerdo, IMC, Sedentarismo e Diabetes. Destaca-se

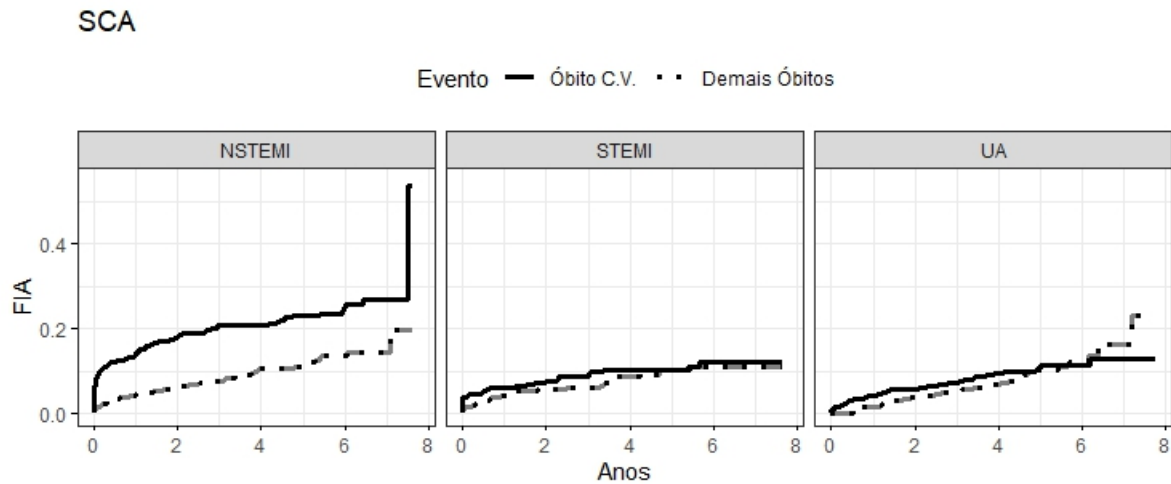


Figura 6.4: Função de incidência acumulada por tipo de SCA.

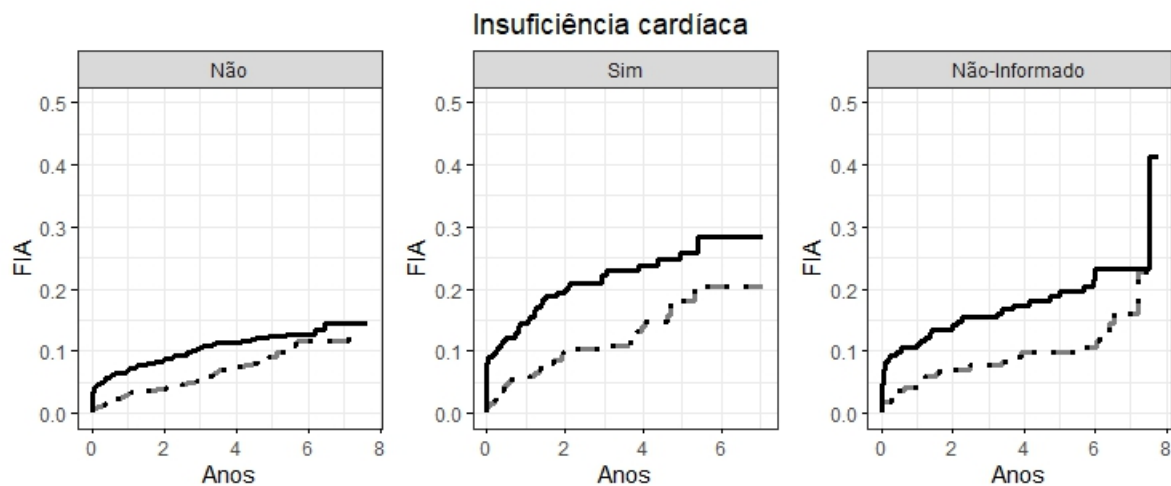


Figura 6.5: Função de incidência acumulada por insuficiência cardíaca.

na Figura 6.7 para os pacientes abaixo do peso ideal, a probabilidade de óbito por doenças cardiovasculares até 4 anos foi de 0,39, e a probabilidade de óbito por demais causas de óbito foi de 0,30. Para os pacientes acima do peso, a probabilidade de óbito por doenças cardiovasculares até 4 anos foi de 0,09, e a probabilidade de óbito por demais causas de óbito foi de 0,06.

Além disso, é importante avaliar os gráficos anteriores por uma medida resumo. A Tabela 6.1 contém os valores p obtidos pelo teste de Gray (Gray, 1988), o qual consiste em comparar as curvas de incidência acumulada para cada estrato da covariável, por exemplo, na covariável sexo compara-se as curvas dos óbitos cardiovasculares dos homens e mulheres, e também as curvas por sexo para as demais causas de óbitos. Pode-se verificar que os valores p dos testes indicam efeito das variáveis fração de ejeção do ventrículo esquerdo, SCA, IMC e Diabetes em relação a FIA (estratificada) para óbitos cardiovasculares. Para as demais causas de óbitos, somente as variáveis insuficiência cardíaca, sedentarismo e IMC foram significativas ao nível de 5% pelo teste de Gray.

Antes de ajustar o modelo conjunto, é importante avaliar se a covariável longitudinal atividade física total apresenta um indicativo de normalidade, pois assume-se que os erros das medições são normalmente distribuídos. Conforme a Figura 6.10, o histograma dos valores da atividade física total apresentam assimetria, ou seja, um forte indicativo de não-normalidade.

Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo

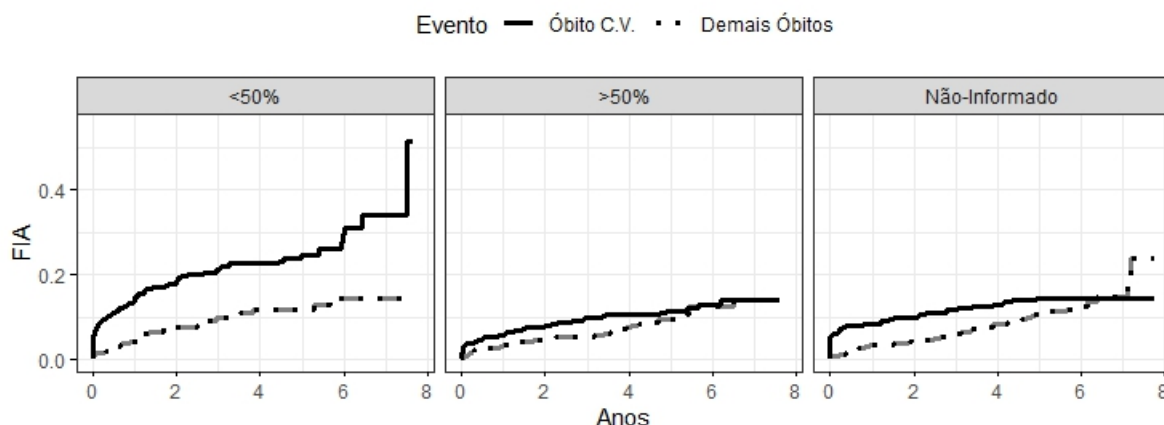


Figura 6.6: Função de incidência acumulada por fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

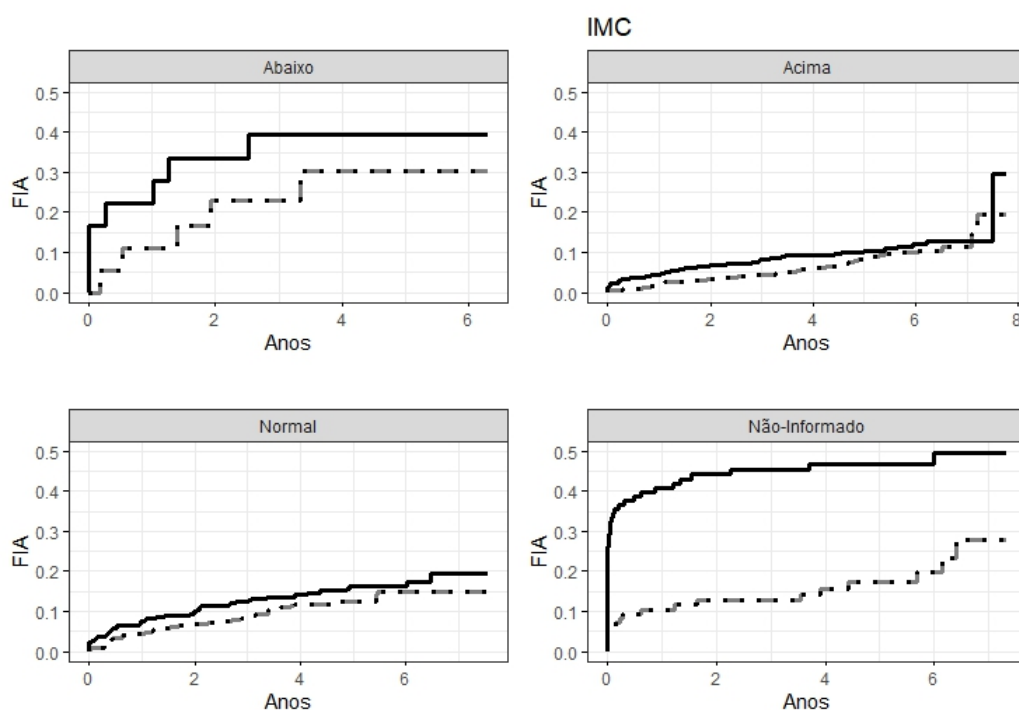


Figura 6.7: Função de incidência acumulada por classificação do IMC.

Ao refazer o histograma com o logaritmo da atividade física total, o gráfico apresenta um comportamento mais adequado para normalidade, assim será ajustado o modelo conjunto transformando no logaritmo da atividade física total.

Para ilustrar as trajetórias longitudinais colocou-se no Apêndice F a Figura F.1 com as trajetórias longitudinais de uma amostra de pacientes. Vale ressaltar que os gráficos de perfis médios ou medianos não se mostraram apropriados para uma análise descritiva porque, por causa dos óbitos, o tamanho amostral é reduzido e a avaliação da tendência longitudinal não é adequada. A avaliação das trajetórias individuais sugere que um modelo com a inclusão do tempo de forma linear talvez seja apropriado e, nesse momento, optou-se por essa abordagem.

Como o objetivo deste capítulo, neste momento, é ilustrar o uso da modelagem conjunta em algum conjunto de dados, não houve uma discussão mais aprofundada sobre métodos

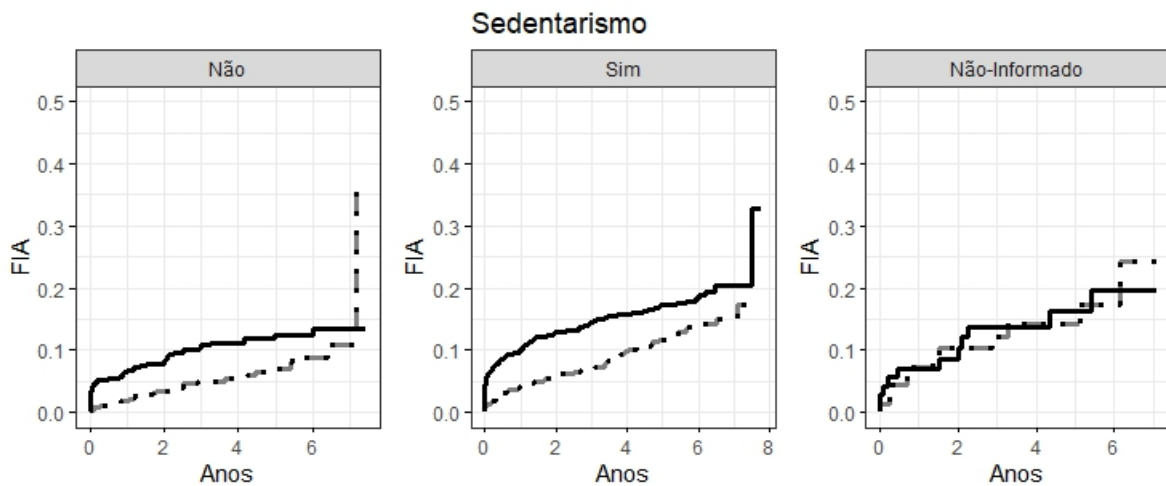


Figura 6.8: Função de incidência acumulada por Sedentarismo.

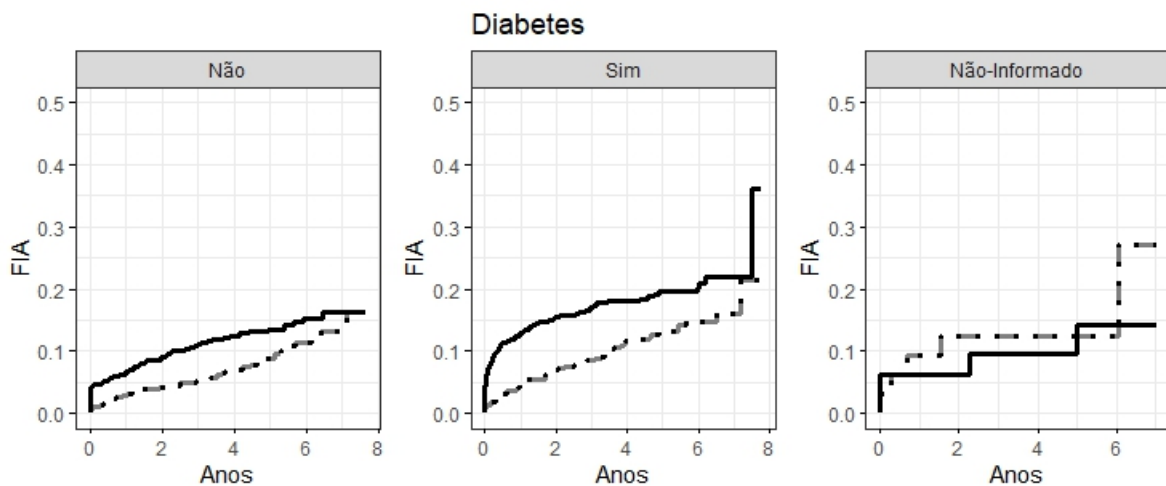


Figura 6.9: Função de incidência acumulada por Diabetes.

Tabela 6.1: Resultado dos testes de Gray para as principais covariáveis do estudo ERICO, estratificada pelos grupos de eventos competitivos.

Covariável	Eventos Competitivos			
	Óbito C.V.		Demais Óbitos	
	Estatística de teste	valor p	Estatística de teste	valor p
Sexo	0,074	0,785	2,319	0,128
SCA	33,499	< 0,001	0,957	0,619
Insuficiência Cardíaca	23,308	< 0,001	9,694	0,008
Fev	26,499	< 0,001	1,088	0,581
Imc	110,006	< 0,001	21,086	< 0,001
Diabetes	7,362	0,025	4,173	0,124
Sedentarismo	4,209	0,122	6,062	0,048

de seleção de variáveis. Para a seleção das variáveis nos modelos que serão apresentados, os seguintes critérios foram usados:

- 1) TipoSCA, sexo e idade foram incluídas no modelo a *priori*, (TipoSCA por ser de interesse principal dos pesquisadores, sexo e idade por sua importância na sobrevida);

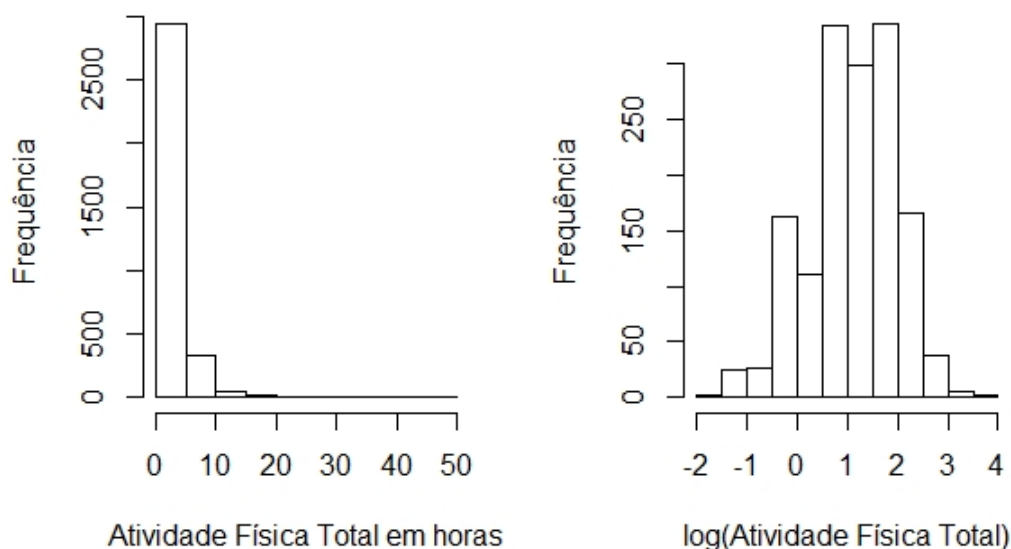


Figura 6.10: Histograma para a variável atividade física total e o $\log(\text{atividade física total})$ em horas.

- 2) Para as demais covariáveis, foram incluídas aquelas significativas (ao nível de significância de 5%) no teste de [Gray \(1988\)](#) que compara as curvas de incidência acumulada.
- 3) Após escolhida as covariáveis do modelo final, o modelo conjunto foi ajustado utilizando 4 abordagens diferentes para o submodelo de sobrevivência com riscos competitivos: a primeira delas é o modelo conjunto Weibull imprópria; na segunda abordagem, é utilizado o modelo conjunto Fine-Gray; na terceira abordagem, utilizou-se o modelo conjunto mistura semiparamétrica. Por fim, é utilizado o modelo conjunto de Rizopoulos (Seção 3.2.2, usou-se o pacote JM disponível no R). Para a escolha do melhor modelo, utilizou-se dois métodos, o primeiro que escolhe o modelo pelo menor AIC (que não é recomendado pois os modelos apresentam diferentes quantidades de parâmetros) e o segundo é baseado no resíduo Cox-Snell para os três modelos propostos.

Na modelagem conjunta ajustou-se os três modelos proposto aos dados do estudo ERICO. A Tabela 6.2 apresenta os resultados da componente longitudinal do modelo conjunto Weibull imprópria. De acordo com a Tabela 6.2 o submodelo longitudinal da modelagem conjunta para o modelo Weibull imprópria, tem-se

$$\hat{y}_i(t) = 2,0483 - 0,0034 \cdot \text{Idade}_i - 0,0959 \cdot \text{Sexo}(\text{feminino})_i - 0,0065 \cdot \text{ICC}(\text{Sim})_i - 0,0108 \cdot \text{Imc}(\text{abaixo})_i - 0,0169 \cdot \text{Imc}(\text{acima})_i - 0,0174 \cdot \text{FEVE}(< 50\%)_i - 0,0684 \cdot \text{Sedentarismo}(\text{Sim})_i + 0,1183 \cdot t.$$

A interpretação dos resultados do submodelo longitudinal pode ser feita de maneira usual. Como foi feita a análise utilizando-se o logaritmo do nível de atividade física, pode-se interpretar os resultados na escala logarítmica ou na escala de tempo sem transformação. Considerando-se o logaritmo do tempo de atividade física, tem-se que:

- Para a idade, o número de horas de atividade física tende a diminuir em média, com um decréscimo de 0,0034 no log da atividade física a cada aumento de 1 ano na idade;
- o log do nível de atividade física diminui em média 0,0959 para mulheres quando comparadas com homens;
- No ICC, tem-se que o log do nível de atividade física diminui em média 0,0065 para pacientes com insuficiência cardíaca quando comparados com pacientes sem insuficiência cardíaca, no entanto, a categoria não informado é que foi significativa;
- Em relação ao IMC, o log do nível de atividade física diminui em média 0,0108 para pacientes com baixo IMC quando comparados com pacientes com IMC normal;
- Para a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, o log do nível de atividade física diminui em média 0,0174 para pacientes com FEVE abaixo de 50%, em relação aos pacientes com FEVE acima de 50%;
- Por fim, pacientes sedentários antes da SCA apresentam em média menor atividade física pós SCA, sendo um decréscimo médio de 0,0684 no log do tempo de atividade física.

Tabela 6.2: Estimativas dos parâmetros do submodelo longitudinal da modelagem conjunta para o modelo Weibull imprópria.

Parâmetro	Estimativa	Erro Padrão	Valor-p
Intercepto	2,0483	0,0043	< 0,0001
Idade	-0,0034	0,0001	< 0,0001
Sexo(Feminino)	-0,0959	0,0055	< 0,0001
Icc(Não informado)	-0,0376	0,0099	0,0001
Icc(Sim)	-0,0065	0,0098	0,5072
Imc(Abaixo)	-0,0108	0,0311	0,446
Imc(Acima)	-0,0169	0,0158	0,4142
Imc(Não informado)	-0,0256	0,0075	0,0093
Feve(< 50%)	-0,0174	0,0067	0,0003
Feve(Não informado)	-0,0204	0,0074	0,4021
Sedentarismo(Sim)	-0,0684	0,0052	< 0,0001
Tempo(anos)	0,1183	0,0009	< 0,0001
σ_e	0,2261	0,0053	< 0,0001

A Tabela 6.3, contém os resultados da componente longitudinal do modelo conjunto Fine-Gray.

De acordo com a Tabela 6.3 o submodelo longitudinal da modelagem conjunta para o

Tabela 6.3: *Estimativas dos parâmetros do submodelo longitudinal da modelagem conjunta para o modelo de Fine-Gray (valor-p obtido pelo teste Wald).*

Parâmetro	Estimativa	Erro Padrão	Valor-p
Intercepto	1,9446	0,0178	< 0,0001
Idade	-0,0022	0,0003	< 0,0001
Sexo(Feminino)	-0,0605	0,0062	< 0,0001
Icc(Não informado)	-0,0398	0,0095	< 0,0001
Icc(Sim)	0,0034	0,0081	0,6773
Imc(Abaixo)	-0,0107	0,0177	0,0019
Imc(Acima)	-0,0016	0,0065	0,9544
Imc(Não informado)	-0,0249	0,0065	0,3348
Feve(< 50%)	-0,0170	0,0226	< 0,0001
Feve(Não informado)	-0,0199	0,022	0,4656
Sedentarismo(Sim)	-0,0957	0,0069	< 0,0001
Tempo(anos)	0,1161	0,0013	< 0,0001

modelo de Fine-Gray, tem-se

$$\hat{y}_i(t) = 1,9446 - 0,0022 \cdot \text{Idade}_i - 0,0605 \cdot \text{Sexo}(\text{feminino})_i + 0,0034 \cdot \text{ICC}(\text{Sim})_i - 0,0107 \cdot \text{Imc}(\text{baixo})_i - 0,0166 \cdot \text{Imc}(\text{acima})_i - 0,0170 \cdot \text{FEVE}(< 50\%)_i - 0,0957 \cdot \text{Sedentarismo}(\text{Sim})_i + 0,1161 \cdot t.$$

A interpretação dos resultados do submodelo longitudinal é bastante similar com o modelo conjunto Weibull Imprópria, e os seguintes pontos podem ser destacados:

- o log do nível de atividade física diminui em média 0,0605 para mulheres quando comparadas com homens;
- Para pacientes sedentários antes da SCA apresentam em média menor atividade física pós SCA, sendo um decréscimo médio de 0,0957 no log do tempo de atividade física.

A Tabela 6.4 apresenta a componente longitudinal do modelo conjunto da Mistura Semiparamétrica.

Tabela 6.4: *Estimativas dos parâmetros do submodelo longitudinal da modelagem conjunta para o modelo Mistura semiparamétrica.*

Parâmetro	Estimativa	Erro Padrão	Valor-p
Intercepto	2,0427	0,0050	< 0,0001
Idade	-0,0034	0,0001	< 0,0001
Sexo(Feminino)	-0,0847	0,0063	< 0,0001
Icc(Não informado)	-0,0469	0,0135	0,0005
Icc(Sim)	-0,0125	0,0121	0,3017
Imc(Abaixo)	-0,0111	0,0422	0,8233
Imc(Acima)	-0,0174	0,0250	0,4403
Imc(Não informado)	-0,0266	0,0088	0,0555
Feve(< 50%)	-0,0179	0,0077	0,0149
Feve(Não informado)	-0,0211	0,0086	0,5260
Sedentarismo(Sim)	-0,0642	0,0061	< 0,0001
Tempo (anos)	0,1169	0,0024	< 0,0001
σ_e	0,7999	0,0179	< 0,0001

De acordo com a Tabela 6.4 o submodelo longitudinal da modelagem conjunta para o

modelo mistura semiparamétrica, tem-se

$$\hat{y}_i(t) = 2,0427 - 0,0034 \cdot \text{Idade}_i - 0,0847 \cdot \text{Sexo}(\text{feminino})_i - 0,0125 \cdot \text{ICC}(\text{Sim})_i - 0,0111 \cdot \text{Imc}(\text{baixo})_i - 0,0174 \cdot \text{Imc}(\text{acima})_i - 0,0179 \cdot \text{FEVE}(> 50\%)_i - 0,0642 \cdot \text{Sedentarismo}(\text{Sim})_i + 0,1169 \cdot t$$

Novamente, a interpretação dos resultados do submodelo longitudinal é bastante similar com o modelo conjunto Weibull Imprópria e Fine Gray, destaca-se:

- o log do nível de atividade física diminui em média 0,0847 para mulheres quando comparadas com homens;

- Para pacientes sedentários antes da SCA apresentam em média menor atividade física pós SCA, sendo um decréscimo médio de 0,0642 no log do tempo de atividade física.

Para a interpretação dos resultados utilizou-se ferramentas gráficas para facilitar o entendimento. Por exemplo, para avaliar o efeito do sexo, tem-se os gráficos apresentados na Figura 6.11. Para a construção da Figura 6.11, utilizou-se a idade mediana de 63 anos, o IMC normal, FEVE normal (> 50%) e pacientes sem sedentarismo. Observando a Figura 6.11, note que para causa de falha 1 (óbitos C.V.), a função taxa de falha do sexo masculino decai ligeiramente mais rápida que a taxa feminina, em contrapartida, para as demais causas de óbito as funções por sexo são similares.

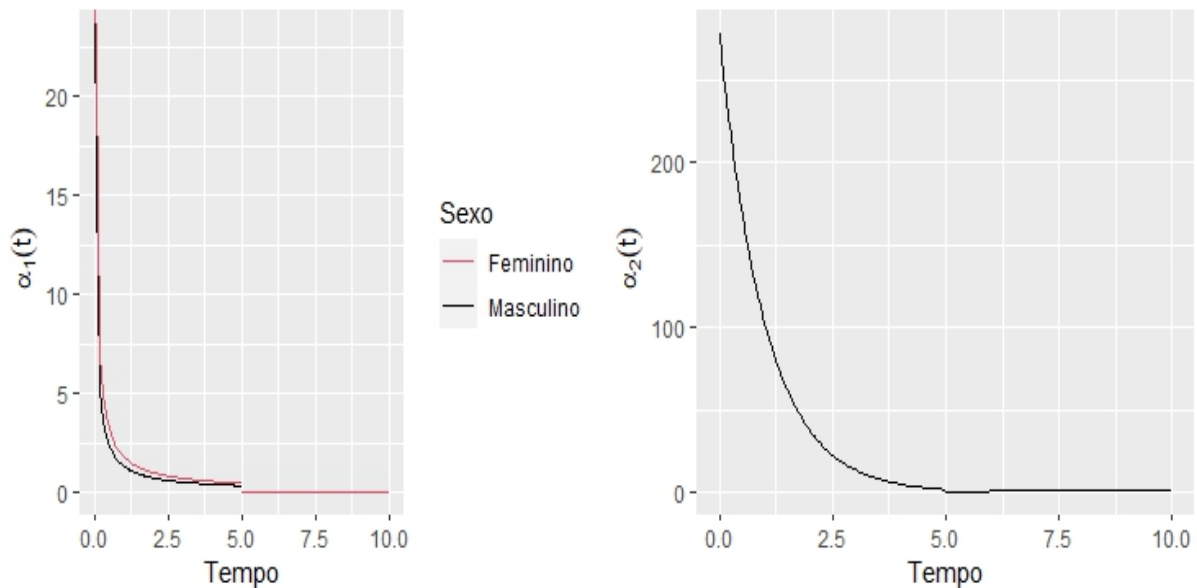


Figura 6.11: Taxa de Falha da Causa-Específica $\alpha_1(t)$ e $\alpha_2(t)$ para valores dos parâmetros estimados pelo modelo Weibull Imprópria.

Para avaliar o efeito da idade, escolheu-se o primeiro quartil das idades (54 anos), a mediana (63 anos) e o terceiro quartil (73 anos). Na construção da Figura 6.12, utilizou-se as mesmas especificações longitudinais anteriores, desse modo, de acordo com a Figura 6.12, os óbitos por doenças cardiovasculares com idade mediana de 63 anos, apresentam uma taxa de queda mais rápida que os pacientes com idade de 54 anos, no entanto, para os pacientes com 73 anos a taxa de queda ficou menor, provavelmente devido a essa faixa de idade apresentar uma probabilidade maior de óbito por outras causas.

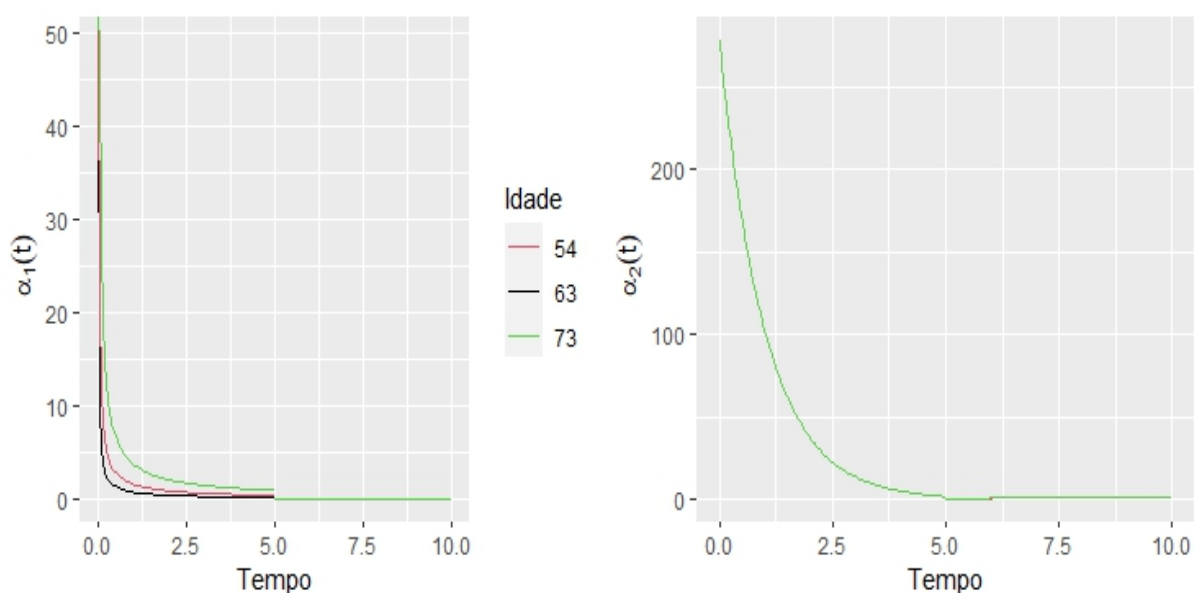


Figura 6.12: Taxa de Falha da Causa-Específica $\alpha_1(t)$ e $\alpha_2(t)$ para valores dos parâmetros estimados pelo modelo Weibull Imprópria.

Para avaliar a síndrome coronariana aguda, a Figura 6.13 contém as funções de taxa de falha estratificadas por NSTEMI, STEMI e UA, note que a função taxa de falha para NSTEMI e STEMI são praticamente idênticas nos dois cenários, no entanto, para a função de taxa de falha por óbitos cardiovasculares da UA decai mais rápido que as demais. Em todas as Figuras referentes a taxa de falha da Causa-específica a escolha do $s = 5$, pois representa o tempo mediano dos dados do estudo ERICO.

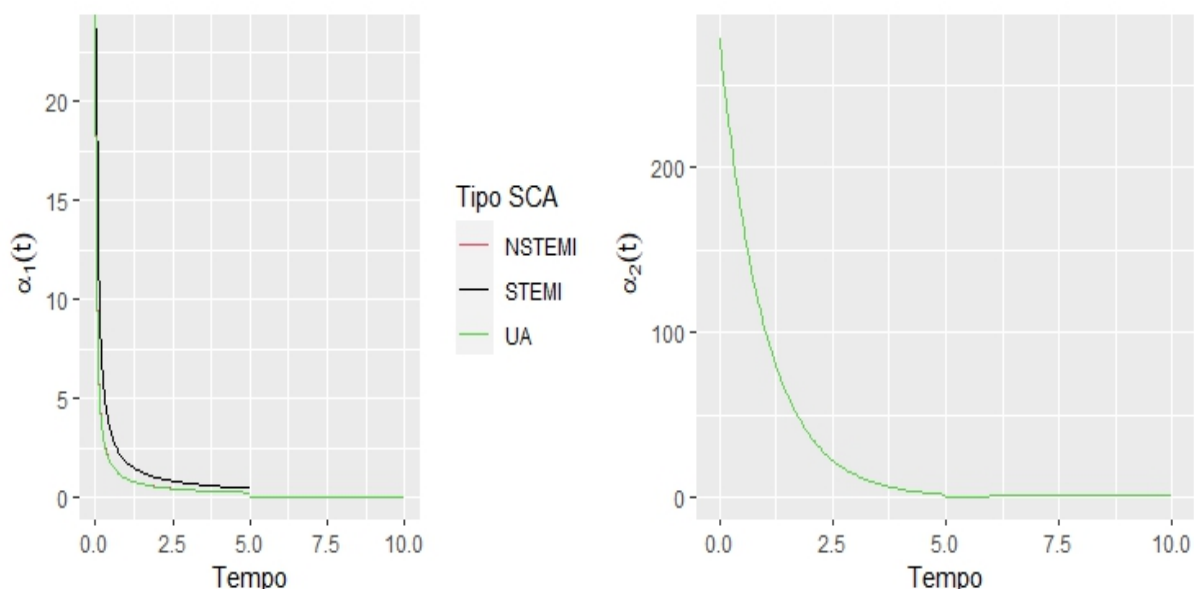


Figura 6.13: Taxa de Falha da Causa-Específica $\alpha_1(t)$ e $\alpha_2(t)$ para valores dos parâmetros estimados pelo modelo Weibull Imprópria.

A interpretação pelo modelo Fine-Gray não é tão simples. Segundo Austin e Fine (2017), a magnitude das estimativas dos parâmetros podem estar em uma escala que dificulta a interpretação direta, no entanto, o direcionamento da relação das covariáveis é correto. Desse

modo, aumentando em 1 hora a atividade física diária espera-se uma redução na incidência de mortes cardiovasculares, mas a magnitude da redução não pode ser diretamente quantificada.

Utilizando a razão de chances na $FIA_1(t)$ e $FIA_2(t)$ estimados pelo modelo da mistura semiparamétrica tem-se as Figuras 6.14, 6.15, 6.16 e 6.17. De acordo com as Figuras 6.14 e 6.15, a razão de chances estratificada por sexo é próxima de 1 nos óbitos cardiovasculares e demais causas de óbitos, ou seja, não houve diferença significativa entre os homens e mulheres. Para as Figuras 6.16 e 6.17, a razão de chances para óbitos cardiovasculares foi maior para pacientes com idade de 73 anos, entretanto, na razão de chances para as demais causas de óbitos, houve uma inversão, ou seja, maior chance de óbitos para os pacientes com idade de 54 anos.



Figura 6.14: Razão de chances para parâmetros estimados, estratificado por sexo e considerando óbitos por causas cardiovasculares.

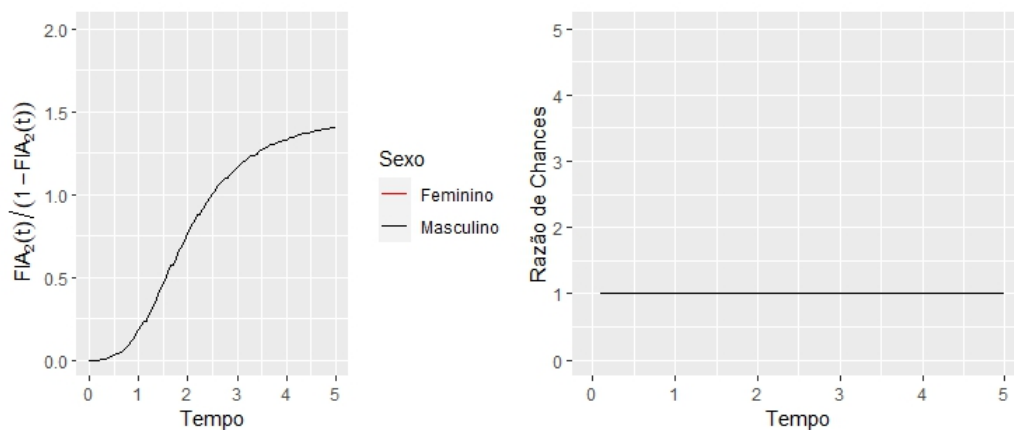


Figura 6.15: Razão de chances para parâmetros estimados, estratificado por sexo e considerando demais causas de óbitos.

Por fim, com a finalidade de comparar os modelos propostos com o modelo de Rizopoulos, tem-se a Tabela 6.5, o modelo com o menor AIC foi o modelo conjunto de Fine-Gray, no entanto, conforme relatado anteriormente o AIC não é um bom método para escolha do modelo, pois os modelos se diferem entre si.

Outra medida para comparar os modelos é o resíduo Cox-Snell. Conforme as Figuras 6.18, 6.19 e 6.20, o melhor modelo segundo essa medida foi o modelo conjunto da Mistura Semiparamétrica, com $D = 0,123$ e valor- $p = 0,368$. Importante destacar que os dados do

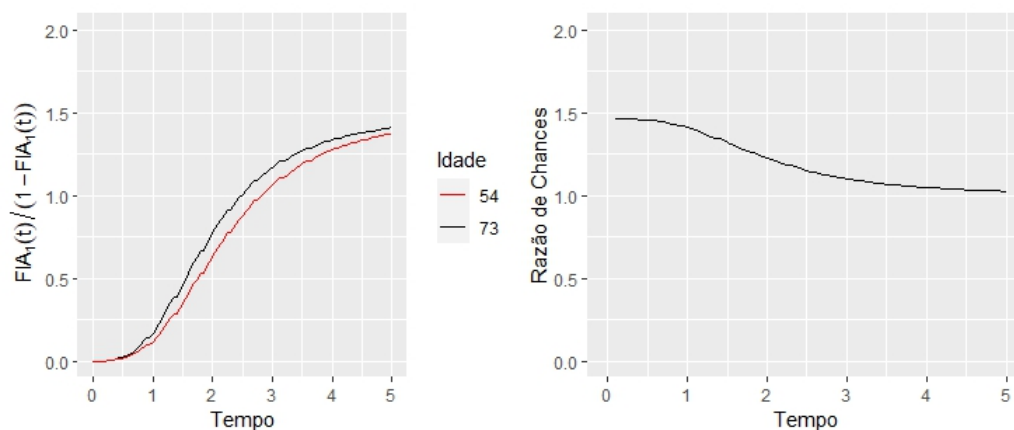


Figura 6.16: Razão de chances para parâmetros estimados, estratificado por idade (Quartil 1 e 3) e considerando óbitos por causas cardiovasculares.

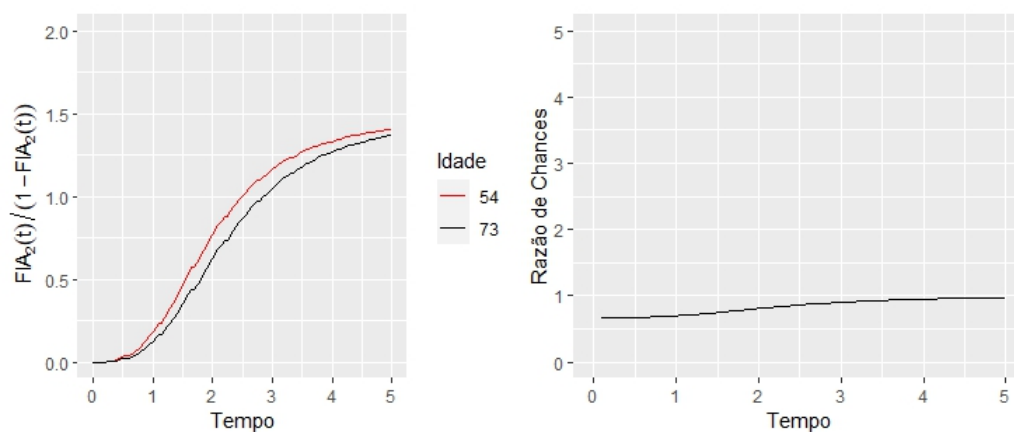


Figura 6.17: Razão de chances para parâmetros estimados, estratificado por idade (Quartil 1 e 3) e considerando demais causas de óbitos.

estudo ERICO apresentam uma alta censura, em torno de 60%, isso pode explicar a diferença entre a curva Cox-Snell versus a curva teórica $\exp(1)$.

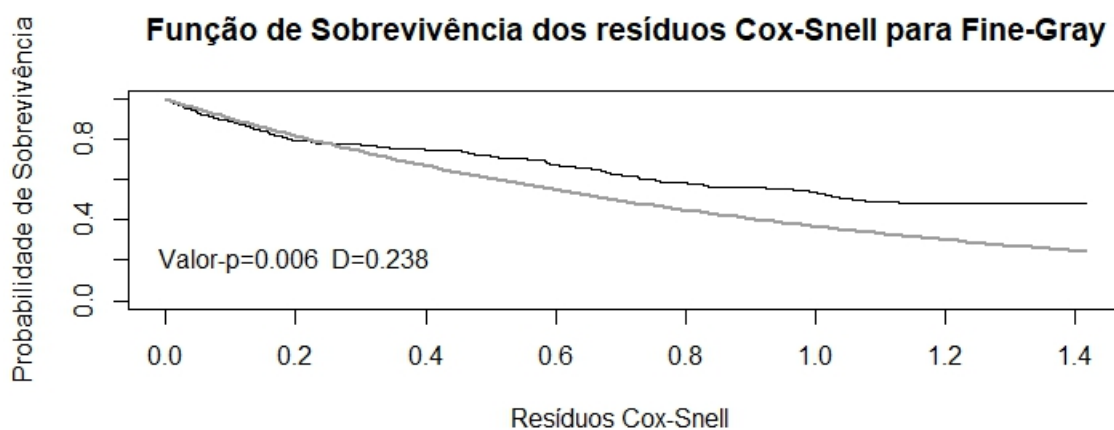


Figura 6.18: Resíduo Cox-Snell para o modelo conjunto Fine-Gray.

Tabela 6.5: Estimativas dos parâmetros do submodelo de sobrevivência da modelagem conjunta para os modelos Proposto e Rizopoulos.

Parâmetro	Modelo Rizopoulos (AIC=242825,0)			Modelo Fine-Gray (AIC=2902,4)		
	Estimativa	Erro Padrão	valor-p	Estimativa	Erro Padrão	valor-p
Intercepto	-10,4616	9,945	0,2928	10,5241	10,5228	0,3063
Idade: óbito C.V.	0,0466	0,0086	< 0,0001	0,0411	0,0087	< 0,0001
sexo(Feminino): óbito C.V.	-1,399	0,2175	< 0,001	-0,2314	0,2255	0,3047
Tipo SCA (STEMI): óbito C.V.	-0,6624	0,283	0,019	-0,5206	0,2867	0,0694
TIPO SCA (UA): óbito C.V.	-0,7608	0,2413	0,001	-0,7107	0,2513	0,0047
η_1	-1,9966	0,8524	0,019	-4,0758	0,8657	< 0,0001
-	-	-	-	-	-	-
Intercepto	-0,2887	14,06	0,9836	-2,2982	14,8520	0,8776
Idade: Demais óbitos	-0,0002	0,0123	0,9870	0,0002	0,0121	0,9880
sexo(Feminino): Demais óbitos	-0,0076	0,3076	0,9803	0,0011	0,3174	0,9971
Tipo SCA (STEMI): Demais óbitos	-0,1654	0,4034	0,6818	0,0006	0,4031	0,9989
Tipo SCA (UA): Demais óbitos	-0,0350	0,3413	0,9183	0,0016	0,3541	0,9963
η_2	0,2184	1,0519	0,8355	0,0472	1,0392	0,9638
-	-	-	-	-	-	-
σ	0,30287	0,0683	< 0,001	0,31951	0,0543	< 0,001
Parâmetro	Modelo Weibull-IM (AIC=3248,8)			Modelo Mist. Semi. (AIC=30327,4)		
	Estimativa	Erro Padrão	valor-p	Estimativa	Erro Padrão	valor-p
Intercepto	2,6298	0,0012	< 0,0001	1,6813	0,2461	< 0,0001
Idade: óbito C.V.	0,0844	0,0001	< 0,0001	0,0590	0,0003	< 0,0001
sexo(Feminino): óbito C.V.	-0,3125	4,4988	0,9446	-0,3089	0,0134	< 0,0001
Tipo SCA (STEMI): óbito C.V.	-0,6399	0,7694	0,4056	-0,6383	0,5587	0,2533
Tipo SCA (UA): óbito C.V.	-0,6447	0,0052	< 0,0001	-0,6414	0,4398	0,1448
η_1	-2,9576	0,2685	< 0,0001	-2,9576	0,0158	< 0,0001
-	-	-	-	-	-	-
Intercepto	2,4299	0,2221	< 0,0001	1,4813	0,2193	< 0,0001
Idade: Demais óbitos	-0,1414	0,4499	0,7533	-0,1410	0,3314	0,6705
Sexo (Feminino): Demais óbitos	-0,5124	0,578	0,3753	-0,5089	0,2163	0,0186
Tipo SCA (STEMI): Demais óbitos	-0,8399	0,7338	0,2524	-0,8383	8,1428	0,9180
Tipo SCA (UA): Demais óbitos	-0,8447	0,2242	0,0002	-0,8414	0,4084	0,0394
η_2	0,1869	0,1956	0,3393	0,1871	97,4915	0,9985
-	-	-	-	-	-	-
ξ_1	0,143	0,0584	0,0143	-	-	-
ξ_2	0,9769	0,0005	< 0,0001	-	-	-
μ_{12}	1,8745	0,8377	0,0252	-	-	-
σ	0,0341	0,0493	0,4891	0,0327	0,0543	0,5464

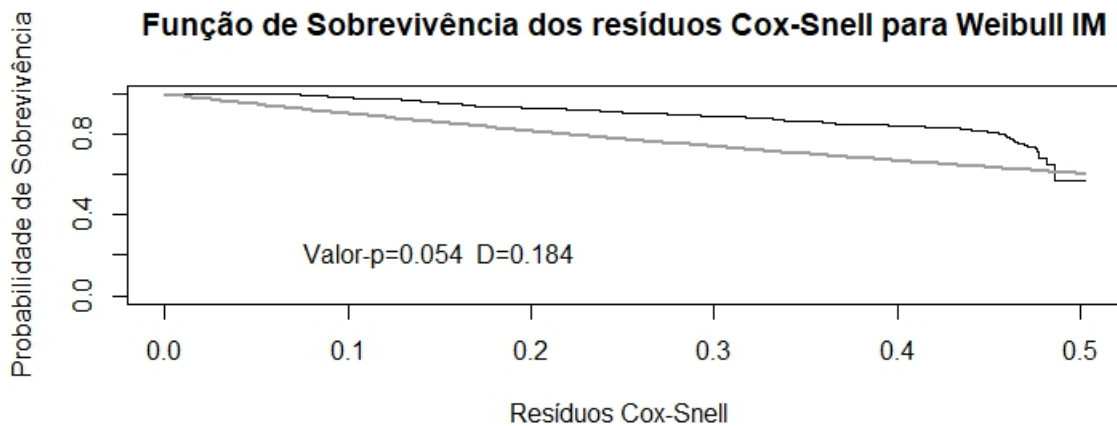


Figura 6.19: Resíduo Cox-Snell para o modelo conjunto Weibull Imprópria.

6.2 Cirrose Biliar Primária

Um segundo exemplo de aplicação dos modelos propostos é um conjunto de dados bastante conhecido na literatura, com pacientes com cirrose biliar, obtidos na *Mayo Clinic* (Murtaugh et al., 1994).

Segundo Rizopoulos (2012), a cirrose biliar primária (CBP) é uma doença hepática crônica, fatal, mas rara, caracterizada pela inflamação dos pequenos ductos biliares dentro do fígado, em que pode levar à cirrose hepática. O conjunto de dados é formado por 312 pacientes atendidos no *Mayo Clinic* no período de 1974 a 1984. As principais variáveis dos pacientes acompanhadas no período de 1974 a 1984 foram:

- i) **bilirrubina:** Bilirrubina sérica em (mg/dl) que, segundo os pesquisadores é um forte

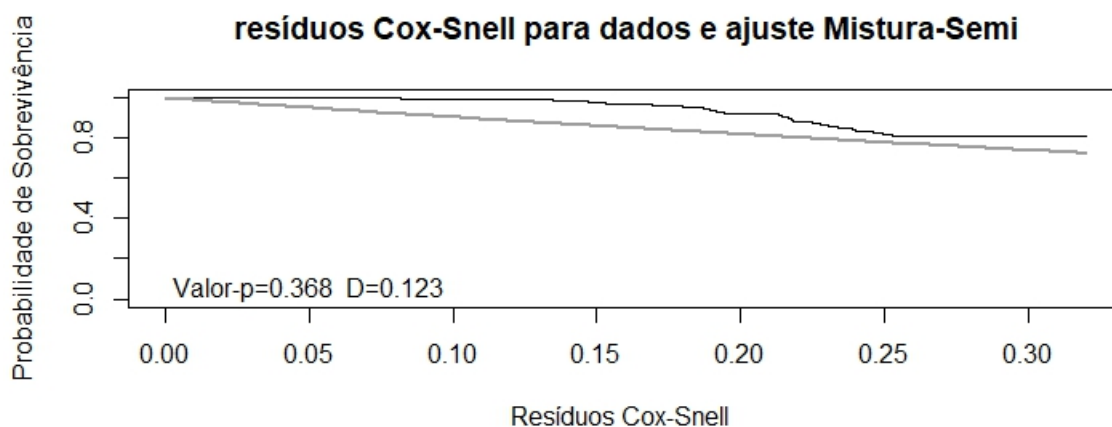


Figura 6.20: Resíduo Cox-Snell para o modelo conjunto da Mistura Semiparamétrica.

indicativo de progressão da doença, portanto, é a principal variável longitudinal desse estudo;

- ii) **status:** classificado em transplante, óbito e alta;
- iii) **anos:** registro do tempo entre a admissão do paciente no *Mayo Clinic* e a data de óbito, alta ou da censura (C_i), em anos.

As covariáveis que serão consideradas nessa análise são:

- **droga:** classificado em D-Penicilina/Placebo;
- **idade:** idade registrada em anos;
- **ano:** registro em anos dos instantes longitudinais coletados de cada paciente;
- **acum-líquido:** acúmulo de líquido no abdômen devido a insuficiência hepática, classificado em Sim/Não;
- **hepatomegalia:** aumento do fígado, classificado em Sim/Não;
- **aranha:** presença de vasos sanguíneos com má formação na pele, classificado em Sim/Não;
- **edema:** classificado em Sem edema (ou seja, sem edema e sem terapia diurética para edema), edema sem diuréticos (ou seja, edema presente sem diuréticos ou edema resolvido por diuréticos) e edema apesar de diuréticos (ou seja, edema apesar da terapia diurética).

Nesses dados, *Mayo Clinic*, 11,5% são pacientes do sexo masculino e 88,5% são pacientes do sexo feminino. Em relação a idade, a mediana das idades dos pacientes foi 49,79 anos. A idade mediana para os homens foi 54,7 anos e 48,9 anos para as mulheres.

A Figura 6.21 mostra a FIA global, isto é, sem inclusão de covariáveis. Observe que a probabilidade do indivíduo chegar a óbito até 10 anos é de aproximadamente 0,44, no entanto, a probabilidade do indivíduo receber alta no mesmo período é de aproximadamente 0,37.

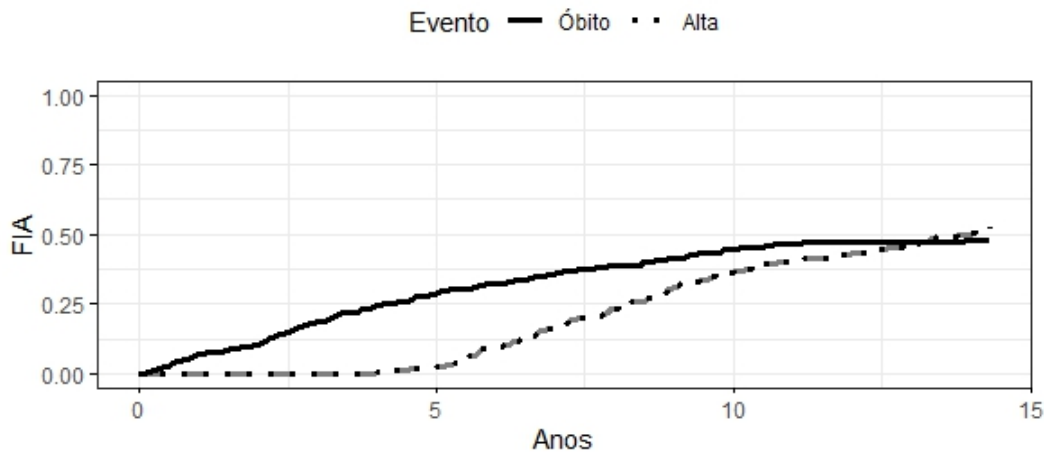


Figura 6.21: Função de incidência acumulada sem estratificação de covariável (1=óbito, 2=alta).

Ao separar pelo tipo de droga, a Figura 6.22 mostra que os pacientes que receberam D-penicilina, a probabilidade de falha (óbito) até 10 anos foi de 0,45 e a probabilidade de receber alta hospitalar foi de 0,36. Já para os pacientes que receberam o placebo, a probabilidade de falha (óbito) até 10 anos foi de 0,44, e a probabilidade de receber alta hospitalar foi de 0,37. Note que em ambos os casos, as probabilidades são próximas e não tem grande diferença em relação a FIA global.

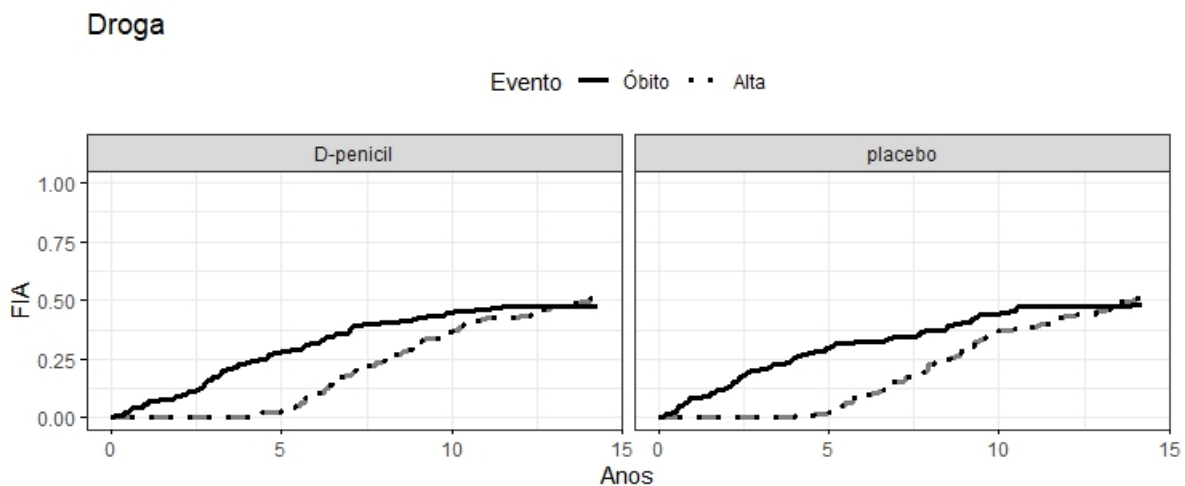


Figura 6.22: Função de incidência acumulada por tipo de droga (1=óbito, 2=alta).

Ao separar por sexo, a Figura 6.23 mostra que para os pacientes do sexo masculino, a probabilidade de falha (óbito) até 10 anos foi de 0,65, e a probabilidade de receber alta hospitalar foi de 0,09. Já para pacientes do sexo feminino, a probabilidade de falha (óbito) até 10 anos foi de 0,42 e a probabilidade de receber alta hospitalar foi de 0,4. Portanto, o resultado desta covariável interfere diretamente na sobrevivência do paciente.

Assim como foi feito anteriormente, é importante avaliar se a covariável longitudinal bilirrubina sérica apresenta um indicativo de normalidade, pois assume-se que os erros das medições são normalmente distribuídos. Conforme a Figura 6.24, o histograma dos valores da bilirrubina sérica apresentam assimetria, ou seja, um forte indicativo de não-normalidade. Ao refazer o histograma com a $\log(\text{bilirrubina})$, o gráfico apresenta um comportamento mais

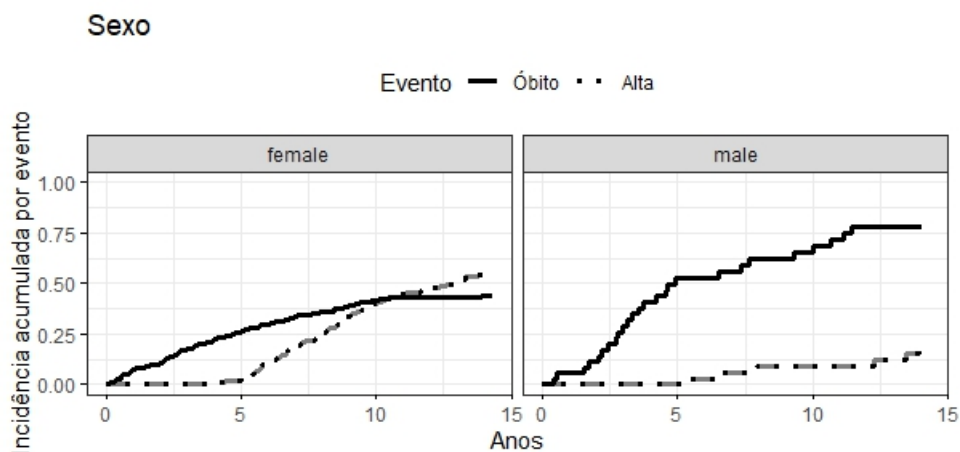


Figura 6.23: Função de incidência acumulada por sexo, (1=óbito, 2=alta).

adequado para normalidade, assim será também ajustado o modelo conjunto transformando a covariável em $\log(\text{bilirrubina})$.

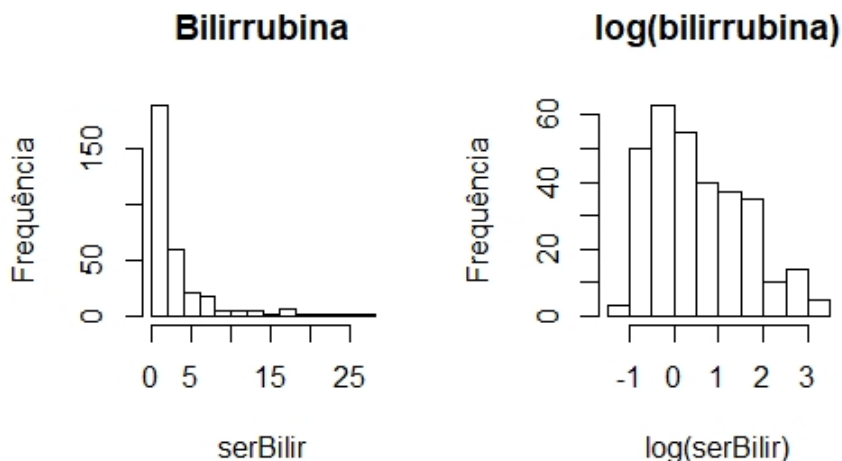


Figura 6.24: Histograma para a bilirrubina e a $\log(\text{bilirrubina})$ em mg/dl.

Para ilustrar como as trajetórias longitudinais diferem para cada paciente, a Figura 6.25 ilustra a trajetória longitudinal dos pacientes 2,3,4 e 5 para os valores observados do logaritmo da bilirrubina sérica. No modelo final, optou-se pelo ajuste longitudinal padrão, ou seja, sem tempos quadráticos, e somente inclusão da covariável de interesse principal (droga).

Devido a covariável **bilirrubina** ser a principal covariável longitudinal do estudo, as demais covariáveis longitudinais não serão analisadas na modelagem conjunta.

É assumido o óbito e a alta hospitalar como eventos competitivos, e transplante foi assumido como censura. A droga será incluída no modelo final, pois o interesse do pesquisador é avaliar se a D-Penicilina prolonga a sobrevida do paciente. Também será incluída a idade, pois segundo estudos a ocorrência da CBP é maior na faixa etária de 40 a 60 anos.

O critério de seleção das covariáveis do sub-modelo longitudinal foi baseado nas 1945 informações dos 312 pacientes com ao menos duas respostas longitudinais, para o sub-modelo de sobrevivência foram consideradas as informações dos mesmos 312 pacientes.

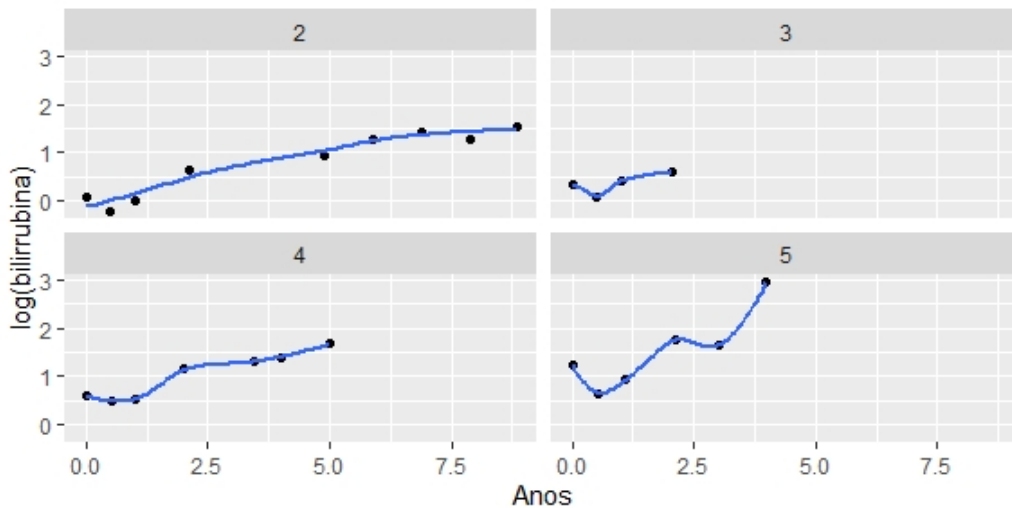


Figura 6.25: Trajetórias longitudinais de $\log(\text{bilirrubina})$ para uma sub-amostra de pacientes.

O método de seleção de variáveis é o mesmo descrito no estudo ERICO. A Tabela 6.6 contém os testes de Gray para os grupos de riscos competitivos. Conforme a Tabela 6.6, as covariáveis hepatomegalia, sexo e aranha foram estatisticamente significativas em ambos os eventos competitivos. Desse modo, o submodelo de sobrevivência com riscos competitivos contém as covariáveis: droga, idade, hepatomegalia, sexo e aranha.

Em relação ao submodelo longitudinal, não houve critério de escolha. Incluiu-se apenas a variável principal do estudo (droga) e a covariável ano que representa os instantes longitudinais de cada paciente.

Tabela 6.6: Resultado dos testes de Gray para as covariáveis da CBP, estratificada pelos grupos de eventos competitivos.

Covariável	Eventos Competitivos			
	Óbito		Alta	
	Estatística de teste	valor p	Estatística de teste	valor p
Droga	0,029	0,864	0,019	0,890
Sexo	13,102	< 0,05	8,090	0,004
Acum-líquido	96,420	< 0,05	2,604	0,107
Hepatomegalia	37,965	< 0,05	20,002	< 0,05
Aranha	21,511	< 0,05	4,495	0,034
Edema	32,529	< 0,05	2,809	0,246

Em relação ao submodelo longitudinal, a Tabela 6.7 contém os parâmetros para o submodelo longitudinal do modelo conjunto de Fine-Gray. Observe que somente os parâmetros do intercepto e da covariável ano foram estatisticamente significativos ao nível de 5% de significância.

considerando-se o modelo de Fine-Gray, tem-se

$$\hat{y}_i(t) = 0,557 - 0,131 \cdot \text{D-penic}_i + 0,185 \cdot t - 0,004 \cdot (\text{D-penic}_i \cdot t).$$

Portanto, um ano após o início do tratamento, espera-se que o paciente que recebeu D-penicilina esteja com uma concentração de aproximadamente 1,82 mg/dl de bilirrubina sérica. É interessante observar que a droga não foi estatisticamente significativa, ou seja, não houve um efeito significativo no uso da droga à base de D-penicilina.

Tabela 6.7: *Estimativas dos parâmetros do submodelo longitudinal da modelagem conjunta para o modelo Conjunto de Fine-Gray.*

Parâmetro	Estimativa	Erro Padrão	Valor-p
Intercepto	0,557	0,082	< 0, 05
DrogaD-penicil	-0,131	0,116	0,258
Ano	0,185	0,019	< 0, 05
Droga-penicil:ano	-0,004	0,026	0,864
σ	0,2822	0,0102	< 0, 001

Conforme a Tabela 6.8, na interpretação dos resultados do submodelo longitudinal destaca-se:

- o log do nível de bilirrubina sérica diminui em média $-0,1436$ para pacientes que receberam a D-Penicilina comparados aos pacientes que receberam o placebo.

Tabela 6.8: *Estimativas dos parâmetros do submodelo longitudinal da modelagem conjunta para o modelo Weibull Imprópria.*

Parâmetro	Estimativa	Erro Padrão	Valor-p
Intercepto	0,5650	0,0826	< 0, 001
DrogaD-penicil	-0,1436	0,1110	0,2519
Ano	0,1792	0,0178	< 0, 001
Droga-penicil:ano	-0,0044	0,0249	0,8595
σ	0,3491	0,0167	< 0, 001

Conforme a Tabela 6.9, a interpretação dos resultados do submodelo longitudinal é similar ao modelo conjunto Weibull Imprópria e novamente destaca-se:

- o log do nível de bilirrubina sérica diminui em média $-0,1331$ para pacientes que receberam a D-Penicilina comparados aos pacientes que receberam o placebo.

Tabela 6.9: *Estimativas dos parâmetros do submodelo longitudinal da modelagem conjunta para o modelo Mistura semiparamétrica.*

Parâmetro	Estimativa	Erro Padrão	Valor-p
Intercepto	0,5632	0,0201	< 0, 001
DrogaD-penicil	-0,1331	0,0275	< 0, 001
Ano	0,1807	0,0028	< 0, 001
Droga-penicil:ano	-0,0039	0,0046	0,3878
σ	0,6539	0,0282	< 0, 001

Para o modelo de Fine-Gray de acordo com a Tabela 6.10 tem-se:

$$\lambda_{i1}(t) = \lambda_{01}(t) \exp\{0,011 \cdot \text{D-penicil}_i + 0,059 \cdot \text{idade}_i + 0,353 \cdot \text{Hepatomegalia}(\text{sim})_i + 0,221 \cdot \text{Sexo}(\text{fem})_i + 0,347 \cdot \text{Aranha}(\text{sim})_i + 1,307 \cdot m_i(t)\}.$$

$$\lambda_{i2}(t) = \lambda_{02}(t) \exp\{0,084 \cdot \text{D-penicil}_i - 0,004 \cdot \text{idade}_i - 0,065 \cdot \text{Hepatomegalia}(\text{sim})_i + 1,384 \cdot \text{Sexo}(\text{fem})_i + 0,234 \cdot \text{Aranha}(\text{sim})_i - 0,111 \cdot m_i(t)\}.$$

Portanto, os resultados indicam que cada aumento unitário do valor atual da bilirrubina sérica está associado a um aumento de 3,7 vezes no risco de morte de um paciente, e, para cada decréscimo unitário do valor atual da bilirrubina sérica, espera-se que o tempo até o paciente receber a alta acelere em 1,1 vezes o prognóstico atual.

Além disso, observa-se que os pacientes do sexo feminino tiveram um risco de morte próximo dos pacientes masculinos (1,2 vezes maior que os homens), no entanto, a probabilidade de alta hospitalar é 4 vezes maior que um paciente do sexo masculino. Novamente, a ressalva segundo [Austin e Fine \(2017\)](#) é que a magnitude das estimativas podem está sobrestimando ou subestimando o real efeito entre as variáveis.

Para ilustrar as interpretações do modelo Weibull imprópria e Mistura Semiparamétrica construiu-se as Figuras 6.26, 6.27 e 6.28. Note que nas Figuras há um direcionamento, ou seja, um apontamento para ligeiramente uma maior razão de chances de óbito ou taxa de falha para mulheres em relação aos homens.

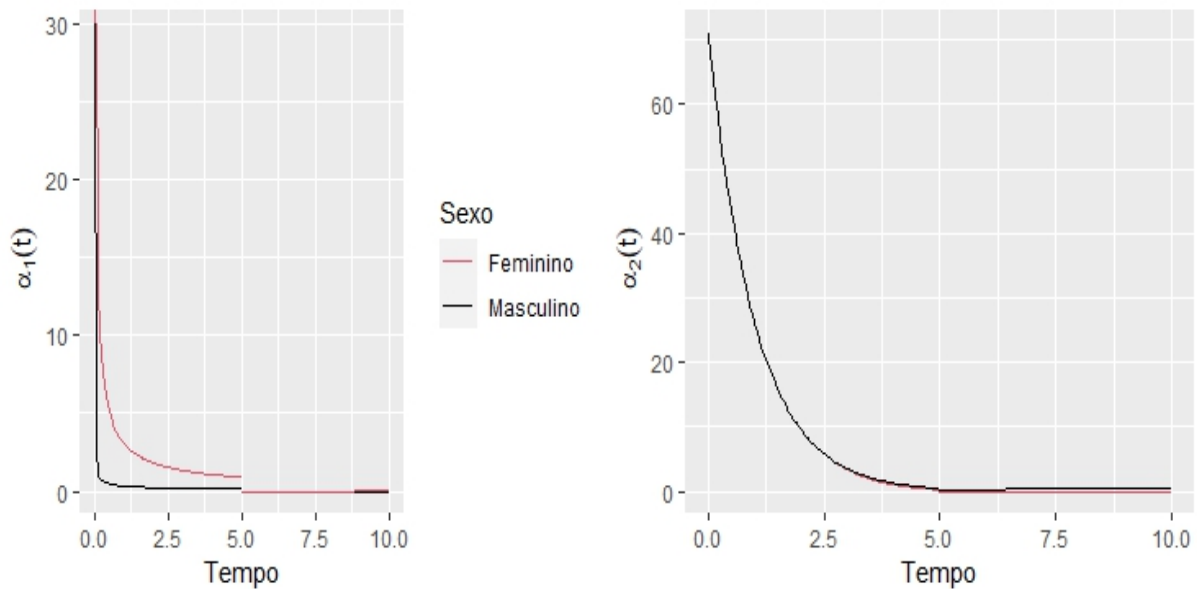


Figura 6.26: Taxa de Falha da Causa-Específica $\alpha_1(t)$ e $\alpha_2(t)$ para valores dos parâmetros estimados.

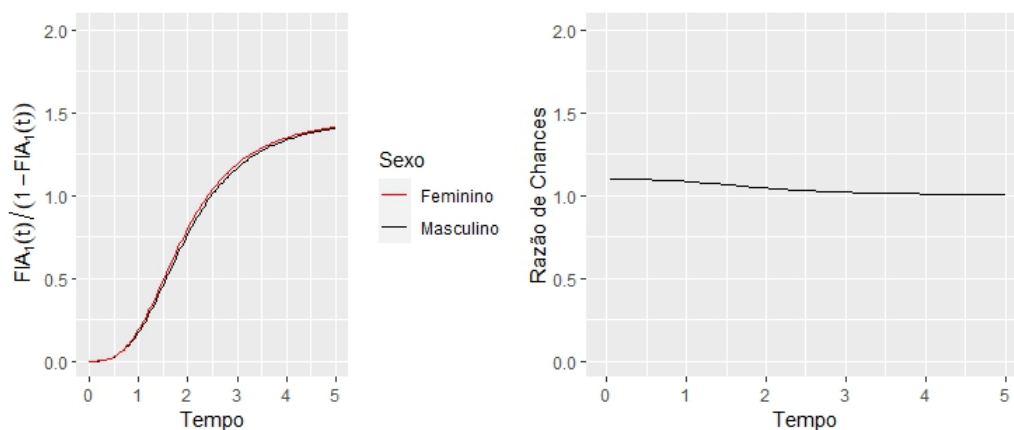


Figura 6.27: Razão de chances para parâmetros estimados, estratificado por sexo e considerando óbitos por causas cardiovasculares.

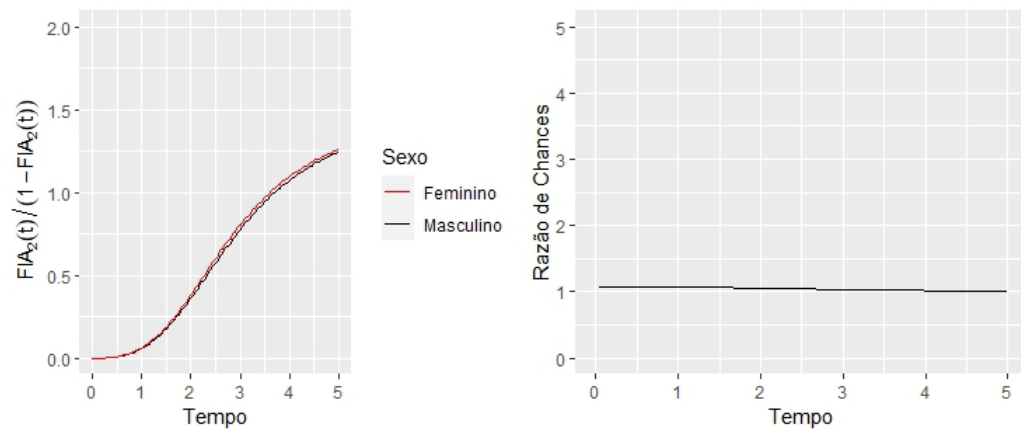


Figura 6.28: Razão de chances para parâmetros estimados, estratificado por sexo e considerando demais causas de óbitos.

Os resultados das estimativas dos parâmetros da modelagem conjunta estão apresentadas na 6.10. De acordo com a 6.10, o modelo que apresentou o menor AIC foi o modelo conjunto Weibull Imprópria. No modelo de Fine-Gray, estimou-se a função de taxa de falha basal via o método B-spline (descrito na seção 3.1.1). Portanto, o modelo final escolhido foi modelo de Fine-Gray para dados de sobrevivência na presença de riscos competitivos. Novamente, o método AIC não é um bom critério para modelos distintos.

Tabela 6.10: Estimativas dos parâmetros do submodelo de sobrevivência propostos e o modelo do Rizopoulos.

Parâmetro	Modelo Rizopoulos (AIC=4558,095)			Modelo Fine-Gray (AIC=4560,418)		
	Estimativa	Erro Padrão	valor-p	Estimativa	Erro Padrão	valor-p
DrogaD-penicilina:alta	0,119	0,174	0,493	0,084	0,173	0,614
Idade:alta	-0,003	0,009	0,775	-0,004	0,009	0,650
Sexo(feminino):alta	1,194	0,447	0,001	1,384	0,384	0,023
Aranha(sim):alta	0,243	0,236	0,302	0,234	0,237	0,324
Hepatomegalia(sim):alta	-0,087	0,197	0,659	-0,065	0,197	0,741
η_1 :alta	-0,104	0,091	0,253	-0,111	0,092	0,228
DrogaD-penicilina:óbito	0,044	0,257	0,769	0,011	0,256	0,784
Idade:óbito	0,060	0,013	< 0,001	0,059	0,013	< 0,001
Sexo(feminino):óbito	0,060	0,515	0,027	0,221	0,463	0,096
Aranha(sim):óbito	0,373	0,309	0,676	0,347	0,309	0,714
Hepatomegalia(sim):óbito	0,377	0,294	0,123	0,353	0,294	0,152
η_2 :óbito	1,333	0,137	< 0,001	1,307	0,139	< 0,001
σ_e	0,347	-	-	0,347	-	-
Parâmetro	Modelo Weibull IM. (AIC=3080,532)			Modelo Mist. Semi. (AIC=4002,936)		
	Estimativa	Erro Padrão	valor-p	Estimativa	Erro Padrão	valor-p
DrogaD-penicilina:alta	0,065	0,016	< 0,001	0,068	4,128	0,987
Idade:alta	-0,073	0,037	0,047	-0,003	0,035	0,933
Sexo(feminino):alta	0,917	0,182	< 0,001	0,923	0,046	< 0,001
Aranha(sim):alta	0,194	0,210	0,354	0,198	5,443	0,971
Hepatomegalia(sim):alta	-0,115	10,512	0,991	-0,113	2,546	0,965
η_1 :alta	-0,105	0,279	0,708	-0,187	1,985	0,515
DrogaD-penicilina:óbito	-0,131	0,674	0,846	-0,133	36,882	0,997
Idade:óbito	0,463	0,074	< 0,001	-0,203	0,518	0,695
Sexo(feminino):óbito	0,725	0,042	< 0,001	0,723	20,644	0,972
Aranha(sim):óbito	0,004	1,677	0,998	-0,002	36,161	0,999
Hepatomegalia(sim):óbito	-0,304	2,201	0,890	-0,313	27,750	0,991
η_2 :óbito	1,278	0,029	< 0,001	1,292	0,088	0,033
-	-	-	-	-	-	-
ξ_1	0,247	0,056	< 0,001	-	-	-
ξ_2	0,943	0,639	0,140	-	-	-
μ_{12}	0,479	0,422	0,257	-	-	-
σ_e	0,071	0,041	0,008	0,072	0,049	0,140

Retomando a Tabela 6.10, η_k , com $k = 1, 2$, é o parâmetro de associação do submodelo longitudinal e de sobrevivência, em que k indica o evento competitivo (1=óbito, 2=alta). Conforme o teste Wald, somente a covariável sexo para o evento competitivo 1 e η_1 foram estatisticamente significativos (valor-p < 0,05) em ambos os modelos.

Novamente, utilizou-se o resíduo Cox-Snell para comparar os modelos. Conforme as Figuras 6.29, 6.30 e 6.31, o melhor modelo segundo essa medida foi o modelo conjunto Weibull Imprópria, com $D = 0,129$ e valor-p = 0,368. Note que a escolha é diferente da escolha pelo

AIC e a vantagem é sua visualização gráfica.

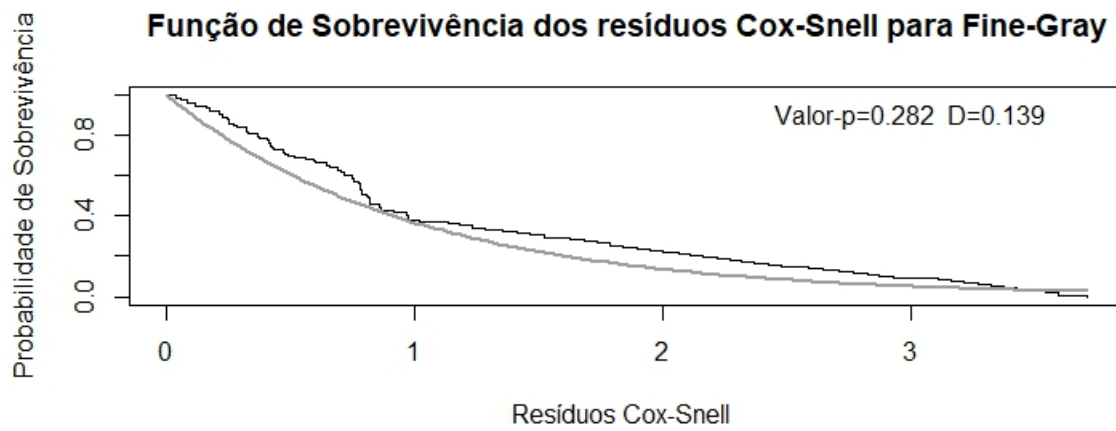


Figura 6.29: *Resíduo Cox-Snell para o modelo conjunto Fine-Gray.*

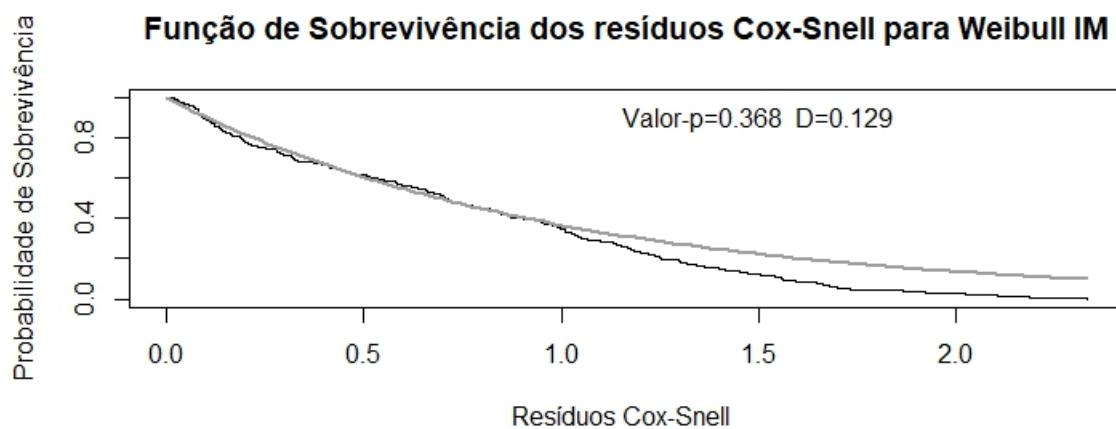


Figura 6.30: *Resíduo Cox-Snell para o modelo conjunto Weibull Imprópria.*

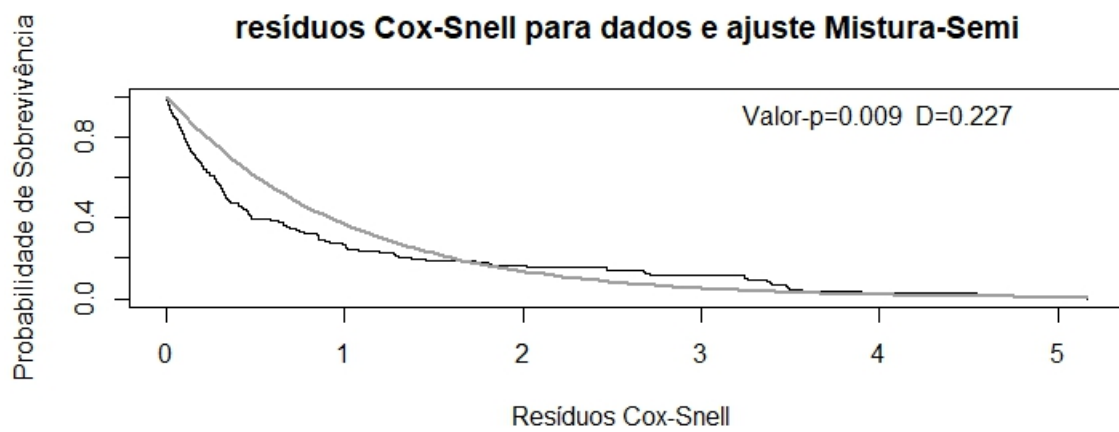


Figura 6.31: *Resíduo Cox-Snell para o modelo conjunto da Mistura Semiparamétrica.*

Capítulo 7

Discussão

As possibilidades de trabalhos futuros são enormes. Por exemplo, embora a censura presente nesta tese seja à direita e não informativa, é natural estender a metodologia para outros tipos de censura, conhecida por exemplo como censura intervalar. A estrutura escolhida para o submodelo longitudinal considera o efeito aleatório somente no intercepto. Especificações mais flexíveis da estrutura de dependência que incluam efeitos aleatórios adicionais (normalmente relacionados à covariável tempo) ou uma estrutura autorregressiva (AR) são vantajosas para trabalhos futuros.

Os modelos abordados nesta tese fornecem possibilidades na análise conjunta de dados longitudinais com riscos competitivos. Cada modelo tem sua especificidade, por exemplo, o modelo conjunto Weibull imprópria é paramétrico e verificou-se que para tamanhos amostrais acima de 1000 seu desempenho é satisfatório, além disso, o modelo requer um menor custo computacional em relação aos modelos semiparamétricos. Outra contribuição, é no âmbito da interpretação da função de taxa de falha da causa-específica, tendo em vista a fácil implementação gráfica da função $\alpha(\cdot)$. A vantagem é que o leitor (mesmo não sendo da área da estatística) consegue interpretar facilmente suas covariáveis.

Dentre os modelos propostos, o modelo da mistura semiparamétrica teve os resultados da simulação mais consistentes em termos das métricas de desempenho: EQM, viés e probabilidade de cobertura. Vale ressaltar que o desempenho foi satisfatório inclusive para cenários com tamanhos amostrais menores ($n = 400$). A ressalva desse modelo é o tempo excessivo para obter as estimativas, pois devido ser um modelo semiparamétrico, o tempo de convergência nos processos iterativos são maiores.

O último modelo proposto, embora com menos contribuição que os modelos anteriores, também teve resultados notáveis. No modelo conjunto de Fine-Gray utiliza-se a ideia base do modelo proposto por [Fine e Gray \(1999\)](#), inclusive com uma breve revisão sobre o modelo foi retomada. Além disso, o modelo Fine-Gray foi realçado com a contribuição dos autores [Beyersmann e Schumacher \(2008\)](#). A contribuição da modelagem conjunta foi a inserção no submodelo de sobrevivência, a metodologia de Fine-Gray, em que a função de taxa de falha da causa específica é substituída pela função de subdistribuição. No âmbito computacional o modelo teve desempenho aceitável.

Além disso, é possível estender os modelos paramétricos e mistura de modelos semiparamétricos para acomodar k tipos de falhas. Ainda sobre a distribuição Weibull imprópria, seria útil um mecanismo de escolha do s , possivelmente via estimação do índice caudal (provavelmente a teoria de valores extremos pode solucionar este problema). Em relação aos dados longitudinais, caso os dados reais não sejam normais, pode-se substituir os erros normais por erros t-student, conforme já abordado pelos autores [Li, Elashoff e Li \(2009\)](#).

Na aplicação, todos os modelos propostos tiveram estimativas na maioria dos casos

próximas, e quando não houve essa proximidade, pelo menos o mesmo sentido se manteve, ou seja, estimativas negativas ou positivas em todos os modelos. Importante destacar, que devido a aplicação surgiu a necessidade natural em comparar os modelos.

A comparação entre modelos foi outra contribuição importante nesta tese, adaptou-se o resíduo Cox-Snell condicionado ao efeito aleatório e obteve-se medidas gráficas para tomada de decisão. Além disso, houve um estudo de simulação para validar, com a finalidade de indicar corretamente se o resíduo aponta para o modelo correto, quando gerado pelo próprio modelo, ou não, caso contrário. Na simulação a medida foi averiguada pelo teste não paramétrico de Kolmogorov-Smirnov.

Entre as sugestões para pesquisas futuras, o modelo Weibull Imprópria tem um grande potencial, por exemplo, é importante estabelecer algum critério para a escolha do s , tendo em vista que diferentes valores de s condiciona a resultados diferentes, que é uma crítica ao modelo. Outra possibilidade de trabalhos futuros é no resíduo Cox-Snell, dentre as possibilidades tem-se: correção do resíduo e nova distribuição da estatística de teste.

Além disso, uma outra contribuição seria o teste de hipótese para o parâmetro η de associação dos dois submodelos. Futuramente a implementação de um pacote no software R dos modelos abordados nesta tese também será uma grande contribuição.

Apêndice A

Função Escore da distribuição Weibull Imprópria

Com base em (4.17) a função escore será obtida via a aproximação das integrais da forma

$$\int_{-\infty}^{\infty} g(b_0) db_0 = \int_{-\infty}^{\infty} w(b_0) h(b_0) db_0, \quad (\text{A.1})$$

em que $b_0 \sim N(0, \sigma_0^2)$, com a função de densidade de probabilidade dada por

$$w(b_0) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_0} \exp\left\{\frac{-b_0^2}{2\sigma_0^2}\right\},$$

sendo $w(\cdot)$ uma função de ponderação. Considerando a mudança de variáveis $z_0 = b_0/(\sqrt{2}\sigma_0)$, a integral (A.1) pode ser reescrita como

$$\int_{-\infty}^{\infty} g(b_0) db_0 = \int_{-\infty}^{\infty} \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_0} \exp\{-z_0^2\} h(\sqrt{2}\sigma_0 z_0) dz_0.$$

Essa integral pode ser aproximada por meio da quadratura de Gauss-Hermite do seguinte modo

$$\int_{-\infty}^{\infty} g(b_0) db_0 \approx \sum_{k=1}^Q \frac{w_k}{\sqrt{\pi}} h(\sqrt{2}\sigma_0 s_k), \quad (\text{A.2})$$

em que s_k é o k -ésimo zero do polinômio de Hermite de ordem Q e w_k é o peso associado.

O somatório do logaritmo da função (4.17) é

$$l(\boldsymbol{\theta}) = \sum_{i=1}^n \log \left[\int P(T_i, \Delta_i X_{T_i} | b_{0i}; \boldsymbol{\theta}_t) \left[\prod_j P(y_i(t_{ij}) | b_{0i}; \boldsymbol{\theta}_y) \right] P(b_{0i}; \boldsymbol{\theta}_b) db_{0i} \right]$$

e considerando (A.2), esta função pode ser aproximada como

$$l(\boldsymbol{\theta}) \approx \sum_{i=1}^n \log \left[\sum_{k=1}^Q \frac{W_k}{\sqrt{\pi}} A_{ik}(\boldsymbol{\theta}) B_{ik}(\boldsymbol{\theta}) C_{ik}(\boldsymbol{\theta}) D_{ik}(\boldsymbol{\theta}) \right], \quad (\text{A.3})$$

em que $A_{ik}(\boldsymbol{\theta})$, $B_{ik}(\boldsymbol{\theta})$, $C_{ik}(\boldsymbol{\theta})$ e $D_{ik}(\boldsymbol{\theta})$ são definidos de acordo com cada caso da distribuição Weibull Imprópria, descritos a seguir.

- Caso I: $T_i < s$

$$A_{ik}(\boldsymbol{\theta}) = \exp \left\{ I(X_{T_i} = 1) \cdot \left[\log(\boldsymbol{\mu}_{i11} \xi_1 t_i^{\xi_1 - 1}) - \boldsymbol{\mu}_{i11} t_i^{\xi_1} \right] \right\};$$

$$B_{ik}(\boldsymbol{\theta}) = \exp \left\{ I(X_{Ti} = 2) \cdot \left[\log(\boldsymbol{\mu}_{i2} \xi_2 t_i^{\xi_2 - 1}) - \boldsymbol{\mu}_{i2} t_i^{\xi_2} - \boldsymbol{\mu}_{i11} s^{\xi_1} - \boldsymbol{\mu}_{12} \right] \right\};$$

$$C_{ik}(\boldsymbol{\theta}) = \exp \left\{ I(X_{Ti} = 0) \cdot \log \left(-\exp(-\boldsymbol{\mu}_{i11} s^{\xi_1} - \boldsymbol{\mu}_{12}) + \exp(-\boldsymbol{\mu}_{i11} t_i^{\xi_1}) \right. \right. \\ \left. \left. + \exp(-\boldsymbol{\mu}_{i2} t_i^{\xi_2}) \cdot \exp(-\boldsymbol{\mu}_{i11} s^{\xi_1} - \boldsymbol{\mu}_{12}) \right) \right\};$$

$$D_{ik}(\boldsymbol{\theta}) = \exp \left\{ \sum_{j=1}^{n_i} \log \left[\frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_e} \exp \left\{ -\frac{(y_i(t_{ij}) - (\mathbf{x}_{1i}(t_{ij})^T \boldsymbol{\beta}_0 + \sqrt{2}\sigma_0 s_k))^2}{2\sigma_0^2} \right\} \right] \right\};$$

com

$$\boldsymbol{\mu}_{i11} = \exp[\mathbf{x}_{1i}^T \boldsymbol{\beta}_1 + \eta_1 (\mathbf{x}_{1i}(t)^T \boldsymbol{\beta}_0 + b_{0i})],$$

$$\boldsymbol{\mu}_{i2} = \exp[\mathbf{x}_{2i}^T \boldsymbol{\beta}_2 + \eta_2 (\mathbf{x}_{2i}(t)^T \boldsymbol{\beta}_0 + b_{0i})],$$

s_k, w_k e Q definidos como em (A.2).

Considerando apenas os indivíduos na amostra tais que $T_i < s$, seja n_1 o número total desses pacientes. Apenas para esses casos, a função escore aproximada é

$$U(\boldsymbol{\theta}) = (U_{\xi_1}(\boldsymbol{\theta}), U_{\beta_1}(\boldsymbol{\theta}), U_{\xi_2}(\boldsymbol{\theta}), U_{\mu_{12}}(\boldsymbol{\theta}), U_{\beta_2}(\boldsymbol{\theta}), U_{\eta}(\boldsymbol{\theta}), U_{\beta_0}(\boldsymbol{\theta}), U_{\sigma_e^2}(\boldsymbol{\theta}), U_{\sigma_0^2}(\boldsymbol{\theta}))^T.$$

que, com base em (A.3) pode ser expressa como

$$U(\boldsymbol{\theta}) = \frac{\partial l(\boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\theta}} = \sum_{i=1}^{n_1} \frac{\partial E_i(\boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\theta}} = \sum_{i=1}^{n_1} U_{i1}(\boldsymbol{\theta}),$$

em que

$$E_i(\boldsymbol{\theta}) = \sum_{k=1}^Q \frac{w_k}{\sqrt{\pi}} A_{ik}(\boldsymbol{\theta}) B_{ik}(\boldsymbol{\theta}) C_{ik}(\boldsymbol{\theta}) D_{ik}(\boldsymbol{\theta})$$

e

$$U_{i1}(\boldsymbol{\theta}) = \frac{\partial \log E_i(\boldsymbol{\theta})}{\partial (\boldsymbol{\theta})} = E_i^{-1}(\boldsymbol{\theta}) \frac{\partial E_i(\boldsymbol{\theta})}{\partial (\boldsymbol{\theta})}.$$

Assim,

$$\frac{\partial E_i(\boldsymbol{\theta})}{\partial (\boldsymbol{\theta})} = \sum_{k=1}^Q \frac{w_k}{\sqrt{\pi}} \frac{\partial (A_{ik}(\boldsymbol{\theta}) B_{ik}(\boldsymbol{\theta}) C_{ik}(\boldsymbol{\theta}) D_{ik}(\boldsymbol{\theta}))}{\partial \boldsymbol{\theta}} = \sum_{k=1}^Q \frac{w_k}{\sqrt{\pi}} H_{ik}(\boldsymbol{\theta}),$$

com

$$H_{ik}(\boldsymbol{\theta}) = \frac{\partial (A_{ik}(\boldsymbol{\theta}) B_{ik}(\boldsymbol{\theta}) C_{ik}(\boldsymbol{\theta}) D_{ik}(\boldsymbol{\theta}))}{\partial \boldsymbol{\theta}} = A_{ik}(\boldsymbol{\theta}) B_{ik}(\boldsymbol{\theta}) C_{ik}(\boldsymbol{\theta}) D_{ik}(\boldsymbol{\theta}) J_{ik}(\boldsymbol{\theta}),$$

Para facilitar o entendimento considere as seguintes funções

$$k_{ik1}(t_i) = \boldsymbol{\mu}_{i11} \xi_1 t_i^{\xi_1 - 1};$$

$$k_{ik2}(t_i) = \boldsymbol{\mu}_{i11} t_i^{\xi_1};$$

$$k_{ik3}(t_i) = \boldsymbol{\mu}_{i2} \xi_2 t_i^{\xi_2 - 1};$$

$$k_{ik4}(t_i) = \boldsymbol{\mu}_{i2} t_i^{\xi_2} + \boldsymbol{\mu}_{i11} s^{\xi_1} + \mu_{12};$$

$$k_{ik5}(t_i) = -\exp(-\boldsymbol{\mu}_{i11} s^{\xi_1} - \mu_{12}) + \exp(-\boldsymbol{\mu}_{i11} t_i^{\xi_1}) + \exp(-\boldsymbol{\mu}_{i11} s^{\xi_1} - \mu_{12}) \cdot \exp(-\boldsymbol{\mu}_{i2} t_i^{\xi_2});$$

e

$$k_{ik6}(t_i) = \log \left[\prod_{j=1}^{n_i} \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_e} \exp \left\{ \frac{-(y_i(t_{ij}) - \mathbf{x}_{1i}(t_{ij})^T \boldsymbol{\beta}_0 + \sqrt{2}\sigma_0 s_k)^2}{2\sigma_e^2} \right\} \right].$$

Com essa notação, pode-se reescrever a expressão (A.3) do seguinte modo

$$l(\boldsymbol{\theta}) \approx \sum_{i=1}^{n_1} \log \left[\sum_{k=1}^Q \frac{w_k}{\sqrt{\pi}} A_{ik}(\boldsymbol{\theta}) B_{ik}(\boldsymbol{\theta}) C_{ik}(\boldsymbol{\theta}) D_{ik}(\boldsymbol{\theta}) \right],$$

com

$$A_{ik}(\boldsymbol{\theta}) = \exp \{ I(X_{Ti} = 1) [\log(k_{ik1}(t_i)) - k_{ik2}(t_i)] \},$$

$$B_{ik}(\boldsymbol{\theta}) = \exp \{ I(X_{Ti} = 2) [\log(k_{ik3}(t_i)) - k_{ik4}(t_i)] \},$$

$$C_{ik}(\boldsymbol{\theta}) = \exp \{ I(X_{Ti} = 0) \log(k_{ik5}(t_i)) \},$$

$$D_{ik}(\boldsymbol{\theta}) = k_{ik6}(t_i).$$

com isso, chega-se a

$$\begin{aligned} J_{ik}(\boldsymbol{\theta}) &= I(X_{Ti} = 1) \left[k_{ik1}(t_i)^{-1} \frac{\partial k_{ik1}(t_i)}{\partial \boldsymbol{\theta}} - \frac{\partial k_{ik2}(t_i)}{\partial \boldsymbol{\theta}} \right] \\ &+ I(X_{Ti} = 2) \left[k_{ik3}(t_i)^{-1} \frac{\partial k_{ik3}(t_i)}{\partial \boldsymbol{\theta}} - \frac{\partial k_{ik4}(t_i)}{\partial \boldsymbol{\theta}} \right] \\ &+ I(X_{Ti} = 0) \left[k_{ik5}(t_i)^{-1} \frac{\partial k_{ik5}(t_i)}{\partial \boldsymbol{\theta}} \right] + \frac{\partial k_{ik6}(t_i)}{\partial \boldsymbol{\theta}} \end{aligned}$$

e, portanto,

$$U_{i1}(\boldsymbol{\theta}) E_i^{-1}(\boldsymbol{\theta}) = \sum_{k=1}^Q \frac{w_k}{\sqrt{\pi}} A_{ik}(\boldsymbol{\theta}) B_{ik}(\boldsymbol{\theta}) C_{ik}(\boldsymbol{\theta}) D_{ik}(\boldsymbol{\theta}) J_{ik}(\boldsymbol{\theta}).$$

Derivando $l(\boldsymbol{\theta})$ em relação a ξ_1 , tem-se que

$$U_{i1\xi_1}(\boldsymbol{\theta}) E_i^{-1}(\boldsymbol{\theta}) = \sum_{k=1}^Q \frac{w_k}{\sqrt{\pi}} A_{ik}(\boldsymbol{\theta}) B_{ik}(\boldsymbol{\theta}) C_{ik}(\boldsymbol{\theta}) D_{ik}(\boldsymbol{\theta}) J_{ik\xi_1}(\boldsymbol{\theta}),$$

com

$$\begin{aligned} J_{ik\xi_1}(\boldsymbol{\theta}) &= I(X_{Ti} = 1) \left[k_{ik1}(t_i)^{-1} \frac{\partial k_{ik1}(t_i)}{\partial \xi_1} - \frac{\partial k_{ik2}(t_i)}{\partial \xi_1} \right] \\ &+ I(X_{Ti} = 2) \left[k_{ik3}(t_i)^{-1} \frac{\partial k_{ik3}(t_i)}{\partial \xi_1} - \frac{\partial k_{ik4}(t_i)}{\partial \xi_1} \right] \\ &+ I(X_{Ti} = 0) \left[k_{ik5}(t_i)^{-1} \frac{\partial k_{ik5}(t_i)}{\partial \xi_1} \right] + \frac{\partial k_{ik6}(t_i)}{\partial \xi_1}. \end{aligned}$$

Tem-se ainda as derivadas

$$\begin{aligned}\frac{\partial k_{ik1}(t_i)}{\partial \xi_1} &= \boldsymbol{\mu}_{i11} t_i^{\xi_1 - 1} \cdot (\xi_1 \cdot \log(t_i) + 1); & \frac{\partial k_{ik2}(t_i)}{\partial \xi_1} &= \boldsymbol{\mu}_{i11} t_i^{\xi_1} \cdot \xi_1 \cdot \log(t_i); \\ \frac{\partial k_{ik3}(t_i)}{\partial \xi_1} &= 0; & \frac{\partial k_{ik4}(t_i)}{\partial \xi_1} &= \boldsymbol{\mu}_{i11} s^{\xi_1} \cdot \log(s); \\ \frac{\partial k_{ik5}(t_i)}{\partial \xi_1} &= -\boldsymbol{\mu}_{i11} s^{\xi_1} \log(s) \exp\left(-\boldsymbol{\mu}_{i11} s^{\xi_1} - \mu_{12} - \boldsymbol{\mu}_{i2} \cdot t_i^{\xi_2}\right) \\ &+ \boldsymbol{\mu}_{i11} s^{\xi_1} \log(s) \exp\left(-\boldsymbol{\mu}_{i11} s^{\xi_1} - \mu_{12}\right) - \boldsymbol{\mu}_{i11} t_i^{\xi_1} \log(t_i) \exp\left(-\boldsymbol{\mu}_{i11} t_i^{\xi_1}\right); \\ \frac{\partial k_{ik6}(t_i)}{\partial \xi_1} &= 0.\end{aligned}$$

Substituindo-se os valores da derivada na função escore, chega-se a

$$U_{\xi_1}(\boldsymbol{\theta}) = \sum_{i=1}^n U_{i1\xi_1}(\boldsymbol{\theta}).$$

Derivando $l(\boldsymbol{\theta})$ em relação a β_{1s} , $s = 1, \dots, p_2$, tem-se que

$$U_{i1\beta_{1s*}}(\boldsymbol{\theta}) E_i^{-1}(\boldsymbol{\theta}) = \sum_{k=1}^Q \frac{w_k}{\sqrt{\pi}} A_{ik}(\boldsymbol{\theta}) B_{ik}(\boldsymbol{\theta}) C_{ik}(\boldsymbol{\theta}) D_{ik}(\boldsymbol{\theta}) J_{ik\beta_{1s*}}(\boldsymbol{\theta}),$$

com

$$\begin{aligned}J_{ik\beta_{1s*}}(\boldsymbol{\theta}) &= I(X_{Ti} = 1) \left[k_{ik1}(t_i)^{-1} \frac{\partial k_{ik1}(t_i)}{\partial \beta_{1s*}} - \frac{\partial k_{ik2}(t_i)}{\partial \beta_{1s*}} \right] \\ &+ I(X_{Ti} = 2) \left[k_{ik3}(t_i)^{-1} \frac{\partial k_{ik3}(t_i)}{\partial \beta_{1s*}} - \frac{\partial k_{ik4}(t_i)}{\partial \beta_{1s*}} \right] \\ &+ I(X_{Ti} = 0) \left[k_{ik5}(t_i)^{-1} \frac{\partial k_{ik5}(t_i)}{\partial \beta_{1s*}} \right] + \frac{\partial k_{ik6}(t_i)}{\partial \beta_{1s*}}\end{aligned}$$

e

$$\begin{aligned}\frac{\partial k_{ik1}(t_i)}{\partial \beta_{1s*}} &= \xi_1 \cdot \mathbf{x}_{1i} \cdot t_i^{\xi_1 - 1} \exp(\boldsymbol{\beta}_1 \mathbf{x}_{1i} + \eta_1(\boldsymbol{\beta}_0 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i})), \\ \frac{\partial k_{ik2}(t_i)}{\partial \beta_{1s*}} &= \xi_1 \cdot t_i^{\xi_1 - 1} \exp(\boldsymbol{\beta}_1 \mathbf{x}_{1i} + \eta_1(\boldsymbol{\beta}_0 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i})); \\ \frac{\partial k_{ik3}(t_i)}{\partial \beta_{1s*}} &= 0; \\ \frac{\partial k_{ik4}(t_i)}{\partial \beta_{1s*}} &= \mathbf{x}_{1i} s^{\xi_1} \exp(\boldsymbol{\beta}_1 \mathbf{x}_{1i} + \eta_1(\boldsymbol{\beta}_0 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i}));\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial k_{ik5}(t_i)}{\partial \beta_{1s*}} &= -\mathbf{x}_{1i} s^{\xi_1} \exp(s^{\xi_1} (-\exp(\boldsymbol{\beta}_1 \mathbf{x}_{1i} + \eta_1(\boldsymbol{\beta}_0 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i}))) \\
 &+ \boldsymbol{\beta}_1 \mathbf{x}_{1i} - t_i^{\xi_2} \exp(\boldsymbol{\beta}_2 \mathbf{x}_{2i} + \eta_2(\boldsymbol{\beta}_0 \mathbf{x}_{2i} + b_{0i}))) \\
 &+ \eta_1(\boldsymbol{\beta}_0 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i} - \mu_{12} \mathbf{x}_{1i} s^{\xi_1}) + s^{\xi_1} (-\exp(\boldsymbol{\beta}_1 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i})) + \boldsymbol{\beta}_1 \mathbf{x}_{1i} + \eta_1(\boldsymbol{\beta}_0 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i}) - \mu_{12}) \\
 &- \mathbf{x}_{1i} t_i^{\xi_1} \exp\left(t_i^{\xi_1} (-\exp(\boldsymbol{\beta}_1 \mathbf{x}_{1i} + \eta_1(\boldsymbol{\beta}_0 \mathbf{x}_{1i} + \eta_1(\boldsymbol{\beta}_0 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i})) - \mu_{12})\right. \\
 &\left. - \mathbf{x}_{1i} t_i^{\xi_1} \exp\left(t_i^{\xi_1} (-\exp(\boldsymbol{\beta}_1 \mathbf{x}_{1i} + \eta_1(\boldsymbol{\beta}_0 \mathbf{x}_{1i} + \eta_1(\boldsymbol{\beta}_0 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i})))\right)\right));
 \end{aligned}$$

$$\frac{\partial k_{ik6}(t_i)}{\partial \beta_{1s*}} = 0.$$

Derivando $l(\boldsymbol{\theta})$ em relação a ξ_2 , tem-se que

$$U_{i1\xi_2}(\boldsymbol{\theta}) E_i^{-1}(\boldsymbol{\theta}) = \sum_{k=1}^Q \frac{w_k}{\sqrt{\pi}} A_{ik}(\boldsymbol{\theta}) B_{ik}(\boldsymbol{\theta}) C_{ik}(\boldsymbol{\theta}) D_{ik}(\boldsymbol{\theta}) J_{ik\xi_2}(\boldsymbol{\theta}).$$

com

$$\begin{aligned}
 J_{ik\xi_2}(\boldsymbol{\theta}) &= I(X_{Ti} = 1) \left[k_{ik1}(t_i)^{-1} \frac{\partial k_{ik1}(t_i)}{\partial \xi_2} - \frac{\partial k_{ik2}(t_i)}{\partial \xi_2} \right] \\
 &+ I(X_{Ti} = 2) \left[k_{ik3}(t_i)^{-1} \frac{\partial k_{ik3}(t_i)}{\partial \xi_2} - \frac{\partial k_{ik4}(t_i)}{\partial \xi_2} \right] \\
 &+ I(X_{Ti} = 0) \left[k_{ik5}(t_i)^{-1} \frac{\partial k_{ik5}(t_i)}{\partial \xi_2} \right] + \frac{\partial k_{ik6}(t_i)}{\partial \xi_2}.
 \end{aligned}$$

Dessa forma, chega-se a

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial k_{ik1}(t_i)}{\partial \xi_2} &= 0; \quad \frac{\partial k_{ik2}(t_i)}{\partial \xi_2} = 0 \\
 \frac{\partial k_{ik3}(t_i)}{\partial \xi_2} &= \boldsymbol{\mu}_{i2} t_i^{\xi_2 - 1} (\xi_2 \log(t_i) + 1); \quad \frac{\partial k_{ik4}(t_i)}{\partial \xi_2} = \boldsymbol{\mu}_{i2} t_i^{\xi_2} \log(t_i); \\
 \frac{\partial k_{ik5}(t_i)}{\partial \xi_2} &= \boldsymbol{\mu}_{i2} t_i^{\xi_2} \log(t_i) (-\exp(-\boldsymbol{\mu}_{i11} s^{\xi_1} - \mu_{12} - \boldsymbol{\mu}_{i2} t_i^{\xi_2})); \quad \frac{\partial k_{ik6}(t_i)}{\partial \xi_2} = 0.
 \end{aligned}$$

Derivando $l(\boldsymbol{\theta})$ em relação a β_{2s} , $s = 1, \dots, p_2$, tem-se que

$$U_{i1\beta_{2s*}}(\boldsymbol{\theta}) E_i^{-1}(\boldsymbol{\theta}) = \sum_{k=1}^Q \frac{w_k}{\sqrt{\pi}} A_{ik}(\boldsymbol{\theta}) B_{ik}(\boldsymbol{\theta}) C_{ik}(\boldsymbol{\theta}) D_{ik}(\boldsymbol{\theta}) J_{ik\beta_{2s*}}(\boldsymbol{\theta}),$$

com

$$\begin{aligned}
J_{ik\beta_{2s^*}}(\boldsymbol{\theta}) &= I(X_{Ti} = 1) \left[k_{ik1}(t_i)^{-1} \frac{\partial k_{ik1}(t_i)}{\partial \beta_{2s^*}} - \frac{\partial k_{ik2}(t_i)}{\partial \beta_{2s^*}} \right] \\
&+ I(X_{Ti} = 2) \left[k_{ik3}(t_i)^{-1} \frac{\partial k_{ik3}(t_i)}{\partial \beta_{2s^*}} - \frac{\partial k_{ik4}(t_i)}{\partial \beta_{2s^*}} \right] \\
&+ I(X_{Ti} = 0) \left[k_{ik5}(t_i)^{-1} \frac{\partial k_{ik5}(t_i)}{\partial \beta_{2s^*}} \right] + \frac{\partial k_{ik6}(t_i)}{\partial \beta_{2s^*}},
\end{aligned}$$

de forma que as derivadas ficam dadas por

$$\frac{\partial k_{ik1}(t_i)}{\partial \beta_{2s^*}} = 0; \quad \frac{\partial k_{ik2}(t_i)}{\partial \beta_{2s^*}} = 0;$$

$$\frac{\partial k_{ik3}(t_i)}{\partial \beta_{2s^*}} = \mathbf{x}_{2i} \xi_2 t_i^{\xi_2 - 1} \exp(\boldsymbol{\beta}_2 \mathbf{x}_{2i} + \eta_2(\boldsymbol{\beta}_0 \mathbf{x}_{2i} + b_{0i}));$$

$$\frac{\partial k_{ik4}(t_i)}{\partial \beta_{2s^*}} = \mathbf{x}_{2i} t_i^{\xi_2} \exp(\boldsymbol{\beta}_2 \mathbf{x}_{2i} + \eta_2(\boldsymbol{\beta}_0 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i}));$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial k_{ik5}(t_i)}{\partial \beta_{2s^*}} &= \mathbf{x}_{2i} t_i^{\xi_2} (-\exp(s^{\xi_1}(-\exp(\boldsymbol{\beta}_1 \mathbf{x}_{1i} + \eta_1(\boldsymbol{\beta}_0 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i}))) - t_i^{\xi_2} \exp(\boldsymbol{\beta}_2 \mathbf{x}_{2i} + \eta_2(\boldsymbol{\beta}_0 \mathbf{x}_{2i} + b_{0i}))) \\
&+ \boldsymbol{\beta}_2 \mathbf{x}_{2i} + \eta_2(\boldsymbol{\beta}_0 \mathbf{x}_{2i} + b_{0i}) - \mu_{12}));
\end{aligned}$$

$$\frac{\partial k_{ik6}(t_i)}{\partial \beta_{2s^*}} = 0.$$

Derivando $l(\boldsymbol{\theta})$ em relação a μ_{12} , tem-se que

$$U_{i1\mu_{12}}(\boldsymbol{\theta}) E_i^{-1}(\boldsymbol{\theta}) = \sum_{k=1}^Q \frac{w_k}{\sqrt{\pi}} A_{ik}(\boldsymbol{\theta}) B_{ik}(\boldsymbol{\theta}) C_{ik}(\boldsymbol{\theta}) D_{ik}(\boldsymbol{\theta}) J_{ik\mu_{12}}(\boldsymbol{\theta}),$$

com

$$\begin{aligned}
J_{ik\mu_{12}}(\boldsymbol{\theta}) &= I(X_{Ti} = 1) \left[k_{ik1}(t_i)^{-1} \frac{\partial k_{ik1}(t_i)}{\partial \mu_{12}} - \frac{\partial k_{ik2}(t_i)}{\partial \mu_{12}} \right] \\
&+ I(X_{Ti} = 2) \left[k_{ik3}(t_i)^{-1} \frac{\partial k_{ik3}(t_i)}{\partial \mu_{12}} - \frac{\partial k_{ik4}(t_i)}{\partial \mu_{12}} \right] \\
&+ I(X_{Ti} = 0) \left[k_{ik5}(t_i)^{-1} \frac{\partial k_{ik5}(t_i)}{\partial \mu_{12}} \right] + \frac{\partial k_{ik6}(t_i)}{\partial \mu_{12}}.
\end{aligned}$$

Então as derivadas são:

$$\frac{\partial k_{ik1}(t_i)}{\partial \mu_{12}} = 0; \quad \frac{\partial k_{ik2}(t_i)}{\partial \mu_{12}} = 0;$$

$$\frac{\partial k_{ik3}(t_i)}{\partial \mu_{12}} = 0; \quad \frac{\partial k_{ik4}(t_i)}{\partial \mu_{12}} = 1;$$

$$\frac{\partial k_{ik5}(t_i)}{\partial \mu_{12}} = \left(\exp(\mu_{i2} t_i^{\xi_2}) - 1 \right) \cdot \exp(-\mu_{i11} s^{\xi_1} - \mu_{12} - \mu_{12} t_i^{\xi_2});$$

$$\frac{\partial k_{ik6}(t_i)}{\partial \mu_{12}} = 0;$$

Derivando $l(\boldsymbol{\theta})$ em relação a η_j com $j = 1, 2$, tem-se que

$$U_{i1\eta_j}(\boldsymbol{\theta}) E_i^{-1}(\boldsymbol{\theta}) = \sum_{k=1}^Q \frac{w_k}{\sqrt{\pi}} A_{ik}(\boldsymbol{\theta}) B_{ik}(\boldsymbol{\theta}) C_{ik}(\boldsymbol{\theta}) D_{ik}(\boldsymbol{\theta}) J_{ik\eta_j}(\boldsymbol{\theta}).$$

com

$$J_{ik\eta_j}(\boldsymbol{\theta}) = I(X_{Ti} = 1) \left[k_{ik1}(t_i)^{-1} \frac{\partial k_{ik1}(t_i)}{\partial \eta_j} - \frac{\partial k_{ik2}(t_i)}{\partial \eta_j} \right]$$

$$+ I(X_{Ti} = 2) \left[k_{ik3}(t_i)^{-1} \frac{\partial k_{ik3}(t_i)}{\partial \eta_j} - \frac{\partial k_{ik4}(t_i)}{\partial \eta_j} \right]$$

$$+ I(X_{Ti} = 0) \left[k_{ik5}(t_i)^{-1} \frac{\partial k_{ik5}(t_i)}{\partial \eta_j} \right] + \frac{\partial k_{ik6}(t_i)}{\partial \eta_j}$$

então

$$\frac{\partial k_{ik1}(t_i)}{\partial \eta_j} = \xi_1 t_i^{\xi_1 - 1} (\boldsymbol{\beta}_0 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i}) \exp(\boldsymbol{\beta}_1 \mathbf{x}_{1i} + \eta_j (\boldsymbol{\beta}_0 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i}));$$

$$\frac{\partial k_{ik2}(t_i)}{\partial \eta_j} = t_i^{\xi_1 - 1} (\boldsymbol{\beta}_0 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i}) \exp(\boldsymbol{\beta}_1 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i});$$

$$\frac{\partial k_{ik3}(t_i)}{\partial \eta_j} = 0;$$

$$\frac{\partial k_{ik4}(t_i)}{\partial \eta_j} = s^{\xi_1} (\boldsymbol{\beta}_0 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i}) \exp(\boldsymbol{\beta}_1 \mathbf{x}_{1i} + \boldsymbol{\beta}_0 \eta_j \mathbf{x}_{1i} + b_{0i} \eta_j);$$

$$\frac{\partial k_{ik5}(t_i)}{\partial \eta_j} = -(\boldsymbol{\beta}_0 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i} t_i^{\xi_1} \exp(-t_i^{\xi_1} \exp((\boldsymbol{\beta}_0 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i}) \eta_1$$

$$+ \boldsymbol{\beta}_1 \mathbf{x}_{1i} + (\boldsymbol{\beta}_0 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i}) \eta_1 + \boldsymbol{\beta}_1 \mathbf{x}_{1i})))$$

$$- s^{\xi_1} (\boldsymbol{\beta}_0 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i}) \exp(-s^{\xi_1} \exp((\boldsymbol{\beta}_0 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i}) \eta_1 + \boldsymbol{\beta}_1 \mathbf{x}_{1i} + (\boldsymbol{\beta}_0 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i}) \eta_1$$

$$- \exp(\eta_2 (\boldsymbol{\beta}_0 \mathbf{x}_{2i} + b_{0i}) + \boldsymbol{\beta}_2 \mathbf{x}_{2i}) t_i^{\xi_2} + \boldsymbol{\beta}_1 \mathbf{x}_{1i} - \mu_{12}))$$

$$+ s^{\xi_1} (\boldsymbol{\beta}_0 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i}) \cdot \exp(-s^{\xi_1} \exp(-s_1^{\xi_1} \exp((\boldsymbol{\beta}_0 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i}) \eta_j + \boldsymbol{\beta}_1 \mathbf{x}_{1i}) + (\boldsymbol{\beta}_0 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i}) \eta_1$$

$$+ \boldsymbol{\beta}_1 \mathbf{x}_{1i} - \mu_{12}));$$

$$\frac{\partial k_{ik6}(t_i)}{\partial \eta_j} = 0.$$

• Caso II: $t_i \geq s$ Neste caso, tem-se que

$$A_{ik}(\boldsymbol{\theta}) = \exp \{ I(X_{Ti} = 1) \cdot [\log(k_{ik1}(t_i)) - k_{ik2}(t_i)] \};$$

$$B_{ik}(\boldsymbol{\theta}) = \exp \{ I(X_{Ti} = 2) \cdot [\log(k_{ik3}(t_i)) - k_{ik4}(t_i)] \};$$

$$C_{ik}(\boldsymbol{\theta}) = \exp \{ I(X_{Ti} = 0) \cdot \log(k_{ik5}(t_i)) \};$$

e

$$D_{ik}(\boldsymbol{\theta}) = k_{ik6}(t_i),$$

com

$$k_{ik1}(t_i) = \mu_{12};$$

$$k_{ik2}(t_i) = (t_i - s) + \boldsymbol{\mu}_{i11} s^{\xi_1} - \mu_{12} \exp(-(t_i - s)) + \mu_{12};$$

$$k_{ik3}(t_i) = \boldsymbol{\mu}_{i2} \xi_2 t_i^{\xi_2 - 1};$$

$$k_{ik4}(t_i) = \boldsymbol{\mu}_{i2} t_i^{\xi_2} + \boldsymbol{\mu}_{i11} s^{\xi_1} + \mu_{12};$$

$$\begin{aligned} k_{ik5}(t_i) &= -\exp(-\boldsymbol{\mu}_{i11} s^{\xi_1} - \mu_{12}) \\ &+ \exp(-\boldsymbol{\mu}_{i11} s^{\xi_1} + \mu_{12} \exp(-(t_i - s)) - \mu_{12}) \\ &+ \exp(-\boldsymbol{\mu}_{i2} t_i^{\xi_2}) \cdot \exp(-\boldsymbol{\mu}_{i11} s^{\xi_1} - \mu_{12}); \end{aligned}$$

$$k_{ik6}(t_i) = \log \left[\prod_{j=1}^{n_i} \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_e} \exp \left\{ \frac{-(y_i(t_{ij}) - \mathbf{x}_{1i}(t_{ij})^T \boldsymbol{\beta}_0 + \sqrt{2}\sigma_0 s_k)^2}{2\sigma_e^2} \right\} \right].$$

A função escore para todos os indivíduos com $t_i \geq s$ pode ser expressa como

$$U(\boldsymbol{\theta}) = \frac{\partial l(\boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\theta}} = \sum_{i=1}^{n_2} \frac{\partial E_i(\boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\theta}} = \sum_{i=1}^{n_2} U_{i1}(\boldsymbol{\theta}),$$

em que, usando a mesma notação anterior

$$U_{i1}(\boldsymbol{\theta}) E_i^{-1}(\boldsymbol{\theta}) = \sum_{k=1}^Q \frac{w_k}{\sqrt{\pi}} A_{ik}(\boldsymbol{\theta}) B_{ik}(\boldsymbol{\theta}) C_{ik}(\boldsymbol{\theta}) D_{ik}(\boldsymbol{\theta}) J_{ik}(\boldsymbol{\theta}).$$

Derivando $l(\boldsymbol{\theta})$ em relação a ξ_1 , tem-se que

$$U_{i1\xi_1}(\boldsymbol{\theta}) E_i^{-1}(\boldsymbol{\theta}) = \sum_{k=1}^Q \frac{w_k}{\sqrt{\pi}} A_{ik}(\boldsymbol{\theta}) B_{ik}(\boldsymbol{\theta}) C_{ik}(\boldsymbol{\theta}) D_{ik}(\boldsymbol{\theta}) J_{ik\xi_1}(\boldsymbol{\theta}),$$

com

$$\begin{aligned} J_{ik\xi_1}(\boldsymbol{\theta}) &= I(X_{Ti} = 1) \left[k_{ik1}(t_i)^{-1} \frac{\partial k_{ik1}(t_i)}{\partial \xi_1} - \frac{\partial k_{ik2}(t_i)}{\partial \xi_1} \right] \\ &+ I(X_{Ti} = 2) \left[k_{ik3}(t_i)^{-1} \frac{\partial k_{ik3}(t_i)}{\partial \xi_1} - \frac{\partial k_{ik4}(t_i)}{\partial \xi_1} \right] \\ &+ I(X_{Ti} = 0) \left[k_{ik5}(t_i)^{-1} \frac{\partial k_{ik5}(t_i)}{\partial \xi_1} \right] + \frac{\partial k_{ik6}(t_i)}{\partial \xi_1}. \end{aligned}$$

Então segue que

$$\begin{aligned}\frac{\partial k_{ik1}(t_i)}{\partial \xi_1} &= 0; & \frac{\partial k_{ik2}(t_i)}{\partial \xi_1} &= s^{\xi_1} \log(s) \boldsymbol{\mu}_{i11}; \\ \frac{\partial k_{ik3}(t_i)}{\partial \xi_1} &= 0; & \frac{\partial k_{ik4}(t_i)}{\partial \xi_1} &= s^{\xi_1} \log(s) \boldsymbol{\mu}_{i11};\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\frac{\partial k_{ik5}(t_i)}{\partial \xi_1} &= -s^{\xi_1} \log(s) \boldsymbol{\mu}_{i11} \exp(-\boldsymbol{\mu}_{i2} t_i^{\xi_2} - s^{\xi_1} \boldsymbol{\mu}_{i11} - \mu_{12}) \\ &\quad \cdot (\exp(\mu_{12} \exp(s - t_i) + \boldsymbol{\mu}_{i2} t_i^{\xi_2} - \exp(\boldsymbol{\mu}_{i2} t_i^{\xi_2}) + 1)); \\ \frac{\partial k_{ik6}(t_i)}{\partial \xi_1} &= 0.\end{aligned}$$

Substituindo os valores da derivada na função escore, chega-se a

$$U_{\xi_1}(\boldsymbol{\theta}) = \sum_{i=1}^{n_2} U_{i1\xi_1}(\boldsymbol{\theta}).$$

Derivando $l(\boldsymbol{\theta})$ em relação a β_{1s} , $s = 1, \dots, p_2$, tem-se que

$$U_{i1\beta_{1s*}}(\boldsymbol{\theta}) E_i^{-1}(\boldsymbol{\theta}) = \sum_{k=1}^Q \frac{w_k}{\sqrt{\pi}} A_{ik}(\boldsymbol{\theta}) B_{ik}(\boldsymbol{\theta}) C_{ik}(\boldsymbol{\theta}) D_{ik}(\boldsymbol{\theta}) J_{ik\beta_{1s*}}(\boldsymbol{\theta}),$$

com

$$\begin{aligned}J_{ik\beta_{1s*}}(\boldsymbol{\theta}) &= I(X_{Ti} = 1) \left[k_{ik1}(t_i)^{-1} \frac{\partial k_{ik1}(t_i)}{\partial \beta_{1s*}} - \frac{\partial k_{ik2}(t_i)}{\partial \beta_{1s*}} \right] \\ &\quad + I(X_{Ti} = 2) \left[k_{ik3}(t_i)^{-1} \frac{\partial k_{ik3}(t_i)}{\partial \beta_{1s*}} - \frac{\partial k_{ik4}(t_i)}{\partial \beta_{1s*}} \right] \\ &\quad + I(X_{Ti} = 0) \left[k_{ik5}(t_i)^{-1} \frac{\partial k_{ik5}(t_i)}{\partial \beta_{1s*}} \right] + \frac{\partial k_{ik6}(t_i)}{\partial \beta_{1s*}}.\end{aligned}$$

Calculando-se as derivadas, chega-se a

$$\frac{\partial k_{ik1}(t_i)}{\partial \beta_{1s*}} = 0; \quad \frac{\partial k_{ik2}(t_i)}{\partial \beta_{1s*}} = s^{\xi_1} \mathbf{x}_{1i} \exp(\mathbf{x}_{1i} \boldsymbol{\beta}_1 + \eta_1(\boldsymbol{\beta}_0 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i}));$$

$$\frac{\partial k_{ik3}(t_i)}{\partial \beta_{1s*}} = 0; \quad \frac{\partial k_{ik4}(t_i)}{\partial \beta_{1s*}} = s^{\xi_1} \mathbf{x}_{1i} \exp(\mathbf{x}_{1i} \boldsymbol{\beta}_1 + \eta_1(\boldsymbol{\beta}_0 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i}));$$

$$\begin{aligned}\frac{\partial k_{ik5}(t_i)}{\partial \beta_{1s*}} &= -s^{\xi_1} \mathbf{x}_{1i} (\exp(\mu_{12} \exp(s - t_i) + \exp(\eta_2(\boldsymbol{\beta}_0 \mathbf{x}_{2i} + b_{0i}) + \boldsymbol{\beta}_2 \mathbf{x}_{2i}) t_i^{\xi_2})) \\ &\quad - \exp(\exp(\eta_2(\boldsymbol{\beta}_0 \mathbf{x}_{2i} + b_{0i}) + \boldsymbol{\beta}_2 \mathbf{x}_{2i}) \cdot t_i^{\xi_2} + 1) \\ &\quad \cdot \exp(-s^{\xi_1} \exp(\mathbf{x}_{1i} \boldsymbol{\beta}_1 + \eta_1(\boldsymbol{\beta}_0 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i})) + \mathbf{x}_{1i} \boldsymbol{\beta}_1 \\ &\quad - \exp(\eta_2(\boldsymbol{\beta}_0 \mathbf{x}_{2i} + b_{0i}) + \boldsymbol{\beta}_2 \mathbf{x}_{2i}) t_i^{\xi_2} + \eta_1(\boldsymbol{\beta}_0 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i}) - \mu_{12});\end{aligned}$$

$$\frac{\partial k_{ik6}(t_i)}{\partial \beta_{1s*}} = 0.$$

Derivando $l(\boldsymbol{\theta})$ em relação a ξ_2 , tem-se que

$$U_{i1\xi_2}(\boldsymbol{\theta})E_i^{-1}(\boldsymbol{\theta}) = \sum_{k=1}^Q \frac{w_k}{\sqrt{\pi}} A_{ik}(\boldsymbol{\theta})B_{ik}(\boldsymbol{\theta})C_{ik}(\boldsymbol{\theta})D_{ik}(\boldsymbol{\theta})J_{ik\xi_2}(\boldsymbol{\theta}),$$

com

$$\begin{aligned} J_{ik\xi_2}(\boldsymbol{\theta}) &= I(X_{Ti} = 1) \left[k_{ik1}(t_i)^{-1} \frac{\partial k_{ik1}(t_i)}{\partial \xi_2} - \frac{\partial k_{ik2}(t_i)}{\partial \xi_2} \right] \\ &+ I(X_{Ti} = 2) \left[k_{ik3}(t_i)^{-1} \frac{\partial k_{ik3}(t_i)}{\partial \xi_2} - \frac{\partial k_{ik4}(t_i)}{\partial \xi_2} \right] \\ &+ I(X_{Ti} = 0) \left[k_{ik5}(t_i)^{-1} \frac{\partial k_{ik5}(t_i)}{\partial \xi_2} \right] + \frac{\partial k_{ik6}(t_i)}{\partial \xi_2}. \end{aligned}$$

As derivadas então ficam dadas por

$$\frac{\partial k_{ik1}(t_i)}{\partial \xi_2} = 0; \quad \frac{\partial k_{ik2}(t_i)}{\partial \xi_2} = 0;$$

$$\frac{\partial k_{ik3}(t_i)}{\partial \xi_2} = \boldsymbol{\mu}_{i2} t_i^{\xi_2 - 1} (\log(t_i) \xi_2 + 1); \quad \frac{\partial k_{ik4}(t_i)}{\partial \xi_2} = \boldsymbol{\mu}_{i2} t_i^{\xi_2} \log(t_i);$$

$$\frac{\partial k_{ik5}(t_i)}{\partial \xi_2} = -\boldsymbol{\mu}_{i2} t_i^{\xi_2} \log(t_i) (\exp(-\boldsymbol{\mu}_{i2} t_i^{\xi_2} - \mu_{12} - s^{\xi_1} \boldsymbol{\mu}_{i11})); \quad \frac{\partial k_{ik6}(t_i)}{\partial \xi_2} = 0.$$

Derivando $l(\boldsymbol{\theta})$ em relação a β_{2s} , $s = 1, \dots, p_2$, tem-se que

$$U_{i1\beta_{2s*}}(\boldsymbol{\theta})E_i^{-1}(\boldsymbol{\theta}) = \sum_{k=1}^Q \frac{w_k}{\sqrt{\pi}} A_{ik}(\boldsymbol{\theta})B_{ik}(\boldsymbol{\theta})C_{ik}(\boldsymbol{\theta})D_{ik}(\boldsymbol{\theta})J_{ik\beta_{2s*}}(\boldsymbol{\theta}),$$

com

$$\begin{aligned} J_{ik\beta_{2s*}}(\boldsymbol{\theta}) &= I(X_{Ti} = 1) \left[k_{ik1}(t_i)^{-1} \frac{\partial k_{ik1}(t_i)}{\partial \beta_{2s*}} - \frac{\partial k_{ik2}(t_i)}{\partial \beta_{2s*}} \right] \\ &+ I(X_{Ti} = 2) \left[k_{ik3}(t_i)^{-1} \frac{\partial k_{ik3}(t_i)}{\partial \beta_{2s*}} - \frac{\partial k_{ik4}(t_i)}{\partial \beta_{2s*}} \right] \\ &+ I(X_{Ti} = 0) \left[k_{ik5}(t_i)^{-1} \frac{\partial k_{ik5}(t_i)}{\partial \beta_{2s*}} \right] + \frac{\partial k_{ik6}(t_i)}{\partial \beta_{2s*}}. \end{aligned}$$

Segue que

$$\frac{\partial k_{ik1}(t_i)}{\partial \beta_{2s*}} = 0; \quad \frac{\partial k_{ik2}(t_i)}{\partial \beta_{2s*}} = 0;$$

$$\frac{\partial k_{ik3}(t_i)}{\partial \beta_{2s*}} = \mathbf{x}_{2i} \xi_2 t_i^{\xi_2 - 1} \exp(\boldsymbol{\beta}_2 \mathbf{x}_{2i} + \eta_2 (\boldsymbol{\beta}_0 \mathbf{x}_{2i} + b_{0i}));$$

$$\frac{\partial k_{ik4}(t_i)}{\partial \beta_{2s^*}} = \mathbf{x}_{2i} t_i^{\xi_2} \exp(\beta_2 \mathbf{x}_{2i} + \eta_2(\beta_0 \mathbf{x}_{2i} + b_{0i}));$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial k_{ik5}(t_i)}{\partial \beta_{2s^*}} &= -\mathbf{x}_{2i} t_i^{\xi_2} (\exp(-t_i^{\xi_2} \exp(\beta_2 \mathbf{x}_{2i} \\ &+ \eta_2(\beta_0 \mathbf{x}_{2i} + b_{0i})) + \mathbf{x}_{2i} \beta_2 - s^{\xi_1} \exp(\beta_1 \mathbf{x}_{1i} + \eta_1(\beta_0 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i})) \\ &- \mu_{12} + \eta_2(\beta_0 \mathbf{x}_{2i} + b_{0i})); \end{aligned}$$

$$\frac{\partial k_{ik6}(t_i)}{\partial \beta_{2s^*}} = 0.$$

Derivando $l(\boldsymbol{\theta})$ em relação a μ_{12} , tem-se que

$$U_{i1\mu_{12}}(\boldsymbol{\theta}) E_i^{-1}(\boldsymbol{\theta}) = \sum_{k=1}^Q \frac{w_k}{\sqrt{\pi}} A_{ik}(\boldsymbol{\theta}) B_{ik}(\boldsymbol{\theta}) C_{ik}(\boldsymbol{\theta}) D_{ik}(\boldsymbol{\theta}) J_{ik\mu_{12}}(\boldsymbol{\theta}),$$

com

$$\begin{aligned} J_{ik\mu_{12}}(\boldsymbol{\theta}) &= I(X_{Ti} = 1) \left[k_{ik1}(t_i)^{-1} \frac{\partial k_{ik1}(t_i)}{\partial \mu_{12}} - \frac{\partial k_{ik2}(t_i)}{\partial \mu_{12}} \right] \\ &+ I(X_{Ti} = 2) \left[k_{ik3}(t_i)^{-1} \frac{\partial k_{ik3}(t_i)}{\partial \mu_{12}} - \frac{\partial k_{ik4}(t_i)}{\partial \mu_{12}} \right] \\ &+ I(X_{Ti} = 0) \left[k_{ik5}(t_i)^{-1} \frac{\partial k_{ik5}(t_i)}{\partial \mu_{12}} \right] + \frac{\partial k_{ik6}(t_i)}{\partial \mu_{12}}. \end{aligned}$$

As derivadas resultantes são

$$\frac{\partial k_{ik1}(t_i)}{\partial \mu_{12}} = 1; \quad \frac{\partial k_{ik2}(t_i)}{\partial \mu_{12}} = 1 - \exp(s - t_i);$$

$$\frac{\partial k_{ik3}(t_i)}{\partial \mu_{12}} = 0; \quad \frac{\partial k_{ik4}(t_i)}{\partial \mu_{12}} = 1;$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial k_{ik5}(t_i)}{\partial \mu_{12}} &= (\exp(s - t_i) - 1) \cdot \exp(\exp(s - t_i)\mu_{12} - \mu_{12} - s^{\xi_1} \\ &- \exp(-\mu_{12} - \boldsymbol{\mu}_{i2} t_i^{\xi_2} - s^{\xi_1} \boldsymbol{\mu}_{i11})) \\ &+ \exp(-\mu_{12} - s^{\xi_1} \boldsymbol{\mu}_{i11}); \end{aligned}$$

$$\frac{\partial k_{ik6}(t_i)}{\partial \mu_{12}} = 0.$$

Derivando $l(\boldsymbol{\theta})$ em relação a η_j com $j = 1, 2$, tem-se que

$$U_{i1\eta_j}(\boldsymbol{\theta}) E_i^{-1}(\boldsymbol{\theta}) = \sum_{k=1}^Q \frac{w_k}{\sqrt{\pi}} A_{ik}(\boldsymbol{\theta}) B_{ik}(\boldsymbol{\theta}) C_{ik}(\boldsymbol{\theta}) D_{ik}(\boldsymbol{\theta}) J_{ik\eta_j}(\boldsymbol{\theta}),$$

com

$$\begin{aligned}
J_{ik\eta_j}(\boldsymbol{\theta}) &= I(X_{Ti} = 1) \left[k_{ik1}(t_i)^{-1} \frac{\partial k_{ik1}(t_i)}{\partial \eta_j} - \frac{\partial k_{ik2}(t_i)}{\partial \eta_j} \right] \\
&+ I(X_{Ti} = 2) \left[k_{ik3}(t_i)^{-1} \frac{\partial k_{ik3}(t_i)}{\partial \eta_j} - \frac{\partial k_{ik4}(t_i)}{\partial \eta_j} \right] \\
&+ I(X_{Ti} = 0) \left[k_{ik5}(t_i)^{-1} \frac{\partial k_{ik5}(t_i)}{\partial \eta_j} \right] + \frac{\partial k_{ik6}(t_i)}{\partial \eta_j},
\end{aligned}$$

de forma que as derivadas são

$$\frac{\partial k_{ik1}(t_i)}{\partial \eta_j} = 0; \quad \frac{\partial k_{ik2}(t_i)}{\partial \eta_j} = s^{\xi_1} (\boldsymbol{\beta}_0 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i}) \exp((\boldsymbol{\beta}_0 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i})\eta_1 + \boldsymbol{\beta}_1 \mathbf{x}_{1i});$$

$$\frac{\partial k_{ik3}(t_i)}{\partial \eta_j} = 0; \quad \frac{\partial k_{ik4}(t_i)}{\partial \eta_j} = s^{\xi_1} (\boldsymbol{\beta}_0 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i}) \exp((\boldsymbol{\beta}_0 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i})\eta_1 + \boldsymbol{\beta}_1 \mathbf{x}_{1i});$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial k_{ik5}(t_i)}{\partial \eta_j} &= -s^{\xi_1} (\boldsymbol{\beta}_0 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i}) (\exp(\mu_{12} \exp(s - t_i) + \exp(\boldsymbol{\beta}_0 \mathbf{x}_{2i} + b_{0i})\eta_2 + \boldsymbol{\beta}_2 \mathbf{x}_{2i}) t_i^{\xi_2} \\
&- \exp(\exp(\eta_2(\boldsymbol{\beta}_0 \mathbf{x}_{2i} + b_{0i}) + \boldsymbol{\beta}_2 \mathbf{x}_{2i}) t_i^{\xi_2} + 1) \exp(-s^{\xi_1} \exp(\eta_j(\boldsymbol{\beta}_0 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i}) + \boldsymbol{\beta}_1 \mathbf{x}_{1i})) \\
&+ (\boldsymbol{\beta}_0 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i})\eta_1 - \exp(\eta_2(\boldsymbol{\beta}_0 \mathbf{x}_{2i} + b_{0i}) + \boldsymbol{\beta}_2 \mathbf{x}_{2i}) t_i^{\xi_2} + \boldsymbol{\beta}_1 \mathbf{x}_{1i} - \mu_{12});
\end{aligned}$$

$$\frac{\partial k_{ik6}(t_i)}{\partial \eta_j} = 0.$$

A.1 Teoria Assintótica

A teoria assintótica foi desenvolvida a partir da tese de Loose (2019), que desenvolve um estudo minucioso para algumas condições de regularidade para inferências baseadas em máxima verossimilhança no modelo de regressão elíptico multivariado com parametrização geral proposto em Patriota e Lemonte (2009). Embora a distribuição é totalmente diferente da proposta abordada pela Loose (2019), a ideia consiste em utilizar as condições de regularidade para provar pelo menos a existência e consistência do estimador de máxima de verossimilhança do modelo conjunto da Weibull imprópria.

Para utilizar as condições de regularidade é necessário definir algumas quantidades. Seja a matriz $\mathbf{A} = (a_{ij})$ a norma de Frobenius ou norma euclidiana, denotada por $\|\mathbf{A}\|$, dada por

$$\|\mathbf{A}\| := \left(\sum_j \sum_i a_{ij}^2 \right)^{1/2}.$$

Considere

$$B_{\boldsymbol{\theta}}(\delta) := \left\{ \boldsymbol{\theta}' \in \Theta : \|K_{\boldsymbol{\theta}}^{1/2}(\boldsymbol{\theta}' - \boldsymbol{\theta})\| \leq \delta \right\},$$

em que $\delta > 0$, $\boldsymbol{\theta} :=$ vetor de parâmetros; $\boldsymbol{\theta}' :=$ o vetor dos estimadores de máxima verossimilhança para $\boldsymbol{\theta}$; $K_{\boldsymbol{\theta}} :=$ matriz de informação de Fischer. Importante também definir $l(\mathbf{y}, \boldsymbol{\theta}) :=$ função de log-verossimilhança; $U_{\boldsymbol{\theta}} :=$ vetor escore e $J_{\boldsymbol{\theta}} :=$ matriz de informação observada.

Considere as condições a seguir

C.1 O espaço paramétrico $\Theta \subset \Re^p$ é aberto e convexo.

C.2 As duas primeiras derivadas com respeito a cada elemento de $\boldsymbol{\theta}$ existem, são contínuas e limitadas, para todo $\boldsymbol{\theta} \in \Theta$.

C.3 $F_{\boldsymbol{\theta}} = (F_1^T, \dots, F_n^T)^T$ tem posto coluna completo, ou seja, o número de colunas linearmente independentes é p , assim $\text{posto}(F_{\boldsymbol{\theta}}) = p$, para todo $\boldsymbol{\theta} \in \Theta$.

C.4 $\lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{k} K_{\boldsymbol{\theta}} = \Lambda_{\boldsymbol{\theta}}$ existe, é uma matriz definida positiva e seus elementos são finitos para todo $\boldsymbol{\theta} \in \Theta$.

C.5 Para cada $\delta > 0$,

$$\lim_{n \rightarrow \infty} P_{\boldsymbol{\theta}} \left(J_{\boldsymbol{\theta}'} - cK_{\boldsymbol{\theta}} \text{ ser semidefinida positiva para todo } \boldsymbol{\theta}' \in B_{\boldsymbol{\theta}}(\delta) \right) = 1,$$

em que c é uma constante tal que $c > 0$ é independente de δ .

A.1.1 Matriz de informação observada e de Fischer

Seja $K_{\boldsymbol{\theta}} = E [U_{\boldsymbol{\theta}} U_{\boldsymbol{\theta}}^T] :=$ Matriz de informação de Fischer e

$J_{\boldsymbol{\theta}} = -\frac{\partial^2 l(\mathbf{y}, \boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\theta} \partial \boldsymbol{\theta}^T} :=$ Matriz de informação observada.

Desse modo, nesse primeiro momento vamos mostrar que é possível encontrar a matriz de informação de Fisher e a observada para cada parâmetro do modelo. A seguir são listadas então todas as contas necessárias para isso.

- ξ_1

$$\begin{aligned} E [U_{\xi_1} U_{\xi_1}^T] &= E \left[I(t_i < s) \left[I(X_T = 1) \left[\left(kik1(t_i)^{-1} \frac{\partial kik1(t_i)}{\partial \xi_1} \right)^2 \right. \right. \right. \\ &\quad \left. \left. - 2 \cdot kik1(t_i)^{-1} \frac{\partial kik1(t_i)}{\partial \xi_1} \frac{\partial kik2(t_i)}{\partial \xi_1} + \left(kik2(t_i)^{-1} \frac{\partial kik2(t_i)}{\partial \xi_1} \right)^2 \right] \right. \\ &\quad \left. + I(X_T = 2) \left[\left(kik3(t_i)^{-1} \frac{\partial kik3(t_i)}{\partial \xi_1} \right)^2 - 2 \cdot kik3(t_i)^{-1} \frac{\partial kik3(t_i)}{\partial \xi_1} \right. \right. \\ &\quad \left. \left. \frac{\partial kik4(t_i)}{\partial \xi_1} + \left(kik4(t_i)^{-1} \frac{\partial kik4(t_i)}{\partial \xi_1} \right)^2 \right] + I(X_T = 0) \left[\left(kik5(t_i)^{-1} \frac{\partial kik5(t_i)}{\partial \xi_1} \right)^2 \right] \right] + \\ &I(t_i > s) \left[I(X_T = 1) \left[\left(kik1(t_i)^{-1} \frac{\partial kik1(t_i)}{\partial \xi_1} \right)^2 - 2 \cdot kik1(t_i)^{-1} \frac{\partial kik1(t_i)}{\partial \xi_1} \frac{\partial kik2(t_i)}{\partial \xi_1} \right. \right. \\ &\quad \left. \left. + \left(kik2(t_i)^{-1} \frac{\partial kik2(t_i)}{\partial \xi_1} \right)^2 \right] + I(X_T = 2) \left[\left(kik3(t_i)^{-1} \frac{\partial kik3(t_i)}{\partial \xi_1} \right)^2 - 2 \cdot kik3(t_i)^{-1} \frac{\partial kik3(t_i)}{\partial \xi_1} \right. \right. \\ &\quad \left. \left. \frac{\partial kik4(t_i)}{\partial \xi_1} + \left(kik4(t_i)^{-1} \frac{\partial kik4(t_i)}{\partial \xi_1} \right)^2 \right] + I(X_T = 0) \left[\left(kik5(t_i)^{-1} \frac{\partial kik5(t_i)}{\partial \xi_1} \right)^2 \right] \right] \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
E[U_{\xi_1} U_{\xi_1}^T] &= E \left[I(t_i < s) I(X_T = 1) \left[\xi_1^2 \log^2(t_i) + 2\xi_1 \log(t_i) + 1 - 2 \log(t_i) \mu_{i11} t_i^{\xi_1} \xi_1^2 \log(t_i) \right. \right. \\
&\quad \left. \left. - 2\mu_{i11} t_i^{\xi_1} \xi_1 \log(t_i) + \mu_{i11}^2 t_i^{2\xi_1} \xi_1^2 \log^2(t_i) + \mu_{i11}^2 t_i^{2\xi_1} \xi_1^2 \log^2(t_i) \right] \right. \\
&\quad + I(t_i < s) I(X_T = 2) \left[\mu_{i11}^2 s^{2\xi_1} \log^2(s) \right] + I(t_i < s) I(X_T = 0) \left[s^{2\xi_1} \log^2(s) \mu_{i11}^2 \exp(-2\mu_{i11} t_i^{\xi_2}) \right. \\
&\quad - 2s^{\xi_1} \mu_{i11} - 2\mu_{12}) \cdot (\exp(-2\mu_{i11} t_i^{\xi_1}) + \exp(-2\mu_{i11} s^{\xi_1} - 2\mu_{12}) + \exp(-2\mu_{i2} t_i^{\xi_1} - 2\mu_{i11} s^{\xi_1} - 2\mu_{12})) \\
&\quad + 2(-\exp(-\mu_{i11} s^{\xi_1} - \mu_{12} - \mu_{i11} t_i^{\xi_1}) - \exp(-\mu_{i11} s^{\xi_1} - \mu_{12} - \mu_{i11} s^{\xi_1} - \mu_{12} - \mu_{i2} t_i^{\xi_2})) \\
&\quad \left. + \exp(-\mu_{i11} s^{\xi_1} - \mu_{12} - \mu_{i2} t_i^{\xi_2}))^{-1} \right] + I(t_i \geq s) I(X_T = 1) \left[s^{2\xi_1} \log^2(s) \mu_{i11}^2 \right] \\
&\quad + I(t_i \geq s) I(X_T = 2) \left[s^{2\xi_1} \log^2(s) \mu_{i11}^2 \right] + I(t_i \geq s) I(X_T = 0) \cdot \\
&\quad \left[\frac{s^{2\xi_1} \log^2(s) \mu_{i11}^2 \exp(2(-\exp(\mu_{i11} t_i^{\xi_2}) + \mu_{12} \exp(s - t_i) - s^{\xi_1} \mu_{i11} - \mu_{12} + 1))}{(\exp(\mu_{12} \exp(s - t_i) - s^{\xi_1} \mu_{i11} - \mu_{12} + \exp(-\mu_{i2} t_i^{\xi_2} - \mu_{12}) - \exp(-s^{\xi_1} \mu_{i11} - \mu_{12})))^2} \right].
\end{aligned}$$

Devido a dificuldade no cálculo da esperança foi utilizado propriedades da esperança condicional para facilitar o resultado, seja

$$\begin{aligned}
E[X|Y = y] &= \int_{-\infty}^{\infty} x f_{x|y}(x, y) dx, \\
E[X] &= E[E[X|Y]] = \int_{-\infty}^{\infty} E[X|Y = y] f_y(y) dy.
\end{aligned}$$

além disso, assumiu-se a censura tipo 1 e $C > s$ (tempo de censura maior que o ponto de corte s), desse modo as esperanças são calculadas da seguinte forma

$$\begin{aligned}
E[I(T < s) I(X_T = 1) g(T)] &= E[E[I(T < s) g(T) | I(X_T = 1)]], \\
E[I(T < s) I(X_T = 2) g(T)] &= E[E[I(T < s) g(T) | I(X_T = 2)]], \\
E[I(T \geq s) I(X_T = 1) g(T)] &= E[E[I(T \geq s) g(T) | I(X_T = 1)]], \\
E[I(T \geq s) I(X_T = 2) g(T)] &= E[E[I(T \geq s) g(T) | I(X_T = 2)]], \\
E[I(T < s) I(X_T = 0) g(T)] &= E[E[I(T < s) g(T) | I(X_T = 0)]], \\
E[I(T \geq s) I(X_T = 0) g(T)] &= E[E[I(T \geq s) g(T) | I(X_T = 0)]].
\end{aligned}$$

em que $g(T)$ é uma função que depende de T , no entanto, quando condiona-se ao indicador da causa de falha, a variável aleatória $T = \min(T^*, C)$ em que C representa o tempo de censura e T^* a mesma definição dada no capítulo 4. Por outro lado, devido o fato de $C > s$ a $E[I(C < s) I(X_T = 0) g(T)] = 0$, assim podemos reescrever as expressões acima do seguinte modo:

$$\begin{aligned}
E[I(T < s) I(X_T = 1) g(T)] &= E[E[I(T < s) g(T) | I(X_T = 1)]], \\
E[I(T < s) I(X_T = 2) g(T)] &= E[E[I(T < s) g(T) | I(X_T = 2)]], \\
E[I(T \geq s) I(X_T = 1) g(T)] &= E[E[I(T \geq s) g(T) | I(X_T = 1)]], \\
E[I(T \geq s) I(X_T = 2) g(T)] &= E[E[I(T \geq s) g(T) | I(X_T = 2)]],
\end{aligned}$$

$$E[I(C < s)I(X_T = 0)g(T)] = 0,$$

$$E[I(C \geq s)I(X_T = 0)g(C)] = E[E[I(C \geq s)g(C)|I(X_T = 0)]].$$

Para calcular a esperança é necessário obter a distribuição conjunta da variável aleatória T , assim

$$P(T \leq t; X_T = 1 \cup X_T = 2) = P(T \leq t; X_T = 1) + P(T \leq t; X_T = 2) = FIA(1) + FIA(2)$$

• Se $T < s$

$$P(T \leq t; X_T = 1 \cup X_T = 2) = 1 - \exp(-\mu_{i11}t^{\xi_1}) + (1 - \exp(-\mu_{i2}t^{\xi_2})) \exp(-\mu_{i11}s^{\xi_1} - \mu_{i2})$$

$$f(t; X_T = 1 \cup X_T = 2) = \frac{\partial P(T \leq t; X_T = 1 \cup X_T = 2)}{\partial t},$$

$$f(t; X_T = 1 \cup X_T = 2) = \mu_{i2}\xi_2 t^{\xi_2-1} \exp(-\mu_{i2}t^{\xi_2} - s^{\xi_1}\mu_{i11} - \mu_{i2}) + \xi_1\mu_{i11}t^{\xi_1-1} \exp(-\mu_{i11}t^{\xi_1})$$

sabe-se também que $P(X_t = 1) = 1 - \exp(-\mu_{i11}s^{\xi_1} - \mu_{i2})$ e $P(X_t = 2) = \exp(-\mu_{i11}s^{\xi_1} - \mu_{i2})$ então a função de densidade condicional as causas de falha é dada por

$$f_{T|X_T=1} = \frac{f(T, X_t = 1)}{P(X_T = 1)} = \frac{\xi_1\mu_{i11}t^{\xi_1-1} \exp(-\mu_{i11}t^{\xi_1})}{1 - \exp(-\mu_{i11}s^{\xi_1} - \mu_{i2})},$$

$$f_{T|X_T=2} = \frac{f(T, X_t = 2)}{P(X_T = 2)} = \frac{\mu_{i2}\xi_2 t^{\xi_2-1} \exp(-\mu_{i2}t^{\xi_2} - s^{\xi_1}\mu_{i11} - \mu_{i2})}{\exp(-\mu_{i11}s^{\xi_1} - \mu_{i2})}.$$

observando $E[U_{\xi_1}U_{\xi_1}^T]$ as funções $g(T)$ encontradas foram

1. $g(t) = \log^2(t)$,

2. $g(t) = \log(t)$,

3. $g(t) = \log^2(t)t^{\xi_1}$,

4. $g(t) = \log(t)t^{\xi_1}$,

5. $g(t) = \log^2(t)t^{2\xi_1}$,

6. $g(t) = \left(\frac{\exp(-\mu_{i2}t^{\xi_2}) - \mu_{i11}t^{\xi_1} \log(t) \exp(-\mu_{i11}t^{\xi_1}) + \mu_{i11}s^{\xi_1} \log(s) \exp(-\mu_{i11}s^{\xi_1} - \mu_{i2})}{-\exp(-\mu_{i11}s^{\xi_1} - \mu_{i2}) + \exp(-\mu_{i11}t^{\xi_1}) + \exp(-\mu_{i11}s^{\xi_1} - \mu_{i2}) \exp(-\mu_{i2}t^{\xi_2})} \right)^2$.

Desse modo, para cada item acima é necessário que a esperança seja finita, a seguir tem-se o cálculo da esperança

1. $g(t) = \log^2(t)$,

$$E[I(T < s)I(X_T = 1) \log^2(t)] = E[E[I(T < s) \log^2(t)|I(X_T = 1)]],$$

$$E[I(T < s) \log^2(t)|I(X_T = 1)] = \int I(T < s) \log^2(t) f_{T|X_T=1} dt,$$

$$= \int_0^s \log^2(t) \frac{\xi_1\mu_{i11}t^{\xi_1-1} \exp(-\mu_{i11}t^{\xi_1})}{1 - \exp(-\mu_{i11}s^{\xi_1} - \mu_{i2})} dt,$$

em que $t_1 > 0$ é o menor instante de falha observado. Após manipulações algébricas o resultado da integral é dado por W_1

$$W_1 = \frac{\exp(\mu_{i11}s^{\xi_1} + \mu_{12} - \mu_{i11}t^{\xi_1})}{\xi_1^2(\exp(\mu_{i11}s^{\xi_1} + \mu_{12}) - 1)} \cdot \left(2\mu_{i11}t^{\xi_1} \exp(\mu_{i11}t^{\xi_1}) F_{33}(1, 1, 1; 2, 2, 2; -\mu_{i11}t^{\xi_1}) - \right. \\ \left. \xi_1 \log(t) \left(-\xi_1 \log(t)(\exp(\mu_{i11}t^{\xi_1} - 1) + 2 \exp(\mu_{i11}t^{\xi_1})(\log(\mu_{i11}t^{\xi_1}) + \gamma) + 2 \exp(\mu_{i11}t^{\xi_1}) \Gamma(0, \mu_{i11}t^{\xi_1}) \right) \right)$$

em que

$F_{pq}(a_1, \dots, a_p; b_1, \dots, b_q; T)$ = função hipergeométrica generalizada,

$\Gamma(a, x)$ = função gamma incompleta,

γ = constante de Euler-Mascheroni.

substituindo os intervalos de integração em W_1 temos que a esperança é finita.

$$2. \ g(t) = \log(t),$$

$$E[I(T < s)I(X_T = 1) \log(t)] = E[E[I(T < s) \log(t)|I(X_T = 1)]],$$

$$E[I(T < s) \log(t)|I(X_T = 1)] = \int I(T < s) \log(t) f_{T|X_T=1} dt, \\ = \int_0^s \log(t) \frac{\xi_1 \mu_{i11} t^{\xi_1 - 1} \exp(-\mu_{i11} t^{\xi_1})}{1 - \exp(-\mu_{i11} s^{\xi_1} - \mu_{12})} dt,$$

Após manipulações algébricas o resultado da integral é dado por W_2

$$W_2 = - \frac{\exp(-\mu_{i11}t^{\xi_1} + \mu_{i11}s^{\xi_1} + \mu_{12}) \cdot (\exp(\mu_{i11}t^{\xi_1}) E_1(\mu_{i11}t^{\xi_1}) + \xi_1 \log(t))}{\xi_1 \cdot (\exp(\mu_{i11}s^{\xi_1} + \mu_{12}) - 1)}$$

em que

$$Ei(x) = \text{é a exponencial da integral } Ei(x) = \int_{-x}^{\infty} \frac{\exp(-t)}{t} dt.$$

substituindo os intervalos de integração em W_2 temos que a esperança é finita.

$$3. \ g(t) = \log^2(t)t^{\xi_1},$$

$$E[I(T < s)I(X_T = 1) \log^2(t)t^{\xi_1}] = E[E[I(T < s) \log^2(t)t^{\xi_1}|I(X_T = 1)]],$$

$$E[I(T < s) \log^2(t)t^{\xi_1}|I(X_T = 1)] = \int I(T < s) \log^2(t)t^{\xi_1} f_{T|X_T=1} dt, \\ = \int_0^s \log^2(t)t^{\xi_1} \frac{\xi_1 \mu_{i11} t^{\xi_1 - 1} \exp(-\mu_{i11} t^{\xi_1})}{1 - \exp(-\mu_{i11} s^{\xi_1} - \mu_{12})} dt,$$

Após manipulações algébricas o resultado da integral é dado por W_3

$$W_3 = \left(\exp(\mu_{i11}s^{\xi_1} + \mu_{12} - \mu_{i11}t^{\xi_1}) \left(2\mu_{i11}t^{\xi_1} F_{33}(1, 1, 1; 2, 2, 2; -\mu_{i11}t^{\xi_1}) + 2 \exp(\mu_{i11}t^{\xi_1}) Ei(-\mu_{i11}t^{\xi_1}) \right) \right. \\ \left. + \xi_1 \log(t) \left(\xi_1 \log(t) \cdot \left(-\mu_{i11}t^{\xi_1} + \exp(\mu_{i11}t^{\xi_1}) - 1 \right) - 2 \left(\gamma \exp(\mu_{i11}t^{\xi_1}) + \exp(\mu_{i11}t^{\xi_1}) \log(\mu_{i11}t^{\xi_1}) + 1 \right) \right) \right)$$

$$2 \exp(\mu_{i11} t^{\xi_1}) \Gamma \left(0, \mu_{i11} t^{\xi_1} \right) \left(\mu_{i11} \xi_1^2 \left(\exp(\mu_{i11} t^{\xi_1} + \mu_{12}) - 1 \right) \right)^{-1}.$$

em que

$\Gamma(a, x_0, y_0)$ = função gamma incompleta generalizada.

Substituindo os intervalos de integração em W_3 temos que a esperança é finita.

$$4. \quad g(t) = \log(t) t^{\xi_1},$$

$$E[I(T < s) I(X_T = 1) \log(t) t^{\xi_1}] = E[E[I(T < s) \log(t) | I(X_T = 1)]],$$

$$\begin{aligned} E[I(T < s) \log(t) t^{\xi_1} | I(X_T = 1)] &= \int I(T < s) \log(t) t^{\xi_1} f_{T|X_T=1} dt, \\ &= \int_0^s \log(t) t^{\xi_1} \frac{\xi_1 \mu_{i11} t^{\xi_1-1} \exp(-\mu_{i11} t^{\xi_1})}{1 - \exp(-\mu_{i11} s^{\xi_1} - \mu_{12})} dt, \end{aligned}$$

Após manipulações algébricas o resultado da integral é dado por W_4

$$W_4 = - \frac{\exp(\mu_{12} - \mu_{i11} \cdot (t^{\xi_1} - s^{\xi_1})) \cdot (\exp(\mu_{i11} t^{\xi_1}) \text{Ei}(\mu_{i11} t^{\xi_1}) + \xi_1 \cdot (\mu_{i11} t^{\xi_1} + 1) \log(t) + 1)}{\mu_{i11} \xi_1 \cdot (\exp(\mu_{i11} s^{\xi_1} + \mu_{12}) - 1)}.$$

substituindo os intervalos de integração em W_4 temos que a esperança é finita.

$$5. \quad g(t) = \log^2(t) t^{2\xi_1},$$

$$E[I(T < s) I(X_T = 1) \log^2(t) t^{2\xi_1}] = E[E[I(T < s) \log^2(t) t^{2\xi_1} | I(X_T = 1)]],$$

$$\begin{aligned} E[I(T < s) \log^2(t) t^{2\xi_1} | I(X_T = 1)] &= \int I(T < s) \log^2(t) t^{2\xi_1} f_{T|X_T=1} dt, \\ &= \int_0^s \log^2(t) t^{2\xi_1} \frac{\xi_1 \mu_{i11} t^{\xi_1-1} \exp(-\mu_{i11} t^{\xi_1})}{1 - \exp(-\mu_{i11} s^{\xi_1} - \mu_{12})} dt, \end{aligned}$$

Após manipulações algébricas o resultado da integral é dado por W_5

$$W_5 = \left(\exp(\mu_{i11} s^{\xi_1} + \mu_{12} - \mu_{i11} t^{\xi_1}) \left(4\mu_{i11} t^{\xi_1} F_{33}(1, 1, 1; 2, 2, 2; -\mu_{i11} t^{\xi_1}) + 6 \exp(\mu_{i11} t^{\xi_1}) \text{Ei}(-\mu_{i11} t^{\xi_1}) - \right. \right.$$

$$\left. \mu_{i11}^2 \xi_1^2 t^{2\xi_1} \log^2(t) - 2\mu_{i11} \xi_1^2 t^{\xi_1} \log^2(t) + 2\xi_1^2 \log^2(t) \exp(\mu_{i11} t^{\xi_1}) - 2\mu_{i11} \xi_1 t^{\xi_1} \log(t) \right.$$

$$\left. - 4\gamma \xi_1 \log(t) \exp(\mu_{i11} t^{\xi_1}) - 4\xi_1 \log(t) \exp(\mu_{i11} t^{\xi_1}) - \right.$$

$$\left. 4\xi_1 \log(t) \exp(\mu_{i11} t^{\xi_1}) \Gamma(0, \mu_{i11} t^{\xi_1}) - 2\xi_1^2 \log^2(t) - 6\xi_1 \log(t) - 2 \right) \cdot \left(\mu_{i11}^2 \xi_1^2 \left(\exp(\mu_{i11} t^{\xi_1} + \mu_{12}) - 1 \right) \right)^{-1}.$$

substituindo os intervalos de integração em W_5 temos que a esperança é finita.

$$6. g(t) = \left(\frac{\exp(-\mu_{i2}t^{\xi_2}) - \mu_{i11}t^{\xi_1} \log(t) \exp(-\mu_{i11}t^{\xi_1}) + \mu_{i11}s^{\xi_1} \log(s) \exp(-\mu_{i11}s^{\xi_1} - \mu_{12})}{-\exp(-\mu_{i11}s^{\xi_1} - \mu_{12}) + \exp(-\mu_{i11}t^{\xi_1}) + \exp(-\mu_{i11}s^{\xi_1} - \mu_{12}) \exp(-\mu_{i2}t^{\xi_2})} \right)^2.$$

como $C > s$ a $E[I(C < s)I(X_T = 0)g(T)] = 0$.

- β_1

$$\begin{aligned} E[U_{\beta_1} U_{\beta_1}^T] &= E \left[I(t_i < s) \left[I(X_T = 1) \left[\left(kik1(t_i)^{-1} \frac{\partial kik1(t_i)}{\partial \beta_1} \right)^2 - 2 \cdot kik1(t_i)^{-1} \frac{\partial kik1(t_i)}{\partial \beta_1} \frac{\partial kik2(t_i)}{\partial \beta_1} \right. \right. \right. \\ &+ \left. \left. \left. \left(\frac{\partial kik2(t_i)}{\partial \beta_1} \right)^2 \right] + I(X_T = 2) \left[\left(kik3(t_i)^{-1} \frac{\partial kik3(t_i)}{\partial \beta_1} \right)^2 - 2 \cdot kik3(t_i)^{-1} \frac{\partial kik3(t_i)}{\partial \beta_1} \right. \right. \\ &\frac{\partial kik4(t_i)}{\partial \beta_1} + \left. \left. \left. \left(\frac{\partial kik4(t_i)}{\partial \beta_1} \right)^2 \right] + I(X_T = 0) \left[\left(kik5(t_i)^{-1} \frac{\partial kik5(t_i)}{\partial \beta_1} \right)^2 \right] \right] + \\ I(t_i > s) &\left[I(X_T = 1) \left[\left(kik1(t_i)^{-1} \frac{\partial kik1(t_i)}{\partial \beta_1} \right)^2 - 2 \cdot kik1(t_i)^{-1} \frac{\partial kik1(t_i)}{\partial \beta_1} \frac{\partial kik2(t_i)}{\partial \beta_1} \right. \right. \\ &+ \left. \left. \left. \left(\frac{\partial kik2(t_i)}{\partial \beta_1} \right)^2 \right] + I(X_T = 2) \left[\left(kik3(t_i)^{-1} \frac{\partial kik3(t_i)}{\partial \beta_1} \right)^2 - 2 \cdot kik3(t_i)^{-1} \frac{\partial kik3(t_i)}{\partial \beta_1} \right. \right. \\ &\frac{\partial kik4(t_i)}{\partial \beta_1} + \left. \left. \left. \left(\frac{\partial kik4(t_i)}{\partial \beta_1} \right)^2 \right] + I(X_T = 0) \left[\left(kik5(t_i)^{-1} \frac{\partial kik5(t_i)}{\partial \beta_1} \right)^2 \right] \right] \right] \\ E[U_{\beta_1} U_{\beta_1}^T] &= E \left[I(t_i < s) I(X_T = 1) \left[\frac{\mathbf{x}_{1i}^2}{\mu_{i11}^2} \exp(2\beta_1 \mathbf{x}_{1i} + 2\eta_1(\beta_0 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i})) - \right. \right. \\ &- 2 \frac{\mathbf{x}_{1i}}{\mu_{i11}} \exp(2\beta_1 \mathbf{x}_{1i} + 2\eta_1(\beta_0 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i})) \xi_1 t_i^{\xi_1 - 1} + \xi_1^2 t_i^{2\xi_1 - 2} \exp(2\beta_1 \mathbf{x}_{1i} + 2\eta_1(\beta_0 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i})) \left. \right] \\ &+ I(t_i < s) I(X_T = 2) \left[\mathbf{x}_{1i}^2 s^{2\xi_1} \exp(2\beta_1 \mathbf{x}_{1i} + 2\eta_1(\beta_0 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i})) \right] \\ &+ I(t_i < s) I(X_T = 0) \cdot \\ &\left[\left(\frac{-\mu_{i11} s^{\xi_1} \log(s) \exp(-\mu_{i11} s^{\xi_1} - \mu_{12} - \mu_{i2} \cdot t_i^{\xi_2})}{-\exp(-\mu_{i11} s^{\xi_1} - \mu_{12}) + \exp(-\mu_{i11} t_i^{\xi_1}) + \exp(-\mu_{i11} s^{\xi_1} - \mu_{12}) \cdot \exp(-\mu_{i2} t_i^{\xi_2})} \right)^2 \right] \\ &+ I(t_i \geq s) I(X_T = 1) \left[\mathbf{x}_{1i}^2 s^{2\xi_1} \exp(2\beta_1 \mathbf{x}_{1i} + 2\eta_1(\beta_0 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i})) \right] + \\ &+ I(t_i \geq s) I(X_T = 2) \left[\mathbf{x}_{1i}^2 s^{2\xi_1} \exp(2\beta_1 \mathbf{x}_{1i} + 2\eta_1(\beta_0 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i})) \right] + \\ &+ I(t_i \geq s) I(X_T = 0) \cdot \\ &\left[\left(\frac{-s^{\xi_1} \log(s) \mu_{i11} \exp(-\mu_{i2} t_i^{\xi_2} - s^{\xi_1} \mu_{i11} - \mu_{12}) \cdot (\exp(\mu_{12} \exp(s - t_i) + \mu_{i2} t_i^{\xi_2} - \exp(\mu_{i2} t_i^{\xi_2}) + 1))}{-\exp(-\mu_{i11} s^{\xi_1} - \mu_{12}) + \exp(-\mu_{i11} s^{\xi_1} + \mu_{12} \exp(-(t_i - s) - \mu_{12}) + \exp(-\mu_{i2} t_i^{\xi_2}) \cdot \exp(-\mu_{i11} s^{\xi_1} - \mu_{12}))} \right)^2 \right]. \end{aligned}$$

Utilizando a mesma seqüência de ideias descrita para ξ_1 , as funções $g(T)$ encontradas em $E[U_{\beta_1} U_{\beta_1}^T]$ foram

1. $g(t) = t^{\xi_1}$.

Desse modo, para cada item acima é necessário que a esperança seja finita, a seguir tem-se o cálculo da esperança

$$1. g(t) = t^{\xi_1},$$

$$\begin{aligned} E[I(T < s)I(X_T = 1)t^{\xi_1}] &= E[E[I(T < s)t^{\xi_1}|I(X_T = 1)]], \\ E[I(T < s)t^{\xi_1}|I(X_T = 1)] &= \int I(T < s)t^{\xi_1} f_{T|X_T=1} dt, \\ &= \int_0^s t^{\xi_1} \frac{\xi_1 \mu_{i11} t^{\xi_1 - 1} \exp(-\mu_{i11} t^{\xi_1})}{1 - \exp(-\mu_{i11} s^{\xi_1} - \mu_{12})} dt, \end{aligned}$$

em que $t_1 > 0$ é o menor instante de falha observado. Após manipulações algébricas o resultado da integral é dado por W_1

$$W_1 = -\frac{(\mu_{i11} t^{\xi_1} + 1) \exp(-\mu_{i11} t^{\xi_1} + \mu_{i11} s^{\xi_1} + \mu_{12})}{\mu_{i11} \cdot (\exp(\mu_{i11} s^{\xi_1} + \mu_{12}) - 1)}.$$

em que $\Gamma(a, x)$ = função gamma incompleta.

substituindo os intervalos de integração em W_1 temos que a esperança é finita.

- ξ_2

$$\begin{aligned} E[U_{\xi_2} U_{\xi_2}^T] &= E \left[I(t_i < s) \left[I(X_T = 1) \left[\left(kik1(t_i)^{-1} \frac{\partial kik1(t_i)}{\partial \xi_2} \right)^2 - 2 \cdot kik1(t_i)^{-1} \frac{\partial kik1(t_i)}{\partial \xi_2} \frac{\partial kik2(t_i)}{\partial \xi_2} \right. \right. \right. \\ &\quad \left. \left. \left. + \left(\frac{\partial kik2(t_i)}{\partial \xi_2} \right)^2 \right] + I(X_T = 2) \left[\left(kik3(t_i)^{-1} \frac{\partial kik3(t_i)}{\partial \xi_2} \right)^2 - 2 \cdot kik3(t_i)^{-1} \frac{\partial kik3(t_i)}{\partial \xi_2} \right. \right. \right. \\ &\quad \left. \left. \left. \frac{\partial kik4(t_i)}{\partial \xi_2} + \left(\frac{\partial kik4(t_i)}{\partial \xi_2} \right)^2 \right] + I(X_T = 0) \left[\left(kik5(t_i)^{-1} \frac{\partial kik5(t_i)}{\partial \xi_2} \right)^2 \right] \right] + \\ &\quad I(t_i > s) \left[I(X_T = 1) \left[\left(kik1(t_i)^{-1} \frac{\partial kik1(t_i)}{\partial \xi_2} \right)^2 - 2 \cdot kik1(t_i)^{-1} \frac{\partial kik1(t_i)}{\partial \xi_2} \frac{\partial kik2(t_i)}{\partial \xi_2} \right. \right. \right. \\ &\quad \left. \left. \left. + \left(\frac{\partial kik2(t_i)}{\partial \xi_2} \right)^2 \right] + I(X_T = 2) \left[\left(kik3(t_i)^{-1} \frac{\partial kik3(t_i)}{\partial \xi_2} \right)^2 - 2 \cdot kik3(t_i)^{-1} \frac{\partial kik3(t_i)}{\partial \xi_2} \right. \right. \right. \\ &\quad \left. \left. \left. \frac{\partial kik4(t_i)}{\partial \xi_2} + \left(\frac{\partial kik4(t_i)}{\partial \xi_2} \right)^2 \right] + I(X_T = 0) \left[\left(kik5(t_i)^{-1} \frac{\partial kik5(t_i)}{\partial \xi_2} \right)^2 \right] \right] \right] \\ &\quad E[U_{\xi_2} U_{\xi_2}^T] = E[I(t_i < s)I(X_T = 1)[0] \\ &\quad + I(t_i < s)I(X_T = 2) \left[\log^2(t)(1 + \xi_2/2)^2 + \mu_{i2}^2 t^{2\xi_2} \log^2(t) - 2 \frac{(\xi_2 \log(t) + 1)}{\xi_2} \mu_{i2} t^{\xi_2} \log(t) \right] \\ &\quad + I(t_i < s)I(X_T = 0) \cdot \\ &\quad \left[\left(\frac{\mu_{i2} t_i^{\xi_2} \log(t_i) (-\exp(-\mu_{i11} s^{\xi_1} - \mu_{12} - \mu_{i2} t_i^{\xi_2}))}{-\exp(-\mu_{i11} s^{\xi_1} - \mu_{12}) + \exp(-\mu_{i11} t_i^{\xi_1}) + \exp(-\mu_{i11} s^{\xi_1} - \mu_{12}) \cdot \exp(-\mu_{i2} t_i^{\xi_2})} \right)^2 \right] \\ &\quad + I(t_i \geq s)I(X_T = 1)[0] + \\ &\quad + I(t_i \geq s)I(X_T = 2) \left[\log^2(t)(1 + \xi_2/2)^2 + \mu_{i2}^2 t^{2\xi_2} \log^2(t) - 2 \frac{(\xi_2 \log(t) + 1)}{\xi_2} \mu_{i2} t^{\xi_2} \log(t) \right] + \end{aligned}$$

$$+ I(t_i \geq s)I(X_T = 0) \cdot \left[\left(\frac{-\boldsymbol{\mu}_{i2} t_i^{\xi_2} \log(t_i) (\exp(-\boldsymbol{\mu}_{i2} t_i^{\xi_2} - \mu_{12} - s^{\xi_1} \boldsymbol{\mu}_{i11}))}{-\exp(-\boldsymbol{\mu}_{i11} s^{\xi_1} - \mu_{12}) + \exp(-\boldsymbol{\mu}_{i11} s^{\xi_1} + \mu_{12} \exp(-(t_i - s)) - \mu_{12}) + \exp(-\boldsymbol{\mu}_{i2} t_i^{\xi_2}) \cdot \exp(-\boldsymbol{\mu}_{i11} s^{\xi_1} - \mu_{12})} \right)^2 \right].$$

Utilizando a mesma seqüência de ideias descrita para ξ_1 , as funções $g(T)$ encontradas em $E [U_{\xi_2} U_{\xi_2}^T]$ foram

1. $g(t) = \log^2(t)$,
2. $g(t) = \log^2(t)t^{2\xi_2}$
3. $g(t) = \log^2(t)t^{\xi_2}$

Note que para cada item acima, são as mesmas funções $g(t)$ calculadas em ξ_1 , portanto o resultado é o mesmo descrito anteriormente.

- $\boldsymbol{\beta}_2$

$$\begin{aligned} E [U_{\boldsymbol{\beta}_2} U_{\boldsymbol{\beta}_2}^T] &= E \left[I(t_i < s) \left[I(X_T = 1) \left[\left(kik1(t_i)^{-1} \frac{\partial kik1(t_i)}{\partial \boldsymbol{\beta}_2} \right)^2 - 2 \cdot kik1(t_i)^{-1} \frac{\partial kik1(t_i)}{\partial \boldsymbol{\beta}_2} \frac{\partial kik2(t_i)}{\partial \boldsymbol{\beta}_2} \right. \right. \right. \\ &+ \left. \left. \left. \left(\frac{\partial kik2(t_i)}{\partial \boldsymbol{\beta}_2} \right)^2 \right] + I(X_T = 2) \left[\left(kik3(t_i)^{-1} \frac{\partial kik3(t_i)}{\partial \boldsymbol{\beta}_2} \right)^2 - 2 \cdot kik3(t_i)^{-1} \frac{\partial kik3(t_i)}{\partial \boldsymbol{\beta}_2} \right. \right. \\ &\frac{\partial kik4(t_i)}{\partial \boldsymbol{\beta}_2} + \left. \left. \left. \left(\frac{\partial kik4(t_i)}{\partial \boldsymbol{\beta}_2} \right)^2 \right] + I(X_T = 0) \left[\left(kik5(t_i)^{-1} \frac{\partial kik5(t_i)}{\partial \boldsymbol{\beta}_2} \right)^2 \right] \right] + \\ I(t_i > s) &\left[I(X_T = 1) \left[\left(kik1(t_i)^{-1} \frac{\partial kik1(t_i)}{\partial \boldsymbol{\beta}_2} \right)^2 - 2 \cdot kik1(t_i)^{-1} \frac{\partial kik1(t_i)}{\partial \boldsymbol{\beta}_2} \frac{\partial kik2(t_i)}{\partial \boldsymbol{\beta}_2} \right. \right. \\ &+ \left. \left. \left. \left(\frac{\partial kik2(t_i)}{\partial \boldsymbol{\beta}_2} \right)^2 \right] + I(X_T = 2) \left[\left(kik3(t_i)^{-1} \frac{\partial kik3(t_i)}{\partial \boldsymbol{\beta}_2} \right)^2 - 2 \cdot kik3(t_i)^{-1} \frac{\partial kik3(t_i)}{\partial \boldsymbol{\beta}_2} \right. \right. \\ &\frac{\partial kik4(t_i)}{\partial \boldsymbol{\beta}_2} + \left. \left. \left. \left(\frac{\partial kik4(t_i)}{\partial \boldsymbol{\beta}_2} \right)^2 \right] + I(X_T = 0) \left[\left(kik5(t_i)^{-1} \frac{\partial kik5(t_i)}{\partial \boldsymbol{\beta}_2} \right)^2 \right] \right] \right] \\ E [U_{\boldsymbol{\beta}_2} U_{\boldsymbol{\beta}_2}^T] &= E [I(t_i < s)I(X_T = 1)[0] \\ &+ I(t_i < s)I(X_T = 2) \left[\frac{\mathbf{x}_{2i}^2}{\mu_{i2}^2} \exp(2\boldsymbol{\beta}_2 \mathbf{x}_{2i} + 2\eta_2(\boldsymbol{\beta}_0 \mathbf{x}_{2i} + b_{0i})) - \right. \\ &- 2 \frac{\mathbf{x}_{2i}}{\mu_{i2}} \exp(2\boldsymbol{\beta}_2 \mathbf{x}_{2i} + 2\eta_2(\boldsymbol{\beta}_0 \mathbf{x}_{2i} + b_{0i})) \xi_2 t_i^{\xi_2 - 1} + \left. \xi_2^2 t_i^{2\xi_2 - 2} \exp(2\boldsymbol{\beta}_2 \mathbf{x}_{2i} + 2\eta_2(\boldsymbol{\beta}_0 \mathbf{x}_{2i} + b_{0i})) \right] \\ &+ I(t_i < s)I(X_T = 0) \cdot \\ &\left[\left(\frac{\mathbf{x}_{2i} t_i^{\xi_2} (-\exp(s^{\xi_1} (-\exp(\boldsymbol{\beta}_1 \mathbf{x}_{1i} + \eta_1(\boldsymbol{\beta}_0 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i})) - t_i^{\xi_2} \exp(\boldsymbol{\beta}_2 \mathbf{x}_{2i} + \eta_2(\boldsymbol{\beta}_0 \mathbf{x}_{2i} + b_{0i})) + \boldsymbol{\beta}_2 \mathbf{x}_{2i} + \eta_2(\boldsymbol{\beta}_0 \mathbf{x}_{2i} + b_{0i}) - \mu_{12}))}{-\exp(-\boldsymbol{\mu}_{i11} s^{\xi_1} - \mu_{12}) + \exp(-\boldsymbol{\mu}_{i11} t_i^{\xi_1}) + \exp(-\boldsymbol{\mu}_{i11} s^{\xi_1} - \mu_{12}) \cdot \exp(-\boldsymbol{\mu}_{i2} t_i^{\xi_2})} \right)^2 \right] \\ &+ I(t_i \geq s)I(X_T = 1)[0] + \\ &+ I(t_i \geq s)I(X_T = 2) \left[\frac{\mathbf{x}_{2i}^2}{\mu_{i2}^2} \exp(2\boldsymbol{\beta}_2 \mathbf{x}_{2i} + 2\eta_2(\boldsymbol{\beta}_0 \mathbf{x}_{2i} + b_{0i})) - \right. \\ &- 2 \frac{\mathbf{x}_{2i}}{\mu_{i2}} \exp(2\boldsymbol{\beta}_2 \mathbf{x}_{2i} + 2\eta_2(\boldsymbol{\beta}_0 \mathbf{x}_{2i} + b_{0i})) \xi_2 t_i^{\xi_2 - 1} + \left. \xi_2^2 t_i^{2\xi_2 - 2} \exp(2\boldsymbol{\beta}_2 \mathbf{x}_{2i} + 2\eta_2(\boldsymbol{\beta}_0 \mathbf{x}_{2i} + b_{0i})) \right] + \\ &+ I(t_i \geq s)I(X_T = 0) \cdot \\ &\left[\left(\frac{-\mathbf{x}_{2i} t_i^{\xi_2} (\exp(-t_i^{\xi_2} \exp(\boldsymbol{\beta}_2 \mathbf{x}_{2i} + \eta_2(\boldsymbol{\beta}_0 \mathbf{x}_{2i} + b_{0i})) + \mathbf{x}_{2i} \boldsymbol{\beta}_2 - s^{\xi_1} \exp(\boldsymbol{\beta}_1 \mathbf{x}_{1i} + \eta_1(\boldsymbol{\beta}_0 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i})) - \mu_{12} + \eta_2(\boldsymbol{\beta}_0 \mathbf{x}_{2i} + b_{0i})))}{-\exp(-\boldsymbol{\mu}_{i11} s^{\xi_1} - \mu_{12}) + \exp(-\boldsymbol{\mu}_{i11} s^{\xi_1} + \mu_{12} \exp(-(t_i - s)) - \mu_{12}) + \exp(-\boldsymbol{\mu}_{i2} t_i^{\xi_2}) \cdot \exp(-\boldsymbol{\mu}_{i11} s^{\xi_1} - \mu_{12})} \right)^2 \right]. \end{aligned}$$

Utilizando a mesma sequência de ideias descrita para ξ_1 , as funções $g(T)$ encontradas em $E \left[U_{\beta_2} U_{\beta_2}^T \right]$ foram

1. $g(t) = t^{2\xi_2}$,
2. $g(t) = t^{\xi_2}$,

Desse modo, para cada item acima é necessário que a esperança seja finita, a seguir tem-se o cálculo da esperança

1. $g(t) = t^{2\xi_2}$,

$$\begin{aligned} E[I(T < s)I(X_T = 1)t^{2\xi_2}] &= E[E[I(T < s)t^{2\xi_2}|I(X_T = 1)]], \\ E[I(T < s)t^{2\xi_2}|I(X_T = 1)] &= \int I(T < s)t^{2\xi_2} f_{T|X_T=1} dt, \\ &= \int_0^s t^{2\xi_2} \frac{\xi_1 \mu_{i11} t^{\xi_1 - 1} \exp(-\mu_{i11} t^{\xi_1})}{1 - \exp(-\mu_{i11} s^{\xi_1} - \mu_{12})} dt, \end{aligned}$$

em que $t_1 > 0$ é o menor instante de falha observado. Após manipulações algébricas o resultado da integral é dado por W_1

$$W_1 = - \frac{\exp(\mu_{i11} s^{\xi_1} + \mu_{12}) \Gamma \left(\frac{2\xi_2 + \xi_1}{\xi_1}, \mu_{i11} t^{\xi_1} \right)}{(\exp(\mu_{i11} s^{\xi_1} + \mu_{12}) - 1) \mu_{i11}^{\frac{2\xi_2}{\xi_1}}}.$$

substituindo os intervalos de integração em W_1 temos que a esperança é finita.

2. $g(t) = t^{\xi_2}$,

$$\begin{aligned} E[I(T < s)I(X_T = 1)t^{\xi_2}] &= E[E[I(T < s)t^{\xi_2}|I(X_T = 1)]], \\ E[I(T < s)t^{\xi_2}|I(X_T = 1)] &= \int I(T < s)t^{\xi_2} f_{T|X_T=1} dt, \\ &= \int_0^s t^{\xi_2} \frac{\xi_1 \mu_{i11} t^{\xi_1 - 1} \exp(-\mu_{i11} t^{\xi_1})}{1 - \exp(-\mu_{i11} s^{\xi_1} - \mu_{12})} dt, \end{aligned}$$

em que $t_1 > 0$ é o menor instante de falha observado. Após manipulações algébricas o resultado da integral é dado por W_2

$$W_2 = - \frac{\exp(\mu_{i11} s^{\xi_1} + \mu_{12}) \Gamma \left(\frac{\xi_2 + \xi_1}{\xi_1}, \mu_{i11} t^{\xi_1} \right)}{(\exp(\mu_{i11} s^{\xi_1} + \mu_{12}) - 1) \mu_{i11}^{\frac{\xi_2}{\xi_1}}}.$$

substituindo os intervalos de integração em W_2 temos que a esperança é finita.

- μ_{12}

$$\begin{aligned} E \left[U_{\mu_{12}} U_{\mu_{12}}^T \right] &= E \left[I(t_i < s) \left[I(X_T = 1) \left[\left(kik1(t_i)^{-1} \frac{\partial kik1(t_i)}{\partial \mu_{12}} \right)^2 - 2 \cdot kik1(t_i)^{-1} \frac{\partial kik1(t_i)}{\partial \mu_{12}} \frac{\partial kik2(t_i)}{\partial \mu_{12}} \right. \right. \right. \\ &\quad \left. \left. \left. + \left(\frac{\partial kik2(t_i)}{\partial \mu_{12}} \right)^2 \right] + I(X_T = 2) \left[\left(kik3(t_i)^{-1} \frac{\partial kik3(t_i)}{\partial \mu_{12}} \right)^2 - 2 \cdot kik3(t_i)^{-1} \frac{\partial kik3(t_i)}{\partial \mu_{12}} \right. \right. \right. \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& \left. \frac{\partial kik4(t_i)}{\partial \mu_{12}} + \left(\frac{\partial kik4(t_i)}{\partial \mu_{12}} \right)^2 \right] + I(X_T = 0) \left[\left(kik5(t_i)^{-1} \frac{\partial kik5(t_i)}{\partial \mu_{12}} \right)^2 \right] + \\
& I(t_i > s) \left[I(X_T = 1) \left[\left(kik1(t_i)^{-1} \frac{\partial kik1(t_i)}{\partial \mu_{12}} \right)^2 - 2 \cdot kik1(t_i)^{-1} \frac{\partial kik1(t_i)}{\partial \mu_{12}} \frac{\partial kik2(t_i)}{\partial \mu_{12}} \right. \right. \\
& \left. \left. + \left(\frac{\partial kik2(t_i)}{\partial \mu_{12}} \right)^2 \right] + I(X_T = 2) \left[\left(kik3(t_i)^{-1} \frac{\partial kik3(t_i)}{\partial \mu_{12}} \right)^2 - 2 \cdot kik3(t_i)^{-1} \frac{\partial kik3(t_i)}{\partial \mu_{12}} \right. \right. \\
& \left. \left. \frac{\partial kik4(t_i)}{\partial \mu_{12}} + \left(\frac{\partial kik4(t_i)}{\partial \mu_{12}} \right)^2 \right] + I(X_T = 0) \left[\left(kik5(t_i)^{-1} \frac{\partial kik5(t_i)}{\partial \mu_{12}} \right)^2 \right] \right] \\
& E [U_{\mu_{12}} U_{\mu_{12}}^T] = E [I(t_i < s)I(X_T = 1)[0] + I(t_i < s)I(X_T = 2)[1] \\
& + I(t_i < s)I(X_T = 0) \cdot \\
& \left[\left(\frac{\left(\exp(\mu_{i2} t_i^{\xi_2}) - 1 \right) \cdot \exp(-\mu_{i11} s^{\xi_1} - \mu_{12} - \mu_{i2} t_i^{\xi_2})}{-\exp(-\mu_{i11} s^{\xi_1} - \mu_{12}) + \exp(-\mu_{i11} t_i^{\xi_1}) + \exp(-\mu_{i11} s^{\xi_1} - \mu_{12}) \cdot \exp(-\mu_{i2} t_i^{\xi_2})} \right)^2 \right] \\
& + I(t_i \geq s)I(X_T = 1) \left[\left(\frac{1 - \exp(s - t)}{\mu_{i2} \xi_2 t^{\xi_2 - 1}} \right)^2 + (1 - \exp(s - t))^2 - 2 \frac{(1 - \exp(s - t))^2}{\mu_{i2} \xi_2 t^{\xi_2 - 1}} \right] + \\
& I(t_i \geq s)I(X_T = 2)[1] \\
& + I(t_i \geq s)I(X_T = 0) \cdot \\
& \left[\left(\frac{\left(\exp(s - t) - 1 \right) \cdot \exp(\exp(s - t)\mu_{12} - \mu_{12} - s^{\xi_1} - \exp(-\mu_{12} - \mu_{i2} t^{\xi_2} - s^{\xi_1} \mu_{i11}) + \exp(-\mu_{12} - s^{\xi_1} \mu_{i11}))}{-\exp(-\mu_{i11} s^{\xi_1} - \mu_{12}) + \exp(-\mu_{i11} s^{\xi_1} + \mu_{12} \exp(-(t - s)) - \mu_{12}) + \exp(-\mu_{i2} t_i^{\xi_2}) \cdot \exp(-\mu_{i11} s^{\xi_1} - \mu_{12})} \right)^2 \right].
\end{aligned}$$

Utilizando a mesma seqüência de ideias descrita para ξ_1 , as funções $g(T)$ encontradas em $E [U_{\xi_2} U_{\xi_2}^T]$ foram

1. $g(t) = 0$,
2. $g(t) = 1$.

Note que para essas funções, o resultado não necessita calcular integrais e facilmente nota-se que a esperança é finita, pois se restringe somente a $P(X_T = 1)$ e $P(X_T = 2)$.

- η_j

$$\begin{aligned}
E [U_{\eta_j} U_{\eta_j}^T] &= E \left[I(t_i < s) \left[I(X_T = 1) \left[\left(kik1(t_i)^{-1} \frac{\partial kik1(t_i)}{\partial \eta_j} \right)^2 - 2 \cdot kik1(t_i)^{-1} \frac{\partial kik1(t_i)}{\partial \eta_j} \frac{\partial kik2(t_i)}{\partial \eta_j} \right. \right. \right. \\
& \left. \left. + \left(\frac{\partial kik2(t_i)}{\partial \eta_j} \right)^2 \right] + I(X_T = 2) \left[\left(kik3(t_i)^{-1} \frac{\partial kik3(t_i)}{\partial \eta_j} \right)^2 - 2 \cdot kik3(t_i)^{-1} \frac{\partial kik3(t_i)}{\partial \eta_j} \right. \right. \\
& \left. \left. \frac{\partial kik4(t_i)}{\partial \eta_j} + \left(\frac{\partial kik4(t_i)}{\partial \eta_j} \right)^2 \right] + I(X_T = 0) \left[\left(kik5(t_i)^{-1} \frac{\partial kik5(t_i)}{\partial \eta_j} \right)^2 \right] \right] + \\
& I(t_i > s) \left[I(X_T = 1) \left[\left(kik1(t_i)^{-1} \frac{\partial kik1(t_i)}{\partial \eta_j} \right)^2 - 2 \cdot kik1(t_i)^{-1} \frac{\partial kik1(t_i)}{\partial \eta_j} \frac{\partial kik2(t_i)}{\partial \eta_j} \right. \right. \\
& \left. \left. + \left(\frac{\partial kik2(t_i)}{\partial \eta_j} \right)^2 \right] + I(X_T = 2) \left[\left(kik3(t_i)^{-1} \frac{\partial kik3(t_i)}{\partial \eta_j} \right)^2 - 2 \cdot kik3(t_i)^{-1} \frac{\partial kik3(t_i)}{\partial \eta_j} \right. \right.
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 & \left. \frac{\partial k_{ik4}(t_i)}{\partial \eta_j} + \left(\frac{\partial k_{ik4}(t_i)}{\partial \eta_j} \right)^2 \right] + I(X_T = 0) \left[\left(k_{ik5}(t_i)^{-1} \frac{\partial k_{ik5}(t_i)}{\partial \eta_j} \right)^2 \right] \Bigg] \\
 E \left[U_{\eta_j} U_{\eta_j}^T \right] &= E \left[I(t_i < s) I(X_T = 1) \left[\frac{(\beta_0 x_{1i} + b_{0i})^2 \exp(2\beta_1 x_{1i} + 2\eta_j(\beta_0 x_{1i} + b_{0i}))}{\mu_{i11}^2} + \right. \right. \\
 & \left. \left. \xi_1^2 t^{2\xi_2 - 2} (\beta_0 x_{1i} + b_{0i})^2 \exp(2\beta_1 x_{1i} + 2\eta_j(\beta_0 x_{1i} + b_{0i})) - \right. \right. \\
 & \left. \left. 2\xi_1 t^{\xi_2 - 1} (\beta_0 x_{1i} + b_{0i})^2 \exp(2\beta_1 x_{1i} + 2\eta_j(\beta_0 x_{1i} + b_{0i})) \right] \right. \\
 & + I(t_i < s) I(X_T = 2) \left[s^{2\xi_1} (\beta_0 x_{1i} + b_{0i})^2 \exp(2\beta_1 x_{1i} + 2\eta_j(\beta_0 x_{1i} + b_{0i})) \right] \\
 & + I(t_i < s) I(X_T = 0) \cdot \\
 & \left[\left(-(\beta_0 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i}) t^{\xi_1} \exp(-t^{\xi_1} \exp((\beta_0 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i})\eta_1 + \beta_1 \mathbf{x}_{1i} + (\beta_0 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i})\eta_1 + \beta_1 \mathbf{x}_{1i}))) \right. \right. \\
 & - s^{\xi_1} (\beta_0 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i}) \exp(-s^{\xi_1} \exp((\beta_0 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i})\eta_1 + \\
 & \beta_1 \mathbf{x}_{1i} + (\beta_0 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i})\eta_1 - \exp(\eta_2(\beta_0 \mathbf{x}_{2i} + b_{0i}) + \beta_2 \mathbf{x}_{2i}) t_i^{\xi_2} + \beta_1 \mathbf{x}_{1i} - \mu_{12})) + \\
 & \left. \left. s^{\xi_1} (\beta_0 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i}) \cdot \exp(-s^{\xi_1} \exp(-s_1^{\xi_1} \exp((\beta_0 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i})\eta_j + \beta_1 \mathbf{x}_{1i}) + (\beta_0 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i})\eta_1 + \beta_1 \mathbf{x}_{1i} - \mu_{12})) \right)^2 \right. \\
 & \left. \left(-\exp(-\mu_{i11} s^{\xi_1} - \mu_{12}) + \exp(-\mu_{i11} t_i^{\xi_1}) + \exp(-\mu_{i11} s^{\xi_1} - \mu_{12}) \cdot \exp(-\mu_{i2} t_i^{\xi_2}) \right)^{-2} \right. \\
 & + I(t_i \geq s) I(X_T = 1) \left[s^{2\xi_1} (\beta_0 x_{1i} + b_{0i})^2 \exp(2\beta_1 x_{1i} + 2\eta_j(\beta_0 x_{1i} + b_{0i})) \right] \\
 & + I(t_i \geq s) I(X_T = 2) \left[s^{2\xi_1} (\beta_0 x_{1i} + b_{0i})^2 \exp(2\beta_1 x_{1i} + 2\eta_j(\beta_0 x_{1i} + b_{0i})) \right] \\
 & + I(t_i \geq s) I(X_T = 0) \cdot \\
 & \left[\left((-s^{\xi_1} (\beta_0 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i})) (\exp(\mu_{12} \exp(s - t_i) + \exp(\beta_0 \mathbf{x}_{2i} + b_{0i})\eta_2 \right. \right. \\
 & + \beta_2 \mathbf{x}_{2i}) t_i^{\xi_2} - \exp(\exp(\eta_2(\beta_0 \mathbf{x}_{2i} + b_{0i}) + \beta_2 \mathbf{x}_{2i}) \\
 & t_i^{\xi_2} + 1) \exp(-s^{\xi_1} \exp(\eta_j(\beta_0 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i}) + \beta_1 \mathbf{x}_{1i})) + (\beta_0 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i})\eta_1 - \exp(\eta_2(\beta_0 \mathbf{x}_{2i} + b_{0i}) + \beta_2 \mathbf{x}_{2i}) t_i^{\xi_2} \\
 & \left. \left. + \beta_1 \mathbf{x}_{1i} - \mu_{12}) \right)^2 \right. \\
 & \left. \left(-\exp(-\mu_{i11} s^{\xi_1} - \mu_{12}) + \exp(-\mu_{i11} s^{\xi_1} + \mu_{12} \exp(-(t_i - s)) - \mu_{12}) + \exp(-\mu_{i2} t_i^{\xi_2}) \cdot \exp(-\mu_{i11} s^{\xi_1} - \mu_{12}) \right)^2 \right) \Bigg]
 \end{aligned}$$

Utilizando a mesma seqüência de ideias descrita para ξ_1 , as funções $g(T)$ encontradas em $E \left[U_{\eta_j} U_{\eta_j}^T \right]$ foram

1. $g(t) = t^{2\xi_2 - 2}$.

Desse modo, para cada item acima é necessário que a esperança seja finita, a seguir tem-se o cálculo da esperança

1. $g(t) = t^{2\xi_2 - 2}$,

$$E[I(T < s) I(X_T = 1) t^{2\xi_2 - 2}] = E[E[I(T < s) t^{2\xi_2 - 2} | I(X_T = 1)]],$$

$$E[I(T < s) t^{2\xi_2} | I(X_T = 1)] = \int I(T < s) t^{2\xi_2} f_{T|X_T=1} dt,$$

$$= \int_0^s t^{2\xi_2} \frac{\xi_1 \mu_{i11} t^{\xi_1 - 1} \exp(-\mu_{i11} t^{\xi_1})}{1 - \exp(-\mu_{i11} s^{\xi_1} - \mu_{12})} dt,$$

em que $t_1 > 0$ é o menor instante de falha observado. Após manipulações algébricas o resultado da integral é dado por W_1

$$W_1 = - \frac{\exp(\mu_{i11}s^{\xi_1} + \mu_{12}) \Gamma\left(\frac{2\xi_2 + \xi_1}{\xi_1}, \mu_{i11}t^{\xi_1}\right)}{(\exp(\mu_{i11}s^{\xi_1} + \mu_{12}) - 1) \mu_{i11}^{\frac{2\xi_2}{\xi_1}}}$$

substituindo os intervalos de integração em W_1 temos que a esperança é finita.

- Se $T \geq s$
- ξ_1

$$\begin{aligned} E[U_{\xi_1} U_{\xi_1}^T] &= E \left[I(t_i > s) \left[I(X_T = 1) \left[\left(kik1(t_i)^{-1} \frac{\partial kik1(t_i)}{\partial \xi_1} \right)^2 - 2 \cdot kik1(t_i)^{-1} \frac{\partial kik1(t_i)}{\partial \xi_1} \frac{\partial kik2(t_i)}{\partial \xi_1} \right. \right. \right. \\ &+ \left. \left. \left(kik2(t_i)^{-1} \frac{\partial kik2(t_i)}{\partial \xi_1} \right)^2 \right] + I(X_T = 2) \left[\left(kik3(t_i)^{-1} \frac{\partial kik3(t_i)}{\partial \xi_1} \right)^2 - 2 \cdot kik3(t_i)^{-1} \frac{\partial kik3(t_i)}{\partial \xi_1} \right. \right. \\ &\left. \left. \frac{\partial kik4(t_i)}{\partial \xi_1} + \left(kik4(t_i)^{-1} \frac{\partial kik4(t_i)}{\partial \xi_1} \right)^2 \right] + I(X_T = 0) \left[\left(kik5(t_i)^{-1} \frac{\partial kik5(t_i)}{\partial \xi_1} \right)^2 \right] \right] \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} E[U_{\xi_1} U_{\xi_1}^T] &= E \left[I(t_i \geq s) I(X_T = 1) [s^{2\xi_1} \log^2(s) \mu_{i11}^2] + I(t_i \geq s) I(X_T = 2) [s^{2\xi_1} \log^2(s) \mu_{i11}^2] \right. \\ &\left. + I(t_i \geq s) I(X_T = 0) \cdot \right. \end{aligned}$$

$$\left. \left[\frac{s^{2\xi_1} \log^2(s) \mu_{i11}^2 \exp(2(-\exp(\mu_{i11}c^{\xi_2}) + \mu_{12} \exp(s-c) - s^{\xi_1} \mu_{i11} - \mu_{12} + 1))}{(\exp(\mu_{12} \exp(s-c) - s^{\xi_1} \mu_{i11} - \mu_{12} + \exp(-\mu_{i2}c^{\xi_2} - \mu_{12}) - \exp(-s^{\xi_1} \mu_{i11} - \mu_{12})))^2} \right]. \right.$$

Devido a dificuldade no cálculo da esperança foi utilizado propriedades da esperança condicional para facilitar o resultado, seja

$$\begin{aligned} E[X|Y = y] &= \int_{-\infty}^{\infty} x f_{x|y}(x, y) dx, \\ E[X] &= E[E[X|Y]] = \int_{-\infty}^{\infty} E[X|Y = y] f_y(y) dy. \end{aligned}$$

além disso, assumiu-se a censura tipo 1 e $C > s$ (tempo de censura maior que o ponto de corte s), desse modo as esperanças são calculadas da seguinte forma

$$\begin{aligned} E[I(T \geq s) I(X_T = 1) g(T)] &= E[E[I(T \geq s) g(T) | I(X_T = 1)]], \\ E[I(T \geq s) I(X_T = 2) g(T)] &= E[E[I(T \geq s) g(T) | I(X_T = 2)]], \\ E[I(T \geq s) I(X_T = 0) g(T)] &= E[E[I(T \geq s) g(T) | I(X_T = 0)]]. \end{aligned}$$

em que $g(T)$ é uma função que depende de T , no entanto, quando condiona-se ao indicador da causa de falha, a variável aleatória $T = \min(T^*, C)$ é definida da mesma maneira do capítulo 4. Assim podemos reescrever as expressões acima do seguinte modo:

$$\begin{aligned} E[I(T \geq s) I(X_T = 1) g(T)] &= E[E[I(T \geq s) g(T) | I(X_T = 1)]], \\ E[I(T \geq s) I(X_T = 2) g(T)] &= E[E[I(T \geq s) g(T) | I(X_T = 2)]], \\ E[I(C \geq s) I(X_T = 0) g(C)] &= E[E[I(C \geq s) g(C) | I(X_T = 0)]]. \end{aligned}$$

Para calcular a esperança é necessário obter a distribuição conjunta da variável aleatória

T , assim

$$P(T \leq t; X_T = 1 \cup X_T = 2) = P(T \leq t; X_T = 1) + P(T \leq t; X_T = 2) = FIA(1) + FIA(2)$$

$$P(T \leq t; X_T = 1 \cup X_T = 2) = 1 - \exp(-\mu_{i11}s^{\xi_1} + \mu_{i2}(\exp(-(t-s)) - \mu_{12})) + (1 - \exp(-\mu_{i2}t^{\xi_2})) \exp(-\mu_{i11}s^{\xi_1} - \mu_{12})$$

$$f(t; X_T = 1 \cup X_T = 2) = \frac{\partial P(T \leq t; X_T = 1 \cup X_T = 2)}{\partial t},$$

$$f(t; X_T = 1 \cup X_T = 2) = \mu_{i2} \exp(-\mu_{i11}s^{\xi_1}) (\exp(\mu_{i2} \exp(s-t) + s-t - \mu_{12}\mu_{i2}) + \xi_2 t^{\xi_1-1} \exp(-\mu_{i2}t^{\xi_2} - \mu_{12}))$$

sabe-se também que $P(X_t = 1) = 1 - \exp(-\mu_{i11}s^{\xi_1} - \mu_{12})$ e $P(X_t = 2) = \exp(-\mu_{i11}s^{\xi_1} - \mu_{12})$ então a função de densidade condicional as causas de falha é dada por

$$f_{T|X_T=1} = \frac{\mu_{12} \exp(-\mu_{i11}s^{\xi_1} + \mu_{12}(\exp(s-t) - 1) + s-t)}{1 - \exp(-\mu_{i11}s^{\xi_1} - \mu_{12})},$$

$$f_{T|X_T=2} = \frac{\mu_{i2}\xi_2 t^{\xi_2-1} \exp(-\mu_{i11}s^{\xi_1} - \mu_{i2}t^{\xi_2} - \mu_{12})}{\exp(-\mu_{i11}s^{\xi_1} - \mu_{12})}.$$

observando $E[U_{\xi_1} U_{\xi_1}^T]$ as funções $g(T)$ encontradas foram

1. $g(t) = 1$.

Note que para essas funções, o resultado não necessita calcular integrais e facilmente nota-se que a esperança é finita, pois se restringe somente a $P(X_T = 1)$ e $P(X_T = 2)$.

- β_1

$$E[U_{\beta_1} U_{\beta_1}^T] = E \left[I(t_i > s) \left[I(X_T = 1) \left[\left(kik1(t_i)^{-1} \frac{\partial kik1(t_i)}{\partial \beta_1} \right)^2 - 2 \cdot kik1(t_i)^{-1} \frac{\partial kik1(t_i)}{\partial \beta_1} \frac{\partial kik2(t_i)}{\partial \beta_1} + \left(\frac{\partial kik2(t_i)}{\partial \beta_1} \right)^2 \right] + I(X_T = 2) \left[\left(kik3(t_i)^{-1} \frac{\partial kik3(t_i)}{\partial \beta_1} \right)^2 - 2 \cdot kik3(t_i)^{-1} \frac{\partial kik3(t_i)}{\partial \beta_1} \frac{\partial kik4(t_i)}{\partial \beta_1} + \left(\frac{\partial kik4(t_i)}{\partial \beta_1} \right)^2 \right] + I(X_T = 0) \left[\left(kik5(t_i)^{-1} \frac{\partial kik5(t_i)}{\partial \beta_1} \right)^2 \right] \right] \right]$$

$$E[U_{\beta_1} U_{\beta_1}^T] = E \left[I(t_i \geq s) I(X_T = 1) \left[\mathbf{x}_{1i}^2 s^{2\xi_1} \exp(2\beta_1 \mathbf{x}_{1i} + 2\eta_1(\beta_0 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i})) \right] + \right.$$

$$\left. + I(t_i \geq s) I(X_T = 2) \left[\mathbf{x}_{1i}^2 s^{2\xi_1} \exp(2\beta_1 \mathbf{x}_{1i} + 2\eta_1(\beta_0 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i})) \right] + \right.$$

$$\left. + I(t_i \geq s) I(X_T = 0) \cdot \left[\left(\frac{-s^{\xi_1} \log(s) \mu_{i11} \exp(-\mu_{i2}c^{\xi_2} - s^{\xi_1} \mu_{i11} - \mu_{12}) \cdot (\exp(\mu_{12} \exp(s-c) + \mu_{i2}c^{\xi_2} - \exp(\mu_{i2}c^{\xi_2}) + 1))}{-\exp(-\mu_{i11}s^{\xi_1} - \mu_{12}) + \exp(-\mu_{i11}s^{\xi_1} + \mu_{12} \exp(-(c-s) - \mu_{12}) + \exp(-\mu_{i2}c^{\xi_2}) \cdot \exp(-\mu_{i11}s^{\xi_1} - \mu_{12}))} \right)^2 \right] \right]$$

observando $E[U_{\beta_1} U_{\beta_1}^T]$ as funções $g(T)$ encontradas foram

1. $g(t) = 1$.

Note que para essas funções, o resultado não necessita calcular integrais e facilmente nota-se que a esperança é finita, pois se restringe somente a $P(X_T = 1)$ e $P(X_T = 2)$.

- ξ_2

$$\begin{aligned}
 E[U_{\xi_2} U_{\xi_2}^T] &= E \left[I(t_i > s) \left[I(X_T = 1) \left[\left(kik1(t_i)^{-1} \frac{\partial kik1(t_i)}{\partial \xi_2} \right)^2 - 2 \cdot kik1(t_i)^{-1} \frac{\partial kik1(t_i)}{\partial \xi_2} \frac{\partial kik2(t_i)}{\partial \xi_2} \right. \right. \right. \\
 &\quad \left. \left. \left. + \left(\frac{\partial kik2(t_i)}{\partial \xi_2} \right)^2 \right] + I(X_T = 2) \left[\left(kik3(t_i)^{-1} \frac{\partial kik3(t_i)}{\partial \xi_2} \right)^2 - 2 \cdot kik3(t_i)^{-1} \frac{\partial kik3(t_i)}{\partial \xi_2} \right. \right. \right. \\
 &\quad \left. \left. \left. \frac{\partial kik4(t_i)}{\partial \xi_2} + \left(\frac{\partial kik4(t_i)}{\partial \xi_2} \right)^2 \right] + I(X_T = 0) \left[\left(kik5(t_i)^{-1} \frac{\partial kik5(t_i)}{\partial \xi_2} \right)^2 \right] \right] \right] \\
 E[U_{\xi_2} U_{\xi_2}^T] &= E[I(t_i \geq s)I(X_T = 1)[0] + \\
 &\quad + I(t_i \geq s)I(X_T = 2) \left[\log^2(t)(1 + \xi_2/2)^2 + \mu_{i2}^2 t^{2\xi_2} \log^2(t) - 2 \frac{(\xi_2 \log(t) + 1)}{\xi_2} \mu_{i2} t^{\xi_2} \log(t) \right] + \\
 &\quad + I(t_i \geq s)I(X_T = 0) \cdot \\
 &\quad \left[\left(\frac{-\mu_{i2} c^{\xi_2} \log(c) (\exp(-\mu_{i2} c^{\xi_2} - \mu_{12} - s^{\xi_1} \mu_{i11}))}{-\exp(-\mu_{i11} s^{\xi_1} - \mu_{12}) + \exp(-\mu_{i11} s^{\xi_1} + \mu_{12} \exp(-c - s) - \mu_{12}) + \exp(-\mu_{i2} c^{\xi_2}) \cdot \exp(-\mu_{i11} s^{\xi_1} - \mu_{12})} \right)^2 \right].
 \end{aligned}$$

Utilizando a mesma sequência de ideias descrita para ξ_1 , as funções $g(T)$ encontradas em $E[U_{\xi_2} U_{\xi_2}^T]$ foram

1. $g(t) = \log^2(t)$,
 2. $g(t) = \log^2(t)t^{2\xi_2}$
 3. $g(t) = \log^2(t)t^{\xi_2}$
1. $g(t) = \log^2(t)$,

$$\begin{aligned}
 E[I(T \geq s)I(X_T = 1) \log^2(t)] &= E[E[I(T \geq s) \log^2(t)|I(X_T = 1)]], \\
 E[I(T \geq s) \log^2(t)|I(X_T = 1)] &= \int I(T \geq s) \log^2(t) f_{T|X_T=1} dt, \\
 &= \int_s^c \log^2(t) \frac{\mu_{12} \exp(-\mu_{i11} s^{\xi_1} + \mu_{12}(\exp(s-t) - 1) + s - t)}{1 - \exp(-\mu_{i11} s^{\xi_1} - \mu_{12})} dt,
 \end{aligned}$$

Após manipulações algébricas o resultado da integral é dado por W_1

$$\begin{aligned}
 W_1 &= \frac{1}{(\exp(\exp(s-t)) - 1)(\exp(\mu_{i2} s^{\xi_1} + \mu_{12} - 1))} \left(\mu_{i2} \exp(-\mu_{i11} \mu_{12} + s + \mu_{12}) \right. \\
 &\quad \left(2t(\exp(\exp(s-t)) - 1) F_{33}(1, 1, 1; 2, 2, 2; t(\exp(\exp(s-t)) - 1)) + \log(t)(\log(t) \right. \\
 &\quad \left. \left. \left(\exp(t(\exp(s-t)\mu_{i2})) - 1 + 2(\log(t - \exp(\exp(s-t))\mu_{i2} + \gamma)) + 2\Gamma(0, t - \exp(\exp(s-t))\mu_{i2}) \right) \right).
 \end{aligned}$$

substituindo os intervalos de integração em W_1 temos que a esperança é finita.

2. $g(t) = \log^2(t)t^{2\xi_2}$,

$$E[I(T \geq s)I(X_T = 1) \log^2(t)t^{2\xi_2}] = E[E[I(T \geq s) \log^2(t)t^{2\xi_2} | I(X_T = 1)]],$$

$$E[I(T \geq s) \log^2(t)t^{2\xi_2} | I(X_T = 1)] = \int I(T \geq s) \log^2(t)t^{2\xi_2} f_{T|X_T=1} dt,$$

$$= \int_s^c \log^2(t)t^{2\xi_2} \frac{\mu_{12} \exp(-\mu_{i11}s^{\xi_1} + \mu_{12}(\exp(s-t) - 1) + s - t)}{1 - \exp(-\mu_{i11}s^{\xi_1} - \mu_{12})} dt,$$

Após manipulações algébricas o resultado da integral é dado por W_2

$$W_2 = \frac{1}{\exp(\mu_{i2}s^{\xi_1} + \mu_{12} - 1)} \left(\mu_{i2}t^{2\xi_2+1} \exp(-\mu_{i11}\mu_{12} + s + \mu_{12}) \right.$$

$$\left(\frac{{}_2F_{33}(2\xi_2 + 1, 2\xi_2 + 1, 2\xi_2 + 1; 2\xi_2 + 2, 2\xi_2 + 2, 2\xi_2 + 2; t(\exp(\exp(s-t)) - 1))}{(2\xi_2 + 1)^3} + \right.$$

$$\left. + \log(t)(\log(t)(t - t \exp((\exp(s-t)\mu_{i2})))^{-2\xi_2-1} + \Gamma(2\xi_2 + 1, 0, t - \exp(\exp(s-t))\mu_{i2}) \right)$$

$$\left. - \frac{{}_2F_{22}(2\xi_2 + 1, 2\xi_2 + 1; 2\xi_2 + 2, 2\xi_2 + 2; t(\exp(\exp(s-t)) - 1))}{(2\xi_2 + 1)^2} \right)$$

substituindo os intervalos de integração em W_2 temos que a esperança é finita.

3. $g(t) = \log^2(t)t^{\xi_2}$,

$$E[I(T \geq s)I(X_T = 1) \log^2(t)t^{\xi_2}] = E[E[I(T \geq s) \log^2(t) | I(X_T = 1)]],$$

$$E[I(T \geq s) \log^2(t)t^{\xi_2} | I(X_T = 1)] = \int I(T \geq s) \log^2(t)t^{\xi_2} f_{T|X_T=1} dt,$$

$$= \int_s^c \log^2(t)t^{\xi_2} \frac{\mu_{12} \exp(-\mu_{i11}s^{\xi_1} + \mu_{12}(\exp(s-t) - 1) + s - t)}{1 - \exp(-\mu_{i11}s^{\xi_1} - \mu_{12})} dt,$$

Após manipulações algébricas o resultado da integral é dado por W_3

$$W_3 = \frac{1}{\exp(\mu_{i2}s^{\xi_1} + \mu_{12} - 1)} \left(\mu_{i2}t^{\xi_2+1} \exp(-\mu_{i11}\mu_{12} + s + \mu_{12}) \right.$$

$$\left(\frac{{}_2F_{33}(\xi_2 + 1, \xi_2 + 1, \xi_2 + 1; \xi_2 + 2, \xi_2 + 2, \xi_2 + 2; t(\exp(\exp(s-t)) - 1))}{(2\xi_2 + 1)^3} + \right.$$

$$\left. + \log(t)(\log(t)(t - t \exp((\exp(s-t)\mu_{i2})))^{-\xi_2-1} + \Gamma(\xi_2 + 1, 0, t - \exp(\exp(s-t))\mu_{i2}) \right)$$

$$\left. - \frac{{}_2F_{22}(\xi_2 + 1, \xi_2 + 1; \xi_2 + 2, \xi_2 + 2; t(\exp(\exp(s-t)) - 1))}{(2\xi_2 + 1)^2} \right).$$

em que

$\Gamma(a, x_0, y_0)$ = função gamma incompleta generalizada.

substituindo os intervalos de integração em W_3 temos que a esperança é finita.

- β_2

$$\begin{aligned}
E \left[U_{\beta_2} U_{\beta_2}^T \right] &= E \left[I(t_i > s) \left[I(X_T = 1) \left[\left(kik1(t_i)^{-1} \frac{\partial kik1(t_i)}{\partial \beta_2} \right)^2 - 2 \cdot kik1(t_i)^{-1} \frac{\partial kik1(t_i)}{\partial \beta_2} \frac{\partial kik2(t_i)}{\partial \beta_2} \right. \right. \right. \\
&\quad \left. \left. \left. + \left(\frac{\partial kik2(t_i)}{\partial \beta_2} \right)^2 \right] + I(X_T = 2) \left[\left(kik3(t_i)^{-1} \frac{\partial kik3(t_i)}{\partial \beta_2} \right)^2 - 2 \cdot kik3(t_i)^{-1} \frac{\partial kik3(t_i)}{\partial \beta_2} \right. \right. \right. \\
&\quad \left. \left. \left. \frac{\partial kik4(t_i)}{\partial \beta_2} + \left(\frac{\partial kik4(t_i)}{\partial \beta_2} \right)^2 \right] + I(X_T = 0) \left[\left(kik5(t_i)^{-1} \frac{\partial kik5(t_i)}{\partial \beta_2} \right)^2 \right] \right] \right] \\
E \left[U_{\beta_2} U_{\beta_2}^T \right] &= E \left[I(t_i \geq s) I(X_T = 1) [0] + \right. \\
&\quad \left. + I(t_i \geq s) I(X_T = 2) \left[\frac{\mathbf{x}_{2i}^2}{\mu_{i2}^2} \exp(2\beta_2 \mathbf{x}_{2i} + 2\eta_2(\beta_0 \mathbf{x}_{2i} + b_{0i})) - \right. \right. \\
&\quad \left. \left. - 2 \frac{\mathbf{x}_{2i}}{\mu_{i2}} \exp(2\beta_2 \mathbf{x}_{2i} + 2\eta_2(\beta_0 \mathbf{x}_{2i} + b_{0i})) \xi_2 t^{\xi_2 - 1} + \xi_2^2 t^{2\xi_2 - 2} \exp(2\beta_2 \mathbf{x}_{2i} + 2\eta_2(\beta_0 \mathbf{x}_{2i} + b_{0i})) \right] + \right. \\
&\quad \left. + I(t_i \geq s) I(X_T = 0) \cdot \right. \\
&\quad \left. \left[\left(\frac{-\mathbf{x}_{2i} c^{\xi_2} (\exp(-c^{\xi_2} \exp(\beta_2 \mathbf{x}_{2i} + \eta_2(\beta_0 \mathbf{x}_{2i} + b_{0i})) + \mathbf{x}_{2i} \beta_2 - s^{\xi_1} \exp(\beta_1 \mathbf{x}_{1i} + \eta_1(\beta_0 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i})) - \mu_{12} + \eta_2(\beta_0 \mathbf{x}_{2i} + b_{0i})))}{-\exp(-\mu_{i11} s^{\xi_1} - \mu_{12}) + \exp(-\mu_{i11} s^{\xi_1} + \mu_{12} \exp(-c - s) - \mu_{12}) + \exp(-\mu_{i2} c^{\xi_2}) \cdot \exp(-\mu_{i11} s^{\xi_1} - \mu_{12})} \right)^2 \right] \right].
\end{aligned}$$

Utilizando a mesma seqüência de ideias descrita para ξ_1 , as funções $g(T)$ encontradas em $E \left[U_{\beta_2} U_{\beta_2}^T \right]$ foram

1. $g(t) = t^{2\xi_2 - 2}$,
2. $g(t) = t^{\xi_2}$,

Desse modo, para cada item acima é necessário que a esperança seja finita, a seguir tem-se o cálculo da esperança

1. $g(t) = t^{2\xi_2 - 2}$,

$$\begin{aligned}
E[I(T > s) I(X_T = 1) t^{2\xi_2 - 2}] &= E[E[I(T > s) t^{2\xi_2} | I(X_T = 1)]], \\
E[I(T > s) t^{2\xi_2} | I(X_T = 1)] &= \int I(T > s) t^{2\xi_2 - 2} f_{T|X_T=1} dt, \\
&= \int_s^c t^{2\xi_2 - 2} \frac{\mu_{12} \exp(-\mu_{i11} s^{\xi_1} + \mu_{12} (\exp(s - t) - 1) + s - t)}{1 - \exp(-\mu_{i11} s^{\xi_1} - \mu_{12})} dt,
\end{aligned}$$

em que $t_1 > 0$ é o menor instante de falha observado. Após manipulações algébricas o resultado da integral é dado por W_1

$$\begin{aligned}
W_1 &= \frac{\mu_{i2} (\exp(\exp(s - t)) - 1) t^{2\xi_2} \exp(-\mu_{i11} \mu_{12} + s + \mu_{12})}{\exp(\mu_{i11} s^{\xi_1} + \mu_{12} - 1)} \\
&\quad \cdot (t - \exp(\exp(s - t))) \mu_{i2} \Gamma((2\xi_2 - 1), t - \exp(\exp(s - t))) \mu_{i2}
\end{aligned}$$

substituindo os intervalos de integração em W_1 temos que a esperança é finita.

2. $g(t) = t^{\xi_2 - 1}$,

$$\begin{aligned}
 E[I(T > s)I(X_T = 1)t^{\xi_2-1}] &= E[E[I(T > s)t^{\xi_2-1}|I(X_T = 1)]], \\
 E[I(T > s)t^{\xi_2-1}|I(X_T = 1)] &= \int I(T > s)t^{\xi_2-1}f_{T|X_T=1}dt, \\
 &= \int_s^c t^{\xi_2-1} \frac{\mu_{12} \exp(-\mu_{i11}s^{\xi_1} + \mu_{12}(\exp(s-t) - 1) + s-t)}{1 - \exp(-\mu_{i11}s^{\xi_1} - \mu_{12})} dt,
 \end{aligned}$$

em que $t_1 > 0$ é o menor instante de falha observado. Após manipulações algébricas o resultado da integral é dado por W_2

$$W_2 = - \frac{\mu_{i2} t^{\xi_2} \exp(-\mu_{i11} \mu_{12} + s + \mu_{12})(t - \exp(\exp(s-t)) \mu_{i2})^{-\xi_2} \Gamma((\xi_2, t - \exp(\exp(s-t)) \mu_{i2}))}{\exp(\mu_{i11} s^{\xi_1} + \mu_{12} - 1)}$$

substituindo os intervalos de integração em W_2 temos que a esperança é finita.

- μ_{12}

$$\begin{aligned}
 E[U_{\mu_{12}} U_{\mu_{12}}^T] &= E \left[I(t_i > s) \left[I(X_T = 1) \left[\left(kik1(t_i)^{-1} \frac{\partial kik1(t_i)}{\partial \mu_{12}} \right)^2 - 2 \cdot kik1(t_i)^{-1} \frac{\partial kik1(t_i)}{\partial \mu_{12}} \frac{\partial kik2(t_i)}{\partial \mu_{12}} \right. \right. \right. \\
 &\quad \left. \left. \left. + \left(\frac{\partial kik2(t_i)}{\partial \mu_{12}} \right)^2 \right] + I(X_T = 2) \left[\left(kik3(t_i)^{-1} \frac{\partial kik3(t_i)}{\partial \mu_{12}} \right)^2 - 2 \cdot kik3(t_i)^{-1} \frac{\partial kik3(t_i)}{\partial \mu_{12}} \frac{\partial kik4(t_i)}{\partial \mu_{12}} \right. \right. \right. \\
 &\quad \left. \left. \left. + \left(\frac{\partial kik4(t_i)}{\partial \mu_{12}} \right)^2 \right] + I(X_T = 0) \left[\left(kik5(t_i)^{-1} \frac{\partial kik5(t_i)}{\partial \mu_{12}} \right)^2 \right] \right] \right]
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 E[U_{\mu_{12}} U_{\mu_{12}}^T] &= E \left[I(t_i \geq s) I(X_T = 1) \left[\left(\frac{1 - \exp(s-t)}{\mu_{i2} \xi_2 t^{\xi_2-1}} \right)^2 + (1 - \exp(s-t))^2 - 2 \frac{(1 - \exp(s-t))^2}{\mu_{i2} \xi_2 t^{\xi_2-1}} \right] + I \right. \\
 &\quad \left. + I(t_i \geq s) I(X_T = 0) \cdot \left[\left(\frac{(\exp(s-c) - 1) \cdot \exp(\exp(s-c) \mu_{12} - \mu_{12} - s^{\xi_1} - \exp(-\mu_{12} - \mu_{i2} c^{\xi_2} - s^{\xi_1} \mu_{i11}) + \exp(-\mu_{12} - s^{\xi_1} \mu_{i11}))}{-\exp(-\mu_{i11} s^{\xi_1} - \mu_{12}) + \exp(-\mu_{i11} s^{\xi_1} + \mu_{12} \exp(-(c-s) - \mu_{12}) + \exp(-\mu_{i2} c^{\xi_2}) \cdot \exp(-\mu_{i11} s^{\xi_1} - \mu_{12}))} \right)^2 \right] \right].
 \end{aligned}$$

Utilizando a mesma sequência de ideias descrita para ξ_1 , as funções $g(T)$ encontradas em $E[U_{\mu_{12}} U_{\mu_{12}}^T]$ foram

1. $g(t) = (1 - \exp(s-t))^2$,
2. $g(t) = (1 - \exp(s-t))^2 t^{1-\xi_2}$.
1. $g(t) = (1 - \exp(s-t))^2$,

$$E[I(T > s)I(X_T = 1)(1 - \exp(s-t))^2] = E[E[I(T > s)(1 - \exp(s-t))^2|I(X_T = 1)]],$$

$$\begin{aligned}
 E[I(T > s)(1 - \exp(s-t))^2|I(X_T = 1)] &= \int I(T > s)(1 - \exp(s-t))^2 f_{T|X_T=1} dt, \\
 &= \int_s^c (1 - \exp(s-t))^2 \frac{\mu_{12} \exp(-\mu_{i11} s^{\xi_1} + \mu_{12}(\exp(s-t) - 1) + s-t)}{1 - \exp(-\mu_{i11} s^{\xi_1} - \mu_{12})} dt,
 \end{aligned}$$

em que $t_1 > 0$ é o menor instante de falha observado. Após manipulações algébricas o resultado da integral é dado por W_1

$$W_1 = \left(\begin{aligned} &\mu_{i2}(\exp(\exp(s-t+4))\mu_{i2}^2 - 2\exp(\exp(s-t+3))(t+\mu_{i2}+1)) \\ &+ \exp(\exp(s-t+2)) + \exp(s-t+2)(4\mu_{i2}+2) \\ &+ \exp(s-t+2)\mu_{i2}^2 + 2\mu_{i2}\exp(s-t+2) + 2\exp(s-t+2) - 2\exp(s-t)(t+\mu_{i2}+1) + 1 \\ &\exp(\exp(s-t)\mu_{i2} - \mu_{i11}\mu_{12} + s-t+\mu_{12}) \end{aligned} \right) (\exp(\exp(s-t)) - 1)^{-3} \cdot \\ (\exp(\mu_{i11}s^{\xi_1} + \mu_{12}) - 1)^{-1}$$

substituindo os intervalos de integração em W_1 temos que a esperança é finita.

$$2. g(t) = (1 - \exp(s-t))^2 t^{1-\xi_2},$$

$$E[I(T > s)I(X_T = 1)(1 - \exp(s-t))^2] = E[E[I(T > s)(1 - \exp(s-t))^2 t^{1-\xi_2} | I(X_T = 1)]],$$

$$E[I(T > s)(1 - \exp(s-t))^2 | I(X_T = 1)] = \int I(T > s)(1 - \exp(s-t))^2 t^{1-\xi_2} f_{T|X_T=1} dt, \\ = \int_s^c (1 - \exp(s-t))^2 t^{1-\xi_2} \frac{\mu_{12} \exp(-\mu_{i11}s^{\xi_1} + \mu_{12}(\exp(s-t) - 1) + s-t)}{1 - \exp(-\mu_{i11}s^{\xi_1} - \mu_{12})} dt,$$

em que $t_1 > 0$ é o menor instante de falha observado. Após manipulações algébricas o resultado da integral é dado por W_2

$$W_2 = - \left(\begin{aligned} &(\mu_{i2}t^{-\xi_2} \exp(-\mu_{i11}\mu_{12} + s + \mu_{12})(t - \exp(\exp(s-t)))\mu_{i2})^{\xi_2} \\ &((\exp(\exp(s-t)) - 1)^2 \Gamma(2 - \xi_2, t - \exp(\exp(s-t)))\mu_{i2}) + \\ &\exp(s-t)(2(\exp(\exp(s-t)) - 1)\Gamma(3 - \xi_2, t - \exp(\exp(s-t)))\mu_{i2}) + \\ &\exp(s-t)\Gamma(4 - \xi_2 - 2, t - \exp(\exp(s-t)))\mu_{i2} \end{aligned} \right) \\ (\exp(\exp(s-t)) - 1)^{-4} (\exp(\mu_{i11}s^{\xi_1} + \mu_{12}) - 1)^{-1}.$$

substituindo os intervalos de integração em W_2 temos que a esperança é finita.

- η_j

$$E[U_{\eta_j} U_{\eta_j}^T] = E \left[I(t_i > s) \left[I(X_T = 1) \left[\left(kik1(t_i)^{-1} \frac{\partial kik1(t_i)}{\partial \eta_j} \right)^2 - 2 \cdot kik1(t_i)^{-1} \frac{\partial kik1(t_i)}{\partial \eta_j} \frac{\partial kik2(t_i)}{\partial \eta_j} \right. \right. \right. \\ \left. \left. + \left(\frac{\partial kik2(t_i)}{\partial \eta_j} \right)^2 \right] + I(X_T = 2) \left[\left(kik3(t_i)^{-1} \frac{\partial kik3(t_i)}{\partial \eta_j} \right)^2 - 2 \cdot kik3(t_i)^{-1} \frac{\partial kik3(t_i)}{\partial \eta_j} \right. \right. \\ \left. \left. \frac{\partial kik4(t_i)}{\partial \eta_j} + \left(\frac{\partial kik4(t_i)}{\partial \eta_j} \right)^2 \right] + I(X_T = 0) \left[\left(kik5(t_i)^{-1} \frac{\partial kik5(t_i)}{\partial \eta_j} \right)^2 \right] \right] \right]$$

$$\begin{aligned}
 E \left[U_{\eta_j} U_{\eta_j}^T \right] &= E \left[I(t_i \geq s) I(X_T = 1) \left[s^{2\xi_1} (\beta_0 x_{1i} + b_{0i})^2 \exp(2\beta_1 x_{1i} + 2\eta_j (\beta_0 x_{1i} + b_{0i})) \right] \right. \\
 &+ I(t_i \geq s) I(X_T = 2) \left[s^{2\xi_1} (\beta_0 x_{1i} + b_{0i})^2 \exp(2\beta_1 x_{1i} + 2\eta_j (\beta_0 x_{1i} + b_{0i})) \right] \\
 &+ I(t_i \geq s) I(X_T = 0) \cdot \\
 &\left. \left[\left((-s^{\xi_1} (\beta_0 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i}) (\exp(\mu_{12} \exp(s - c) + \exp(\beta_0 \mathbf{x}_{2i} + b_{0i}) \eta_2 \right. \right. \right. \\
 &+ \beta_2 \mathbf{x}_{2i}) c^{\xi_2} - \exp(\exp(\eta_2 (\beta_0 \mathbf{x}_{2i} + b_{0i}) + \beta_2 \mathbf{x}_{2i}) \\
 &t_i^{\xi_2} + 1) \exp(-s^{\xi_1} \exp(\eta_j (\beta_0 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i}) + \beta_1 \mathbf{x}_{1i})) + (\beta_0 \mathbf{x}_{1i} + b_{0i}) \eta_1 - \exp(\eta_2 (\beta_0 \mathbf{x}_{2i} + b_{0i}) + \beta_2 \mathbf{x}_{2i}) c^{\xi_2} \\
 &\left. \left. \left. + \beta_1 \mathbf{x}_{1i} - \mu_{12} \right) \right)^2 \right. \right. \\
 &\left. \left. \left. \left(-\exp(-\boldsymbol{\mu}_{i11} s^{\xi_1} - \mu_{12}) + \exp(-\boldsymbol{\mu}_{i11} s^{\xi_1} + \mu_{12} \exp(-(c - s)) - \mu_{12}) + \exp(-\boldsymbol{\mu}_{i2} c^{\xi_2}) \cdot \exp(-\boldsymbol{\mu}_{i11} s^{\xi_1} - \mu_{12}) \right)^2 \right) \right] \right) \\
 \text{observando } E \left[U_{\eta_j} U_{\eta_j}^T \right] &\text{ as funções } g(T) \text{ encontradas foram}
 \end{aligned}$$

1. $g(t) = 1$.

Note que para essas funções, o resultado não necessita calcular integrais e facilmente nota-se que a esperança é finita, pois se restringe somente a $P(X_T = 1)$ e $P(X_T = 2)$.

A.1.2 Existência do EMV

Para provar a existência é necessário utilizar um lema e proposição que foram demonstrados em Loose (2019).

Lema A.1.2.1. *Sejam \mathbf{x} e \mathbf{y} dois vetores $p \times 1$ tais que $\mathbf{y}^T \mathbf{y} = 1$ e a função $f(\mathbf{y}) = \mathbf{y}^T \mathbf{x}$. Então $\max_{\mathbf{y}^T \mathbf{y} = 1} f(\mathbf{y}) = \|\mathbf{x}\|$.*

Proposição A.1.2.1. *Seja $\boldsymbol{\lambda} \neq 0$ um vetor, \mathbf{A} uma matriz hermitiniana $p \times p$ e os autovalores de \mathbf{A} ordenados $ch_1(\mathbf{A}) \geq \dots \geq ch_p(\mathbf{A})$. Então*

$$ch_p(\mathbf{A}) \frac{\min_{\boldsymbol{\lambda} \neq 0} \boldsymbol{\lambda}^T \mathbf{A} \boldsymbol{\lambda}}{\boldsymbol{\lambda}^T \boldsymbol{\lambda}} = \min_{\boldsymbol{\lambda} \boldsymbol{\lambda}^T = 1} \boldsymbol{\lambda}^T \mathbf{A} \boldsymbol{\lambda} \quad \text{e} \quad ch_1(\mathbf{A}) \frac{\max_{\boldsymbol{\lambda} \neq 0} \boldsymbol{\lambda}^T \mathbf{A} \boldsymbol{\lambda}}{\boldsymbol{\lambda}^T \boldsymbol{\lambda}} = \max_{\boldsymbol{\lambda} \boldsymbol{\lambda}^T = 1} \boldsymbol{\lambda}^T \mathbf{A} \boldsymbol{\lambda}.$$

A demonstração para o modelo conjunto da Weibull Imprópria é semelhante a encontrada em Loose (2019). Então para algum n e $\delta > 0$, seja o evento

$$l(\mathbf{y}, \boldsymbol{\theta}') - l(\mathbf{y}, \boldsymbol{\theta}) < 0, \quad \text{para todo } \boldsymbol{\theta}' \in \partial B_{\boldsymbol{\theta}}(\delta),$$

em que $\partial B_{\boldsymbol{\theta}}(\delta)$ é a borda de $B_{\boldsymbol{\theta}}(\delta)$, ou seja, existe um máximo local no interior de $B_{\boldsymbol{\theta}}(\delta)$. Desse modo, basta mostrar que para algum $\tau > 0$ fixado, existem $\delta > 0$ e n_1 tal que

$$P_{\boldsymbol{\theta}} \left(l(\mathbf{y}, \boldsymbol{\theta}') - l(\mathbf{y}, \boldsymbol{\theta}) < 0, \quad \text{para todo } \boldsymbol{\theta}' \in \partial B_{\boldsymbol{\theta}}(\delta) \right) \geq 1 - \tau, \quad \text{para todo } n \geq n_0, \tag{A.4}$$

para cada $\boldsymbol{\theta} \in \Theta$.

Restringiu-se ao caso em que $\boldsymbol{\theta}' \in \partial B_{\boldsymbol{\theta}}(\delta)$. Expandindo em série de Taylor a função de log-verossimilhança $l(\mathbf{y}, \boldsymbol{\theta}')$ em torno de $\boldsymbol{\theta}$ e satisfazendo a condição A1, tem-se

$$l(\mathbf{y}, \boldsymbol{\theta}') - l(\mathbf{y}, \boldsymbol{\theta}) = (\boldsymbol{\theta}' - \boldsymbol{\theta})^T U_{\boldsymbol{\theta}} - \frac{1}{2} (\boldsymbol{\theta}' - \boldsymbol{\theta})^T J_{\boldsymbol{\theta}^*} (\boldsymbol{\theta}' - \boldsymbol{\theta}), \tag{A.5}$$

com $\boldsymbol{\theta}^* = h\boldsymbol{\theta}' + (1-h)\boldsymbol{\theta}$ e $h \in (0, 1)$. Considere $\boldsymbol{\lambda} = K_{\boldsymbol{\theta}}^{1/2}(\boldsymbol{\theta}' - \boldsymbol{\theta})/\delta$, reescrevemos (A.5) e assim segue que

$$l(\mathbf{y}, \boldsymbol{\theta}') - l(\mathbf{y}, \boldsymbol{\theta}) = \delta \boldsymbol{\lambda}^T K_{\boldsymbol{\theta}}^{-1/2} U_{\boldsymbol{\theta}} - \frac{1}{2} \delta^2 \boldsymbol{\lambda}^T K_{\boldsymbol{\theta}}^{-1/2} J_{\boldsymbol{\theta}^*} K_{\boldsymbol{\theta}}^{-1/2} \boldsymbol{\lambda}. \quad (\text{A.6})$$

em (A.6) é possível obter algumas relações úteis, elucidadas a seguir

$$\begin{aligned} l(\mathbf{y}, \boldsymbol{\theta}') - l(\mathbf{y}, \boldsymbol{\theta}) &< 0, \\ \Leftrightarrow \delta \boldsymbol{\lambda}^T K_{\boldsymbol{\theta}}^{-1/2} U_{\boldsymbol{\theta}} - \frac{1}{2} \delta^2 \boldsymbol{\lambda}^T K_{\boldsymbol{\theta}}^{-1/2} J_{\boldsymbol{\theta}^*} K_{\boldsymbol{\theta}}^{-1/2} \boldsymbol{\lambda} &< 0, \\ \Leftrightarrow \max_{\boldsymbol{\lambda} \neq 0} \boldsymbol{\lambda}^T K_{\boldsymbol{\theta}}^{-1/2} U_{\boldsymbol{\theta}} &< \frac{1}{2} \delta \inf_{\boldsymbol{\lambda} \neq 0} \boldsymbol{\lambda}^T K_{\boldsymbol{\theta}}^{-1/2} J_{\boldsymbol{\theta}^*} K_{\boldsymbol{\theta}}^{-1/2} \boldsymbol{\lambda}. \end{aligned}$$

note que,

$$P_{\boldsymbol{\theta}} \left(l(\mathbf{y}, \boldsymbol{\theta}') - l(\mathbf{y}, \boldsymbol{\theta}) < 0 \right) \geq P_{\boldsymbol{\theta}} \left(\max_{\boldsymbol{\lambda} \neq 0} \boldsymbol{\lambda}^T K_{\boldsymbol{\theta}}^{-1/2} U_{\boldsymbol{\theta}} < \frac{1}{2} \delta \inf_{\boldsymbol{\lambda} \neq 0} \boldsymbol{\lambda}^T K_{\boldsymbol{\theta}}^{-1/2} J_{\boldsymbol{\theta}^*} K_{\boldsymbol{\theta}}^{-1/2} \boldsymbol{\lambda} \right).$$

Então, para mostrar (A.4), basta mostrar que

$$P_{\boldsymbol{\theta}} \left(\max_{\boldsymbol{\lambda} \neq 0} \boldsymbol{\lambda}^T K_{\boldsymbol{\theta}}^{-1/2} U_{\boldsymbol{\theta}} < \frac{1}{2} \delta \inf_{\boldsymbol{\lambda} \neq 0} \boldsymbol{\lambda}^T K_{\boldsymbol{\theta}}^{-1/2} J_{\boldsymbol{\theta}^*} K_{\boldsymbol{\theta}}^{-1/2} \boldsymbol{\lambda} \right) \geq 1 - \tau \quad \text{para algum } n > n_1.$$

Assim, devido ao fato de $\boldsymbol{\theta}' \in \partial B_{\boldsymbol{\theta}}(\delta)$, temos $\boldsymbol{\lambda}^T \boldsymbol{\lambda} = 1$, pois $\boldsymbol{\lambda}^T \boldsymbol{\lambda} = (\boldsymbol{\theta}' - \boldsymbol{\theta})^T K_{\boldsymbol{\theta}}^{1/2} K_{\boldsymbol{\theta}}^{1/2} (\boldsymbol{\theta}' - \boldsymbol{\theta}) = \delta$.

Utilizando a proposição (A.1.2.1), segue que

$$\inf_{\boldsymbol{\lambda}^T \boldsymbol{\lambda} = 1} \boldsymbol{\lambda}^T K_{\boldsymbol{\theta}}^{-1/2} J_{\boldsymbol{\theta}^*} K_{\boldsymbol{\theta}}^{-1/2} \boldsymbol{\lambda} = ch_p \left(K_{\boldsymbol{\theta}}^{-1/2} J_{\boldsymbol{\theta}^*} K_{\boldsymbol{\theta}}^{-1/2} \right).$$

Do Lema (A.1.2.1) ocorre que $\max_{\boldsymbol{\lambda}^T \boldsymbol{\lambda} = 1} \boldsymbol{\lambda}^T K_{\boldsymbol{\theta}}^{-1/2} U_{\boldsymbol{\theta}} = \|K_{\boldsymbol{\theta}}^{-1/2} U_{\boldsymbol{\theta}}\|$. Para mostrar (A.4) é suficiente mostrar que para algum $\tau > 0$ e $\delta > 0$.

$$P_{\boldsymbol{\theta}} \left(\|K_{\boldsymbol{\theta}}^{-1/2} U_{\boldsymbol{\theta}}\|^2 < \delta^2 \left(ch_p \left(K_{\boldsymbol{\theta}}^{-1/2} J_{\boldsymbol{\theta}^*} K_{\boldsymbol{\theta}}^{-1/2} \right) \right)^2 / 4, \quad \text{para todo } \boldsymbol{\theta}' \in \partial B_{\boldsymbol{\theta}}(\delta) \right) \geq 1 - \tau, \quad (\text{A.7})$$

para algum $n > n_1$ suficientemente grande.

Da condição C5 e usando a proposição (A.1.2.1), tem-se

$$\begin{aligned} \lim_{n \rightarrow \infty} P_{\boldsymbol{\theta}} \left(\boldsymbol{\lambda}^T K_{\boldsymbol{\theta}}^{-1/2} J'_{\boldsymbol{\theta}} K_{\boldsymbol{\theta}}^{-1/2} \boldsymbol{\lambda} \geq c, \quad \boldsymbol{\theta}' \in \partial B_{\boldsymbol{\theta}}(\delta) \right) &= 1 \\ \Leftrightarrow \lim_{n \rightarrow \infty} P_{\boldsymbol{\theta}} \left(ch_p(K_{\boldsymbol{\theta}}^{-1/2} J'_{\boldsymbol{\theta}} K_{\boldsymbol{\theta}}^{-1/2}) \geq c, \quad \boldsymbol{\theta}' \in \partial B_{\boldsymbol{\theta}}(\delta) \right) &= 1 \\ \Leftrightarrow \lim_{n \rightarrow \infty} P_{\boldsymbol{\theta}} \left(ch_p(K_{\boldsymbol{\theta}}^{-1/2} J_{\boldsymbol{\theta}^*} K_{\boldsymbol{\theta}}^{-1/2}) \geq c, \quad \boldsymbol{\theta}' \in \partial B_{\boldsymbol{\theta}}(\delta) \right) &= 1. \end{aligned}$$

Notemos que,

$$E \left(K_{\boldsymbol{\theta}}^{-1/2} U_{\boldsymbol{\theta}} U_{\boldsymbol{\theta}}^T K_{\boldsymbol{\theta}}^{-1/2} \right) = K_{\boldsymbol{\theta}}^{-1/2} E \left(U_{\boldsymbol{\theta}} U_{\boldsymbol{\theta}}^T \right) K_{\boldsymbol{\theta}}^{-1/2} = K_{\boldsymbol{\theta}}^{-1/2} K_{\boldsymbol{\theta}} K_{\boldsymbol{\theta}}^{-1/2} = \mathbf{I}_p.$$

Logo, resulta em $E\left(\|K_{\boldsymbol{\theta}}^{-1/2}U_{\boldsymbol{\theta}}\|^2\right) = p$. Pela desigualdade de Markov, tem-se

$$P_{\boldsymbol{\theta}}\left(\|K_{\boldsymbol{\theta}}^{-1/2}U_{\boldsymbol{\theta}}\|^2 < (\delta c)^2/4\right) \geq 1 - \frac{4p}{(\delta c)^2} = 1 - \tau,$$

para $\delta^2 = 4p/c^2\tau$ e $n > n_0$ suficientemente grande, ou seja, a condição de existência está satisfeita.

A.1.3 Consistência do EMV

Note que (A.4) implica que para algum $\tau > 0$, existem $\delta > 0$ e n_1 tais que

$$P_{\boldsymbol{\theta}}\left(\|K_{\boldsymbol{\theta}}^{1/2}(\hat{\boldsymbol{\theta}}_n - \boldsymbol{\theta})\|\right) \leq 1 - \tau,$$

Por suposição, a condição A4 é satisfeita, logo $\hat{\boldsymbol{\theta}}_n$ é um estimador consistente para $\boldsymbol{\theta}$.

Apêndice B

Estimação e Predição para o Modelo Fine-Gray

Estimação e predição com dados completos

Devido às peculiaridades provenientes dos dados com riscos competitivos, Fine e Gray (1999) dividiram o estudo de estimação em três casos: para dados completos (sem censura); censura tipo à direita (ou “censura completa” conforme terminologia dos autores); e dados incompletos (com censura).

Considere então inicialmente a situação sem censura. Neste caso, cada paciente na amostra falha por uma dentre as k possíveis causas. Conforme já discutido, X_T denota o tipo de falha e $X_T \in \{2, 3\}$. Desse modo define-se:

$R_i :=$ O conjunto de risco para o tempo de falha para o i ésimo indivíduo.

$R_i = \{j : (T_j \geq T_i) \cup (T_j \leq T_i \cap X_{T_j} \neq 2)\}$.

Por meio do conjunto de risco acima, pode-se utilizar a verossimilhança parcial para o modelo de Fine-Gray, dado por

$$L(\boldsymbol{\beta}_2) = \prod_{i=1}^n \left[\frac{\lambda_0(T_i) \exp\{\tilde{\mathbf{x}}_{2i}(t_i \wedge T_i)\boldsymbol{\beta}_2^T\} \Delta T_i}{\sum_{h \in R_i} \lambda_0(T_i) \exp\{\tilde{\mathbf{x}}_{2h}(t_i \wedge T_i)\boldsymbol{\beta}_2^T\} \Delta T_i} \right]^{I(X_{T_i}=2)} = \prod_{i=1}^n \left[\frac{\exp\{\tilde{\mathbf{x}}_{2i}(t_i \wedge T_i)\boldsymbol{\beta}_2^T\}}{\sum_{h \in R_i} \exp\{\tilde{\mathbf{x}}_{2h}(t_i \wedge T_i)\boldsymbol{\beta}_2^T\}} \right]^{I(X_{T_i}=2)}.$$

em que $\boldsymbol{\beta}_2$, é vetor de parâmetros e a função de log-verossimilhança é

$$l(\boldsymbol{\beta}_2^T) = \log\{L(\boldsymbol{\beta}_2^T)\} = \sum_{i=1}^n I(X_{T_i} = 2) \cdot \left(\tilde{\mathbf{x}}_{2i}(t_i \wedge T_i)\boldsymbol{\beta}_2^T - \log \left[\sum_{h \in R_i} \exp\{\tilde{\mathbf{x}}_{2h}(t_i \wedge T_i)\boldsymbol{\beta}_2^T\} \right] \right).$$

Estimativas de $\boldsymbol{\beta}_2$ são obtidas numericamente, pela maximização de $l(\boldsymbol{\beta}_2)$.

$$U(\boldsymbol{\beta}_2) = \sum_{i=1}^n I(X_{T_i} = 2) \cdot \left(\tilde{\mathbf{x}}_{2i}(t_i \wedge T_i) - \frac{\sum_{h \in R_i} \tilde{\mathbf{x}}_{2h}(t_i \wedge T_i) \exp\{\tilde{\mathbf{x}}_{2h}(t_i \wedge T_i)\boldsymbol{\beta}_2^T\}}{\sum_{h \in R_i} \exp\{\tilde{\mathbf{x}}_{2h}(t_i \wedge T_i)\boldsymbol{\beta}_2^T\}} \right).$$

Pode-se reformular $U(\boldsymbol{\beta}_2)$ em termos de processos de contagem. Para isso, defina $N_i(t) = I(T_i \leq t, X_{T_i} = 2)$ e $Y_i(t) = 1 - N_i(t-)$, desse modo tem-se

$$U(\boldsymbol{\beta}_2) = \sum_{i=1}^n \int_0^\infty \left[\mathbf{x}_{2i}(s) - \frac{\sum_h Y_h(s) \mathbf{x}_{2h}(s) \exp\{\mathbf{x}_{2h}(s) \boldsymbol{\beta}_2^T\}}{\sum_h Y_h(s) \exp\{\mathbf{x}_{2h}(s) \boldsymbol{\beta}_2^T\}} \right] \cdot dN_i(s). \quad (\text{B.1})$$

O processo de contagem $N_i(t)$ tem um compensador, $A_i(t, \boldsymbol{\beta}_2) = \int_0^t Y_i(u) \lambda_0(u) \exp\{\mathbf{x}_{2i}(u) \boldsymbol{\beta}_2^T\} du$, $F^1(t)$ é a filtragem para os dados completos e segundo [Fine e Gray \(1999\)](#), $M^1(t, \boldsymbol{\beta}_0) = N_i(t) - A_i(t, \boldsymbol{\beta}_0)$ satisfaz a definição de martingal sob $F^1(t)$, no entanto este filtro natural não será o mesmo que a filtragem para a taxa de falha da causa-específica.

A estimação dos parâmetros do modelo (4.35) é semelhante aos dos parâmetros do modelo de Cox, com uma pequena diferença em relação ao conjunto de riscos e o processo martingal. Usando as técnicas de [Rebolledo \(1978\)](#) obtêm-se que $n^{1/2}(\hat{\boldsymbol{\beta}}_2 - \boldsymbol{\beta}_0)$ é assintoticamente normal com estimativa para matriz de covariância $\hat{\Omega}^{-1}$ dada por:

$$\hat{\Omega} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left\{ \frac{\mathbf{S}_1^{(2)}(\hat{\boldsymbol{\beta}}_2, T_i)}{\mathbf{S}_1^{(0)}(\hat{\boldsymbol{\beta}}_2, T_i)} - \bar{\mathbf{Z}}(\hat{\boldsymbol{\beta}}_2, T_i)^{\otimes 2} \right\} I(X_{T_i} = 2). \quad (\text{B.2})$$

em que o vetor \mathbf{v} , $\mathbf{v}^{\otimes 0} = 1$, $\mathbf{v}^{\otimes 1} = \mathbf{v}$ e $\mathbf{v}^{\otimes 2} = \mathbf{v}\mathbf{v}^t$, $\bar{\mathbf{Z}}(\hat{\boldsymbol{\beta}}_2, u)$ é:

$$\bar{\mathbf{Z}}(\hat{\boldsymbol{\beta}}_2, u) = \frac{\mathbf{S}_1^{(1)}(\hat{\boldsymbol{\beta}}_2, u)}{\mathbf{S}_1^{(0)}(\hat{\boldsymbol{\beta}}_2, u)}.$$

e

$$\mathbf{S}_1^{(p)}(\boldsymbol{\beta}_2, u) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n Y_i(u) \mathbf{x}_{2i}(u)^{\otimes p} \exp\{\mathbf{x}_{2i}(u) \boldsymbol{\beta}_2^T\}, \quad p = 0, 1, 2. \quad (\text{B.3})$$

Com o auxílio da quantidade (B.3) é possível obter o estimador de Breslow, definido por:

$$\hat{\Lambda}(t; x_0) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \int_0^t \frac{1}{S_1^{(0)}(\hat{\boldsymbol{\beta}}_2, u)} dN_i(u).$$

O estimador de Breslow é usado para a previsão da FIA no tempo t , em que assume-se um indivíduo com covariáveis $\tilde{x}(t \wedge T) = x_0$ e estima-se $\Lambda(t; x_0)$ por:

$$\hat{\Lambda}(t; x_0) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \int_0^t \frac{\exp(x_0(u) \boldsymbol{\beta}_2^T)}{S_1^{(0)}(\hat{\boldsymbol{\beta}}_2, u)} dN_i(u).$$

Técnicas provenientes de [Fleming e Harrington \(2011\)](#) permitiram a construção do intervalo de confiança para a quantidade $n^{-1/2}\{\hat{\Lambda}(t; x_0) - \Lambda(t; x_0)\}$, em que é equivalente assintoticamente a expressão abaixo:

$$n^{-1/2} \sum_{i=1}^n \left[\int_0^t \frac{\exp\{x_0(u) \boldsymbol{\beta}_0\} dM_i^1(u, \boldsymbol{\beta}_0)}{S_1^0(\boldsymbol{\beta}_0, u)} + h^t(t, x_0) \Omega^{-1} \cdot \int_0^\infty (\mathbf{Z}_i(u) - \bar{\mathbf{Z}}(\boldsymbol{\beta}_0, u)) dM_i^1(u, \boldsymbol{\beta}_0) \right].$$

em que

$$h(t, x_0) = \int_0^t \{x_0(u) - \bar{z}(\boldsymbol{\beta}_0, u)\} \times \exp\{x_0(u) \boldsymbol{\beta}_0\} d\Lambda_{20}(u). \quad (\text{B.4})$$

Estimação e previsão para dados completos com censura

O segundo caso ocorre quando se tem censura à direita, apenas neste contexto, [Fine e Gray \(1999\)](#) assumiram que o tempo de censura é conhecido para todos os indivíduos na amostra. O tempo de falha pode não ser conhecido, mas o potencial tempo de censura sempre é disponível. Com isso, o conjunto de risco definido por eles é

$R_i :=$ O conjunto de risco para o mínimo entre o tempo de falha e o tempo de censura para o i -ésimo indivíduo.

$$R_i = \{j : (C_j \wedge T_j \geq T_i) \cup (T_j \leq T_i \cap X_{T_j} \neq 2 \cap C_j \geq T_i)\}.$$

Observe que o indivíduo que não falha pela causa 2, permanece no conjunto de risco até o instante de censura quando $C_j > T_j$. (relembre que C_j é conhecido para todos).

Usando os dados completos com censura, a técnica de verossimilhança parcial é semelhante ao caso com dados completos, no entanto aqui reescreve-se em termos do processo de contagem. Assim, define-se $U_*(\beta_2)$ como a função escore para os dados completos com censura.

$$U_*(\beta_2) = \sum_{i=1}^n \int_0^\infty \left[\mathbf{x}_{2i}(s) - \frac{\sum_h Y_h^*(s) \mathbf{x}_{2h}(s) \exp\{\mathbf{x}_{2h}(s) \beta_2^T\}}{\sum_h Y_h^*(s) \exp\{\mathbf{x}_{2h}(s) \beta_2^T\}} \right] \cdot dM_i^{1*}(s). \quad (\text{B.5})$$

em que

$$Y_i^*(t) = I(C_i \geq t) \{1 - N_i(t-)\}.$$

e

$$M_i^{1*}(t, \beta_2) = \int_0^t I(C_i \geq u) dN_i(u) - \int_0^t Y_i^*(u) \lambda_{20}(u) \exp\{\mathbf{x}_{2i}(u) \beta_2^T\} du.$$

Sob a filtragem $F^{1*}(t)$, $U_*(\beta_2^T)$ é a soma de integrais martingais com respeito ao processo previsível localmente limitado dado por

$$H_i^*(s) = \mathbf{x}_{2i}(s) - \frac{\sum_h Y_h^*(s) \mathbf{x}_{2h}(s) \exp\{\mathbf{x}_{2h}(s) \beta_2^T\}}{\sum_h Y_h^*(s) \exp\{\mathbf{x}_{2h}(s) \beta_2^T\}}.$$

Os resultados assintóticos e as previsões são herdados do modelo Cox.

Estimação com dados incompletos

O último caso abordado por [Fine e Gray \(1999\)](#), contempla o caso em que não é possível observar o tempo de falha T_i ou o tempo de censura C_i , essa situação ocorre para o tempo até a ocorrência do evento de interesse. Em que v é infinito, ($v = \infty$). Por conta disso [Fine e Gray \(1999\)](#) usaram a técnica de probabilidade inversa da censura ponderada (IPCW) dos autores [Robins e Rotnitzky \(1992\)](#).

Esta técnica é apropriada quando a censura é à direita. Por simplicidade, seja C independente de T , X_T e \mathbf{x}_j . [Fine e Gray \(1999\)](#) definiu a quantidade status vital como sendo o conhecimento do indivíduo i no instante t , dado por ($r_i(t) = I(C_i \geq T_i \wedge t)$). Observe que se $r_i(t) = 1$, então $Y_i(t)$ e $N_i(t)$ são calculados em termos dos dados observados.

Embora $Y_i(t)$ e $N_i(t)$ não sejam observáveis quando $r_i(t) = 0$, $r_i(t)Y_i(t)$ e $r_i(t)N_i(t)$ são observáveis para $r_i(t) = 0$ ou $r_i(t) = 1$. [Fine e Gray \(1999\)](#) estimaram os dados faltantes associando um peso dependente no tempo t , dado por:

$$w_i(t) = \frac{r_i(t) \hat{G}(t)}{\hat{G}(X_i \wedge t)}.$$

em que $\hat{G}(\cdot)$ é o estimador de Kaplan-Meier da função de sobrevivência da variável aleatória C , calculado sob $\{t_i, 1 - \Delta_i, i = 1, \dots, n\}$. Com isso pode-se usar o IPCW aplicado em (B.1), cuja função escore é dado por:

$$U(\boldsymbol{\beta}_2) = \sum_{i=1}^n \int_0^\infty \left[\mathbf{x}_2(s) - \frac{\sum_h w_h(s) Y_h(s) \mathbf{x}_{2h}(s) \exp\{\mathbf{x}_{2h}(s) \boldsymbol{\beta}_2^T\}}{\sum_h w_h(s) Y_h(s) \exp\{\mathbf{x}_{2h}(s) \boldsymbol{\beta}_2^T\}} \right] \cdot w_i(s) dN_i(s). \quad (\text{B.6})$$

Fine e Gray (1999) mostraram que $\hat{\boldsymbol{\beta}}_2$ é solução para $U(\boldsymbol{\beta}_2) = 0$, tomando a série de Taylor $U(\hat{\boldsymbol{\beta}}_2)$ ao redor de $\boldsymbol{\beta}_0$, uma aproximação de primeira ordem será

$$n^{1/2}(\hat{\boldsymbol{\beta}}_2 - \boldsymbol{\beta}_0) \approx \Omega^{-1} \{n^{-1/2} U(\boldsymbol{\beta}_2)\},$$

Com dados censurados à direita a estimativa consistente para Ω é:

$$\hat{\Omega} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left\{ \frac{\mathbf{S}_2^{(2)}(\hat{\boldsymbol{\beta}}_2, t_i)}{\mathbf{S}_2^{(0)}(\hat{\boldsymbol{\beta}}_2, t_i)} - \bar{\mathbf{Z}}(\hat{\boldsymbol{\beta}}_2, t_i)^{\otimes 2} \right\} \Delta_i I(X_{Ti} = 2).$$

$$\bar{\mathbf{Z}}(\hat{\boldsymbol{\beta}}_2, u) = \frac{\mathbf{S}_2^{(1)}(\hat{\boldsymbol{\beta}}_2, u)}{\mathbf{S}_2^{(0)}(\hat{\boldsymbol{\beta}}_2, u)}.$$

e

$$\mathbf{S}_2^{(p)}(\boldsymbol{\beta}_2, u) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n w_i(u) Y_i(u) \mathbf{x}_{2i}(u)^{\otimes p} \exp\{\mathbf{x}_{2i}(u) \boldsymbol{\beta}_2^T\}, \quad p = 0, 1, 2.$$

Em relação a predição para a FIA no tempo t . Seja um indivíduo com covariável $\tilde{x}(t \wedge T) = x_0$, estima-se a função de subdistribuição acumulada, dada por

$$\hat{\Lambda}(t, x_0) = \int_0^t \exp\{x_0(u) \boldsymbol{\beta}_2^T\} d\hat{\Lambda},$$

em que $\hat{\Lambda}_0(t)$ é dado por

$$\hat{\Lambda}_0(t) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \int_0^t \frac{1}{\hat{S}_2^{(0)}(\hat{\boldsymbol{\beta}}_2, u)} w_i(u) dN_i(u),$$

e $\hat{\boldsymbol{\beta}}_2$ é o estimador obtido para estimação com dados incompletos. Para construir o intervalo de confiança Fine e Gray (1999) mostraram que é necessário definir uma distribuição dada por

$$J_2\{t, x_0\} = \dot{m}[FIA_2\{t; x_0\}] \exp[-\Lambda_2\{t; x_0\}] \times \left(n^{-1/2} \sum_{i=1}^n \int_0^t \frac{\exp\{x_0(u) \boldsymbol{\beta}_0^T\}}{s^{(0)}(\boldsymbol{\beta}_0, u)} \frac{r_i(u) G(u)}{G(X_i \wedge u)} dM_i^1(u, \boldsymbol{\beta}_0) \right. \\ \left. + \mathbf{h}^t\{t, x_0\} \Omega^{-1} n^{-1/2} \times \sum_{i=1}^n \left[\int_0^\infty \left\{ \mathbf{x}_{2i}(u) - \frac{s^{(1)}(\boldsymbol{\beta}_0, u)}{s^{(0)}(\boldsymbol{\beta}_0, u)} \right\} \right. \right. \\ \left. \left. \times \frac{r_i(u) G(u)}{G(X_i \wedge u)} dM_i^1(u, \boldsymbol{\beta}_0) + \int_0^\infty \frac{\mathbf{q}(\mathbf{u})}{\pi(u)} dM_i^c(u) \right] \right)$$

$$+n^{-1/2} \sum_{i=1}^n \int_0^\infty \frac{\nu\{u, t, x_0\}}{\pi(u)} dM_i^c(u) + o_p(1),$$

em que $\dot{m}(s) = d\{m(s)\}(ds)^{-1}$, $s^{(i)}$, $i = 0, 1, 2$, e Ω são definidos em (B.2) e (B.3) e $h\{t, z\}$ é dado por (B.4), tem-se também que

$$\nu\{u, t, x\} = - \lim_{n \rightarrow \infty} n^{-1} \sum_{i=1}^n \int_0^t \frac{\exp\{\mathbf{x}_j(s)\boldsymbol{\beta}_0^T\}}{s^{(0)}(\boldsymbol{\beta}_0, s)} \times \frac{r_i(s)G(s)}{G(X_i \wedge s)} dM_i^1(s, \boldsymbol{\beta}_0) I(s \geq u > X_i). \quad (\text{B.7})$$

Aproximando a distribuição $J_2\{t; x_0\}$ por um processo gaussiano de média 0, calcula-se $\hat{J}_2\{t; x_0\}$,

$$\begin{aligned} \hat{J}_2\{t, x_0\} &= \dot{m}[F\hat{I}A_2\{t; x_0\}] \exp[-\hat{\Lambda}_2\{t; x_0\}] \times \left(n^{-1/2} \sum_{i=1}^n \int_0^t \frac{\exp\{x_0(u)\hat{\boldsymbol{\beta}}_2^T\}}{s^{(0)}(\hat{\boldsymbol{\beta}}_0, u)} w_i(u) d\hat{M}_i^1(u) A_i \right. \\ &\quad + \hat{\mathbf{h}}^t\{t, x_0\} \hat{\Omega}^{-1} n^{-1/2} \times \sum_{i=1}^n \left[\int_0^\infty \left\{ \mathbf{x}_{2i}(u) - \frac{\hat{S}^{(1)}(\hat{\boldsymbol{\beta}}_2, u)}{\hat{S}^{(0)}(\hat{\boldsymbol{\beta}}_2, u)} \right\} \times w_i(u) d\hat{M}_i^c(u) A_i \right. \\ &\quad \left. \left. + \int_0^\infty \frac{(\mathbf{u})}{\hat{\pi}(u)} d\hat{M}_i^c(u) A_i \right. \right. \\ &\quad \left. \left. + n^{-1/2} \sum_{i=1}^n \int_0^\infty \frac{\hat{\nu}\{u, t, x_0\}}{\hat{\pi}(u)} d\hat{M}_i^c(u) A_i \right. \right. \end{aligned}$$

em que

$$\begin{aligned} \hat{q}(u) &= -n^{-1} \sum_{i=1}^n \int_0^\infty \left\{ \mathbf{x}_{2i}(s) - \frac{\hat{S}_2^{(1)}(\hat{\boldsymbol{\beta}}_2, s)}{\hat{S}_0^{(1)}(\hat{\boldsymbol{\beta}}_2, s)} \right\} \times w_i(s) d\hat{M}_i^1(s) I(s \geq u > X_i), \\ \hat{\pi}(u) &= n^{-1} \sum_{i=1}^n I(X_i \geq u), \end{aligned}$$

$$\hat{M}_i^1(t) = I(T_i \leq 1, X_{T_i} = 2) - \int_0^t \{1 - I(T_i < s, X_{T_i} = 2)\} \times \exp\{\mathbf{x}_{2i}(s)\hat{\boldsymbol{\beta}}_2^T\} d\hat{\Lambda}_0(s),$$

$$\hat{M}_i^c(t) = I(X_i \leq t, \Delta_i = 0) - \int_0^t I(X_i \geq u) d\hat{\Lambda}^c(u),$$

Para obter o intervalo de confiança, primeiramente considere qualquer conjunto finito de pontos no tempo (t_1, \dots, t_m) e a distribuição limite $\{\hat{J}_2(t_1; \cdot), \dots, \hat{J}_2(t_m; \cdot)\}^t$. Vale ressaltar que o componente aleatório de \hat{J}_2 são variáveis aleatórias normais independentes.

O procedimento para calcular o intervalo de confiança pontual para $F\hat{I}A_2\{t; x_0\}$ é gerar B amostras da distribuição normal padrão. Para cada realização $g = 1, \dots, B$, computa-se \hat{J}_{1k} e com essa quantidade estima-se o desvio-padrão, tal que

$$\hat{\sigma}(t, x_0) = \frac{1}{B} \sum_{k=1}^B \hat{J}_{2k}\{t; x_0\}.$$

em que ϕ_α é o percentil $100 \cdot \alpha$ da distribuição normal e após algumas manipulações algébricas, [Fine e Gray \(1999\)](#) obtiveram o intervalo de confiança para a $FIA_2(t, x_0)$ dado por:

$$m^{-1}(m[\hat{FIA}_2\{t, x_0\}]) \pm n^{-1/2} \phi_{\alpha_1} \hat{\sigma}^{1/2}\{t, x_0\}.$$

Conforme exposto neste apêndice, o modelo de Fine-Gray foi estendido por [Beyersmann e Schumacher \(2008\)](#) com a finalidade de acomodar as covariáveis dependentes no tempo. A vantagem do uso do modelo Fine-Gray é a possibilidade de interpretar os resultados diretamente na FIA.

Apêndice C

Função escore do modelo de Mistura Semiparamétrico

Com base em (4.36) a função escore será obtida via a aproximação das integrais da forma

$$\int_{-\infty}^{\infty} g(b_0) db_0 = \int_{-\infty}^{\infty} w(b_0) h(b_0) db_0. \quad (\text{C.1})$$

em que $b_0 \sim N(0, \sigma_0^2)$, com a função de densidade de probabilidade dada por

$$w(b_0) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_0} \exp\left\{-\frac{b_0^2}{2\sigma_0^2}\right\},$$

em que $w(\cdot)$ é uma função de ponderação, e considerando a mudança de variáveis $z_0 = b_0/(\sqrt{2}\sigma_0)$, a integral (C.1) pode ser reescrita como

$$\int_{-\infty}^{\infty} g(b_0) db_0 = \int_{-\infty}^{\infty} \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_0} \exp\{-z_0^2\} h(\sqrt{2}\sigma_0 z_0) dz_0,$$

e pode ser aproximada por meio da quadratura de Gauss-Hermite do seguinte modo

$$\int_{-\infty}^{\infty} g(b_0) db_0 \approx \sum_{k=1}^Q \frac{w_k}{\sqrt{\pi}} h(\sqrt{2}\sigma_0 s_k), \quad (\text{C.2})$$

em que s_k é o k -ésimo zero do polinômio de hermite de ordem Q e w_k é o peso associado.

O somatório do logaritmo da função (4.37) é

$$l(\boldsymbol{\theta}) = \sum_{i=1}^n \log \left[\int P(t_i, \Delta_i X_{T_i} | b_{0i}; \boldsymbol{\theta}_T) \left[\prod_j P(y_i(t_{ij}) | b_{0i}; \boldsymbol{\theta}_y) \right] P(b_{0i}; \boldsymbol{\theta}_b) db_{0i} \right].$$

e considerando (C.2), esta função pode ser aproximada como

$$l(\boldsymbol{\theta}) \approx \sum_{i=1}^n \log \left[\sum_{k=1}^Q \frac{W_k}{\sqrt{\pi}} A_{ik}(\boldsymbol{\theta}) B_{ik}(\boldsymbol{\theta}) C_{ik}(\boldsymbol{\theta}) D_{ik}(\boldsymbol{\theta}) \right]. \quad (\text{C.3})$$

em que $A_{ik}(\boldsymbol{\theta}), B_{ik}(\boldsymbol{\theta}), C_{ik}(\boldsymbol{\theta})$ e $D_{ik}(\boldsymbol{\theta})$ são definidos de acordo com o modelo de mistura semiparamétrica.

$$A_{ik}(\boldsymbol{\theta}) = \exp \{I(X_{Ti} = 1) \cdot [\log(f_{1i}(t_i, \gamma, \beta_k, A_k, \eta_k))]\};$$

$$B_{ik}(\boldsymbol{\theta}) = \exp \{I(X_{Ti} = 2) \cdot [\log(f_{2i}(t_i, \gamma, \beta_k, A_k, \eta_k))]\};$$

$$C_{ik}(\boldsymbol{\theta}) = \exp \left\{ I(X_{Ti} = 0) \cdot \left[\log \left(1 - \sum_{k=1}^2 FIA_{ki}(t_i, \gamma, \beta_k, A_k, \eta_k) \right) \right] \right\};$$

$$D_{ik}(\boldsymbol{\theta}) = \exp \left\{ \sum_{j=1}^{n_i} \log \left[\frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_e} \exp \left\{ -\frac{(y_i(t_{ij}) - (\mathbf{x}_{1i}(t_{ij}))^T \boldsymbol{\beta}_0 + \sqrt{2}\sigma_0 s_k))^2}{2\sigma_0^2} \right\} \right] \right\};$$

s_k, w_k e Q definidos como em (C.2).

A função escore aproximada é

$$U(\boldsymbol{\theta}) = (U_\gamma(\boldsymbol{\theta}), U_{\beta_k}(\boldsymbol{\theta}), U_{A_k}(\boldsymbol{\theta}), U_{\eta_k}(\boldsymbol{\theta}), U_{\beta_0}(\boldsymbol{\theta}), U_{\sigma_e^2}(\boldsymbol{\theta}), U_{\sigma_0^2}(\boldsymbol{\theta}))^T.$$

com base em (C.3) a função escore aproximada pode ser expressa como

$$U(\boldsymbol{\theta}) = \frac{\partial l(\boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\theta}} = \sum_{i=1}^n \frac{\partial E_i(\boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\theta}} = \sum_{i=1}^n U_{i1}(\boldsymbol{\theta}),$$

em que

$$E_i(\boldsymbol{\theta}) = \sum_{k=1}^Q \frac{w_k}{\sqrt{\pi}} A_{ik}(\boldsymbol{\theta}) B_{ik}(\boldsymbol{\theta}) C_{ik}(\boldsymbol{\theta}) D_{ik}(\boldsymbol{\theta})$$

e,

$$U_{i1}(\boldsymbol{\theta}) = \frac{\partial \log E_i(\boldsymbol{\theta})}{\partial (\boldsymbol{\theta})} = E_i^{-1}(\boldsymbol{\theta}) \frac{\partial E_i(\boldsymbol{\theta})}{\partial (\boldsymbol{\theta})}$$

Assim,

$$\frac{\partial E_i(\boldsymbol{\theta})}{\partial (\boldsymbol{\theta})} = \sum_{k=1}^Q \frac{w_k}{\sqrt{\pi}} \frac{\partial (A_{ik}(\boldsymbol{\theta}) B_{ik}(\boldsymbol{\theta}) C_{ik}(\boldsymbol{\theta}) D_{ik}(\boldsymbol{\theta}))}{\partial \boldsymbol{\theta}} = \sum_{k=1}^Q \frac{w_k}{\sqrt{\pi}} H_{ik}(\boldsymbol{\theta});$$

com

$$H_{ik}(\boldsymbol{\theta}) = \frac{\partial (A_{ik}(\boldsymbol{\theta}) B_{ik}(\boldsymbol{\theta}) C_{ik}(\boldsymbol{\theta}) D_{ik}(\boldsymbol{\theta}))}{\partial \boldsymbol{\theta}} = A_{ik}(\boldsymbol{\theta}) B_{ik}(\boldsymbol{\theta}) C_{ik}(\boldsymbol{\theta}) D_{ik}(\boldsymbol{\theta}) J_{ik}(\boldsymbol{\theta}),$$

para facilitar o entendimento considere as seguintes funções

$$k_{ik1}(t_i) = f_{1i}(t_i, \gamma, \beta_k, A_k, \eta_k);$$

$$k_{ik2}(t_i) = f_{2i}(t_i, \gamma, \beta_k, A_k, \eta_k);$$

$$k_{ik3}(t_i) = 1 - \sum_{k=1}^2 FIA_{ki}(t_i, \gamma, \beta_k, A_k, \eta_k);$$

$$k_{ik4}(t_i) = \log \left[\prod_{j=1}^{n_i} \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_e} \exp \left\{ -\frac{(y_i(t_{ij}) - \mathbf{x}_{1i}(t_{ij})^T \boldsymbol{\beta}_0 + \sqrt{2}\sigma_0 s_k))^2}{2\sigma_e^2} \right\} \right].$$

Assim podemos reescrever a expressão (C.3), do seguinte modo

$$l(\boldsymbol{\theta}) \approx \sum_{i=1}^n \log \left[\sum_{k=1}^Q \frac{w_k}{\sqrt{\pi}} A_{ik}(\boldsymbol{\theta}) B_{ik}(\boldsymbol{\theta}) C_{ik}(\boldsymbol{\theta}) D_{ik}(\boldsymbol{\theta}) \right];$$

com

$$A_{ik}(\boldsymbol{\theta}) = \exp \{ I(X_{Ti} = 1) [\log(k_{ik1}(t_i))] \};$$

$$B_{ik}(\boldsymbol{\theta}) = \exp \{ I(X_{Ti} = 2) [\log(k_{ik2}(t_i))] \};$$

$$C_{ik}(\boldsymbol{\theta}) = \exp \{ I(X_{Ti} = 0) \log(k_{ik3}(t_i)) \};$$

$$D_{ik}(\boldsymbol{\theta}) = k_{ik4}(t_i);$$

então

$$\begin{aligned} J_{ik}(\boldsymbol{\theta}) &= I(X_{Ti} = 1) \left[k_{ik1}(t_i)^{-1} \frac{\partial k_{ik1}(t_i)}{\partial \boldsymbol{\theta}} \right] + I(X_{Ti} = 2) \left[k_{ik2}(t_i)^{-1} \frac{\partial k_{ik2}(t_i)}{\partial \boldsymbol{\theta}} \right] \\ &+ I(X_{Ti} = 0) \left[k_{ik3}(t_i)^{-1} \frac{\partial k_{ik3}(t_i)}{\partial \boldsymbol{\theta}} \right] + \frac{\partial k_{ik4}(t_i)}{\partial \boldsymbol{\theta}}. \end{aligned}$$

portanto

$$U_{i1}(\boldsymbol{\theta}) E_i^{-1}(\boldsymbol{\theta}) = \sum_{k=1}^Q \frac{w_k}{\sqrt{\pi}} A_{ik}(\boldsymbol{\theta}) B_{ik}(\boldsymbol{\theta}) C_{ik}(\boldsymbol{\theta}) D_{ik}(\boldsymbol{\theta}) J_{ik}(\boldsymbol{\theta}).$$

Derivando $l(\boldsymbol{\theta})$ em relação a γ , tem-se que

$$U_{i1\gamma}(\boldsymbol{\theta}) E_i^{-1}(\boldsymbol{\theta}) = \sum_{k=1}^Q \frac{w_k}{\sqrt{\pi}} A_{ik}(\boldsymbol{\theta}) B_{ik}(\boldsymbol{\theta}) C_{ik}(\boldsymbol{\theta}) D_{ik}(\boldsymbol{\theta}) J_{ik\gamma}(\boldsymbol{\theta}).$$

com

$$\begin{aligned} J_{ik}(\boldsymbol{\theta}) &= I(X_{Ti} = 1) \left[k_{ik1}(t_i)^{-1} \frac{\partial k_{ik1}(t_i)}{\partial \gamma} \right] + I(X_{Ti} = 2) \left[k_{ik2}(t_i)^{-1} \frac{\partial k_{ik2}(t_i)}{\partial \gamma} \right] \\ &+ I(X_{Ti} = 0) \left[k_{ik3}(t_i)^{-1} \frac{\partial k_{ik3}(t_i)}{\partial \gamma} \right] + \frac{\partial k_{ik4}(t_i)}{\partial \gamma}. \end{aligned}$$

então,

seja $k = \exp(-\Lambda_k(t_i, \beta_k, A_k, \eta_k))(-\Lambda_k(t_i, \beta_k, A_k, \eta_k) + \Lambda_k(t_{i-1}, \beta_k, A_k, \eta_k)) I(t_i = T_{i-1})$

$$\frac{\partial k_{ik1}(t_i)}{\partial \gamma} = \frac{-x_k \cdot k \cdot \exp(\gamma x_k)}{(1 + \exp(\gamma x_k))^2}, \quad \frac{\partial k_{ik2}(t_i)}{\partial \gamma} = \frac{x_k \cdot k \cdot \exp(\gamma x_k)}{(1 + \exp(\gamma x_k))^2},$$

$$\frac{\partial k_{ik3}(t_i)}{\partial \gamma} = -k \left(\frac{x_k \exp(2\gamma x_k)}{(\exp(\gamma x_k) + 1)^2} - \frac{x_k \exp(\gamma x_k)}{\exp(\gamma x_k) + 1} \right) + \frac{x_k \cdot k \exp(2\gamma x_k)}{(\exp(\gamma x_k) + 1)^2} - \frac{x_k \cdot k \exp(\gamma x_k)}{\exp(\gamma x_k) + 1},$$

$$\frac{\partial k_{ik4}(t_i)}{\partial \gamma} = 0.$$

substituindo os valores da derivada na função escore, temos

$$U_\gamma(\boldsymbol{\theta}) = \sum_{i=1}^n U_{i1\gamma}(\boldsymbol{\theta}).$$

Derivando $l(\boldsymbol{\theta})$ em relação a β_k , $k = 1, \dots, p$, tem-se que

$$U_{i1\beta_k}(\boldsymbol{\theta})E_i^{-1}(\boldsymbol{\theta}) = \sum_{k=1}^Q \frac{w_k}{\sqrt{\pi}} A_{ik}(\boldsymbol{\theta})B_{ik}(\boldsymbol{\theta})C_{ik}(\boldsymbol{\theta})D_{ik}(\boldsymbol{\theta})J_{ik\beta_k}(\boldsymbol{\theta}),$$

com

$$J_{ik}(\boldsymbol{\theta}) = I(X_{Ti} = 1) \left[k_{ik1}(t_i)^{-1} \frac{\partial k_{ik1}(t_i)}{\partial \beta_k} \right] + I(X_{Ti} = 2) \left[k_{ik2}(t_i)^{-1} \frac{\partial k_{ik2}(t_i)}{\partial \beta_k} \right] \\ + I(X_{Ti} = 0) \left[k_{ik3}(t_i)^{-1} \frac{\partial k_{ik3}(t_i)}{\partial \beta_k} \right] + \frac{\partial k_{ik4}(t_i)}{\partial \beta_k}.$$

então

$$\frac{\partial k_{ik1}(t_i)}{\partial \beta_k} = ((-A_{ji}^2 x_j(t_i) \exp(2\beta_j x_j(t_i) + 2\eta_j m(t_i)) + \exp(\beta_j x_j(t_{i-1}))) \\ \cdot (A_{ji} A_{ji-1} x_j(t_i) \exp(\beta_j x_j(t_i) + \eta_j m_j(t_i) + \eta_j m_j(t_{i-1})) - A_{ji-1} \exp(\eta_j m_j(t_{i-1})) x_j(t_{i-1})) \\ + A_{ji} x_j(t_i) \exp(\beta_j x_j(t_i) + \eta_j m_j(t_{i-1})) \exp(\gamma x_k - A_{ji} \exp(\beta_j x_j(t_i) + \eta_j m_j(t_i)))) / (\exp(\gamma x_k) + 1) \\ \frac{\partial k_{ik2}(t_i)}{\partial \beta_k} = ((-A_{ji}^2 x_j(t_i) \exp(2\beta_j x_j(t_i) + 2\eta_j m(t_i)) + \exp(\beta_j x_j(t_{i-1}))) \\ \cdot (A_{ji} A_{ji-1} x_j(t_i) \exp(\beta_j x_j(t_i) + \eta_j m_j(t_i) + \eta_j m_j(t_{i-1})) - A_{ji-1} \exp(\eta_j m_j(t_{i-1})) x_j(t_{i-1})) \\ + A_{ji} x_j(t_i) \exp(\beta_j x_j(t_i) + \eta_j m_j(t_{i-1})) \exp(-A_{ji} \exp(\beta_j x_j(t_i) + \eta_j m_j(t_i)))) / (\exp(\gamma x_k) + 1) \\ \frac{\partial k_{ik3}(t_i)}{\partial \beta_k} = \frac{-A_{1i} x_j(t_i) \exp(-A_{1i} \exp(x_j(t_i) \beta_j + \eta_j m_j(t_i))) + x_j(t_i) \beta_j + \gamma x_k + \eta_1 m_1(t_i)}{\exp(\gamma x_k) + 1} \\ - A_{2i} x_2(t_i) \left(1 - \frac{\exp(\gamma x_k)}{\exp(\gamma x_k) + 1} \right) \exp(-A_{2i} \exp(x_2(t_i) + \eta_2 m_2(t_i)) + m_2(t_i) \beta_2 + \eta_2 m_2(t_i)); \\ \frac{\partial k_{ik4}(t_i)}{\partial \beta_k} = 0.$$

Derivando $l(\boldsymbol{\theta})$ em relação a A_k , tem-se que

$$U_{i1A_k}(\boldsymbol{\theta})E_i^{-1}(\boldsymbol{\theta}) = \sum_{k=1}^Q \frac{w_k}{\sqrt{\pi}} A_{ik}(\boldsymbol{\theta})B_{ik}(\boldsymbol{\theta})C_{ik}(\boldsymbol{\theta})D_{ik}(\boldsymbol{\theta})J_{ikA_k}(\boldsymbol{\theta}),$$

com

$$J_{ik}(\boldsymbol{\theta}) = I(X_{Ti} = 1) \left[k_{ik1}(t_i)^{-1} \frac{\partial k_{ik1}(t_i)}{\partial \mathbf{A}_k} \right] + I(X_{Ti} = 2) \left[k_{ik2}(t_i)^{-1} \frac{\partial k_{ik2}(t_i)}{\partial \mathbf{A}_k} \right] \\ + I(X_{Ti} = 0) \left[k_{ik3}(t_i)^{-1} \frac{\partial k_{ik3}(t_i)}{\partial \mathbf{A}_k} \right] + \frac{\partial k_{ik4}(t_i)}{\partial \mathbf{A}_k}.$$

então

$$\frac{\partial k_{ik1}(t_i)}{\partial A_k} = ((\exp(\beta_k x_j(t_{i-1}) + \eta_j m_j(t_{i-1})) A_{ji-1} - \exp(\beta_j x_j(t_i) + \eta_j m_j(t_i)) A_{ji}) \cdot$$

$$\exp(-\exp(\beta_j x_j(t_i) + \eta_j m_j(t_i)) A_{ji} + \beta_j x_j(t_i) + \gamma x_k + \eta_j m_j(t_i)) / (\exp(\gamma x_k) + 1) -$$

$$(\exp(\beta_j x_j(t_{i-1}) + \eta_j m_j(t_{i-1})) - \exp(\beta_j x_j(t_i) + \eta_j m_j(t_i))) \exp(\gamma x_k - \exp(\beta_j x_j(t_i) + \eta_j m_j(t_i))) A_{ji} / (1 + \exp(\gamma x_k))$$

$$\frac{\partial k_{ik2}(t_i)}{\partial A_k} = \left(\frac{\exp(\gamma x_k)}{\exp(\gamma x_k) + 1} - 1 \right) \cdot (\exp(\beta_j x_j(t_{i-1}) + \eta_j m_j(t_{i-1})) - \exp(\beta_j x_j(t_i) + \eta_j m_j(t_i))) \cdot$$

$$\exp(-\exp(\beta_j x_j(t_i) + \eta_j m_j(t_{i-1})) A_{ji}) - \left(\frac{\exp(\gamma x_k)}{1 + \exp(\gamma x_k)} - 1 \right) (\exp(\beta_j x_j(t_{i-1}) + \eta_j m_j(t_{i-1})) A_{ji-1}$$

$$- \exp(\beta_j x_j(t_i) + \eta_j m_j(t_i)) A_{ji} \cdot \exp(-\exp(\beta_j x_j(t_i) + \eta_j m_j(t_i)) A_{ji} + \beta_j x_j(t_i) + \eta_j m_j(t_i))$$

$$\frac{\partial k_{ik3}(t_i)}{\partial A_k} = \frac{-\exp(-\exp(\beta_j x_j(t_i) + \eta_j m_j(t_i)) A_{ji} + \beta_j x_j(t_i) + \gamma x_k + \eta_j m_j(t_i))}{\exp(\gamma x_k) + 1}$$

$$\left(1 - \frac{\exp(\gamma x_k)}{\exp(\gamma x_k) + 1} \right) \exp(-\exp(\beta_2 x_2(t_i) + \eta_2 m_2(t_i)) A_{2i} + \beta_2 x_2(t_i) + \eta_2 m_2(t_i));$$

$$\frac{\partial k_{ik4}(t_i)}{\partial A_k} = 0;$$

Derivando $l(\boldsymbol{\theta})$ em relação a η_k , $k = 1, \dots, 1$, tem-se que

$$U_{i1\eta_k}(\boldsymbol{\theta}) E_i^{-1}(\boldsymbol{\theta}) = \sum_{k=1}^Q \frac{w_k}{\sqrt{\pi}} A_{ik}(\boldsymbol{\theta}) B_{ik}(\boldsymbol{\theta}) C_{ik}(\boldsymbol{\theta}) D_{ik}(\boldsymbol{\theta}) J_{ik\eta_k}(\boldsymbol{\theta}),$$

com

$$J_{ik}(\boldsymbol{\theta}) = I(X_{Ti} = 1) \left[k_{ik1}(t_i)^{-1} \frac{\partial k_{ik1}(t_i)}{\partial \boldsymbol{\eta}_k} \right] + I(X_{Ti} = 2) \left[k_{ik2}(t_i)^{-1} \frac{\partial k_{ik2}(t_i)}{\partial \boldsymbol{\eta}_k} \right]$$

$$+I(X_{Ti} = 0) \left[k_{ik3}(t_i)^{-1} \frac{\partial k_{ik3}(t_i)}{\partial \eta_k} \right] + \frac{\partial k_{ik4}(t_i)}{\partial \eta_k}.$$

então

$$\frac{\partial k_{ik1}(t_i)}{\partial \eta_k} = ((-A_{ji}^2 m_j(t_i) \exp(2\beta_j x_j(t_i) + 2\eta_j m(t_i)) + \exp(\eta_j m_j(t_{i-1})))$$

$$\cdot (A_{ji} A_{ji-1} m_j(t_i) \exp(\eta_j m_j(t_i) + \beta_j x_j(t_i) + \beta_j x_j(t_{i-1})) - A_{ji-1} \exp(\beta_j x_j(t_{i-1})) m_j(t_{i-1}))$$

$$+ A_{ji} m_j(t_i) \exp(\beta_j x_j(t_i) + \eta_j m_j(t_i)) \exp(\gamma x_k - A_{ji} \exp(\beta_j x_j(t_i) + \eta_j m_j(t_i)))) / (\exp(\gamma x_k) + 1)$$

$$\frac{\partial k_{ik2}(t_i)}{\partial \eta_k} = ((-A_{ji}^2 m_j(t_i) \exp(2\beta_j x_j(t_i) + 2\eta_j m(t_i)) + \exp(\eta_j m_j(t_{i-1})))$$

$$\cdot (A_{ji} A_{ji-1} m_j(t_i) \exp(\eta_j m_j(t_i) + \beta_j x_j(t_i) + \beta_j x_j(t_{i-1})) - A_{ji-1} \exp(\beta_j x_j(t_{i-1})) m_j(t_{i-1}))$$

$$+ A_{ji} m_j(t_i) \exp(\beta_j x_j(t_i) + \eta_j m_j(t_i)) \exp(\gamma x_k - A_{ji} \exp(\beta_j x_j(t_i) + \eta_j m_j(t_i)))) / (\exp(\gamma x_k) + 1)$$

$$\frac{\partial k_{ik3}(t_i)}{\partial \eta_k} = \frac{-A_{1i} m_1(t_i) \exp(-A_{1i} \exp(m_1(t_i) \eta_1 + \beta_1 x_1(t_i))) + m_1(t_i) \eta_1 + \gamma x_k + \beta_1 x_1(t_i)}{\exp(\gamma x_k) + 1}$$

$$- A_{2i} m_2(t_i) \left(1 - \frac{\exp(\gamma x_k)}{\exp(\gamma x_k) + 1} \right) \exp(-A_{2i} \exp(m_2(t_i) \eta_2 + \beta_2 x_2(t_i)) + m_2(t_i) \beta_2 + \eta_2 m_2(t_i));$$

$$\frac{\partial k_{ik4}(t_i)}{\partial \eta_k} = 0.$$

Apêndice D

Simulação - Tabelas

D.1 Modelo Conjunto Weibull Imprópria

D.1.1 Falhas e parâmetro de associação $(\eta_1, \eta_2) = (-0, 2; -0, 25)$

Tabela D.1: Distribuição Weibull imprópria - Resultados da simulação para falhas , $n = 400$, 0% de censura e $\eta_1 = -0, 2$.

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-9,0000	-8,9993	0,0007	0,0001	0,0208	0,0023	0,0417	0,0114	1
β_{02}	3,0000	3,0003	0,0003	-0,0001	0,0106	0,0035	0,0509	0,0089	1
β_{03}	0,5000	0,5000	0,0000	0,0000	0,0001	0,0002	0,0833	0,0051	1
β_{04}	-0,2500	-0,2493	0,0007	-0,0027	0,0216	0,0863	0,0310	0,0142	1
β_{05}	2,0000	1,9974	-0,0026	-0,0013	0,0815	0,0408	0,0489	0,0314	1
σ	0,8000	0,8067	0,0067	0,0084	0,2114	0,2642	0,0171	0,0292	1
σ_e	1,0000	0,9635	-0,0365	-0,0365	1,153	1,153	0,1808	0,1682	1
β_{11}	-0,6000	-0,5973	0,0027	-0,0046	0,0868	0,1446	0,0545	0,0103	1
β_{12}	-0,7500	-0,7478	0,0022	-0,0029	0,0697	0,0930	0,0324	0,0130	1
β_{13}	0,5000	0,4969	-0,0031	-0,0063	0,0993	0,1986	0,0653	0,0152	1
β_{14}	0,6000	0,5985	-0,0015	-0,0024	0,0463	0,0772	0,0432	0,0062	1
β_{21}	-0,4000	-0,3997	0,0003	-0,0008	0,0101	0,0252	0,0719	0,0206	1
β_{22}	-0,7000	-0,6992	0,0008	-0,0011	0,0242	0,0346	0,0426	0,0097	1
β_{23}	0,7000	0,6992	-0,0008	-0,0011	0,0246	0,0351	0,0865	0,0230	1
β_{24}	0,6500	0,6498	-0,0002	-0,0004	0,0076	0,0116	0,0080	0,0105	1
ξ_1	0,1000	0,1423	0,0423	0,4229	1,3372	13,3721	0,0429	0,0585	1
ξ_2	1,0000	1,0061	0,0061	0,0061	0,1931	0,1931	0,1975	0,1379	1
μ_{12}	0,5000	0,4962	-0,0038	-0,0077	0,1214	0,2429	0,0696	0,0557	1
η_1	-0,2000	-0,1918	0,0082	-0,0408	0,2579	1,2896	0,0824	0,4813	1
η_2	-0,2500	-0,2504	-0,0004	0,0017	0,0135	0,0539	0,0855	0,4786	1

¹Réplicas/tentativas=1 e tempo=1,43 horas.

Tabela D.2: Distribuição Weibull imprópria - Resultados da simulação para falhas , $n = 600$, 0% de censura e $\eta_1 = -0, 2$.

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-9,0000	-8,9992	0,0008	0,0001	0,0250	0,0028	0,0317	0,0097	1
β_{02}	3,0000	3,0004	0,0004	-0,0001	0,0130	0,0043	0,0384	0,0079	1
β_{03}	0,5000	0,5000	0,0000	0,0000	0,0004	0,0008	0,0638	0,0045	1
β_{04}	-0,2500	-0,2492	0,0008	-0,0031	0,0249	0,0995	0,0237	0,0126	1
β_{05}	2,0000	1,9975	-0,0025	-0,0012	0,0782	0,0391	0,0389	0,0305	1
σ	0,8000	0,8067	0,0067	0,0083	0,2104	0,2630	0,0140	0,0232	1
σ_e	1,0000	0,9517	-0,0483	-0,0483	1,5276	1,5276	0,1442	0,0697	1
β_{11}	-0,6000	-0,5973	0,0027	-0,0045	0,0863	0,1439	0,0347	0,0093	1
β_{12}	-0,7500	-0,7478	0,0022	-0,0029	0,0690	0,0920	0,0205	0,0125	1
β_{13}	0,5000	0,4969	-0,0031	-0,0062	0,0986	0,1971	0,0413	0,0145	1
β_{14}	0,6000	0,5985	-0,0015	-0,0024	0,0461	0,0768	0,0274	0,0057	1
β_{21}	-0,4000	-0,3997	0,0003	-0,0007	0,0090	0,0224	0,0456	0,0197	1
β_{22}	-0,7000	-0,6992	0,0008	-0,0011	0,0239	0,0341	0,0271	0,0086	1
β_{23}	0,7000	0,6993	-0,0007	-0,0011	0,0233	0,0333	0,0542	0,0220	1
β_{24}	0,6500	0,6498	-0,0002	-0,0003	0,0070	0,0108	0,0065	0,0099	1
ξ_1	0,1000	0,1422	0,0422	0,4218	1,3340	13,3396	0,0347	0,0517	1
ξ_2	1,0000	1,0059	0,0059	0,0059	0,1861	0,1861	0,1543	0,1380	1
μ_{12}	0,5000	0,4962	-0,0038	-0,0075	0,1187	0,2374	0,0551	0,0553	1
η_1	-0,2000	-0,1910	0,0090	-0,0451	0,2849	1,4246	0,0647	0,4800	1
η_2	-0,2500	-0,2512	-0,0012	0,0047	0,0371	0,1484	0,0705	0,4790	1

²Réplicas/tentativas=1 e tempo=6,35 horas.**Tabela D.3:** Distribuição Weibull imprópria - Resultados da simulação para falhas , $n = 1000$, 0% de censura e $\eta_1 = -0, 2$.

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-9,0000	-8,9995	0,0005	0,0001	0,0174	0,0019	0,0238	0,0058	1
β_{02}	3,0000	3,0003	0,0003	-0,0001	0,0090	0,0030	0,0289	0,0046	1
β_{03}	0,5000	0,5000	0,0000	0,0000	0,0001	0,0002	0,0477	0,0025	1
β_{04}	-0,2500	-0,2495	0,0005	-0,0022	0,0173	0,0691	0,0177	0,0071	1
β_{05}	2,0000	1,9981	-0,0019	-0,0009	0,0588	0,0294	0,0298	0,0229	1
σ	0,8000	0,8047	0,0047	0,0059	0,1494	0,1868	0,0107	0,0125	1
σ_e	1,0000	0,9537	-0,0463	-0,0463	1,4643	1,4643	0,111	0,0714	1
β_{11}	-0,6000	-0,5980	0,0020	-0,0033	0,0625	0,1041	0,0205	0,0063	1
β_{12}	-0,7500	-0,7484	0,0016	-0,0021	0,0502	0,0670	0,0121	0,0092	1
β_{13}	0,5000	0,4977	-0,0023	-0,0045	0,0719	0,1438	0,0244	0,0105	1
β_{14}	0,6000	0,5989	-0,0011	-0,0018	0,0334	0,0556	0,0171	0,0040	1
β_{21}	-0,4000	-0,3998	0,0002	-0,0006	0,0077	0,0193	0,0283	0,0139	1
β_{22}	-0,7000	-0,6994	0,0006	-0,0008	0,0175	0,0251	0,0169	0,0060	1
β_{23}	0,7000	0,6994	-0,0006	-0,0008	0,0180	0,0257	0,0338	0,0160	1
β_{24}	0,6500	0,6498	-0,0002	-0,0003	0,0058	0,0089	0,0046	0,0069	1
ξ_1	0,1000	0,1301	0,0301	0,3015	0,9534	9,5341	0,0266	0,0669	0,999
ξ_2	1,0000	1,0045	0,0045	0,0045	0,1434	0,1434	0,1423	0,1021	1
μ_{12}	0,5000	0,4972	-0,0028	-0,0056	0,0893	0,1786	0,0426	0,0407	1
η_1	-0,2000	-0,1947	0,0053	-0,0266	0,1681	0,8405	0,0496	0,3421	1
η_2	-0,2500	-0,2497	0,0003	-0,0011	0,0086	0,0344	0,0537	0,3463	1

³Réplicas/tentativas=1 e tempo=11,39 horas.

Tabela D.4: Distribuição Weibull imprópria - Resultados da simulação para falhas , $n = 2000$, 0% de censura e $\eta_1 = -0,2$.

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-9,0000	-8,9999	0,0001	0,0000	0,0021	0,0002	0,0167	0,0006	1
β_{02}	3,0000	3,0000	0,0000	0,0000	0,0011	0,0004	0,0204	0,0004	1
β_{03}	0,5000	0,5000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0334	0,0002	1
β_{04}	-0,2500	-0,2499	0,0001	-0,0003	0,0022	0,0086	0,0124	0,0007	1
β_{05}	2,0000	1,9998	-0,0002	-0,0001	0,0070	0,0035	0,0212	0,0027	1
σ	0,8000	0,8006	0,0006	0,0007	0,0181	0,0227	0,0076	0,0011	1
σ_e	1,0000	0,9553	-0,0447	-0,0447	1,4146	1,4146	0,0781	0,0707	1
β_{11}	-0,6000	-0,5998	0,0002	-0,0004	0,0076	0,0126	0,0101	0,0007	1
β_{12}	-0,7500	-0,7498	0,0002	-0,0003	0,0061	0,0081	0,0060	0,0011	1
β_{13}	0,5000	0,4997	-0,0003	-0,0006	0,0087	0,0174	0,0121	0,0012	1
β_{14}	0,6000	0,5999	-0,0001	-0,0002	0,0040	0,0067	0,0096	0,0005	1
β_{21}	-0,4000	-0,4000	0,0000	-0,0001	0,0009	0,0022	0,0159	0,0016	1
β_{22}	-0,7000	-0,6999	0,0001	-0,0001	0,0021	0,0030	0,0095	0,0007	1
β_{23}	0,7000	0,6999	-0,0001	-0,0001	0,0021	0,0030	0,0189	0,0019	1
β_{24}	0,6500	0,6500	0,0000	0,0000	0,0007	0,0010	0,0026	0,0008	1
ξ_1	0,1000	0,1037	0,0037	0,0366	0,1156	1,1563	0,0192	0,0069	1
ξ_2	1,0000	1,0005	0,0005	0,0005	0,0172	0,0172	0,1222	0,0124	1
μ_{12}	0,5000	0,4997	-0,0003	-0,0007	0,0107	0,0215	0,0305	0,0049	1
η_1	-0,2000	-0,1993	0,0007	-0,0034	0,0213	0,1066	0,0348	0,0415	1
η_2	-0,2500	-0,2500	0,0000	0,0000	0,0003	0,0012	0,0379	0,0421	1

⁴Réplicas/tentativas=1 e tempo=26,34 horas.

Tabela D.5: Distribuição Weibull imprópria - Resultados da simulação para falhas , $n = 400$, 25% de censura e $\eta_1 = -0,2$.

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-9,0000	-8,9906	0,0094	0,0010	0,2980	0,0331	0,0448	0,1536	0,999
β_{02}	3,0000	3,0050	0,0050	-0,0017	0,1565	0,0522	0,0544	0,1161	0,999
β_{03}	0,5000	0,5000	0,0000	-0,0001	0,0011	0,0021	0,0897	0,0649	1
β_{04}	-0,2500	-0,2407	0,0093	-0,0373	0,2948	1,1791	0,0334	0,1926	0,999
β_{05}	2,0000	1,9792	-0,0208	-0,0104	0,6584	0,3292	0,0544	0,3984	0,996
σ	0,8000	0,8868	0,0868	0,1085	2,7445	3,4306	0,1389	0,5070	1
σ_e	1,0000	0,961	-0,039	-0,039	1,2335	1,2335	0,1626	0,1545	1
β_{11}	-0,6000	-0,5780	0,0220	-0,0366	0,6950	1,1584	0,1094	0,1799	1
β_{12}	-0,7500	-0,7311	0,0189	-0,0252	0,5972	0,7962	0,0832	0,2035	0,999
β_{13}	0,5000	0,4738	-0,0262	-0,0525	0,8295	1,6590	0,1152	0,2511	1
β_{14}	0,6000	0,5880	-0,0120	-0,0199	0,3783	0,6305	0,0648	0,1059	1
β_{21}	-0,4000	-0,4048	-0,0048	0,0121	0,1527	0,3817	0,0858	0,1853	1
β_{22}	-0,7000	-0,6962	0,0038	-0,0054	0,1192	0,1703	0,0657	0,1065	1
β_{23}	0,7000	0,6992	-0,0008	-0,0011	0,0246	0,0351	0,0915	0,2063	1
β_{24}	0,6500	0,6515	0,0015	0,0022	0,0459	0,0707	0,0826	0,0949	1
ξ_1	0,1000	0,5141	0,4141	4,1412	13,0955	130,9552	0,0823	1,1185	0,001
ξ_2	1,0000	1,0583	0,0583	0,0583	1,8431	1,8431	0,1799	1,5810	0,628
μ_{12}	0,5000	0,4985	-0,0015	-0,0030	0,0468	0,0935	0,0746	0,2338	0,995
η_1	-0,2000	-0,0787	0,1213	-0,6067	3,8370	19,1848	0,0775	4,4279	0,141
η_2	-0,2500	-0,2322	0,0178	-0,0711	0,5623	2,2494	0,1528	4,9607	0,727

⁵Réplicas/tentativas=1 e tempo=1,97 horas.

Tabela D.6: Distribuição Weibull imprópria - Resultados da simulação para falhas , $n = 600$, 25% de censura e $\eta_1 = -0, 2$.

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-9,0000	-8,9938	0,0062	0,0007	0,1960	0,0218	0,036	0,084	1
β_{02}	3,0000	3,0033	0,0033	-0,0011	0,1047	0,0349	0,0437	0,0647	1
β_{03}	0,5000	0,4999	-0,0001	-0,0001	0,0018	0,0036	0,0722	0,0352	1
β_{04}	-0,2500	-0,2437	0,0063	-0,0251	0,1980	0,7922	0,0268	0,1054	1
β_{05}	2,0000	1,9862	-0,0138	-0,0069	0,4372	0,2186	0,0446	0,2644	1
σ	0,8000	0,8562	0,0562	0,0702	1,7764	2,2205	0,1239	0,2061	1
σ_e	1,0000	0,9615	-0,0385	-0,0385	1,2177	1,2177	0,1238	0,1479	1
β_{11}	-0,6000	-0,5854	0,0146	-0,0243	0,4602	0,7671	0,083	0,1061	1
β_{12}	-0,7500	-0,7376	0,0124	-0,0166	0,3927	0,5236	0,0633	0,1234	1
β_{13}	0,5000	0,4826	-0,0174	-0,0347	0,5493	1,0986	0,0876	0,1543	1
β_{14}	0,6000	0,5921	-0,0079	-0,0132	0,2499	0,4166	0,0543	0,0626	1
β_{21}	-0,4000	-0,4034	-0,0034	0,0084	0,1067	0,2668	0,0725	0,1091	1
β_{22}	-0,7000	-0,6976	0,0024	-0,0034	0,0744	0,1063	0,0552	0,0576	1
β_{23}	0,7000	0,6998	-0,0002	-0,0003	0,0056	0,0080	0,0769	0,1238	1
β_{24}	0,6500	0,6511	0,0011	0,0016	0,0337	0,0519	0,0678	0,0556	1
ξ_1	0,1000	0,3756	0,2756	2,7555	8,7137	87,1367	0,0847	0,3482	0
ξ_2	1,0000	1,0365	0,0365	0,0365	1,1551	1,1551	0,1839	1,0132	0,738
μ_{12}	0,5000	0,4996	-0,0004	-0,0008	0,0121	0,0241	0,0687	0,0007	1
η_1	-0,2000	-0,1127	0,0873	-0,4363	2,7596	13,7979	0,0791	2,8717	0,257
η_2	-0,2500	-0,2437	0,0063	-0,0254	0,2007	0,8027	0,137	3,3066	0,898

⁶Réplicas/tentativas=1 e tempo=6,59 horas.**Tabela D.7:** Distribuição Weibull imprópria - Resultados da simulação para falhas , $n = 1000$, 25% de censura e $\eta_1 = -0, 2$.

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-9,0000	-8,9971	0,0029	0,0003	0,0914	0,0102	0,0257	0,3571	0,977
β_{02}	3,0000	3,0012	0,0012	-0,0004	0,0389	0,013	0,0312	0,1597	1
β_{03}	0,5000	0,4999	-0,0001	-0,0001	0,0019	0,0038	0,0516	0,0953	1
β_{04}	-0,2500	-0,2475	0,0025	-0,0100	0,0789	0,3157	0,0192	0,302	0,98
β_{05}	2,0000	2,0015	0,0015	0,0007	0,0462	0,0231	0,0315	0,5325	0,972
σ	0,8000	0,8158	0,0158	0,0198	0,5011	0,6264	0,1071	1,5806	0,968
σ_e	1,0000	0,952	-0,048	-0,048	1,5191	1,5191	0,0813	0,0657	1
β_{11}	-0,6000	-0,5966	0,0034	-0,0057	0,1089	0,1814	0,0121	0,2921	0,966
β_{12}	-0,7500	-0,7457	0,0043	-0,0057	0,1349	0,1799	0,0069	0,4625	0,962
β_{13}	0,5000	0,4957	-0,0043	-0,0086	0,1358	0,2717	0,0133	0,3733	0,964
β_{14}	0,6000	0,5980	-0,0020	-0,0034	0,0642	0,107	0,0089	0,1824	0,963
β_{21}	-0,4000	-0,4030	-0,0030	0,0074	0,0939	0,2348	0,0164	0,4529	0,968
β_{22}	-0,7000	-0,6996	0,0004	-0,0006	0,0141	0,0202	0,0092	0,0986	0,985
β_{23}	0,7000	0,7003	0,0003	0,0004	0,0093	0,0133	0,0178	0,0976	0,98
β_{24}	0,6500	0,6511	0,0011	0,0017	0,0347	0,0533	0,006	0,1789	0,998
ξ_1	0,1000	0,1529	0,0529	0,5294	1,6741	16,7408	0,0297	3,5408	0,954
ξ_2	1,0000	1,0226	0,0226	0,0226	0,7133	0,7133	0,0634	3,028	0,961
μ_{12}	0,5000	0,4813	-0,0187	-0,0375	0,5922	1,1844	0,0253	2,7295	0,965
η_1	-0,2000	-0,1936	0,0064	-0,032	0,2022	1,0111	0,0213	0,8077	0,965
η_2	-0,2500	-0,2442	0,0058	-0,023	0,182	0,7282	0,0574	0,975	0,981

⁷Réplicas/tentativas=1 e tempo=11,62 horas.

Tabela D.8: *Distribuição Weibull imprópria - Resultados da simulação para falhas , n = 2000, 25% de censura e $\eta_1 = -0, 2$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-9,0000	-8,9989	0,0011	0,0001	0,0339	0,0038	0,0177	0,0085	1
β_{02}	3,0000	3,0006	0,0006	-0,0002	0,0184	0,0061	0,0215	0,0064	1
β_{03}	0,5000	0,5000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0355	0,0032	1
β_{04}	-0,2500	-0,2489	0,0011	-0,0043	0,0338	0,1352	0,0132	0,0102	1
β_{05}	2,0000	1,9979	-0,0021	-0,0010	0,0655	0,0327	0,0221	0,0379	1
σ	0,8000	0,8081	0,0081	0,0102	0,2574	0,3217	0,0891	0,0163	1
σ_e	1,0000	0,9544	-0,0456	-0,0456	1,4417	1,4417	0,057	0,066	1
β_{11}	-0,6000	-0,5978	0,0022	-0,0037	0,0694	0,1156	0,0062	0,0139	1
β_{12}	-0,7500	-0,7481	0,0019	-0,0025	0,0593	0,0791	0,0035	0,0170	1
β_{13}	0,5000	0,4974	-0,0026	-0,0052	0,0830	0,1660	0,0067	0,0210	1
β_{14}	0,6000	0,5988	-0,0012	-0,0020	0,0377	0,0628	0,0044	0,0084	1
β_{21}	-0,4000	-0,4005	-0,0005	0,0012	0,0157	0,0394	0,0082	0,0141	1
β_{22}	-0,7000	-0,6996	0,0004	-0,0005	0,0113	0,0162	0,0046	0,0056	1
β_{23}	0,7000	0,7000	0,0000	-0,0001	0,0011	0,0016	0,0089	0,0164	1
β_{24}	0,6500	0,6502	0,0002	0,0002	0,0050	0,0076	0,0042	0,0071	1
ξ_1	0,1000	0,1413	0,0413	0,4127	1,3052	13,0520	0,0212	0,0321	0,577
ξ_2	1,0000	1,0056	0,0056	0,0056	0,1785	0,1785	0,0435	0,1504	0,997
μ_{12}	0,5000	0,4968	-0,0032	-0,0064	0,1004	0,2009	0,0159	0,0669	1
η_1	-0,2000	-0,1874	0,0126	-0,0629	0,3978	1,9892	0,0145	0,4348	0,964
η_2	-0,2500	-0,2484	0,0016	-0,0064	0,0507	0,2027	0,0399	0,4968	1

⁸Réplicas/tentativas=1 e tempo=24,28 horas.

Tabela D.9: *Distribuição Weibull imprópria - Resultados da simulação para falhas , n = 400, 50% de censura e $\eta_1 = -0, 2$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-9,0000	-8,9243	0,0757	0,0084	2,3927	0,2659	0,0466	2,5407	0,659
β_{02}	3,0000	2,9412	-0,0588	0,0196	1,8589	0,6196	0,0564	3,3087	0,713
β_{03}	0,5000	0,4844	-0,0156	-0,0311	0,4918	0,9836	0,0935	3,0179	0,911
β_{04}	-0,2500	-0,2574	-0,0074	0,0296	0,2339	0,9356	0,0347	2,2728	0,688
β_{05}	2,0000	2,2964	0,2964	0,1482	9,3726	4,6863	0,0624	5,452	0,126
σ	0,8000	1,0158	0,2158	0,2697	6,8242	8,5302	0,1471	1,0974	0,971
σ_e	1,0000	0,9439	-0,0561	-0,0561	1,7746	1,7746	0,1259	0,081	1
β_{11}	-0,6000	-0,8092	-0,2092	0,3487	6,6156	11,0259	0,1564	4,9324	0,132
β_{12}	-0,7500	-0,7293	0,0207	-0,0277	0,6562	0,8749	0,122	2,8492	0,37
β_{13}	0,5000	0,6356	0,1356	0,2713	4,2895	8,5791	0,1759	4,4374	0,345
β_{14}	0,6000	0,6828	0,0828	0,1381	2,6196	4,366	0,0905	2,5076	0,143
β_{21}	-0,4000	-1,1279	-0,7279	1,8197	23,0177	57,5442	0,1161	14,8257	0
β_{22}	-0,7000	-0,9374	-0,2374	0,3392	7,5078	10,7254	0,0913	5,853	0,035
β_{23}	0,7000	1,2457	0,5457	0,7796	17,2563	24,6519	0,1274	12,4332	0,007
β_{24}	0,6500	0,9917	0,3417	0,5257	10,805	16,6231	0,2067	7,2471	0,222
ξ_1	0,1000	1,5883	1,4883	14,8834	47,0654	470,6545	0,2382	21,5693	0
ξ_2	1,0000	1,6788	0,6788	0,6788	21,4658	21,4658	0,1455	6,4036	0,005
μ_{12}	0,5000	0,2155	-0,2845	-0,5691	8,9975	17,995	0,1193	5,9927	0,012
η_1	-0,2000	-0,118	0,082	-0,4099	2,5923	12,9613	0,1397	4,7824	0,196
η_2	-0,2500	-0,3483	-0,0983	0,3932	3,1084	12,4338	0,3163	5,9924	0,543

⁹Réplicas/tentativas=1 e tempo=2,43 horas.

Tabela D.10: *Distribuição Weibull imprópria - Resultados da simulação para falhas , n = 600, 50% de censura e $\eta_1 = -0, 2$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-9,0000	-8,9306	0,0694	0,0077	2,1933	0,2437	0,0381	1,6443	0,601
β_{02}	3,0000	2,9762	-0,0238	0,0079	0,7532	0,2511	0,0462	2,1294	0,842
β_{03}	0,5000	0,4913	-0,0087	-0,0174	0,2756	0,5512	0,0762	1,8453	0,965
β_{04}	-0,2500	-0,2392	0,0108	-0,0433	0,3427	1,3707	0,0282	1,7437	0,688
β_{05}	2,0000	2,2272	0,2272	0,1136	7,1837	3,5919	0,0502	4,1888	0,093
σ	0,8000	1,0136	0,2136	0,2670	6,7536	8,4420	0,1331	1,3028	0,893
σ_e	1,0000	0,9484	-0,0516	-0,0516	1,6318	1,6318	0,1163	0,0797	1
β_{11}	-0,6000	-0,7355	-0,1355	0,2258	4,2846	7,1411	0,1425	3,3495	0,154
β_{12}	-0,7500	-0,7321	0,0179	-0,0239	0,5661	0,7548	0,1146	1,6328	0,444
β_{13}	0,5000	0,5926	0,0926	0,1852	2,9285	5,8569	0,1626	2,9414	0,339
β_{14}	0,6000	0,6540	0,0540	0,0899	1,7062	2,8437	0,0730	1,5711	0,088
β_{21}	-0,4000	-0,8324	-0,4324	1,0810	13,6734	34,1835	0,0938	11,0127	0,001
β_{22}	-0,7000	-0,8418	-0,1418	0,2026	4,4846	6,4066	0,0734	4,5383	0,044
β_{23}	0,7000	1,0235	0,3235	0,4622	10,2306	14,6151	0,1028	9,7603	0,009
β_{24}	0,6500	0,8517	0,2017	0,3103	6,3784	9,8129	0,1803	5,3792	0,109
ξ_1	0,1000	1,2554	1,1554	11,5538	36,5362	365,3624	0,2042	16,5934	0
ξ_2	1,0000	1,5199	0,5199	0,5199	16,4420	16,4420	0,1213	6,0274	0,016
μ_{12}	0,5000	0,1998	-0,3002	-0,6004	9,4927	18,9854	0,1209	6,1443	0,024
η_1	-0,2000	-0,1427	0,0573	-0,2864	1,8114	9,0570	0,1401	4,8032	0,073
η_2	-0,2500	-0,3000	-0,0500	0,1999	1,5803	6,3211	0,2850	5,1198	0,628

¹⁰Réplicas/tentativas=1 e tempo=2,76 horas.

Tabela D.11: *Distribuição Weibull imprópria - Resultados da simulação para falhas , n = 1000, 50% de censura e $\eta_1 = -0, 2$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-9,0000	-8,9933	0,0067	0,0007	0,2103	0,0234	0,0268	0,0580	1
β_{02}	3,0000	3,0038	0,0038	-0,0013	0,1187	0,0396	0,0323	0,0466	1
β_{03}	0,5000	0,5000	0,0000	-0,0001	0,0012	0,0025	0,0537	0,0250	1
β_{04}	-0,2500	-0,2434	0,0066	-0,0265	0,2097	0,8388	0,0199	0,0687	1
β_{05}	2,0000	1,9978	-0,0022	-0,0011	0,0697	0,0349	0,0341	0,1479	1
σ	0,8000	0,8452	0,0452	0,0566	1,4308	1,7884	0,1092	0,1440	1
σ_e	1,0000	0,951	-0,049	-0,049	1,5497	1,5497	0,0768	0,0636	1
β_{11}	-0,6000	-0,5966	0,0034	-0,0057	0,1074	0,1790	0,1039	0,0586	1
β_{12}	-0,7500	-0,7459	0,0041	-0,0055	0,1293	0,1724	0,0787	0,0700	1
β_{13}	0,5000	0,4951	-0,0049	-0,0098	0,1557	0,3114	0,1087	0,0874	1
β_{14}	0,6000	0,5980	-0,0020	-0,0034	0,0638	0,1063	0,0758	0,0351	1
β_{21}	-0,4000	-0,4091	-0,0091	0,0228	0,2888	0,7220	0,1031	0,0550	1
β_{22}	-0,7000	-0,7025	-0,0025	0,0036	0,0787	0,1125	0,0773	0,0316	1
β_{23}	0,7000	0,7064	0,0064	0,0092	0,2031	0,2902	0,1073	0,0643	1
β_{24}	0,6500	0,6542	0,0042	0,0064	0,1313	0,2020	0,1114	0,0280	1
ξ_1	0,1000	0,2545	0,1545	1,5454	4,8871	48,8708	0,1702	0,3163	0,568
ξ_2	1,0000	1,0181	0,0181	0,0181	0,5714	0,5714	0,2056	0,5752	0,953
μ_{12}	0,5000	0,4995	-0,0005	-0,0009	0,0149	0,0297	0,1086	0,0070	1
η_1	-0,2000	-0,1227	0,0773	-0,3863	2,4433	12,2166	0,1216	1,5032	0,381
η_2	-0,2500	-0,2328	0,0172	-0,0686	0,5423	2,1693	0,2420	1,8474	0,993

¹¹Réplicas/tentativas=1 e tempo=3,01 horas.

Tabela D.12: Distribuição Weibull imprópria - Resultados da simulação para falhas , $n = 2000$, 50% de censura e $\eta_1 = -0,2$.

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-9,0000	-8,9999	0,0001	0,0000	0,0026	0,0003	0,0177	0,0006	1
β_{02}	3,0000	3,0000	0,0000	0,0000	0,0014	0,0005	0,0214	0,0004	1
β_{03}	0,5000	0,5000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0354	0,0002	1
β_{04}	-0,2500	-0,2499	0,0001	-0,0003	0,0025	0,0102	0,0132	0,0007	1
β_{05}	2,0000	2,0000	0,0000	0,0000	0,0007	0,0003	0,0218	0,0017	1
σ	0,8000	0,8005	0,0005	0,0007	0,0168	0,0210	0,0890	0,0011	1
σ_e	1,0000	0,9538	-0,0462	-0,0462	1,4613	1,4613	0,047	0,0678	1
β_{11}	-0,6000	-0,6000	0,0000	-0,0001	0,0013	0,0021	0,0639	0,0006	1
β_{12}	-0,7500	-0,7500	0,0000	-0,0001	0,0015	0,0020	0,0481	0,0008	1
β_{13}	0,5000	0,4999	-0,0001	-0,0001	0,0018	0,0037	0,0665	0,0009	1
β_{14}	0,6000	0,6000	0,0000	0,0000	0,0008	0,0013	0,0588	0,0004	1
β_{21}	-0,4000	-0,4001	-0,0001	0,0003	0,0036	0,0089	0,0804	0,0006	1
β_{22}	-0,7000	-0,7000	0,0000	0,0000	0,0010	0,0014	0,0600	0,0003	1
β_{23}	0,7000	0,7001	0,0001	0,0001	0,0025	0,0036	0,0833	0,0007	1
β_{24}	0,6500	0,6501	0,0001	0,0001	0,0016	0,0025	0,0607	0,0003	1
ξ_1	0,1000	0,1019	0,0019	0,0189	0,0597	0,5969	0,1520	0,0032	1
ξ_2	1,0000	1,0002	0,0002	0,0002	0,0063	0,0063	0,1950	0,0066	1
μ_{12}	0,5000	0,4999	-0,0001	-0,0002	0,0033	0,0067	0,1074	0,0029	1
η_1	-0,2000	-0,1990	0,0010	-0,0050	0,0315	0,1577	0,0998	0,0191	1
η_2	-0,2500	-0,2499	0,0001	-0,0006	0,0045	0,0181	0,1992	0,0217	1

¹²Réplicas/tentativas=1 e tempo=6,26 horas.

D.1.2 Falhas e parâmetro de associação $(\eta_1, \eta_2) = (0, 2; 0, 25)$

Tabela D.13: Distribuição Weibull imprópria - Resultados da simulação para falhas , $n = 400$, 0% de censura e $\eta_1 = 0,2$.

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-9,0000	-9,0004	-0,0004	0,0000	0,0115	0,0013	0,0061	0,1996	0,731
β_{02}	3,0000	2,9994	-0,0006	0,0002	0,0184	0,0061	0,0071	0,2527	0,824
β_{03}	0,5000	0,5002	0,0002	0,0005	0,0072	0,0144	0,0087	0,241	0,955
β_{04}	-0,2500	-0,2501	-0,0001	0,0004	0,0034	0,0138	0,0052	0,2279	0,737
β_{05}	2,0000	1,9888	-0,0112	-0,0056	0,3551	0,1775	0,0462	1,3225	0,939
σ	0,8000	0,8139	0,0139	0,0174	0,4394	0,5492	0,0096	1,3403	0,865
σ_e	1,0000	0,9888	-0,0112	-0,0112	0,3527	0,3527	0,0914	0,0243	1
β_{11}	-0,6000	-0,6061	-0,0061	0,0102	0,1936	0,3227	0,0197	1,1278	0,98
β_{12}	-0,7500	-0,7511	-0,0011	0,0014	0,0343	0,0457	0,0097	0,3055	0,919
β_{13}	0,5000	0,5052	0,0052	0,0143	0,1642	0,3283	0,0181	1,0329	0,983
β_{14}	0,6000	0,6029	0,0029	0,0085	0,0911	0,1519	0,0282	0,5436	0,983
β_{21}	-0,4000	-0,4015	-0,0015	0,0037	0,0472	0,1181	0,0692	1,3868	0,981
β_{22}	-0,7000	-0,6999	0,0001	-0,0001	0,0026	0,0038	0,0321	0,4415	0,996
β_{23}	0,7000	0,6992	-0,0008	0,0017	0,0257	0,0367	0,0588	2,0644	0,945
β_{24}	0,6500	0,6503	0,0003	0,0013	0,0093	0,0143	0,0128	1,9487	0,778
ξ_1	0,1000	0,1397	0,0652	0,3971	1,2558	12,5578	0,0077	2,4996	0,616
ξ_2	1,0000	1,0005	-0,0025	0,0005	0,0151	0,0151	0,0211	0,4857	0,848
μ_{12}	0,5000	0,4975	-0,0025	-0,0051	0,08	0,1601	0,1293	2,6766	0,904
η_1	0,2000	0,209	0,009	-0,0452	0,2859	1,4294	0,0074	1,6627	0,761
η_2	0,2500	0,2141	-0,0359	0,1438	1,1365	4,5461	0,0513	3,2111	0,886

¹³Réplicas/tentativas=1 e tempo=8,52 horas.

Tabela D.14: *Distribuição Weibull imprópria - Resultados da simulação para falhas , $n = 600$, 0% de censura e $\eta_1 = 0, 2$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-9,0000	-9,0001	-0,0001	0,0000	0,0028	0,0003	0,0003	0,0118	0,995
β_{02}	3,0000	2,9999	-0,0001	0,0000	0,0024	0,0008	0,0004	0,0081	0,996
β_{03}	0,5000	0,5000	0,0000	0,0000	0,0001	0,0002	0,0005	0,0067	0,999
β_{04}	-0,2500	-0,2501	-0,0001	0,0003	0,0026	0,0103	0,0003	0,0116	0,995
β_{05}	2,0000	1,9991	-0,0009	-0,0005	0,0299	0,0149	0,0312	0,1313	1
σ	0,8000	0,8004	0,0004	0,0005	0,0123	0,0154	0,0077	0,0308	1
σ_e	1,0000	0,9888	-0,0112	-0,0112	0,3539	0,3539	0,0735	0,0195	1
β_{11}	-0,6000	-0,6004	-0,0004	0,0006	0,0120	0,0200	0,0123	0,0413	1
β_{12}	-0,7500	-0,7501	-0,0001	0,0001	0,0027	0,0036	0,0060	0,0089	1
β_{13}	0,5000	0,5003	0,0003	0,0005	0,0086	0,0173	0,0111	0,0290	1
β_{14}	0,6000	0,6002	0,0002	0,0003	0,0054	0,0091	0,0204	0,0185	1
β_{21}	-0,4000	-0,4001	-0,0001	0,0003	0,0037	0,0093	0,0499	0,0456	1
β_{22}	-0,7000	-0,7000	0,0000	0,0000	0,0006	0,0009	0,0231	0,0443	0,999
β_{23}	0,7000	0,7001	0,0001	0,0001	0,0032	0,0045	0,0423	0,0453	1
β_{24}	0,6500	0,6501	0,0001	0,0001	0,0024	0,0038	0,0127	0,0098	1
ξ_1	0,1000	0,1015	0,0015	0,0153	0,0485	0,4853	0,0009	0,1876	0,897
ξ_2	1,0000	0,9997	-0,0003	-0,0003	0,0093	0,0093	0,0160	0,0271	0,99
μ_{12}	0,5000	0,5001	0,0001	0,0001	0,0021	0,0042	0,1032	0,0072	0,997
η_1	0,2000	0,2006	0,0006	-0,0028	0,0180	0,0899	0,0077	0,2913	0,926
η_2	0,2500	0,2458	-0,0042	0,0169	0,1334	0,5334	0,0412	0,4599	0,977

¹⁴Réplicas/tentativas=1 e tempo=18,86 horas.**Tabela D.15:** *Distribuição Weibull imprópria - Resultados da simulação para falhas , $n = 1000$, 0% de censura e $\eta_1 = 0, 2$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-9,0000	-9,0000	0,0000	0,0000	0,0015	0,0002	0,0002	0,0065	0,998
β_{02}	3,0000	3,0000	0,0000	0,0000	0,0012	0,0004	0,0003	0,0056	0,999
β_{03}	0,5000	0,5000	0,0000	0,0000	0,0001	0,0002	0,0004	0,0006	1
β_{04}	-0,2500	-0,2500	0,0000	0,0002	0,0014	0,0055	0,0002	0,0057	0,999
β_{05}	2,0000	1,9994	-0,0006	-0,0003	0,0180	0,0090	0,0294	0,0789	1
σ	0,8000	0,8002	0,0002	0,0002	0,0058	0,0072	0,0059	0,0199	1
σ_e	1,0000	0,9889	-0,0111	-0,0111	0,3522	0,3522	0,0570	0,0155	1
β_{11}	-0,6000	-0,6002	-0,0002	0,0003	0,0062	0,0103	0,0074	0,0274	1
β_{12}	-0,7500	-0,7500	0,0000	0,0001	0,0014	0,0019	0,0036	0,0061	1
β_{13}	0,5000	0,5001	0,0001	0,0003	0,0044	0,0088	0,0067	0,0191	1
β_{14}	0,6000	0,6001	0,0001	0,0001	0,0028	0,0047	0,0123	0,0123	1
β_{21}	-0,4000	-0,4001	-0,0001	0,0002	0,0022	0,0056	0,0302	0,0104	1
β_{22}	-0,7000	-0,7000	0,0000	0,0000	0,0010	0,0015	0,0140	0,0052	1
β_{23}	0,7000	0,7001	0,0001	0,0001	0,0019	0,0027	0,0256	0,0098	1
β_{24}	0,6500	0,6500	0,0000	0,0001	0,0011	0,0017	0,0101	0,0054	1
ξ_1	0,1000	0,1001	0,0001	0,0012	0,0038	0,0384	0,0006	0,0308	0,898
ξ_2	1,0000	0,9996	-0,0004	-0,0004	0,0134	0,0134	0,0102	0,0592	0,983
μ_{12}	0,5000	0,5000	0,0000	0,0001	0,0009	0,0018	0,0783	0,0054	0,999
η_1	0,2000	0,1993	-0,0007	0,0033	0,0209	0,1045	0,0059	0,1016	0,998
η_2	0,2500	0,2478	-0,0022	0,0087	0,0685	0,2739	0,0319	0,3036	0,992

¹⁵Réplicas/tentativas=1 e tempo=18,69 horas.

Tabela D.16: *Distribuição Weibull imprópria - Resultados da simulação para falhas , n = 2000, 0% de censura e $\eta_1 = 0, 2$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-9,0000	-9,0000	0,0000	0,0000	0,0002	0,0000	0,0002	0,0005	1
β_{02}	3,0000	3,0000	0,0000	0,0000	0,0002	0,0001	0,0002	0,0004	1
β_{03}	0,5000	0,5000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0003	0,0000	1
β_{04}	-0,2500	-0,2500	0,0000	0,0000	0,0002	0,0008	0,0002	0,0005	1
β_{05}	2,0000	1,9999	-0,0001	0,0000	0,0028	0,0014	0,0272	0,0063	1
σ	0,8000	0,8000	0,0000	0,0000	0,0011	0,0014	0,0043	0,0017	1
σ_e	1,0000	0,9888	-0,0112	-0,0112	0,3529	0,3529	0,0408	0,0112	1
β_{11}	-0,6000	-0,6000	0,0000	0,0000	0,0008	0,0013	0,0037	0,0022	1
β_{12}	-0,7500	-0,7500	0,0000	0,0000	0,0002	0,0003	0,0018	0,0004	1
β_{13}	0,5000	0,5000	0,0000	0,0000	0,0006	0,0012	0,0034	0,0016	1
β_{14}	0,6000	0,6000	0,0000	0,0000	0,0004	0,0006	0,0063	0,0010	1
β_{21}	-0,4000	-0,4000	0,0000	0,0000	0,0005	0,0013	0,0155	0,0008	1
β_{22}	-0,7000	-0,7000	0,0000	0,0000	0,0002	0,0003	0,0072	0,0003	1
β_{23}	0,7000	0,7000	0,0000	0,0000	0,0005	0,0007	0,0131	0,0007	1
β_{24}	0,6500	0,6500	0,0000	0,0000	0,0003	0,0004	0,0072	0,0004	1
ξ_1	0,1000	0,1000	0,0000	-0,0002	0,0007	0,0068	0,0004	0,0009	0,996
ξ_2	1,0000	0,9999	-0,0001	-0,0001	0,0017	0,0017	0,0051	0,0048	0,994
μ_{12}	0,5000	0,5000	0,0000	0,0000	0,0002	0,0005	0,0540	0,0004	1
η_1	0,2000	0,1998	-0,0002	0,0010	0,0062	0,0311	0,0042	0,0092	1
η_2	0,2500	0,2497	-0,0003	0,0011	0,0087	0,0348	0,0229	0,0247	1

¹⁶Réplicas/tentativas=1 e tempo=42,31 horas.

Tabela D.17: *Distribuição Weibull imprópria - Resultados da simulação para falhas , n = 400, 25% de censura e $\eta_1 = 0, 2$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-9,0000	-9,0008	-0,0008	-0,0001	0,0257	0,0029	0,0466	0,8163	0,807
β_{02}	3,0000	2,9980	-0,0020	0,0007	0,0647	0,0216	0,0967	0,2658	0,983
β_{03}	0,5000	0,4996	-0,0004	-0,0007	0,0118	0,0236	0,0229	0,1433	0,904
β_{04}	-0,2500	-0,2517	-0,0017	0,0070	0,0553	0,2212	0,0469	0,2230	0,938
β_{05}	2,0000	1,9776	-0,0224	-0,0112	0,7094	0,3547	0,0969	1,0905	0,937
σ	0,8000	0,8485	0,0485	0,0607	1,5350	1,9187	0,0103	2,3562	0,606
σ_e	1,0000	0,9888	-0,0112	-0,0112	0,3548	0,3548	0,0730	0,0243	1
β_{11}	-0,6000	-0,6081	-0,0081	0,0135	0,2571	0,4284	0,3419	0,3455	1
β_{12}	-0,7500	-0,7512	-0,0012	0,0016	0,0389	0,0519	0,1385	0,0961	1
β_{13}	0,5000	0,5053	0,0053	0,0105	0,1660	0,3320	0,1732	0,2521	1
β_{14}	0,6000	0,6036	0,0036	0,0061	0,1154	0,1923	0,1768	0,1600	1
β_{21}	-0,4000	-0,4023	-0,0023	0,0058	0,0730	0,1825	0,3816	0,6905	1
β_{22}	-0,7000	-0,7011	-0,0011	0,0016	0,0361	0,0516	0,2072	0,4898	0,999
β_{23}	0,7000	0,7008	0,0008	0,0012	0,0266	0,0381	0,2611	0,5255	1
β_{24}	0,6500	0,6506	0,0006	0,0009	0,0178	0,0274	0,0441	0,6073	0,914
ξ_1	0,1000	0,1652	0,0652	0,6520	2,0619	20,6187	0,0332	11,0560	0,61
ξ_2	1,0000	0,9984	-0,0016	-0,0016	0,0497	0,0497	0,2343	0,2199	0,991
μ_{12}	0,5000	0,4972	-0,0028	-0,0057	0,0901	0,1801	0,2008	0,4439	0,935
η_1	0,2000	0,2090	0,0090	-0,0452	0,2859	1,4294	0,0457	1,6627	0,726
η_2	0,2500	0,1395	-0,1105	0,4419	3,4936	13,9743	0,1161	3,3759	0,534

¹⁷Réplicas/tentativas=1 e tempo=10,63 horas.

Tabela D.18: *Distribuição Weibull imprópria - Resultados da simulação para falhas , $n = 600$, 25% de censura e $\eta_1 = 0, 2$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-9,0000	-9,0017	-0,0017	-0,0002	0,0523	0,0058	0,0318	0,2340	0,941
β_{02}	3,0000	2,9987	-0,0013	0,0004	0,0419	0,0140	0,0705	0,2259	0,98
β_{03}	0,5000	0,4995	-0,0005	-0,0009	0,0147	0,0294	0,0144	0,1878	0,909
β_{04}	-0,2500	-0,2514	-0,0014	0,0056	0,0442	0,1768	0,0320	0,2447	0,935
β_{05}	2,0000	1,9800	-0,0200	-0,0100	0,6318	0,3159	0,0725	1,2452	0,924
σ	0,8000	0,8280	0,0280	0,0350	0,8848	1,1060	0,0083	1,3256	0,496
σ_e	1,0000	0,9888	-0,0112	-0,0112	0,3540	0,3540	0,0348	0,0201	1
β_{11}	-0,6000	-0,6083	-0,0083	0,0138	0,2611	0,4352	0,2325	0,3241	1
β_{12}	-0,7500	-0,7516	-0,0016	0,0022	0,0519	0,0691	0,1075	0,0788	1
β_{13}	0,5000	0,5059	0,0059	0,0117	0,1856	0,3712	0,1297	0,2355	1
β_{14}	0,6000	0,6037	0,0037	0,0062	0,1185	0,1975	0,1403	0,1483	1
β_{21}	-0,4000	-0,4011	-0,0011	0,0027	0,0336	0,0841	0,2921	0,4846	1
β_{22}	-0,7000	-0,7002	-0,0002	0,0003	0,0073	0,0105	0,1676	0,1596	1
β_{23}	0,7000	0,7002	0,0002	0,0003	0,0068	0,0098	0,2072	0,4012	1
β_{24}	0,6500	0,6505	0,0005	0,0007	0,0143	0,0220	0,0392	0,3046	0,932
ξ_1	0,1000	0,1451	0,0451	0,4509	1,4259	14,2589	0,0292	2,5473	0,585
ξ_2	1,0000	0,9997	-0,0003	-0,0003	0,0092	0,0092	0,2091	0,0460	0,987
μ_{12}	0,5000	0,4994	-0,0006	-0,0011	0,0180	0,0360	0,1964	0,1282	0,904
η_1	0,2000	0,2258	0,0258	-0,1288	0,8149	4,0744	0,0428	2,0500	0,638
η_2	0,2500	0,1484	-0,1016	0,4063	3,2119	12,8476	0,1046	3,8283	0,572

¹⁸Réplicas/tentativas=1 e tempo=18,09 horas.**Tabela D.19:** *Distribuição Weibull imprópria - Resultados da simulação para falhas , $n = 1000$, 25% de censura e $\eta_1 = 0, 2$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-9,0000	-9,0002	-0,0002	0,0000	0,0077	0,0009	0,0045	0,0540	0,983
β_{02}	3,0000	2,9998	-0,0002	0,0001	0,0067	0,0022	0,0176	0,0526	0,996
β_{03}	0,5000	0,5000	0,0000	0,0001	0,0012	0,0024	0,0009	0,0518	0,983
β_{04}	-0,2500	-0,2502	-0,0002	0,0008	0,0066	0,0265	0,0045	0,0538	0,985
β_{05}	2,0000	1,9968	-0,0032	-0,0016	0,1000	0,0500	0,0217	0,1678	0,979
σ	0,8000	0,8019	0,0019	0,0024	0,0613	0,0766	0,0062	0,0811	0,987
σ_e	1,0000	0,9889	-0,0111	-0,0111	0,3522	0,3522	0,0178	0,0156	1
β_{11}	-0,6000	-0,6013	-0,0013	0,0021	0,0405	0,0675	0,1135	0,0573	1
β_{12}	-0,7500	-0,7502	-0,0002	0,0003	0,0077	0,0103	0,0288	0,0110	1
β_{13}	0,5000	0,5009	0,0009	0,0018	0,0283	0,0566	0,0391	0,0385	1
β_{14}	0,6000	0,6006	0,0006	0,0010	0,0183	0,0305	0,0557	0,0256	1
β_{21}	-0,4000	-0,4001	-0,0001	0,0003	0,0036	0,0089	0,2314	0,0672	1
β_{22}	-0,7000	-0,7000	0,0000	0,0000	0,0010	0,0014	0,0846	0,0139	1
β_{23}	0,7000	0,7000	0,0000	0,0000	0,0011	0,0015	0,1210	0,0614	1
β_{24}	0,6500	0,6500	0,0000	0,0001	0,0011	0,0016	0,0092	0,0566	0,999
ξ_1	0,1000	0,1022	0,0022	0,0223	0,0704	0,7039	0,0005	0,2655	0,875
ξ_2	1,0000	0,9995	-0,0005	-0,0005	0,0152	0,0152	0,0438	0,0259	1
μ_{12}	0,5000	0,5000	0,0000	0,0000	0,0002	0,0003	0,2206	0,0054	0,997
η_1	0,2000	0,1997	-0,0003	0,0013	0,0080	0,0400	0,0145	0,3502	0,974
η_2	0,2500	0,2350	-0,0150	0,0601	0,4755	1,9019	0,0335	0,6469	0,989

¹⁹Réplicas/tentativas=1 e tempo=17,43 horas.

Tabela D.20: *Distribuição Weibull imprópria - Resultados da simulação para falhas , n = 2000, 25% de censura e $\eta_1 = 0, 2$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-9,0000	-9,0000	0,0000	0,0000	0,0015	0,0002	0,0018	0,0018	1
β_{02}	3,0000	3,0000	0,0000	0,0000	0,0013	0,0004	0,0081	0,0016	0,996
β_{03}	0,5000	0,5000	0,0000	0,0000	0,0001	0,0002	0,0003	0,0002	1
β_{04}	-0,2500	-0,2500	0,0000	0,0002	0,0014	0,0054	0,0018	0,0016	1
β_{05}	2,0000	1,9994	-0,0006	-0,0003	0,0176	0,0088	0,0119	0,0205	0,988
σ	0,8000	0,8003	0,0003	0,0003	0,0088	0,0110	0,0044	0,0063	1
σ_e	1,0000	0,9888	-0,0112	-0,0112	0,3552	0,3552	0,0084	0,0111	0,97
β_{11}	-0,6000	-0,6002	-0,0002	0,0003	0,0065	0,0108	0,0389	0,0084	1
β_{12}	-0,7500	-0,7500	0,0000	0,0001	0,0012	0,0016	0,0132	0,0014	1
β_{13}	0,5000	0,5001	0,0001	0,0003	0,0045	0,0090	0,0184	0,0057	1
β_{14}	0,6000	0,6001	0,0001	0,0002	0,0029	0,0048	0,0277	0,0038	1
β_{21}	-0,4000	-0,4000	0,0000	0,0001	0,0013	0,0033	0,1053	0,0009	1
β_{22}	-0,7000	-0,7000	0,0000	0,0000	0,0002	0,0003	0,0400	0,0002	1
β_{23}	0,7000	0,7000	0,0000	0,0000	0,0008	0,0011	0,0602	0,0005	1
β_{24}	0,6500	0,6500	0,0000	0,0000	0,0006	0,0009	0,0069	0,0004	1
ξ_1	0,1000	0,1000	0,0000	-0,0003	0,0008	0,0081	0,0003	0,0016	0,999
ξ_2	1,0000	0,9995	-0,0005	-0,0005	0,0143	0,0143	0,0316	0,0183	1
μ_{12}	0,5000	0,5000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,1509	0,0002	0,997
η_1	0,2000	0,1995	-0,0005	0,0025	0,0159	0,0796	0,0119	0,0113	1
η_2	0,2500	0,2476	-0,0024	0,0096	0,0761	0,3043	0,0237	0,0962	1

²⁰Réplicas/tentativas=1 e tempo=39,78 horas.

Tabela D.21: *Distribuição Weibull imprópria - Resultados da simulação para falhas , n = 400, 50% de censura e $\eta_1 = 0, 2$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-9,0000	-9,0008	-0,0008	-0,0001	0,0257	0,0029	0,0465	0,8163	1
β_{02}	3,0000	2,9953	-0,0047	0,0016	0,1488	0,0496	0,0898	0,5692	0,996
β_{03}	0,5000	0,4985	-0,0015	-0,0031	0,0483	0,0967	0,0271	0,6603	1
β_{04}	-0,2500	-0,2473	0,0027	-0,0107	0,0848	0,3393	0,0468	0,7140	1
β_{05}	2,0000	1,9352	-0,0648	-0,0324	2,0497	1,0248	0,0878	3,0378	0,988
σ	0,8000	0,9127	0,1127	0,1408	3,5632	4,4540	0,0110	3,2050	1
σ_e	1,0000	0,9889	-0,0111	-0,0111	0,3524	0,3524	0,0321	0,0241	0,97
β_{11}	-0,6000	-0,6118	-0,0118	0,0196	0,3719	0,6198	0,4644	0,8786	1
β_{12}	-0,7500	-0,7522	-0,0022	0,0029	0,0694	0,0926	0,2167	0,5116	1
β_{13}	0,5000	0,5072	0,0072	0,0104	0,2262	0,4523	0,2507	0,7196	1
β_{14}	0,6000	0,6051	0,0051	0,0048	0,1613	0,2688	0,2396	0,4166	1
β_{21}	-0,4000	-0,4055	-0,0055	0,0137	0,1735	0,4337	0,5043	2,8449	1
β_{22}	-0,7000	-0,6974	0,0026	-0,0037	0,0812	0,1160	0,2856	1,4267	1
β_{23}	0,7000	0,7012	0,0012	-0,0012	0,0368	0,0526	0,3549	1,3450	1
β_{24}	0,6500	0,6508	0,0008	0,0005	0,0263	0,0405	0,0952	0,6089	1
ξ_1	0,1000	0,3480	0,2480	2,4805	7,8439	78,4389	0,1304	9,2052	0,999
ξ_2	1,0000	0,9975	-0,0025	-0,0025	0,0788	0,0788	0,2484	0,8063	1
μ_{12}	0,5000	0,4737	-0,0263	-0,0525	0,8307	1,6614	0,2089	2,3629	0,997
η_1	0,2000	0,3467	0,1467	-0,7334	4,6383	23,1913	0,0871	7,9711	1
η_2	0,2500	0,0247	-0,2253	0,9013	7,1257	28,5028	0,2357	6,9748	1

²¹Réplicas/tentativas=1 e tempo=8,70 horas.

Tabela D.22: *Distribuição Weibull imprópria - Resultados da simulação para falhas , n = 600, 50% de censura e $\eta_1 = 0, 2$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-9,0000	-9,0024	-0,0024	-0,0003	0,0752	0,0084	0,0334	0,2704	1
β_{02}	3,0000	2,9978	-0,0022	0,0007	0,0693	0,0231	0,0736	0,1481	0,996
β_{03}	0,5000	0,5000	0,0000	0,0000	0,0004	0,0007	0,0162	0,1080	1
β_{04}	-0,2500	-0,2519	-0,0019	0,0076	0,0602	0,2407	0,0337	0,1840	1
β_{05}	2,0000	1,9769	-0,0231	-0,0115	0,7290	0,3645	0,0730	1,1198	0,988
σ	0,8000	0,8577	0,0577	0,0721	1,8232	2,2790	0,0086	2,4208	1
σ_e	1,0000	0,9888	-0,0112	-0,0112	0,3529	0,3529	0,0193	0,0202	0,97
β_{11}	-0,6000	-0,6079	-0,0079	0,0131	0,2484	0,4141	0,3214	0,3374	1
β_{12}	-0,7500	-0,7513	-0,0013	0,0018	0,0419	0,0559	0,1782	0,0812	1
β_{13}	0,5000	0,5052	0,0052	0,0104	0,1639	0,3279	0,2027	0,2422	1
β_{14}	0,6000	0,6035	0,0035	0,0058	0,1099	0,1831	0,2275	0,1519	1
β_{21}	-0,4000	-0,4044	-0,0044	0,0111	0,1407	0,3517	0,4529	0,6812	1
β_{22}	-0,7000	-0,7000	0,0000	0,0001	0,0011	0,0016	0,2741	0,4926	1
β_{23}	0,7000	0,7023	0,0023	0,0033	0,0733	0,1048	0,3367	0,4089	1
β_{24}	0,6500	0,6517	0,0017	0,0026	0,0535	0,0823	0,0909	0,5422	1
ξ_1	0,1000	0,1499	0,0499	0,4994	1,5793	15,7934	0,0617	2,8674	0,999
ξ_2	1,0000	0,9982	-0,0018	-0,0018	0,0564	0,0564	0,2211	0,1861	1
μ_{12}	0,5000	0,4976	-0,0024	-0,0047	0,0743	0,1487	0,3294	0,5043	0,997
η_1	0,2000	0,2133	0,0133	-0,0665	0,4206	2,1028	0,0789	1,7108	1
η_2	0,2500	0,1523	-0,0977	0,3906	3,0880	12,3522	0,2108	3,7074	1

²²Réplicas/tentativas=1 e tempo=14,16 horas.

Tabela D.23: *Distribuição Weibull imprópria - Resultados da simulação para falhas , n = 1000, 50% de censura e $\eta_1 = 0, 2$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-9,0000	-9,0012	-0,0012	-0,0001	0,0365	0,0041	0,0131	0,1486	1
β_{02}	3,0000	2,9989	-0,0011	0,0004	0,0356	0,0119	0,0356	0,0518	0,996
β_{03}	0,5000	0,5000	0,0000	-0,0001	0,0016	0,0031	0,0051	0,0192	1
β_{04}	-0,2500	-0,2510	-0,0010	0,0042	0,0331	0,1322	0,0133	0,0756	1
β_{05}	2,0000	1,9871	-0,0129	-0,0065	0,4081	0,2041	0,0379	0,7468	0,988
σ	0,8000	0,8240	0,0240	0,0300	0,7578	0,9472	0,0064	1,3244	1
σ_e	1,0000	0,9889	-0,0111	-0,0111	0,3521	0,3521	0,0110	0,0152	0,97
β_{11}	-0,6000	-0,6051	-0,0051	0,0085	0,1615	0,2692	0,2199	0,2501	1
β_{12}	-0,7500	-0,7509	-0,0009	0,0012	0,0295	0,0394	0,1308	0,0506	1
β_{13}	0,5000	0,5035	0,0035	0,0069	0,1096	0,2192	0,1541	0,1646	1
β_{14}	0,6000	0,6023	0,0023	0,0038	0,0725	0,1209	0,1825	0,1150	1
β_{21}	-0,4000	-0,4016	-0,0016	0,0040	0,0503	0,1258	0,3566	0,3100	1
β_{22}	-0,7000	-0,7002	-0,0002	0,0003	0,0065	0,0092	0,2180	0,1203	1
β_{23}	0,7000	0,7007	0,0007	0,0010	0,0226	0,0322	0,2694	0,2611	1
β_{24}	0,6500	0,6506	0,0006	0,0009	0,0175	0,0269	0,0899	0,2250	1
ξ_1	0,1000	0,1247	0,0247	0,2472	0,7818	7,8179	0,0371	1,5654	0,999
ξ_2	1,0000	0,9989	-0,0011	-0,0011	0,0355	0,0355	0,1991	0,1230	1
μ_{12}	0,5000	0,5000	0,0000	0,0000	0,0007	0,0013	0,3680	0,1184	0,997
η_1	0,2000	0,2086	0,0086	-0,0432	0,2730	1,3648	0,0753	1,2417	1
η_2	0,2500	0,1902	-0,0598	0,2392	1,8910	7,5639	0,1840	2,7742	1

²³Réplicas/tentativas=1 e tempo=34,96 horas.

Tabela D.24: Distribuição Weibull imprópria - Resultados da simulação para falhas , $n = 2000$, 50% de censura e $\eta_1 = 0, 2$.

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-9,0000	-9,0002	-0,0002	0,0000	0,0074	0,0008	0,0022	0,0140	1
β_{02}	3,0000	2,9998	-0,0002	0,0001	0,0065	0,0022	0,0098	0,0123	0,996
β_{03}	0,5000	0,5000	0,0000	0,0000	0,0005	0,0009	0,0004	0,0015	1
β_{04}	-0,2500	-0,2502	-0,0002	0,0008	0,0066	0,0266	0,0022	0,0128	1
β_{05}	2,0000	1,9974	-0,0026	-0,0013	0,0833	0,0417	0,0135	0,1586	0,988
σ	0,8000	0,8014	0,0014	0,0018	0,0443	0,0554	0,0044	0,0777	1
σ_e	1,0000	0,9889	-0,0111	-0,0111	0,3525	0,3525	0,0056	0,0113	0,97
β_{11}	-0,6000	-0,6010	-0,0010	0,0016	0,0310	0,0517	0,1443	0,0604	1
β_{12}	-0,7500	-0,7502	-0,0002	0,0002	0,0054	0,0072	0,0909	0,0106	1
β_{13}	0,5000	0,5007	0,0007	0,0013	0,0209	0,0418	0,1105	0,0399	1
β_{14}	0,6000	0,6004	0,0004	0,0007	0,0140	0,0233	0,1369	0,0272	1
β_{21}	-0,4000	-0,4002	-0,0002	0,0005	0,0065	0,0162	0,2613	0,0113	1
β_{22}	-0,7000	-0,7000	0,0000	0,0000	0,0010	0,0014	0,1618	0,0026	1
β_{23}	0,7000	0,7001	0,0001	0,0002	0,0038	0,0054	0,2018	0,0067	1
β_{24}	0,6500	0,6501	0,0001	0,0001	0,0028	0,0043	0,0896	0,0052	1
ξ_1	0,1000	0,1000	0,0000	0,0003	0,0010	0,0100	0,0180	0,0302	0,999
ξ_2	1,0000	0,9979	-0,0021	-0,0021	0,0679	0,0679	0,1783	0,1314	1
μ_{12}	0,5000	0,5000	0,0000	0,0000	0,0008	0,0015	0,3249	0,0019	0,997
η_1	0,2000	0,1977	-0,0023	0,0116	0,0731	0,3655	0,0706	0,1427	1
η_2	0,2500	0,2387	-0,0113	0,0452	0,3572	1,4287	0,1541	0,6867	1

²⁴Réplicas/tentativas=1 e tempo=53,84 horas.

D.2 Modelo Conjunto de Fine-Gray

D.2.1 Falhas e parâmetro de associação $(\eta_1, \eta_2) = (-0, 2; -0, 25)$

Tabela D.25: Distribuição Fine Gray - Resultados da simulação para falhas , $n = 400$, 0% de censura e $\eta_1 = -0, 2$.

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-1,0000	-0,9873	0,0127	-0,0127	0,4031	0,4031	0,1575	0,0602	1,000
β_{02}	3,0000	2,9682	-0,0318	-0,0106	1,0050	0,3350	0,2224	0,0671	1,000
β_{03}	0,5000	0,4962	-0,0038	-0,0076	0,1199	0,2398	0,3155	0,0870	1,000
β_{04}	-0,2500	-0,2463	0,0037	-0,0147	0,1163	0,4651	0,1123	0,0515	1,000
β_{05}	1,0000	0,9363	-0,0637	-0,0637	2,0150	2,0150	1,3977	0,1074	1,000
σ	0,8000	0,9840	0,1840	0,2299	5,8172	7,2715	0,0835	0,4581	0,107
σ_e	1,0000	0,9938	-0,0062	-0,0062	0,1968	0,1968	0,1128	0,0060	1,000
β_{11}	-0,6000	-0,5763	0,0237	-0,0395	0,7504	1,2506	0,1388	0,0334	1,000
β_{12}	-0,7500	-0,7132	0,0368	-0,0491	1,1637	1,5516	0,2218	0,1088	0,999
β_{13}	0,5000	0,5115	0,0115	0,0230	0,3637	0,7275	0,2436	0,2187	0,971
β_{14}	0,6000	0,5383	-0,0617	-0,1029	1,9522	3,2537	0,2923	0,0532	1,000
β_{21}	-0,4000	-0,3154	0,0846	-0,2115	2,6757	6,6892	0,2980	0,1725	0,997
β_{22}	-0,7000	-0,7819	-0,0819	0,1170	2,5903	3,7004	0,4660	0,3208	0,994
β_{23}	0,7000	0,5866	-0,1134	-0,1620	3,5861	5,1230	0,5164	0,2362	1,000
β_{24}	0,6500	0,5930	-0,0570	-0,0878	1,8041	2,7755	1,0274	0,2899	1,000
η_1	-0,2000	-0,1784	0,0216	-0,1082	0,6845	3,4225	0,1647	0,0437	1,000
η_2	-0,2500	-0,2827	-0,0327	0,1309	1,0351	4,1404	0,4589	0,0332	1,000

²⁵Réplicas/tentativas=1 e tempo=11,98 horas.

Tabela D.26: *Distribuição Fine Gray - Resultados da simulação para falhas , $n = 600$, 0% de censura e $\eta_1 = -0, 2$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-1,0000	-1,0117	-0,0117	0,0117	0,3685	0,3685	0,1290	0,0429	1,000
β_{02}	3,0000	2,9827	-0,0173	-0,0058	0,5469	0,1823	0,1822	0,0469	1,000
β_{03}	0,5000	0,4969	-0,0031	-0,0062	0,0987	0,1974	0,2588	0,0470	1,000
β_{04}	-0,2500	-0,2527	-0,0027	0,0110	0,0868	0,3471	0,0916	0,0353	1,000
β_{05}	1,0000	1,0203	0,0203	0,0203	0,6407	0,6407	1,1338	0,5183	1,000
σ	0,8000	0,9436	0,1436	0,1795	4,5421	5,6777	0,0683	0,3788	0,213
σ_e	1,0000	0,9943	-0,0057	-0,0057	0,1802	0,1802	0,0910	0,0084	1,000
β_{11}	-0,6000	-0,5811	0,0189	-0,0316	0,5989	0,9981	0,1124	0,0639	0,998
β_{12}	-0,7500	-0,7166	0,0334	-0,0445	1,0556	1,4075	0,1792	0,1340	0,988
β_{13}	0,5000	0,4901	-0,0099	-0,0198	0,3123	0,6246	0,1970	0,1287	0,997
β_{14}	0,6000	0,5499	-0,0501	-0,0835	1,5837	2,6395	0,2386	0,0698	1,000
β_{21}	-0,4000	-0,3829	0,0171	-0,0427	0,5407	1,3518	0,2407	0,1267	1,000
β_{22}	-0,7000	-0,7766	-0,0766	0,1095	2,4230	3,4615	0,3733	0,1361	1,000
β_{23}	0,7000	0,6098	-0,0902	-0,1289	2,8525	4,0750	0,4122	0,1782	1,000
β_{24}	0,6500	0,5927	-0,0573	-0,0882	1,8130	2,7893	0,8389	0,1784	1,000
η_1	-0,2000	-0,1856	0,0144	-0,0721	0,4560	2,2800	0,1318	0,0349	1,000
η_2	-0,2500	-0,2359	0,0141	-0,0563	0,4453	1,7814	0,3692	0,0528	1,000

²⁶Réplicas/tentativas=1 e tempo=16,68 horas.**Tabela D.27:** *Distribuição Fine Gray - Resultados da simulação para falhas , $n = 1000$, 0% de censura e $\eta_1 = -0, 2$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-1,0000	-1,0107	-0,0107	0,0107	0,3377	0,3377	0,0950	0,0886	0,971
β_{02}	3,0000	2,9847	-0,0153	-0,0051	0,4847	0,1616	0,1339	0,1034	0,992
β_{03}	0,5000	0,4971	-0,0029	-0,0059	0,0927	0,1854	0,1900	0,0676	1,000
β_{04}	-0,2500	-0,2487	0,0013	-0,0051	0,0400	0,1602	0,0674	0,0444	0,996
β_{05}	1,0000	1,0072	0,0072	0,0072	0,2270	0,2270	0,8801	0,3143	1,000
σ	0,8000	0,8899	0,0899	0,1123	2,8421	3,5527	0,0497	0,2647	0,801
σ_e	1,0000	0,9993	-0,0007	-0,0007	0,0232	0,0232	0,0699	0,0120	1,000
β_{11}	-0,6000	-0,5926	0,0074	-0,0124	0,2355	0,3925	0,0862	0,0473	0,999
β_{12}	-0,7500	-0,7169	0,0331	-0,0441	1,0455	1,3940	0,1379	0,0588	1,000
β_{13}	0,5000	0,5012	0,0012	0,0025	0,0394	0,0788	0,1508	0,1746	0,908
β_{14}	0,6000	0,5523	-0,0477	-0,0796	1,5096	2,5160	0,1860	0,1099	0,995
β_{21}	-0,4000	-0,3932	0,0068	-0,0171	0,2158	0,5395	0,1901	0,1088	0,998
β_{22}	-0,7000	-0,7210	-0,0210	0,0300	0,6646	0,9494	0,2954	0,1894	0,996
β_{23}	0,7000	0,6436	-0,0564	-0,0806	1,7842	2,5489	0,3245	0,1287	1,000
β_{24}	0,6500	0,5952	-0,0548	-0,0844	1,7343	2,6681	0,6487	0,1351	1,000
η_1	-0,2000	-0,1857	0,0143	-0,0713	0,4512	2,2559	0,1033	0,0279	1,000
η_2	-0,2500	-0,2363	0,0137	-0,0549	0,4338	1,7354	0,2785	0,0592	1,000

²⁷Réplicas/tentativas=1 e tempo=41,19 horas.

Tabela D.28: *Distribuição Fine Gray - Resultados da simulação para falhas , n = 2000, 0% de censura e $\eta_1 = -0, 2$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-1,0000	-1,0099	-0,0099	0,0099	0,3135	0,3135	0,0675	0,0768	0,919
β_{02}	3,0000	2,9864	-0,0136	-0,0045	0,4311	0,1437	0,0950	0,0844	0,976
β_{03}	0,5000	0,5017	0,0017	0,0034	0,0538	0,1076	0,1351	0,1124	0,981
β_{04}	-0,2500	-0,2499	0,0001	-0,0005	0,0039	0,0155	0,0479	0,0241	1,000
β_{05}	1,0000	1,0006	0,0006	0,0006	0,0183	0,0183	0,6039	0,2317	1,000
σ	0,8000	0,8300	0,0300	0,0375	0,9480	1,1850	0,0352	0,1886	1,000
σ_e	1,0000	0,9999	-0,0001	-0,0001	0,0016	0,0016	0,0496	0,0145	1,000
β_{11}	-0,6000	-0,5937	0,0063	-0,0105	0,1996	0,3326	0,0611	0,0781	0,867
β_{12}	-0,7500	-0,7173	0,0327	-0,0436	1,0345	1,3793	0,0976	0,0848	0,968
β_{13}	0,5000	0,5012	0,0012	0,0025	0,0390	0,0779	0,1079	0,0905	0,978
β_{14}	0,6000	0,5559	-0,0441	-0,0735	1,3953	2,3255	0,1303	0,0973	0,982
β_{21}	-0,4000	-0,4022	-0,0022	0,0055	0,0695	0,1737	0,1368	0,0717	0,999
β_{22}	-0,7000	-0,6910	0,0090	-0,0129	0,2848	0,4068	0,2129	0,2543	0,898
β_{23}	0,7000	0,6425	-0,0575	-0,0822	1,8192	2,5989	0,2295	0,2923	0,872
β_{24}	0,6500	0,6124	-0,0376	-0,0578	1,1887	1,8288	0,4588	0,2451	0,998
η_1	-0,2000	-0,1978	0,0022	-0,0112	0,0706	0,3530	0,0743	0,0225	0,998
η_2	-0,2500	-0,2548	-0,0048	0,0190	0,1503	0,6011	0,1971	0,0237	1,000

²⁸Réplicas/tentativas=1 e tempo=46,44 horas.

Tabela D.29: *Distribuição Fine Gray - Resultados da simulação para falhas , n = 400, 25% de censura e $\eta_1 = -0, 2$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-1,0000	-0,9810	0,0190	-0,0190	0,5994	0,5994	0,1696	0,0480	1,000
β_{02}	3,0000	2,9708	-0,0292	-0,0097	0,9245	0,3082	0,2242	0,1084	1,000
β_{03}	0,5000	0,4933	-0,0067	-0,0134	0,2120	0,4240	0,3198	0,0935	1,000
β_{04}	-0,2500	-0,2420	0,0080	-0,0322	0,2546	1,0182	0,1140	0,0545	1,000
β_{05}	1,0000	0,9363	-0,0637	-0,0637	2,0150	2,0150	0,3721	0,1074	1,000
σ	0,8000	0,9996	0,1996	0,2495	6,3128	7,8910	0,0881	0,5213	0,079
σ_e	1,0000	0,9940	-0,0060	-0,0060	0,1908	0,1908	0,1373	0,0062	1,000
β_{11}	-0,6000	-0,5351	0,0649	-0,1082	2,0526	3,4210	0,1565	0,0863	0,997
β_{12}	-0,7500	-0,6980	0,0520	-0,0693	1,6445	2,1927	0,3324	0,1280	1,000
β_{13}	0,5000	0,4689	-0,0311	-0,0621	0,9824	1,9647	0,1991	0,1163	0,998
β_{14}	0,6000	0,5299	-0,0701	-0,1169	2,2171	3,6952	0,2025	0,0975	1,000
β_{21}	-0,4000	-0,4854	-0,0854	0,2136	2,7015	6,7539	0,2758	0,1326	1,000
β_{22}	-0,7000	-0,8752	-0,1752	0,2503	5,5405	7,9150	0,4429	0,1719	1,000
β_{23}	0,7000	0,5776	-0,1224	-0,1749	3,8709	5,5299	0,4977	0,2219	1,000
β_{24}	0,6500	0,4772	-0,1728	-0,2659	5,4655	8,4085	0,6579	0,1906	1,000
η_1	-0,2000	-0,1572	0,0428	-0,2142	1,3546	6,7729	0,0641	0,0349	0,992
η_2	-0,2500	-0,2285	0,0215	-0,0859	0,6794	2,7176	0,5701	0,0935	1,000

²⁹Réplicas/tentativas=1 e tempo=12,10 horas.

Tabela D.30: *Distribuição Fine Gray - Resultados da simulação para falhas , $n = 600$, 25% de censura e $\eta_1 = -0, 2$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-1,0000	-0,9841	0,0159	-0,0159	0,5019	0,5019	0,1382	0,0804	0,998
β_{02}	3,0000	2,9726	-0,0274	-0,0091	0,8652	0,2884	0,1831	0,0708	1,000
β_{03}	0,5000	0,4953	-0,0047	-0,0093	0,1478	0,2956	0,2610	0,0661	1,000
β_{04}	-0,2500	-0,2563	-0,0063	0,0252	0,1996	0,7982	0,0929	0,0471	1,000
β_{05}	1,0000	0,9622	-0,0378	-0,0378	1,1951	1,1951	0,3030	0,0829	1,000
σ	0,8000	0,9249	0,1249	0,1561	3,9502	4,9378	0,0719	0,4124	0,870
σ_e	1,0000	1,0046	0,0046	0,0046	0,1456	0,1456	0,1123	0,0165	1,000
β_{11}	-0,6000	-0,5369	0,0631	-0,1052	1,9958	3,3263	0,1275	0,0558	1,000
β_{12}	-0,7500	-0,7229	0,0271	-0,0361	0,8562	1,1416	0,2716	0,0917	1,000
β_{13}	0,5000	0,4853	-0,0147	-0,0295	0,4664	0,9327	0,1599	0,1442	0,973
β_{14}	0,6000	0,5371	-0,0629	-0,1049	1,9903	3,3172	0,1658	0,0778	0,999
β_{21}	-0,4000	-0,4479	-0,0479	0,1197	1,5139	3,7848	0,2228	0,1681	0,991
β_{22}	-0,7000	-0,7602	-0,0602	0,0859	1,9022	2,7175	0,3540	0,1252	1,000
β_{23}	0,7000	0,5873	-0,1127	-0,1610	3,5637	5,0910	0,4052	0,1203	1,000
β_{24}	0,6500	0,4855	-0,1645	-0,2531	5,2028	8,0043	0,5332	0,2542	1,000
η_1	-0,2000	-0,1804	0,0196	-0,0981	0,6202	3,1010	0,0515	0,0324	0,994
η_2	-0,2500	-0,2264	0,0236	-0,0943	0,7454	2,9817	0,4559	0,0482	1,000

³⁰Réplicas/tentativas=1 e tempo=16,90 horas.**Tabela D.31:** *Distribuição Fine Gray - Resultados da simulação para falhas , $n = 1000$, 25% de censura e $\eta_1 = -0, 2$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-1,0000	-0,9862	0,0138	-0,0138	0,4371	0,4371	0,1073	0,0628	0,999
β_{02}	3,0000	2,9809	-0,0191	-0,0064	0,6052	0,2017	0,1360	0,0854	0,999
β_{03}	0,5000	0,4976	-0,0024	-0,0047	0,0746	0,1492	0,1942	0,0481	1,000
β_{04}	-0,2500	-0,2526	-0,0026	0,0102	0,0808	0,3232	0,0691	0,0242	1,000
β_{05}	1,0000	0,9695	-0,0305	-0,0305	0,9647	0,9647	0,2276	0,1365	0,999
σ	0,8000	0,8614	0,0614	0,0768	1,9422	2,4277	0,0520	0,2885	1,000
σ_e	1,0000	1,0046	0,0046	0,0046	0,1456	0,1456	0,0877	0,0165	1,000
β_{11}	-0,6000	-0,5385	0,0615	-0,1025	1,9440	3,2399	0,0983	0,0693	0,974
β_{12}	-0,7500	-0,7252	0,0248	-0,0331	0,7842	1,0455	0,2105	0,2118	0,951
β_{13}	0,5000	0,4875	-0,0125	-0,0249	0,3943	0,7886	0,1225	0,0890	0,992
β_{14}	0,6000	0,5409	-0,0591	-0,0985	1,8680	3,1134	0,1318	0,0622	0,999
β_{21}	-0,4000	-0,4491	-0,0491	0,1229	1,5542	3,8856	0,1688	0,0668	1,000
β_{22}	-0,7000	-0,7602	-0,0602	0,0859	1,9022	2,7175	0,2717	0,1252	1,000
β_{23}	0,7000	0,6417	-0,0583	-0,0832	1,8421	2,6316	0,2986	0,2762	0,960
β_{24}	0,6500	0,4962	-0,1538	-0,2366	4,8637	7,4826	0,4124	0,1554	1,000
η_1	-0,2000	-0,1820	0,0180	-0,0902	0,5707	2,8534	0,0375	0,0132	0,999
η_2	-0,2500	-0,2281	0,0219	-0,0874	0,6912	2,7647	0,3487	0,0732	1,000

³¹Réplicas/tentativas=1 e tempo=10,11 horas.

Tabela D.32: *Distribuição Fine Gray - Resultados da simulação para falhas , n = 2000, 25% de censura e $\eta_1 = -0, 2$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-1,0000	-0,9885	0,0115	-0,0115	0,3626	0,3626	0,0737	0,0952	0,864
β_{02}	3,0000	2,9873	-0,0127	-0,0042	0,4011	0,1337	0,0961	0,0461	1,000
β_{03}	0,5000	0,4982	-0,0018	-0,0035	0,0557	0,1114	0,1374	0,1099	0,988
β_{04}	-0,2500	-0,2504	-0,0004	0,0017	0,0136	0,0544	0,0488	0,0348	0,996
β_{05}	1,0000	1,0006	0,0006	0,0006	0,0183	0,0183	0,1603	0,2317	0,837
σ	0,8000	0,8015	0,0015	0,0019	0,0476	0,0595	0,0368	0,1962	1,000
σ_e	1,0000	1,0039	0,0039	0,0039	0,1242	0,1242	0,0621	0,0130	1,000
β_{11}	-0,6000	-0,5441	0,0559	-0,0932	1,7678	2,9464	0,0685	0,0372	0,983
β_{12}	-0,7500	-0,7282	0,0218	-0,0290	0,6888	0,9184	0,1493	0,1694	0,919
β_{13}	0,5000	0,5045	0,0045	0,0090	0,1428	0,2855	0,0841	0,0648	0,986
β_{14}	0,6000	0,5554	-0,0446	-0,0744	1,4118	2,3530	0,0959	0,0432	0,999
β_{21}	-0,4000	-0,4347	-0,0347	0,0868	1,0982	2,7454	0,1212	0,1010	0,977
β_{22}	-0,7000	-0,7380	-0,0380	0,0543	1,2029	1,7184	0,1931	0,2377	0,891
β_{23}	0,7000	0,6510	-0,0490	-0,0700	1,5489	2,2127	0,2170	0,1618	0,987
β_{24}	0,6500	0,5378	-0,1122	-0,1726	3,5468	5,4567	0,2899	0,1112	1,000
η_1	-0,2000	-0,1899	0,0101	-0,0504	0,3185	1,5927	0,0257	0,0182	0,984
η_2	-0,2500	-0,2354	0,0146	-0,0585	0,4627	1,8507	0,2450	0,1202	0,999

³²Réplicas/tentativas=1 e tempo=39,37 horas.

Tabela D.33: *Distribuição Fine Gray - Resultados da simulação para falhas , n = 400, 50% de censura e $\eta_1 = -0, 2$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-1,0000	-0,9764	0,0236	-0,0236	0,7469	0,7469	0,1597	0,0734	1,000
β_{02}	3,0000	2,9726	-0,0274	-0,0091	0,8652	0,2884	0,2385	0,0708	1,000
β_{03}	0,5000	0,4900	-0,0100	-0,0200	0,3167	0,6334	0,3398	0,1129	1,000
β_{04}	-0,2500	-0,2570	-0,0070	0,0279	0,2203	0,8813	0,1211	0,0579	1,000
β_{05}	1,0000	1,0609	0,0609	0,0609	1,9260	1,9260	0,2874	0,0625	1,000
σ	0,8000	0,9627	0,1627	0,2034	5,1450	6,4312	0,1098	0,6556	0,973
σ_e	1,0000	1,0082	0,0082	0,0082	0,2607	0,2607	0,1997	0,0207	1,000
β_{11}	-0,6000	-0,5271	0,0729	-0,1214	2,3043	3,8406	0,2090	0,0525	1,000
β_{12}	-0,7500	-0,6681	0,0819	-0,1091	2,5885	3,4513	0,2486	0,1253	0,999
β_{13}	0,5000	0,5221	0,0221	0,0442	0,6994	1,3988	0,1823	0,0820	1,000
β_{14}	0,6000	0,5458	-0,0542	-0,0904	1,7151	2,8586	0,1632	0,0387	1,000
β_{21}	-0,4000	-0,2871	0,1129	-0,2823	3,5712	8,9281	0,3885	0,2306	0,995
β_{22}	-0,7000	-1,0049	-0,3049	0,4355	9,6408	13,7726	0,6018	0,4605	0,958
β_{23}	0,7000	0,8591	0,1591	0,2273	5,0310	7,1871	0,6312	0,4231	0,986
β_{24}	0,6500	0,4451	-0,2049	-0,3152	6,4795	9,9685	0,3350	0,1801	0,980
η_1	-0,2000	-0,2263	-0,0263	0,1314	0,8310	4,1549	0,2668	0,0579	1,000
η_2	-0,2500	-0,0942	0,1558	-0,6231	4,9257	19,7027	0,4694	0,0473	1,000

³³Réplicas/tentativas=1 e tempo=13,75 horas.

Tabela D.34: *Distribuição Fine Gray - Resultados da simulação para falhas , $n = 600$, 50% de censura e $\eta_1 = -0, 2$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-1,0000	-0,9764	0,0236	-0,0236	0,7469	0,7469	0,1305	0,0734	1,000
β_{02}	3,0000	2,9735	-0,0265	-0,0088	0,8383	0,2794	0,1943	0,1124	1,000
β_{03}	0,5000	0,4910	-0,0090	-0,0179	0,2835	0,5669	0,2768	0,0719	1,000
β_{04}	-0,2500	-0,2563	-0,0063	0,0252	0,1996	0,7982	0,0982	0,0471	1,000
β_{05}	1,0000	1,0449	0,0449	0,0449	1,4196	1,4196	0,2389	0,1235	1,000
σ	0,8000	0,9099	0,1099	0,1374	3,4750	4,3438	0,0897	0,5302	1,000
σ_e	1,0000	0,9930	-0,0070	-0,0070	0,2228	0,2228	0,1634	0,0085	1,000
β_{11}	-0,6000	-0,5313	0,0687	-0,1145	2,1719	3,6199	0,1706	0,0975	0,998
β_{12}	-0,7500	-0,6827	0,0673	-0,0897	2,1268	2,8358	0,2017	0,1548	0,986
β_{13}	0,5000	0,5175	0,0175	0,0351	0,5544	1,1087	0,1472	0,0567	1,000
β_{14}	0,6000	0,5468	-0,0532	-0,0887	1,6836	2,8060	0,1317	0,0957	0,981
β_{21}	-0,4000	-0,2961	0,1039	-0,2596	3,2843	8,2107	0,3158	0,1741	0,999
β_{22}	-0,7000	-1,0021	-0,3021	0,4315	9,5518	13,6454	0,4908	0,3311	0,972
β_{23}	0,7000	0,8216	0,1216	0,1737	3,8450	5,4929	0,5059	0,3361	0,984
β_{24}	0,6500	0,4682	-0,1818	-0,2797	5,7500	8,8462	0,2744	0,1009	0,999
η_1	-0,2000	-0,2260	-0,0260	0,1302	0,8233	4,1163	0,2164	0,0439	1,000
η_2	-0,2500	-0,1129	0,1371	-0,5483	4,3345	17,3381	0,3748	0,0521	1,000

³⁴Réplicas/tentativas=1 e tempo=15,02 horas.**Tabela D.35:** *Distribuição Fine Gray - Resultados da simulação para falhas , $n = 1000$, 50% de censura e $\eta_1 = -0, 2$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-1,0000	-0,9825	0,0175	-0,0175	0,5533	0,5533	0,0971	0,0428	1,000
β_{02}	3,0000	2,9741	-0,0259	-0,0086	0,8195	0,2732	0,1508	0,0909	0,999
β_{03}	0,5000	0,4933	-0,0067	-0,0134	0,2120	0,4240	0,2147	0,0935	1,000
β_{04}	-0,2500	-0,2530	-0,0030	0,0120	0,0949	0,3796	0,0762	0,0360	1,000
β_{05}	1,0000	1,0387	0,0387	0,0387	1,2224	1,2224	0,1711	0,0966	0,998
σ	0,8000	0,8729	0,0729	0,0911	2,3045	2,8806	0,0694	0,4511	1,000
σ_e	1,0000	1,0066	0,0066	0,0066	0,2088	0,2088	0,1270	0,0168	1,000
β_{11}	-0,6000	-0,5320	0,0680	-0,1133	2,1499	3,5832	0,1327	0,0732	0,998
β_{12}	-0,7500	-0,6870	0,0630	-0,0841	1,9934	2,6579	0,1559	0,0971	0,998
β_{13}	0,5000	0,5160	0,0160	0,0319	0,5051	1,0102	0,1116	0,1308	0,901
β_{14}	0,6000	0,5480	-0,0520	-0,0867	1,6447	2,7412	0,0991	0,0705	0,974
β_{21}	-0,4000	-0,3069	0,0931	-0,2326	2,9427	7,3567	0,2462	0,1127	1,000
β_{22}	-0,7000	-0,9536	-0,2536	0,3623	8,0196	11,4566	0,3778	0,1990	0,985
β_{23}	0,7000	0,8228	0,1228	0,1754	3,8822	5,5459	0,3899	0,1836	0,999
β_{24}	0,6500	0,4956	-0,1544	-0,2375	4,8810	7,5092	0,2066	0,2394	0,846
η_1	-0,2000	-0,2254	-0,0254	0,1271	0,8040	4,0201	0,1665	0,0289	1,000
η_2	-0,2500	-0,1196	0,1304	-0,5218	4,1252	16,5006	0,2856	0,0848	1,000

³⁵Réplicas/tentativas=1 e tempo=45,19 horas.

Tabela D.36: Distribuição Fine Gray - Resultados da simulação para falhas , $n = 2000$, 50% de censura e $\eta_1 = -0, 2$.

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-1,0000	-0,9896	0,0104	-0,0104	0,3296	0,3296	0,0686	0,1003	0,812
β_{02}	3,0000	2,9873	-0,0127	-0,0042	0,4011	0,1337	0,1035	0,0461	1,000
β_{03}	0,5000	0,4976	-0,0024	-0,0047	0,0746	0,1492	0,1475	0,0481	1,000
β_{04}	-0,2500	-0,2526	-0,0026	0,0102	0,0808	0,3232	0,0523	0,0242	1,000
β_{05}	1,0000	0,9723	-0,0277	-0,0277	0,8750	0,8750	0,1258	0,0694	0,998
σ	0,8000	0,8133	0,0133	0,0166	0,4201	0,5251	0,0452	0,2697	1,000
σ_e	1,0000	1,0060	0,0060	0,0060	0,1903	0,1903	0,0897	0,0143	1,000
β_{11}	-0,6000	-0,5357	0,0643	-0,1072	2,0339	3,3899	0,0939	0,1223	0,813
β_{12}	-0,7500	-0,7137	0,0363	-0,0484	1,1486	1,5315	0,1090	0,0677	0,995
β_{13}	0,5000	0,5089	0,0089	0,0177	0,2806	0,5612	0,0791	0,1092	0,847
β_{14}	0,6000	0,5482	-0,0518	-0,0863	1,6366	2,7277	0,0713	0,0563	0,941
β_{21}	-0,4000	-0,3354	0,0646	-0,1615	2,0423	5,1059	0,1732	0,1386	0,974
β_{22}	-0,7000	-0,8898	-0,1898	0,2711	6,0012	8,5732	0,2665	0,2537	0,899
β_{23}	0,7000	0,7909	0,0909	0,1298	2,8732	4,1046	0,2736	0,2366	0,953
β_{24}	0,6500	0,5207	-0,1293	-0,1989	4,0885	6,2900	0,1412	0,1396	0,861
η_1	-0,2000	-0,2161	-0,0161	0,0804	0,5087	2,5435	0,1174	0,0726	0,997
η_2	-0,2500	-0,1258	0,1242	-0,4969	3,9286	15,7143	0,1971	0,0653	1,000

³⁶Réplicas/tentativas=1 e tempo=104,89 horas.

D.2.2 Falhas e parâmetro de associação $(\eta_1, \eta_2) = (0, 2; 0, 25)$

Tabela D.37: Distribuição Fine Gray - Resultados da simulação para falhas , $n = 400$, 0% de censura e $\eta_1 = 0, 2$.

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-1,0000	-0,9603	0,0397	-0,0397	1,2557	1,2557	0,1679	0,0457	1,000
β_{02}	3,0000	2,9085	-0,0915	-0,0305	2,8949	0,9650	0,2227	0,1165	0,999
β_{03}	0,5000	0,4792	-0,0208	-0,0416	0,6571	1,3142	0,3095	0,1047	1,000
β_{04}	-0,2500	-0,2599	-0,0099	0,0396	0,3133	1,2531	0,1092	0,0355	1,000
β_{05}	1,0000	0,8410	-0,1590	-0,1590	5,0269	5,0269	1,4192	0,5217	1,000
σ	0,8000	0,9922	0,1922	0,2402	6,0766	7,5958	0,1097	0,7453	0,792
σ_e	1,0000	1,0031	0,0031	0,0031	0,0973	0,0973	0,2177	0,0234	1,000
β_{11}	-0,6000	-0,6269	-0,0269	0,0448	0,8502	1,4170	0,1383	0,0417	1,000
β_{12}	-0,7500	-0,7020	0,0480	-0,0640	1,5170	2,0227	0,2200	0,1392	0,997
β_{13}	0,5000	0,4447	-0,0553	-0,1106	1,7485	3,4969	0,2669	0,2032	0,984
β_{14}	0,6000	0,5461	-0,0539	-0,0899	1,7059	2,8431	0,1786	0,0757	1,000
β_{21}	-0,4000	-0,7062	-0,3062	0,7656	9,6837	24,2094	0,3152	0,0824	0,999
β_{22}	-0,7000	-0,5458	0,1542	-0,2203	4,8776	6,9679	0,6608	0,4350	0,991
β_{23}	0,7000	0,7618	0,0618	0,0882	1,9534	2,7905	0,5940	0,1528	1,000
β_{24}	0,6500	0,6266	-0,0234	-0,0361	0,7412	1,1402	0,6799	0,1322	1,000
η_1	0,2000	0,0808	-0,1192	-0,5961	3,7703	18,8514	0,9733	0,0735	1,000
η_2	0,2500	0,5328	0,2828	1,1313	8,9436	35,7746	1,3736	0,2664	1,000

³⁷Réplicas/tentativas=1 e tempo=10,52 horas.

Tabela D.38: *Distribuição Fine Gray - Resultados da simulação para falhas , $n = 600$, 0% de censura e $\eta_1 = 0, 2$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-1,0000	-0,9808	0,0192	-0,0192	0,6079	0,6079	0,1377	0,0799	0,997
β_{02}	3,0000	2,9137	-0,0863	-0,0288	2,7281	0,9094	0,1830	0,0961	0,999
β_{03}	0,5000	0,4861	-0,0139	-0,0278	0,4399	0,8799	0,2542	0,0856	1,000
β_{04}	-0,2500	-0,2587	-0,0087	0,0347	0,2743	1,0974	0,0896	0,0455	1,000
β_{05}	1,0000	0,8884	-0,1116	-0,1116	3,5303	3,5303	1,1548	0,3363	1,000
σ	0,8000	0,9399	0,1399	0,1749	4,4252	5,5314	0,0896	0,6141	0,954
σ_e	1,0000	1,0031	0,0031	0,0031	0,0973	0,0973	0,1738	0,0234	1,000
β_{11}	-0,6000	-0,5921	0,0079	-0,0132	0,2514	0,4190	0,1123	0,0475	1,000
β_{12}	-0,7500	-0,7060	0,0440	-0,0587	1,3928	1,8570	0,1788	0,1178	0,995
β_{13}	0,5000	0,4764	-0,0236	-0,0473	0,7474	1,4948	0,2068	0,1660	0,978
β_{14}	0,6000	0,5504	-0,0496	-0,0827	1,5685	2,6141	0,1440	0,0994	0,997
β_{21}	-0,4000	-0,4559	-0,0559	0,1398	1,7688	4,4220	0,2461	0,1071	0,998
β_{22}	-0,7000	-0,7690	-0,0690	0,0985	2,1815	3,1164	0,5569	0,2835	0,999
β_{23}	0,7000	0,7201	0,0201	0,0287	0,6357	0,9082	0,4627	0,1392	1,000
β_{24}	0,6500	0,6743	0,0243	0,0374	0,7678	1,1813	0,5329	0,1940	1,000
η_1	0,2000	0,1414	-0,0586	-0,2930	1,8529	9,2643	0,7734	0,0729	1,000
η_2	0,2500	0,3052	0,0552	0,2209	1,7462	6,9846	1,0301	0,1856	1,000

³⁸Réplicas/tentativas=1 e tempo=12,75 horas.**Tabela D.39:** *Distribuição Fine Gray - Resultados da simulação para falhas , $n = 1000$, 0% de censura e $\eta_1 = 0, 2$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-1,0000	-0,9815	0,0185	-0,0185	0,5857	0,5857	0,1067	0,0652	0,995
β_{02}	3,0000	2,9856	-0,0144	-0,0048	0,4550	0,1517	0,1483	0,0692	1,000
β_{03}	0,5000	0,4973	-0,0027	-0,0053	0,0845	0,1691	0,2062	0,0709	1,000
β_{04}	-0,2500	-0,2524	-0,0024	0,0094	0,0747	0,2987	0,0725	0,0574	0,986
β_{05}	1,0000	0,9662	-0,0338	-0,0338	1,0676	1,0676	0,8903	0,4421	1,000
σ	0,8000	0,8845	0,0845	0,1056	2,6717	3,3397	0,0694	0,4953	1,000
σ_e	1,0000	1,0031	0,0031	0,0031	0,0973	0,0973	0,1239	0,0234	1,000
β_{11}	-0,6000	-0,6059	-0,0059	0,0098	0,1854	0,3090	0,0863	0,0726	0,975
β_{12}	-0,7500	-0,7244	0,0256	-0,0342	0,8104	1,0806	0,1365	0,0662	1,000
β_{13}	0,5000	0,4945	-0,0055	-0,0110	0,1744	0,3487	0,1409	0,1322	0,940
β_{14}	0,6000	0,5601	-0,0399	-0,0665	1,2614	2,1023	0,1114	0,0440	1,000
β_{21}	-0,4000	-0,4324	-0,0324	0,0810	1,0248	2,5619	0,1639	0,2231	0,854
β_{22}	-0,7000	-0,7552	-0,0552	0,0789	1,7460	2,4942	0,4428	0,1788	0,999
β_{23}	0,7000	0,6963	-0,0037	-0,0053	0,1178	0,1683	0,2715	0,2901	0,932
β_{24}	0,6500	0,6763	0,0263	0,0405	0,8329	1,2814	0,4133	0,3081	0,990
η_1	0,2000	0,1908	-0,0092	-0,0459	0,2905	1,4525	0,6789	0,0832	1,000
η_2	0,2500	0,2195	-0,0305	-0,1219	0,9635	3,8539	0,8015	0,0558	1,000

³⁹Réplicas/tentativas=1 e tempo=34,82 horas.

Tabela D.40: *Distribuição Fine Gray - Resultados da simulação para falhas , n = 2000, 0% de censura e $\eta_1 = 0, 2$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-1,0000	-0,9892	0,0108	-0,0108	0,3423	0,3423	0,0735	0,1056	0,821
β_{02}	3,0000	2,9968	-0,0032	-0,0011	0,1019	0,0340	0,0974	0,0688	0,992
β_{03}	0,5000	0,4979	-0,0021	-0,0042	0,0657	0,1314	0,1346	0,0487	1,000
β_{04}	-0,2500	-0,2492	0,0008	-0,0030	0,0237	0,0949	0,0473	0,0254	0,998
β_{05}	1,0000	0,9806	-0,0194	-0,0194	0,6136	0,6136	0,6190	0,0597	1,000
σ	0,8000	0,8338	0,0338	0,0423	1,0692	1,3365	0,0453	0,2731	1,000
σ_e	1,0000	1,0003	0,0003	0,0003	0,0094	0,0094	0,0879	0,0086	1,000
β_{11}	-0,6000	-0,6083	-0,0083	0,0139	0,2639	0,4398	0,0608	0,0860	0,848
β_{12}	-0,7500	-0,7334	0,0166	-0,0222	0,5260	0,7013	0,0969	0,0821	0,980
β_{13}	0,5000	0,4954	-0,0046	-0,0092	0,1455	0,2910	0,0997	0,0907	0,968
β_{14}	0,6000	0,5913	-0,0087	-0,0144	0,2739	0,4565	0,0788	0,0533	0,998
β_{21}	-0,4000	-0,4130	-0,0130	0,0324	0,4099	1,0248	0,1312	0,1858	0,835
β_{22}	-0,7000	-0,6740	0,0260	-0,0371	0,8207	1,1725	0,3108	0,3700	0,898
β_{23}	0,7000	0,6997	-0,0003	-0,0004	0,0098	0,0140	0,2340	0,3517	0,827
β_{24}	0,6500	0,6266	-0,0234	-0,0361	0,7412	1,1402	0,2881	0,1322	1,000
η_1	0,2000	0,1997	-0,0003	-0,0015	0,0098	0,0488	0,3137	0,0227	1,000
η_2	0,2500	0,2410	-0,0090	-0,0360	0,2849	1,1395	0,5815	0,0848	1,000

⁴⁰Réplicas/tentativas=1 e tempo=62,29 horas.

Tabela D.41: *Distribuição Fine Gray - Resultados da simulação para falhas , n = 400, 25% de censura e $\eta_1 = 0, 2$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-1,0000	-0,9511	0,0489	-0,0489	1,5465	1,5465	0,1592	0,0614	1,000
β_{02}	3,0000	2,9200	-0,0800	-0,0267	2,5295	0,8432	0,2282	0,0668	1,000
β_{03}	0,5000	0,4821	-0,0179	-0,0359	0,5672	1,1345	0,3186	0,0655	1,000
β_{04}	-0,2500	-0,2342	0,0158	-0,0630	0,4981	1,9923	0,1126	0,0568	0,999
β_{05}	1,0000	0,8958	-0,1042	-0,1042	3,2948	3,2948	0,3669	0,0820	1,000
σ	0,8000	0,9876	0,1876	0,2345	5,9319	7,4149	0,0884	0,7412	0,275
σ_e	1,0000	1,0031	0,0031	0,0031	0,0973	0,0973	0,1453	0,0234	1,000
β_{11}	-0,6000	-0,4918	0,1082	-0,1804	3,4229	5,7048	0,2252	0,0852	1,000
β_{12}	-0,7500	-0,6291	0,1209	-0,1612	3,8222	5,0963	0,3549	0,2139	0,999
β_{13}	0,5000	0,4613	-0,0387	-0,0773	1,2223	2,4446	0,1949	0,0621	1,000
β_{14}	0,6000	0,5133	-0,0867	-0,1444	2,7403	4,5672	0,3217	0,1187	1,000
β_{21}	-0,4000	-0,2281	0,1719	-0,4298	5,4360	13,5900	0,4359	0,1831	0,999
β_{22}	-0,7000	-0,5552	0,1448	-0,2069	4,5800	6,5429	0,5993	0,3886	0,994
β_{23}	0,7000	0,5786	-0,1214	-0,1734	3,8378	5,4826	0,7401	0,4100	0,996
β_{24}	0,6500	0,3451	-0,3049	-0,4690	9,6409	14,8322	0,4991	0,3004	0,966
η_1	0,2000	0,0589	-0,1411	-0,7057	4,4630	22,3151	1,3422	0,0528	1,000
η_2	0,2500	0,0121	-0,2379	-0,9517	7,5236	30,0945	1,2749	0,2114	1,000

⁴¹Réplicas/tentativas=1 e tempo=13,99 horas.

Tabela D.42: *Distribuição Fine Gray - Resultados da simulação para falhas , $n = 600$, 25% de censura e $\eta_1 = 0, 2$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-1,0000	-0,9742	0,0258	-0,0258	0,8159	0,8159	0,1301	0,0416	1,000
β_{02}	3,0000	2,9609	-0,0391	-0,0130	1,2366	0,4122	0,1868	0,0889	1,000
β_{03}	0,5000	0,4868	-0,0132	-0,0264	0,4168	0,8336	0,2602	0,0839	1,000
β_{04}	-0,2500	-0,2353	0,0147	-0,0586	0,4637	1,8546	0,0918	0,0682	0,990
β_{05}	1,0000	0,9482	-0,0518	-0,0518	1,6396	1,6396	0,3038	0,1119	1,000
σ	0,8000	0,9243	0,1243	0,1554	3,9310	4,9138	0,0720	0,5990	0,813
σ_e	1,0000	1,0031	0,0031	0,0031	0,0973	0,0973	0,1107	0,0234	1,000
β_{11}	-0,6000	-0,5204	0,0796	-0,1327	2,5177	4,1961	0,1784	0,0529	1,000
β_{12}	-0,7500	-0,6704	0,0796	-0,1061	2,5159	3,3545	0,2831	0,1733	0,997
β_{13}	0,5000	0,4820	-0,0180	-0,0360	0,5697	1,1394	0,1492	0,1488	0,948
β_{14}	0,6000	0,5292	-0,0708	-0,1180	2,2384	3,7307	0,2683	0,1043	1,000
β_{21}	-0,4000	-0,2707	0,1293	-0,3231	4,0876	10,2189	0,3639	0,0973	1,000
β_{22}	-0,7000	-0,5882	0,1118	-0,1598	3,5368	5,0526	0,5057	0,1499	1,000
β_{23}	0,7000	0,6387	-0,0613	-0,0876	1,9391	2,7701	0,6063	0,3414	0,998
β_{24}	0,6500	0,3545	-0,2955	-0,4546	9,3445	14,3761	0,3611	0,3455	0,869
η_1	0,2000	0,1085	-0,0915	-0,4576	2,8944	14,4721	1,2768	0,0805	1,000
η_2	0,2500	0,1245	-0,1255	-0,5018	3,9672	15,8686	1,0325	0,2201	1,000

⁴²Réplicas/tentativas=1 e tempo=28,61 horas.**Tabela D.43:** *Distribuição Fine Gray - Resultados da simulação para falhas , $n = 1000$, 25% de censura e $\eta_1 = 0, 2$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-1,0000	-0,9808	0,0192	-0,0192	0,6079	0,6079	0,0959	0,0799	0,982
β_{02}	3,0000	2,9626	-0,0374	-0,0125	1,1835	0,3945	0,1382	0,1114	0,979
β_{03}	0,5000	0,4899	-0,0101	-0,0201	0,3184	0,6369	0,1919	0,1051	1,000
β_{04}	-0,2500	-0,2622	-0,0122	0,0487	0,3848	1,5393	0,0676	0,0358	0,999
β_{05}	1,0000	0,9771	-0,0229	-0,0229	0,7255	0,7255	0,2270	0,1356	0,997
σ	0,8000	0,8668	0,0668	0,0834	2,1109	2,6386	0,0520	0,4408	0,992
σ_e	1,0000	1,0031	0,0031	0,0031	0,0973	0,0973	0,0873	0,0234	1,000
β_{11}	-0,6000	-0,5748	0,0252	-0,0420	0,7978	1,3296	0,1273	0,1013	0,981
β_{12}	-0,7500	-0,7196	0,0304	-0,0405	0,9608	1,2810	0,2034	0,0919	1,000
β_{13}	0,5000	0,4863	-0,0137	-0,0274	0,4340	0,8679	0,1175	0,1159	0,952
β_{14}	0,6000	0,5613	-0,0387	-0,0645	1,2246	2,0410	0,2083	0,0880	0,998
β_{21}	-0,4000	-0,4617	-0,0617	0,1542	1,9501	4,8753	0,2899	0,2312	0,981
β_{22}	-0,7000	-0,5882	0,1118	-0,1598	3,5368	5,0526	0,3871	0,1499	1,000
β_{23}	0,7000	0,6661	-0,0339	-0,0485	1,0735	1,5335	0,4673	0,1775	1,000
β_{24}	0,6500	0,4505	-0,1995	-0,3069	6,3075	9,7038	0,3715	0,1356	1,000
η_1	0,2000	0,2351	0,0351	0,1756	1,1108	5,5538	1,0477	0,0206	1,000
η_2	0,2500	0,1508	-0,0992	-0,3966	3,1358	12,5431	0,6597	0,0329	1,000

⁴³Réplicas/tentativas=1 e tempo=41,88 horas.

Tabela D.44: *Distribuição Fine Gray - Resultados da simulação para falhas , n = 2000, 25% de censura e $\eta_1 = 0, 2$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-1,0000	-0,9892	0,0108	-0,0108	0,3423	0,3423	0,0686	0,1056	0,794
β_{02}	3,0000	2,9721	-0,0279	-0,0093	0,8825	0,2942	0,0989	0,0464	0,999
β_{03}	0,5000	0,4896	-0,0104	-0,0208	0,3294	0,6588	0,1374	0,0525	1,000
β_{04}	-0,2500	-0,2616	-0,0116	0,0466	0,3683	1,4731	0,0483	0,0268	0,998
β_{05}	1,0000	0,9865	-0,0135	-0,0135	0,4268	0,4268	0,1611	0,2220	0,853
σ	0,8000	0,8252	0,0252	0,0315	0,7971	0,9964	0,0370	0,3772	1,000
σ_e	1,0000	0,9961	-0,0039	-0,0039	0,1241	0,1241	0,0615	0,0119	1,000
β_{11}	-0,6000	-0,6171	-0,0171	0,0285	0,5399	0,8998	0,0897	0,1205	0,846
β_{12}	-0,7500	-0,7314	0,0186	-0,0248	0,5891	0,7855	0,1431	0,1336	0,964
β_{13}	0,5000	0,4897	-0,0103	-0,0206	0,3257	0,6515	0,0892	0,0881	0,949
β_{14}	0,6000	0,5606	-0,0394	-0,0657	1,2466	2,0777	0,1463	0,0608	1,000
β_{21}	-0,4000	-0,3878	0,0122	-0,0305	0,3857	0,9644	0,2029	0,2000	0,948
β_{22}	-0,7000	-0,6294	0,0706	-0,1009	2,2324	3,1892	0,2663	0,2139	0,981
β_{23}	0,7000	0,6861	-0,0139	-0,0199	0,4403	0,6289	0,3390	0,2572	0,982
β_{24}	0,6500	0,6024	-0,0476	-0,0733	1,5068	2,3181	0,1536	0,1235	0,950
η_1	0,2000	0,1813	-0,0187	-0,0934	0,5909	2,9543	0,7408	0,0565	1,000
η_2	0,2500	0,3018	0,0518	0,2070	1,6366	6,5462	0,5750	0,2847	1,000

⁴⁴Réplicas/tentativas=1 e tempo=59,10 horas.

Tabela D.45: *Distribuição Fine Gray - Resultados da simulação para falhas , n = 400, 50% de censura e $\eta_1 = 0, 2$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-1,0000	-0,8136	0,1864	-0,1864	5,8958	5,8958	0,1544	0,1227	0,826
β_{02}	3,0000	2,9194	-0,0806	-0,0269	2,5487	0,8496	0,2384	0,1128	0,998
β_{03}	0,5000	0,4812	-0,0188	-0,0376	0,5940	1,1879	0,3363	0,1120	1,000
β_{04}	-0,2500	-0,2276	0,0224	-0,0896	0,7085	2,8341	0,1190	0,0645	1,000
β_{05}	1,0000	0,2638	-0,7362	-0,7362	23,2803	23,2803	0,1821	0,4218	0,327
σ	0,8000	1,1382	0,3382	0,4227	10,6935	13,3669	0,0821	1,2342	0,000
σ_e	1,0000	1,1571	0,1571	0,1571	4,9664	4,9664	0,1134	0,0390	0,950
β_{11}	-0,6000	-0,4647	0,1353	-0,2255	4,2791	7,1318	0,1580	0,0759	0,990
β_{12}	-0,7500	-0,6516	0,0984	-0,1312	3,1126	4,1502	0,2507	0,0654	1,000
β_{13}	0,5000	0,5354	0,0354	0,0708	1,1189	2,2378	0,1814	0,0630	1,000
β_{14}	0,6000	0,4875	-0,1125	-0,1875	3,5568	5,9280	0,2628	0,0385	1,000
β_{21}	-0,4000	-0,0920	0,3080	-0,7699	9,7383	24,3459	0,3865	0,0818	1,000
β_{22}	-0,7000	-0,9778	-0,2778	0,3969	8,7852	12,5503	0,5066	0,1744	0,999
β_{23}	0,7000	0,4949	-0,2051	-0,2930	6,4849	9,2642	0,6705	0,3470	0,999
β_{24}	0,6500	0,4316	-0,2184	-0,3359	6,9052	10,6233	1,0056	0,3144	1,000
η_1	0,2000	0,0233	-0,1767	-0,8837	5,5887	27,9435	1,5781	0,0519	1,000
η_2	0,2500	0,5851	0,3351	1,3403	10,5963	42,3850	1,8783	0,2155	1,000

⁴⁵Réplicas/tentativas=1 e tempo=15,76 horas.

Tabela D.46: *Distribuição Fine Gray - Resultados da simulação para falhas , $n = 600$, 50% de censura e $\eta_1 = 0, 2$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-1,0000	-0,8529	0,1471	-0,1471	4,6517	4,6517	0,1270	0,1047	0,836
β_{02}	3,0000	2,9448	-0,0552	-0,0184	1,7461	0,5820	0,1956	0,0967	0,999
β_{03}	0,5000	0,4888	-0,0112	-0,0224	0,3535	0,7071	0,2756	0,0723	1,000
β_{04}	-0,2500	-0,2331	0,0169	-0,0677	0,5355	2,1420	0,0975	0,0747	0,993
β_{05}	1,0000	0,5133	-0,4867	-0,4867	15,3900	15,3900	0,1827	0,3360	0,460
σ	0,8000	0,9511	0,1511	0,1888	4,7769	5,9712	0,0675	0,7682	0,240
σ_e	1,0000	1,0234	0,0234	0,0234	0,7384	0,7384	0,0915	0,0243	1,000
β_{11}	-0,6000	-0,4950	0,1050	-0,1750	3,3199	5,5331	0,1216	0,0368	1,000
β_{12}	-0,7500	-0,6766	0,0734	-0,0978	2,3206	3,0942	0,1938	0,1594	0,969
β_{13}	0,5000	0,5265	0,0265	0,0529	0,8372	1,6744	0,1477	0,1287	0,964
β_{14}	0,6000	0,5374	-0,0626	-0,1044	1,9807	3,3012	0,2160	0,0681	1,000
β_{21}	-0,4000	-0,1735	0,2265	-0,5662	7,1623	17,9057	0,3274	0,1714	0,973
β_{22}	-0,7000	-0,8797	-0,1797	0,2567	5,6831	8,1187	0,3924	0,3421	0,954
β_{23}	0,7000	0,5073	-0,1927	-0,2753	6,0948	8,7068	0,5644	0,1524	1,000
β_{24}	0,6500	0,5016	-0,1484	-0,2283	4,6924	7,2191	0,8044	0,2588	1,000
η_1	0,2000	0,0348	-0,1652	-0,8259	5,2236	26,1181	1,3386	0,0469	1,000
η_2	0,2500	0,5653	0,3153	1,2612	9,9709	39,8835	1,4285	0,2248	1,000

⁴⁶Réplicas/tentativas=1 e tempo=20,83 horas.**Tabela D.47:** *Distribuição Fine Gray - Resultados da simulação para falhas , $n = 1000$, 50% de censura e $\eta_1 = 0, 2$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-1,0000	-0,9560	0,0440	-0,0440	1,3913	1,3913	0,1030	0,1047	0,865
β_{02}	3,0000	2,9578	-0,0422	-0,0141	1,3335	0,4445	0,1518	0,0738	1,000
β_{03}	0,5000	0,4896	-0,0104	-0,0208	0,3294	0,6588	0,2136	0,0525	1,000
β_{04}	-0,2500	-0,2416	0,0084	-0,0337	0,2668	1,0671	0,0753	0,0492	0,998
β_{05}	1,0000	0,7307	-0,2693	-0,2693	8,5148	8,5148	0,3050	0,3615	0,849
σ	0,8000	0,8904	0,0904	0,1130	2,8583	3,5729	0,0598	0,6075	0,885
σ_e	1,0000	1,0120	0,0120	0,0120	0,3799	0,3799	0,0719	0,0192	1,000
β_{11}	-0,6000	-0,5021	0,0979	-0,1632	3,0974	5,1624	0,0951	0,0609	0,925
β_{12}	-0,7500	-0,6949	0,0551	-0,0734	1,7412	2,3217	0,1514	0,0924	0,996
β_{13}	0,5000	0,5237	0,0237	0,0474	0,7497	1,4994	0,1122	0,1124	0,943
β_{14}	0,6000	0,5408	-0,0592	-0,0986	1,8710	3,1183	0,1647	0,0857	0,995
β_{21}	-0,4000	-0,2156	0,1844	-0,4610	5,8315	14,5788	0,2498	0,1318	0,975
β_{22}	-0,7000	-0,8573	-0,1573	0,2248	4,9752	7,1075	0,2475	0,3886	0,779
β_{23}	0,7000	0,5146	-0,1854	-0,2649	5,8643	8,3776	0,4386	0,2728	0,991
β_{24}	0,6500	0,5310	-0,1190	-0,1831	3,7632	5,7896	0,5916	0,1392	1,000
η_1	0,2000	0,0666	-0,1334	-0,6671	4,2193	21,0963	1,1616	0,0676	1,000
η_2	0,2500	0,3893	0,1393	0,5574	4,4066	17,6265	0,9952	0,2168	1,000

⁴⁷Réplicas/tentativas=1 e tempo=58,07 horas.

Tabela D.48: Distribuição Fine Gray - Resultados da simulação para falhas , $n = 2000$, 50% de censura e $\eta_1 = 0, 2$.

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-1,0000	-0,9988	0,0012	-0,0012	0,0374	0,0374	0,0673	0,0620	0,964
β_{02}	3,0000	2,9721	-0,0279	-0,0093	0,8825	0,2942	0,1047	0,0464	0,999
β_{03}	0,5000	0,4914	-0,0086	-0,0173	0,2731	0,5462	0,1470	0,0923	1,000
β_{04}	-0,2500	-0,2449	0,0051	-0,0205	0,1619	0,6474	0,0518	0,0250	1,000
β_{05}	1,0000	0,9618	-0,0382	-0,0382	1,2077	1,2077	0,1086	0,1140	0,903
σ	0,8000	0,8254	0,0254	0,0318	0,8039	1,0049	0,0349	0,4504	0,995
σ_e	1,0000	0,9987	-0,0013	-0,0013	0,0421	0,0421	0,0502	0,0142	1,000
β_{11}	-0,6000	-0,5292	0,0708	-0,1180	2,2394	3,7323	0,0692	0,1061	0,699
β_{12}	-0,7500	-0,7030	0,0470	-0,0627	1,4862	1,9817	0,1098	0,1279	0,891
β_{13}	0,5000	0,4947	-0,0053	-0,0105	0,1664	0,3329	0,0783	0,0786	0,950
β_{14}	0,6000	0,5415	-0,0585	-0,0975	1,8492	3,0821	0,1090	0,1029	0,925
β_{21}	-0,4000	-0,3322	0,0678	-0,1695	2,1435	5,3587	0,1718	0,2207	0,862
β_{22}	-0,7000	-0,7495	-0,0495	0,0708	1,5665	2,2379	0,2092	0,1420	0,996
β_{23}	0,7000	0,5146	-0,1854	-0,2649	5,8643	8,3776	0,2987	0,2728	0,919
β_{24}	0,6500	0,5810	-0,0690	-0,1061	2,1808	3,3550	0,4117	0,2155	0,999
η_1	0,2000	0,1781	-0,0219	-0,1096	0,6931	3,4657	0,8842	0,0834	1,000
η_2	0,2500	0,2864	0,0364	0,1455	1,1499	4,5997	0,6933	0,0625	1,000

⁴⁸Réplicas/tentativas=1 e tempo=136,08 horas.

D.3 Modelo Conjunto da Mistura Semiparamétrica

D.3.1 Falhas e parâmetro de associação $(\eta_1, \eta_2) = (-0, 2; -0, 25)$

Tabela D.49: Distribuição Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação para falhas , $n = 400$, 0% de censura e $\eta_1 = -0, 2$.

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-1,0000	-0,9655	0,0345	1,9655	1,0912	1,0912	0,0406	1,0140	0,953
β_{02}	3,0000	2,9968	-0,0032	0,0011	0,1006	0,0335	0,0679	0,3608	0,999
β_{03}	0,5000	0,4967	-0,0033	-0,0066	0,1043	0,2087	0,0817	0,1544	1
β_{04}	-0,2500	-0,2097	0,0403	-0,1610	1,2729	5,0916	0,0252	1,2567	0,612
β_{05}	2,0000	2,0162	0,0162	0,0081	0,5111	0,2556	0,0595	0,4916	0,999
σ	0,8000	0,8566	0,0566	0,0707	1,7888	2,2361	0,0176	1,7002	0,482
σ_e	1,0000	0,9805	-0,0195	-0,0195	0,5517	0,5517	0,1635	0,0283	1
β_{11}	-0,6000	-0,6004	-0,0004	0,0007	0,0136	0,0227	0,1083	0,1166	1
β_{12}	-0,7500	-0,7478	0,0022	-0,0029	0,0689	0,0918	0,1682	0,1844	1
β_{13}	0,5000	0,4983	-0,0017	-0,0034	0,0531	0,1062	0,3552	0,1194	1
β_{14}	0,6000	0,6000	0,0000	0,0001	0,0010	0,0016	0,3772	0,0545	1
β_{21}	-0,4000	-0,3989	0,0011	-0,0028	0,0359	0,0898	0,1642	0,1163	1
β_{22}	-0,7000	-0,6997	0,0003	-0,0005	0,0103	0,0148	0,3035	0,1090	1
β_{23}	0,7000	0,6996	-0,0004	-0,0006	0,0124	0,0178	0,6820	0,0567	1
β_{24}	0,6500	0,6493	-0,0007	-0,0011	0,0219	0,0338	0,0677	0,0614	1
η_1	-0,2000	-0,1837	0,0163	-0,0817	0,5167	2,5836	0,0550	0,9695	0,857
η_2	-0,2500	-0,2307	0,0193	-0,0772	0,6105	2,4421	0,0220	1,1545	0,915

⁴⁹Réplicas/tentativas=1 e tempo=15,23 horas.

Tabela D.50: *Distribuição Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação para falhas , $n = 600$, 0% de censura e $\eta_1 = -0,2$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-1,0000	-0,9870	0,0130	1,9870	0,4103	0,4103	0,0349	0,2672	1
β_{02}	3,0000	3,0000	0,0000	0,0000	0,0001	0,0000	0,0552	0,0370	1
β_{03}	0,5000	0,4988	-0,0012	-0,0025	0,0389	0,0778	0,0701	0,0375	1
β_{04}	-0,2500	-0,2343	0,0157	-0,0629	0,4972	1,9887	0,0215	0,3660	0,997
β_{05}	2,0000	2,0061	0,0061	0,0031	0,1929	0,0965	0,0472	0,1344	1
σ	0,8000	0,8177	0,0177	0,0221	0,5584	0,6979	0,0147	0,3617	0,859
σ_e	1,0000	0,9875	-0,0125	-0,0125	0,3538	0,3538	0,1106	0,0063	1
β_{11}	-0,6000	-0,6002	-0,0002	0,0003	0,0050	0,0084	0,0734	0,0259	1
β_{12}	-0,7500	-0,7494	0,0006	-0,0008	0,0199	0,0266	0,1118	0,0473	1
β_{13}	0,5000	0,4995	-0,0005	-0,0010	0,0151	0,0302	0,2231	0,0319	1
β_{14}	0,6000	0,6000	0,0000	0,0000	0,0009	0,0015	0,2203	0,0114	1
β_{21}	-0,4000	-0,3997	0,0003	-0,0007	0,0091	0,0227	0,1057	0,0236	1
β_{22}	-0,7000	-0,6999	0,0001	-0,0002	0,0034	0,0048	0,1846	0,0255	1
β_{23}	0,7000	0,6999	-0,0001	-0,0002	0,0036	0,0052	0,7274	0,0145	1
β_{24}	0,6500	0,6498	-0,0002	-0,0003	0,0056	0,0087	0,0379	0,0127	1
η_1	-0,2000	-0,1953	0,0047	-0,0233	0,1472	0,7362	0,0227	0,2347	0,996
η_2	-0,2500	-0,2445	0,0055	-0,0220	0,1738	0,6954	0,0149	0,2823	0,995

⁵⁰Réplicas/tentativas=1 e tempo=62,35 horas.**Tabela D.51:** *Distribuição Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação para falhas , $n = 1000$, 0% de censura e $\eta_1 = -0,2$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-1,0000	-0,9922	0,0078	1,9922	0,2467	0,2467	0,0283	0,1614	1
β_{02}	3,0000	2,9999	-0,0001	0,0000	0,0041	0,0014	0,0409	0,0206	1
β_{03}	0,5000	0,4992	-0,0008	-0,0015	0,0240	0,0479	0,0565	0,0207	1
β_{04}	-0,2500	-0,2404	0,0096	-0,0383	0,3028	1,2112	0,0167	0,2170	1
β_{05}	2,0000	2,0038	0,0038	0,0019	0,1199	0,0599	0,0364	0,0810	1
σ	0,8000	0,8107	0,0107	0,0134	0,3387	0,4233	0,0120	0,2109	1
σ_e	1,0000	0,9935	-0,0065	-0,0065	0,1849	0,1849	0,0815	0,0037	1
β_{11}	-0,6000	-0,6001	-0,0001	0,0002	0,0047	0,0078	0,0550	0,0170	1
β_{12}	-0,7500	-0,7499	0,0001	-0,0002	0,0036	0,0048	0,0869	0,0659	1
β_{13}	0,5000	0,4996	-0,0004	-0,0008	0,0121	0,0242	0,1710	0,0247	1
β_{14}	0,6000	0,6000	0,0000	0,0001	0,0011	0,0018	0,1257	0,0068	1
β_{21}	-0,4000	-0,3998	0,0002	-0,0006	0,0071	0,0178	0,0778	0,0165	1
β_{22}	-0,7000	-0,6999	0,0001	-0,0001	0,0023	0,0034	0,1434	0,0152	1
β_{23}	0,7000	0,6999	-0,0001	-0,0001	0,0025	0,0036	0,2082	0,0090	1
β_{24}	0,6500	0,6499	-0,0001	-0,0002	0,0044	0,0068	0,0351	0,0094	1
η_1	-0,2000	-0,1967	0,0033	-0,0167	0,1054	0,5270	0,0117	0,1760	0,988
η_2	-0,2500	-0,2459	0,0041	-0,0163	0,1287	0,5147	0,0120	0,2201	0,989

⁵¹Réplicas/tentativas=1 e tempo=134,40 horas.

Tabela D.52: *Distribuição Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação para falhas , n = 2000, 0% de censura e $\eta_1 = -0,2$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-1,0000	-0,9955	0,0045	1,9955	0,1427	0,1427	0,0208	0,0720	1
β_{02}	3,0000	2,9999	-0,0001	0,0000	0,0022	0,0007	0,0288	0,0153	1
β_{03}	0,5000	0,4996	-0,0004	-0,0009	0,0137	0,0273	0,0413	0,0084	1
β_{04}	-0,2500	-0,2445	0,0055	-0,0221	0,1744	0,6974	0,0124	0,0989	1
β_{05}	2,0000	2,0022	0,0022	0,0011	0,0694	0,0347	0,0258	0,0356	1
σ	0,8000	0,8062	0,0062	0,0078	0,1972	0,2465	0,0086	0,0946	1
σ_e	1,0000	0,9966	-0,0034	-0,0034	0,0950	0,0950	0,0667	0,0017	1
β_{11}	-0,6000	-0,6000	0,0000	0,0001	0,0014	0,0023	0,0490	0,0106	1
β_{12}	-0,7500	-0,7500	0,0000	0,0000	0,0005	0,0007	0,0762	0,0108	1
β_{13}	0,5000	0,4998	-0,0002	-0,0004	0,0058	0,0116	0,1302	0,0158	1
β_{14}	0,6000	0,6000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0904	0,0044	1
β_{21}	-0,4000	-0,3998	0,0002	-0,0004	0,0049	0,0124	0,0607	0,0113	1
β_{22}	-0,7000	-0,7000	0,0000	0,0000	0,0001	0,0001	0,1111	0,0090	1
β_{23}	0,7000	0,7000	0,0000	0,0000	0,0007	0,0010	0,1601	0,0052	1
β_{24}	0,6500	0,6499	-0,0001	-0,0001	0,0029	0,0045	0,0247	0,0064	1
η_1	-0,2000	-0,1981	0,0019	-0,0094	0,0597	0,2986	0,0025	0,1220	0,959
η_2	-0,2500	-0,2477	0,0023	-0,0092	0,0725	0,2899	0,0072	0,1515	0,976

⁵²Réplicas/tentativas=1 e tempo=509,88 horas.

Tabela D.53: *Distribuição Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação para falhas , n = 400, 25% de censura e $\eta_1 = -0,2$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-1,0000	-0,9357	0,0643	1,9357	2,0326	2,0326	0,0425	1,5609	0,678
β_{02}	3,0000	2,9866	-0,0134	0,0045	0,4241	0,1414	0,0659	0,9445	0,989
β_{03}	0,5000	0,4936	-0,0064	-0,0129	0,2038	0,4076	0,0852	0,3118	1
β_{04}	-0,2500	-0,1859	0,0641	-0,2563	2,0265	8,1060	0,0272	1,5498	0,388
β_{05}	2,0000	2,0257	0,0257	0,0128	0,8114	0,4057	0,0782	0,6889	0,999
σ	0,8000	0,8779	0,0779	0,0974	2,4636	3,0795	0,0191	2,1009	0,327
σ_e	1,0000	0,9836	-0,0164	-0,0164	0,4630	0,4630	0,3022	0,0347	1
β_{11}	-0,6000	-0,5992	0,0008	-0,0013	0,0255	0,0426	0,1724	0,0961	1
β_{12}	-0,7500	-0,7455	0,0045	-0,0059	0,1410	0,1880	0,2584	1,7118	0,998
β_{13}	0,5000	0,4960	-0,0040	-0,0080	0,1269	0,2538	0,6425	1,2676	0,999
β_{14}	0,6000	0,5992	-0,0008	-0,0014	0,0261	0,0435	0,4364	0,2314	1
β_{21}	-0,4000	-0,3934	0,0066	-0,0166	0,2103	0,5257	0,2942	1,2118	0,999
β_{22}	-0,7000	-0,7034	-0,0034	0,0048	0,1062	0,1517	0,5214	0,7512	0,999
β_{23}	0,7000	0,7011	0,0011	0,0016	0,0352	0,0502	0,7747	0,2264	1
β_{24}	0,6500	0,6463	-0,0037	-0,0057	0,1176	0,1809	0,1066	0,6666	0,999
η_1	-0,2000	-0,1805	0,0195	-0,0975	0,6168	3,0840	0,0767	1,3289	0,853
η_2	-0,2500	-0,2235	0,0265	-0,1061	0,8391	3,3564	0,0289	2,0059	0,909

⁵³Réplicas/tentativas=1 e tempo=38,42 horas.

Tabela D.54: *Distribuição Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação para falhas , $n = 600$, 25% de censura e $\eta_1 = -0, 2$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-1,0000	-0,9513	0,0487	1,9513	1,5394	1,5394	0,0335	1,3477	0,548
β_{02}	3,0000	2,9977	-0,0023	0,0008	0,0736	0,0245	0,0544	0,3457	0,996
β_{03}	0,5000	0,4952	-0,0048	-0,0097	0,1527	0,3054	0,0671	0,1902	1
β_{04}	-0,2500	-0,1955	0,0545	-0,2181	1,7238	6,8954	0,0209	1,5662	0,486
β_{05}	2,0000	2,0225	0,0225	0,0112	0,7101	0,3551	0,0540	0,6509	0,999
σ	0,8000	0,8713	0,0713	0,0891	2,2541	2,8176	0,0145	2,1596	0,455
σ_e	1,0000	0,9913	-0,0087	-0,0087	0,2459	0,2459	0,1192	0,0365	1
β_{11}	-0,6000	-0,5994	0,0006	-0,0010	0,0194	0,0324	0,0720	0,1110	1
β_{12}	-0,7500	-0,7487	0,0013	-0,0018	0,0417	0,0556	0,1110	0,1822	1
β_{13}	0,5000	0,4987	-0,0013	-0,0026	0,0412	0,0824	0,2673	0,1397	1
β_{14}	0,6000	0,5995	-0,0005	-0,0009	0,0170	0,0283	0,2870	0,0667	1
β_{21}	-0,4000	-0,3975	0,0025	-0,0064	0,0804	0,2010	0,1154	0,2395	1
β_{22}	-0,7000	-0,7010	-0,0010	0,0014	0,0309	0,0442	0,2196	0,1312	1
β_{23}	0,7000	0,7003	0,0003	0,0004	0,0089	0,0128	0,4461	0,0562	1
β_{24}	0,6500	0,6486	-0,0014	-0,0022	0,0451	0,0694	0,0404	0,1345	1
η_1	-0,2000	-0,1863	0,0137	-0,0686	0,4338	2,1691	0,0606	1,0200	0,865
η_2	-0,2500	-0,2327	0,0173	-0,0691	0,5466	2,1864	0,0098	1,3463	0,917

⁵⁴Réplicas/tentativas=1 e tempo=55,51 horas.**Tabela D.55:** *Distribuição Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação para falhas , $n = 1000$, 25% de censura e $\eta_1 = -0, 2$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-1,0000	-0,9821	0,0179	1,9821	0,5660	0,5660	0,0253	0,6046	0,956
β_{02}	3,0000	2,9979	-0,0021	0,0007	0,0678	0,0226	0,0392	0,2276	0,998
β_{03}	0,5000	0,4982	-0,0018	-0,0035	0,0556	0,1113	0,0506	0,0791	1
β_{04}	-0,2500	-0,2277	0,0223	-0,0893	0,7057	2,8227	0,0156	0,8071	0,669
β_{05}	2,0000	2,0084	0,0084	0,0042	0,2644	0,1322	0,0400	0,2873	1
σ	0,8000	0,8293	0,0293	0,0366	0,9265	1,1581	0,0118	1,2162	0,442
σ_e	1,0000	0,9941	-0,0059	-0,0059	0,1664	0,1664	0,0677	0,0187	1
β_{11}	-0,6000	-0,5996	0,0004	-0,0007	0,0140	0,0233	0,0471	0,6508	0,993
β_{12}	-0,7500	-0,7499	0,0001	-0,0002	0,0036	0,0048	0,0723	0,0659	1
β_{13}	0,5000	0,4996	-0,0004	-0,0007	0,0116	0,0233	0,0889	0,0456	1
β_{14}	0,6000	0,5995	-0,0005	-0,0009	0,0163	0,0272	0,1129	0,0560	1
β_{21}	-0,4000	-0,3982	0,0018	-0,0044	0,0557	0,1391	0,0675	0,1690	1
β_{22}	-0,7000	-0,7010	-0,0010	0,0015	0,0324	0,0463	0,1275	0,1108	1
β_{23}	0,7000	0,7003	0,0003	0,0004	0,0089	0,0128	0,1186	0,0562	1
β_{24}	0,6500	0,6490	-0,0010	-0,0015	0,0303	0,0466	0,0461	0,0909	1
η_1	-0,2000	-0,1919	0,0081	-0,0404	0,2557	1,2784	0,0154	0,7251	0,873
η_2	-0,2500	-0,2401	0,0099	-0,0397	0,3138	1,2552	0,0081	0,8921	0,883

⁵⁵Réplicas/tentativas=1 e tempo=106,43 horas.

Tabela D.56: *Distribuição Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação para falhas , n = 2000, 25% de censura e $\eta_1 = -0,2$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-1,0000	-0,9943	0,0057	1,9943	0,1798	0,1798	0,0204	0,1519	1
β_{02}	3,0000	2,9993	-0,0007	0,0002	0,0217	0,0072	0,0281	0,0481	1
β_{03}	0,5000	0,4994	-0,0006	-0,0011	0,0176	0,0352	0,0407	0,0154	1
β_{04}	-0,2500	-0,2430	0,0070	-0,0280	0,2211	0,8845	0,0127	0,1935	1
β_{05}	2,0000	2,0024	0,0024	0,0012	0,0750	0,0375	0,0282	0,0524	1
σ	0,8000	0,8108	0,0108	0,0135	0,3406	0,4257	0,0085	0,1367	0,997
σ_e	1,0000	0,9967	-0,0033	-0,0033	0,0926	0,0926	0,0475	0,0024	1
β_{11}	-0,6000	-0,5999	0,0001	-0,0002	0,0030	0,0050	0,0361	0,0081	1
β_{12}	-0,7500	-0,7500	0,0000	0,0000	0,0003	0,0004	0,0553	0,0072	1
β_{13}	0,5000	0,5000	0,0000	0,0000	0,0008	0,0015	0,0876	0,0048	1
β_{14}	0,6000	0,5999	-0,0001	-0,0001	0,0018	0,0030	0,0610	0,0046	1
β_{21}	-0,4000	-0,3998	0,0002	-0,0005	0,0057	0,0143	0,0433	0,0135	1
β_{22}	-0,7000	-0,7001	-0,0001	0,0002	0,0036	0,0051	0,0702	0,0093	1
β_{23}	0,7000	0,7000	0,0000	0,0001	0,0015	0,0021	0,1063	0,0042	1
β_{24}	0,6500	0,6499	-0,0001	-0,0001	0,0031	0,0047	0,0325	0,0073	1
η_1	-0,2000	-0,1992	0,0008	-0,0039	0,0249	0,1245	0,0022	0,0583	0,996
η_2	-0,2500	-0,2490	0,0010	-0,0038	0,0304	0,1215	0,0063	0,0721	0,989

⁵⁶Réplicas/tentativas=1 e tempo=293,57 horas.

Tabela D.57: *Distribuição Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação para falhas , n = 400, 50% de censura e $\eta_1 = -0,2$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-1,0000	-0,9293	0,0707	1,9293	2,2356	2,2356	0,0430	1,7412	0,626
β_{02}	3,0000	2,9807	-0,0193	0,0064	0,6095	0,2032	0,0657	1,2589	0,977
β_{03}	0,5000	0,4925	-0,0075	-0,0150	0,2369	0,4738	0,0864	0,4000	0,999
β_{04}	-0,2500	-0,1835	0,0665	-0,2658	2,1014	8,4054	0,0278	1,7633	0,371
β_{05}	2,0000	2,0266	0,0266	0,0133	0,8421	0,4211	0,0827	0,7140	0,999
σ	0,8000	0,8800	0,0800	0,1000	2,5308	3,1635	0,0197	2,1823	0,289
σ_e	1,0000	0,9839	-0,0161	-0,0161	0,4554	0,4554	0,4053	0,0345	1
β_{11}	-0,6000	-0,5985	0,0015	-0,0024	0,0461	0,0768	0,2347	0,1166	1
β_{12}	-0,7500	-0,7428	0,0072	-0,0095	0,2265	0,3020	0,3525	1,6041	0,995
β_{13}	0,5000	0,4941	-0,0059	-0,0118	0,1864	0,3727	0,8435	1,1389	1
β_{14}	0,6000	0,5992	-0,0008	-0,0014	0,0263	0,0438	0,4927	0,0645	1
β_{21}	-0,4000	-0,3932	0,0068	-0,0169	0,2138	0,5346	0,3794	0,7032	1
β_{22}	-0,7000	-0,7024	-0,0024	0,0035	0,0771	0,1102	0,6483	0,5965	1
β_{23}	0,7000	0,7008	0,0008	0,0012	0,0265	0,0379	0,8343	0,0675	1
β_{24}	0,6500	0,6461	-0,0039	-0,0061	0,1247	0,1918	0,1128	0,3989	1
η_1	-0,2000	-0,1826	0,0174	-0,0869	0,5496	2,7479	0,0903	2,0067	0,85
η_2	-0,2500	-0,2245	0,0255	-0,1019	0,8055	3,2220	0,0451	2,6883	0,901

⁵⁷Réplicas/tentativas=1 e tempo=20,78 horas.

Tabela D.58: *Distribuição Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação para falhas , n = 600, 50% de censura e $\eta_1 = -0, 2$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-1,0000	-0,9466	0,0534	1,9466	1,6879	1,6879	0,0341	1,8480	0,609
β_{02}	3,0000	2,9839	-0,0161	0,0054	0,5089	0,1696	0,0533	1,2878	0,966
β_{03}	0,5000	0,4944	-0,0056	-0,0112	0,1774	0,3549	0,0682	0,3037	1
β_{04}	-0,2500	-0,1974	0,0526	-0,2103	1,6627	6,6508	0,0222	1,7679	0,501
β_{05}	2,0000	2,0205	0,0205	0,0103	0,6496	0,3248	0,0662	0,8065	0,996
σ	0,8000	0,8647	0,0647	0,0808	2,0452	2,5565	0,0151	2,4326	0,448
σ_e	1,0000	0,9908	-0,0092	-0,0092	0,2596	0,2596	0,2690	0,0396	1
β_{11}	-0,6000	-0,5992	0,0008	-0,0014	0,0264	0,0440	0,1456	0,5539	0,998
β_{12}	-0,7500	-0,7478	0,0022	-0,0029	0,0687	0,0916	0,2211	1,1239	0,998
β_{13}	0,5000	0,4978	-0,0022	-0,0044	0,0692	0,1384	0,6095	0,8132	1
β_{14}	0,6000	0,5992	-0,0008	-0,0014	0,0257	0,0428	0,3613	0,1975	1
β_{21}	-0,4000	-0,3956	0,0044	-0,0111	0,1400	0,3500	0,2711	0,3830	1
β_{22}	-0,7000	-0,7023	-0,0023	0,0032	0,0713	0,1019	0,4890	0,3103	1
β_{23}	0,7000	0,7008	0,0008	0,0012	0,0259	0,0370	0,6039	0,2105	1
β_{24}	0,6500	0,6475	-0,0025	-0,0038	0,0784	0,1205	0,0921	0,2386	1
η_1	-0,2000	-0,1868	0,0132	-0,0662	0,4190	2,0950	0,0746	1,3000	0,855
η_2	-0,2500	-0,2319	0,0181	-0,0725	0,5731	2,2926	0,0210	1,5176	0,906

⁵⁸Réplicas/tentativas=1 e tempo=24,55 horas.

Tabela D.59: *Distribuição Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação para falhas , n = 1000, 50% de censura e $\eta_1 = -0, 2$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-1,0000	-0,9694	0,0306	1,9694	0,9688	0,9688	0,0255	0,9943	0,668
β_{02}	3,0000	2,9973	-0,0027	0,0009	0,0844	0,0281	0,0390	0,3278	0,996
β_{03}	0,5000	0,4974	-0,0026	-0,0053	0,0835	0,1670	0,0511	0,1119	1
β_{04}	-0,2500	-0,2120	0,0380	-0,1522	1,2031	4,8122	0,0162	1,2825	0,615
β_{05}	2,0000	2,0106	0,0106	0,0053	0,3360	0,1680	0,0501	0,3546	1
σ	0,8000	0,8485	0,0485	0,0607	1,5350	1,9187	0,0123	1,6992	0,55
σ_e	1,0000	0,9948	-0,0052	-0,0052	0,1469	0,1469	0,1365	0,0282	1
β_{11}	-0,6000	-0,6008	-0,0008	0,0013	0,0239	0,0398	0,1408	0,7590	0,996
β_{12}	-0,7500	-0,7507	-0,0007	0,0009	0,0211	0,0282	0,2174	0,0687	1
β_{13}	0,5000	0,5001	0,0001	0,0002	0,0025	0,0051	0,6101	0,0302	1
β_{14}	0,6000	0,5996	-0,0004	-0,0007	0,0142	0,0236	0,2780	0,2768	1
β_{21}	-0,4000	-0,3976	0,0024	-0,0059	0,0749	0,1872	0,1360	0,1833	1
β_{22}	-0,7000	-0,7018	-0,0018	0,0025	0,0560	0,0799	0,2442	0,1386	1
β_{23}	0,7000	0,7005	0,0005	0,0007	0,0159	0,0227	0,2619	0,3886	1
β_{24}	0,6500	0,6487	-0,0013	-0,0019	0,0397	0,0610	0,0590	0,0959	1
η_1	-0,2000	-0,1916	0,0084	-0,0421	0,2665	1,3324	0,0590	0,6601	0,871
η_2	-0,2500	-0,2401	0,0099	-0,0395	0,3127	1,2506	0,0173	0,7765	0,894

⁵⁹Réplicas/tentativas=1 e tempo=36,18 horas.

Tabela D.60: *Distribuição Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação para falhas , n = 2000, 50% de censura e $\eta_1 = -0,2$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	9,0000	-0,9923	0,0077	1,9923	0,2448	0,2448	0,0197	0,1027	1
β_{02}	3,0000	3,0000	0,0000	0,0000	0,0012	0,0004	0,0296	0,0140	1
β_{03}	0,5000	0,4993	-0,0007	-0,0015	0,0233	0,0466	0,0394	0,0123	1
β_{04}	-0,2500	-0,2405	0,0095	-0,0380	0,3006	1,2024	0,0117	0,1408	1
β_{05}	2,0000	2,0036	0,0036	0,0018	0,1146	0,0573	0,0300	0,0494	1
σ	0,8000	0,8092	0,0092	0,0116	0,2922	0,3652	0,0087	0,2284	0,809
σ_e	1,0000	0,9967	-0,0033	-0,0033	0,0937	0,0937	0,0616	0,0038	1
β_{11}	-0,6000	-0,5999	0,0001	-0,0002	0,0030	0,0050	0,0775	0,0094	1
β_{12}	-0,7500	-0,7500	0,0000	0,0000	0,0005	0,0007	0,1010	0,0108	1
β_{13}	0,5000	0,5000	0,0000	0,0000	0,0006	0,0012	0,1639	0,0071	1
β_{14}	0,6000	0,5999	-0,0001	-0,0001	0,0018	0,0030	0,0946	0,0050	1
β_{21}	-0,4000	-0,3998	0,0002	-0,0004	0,0053	0,0133	0,0572	0,0138	1
β_{22}	-0,7000	-0,7001	-0,0001	0,0001	0,0033	0,0047	0,1112	0,0102	1
β_{23}	0,7000	0,7000	0,0000	0,0001	0,0013	0,0019	0,1648	0,0048	1
β_{24}	0,6500	0,6499	-0,0001	-0,0001	0,0029	0,0044	0,0310	0,0074	1
η_1	-0,2000	-0,1991	0,0009	-0,0046	0,0294	0,1469	0,0031	0,0735	0,987
η_2	-0,2500	-0,2489	0,0011	-0,0043	0,0338	0,1354	0,0113	0,0887	0,988

⁶⁰Réplicas/tentativas=1 e tempo=357,12 horas.

D.3.2 Falhas e parâmetro de associação $(\eta_1, \eta_2) = (0, 2; 0, 25)$

Tabela D.61: *Distribuição Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação para falhas , n = 400, 0% de censura e $\eta_1 = 0,2$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-1,0000	-1,0126	-0,0126	2,0126	0,4000	0,4000	0,0266	0,4073	0,996
β_{02}	3,0000	2,9966	-0,0034	0,0011	0,1061	0,0354	0,0544	0,1876	0,999
β_{03}	0,5000	0,5006	0,0006	0,0013	0,0200	0,0401	0,0566	0,1575	1,000
β_{04}	-0,2500	-0,2640	-0,0140	0,0560	0,4429	1,7715	0,0198	0,5497	0,888
β_{05}	2,0000	1,8954	-0,1046	-0,0523	3,3063	1,6532	0,6707	2,7232	0,885
σ	0,8000	0,8009	0,0009	0,0011	0,0288	0,0360	0,0178	0,0851	0,999
σ_e	1,0000	0,9725	-0,0275	-0,0275	0,7779	0,7779	2,2632	0,0000	1,000
β_{11}	-0,6000	-0,6012	-0,0012	0,0020	0,0372	0,0620	2,8822	0,0803	1,000
β_{12}	-0,7500	-0,7486	0,0014	-0,0018	0,0434	0,0578	1,1413	0,0936	0,536
β_{13}	0,5000	0,4992	-0,0008	-0,0015	0,0240	0,0481	5,7026	0,0529	1,000
β_{14}	0,6000	0,6005	0,0005	0,0009	0,0171	0,0286	6,0776	0,0375	1,000
β_{21}	-0,4000	-0,4027	-0,0027	0,0068	0,0861	0,2152	2,7358	0,1500	1,000
β_{22}	-0,7000	-0,6970	0,0030	-0,0042	0,0938	0,1340	0,9912	0,1714	0,495
β_{23}	0,7000	0,6985	-0,0015	-0,0021	0,0463	0,0662	5,3513	0,0927	1,000
β_{24}	0,6500	0,6513	0,0013	0,0020	0,0405	0,0623	0,0689	0,0721	1,000
η_1	0,2000	0,1859	-0,0141	-0,0706	0,4464	2,2318	0,0689	0,7498	0,717
η_2	0,2500	0,2088	-0,0412	-0,1650	1,3042	5,2168	0,0147	2,0656	0,622

⁶¹Réplicas/tentativas=1 e tempo=6,99 horas.

Tabela D.62: *Distribuição Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação para falhas , $n = 600$, 0% de censura e $\eta_1 = 0, 2$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-1,0000	-1,0019	-0,0019	2,0019	0,0612	0,0612	0,0139	0,1396	0,999
β_{02}	3,0000	2,9994	-0,0006	0,0002	0,0191	0,0064	0,0359	0,0812	1,000
β_{03}	0,5000	0,5000	0,0000	0,0001	0,0013	0,0025	0,0316	0,0338	1,000
β_{04}	-0,2500	-0,2522	-0,0022	0,0087	0,0685	0,2738	0,0110	0,1422	0,981
β_{05}	2,0000	1,9838	-0,0162	-0,0081	0,5130	0,2565	0,0915	0,8772	0,996
σ	0,8000	0,8001	0,0001	0,0002	0,0040	0,0050	0,0145	0,0190	1,000
σ_e	1,0000	0,9862	-0,0138	-0,0138	0,3915	0,3915	1,8893	0,0003	1,000
β_{11}	-0,6000	-0,6000	0,0000	0,0001	0,0010	0,0016	1,9988	0,0038	1,000
β_{12}	-0,7500	-0,7500	0,0000	0,0000	0,0011	0,0014	0,9358	0,0042	0,747
β_{13}	0,5000	0,5000	0,0000	0,0000	0,0006	0,0013	3,5075	0,0026	1,000
β_{14}	0,6000	0,6000	0,0000	0,0000	0,0004	0,0007	4,1428	0,0018	1,000
β_{21}	-0,4000	-0,4001	-0,0001	0,0002	0,0026	0,0066	2,0173	0,0066	1,000
β_{22}	-0,7000	-0,6999	0,0001	-0,0001	0,0027	0,0039	0,7027	0,0073	0,669
β_{23}	0,7000	0,7000	0,0000	-0,0001	0,0015	0,0022	2,7982	0,0046	1,000
β_{24}	0,6500	0,6500	0,0000	0,0001	0,0012	0,0019	0,0501	0,0031	1,000
η_1	0,2000	0,1996	-0,0004	-0,0022	0,0137	0,0683	0,0501	0,0328	0,998
η_2	0,2500	0,2485	-0,0015	-0,0061	0,0485	0,1938	0,0121	0,0892	0,851

⁶²Réplicas/tentativas=1 e tempo=20,38 horas.**Tabela D.63:** *Distribuição Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação para falhas , $n = 1000$, 0% de censura e $\eta_1 = 0, 2$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-1,0000	-1,0012	-0,0012	2,0012	0,0371	0,0371	0,0124	0,0415	1,000
β_{02}	3,0000	2,9997	-0,0003	0,0001	0,0079	0,0026	0,0357	0,0181	1,000
β_{03}	0,5000	0,5000	0,0000	0,0000	0,0002	0,0003	0,0308	0,0157	1,000
β_{04}	-0,2500	-0,2512	-0,0012	0,0048	0,0378	0,1513	0,0107	0,0604	0,980
β_{05}	2,0000	1,9874	-0,0126	-0,0063	0,3990	0,1995	0,0776	0,4328	1,000
σ	0,8000	0,8000	0,0000	0,0000	0,0010	0,0012	0,0150	0,0020	1,000
σ_e	1,0000	0,9907	-0,0093	-0,0093	0,2617	0,2617	1,6179	0,0000	1,000
β_{11}	-0,6000	-0,6000	0,0000	0,0000	0,0005	0,0008	1,5926	0,0012	1,000
β_{12}	-0,7500	-0,7500	0,0000	0,0000	0,0006	0,0007	0,5158	0,0015	0,820
β_{13}	0,5000	0,5000	0,0000	0,0000	0,0003	0,0006	2,0991	0,0008	1,000
β_{14}	0,6000	0,6000	0,0000	0,0000	0,0002	0,0004	2,4216	0,0006	1,000
β_{21}	-0,4000	-0,4000	0,0000	0,0001	0,0014	0,0034	1,1640	0,0028	1,000
β_{22}	-0,7000	-0,7000	0,0000	-0,0001	0,0014	0,0020	0,3996	0,0029	0,700
β_{23}	0,7000	0,7000	0,0000	0,0000	0,0007	0,0009	2,2710	0,0016	1,000
β_{24}	0,6500	0,6500	0,0000	0,0000	0,0007	0,0011	0,0550	0,0014	1,000
η_1	0,2000	0,1998	-0,0002	-0,0011	0,0071	0,0353	0,0275	0,0144	1,000
η_2	0,2500	0,2492	-0,0008	-0,0034	0,0267	0,1066	0,0078	0,0520	0,940

⁶³Réplicas/tentativas=1 e tempo=35,03 horas.

Tabela D.64: *Distribuição Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação para falhas , n = 2000, 0% de censura e $\eta_1 = 0, 2$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-1,0000	-1,0009	-0,0009	2,0009	0,0283	0,0283	0,0088	0,0380	1,000
β_{02}	3,0000	2,9998	-0,0002	0,0001	0,0055	0,0018	0,0283	0,0108	1,000
β_{03}	0,5000	0,5000	0,0000	0,0000	0,0008	0,0015	0,0215	0,0131	1,000
β_{04}	-0,2500	-0,2511	-0,0011	0,0044	0,0351	0,1406	0,0075	0,0595	0,980
β_{05}	2,0000	1,9907	-0,0093	-0,0046	0,2929	0,1465	0,0528	0,3807	1,000
σ	0,8000	0,8000	0,0000	0,0000	0,0005	0,0006	0,0138	0,0011	1,000
σ_e	1,0000	0,9931	-0,0069	-0,0069	0,1965	0,1965	1,6054	0,0000	1,000
β_{11}	-0,6000	-0,6000	0,0000	0,0000	0,0006	0,0009	1,1597	0,0014	1,000
β_{12}	-0,7500	-0,7500	0,0000	0,0000	0,0006	0,0008	0,5470	0,0017	0,780
β_{13}	0,5000	0,5000	0,0000	0,0000	0,0004	0,0007	0,9270	0,0009	1,000
β_{14}	0,6000	0,6000	0,0000	0,0000	0,0003	0,0004	2,0028	0,0007	1,000
β_{21}	-0,4000	-0,4001	-0,0001	0,0002	0,0021	0,0053	0,5318	0,0040	1,000
β_{22}	-0,7000	-0,6999	0,0001	-0,0001	0,0020	0,0029	0,3504	0,0046	0,640
β_{23}	0,7000	0,7000	0,0000	-0,0001	0,0012	0,0017	2,1165	0,0024	1,000
β_{24}	0,6500	0,6500	0,0000	0,0000	0,0010	0,0015	0,0419	0,0019	1,000
η_1	0,2000	0,1997	-0,0003	-0,0016	0,0104	0,0521	0,0209	0,0201	1,000
η_2	0,2500	0,2485	-0,0015	-0,0059	0,0469	0,1875	0,0085	0,0821	0,800

⁶⁴Réplicas/tentativas=1 e tempo=57,29 horas.

Tabela D.65: *Distribuição Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação para falhas , n = 400, 25% de censura e $\eta_1 = 0, 2$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-1,0000	-1,1079	-0,1079	2,1079	3,4107	3,4107	0,0410	5,4331	0,573
β_{02}	3,0000	2,8118	-0,1882	0,0627	5,9530	1,9843	0,0634	12,4248	0,835
β_{03}	0,5000	0,4827	-0,0173	-0,0347	0,5481	1,0963	0,0823	2,2281	0,947
β_{04}	-0,2500	-0,3056	-0,0556	0,2223	1,7576	7,0304	0,2904	1,4793	0,999
β_{05}	2,0000	1,6019	-0,3981	-0,1991	12,5903	6,2951	0,5393	25,9168	0,865
σ	0,8000	0,9503	0,1503	0,1879	4,7537	5,9421	0,0195	8,7883	0,583
σ_e	1,0000	0,9077	-0,0923	-0,0923	2,6097	2,6097	2,0503	0,0121	0,999
β_{11}	-0,6000	-0,6118	-0,0118	0,0197	0,3737	0,6228	3,1952	0,6310	0,999
β_{12}	-0,7500	-0,7343	0,0157	-0,0209	0,4964	0,6618	3,2362	0,8291	0,458
β_{13}	0,5000	0,4904	-0,0096	-0,0191	0,3021	0,6041	6,4552	0,5247	0,999
β_{14}	0,6000	0,6052	0,0052	0,0087	0,1658	0,2764	9,8741	0,2713	0,999
β_{21}	-0,4000	-0,4138	-0,0138	0,0346	0,4371	1,0928	3,6243	0,7319	0,999
β_{22}	-0,7000	-0,6820	0,0180	-0,0257	0,5678	0,8112	3,7733	0,9428	0,454
β_{23}	0,7000	0,6899	-0,0101	-0,0144	0,3195	0,4564	6,3765	0,5607	0,999
β_{24}	0,6500	0,6562	0,0062	0,0096	0,1967	0,3025	0,1705	0,3186	0,999
η_1	0,2000	0,1419	-0,0581	-0,2905	1,8373	9,1863	0,0907	2,9220	0,542
η_2	0,2500	0,1802	-0,0698	-0,2792	2,2075	8,8300	1,8229	3,4543	0,594

⁶⁵Réplicas/tentativas=1 e tempo=45,32 horas.

Tabela D.66: *Distribuição Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação para falhas , n = 600, 25% de censura e $\eta_1 = 0, 2$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-1,0000	-1,0629	-0,0629	2,0629	1,9887	1,9887	0,0334	2,3533	0,464
β_{02}	3,0000	2,9609	-0,0391	0,0130	1,2362	0,4121	0,0501	1,9953	0,982
β_{03}	0,5000	0,4993	-0,0007	-0,0014	0,0215	0,0429	0,0671	0,1221	1,000
β_{04}	-0,2500	-0,2959	-0,0459	0,1836	1,4512	5,8047	0,2336	1,0114	1,000
β_{05}	2,0000	1,9379	-0,0621	-0,0310	1,9637	0,9819	0,3334	1,5038	1,000
σ	0,8000	0,8240	0,0240	0,0299	0,7574	0,9468	0,0157	0,7050	0,802
σ_e	1,0000	0,9120	-0,0880	-0,0880	2,4890	2,4890	1,7174	0,0331	1,000
β_{11}	-0,6000	-0,6064	-0,0064	0,0106	0,2013	0,3354	1,3409	0,2685	1,000
β_{12}	-0,7500	-0,7418	0,0082	-0,0110	0,2598	0,3464	2,7883	0,3532	0,551
β_{13}	0,5000	0,4951	-0,0049	-0,0098	0,1549	0,3099	5,5578	0,2139	1,000
β_{14}	0,6000	0,6029	0,0029	0,0048	0,0914	0,1523	7,6026	0,1222	1,000
β_{21}	-0,4000	-0,4075	-0,0075	0,0188	0,2381	0,5953	2,9585	0,3107	1,000
β_{22}	-0,7000	-0,6905	0,0095	-0,0136	0,3018	0,4311	3,4441	0,3999	0,543
β_{23}	0,7000	0,6947	-0,0053	-0,0075	0,1671	0,2387	5,4208	0,2258	1,000
β_{24}	0,6500	0,6535	0,0035	0,0053	0,1094	0,1683	0,0727	0,1429	1,000
η_1	0,2000	0,1699	-0,0301	-0,1505	0,9519	4,7597	0,0713	1,2444	0,619
η_2	0,2500	0,2133	-0,0367	-0,1467	1,1596	4,6385	1,2447	1,4870	0,670

⁶⁶Réplicas/tentativas=1 e tempo=50,74 horas.

Tabela D.67: *Distribuição Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação para falhas , n = 1000, 25% de censura e $\eta_1 = 0, 2$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-1,0000	-1,0496	-0,0496	2,0496	1,5685	1,5685	0,0247	1,2038	0,440
β_{02}	3,0000	2,9719	-0,0281	0,0094	0,8886	0,2962	0,0365	0,6586	0,973
β_{03}	0,5000	0,4992	-0,0008	-0,0016	0,0248	0,0496	0,0495	0,2260	0,999
β_{04}	-0,2500	-0,2726	-0,0226	0,0902	0,7134	2,8535	0,1677	3,0025	0,985
β_{05}	2,0000	1,9181	-0,0819	-0,0410	2,5914	1,2957	0,2169	4,4588	0,985
σ	0,8000	0,8319	0,0319	0,0399	1,0100	1,2625	0,0122	1,9975	0,469
σ_e	1,0000	0,9868	-0,0132	-0,0132	0,3737	0,3737	1,5014	0,0035	1,000
β_{11}	-0,6000	-0,6018	-0,0018	0,0031	0,0582	0,0970	1,0681	0,1461	0,995
β_{12}	-0,7500	-0,7477	0,0023	-0,0031	0,0740	0,0987	2,1370	0,1855	0,569
β_{13}	0,5000	0,4986	-0,0014	-0,0028	0,0436	0,0873	3,4249	0,1083	1,000
β_{14}	0,6000	0,6008	0,0008	0,0014	0,0263	0,0439	4,8444	0,0644	1,000
β_{21}	-0,4000	-0,4023	-0,0023	0,0057	0,0723	0,1808	1,6424	0,1722	0,999
β_{22}	-0,7000	-0,6972	0,0028	-0,0041	0,0900	0,1286	2,0982	0,2159	0,563
β_{23}	0,7000	0,6984	-0,0016	-0,0022	0,0495	0,0707	3,5482	0,1172	1,000
β_{24}	0,6500	0,6510	0,0010	0,0016	0,0331	0,0510	0,0536	0,0770	1,000
η_1	0,2000	0,1910	-0,0090	-0,0452	0,2858	1,4288	0,0491	0,6292	0,737
η_2	0,2500	0,2385	-0,0115	-0,0460	0,3636	1,4542	0,7447	0,7652	0,829

⁶⁷Réplicas/tentativas=1 e tempo=137,23 horas.

Tabela D.68: *Distribuição Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação para falhas , n = 2000, 25% de censura e $\eta_1 = 0, 2$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-1,0000	-1,0191	-0,0191	2,0191	0,6025	0,6025	0,0175	0,4567	0,895
β_{02}	3,0000	2,9891	-0,0109	0,0036	0,3461	0,1154	0,0244	0,2633	1,000
β_{03}	0,5000	0,4998	-0,0002	-0,0004	0,0059	0,0118	0,0351	0,0272	1,000
β_{04}	-0,2500	-0,2688	-0,0188	0,0753	0,5951	2,3804	0,1240	0,4553	1,000
β_{05}	2,0000	1,9767	-0,0233	-0,0116	0,7366	0,3683	0,1368	0,5792	1,000
σ	0,8000	0,8082	0,0082	0,0103	0,2606	0,3258	0,0085	0,1949	0,970
σ_e	1,0000	0,9902	-0,0098	-0,0098	0,2777	0,2777	1,5025	0,1270	1,000
β_{11}	-0,6000	-0,6002	-0,0002	0,0003	0,0051	0,0086	0,8953	0,0158	1,000
β_{12}	-0,7500	-0,7498	0,0002	-0,0003	0,0065	0,0086	0,7467	0,0204	0,811
β_{13}	0,5000	0,4999	-0,0001	-0,0002	0,0039	0,0077	2,1421	0,0120	1,000
β_{14}	0,6000	0,6001	0,0001	0,0001	0,0023	0,0039	2,7103	0,0072	1,000
β_{21}	-0,4000	-0,4002	-0,0002	0,0006	0,0072	0,0180	1,2515	0,0201	1,000
β_{22}	-0,7000	-0,6997	0,0003	-0,0004	0,0088	0,0125	0,7261	0,0252	0,799
β_{23}	0,7000	0,6998	-0,0002	-0,0002	0,0049	0,0069	3,0624	0,0139	1,000
β_{24}	0,6500	0,6501	0,0001	0,0002	0,0033	0,0051	0,0353	0,0092	1,000
η_1	0,2000	0,1990	-0,0010	-0,0051	0,0324	0,1622	0,0336	0,0848	0,979
η_2	0,2500	0,2486	-0,0014	-0,0058	0,0456	0,1825	0,4211	0,1152	0,983

⁶⁸Réplicas/tentativas=1 e tempo=478,87 horas.

Tabela D.69: *Distribuição Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação para falhas , n = 400, 50% de censura e $\eta_1 = 0, 2$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-1,0000	-1,1299	-0,1299	2,1299	4,1071	4,1071	0,0351	5,4813	0,425
β_{02}	3,0000	2,7400	-0,2600	0,0867	8,2212	2,7404	0,0519	14,1784	0,754
β_{03}	0,5000	0,4779	-0,0221	-0,0441	0,6975	1,3949	0,0702	2,2059	0,924
β_{04}	-0,2500	-0,3039	-0,0539	0,2157	1,7056	6,8225	0,2484	1,3132	1,000
β_{05}	2,0000	1,7638	-0,2362	-0,1181	7,4689	3,7344	0,0686	14,0961	0,804
σ	0,8000	0,9893	0,1893	0,2366	5,9857	7,4822	0,3548	6,1941	0,997
σ_e	1,0000	0,9041	-0,0959	-0,0959	2,7129	2,7129	2,1599	0,0047	1,000
β_{11}	-0,6000	-0,6389	-0,0389	0,0649	1,2316	2,0526	3,0982	1,7710	0,969
β_{12}	-0,7500	-0,6861	0,0639	-0,0851	2,0191	2,6922	1,4026	2,6942	0,332
β_{13}	0,5000	0,4585	-0,0415	-0,0831	1,3138	2,6275	6,6402	1,7204	0,996
β_{14}	0,6000	0,6158	0,0158	0,0263	0,4984	0,8307	10,4892	0,7644	0,999
β_{21}	-0,4000	-0,4374	-0,0374	0,0934	1,1813	2,9532	3,2888	1,7830	0,977
β_{22}	-0,7000	-0,6377	0,0623	-0,0890	1,9690	2,8129	1,5822	2,6908	0,334
β_{23}	0,7000	0,6640	-0,0360	-0,0514	1,1376	1,6252	6,7254	1,5441	0,999
β_{24}	0,6500	0,6652	0,0152	0,0234	0,4811	0,7401	0,1436	0,7831	1,000
η_1	0,2000	0,0176	-0,1824	-0,9119	5,7672	28,8359	0,1394	7,4044	0,672
η_2	0,2500	0,0499	-0,2001	-0,8003	6,3265	25,3062	2,2686	8,2637	0,732

⁶⁹Réplicas/tentativas=1 e tempo=6,32 horas.

Tabela D.70: *Distribuição Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação para falhas , $n = 600$, 50% de censura e $\eta_1 = 0, 2$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-1,0000	-1,0652	-0,0652	2,0652	2,0625	2,0625	0,0284	2,3580	0,345
β_{02}	3,0000	2,9330	-0,0670	0,0223	2,1182	0,7061	0,0441	1,6699	0,665
β_{03}	0,5000	0,4983	-0,0017	-0,0034	0,0532	0,1063	0,0569	0,4515	0,994
β_{04}	-0,2500	-0,2990	-0,0490	0,1959	1,5486	6,1945	0,0045	2,0413	0,209
β_{05}	2,0000	1,9556	-0,0444	-0,0222	1,4041	0,7021	0,0560	1,4306	0,945
σ	0,8000	0,9566	0,1566	0,1958	4,9523	6,1904	0,0017	4,8303	0,007
σ_e	1,0000	0,9209	-0,0791	-0,0791	2,2365	2,2365	1,7638	0,0283	1,000
β_{11}	-0,6000	-0,6194	-0,0194	0,0323	0,6132	1,0221	1,6576	1,1163	0,995
β_{12}	-0,7500	-0,7183	0,0317	-0,0422	1,0015	1,3354	1,1987	1,7345	0,311
β_{13}	0,5000	0,4795	-0,0205	-0,0409	0,6469	1,2938	4,0202	1,1056	1,000
β_{14}	0,6000	0,6078	0,0078	0,0130	0,2468	0,4114	9,0522	0,4675	1,000
β_{21}	-0,4000	-0,4190	-0,0190	0,0476	0,6021	1,5054	3,2673	1,0948	1,000
β_{22}	-0,7000	-0,6686	0,0314	-0,0448	0,9924	1,4177	2,2352	1,7032	0,342
β_{23}	0,7000	0,6819	-0,0181	-0,0258	0,5715	0,8165	6,5295	0,9727	1,000
β_{24}	0,6500	0,6577	0,0077	0,0119	0,2448	0,3766	0,1229	0,4665	1,000
η_1	0,2000	0,1072	-0,0928	-0,4640	2,9347	14,6735	0,1229	4,7556	0,774
η_2	0,2500	0,1481	-0,1019	-0,4077	3,2229	12,8917	1,4326	5,2000	0,822

⁷⁰Réplicas/tentativas=1 e tempo=55,34 horas.**Tabela D.71:** *Distribuição Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação para falhas , $n = 1000$, 50% de censura e $\eta_1 = 0, 2$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-1,0000	-1,0638	-0,0638	2,0638	2,0186	2,0186	0,0255	2,2890	0,510
β_{02}	3,0000	2,9504	-0,0496	0,0165	1,5696	0,5232	0,0372	2,5802	0,961
β_{03}	0,5000	0,4982	-0,0018	-0,0035	0,0558	0,1117	0,0511	0,2067	0,999
β_{04}	-0,2500	-0,2755	-0,0255	0,1019	0,8059	3,2235	0,1785	2,7209	0,995
β_{05}	2,0000	1,9645	-0,0355	-0,0178	1,1232	0,5616	0,0454	2,0975	0,973
σ	0,8000	0,8485	0,0485	0,0606	1,5343	1,9178	0,2596	1,7304	1,000
σ_e	1,0000	0,9769	-0,0231	-0,0231	0,6542	0,6542	1,6101	0,0723	1,000
β_{11}	-0,6000	-0,6029	-0,0029	0,0048	0,0903	0,1504	0,8543	0,2875	0,984
β_{12}	-0,7500	-0,7461	0,0039	-0,0052	0,1231	0,1641	1,0359	0,3863	0,581
β_{13}	0,5000	0,4976	-0,0024	-0,0047	0,0747	0,1493	2,5710	0,2351	1,000
β_{14}	0,6000	0,6013	0,0013	0,0021	0,0400	0,0666	3,5573	0,1255	1,000
β_{21}	-0,4000	-0,4033	-0,0033	0,0083	0,1049	0,2623	1,7807	0,3324	1,000
β_{22}	-0,7000	-0,6956	0,0044	-0,0063	0,1406	0,2008	1,9145	0,4386	0,593
β_{23}	0,7000	0,6975	-0,0025	-0,0036	0,0790	0,1129	2,5919	0,2480	1,000
β_{24}	0,6500	0,6515	0,0015	0,0023	0,0471	0,0725	0,0723	0,1468	1,000
η_1	0,2000	0,1874	-0,0126	-0,0632	0,3996	1,9979	0,0669	1,2396	0,700
η_2	0,2500	0,2355	-0,0145	-0,0579	0,4579	1,8318	1,1464	1,4184	0,893

⁷¹Réplicas/tentativas=1 e tempo=137,24 horas.

Tabela D.72: *Distribuição Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação para falhas , n = 2000, 50% de censura e $\eta_1 = 0, 2$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	VIR($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	REQMR($\hat{\theta}$)	e.p.	d.p.	prob.cob
β_{01}	-1,0000	-1,0245	-0,0245	2,0245	0,7755	0,7755	0,0181	0,3654	0,941
β_{02}	3,0000	2,9833	-0,0167	0,0056	0,5294	0,1765	0,0252	0,2526	1,000
β_{03}	0,5000	0,4995	-0,0005	-0,0011	0,0167	0,0335	0,0362	0,0225	1,000
β_{04}	-0,2500	-0,2734	-0,0234	0,0934	0,7385	2,9542	0,1282	0,3591	1,000
β_{05}	2,0000	1,9881	-0,0119	-0,0059	0,3761	0,1881	0,0308	0,1801	1,000
σ	0,8000	0,8176	0,0176	0,0220	0,5564	0,6955	0,1799	0,2637	1,000
σ_e	1,0000	0,9918	-0,0082	-0,0082	0,2324	0,2324	1,5181	0,0946	1,000
β_{11}	-0,6000	-0,6001	-0,0001	0,0002	0,0046	0,0076	0,6700	0,0164	0,999
β_{12}	-0,7500	-0,7498	0,0002	-0,0003	0,0064	0,0086	0,9088	0,0222	0,836
β_{13}	0,5000	0,4999	-0,0001	-0,0003	0,0040	0,0080	2,1275	0,0135	1,000
β_{14}	0,6000	0,6001	0,0001	0,0001	0,0020	0,0033	2,5622	0,0074	1,000
β_{21}	-0,4000	-0,4002	-0,0002	0,0004	0,0057	0,0142	1,0349	0,0192	1,000
β_{22}	-0,7000	-0,6998	0,0002	-0,0003	0,0077	0,0110	0,7946	0,0255	0,819
β_{23}	0,7000	0,6999	-0,0001	-0,0002	0,0044	0,0062	1,4900	0,0143	1,000
β_{24}	0,6500	0,6501	0,0001	0,0001	0,0025	0,0039	0,0429	0,0088	1,000
η_1	0,2000	0,1992	-0,0008	-0,0038	0,0242	0,1209	0,0450	0,0745	0,989
η_2	0,2500	0,2491	-0,0009	-0,0036	0,0286	0,1143	0,8951	0,0864	0,987

⁷²Réplicas/tentativas=1 e tempo=277,15 horas.

D.4 Robustez

D.4.1 Falhas , n = 1000 e 25% censura

Tabela D.73: *Dados Gerados e Ajustados pelo Modelo Conjunto Fine-Gray - Resultados da simulação, n=1000,cens=25%.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	E.P.	D.P.
β_{11}	-0,6000	-0,5116	0,0884	0,9521	0,0956	0,5693
β_{12}	-0,7500	-0,6934	0,0566	0,6097	0,1520	0,9723
β_{13}	0,5000	0,4794	-0,0206	0,2216	0,1178	0,9030
β_{14}	0,6000	0,5389	-0,0611	0,6577	0,1641	0,7044
β_{21}	-0,4000	-0,2410	0,1590	1,7123	0,2493	1,2509
β_{22}	-0,7000	-0,6032	0,0968	1,0422	0,3843	2,1830
β_{23}	0,7000	0,5320	-0,1680	1,8099	0,4356	2,2177
β_{24}	0,6500	0,2688	-0,3812	4,1061	0,4116	1,9853
η_1	0,2000	0,1897	-0,0103	0,1104	1,0418	0,6245
η_2	0,2500	0,2360	-0,0140	0,1504	0,8013	0,8253
σ	0,8000	0,7437	-0,0563	0,6061	0,0520	0,1528
σ_e	1,0000	0,9895	-0,0105	0,1127	0,0875	0,0142

⁷³Réplicas/tentativas=1 e tempo=120,82 horas.

Tabela D.74: *Dados Gerados pela Mistura Semiparamétrica e Ajustados pelo Modelo Conjunto Fine-Gray - Resultados da simulação, $n=1000, cens=25\%$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	E.P.	D.P.
β_{11}	-0,6000	-1,3702	-0,7702	2,9226	0,0990	123,0325
β_{12}	-0,7500	-0,4393	0,3107	1,1791	0,1572	2,7691
β_{13}	0,5000	0,3328	-0,1672	0,6346	0,2088	2,7402
β_{14}	0,6000	-0,0335	-0,6335	2,4038	0,3065	6,2522
β_{21}	-0,4000	-4,4033	-4,0033	15,1916	0,2726	329,6094
β_{22}	-0,7000	-0,8269	-0,1269	0,4816	0,4355	7,6018
β_{23}	0,7000	0,6008	-0,0992	0,3764	0,5778	6,8670
β_{24}	0,6500	0,2369	-0,4131	1,5675	0,3029	17,7685
η_1	0,2000	0,2626	0,0626	0,2376	0,6830	0,7307
η_2	0,2500	0,9083	0,6583	2,4982	1,6427	1,7242
σ	0,8000	0,7573	-0,0427	0,1621	0,0437	0,2336
σ_e	1,0000	0,9936	-0,0064	0,0243	0,1127	0,0074

⁷⁴Réplicas/tentativas=1 e tempo=141,60 horas.**Tabela D.75:** *Dados Gerados pela Modelo Weibull Imprópria e Ajustados pelo Modelo Conjunto Fine-Gray - Resultados da simulação, $n=1000, cens=25\%$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	E.P.	D.P.
β_{11}	-0,6000	-5,3251	-4,7251	50,2280	0,1835	36,3172
β_{12}	-0,7500	-3,8337	-3,0837	32,7803	2,7352	25,7626
β_{13}	0,5000	5,8090	5,3090	56,4358	3,2681	35,7480
β_{14}	0,6000	2,8570	2,2570	23,9917	0,6870	19,9813
β_{21}	-0,4000	-15,9336	-15,5336	165,1249	0,7820	108,4450
β_{22}	-0,7000	-11,4608	-10,7608	114,3893	0,5370	76,9706
β_{23}	0,7000	17,3659	16,6659	177,1607	1,3057	106,6461
β_{24}	0,6500	8,5450	7,8950	83,9248	0,7975	59,7672
η_1	0,2000	0,2500	0,0500	0,5315	0,0118	0,5360
η_2	0,2500	1,3500	1,1000	11,6932	1,3438	3,4593
σ	0,8000	0,8869	0,0869	0,9243	0,0440	1,1391
σ_e	1,0000	1,1107	0,1107	1,1763	2,6039	0,1072

⁷⁵Réplicas/tentativas=1 e tempo=76,21 horas.**Tabela D.76:** *Dados Gerados e Ajustados pelo Modelo Conjunto Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação, $n=1000, cens=25\%$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	E.P.	D.P.
β_{11}	-0,6000	-0,5996	0,0004	0,0045	0,1013	0,0120
β_{12}	-0,7500	-0,7498	0,0002	0,0018	0,1520	0,0096
β_{13}	0,5000	0,4997	-0,0003	0,0031	0,3597	0,0089
β_{14}	0,6000	0,5997	-0,0003	0,0030	0,2866	0,0073
β_{21}	-0,4000	-0,3989	0,0011	0,0117	0,1636	0,0279
β_{22}	-0,7000	-0,7006	-0,0006	0,0066	0,2976	0,0162
β_{23}	0,7000	0,7002	0,0002	0,0027	0,5244	0,0068
β_{24}	0,6500	0,6494	-0,0006	0,0063	0,0589	0,0150
η_1	0,2000	0,1946	-0,0054	0,0590	0,0589	0,1451
η_2	0,2500	0,2433	-0,0067	0,0728	0,0133	0,1788
σ	0,8000	0,5744	-0,2256	2,4501	0,0125	0,1822
σ_e	1,0000	0,9521	-0,0479	0,5206	0,1535	0,0168

⁷⁶Réplicas/tentativas=1 e tempo=231,05 horas.

Tabela D.77: *Dados Gerados pela Modelo Weibull Imprópria e Ajustados pelo Modelo Conjunto Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação, n=1000,cens=25%.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	E.P.	D.P.
β_{11}	-0,6000	-0,4957	0,1043	0,9839	0,7719	18,7103
β_{12}	-0,7500	-0,4396	0,3104	2,9282	0,5198	1,3585
β_{13}	0,5000	0,3088	-0,1912	1,8037	0,9564	1,3089
β_{14}	0,6000	0,3852	-0,2148	2,0263	0,5033	2,6476
β_{21}	-0,4000	-0,6957	-0,2957	2,7897	0,7885	59,3729
β_{22}	-0,7000	-0,6396	0,0604	0,5697	0,5270	1,3585
β_{23}	0,7000	0,1088	-0,5912	5,5773	0,9314	1,3089
β_{24}	0,6500	0,1852	-0,4648	4,3848	0,0321	2,6476
η_1	0,2000	0,1556	-0,0444	0,4184	0,0321	0,5690
η_2	0,2500	0,1893	-0,0607	0,5723	0,1302	0,8354
σ	0,8000	6,7731	5,9731	56,3498	0,0128	19,5551
σ_e	1,0000	1,6174	0,6174	5,8244	0,5031	2,0728

⁷⁷Réplicas/tentativas=1 e tempo=273,98 horas.

Tabela D.78: *Dados Gerados pelo Modelo Fine-Gray e Ajustados pelo Modelo Conjunto Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação, n=1000,cens=25%.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	E.P.	D.P.
β_{11}	-0,6000	-0,6000	0,0000	0,0003	0,4234	0,0008
β_{12}	-0,7500	-0,7499	0,0001	0,0010	0,6281	0,0018
β_{13}	0,5000	0,4999	-0,0001	0,0007	0,3638	0,0012
β_{14}	0,6000	0,5998	-0,0002	0,0018	0,3955	0,0032
β_{21}	-0,4000	-0,3999	0,0001	0,0006	0,5290	0,0010
β_{22}	-0,7000	-0,6999	0,0001	0,0007	0,8470	0,0014
β_{23}	0,7000	0,7000	0,0000	0,0005	0,5379	0,0008
β_{24}	0,6500	0,6499	-0,0001	0,0013	0,0704	0,0023
η_1	0,2000	0,1999	-0,0001	0,0016	0,0704	0,0027
η_2	0,2500	0,2498	-0,0002	0,0018	0,0566	0,0030
σ	0,8000	0,6028	-0,1972	2,1241	0,0146	0,0941
σ_e	1,0000	0,9476	-0,0524	0,5649	0,3396	0,0087

⁷⁸Réplicas/tentativas=1 e tempo=335,01 horas.

Tabela D.79: *Dados Gerados e Ajustados pelo Modelo Conjunto Weibull Imprópria - Resultados da simulação, n=1000,cens=25%.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	E.P.	D.P.
β_{11}	-0,6000	-0,5986	0,0014	0,0148	0,0109	0,0031
β_{12}	-0,7500	-0,7488	0,0012	0,0128	0,0063	0,0038
β_{13}	0,5000	0,4984	-0,0016	0,0178	0,0120	0,0047
β_{14}	0,6000	0,5993	-0,0007	0,0081	0,0084	0,0019
β_{21}	-0,4000	-0,4003	-0,0003	0,0032	0,0156	0,0031
β_{22}	-0,7000	-0,6998	0,0002	0,0024	0,0088	0,0014
β_{23}	0,7000	0,7000	0,0000	0,0003	0,0169	0,0037
β_{24}	0,6500	0,6501	0,0001	0,0010	0,0050	0,0016
ξ_1	0,1000	0,1249	0,0249	0,2727	0,0330	0,0099
ξ_2	1,0000	1,0027	0,0027	0,0291	0,0765	0,0292
μ_{12}	0,5000	0,4987	-0,0013	0,0145	0,0219	0,0084
η_1	0,2000	0,1931	-0,0069	0,0759	0,0193	0,0928
η_2	0,2500	0,2482	-0,0018	0,0200	0,0532	0,1069
σ	0,8000	0,5558	-0,2442	2,6745	0,0107	0,0042
σ_e	1,0000	0,9472	-0,0528	0,5785	0,0772	0,0004

⁷⁹Réplicas/tentativas=1 e tempo=95,22 horas.

Tabela D.80: *Dados Gerados pelo Modelo Mistura Semiparamétrica e Ajustados pelo Modelo Conjunto Weibull Imprópria - Resultados da simulação, $n=1000, cens=25\%$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	E.P.	D.P.
β_{11}	-0,6000	-0,6006	-0,0006	0,0065	0,0189	0,0059
β_{12}	-0,7500	-0,7493	0,0007	0,0080	0,0001	0,0073
β_{13}	0,5000	0,4996	-0,0004	0,0042	0,0058	0,0039
β_{14}	0,6000	0,6003	0,0003	0,0030	0,0051	0,0028
β_{21}	-0,4000	-0,4050	-0,0050	0,0550	0,0039	0,0046
β_{22}	-0,7000	-0,6940	0,0060	0,0661	0,0134	0,0056
β_{23}	0,7000	0,6965	-0,0035	0,0380	0,0098	0,0032
β_{24}	0,6500	0,6524	0,0024	0,0259	0,0032	0,0023
ξ_1	0,1000	1,8864	1,7864	19,5692	0,0417	15,5254
ξ_2	1,0000	1,6204	0,6204	6,7962	0,0431	5,9273
μ_{12}	0,5000	1,0077	0,5077	5,5612	0,0862	6,2406
η_1	0,2000	0,1696	-0,0304	0,3329	0,1635	0,0264
η_2	0,2500	0,2465	-0,0035	0,0379	0,0359	0,0343
σ	0,8000	0,7037	-0,0963	1,0552	0,0017	0,0072
σ_e	1,0000	0,9805	-0,0195	0,2135	0,0545	0,0007

⁸⁰Réplicas/tentativas=1 e tempo=31,18 horas.**Tabela D.81:** *Dados Gerados pelo Modelo Fine-Gray e Ajustados pelo Modelo Conjunto Weibull Imprópria - Resultados da simulação, $n=1000, cens=25\%$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	E.P.	D.P.
β_{11}	-0,6000	-0,6004	-0,0004	0,0038	0,0034	0,0033
β_{12}	-0,7500	-0,7494	0,0006	0,0066	0,0000	0,0100
β_{13}	0,5000	0,4997	-0,0003	0,0033	0,0000	0,0054
β_{14}	0,6000	0,5996	-0,0004	0,0040	0,0038	0,0074
β_{21}	-0,4000	-0,4089	-0,0089	0,0953	0,0432	0,0305
β_{22}	-0,7000	-0,6852	0,0148	0,1599	0,0126	0,0491
β_{23}	0,7000	0,6915	-0,0085	0,0913	0,0138	0,0280
β_{24}	0,6500	0,6366	-0,0134	0,1448	0,0000	0,0463
ξ_1	0,1000	1,0179	0,9179	9,8862	0,0000	2,4143
ξ_2	1,0000	0,7945	-0,2055	2,2138	0,0580	1,5421
μ_{12}	0,5000	0,4893	-0,0107	0,1154	0,1283	2,8276
η_1	0,2000	-0,1136	-0,3136	3,3779	0,0319	0,2840
η_2	0,2500	-0,2462	-0,4962	5,3444	0,0300	0,0522
σ	0,8000	0,6430	-0,1570	1,6909	0,0018	0,2834
σ_e	1,0000	0,9687	-0,0313	0,3375	0,0502	0,0263

⁸¹Réplicas/tentativas=1 e tempo=70,50 horas.

D.4.2 Falhas , $n = 1000$ e 50% censura

Tabela D.82: *Dados Gerados e Ajustados pelo Modelo Conjunto Fine-Gray - Resultados da simulação, $n=1000, cens=50\%$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	E.P.	D.P.
β_{11}	-0,6000	-0,4629	0,1371	1,5014	0,1086	0,9862
β_{12}	-0,7500	-0,6724	0,0776	0,8502	0,1731	1,5102
β_{13}	0,5000	0,4910	-0,0090	0,0990	0,1296	1,4432
β_{14}	0,6000	0,5232	-0,0768	0,8418	0,1824	1,2180
β_{21}	-0,4000	-0,1391	0,2609	2,8581	0,2646	1,8771
β_{22}	-0,7000	-0,7001	-0,0001	0,0010	0,4093	2,9411
β_{23}	0,7000	0,6266	-0,0734	0,8036	0,4484	2,7050
β_{24}	0,6500	0,3141	-0,3359	3,6798	0,4963	2,4967
η_1	0,2000	0,1499	-0,0501	0,5492	1,1442	1,0060
η_2	0,2500	0,2558	0,0058	0,0640	0,8663	1,6496
σ	0,8000	0,7344	-0,0656	0,7183	0,0616	1,4172
σ_e	1,0000	0,9842	-0,0158	0,1726	0,1021	0,1294

⁸²Réplicas/tentativas=1 e tempo=219,50 horas.

Tabela D.83: *Dados Gerados pela Mistura Semiparamétrica e Ajustados pelo Modelo Conjunto Fine-Gray - Resultados da simulação, $n=1000, cens=50\%$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	E.P.	D.P.
β_{11}	-0,6000	-1,9019	-1,3019	14,2611	0,1258	45,0339
β_{12}	-0,7500	-0,5215	0,2285	2,5033	0,2003	1,2311
β_{13}	0,5000	0,3516	-0,1484	1,6256	0,2738	1,4713
β_{14}	0,6000	0,0159	-0,5841	6,3980	0,3673	2,8024
β_{21}	-0,4000	-5,0317	-4,6317	50,7377	0,3210	126,9873
β_{22}	-0,7000	-0,9175	-0,2175	2,3822	0,5053	3,4497
β_{23}	0,7000	0,6704	-0,0296	0,3247	0,6869	3,3209
β_{24}	0,6500	0,1131	-0,5369	5,8812	0,4439	7,3597
η_1	0,2000	0,3401	0,1401	1,5344	0,9655	0,5900
η_2	0,2500	1,0195	0,7695	8,4298	2,2437	1,7951
σ	0,8000	0,7807	-0,0193	0,2113	0,0472	0,9983
σ_e	1,0000	0,9825	-0,0175	0,1916	0,1472	0,0911

⁸³Réplicas/tentativas=1 e tempo=146,51 horas.

Tabela D.84: *Dados Gerados pela Modelo Weibull Imprópria e Ajustados pelo Modelo Conjunto Fine-Gray - Resultados da simulação, $n=1000, cens=50\%$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	E.P.	D.P.
β_{11}	-0,6000	-5,9996	-5,3996	57,9047	261,3368	43,3167
β_{12}	-0,7500	-4,1996	-3,4496	36,9929	671,0708	32,6924
β_{13}	0,5000	6,4069	5,9069	63,3443	487,0403	44,3485
β_{14}	0,6000	2,9803	2,3803	25,5264	90,7588	20,8952
β_{21}	-0,4000	-17,9920	-17,5920	188,6536	94,9732	130,2771
β_{22}	-0,7000	-12,5758	-11,8758	127,3540	105,2254	97,9750
β_{23}	0,7000	19,1916	18,4916	198,3000	154,1711	132,8497
β_{24}	0,6500	8,9289	8,2789	88,7813	18,8047	62,6113
η_1	0,2000	0,2502	0,0502	0,5362	0,0127	2,2462
η_2	0,2500	1,3280	1,0780	11,7962	0,4316	3,5200
σ	0,8000	0,8542	0,0542	0,5813	0,0262	2,0392
σ_e	1,0000	1,0906	0,0906	0,9716	449,3360	0,1902

⁸⁴Réplicas/tentativas=1 e tempo=132,00 horas.

Tabela D.85: *Dados Gerados e Ajustados pelo Modelo Conjunto Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação, $n=1000, cens=50\%$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	E.P.	D.P.
β_{11}	-0,6000	-0,5979	0,0021	0,0225	0,8247	0,0558
β_{12}	-0,7500	-0,7514	-0,0014	0,0149	1,0692	0,0389
β_{13}	0,5000	0,5004	0,0004	0,0046	2,1279	0,0156
β_{14}	0,6000	0,5988	-0,0012	0,0123	1,3557	0,0303
β_{21}	-0,4000	-0,3968	0,0032	0,0342	0,9719	0,0837
β_{22}	-0,7000	-0,7027	-0,0027	0,0289	1,2679	0,0719
β_{23}	0,7000	0,7014	0,0014	0,0143	2,1179	0,0369
β_{24}	0,6500	0,6483	-0,0017	0,0178	0,0720	0,0434
η_1	0,2000	-0,1937	0,0063	0,0660	0,0720	0,1995
η_2	0,2500	-0,2428	0,0072	0,0755	0,2161	0,2267
σ	0,8000	0,6271	-0,1729	1,8213	0,0141	0,2123
σ_e	1,0000	0,9539	-0,0461	0,4858	1,3619	0,0202

⁸⁵Réplicas/tentativas=1 e tempo=164,77 horas.**Tabela D.86:** *Dados Gerados pela Modelo Weibull Imprópria e Ajustados pelo Modelo Conjunto Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação, $n=1000, cens=50\%$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	E.P.	D.P.
β_{11}	-0,6000	-0,2684	0,3316	3,1458	2,9337	68,5596
β_{12}	-0,7500	-0,4138	0,3362	3,1896	1,7615	1,5605
β_{13}	0,5000	0,2861	-0,2139	2,029	3,3997	1,6406
β_{14}	0,6000	0,4333	-0,1667	1,5814	2,7918	2,7604
β_{21}	-0,4000	-0,4684	-0,0684	0,6489	2,8509	60,8722
β_{22}	-0,7000	-0,6138	0,0862	0,8179	1,8764	1,5605
β_{23}	0,7000	0,0861	-0,6139	5,8237	3,3212	1,6406
β_{24}	0,6500	0,2333	-0,4167	3,9531	0,0334	2,7604
η_1	0,2000	0,1592	-0,0408	0,387	0,0334	0,5294
η_2	0,2500	0,1917	-0,0583	0,5531	4,5565	0,7966
σ	0,8000	6,8357	6,0357	57,2599	0,0127	18,7797
σ_e	1,0000	1,6214	0,6214	5,8948	2,8728	1,9796

⁸⁶Réplicas/tentativas=1 e tempo=141,55 horas.**Tabela D.87:** *Dados Gerados pelo Modelo Fine-Gray e Ajustados pelo Modelo Conjunto Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação, $n=1000, cens=50\%$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	E.P.	D.P.
β_{11}	-0,6000	-0,4706	0,1294	1,4174	0,1956	1,7162
β_{12}	-0,7500	-0,6728	0,0772	0,8457	0,3350	1,0558
β_{13}	0,5000	0,4792	-0,0208	0,2279	0,3382	1,1482
β_{14}	0,6000	0,5213	-0,0787	0,8619	0,1562	0,7554
β_{21}	-0,4000	-0,6794	-0,2794	3,0602	0,1879	1,4938
β_{22}	-0,7000	-0,8694	-0,1694	1,8554	0,2855	1,0812
β_{23}	0,7000	0,2736	-0,4264	4,6706	0,3298	1,1466
β_{24}	0,6500	0,2883	-0,3617	3,9625	0,0825	1,3885
η_1	0,2000	0,1830	-0,0170	1,5479	0,0495	0,9086
η_2	0,2500	0,1405	-0,1095	9,9920	0,0323	0,8586
σ	0,8000	0,6944	-0,1056	9,6434	0,0178	1,1914
σ_e	1,0000	0,9865	-0,0135	1,2327	0,1738	0,1088

⁸⁷Réplicas/tentativas=1 e tempo=313,08 horas.

Tabela D.88: *Dados Gerados e Ajustados pelo Modelo Conjunto Weibull Imprópria - Resultados da simulação, n=1000,cens=50%.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	E.P.	D.P.
β_{11}	-0,6000	-0,5995	0,0005	0,0057	0,0079	0,0031
β_{12}	-0,7500	-0,7494	0,0006	0,0069	0,0045	0,0036
β_{13}	0,5000	0,4993	-0,0007	0,0082	0,0086	0,0045
β_{14}	0,6000	0,5997	-0,0003	0,0034	0,0061	0,0019
β_{21}	-0,4000	-0,4014	-0,0014	0,0155	0,0114	0,0026
β_{22}	-0,7000	-0,7004	-0,0004	0,0044	0,0063	0,0016
β_{23}	0,7000	0,7010	0,0010	0,0111	0,0122	0,0033
β_{24}	0,6500	0,6506	0,0006	0,0070	0,0061	0,0014
ξ_1	0,1000	0,2535	0,1535	1,6814	0,0368	0,1079
ξ_2	1,0000	1,0143	0,0143	0,1570	0,0531	0,1903
μ_{12}	0,5000	0,4995	-0,0005	0,0051	0,0152	0,0026
η_1	0,2000	-0,1880	0,0120	0,1318	0,0136	0,0773
η_2	0,2500	-0,2476	0,0024	0,0259	0,0541	0,0978
σ	0,8000	0,5963	-0,2037	2,2319	0,0218	0,0066
σ_e	1,0000	0,9477	-0,0523	0,5730	0,0653	0,0006

⁸⁸Réplicas/tentativas=1 e tempo=110,02 horas.

Tabela D.89: *Dados Gerados pelo Modelo Mistura Semiparamétrica e Ajustados pelo Modelo Conjunto Weibull Imprópria - Resultados da simulação, n=1000,cens=50%.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	E.P.	D.P.
β_{11}	-0,6000	-0,5901	0,0099	0,1097	0,0211	0,8380
β_{12}	-0,7500	-0,7373	0,0127	0,1406	0,0076	1,0470
β_{13}	0,5000	0,4915	-0,0085	0,0934	0,3912	0,6981
β_{14}	0,6000	0,5898	-0,0102	0,1126	0,0028	0,8376
β_{21}	-0,4000	-0,3993	0,0007	0,0081	0,0081	0,5691
β_{22}	-0,7000	-0,6784	0,0216	0,2386	0,0087	0,9668
β_{23}	0,7000	0,6827	-0,0173	0,1915	0,0096	0,9706
β_{24}	0,6500	0,6303	-0,0197	0,2174	0,0027	0,8980
ξ_1	0,1000	1,9347	1,8347	20,2681	0,0229	12,5375
ξ_2	1,0000	1,3764	0,3764	4,1575	0,0731	4,9130
μ_{12}	0,5000	0,7817	0,2817	3,1116	0,1915	5,6189
η_1	0,2000	-0,1422	-0,3422	3,7800	0,0183	0,4827
η_2	0,2500	-0,2445	-0,4945	5,4624	0,0211	0,3481
σ	0,8000	0,5843	-0,2157	2,3826	0,0020	1,2338
σ_e	1,0000	0,9423	-0,0577	0,6369	0,2086	0,1136

⁸⁹Réplicas/tentativas=1 e tempo=43,11 horas.

Tabela D.90: *Dados Gerados pelo Modelo Fine-Gray e Ajustados pelo Modelo Conjunto Weibull Imprópria - Resultados da simulação, $n=1000, cens=50\%$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	E.P.	D.P.
β_{11}	-0,6000	-0,5901	0,0099	0,1097	0,0391	0,8017
β_{12}	-0,7500	-0,7373	0,0127	0,1406	0,0006	0,9639
β_{13}	0,5000	0,4915	-0,0085	0,0934	0,2214	0,7069
β_{14}	0,6000	0,5898	-0,0102	0,1126	0,0028	0,7864
β_{21}	-0,4000	-0,3993	0,0007	0,0081	0,0029	0,5187
β_{22}	-0,7000	-0,6784	0,0216	0,2386	0,0087	0,8855
β_{23}	0,7000	0,6827	-0,0173	0,1915	0,0096	0,9788
β_{24}	0,6500	0,6303	-0,0197	0,2174	0,0027	0,9462
ξ_1	0,1000	0,9485	0,8485	9,3734	0,0229	2,0887
ξ_2	1,0000	0,7267	-0,2733	3,0188	0,0731	1,8198
μ_{12}	0,5000	0,6637	0,1637	1,8084	0,1915	3,6855
η_1	0,2000	-0,1422	-0,3422	3,7800	0,0183	0,4682
η_2	0,2500	-0,2445	-0,4945	5,4624	0,0211	0,3481
σ	0,8000	0,6173	-0,1827	2,0184	0,0020	1,1244
σ_e	1,0000	0,9423	-0,0577	0,6369	0,0443	0,1136

⁹⁰Réplicas/tentativas=1 e tempo=47,38 horas.

D.4.3 Falhas , $n = 2000$ e 25% censura

Tabela D.91: *Dados Gerados e Ajustados pelo Modelo Conjunto Fine-Gray - Resultados da simulação, $n=2000, cens=25\%$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	E.P.	D.P.
β_{11}	-0,6000	-0,5001	0,0999	1,0940	0,0691	0,3529
β_{12}	-0,7500	-0,6529	0,0971	1,0640	0,1097	0,6810
β_{13}	0,5000	0,4573	-0,0427	0,4675	0,0885	0,7042
β_{14}	0,6000	0,4861	-0,1139	1,2477	0,1088	0,3931
β_{21}	-0,4000	-0,0985	0,3015	3,3033	0,1708	0,9132
β_{22}	-0,7000	-0,6055	0,0945	1,0357	0,2656	1,5274
β_{23}	0,7000	0,4983	-0,2017	2,2097	0,2934	1,6331
β_{24}	0,6500	0,2432	-0,4068	4,4560	0,2885	1,3699
η_1	0,2000	0,2352	0,0352	0,3857	0,7412	0,2472
η_2	0,2500	0,2125	-0,0375	0,4111	0,5744	0,5673
σ	0,8000	0,7833	-0,0167	0,1831	0,0370	0,1220
σ_e	1,0000	0,9963	-0,0037	0,0410	0,0614	0,0111

⁹¹Réplicas/tentativas=1 e tempo=289,50 horas.

Tabela D.92: *Dados Gerados pela Mistura Semiparamétrica e Ajustados pelo Modelo Conjunto Fine-Gray - Resultados da simulação, n=2000,cens=25%.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	E.P.	D.P.
β_{11}	-0,6000	-1,2858	-0,6858	2,6025	0,0973	120,0434
β_{12}	-0,7500	-0,4606	0,2894	1,0982	0,1546	3,0301
β_{13}	0,5000	0,3256	-0,1744	0,6617	0,2055	2,7556
β_{14}	0,6000	-0,0508	-0,6508	2,4697	0,3199	6,3895
β_{21}	-0,4000	-3,8420	-3,4420	13,0614	0,2890	334,7980
β_{22}	-0,7000	-0,7325	-0,0325	0,1232	0,4634	6,2166
β_{23}	0,7000	0,4640	-0,2360	0,8955	0,6026	6,8036
β_{24}	0,6500	0,1698	-0,4802	1,8224	0,3070	18,3015
η_1	0,2000	0,2532	0,0532	0,2019	0,7846	0,6492
η_2	0,2500	0,7937	0,5437	2,0633	1,6617	1,8223
σ	0,8000	0,7672	-0,0328	0,1245	0,0439	0,2328
σ_e	1,0000	0,9938	-0,0062	0,0236	0,1109	0,0074

⁹²Réplicas/tentativas=1 e tempo=299,72 horas.

Tabela D.93: *Dados Gerados pela Modelo Weibull Imprópria e Ajustados pelo Modelo Conjunto Fine-Gray - Resultados da simulação, n=2000,cens=25%.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	E.P.	D.P.
β_{11}	-0,6000	-5,4403	-4,8403	50,9957	0,1819	35,4161
β_{12}	-0,7500	-3,9685	-3,2185	33,9088	2,7342	27,6742
β_{13}	0,5000	5,9811	5,4811	57,7472	3,2655	38,6294
β_{14}	0,6000	2,8202	2,2202	23,3917	0,6851	19,4142
β_{21}	-0,4000	-16,2961	-15,8961	167,4756	0,7804	106,1938
β_{22}	-0,7000	-11,8867	-11,1867	117,8589	0,5359	82,9921
β_{23}	0,7000	17,9197	17,2197	181,4211	1,3030	115,6803
β_{24}	0,6500	8,4503	7,8003	82,1814	0,7975	58,1887
η_1	0,2000	0,2500	0,0500	0,5268	0,0118	0,0000
η_2	0,2500	1,3500	1,1000	11,5892	1,3438	0,0000
σ	0,8000	0,9107	0,1107	1,1661	0,0440	2,5407
σ_e	1,0000	1,1358	0,1358	1,4310	2,6021	0,2412

⁹³Réplicas/tentativas=1 e tempo=150,07 horas.

Tabela D.94: *Dados Gerados e Ajustados pelo Modelo Conjunto Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação, n=2000,cens=25%.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	E.P.	D.P.
β_{11}	-0,6000	-0,5987	0,0013	0,0139	0,0922	0,0438
β_{12}	-0,7500	-0,7505	-0,0005	0,0049	0,1406	0,0224
β_{13}	0,5000	0,4999	-0,0001	0,0015	0,2887	0,0137
β_{14}	0,6000	0,5992	-0,0008	0,0081	0,1927	0,0255
β_{21}	-0,4000	-0,3978	0,0022	0,0236	0,1310	0,0728
β_{22}	-0,7000	-0,7015	-0,0015	0,0163	0,2487	0,0509
β_{23}	0,7000	0,7006	0,0006	0,0064	0,3772	0,0197
β_{24}	0,6500	0,6488	-0,0012	0,0126	0,0349	0,0392
η_1	0,2000	0,1936	-0,0064	0,0673	0,0349	0,2158
η_2	0,2500	0,2422	-0,0078	0,0826	0,0118	0,2739
σ	0,8000	0,6050	-0,1950	2,0640	0,0090	0,4091
σ_e	1,0000	0,9549	-0,0451	0,4772	0,1322	0,0387

⁹⁴Réplicas/tentativas=1 e tempo=280,19 horas.

Tabela D.95: *Dados Gerados pela Modelo Weibull Imprópria e Ajustados pelo Modelo Conjunto Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação, $n=2000, cens=25\%$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	E.P.	D.P.
β_{11}	-0,6000	-1,0598	-0,4598	4,0346	0,3620	34,3036
β_{12}	-0,7500	-0,4439	0,3061	2,6864	0,2809	0,7103
β_{13}	0,5000	0,2975	-0,2025	1,7765	0,4400	0,7115
β_{14}	0,6000	0,3682	-0,2318	2,0336	0,2341	2,1430
β_{21}	-0,4000	-1,2598	-0,8598	7,5445	0,3366	34,3036
β_{22}	-0,7000	-0,6439	0,0561	0,4927	0,2782	0,7103
β_{23}	0,7000	0,0975	-0,6025	5,2865	0,4155	0,7115
β_{24}	0,6500	0,1682	-0,4818	4,2274	0,0223	2,1430
η_1	0,2000	-0,1585	0,0415	0,3643	0,0223	0,5106
η_2	0,2500	-0,1871	0,0629	0,5520	0,0333	0,9665
σ	0,8000	7,5584	6,7584	59,3051	0,0101	47,3149
σ_e	1,0000	1,6309	0,6309	5,5363	0,2541	5,3920

⁹⁵Réplicas/tentativas=1 e tempo=322,94 horas.**Tabela D.96:** *Dados Gerados pelo Modelo Fine-Gray e Ajustados pelo Modelo Conjunto Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação, $n=2000, cens=25\%$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	E.P.	D.P.
β_{11}	-0,6000	-0,0851	0,5149	5,6403	0,4815	2,0767
β_{12}	-0,7500	-0,1094	0,6406	7,0177	0,7186	2,6267
β_{13}	0,5000	0,0796	-0,4204	4,6051	0,4413	1,9223
β_{14}	0,6000	0,0901	-0,5099	5,5856	0,4452	2,1615
β_{21}	-0,4000	-0,1211	0,2789	3,0552	0,6062	2,9145
β_{22}	-0,7000	-0,1448	0,5552	6,0819	0,9632	3,4682
β_{23}	0,7000	0,0440	-0,6560	7,1865	0,6326	1,0876
β_{24}	0,6500	0,0527	-0,5973	6,5428	0,0469	1,3006
η_1	0,2000	-0,1999	0,0001	0,0007	0,0469	0,0018
η_2	0,2500	-0,2499	0,0001	0,0008	0,0662	0,0020
σ	0,8000	0,5697	-0,2303	2,5233	0,0103	0,0794
σ_e	1,0000	0,9472	-0,0528	0,5783	0,3829	0,0072

⁹⁶Réplicas/tentativas=1 e tempo=483,67 horas.**Tabela D.97:** *Dados Gerados e Ajustados pelo Modelo Conjunto Weibull Imprópria - Resultados da simulação, $n=2000, cens=25\%$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	E.P.	D.P.
β_{11}	-0,6000	-0,5787	0,0213	0,2337	0,0054	1,1821
β_{12}	-0,7500	-0,7238	0,0262	0,2865	0,0031	1,4786
β_{13}	0,5000	0,4817	-0,0183	0,2002	0,0059	0,9840
β_{14}	0,6000	0,5793	-0,0207	0,2271	0,0041	1,1833
β_{21}	-0,4000	-0,3869	0,0131	0,1432	0,0077	0,7904
β_{22}	-0,7000	-0,6764	0,0236	0,2580	0,0043	1,3818
β_{23}	0,7000	0,6766	-0,0234	0,2563	0,0083	1,3821
β_{24}	0,6500	0,6284	-0,0216	0,2365	0,0034	1,2837
ξ_1	0,1000	0,1250	0,0250	0,2735	0,0201	0,0075
ξ_2	1,0000	1,0026	0,0026	0,0285	0,0447	0,0290
μ_{12}	0,5000	0,4990	-0,0010	0,0108	0,0151	0,0024
η_1	0,2000	-0,1872	0,0128	0,1408	0,0133	0,3932
η_2	0,2500	-0,2394	0,0106	0,1164	0,0353	0,5001
σ	0,8000	0,5418	-0,2582	2,8288	0,0064	1,5894
σ_e	1,0000	0,9156	-0,0844	0,9244	0,0532	0,1451

⁹⁷Réplicas/tentativas=1 e tempo=113,26 horas.

Tabela D.98: *Dados Gerados pelo Modelo Mistura Semiparamétrica e Ajustados pelo Modelo Conjunto Weibull Imprópria - Resultados da simulação, n=2000,cens=25%.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	E.P.	D.P.
β_{11}	-0,6000	0,1625	0,7625	24,1114	0,0058	111,6851
β_{12}	-0,7500	-0,6928	0,0572	1,8093	0,0050	99,7284
β_{13}	0,5000	0,4139	-0,0861	2,7213	0,0092	55,1099
β_{14}	0,6000	-0,2308	-0,8308	26,2718	0,0130	49,4431
β_{21}	-0,4000	-0,5655	-0,1655	5,2332	0,0049	159,2877
β_{22}	-0,7000	-0,6185	0,0815	2,5766	0,0049	126,7571
β_{23}	0,7000	0,3118	-0,3882	12,2771	0,0082	70,1759
β_{24}	0,6500	-0,0933	-0,7433	23,5050	0,0000	73,3695
ξ_1	0,1000	2,4640	2,3640	74,7550	0,0000	282,4170
ξ_2	1,0000	1,7033	0,7033	22,2402	0,0086	86,7683
μ_{12}	0,5000	1,1505	0,6505	20,5718	0,0867	122,7172
η_1	0,2000	0,3402	0,1402	4,4324	0,0340	142,2420
η_2	0,2500	-0,0517	-0,3017	9,5415	7,5422	149,5721
σ	0,8000	0,7672	-0,0328	1,0373	0,0103	3,6624
σ_e	1,0000	0,9959	-0,0041	0,1310	0,1015	0,1158

⁹⁸Réplicas/tentativas=1 e tempo=114,49 horas.

Tabela D.99: *Dados Gerados pelo Modelo Fine-Gray e Ajustados pelo Modelo Conjunto Weibull Imprópria - Resultados da simulação, n=2000,cens=25%.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	E.P.	D.P.
β_{11}	-0,6000	-0,6004	-0,0004	0,0045	0,0002	0,0039
β_{12}	-0,7500	-0,7492	0,0008	0,0083	0,0005	0,0117
β_{13}	0,5000	0,4996	-0,0004	0,0042	0,0004	0,0062
β_{14}	0,6000	0,5995	-0,0005	0,0053	0,0020	0,0089
β_{21}	-0,4000	-0,4091	-0,0091	0,0996	0,0298	0,0281
β_{22}	-0,7000	-0,6846	0,0154	0,1691	0,0004	0,0473
β_{23}	0,7000	0,6912	-0,0088	0,0961	0,0018	0,0269
β_{24}	0,6500	0,6360	-0,0140	0,1536	0,0000	0,0441
ξ_1	0,1000	0,9602	0,8602	9,4234	0,0000	2,5100
ξ_2	1,0000	0,8389	-0,1611	1,7649	0,0420	1,7324
μ_{12}	0,5000	0,4132	-0,0868	0,9510	0,0863	3,1588
η_1	0,2000	-0,1108	-0,3108	3,4041	0,0227	0,2716
η_2	0,2500	-0,2454	-0,4954	5,4272	0,0220	0,0608
σ	0,8000	0,6781	-0,1219	1,3356	0,0013	0,2611
σ_e	1,0000	0,9691	-0,0309	0,3389	0,0366	0,0238

⁹⁹Réplicas/tentativas=1 e tempo=115,51 horas.

D.4.4 Falhas , $n = 2000$ e 50% censura**Tabela D.100:** *Dados Gerados e Ajustados pelo Modelo Conjunto Fine-Gray - Resultados da simulação, $n=2000, cens=50\%$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	E.P.	D.P.
β_{11}	-0,6000	-0,5171	0,0829	0,9079	0,0794	0,4452
β_{12}	-0,7500	-0,6920	0,0580	0,6355	0,1264	0,7734
β_{13}	0,5000	0,4908	-0,0092	0,1006	0,0947	0,7931
β_{14}	0,6000	0,5328	-0,0672	0,7366	0,1350	0,4509
β_{21}	-0,4000	-0,2694	0,1306	1,4303	0,1937	0,9259
β_{22}	-0,7000	-0,6366	0,0634	0,6948	0,2967	1,5393
β_{23}	0,7000	0,5877	-0,1123	1,2302	0,3266	1,6757
β_{24}	0,6500	0,3079	-0,3421	3,7475	0,3522	1,3051
η_1	0,2000	0,2255	0,0255	0,2792	0,8401	0,2789
η_2	0,2500	0,2772	0,0272	0,2981	0,6252	0,6960
σ	0,8000	0,7639	-0,0361	0,3954	0,0410	0,0852
σ_e	1,0000	0,9889	-0,0111	0,1213	0,0762	0,0078

¹⁰⁰Réplicas/tentativas=1 e tempo=288,29 horas.**Tabela D.101:** *Dados Gerados pela Mistura Semiparamétrica e Ajustados pelo Modelo Conjunto Fine-Gray - Resultados da simulação, $n=2000, cens=50\%$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	E.P.	D.P.
β_{11}	-0,6000	-5,8189	-5,2189	57,1701	0,0841	37,9701
β_{12}	-0,7500	-4,1732	-3,4232	37,4989	0,1339	29,4435
β_{13}	0,5000	6,2731	5,7731	63,2415	0,1835	40,4072
β_{14}	0,6000	3,1259	2,5259	27,6694	0,2543	20,5153
β_{21}	-0,4000	-17,3684	-16,9684	185,8791	0,2220	113,6552
β_{22}	-0,7000	-12,4569	-11,7569	128,7901	0,3516	88,1311
β_{23}	0,7000	18,7234	18,0234	197,4369	0,4751	120,7848
β_{24}	0,6500	9,3347	8,6847	95,1365	0,2972	61,3368
η_1	0,2000	0,2371	0,0371	0,4062	0,6646	0,7329
η_2	0,2500	1,2932	1,0432	11,4274	1,3984	2,9987
σ	0,8000	0,8073	0,0073	0,0799	0,0343	2,1175
σ_e	1,0000	1,0337	0,0337	0,3693	0,0986	0,1933

¹⁰¹Réplicas/tentativas=1 e tempo=292,05 horas.**Tabela D.102:** *Dados Gerados pela Modelo Weibull Imprópria e Ajustados pelo Modelo Conjunto Fine-Gray - Resultados da simulação, $n=2000, cens=50\%$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	E.P.	D.P.
β_{11}	-0,6000	-6,0195	-5,4195	58,3703	261,3374	36,0669
β_{12}	-0,7500	-4,3171	-3,5671	38,4185	671,0712	28,1865
β_{13}	0,5000	6,4894	5,9894	64,5083	487,0409	38,3271
β_{14}	0,6000	3,2336	2,6336	28,3652	90,7606	19,4991
β_{21}	-0,4000	-17,9673	-17,5673	189,2053	94,9759	107,9914
β_{22}	-0,7000	-12,8864	-12,1864	131,2517	105,2271	84,3899
β_{23}	0,7000	19,3691	18,6691	201,0721	154,1746	114,5860
β_{24}	0,6500	9,6566	9,0066	97,0043	18,8047	58,3060
η_1	0,2000	0,2453	0,0453	0,4874	0,0127	0,5502
η_2	0,2500	1,3378	1,0878	11,7156	0,4316	1,4194
σ	0,8000	0,8219	0,0219	0,2354	0,0262	0,1580
σ_e	1,0000	1,0694	0,0694	0,7470	449,3365	0,0147

¹⁰²Réplicas/tentativas=1 e tempo=279,00 horas.

Tabela D.103: *Dados Gerados e Ajustados pelo Modelo Conjunto Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação, n=2000,cens=50%.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	E.P.	D.P.
β_{11}	-0,6000	-0,5998	0,0002	0,0019	0,3630	0,0040
β_{12}	-0,7500	-0,7501	-0,0001	0,0013	0,5610	0,0028
β_{13}	0,5000	0,5000	0,0000	0,0004	0,8257	0,0011
β_{14}	0,6000	0,5999	-0,0001	0,0010	0,6204	0,0021
β_{21}	-0,4000	-0,3998	0,0002	0,0026	0,4661	0,0056
β_{22}	-0,7000	-0,7002	-0,0002	0,0022	0,6868	0,0046
β_{23}	0,7000	0,7001	0,0001	0,0010	0,9510	0,0022
β_{24}	0,6500	0,6499	-0,0001	0,0014	0,0507	0,0029
η_1	0,2000	-0,1926	0,0074	0,0778	0,0507	0,2593
η_2	0,2500	-0,2416	0,0084	0,0891	0,0649	0,2970
σ	0,8000	0,5913	-0,2087	2,2085	0,0099	0,4143
σ_e	1,0000	0,9551	-0,0449	0,4753	0,4968	0,0392

¹⁰³Réplicas/tentativas=1 e tempo=337,93 horas.

Tabela D.104: *Dados Gerados pela Modelo Weibull Imprópria e Ajustados pelo Modelo Conjunto Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação, n=2000,cens=50%.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	E.P.	D.P.
β_{11}	-0,6000	0,3895	0,9895	8,5121	4,7339	45,4149
β_{12}	-0,7500	-0,4374	0,3126	2,6893	2,9981	1,0033
β_{13}	0,5000	0,2753	-0,2247	1,9331	5,8859	0,9389
β_{14}	0,6000	0,3132	-0,2868	2,4669	4,1274	2,3430
β_{21}	-0,4000	0,1895	0,5895	5,0711	4,6286	45,4149
β_{22}	-0,7000	-0,6374	0,0626	0,5387	3,1703	1,0033
β_{23}	0,7000	0,0753	-0,6247	5,3741	5,9884	0,9389
β_{24}	0,6500	0,1132	-0,5368	4,6175	0,0253	2,3430
η_1	0,2000	-0,1696	0,0304	0,2615	0,0253	0,4088
η_2	0,2500	-0,2100	0,0400	0,3442	15,4380	0,5753
σ	0,8000	6,1391	5,3391	45,9285	0,0082	12,2197
σ_e	1,0000	1,5781	0,5781	4,9729	4,2749	1,4205

¹⁰⁴Réplicas/tentativas=1 e tempo=222,36 horas.

Tabela D.105: *Dados Gerados pelo Modelo Fine-Gray e Ajustados pelo Modelo Conjunto Mistura Semiparamétrica - Resultados da simulação, n=2000,cens=50%.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	E.P.	D.P.
β_{11}	-0,6000	-0,5275	0,0725	0,7940	1,0927	0,5330
β_{12}	-0,7500	-0,6701	0,0799	0,8754	1,4119	0,7750
β_{13}	0,5000	0,4522	-0,0478	0,5235	1,5373	0,8004
β_{14}	0,6000	0,5332	-0,0668	0,7315	0,5396	0,5060
β_{21}	-0,4000	-0,7281	-0,3281	3,5939	1,0923	0,5194
β_{22}	-0,7000	-0,8710	-0,1710	1,8728	1,6185	0,7694
β_{23}	0,7000	0,2522	-0,4478	4,9052	2,0681	0,7994
β_{24}	0,6500	0,3307	-0,3193	3,4974	0,0620	0,5263
η_1	0,2000	-0,1999	-0,3999	4,3808	0,0620	0,0020
η_2	0,2500	-0,2499	-0,4999	5,4761	0,0796	0,0022
σ	0,8000	0,3434	-0,4566	5,0016	0,0123	0,0723
σ_e	1,0000	0,9733	-0,0267	0,2922	0,4793	0,0066

¹⁰⁵Réplicas/tentativas=1 e tempo=343,82 horas.

Tabela D.106: *Dados Gerados e Ajustados pelo Modelo Conjunto Weibull Imprópria - Resultados da simulação, $n=2000, cens=50\%$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	E.P.	D.P.
β_{11}	-0,6000	-0,5595	0,0405	0,4433	0,0037	1,6450
β_{12}	-0,7500	-0,6994	0,0506	0,5538	0,0021	2,0563
β_{13}	0,5000	0,4660	-0,0340	0,3724	0,0040	1,3700
β_{14}	0,6000	0,5597	-0,0403	0,4412	0,0028	1,6456
β_{21}	-0,4000	-0,3746	0,0254	0,2778	0,0053	1,1014
β_{22}	-0,7000	-0,6537	0,0463	0,5073	0,0029	1,9218
β_{23}	0,7000	0,6543	-0,0457	0,5011	0,0057	1,9235
β_{24}	0,6500	0,6073	-0,0427	0,4681	0,0040	1,7853
ξ_1	0,1000	0,1019	0,0019	0,0206	0,0217	0,0011
ξ_2	1,0000	1,0001	0,0001	0,0016	0,0364	0,0020
μ_{12}	0,5000	0,4999	-0,0001	0,0009	0,0101	0,0009
η_1	0,2000	-0,1750	0,0250	0,2739	0,0090	0,5197
η_2	0,2500	-0,2318	0,0182	0,1994	0,0348	0,6877
σ	0,8000	0,3324	-0,4676	5,1219	0,0034	2,2133
σ_e	1,0000	0,8845	-0,1155	1,2652	0,0430	0,2020

¹⁰⁶Réplicas/tentativas=1 e tempo=147,27 horas.**Tabela D.107:** *Dados Gerados pelo Modelo Mistura Semiparamétrica e Ajustados pelo Modelo Conjunto Weibull Imprópria - Resultados da simulação, $n=2000, cens=50\%$.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	E.P.	D.P.
β_{11}	-0,6000	-0,5752	0,0248	0,2774	0,0002	1,2916
β_{12}	-0,7500	-0,7185	0,0315	0,3526	0,0001	1,6133
β_{13}	0,5000	0,4790	-0,0210	0,2346	0,0018	1,0756
β_{14}	0,6000	0,5751	-0,0249	0,2786	0,0013	1,2914
β_{21}	-0,4000	-0,3894	0,0106	0,1187	0,0008	0,8744
β_{22}	-0,7000	-0,6637	0,0363	0,4066	0,0001	1,4902
β_{23}	0,7000	0,6667	-0,0333	0,3726	0,0026	1,4970
β_{24}	0,6500	0,6258	-0,0242	0,2711	0,0024	1,4051
ξ_1	0,1000	2,0160	1,9160	21,4405	0,0377	9,2108
ξ_2	1,0000	1,4581	0,4581	5,1258	0,0296	4,0041
μ_{12}	0,5000	0,7736	0,2736	3,0615	0,0425	5,2460
η_1	0,2000	-0,1520	-0,3520	3,9389	0,0277	0,3419
η_2	0,2500	-0,2382	-0,4882	5,4635	0,0237	0,5351
σ	0,8000	0,6485	-0,1515	1,6957	0,0012	1,9834
σ_e	1,0000	0,9390	-0,0610	0,6826	0,0293	0,1850

¹⁰⁷Réplicas/tentativas=1 e tempo=161,08 horas.

Tabela D.108: *Dados Gerados pelo Modelo Fine-Gray e Ajustados pelo Modelo Conjunto Weibull Imprópria - Resultados da simulação, n=2000, cens=50%.*

Parâmetro	Valor	MED($\hat{\theta}$)	VI($\hat{\theta}$)	REQM($\hat{\theta}$)	E.P.	D.P.
β_{11}	-0,6000	-0,6001	-0,0001	0,0006	0,0007	0,0010
β_{12}	-0,7500	-0,7498	0,0002	0,0020	0,0412	0,0035
β_{13}	0,5000	0,4999	-0,0001	0,0011	0,0001	0,0021
β_{14}	0,6000	0,5999	-0,0001	0,0016	0,0015	0,0030
β_{21}	-0,4000	-0,4036	-0,0036	0,0398	0,0022	0,0325
β_{22}	-0,7000	-0,6939	0,0061	0,0672	0,0009	0,0547
β_{23}	0,7000	0,6965	-0,0035	0,0382	0,0001	0,0341
β_{24}	0,6500	0,6446	-0,0054	0,0601	0,0018	0,0556
ξ_1	0,1000	0,9285	0,8285	9,1526	0,0153	2,1705
ξ_2	1,0000	0,8300	-0,1700	1,8780	0,0564	2,1000
μ_{12}	0,5000	0,6746	0,1746	1,9287	0,0891	3,9461
η_1	0,2000	-0,1639	-0,3639	4,0198	0,0134	0,3414
η_2	0,2500	-0,2489	-0,4989	5,5112	0,0215	0,0213
σ	0,8000	0,6020	-0,1980	2,1872	0,0013	0,2431
σ_e	1,0000	0,9534	-0,0466	0,5152	0,0319	0,0246

¹⁰⁸Réplicas/tentativas=1 e tempo=89,17 horas.

Tabela D.109: *Medidas de Ajuste do modelo para Dado Gerado pelo modelo Weibull Imprópria e ajustados pelos três modelos: Medidas das estimativas dos parâmetros.*

Tamanho amostral	% cens.	Modelo Ajustado	AIC	prop. Menor AIC	D	D.P(D)	prop. Rejeição H_0
1000	25%	Weibull IM	22697,1	1	0,105	0,011	0
1000	25%	Fine-Gray	211258,6	0	0,584	0,012	1
1000	25%	Mistura Semi	179561,5	0	0,637	0,014	1
1000	50%	Weibull IM	19712,5	1	0,134	0,010	0
1000	50%	Fine-Gray	153235,1	0	0,655	0,087	1
1000	50%	Mistura Semi	155831,7	0	0,666	0,016	1
2000	25%	Weibull IM	43776,9	0,975	0,097	0,019	0,033
2000	25%	Fine-Gray	356909,1	0	0,635	0,011	1
2000	25%	Mistura Semi	408222,4	0,025	0,561	0,091	1
2000	50%	Weibull IM	36776,6	1	0,122	0,034	0,069
2000	50%	Fine-Gray	371816,1	0	0,668	0,091	1
2000	50%	Mistura Semi	371806,9	0	0,618	0,078	1

Tabela D.110: *Medidas de Ajuste do modelo para Dado Gerado pelo modelo Fine-Gray e ajustados pelos três modelos.*

Tamanho amostral	% cens.	Modelo Ajustado	AIC	prop. Menor AIC	D	D.P(D)	prop. Rejeição H_0
1000	25%	Weibull IM	35734,5	0,459	0,772	0,231	1
1000	25%	Fine-Gray	8485,9	0,541	0,159	0,081	0,358
1000	25%	Mistura Semi	11684,9	0	0,613	0,209	0,972
1000	50%	Weibull IM	24680,5	0,478	0,827	0,013	1
1000	50%	Fine-Gray	6881,8	0,513	0,204	0,088	0,496
1000	50%	Mistura Semi	9418,1	0,009	0,517	0,217	1
2000	25%	Weibull IM	42807,1	0,531	0,741	0,047	1
2000	25%	Fine-Gray	16960,7	0	0,116	0,046	0,072
2000	25%	Mistura Semi	11575,1	0,469	0,642	0,187	0,964
2000	50%	Weibull IM	30715,0	0	0,475	0,108	1
2000	50%	Fine-Gray	13926,8	1	0,155	0,055	0,138
2000	50%	Mistura Semi	24264,96	0	0,502	0,044	1

Tabela D.111: *Medidas de Ajuste do modelo para Dado Gerado pela Mistura Semiparamétrica e ajustados pelos três modelos.*

Tamanho amostral	% cens.	Modelo Ajustado	AIC	prop. Menor AIC	D	D.P(D)	prop. Rejeição H_0
1000	25%	Weibull IM	35849,4	0	0,569	0,053	1
1000	25%	Fine-Gray	32229,9	0	0,336	0,034	1
1000	25%	Mistura Semi	7891,1	1	0,129	0,062	0,106
1000	50%	Weibull IM	34963,9	0	0,735	0,033	1
1000	50%	Fine-Gray	21110,9	0	0,576	0,137	1
1000	50%	Mistura Semi	6446,4	1	0,174	0,046	0,265
2000	25%	Weibull IM	79297,6	0	0,535	0,056	1
2000	25%	Fine-Gray	50323,9	0	0,330	0,024	1
2000	25%	Mistura Semi	15739,5	1	0,129	0,051	0,098
2000	50%	Weibull IM	79546,1	0	0,738	0,029	1
2000	50%	Fine-Gray	40322,3	0	0,582	0,104	1
2000	50%	Mistura Semi	13138,9	1	0,176	0,089	0,246

Apêndice E

Simulação - Figuras

E.1 Modelo Conjunto Weibull Imprópria

E.1.1 Falhas e parâmetro de associação $(\eta_1, \eta_2) = (-0, 2; -0, 25)$

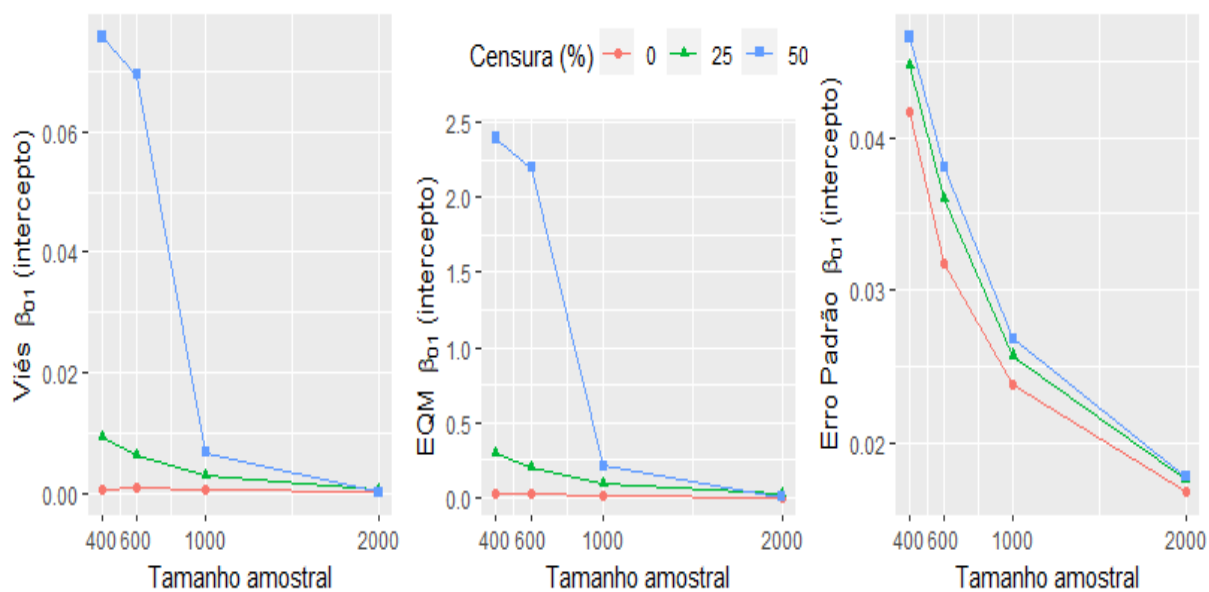


Figura E.1: Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{01} (intercepto) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

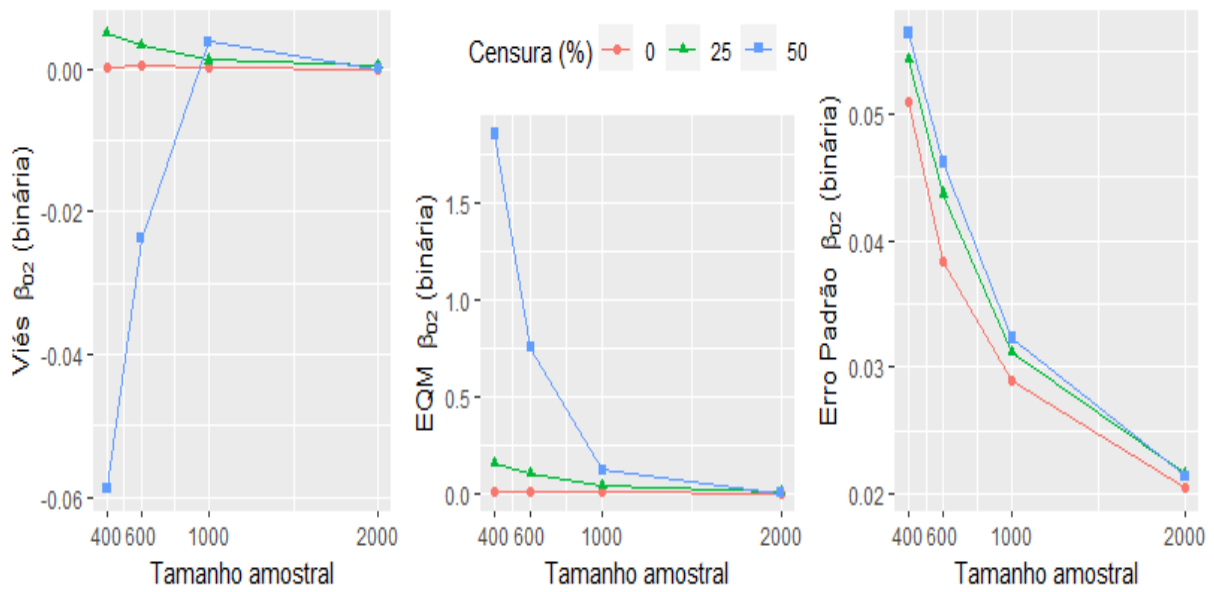


Figura E.2: Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{02} (binária) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

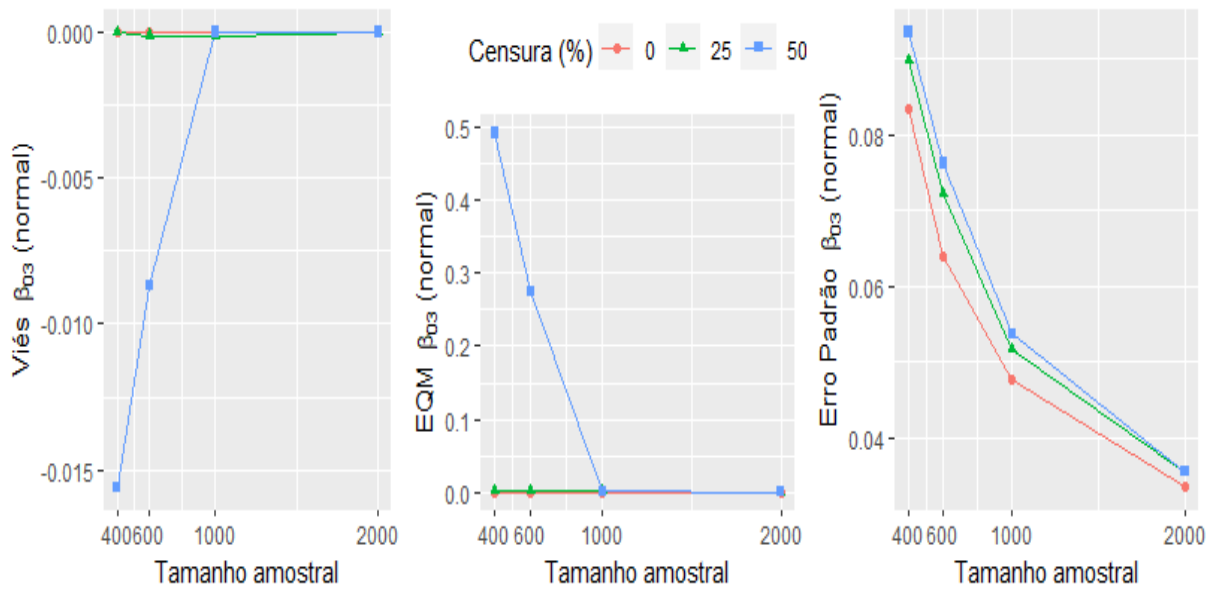


Figura E.3: Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{03} (normal) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

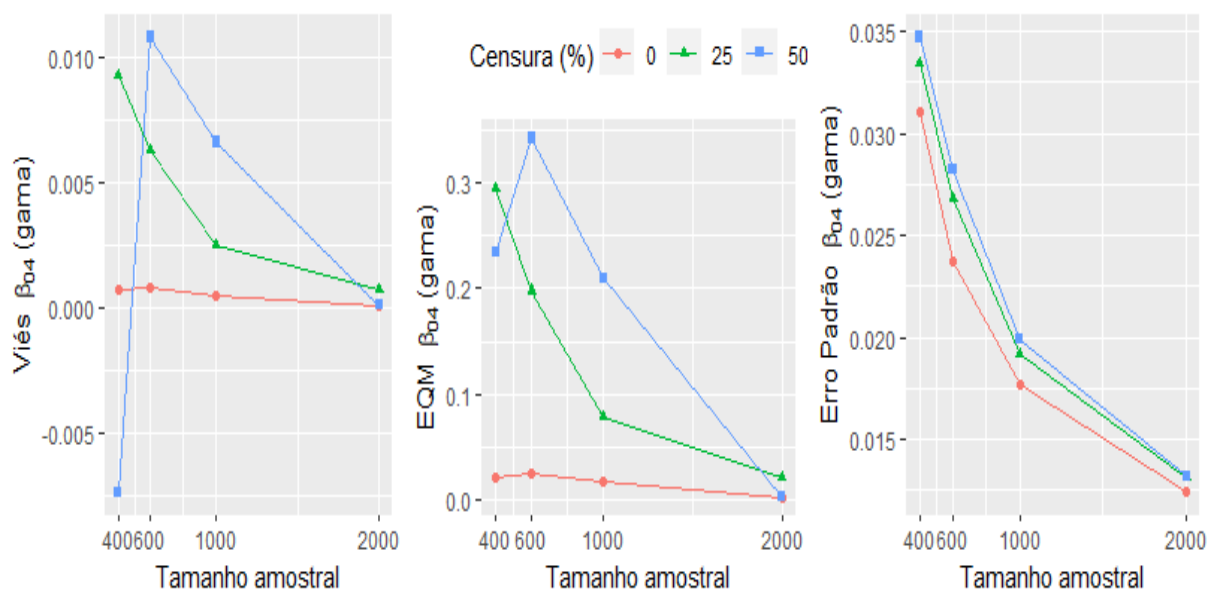


Figura E.4: Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{04} (gama) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

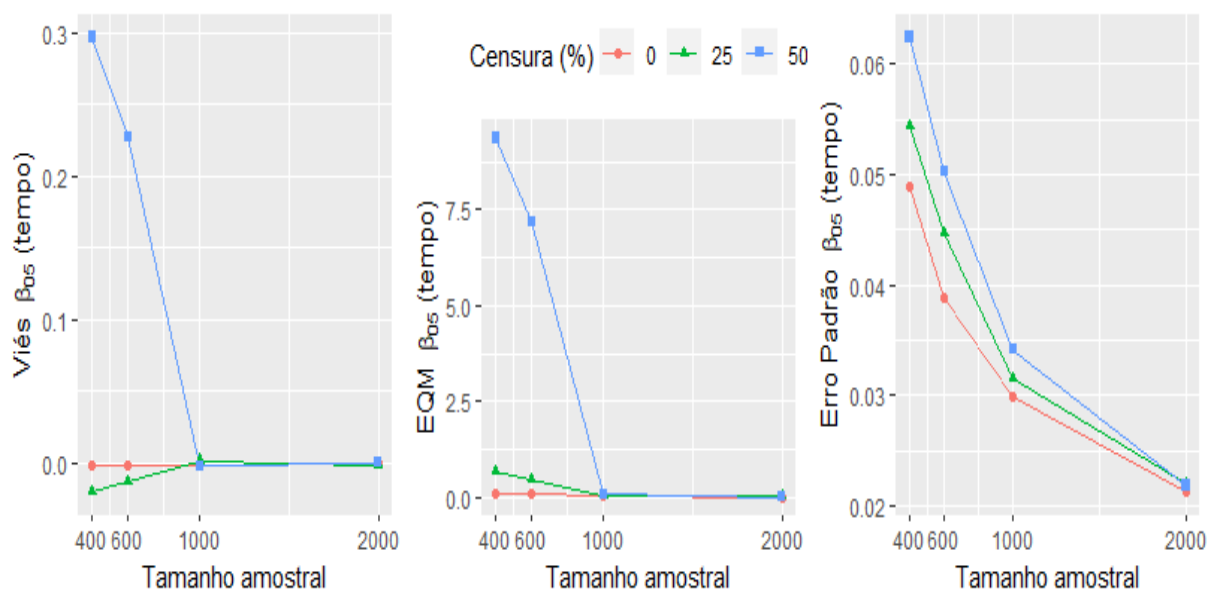


Figura E.5: Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{05} (tempo) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

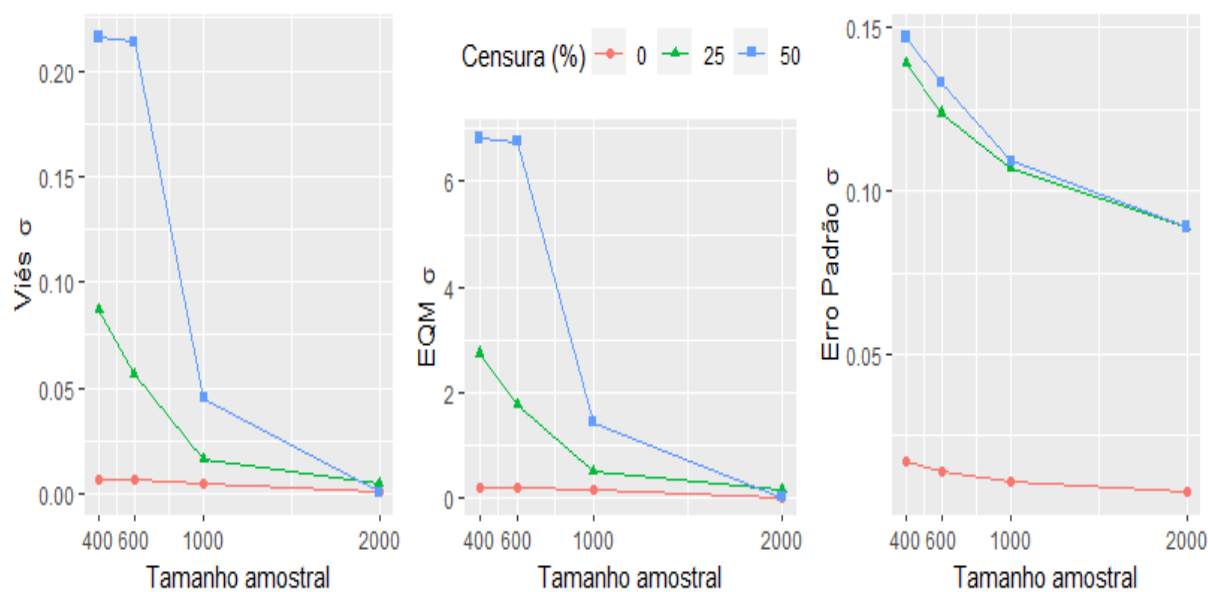


Figura E.6: Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de σ para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

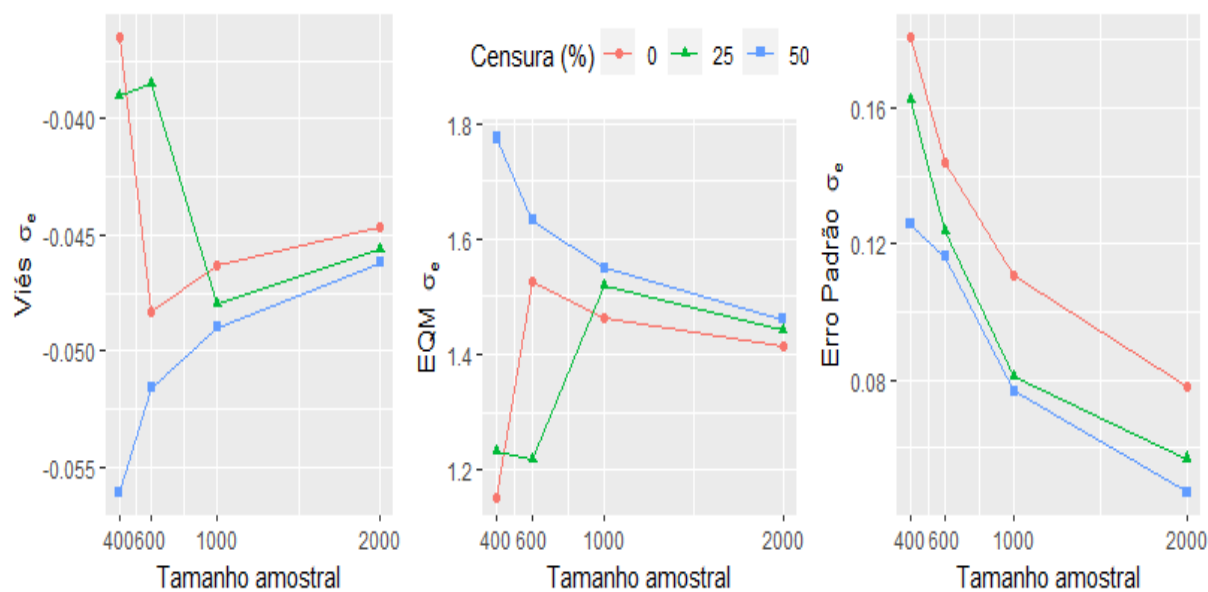


Figura E.7: Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de σ_e para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

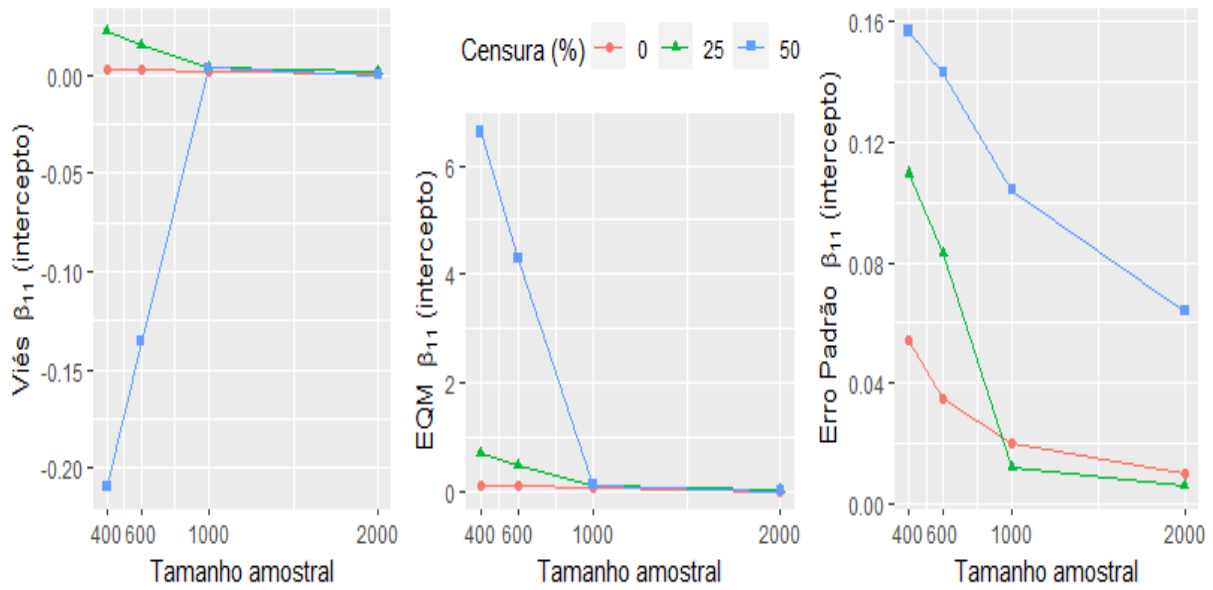


Figura E.8: Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{11} (intercepto) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

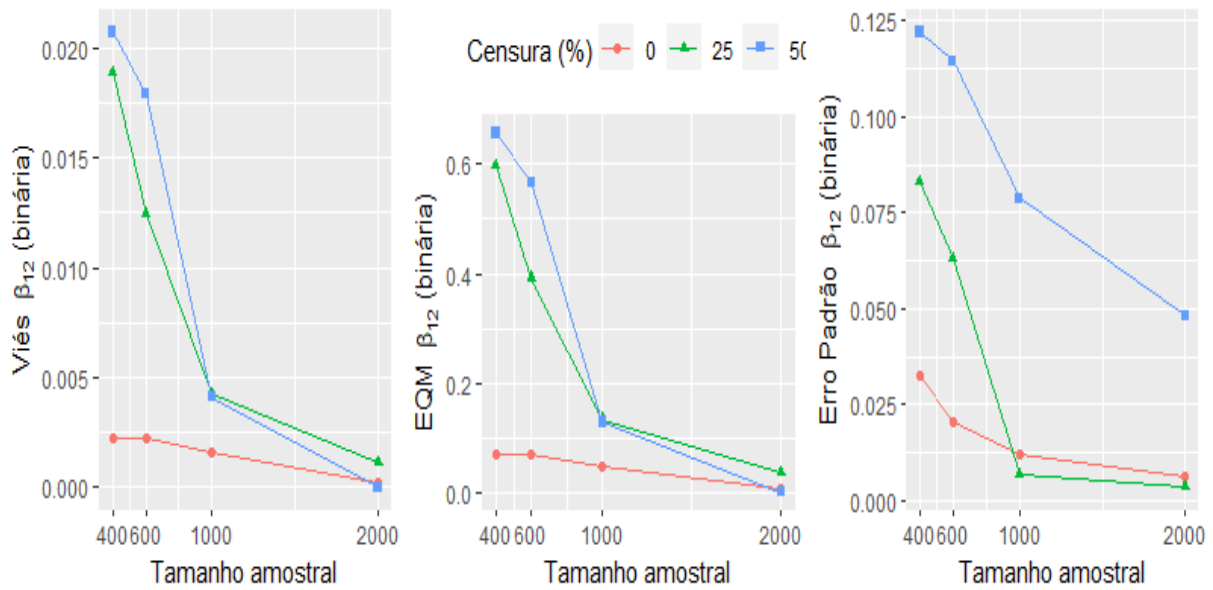


Figura E.9: Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{12} (binária) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

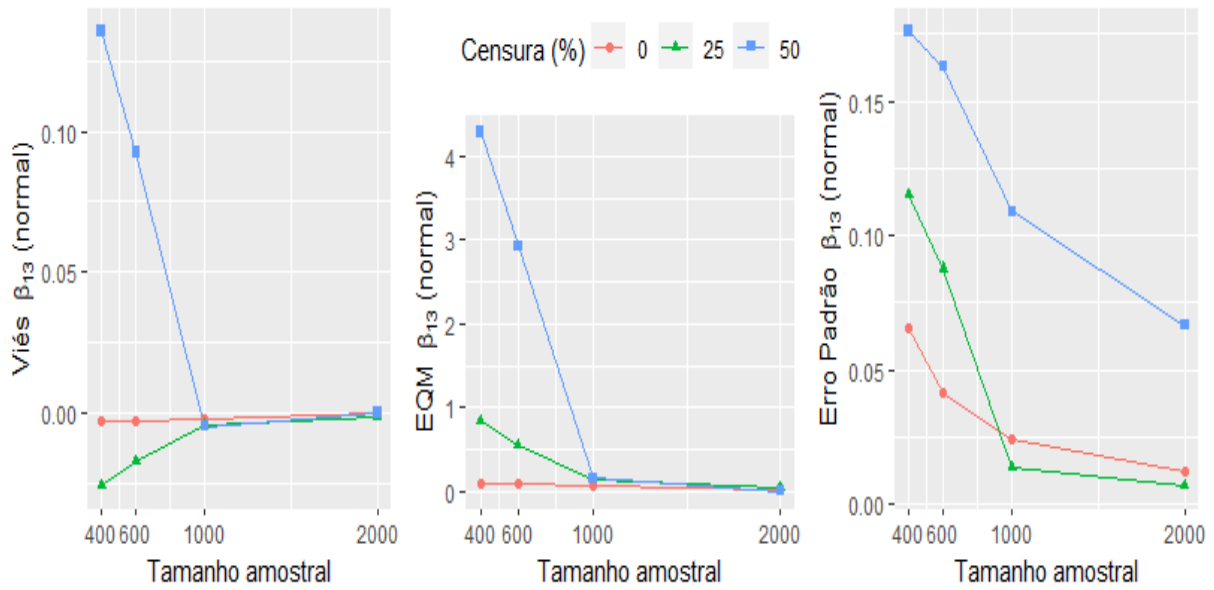


Figura E.10: Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{13} (normal) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

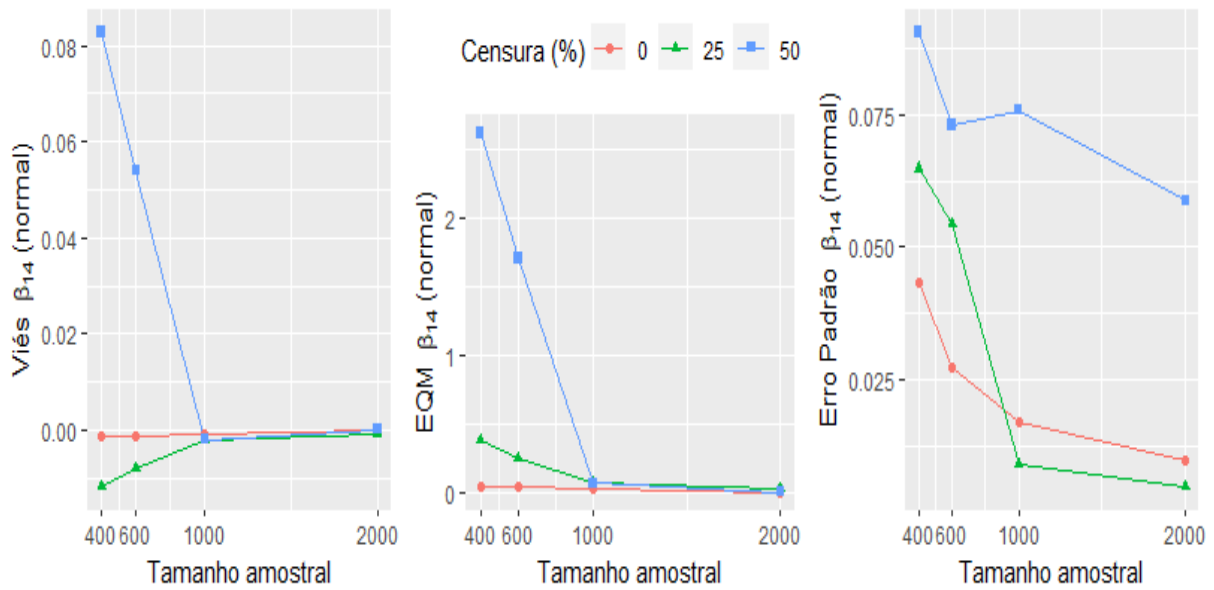


Figura E.11: Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{14} (normal) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

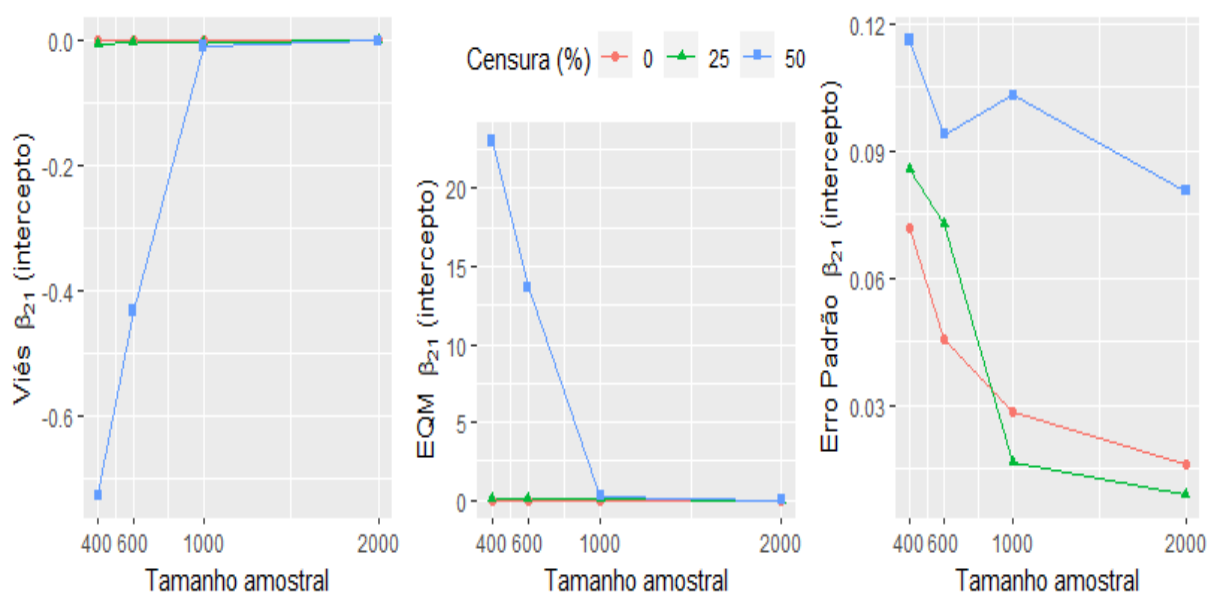


Figura E.12: Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{21} (intercepto) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

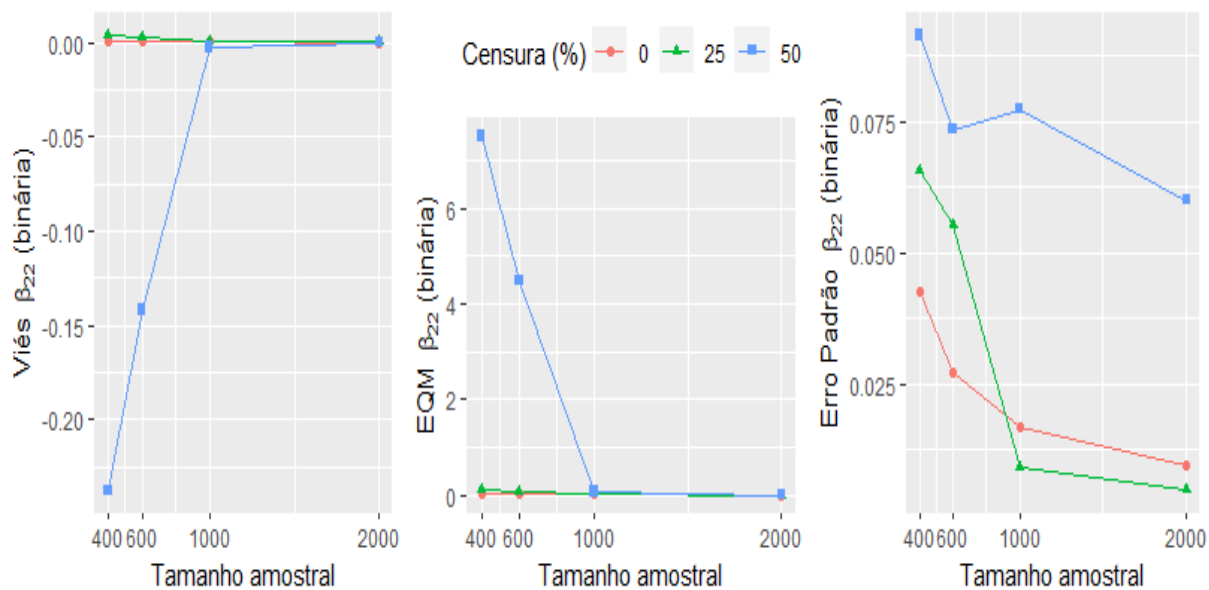


Figura E.13: Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{22} (binária) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

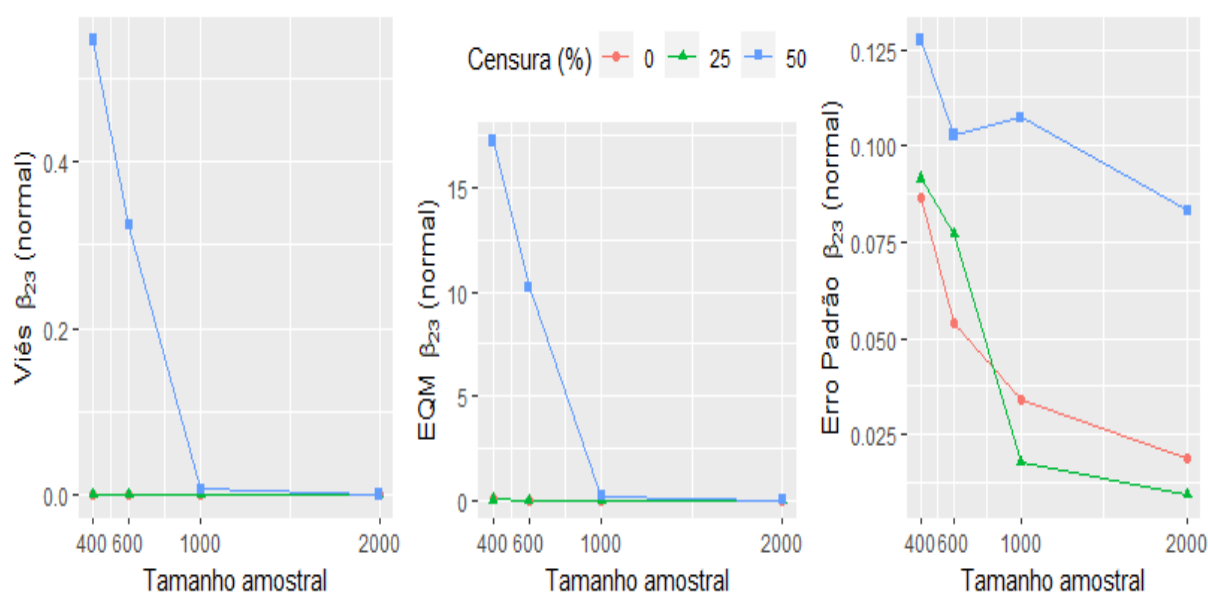


Figura E.14: Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{23} (normal) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

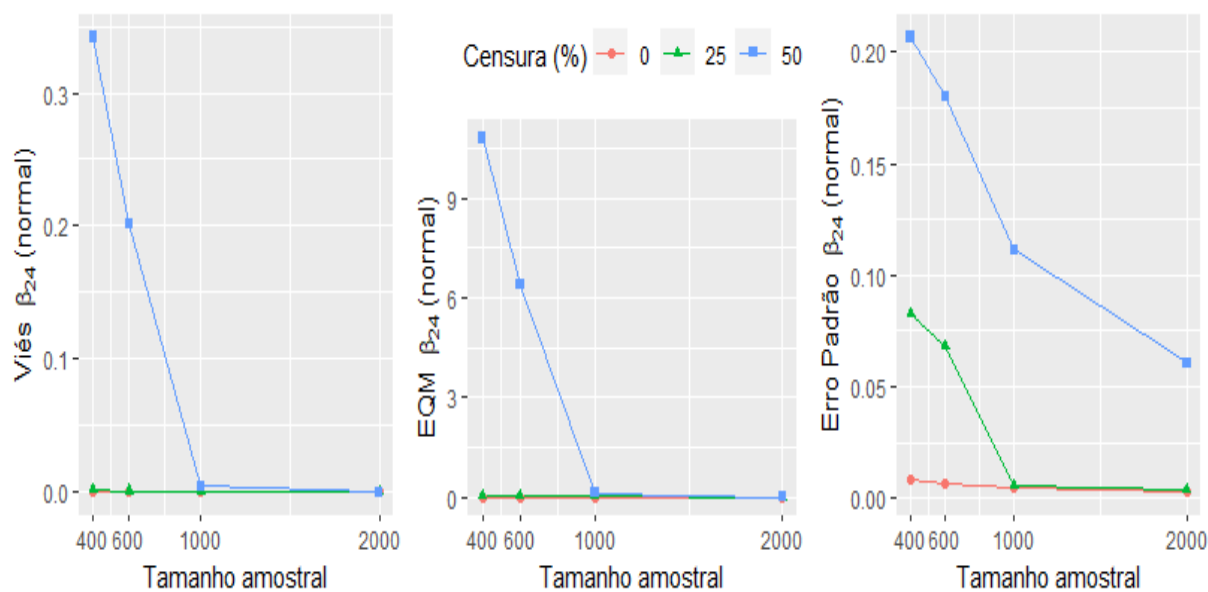


Figura E.15: Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{24} (normal) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

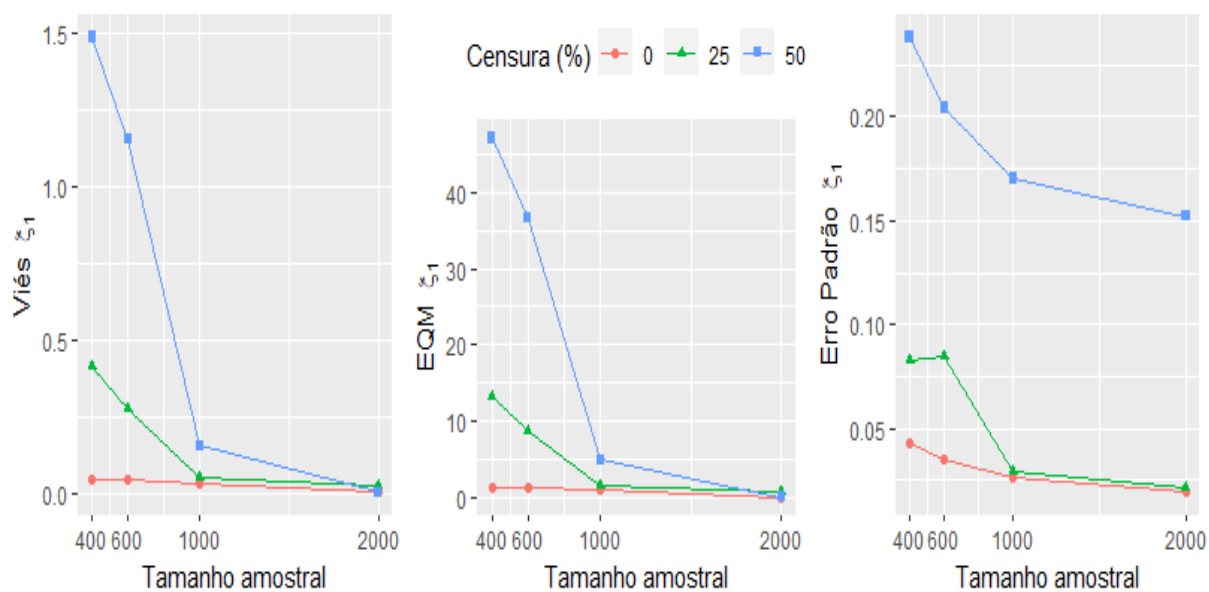


Figura E.16: Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de ξ_1 para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

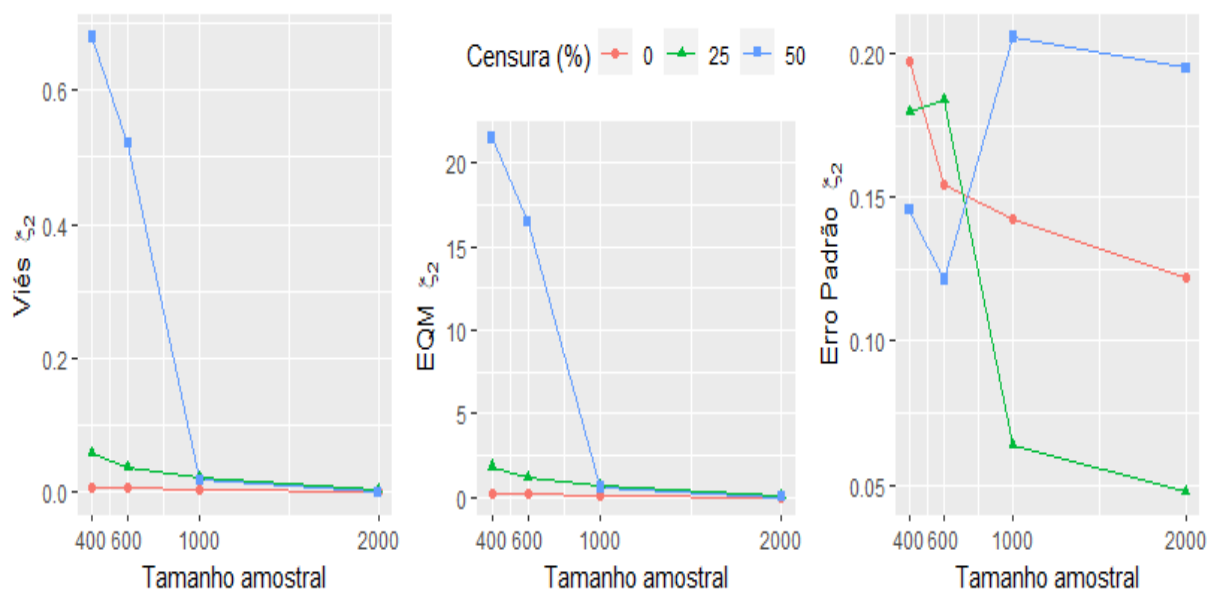


Figura E.17: Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de ξ_2 para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

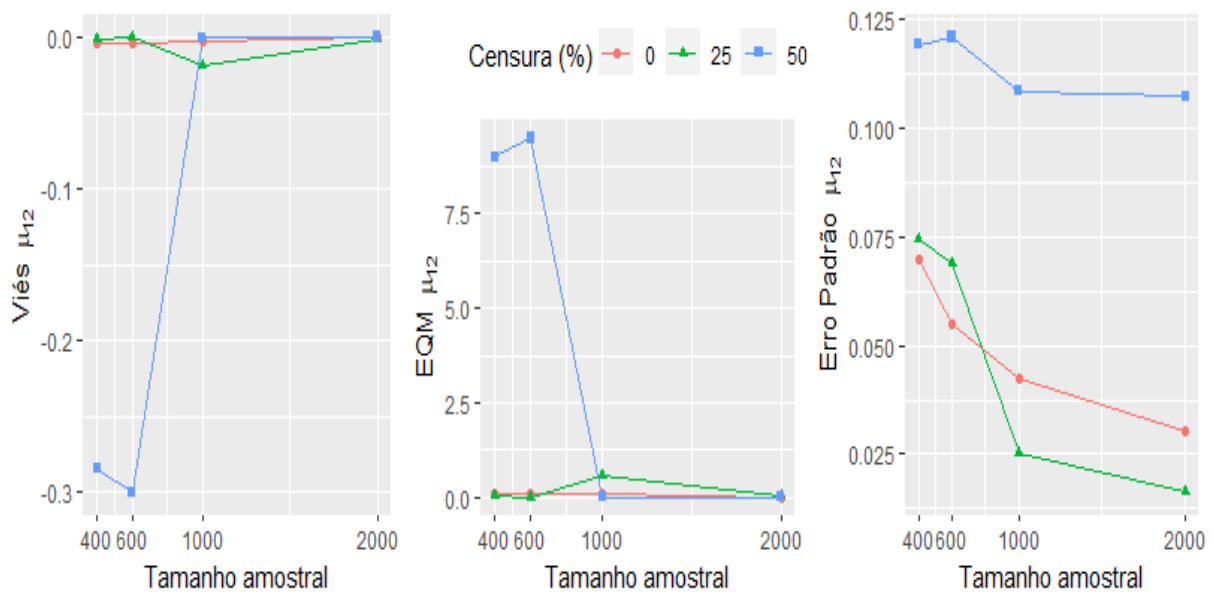


Figura E.18: Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de μ_{12} para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

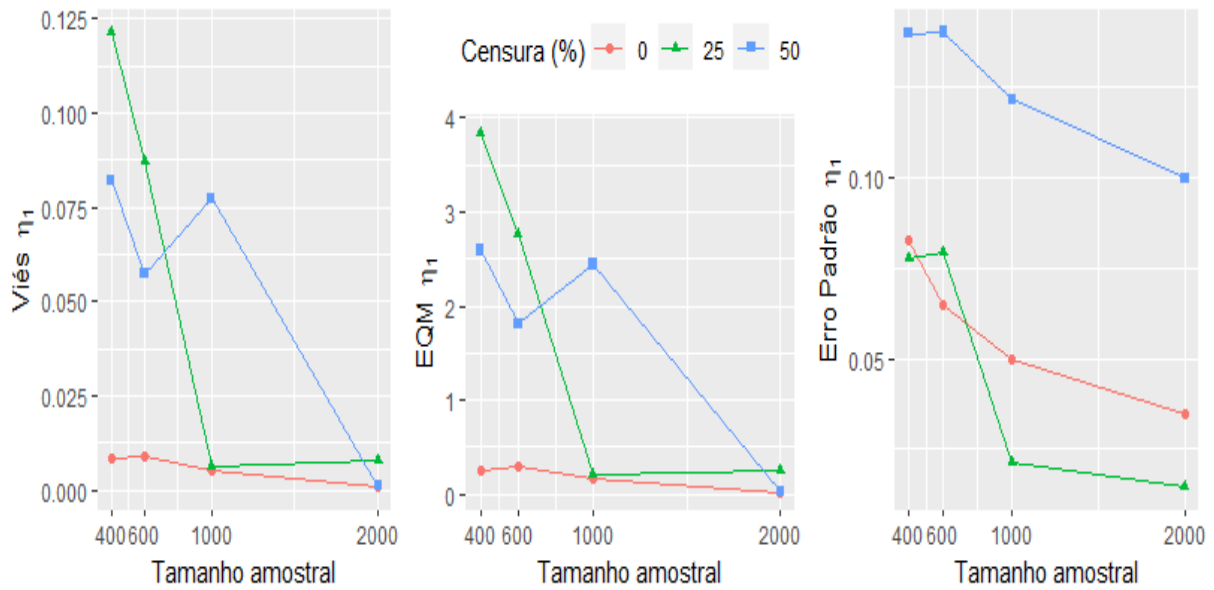


Figura E.19: Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de η_1 negativo segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

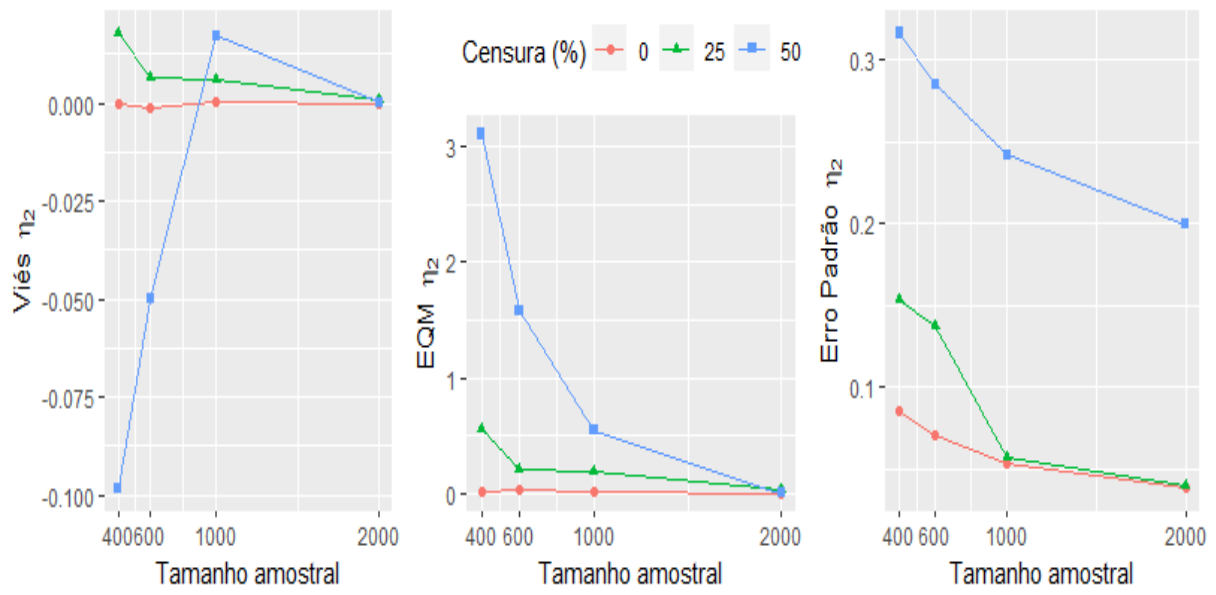


Figura E.20: Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de η_2 negativo segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

E.1.2 Falhas e parâmetro de associação $(\eta_1, \eta_2) = (0, 2; 0, 25)$

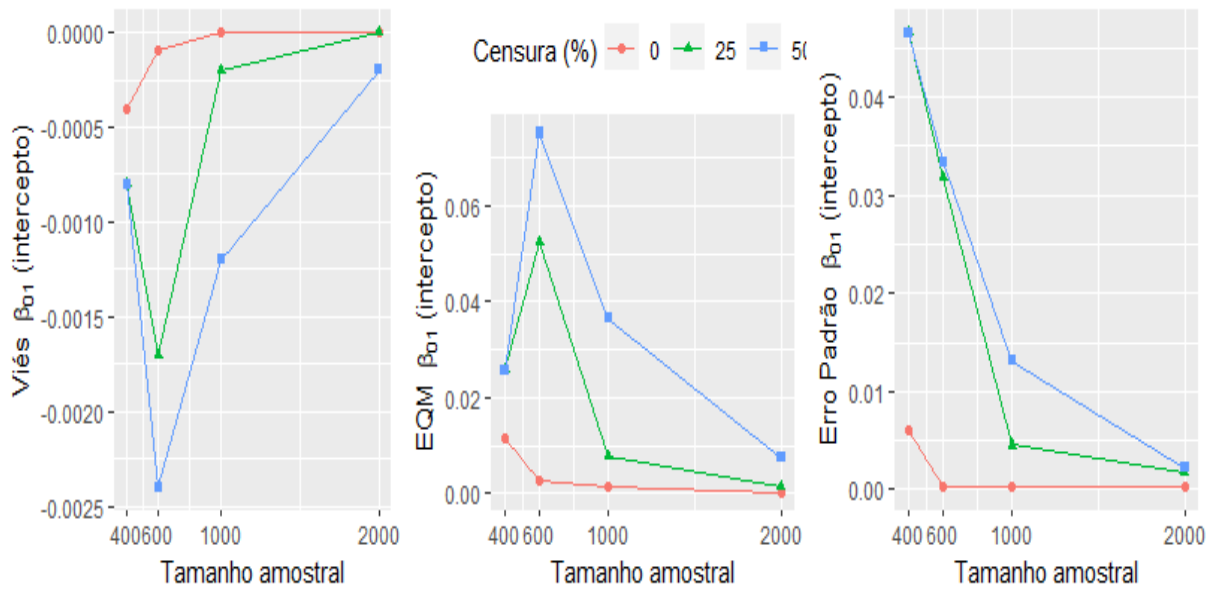


Figura E.21: Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{01} (intercepto) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

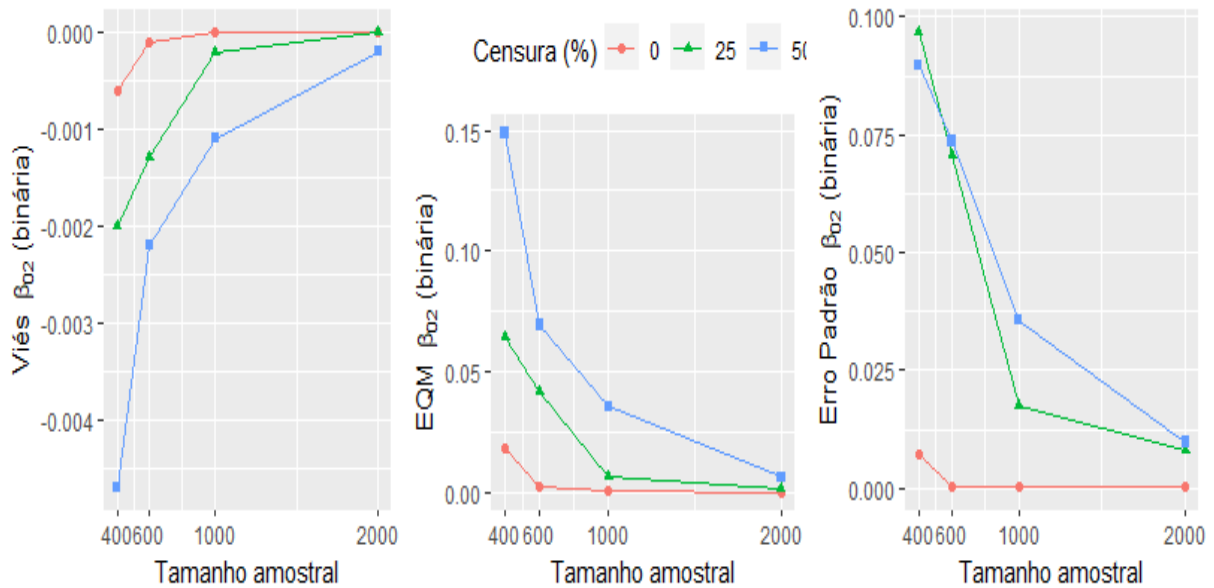


Figura E.22: Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{02} (binária) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

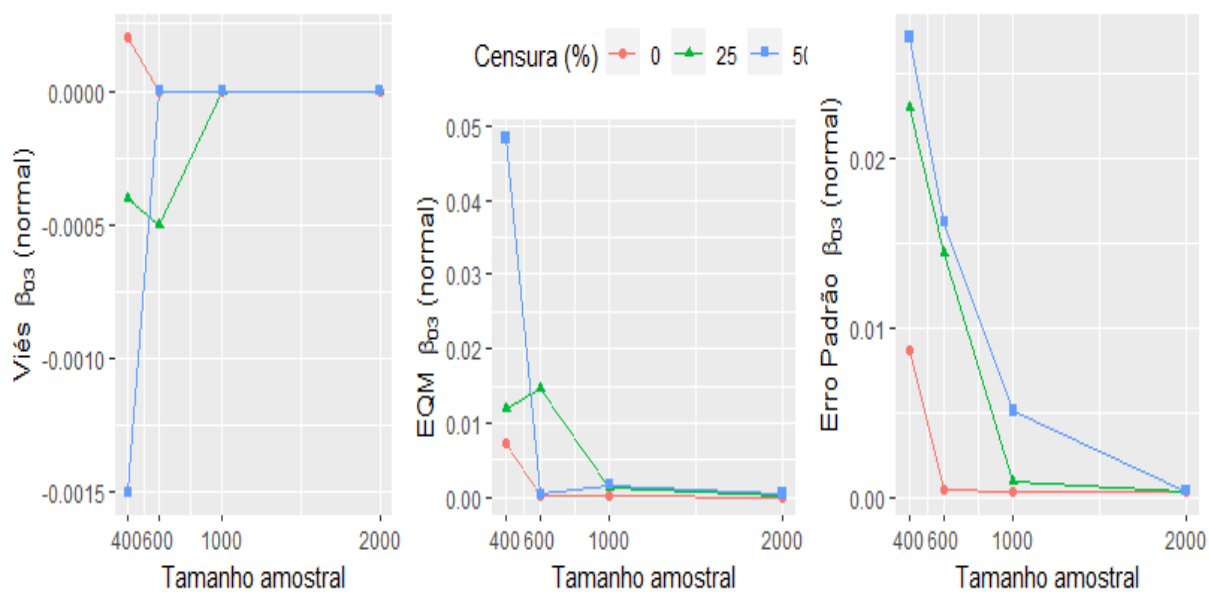


Figura E.23: Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{03} (normal) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

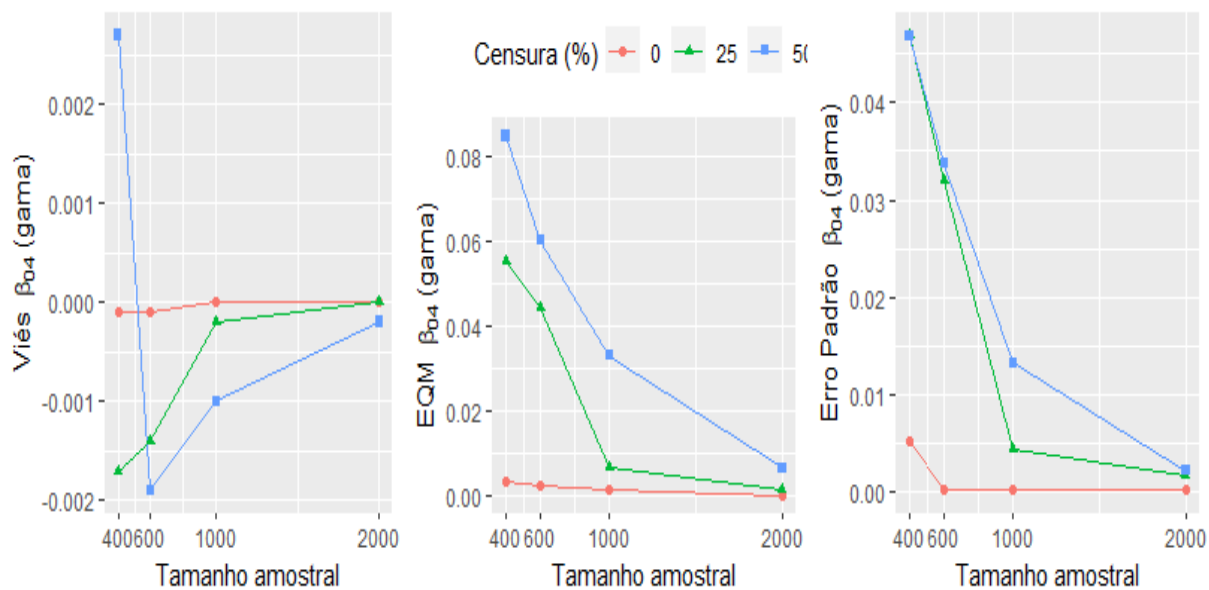


Figura E.24: Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{04} (gama) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

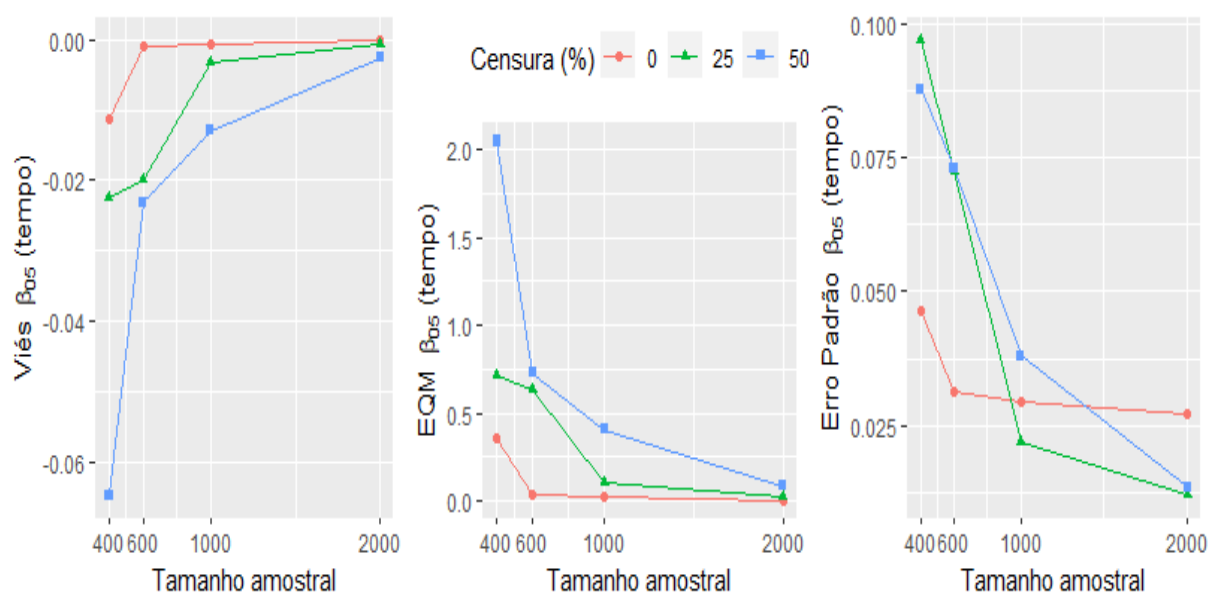


Figura E.25: Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{05} (tempo) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

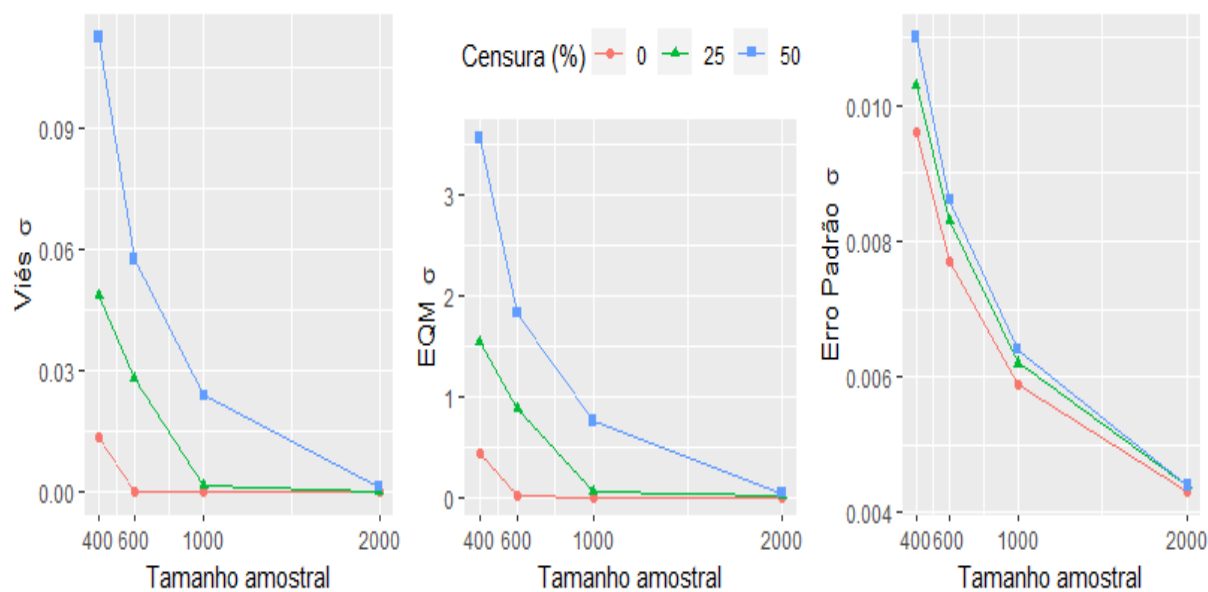


Figura E.26: Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de σ para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

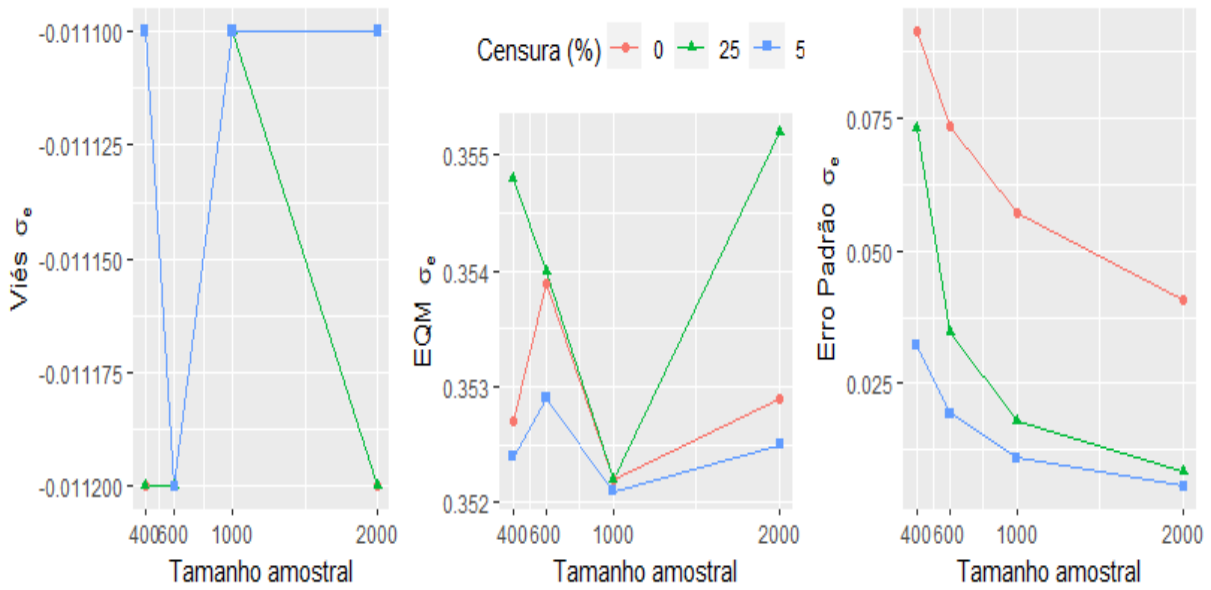


Figura E.27: Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de σ_e para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

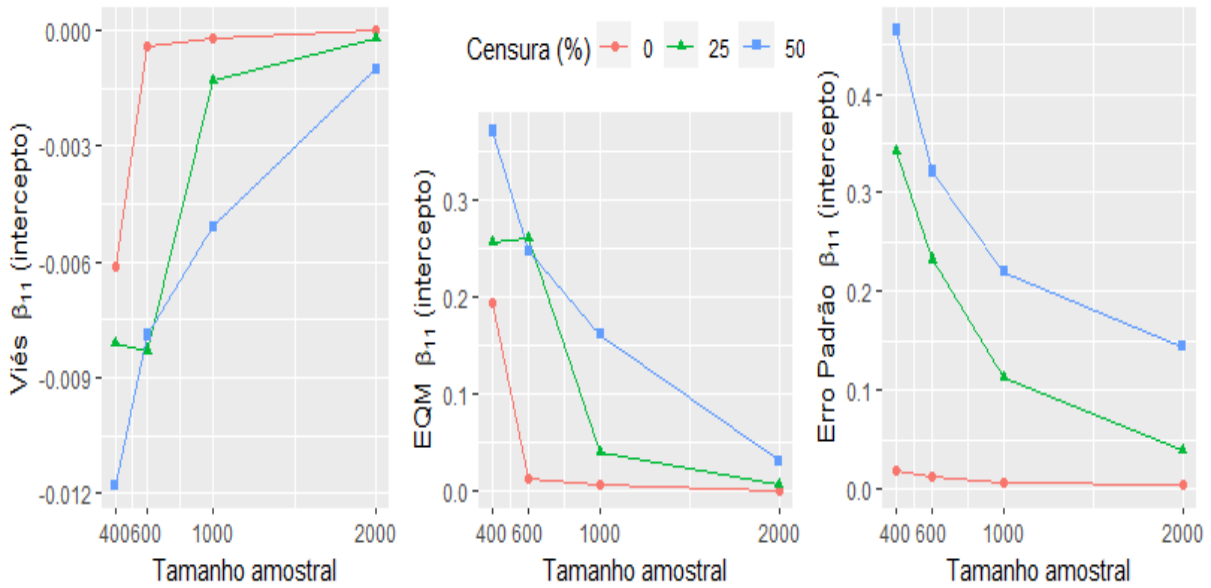


Figura E.28: Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{11} (intercepto) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

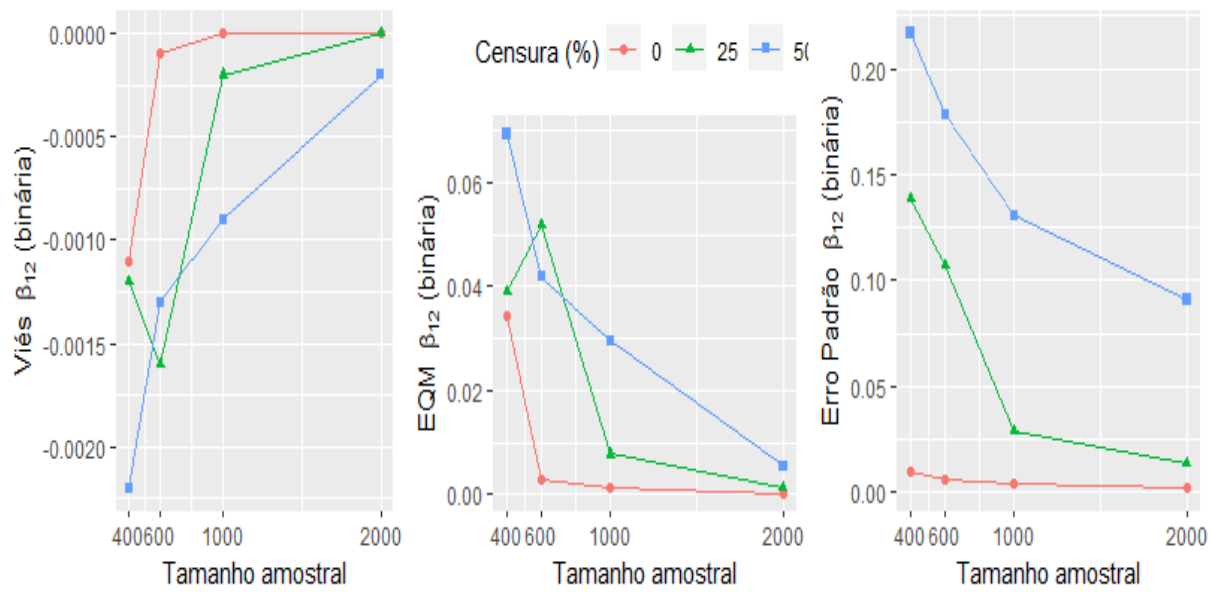


Figura E.29: Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{12} (binária) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

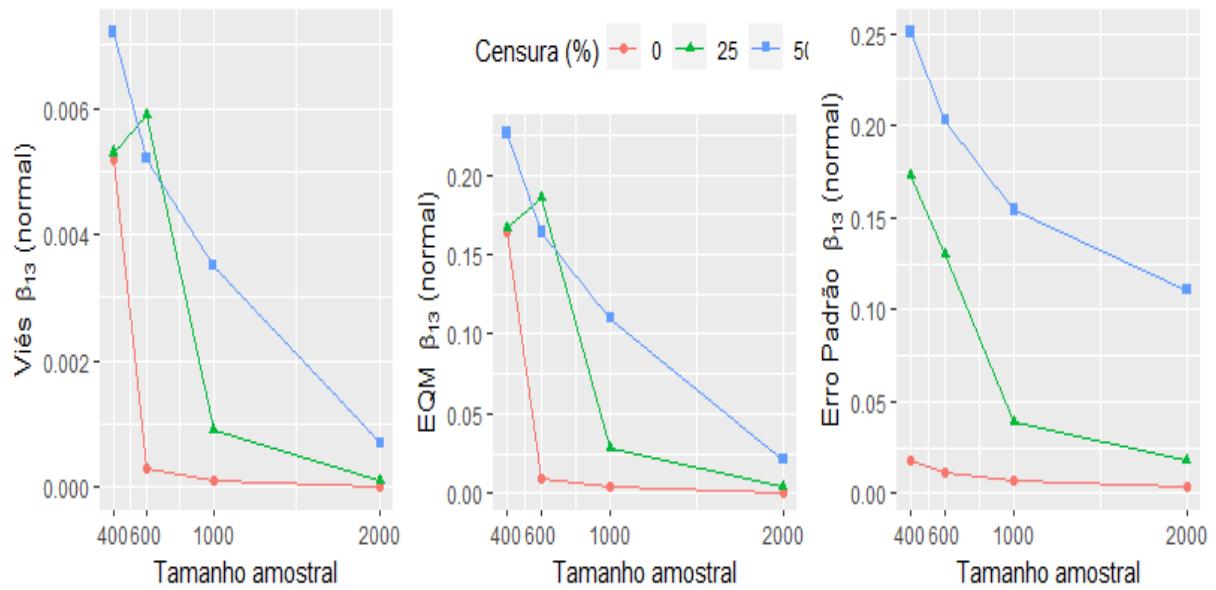


Figura E.30: Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{13} (normal) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

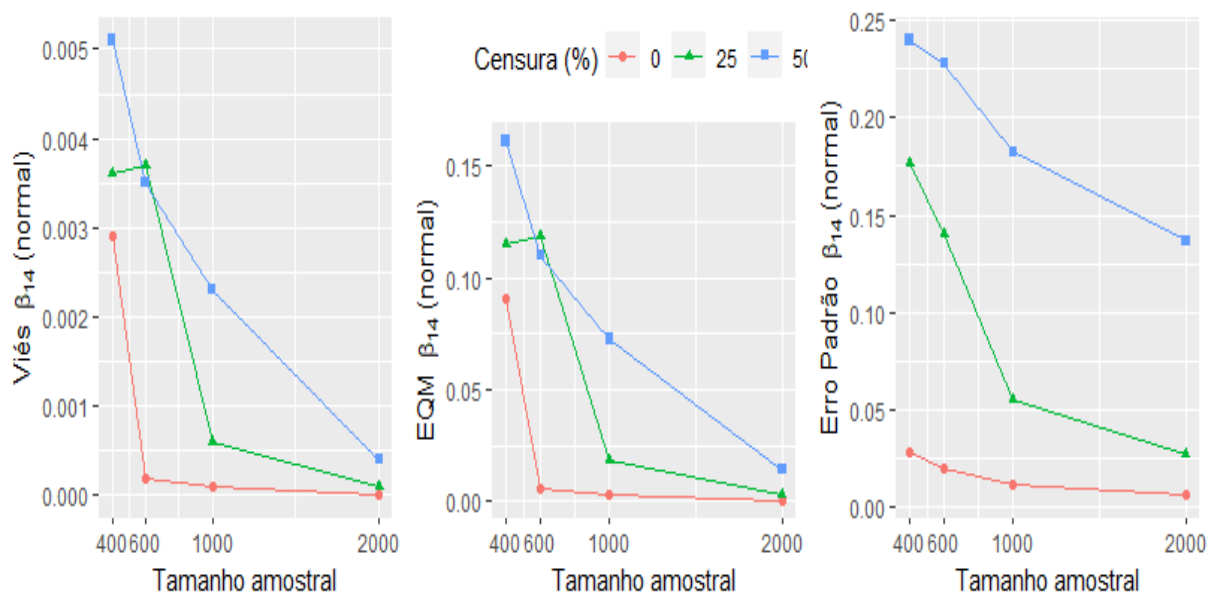


Figura E.31: Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{14} (normal) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

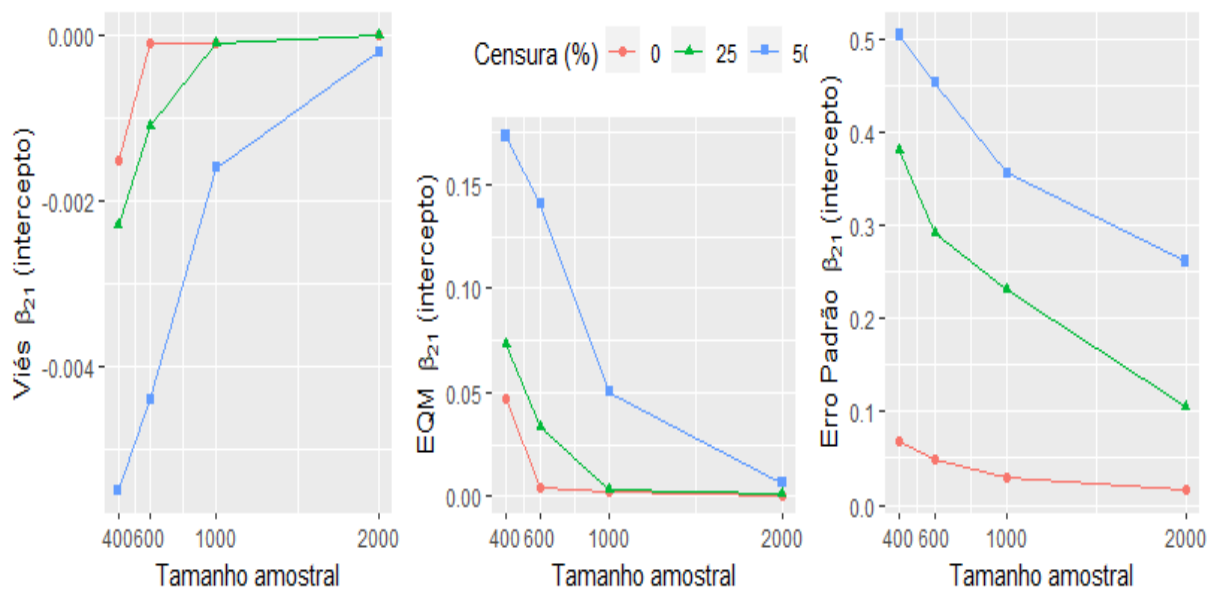


Figura E.32: Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{21} (intercepto) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

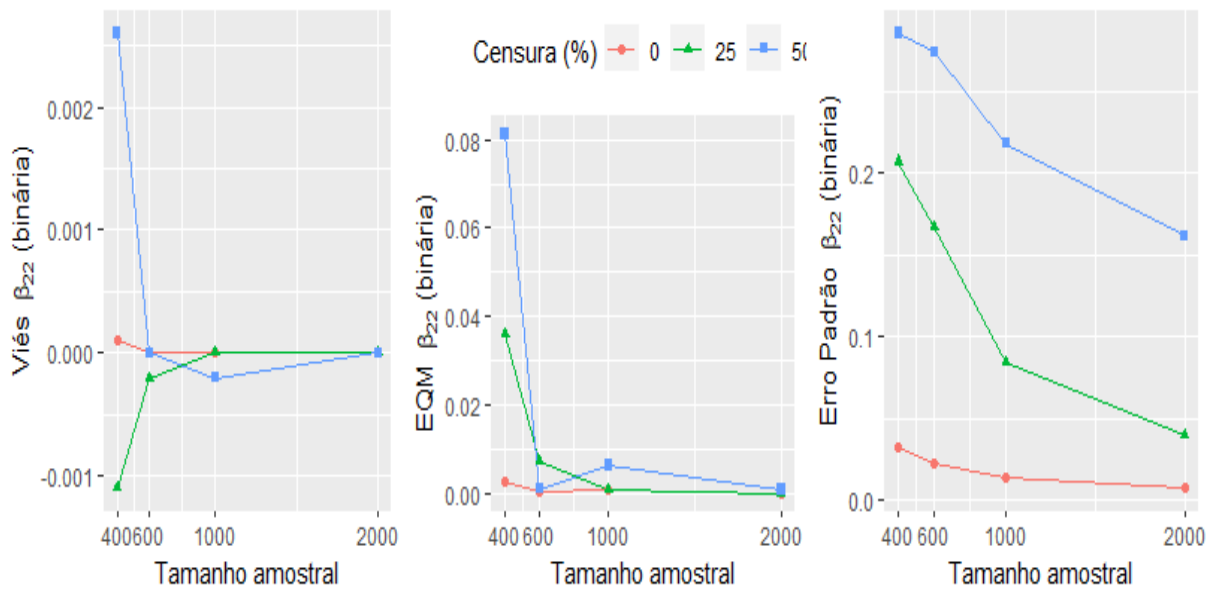


Figura E.33: Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{22} (binária) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

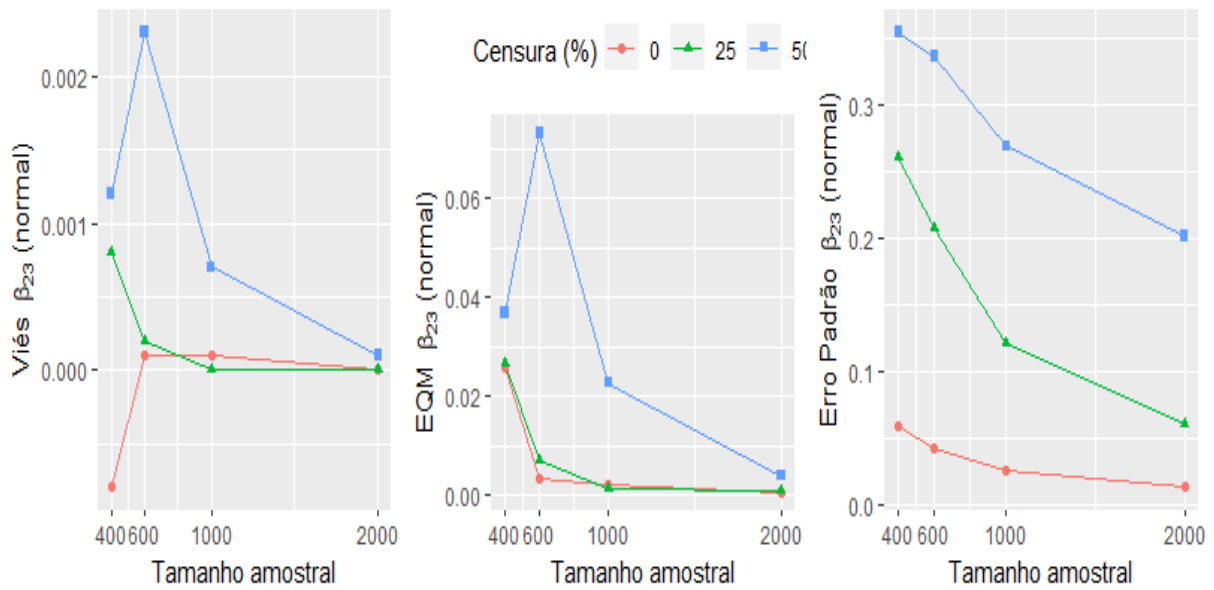


Figura E.34: Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{23} (normal) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

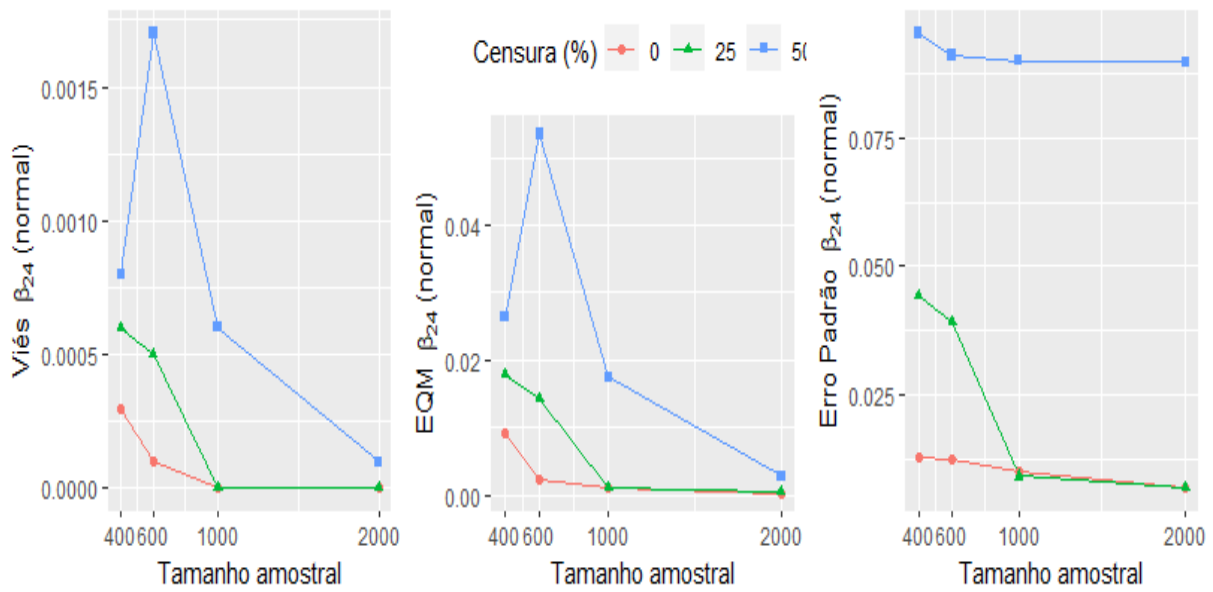


Figura E.35: Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{24} (normal) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

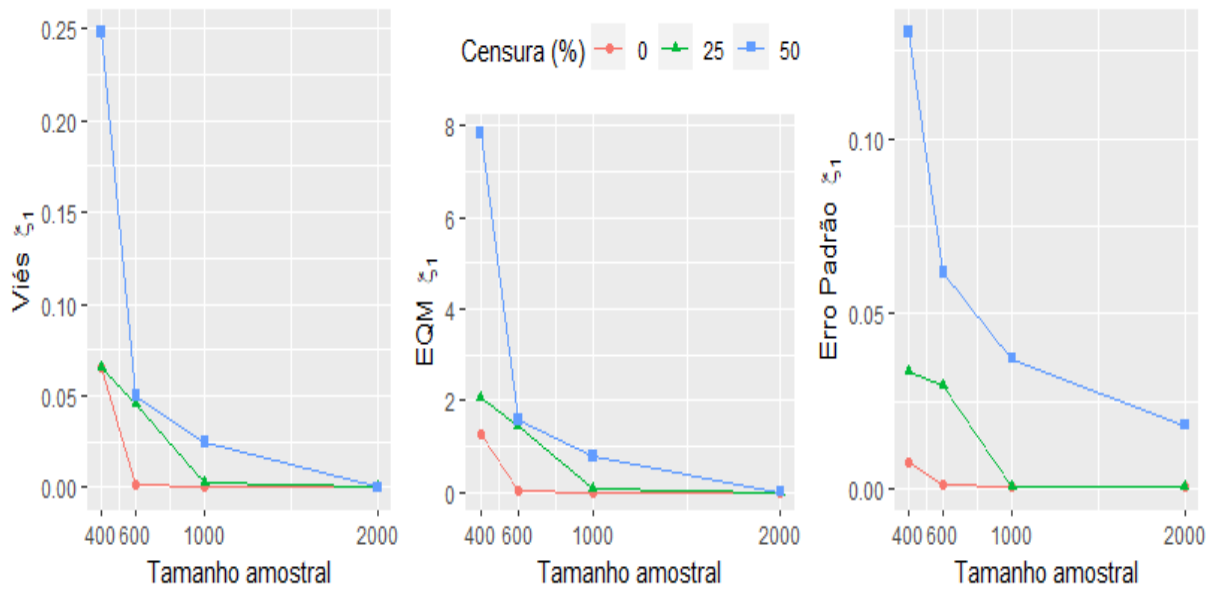


Figura E.36: Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de ξ_1 para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

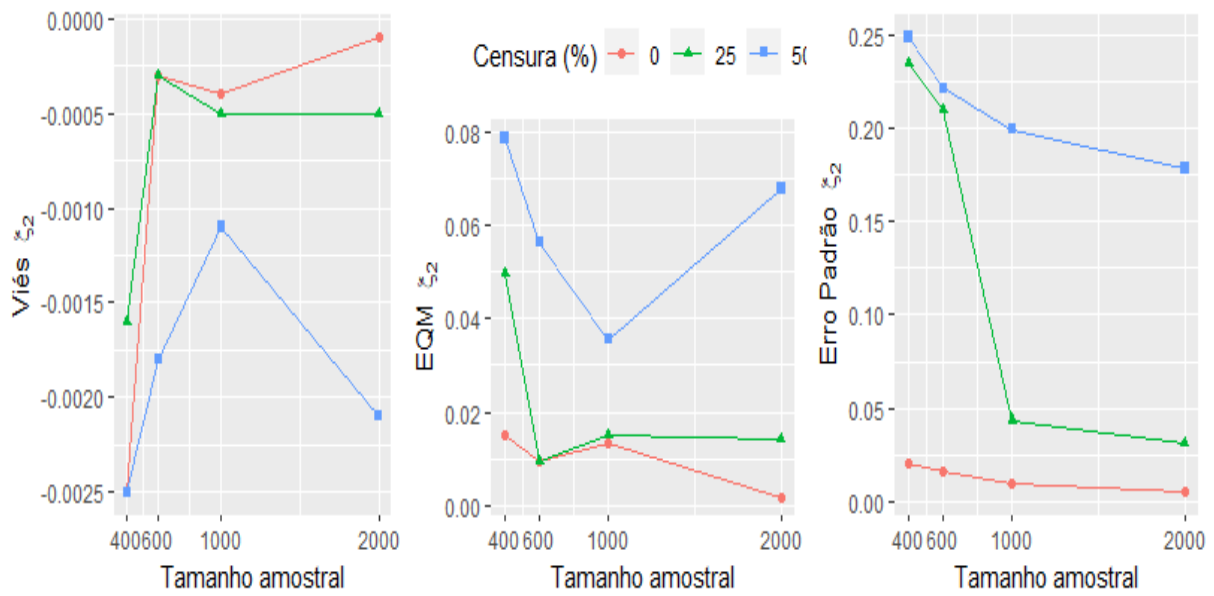


Figura E.37: Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de ξ_2 para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

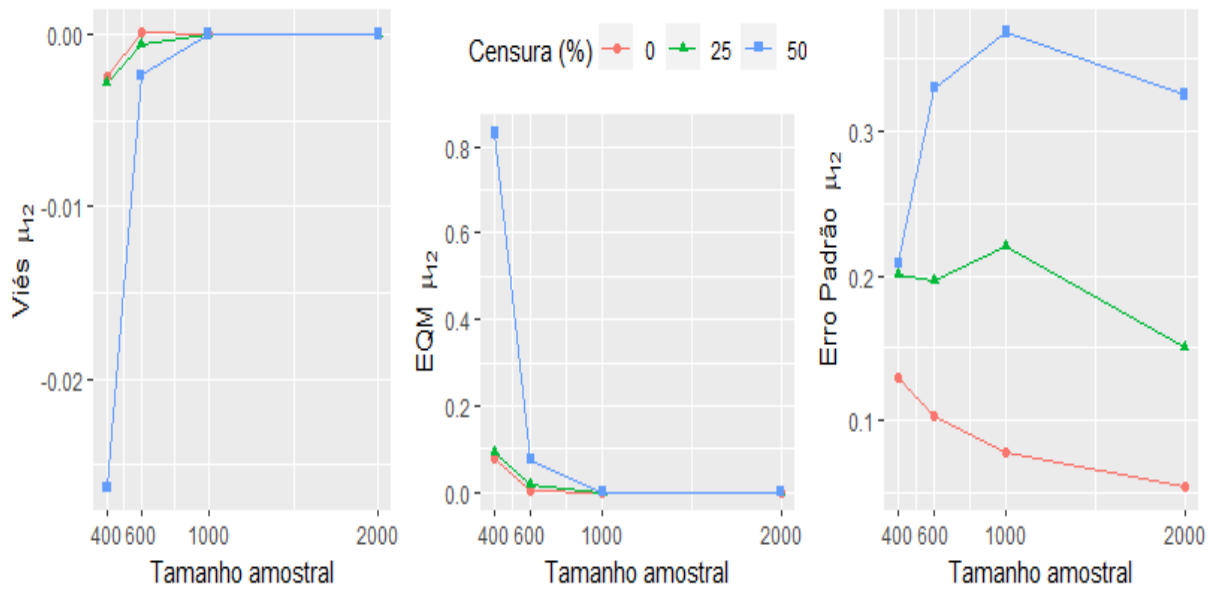


Figura E.38: Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de μ_{12} para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

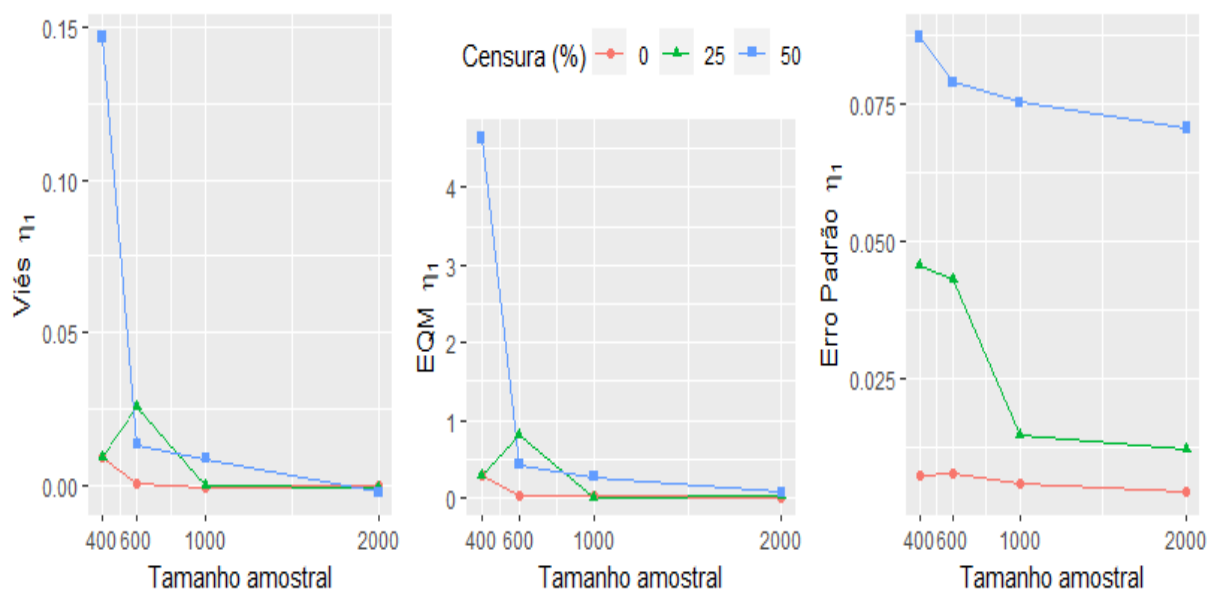


Figura E.39: Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de η_1 positivo segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

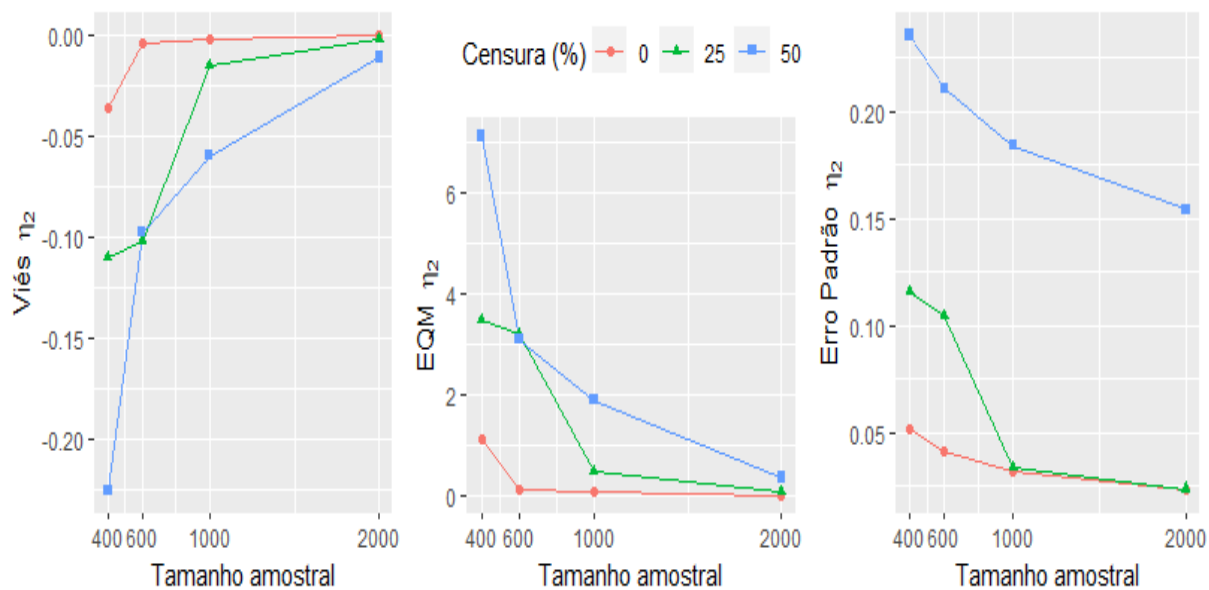


Figura E.40: Modelo Weibull imprópria: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de η_2 positivo segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

E.2 Modelo Conjunto de Fine-Gray

E.2.1 Falhas e parâmetro de associação $(\eta_1, \eta_2) = (-0, 2; -0, 25)$

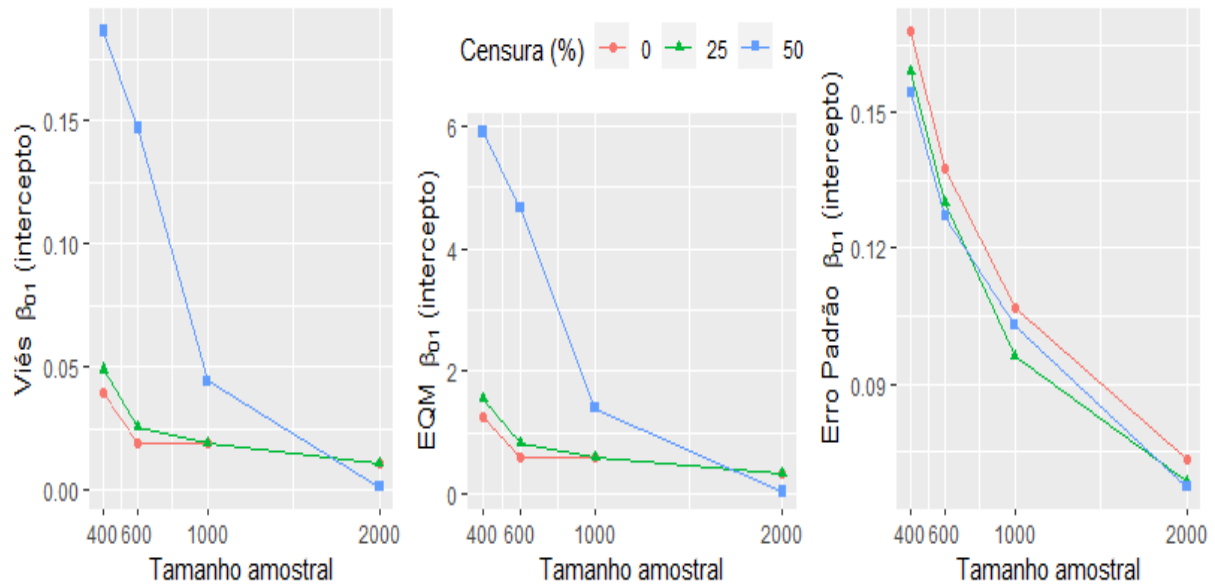


Figura E.41: Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{01} (intercepto) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

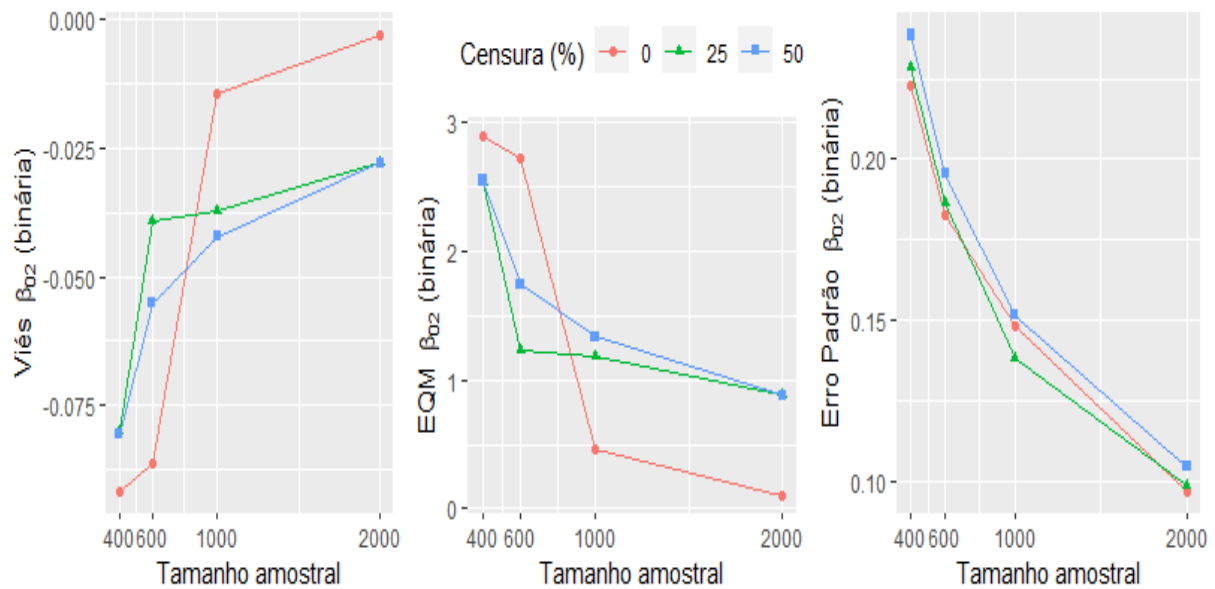


Figura E.42: Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{02} (binária) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

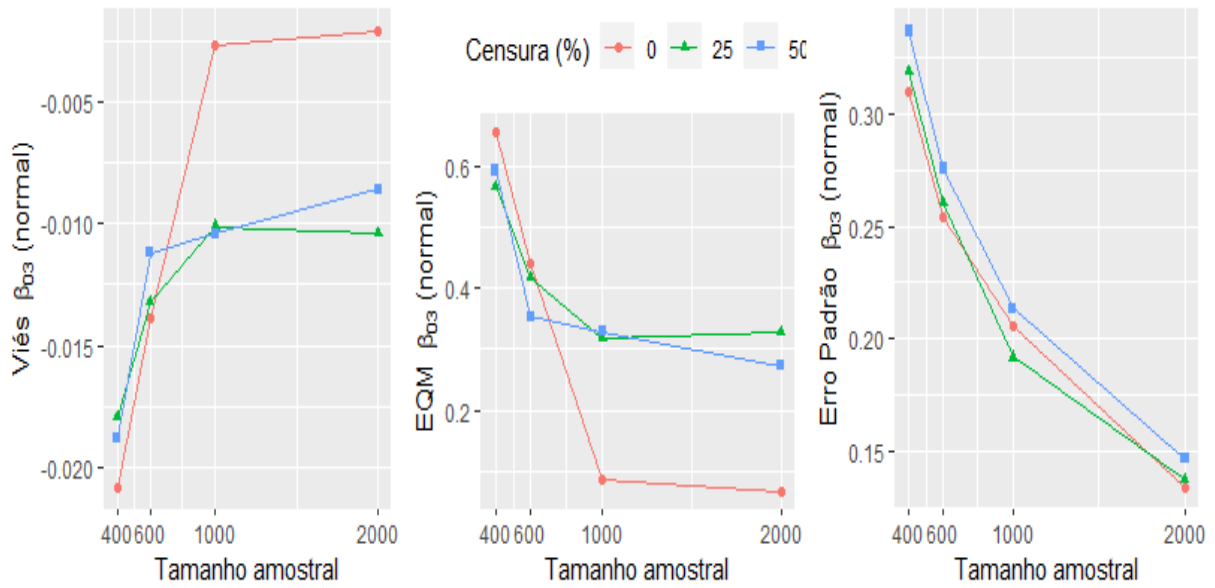


Figura E.43: Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{03} (normal) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

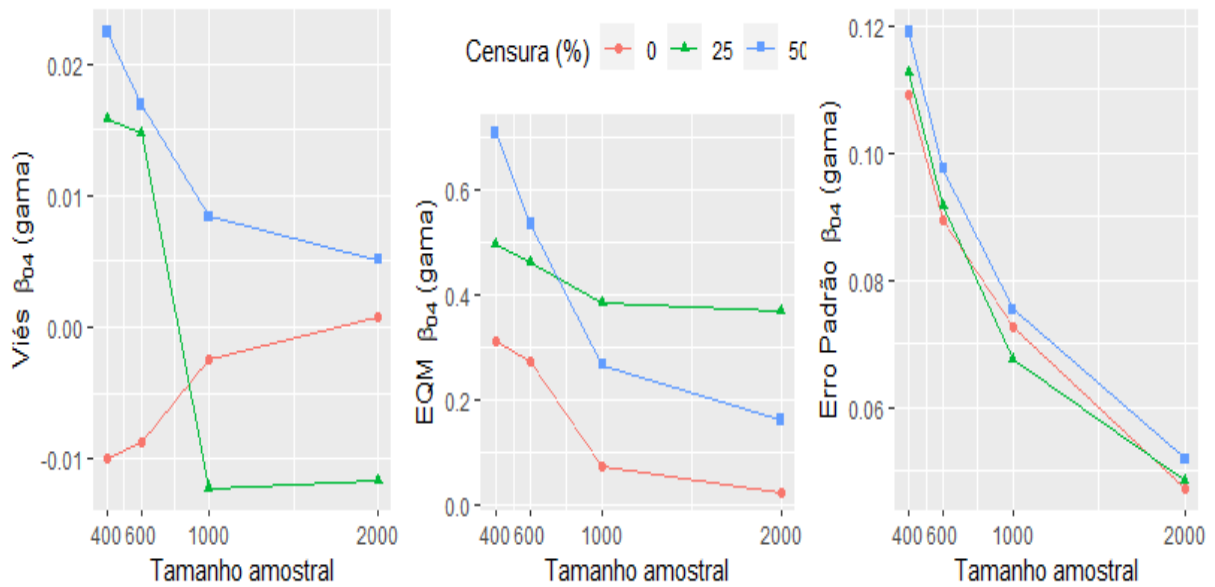


Figura E.44: Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{04} (gama) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

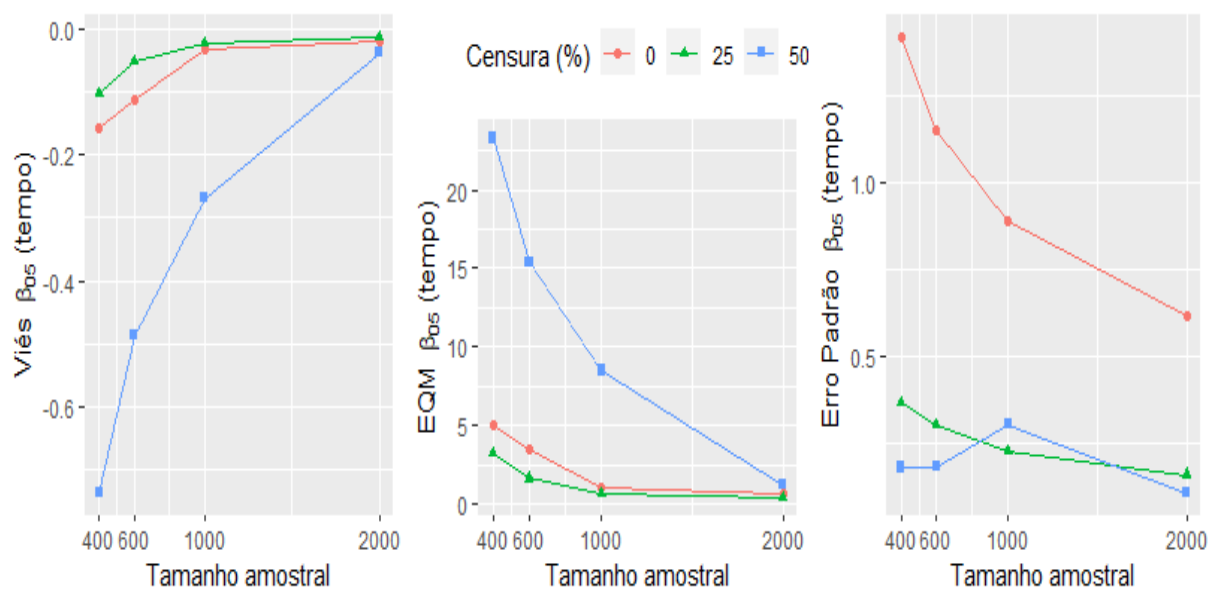


Figura E.45: Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{05} (tempo) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

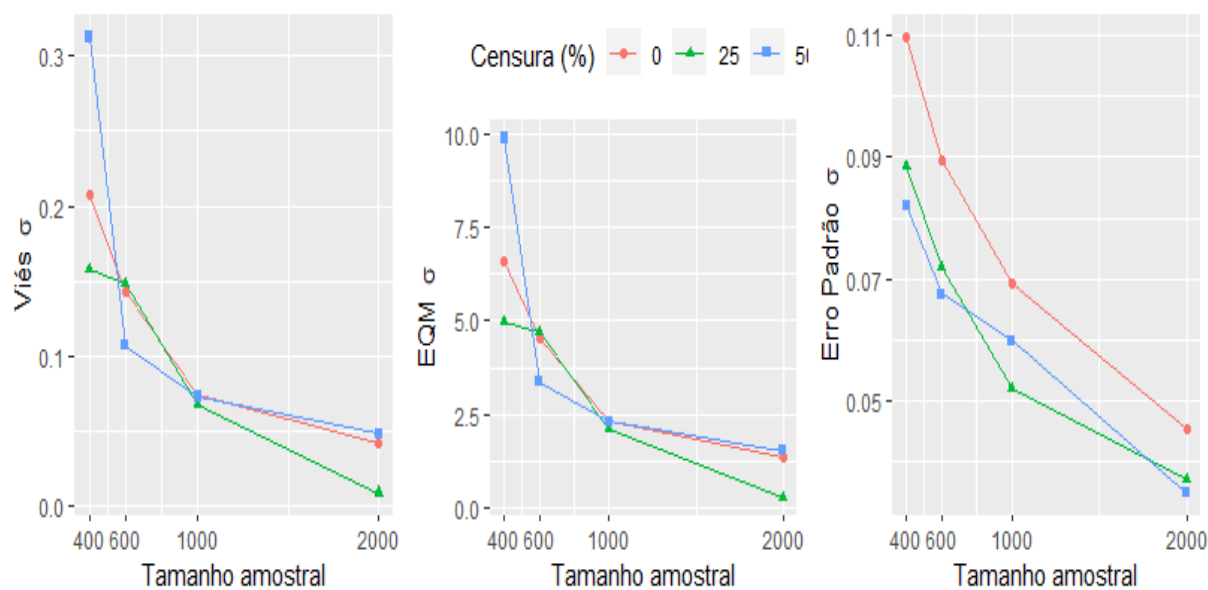


Figura E.46: Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de σ para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

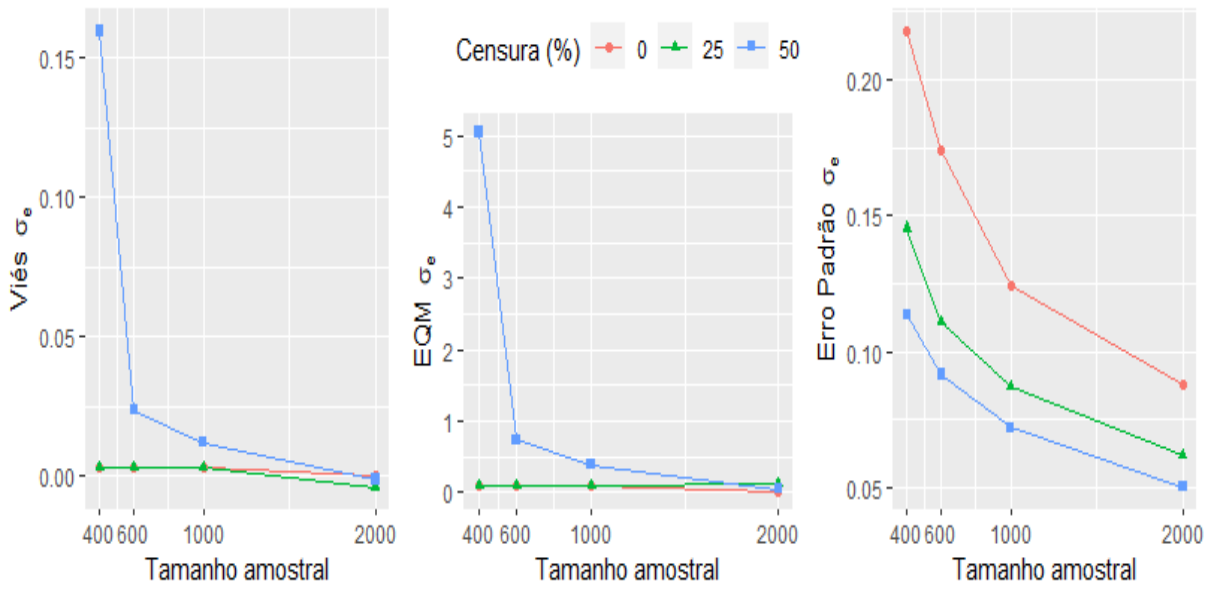


Figura E.47: Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de σ_e para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

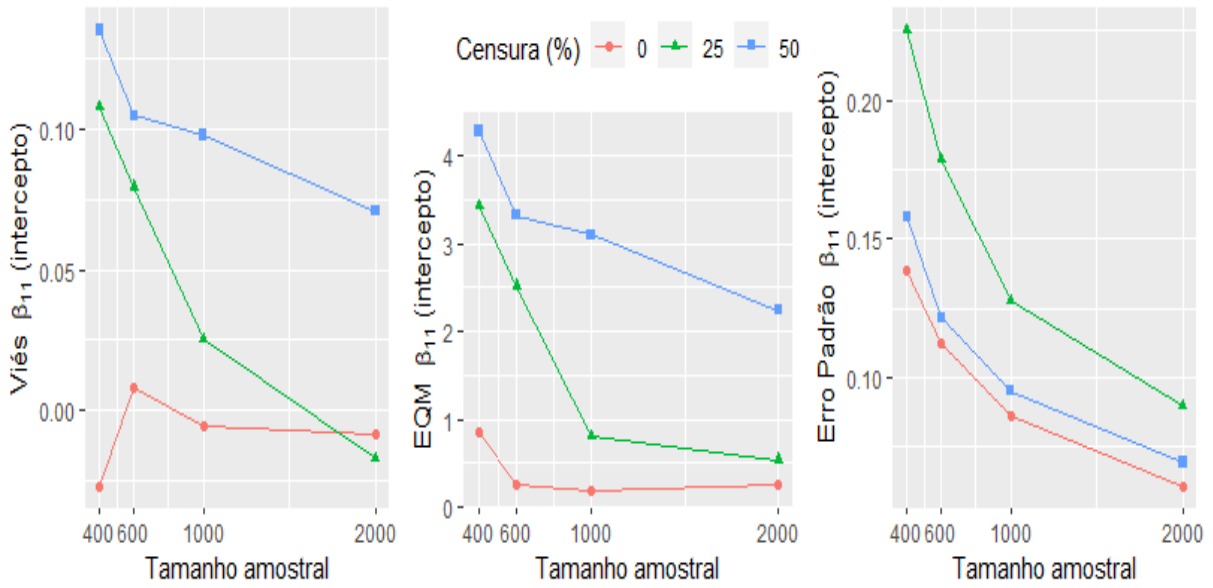


Figura E.48: Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{11} (intercepto) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

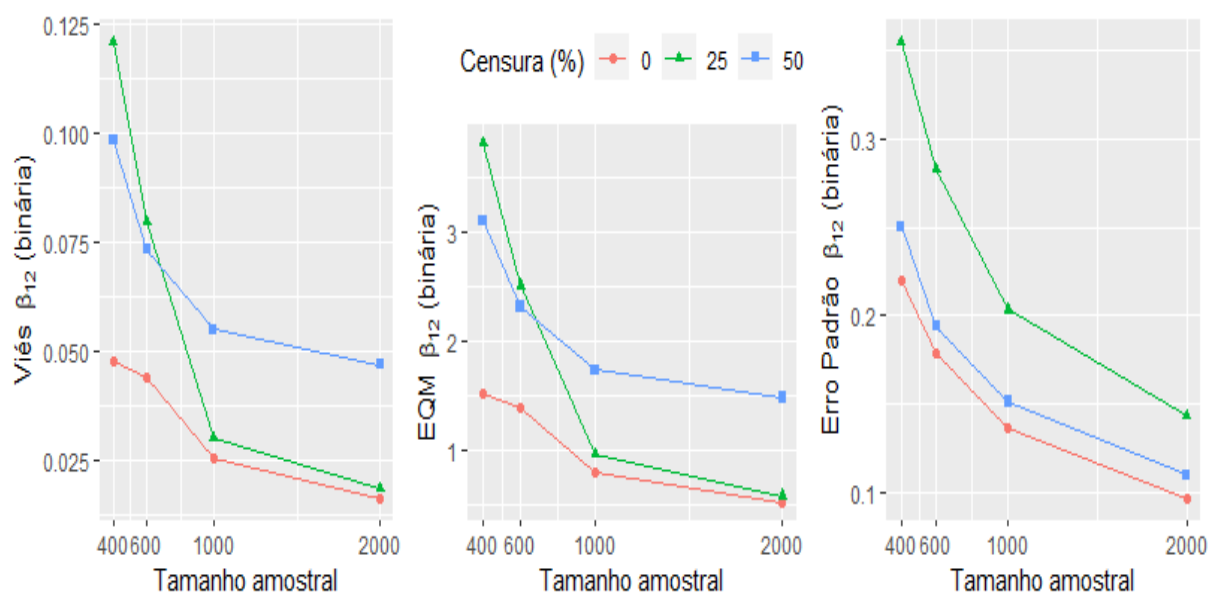


Figura E.49: Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{12} (binária) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

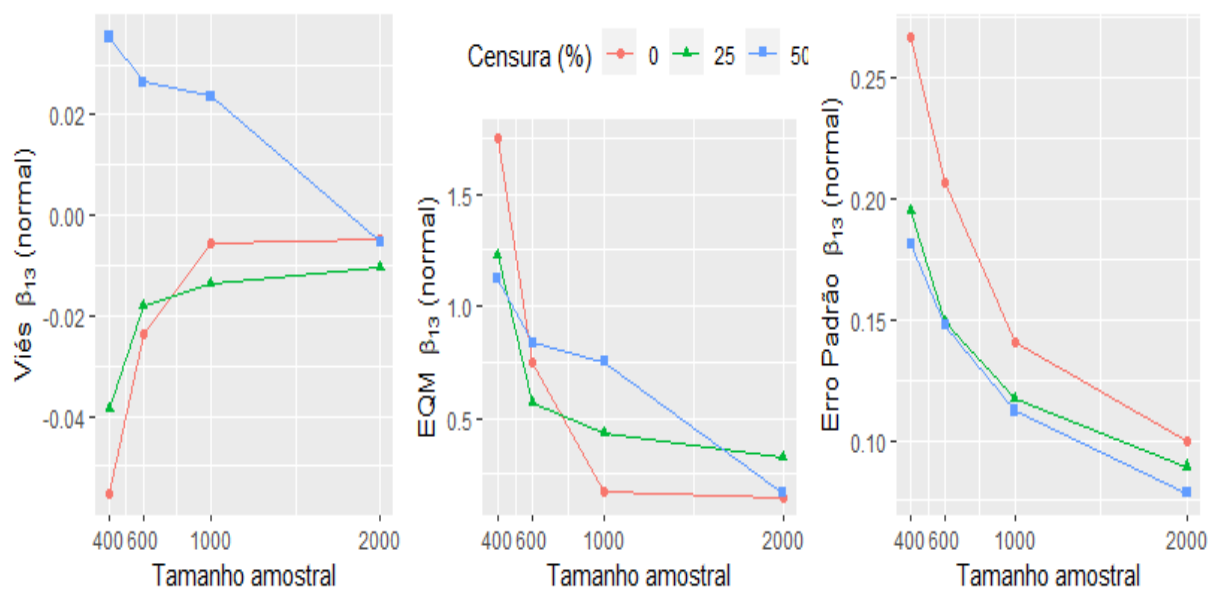


Figura E.50: Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{13} (normal) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

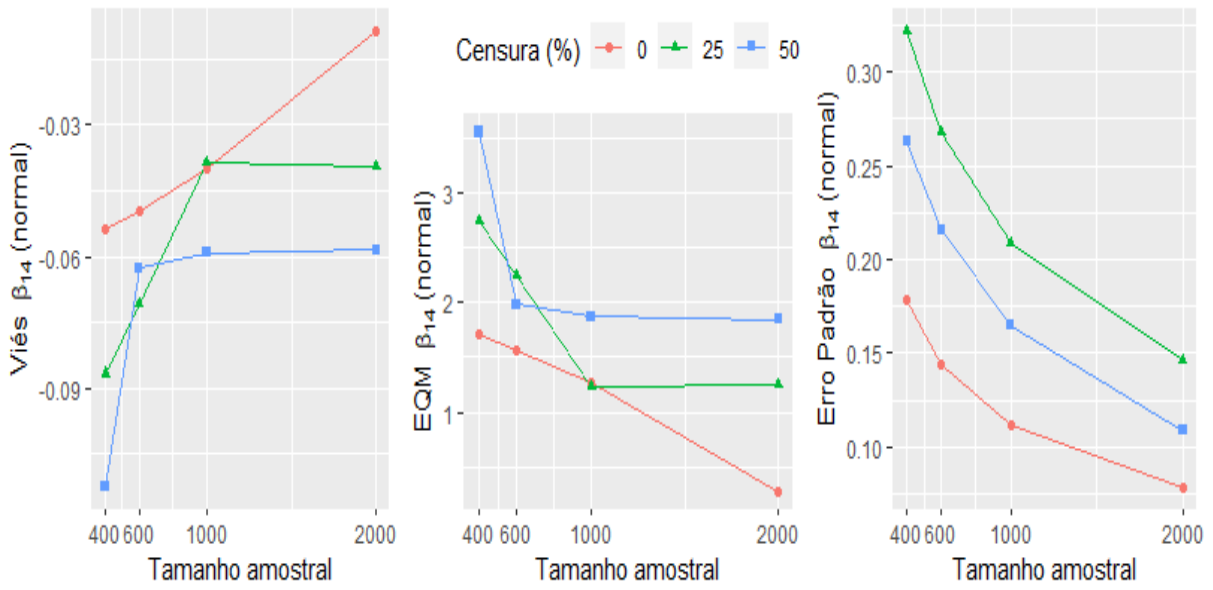


Figura E.51: Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{14} (normal) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

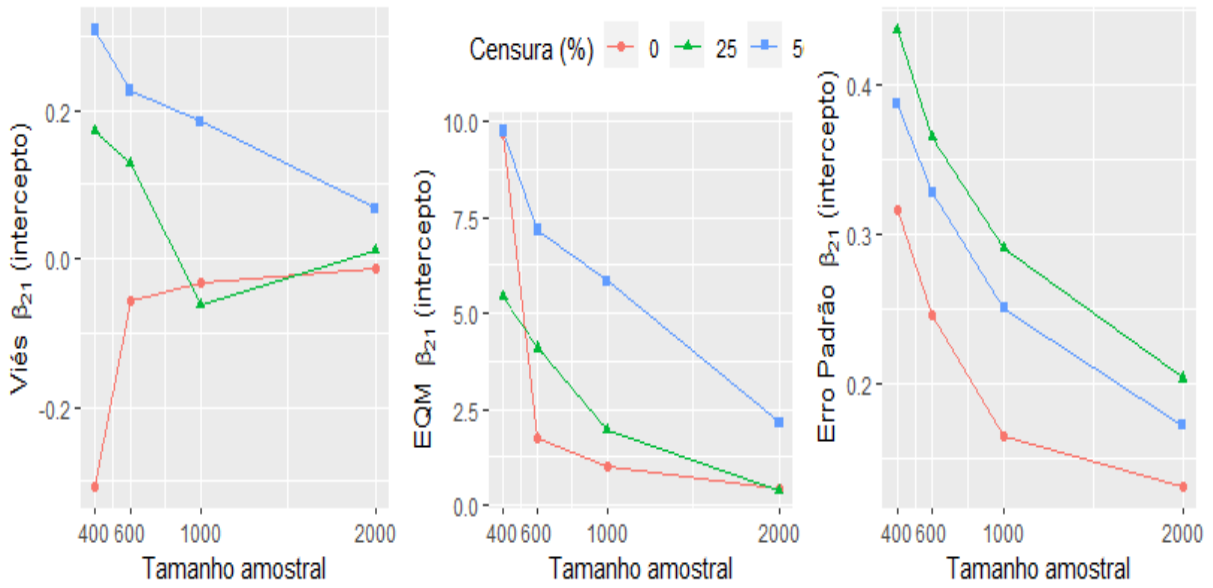


Figura E.52: Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{21} (intercepto) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

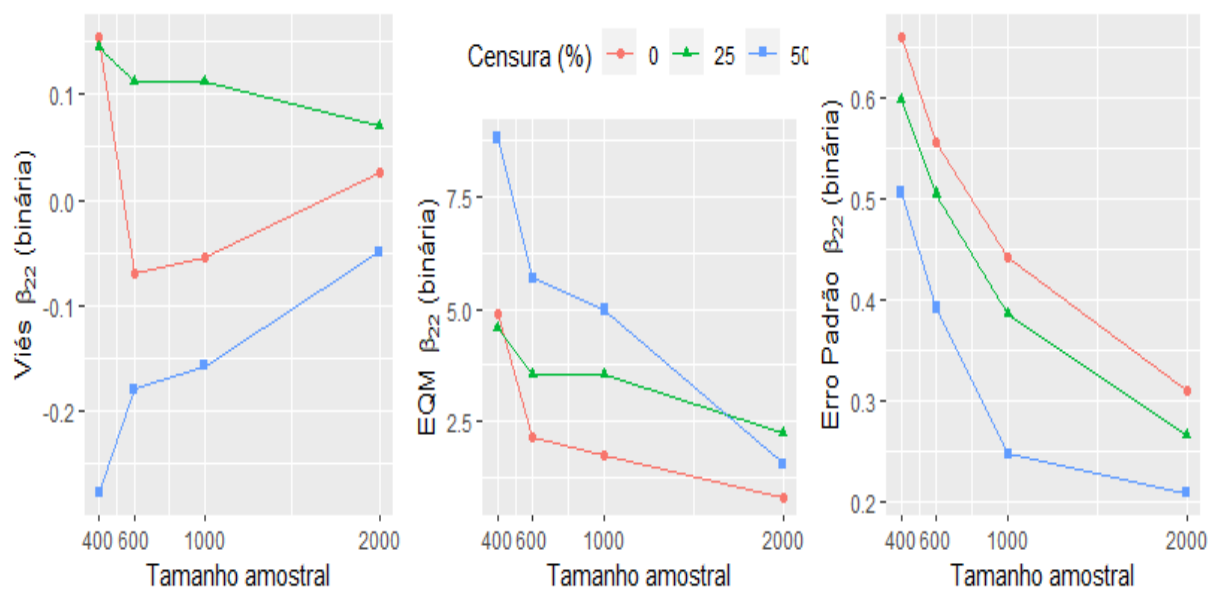


Figura E.53: Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{22} (binária) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

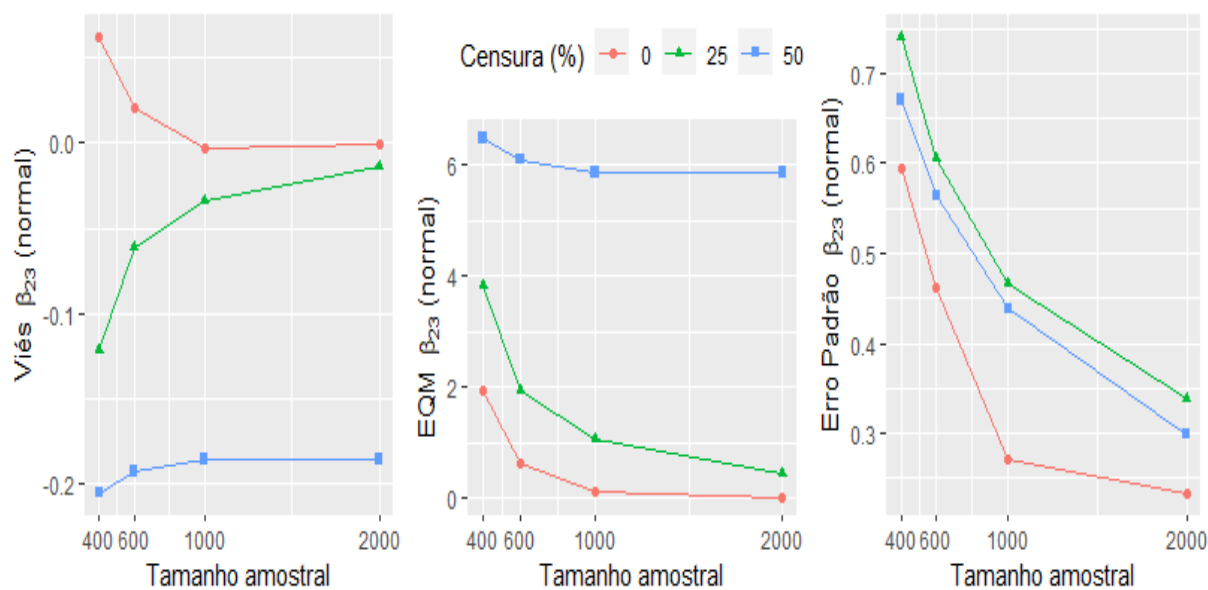


Figura E.54: Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{23} (normal) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

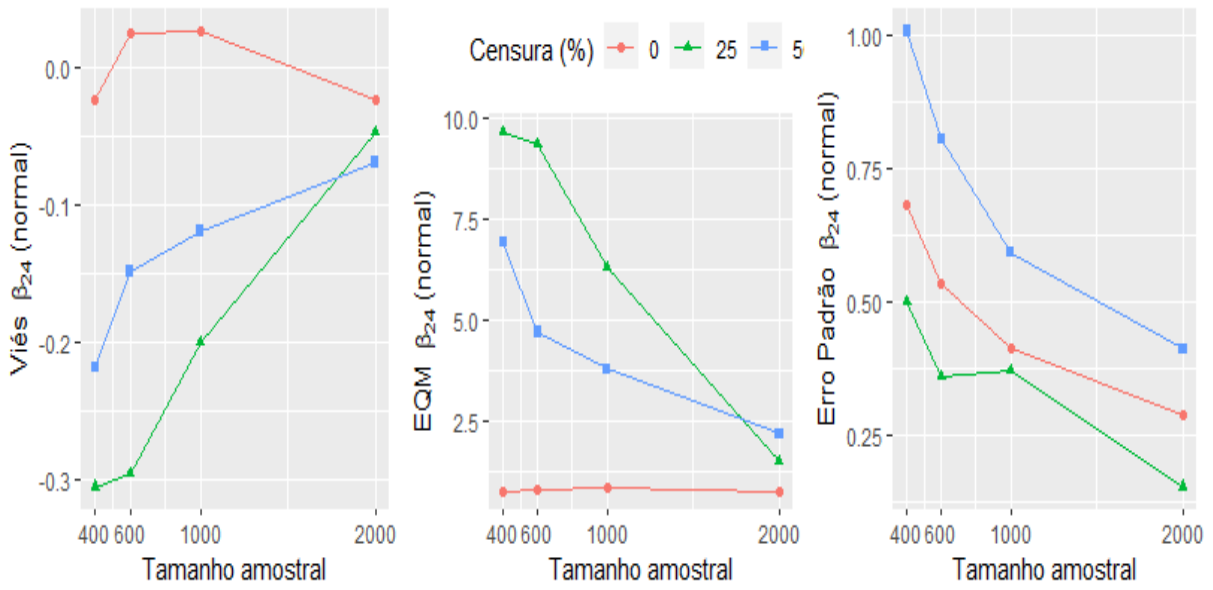


Figura E.55: Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{24} (normal) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

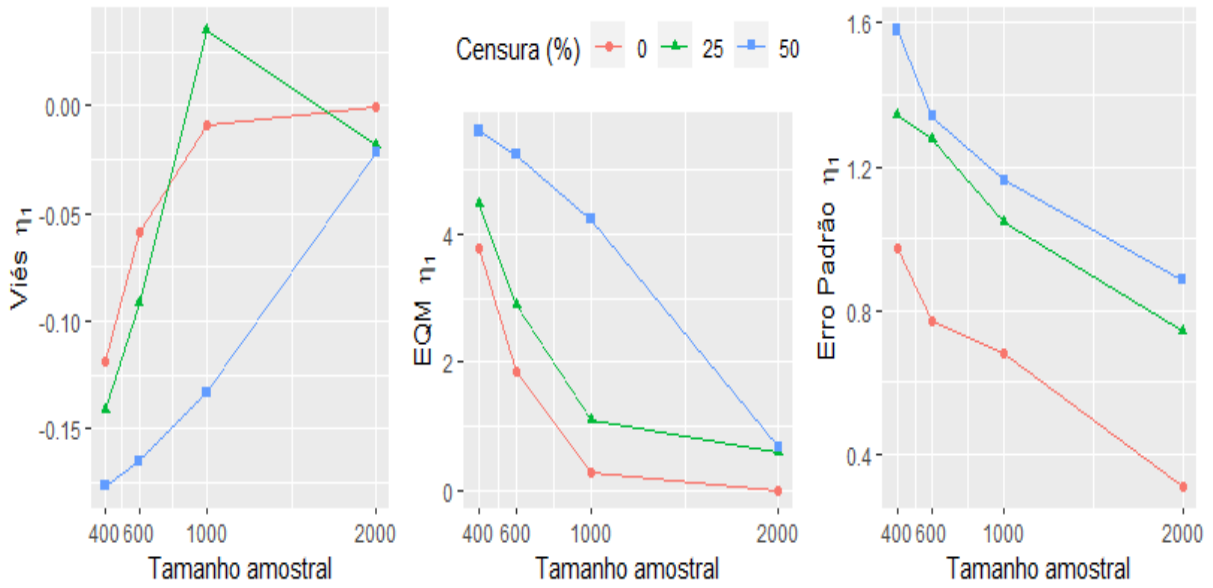


Figura E.56: Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de η_1 negativo segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

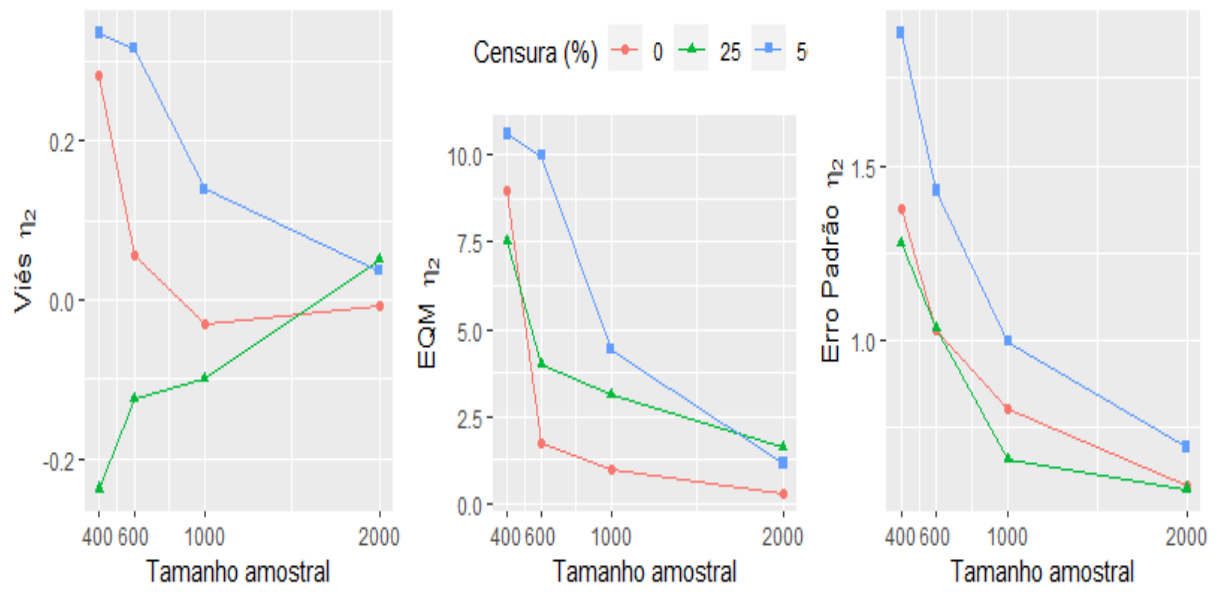


Figura E.57: Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de η_2 negativo segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

E.2.2 Falhas e parâmetro de associação $(\eta_1, \eta_2) = (0, 2; 0, 25)$

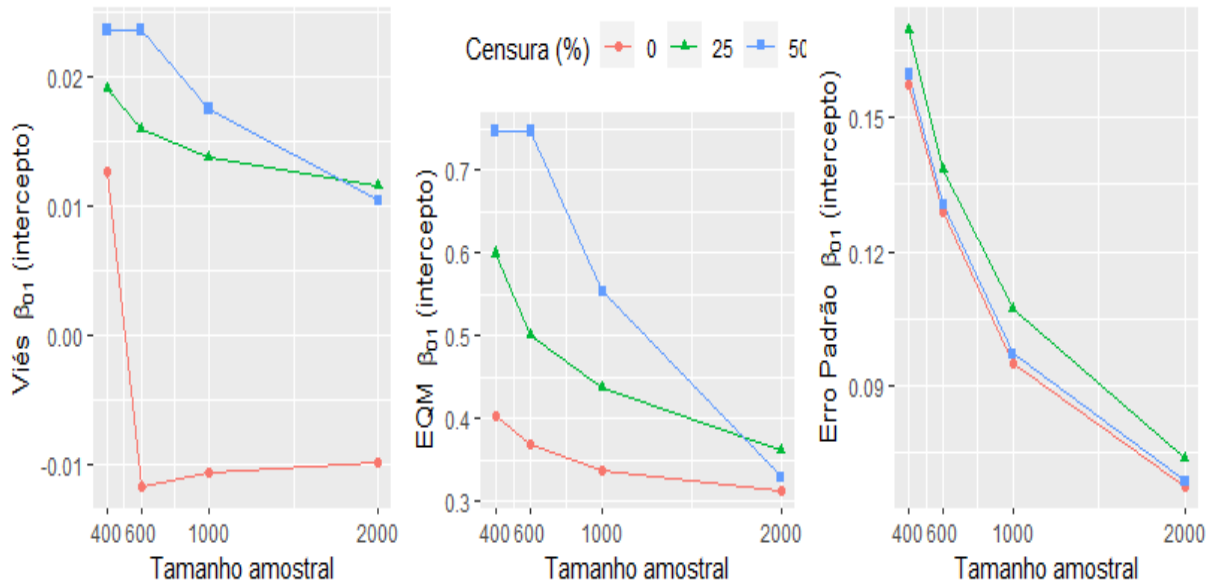


Figura E.58: Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{01} (intercepto) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

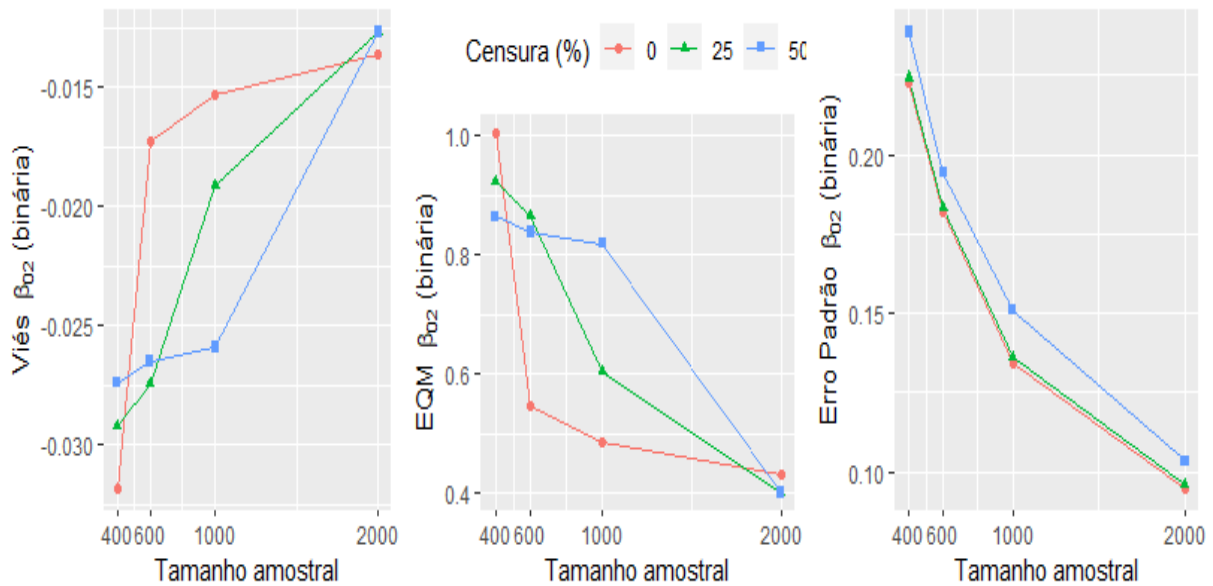


Figura E.59: Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{02} (binária) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

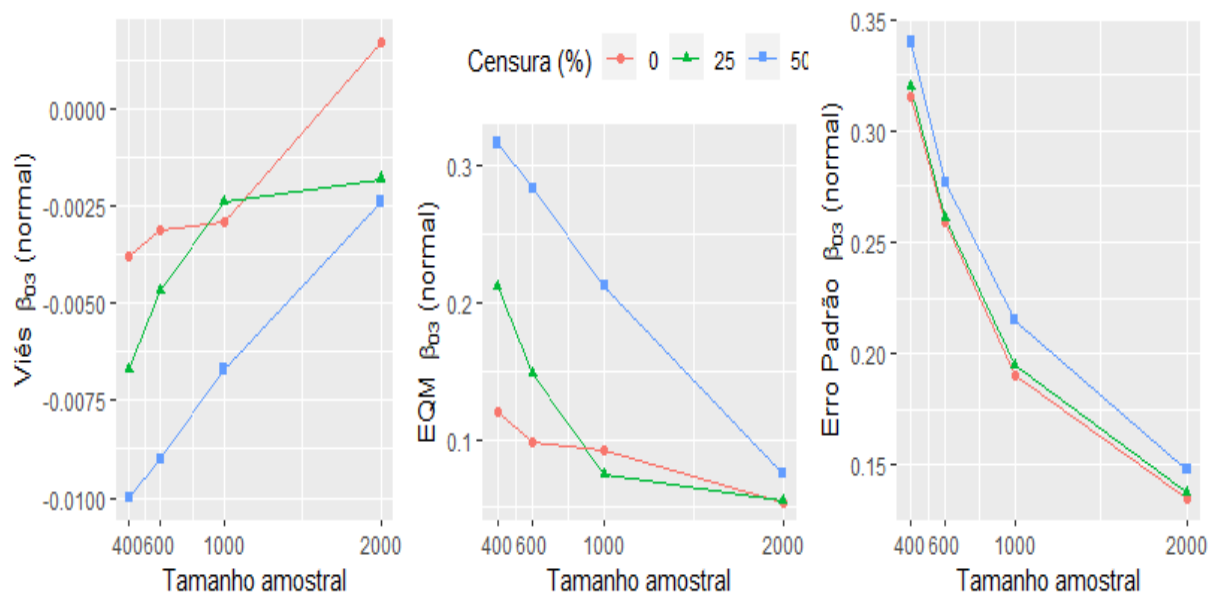


Figura E.60: Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{03} (normal) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

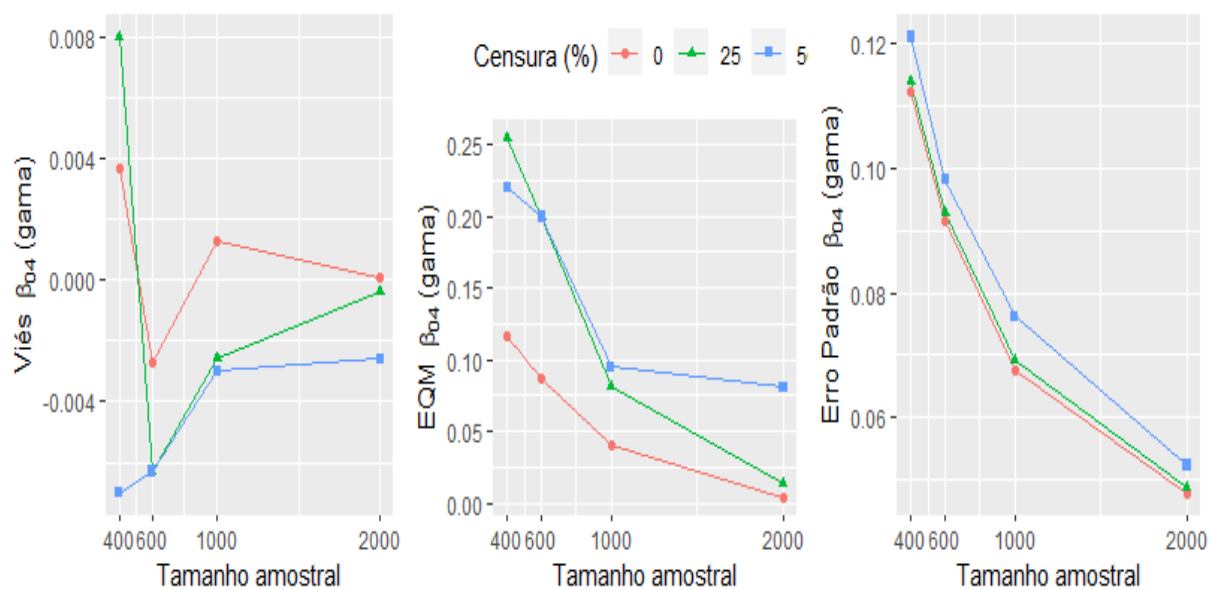


Figura E.61: Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{04} (gama) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

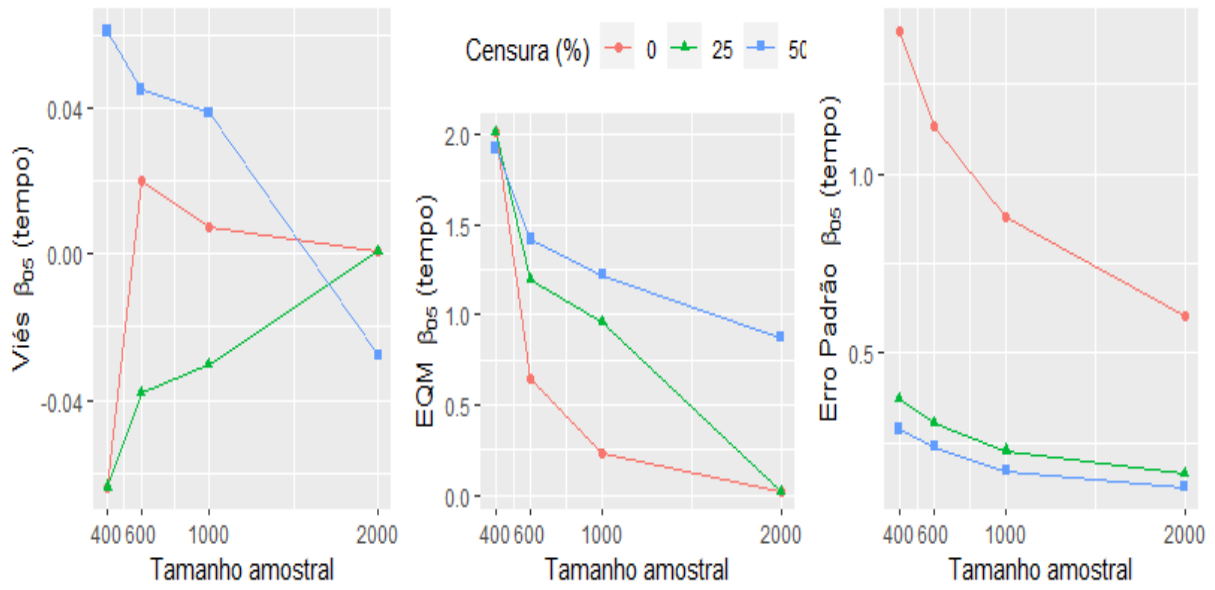


Figura E.62: Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{05} (tempo) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

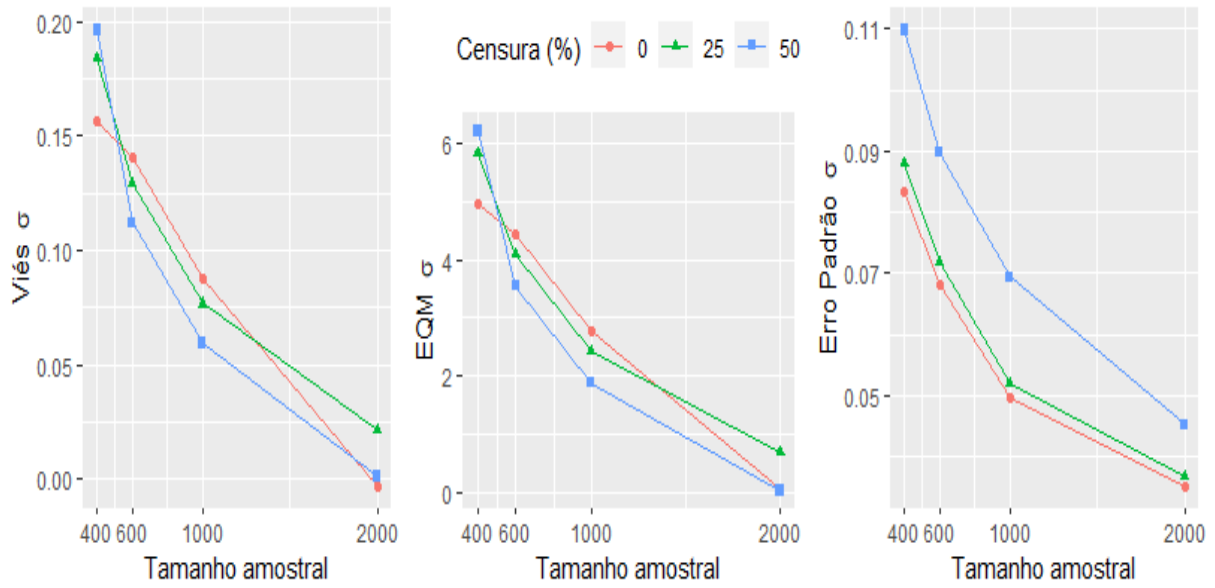


Figura E.63: Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de σ para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

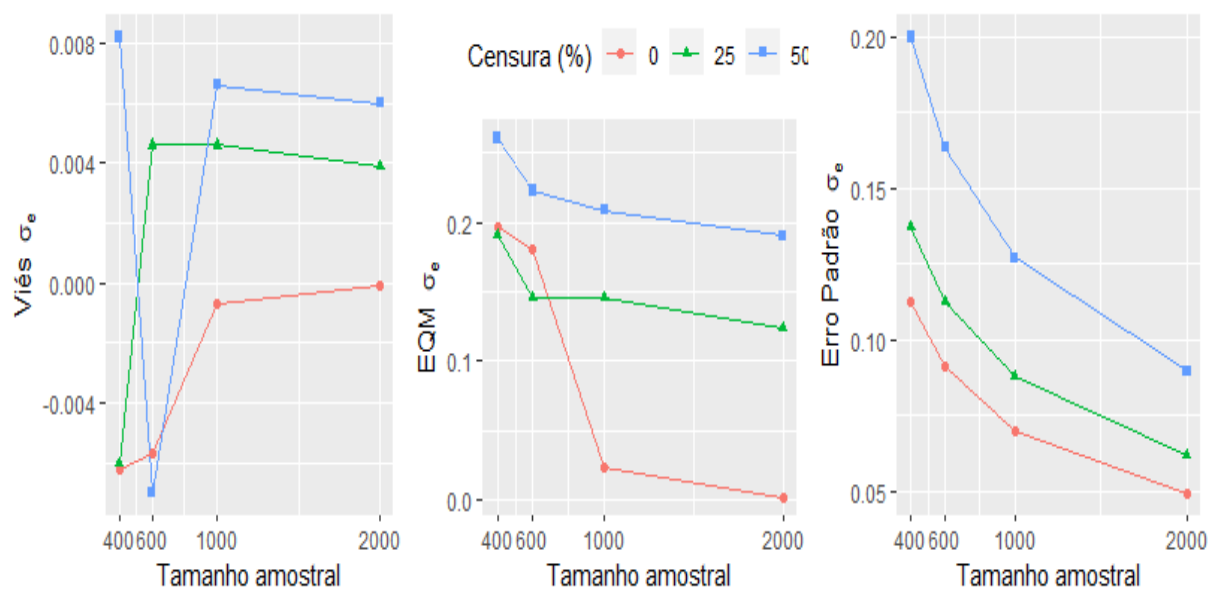


Figura E.64: Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de σ_e para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

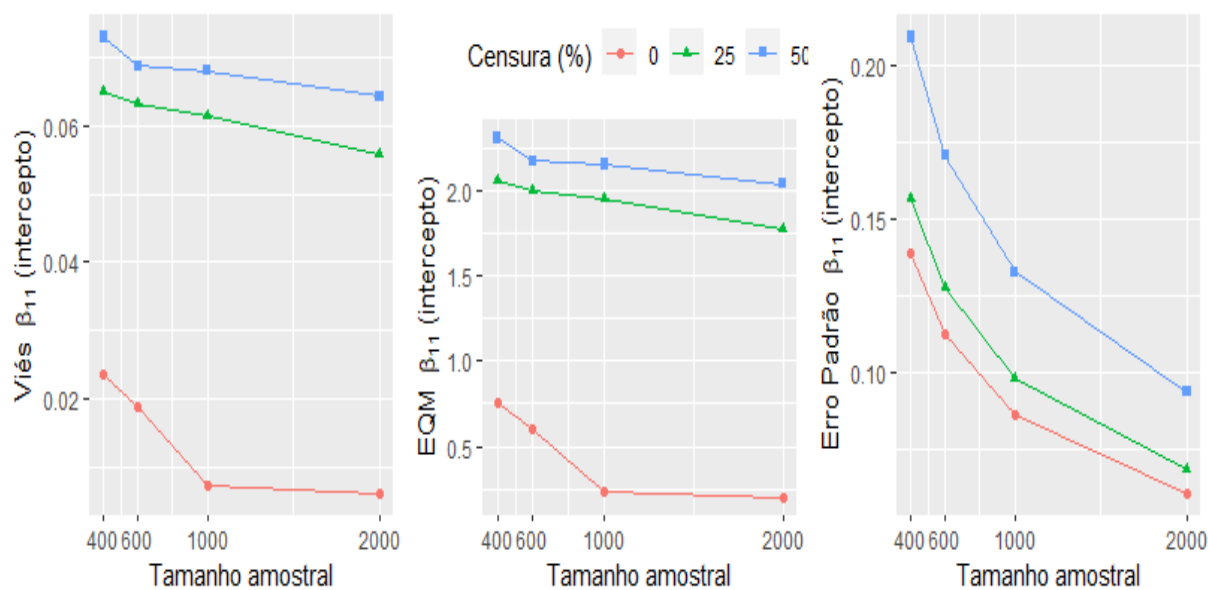


Figura E.65: Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{11} (intercepto) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

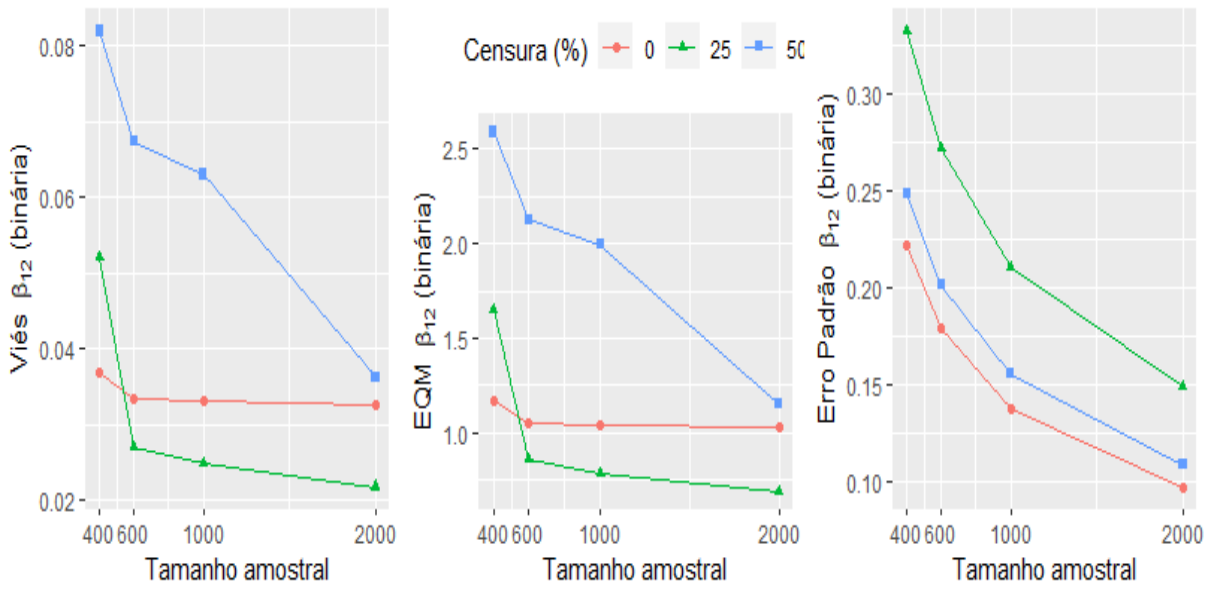


Figura E.66: Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{12} (binária) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

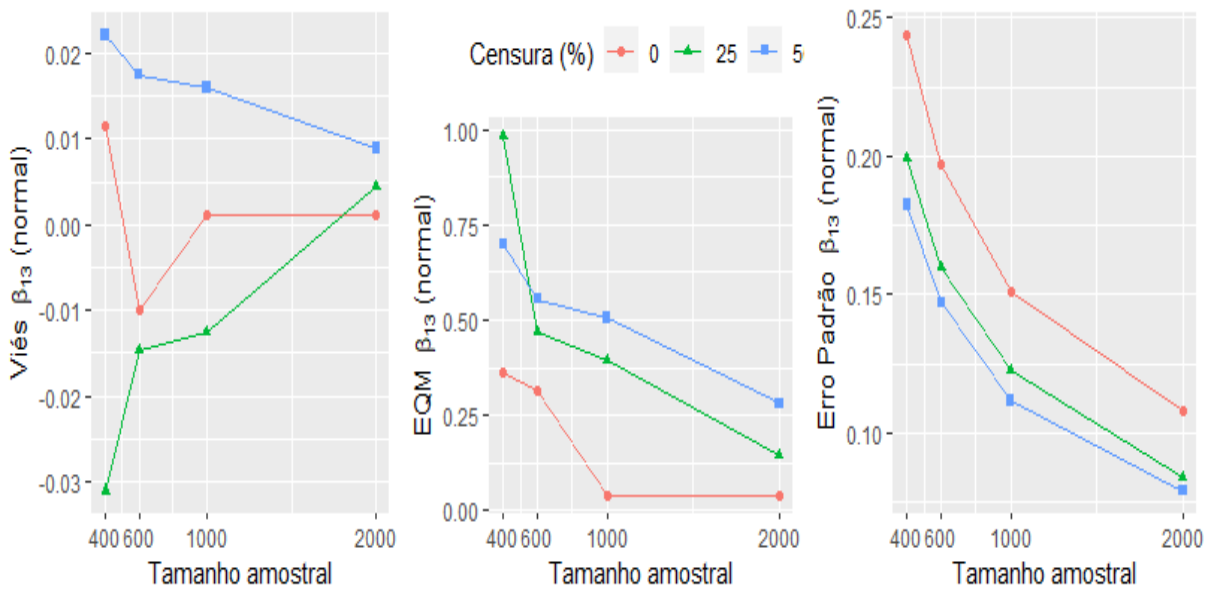


Figura E.67: Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{13} (normal) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

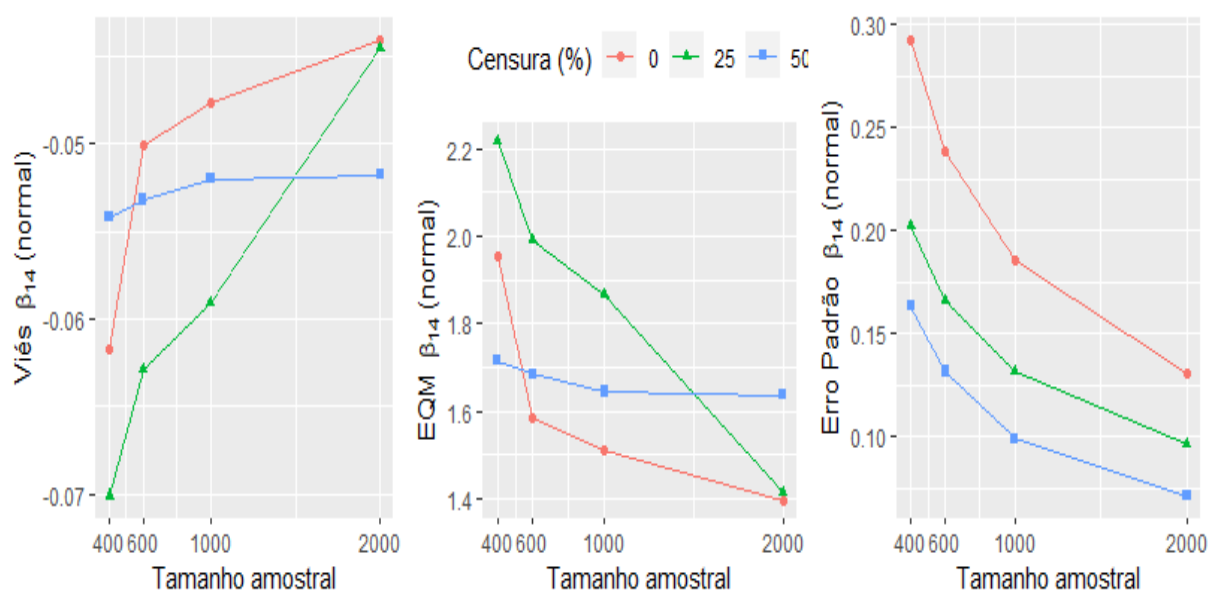


Figura E.68: Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{14} (normal) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

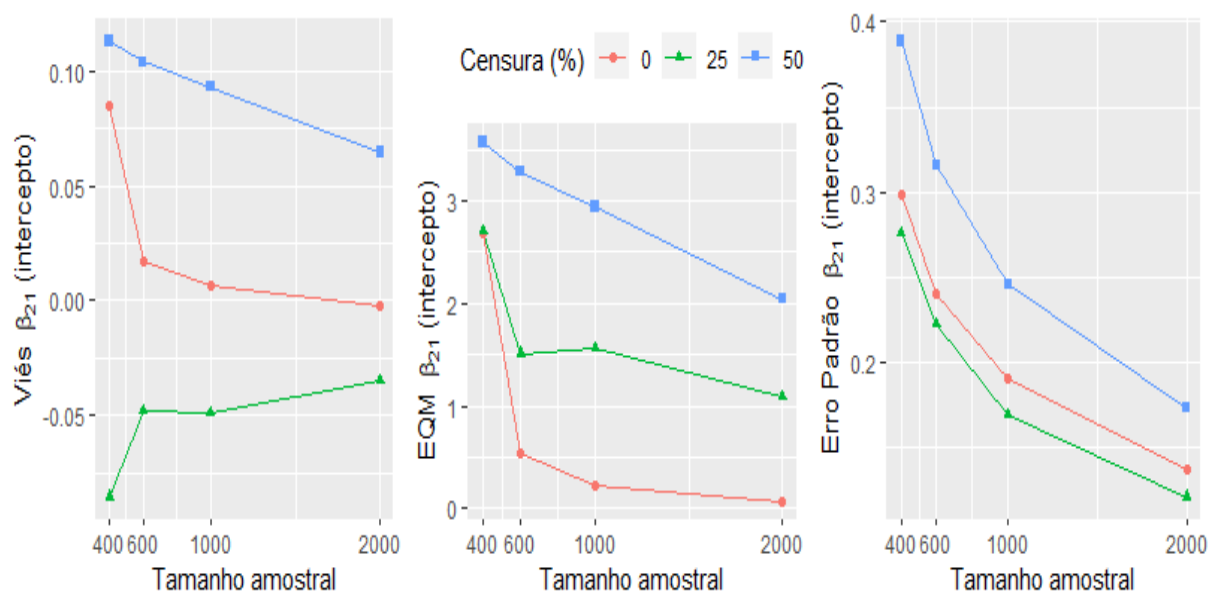


Figura E.69: Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{21} (intercepto) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

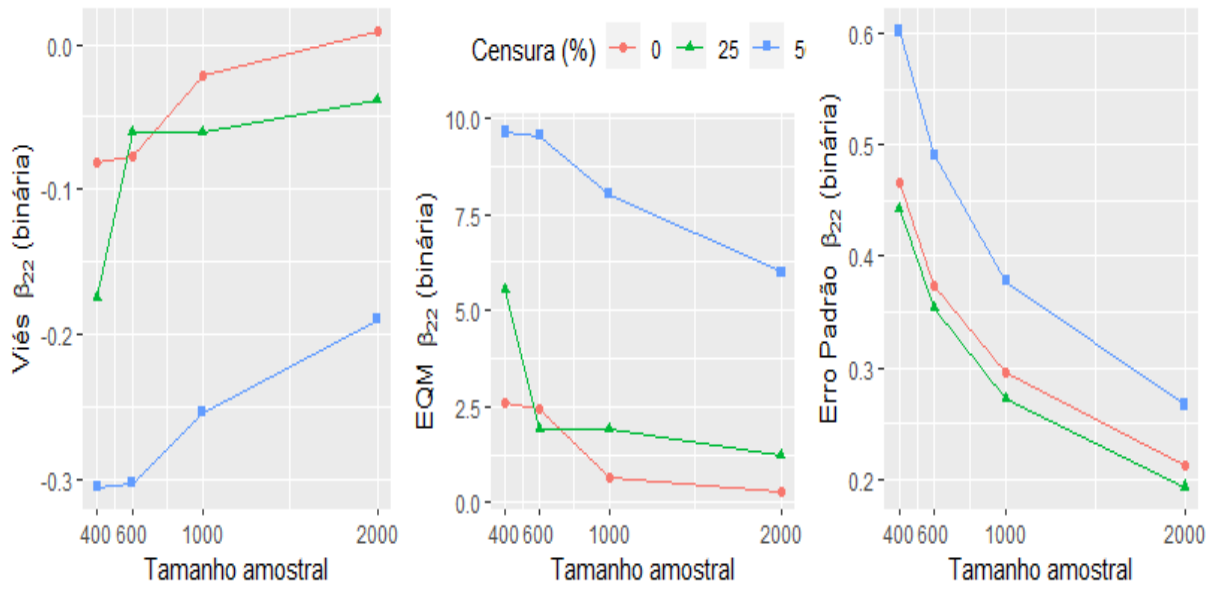


Figura E.70: Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{22} (binária) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

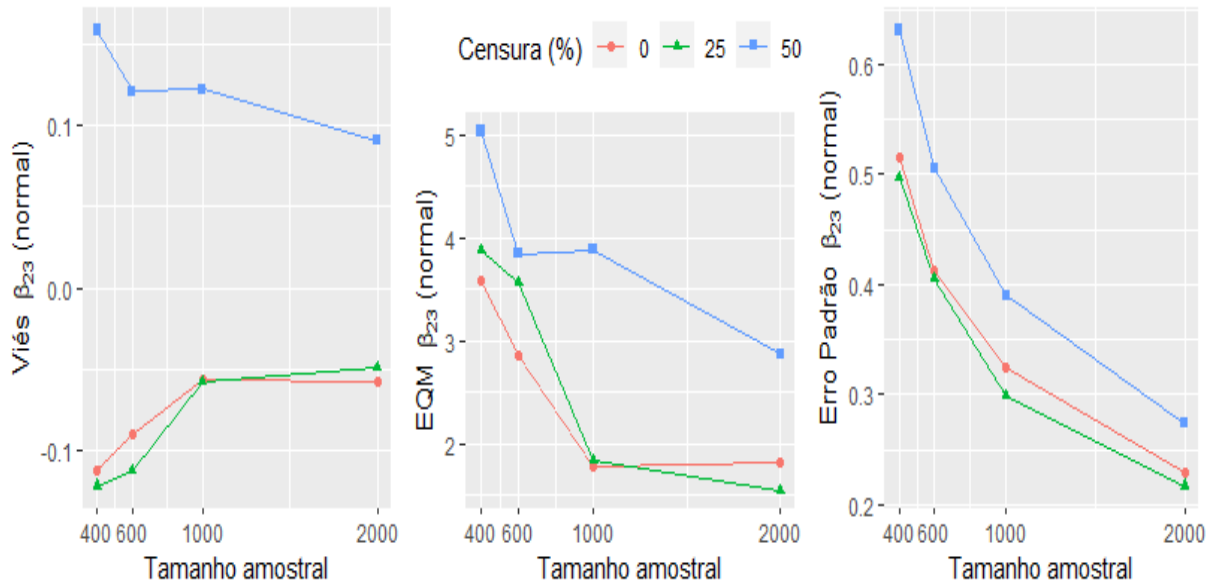


Figura E.71: Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{23} (normal) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

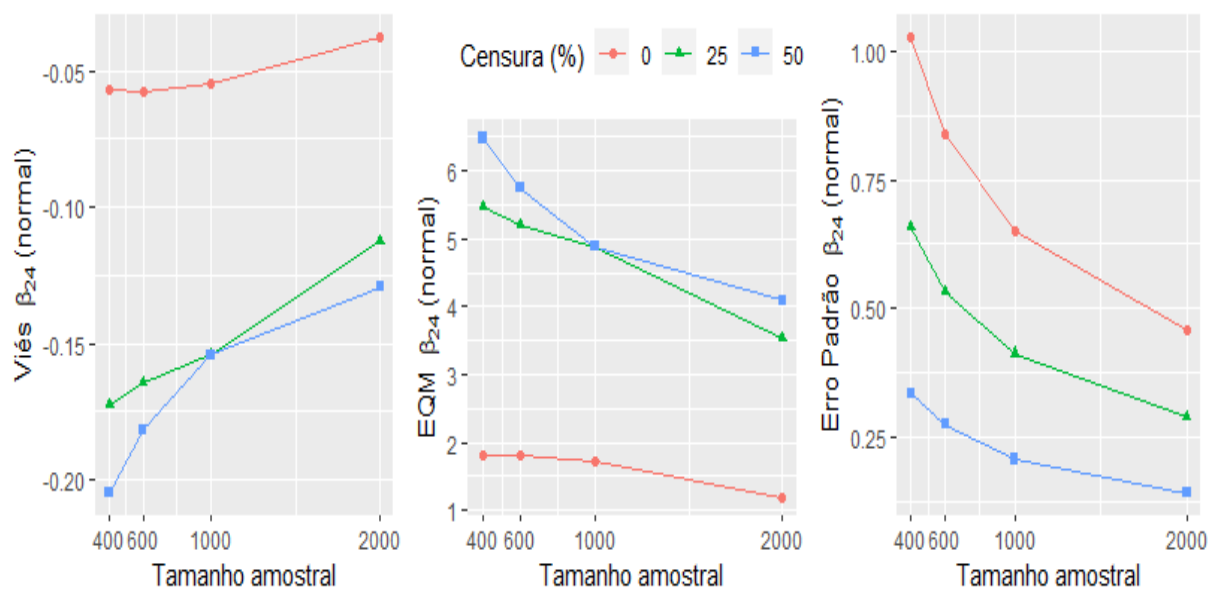


Figura E.72: Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{24} (normal) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

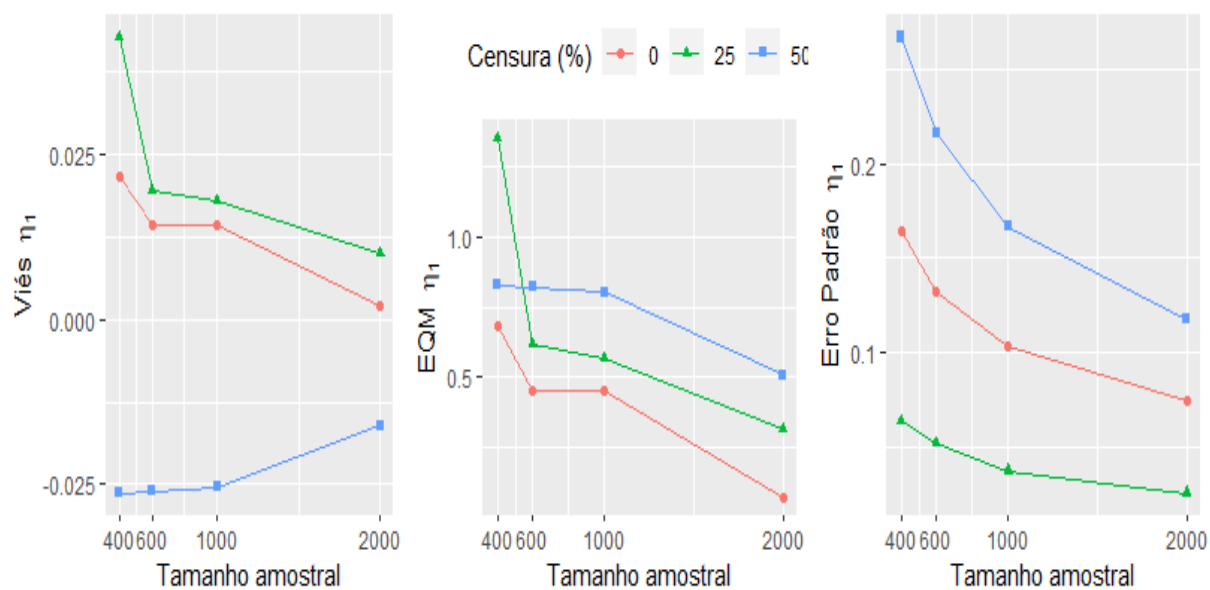


Figura E.73: Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de η_1 positivo segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

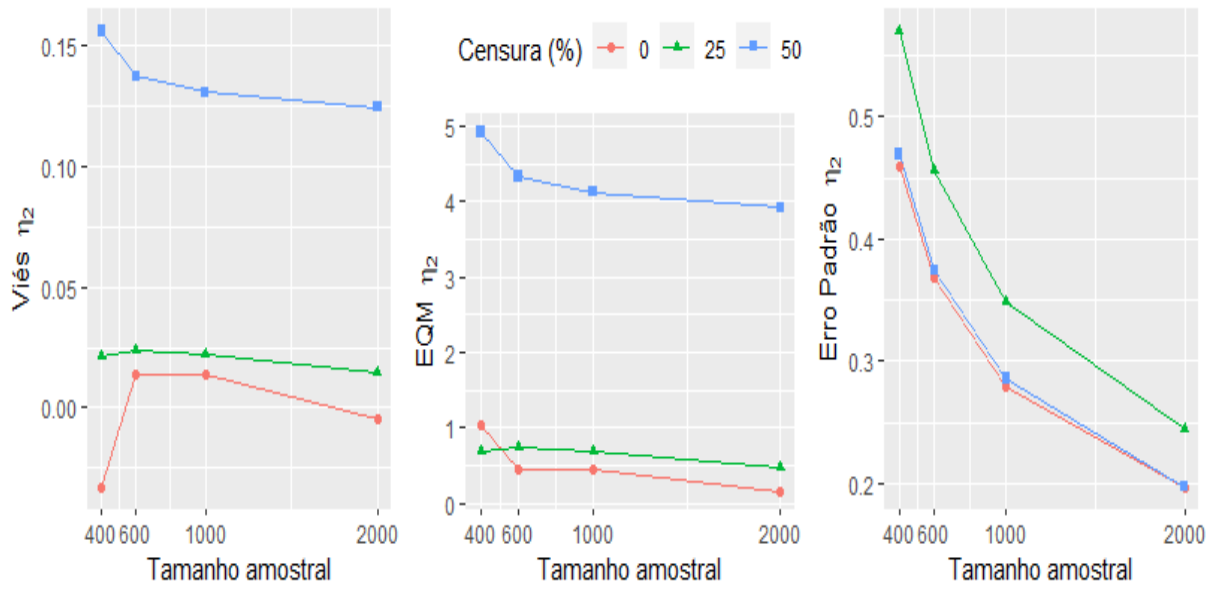


Figura E.74: Modelo Fine Gray: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de η_2 positivo segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

E.3 Modelo Conjunto da Mistura Semiparamétrica

E.3.1 Falhas e parâmetro de associação $(\eta_1, \eta_2) = (-0, 2; -0, 25)$

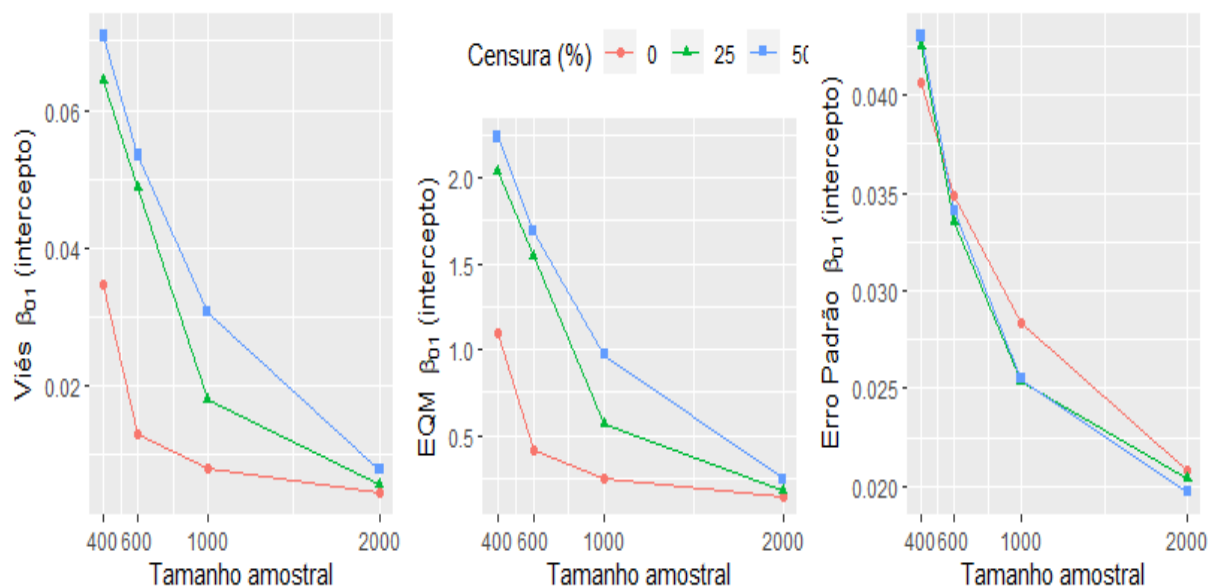


Figura E.75: Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{01} (intercepto) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

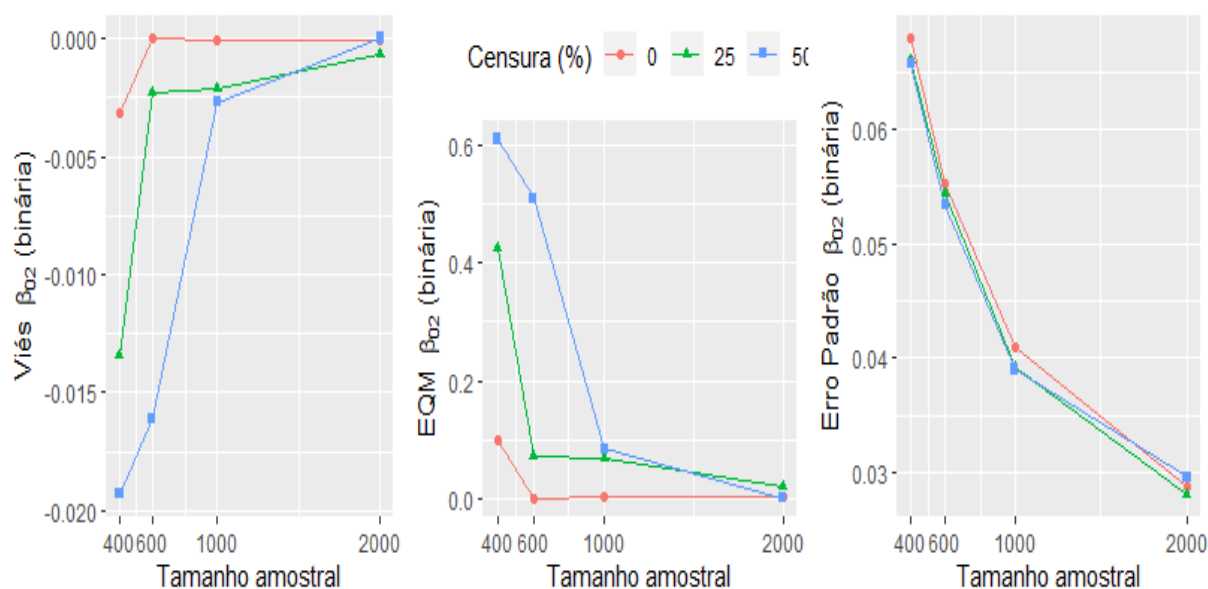


Figura E.76: Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{02} (binária) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

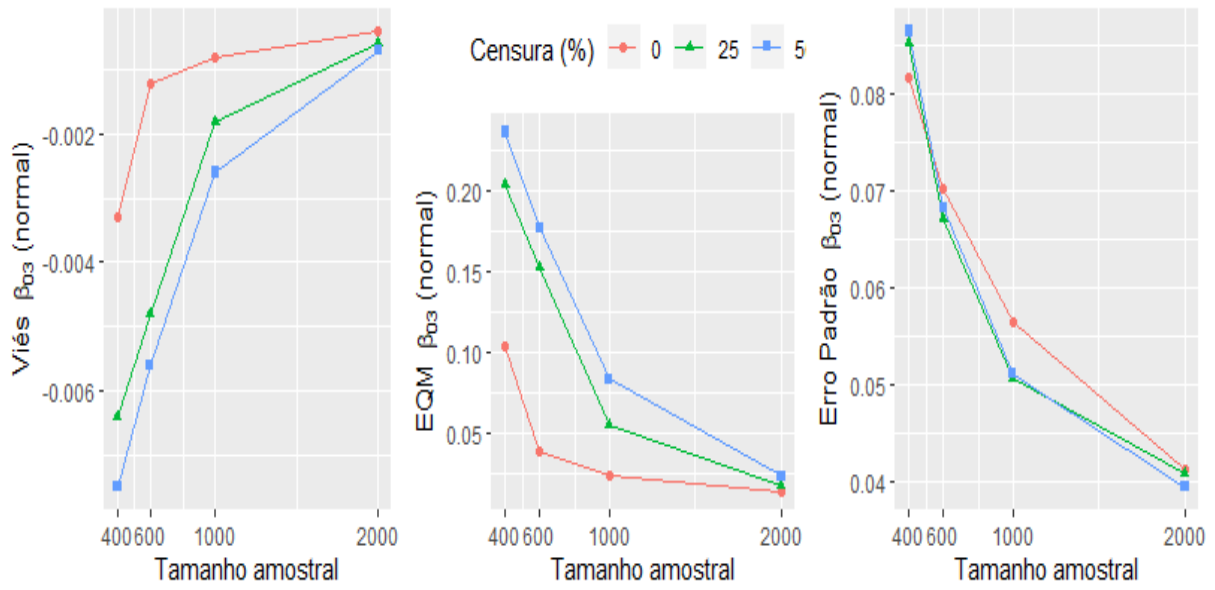


Figura E.77: Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{03} (normal) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

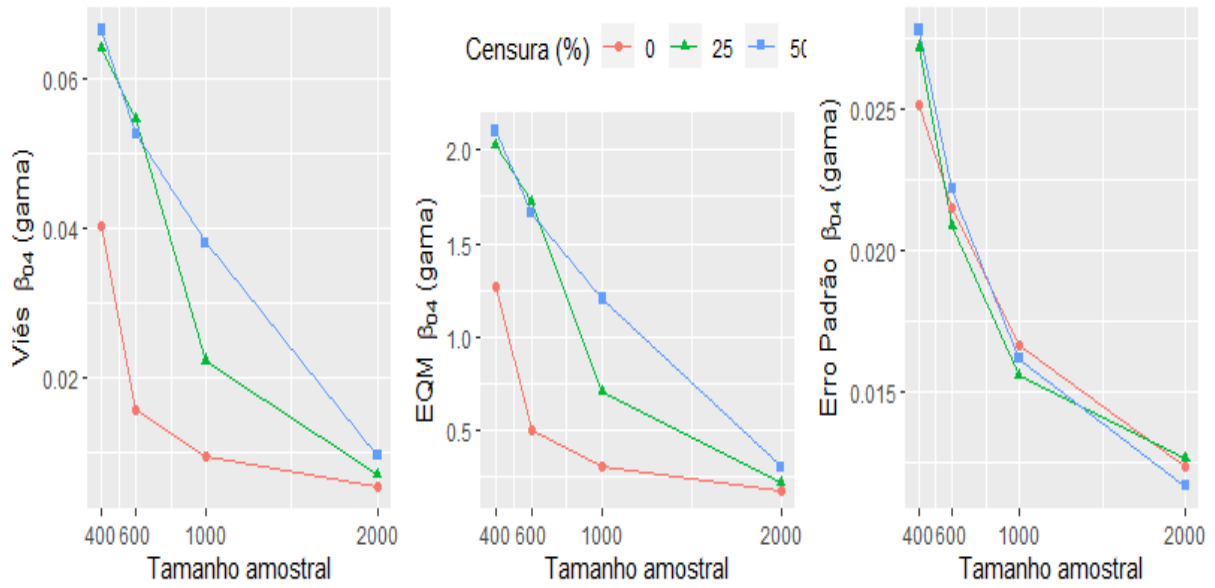


Figura E.78: Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{04} (gama) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

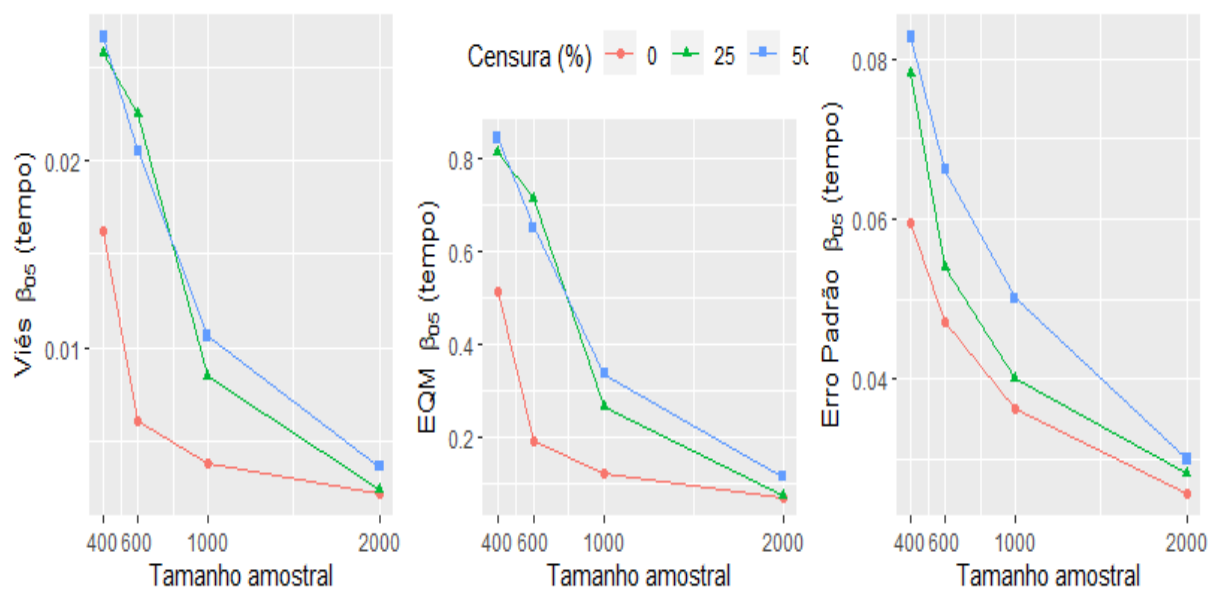


Figura E.79: Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{05} (tempo) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

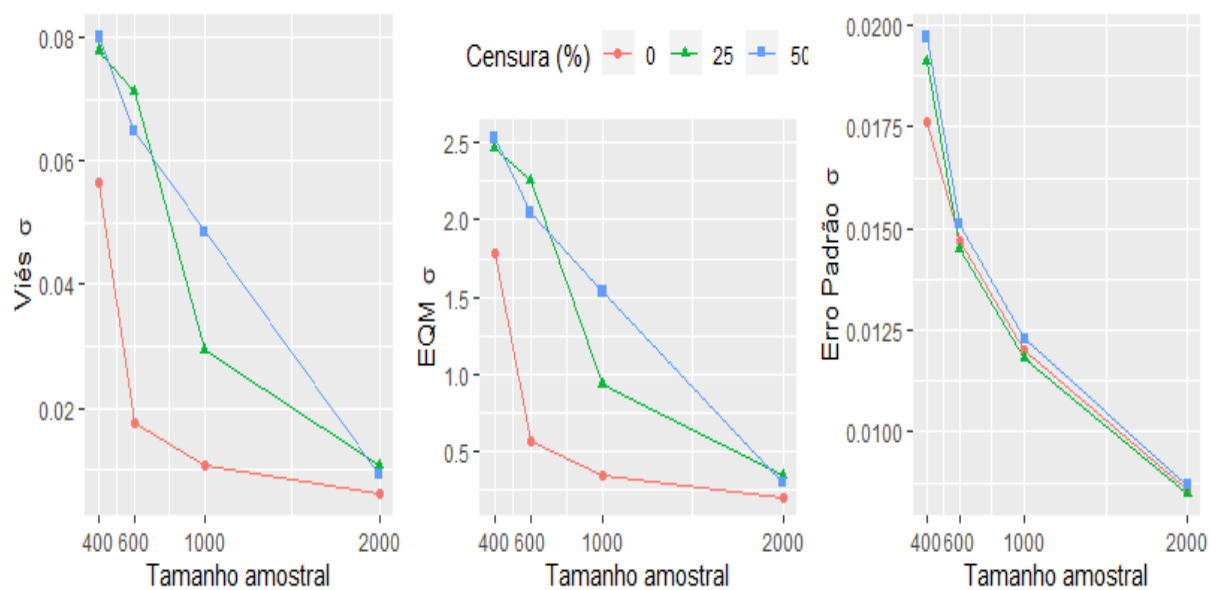


Figura E.80: Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de σ para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

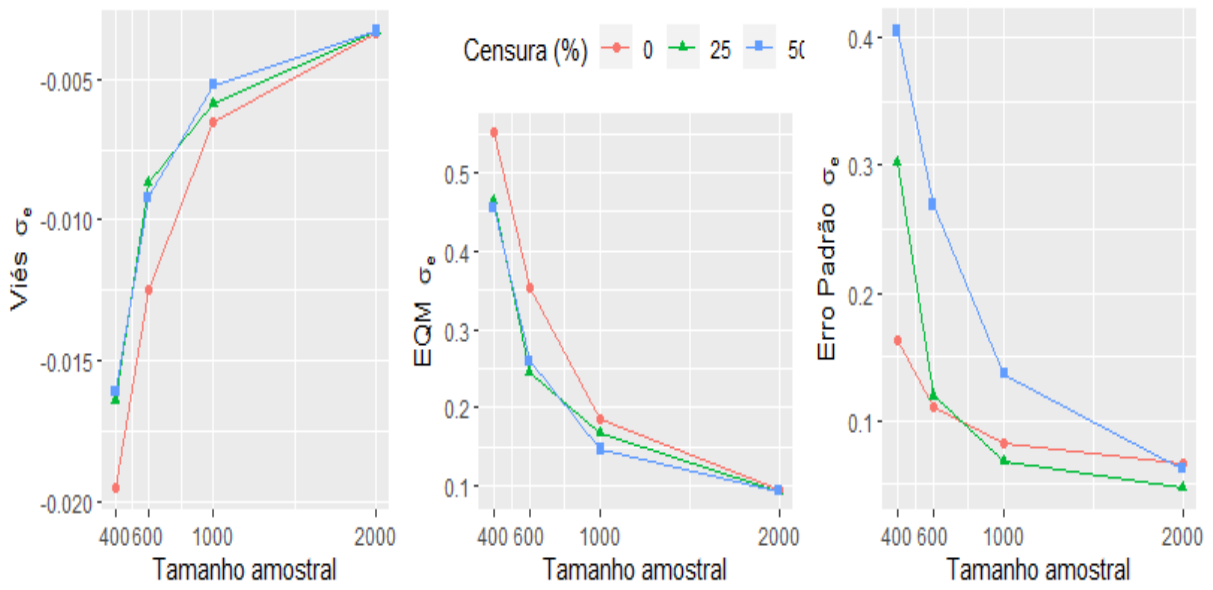


Figura E.81: Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de σ_e para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

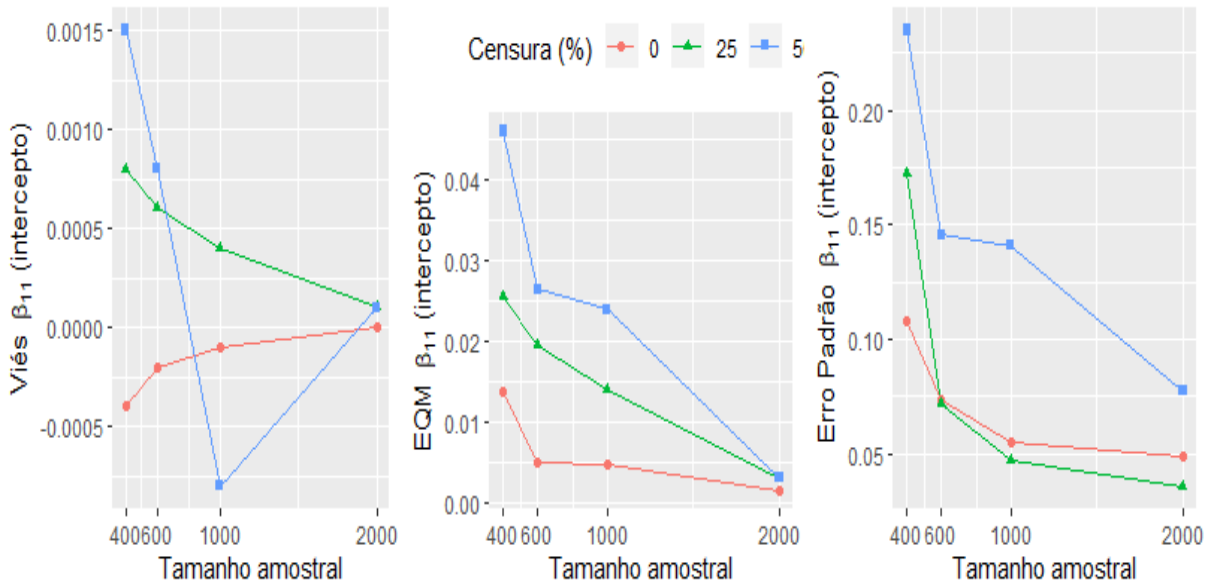


Figura E.82: Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{11} (intercepto) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

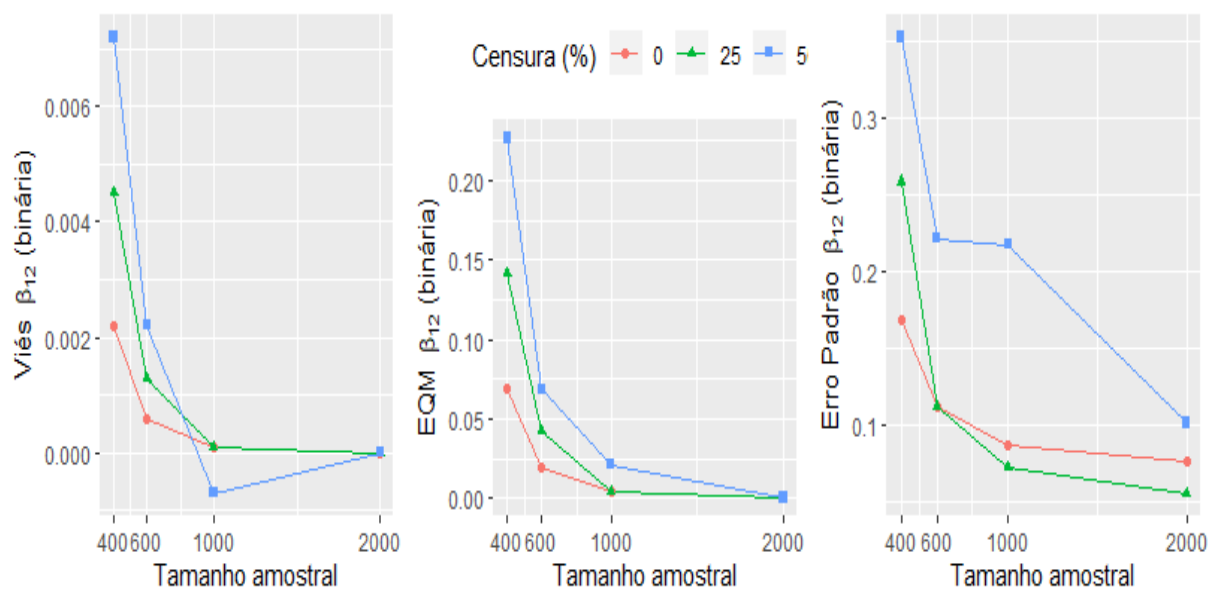


Figura E.83: Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{12} (binária) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

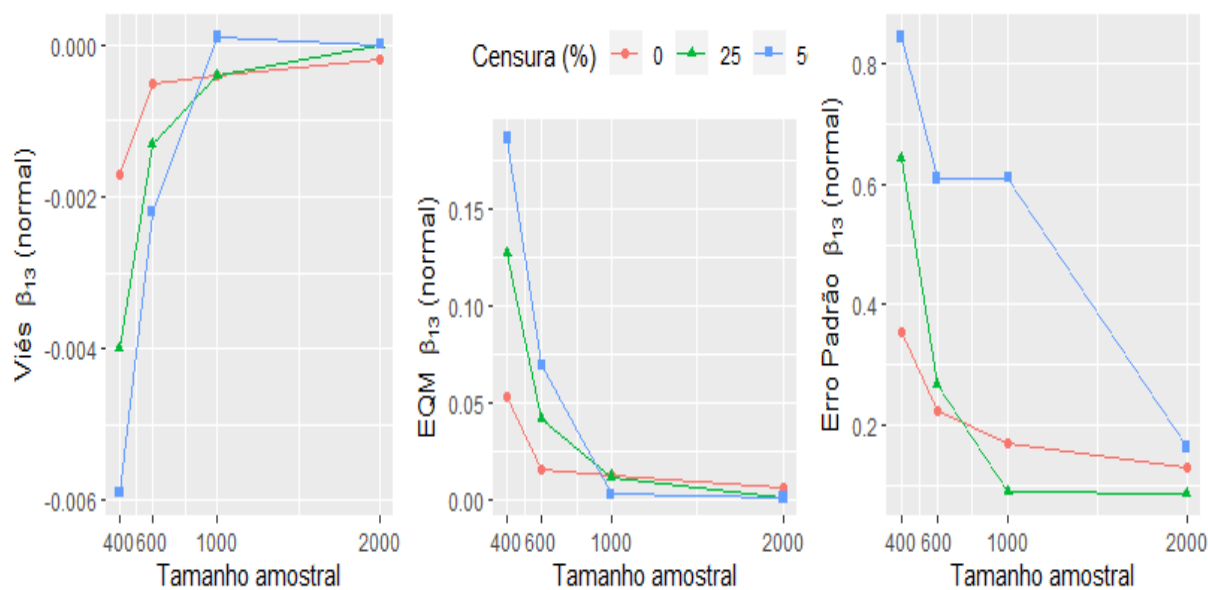


Figura E.84: Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{13} (normal) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

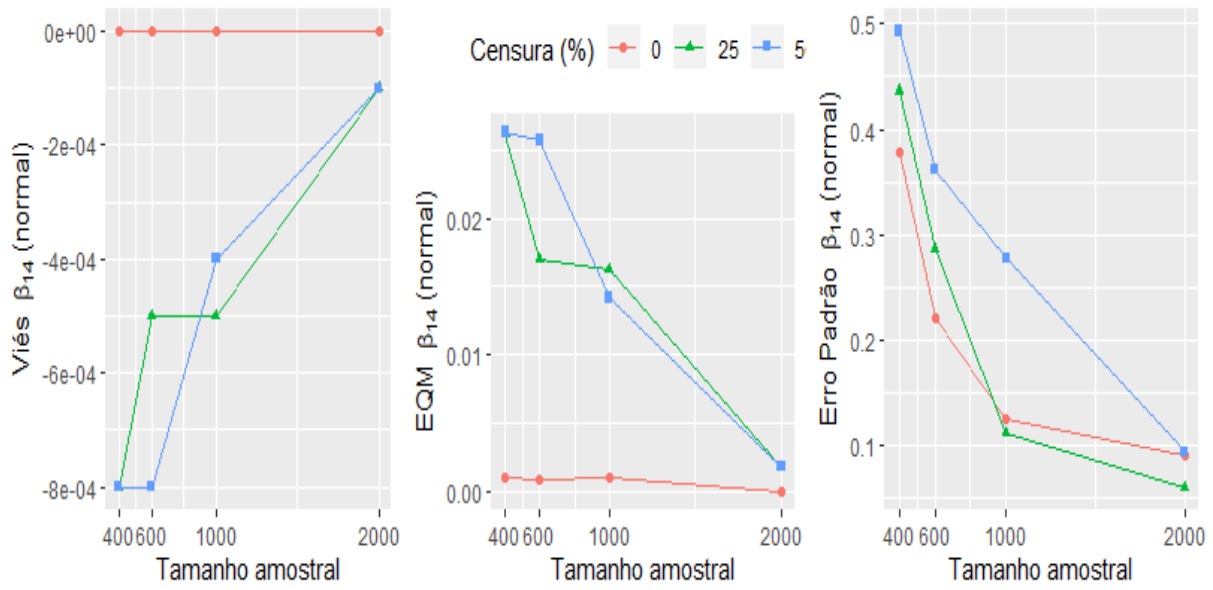


Figura E.85: Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{14} (normal) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

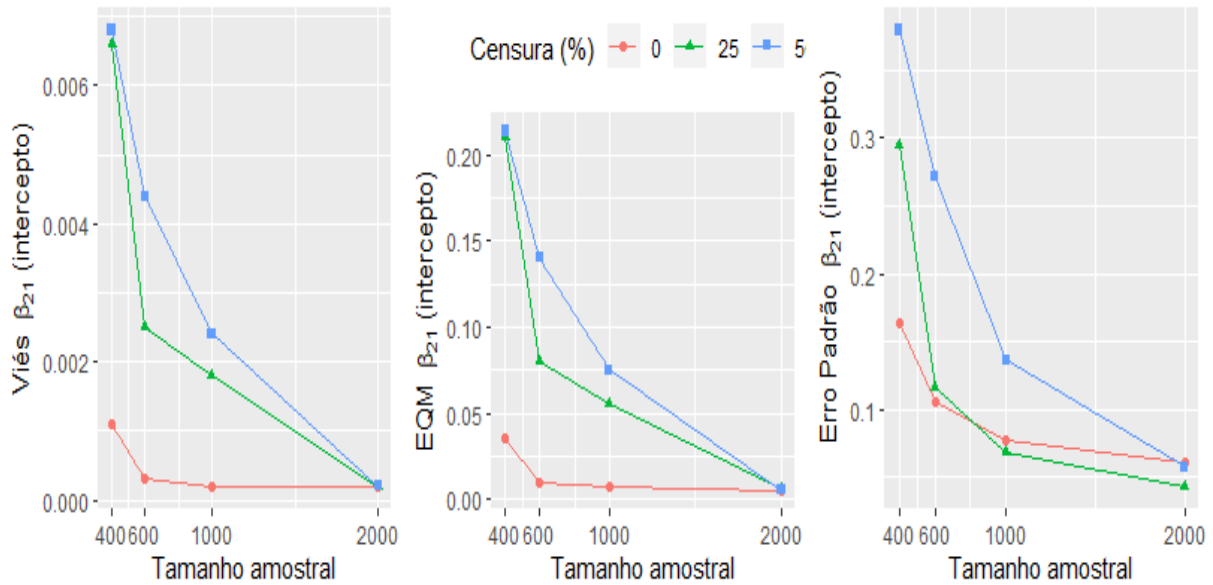


Figura E.86: Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{21} (intercepto) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

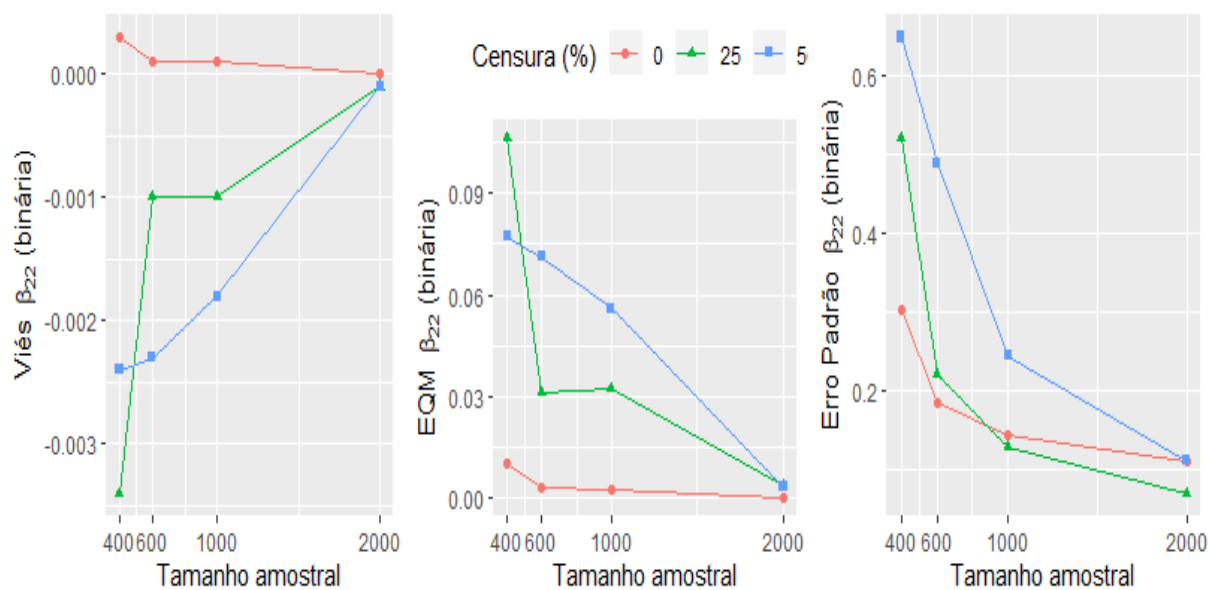


Figura E.87: Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{22} (binária) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

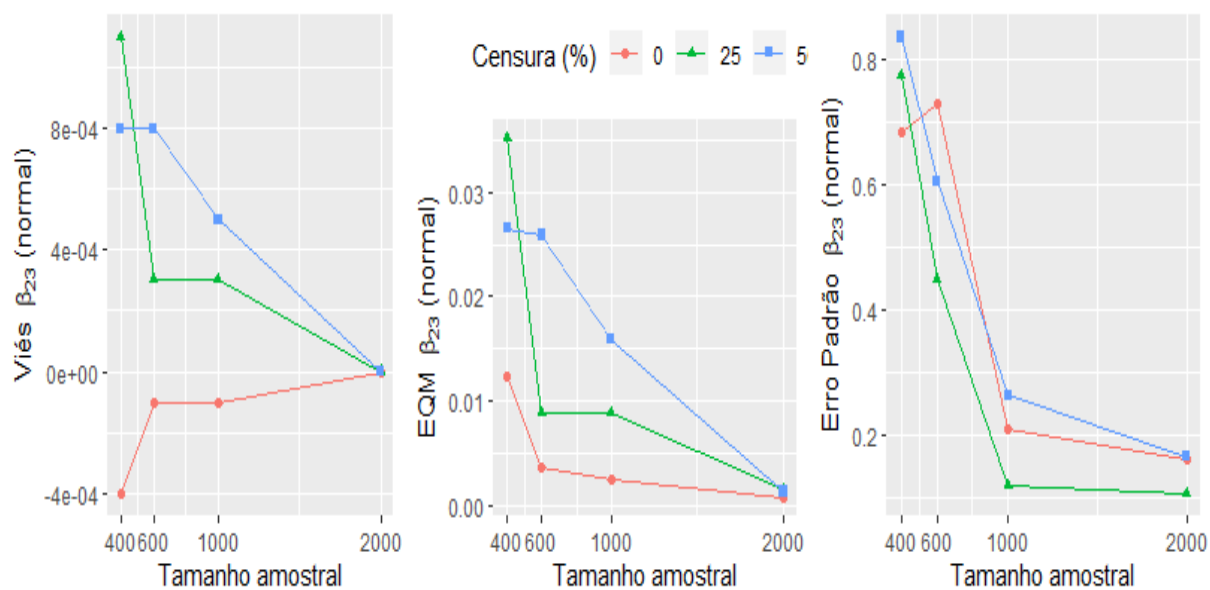


Figura E.88: Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{23} (normal) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

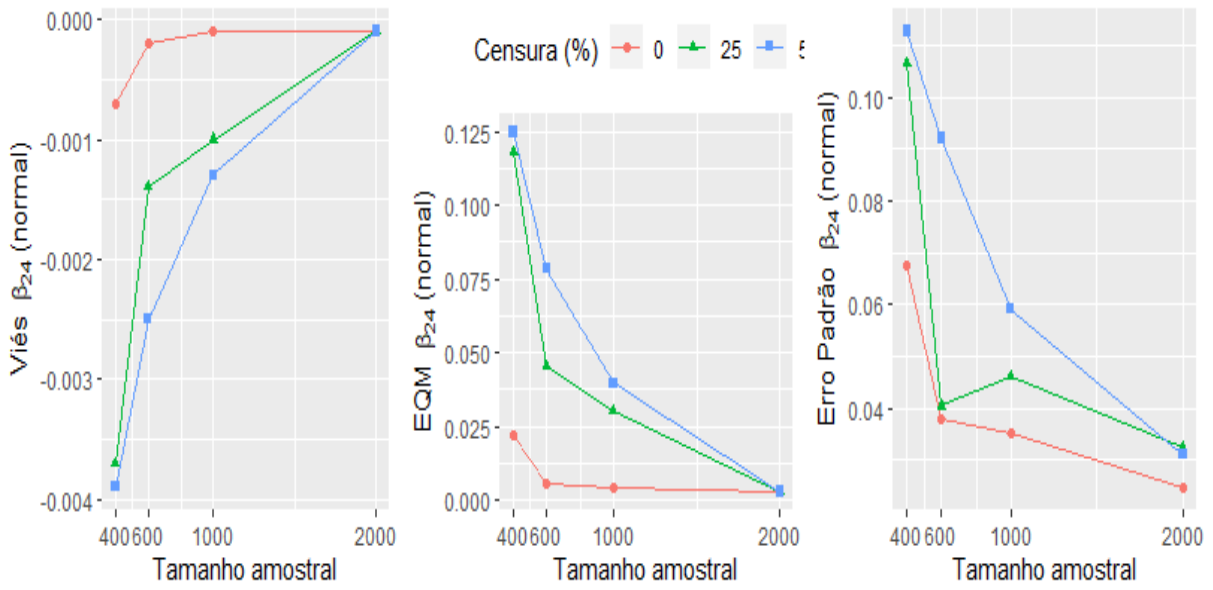


Figura E.89: Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{24} (normal) para η_1 e η_2 negativos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

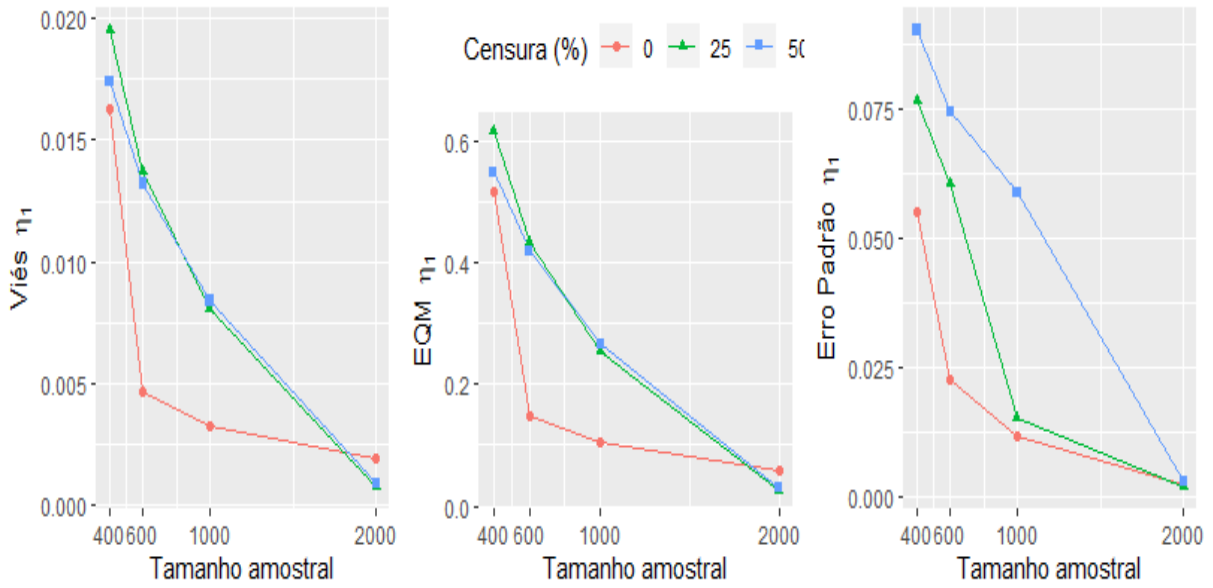


Figura E.90: Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de η_1 negativo segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

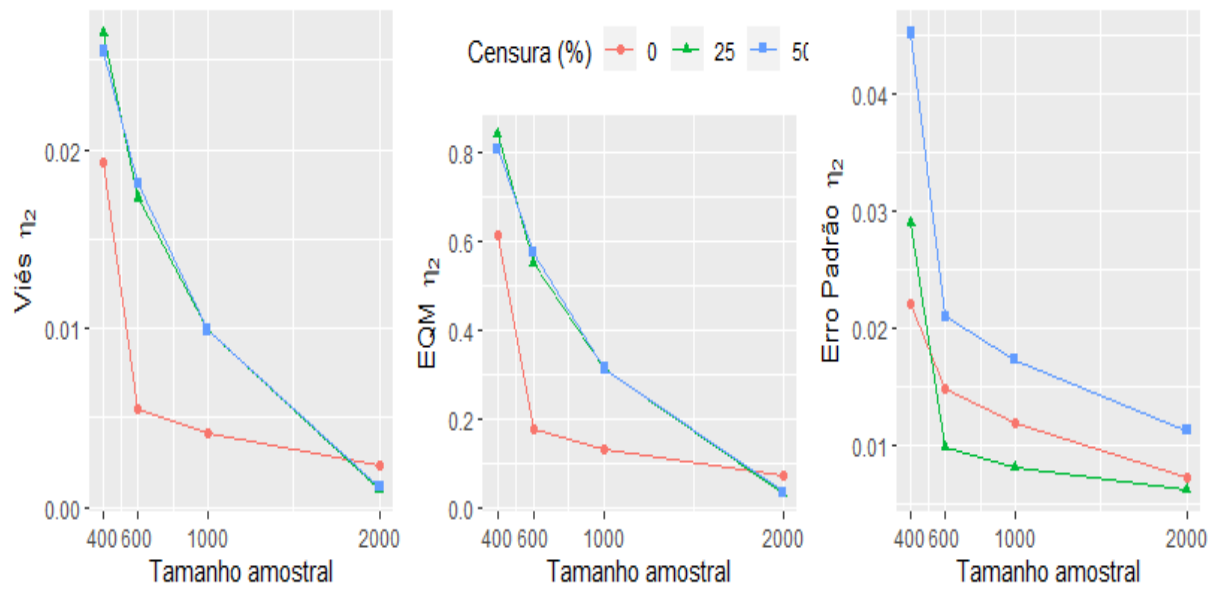


Figura E.91: Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de η_2 negativo segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

E.3.2 Falhas e parâmetro de associação $(\eta_1, \eta_2) = (0, 2; 0, 25)$

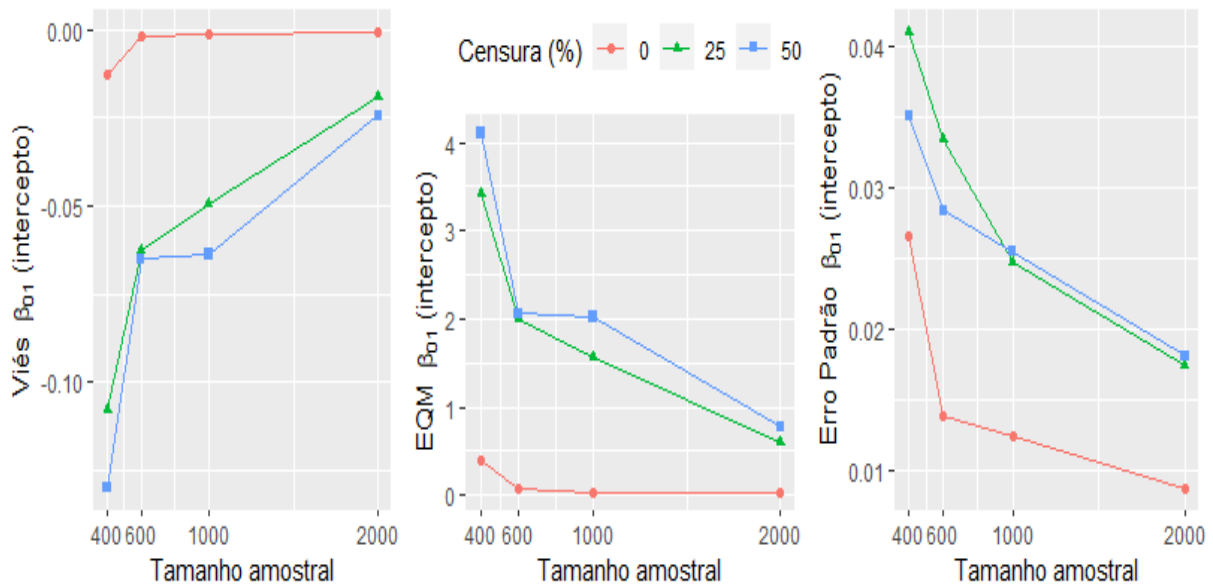


Figura E.92: Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{01} (intercepto) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

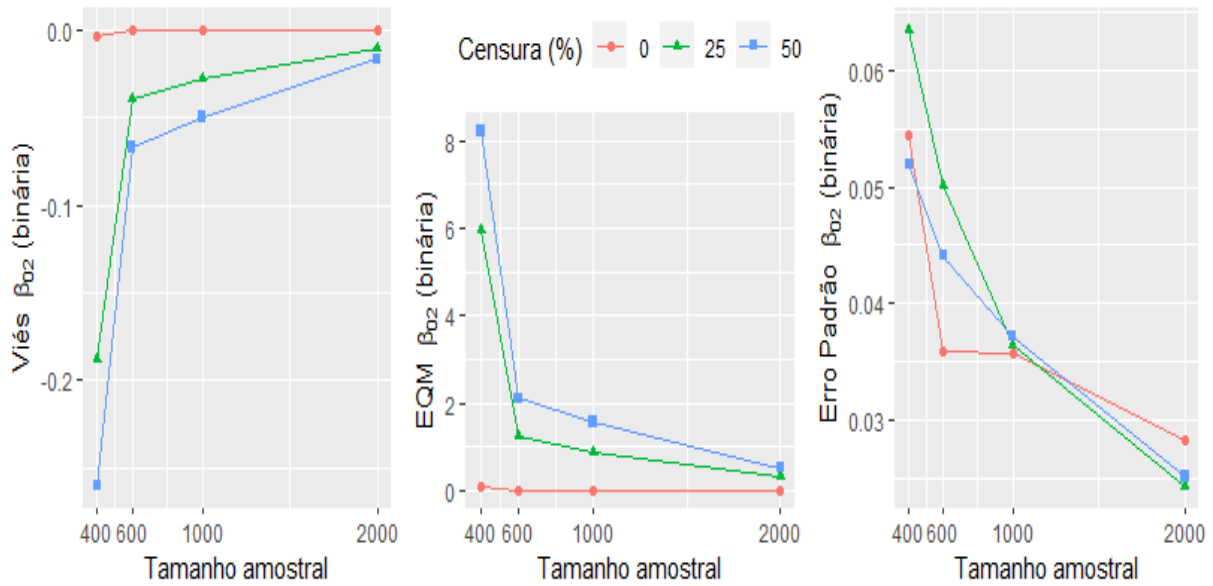


Figura E.93: Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{02} (binária) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

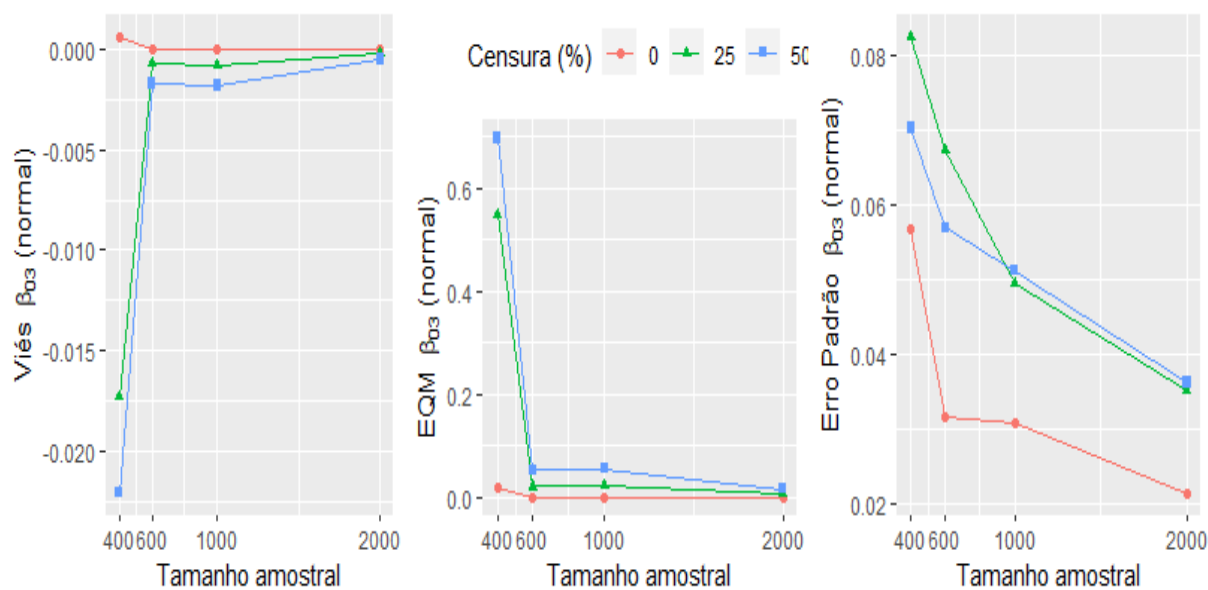


Figura E.94: Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{03} (normal) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

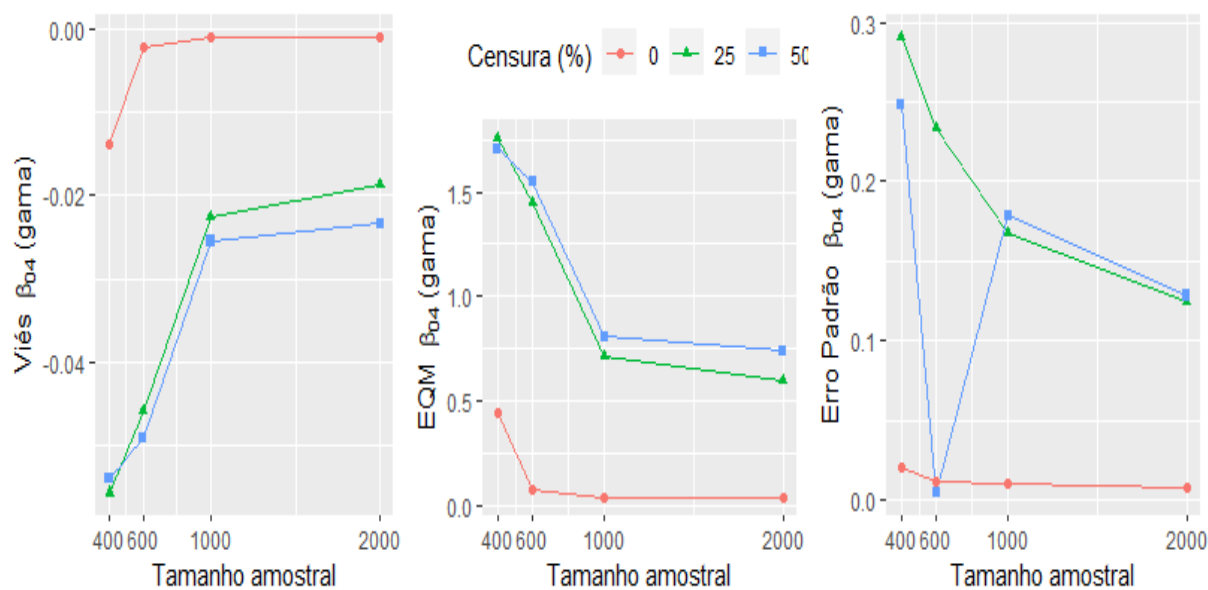


Figura E.95: Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{04} (gama) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

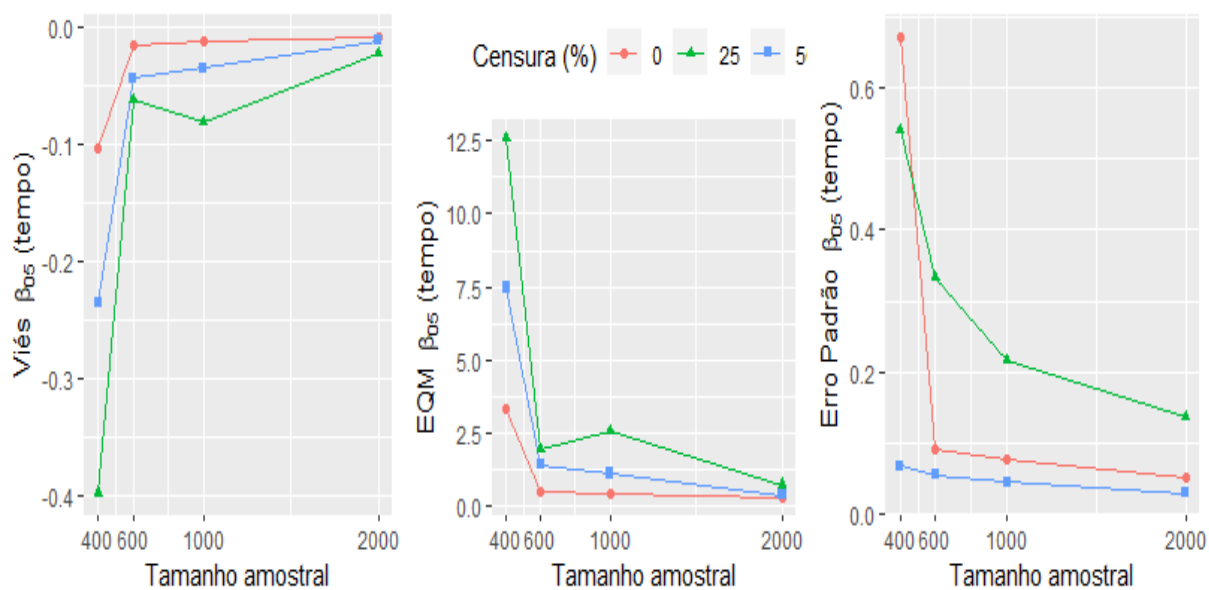


Figura E.96: Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{05} (tempo) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

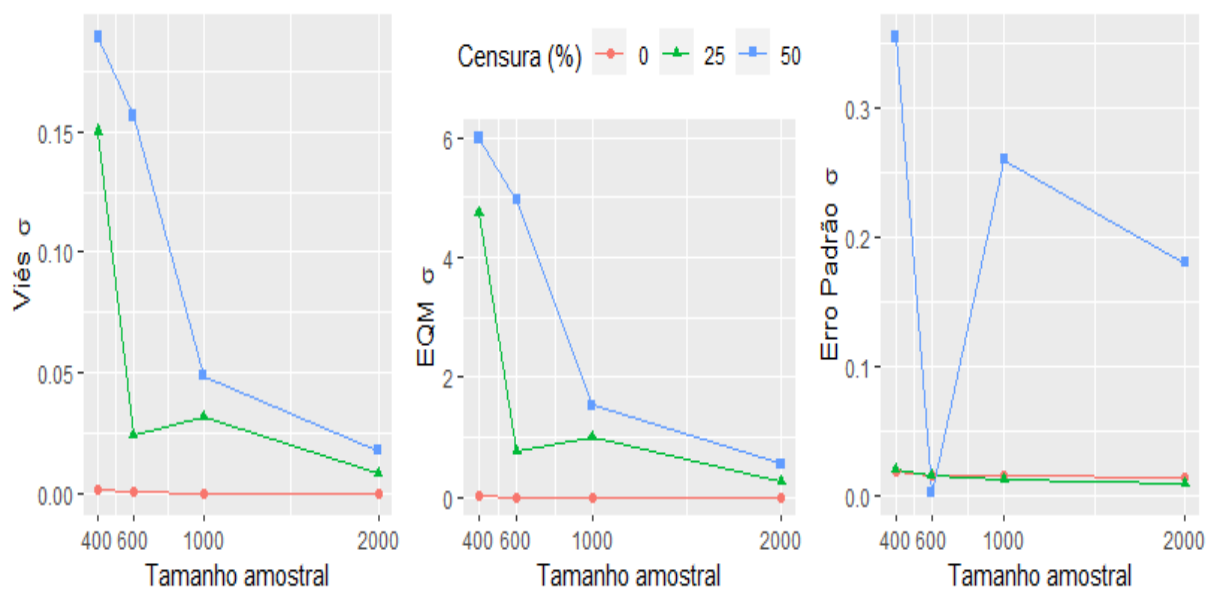


Figura E.97: Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de σ para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

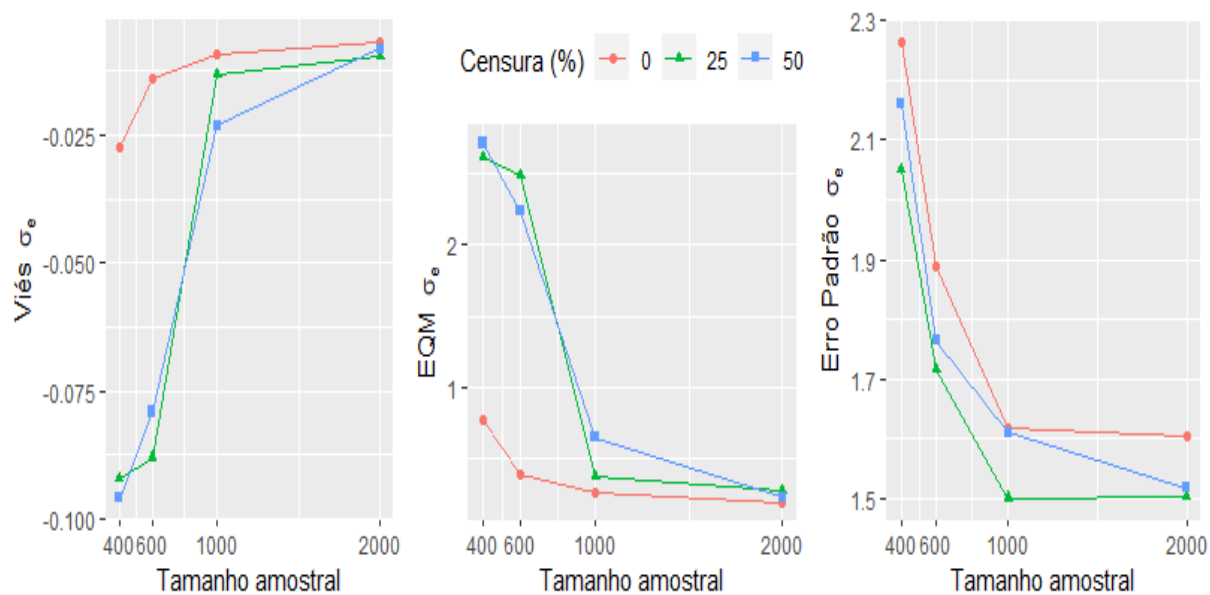


Figura E.98: Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de σ_e para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

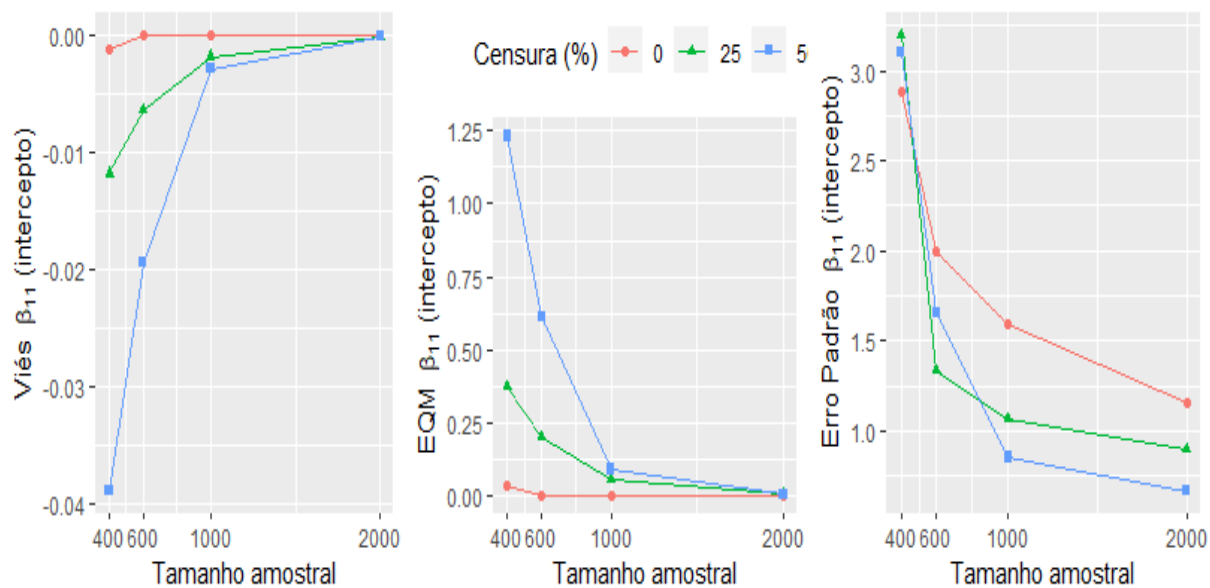


Figura E.99: Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{11} (intercepto) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

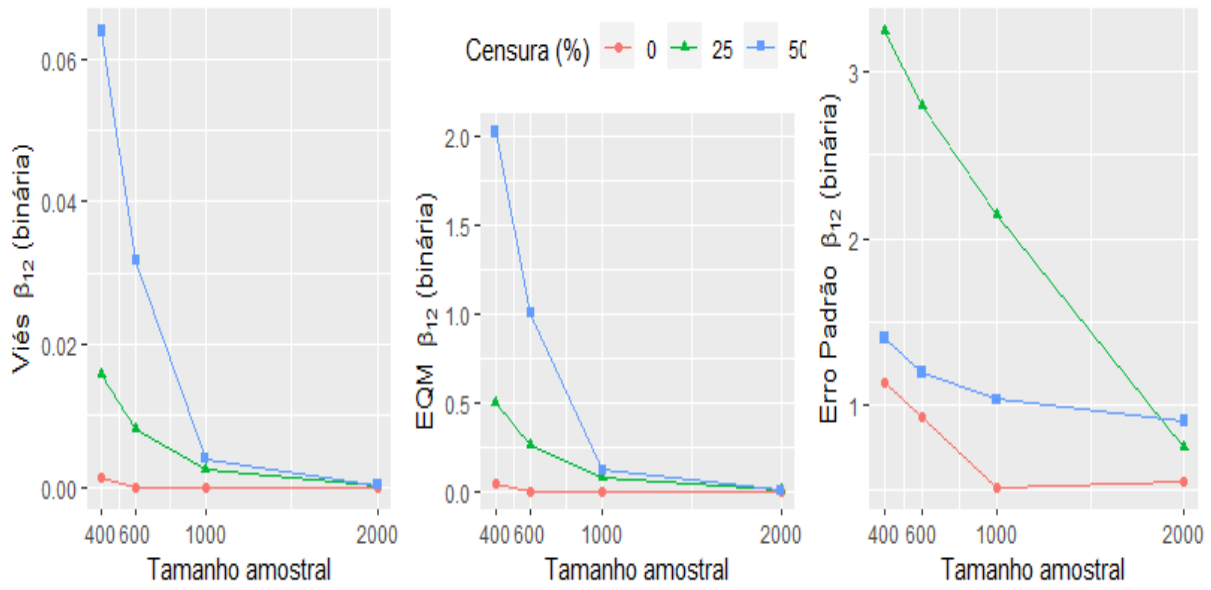


Figura E.100: Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{12} (binária) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

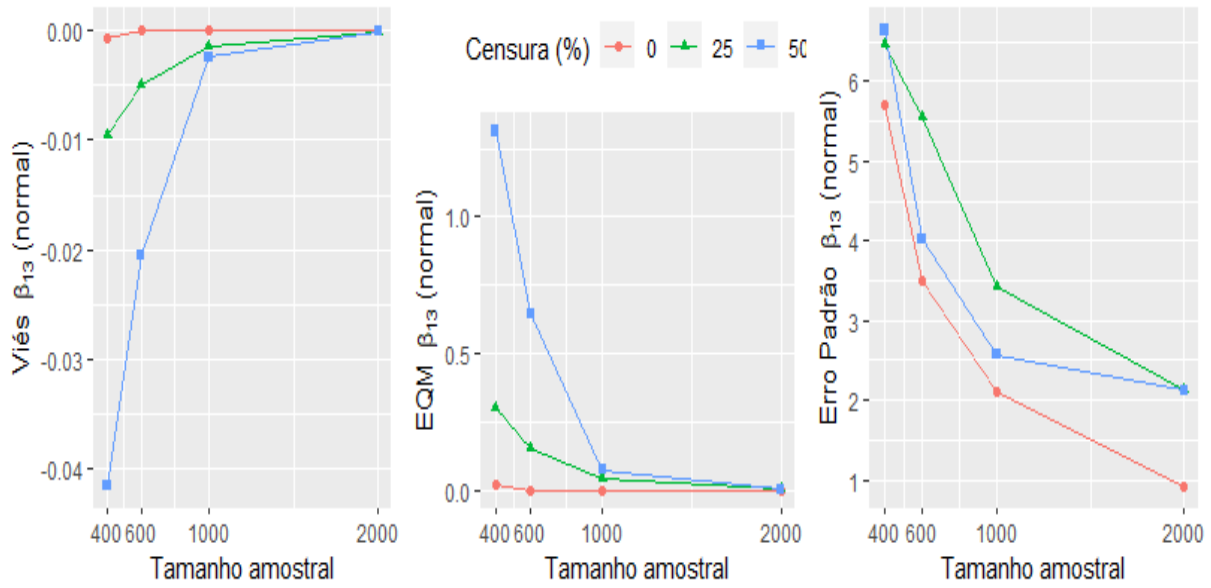


Figura E.101: Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{13} (normal) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

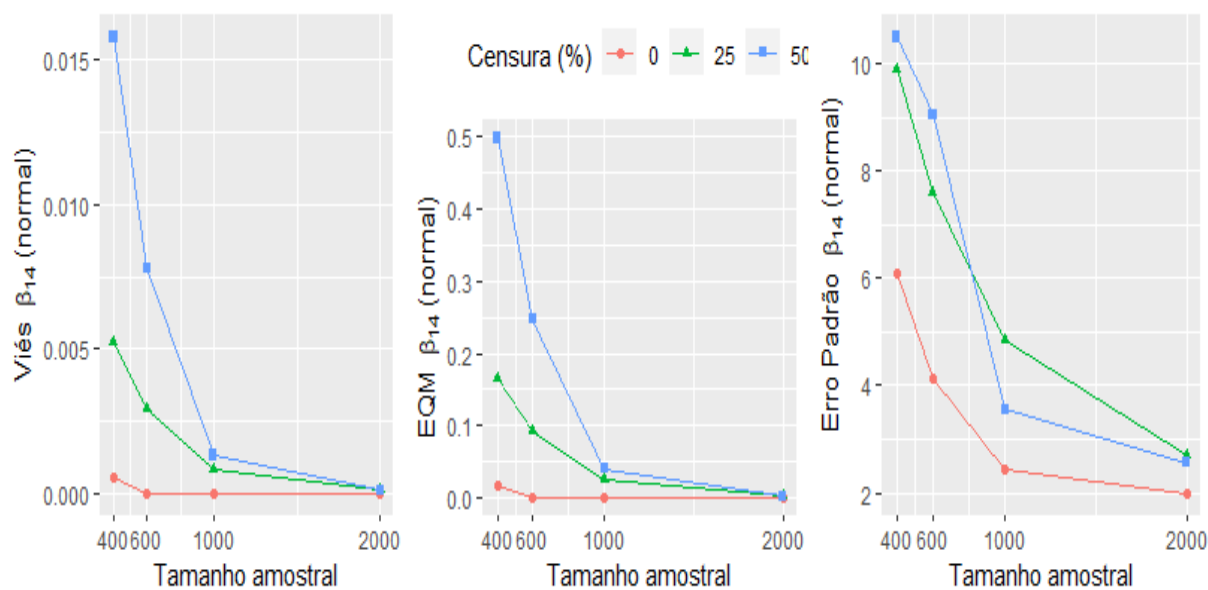


Figura E.102: Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{14} (normal) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

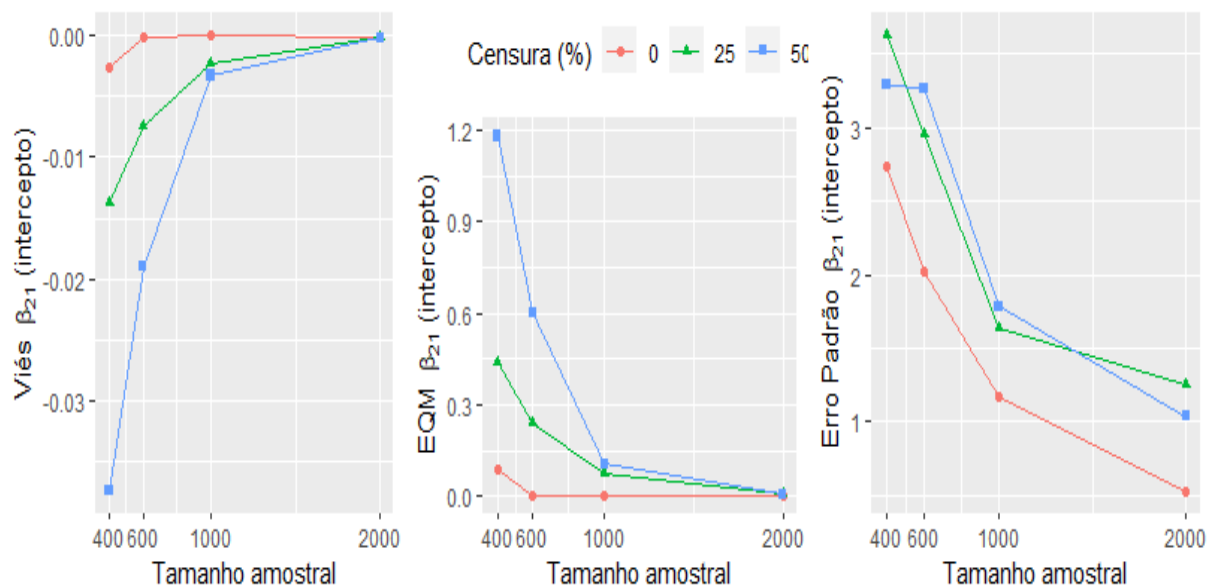


Figura E.103: Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{21} (intercepto) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

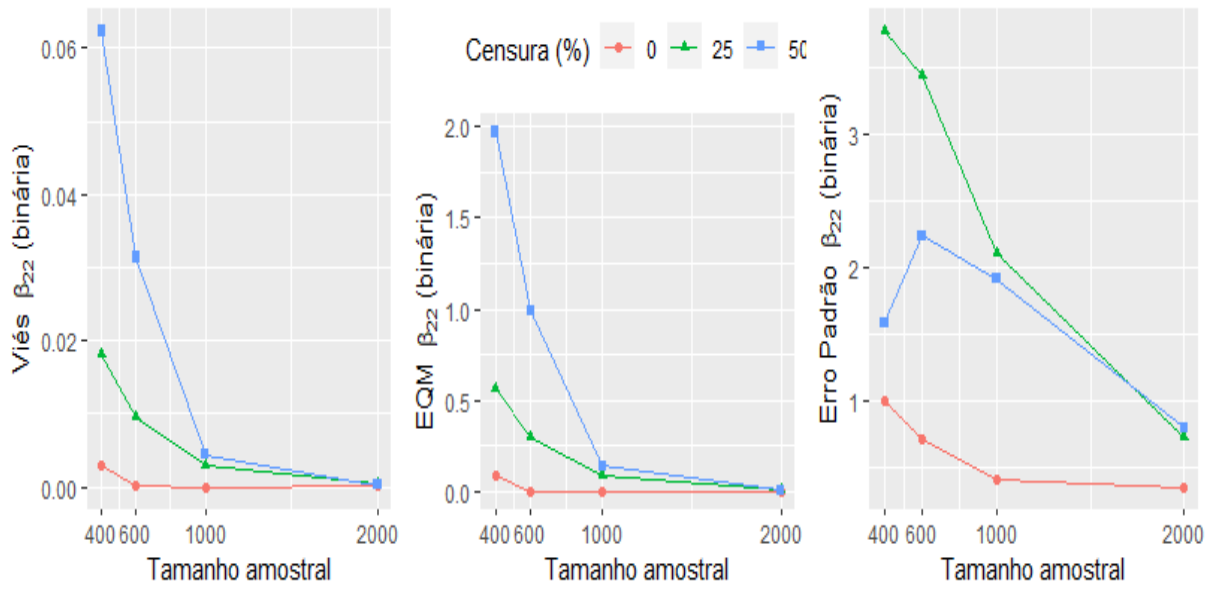


Figura E.104: Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{22} (binária) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

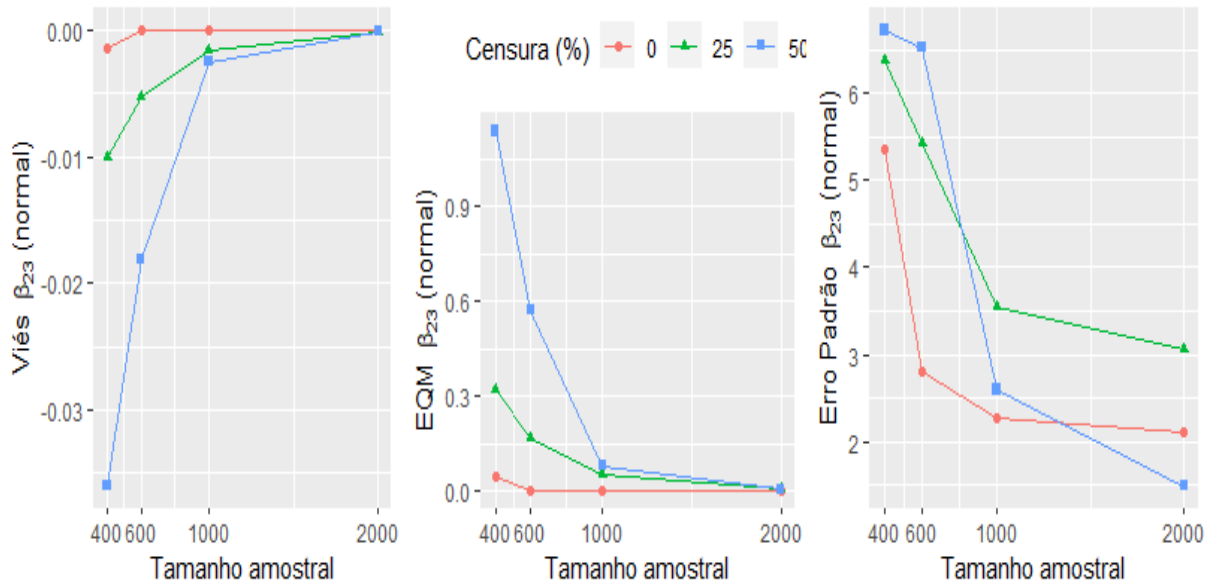


Figura E.105: Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{23} (normal) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

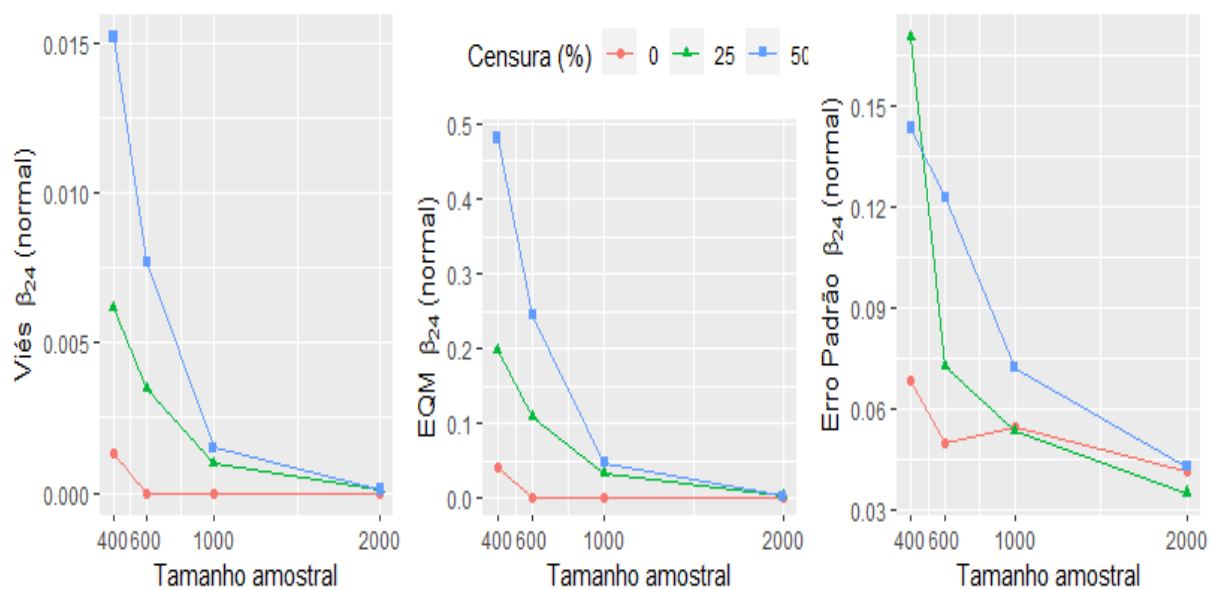


Figura E.106: Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de β_{24} (normal) para η_1 e η_2 positivos segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

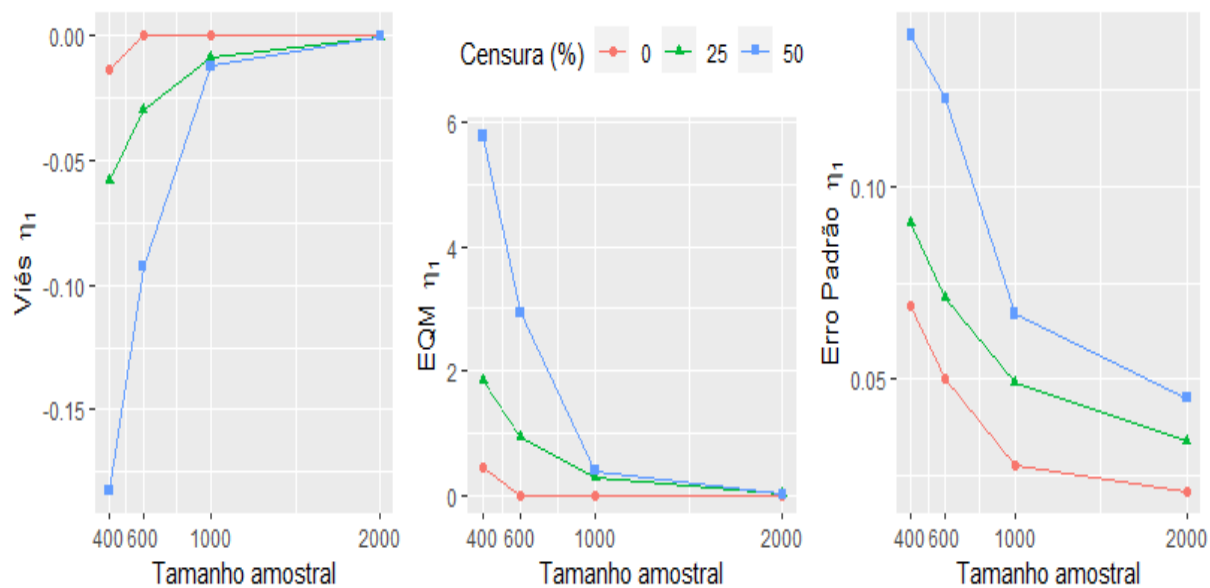


Figura E.107: Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de η_1 positivo segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

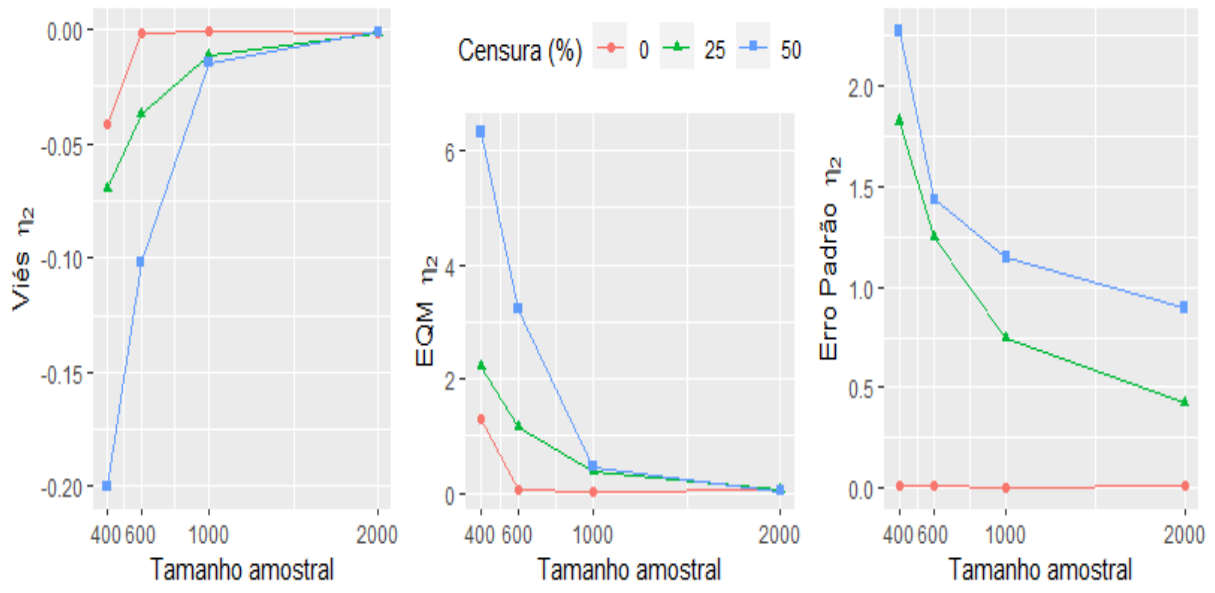


Figura E.108: Modelo Mistura Semiparamétrica: Viés, EQM e erro padrão das estimativas de η_2 positivo segundo tamanho amostral e proporção de censuras.

E.4 Robustez

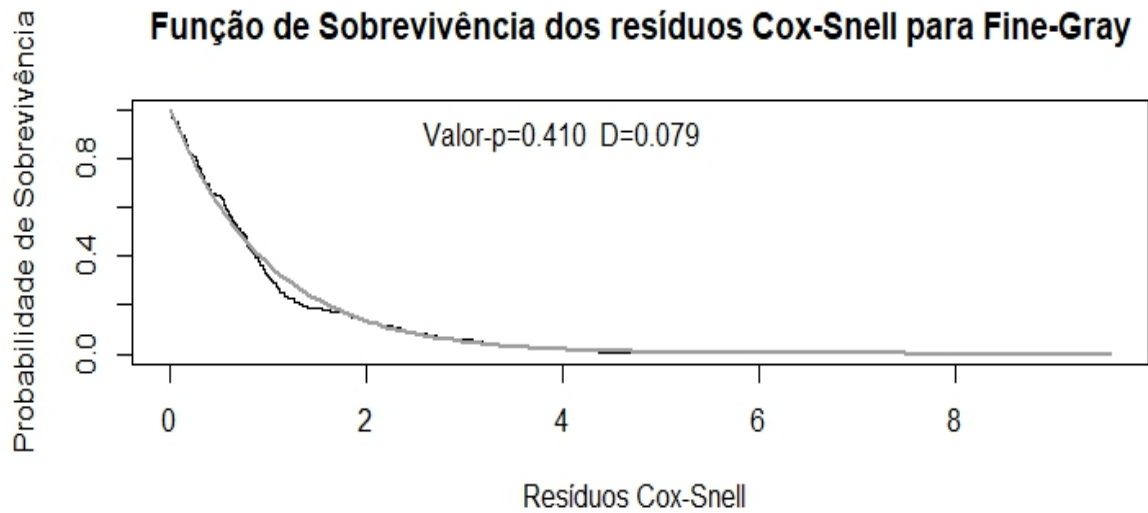


Figura E.109: *Uma amostra Gerada e Ajustada pelo Modelo Conjunto Fine-Gray.*

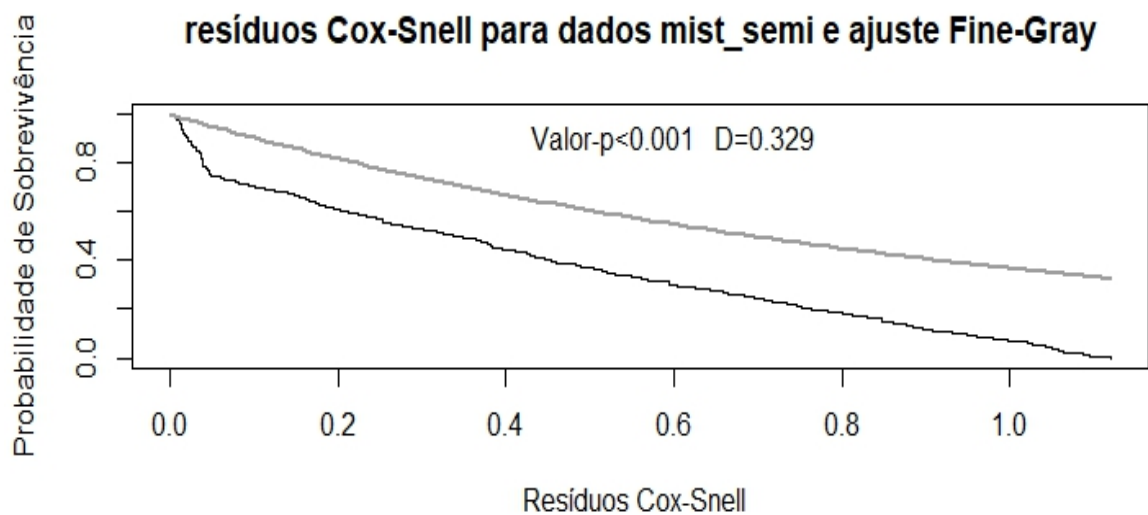


Figura E.110: *Uma amostra Gerada pela Mistura Semiparamétrica e Ajustada pelo Modelo Conjunto Fine-Gray.*

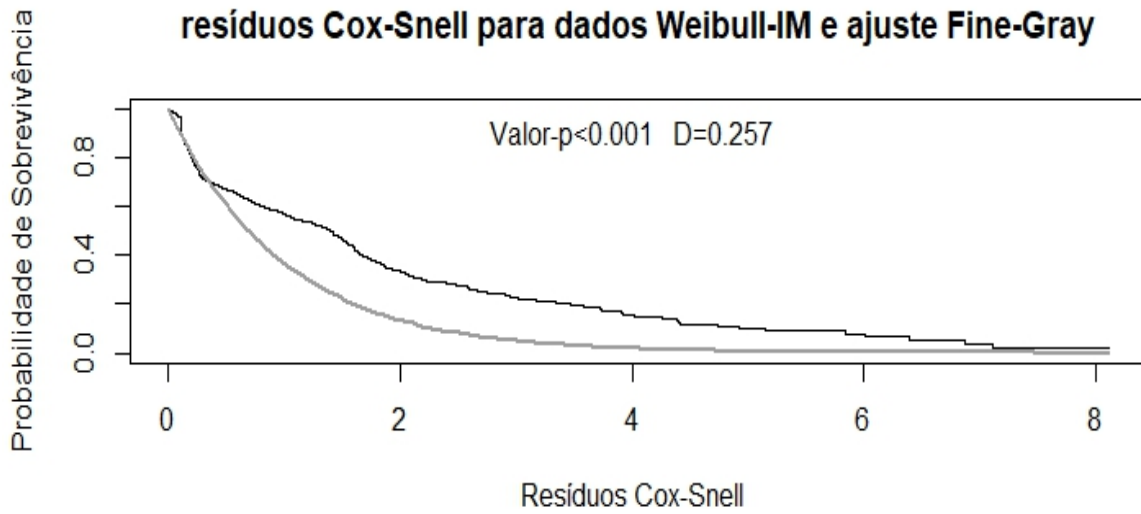


Figura E.111: *Uma amostra Gerada pela Weibull-IM e Ajustada pelo Modelo Conjunto Fine-Gray.*

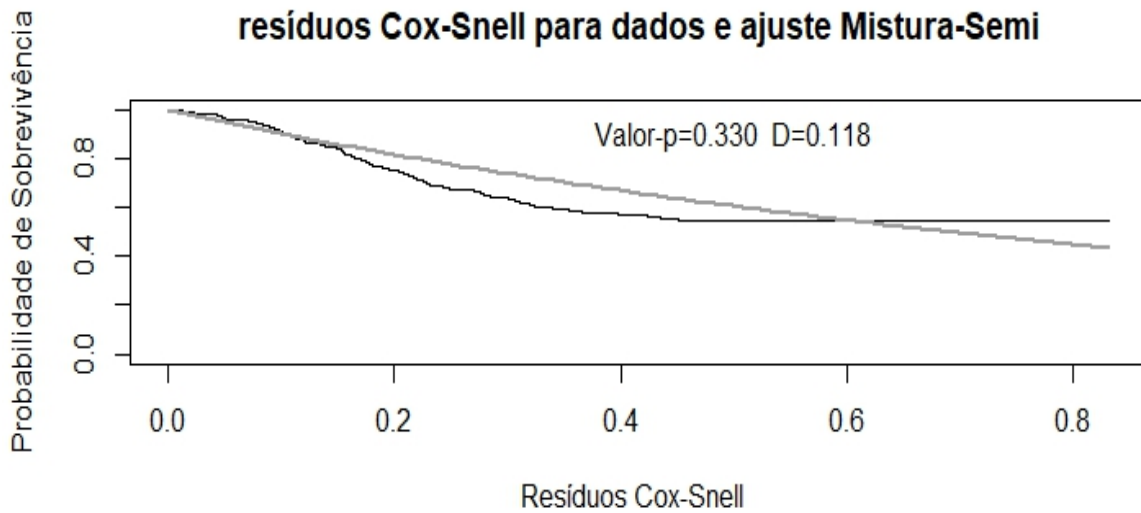


Figura E.112: *Uma amostra Gerada e Ajustada pelo Modelo Conjunto da Mistura Semiparamétrica.*

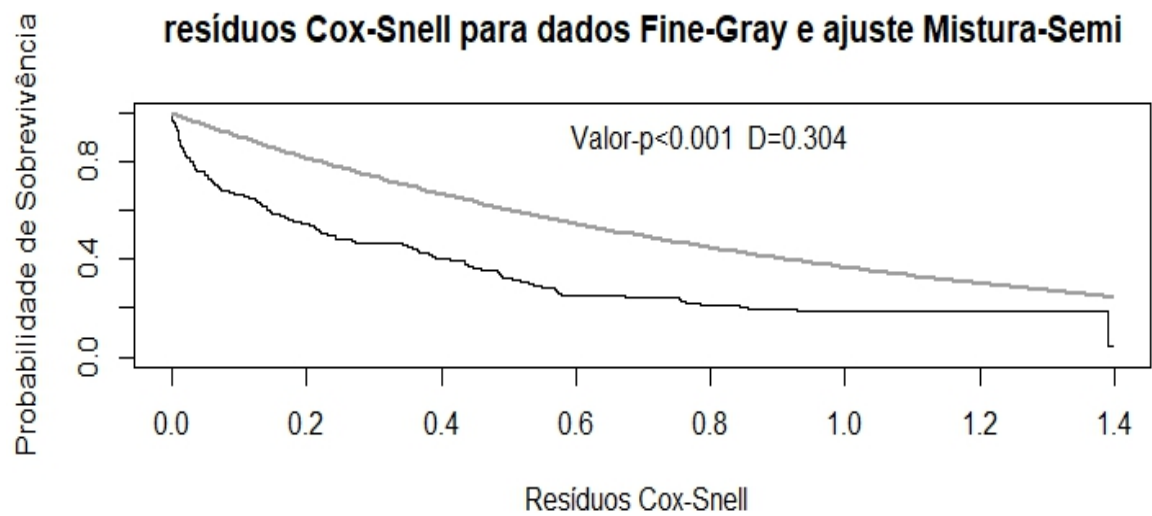


Figura E.113: Uma amostra Gerada Pelo modelo Fine-Gray e Ajustada pelo Modelo Conjunto da Mistura Semiparamétrica.

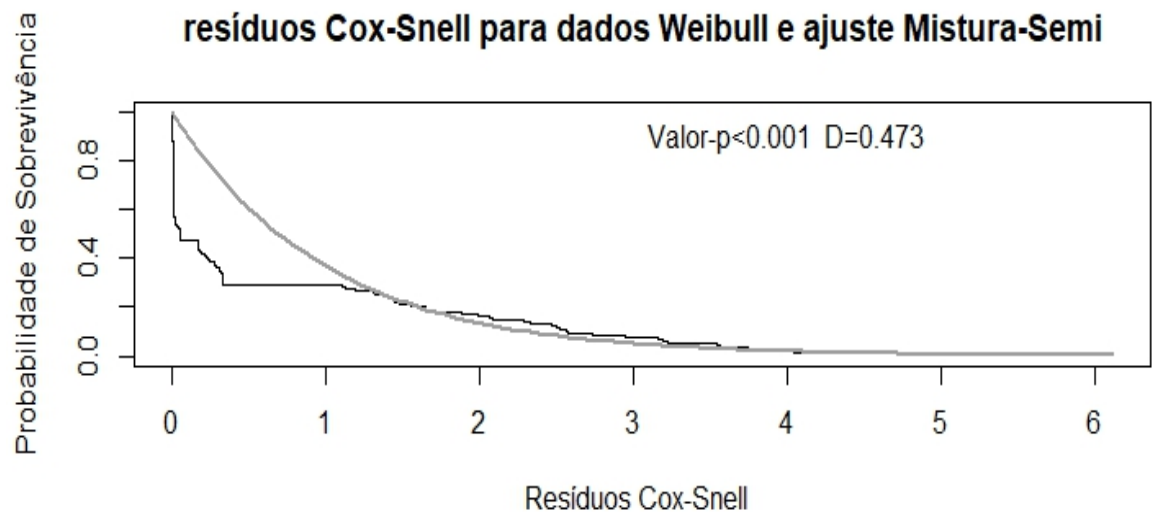


Figura E.114: Uma amostra Gerada pelo Modelo Weibull-IM e Ajustada pelo Modelo Conjunto da Mistura Semiparamétrica.

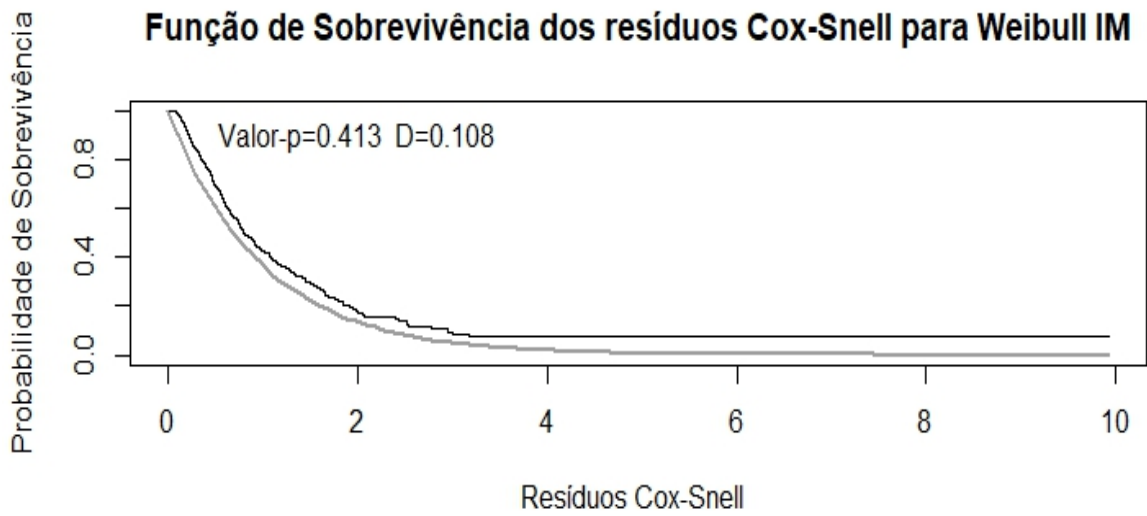


Figura E.115: *Uma amostra Gerada e Ajustada pelo Modelo Conjunto da Weibull-IM.*

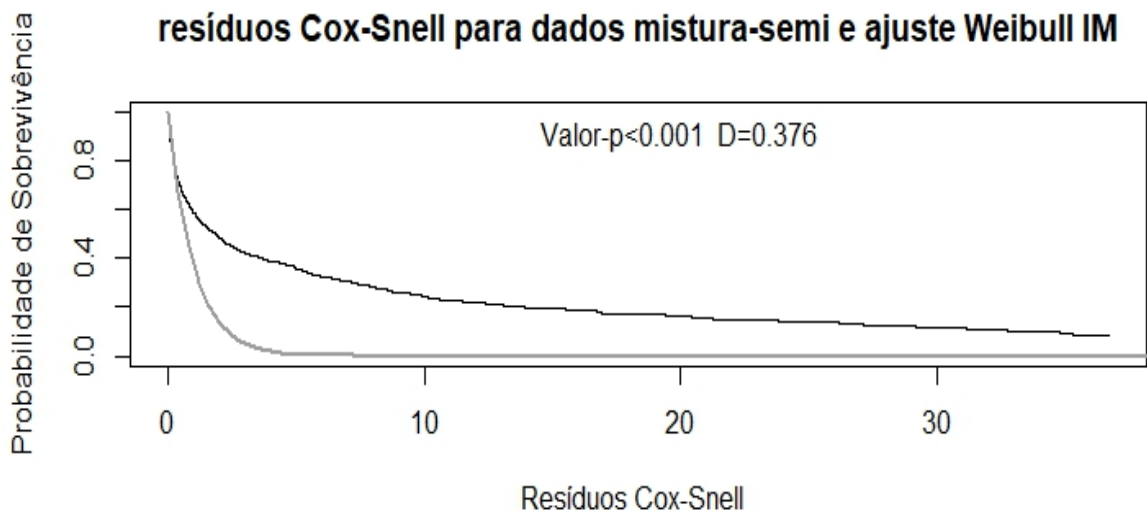


Figura E.116: *Uma amostra Gerada pela Mistura Semiparamétrica e Ajustada pelo Modelo Conjunto Weibull-IM.*

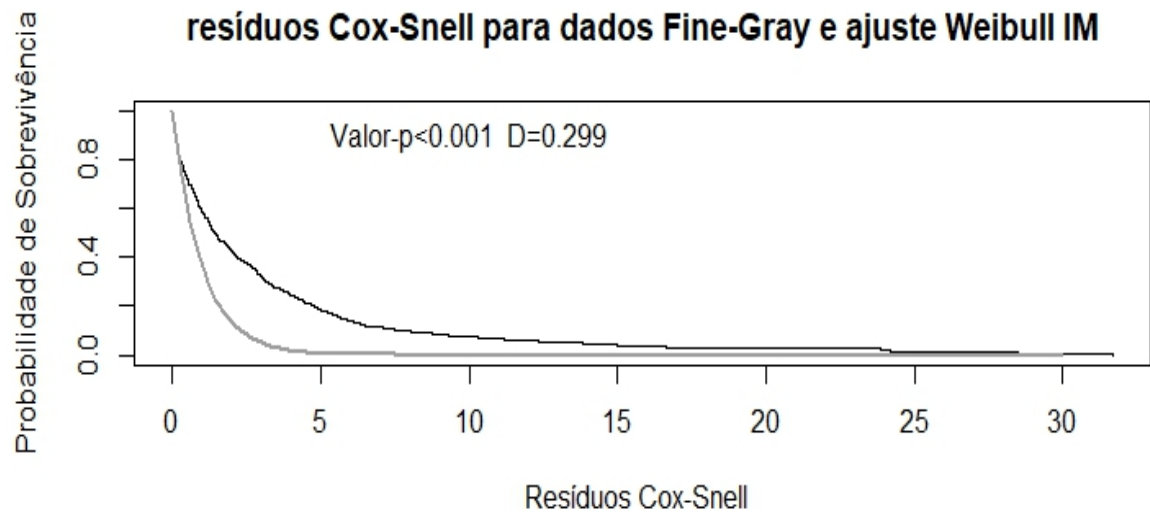


Figura E.117: *Uma amostra Gerada pelo Modelo Fine-Gray e Ajustada pelo Modelo Conjunto Weibull-IM.*

Apêndice F

Aplicação

F.1 Trajetórias longitudinais para uma amostra de pacientes

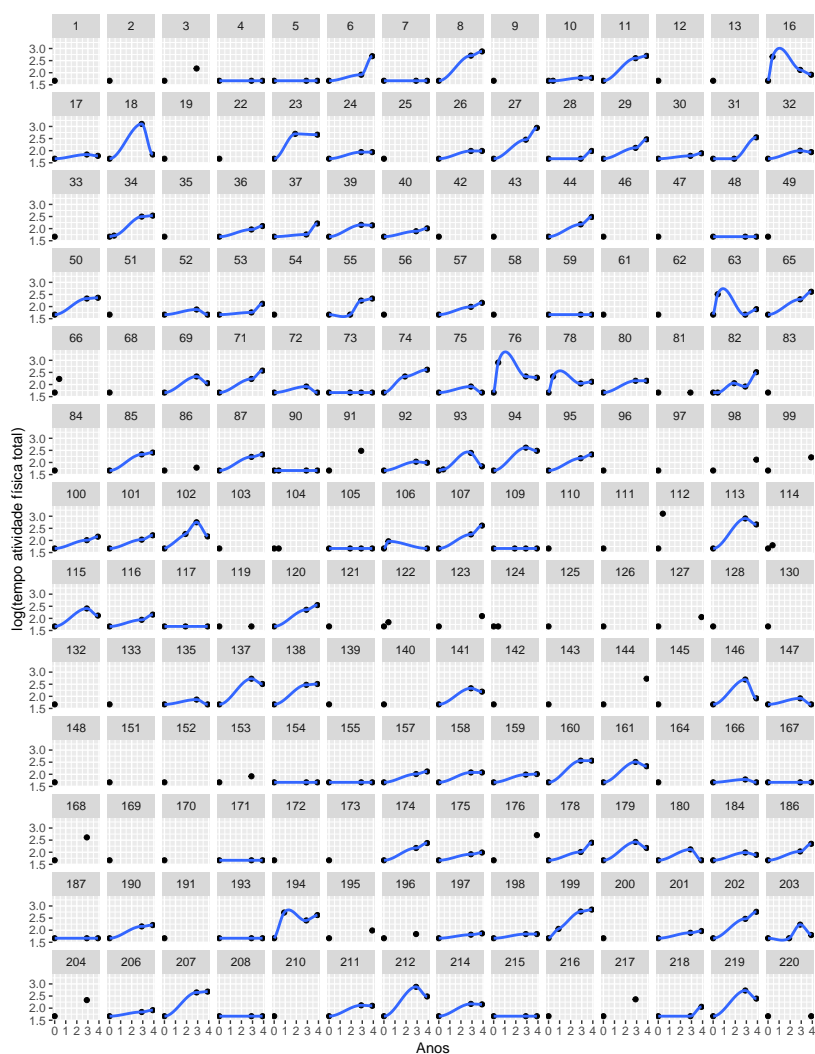


Figura F.1: Trajetórias longitudinais da $\log(\text{atividade física total})$ para uma sub-amostra de pacientes.

Referências Bibliográficas

- ALLIGNOL, A. kmi: Kaplan-meier multiple imputation for the analysis of cumulative incidence functions in the competing risks setting. *R package version 0.4*, 2017. 32
- ANDERSEN, P. K. et al. *Statistical models based on counting processes*. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 2012. 29
- ANSIN, E. *An evaluation of the Cox-Snell residuals*. 2015. 43
- AUSTIN, P. C.; FINE, J. P. Practical recommendations for reporting fine-gray model analyses for competing risk data. *Statistics in medicine*, Wiley Online Library, v. 36, n. 27, p. 4391–4400, 2017. 64, 73
- BAGHESTANI, A. R.; HOSSEINI-BAHARANCHI, F. S. An improper form of weibull distribution for competing risks analysis with bayesian approach. *Journal of Applied Statistics*, Taylor & Francis, v. 46, n. 13, p. 2409–2417, 2019. 2, 5, 19, 20, 23, 47, 48
- BERRY, S. D. et al. Competing risk of death: an important consideration in studies of older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, Wiley Online Library, v. 58, n. 4, p. 783–787, 2010. 8
- BEYERSMANN, J.; ALLIGNOL, A.; SCHUMACHER, M. *Competing risks and multistate models with R*. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 2011. 8
- BEYERSMANN, J.; SCHUMACHER, M. Letter to the editor: Misspecified regression model for the subdistribution hazard of a competing risk, *statistics in medicine*, 2006, doi: 10.2002/sim. 2600. *Statistics in Medicine*, v. 26, n. 7, p. 1649–1651, 2007. 29
- BEYERSMANN, J.; SCHUMACHER, M. Time-dependent covariates in the proportional subdistribution hazards model for competing risks. *Biostatistics*, Oxford University Press, v. 9, n. 4, p. 765–776, 2008. 2, 3, 5, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 77, 118
- BLEDA, N. P.; MELIS, G. G.; ROSINGANA, M. L. C. The role of survival functions in competing risks. 2008. 8
- BROYDEN, C. G. The convergence of a class of double-rank minimization algorithms 1. general considerations. *IMA Journal of Applied Mathematics*, Oxford University Press, v. 6, n. 1, p. 76–90, 1970. 40
- CARVALHO, M. S. et al. *Análise de sobrevivência: teoria e aplicações em saúde*. [S.l.]: SciELO-Editora FIOCRUZ, 2011. 10
- CESAR, L. et al. Guideline for stable coronary artery disease. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, SciELO Brasil, v. 103, p. 01–59, 2014. 53

- CHEN, Y.-H. Semiparametric marginal regression analysis for dependent competing risks under an assumed copula. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology)*, Wiley Online Library, v. 72, n. 2, p. 235–251, 2010. 3
- CHENG, Y. Modeling cumulative incidences of dementia and dementia-free death using a novel three-parameter logistic function. *The International Journal of Biostatistics*, De Gruyter, v. 5, n. 1, 2009. 2
- CHOI, S.; HUANG, X. Maximum likelihood estimation of semiparametric mixture component models for competing risks data. *Biometrics*, Wiley Online Library, v. 70, n. 3, p. 588–598, 2014. 3, 5, 19, 33, 35, 36, 48
- COLOSIMO, E. A.; GIOLO, S. R. *Análise de sobrevivência aplicada*. [S.l.]: Editora Blucher, 2006. 42
- COX, D. R.; SNELL, E. J. A general definition of residuals. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, Wiley Online Library, v. 30, n. 2, p. 248–265, 1968. 42
- CROWDER, M. J. *Classical competing risks*. [S.l.]: Chapman and Hall/CRC, 2001. 8
- CROWDER, M. J. *Multivariate survival analysis and competing risks*. [S.l.]: Chapman and Hall/CRC, 2012. 8, 20
- DAFNI, U. G.; TSIATIS, A. A. Evaluating surrogate markers of clinical outcome when measured with error. *Biometrics*, p. 1445–1462, 1998. 12
- DAVIS, C. S. Semi-parametric and non-parametric methods for the analysis of repeated measurements with applications to clinical trials. *Statistics in medicine*, Wiley Online Library, v. 10, n. 12, p. 1959–1980, 1991. 3
- DEMPSTER, A. P.; LAIRD, N. M.; RUBIN, D. B. Maximum likelihood from incomplete data via the em algorithm. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, Wiley Online Library, v. 39, n. 1, p. 1–22, 1977. 12, 39
- DESLANDES, E.; CHEVRET, S. Joint modeling of multivariate longitudinal data and the dropout process in a competing risk setting: application to icu data. *BMC medical research methodology*, Springer, v. 10, n. 1, p. 69, 2010. 4
- ELASHOFF, R. M.; LI, G.; LI, N. A joint model for longitudinal measurements and survival data in the presence of multiple failure types. *Biometrics*, Wiley Online Library, v. 64, n. 3, p. 762–771, 2008. 4
- FAN, J.; LI, R. New estimation and model selection procedures for semiparametric modeling in longitudinal data analysis. *Journal of the American Statistical Association*, Taylor & Francis, v. 99, n. 467, p. 710–723, 2004. 4
- FAUCETT, C. L.; THOMAS, D. C. Simultaneously modelling censored survival data and repeatedly measured covariates: a gibbs sampling approach. *Statistics in medicine*, Wiley Online Library, v. 15, n. 15, p. 1663–1685, 1996. 1, 12
- FINE, J. P.; GRAY, R. J. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *Journal of the American statistical association*, Taylor & Francis, v. 94, n. 446, p. 496–509, 1999. 2, 3, 5, 10, 26, 33, 41, 48, 77, 113, 114, 115, 116, 118

- FLEMING, T. R.; HARRINGTON, D. P. *Counting processes and survival analysis*. [S.l.]: John Wiley & Sons, 2011. 7, 114
- GAIL, M. A review and critique of some models used in competing risk analysis. *Biometrics*, p. 209–222, 1975. 2
- GILKS, W. et al. Random-effects models for longitudinal data using gibbs sampling. *Biometrics*, JSTOR, p. 441–453, 1993. 3
- GRAY, R. J. A class of k-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. *The Annals of statistics*, JSTOR, p. 1141–1154, 1988. 2, 26, 57, 60
- HAILE, S. R. et al. A 3-parameter gompertz distribution for survival data with competing risks, with an application to breast cancer data. *Journal of Applied Statistics*, Taylor & Francis, v. 43, n. 12, p. 2239–2253, 2016. 2, 5
- HARVILLE, D. A. Bayesian inference for variance components using only error contrasts. *Biometrika*, Oxford University Press, v. 61, n. 2, p. 383–385, 1974. 12
- HARVILLE, D. A. Maximum likelihood approaches to variance component estimation and to related problems. *Journal of the American statistical association*, Taylor & Francis Group, v. 72, n. 358, p. 320–338, 1977. 11
- HENDERSON, R.; DIGGLE, P.; DOBSON, A. Joint modelling of longitudinal measurements and event time data. *Biostatistics*, Oxford University Press, v. 1, n. 4, p. 465–480, 2000. 1, 12
- HERNDON, J. E.; JR, F. E. H. The restricted cubic spline hazard model. *Communications in Statistics-Theory and Methods*, Taylor & Francis, v. 19, n. 2, p. 639–663, 1990. 13
- HIRST, K. et al. On nonlinear random effects models for repeated measurements. *Communications in Statistics-Simulation and Computation*, Taylor & Francis, v. 20, n. 2-3, p. 463–478, 1991. 3
- HOGAN, J. W.; LAIRD, N. M. Mixture models for the joint distribution of repeated measures and event times. *Statistics in medicine*, Wiley Online Library, v. 16, n. 3, p. 239–257, 1997. 4
- HSIEH, F.; TSENG, Y.-K.; WANG, J.-L. Joint modeling of survival and longitudinal data: likelihood approach revisited. *Biometrics*, Wiley Online Library, v. 62, n. 4, p. 1037–1043, 2006. 13, 14, 41
- JACKSON, C. H. et al. Multi-state models for panel data: the msm package for r. *Journal of statistical software*, v. 38, n. 8, p. 1–29, 2011. 3
- JEONG, J.-H.; FINE, J. Direct parametric inference for the cumulative incidence function. *Journal of the Royal Statistical Society: Series C (Applied Statistics)*, Wiley Online Library, v. 55, n. 2, p. 187–200, 2006. 2, 22
- JIANG, J. *Linear and generalized linear mixed models and their applications*. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 2007. 11
- KALBFLEISCH, J. D.; PRENTICE, R. L. *The statistical analysis of failure time data*. [S.l.]: John Wiley & Sons, 2011. 2, 7, 8, 27

- KAWAGUCHI, E. S. et al. A fast and scalable implementation method for competing risks data with the r package fastcmprsk. *arXiv preprint arXiv:1905.07438*, 2019. 48
- KENWARD, M. G.; MOLENBERGHS, G. Likelihood based frequentist inference when data are missing at random. *Statistical Science*, p. 236–247, 1998. 41
- KIM, H. T. Cumulative incidence in competing risks data and competing risks regression analysis. *Clinical Cancer Research*, AACR, v. 13, n. 2, p. 559–565, 2007. 8, 9
- KLEIN, J. P.; MOESCHBERGER, M. L. *Survival analysis: techniques for censored and truncated data*. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 2006. 7, 8
- KOCH, G. G. et al. A general methodology for the analysis of experiments with repeated measurement of categorical data. *Biometrics*, JSTOR, p. 133–158, 1977. 3
- LAIRD, N. M.; WARE, J. H. Random-effects models for longitudinal data. *Biometrics*, p. 963–974, 1982. 3, 11
- LANGE, K. Elementary optimization. In: *Optimization*. [S.l.]: Springer, 2004. p. 1–17. 12
- LANGE, N.; CARLIN, B. P.; GELFAND, A. E. Hierarchical bayes models for the progression of hiv infection using longitudinal cd4 t-cell numbers. *Journal of the American Statistical Association*, Taylor & Francis, v. 87, n. 419, p. 615–626, 1992. 3
- LATOUCHE, A. et al. Misspecified regression model for the subdistribution hazard of a competing risk. *Statistics in medicine*, Wiley Online Library, v. 26, n. 5, p. 965–974, 2007. 27
- LAVALLEY-MORELLE, A. et al. Multivariate joint model under competing risks to predict death of hospitalized patients for sars-cov-2 infection. *Biometrical Journal*, Wiley Online Library, p. 2300049, 2023. 5
- LI, N.; ELASHOFF, R. M.; LI, G. Robust joint modeling of longitudinal measurements and competing risks failure time data. *Biometrical Journal: Journal of Mathematical Methods in Biosciences*, Wiley Online Library, v. 51, n. 1, p. 19–30, 2009. 77
- LIN, D. Non-parametric inference for cumulative incidence functions in competing risks studies. *Statistics in medicine*, Wiley Online Library, v. 16, n. 8, p. 901–910, 1997. 2
- LIU, X. *Survival analysis: models and applications*. [S.l.]: John Wiley & Sons, 2012. 8
- LOOSE, L. H. Condições de regularidade para o modelo de regressão com parametrização geral. *Instituto de Matemática e Estatística*, Universidade de São Paulo, 2019. 26, 90, 109
- LUNN, M.; MCNEIL, D. Applying cox regression to competing risks. *Biometrics*, p. 524–532, 1995. 2
- MURTAUGH, P. A. et al. Primary biliary cirrhosis: prediction of short-term survival based on repeated patient visits. *Hepatology*, Wiley Online Library, v. 20, n. 1, p. 126–134, 1994. 67
- MUSORO, J. Z. et al. Dynamic prediction of mortality among patients in intensive care using the sequential organ failure assessment (sofa) score: a joint competing risk survival and longitudinal modeling approach. *Statistica Neerlandica*, Wiley Online Library, v. 72, n. 1, p. 34–47, 2018. 5

- MWANYEKANGE, J.; MWALILI, S.; NGESA, O. Bayesian inference in a joint model for longitudinal and time to event data with gompertz baseline hazards. *Modern Applied Sciences*, v. 12, n. 9, p. 159–172, 2018. 5
- NOGUCHI, K. et al. nparld: an r software package for the nonparametric analysis of longitudinal data in factorial experiments. *Journal of Statistical Software*, v. 50, n. 12, 2012. 4
- PATRIOTA, A. G.; LEMONTE, A. J. Bias correction in a multivariate normal regression model with general parameterization. *Statistics & probability letters*, Elsevier, v. 79, n. 15, p. 1655–1662, 2009. 90
- PINHEIRO, J. C.; BATES, D. M. Approximations to the log-likelihood function in the nonlinear mixed-effects model. *Journal of computational and Graphical Statistics*, Taylor & Francis, v. 4, n. 1, p. 12–35, 1995. 40
- PINTILIE, M. *Competing risks: a practical perspective*. [S.l.]: John Wiley & Sons, 2006. 10
- PRENTICE, R. L. et al. The analysis of failure times in the presence of competing risks. *Biometrics*, p. 541–554, 1978. 2
- PRESS, W. H. et al. *Numerical recipes 3rd edition: The art of scientific computing*. [S.l.]: Cambridge university press, 2007. 15, 41
- REBOLLEDO, R. Sur les applications de la théorie des martingales à l'étude statistique d'une famille de processus ponctuels. In: *Journées de Statistique des Processus Stochastiques*. [S.l.]: Springer, 1978. p. 27–70. 114
- RIZOPOULOS, D. Jm: An r package for the joint modelling of longitudinal and time-to-event data. *Journal of Statistical Software (Online)*, v. 35, n. 9, p. 1–33, 2010. 4
- RIZOPOULOS, D. *Joint models for longitudinal and time-to-event data: With applications in R*. [S.l.]: Chapman and Hall/CRC, 2012. 4, 6, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 38, 39, 40, 41, 67
- ROBINS, J. M.; ROTNITZKY, A. Recovery of information and adjustment for dependent censoring using surrogate markers. In: *AIDS epidemiology*. [S.l.]: Springer, 1992. p. 297–331. 115
- RUAN, P. K.; GRAY, R. J. Analyses of cumulative incidence functions via non-parametric multiple imputation. *Statistics in medicine*, Wiley Online Library, v. 27, n. 27, p. 5709–5724, 2008. 32
- SANTOS, I. S. et al. Mortalidade em um ano após evento coronário agudo e seus preditores clínicos: O estudo erico. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, SciELO Brasil, v. 105, n. 1, p. 53–64, 2015. iii, v, 1
- SCHABENBERGER, O. Nonlinear mixed effects growth models for repeated measures in ecology. *Proc. of ASA, Section on Stars. & Environment, Toronto, Canada, 1994*, p. 156–161, 1994. 3
- SHEIKH, M. T. et al. Joint modelling of longitudinal and survival data in the presence of competing risks with applications to prostate cancer data. *Statistical modelling*, SAGE Publications Sage India: New Delhi, India, v. 21, n. 1-2, p. 72–94, 2021. 5

- SMITH, P. J. *Analysis of failure and survival data*. [S.l.]: CRC Press, 2002. 7
- SNIJDERS, T. A. Fixed and random effects. *Encyclopedia of statistics in behavioral science*, Wiley Online Library, 2005. 4
- SONG, X.; DAVIDIAN, M.; TSIATIS, A. A. A semiparametric likelihood approach to joint modeling of longitudinal and time-to-event data. *Biometrics*, Wiley Online Library, v. 58, n. 4, p. 742–753, 2002. 4
- STANISH, W.; GILLINGS, D.; KOCH, G. An application of multivariate ratio methods for the analysis of a longitudinal clinical trial with missing data. *Biometrics*, JSTOR, p. 305–317, 1978. 3
- TEAM, R. C. R: A language and environment for statistical computing. r foundation for statistical computing, vienna, austria. <http://www.R-project.org/>, 2013. 4
- TSIATIS, A. A.; DAVIDIAN, M. Joint modeling of longitudinal and time-to-event data: an overview. *Statistica Sinica*, JSTOR, p. 809–834, 2004. 1, 4, 12
- VACEK, P. M.; MICKEY, R. M.; BELL, D. Y. Application of a two-stage random effects model to longitudinal pulmonary function data from sarcoidosis patients. *Statistics in medicine*, Wiley Online Library, v. 8, n. 2, p. 189–200, 1989. 3
- WANG, Y.; TAYLOR, J. m. G. Flexible methods for analysing longitudinal data using piecewise cubic polynomials. *Journal of Statistical Computation and Simulation*, Taylor & Francis, v. 52, n. 2, p. 133–150, 1995. 3
- WILLIAMSON, P. R. et al. Joint modelling of longitudinal and competing risks data. *Statistics in medicine*, Wiley Online Library, v. 27, n. 30, p. 6426–6438, 2008. 4, 16, 17, 18
- WREEDE, L. C. de et al. mstate: an r package for the analysis of competing risks and multi-state models. *Journal of statistical software*, v. 38, n. 7, p. 1–30, 2011. 3
- WULFSOHN, M. S.; TSIATIS, A. A. A joint model for survival and longitudinal data measured with error. *Biometrics*, JSTOR, p. 330–339, 1997. 16, 17
- XU, R. Measuring explained variation in linear mixed effects models. *Statistics in medicine*, Wiley Online Library, v. 22, n. 22, p. 3527–3541, 2003. 3