



Universidade Estadual de Campinas

Instituto de Matemática, Estatística e

Computação Científica - IMECC

Departamento de Estatística



**JOSÉ RAFAEL TOVAR CUEVAS**

**Modelagem da dependência entre testes para  
diagnóstico clínico usando funções cópula**

Tese apresentada ao Instituto de Matemática, Estatística e

Computação Científica da Universidade Estadual de Cam-

pinas, para obtenção do Título de **Doutor em Estatística**

Orientador: **Professor Dr Jorge Alberto Achcar**

Campinas – SP

2011

---

# Modelagem da dependência entre testes para diagnóstico clínico usando funções cópula

Este exemplar corresponde à redação final da tese devidamente corrigida e defendida por **José Rafael Tovar Cuevas** e aprovada pela comissão julgadora.

Campinas 27 de maio de 2011.



---

Prof(a). Dr(a). JORGE ALBERTO ACHCAR

## Banca Examinadora

1. Prof. Dr. Sergio Wechsler (IME-USP)
2. Prof. Dr. Fernando Antonio Moala (FCT-UNESP)
3. Prof(a). Dr(a). Mariana Curi (ICMC-USP)
4. Prof(a). Dr(a). Nancy Lopes Garcia (IMECC-UNICAMP)

Tese apresentada ao Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica, UNICAMP, como requisito parcial para a obtenção do Título de **Doutor em Estatística**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DO IMECC DA UNICAMP**

Bibliotecária: Maria Fabiana Bezerra Müller – CRB8 / 6162

Tovar Cuevas, José Rafael

T649m      Modelagem da dependência entre testes para diagnóstico clínico usando funções cópula/José Rafael Tovar Cuevas-- Campinas, [S.P. : s.n.], 2011.

Orientador : Jorge Alberto Achcar.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica.

1.Inferência bayesiana. 2.Funções cópula. 3.Diagnóstico clínico. 4.Estimativa de parâmetro. 5.Métodos de simulação. I. Achcar, Jorge A. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica. III. Título.

Título em inglês: Modelling the dependence between diagnostic tests using copula functions

Palavras-chave em inglês (Keywords): 1.Bayesian inference. 2.Copula functions. 3.Clinical diagnosis. 4.Parameter estimation. 5.Simulation methods.

Área de concentração: Estatística e Probabilidade

Titulação: Doutor em Estatística

Banca examinadora: Prof. Dr. Jorge Alberto Achcar (IMECC – UNICAMP)  
Prof. Dr. Sergio Wechsler (IME – USP)  
Prof. Dr. Fernando Antonio Moala (FCT – UNESP)  
Profª. Dra. Mariana Curi (ICMC – USP)  
Profª. Dra. Nancy Lopes Garcia (IMECC - UNICAMP)

Data da defesa: 19/05/2011

Programa de Pós-Graduação: Doutorado em Estatística

Tese de Doutorado defendida em 19 de maio de 2011 e aprovada

Pela Banca Examinadora composta pelos Profs. Drs.



---

Prof(a). Dr(a). JORGE ALBERTO ACHCAR



---

Prof(a). Dr(a). MARIANA CURI



---

Prof(a). Dr(a). NANCY LOPES GARCIA



---

Prof(a). Dr(a). FERNANDO ANTONIO MOALA



---

Prof(a). Dr(a). SERGIO WECHSLER

# AGRADECIMENTOS

Expresso meus sinceros agradecimentos ao professor **Jorge Alberto Achcar**, por sua orientação durante a execução do projeto de tese.

Agradeço ao convênio PEC-PG e à CAPES por seu apoio financeiro nos três últimos anos de doutorado

Agradeço à instituição colombiana COLFUTURO por seu apoio financeiro durante o primeiro ano de doutorado.

Meus sinceros agradecimentos à professora Marina Vachkovskaia por sua compreensão e boa disposição como docente e como pessoa.

Agradecimentos especiais para os professores membros da banca avaliadora por suas importantes correções e sugestões para aprimorar o texto da tese.

Considero importante também agradecer ao Felipe pela sua ajuda na revisão do texto em português e pelos gratos momentos compartilhados.

Finalmente, um agradecimento especial à galera Colombiana por compartilhar comigo esta importante experiência de vida no Brasil.

# RESUMO

A maioria dos estudos sobre estimação da prevalência e parâmetros de desempenho de testes para diagnóstico clínico não tem considerado que muitos dos métodos de diagnóstico incluem a medição de traços biológicos cuja resposta é expressa em escala contínua e que, devido ao fato de serem medidos no mesmo indivíduo, esses traços necessariamente apresentam algum tipo de dependência que pode ou não ser explicada como um fenômeno de comportamento linear ou de concordância. Além disso, a análise de dados realizada nesses estudos parte do pressuposto de que a estrutura dos testes é binária sem considerar o fato de que as observações assumem essa apresentação depois de serem dicotomizadas usando um ponto de corte estabelecido a partir de critérios clínicos. Nesta tese, apresenta-se uma proposta de abordagem Bayesiana ao problema da estimação da prevalência, da sensibilidade e da especificidade dos testes dentro de planejamentos que incluem a aplicação de dois ou três testes diagnósticos de triagem, os quais são produto da medição de igual número de traços biológicos expressos em escala contínua com ponto de corte para dicotimização e um padrão-ouro para verificação. Embora o objetivo principal do modelo estatístico proposto seja estudar o efeito da dependência entre resultados dos testes de triagem sobre as estimativas da prevalência e os parâmetros de desempenho, também se consideram alternativas para contornar outras dificuldades comuns neste tipo de estudos, como a falta de identificabilidade e o viés devido à não verificação com padrão-ouro de indivíduos com resultado negativo em ambos os testes de triagem (viés de verificação). A proposta considera o uso de três funções cópula para modelar a dependência e a avaliação de três níveis da mesma.

Dado o enfoque Bayesiano do estudo, foi necessário desenvolver um pro-

cedimento para elicitare distribuições a priori em situações de total ausência de informação sobre o parâmetro de interesse, o que acontece com as cópulas, funções bastante desconhecidas na pesquisa médica. Os resultados obtidos com o modelo proposto foram comparados com aqueles obtidos utilizando a covariância como parâmetro de dependência e o pressuposto de independência. O modelo apresenta uma reparametrização que, a diferença da maioria dos métodos apresentados na literatura sobre o tema, permite obter diretamente as estimativas de interesse sem a necessidade de complexos procedimentos analíticos e computacionais. A presença de dependência tem pouco efeito sobre a estimativa da prevalência e afeta as estimativas dos parâmetros de desempenho, o efeito é mais forte quando o planejamento apresenta viés de verificação. Dependências fracas subestimam as sensibilidades e os outros parâmetros não apresentam viés, enquanto que dependências fortes superestimam todos os parâmetros. Nos casos em que os traços biológicos medidos não apresentam fortes modificações devido à presença da enfermidade (ou infecção) no indivíduo, as estimativas podem chegar a tomar valores 50% maiores que o valor real, o que pode implicar importantes erros na tomada de decisões relacionadas à forma de tratar a doença.

**Palavras-Chave:** Dependência entre testes de diagnóstico clínico; Funções cópula; Cópula FGM; Cópula de Gumbel; Cópula de Clayton; Elicitação de distribuições a priori.

# **ABSTRACT**

Most studies to estimate the prevalence and performance clinical diagnostic test parameters have not considered that many of the diagnostic methods include the measurement of biological traits with outcome expressed in a continuous scale and that, due to these traits, are measured on the same individual, they necessarily have some kind of dependence that may or not be explained as a phenomenon of linear relation or agreement. Generally authors assume that the data have binary structure and they do not consider the fact the data take that form after of they be dichotomized using a cut-off. In this thesis, it is developed a proposal based on a Bayesian approach to the problem of estimating the prevalence, the sensitivity and the specificity of tests within designs that include the application of a gold standard for verification and two or three screening diagnostic tests each of them resulting from a measurement of a biological trait expressed in a continuous scale and dichotomization. Although the main objective of the proposed statistical model is to study the effect of dependence between test results on prevalence and performance test parameter estimates, it is also studied some alternatives found in the literature to address common difficulties in diagnostic test studies such as the lack of identifiability and the verification bias (specially when individuals with negative results in both screening tests are not verified by "gold standard" procedure). The proposed estimation method considers the use of three copula functions to study the effect of same number of dependence levels on the parameter test estimates. Since the study is based on a Bayesian approach, it was necessary to develop a procedure to eliciting prior distributions in situations of total absence of information about the parameter of interest, as is the case of copula functions that have been very little used in medical research. The obtained results are

compared with those obtained using binary covariance and independence between test outcomes assumption, methods frequently used by other authors.

Unlike the majority of methods presented in the literature on the matter, the proposed estimation model has a reparametrization that gives the estimates of interest directly without need of use complex analytical and computational methods and the results are easily obtained using a Winbugs 1.4. program. The dependence affects the estimates of the test parameters and it has little effect on the prevalence estimate. The effect is stronger in presence of verification bias. Weak dependences underestimate the sensitivities and other parameters are unbiased, while strong dependencies overestimate all parameters. In situations in which the biological traits measured did not show strong changes due to the presence of the disease (or infection) on the individual, the estimates can reach values close to 50% higher than the real value, which may involve important errors in decision making related to how to treat the disease.

**Key words:** Dependence Between Clinical Diagnostic Tests; Copula Functions; FGM Copula; Gumbel Copula; Clayton Copula; Eliciting Prior Distributions .

# Lista de Tabelas

2.1	Proporções observadas dos indivíduos classificados segundo os resultados de dois testes para diagnóstico clínico. . . . .	10
2.2	Arranjo para os resultados de dois testes de diagnóstico clínico e um padrão-ouro. Os valores entre colchetes são desconhecidos quando o planejamento tem viés de verificação . . . . .	11
2.3	Arranjo para os resultados de três testes de diagnóstico e um padrão-ouro. Os valores entre colchetes são desconhecidos em planejamentos com viés de verificação . . . . .	11
4.1	Contribuições à função de verossimilhança das combinações de resultados entre $T_1$ , $T_2$ e $D$ em planejamentos que assumem independência entre os dois testes. Os valores que aparecem entre colchetes na Tabela 4.1 são não observáveis em presença de viés de verificação	39
4.2	Contribuições à função de verossimilhança das combinações de resultados num estudo com três testes de triagem e um padrão-ouro, assumindo independência condicional nos resultados. Valores entre colchetes são não observáveis sob viés de verificação, ( $f_i$ é o número de indivíduos em cada célula) . . . . .	43

4.3	Contribuições à função de verossimilhança das combinações de resultados entre $T_1$ , $T_2$ e $D$ em planejamentos que assumem dependência entre dois testes de resposta binária. Os valores entre colchetes são não observáveis em presença de viés de verificação. ( $r_i$ , é o número de indivíduos em cada célula da tabela) . . . . .	47
4.4	Contribuições à função de verossimilhança das combinações de resultados num estudo com três testes de triagem, dois deles com estrutura de dependência binária nos resultados. Valores entre colchetes são não observáveis sob viés de verificação. ( $f_i$ , é o número de indivíduos em cada célula) . . . . .	50
4.5	Contribuições à função de verossimilhança das combinações de resultados entre $T_1$ , $T_2$ e $D$ em planejamentos que assumem dependência entre dois testes de resposta com estrutura de dependência FGM. Os valores entre colchetes são não observáveis em presença de viés de verificação. ( $r_i$ , é o número de indivíduos em cada célula da tabela)	54
4.6	Contribuições à função de verossimilhança das combinações de resultados num estudo com três testes de triagem; dois deles com dependência condicional tipo FGM nos resultados. Valores entre colchetes são não observáveis sob viés de verificação. ( $f_i$ , é o número de indivíduos em cada célula) . . . . .	56
4.7	Contribuições à função de verossimilhança das combinações de resultados entre $T_1$ , $T_2$ e $D$ em planejamentos que assumem dependência entre dois testes de resposta com estrutura de dependência Gumbel. Os valores entre colchetes são não observáveis em presença de viés de verificação. ( $r_i$ , é o número de indivíduos em cada célula da tabela) . . . . .	57

4.8	Contribuições à função de verossimilhança das combinações de resultados num estudo com três testes de triagem dois s deles com dependência condicional tipo Gumbel nos resultados. Valores entre colchetes são não observáveis sob viés de verificação. ( $f_i$ , é o número de indivíduos em cada célula) . . . . .	58
4.9	Contribuições à função de verossimilhança das combinações de resultados entre $T_1$ , $T_2$ e D em planejamentos que assumem dependência entre dois testes de resposta com estrutura de dependência Clayton. Os valores entre colchetes são não observáveis em presença de viés de verificação. ( $r_i$ , é o número de indivíduos em cada célula da tabela) . . . . .	59
4.10	Contribuições à função de verossimilhança das combinações de resultados num estudo com três testes de triagem dois s deles com dependência condicional tipo Clayton nos resultados. Valores entre colchetes são não observáveis sob viés de verificação. ( $f_i$ , é o número de indivíduos em cada célula) . . . . .	60
5.1	Valores limites para os índices $\lambda$ e $\delta$ , os parâmetros de desempenho (PD) tendem a zero ou um, $\psi_i = \pm 1$ , $\varphi_i = \pm 1$ e $\phi_i = 1$ . . . . .	65
6.1	Resultados de Ali et al. (2007) e de quatro estudos que consideravam os mesmos testes diagnósticos. Médias e variâncias usadas para obter os hiperparâmetros. . . . .	76
6.2	Valores estimados para as quantidades de indivíduos não verificados	77
6.3	Valores dos hiperparâmetros das distribuições a priori para a prevalência, parâmetros dos testes e parâmetro de dependência Gumbel ( $\phi$ ) usando o procedimento proposto e o procedimento de Joseph et al. (1995) . . . . .	78

6.4	Coeficientes de variação e distâncias de Kullback-Leibler para comparar a distribuição $U(0,1)$ com as distribuições a priori obtidas usando o método proposto e o método de Joseph et al. (1995). . . . .	79
7.1	Resultados a posteriori assumindo independência e assumindo três estruturas de dependência entre testes de triagem. Dados de câncer de próstata. . . . .	86
7.2	Resultados a posteriori sob pressuposto de independência e assumindo três estruturas de dependência entre testes de triagem. Infecção urinária . . . . .	89
8.1	Estimadores de Bayes dos parâmetros de desempenho e prevalência sob três níveis de dependência tipo cópula FGM e sob pressuposto de independência, em planejamentos com dois testes em presença- ausência de viés de verificação. Médias e Intervalos de credibilidade do 95%, $\theta_1$ =vetor de parâmetros de desempenho e prevalência, $\theta_{2,j}$ =vetor de parâmetros de dependência, $j = 1, \dots, 4$ . . . . .	96
8.3	Estimadores de Bayes para a prevalência e os parâmetros de desempenho sob três níveis de dependência tipo cópula FGM, obtidos com um modelo que assume a covariância como parâmetro de dependência e em presença - ausência de viés de verificação. Médias e Intervalos de credibilidade de 95%.( $\theta_1$ =vetor de parâmetros de desempenho e prevalência). . . . .	99
8.4	Estimadores de Bayes para a prevalência e os parâmetros de desempenho sob três níveis de dependência tipo cópula FGM, obtidos com um modelo que assume a covariância como parâmetro de dependência e em presença - ausência de viés de verificação. Médias e Intervalos de credibilidade de 95%.( $\theta_1$ =vetor de parâmetros de desempenho e prevalência). . . . .	101

8.5	Estimadores de Bayes para a prevalência e os parâmetros de desempenho sob três níveis de dependência tipo cópula Gumbel obtidos com um modelo que assume a covariância como parâmetro de dependência e em presença - ausência de viés de verificação. Médias e Intervalos de credibilidade de 95%. ( $\theta_1$ =vetor de parâmetros de desempenho e prevalência). . . . .	103
8.6	Estimadores de Bayes para a prevalência e os parâmetros de desempenho sob três níveis de dependência tipo cópula Gumbel obtidos com um modelo que assume a covariância como parâmetro de dependência e em presença - ausência de viés de verificação. Médias e Intervalos de credibilidade de 95%. ( $\theta_1$ =vetor de parâmetros de desempenho e prevalência). . . . .	104
8.7	Estimadores de Máxima verossimilhança (EMV) e estimadores Bayesianos para os parâmetros de desempenho e a prevalência sob pressuposto de independência entre testes em dois cenários. ( $S_1 = E_1 = 0.5$ , $E_2 = E_3 = 0.95$ IC: Intervalos de Confiança; ICr: Intervalo de Credibilidade. . . . .	106
8.8	Estimadores Bayesianos e de Máxima verossimilhança para os parâmetros de desempenho sob três níveis de dependência tipo FGM num planejamento de três testes em dois cenários. (EMV sem viés de verificação, Bayes com viés de verificação. IC:Intervalo de confiança; ICr:Intervalo de credibilidade). . . . .	107
8.9	Estimadores Bayesianos e de Máxima verossimilhança para os parâmetros de desempenho sob três níveis de dependência tipo Gumbel num planejamento de três testes em dois cenários. (EMV sem viés de verificação, Bayes com viés de verificação. IC:Intervalo de confiança; ICr:Intervalo de credibilidade, $\theta_1$ =vetor de parâmetros de desempenho e prevalência). . . . .	109

8.10 Estimadores Bayesianos e de Máxima verossimilhança para os parâmetros de desempenho sob três níveis de dependência tipo Clayton num planejamento de três testes em dois cenários. (EMV sem viés de verificação, Bayes com viés de verificação. IC:Intervalo de confiança; ICr:Intervalo de credibilidade,  $\theta_1$ =vetor de parâmetros de desempenho e prevalência). . . . . 110

# Sumário

<b>1</b>	<b>Introdução</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Alguns conceitos teóricos básicos</b>	<b>7</b>
2.1	Alguns conceitos básicos sobre testes para diagnóstico clínico . . . . .	7
2.1.1	Procedimentos de diagnóstico clínico usando dois ou mais testes de triagem e um padrão ouro . . . . .	9
2.2	Alguns resultados básicos sobre funções cópula . . . . .	14
2.2.1	Medidas de dependência e cópulas . . . . .	17
2.2.2	Função cópula Farley Gumbel Morgerstern (FGM) . . . . .	20
2.2.3	Função cópula de Gumbel . . . . .	21
2.2.4	Função cópula de Clayton . . . . .	22
2.3	Verossimilhança multinomial e família Dirichlet . . . . .	23
<b>3</b>	<b>Revisão da literatura</b>	<b>25</b>
3.1	Estimação da prevalência e parâmetros dos testes para diagnóstico clínico . . . . .	25
3.1.1	Estudos que usam métodos frequentistas de estimação . . . . .	26
3.1.2	Estudos que usam métodos Bayesianos de estimação . . . . .	29
3.1.3	Estudos que abordam o problema de dependência entre testes diagnósticos . . . . .	32

<b>4</b>	<b>Modelo estatístico para estimar prevalência e parâmetros de testes para diagnóstico</b>	<b>35</b>
4.1	Modelo assumindo independência condicional nos resultados dos testes de triagem . . . . .	36
4.1.1	Dois testes de triagem e viés de verificação ausente . . . .	36
4.1.2	Dois testes de triagem e viés de verificação presente . . . .	40
4.1.3	Três testes de triagem e viés de verificação ausente . . . .	41
4.1.4	Três testes de triagem e viés de verificação presente . . . .	44
4.2	Modelo assumindo dependência com estrutura binária entre os resultados dos testes de triagem . . . . .	45
4.2.1	Dois testes de triagem . . . . .	46
4.2.2	Três testes de triagem, dois deles com resultados dependentes . . . . .	48
4.3	Modelo assumindo dependência com estrutura de cópula entre os resultados dos testes de triagem . . . . .	49
4.3.1	Modelo estatístico da dependência entre dois testes utilizando a função cópula FGM . . . . .	51
4.3.2	Modelo estatístico da dependência entre três testes utilizando a função cópula FGM . . . . .	55
4.3.3	Modelo estatístico da dependência entre dois e três testes usando a função cópula de Gumbel . . . . .	55
4.3.4	Modelo estatístico da dependência entre dois e três testes usando a função cópula de Clayton . . . . .	58
<b>5</b>	<b>Índices desenvolvidos para medir dependência entre testes para diagnóstico clínico</b>	<b>61</b>
5.1	Índices de Böhning e Patilea . . . . .	62
<b>6</b>	<b>Algumas considerações para elicitar distribuições a priori</b>	<b>69</b>
6.1	Descrição do procedimento . . . . .	71

6.1.1	Procedimento quando se possui informação publicada sobre o parâmetro . . . . .	72
6.1.2	Procedimento quando não se tem nenhuma informação sobre o parâmetro . . . . .	73
6.2	Exemplos de elicitação de distribuições a priori . . . . .	75
6.2.1	Exemplo 1: Dados de Infecção Urinária . . . . .	75
6.2.2	Exemplo 2: dados de câncer de próstata . . . . .	76
<b>7</b>	<b>Aplicações com dados publicados na literatura</b>	<b>81</b>
7.1	Dados de câncer de próstata . . . . .	82
7.2	Dados de Infecção Urinária . . . . .	87
<b>8</b>	<b>Estudo de simulação</b>	<b>91</b>
8.1	Procedimento de simulação . . . . .	92
8.2	Resultados da simulação de dois testes de triagem e um padrão-ouro . . . . .	94
8.2.1	Independência vs modelos de cópula dentro de dois cenários	95
8.2.2	Resultados obtidos assumindo dependência com estrutura binária . . . . .	98
8.3	Estudo com padrão-ouro e três testes de triagem, dois deles com dependência tipo cópula . . . . .	105
8.3.1	Modelos sob pressuposto de Independência dentro de dois cenários . . . . .	105
8.3.2	Dependência tipo FGM em dois cenários . . . . .	106
8.3.3	Dependência tipo Gumbel em dois cenários . . . . .	108
8.3.4	Dependência tipo Clayton em dois cenários . . . . .	109
<b>9</b>	<b>Discussão de resultados e conclusões</b>	<b>113</b>

# Capítulo 1

## Introdução

A aplicação de procedimentos que permitem realizar o diagnóstico clínico de um indivíduo com problemas de saúde, é talvez, o passo de maior importância no processo de atenção às pessoas com esses problemas. Com o uso de um procedimento diagnóstico, busca-se diminuir ao máximo a incerteza a respeito do que pode estar afetando a saúde da pessoa sob atenção médica. Assim, o conhecimento da capacidade do procedimento para detectar com certeza o verdadeiro estado do indivíduo é um assunto de vital importância dentro da prática clínica e da saúde pública em geral.

O estudo de indicadores estatísticos que expressem a capacidade de detecção dos procedimentos de diagnóstico clínico é um assunto de interesse para pesquisadores das áreas médica e estatística. Basicamente, os pesquisadores têm se concentrado na estimação dos parâmetros que expressam a qualidade do desempenho dos testes usados dentro do procedimento de diagnóstico clínico, os quais são: a sensibilidade (S) ou a capacidade de um teste para identificar indivíduos que estão realmente doentes, a especificidade (E) ou capacidade do teste identificar indivíduos não doentes e os valores preditivos positivo e negativo (VPP, VPN), que são respectivamente, as probabilidades preditivas do teste identificar doentes e não

doentes. Outro indicador estimado com os resultados de um método diagnóstico é a prevalência, o qual está associado à presença da doença na população e que é de grande importância na tomada de decisões em saúde pública. A sensibilidade e a especificidade são características próprias do teste e não são influenciadas por fatores externos ao mesmo, porém, os valores preditivos são probabilidades que dependem da prevalência da doença na população sob estudo.

Os parâmetros relacionados às características operativas dos testes são usualmente estimados comparando os resultados dos mesmos com um teste denominado padrão-ouro, o qual é um procedimento com reconhecida capacidade de classificação e que por diferentes razões, é considerado adequado. Um teste é assumido como padrão-ouro quando tem a capacidade de classificar sem erro os indivíduos nos grupos definidos naturalmente pelo estado de saúde, por exemplo, doentes e não doentes. Se não é possível ter um padrão-ouro, a comparação pode ser feita com os resultados de um teste de referência, o qual é um outro procedimento com características reconhecidas, usualmente utilizado para fazer o diagnóstico da mesma doença ou infecção.

Comumente, o procedimento diagnóstico inclui a mensuração de características biológicas com valores expressos numa escala contínua de medição, cujos níveis presentes no organismo se alteram de alguma forma ante a presença de um processo de infecção ou doença e que podem ser ou não diretamente observáveis. Nesses casos, é necessário estabelecer um ponto de corte na escala considerada e classificar cada indivíduo como positivo ou negativo em relação a doença ou infecção, sendo geralmente classificado como positivo se o resultado do teste for maior do que o ponto de corte e negativo, caso contrário. Desta forma, a análise final das observações é realizada com os resultados binários do processo de diagnóstico.

O desenvolvimento de novos procedimentos diagnósticos para serem apli-

cados em populações humanas ou animais está sujeito ao cumprimento de normas e condições disponibilizadas em protocolos de trabalho preparados por organismos e instituições internacionais de saúde (OMS por exemplo), as quais estão concentradas no cuidado das condições éticas e de segurança dos participantes nos estudos. Cumprir com essas normas implica o uso de planejamentos específicos para a coleta dos dados clínicos, fator que em algumas situações aumenta a complexidade da estimação dos parâmetros e coloca em evidência outros problemas de interesse estatístico como o viés de verificação, a falta de independência e a falta de identificabilidade nos modelos usados para obter as estimativas sob máxima verossimilhança.

Quando o padrão-ouro não pode ser aplicado a todos os participantes na pesquisa, por exemplo quando inclui procedimentos invasivos, caros, dolorosos o que podem colocar em risco a vida do paciente, de modo que se evita aplicá-lo em indivíduos com pouca chance de estar doentes, o planejamento não inclui a verificação de todos os participantes, introduzindo viés na estimação dos parâmetros de interesse. Se o caso é a avaliação de dois ou mais testes de triagem, pode acontecer que os resultados dos testes sob avaliação apresentem algum tipo de dependência e que o modelo de estimação tenha falta de identificabilidade devido à ausência de observações em algumas células da tabela de classificações geradas pelos resultados dos testes e o padrão-ouro.

Este projeto, apresenta uma abordagem Bayesiana ao problema da estimação dos parâmetros de testes diagnósticos, quando o planejamento inclui a aplicação de dois testes produto da medição de igual número de características biológicas (observáveis ou não) expressas numa escala contínua de medida e dicotomizadas para obter o resultado que será usado no diagnóstico. Consideram-se as situações com viés de verificação presente ou não e assume-se que os resultados em escala contínua dos testes diagnósticos de triagem são dependentes entre eles o que aumenta o número de parâmet-

ros a serem estimados e conseqüentemente leva a falta de identificabilidade nos modelos para estimação. O procedimento proposto, considera o uso de funções cópula para modelar a presença de dependência entre os testes e, utilizaram-se três famílias de funções cópula: a Farley Gumbel Morgestern (FGM), a Gumbel e a Clayton. Para a realização da tese, estabeleceram-se os seguintes objetivos:

1. Estimar os parâmetros de desempenho e de dependência em planejamentos que consideram o uso de dois testes de triagem como resultado da medição de características biológicas expressas em escala contínua com ponto de corte para dicotomização e um padrão-ouro, assumindo-se que os testes de triagem têm uma estrutura de dependência que se ajusta a algum dos três tipos de função cópula (FGM, Gumbel ou Clayton).
2. Propor um plano de estudo com três testes diagnósticos de triagem e verificação com um padrão-ouro, onde o primeiro teste de triagem tem estrutura binária e resultado conhecido pelo clínico, antes da solicitação de outros dois testes dicotomizados e com dependência entre eles.
3. Avaliar o efeito de três níveis de dependência (fraco, moderado e forte) sobre as estimativas dos parâmetros de desempenho de dois testes diagnósticos em presença ou não de viés de verificação e tendo-se em conta dois cenários diferentes; quando as sensibilidades dos testes são relativamente altas (0.85) e quando as sensibilidades são relativamente baixas (0.45)
4. Estudar o comportamento das estimativas da prevalência e dos parâmetros de desempenho dos testes, quando assumimos independência e quando assumimos estrutura binária entre testes produto da medição

de traços quantitativos com estrutura de dependência que permite ser modelada assumindo uma das três funções cópula consideradas.

5. Realizar um estudo comparativo entre a covariância binária e os parâmetros de dependência de duas funções de cópula, com dois índices desenvolvidos para medir dependência entre testes de diagnóstico clínico,
6. Propor um procedimento de elicitação de distribuições a priori e comparar sua eficiência com um outro procedimento similar encontrado na literatura.

Para atingir o primeiro objetivo, desenvolveu-se um modelo estatístico de estimação dentro do paradigma Bayesiano, considerando o uso de três funções cópula para modelar a dependência entre os testes e utilizaram-se dois conjuntos de dados publicados na literatura para mostrar uma aplicação do método de estimação. Por sua vez, para obter os resultados associados aos objetivos 2,3, e 4 considerou-se um estudo de simulação com as seguintes condições hipotéticas:

- Planejamento de triagem com dois testes de resposta contínua, ponto de corte para classificação binária e um padrão-ouro.
- Os traços medidos no processo de testagem apresentam estrutura de dependência positiva que pode ser modelada usando alguma das três funções de cópula: FGM, Gumbel ou Clayton
- Estudo de triagem com testes altamente específicos, mas com sensibilidades que podem ser relativamente altas ou relativamente baixas e prevalência fixa em um valor relativamente baixo.

A tese é composta por nove capítulos distribuídos da seguinte forma: No capítulo 2 desenvolveu-se um breve marco de referência sobre as duas áreas de interesse teórico contempladas no trabalho, a saber, funções de cópula

e estimação de prevalência e parâmetros de desempenho de testes diagnósticos. O capítulo 3 contém uma revisão da literatura consultada sobre os problemas estatísticos associados ao desenvolvimento de testes diagnósticos clínicos. No capítulo 4, apresenta-se o desenvolvimento analítico do procedimento de estimação Bayesiana para parâmetros de desempenho, prevalência e dependência em planejamentos com dois e três testes diagnósticos mais um padrão-ouro. Considerou-se a presença-ausência de vies de verificação e obtiveram-se modelos assumindo independência, dependência binária e dependência com os três tipos de funções de cópula. A comparação analítica do desempenho de dois índices desenvolvidos para medir associação entre testes diagnósticos com a covariância e os parâmetros das funções de cópula aparece no capítulo 5. O desenvolvimento de uma proposta para obter os hiperparâmetros de distribuições a priori Beta(a,b) comparando seu desempenho com o método proposto por Joseph et al (1995) e a apresentação de dois exemplos de aplicação da metodologia Bayesiana de estimação proposta usando dados publicados na literatura conformam os capítulos 6 e 7 respectivamente. No capítulo 8 apresentam-se os resultados obtidos com o estudo de simulação em situações que incluem o uso de dois e três testes de triagem e finalmente, o último capítulo, compõe-se de uma discussão a respeito da revisão bibliográfica e dos resultados obtidos acompanhada de algumas conclusões.

## **Capítulo 2**

### **Alguns conceitos teóricos básicos**

Este capítulo se apresenta uma breve introdução sobre as áreas teóricas que serviram de base para desenvolver este projeto de tese. Na primeira parte apresenta-se um referencial teórico sobre o problema de estimação dos parâmetros de desempenho e a prevalência em estudos sobre testes para diagnóstico clínico e na segunda parte se faz uma introdução às funções de cópula, centrada no estudo das três funções de cópula consideradas no projeto de pesquisa.

#### **2.1 Alguns conceitos básicos sobre sobre testes para diagnóstico clínico**

O diagnóstico clínico para indivíduos suspeitos de ter alguma doença ou infecção é feito avaliando-se no organismo dos mesmos, algumas características biológicas que se vêem alteradas ante a presença do evento externo (doença-infecção). O objetivo principal é estimar a probabilidade de encontrar um indivíduo doente na população e os parâmetros que identificam as características de eficiência dos testes (um ou mais) usados para a classificação dos indivíduos tais como: a sensibilidade, a especificidade, e os

valores preditivos positivo e negativo.

Na população de interesse, é possível encontrar duas subpopulações, uma composta por indivíduos doentes e outra composta por indivíduos não doentes. Seja  $D$  uma variável aleatória que identifica o verdadeiro estado de saúde de um indivíduo, de modo que  $D = 1$  denota o caso de um doente e  $D = 0$  denota um caso de não-doente, a probabilidade de encontrar um indivíduo doente na população (prevalência) é definida como

$$p = P(D = 1) = \frac{VP + FN}{VP + FN + FP + VN} \quad (2.1)$$

onde,

- VP: proporção de indivíduos doentes com teste diagnóstico positivo
- FP: proporção de indivíduos não doentes com teste diagnóstico positivo
- FN: proporção de indivíduos doentes com teste diagnóstico negativo
- VN: proporção de indivíduos não doentes com teste diagnóstico negativo

O resultado de um teste para diagnóstico pode ser representado por uma variável aleatória binária  $T$  que toma um valor de um quando o teste tem resultado positivo e zero no caso contrario. Define-se a capacidade do teste para classificar corretamente indivíduos doentes como a sensibilidade

$$S = P(T = 1|D = 1) = \frac{VP}{VP + FN} \quad (2.2)$$

e a capacidade de classificar indivíduos não doentes como a especificidade

$$E = \frac{VN}{VN + FP} \quad (2.3)$$

A sensibilidade e a especificidade, são características que dependem completamente da construção e forma de aplicação dos testes, enquanto que a

capacidade preditiva do teste definida pelos valores preditivos positivo e negativo,

$$VPP = P(D = 1|T = 1) = \frac{VP}{VP + FP}, \quad VPN = P(D = 0|T = 0) = \frac{VN}{FN + VN},$$

é uma característica que além do desempenho do teste, depende também da prevalência da doença ou infecção na população de interesse, de modo que, o VPP aumenta e o VPN diminui quando a prevalência é incrementada numa população determinada. De acordo com Staquet et al. (1981), um teste diagnóstico confiável tem que cumprir a condição básica de poder identificar uma porcentagem maior de indivíduos positivos entre os doentes com respeito aos não doentes, condição que pode ser expressa da seguinte forma:

$$S > 1 - E \quad \text{ou} \quad S + E > 1 \quad \text{ou} \quad VPP > p \quad \text{ou} \quad VPN > 1 - p \quad \text{ou}$$

$$S > \frac{VP + FP}{VP + FN + FP + VN},$$

A especificidade como parâmetro estatístico, tem que se diferenciar da especificidade como característica clínica, a qual está relacionada à definição da enfermidade e as características que a identificam. Assim, um teste poderia identificar como positivos, indivíduos com sintomas da doença que são compartilhados com outras enfermidades (por exemplo fraqueza, febre, etc). Para avaliar a especificidade clínica além da estatística, deve-se incluir na amostra de não doentes, indivíduos com outras enfermidades cuja sintomatologia seja similar.

### **2.1.1 Procedimentos de diagnóstico clínico usando dois ou mais testes de triagem e um padrão ouro**

Em muitas situações o procedimento diagnóstico exige a aplicação de dois testes diagnósticos sob avaliação e a verificação com um padrão-ouro. Este tipo de planejamento permite fazer um arranjo de dados como mostra a Tabela 2.1.

Tabela 2.1: Proporções observadas dos indivíduos classificados segundo os resultados de dois testes para diagnóstico clínico.

	$T_2 = 1$	$T_2 = 0$	Total
$T_1 = 1$	$\hat{p}_{11}$	$\hat{p}_{12}$	$\hat{p}_{1.}$
$T_1 = 0$	$\hat{p}_{21}$	$\hat{p}_{22}$	$\hat{p}_{2.}$
Total	$\hat{p}_{.1}$	$\hat{p}_{.2}$	1

Quando se tem estudos de diagnóstico clínico com dois testes de triagem e um padrão-ouro, é possível definir três variáveis aleatórias  $T_1$ ,  $T_2$  e  $D$  que identificam os resultados dos testes de triagem e o padrão-ouro num indivíduo, de modo que  $T_\nu = 1$ , identifica um resultado positivo e  $T_\nu = 0$  identifica um resultado negativo no teste  $\nu = 1, 2$  enquanto que,  $D = 1$  identifica um indivíduo doente e  $D = 0$  um indivíduo não doente. Podem-se definir a sensibilidade  $S_\nu$  e a especificidade  $E_\nu$  do teste  $\nu$  como

$$S_\nu = P(T_\nu = 1 \mid D = 1), \quad E_\nu = P(T_\nu = 0 \mid D = 0), \quad \forall \nu = 1, 2$$

É possível que a verificação seja feita ou não para todos os participantes do estudo. Neste projeto considerou-se estudos para avaliação de testes diagnósticos cujos planejamentos incluem a aplicação de dois ou três testes de triagem com posterior verificação usando um padrão-ouro em aqueles sujeitos que têm resposta positiva em pelo menos um dos testes de triagem. Os arranjos com as quantidades de indivíduos observadas ( $r_i \quad s_i, \quad i = 1, 2, \dots, 8$ ) para as combinações de resultados nos tipos de estudos considerados aparecem nas Tabelas 2.2 e 2.3 respectivamente.

No caso particular do planejamento com dados arranjos como na Tabela 2.3, define-se quatro grupos de indivíduos dentro da amostra de estudo:

Tabela 2.2: Arranjo para os resultados de dois testes de diagnóstico clínico e um padrão-ouro. Os valores entre colchetes são desconhecidos quando o planejamento tem viés de verificação

	Indivíduos doentes			Indivíduos não doentes		
	$D = 1$			$D = 0$		
	$T_2 = 1$	$T_2 = 0$	Total	$T_2 = 1$	$T_2 = 0$	Total
$T_1 = 1$	$r_1$	$r_2$	$r_1 + r_2$	$r_5$	$r_6$	$r_5 + r_6$
$T_1 = 0$	$r_3$	$[r_4]$	$r_3 + [r_4]$	$r_7$	$[r_8]$	$r_7 + [r_8]$
<b>Total</b>	$r_1 + r_3$	$r_2 + [r_4]$	$[n_+]$	$r_5 + r_7$	$r_6 + [r_8]$	$[n_-]$

Tabela 2.3: Arranjo para os resultados de três testes de diagnóstico e um padrão-ouro. Os valores entre colchetes são desconhecidos em planejamentos com viés de verificação

		$T_1 = 1$			$T_1 = 0$		
		$T_3 = 1$	$T_3 = 0$	Total	$T_3 = 1$	$T_3 = 0$	Total
Indivíduos doentes $D = 1$	$T_2 = 1$	$r_1$	$r_2$	$r_1 + r_2$	$r_5$	$r_6$	$r_5 + r_6$
	$T_2 = 0$	$r_3$	$r_4$	$r_3 + r_4$	$r_7$	$[r_8]$	$r_7 + [r_8]$
	<b>Total</b>	$r_1 + r_3$	$r_2 + r_4$	$n_{T_1 D}$	$r_5 + r_7$	$r_6 + [r_8]$	$[n_{\bar{T}_1 D}]$
Indivíduos não doentes $D = 0$	$T_2 = 1$	$s_1$	$s_2$	$s_1 + s_2$	$s_5$	$s_6$	$s_5 + s_6$
	$T_2 = 0$	$s_3$	$s_4$	$s_3 + s_4$	$s_7$	$[s_8]$	$s_7 + [s_8]$
	<b>Total</b>	$s_1 + s_3$	$s_2 + s_4$	$n_{T_1 \bar{D}}$	$s_5 + s_7$	$s_6 + [s_8]$	$[n_{\bar{T}_1 \bar{D}}]$

- $n_{T_1 D}$  indivíduos com resultado positivo no teste independente e o padrão-ouro
- $n_{\bar{T}_1 D}$  indivíduos com resultado negativo no teste independente e resultado positivo no padrão-ouro
- $n_{T_1 \bar{D}}$  indivíduos com resultado positivo no teste independente e resultado negativo no padrão-ouro

- $n_{\bar{T}_1\bar{D}}$  indivíduos com resultado negativo no teste independente e no padrão-ouro.

### **Viés de verificação**

Segundo Punglia et al. (2003), o viés de verificação ocorre quando o verdadeiro estado de saúde (resultado do padrão-ouro) não pode ser determinado para todos os indivíduos participantes na fase de triagem ou quando a probabilidade de ser verificado pelo padrão-ouro depende de variáveis como o resultado do teste (testes) em avaliação, sintomas clínicos e condições associadas ao estado do indivíduo (idade, sexo, raça, etc). Gupta e Roehrborn (2004) definem algumas formas comuns de inserir viés de verificação no planejamento do estudo, a saber:

1. A verificação (aplicação do padrão-ouro) é mais provável entre indivíduos com resultado positivo no teste sob avaliação, de modo que, se aplica o padrão-ouro às pessoas com resultado positivo no teste de triagem e a nenhuma ou a uma parte das pessoas com resultado negativo.
2. Os indivíduos com resultado negativo no teste de triagem, são considerados não doentes, então, os indivíduos com resultados falsos negativos são agrupados com os indivíduos não doentes.
3. Os indivíduos com resultado negativo no teste de triagem são excluídos da análise de dados.

Nos planejamentos 1 e 3, incrementa-se a sensibilidade e diminui-se a especificidade do teste (testes) de triagem e no caso dois, as estimativas da sensibilidade e a especificidade são superestimadas. Segundo Begg e McNeil (1988), a única forma possível de evitar o viés de verificação, é planejar

estudos prospectivos nos quais todos os pacientes sejam expostos ao procedimento definido como padrão-ouro, porém, esta prática é usualmente impraticável e não ética. Na ausência do planejamento ideal, as autoras aconselham que um bom estudo de diagnóstico deve incluir em seu protocolo, um seguimento clínico com os indivíduos não verificados, que permita a posteriori detectar erros de classificação. Nesses casos, a análise estatística dos dados deverá incluir todos os pacientes e não apenas aqueles com verificação, embora seja possível considerar metodologias apropriadas para casos que envolvem dados incompletos.

Nos estudos com viés de verificação presente, não é possível estimar as sensibilidades, especificidades e a prevalência usando diretamente o método de máxima verossimilhança, devido à falta de informação observada. Alguns autores usaram variáveis latentes para fazer a estimação dos parâmetros, assumindo que a quantidade de indivíduos doentes, entre aqueles com resultado negativo nos testes de triagem, ajusta-se a uma variável não observada com distribuição binomial, cuja probabilidade de sucesso é obtida como uma função das estimativas da prevalência e os parâmetros de desempenho dos testes. Para fazer a estimação com máxima verossimilhança, Walter (1999) utilizou métodos de maximização numérica iterativa e outros pesquisadores como Van der Merwe e Maritz (2002) utilizaram métodos de Monte Carlo em Cadeias de Markov (MCMC) sob a perspectiva Bayesiana.

### **modelos de classes latentes**

Uma das estratégias mais utilizadas para contornar estatisticamente o problema de viés de verificação, é o uso de modelos de classes latentes. De acordo com Rindkopf e Rindkopf (1986), a análise com classes latentes está baseada no pressuposto de que os sintomas, sinais clínicos e resultados do teste de triagem, são **indicadores categóricos** imperfeitamente medidos

de uma estrutura subjacente não observável (latente) a qual pode ser descoberta e validada com o uso de técnicas estatísticas apropriadas. Assume-se então que as relações observadas entre sintomas, sinais e resultados do teste de triagem obedecem à existência de uma ou mais classes diferentes de pessoas e que ao interior de cada classe os indicadores categóricos comportam-se de forma estatisticamente independente. O modelo mais simples é aquele que assume somente duas classes ( $D =$  doentes e  $ND =$  não doentes) e os critérios para fazer o diagnóstico são (possivelmente imperfeitos) indicadores da classe à que pertence um indivíduo. Esse modelo, tem dois tipos de parâmetros a saber:

- A probabilidade incondicional de um indivíduo pertencer a uma determinada classe, ( $P(D)$  e  $P(ND)$ ) a qual depende da maneira como a amostra é selecionada já que, diferentes amostras poderiam conter uma proporção maior ou menor de doentes
- A probabilidade condicional de que um indivíduo pertencente a uma classe específica apresente um indicador determinado ( $P(T|D)$  e  $P(T|ND)$ )

Dado que a sensibilidade e a especificidade das variáveis observadas são probabilidades condicionais, se conclui que são parâmetros do modelo de estimação. Esse modelo pode ser avaliado por meio de estatísticas usadas para comparar modelos ajustados com dados categóricos como a estatística qui quadrado e os critérios de informação de Akaike ou de Schwartz. Para mais detalhe sobre este tópico sugere-se consultar os artigos de Rindskopf e Rindskopf (1986) e Rindskopf (2002).

## **2.2 Alguns resultados básicos sobre funções cópula**

Quando tem-se planejamentos de estudos que incluem a medição de duas ou mais variáveis aleatórias, uma hipótese de interesse é a existência de

dependência entre as variáveis, tendo-se que procurar uma medida de dependência apropriada para os dados. A medida de dependência mais comumente usada é o coeficiente de correlação de Pearson ( $\rho$ ), a qual apresenta vários inconvenientes como: (ver Kumar e Shoukri, 2008)

- O coeficiente  $\rho$  não é uma descrição completa da estrutura de dependência, embora seja possível expressar a relação entre variáveis com uma linha reta
- É uma medida canônica da dependência estocástica entre variáveis com distribuições normais ou elípticas, portanto é fortemente afetada pelos pontos extremos presente nas caudas das distribuições
- O fato de duas variáveis aleatórias serem independentes implica que são não correlacionadas e que  $\rho = 0$ , no entanto, o fato de ter um  $\rho = 0$  não necessariamente implica que as variáveis sejam independentes; isto acontece somente quando estamos no caso de uma distribuição normal bivariada.
- A correlação não é invariável sob transformações não lineares estritamente crescentes de variáveis aleatórias mas isto sim acontece com outras medidas de dependência como o coeficiente de correlação de postos de Spearman  $\rho_s$  e a correlação de postos Tau de Kendall  $\tau$ .
- Tanto  $\rho_s$  como  $\tau$  são medidas não paramétricas do grau de dependência monotônica entre variáveis enquanto  $\rho$  pode medir apenas o grau de dependência linear.

Uma forma alternativa para estudar a estrutura de dependência entre variáveis aleatórias é o uso de funções cópula, as quais apresentam importantes características que permitem contornar as limitações da correlação como medida de dependência.

De acordo com Dupuis (2007), uma cópula é uma função de distribuição conjunta de variáveis aleatórias com distribuição uniforme padrão, isto é:

$$C(u_1, \dots, u_d) = P(U_1 \leq u_1, \dots, U_d \leq u_d),$$

onde  $U_i \sim U(0, 1)$  para  $i = 1, \dots, d$ ; assim, as funções cópula permitem caracterizar a estrutura de dependência de um conjunto de variáveis aleatórias independentemente das distribuições marginais. As variáveis uniformes  $U(0, 1)$  são obtidas aplicando a transformação integral de probabilidade em cada uma das variáveis marginais originais com distribuições de probabilidade  $F_1(x), \dots, F_d(x)$  de modo que  $U_1 = F_1(x), \dots, U_d = F_d(x)$ . (Ver Genest et al. 2006 para mais detalhe).

Sklar (1959) citado por Nelsen (1999, cap.2, p.14) demonstrou que para um conjunto de variáveis aleatórias  $X_1, \dots, X_d$  com distribuição de probabilidade conjunta  $F$  e funções de distribuição marginais  $F_i(x)$ ,  $i = 1, \dots, d$  existe uma única função cópula  $C$ , que pode ser escrita como,

$$C(u_1, \dots, u_d) = F[F_1^{-1}(u_1), \dots, F_d^{-1}(u_d)]$$

onde  $F_i^{-1}(u) = \inf\{x : F_i(x) \geq u\}$  define a função quantil.

Por outro lado, é fácil mostrar que, se  $C$  é uma função cópula e  $F_1, \dots, F_d$  são funções de distribuição arbitrárias, então a função  $F$  definida como

$$F(x_1, \dots, x_d) = C[F_1(x_1), \dots, F_d(x_d)]$$

é uma função de distribuição multivariada com funções de distribuição marginais  $F_1, \dots, F_d$ . Tomando  $d = 2$ , pode-se mostrar que, as variáveis aleatórias são estocásticamente independentes se e somente se  $C = \Pi(u_1, u_2) = u_1 u_2 \quad \forall u_1, u_2 \in [0, 1]$ .

A definição de cópula identifica famílias de funções de distribuição de probabilidade acumulada, que tipicamente são, monotonicamente crescentes

e que, apesar de terem uma poderosa teoria desenvolvida, suas análises gráficas são muito difíceis de interpretar; razão pela qual geralmente se estudam gráficos feitos utilizando-se as densidades das cópulas (Schmidt, 2007).

Embora, nem todas as cópulas tenham função de densidade, quando uma função cópula é absolutamente contínua e conseqüentemente diferenciável, sua densidade pode ser obtida como:

$$\begin{aligned} c(\mathbf{u}) &= \frac{\partial^d C(u_1, \dots, u_d)}{\partial u_1, \dots, u_d} \\ &= \frac{f[F_1^{-1}(u_1), \dots, F_d^{-1}(u_d)]}{f_1(F_1^{-1}(u_1)), \dots, f_d(F_d^{-1}(u_d))} \end{aligned}$$

Existe uma classe bastante ampla e útil de funções cópula que comportam a família de cópulas arquimidianas, a qual apresenta características desejáveis para a construção de funções cópula novas. As cópulas arquimidianas tem a forma geral;

$$C(u_1, u_2) = \zeta^{-1}(\zeta(u_1) + \zeta(u_2))$$

onde  $\zeta$  é uma função decrescente que mapeia do posto  $[0, 1]$  dentro de  $[0, \infty)$ , chamada função geradora da cópula.

### 2.2.1 Medidas de dependência e cópulas

Uma forma de medir a dependência entre variáveis aleatórias é usar o conceito de concordância. Informalmente, Nelsen (1999) define que duas variáveis são concordantes se, quando uma delas toma valores "grandes" a outra tende a tomar valores "grandes" também, ou quando uma toma valores "pequenos" e a outra tende a tomar valores de menor magnitude. De forma mais precisa, Nelsen (1999) faz a seguinte definição: seja  $(x_i, y_i)$  duas observações de um vetor aleatório de variáveis contínuas  $(X, Y)$ . Diz-se que  $(x_i, y_i)$  e  $(x_j, y_j)$  são concordantes se  $x_i < x_j$  e  $y_i < y_j$  ou se  $x_i > x_j$  e  $y_i > y_j$ . Similarmente,  $(x_i, y_i)$  e  $(x_j, y_j)$  são discordantes se  $x_i < x_j$  e  $y_i > y_j$  ou se  $x_i > x_j$  e  $y_i < y_j$ .

Outra forma de expressar os dois conceitos anteriores é:  $(x_i, y_i)$  e  $(x_j, y_j)$  são concordantes se  $(x_i - x_j)(y_i - y_j) > 0$  e são discordantes se  $(x_i - x_j)(y_i - y_j) < 0$ . Duas medidas comumente utilizadas para medir concordância entre variáveis são o coeficiente Rho de Spearman ( $\rho_s$ ) e o coeficiente Tau de Kendall.

### **Coeficiente Tau de Kendall**

De acordo com Nelsen (1999, p. 126), a versão amostral da medida de associação conhecida como tau de Kendall é definida em termos de concordância como segue: Dados  $\{(x_1, y_1), (x_2, y_2), \dots, (x_n, y_n)\}$  que denotam uma amostra aleatória de  $n$  observações do vetor de variáveis aleatórias contínuas  $(X, Y)$ . Tem-se  $\binom{n}{2}$  pares diferentes  $(x_i, y_i)$  e  $(x_j, y_j)$  de observações na amostra e cada par pode ser discordante ou concordante. Denota-se  $c$  como o número de pares concordantes e  $d$  como o número de pares discordantes, então o tau de Kendall para a amostra é definido como:

$$t = \frac{c - d}{c + d} = \frac{c - d}{\binom{n}{2}}$$

Para o caso populacional, o tau de Kendall para o vetor  $(X, Y)$  de variáveis aleatórias contínuas com distribuição conjunta  $H$  é definido similarmente. Dados  $(X_1, Y_1)$  e  $(X_2, Y_2)$  vetores de variáveis aleatórias independentes e identicamente distribuídas, cada um com função de distribuição conjunta  $H$ . Então a versão populacional do tau de Kendall será definida como a probabilidade de concordância menos a probabilidade de discordância, isto é:

$$\tau = \tau_{X,Y} = P[(X_1 - X_2)(Y_1 - Y_2) > 0] - P[(X_1 - X_2)(Y_1 - Y_2) < 0].$$

Em termos mais gerais, define-se a função de concordância  $Q$  como a diferença entre as probabilidades de concordância e discordância dos vetores de variáveis aleatórias contínuas  $(X_1, Y_1)$  e  $(X_2, Y_2)$  com distribuições de probabilidade conjunta (possivelmente diferentes)  $H_1$  e  $H_2$ , mas com marginais co-

munos  $F$  e  $G$ . Então, é possível mostrar que:

$$Q = Q(C_1, C_2) = \left[ 4 \int \int_{I^2} C_2(u, w) dC_1(u, w) \right] - 1.$$

Uma definição formal do coeficiente tau de Kendal pode ser a seguinte: dadas as variáveis aleatórias contínuas  $X$  e  $Y$  cuja função cópula é  $C$ , a versão populacional do coeficiente Tau de Kendall para  $X$  e  $Y$  é dada por

$$\tau_{X,Y} = \tau_C = Q(C, C) = \left[ 4 \int \int_{I^2} C(u, w) dC(u, w) \right] - 1 \quad (2.4)$$

Dado que a integral em (2.4) pode expressar-se como o valor esperado da função  $C(U, W)$  das variáveis aleatórias  $U$  e  $W$  com função de distribuição conjunta  $C$  então:  $\tau_C = 4E[C(U, W)] - 1$ . Quando a cópula  $C$  é membro de uma família paramétrica de cópulas,  $C$  é denotado como  $C_\theta$  e  $\tau_C$  é denotado como  $\tau_\theta$ .

### **Coeficiente Rho de Spearman $\rho_s$**

Medida de associação entre variáveis aleatórias também baseada na concordância e na discordância. Define-se da seguinte forma: dados os vetores independentes  $(X_1, Y_1), (X_2, Y_2)$  e  $(X_3, Y_3)$  com função de distribuição conjunta comum  $H$  (cujas marginais são de novo  $F$  e  $G$ ) e cópula  $C$ , o Rho de Spearman é proporcional à probabilidade de concordância menos a probabilidade de discordância para os vetores  $(X_1, Y_1)$  e  $(X_2, Y_3)$ , isto é, um par de vetores com as mesmas marginais, mas um deles tem função de distribuição  $H$  enquanto os componentes do outro vetor são independentes, desta forma:

$$\rho_s = \rho_{X,Y} = 3P[(X_1 - X_2)(Y_1 - Y_3) > 0] - P[(X_1 - X_2)(Y_1 - Y_3) < 0].$$

Pode-se usar o par  $(X_3, Y_2)$  e o resultado não muda. Como a distribuição conjunta de  $(X_1, Y_1)$  é  $H(x, y)$  e a distribuição de  $(X_2, Y_3)$  é  $F(x)G(y)$ , já que  $X_2$  e  $Y_3$  são independentes, tem-se que a função cópula entre  $X_2$  e  $Y_3$  é  $\Pi$  o que

permite escrever a formula do  $\rho_s$  como:

$$\rho_{X,Y} = \rho_C = 3Q(C\Pi) = 12 \left[ \int \int_{I^2} uwdC(u, w) \right] - 3 = 12 \left[ \int \int_{I^2} C(u, w)dudw \right] - 3 \quad (2.5)$$

onde o valor "3" é uma constante de normalização pois  $Q(C, \Pi) \in [-1/3, 1/3]$ . Dado que,  $u$  e  $w$  são observações das variáveis aleatórias  $U$  e  $W$ , cada uma delas com distribuição uniforme  $U(0, 1)$  de média  $1/2$  e variância  $1/12$ , obtidas após fazer-se  $U = F(X)$  e  $W = G(Y)$ ; pode-se reescrever (2.5) como:

$$\begin{aligned} \rho_{X,Y} = \rho_C &= 12 \left[ \int \int_{I^2} uwdC(u, w) \right] - 3 = 12E(U, W) - 3 \\ &= \frac{E(U, W) - 1/4}{1/12} = \frac{E(U, W) - E(U)E(W)}{\sqrt{Var(U)Var(W)}} \end{aligned}$$

Para mais detalhes sobre os coeficientes  $\tau$  e  $\rho_s$ , pode-se consultar o livro de Nelsen (1999) ou os artigos de Genest e Favre (2007), Dupuis (2007) e Kumar e Shoukri (2008).

### 2.2.2 Função cópula Farley Gumbel Morgerstern (FGM)

A família de funções cópula FGM com marginais Cauchy foi inicialmente desenvolvida por Morgenstern (1956) citado por Gumbel (1960), que propôs a distribuição bivariada

$$F(x)G(y)[1 + \alpha(1 - F(x))(1 - G(y))]$$

Em 1960 Gumbel estudou esta função cópula usando marginais exponenciais e obteve a densidade da mesma como

$$f(x, y) = e^{-x-y}[1 + \alpha(2e^{-x} - 1)(2e^{-y} - 1)]$$

Farley (1960) fez a generalização da FGM como função acumulada de probabilidade bivariada com distribuições marginais  $F(x)$  e  $F(y)$  de qualquer classe.

A função cópula FGM é definida como:

$$C_I(u, w) = uw[1 + \varphi(1 - u)(1 - w)], \quad (2.6)$$

onde  $u, w$  são realizações das variáveis aleatórias  $U = F(x)$  e  $W = G(y)$  cada uma com distribuição uniforme  $U(0, 1)$ . O parâmetro  $\varphi$  toma valores no intervalo  $(-1, 1)$  e se relaciona com as medidas de associação Tau de Kendall e Rho de Spearman através das equações:

$$\tau_{v,w} = 4 \left( \frac{\varphi}{18} + \frac{1}{4} \right) - 1 = \frac{2\varphi}{9}, \quad \rho_{v,w} = 12 \left( \frac{1}{4} + \frac{\varphi}{36} \right) - 3 = \frac{\varphi}{3}$$

Esta função cópula tem sido de interesse para muitos pesquisadores pois modela dependências fracas desde o ponto de vista da concordância fato pelo que é considerada pouco útil em aplicações práticas. Autores como Johnson e Kotz (1975, 1977), estudaram o caso multivariado da função e apresentaram de forma detalhada a análise das suas características probabilísticas e estatísticas. Bairamov e Kotz (2002), Fischer e Klein (2007) e Amblard e Girard (2002, 2005, 2009) apresentaram diferentes aproximações com a finalidade de ampliar o posto da estrutura de dependência FGM, de modo que seja possível obter intervalos maiores a  $[-2/9, 2/9]$  e  $[-1/3, 1/3]$  para os coeficientes Tau de Kendall e Rho de Spearman, respectivamente.

### 2.2.3 Função cópula de Gumbel

Gumbel (1960), desenvolveu uma função de distribuição acumulada de probabilidade bivariada usando distribuições exponenciais padrão como marginais, para a qual estudou as características estatísticas, as formas das distribuições condicionais e o comportamento do parâmetro de dependência. A distribuição de Gumbel tem a forma:

$$F(x, y) = 1 - e^{-x} - e^{-y} + e^{-x-y-\phi xy} \quad x \geq 0, \quad y \geq 0, \quad \phi \in (0, 1).$$

Quando se aplica a transformação integral da probabilidade sobre as variáveis  $X$  e  $Y$  e se obtêm as variáveis  $U$  e  $W$  na distribuição de Gumbel tem-se como resultado a cópula, para mais detalhes veja Nelsen (1999) ou Dos Santos e Achcar (2010):

$$C(u, w) = u + w - 1 + (1 - u)(1 - w) \exp\{-\phi \ln(1 - u) \ln(1 - w)\}$$

$$u, w \in (0, 1), \quad \phi \in (0, 1). \quad (2.7)$$

Nesta função cópula, os coeficientes  $\tau$  e  $\rho_s$  não podem ser obtidos de forma analítica. Em termos do coeficiente de correlação de Pearson,  $\phi = 0$  quando  $\rho = 0$ , mas, quando  $\phi = 1$  o coeficiente de correlação toma o valor  $-0.40365$ . Portanto, para variáveis com distribuição conjunta de Gumbel, a correlação linear nunca será positiva.

#### 2.2.4 Função cópula de Clayton

A cópula de Clayton pertence à família das cópulas arquimedianas com função geradora  $\zeta(u) = \frac{1}{\alpha}(u^{-\alpha} - 1)$ . Esta cópula interpola entre dependência forte negativa, positiva e independência. Esta função cópula tem a forma:

$$C(u, w) = \max \left[ \frac{uw}{[u^\alpha + w^\alpha - u^\alpha w^\alpha]^{1/\alpha}}, 0 \right] \quad u, w \in (0, 1), \quad \alpha \in [-1, \infty) \setminus \{0\} \quad (2.8)$$

Para a cópula de Clayton, o coeficiente  $\tau$  de Kendall pode ser escrito em termos do parâmetro da cópula como  $\tau = \frac{\alpha}{\alpha+2}$ , de modo que quando o parâmetro  $\alpha$  assume o valor zero expressando independência entre as variáveis o coeficiente  $\tau$  assume o mesmo valor, quando  $\alpha = -1$ ,  $\tau = -1$  e quando  $\alpha \rightarrow \infty$ ,  $\tau \rightarrow 1$ .

Para esta função cópula, não existe uma expressão analítica para o coeficiente Rho de Spearman (para mais detalhes sobre esta função cópula, ver Schmidt, 2007).

## 2.3 Verossimilhança multinomial e família Dirichlet

De acordo com O'Hagan (1994, p.277) é possível definir a distribuição multinomial de probabilidades da seguinte forma: suponha que  $x_1, x_2, \dots, x_n$  são realizações de variáveis aleatórias discretas indenticamente distribuidas que podem ser classificadas dentro de  $k$  possíveis categorias com probabilidades  $\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_k$ .

É preciso fazer inferências sobre esses  $k$  parâmetros, mas é importante notar que tem-se efetivamente  $k - 1$  parâmetros pois  $\sum_{j=1}^k \theta_j = 1$ . Sob o pressuposto que os  $x_i$ s são independentes dados os  $\theta_j$ s a função de verossimilhança é dada por

$$f(\mathbf{x}|\theta) = \prod_{j=1}^k \theta_j^{r_j} \quad (2.9)$$

onde  $r_j$  é o número de  $x_i$ s observado ao interior da  $j$ -ésima categoria,  $j = 1, 2, \dots, k$  e  $\sum_{j=1}^k r_j = n$ . Os  $r_j$ s são estatísticas suficientes. Se somente é possível observar os valores dos  $r_j$ s, é dizer, observa-se o número de  $x_i$ s que caem dentro da categoria  $j$  mas não exatamente quais deles, a função de verossimilhança pode ser escrita como:

$$f(\mathbf{n}|\theta) = \binom{n}{r_1, r_2, \dots, r_k} \prod_{j=1}^k \theta_j^{r_j} \quad (2.10)$$

As duas verossimilhanças 2.9 e 4.1 são proporcionais e por tanto equivalentes, dada a suficiência dos  $r_j$ s. Para fazer uma análise Bayesiana de dados, pode-se tomar a verossimilhança expressada por 2.9 a qual é membro da família exponencial e cuja família conjugada natural de distribuições tem a forma:

$$f(\theta) = \left( \frac{\prod_{j=1}^k \Gamma(a_j)}{\Gamma(\sum_{j=1}^k a_j)} \right)^{-1} \prod_{j=1}^k \theta_j^{a_j} \quad (2.11)$$

A distribuição definida em 2.11 é conhecida como a distribuição Dirichlet.



# Capítulo 3

## Revisão da literatura

### 3.1 Estimação da prevalência e parâmetros dos testes para diagnóstico clínico

O problema da estimação dos parâmetros de desempenho de testes diagnósticos tem sido amplamente estudado desde a primeira metade do século passado. É possível identificar três fases no desenvolvimento da pesquisa sobre o tema. Na primeira fase, os pesquisadores concentraram-se no estudo da estimação dos parâmetros de desempenho assumindo planejamentos para coleta de dados que consideravam um teste sob avaliação e um padrão-ouro perfeito ou imperfeito. Na segunda fase de desenvolvimento estudaram-se planejamentos com dois ou mais testes na presença ou não de viés de verificação e assumindo sempre independência condicional nos resultados dos testes sob avaliação. Na última fase, o trabalho concentrou-se na estimação dos parâmetros, assumindo dependência entre os resultados dos testes; situação que pode acontecer ou não em presença de viés de verificação. Em cada uma das fases definidas, tem-se encontrado uma ampla variedade de propostas para a solução do problema de estimação, considerando os dois paradigmas da estatística; o frequentista e o Bayesiano.

Todos os estudos revisados tratam de alguma forma o viés de verificação, assunto que pode ser considerado o problema mais estudado na literatura sobre diagnóstico clínico. O viés de verificação pode se apresentar de diferentes formas dependendo do planejamento estabelecido para o estudo de avaliação de testes. Tem-se viés de verificação quando é preciso avaliar o desempenho de um teste novo e não se tem um padrão-ouro para comparação ou quando só uma parte dos indivíduos avaliados com o teste novo é submetida à verificação por padrão-ouro. Uma das formas mais comuns de viés de verificação é a que acontece quando se tem estudos com dois testes de triagem e só se verificam com padrão-ouro os indivíduos com resultado positivo em algum dos dois testes sob avaliação, de modo que aqueles que tem ambos os resultados negativos não são verificados.

O estudo do viés de verificação tem sido abordado sob a perspectiva médica por autores como Staquet et al. (1981), Begg (1988), Blackstone e Lauer (2004), Whiting (2004) e Gupta e Roehrborn (2004) entre outros.

### **3.1.1 Estudos que usam métodos frequentistas de estimação**

Neyman (1947) fez um estudo analítico dos procedimentos estatísticos utilizados para estimar os parâmetros de testes quando se tem três níveis de presença do evento de interesse (doença, infecção) na população. Homburger et al. (1950) consideraram a avaliação do desempenho de testes para diagnosticar diferentes tipos de câncer mudando em cada caso o plano de coleta de dados. No mesmo ano, Youden desenvolveu um índice para estimar as proporções de indivíduos bem classificados, quando se tem apenas um teste diagnóstico e populações de doentes e não doentes bem definidas. Mantel (1951) estudou a eficiência de diferentes técnicas diagnósticas aplicadas aos casos onde se tem igual número de procedimentos para cada indivíduo e quando se tem número variável de procedimentos. Gart and

Buck (1966) aprimoram o índice desenvolvido por Youden (1950) e desenvolvem métodos para estimar os parâmetros de interesse num teste novo quando não se tem um padrão-ouro. Esses autores usam o conceito de co-positividade como a probabilidade de ter um resultado positivo no teste sob avaliação dado que o teste de referência tem resultado positivo e a co-negatividade como a probabilidade de ter um resultado negativo com o teste novo condicionado num resultado negativo do teste de referência. Rogan and Gladen (1978) fazem um estudo sobre as características que deve ter um bom teste diagnóstico e desenvolvem um método estatístico para estimar a prevalência da doença, ajustando a estimativa com as características do teste aplicado numa amostra de indivíduos. Hui e Walter (1980) abordam pela primeira vez o problema da estimação dos parâmetros de testes em planejamentos que consideram o uso de dois testes de triagem. Os autores desenvolvem uma metodologia estatística para fazer as estimações dos parâmetros usando máxima verossimilhança e assumindo que os resultados dos testes são independentes condicionalmente ao verdadeiro estado de saúde e propõem o uso de duas ou mais populações com diferentes prevalências da doença, para contornar o problema de falta de identificabilidade no modelo. Thibodeau (1981) considera o mesmo planejamento estudado por Hui e Walter (1980) e desenvolve um método de estimação eliminando a suposição de independência condicional no verdadeiro estado do indivíduo. Numa revisão da literatura com os estudos sobre testes diagnósticos realizados até essa data, Walter and Irwing (1988) estudam o problema de falta de identificabilidade e concluem que o problema apenas está presente quando o estudo inclui um ou dois testes para serem avaliados. Com três testes o número de parâmetros e de graus de liberdade é o mesmo e com quatro ou mais testes os graus de liberdade superam o número de parâmetros a serem estimados. Em seu artigo os autores tratam de maneira tangencial o problema de testes dependentes e a situação na qual se tem testes com resposta

contínua. Hui e Zhou (1998) fazem uma outra revisão sobre o tema, mas dessa vez focando-se nos métodos estatísticos usados para estimar o desempenho de um ou mais testes diagnósticos quando se tem um padrão-ouro perfeito ou imperfeito na presença de viés de verificação.

Schatzkin et al. (1987) desenvolveram procedimentos estatísticos para estimar os parâmetros de desempenho em planejamentos com verificação unicamente para aqueles indivíduos com resultado positivo em ambos os testes de triagem. Os autores definem dois índices que permitem comparar a eficiência relativa dos testes avaliados através de quociente de sensibilidades e das taxas de falsos positivos. Cheng e Macaluso (1997) aprimoram o estudo de Schatzkin et al. (1987) usando planejamentos onde indivíduos com ao menos um dos testes de triagem positivo são verificados pelo padrão-ouro. Pepe e Alonzo (2001) propõem um modelo de regressão logística para estimar as taxas de falsos positivos e falsos negativos quando os dados são obtidos com verificação somente para indivíduos com pelo menos um resultado positivo nos testes de triagem.

Um método bastante comum para contornar o problema de viés de verificação, ao obter as estimativas dos parâmetros de desempenho dos testes e a prevalência, consiste em assumir que o verdadeiro estado de enfermidade (infecção) é uma variável latente cujo comportamento pode ser ajustado com uma distribuição de probabilidade, de modo que no modelo estatístico usado para a estimação de parâmetros o verdadeiro estado de saúde aparece como um fator aleatório. Outros autores usam esta mesma abordagem mas assumem que a variável latente está relacionada ao fato de ser ou não verificado.

Walter (1999) retoma o modelo de Cheng e Macaluso (1997) e obtém um procedimento que permite estimar todos os parâmetros de interesse (sensibilidades, especificidades e prevalência), usando um modelo que assume a quantidade de sujeitos não verificados como uma variável binomial não ob-

servável (latente) e independência entre os testes. As estimativas são obtidas usando métodos de aproximação numérica.

Goetghebeur et al. (2000) propõem um modelo com classes latentes quando não existe um padrão-ouro e tem-se muitos testes pouco confiáveis que poderiam ser usados como tal. Van der Merwe e Maritz (2002) consideram o modelo de Walter (1999) e acrescentam um parâmetro de correlação entre os testes para diagnóstico. Garret et al. (2002) usam a técnica de classes latentes e comparam os resultados com os obtidos com outros algoritmos de estimação como cluster análise e análise fatorial utilizadas em psiquiatria. Bertnatsky et al (2005) propõem um modelo assumindo o verdadeiro estado de saúde como variável latente para ser usado com três ou mais testes diagnósticos. Autores como Begg (1983), Baker (1995), Qu et al. (1996), Yang e Becker (1997), Zhou (1998) e Albert et al. (2001, 2004) entre outros, utilizaram a técnica de variáveis latentes para modelar e obter as estimativas dos parâmetros de desempenho tomando o viés de verificação como uma variável latente do modelo.

Em vista do grande uso de modelos com classes latentes na abordagem estatística do diagnóstico clínico, Rindskopf e Rindskopf (1986) e Rindskopf (2002) fazem uma revisão crítica sobre o uso desses métodos, e avaliam suas deficiências como procedimentos estatísticos. De outro lado, Cronin et al. (2008) apresenta um estudo de simulação que coloca em evidência os erros dos estudos com quantidades pequenas de falsos positivos que usam classes latentes na correção do viés de verificação.

### **3.1.2 Estudos que usam métodos Bayesianos de estimação**

Muitos autores têm contornado os problemas encontrados na estimação dos parâmetros de testes usando métodos baseados na inferência Bayesiana. Do mesmo modo, que sob o enfoque clássico, os problemas estudados são

basicamente os mesmos (viés de verificação, falta de identificabilidade e dependência), mas as estratégias usadas para obter as estimações mudam, o que traz novas opções para os analistas de dados. Um dos primeiros estudos sob o enfoque Bayesiano para contornar os problemas relacionados ao diagnóstico clínico, encontrado nesta revisão, é o artigo de Fryback (1978), que faz um estudo sobre o erro de assumir independência condicional entre fatores clínicos em situações onde é necessário avaliar um número estabelecido de aspectos clínicos que identificam a presença da enfermidade. Sox (1986), em um artigo direcionado a clínicos e especialistas da área da saúde, faz uma breve revisão sobre o uso do teorema de Bayes no momento de fazer diagnóstico clínico e incluindo diferentes testes diagnósticos. O autor enfatiza a interpretação das probabilidades a priori e a posteriori e as relações que podem ser estabelecidas entre as mesmas.

Gastwirth et al. (1991) desenvolvem um método Bayesiano para ser utilizado em situações onde se tem prevalências próximas de zero. O foco principal do artigo é estimar a probabilidade preditiva de um indivíduo ser positivo para um evento de interesse e ilustram o método proposto com dados de doadores de sangue. Johnson e Gastwirth (1991) desenvolvem uma metodologia Bayesiana para aproximar distribuições preditivas utilizando grandes amostras e comparam seus resultados com os valores exatos das distribuições. Joseph et al. (1995) consideram o planejamento diagnóstico com viés de verificação e propõem um método para obter as estimações dos parâmetros de desempenho dos testes, nos casos onde se tem um ou dois testes de triagem e não existe padrão-ouro. Eles desenvolvem o método usando variáveis latentes e amostrador de Gibbs assumindo independência entre os testes. O autor propõe também um método para elicitar distribuições Beta(a,b) a priori e uma forma de contornar o problema de falta de identificabilidade sob a perspectiva Bayesiana. No mesmo ano, Joseph e Gyorkos apresentam um método para estimar as razões de verossimilhança

entre características dos testes diagnósticos (sensibilidade e especificidade) usando as distribuições simuladas num ambiente MCMC (Monte Carlo e Cadeias de Markov).

Enøe et al. (2000) fazem uma revisão dos métodos estudados para estimar os parâmetros de desempenho com ênfase na forma como as metodologias Bayesianas aprimoraram e contornaram as limitações dos métodos frequentistas usados até esse momento. Esses autores também propõem um procedimento para obter distribuições Beta (a,b) a priori para os parâmetros de desempenho dos testes. Dendukuri e Joseph (2001), retomam o trabalho de Joseph et al. (1995), mas dessa vez concentrando-se no estudo da dependência entre os testes, para o qual usam modelos de efeitos fixos e de efeitos aleatórios comparando os resultados.

Martinez et al. (2004) utilizam a aproximação de Joseph et al. (1995) (assumindo independência) em situações quando se tem informação de uma covariável para todos os indivíduos participantes no estudo de teste diagnóstico. Nesse mesmo ano, os mesmos autores apresentam a metodologia Bayesiana para estimar os parâmetros de desempenho e a prevalência em estudos onde tem-se viés de verificação, informação de covariáveis e dependência entre testes. Achcar et al. (2005) estudam dois cenários para propor métodos de estimação de prevalência e parâmetros de desempenho. No primeiro, tem-se um teste diagnóstico em avaliação, informação de covariáveis e não existe padrão-ouro implicando que o estado de saúde é considerado variável latente. No segundo, assume-se uma situação na qual uma parte dos indivíduos é verificada e a outra não. Três anos depois, em 2008, Martínez e colaboradores, retomam este estudo e acrescentam as estimativas dos valores preditivos e das quantidades de indivíduos com diagnóstico positivo para uma enfermidade usando dados de cancer de cervix. Um ano depois (2009), os mesmos autores acrescentam ao trabalho anterior uma covariável e aplicam a mesma metodologia para desenvolver estimativas de

três testes diagnósticos em ausência de um padrão-ouro.

Da mesma forma que na perspectiva clássica, alguns autores tem estudado o viés de verificação incluindo no modelo de estimação uma variável binária latente (o indivíduo foi ou não verificado). Martinez et al. (2006) usam métodos Bayesianos de estimação incluindo esta aproximação em estudos que tem só um teste diagnóstico, uma parte dos indivíduos é verificada pelo padrão-ouro e a outra não. Buzoianu e Kadane (2008) também modelam o viés de verificação como se fosse uma variável latente aplicando modelos de regressão logística com ligação logito quando se tem um teste diagnóstico. Aragon et al. (2010) generalizam o estudo de Buzoianu e Kadane em situações onde se tem dois testes diagnósticos e comparam os resultados obtidos supondo independência com aqueles obtidos assumindo dependência condicional.

### **3.1.3 Estudos que abordam o problema de dependência entre testes diagnósticos**

O foco central desta tese é o estudo da dependência entre os resultados dos testes, em procedimentos diagnósticos onde se precisa de dois ou mais testes de triagem e um padrão-ouro. O problema da dependência entre os testes de triagem e seu efeito sobre os parâmetros de desempenho dos testes é abordado de forma tangencial em muitos dos trabalhos descritos nas duas seções anteriores. Nesta seção presta-se atenção aos trabalhos cujo foco principal de estudo foi a estimação da dependência entre os testes.

Vacek (1985) usa o planejamento proposto por Hui and Walter (1980) assumindo duas populações e dois testes diagnósticos em ausência de padrão-ouro. Dessa forma, faz um estudo analítico sobre o comportamento da associação entre testes com resposta binária usando como parâmetro a covariância. A autora faz uma análise da forma como a presença de associação entre

testes afeta as estimações da sensibilidade, a especificidade e a prevalência quando se usa o método de máxima verossimilhança. Num único estudo encontrado na sua classe, Brenner (1996) aborda a situação onde pode-se ter apenas um ou vários testes diagnósticos de resposta em escala contínua dentro de planejamentos com forma paralela ou em série. O autor avalia o comportamento dos parâmetros dos testes quando se mudam os valores dos pontos de corte e os valores das covariâncias entre testes depois de serem dicotomizados.

Torrance-Rynard e Walter (1997) propõem modelos de classes latentes para o viés e o real estado de saúde. Os autores obtêm estimativas de máxima verossimilhança para a dependência e os parâmetros dos testes e comparam com os resultados obtidos assumindo independência entre testes. Qu e Hadgu (1998) modelam múltiplos testes usando modelos lineares generalizados (ligação logito) e obtêm os estimadores de máxima verossimilhança dos parâmetros e da matriz de variâncias-covariâncias usando a quadratura Gauss-Hermite para aproximar distribuições normais com dados discretos.

Georgiadis et al. (2003) propõem uma reparametrização um a um dos parâmetros de desempenho em termos da correlação entre os testes e, utilizando uma abordagem Bayesiana, obtêm as estimativas para a reparametrização e depois estimam os parâmetros de interesse. Pepe e Janes (2005) desenvolvem um método que permite obter de forma analítica as estimativas dos parâmetros em situações onde não existe padrão-ouro e comparam os resultados obtidos usando a sua aproximação com os obtidos por meio de modelos com classes latentes.

Entre todos os artigos revisados, o único que trata diretamente o problema de estimação da dependência é o realizado por Böhning e Patilea (2008). Eles desenvolvem dois índices para medir a associação entre testes diagnósticos a partir da tabela de probabilidades observadas em situações com verificação somente em indivíduos com ao menos um resultado positivo.

Os autores estimam as quantidades de indivíduos realmente doentes e não doentes entre o grupo de pessoas com ambos os testes de triagem negativos de modo que, com os dados completados é possível estimar os parâmetros de interesse.

## **Capítulo 4**

# **Modelo estatístico para estimar prevalência e parâmetros de testes para diagnóstico**

Este capítulo apresenta o modelo estatístico desenvolvido sob o paradigma Bayesiano para estimar a prevalência e os parâmetros de desempenho, de testes mensurados numa escala contínua e dicotomizados em procedimentos de diagnóstico clínico que consideram a aplicação de dois ou três testes e um padrão-ouro. A proposta do modelo para a análise estatística pode ser feita assumindo-se que os resultados dos testes de triagem são independentes entre eles, que os mesmos tenham uma dependência com estrutura binária ou que os resultados possuem uma estrutura de dependência que pode ser modelada usando funções cópula, especificamente, alguma das três cópulas selecionadas para este projeto. Os modelos foram desenvolvidos considerando-se a aplicação de dois testes de triagem mais um padrão-ouro e considerando-se a aplicação de três testes de triagem e um padrão-ouro para verificação. No último caso, é possível assumir distintas formas de aplicar os três testes de triagem. Assume-se, então, dois testes de resposta

contínua, cada um com ponto de corte para dicotomização e com alguma estrutura de dependência, e um outro teste com resposta estritamente binária cujo resultado é totalmente independente dos outros dois resultados.

Para desenvolver os modelos de estimação, numa primeira abordagem assumiu-se que os resultados dos três testes são independentes e, na segunda, assumiu-se que o teste binário é independente e que os dois testes dicotomizados tem resultados dependentes. Para todos os modelos considerou-se a presença-ausência de viés de verificação na coleta de dados.

## **4.1 Modelo assumindo independência condicional nos resultados dos testes de triagem**

### **4.1.1 Dois testes de triagem e viés de verificação ausente**

Quando se assume um planejamento com dois testes de triagem e um padrão-ouro, tem-se que as probabilidades observadas são aquelas contidas nas células da Tabela 2.1. Baseado nesse arranjo, a função de verossimilhança é composta por uma distribuição multinomial com oito probabilidades observadas, que podem depender de cinco (independência) ou sete (dependência) parâmetros para serem estimados. Se o viés de verificação não está presente, a estimação dos parâmetros de interesse é realizada utilizando os dados das oito células da tabela (sete graus de liberdade) resultantes ao formar todas as combinações possíveis de resultados entre os testes e o padrão-ouro. No caso de ter viés de verificação presente, o número de células com observações diminui para seis (cinco graus de liberdade). O modelo estatístico para este planejamento pode ser definido da seguinte maneira:

Sejam  $T_1$  e  $T_2$  duas variáveis aleatórias binárias que representam os re-

sultados de dois testes para diagnóstico clínico e seja  $D$  a variável aleatória binária que expressa o verdadeiro estado de saúde de um indivíduo (resultado do teste padrão-ouro) como foi definido na seção 2.1.1. Define-se também as variáveis  $X_1, X_2, \dots, X_8$  com  $X_j \sim \text{Bernoulli}(\theta_j)$   $j = 1, 2, \dots, 8$ , que identificam os eventos formados a partir das combinações de resultados entre os testes de triagem e o padrão-ouro, aplicados numa população de  $N$  indivíduos, isto é:

$$\begin{array}{lll}
 X_1 = 1 & \text{sse} & T_1 = 1, T_2 = 1, D = 1, \\
 X_2 = 1 & \text{sse} & T_1 = 1, T_2 = 0, D = 1, \\
 X_3 = 1 & \text{sse} & T_1 = 0, T_2 = 1, D = 1, \\
 X_4 = 1 & \text{sse} & T_1 = 0, T_2 = 0, D = 1, \\
 X_5 = 1 & \text{sse} & T_1 = 1, T_2 = 1, D = 0, \\
 X_6 = 1 & \text{sse} & T_1 = 1, T_2 = 0, D = 0, \\
 X_7 = 1 & \text{sse} & T_1 = 0, T_2 = 1, D = 0, \\
 X_8 = 1 & \text{sse} & T_1 = 0, T_2 = 0, D = 0,
 \end{array}$$

onde cada combinação de resultados define uma categoria. O experimento estatístico associado ao problema se ajusta a aquele apresentado na seção 2.3 e a função de verossimilhança pode ser escrita como em 2.9. As componentes do vetor de probabilidades  $\theta$  são as probabilidades de ocorrência dos eventos que definem as categorias, então

$$\theta_j = P(X_j = 1), \quad j = 1, 2, \dots, 8$$

É claro que cada categoria identifica uma subpopulação composta por  $R_j$  indivíduos, de modo que  $\sum_{j=1}^8 R_j = N$ .

Uma amostra aleatória  $x_1, x_2, \dots, x_n$  é selecionada de maneira que os resultados dos testes são independentes entre indivíduos. Portanto,  $r_j = \sum_{i=1}^n x_{ij}$   $j = 1, 2, \dots, 8$  serão as quantidades amostrais de indivíduos em cada uma das categorias definidas.

Dado que o foco central é estimar a prevalência e os parâmetros de desempenho dos testes definidos no capítulo 2 (equações 2.1, 2.2, 2.3), é preciso fazer uma reparametrização sobre as componentes do vetor  $\theta$  da distribuição multinomial definida em 2.9, de modo que sejam expressas em termos dos parâmetros de interesse.

Apresenta-se, aqui, a forma como é realizado o procedimento de reparametrização quando se assume independência entre os resultados dos testes de triagem e não se tem viés de verificação. Este procedimento pode ser facilmente generalizado para desenvolver os modelos de estimação em situações de dependência e presença-ausência de viés de verificação:

$$\begin{aligned}
\theta_1 &= P(D = 1)P(T_1 = 1 | D = 1)P(T_2 = 1 | D = 1) = pS_1S_2, \\
\theta_2 &= P(D = 1)P(T_1 = 1 | D = 1)P(T_2 = 0 | D = 1) = pS_1(1 - S_2), \\
\theta_3 &= P(D = 1)P(T_1 = 0 | D = 1)P(T_2 = 1 | D = 1) = p(1 - S_1)S_2, \\
\theta_4 &= P(D = 1)P(T_1 = 0 | D = 1)P(T_2 = 0 | D = 1) = p(1 - S_1)(1 - S_2) \\
\theta_5 &= P(D = 0)P(T_1 = 1 | D = 0)P(T_2 = 1 | D = 0) = (1 - p)(1 - E_1)(1 - E_2), \\
\theta_6 &= P(D = 0)P(T_1 = 1 | D = 0)P(T_2 = 0 | D = 0) = (1 - p)(1 - E_1)E_2, \\
\theta_7 &= P(D = 0)P(T_1 = 0 | D = 0)P(T_2 = 1 | D = 0) = (1 - p)E_1(1 - E_2), \\
\theta_8 &= P(D = 0)P(T_1 = 0 | D = 0)P(T_2 = 0 | D = 0) = (1 - p)E_1E_2.
\end{aligned}$$

Com as reparametrizações realizadas, as contribuições à função de verossimilhança serão as que aparecem na Tabela 4.1.

Dado o vetor de observações  $\mathbf{Z} = [r_1, r_2, r_3, r_4, r_5, r_6, r_7, r_8]$ , e o vetor de parâmetros  $\eta = (S_1, S_2, E_1, E_2, p)$ , é possível escrever a função de verossimilhança 2.9 da seguinte forma:

$$\begin{aligned}
f(\eta|\mathbf{Z}) \propto & p^{r_1+r_2+r_3+r_4}(1 - p)^{r_5+r_6+r_7+r_8} \\
& S_1^{r_1+r_2}S_2^{r_1+r_3}(1 - S_1)^{r_3+r_4}(1 - S_2)^{r_2+r_4} \\
& E_1^{r_7+r_8}E_2^{r_6+r_8}(1 - E_1)^{r_5+r_6}(1 - E_2)^{r_5+r_7}.
\end{aligned} \tag{4.1}$$

Para fazer a análise Bayesiana dos dados, assume-se independência a priori

Tabela 4.1: Contribuições à função de verossimilhança das combinações de resultados entre  $T_1$ ,  $T_2$  e  $D$  em planejamentos que assumem independência entre os dois testes. Os valores que aparecem entre colchetes na Tabela 4.1 são não observáveis em presença de viés de verificação

$D$	$T_1$	$T_2$	$r_i$	Contribuição à verossimilhança
1	1	1	$r_1$	$pS_1S_2$
1	1	0	$r_2$	$pS_1(1 - S_2)$
1	0	1	$r_3$	$p(1 - S_1)S_2$
1	0	0	$[r_4]$	$p(1 - S_1)(1 - S_2)$
0	1	1	$r_5$	$(1 - p)(1 - E_1)(1 - E_2)$
0	1	0	$r_6$	$(1 - p)(1 - E_1)E_2$
0	0	1	$r_7$	$(1 - p)E_1(1 - E_2)$
0	0	0	$[r_8]$	$(1 - p)E_1E_2$

entre as componentes do vetor  $\eta$ , de modo que seja possível a escolha de distribuições a priori Beta(a,b) para cada componente. Assim,  $p \sim \text{Beta}(a_p, b_p)$ ,  $S_\nu \sim \text{Beta}(a_{S_\nu}, b_{S_\nu})$ ,  $E_\nu \sim \text{Beta}(a_{E_\nu}, b_{E_\nu})$  para  $\nu = 1, 2..$  Para cada caso, assume-se os valores dos hiperparâmetros  $a$  e  $b$  como conhecidos. Como distribuições a priori não informativas, pode-se tomar  $a_{\eta_k} = 1$  e  $b_{\eta_k} = 1$  para  $k = 1, 2, \dots, 5..$  A nova apresentação das componentes do vetor  $\eta$ , permite escrever a distribuição a priori em 2.11 da seguinte forma:

$$f(\eta) \propto \prod_{k=1}^5 \frac{\Gamma(a_{\eta_k} + b_{\eta_k})}{\Gamma(a_{\eta_k})\Gamma(b_{\eta_k})} \eta_k^{a_{\eta_k}} (1 - \eta_k)^{b_{\eta_k}} \quad (4.2)$$

Seja o vetor de hiperparâmetros  $\beta = (a_p, a_{S_1}, a_{S_2}, a_{E_1}, a_{E_2}, b_p, b_{S_1}, b_{S_2}, b_{E_1}, b_{E_2})$ ; então a distribuição a posteriori para o vetor  $\eta$  é dada pela expressão:

$$f(\eta | \mathbf{Z}, \beta) \propto p^{r_1+r_2+r_3+r_4+a_p-1} (1 - p)^{r_5+r_6+r_7+r_8+b_p-1} S_1^{r_1+r_2+a_{S_1}-1} S_2^{r_1+r_3+a_{S_2}-1} (1 - S_1)^{r_3+r_4+b_{S_1}-1} (1 - S_2)^{r_2+r_4+b_{S_2}-1} E_1^{r_7+r_8+a_{E_1}-1} E_2^{r_6+r_8+a_{E_2}-1} (1 - E_1)^{r_5+r_6+b_{E_1}-1} (1 - E_2)^{r_5+r_7+b_{E_2}-1} \quad (4.3)$$

Sob o pressuposto de independência a priori entre as componentes do vetor  $\eta$ , as distribuições marginais a posteriori são distribuições Beta (a,b), a saber:

$$\begin{aligned}
p \mid \mathbf{Z}, a_p, b_p &\sim \text{Beta}(r_1 + r_2 + r_3 + r_4 + a_p, r_5 + r_6 + r_7 + r_8 + b_p), \\
S_1 \mid \mathbf{Z}, a_{S_1}, b_{S_1} &\sim \text{Beta}(r_1 + r_2 + a_{S_1}, r_3 + r_4 + b_{S_1}), \\
S_2 \mid \mathbf{Z}, a_{S_2}, b_{S_2} &\sim \text{Beta}(r_1 + r_3 + a_{S_2}, r_2 + r_4 + b_{S_2}), \\
E_1 \mid \mathbf{Z}, a_{E_1}, b_{E_1} &\sim \text{Beta}(r_7 + r_8 + a_{E_1}, r_5 + r_6 + b_{E_1}), \\
E_2 \mid \mathbf{Z}, a_{E_2}, b_{E_2} &\sim \text{Beta}(r_6 + r_8 + a_{E_2}, r_5 + r_7 + b_{E_2}).
\end{aligned} \tag{4.4}$$

#### 4.1.2 Dois testes de triagem e viés de verificação presente

Neste planejamento com presença de viés de verificação, as quantidades  $r_4$  e  $r_8$  são desconhecidas, portanto, tem-se  $k = 6$  categorias de eventos observáveis e duas de eventos não observáveis. Definem-se duas variáveis aleatórias latentes  $Y_1$  e  $Y_2$  como as quantidades de indivíduos pertencentes às categorias formadas pelos eventos  $T_1 = 0, T_2 = 0, D = 1$  e  $T_1 = 0, T_2 = 0, D = 0$ . Desse modo,  $y_1 = r_4$  e  $y_2 = r_8$  são realizações das variáveis  $Y_1$  e  $Y_2$ , respectivamente, e  $u = y_1 + y_2$  é uma quantidade conhecida, já que  $u$  é o número de indivíduos com resultado negativo em ambos os testes de triagem. Dado que  $Y_1$  e  $Y_2$  são contagens de resultados Bernoulli( $\eta^*$ ), tem-se que:

$$Y_1 \mid u, \eta \sim b \left\{ u; \frac{p(1 - S_1)(1 - S_2)}{p(1 - S_1)(1 - S_2) + (1 - p)E_1E_2} \right\}, \tag{4.5}$$

onde  $b(u, \eta^*)$  denota uma distribuição Binomial com média  $u\eta^*$  e variância  $u\eta^*(1 - \eta^*)$ . A probabilidade de sucesso

$$\eta^* = \frac{p(1 - S_1)(1 - S_2)}{p(1 - S_1)(1 - S_2) + (1 - p)E_1E_2}$$

é obtida utilizando-se a fórmula de Bayes.

A análise Bayesiana deste modelo será similar ao caso do modelo sob independência, mas as distribuições marginais a posteriori são dadas pelas

expressões:

$$\begin{aligned}
p|\mathbf{Z}, y_1, y_2, a_p, b_p &\sim \text{Beta}(r_1 + r_2 + r_3 + y_1 + a_p, r_5 + r_6 + r_7 + y_2 + b_p) \\
S_1|\mathbf{Z}, y_1, y_2, a_{S_1}, b_{S_1} &\sim \text{Beta}(r_1 + r_2 + a_{S_1}, r_3 + y_1 + b_{S_1}) \\
S_2|\mathbf{Z}, y_1, y_2, a_{S_2}, b_{S_2} &\sim \text{Beta}(r_1 + r_3 + a_{S_2}, r_2 + y_1 + b_{S_2}) \\
E_1|\mathbf{Z}, y_1, y_2, a_{E_1}, b_{E_1} &\sim \text{Beta}(r_7 + y_2 + a_{E_1}, r_5 + r_6 + b_{E_1}) \\
E_2|\mathbf{Z}, y_1, y_2, a_{E_2}, b_{E_2} &\sim \text{Beta}(r_6 + y_2 + a_{E_2}, r_5 + r_7 + b_{E_2}). \tag{4.6}
\end{aligned}$$

Para fazer a estimação dos parâmetros, implementa-se o seguinte algoritmo, utilizando métodos MCMC:

- Assumir valores iniciais para o vetor  $\eta$ , isto é:  $\eta^{(0)} = (p^{(0)}, S_1^{(0)}, S_2^{(0)}, E_1^{(0)}, E_2^{(0)})$
- Simular um valor de  $Y_1$  a partir da distribuição Binomial

$$Y_1|u, \eta^{(0)} \sim b \left\{ u; \frac{p^{(0)}(1 - S_1^{(0)})(1 - S_2^{(0)})}{p^{(0)}(1 - S_1^{(0)})(1 - S_2^{(0)}) + (1 - p^{(0)})E_1^{(0)}E_2^{(0)}} \right\}$$

- Encontrar o valor de  $y_2 = u - y_1$
- Atualizar valores das componentes do vetor  $\eta$  nas distribuições marginais a posteriori em (4.6).

### 4.1.3 Três testes de triagem e viés de verificação ausente

O arranjo de dados para este planejamento ajusta-se bem com aquele apresentado na Tabela 2.3, assim, tem-se  $k = 16$  categorias distribuídas entre duas populações. Neste caso, o procedimento de reparametrização sobre as 16 componentes do vetor  $\theta$  é o seguinte:

$$\begin{aligned}
P(T_1 = 1, T_2 = 1, T_3 = 1, D = 1) &= P(D = 1)P(T_1 = 1, T_2 = 1, T_3 = 1 | D = 1) \\
&= p \prod_{\nu=1}^3 P(T_\nu = 1 | D = 1) \\
&= pS_1S_2S_3,
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
P(T_1 = 1, T_2 = 1, T_3 = 0, D = 1) &= P(D = 1)P(T_1 = 1, T_2 = 1, T_3 = 0 \mid D = 1) \\
&= pP(T_3 = 0 \mid D = 1) \prod_{\nu=1}^2 P(T_\nu = 1 \mid D = 1) \\
&= p(1 - S_3)S_1S_2,
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
P(T_1 = 1, T_2 = 0, T_3 = 1, D = 1) &= P(D = 1)P(T_1 = 1, T_2 = 0, T_3 = 1 \mid D = 1) \\
&= pP(T_2 = 0 \mid D = 1) \prod_{\nu=0}^1 P(T_{(2\nu+1)} = 1 \mid D = 1) \\
&= p(1 - S_2)S_1S_3,
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
P(T_1 = 0, T_2 = 1, T_3 = 1, D = 1) &= P(D = 1)P(T_1 = 0, T_2 = 1, T_3 = 1 \mid D = 1) \\
&= pP(T_1 = 0 \mid D = 1) \prod_{\nu=2}^3 P(T_\nu = 1 \mid D = 1) \\
&= p(1 - S_1)S_2S_3,
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
P(T_1 = 1, T_2 = 0, T_3 = 0, D = 1) &= P(D = 1)P(T_1 = 1, T_2 = 0, T_3 = 0 \mid D = 1) \\
&= pP(T_1 = 1 \mid D = 1) \prod_{\nu=2}^3 P(T_\nu = 0 \mid D = 1) \\
&= pS_1(1 - S_2)(1 - S_3),
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
P(T_1 = 0, T_2 = 1, T_3 = 0, D = 1) &= P(D = 1)P(T_1 = 0, T_2 = 1, T_3 = 0 \mid D = 1) \\
&= pP(T_2 = 1 \mid D = 1) \prod_{\nu=0}^1 P(T_{(2\nu+1)} = 0 \mid D = 1) \\
&= pS_2(1 - S_1)(1 - S_3),
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
P(T_1 = 0, T_2 = 0, T_3 = 1, D = 1) &= P(D = 1)P(T_1 = 0, T_2 = 0, T_3 = 1 \mid D = 1) \\
&= pP(T_3 = 1 \mid D = 1) \prod_{\nu=1}^2 P(T_\nu = 0 \mid D = 1) \\
&= pS_3(1 - S_1)(1 - S_2),
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
P(T_1 = 0, T_2 = 0, T_3 = 0, D = 0) &= P(D = 1)P(T_1 = 0, T_2 = 0, T_3 = 0 \mid D = 1) \\
&= p \prod_{\nu=1}^3 P(T_\nu = 0 \mid D = 1) \\
&= p(1 - S_1)(1 - S_2)(1 - S_3).
\end{aligned}$$

Procedendo da mesma forma no grupo de indivíduos com resultado negativo no padrão-ouro, obtém-se as contribuições para a função de verossimilhança da Tabela 4.2. O procedimento Bayesiano é similar ao realizado com

Tabela 4.2: Contribuições à função de verossimilhança das combinações de resultados num estudo com três testes de triagem e um padrão-ouro, assumindo independência condicional nos resultados. Valores entre colchetes são não observáveis sob viés de verificação, ( $f_i$  é o número de indivíduos em cada célula)

$D$	$T_1$	$T_2$	$T_3$	$f_i$	Contribuição à verossimilhança
1	1	1	1	$r_1$	$pS_1S_2S_3$
1	1	1	0	$r_2$	$pS_1S_2(1 - S_3)$
1	1	0	1	$r_3$	$pS_1(1 - S_2)S_3$
1	1	0	0	$r_4$	$pS_1(1 - S_2)(1 - S_3)$
1	0	1	1	$r_5$	$p(1 - S_1)S_2S_3$
1	0	1	0	$r_6$	$p(1 - S_1)S_2(1 - S_3)$
1	0	0	1	$r_7$	$p(1 - S_1)(1 - S_2)S_3$
1	0	0	0	$[r_8]$	$p(1 - S_1)(1 - S_2)(1 - S_3)$
0	1	1	1	$s_1$	$(1 - p)(1 - E_1)(1 - E_2)(1 - E_3)$
0	1	1	0	$s_2$	$(1 - p)(1 - E_1)(1 - E_2)E_3$
0	1	0	1	$s_3$	$(1 - p)(1 - E_1)E_2(1 - E_3)$
0	1	0	0	$s_4$	$(1 - p)(1 - E_1)E_2E_3$
0	0	1	1	$s_5$	$(1 - p)E_1(1 - E_2)(1 - E_3)$
0	0	1	0	$s_6$	$(1 - p)E_1(1 - E_2)E_3$
0	0	0	1	$s_7$	$(1 - p)E_1E_2(1 - E_3)$
0	0	0	0	$[s_8]$	$(1 - p)E_1E_2E_3$

dois testes, que utiliza a Beta(a,b) como distribuição a priori, o que permite obter distribuições a posteriori Beta(a, b) com forma fechada, facilitando a obtenção das estimativas por meio de métodos MCMC.

Para este caso, dado o vetor  $\mathbf{Z} = (r_1, r_2, \dots, r_8, s_1, s_2, \dots, s_8)$ , as distribuições a

posteriori marginais são:

$$\begin{aligned}
p|\mathbf{Z}, a_p, b_p &\sim \text{Beta}(\sum_{k=1}^8 r_k + a_p, \sum_{k=1}^8 s_k + b_p) \\
S_1|\mathbf{Z}, a_{S_1}, b_{S_1} &\sim \text{Beta}(\sum_{k=1}^3 r_k + r_5 + a_{S_1}, \sum_{k=2}^4 r_{2k} + r_7 + b_{S_1}) \\
S_2|\mathbf{Z}, a_{S_2}, b_{S_2} &\sim \text{Beta}(r_1 + \sum_{k=1}^3 r_{2k} + a_{S_2}, \sum_{k=1}^3 r_{(2k+1)} + r_8 + b_{S_2}) \\
S_3|\mathbf{Z}, a_{S_3}, b_{S_3} &\sim \text{Beta}(r_1 + \sum_{k=3}^4 r_k + r_7 + a_{S_3}, r_2 + \sum_{k=5}^6 r_k + r_8 + b_{S_3}) \\
E_1|\mathbf{Z}, a_{E_1}, b_{E_1} &\sim \text{Beta}(\sum_{k=2}^4 s_{2k} + s_7 + a_{E_1}, \sum_{k=1}^3 s_k + s_5 + b_{E_1}) \\
E_2|\mathbf{Z}, a_{E_2}, b_{E_2} &\sim \text{Beta}(\sum_{k=1}^3 s_{(2k+1)} + s_8 + a_{E_2}, s_1 + \sum_{k=1}^3 s_{2k} + b_{E_2}) \\
E_3|\mathbf{Z}, a_{E_3}, b_{E_3} &\sim \text{Beta}(s_2 + \sum_{k=5}^6 s_k + s_8 + a_{E_3}, s_1 + \sum_{k=3}^4 s_k + s_7 + b_{E_3}).
\end{aligned}$$

#### 4.1.4 Três testes de triagem e viés de verificação presente

Da mesma forma como foi realizado no caso de dois testes de triagem, define-se duas variáveis aleatórias latentes  $Y_2$  e  $Y_3$  como as quantidades de indivíduos doentes e não doentes dentro do grupo de pessoas não verificadas pelo padrão-ouro, de modo que  $y_2 = r_8$  e  $y_3 = s_8$  são realizações de  $Y_2$  e  $Y_3$  respectivamente, com  $Y_3 = u - Y_2$  e  $u = y_2 + y_3$ . Portanto,

$$Y_2|u, \eta \sim b \left\{ u; \frac{p(1 - S_1)(1 - S_2)(1 - S_3)}{p(1 - S_1)(1 - S_2)(1 - S_3) + (1 - p)E_1E_2E_3} \right\}, \quad (4.7)$$

onde  $b(u, \eta^*)$  denota a distribuição binomial com média  $u\eta^*$  e variância  $u\eta^*(1 - \eta^*)$ . A probabilidade sucesso

$$\eta^* = \frac{p(1 - S_1)(1 - S_2)(1 - S_3)}{p(1 - S_1)(1 - S_2) + (1 - p)E_1E_2E_3}$$

é obtida utilizando-se a fórmula de Bayes.

A análise Bayesiana deste modelo é similar ao caso do modelo com dois testes sob independência e viés de verificação. O vetor de parâmetros para serem estimados será

$$\eta = (p, S_1, S_2, S_3, E_1, E_2, E_3)$$

e as distribuições marginais a posteriori são dadas por:

$$\begin{aligned}
p|\mathbf{Z}, y_1, y_2, a_p, b_p &\sim \text{Beta}(\sum_{k=1}^7 r_k + y_2 + a_p, \sum_{k=1}^7 s_k + y_2 + b_p) \\
S_1|\mathbf{Z}, y_1, y_2, a_{S_1}, b_{S_1} &\sim \text{Beta}(\sum_{k=1}^3 r_k + r_5 + a_{S_1}, \sum_{k=2}^3 r_{2k} + r_7 + y_2 + b_{S_1}) \\
S_2|\mathbf{Z}, y_1, y_2, a_{S_2}, b_{S_2} &\sim \text{Beta}(r_1 + \sum_{k=1}^3 r_{2k} + a_{S_2}, \sum_{k=1}^3 r_{(2k+1)} + y_2 + b_{S_2}) \\
S_3|\mathbf{Z}, y_1, y_2, a_{S_3}, b_{S_3} &\sim \text{Beta}(r_1 + \sum_{k=3}^4 r_k + r_7 + a_{S_3}, r_2 + \sum_{k=5}^6 r_k + y_2 + b_{S_3}) \\
E_1|\mathbf{Z}, y_1, y_2, a_{E_1}, b_{E_1} &\sim \text{Beta}(\sum_{k=2}^3 s_{2k} + s_7 + y_3 + a_{E_1}, \sum_{k=1}^3 s_k + s_5 + b_{E_1}) \\
E_2|\mathbf{Z}, y_1, y_2, a_{E_2}, b_{E_2} &\sim \text{Beta}(\sum_{k=1}^3 s_{(2k+1)} + y_3 + a_{E_2}, s_1 + \sum_{k=1}^3 s_{2k} + b_{E_2}) \\
E_3|\mathbf{Z}, y_1, y_2, a_{E_3}, b_{E_3} &\sim \text{Beta}(s_2 + \sum_{k=5}^6 s_k + y_3 + a_{E_3}, s_1 + \sum_{k=3}^4 s_k + s_7 + b_{E_3}).
\end{aligned}$$

O algoritmo implementado para fazer a estimação de parâmetros é similar ao utilizado com dois testes.

## 4.2 Modelo assumindo dependência com estrutura binária entre os resultados dos testes de triagem

Se unicamente tem-se em conta a resposta binária dos testes de triagem, é possível assumir que a dependência entre os mesmos pode ser modelada utilizando, como parâmetro de interesse, a covariância entre duas variáveis aleatórias com distribuição Bernoulli, cujo efeito é variável segundo o resultado do padrão-ouro, isto é, pode-se observar um valor para a covariância na população de doentes ( $\psi_D$ ) e outro na população de não doentes ( $\psi_{ND}$ ). No procedimento de estimação desenvolvido por Dendukuri e Joseph (2001), eles consideram que a covariância tem os seguintes limites:

$$\begin{aligned}
(S_1 - 1)(1 - S_2) &\leq \psi_D \leq \min(S_1 S_2) - (S_1 S_2), \quad e \\
(E_1 - 1)(1 - E_2) &\leq \psi_{ND} \leq \min(E_1 E_2) - (E_1 E_2).
\end{aligned}$$

Muitos autores, como Enøe et al. (2000), Dendukuri e Joseph. (2001) e Georgiadis (2003) sugerem que a dependência negativa entre testes para diagnóstico é um evento quase impossível e que, por isso, é importante estudar testes com dependência positiva, de modo que os seguintes limites para a estimação da covariância sejam assumidos:

$$0 \leq \psi_D \leq \min(S_1 S_2) - (S_1 S_2) \quad 0 \leq \psi_{ND} \leq \min(E_1 E_2) - (E_1 E_2).$$

### 4.2.1 Dois testes de triagem

Sejam  $T_1$  e  $T_2$  as variáveis aleatórias binárias que identificam o resultado dos testes de triagem. Define-se a covariância entre  $T_1$  e  $T_2$  condicionado ao resultado positivo do padrão-ouro ( $D = 1$ ), como

$$\psi_D = E(T_1.T_2 | D = 1) - E(T_1 | D = 1)E(T_2 | D = 1);$$

se,

$$E(T_\nu | D = 1) = 1P(T_\nu = 1 | D = 1) + 0P(T_\nu = 0 | D = 0) = S_\nu \quad \forall \nu = 1, 2 \quad \text{e,}$$

$$\begin{aligned} E(T_1 T_2 | D = 1) &= 1P(T_1 = 1, T_2 = 1 | D = 1) + 0P(T_1 = 0, T_2 = 1 | D = 1) + \\ &0P(T_1 = 1, T_2 = 0 | D = 1) + 0P(T_1 = 0, T_2 = 0 | D = 1) = \\ &P(T_1 = 1, T_2 = 1 | D = 1), \end{aligned}$$

$$\text{então,} \quad \psi_D = P(T_1 = 1, T_2 = 1 | D = 1) - S_1 S_2 \quad \text{e,}$$

$$P(T_1 = 1, T_2 = 1 | D = 1) = S_1 S_2 + \psi_D \quad (4.8)$$

Utilizando 4.8 obtem-se as outras probabilidades da seguinte forma:

$$\begin{aligned} P(T_1 = 0, T_2 = 1 | D = 1) &= P(T_2 = 1 | D = 1) - P(T_1 = 1, T_2 = 1 | D = 1) \\ &= S_2 - [S_1 S_2 + \psi_D] \\ &= S_2(1 - S_1) - \psi_D \end{aligned} \quad (4.9)$$

$$\begin{aligned}
P(T_1 = 1, T_2 = 0 \mid D = 1) &= P(T_1 = 1 \mid D = 1) - P(T_1 = 1, T_2 = 1 \mid D = 1) \\
&= S_1 - [S_1 S_2 + \psi_D] \\
&= S_1(1 - S_2) - \psi_D
\end{aligned} \tag{4.10}$$

$$\begin{aligned}
P(T_1 = 0, T_2 = 0 \mid D = 1) &= 1 - P(T_1 = 1 \mid D = 1) - P(T_2 = 1 \mid D = 1) + \\
&\quad P(T_1 = 1, T_2 = 1 \mid D = 1) \\
&= 1 - S_1 - S_2 + S_1 S_2 + \psi_D \\
&= (1 - S_1)(1 - S_2) + \psi_D
\end{aligned} \tag{4.11}$$

O mesmo procedimento é aplicado no grupo de indivíduos não doentes para obter-se os resultados da Tabela 4.3.

Tabela 4.3: Contribuições à função de verossimilhança das combinações de resultados entre  $T_1$ ,  $T_2$  e  $D$  em planejamentos que assumem dependência entre dois testes de resposta binária. Os valores entre colchetes são não observáveis em presença de viés de verificação. ( $r_i$ , é o número de indivíduos em cada célula da tabela)

$D$	$T_1$	$T_2$	$r_i$	contribuições à verossimilhança
1	1	1	$r_1$	$p[S_1 S_2 + \psi_D]$
1	1	0	$r_2$	$p[S_1(1 - S_2) - \psi_D]$
1	0	1	$r_3$	$p[(1 - S_1)S_2 - \psi_D]$
1	0	0	$[r_4]$	$p[(1 - S_1)(1 - S_2) + \psi_D]$
0	1	1	$r_5$	$(1 - p)[(1 - E_1)(1 - E_2) + \psi_{ND}]$
0	1	0	$r_6$	$(1 - p)[(1 - E_1)E_2 - \psi_{ND}]$
0	0	1	$r_7$	$(1 - p)[E_1(1 - E_2) - \psi_{ND}]$
0	0	0	$[r_8]$	$(1 - p)[E_1 E_2 + \psi_{ND}]$

Em casos de dependência binária com viés de verificação presente, tem-se sete parâmetros de interesse, sendo duas sensibilidades, duas especificidades, uma prevalência e duas covariâncias, mas a tabela de probabilidades observadas só tem seis componentes de informação, o que implica

um problema de falta de identificabilidade no modelo de estimação. Sob a perspectiva freqüentista, autores como Vacek (1985) contornaram o problema fixando um subconjunto dos parâmetros a estimar e assumindo-os como conhecidos. De acordo com o paradigma Bayesiano, Joseph et al. (1995) propôs colocar distribuições a priori informativas sobre um conjunto de parâmetros de tamanho igual ou maior àquele considerado de valor fixo sob o ponto de vista clássico. Segundo esse autor, este procedimento tem como limitante o fato de que as estimações obtidas a posteriori estarão fortemente influenciadas pela distribuição a priori utilizada.

Para os parâmetros de desempenho dos testes e a prevalência, pode-se utilizar distribuições a priori Beta(a,b) da mesma forma que ocorre nos modelos em que se assume independência. Para o parâmetro de dependência, é possível utilizar a Beta generalizada (m,n) como distribuição a priori informativa e a distribuição Beta generalizada (1/2, 1/2) como distribuição a priori não informativa.

A distribuição a posteriori obtida não tem forma fechada (em presença e em ausência do viés de verificação), por isso, no procedimento de estimação dos parâmetros utiliza-se o algoritmo Metropolis-Hastings e cadeias de Markov (ver Spiegelhalter et al. 2002) com um programa no software Winbugs 1.4.

#### **4.2.2 Três testes de triagem, dois deles com resultados dependentes**

Para se obter a função de verossimilhança quando o planejamento considera três testes diagnósticos binários e dois deles sob dependência, pode-se proceder combinando-se os procedimentos usados na seções 4.1.3 e 4.2.1. Neste caso, define-se quatro parâmetros de covariância, dois na população de doentes  $(\psi_{T_1,D}, \psi_{\bar{T}_1,D})$  e dois na população de não doentes  $(\psi_{T_1,\bar{D}}, \psi_{\bar{T}_1,\bar{D}})$ ,

onde o subíndice  $T_1$  indica o resultado do primeiro teste para diagnóstico assumido como independente dos outros resultados ( $T_1$ = resultado positivo e  $\bar{T}_1$ = resultado negativo) e o subíndice  $D$  indica o resultado do padrão ouro ( $D$ =doentes e  $\bar{D}$ =não doentes). O procedimento para realizar a análise Bayesiana dos dados neste tipo de estudo é uma extensão do procedimento apresentado para se obter as estimações em estudos com dois testes de triagem e um padrão-ouro. As contribuições à função de verossimilhança aparecem na Tabela 4.4

### **4.3 Modelo assumindo dependência com estrutura de cópula entre os resultados dos testes de triagem**

Esta seção considera testes cujos resultados são a expressão de variáveis biológicas medidas em escala contínua e dicotomizadas utilizando um ponto de corte estabelecido com critérios clínicos, as quais apresentam um tipo de dependência suscetível de ser modelada usando funções cópula.

Geralmente, a dependência entre variáveis contínuas é estudada utilizando o pressuposto de normalidade nas marginais e utilizando o coeficiente de correlação de Pearson como parâmetro de dependência, porém, é possível que as variáveis respondam a outro tipo de dependência, diferente da linear, de modo que alguns autores, em áreas como a hidrologia e as finanças, tem avaliado o uso de funções cópula como alternativa para o modelamento da dependência em conjuntos de variáveis aleatórias. Na proposta de modelo estatístico desenvolvido neste projeto, foram estudadas três funções cópula: a FGM, que modela dependências fracas, a Gumbel, que modela apenas dependências positivas no quadrante (0,1) e a Clayton, que modela dependências fortes nos valores menores das variáveis.

Tabela 4.4: Contribuições à função de verossimilhança das combinações de resultados num estudo com três testes de triagem, dois deles com estrutura de dependência binária nos resultados. Valores entre colchetes são não observáveis sob viés de verificação. ( $f_i$ , é o número de indivíduos em cada célula)

$D$	$T_1$	$T_2$	$T_3$	$f_i$	Contribuição à verossimilhança
1	1	1	1	$r_1$	$pS_1[S_2S_3 + \psi_{T_1D}]$
1	1	1	0	$r_2$	$pS_1[S_2(1 - S_3) - \psi_{T_1D}]$
1	1	0	1	$r_3$	$pS_1[(1 - S_2)S_3 - \psi_{T_1D}]$
1	1	0	0	$r_4$	$pS_1[(1 - S_2)(1 - S_3) + \psi_{T_1D}]$
1	0	1	1	$r_5$	$p(1 - S_1)[S_2S_3 + \psi_{\bar{T}_1D}]$
1	0	1	0	$r_6$	$p(1 - S_1)[S_2(1 - S_3) - \psi_{\bar{T}_1D}]$
1	0	0	1	$r_7$	$p(1 - S_1)[(1 - S_2)S_3 - \psi_{\bar{T}_1D}]$
1	0	0	0	$[r_8]$	$p(1 - S_1)[(1 - S_2)(1 - S_3) + \psi_{\bar{T}_1D}]$
0	1	1	1	$s_1$	$(1 - p)(1 - E_1)[(1 - E_2)(1 - E_3) + \psi_{T_1\bar{D}}]$
0	1	1	0	$s_2$	$(1 - p)(1 - E_1)[(1 - E_2)E_3 - \psi_{T_1\bar{D}}]$
0	1	0	1	$s_3$	$(1 - p)(1 - E_1)[E_2(1 - E_3) - \psi_{T_1\bar{D}}]$
0	1	0	0	$s_4$	$(1 - p)(1 - E_1)[E_2E_3 + \psi_{T_1\bar{D}}]$
0	0	1	1	$s_5$	$(1 - p)E_1[(1 - E_2)(1 - E_3) + \psi_{\bar{T}_1\bar{D}}]$
0	0	1	0	$s_6$	$(1 - p)E_1[(1 - E_2)E_3 - \psi_{\bar{T}_1\bar{D}}]$
0	0	0	1	$s_7$	$(1 - p)E_1[E_2(1 - E_3) - \psi_{\bar{T}_1\bar{D}}]$
0	0	0	0	$[s_8]$	$(1 - p)E_1[E_2E_3 + \psi_{\bar{T}_1\bar{D}}]$

Para desenvolver o modelo estatístico, assume-se que os resultados dos testes são realizações de duas variáveis aleatórias  $V_1$  e  $V_2$  mensuradas numa escala contínua positiva ( $V_1 > 0$ ,  $V_2 > 0$ ) e que existem dois pontos de corte  $\xi_1$  e  $\xi_2$  que são estabelecidos para determinar quando um indivíduo pode ser classificado como positivo ou negativo para a infecção ou doença. Portanto, uma pessoa tem um resultado positivo para o teste  $\nu$  se  $V_\nu > \xi_\nu$ , ou seja, que  $T_\nu = 1$  para  $\nu = 1, 2$ .

Sob o pressuposto de que  $V_1$  e  $V_2$  são dependentes, propõe-se modelar sua dependência utilizando funções cópula.

### 4.3.1 Modelo estatístico da dependência entre dois testes utilizando a função cópula FGM

Como foi apresentado no capítulo 2, a função cópula FGM tem a forma:

$$C_I(u, w) = uw[1 + \varphi(1 - u)(1 - w)], \quad (4.12)$$

onde  $u = F_1(v_1)$ ,  $w = F_2(v_2)$   $-1 \leq \varphi \leq 1$  e  $\varphi$  modela a dependência entre as duas marginais, de modo que, se  $\varphi = 0$ , as duas variáveis aleatórias são independentes. Assume-se dois parâmetros de dependência distintos;  $\varphi_D$  e  $\varphi_{ND}$  para doentes e não doentes, respectivamente.

Utilizando (4.12), as funções de distribuição conjunta acumulada e de sobrevivência das duas variáveis aleatórias  $V_1$  e  $V_2$  são dadas por:

$$F(\xi_1, \xi_2) = C(F_1(\xi_1), F_2(\xi_2)) = F_1(\xi_1)F_2(\xi_2) [1 + \varphi(1 - F_1(\xi_1))(1 - F_2(\xi_2))], \quad (4.13)$$

$$S(\xi_1, \xi_2) = P(V_1 > \xi_1, V_2 > \xi_2) = 1 - F_1(\xi_1) - F_2(\xi_2) + F(\xi_1, \xi_2). \quad (4.14)$$

Agora, desenvolver-se-á o procedimento para se obter a forma da função de verossimilhança dos dados, em termos da função de cópula quando se tem dois testes de triagem e um padrão-ouro. Utilizando (4.13) e (4.14) no

primeiro grupo de indivíduos doentes tem-se que:

$$P(T_1 = 1|D = 1) = P(V_1 > \xi_1|D = 1) = S_1,$$

$$P(T_2 = 1|D = 1) = P(V_2 > \xi_2|D = 1) = S_2,$$

$$P(T_1 = 0|D = 1) = P(V_1 \leq \xi_1|D = 1) = F_1^D(\xi_1) = 1 - S_1,$$

$$P(T_2 = 0|D = 1) = P(V_2 \leq \xi_2|D = 1) = F_2^D(\xi_2) = 1 - S_2.$$

de modo que,  $F_D(\xi_1, \xi_2) = P(V_1 \leq \xi_1, V_2 \leq \xi_2|D = 1),$

$$= F_1^D(\xi_1)F_2^D(\xi_2)[1 + \varphi(1 - F_1^D(\xi_1))(1 - F_2^D(\xi_2))],$$

$$= (1 - S_1)(1 - S_2)(1 + \varphi_D S_1 S_2).$$

Se  $P(T_1 = 1, T_2 = 1|D = 1) = P(V_1 > \xi_1, V_2 > \xi_2|D = 1),$

$$= S_D(\xi_1, \xi_2),$$

$$= 1 - F_1^D(\xi_1) - F_2^D(\xi_2) + F_D(\xi_1, \xi_2),$$

$$= 1 - (1 - S_1) - (1 - S_2) +$$

$$(1 - S_1)(1 - S_2)(1 + \varphi_D S_1 S_2),$$

$$= S_1 S_2 [1 + \varphi_D (1 - S_1)(1 - S_2)].$$

Então,  $P(T_1 = 1, T_2 = 1, D = 1) = P(D = 1)P(T_1 = 1, T_2 = 1|D = 1),$

$$= p S_1 S_2 [1 + \varphi_D (1 - S_1)(1 - S_2)].$$

Para os outros subgrupos de indivíduos doentes, se tem que:

$$P(T_1 = 1, T_2 = 0, D = 1) = P(D = 1)P(T_1 = 1, T_2 = 0|D = 1),$$

$$= pP(V_1 > \xi_1, V_2 \leq \xi_2|D = 1),$$

$$= pP(V_2 \leq \xi_2|D = 1) - P(V_1 \leq \xi_1, V_2 \leq \xi_2|D = 1),$$

$$= p[F_2^D(\xi_2) - F_D(\xi_1, \xi_2)],$$

$$= p\{F_2^D(\xi_2) - F_1^D(\xi_1)F_2^D(\xi_2)$$

$$[1 + \varphi_D(1 - F_1(\xi_1)^D)(1 - F_2^D(\xi_2))]\},$$

$$= p[(1 - S_2) - (1 - S_1)(1 - S_2)(1 + \varphi S_1 S_2)],$$

$$= p(1 - S_2)[S_1 - \varphi_D S_1 S_2(1 - S_1)].$$

$$\begin{aligned}
P(T_1 = 0, T_2 = 1, D = 1) &= P(D = 1)P(T_1 = 0, T_2 = 1|D = 1), \\
&= pP(V_1 \leq \xi_1, V_2 > \xi_2|D = 1), \\
&= P(V_1 \leq \xi_1|D = 1) - P(V_1 \leq \xi_1, V_2 \leq \xi_2|D = 1), \\
&= F_1^D(\xi_1) - F_D(\xi_1, \xi_2), \\
&= p\{F_1^D(\xi_2) - F_1^D(\xi_1)F_2^D(\xi_2) \\
&\quad [1 + \varphi_D(1 - F_1(\xi_1)^D)(1 - F_2^D(\xi_2))]\}, \\
&= p[(1 - S_1) - (1 - S_1)(1 - S_2)(1 + \varphi S_1 S_2)], \\
&= p(1 - S_1)[S_2 - \varphi_D S_1 S_2(1 - S_2)], \\
P(T_1 = 0, T_2 = 0, D = 1) &= P(D = 1)P(T_1 = 0, T_2 = 0|D = 1), \\
&= pP(V_1 \leq \xi_1, V_2 \leq \xi_2|D = 1), \\
&= pF_D(\xi_1, \xi_2), \\
&= p(1 - S_1)(1 - S_2)[1 + \varphi_D S_1 S_2].
\end{aligned}$$

No grupo de indivíduos com padrão-ouro negativo os resultados são:

$$\begin{aligned}
P(T_1 = 0|D = 0) &= P(V_1 \leq \xi_1|D = 0) = F_1^{ND}(\xi_1) = E_1, \\
P(T_2 = 0|D = 0) &= P(V_2 \leq \xi_2|D = 0) = F_2^{ND}(\xi_2) = E_2.
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
P(T_1 = 1, T_2 = 1|D = 0) &= P(V_1 > \xi_1, V_2 > \xi_2|D = 0), \\
&= S_{ND}(\xi_1, \xi_2), \\
&= (1 - F_1^{ND}(\xi_1) - F_2^{ND}(\xi_2) + F_{ND}(\xi_1, \xi_2)), \\
&= (1 - E_1)(1 - E_2)[1 + \varphi_{ND}E_1E_2].
\end{aligned}$$

$$P(T_1 = 1, T_2 = 1, D = 0) = (1 - p)(1 - E_1)(1 - E_2)[1 + \varphi_{ND}E_1E_2].$$

**Finalmente,**

$$\begin{aligned}
P(T_1 = 0, T_2 = 0|D = 0) &= P(V_1 \leq \xi_1, V_2 \leq \xi_2|D = 0), \\
&= F_{ND}(\xi_1, \xi_2), \\
&= E_1E_2[1 + \varphi_{ND}(1 - E_1)(1 - E_2)].
\end{aligned}$$

**Portanto,**

$$P(T_1 = 0, T_2 = 0, D = 0) = (1 - p)E_1E_2[1 + \varphi_{ND}(1 - E_1)(1 - E_2)].$$

Continuando com o esse procedimento, pode-se obter todas as contribuições à função de verossimilhança em estudos de diagnóstico clínico com dois testes de triagem e um padrão-ouro, as quais aparecem na Tabela 4.5.

Tabela 4.5: Contribuições à função de verossimilhança das combinações de resultados entre  $T_1$ ,  $T_2$  e D em planejamentos que assumem dependência entre dois testes de resposta com estrutura de dependência FGM. Os valores entre colchetes são não observáveis em presença de viés de verificação. ( $r_i$ , é o número de indivíduos em cada célula da tabela)

$D$	$T_1$	$T_2$	$r_i$	Contribuição à verossimilhança
1	1	1	$r_1$	$pS_1S_2[1 + \varphi_D(1 - S_1)(1 - S_2)]$
1	1	0	$r_2$	$pS_1(1 - S_2)[1 - \varphi_D(1 - S_1)S_2]$
1	0	1	$r_3$	$p(1 - S_1)S_2[1 - \varphi_DS_1(1 - S_2)]$
1	0	0	$[r_4]$	$p(1 - S_1)(1 - S_2)[1 + \varphi_DS_1S_2]$
0	1	1	$r_5$	$(1 - p)(1 - E_1)(1 - E_2)[1 + \varphi_{ND}E_1E_2]$
0	1	0	$r_6$	$(1 - p)(1 - E_1)E_2[1 - \varphi_{ND}E_1(1 - E_2)]$
0	0	1	$r_7$	$(1 - p)E_1(1 - E_2)[1 - \varphi_{ND}E_2(1 - E_1)]$
0	0	0	$[r_8]$	$(1 - p)E_1E_2[1 + \varphi_{ND}(1 - E_1)(1 - E_2)]$

Pode-se observar que, para todas as combinações de resultados, quando  $\varphi_D = 0$  obtêm-se os resultados apresentados na Tabela 4.1, (o caso de independência entre as respostas dos testes). Para a análise Bayesiana de dados, o procedimento é similar àquele usado para estimar os parâmetros quando se assume dependência binária, já que a análise é realizada com os dados expressos em forma binária. Para a verossimilhança obtida, o modelo com e sem viés de verificação não tem forma analiticamente tratável, por isso, as estimativas tem que ser obtidas usando o algoritmo de Metropolis-Hastings e métodos Monte Carlo. Quando o viés de verificação está presente, além dos métodos citados, é preciso usar uma variável latente com distribuição binomial (da mesma forma como foi feito sob pressuposto de independência).

Dado que o interesse é estudar dependência positiva entre testes assumiu-se que  $P\{\varphi \in (-1, 0)\} = 0$ , de modo que, utilizaram-se distribuições Beta(a,b) como distribuições a priori informativas e não informativas (a=b=1) para o conjunto completo de parâmetros.

### **4.3.2 Modelo estatístico da dependência entre três testes utilizando a função cópula FGM**

O procedimento de estimação de parâmetros em estudos com três testes é bastante similar ao apresentado para casos onde se tem dois testes. Observa-se uma mudança na função de verossimilhança que se expressa também nas distribuições a posteriori, mas, em termos gerais, o método Bayesiano necessário para este caso é similar àquele desenvolvido quando se tem dois testes de triagem. Na Tabela 4.6 aparecem as contribuições à função de verossimilhança para este tipo de estudo.

### **4.3.3 Modelo estatístico da dependência entre dois e três testes usando a função cópula de Gumbel**

A segunda função cópula usada para modelar a dependência entre dois testes é a função cópula de Gumbel, a qual como viu-se no capítulo 2 tera forma:

$$C(u, w) = u + w - 1 + (1 - u)(1 - w) \exp\{-\phi \ln(1 - u) \ln(1 - w)\}.. \quad (4.15)$$

Tabela 4.6: Contribuições à função de verossimilhança das combinações de resultados num estudo com três testes de triagem; dois deles com dependência condicional tipo FGM nos resultados. Valores entre colchetes são não observáveis sob viés de verificação. ( $f_i$ , é o número de indivíduos em cada célula)

$D$	$T_1$	$T_2$	$T_3$	$f_i$	Contribuição à verossimilhança
1	1	1	1	$r_1$	$pS_1S_2S_3 [1 + \varphi_{T_1D}(1 - S_2)(1 - S_3)]$
1	1	1	0	$r_2$	$pS_1S_2(1 - S_3) [1 - \varphi_{T_1D}(S_3)(1 - S_2)]$
1	1	0	1	$r_3$	$pS_1(1 - S_2)S_3 [1 - \varphi_{T_1D}S_2(1 - S_3)]$
1	1	0	0	$r_4$	$pS_1(1 - S_2)(1 - S_3) [1 + \varphi_{T_1D}S_2S_3]$
1	0	1	1	$r_5$	$p(1 - S_1)S_2S_3 [1 + \varphi_{\bar{T}_1D}(1 - S_2)(1 - S_3)]$
1	0	1	0	$r_6$	$p(1 - S_1)S_2(1 - S_3) [1 - \varphi_{\bar{T}_1D}(S_3)(1 - S_2)]$
1	0	0	1	$r_7$	$p(1 - S_1)(1 - S_2)S_3 [1 - \varphi_{\bar{T}_1D}S_2(1 - S_3)]$
1	0	0	0	$[r_8]$	$p(1 - S_1)(1 - S_2)(1 - S_3) [1 + \varphi_{\bar{T}_1D}S_2S_3]$
0	1	1	1	$s_1$	$(1 - p)(1 - E_1)(1 - E_2)(1 - E_3) [1 + \varphi_{T_1\bar{D}}E_2E_3]$
0	1	1	0	$s_2$	$(1 - p)(1 - E_1)(1 - E_2)E_3 [1 - \varphi_{T_1\bar{D}}E_2(1 - E_3)]$
0	1	0	1	$s_3$	$(1 - p)(1 - E_1)E_2(1 - E_3) [1 - \varphi_{T_1\bar{D}}E_3(1 - E_2)]$
0	1	0	0	$s_4$	$(1 - p)(1 - E_1)E_2E_3 [1 + \varphi_{T_1\bar{D}}(1 - E_2)(1 - E_3)]$
0	0	1	1	$s_5$	$(1 - p)E_1(1 - E_2)(1 - E_3) [1 + \varphi_{\bar{T}_1\bar{D}}E_2E_3]$
0	0	1	0	$s_6$	$(1 - p)E_1(1 - E_2)E_3 [1 - \varphi_{\bar{T}_1\bar{D}}E_2(1 - E_3)]$
0	0	0	1	$s_7$	$(1 - p)E_1E_2(1 - E_3) [1 - \varphi_{\bar{T}_1\bar{D}}(1 - E_2)E_3]$
0	0	0	0	$[s_8]$	$(1 - p)E_1E_2E_3 [1 + \varphi_{\bar{T}_1\bar{D}}(1 - E_2)(1 - E_3)]$

Para este modelo, as funções de probabilidade conjunta acumulada e de sobrevivência tem formas dadas por:

$$F(\xi_1, \xi_2) = F_1(\xi_1) + F_2(\xi_2) - 1 + (1 - F_1(\xi_1))(1 - F_2(\xi_2)),$$

$$\exp\{-\phi \ln(1 - F_1(\xi_1)) \ln(1 - F_2(\xi_2))\} \quad (4.16)$$

$$S(\xi_1, \xi_2) = (1 - F_1(\xi_1))(1 - F_2(\xi_2))$$

$$\exp\{-\phi \ln(1 - F_1(\xi_1)) \ln(1 - F_2(\xi_2))\}. \quad (4.17)$$

Utilizando (4.16) e (4.17) e aplicando o procedimento realizado com o modelo de cópula anterior, obtem-se as contribuições à função de verossimilhança da Tabela 4.7.

Tabela 4.7: Contribuições à função de verossimilhança das combinações de resultados entre  $T_1$ ,  $T_2$  e  $D$  em planejamentos que assumem dependência entre dois testes de resposta com estrutura de dependência Gumbel. Os valores entre colchetes são não observáveis em presença de viés de verificação. ( $r_i$ , é o número de indivíduos em cada célula da tabela)

$D$	$T_1$	$T_2$	$r_i$	Contribuição à verossimilhança
1	1	1	$r_1$	$pS_1S_2 \exp(-\phi_D \log S_1 \log S_2)$
1	1	0	$r_2$	$pS_1[1 - S_2 \exp(-\phi_D \log S_1 \log S_2)]$
1	0	1	$r_3$	$pS_2[1 - S_1 \exp(-\phi_D \log S_1 \log S_2)]$
1	0	0	$[r_4]$	$p[1 - S_1 - S_2 + S_1S_2 \exp(-\phi_D \log S_1 \log S_2)]$
0	1	1	$r_5$	$(1 - p)(1 - E_1)(1 - E_2) \exp(-\phi_{ND} \log(1 - E_1) \log(1 - E_2))$
0	1	0	$r_6$	$(1 - p)(1 - E_1)[1 - (1 - E_2) \exp(-\phi_{ND} \log(1 - E_1) \log(1 - E_2))]$
0	0	1	$r_7$	$(1 - p)(1 - E_2)[1 - (1 - E_1) \exp(-\phi_{ND} \log(1 - E_1) \log(1 - E_2))]$
0	0	0	$[r_8]$	$(1 - p)[E_1 + E_2 - 1 + (1 - E_1)(1 - E_2) \exp(-\phi_{ND} \log(1 - E_1) \log(1 - E_2))]$

Para estudos com três testes de diagnóstico sendo um deles de resposta binária e os outros dois de resposta contínua dicotomizada e dependência tipo Gumbel as contribuições à função de verossimilhança são as que aparecem na Tabela 4.8.

Na análise Bayesiana para este modelo com e sem viés de verificação, tem-se em conta as mesmas considerações observadas para o modelo FGM. O parâmetro de dependência têm valores no intervalo  $(0, 1)$  o que facilita a elicitação das distribuições a priori, e pode-se usar a família Beta(a,b) no caso informativo e a  $U(0,1)$  na ausência de informação. Para obter as estimativas a posteriori a melhor alternativa é usar métodos MCMC utilizando um programa no software Winbugs 1.4.

Tabela 4.8: Contribuições à função de verossimilhança das combinações de resultados num estudo com três testes de triagem dois s deles com dependência condicional tipo Gumbel nos resultados. Valores entre colchetes são não observáveis sob viés de verificação. ( $f_i$ , é o número de indivíduos em cada célula)

$D$	$T_1$	$T_2$	$T_3$	$f_i$	Contribuição à verossimilhança
1	1	1	1	$r_1$	$pS_1S_2S_3 \exp \{-\phi_{T_1D} \ln S_2 \ln S_3\}$
1	1	1	0	$r_2$	$pS_1S_2(1 - S_3) \exp \{-\phi_{T_1D} \ln S_2 \ln S_3\}$
1	1	0	1	$r_3$	$pS_1(1 - S_2)S_3 \exp \{-\phi_{T_1D} \ln S_2 \ln S_3\}$
1	1	0	0	$r_4$	$pS_1(1 - S_2)(1 - S_3) \exp \{-\phi_{T_1D} \ln S_2 \ln S_3\}$
1	0	1	1	$r_5$	$p(1 - S_1)S_2S_3 \exp \{-\phi_{\bar{T}_1D} \ln S_2 \ln S_3\}$
1	0	1	0	$r_6$	$p(1 - S_1)S_2(1 - S_3) \exp \{-\phi_{\bar{T}_1D} \ln S_2 \ln S_3\}$
1	0	0	1	$r_7$	$p(1 - S_1)(1 - S_2)S_3 \exp \{-\phi_{\bar{T}_1D} \ln S_2 \ln S_3\}$
1	0	0	0	$[r_8]$	$p(1 - S_1)(1 - S_2)(1 - S_3) \exp \{-\phi_{\bar{T}_1D} \ln S_2 \ln S_3\}$
0	1	1	1	$s_1$	$(1 - p)(1 - E_1)(1 - E_2)(1 - E_3) \exp \{-\phi_{T_1\bar{D}} \ln S_2 \ln S_3\}$
0	1	1	0	$s_2$	$(1 - p)(1 - E_1)(1 - E_2)E_3 \exp \{-\phi_{T_1\bar{D}} \ln S_2 \ln S_3\}$
0	1	0	1	$s_3$	$(1 - p)(1 - E_1)E_2(1 - E_3) \exp \{-\phi_{T_1\bar{D}} \ln S_2 \ln S_3\}$
0	1	0	0	$s_4$	$(1 - p)(1 - E_1)E_2E_3 \exp \{-\phi_{T_1\bar{D}} \ln S_2 \ln S_3\}$
0	0	1	1	$s_5$	$(1 - p)E_1(1 - E_2)(1 - E_3) \exp \{-\phi_{\bar{T}_1\bar{D}} \ln S_2 \ln S_3\}$
0	0	1	0	$s_6$	$(1 - p)E_1(1 - E_2)E_3 \exp \{-\phi_{\bar{T}_1\bar{D}} \ln S_2 \ln S_3\}$
0	0	0	1	$s_7$	$(1 - p)E_1E_2(1 - E_3) \exp \{-\phi_{\bar{T}_1\bar{D}} \ln S_2 \ln S_3\}$
0	0	0	0	$[s_8]$	$(1 - p)E_1E_2E_3 \exp \{-\phi_{\bar{T}_1\bar{D}} \ln S_2 \ln S_3\}$

#### 4.3.4 Modelo estatístico da dependência entre dois e três testes usando a função cópula de Clayton

Para a função cópula de Clayton, tem-se que:

$$C(u, w) = \max \left[ \frac{uw}{[u^\alpha + w^\alpha - u^\alpha w^\alpha]^{1/\alpha}}, 0 \right],$$

$$u, w \in (0, 1), \alpha \in [-1, \infty) \setminus \{0\}. \quad (4.18)$$

$$F(\xi_1, \xi_2) = \frac{F_1(\xi_1)F_2(\xi_2)}{[(F_1(\xi_1))^\alpha + (F_2(\xi_2))^\alpha - (F_1(\xi_1))^\alpha(F_2(\xi_2))^\alpha]^{1/\alpha}}. \quad (4.19)$$

$$S(\xi_1, \xi_2) = (1 - F_1(\xi_1))(1 - F_2(\xi_2)) + F(\xi_1, \xi_2). \quad (4.20)$$

Empregando (4.18, 4.19, 4.20) e os mesmos argumentos utilizados com as outras duas funções cópula, obtem-se as distribuições de probabilidade conjunta acumulada, de sobrevivência e as contribuições à verossimilhança, nos casos de dois e três testes. Ver Tabelas 4.9 e 4.10.

Tabela 4.9: Contribuições à função de verossimilhança das combinações de resultados entre  $T_1$ ,  $T_2$  e D em planejamentos que assumem dependência entre dois testes de resposta com estrutura de dependência Clayton. Os valores entre colchetes são não observáveis em presença de viés de verificação. ( $r_i$ , é o número de indivíduos em cada célula da tabela)

$D$	$T_1$	$T_2$	$f_i$	Contribuição à verossimilhança
1	1	1	$r_1$	$p [S_1 + S_2 - 1 + [(1 - S_1)^{\alpha_D} + (1 - S_2)^{\alpha_D} - (1 - S_1)^{\alpha_D}(1 - S_2)^{\alpha_D}]^{-1/\alpha_D}(1 - S_1)(1 - S_2)]$
1	1	0	$r_2$	$p [(1 - S_2)(1 - [(1 - S_1)^{\alpha_D} + (1 - S_2)^{\alpha_D} - (1 - S_1)^{\alpha_D}(1 - S_2)^{\alpha_D}]^{-1/\alpha_D}(1 - S_1))]$
1	0	1	$r_3$	$p [(1 - S_1)(1 - [(1 - S_1)^{\alpha_D} + (1 - S_2)^{\alpha_D} - (1 - S_1)^{\alpha_D}(1 - S_2)^{\alpha_D}]^{-1/\alpha_D}(1 - S_2))]$
1	0	0	$[r_4]$	$p [[(1 - S_1)^{\alpha_D} + (1 - S_2)^{\alpha_D} - (1 - S_1)^{\alpha_D}(1 - S_2)^{\alpha_D}]^{-1/\alpha_D}(1 - S_1)(1 - S_2)]$
0	1	1	$r_5$	$(1 - p) [1 - E_1 - E_2 + [E_1^{\alpha_{ND}} + E_2^{\alpha_{ND}} - E_1^{\alpha_{ND}} E_2^{\alpha_{ND}}]^{-1/\alpha_{ND}} E_1 E_2]$
0	1	0	$r_6$	$(1 - p) [E_2(1 - [E_1^{\alpha_{ND}} + E_2^{\alpha_{ND}} - E_1^{\alpha_{ND}} E_2^{\alpha_{ND}}]^{-1/\alpha_{ND}} E_1)]$
0	0	1	$r_7$	$(1 - p) [E_1(1 - [E_1^{\alpha_{ND}} + E_2^{\alpha_{ND}} - E_1^{\alpha_{ND}} E_2^{\alpha_{ND}}]^{-1/\alpha_{ND}} E_2)]$
0	0	0	$[r_8]$	$(1 - p) [[E_1^{\alpha_{ND}} + E_2^{\alpha_{ND}} - E_1^{\alpha_{ND}} E_2^{\alpha_{ND}}]^{-1/\alpha_{ND}} E_1 E_2]$

Na análise Bayesiana deste modelo, para os parâmetros de desempenho elicitar-se distribuições Beta(a,b) como distribuições a priori informativas e  $U(0, 1)$  como a distribuições a priori não informativas.

Para o parâmetro de dependência Clayton consideraram-se unicamente as dependências positivas entre testes, isto é, valores no intervalo  $(0, \infty)$  e utilizou-se uma distribuição Gamma(r,s) como a priori informativa. Para obter distribuições a priori não informativas, desenvolveu-se um procedimento que será apresentado no capítulo 8 num dos exemplos de aplicação usando dados publicados.

Tabela 4.10: Contribuições à função de verossimilhança das combinações de resultados num estudo com três testes de triagem dois s deles com dependência condicional tipo Clayton nos resultados. Valores entre colchetes são não observáveis sob viés de verificação. ( $f_i$  é o número de indivíduos em cada célula)

$D$	$T_1$	$T_2$	$T_3$	$f_i$	Contribuição à verossimilhança
1	1	1	1	$r_1$	$pS_1 [S_2 + S_3 - 1 + (1 - S_2)(1 - S_3)R_1]$
1	1	1	0	$r_2$	$pS_1(1 - S_3) [1 - (1 - S_2)R_1]$
1	1	0	1	$r_3$	$pS_1(1 - S_2) [1 - (1 - S_3)R_1]$
1	1	0	0	$r_4$	$pS_1(1 - S_2)(1 - S_3)R_1$
1	0	1	1	$r_5$	$p(1 - S_1) [S_2 + S_3 - 1 + (1 - S_2)(1 - S_3)R_2]$
1	0	1	0	$r_6$	$p(1 - S_1)(1 - S_3) [1 - (1 - S_2)R_2]$
1	0	0	1	$r_7$	$p(1 - S_1)(1 - S_2) [1 - (1 - S_3)R_2]$
1	0	0	0	$[r_8]$	$p(1 - S_1)(1 - S_2)(1 - S_3)R_2$
0	1	1	1	$s_1$	$(1 - p)(1 - E_1) [1 - E_2 - E_3 + E_2E_3R_3]$
0	1	1	0	$s_2$	$(1 - p)(1 - E_1)E_3 [1 - E_2R_3]$
0	1	0	1	$s_3$	$(1 - p)(1 - E_1)E_2 [1 - E_3R_3]$
0	1	0	0	$s_4$	$(1 - p)(1 - E_1)E_2E_3R_3$
0	0	1	1	$s_5$	$(1 - p)E_1 [1 - E_2 - E_3 + E_2E_3R_4]$
0	0	1	0	$s_6$	$(1 - p)E_1E_3 [1 - E_2R_4]$
0	0	0	1	$s_7$	$(1 - p)E_1E_2 [1 - E_3R_4]$
0	0	0	0	$[s_8]$	$(1 - p)E_1E_2E_3R_4$

$$R_1 = [(1 - S_2)^{\alpha_{T_1 D}} + (1 - S_3)^{\alpha_{T_1 D}} - (1 - S_2)^{\alpha_{T_1 D}}(1 - S_3)^{\alpha_{T_1 D}}]^{-1/\alpha_{T_1 D}}$$

$$R_2 = [(1 - S_2)^{\alpha_{\bar{T}_1 D}} + (1 - S_3)^{\alpha_{\bar{T}_1 D}} - (1 - S_2)^{\alpha_{\bar{T}_1 D}}(1 - S_3)^{\alpha_{\bar{T}_1 D}}]^{-1/\alpha_{\bar{T}_1 D}}$$

$$R_3 = [E_2^{\alpha_{T_1 \bar{D}}} + E_2^{\alpha_{T_1 \bar{D}}} - E_1^{\alpha_{T_1 \bar{D}}} E_2^{\alpha_{T_1 \bar{D}}}]^{-1/\alpha_{T_1 \bar{D}}}$$

$$R_4 = [E_2^{\alpha_{\bar{T}_1 \bar{D}}} + E_2^{\alpha_{\bar{T}_1 \bar{D}}} - E_1^{\alpha_{\bar{T}_1 \bar{D}}} E_2^{\alpha_{\bar{T}_1 \bar{D}}}]^{-1/\alpha_{\bar{T}_1 \bar{D}}}$$

## **Capítulo 5**

# **Índices desenvolvidos para medir dependência entre testes para diagnóstico clínico**

Neste capítulo se apresenta um estudo comparativo entre dois índices criados para medir dependência de testes diagnósticos e outros parâmetros utilizados com o mesmo objetivo. Os índices foram desenvolvidos por Böhning e Patilea (2008) e suas formas analíticas são comparadas com as da covariância de dados binários e os parâmetros de dependência das cópulas FGM e Gumbel. No capítulo 4 apresentaram-se as estruturas dos modelos para estimação com a covariância e as duas funções cópula; no presente capítulo, apresenta-se o desenvolvimento teórico dos índices de Böhning e Patilea (2008) considerando-se as contribuições à função de verossimilhança apresentadas no capítulo anterior.

## 5.1 Índices de Böhning e Patilea

Böhning e Patilea (2008) desenvolveram dois índices de associação para estudar o caso de dois testes de diagnóstico clínico dependentes entre si em situações em que não é possível verificar o verdadeiro status de todos os indivíduos participantes no estudo. Os autores tomam o caso específico onde as pessoas com resultado negativo em ambos os testes de triagem não são verificadas com padrão-ouro. Os índices propostos são calculados utilizando as probabilidades observadas (como na Tabela 2.2) que formam parte da função de verossimilhança. Os índices  $\lambda_i$  e  $\delta_i$  onde,  $i = D$  denota a população de indivíduos doentes e  $i = ND$  denota a população de indivíduos não doentes, desenvolvidos por Böhning e Patilea são definidos como:

$$\lambda_i = \frac{P(T_1 = 1|T_2 = 1, D = i)}{P(T_1 = 1, D = i)} = \frac{P(T_1 = 1, T_2 = 1, D = i)}{P(T_1 = 1, D = i)P(T_2 = 1, D = i)} \quad \lambda_i \in (0, \infty). \quad (5.1)$$

Se  $\lambda_i = 1$ , os testes apresentam resultados independentes; se  $\lambda_i < 1$ , a dependência entre testes é negativa e se  $\lambda_i > 1$ , então a dependência é positiva.

Por outro lado;

$$\delta_i = \frac{P(T_1 = 1, T_2 = 1, D = i)P(T_1 = 0, T_2 = 0, D = i)}{P(T_1 = 1, T_2 = 0, D = i)P(T_1 = 0, T_2 = 1, D = i)} \quad \delta_i \in (0, \infty). \quad (5.2)$$

De modo que  $\delta_i$  pode ser visto como a razão de chances no  $i$ -ésimo estado de saúde (neste caso dois) e quando  $\delta_i = 1$  tem-se independência entre testes; dependências negativas são expressas por  $\delta_i < 1$  e dependências positivas por  $\delta_i > 1$ .

Embora os dois índices avaliem dependência e compartilhem a mesma amplitude de valores possíveis, eles são diferentes em natureza. Para estabelecer uma relação entre os índices pode-se reparametrizar  $\lambda$  fazendo:

$$\begin{aligned} a_i &= \lambda_i P(T_1 = 1|D = i) = P(T_1 = 1|T_2 = 1, D = i), \\ b_i &= \lambda_i P(T_2 = 1|D = i) = P(T_2 = 1|T_1 = 1, D = i), \\ \mu_i &= \lambda_i^{-1}. \end{aligned}$$

o que permite escrever as probabilidades da função de verossimilhança como:

$$\begin{aligned}
P(T_1 = 1, T_2 = 1, D = i) &= \mu a_i b_i, \\
P(T_1 = 0, T_2 = 1, D = i) &= \mu a_i (1 - b_i), \\
P(T_1 = 1, T_2 = 0, D = i) &= \mu (1 - a_i) b_i, \\
P(T_1 = 0, T_2 = 0, D = i) &= \mu (1 - a_i) (1 - b_i) + 1 - \mu.
\end{aligned}$$

Desta forma, o parâmetro  $\delta_i$  pode ser expressado em termos do parâmetro  $\mu_i$ , como,

$$\delta_i = 1 + \frac{1 - \mu_i}{\mu_i (1 - a_i) (1 - b_i)}$$

Assumindo as três estruturas de dependência para dois testes de diagnóstico, utilizando as equações (5.1), (5.2) e os resultados mostrados nas Tabelas 4.3, 4.5 e 4.7, podem-se obter as seguintes relações analíticas entre os índices  $\lambda_i$  e  $\delta_i$  com os parâmetros  $\psi_i$ ,  $\varphi_i$  e  $\phi_i$ :

#### 1. População de indivíduos doentes:

- "Covariância"

$$\begin{aligned}
\lambda_D &= 1 + \frac{\psi_D}{S_1 S_2}, \\
\delta_D &= \frac{[S_1 S_2 + \psi_D][(1 - S_1)(1 - S_2) + \psi_D]}{[S_1(1 - S_2) - \psi_D][S_2(1 - S_1) - \psi_D]}, \\
\varphi_D &= \psi_D [S_1 S_2 (1 - S_1)(1 - S_2)]^{-1}, \\
\phi_D &= -[\ln S_1 \ln S_2]^{-1} \ln[\psi_D S^{-1} S_2^{-1} + 1].
\end{aligned}$$

- "Função cópula FGM"

$$\begin{aligned}
\lambda_D &= 1 + \varphi_D (1 - S_1)(1 - S_2), \\
\delta_D &= \frac{S_1 S_2 [1 + \varphi_D (1 - S_1)(1 - S_2)] (1 - S_1)(1 - S_2) [1 + \varphi_D S_1 S_2]}{S_1(1 - S_2), [1 - \varphi_D S_2(1 - S_1)] S_2(1 - S_1) [1 - \varphi_D S_1(1 - S_2)]}.
\end{aligned}$$

- "Função cópula de Gumbel"

$$\lambda_D = \exp\{-\phi_D \ln S_1 \ln S_2\},$$

$$\delta_D = \frac{\exp\{-\phi_D \ln S_1 \ln S_2\}[S_1 S_2(1 - S_1)(1 - S_2)]}{[S_1 - S_1 S_2 \exp\{-\phi_D \ln S_1 \ln S_2\}][S_2 - S_1 S_2 \exp\{-\phi_D \ln S_1 \ln S_2\}]}$$

## 2. População de indivíduos não doentes:

- Covariância:

$$\lambda_{ND} = 1 + \frac{\psi_{ND}}{(1 - E_1)(1 - E_2)},$$

$$\delta_{ND} = \frac{[(1 - E_1)(1 - E_2) + \psi_{ND}][E_1 E_2 + \psi_{ND}]}{[(1 - E_1)E_2 - \psi_{ND}][E_1(1 - E_2) - \psi_{ND}]},$$

$$\varphi_{ND} = \psi_D [E_1 E_2 (1 - E_1)(1 - E_2)]^{-1},$$

$$\phi_{ND} = -[\ln(1 - E_1) \ln(1 - E_2)]^{-1} \ln[\psi_{ND}(1 - E_1)^{-1}(1 - E_2)^{-1} + 1].$$

- "Função cópula FGM"

$$\lambda_{ND} = 1 + \varphi_{ND} E_1 E_2,$$

$$\delta_{ND} = \frac{(1 - E_1)(1 - E_2)[1 + \varphi_{ND} E_1 E_2] E_1 E_2 [1 + \varphi_{ND}(1 - E_1)(1 - E_2)]}{E_1(1 - E_2)[1 - \varphi_{ND} E_2(1 - E_1)] E_2(1 - E_1)[1 - \varphi_{ND} E_1(1 - E_2)]}$$

- "Função cópula de Gumbel"

$$\lambda_{ND} = \exp\{-\phi_{ND} \ln(1 - E_1) \ln(1 - E_2)\},$$

$$\delta_{ND} = \frac{[(1 - E_1)(1 - E_2) \exp\{-k\}][E_1 + E_2 - 1 + (1 - E_1)(1 - E_2) \exp\{-k\}]}{[(1 - E_1) - (1 - E_1)(1 - E_2) \exp\{-k\}][(1 - E_2) - (1 - E_1)(1 - E_2) \exp\{-k\}]}$$

$$k = \phi_{ND} \ln(1 - E_1) \ln(1 - E_2).$$

Para dois testes de diagnóstico com resultados independentes, tem-se que  $\lambda_i = 1$  e  $\delta_i = 1$  quando  $\psi_i = 0$ ,  $\varphi_i = 0$  e  $\phi_i = 0$ , sem importar os valores que tomem os parâmetros de desempenho dos testes.

Em todos os casos, os índices de dependência de Böhning e Patilea (índices BP) são funções das características de desempenho dos testes e quando esses parâmetros vão para zero os índices BP tendem ao infinito ou

ficam indeterminados. Na Tabela 5.1 apresentam-se os valores limite dos índices BP quando os parâmetros de desempenho dos testes tomam valores próximos de zero ou da unidade e os valores das medidas de dependência binária e de cópula estão fixas em seus valores máximos.

Tabela 5.1: Valores limites para os índices  $\lambda$  e  $\delta$ , os parâmetros de desempenho (PD) tendem a zero ou um,  $\psi_i = \pm 1$ ,  $\varphi_i = \pm 1$  e  $\phi_i = 1$ .

Índice	População	Valores limite de PD	Valores limite de $\lambda$ e $\delta$				
			$\psi_i = -1$	$\psi_i = 1$	$\varphi_i = -1$	$\varphi_i = 1$	$\phi_i = 1$
$\lambda_D$	Indivíduos doentes	0 0	$-\infty$	$+\infty$	0	2	0
		1 1	0	2	1	1	1
		0 1	$-\infty$	$+\infty$	1	1	1
		1 0	$-\infty$	$+\infty$	1	1	1
$\lambda_{ND}$	Indivíduos não doentes	0 0	0	2	1	1	1
		1 1	$-\infty$	$+\infty$	0	2	0
		0 1	$-\infty$	$+\infty$	1	1	1
		1 0	$-\infty$	$+\infty$	1	1	1
$\delta_D$	Indivíduos doentes	0 0	0	2	0	2	0
		1 1	0	2	0	2	0
		0 1	1/2	$+\infty$	1/2	$+\infty$	0
		1 0	1/2	$+\infty$	1/2	$+\infty$	0
$\delta_{ND}$	Indivíduos não doentes	0 0	0	2	0	2	0
		1 1	0	2	0	2	0
		0 1	1/2	$+\infty$	1/2	$+\infty$	0
		1 0	1/2	$+\infty$	1/2	$+\infty$	0

Para indivíduos doentes PD são  $S_1$  e  $S_2$ ; para indivíduos não doentes, PD são  $E_1$  e  $E_2$

A relação entre covariância e os parâmetros de cópula não aparece na Tabela 5.1 porque a covariância tem como valor limite o zero sob todas as combinações de valores máximos formadas com os parâmetros de desempenho e de dependência.

Sob o pressuposto de ter dois testes com dependência binária perfeita nos grupos de indivíduos ( $\psi_D = -1$  e  $\psi_{ND} = -1$  ou  $\psi_D = 1$  e  $\psi_{ND} = 1$ ), se a dependência é negativa, seria necessário que ambos os testes tivessem sensibilidades perfeitas ( $S_1 = S_2 = 1$ ) e especificidades imperfeitas ( $E_1 = E_2 = 0$ ) para se poder modelar a dependência com o índice  $\lambda_i$ . Em outras

condições, isto não é possível. Se os testes tem dependência binária positiva perfeita e os seus parâmetros de desempenho oscilam no intervalo  $(0,1)$ , o índice  $\lambda_i$  a modela no posto de valores  $[2, \infty)$ .

No caso em que os testes tem estrutura de dependência FGM perfeitamente negativa ou positiva, os índices BP e o parâmetro de dependência FGM unicamente coincidirão em sua expressão do grau de dependência se as duas sensibilidades são iguais a zero e as duas especificidades tem valor um. Sob essas condições, o índice  $\lambda_i$  tomará valores dentro do intervalo  $[0, 2]$ . Se os parâmetros de desempenho tomam valores no intervalo  $(0, 1)$ , o índice  $\lambda_i$  indicará independência entre os testes quando o parâmetro da FGM expressa dependência forte entre os mesmos.

Para o parâmetro de dependência Gumbel, avaliou-se só o valor extremo 1, já que esta função cópula unicamente aplica em casos de dependências positivas e o valor zero indica independência. Quando  $\phi_i$  indica dependência positiva entre dois testes com sensibilidades absolutamente imperfeitas  $S_j = 0$  ou especificidades absolutamente perfeitas  $E_j = 1$ , o índice  $\lambda_i$  toma o valor zero indicando dependência negativa perfeita. Quando os testes têm parâmetros de desempenho com valores no intervalo  $(0, 1)$ , o índice  $\lambda_i$  indica independência entre testes com dependência Gumbel perfeita.

Portanto se os testes têm dependência FGM perfeita, o índice  $\lambda$  indica independência e só quando ambos testes tem especificidades perfeitas e sensibilidades absolutamente imperfeitas ( $E_j = 1, S_j = 0$ ) este indica dependência fraca ( $\lambda \in [0, 2]$ ). Quando os dados têm dependência tipo Gumbel,  $\lambda$  expressa independência ou dependência negativa forte.

O índice  $\delta_i$  tem um melhor comportamento do que o índice  $\lambda_i$  nas suas relações com as outras medidas de dependência. Para todas as combinações de sensibilidade e especificidade,  $\delta_i$  toma valores dentro da amplitude permitida por definição. Quando os testes têm dependência positiva ou negativa e com valores máximos nos parâmetros de desempenho,  $\delta_i$  toma valores den-

tro do intervalo  $[0, 2]$  nas duas populações. Quando os testes tem parâmetros de desempenho oscilando no intervalo  $(0, 1)$ , o índice  $\delta_i$  toma valores em  $[1/2, \infty)$  nas duas populações de indivíduos. Para testes com estrutura de dependência FGM o comportamento de  $\delta_i$  dentro dos grupos de indivíduos é similar ao observado quando se tem dois testes com resposta binária. Com estrutura de dependência tipo Gumbel nas duas populações,  $\delta_i$  indica independência entre os testes sem importar os valores dos parâmetros de desempenho.



## Capítulo 6

# Algumas considerações para elicitar distribuições a priori

A elicitação da distribuição a priori é um dos mais importantes passos numa análise de dados sob o enfoque Bayesiano. Nesta etapa do estudo, o estatístico busca um especialista ou fontes externas (artigos, relatórios, livros, bancos de dados) para obter informação sobre o parâmetro (ou parâmetros) de interesse e depois expressá-la em forma de um modelo de probabilidade que será acrescentado à função de verossimilhança para obter as distribuições a posteriori de interesse.

Neste capítulo é apresentado um procedimento desenvolvido para obter hiperparâmetros de distribuições a priori. Toma-se como um exemplo ilustrativo a distribuição Beta(a,b), a qual é comumente usada em análise Bayesiana de dados com verossimilhança binomial, mas o procedimento proposto pode ser generalizado a outras distribuições que apresentem características desejáveis para sua aplicação.

Autores como Kadane (1998) têm estudado as heurísticas (lógicas e empirismos) por trás do processo de elicitação da distribuição a priori. O mesmo Kadane (1980), Chaloner e Duncan (1983), O'Hagan (1998) e Coelho

e Menezes (2001) concentraram-se na construção de métodos de elicitación para diferentes verossimilhanças.

Na análise de proporções, geralmente, a especificação da distribuição a priori é baseada numa expressão de probabilidades subjetivas sobre a proporção desconhecida, usando distribuições dentro da família Beta(a,b), a qual contém uma ampla variedade de formas, cujos componentes são conjugados para dados com verossimilhança Binomial, fato que facilita muito a determinação da distribuição a posteriori. Chaloner e Duncan (2001) desenvolveram um algoritmo para obter os hiperparâmetros da distribuição a priori Beta(a,b) usando informação sobre a moda da distribuição preditiva, que é uma Beta-binomial. Esse método foi estudado e aprimorado posteriormente por Gavasakar (1988).

No âmbito dos testes diagnósticos, diferentes autores têm proposto métodos para elicitar distribuições Beta(a,b) a priori. Joseph et al. (1995) propuseram duas aproximações para atingir esse objetivo. Na primeira delas, inicialmente determina-se um intervalo com probabilidades iguais a 0.025 em cada cauda, obtido a partir da revisão de literatura relevante ou de conversas com especialistas no assunto. Numa segunda etapa, iguala-se o ponto médio ( $\theta_0$ ) e o primeiro quartil ( $Q_1$ ) do intervalo determinado, com a média e o desvio padrão da distribuição Beta (a,b) respectivamente, isto é,

$$a/(a+b) \cong \theta_0, \quad \sqrt{ab/[(a+b)^2(a+b+1)]} \cong Q_1$$

onde  $P(\theta < Q_1) = 0.25$ . Na segunda aproximação, os autores usam rotinas de computador feitas com um software como o R para igualar os pontos limites do intervalo construído com os percentis da distribuição Beta(a,b). De acordo com esses autores, os dois métodos permitem obter valores similares dos hiperparâmetros.

Enøe et al. (2000) propõem elicitar o valor mais provável também chamado como a melhor crença, identificando-o como  $\theta_0$ , o qual pode ser uma esti-

mativa obtida usando dados antigos. Tendo o valor de  $\theta_0$ , a seguir obtém-se dois valores ( $\theta_L$ ) e ( $\theta_U$ ) dentro do intervalo que, com uma certeza de  $(1 - \alpha)\%$ , o especialista espera encontrar o parâmetro de interesse. Se  $\alpha = 0.05$ , então  $\theta_L$  e  $\theta_U$  serão, respectivamente, os valores dos percentis 2.5 e 97.5 da distribuição a priori.

Portanto,  $\theta_0$  será selecionado como a moda de uma distribuição Beta( $a, b$ ) unimodal. Quando  $a > 1$ , a moda da distribuição Beta( $a, b$ ) pode ser escrita em termos dos hiperparâmetros  $a$  e  $b$  utilizando a expressão:

$$a = [1 + \theta_0(b - 2)] / (1 - \theta_0).$$

Então, para valores de  $\theta_0$  e  $b$  dados,  $a$  pode ser encontrado e um software como o R pode ser usado para determinar os percentis apropriados da distribuição Beta( $a, b$ ), especificando-a de modo que os valores de  $a$  e  $b$  encontrados coincidam com  $\theta_L$  e  $\theta_U$ .

## 6.1 Descrição do procedimento

Defina-se como  $\theta$  uma proporção de interesse, a qual pode ser considerada uma quantidade aleatória com distribuição de probabilidade desconhecida  $\pi(\theta)$ . Uma candidata natural para  $\pi(\theta)$  é a distribuição Beta com hiperparâmetros  $a$  e  $b$ . Nesta proposta, consideram-se duas situações distintas para obter os valores dos parâmetros da distribuição Beta( $a, b$ ) a priori: quando o analista de dados tem artigos ou publicações de alguma classe com a informação sobre o parâmetro e quando se tem ausência absoluta de informação sobre o parâmetro ou se tem informação tão pouco relevante que a mesma pode ser considerada inútil para elicitar a distribuição a priori.

### 6.1.1 Procedimento quando se possui informação publicada sobre o parâmetro

Utilizando-se resultados de relatórios de pesquisa ou artigos, é possível determinar intervalos cujos limites  $\theta_1$  e  $\theta_2$  contém  $(1 - \alpha)\%$  dos valores do parâmetro  $\theta$  da mesma forma como foi considerado por Joseph et al.(1995). No passo seguinte, iguala-se o valor médio do intervalo ( $\theta_0$ ) com a média da distribuição Beta (a,b), isto é;

$$\theta_0 = \frac{\theta_1 - \theta_2}{2} \cong \frac{a}{a + b} \quad (6.1)$$

Dado que se tem informação sobre dois percentís e do primeiro momento da distribuição a priori, é possível obter um valor aproximado para a variância da mesma utilizando-se a seguinte expressão:

$$P(|\theta - E(\theta)| \geq k\sigma) \leq \frac{1}{k^2} = \alpha \quad (6.2)$$

$$P([\theta - E(\theta)]^2 \geq k^2\sigma^2) \leq \alpha \quad (6.3)$$

$$P(\alpha[\theta - \theta_0]^2 \geq \sigma^2) \leq \alpha \quad (6.4)$$

A expressão da parte esquerda de 6.4 é uma função da probabilidade estabelecida a priori e a distância entre  $\theta_0$  e um percentil da distribuição, assim que pode-se tomar  $\theta_1$  (ou  $\theta_2$ ) como o valor do percentil e obter:

$$\sigma^2 \leq \alpha[\theta_1 - \theta_0]^2 \cong \frac{ab}{(a + b)^2(a + b + 1)} \quad (6.5)$$

Na distribuição Beta, a média  $\theta_0 = E(\theta)$  e a variância  $\sigma^2 = V(\theta)$  podem ser escritas em termos dos hiperparâmetros,  $a$  e  $b$ ; de modo que é possível estabelecer um sistema de duas equações com duas incógnitas (usando a parte

direita das equações, 6.1 e 6.5) para calcular os valores de  $a$  e  $b$ , então:

$$\begin{aligned}\omega &= \frac{\theta_0}{(1 - \theta_0)} \\ a &= \omega b \\ b &= \frac{\omega - [(\omega + 1)^2 \sigma^2]}{(\omega^3 + 3\omega^2 + 3\omega + 1)\sigma^2}\end{aligned}\tag{6.6}$$

Há casos em que é possível ter resultados de vários estudos sobre o tema de interesse. Nessas situações, pode-se obter  $\theta_0$  e  $\sigma^2$  calculando a média aritmética e a variância dos resultados publicados e depois calcular os valores dos hiperparâmetros usando (6.6).

### **6.1.2 Procedimento quando não se tem nenhuma informação sobre o parâmetro**

Quando a informação contida sobre o parâmetro pode ser considerada de nenhuma utilidade no processo de elicitacão, mas é possível contar com informação sobre funções do parâmetro ou sobre outros parâmetros relacionados de alguma forma com aquele, então pode-se construir conhecimento subjetivo para aplicar o procedimento descrito na seção anterior.

Nas situações em que se desconhece totalmente as características da distribuição de probabilidade a priori, uma alternativa para contornar a situação pode ser:

- Particionar o espaço paramétrico em  $k$  intervalos limitados e assumir que o parâmetro está contido entre os limites do intervalo com uma probabilidade igual a  $(1 - \alpha)$ ;
- Com cada um desses intervalos, utilizar o procedimento proposto para obter os valores dos hiperparâmetros;

- Para cada uma das  $k$  distribuições  $Beta(a,b)$  a priori obtidas, gerar uma amostra de dados simulados usando algum software como o R, observar a forma da distribuição e obter algumas estatísticas de posição e dispersão;
- Com as distribuições a posteriori, realizar uma análise de sensibilidade utilizando-se critérios de seleção de modelos desenvolvidos na literatura (DIC e fatores de Bayes, por exemplo), para obter o melhor ajuste aos dados.

Uma alternativa para seleção de modelos que pode ser considerada diretamente com as distribuições a priori obtidas é a distância de Kullback Leibler ( $D_{KL}$ ) que permite comparar por pares de distribuições a priori concorrentes ou cada uma delas com uma distribuição considerada pouco ou nada informativa.

De acordo com Verdugo et al (1978), citado por Cover e Thomas (1991), a distância de Kullback-Leibler entre duas distribuições de probabilidade  $Beta(a,b)$  define-se da seguinte forma:

Dadas duas variáveis aleatórias  $X \sim Beta(a, b)$  e  $Y \sim Beta(a', b')$ , a distância de KL entre as distribuições de probabilidade de  $X$  e  $Y$  é dada por,

$$D_{KL} = \ln B(a', b') - \ln B(a, b) - (a' - a)\Psi(a) - (b' - b)\Psi(b) + (a' - a + b' - b)\Psi(a + b), \quad (6.7)$$

onde  $\Psi(x) = \frac{d \ln \Gamma(x)}{dx}$  é a função digamma,  $\Gamma(x) = \int_0^\infty t^{x-1} e^{-t} dt$  é a função gamma e  $B(a, b) = \frac{\Gamma(a)\Gamma(b)}{\Gamma(a+b)}$  é a função Beta avaliada nos valores  $a$  e  $b$ . Se  $Y \sim Beta(1, 1)$ , isto é,  $Y \sim U(0, 1)$ ; então, a  $D_{KL}$  tem a seguinte forma:

$$D_{KL} = 1/2 - \ln B(a, b) - (1 - a)\Psi(a) - (1 - b)\Psi(b) + (2 - a - b)\Psi(a + b) \quad (6.8)$$

## 6.2 Exemplos de elicitación de distribuições a - priori

Para ilustrar o procedimento de elicitación apresentado serão utilizados os resultados de dois estudos sobre testes diagnósticos clínicos publicados na literatura. Os dois estudos consideraram a aplicação de dois testes de triagem e um padrão-ouro para verificação. No primeiro exemplo, todos os indivíduos foram avaliados com padrão-ouro, enquanto que, no segundo, só aqueles que tinham resposta positiva em pelo menos um dos testes de triagem. Nos dois exemplos, parte-se do pressuposto que os testes obedecem a medições de características biológicas com resposta contínua dicotomizada que apresentam dependência suscetível de ser modelada com a função cópula de Gumbel.

### 6.2.1 Exemplo 1: Dados de Infecção Urinária

Para este exemplo foram utilizados os dados introduzidos por Ali et al. (2007). Esses autores obtiveram as estimações dos parâmetros de desempenho de dois testes rápidos para triagem de infecção do trato urinário em crianças cujas idades oscilavam entre um mês e onze anos. O procedimento de diagnóstico incluía como testes de triagem a presença de nitritos ( $N = T_1$ ) e os níveis de esterase leucocitária na urina ( $LE = T_2$ ) da criança. Como padrão-ouro foi utilizada uma cultura de urina.

Sob o pressuposto de independência entre os resultados dos testes, tem-se um vetor de cinco parâmetros para estimar -duas sensibilidades, duas especificidades e uma prevalência ( $\theta = S_j, E_j, p; \quad j = 1, 2$ ). Os autores compararam os seus resultados usando método de máxima verossimilhança com aqueles obtidos em outros quatro estudos publicados na literatura, tal como aparece na Tabela 6.1

Tabela 6.1: Resultados de Ali et al. (2007) e de quatro estudos que consideravam os mesmos testes diagnósticos. Médias e variâncias usadas para obter os hiperparâmetros.

Estudo	Incidência %	Presença de nitritos ( $T_1$ )		Esterasa leucocítica ( $T_2$ )	
		$S_1$	$E_1$	$S_2$	$E_2$
Ali et al. (2007)	67.4	38.2	88.4	85.4	58.1
Sharief et al. (1998)	5.2	54.6	96.8	100	78.1
Weinberg e Gan. (1991)	4.01	56.0	98.1	85.4	92.7
Lohr et al. (1993)	14.8	37.3	100	79.4	72.7
Cannon et al. (1986)	14.4	72.7	99.6	84.6	71.4
Média $\theta_0$	21.2	51.8	96.6	87.0	74.6
Variância $\sigma^2$	963.3	214.4	22.5	59.4	156.5

Neste caso, o interesse é estimar o conjunto de parâmetros usando o método Bayesiano, assim, é necessário elicitare distribuições a priori para cinco proporções desconhecidas assumindo-se independência a priori entre as mesmas. Consideraram-se os resultados dos cinco estudos (incluído o estudo de Ali et al.(2007)) para obter aproximações dos primeiros momentos da distribuição a priori, calculando-se a média e a variância das cinco estimações publicadas e igualando-se os resultados com  $\theta_{0i}$  e  $\sigma_i^2$ ,  $i = 1, 2, 3, 4, 5$  (últimas linhas na Tabela 6.1). A seguir, obteve-se os valores para  $a_{\theta_i}, b_{\theta_i}$ , utilizando (6.5). Dessa forma, as distribuições a priori para os parâmetros de desempenho dos testes  $N$  e  $LE$  são dadas por:  $S_1 \sim Beta(4.15, 4.5)$ ,  $S_2 \sim Beta(15.7, 2.4)$ ,  $E_1 \sim Beta(0.5, 13)$ ,  $E_2 \sim Beta(8.3, 2.8)$ , e  $p \sim Beta(2.1, 22.3)$ .

## 6.2.2 Exemplo 2: dados de câncer de próstata

Para este exemplo foram utilizados os dados do estudo realizado por Smith et al. (1997), que avaliaram a suspeita de câncer de próstata em 19,476 homens adultos maiores de 50 anos. Os autores usaram como testes de triagem o toque retal (DRE em inglês) e os níveis de antígeno prostático em sangue

(PSA em inglês). Níveis de PSA maiores que 4.0 ng/ml foram considerados como suspeitos de câncer. Os indivíduos com resultado positivo em algum dos testes foram verificados com uma biópsia de tecido prostático (padrão-ouro). Neste exemplo, é de interesse estimar o parâmetro de dependência entre DRE e PSA usando uma função cópula de Gumbel.

Nesse estudo, tem-se presença de viés de verificação, de modo que é preciso estimar as quantidades faltantes para construir o arranjo de dados da Tabela 2.2 e definir o modelo de estimação. Utilizando-se as estimativas de  $\delta_k$  e  $\lambda_k$  (índices de Böhning e Patilea desenvolvidos no capítulo cinco), estimaram-se  $n_+$  e  $n_-$ . Ver Tabela 6.2.

Tabela 6.2: Valores estimados para as quantidades de indivíduos não verificados

	Indivíduos doentes $\lambda = 2.42, \delta = 3.08$			indivíduos não doentes $\lambda = 2.40, \delta = 3.03$		
	<i>DRE+</i>	<i>DRE-</i>	Total	<i>DRE+</i>	<i>DRE-</i>	Total
<i>PSA+</i>	189	292	481	141	755	896
<i>PSA-</i>	145	1431[691]	1576[836]	1002	15521[16261]	16523[17263]
Total	334	1723[983]	2057[1317]	1143	16276[17016]	17419[18159]

Os valores entre colchetes são calculados utilizando-se o índice  $\delta$  e os outros o índice  $\lambda$

Considerando-se que o posto de valores possíveis para  $\lambda_i$  e  $\delta_i$  é  $(0, \infty)$ , os dados da Tabela 6.2 permitem concluir que ambos os índices apresentam valores próximos da unidade e similares entre doentes e não doentes, por conseguinte, a dependência entre testes é fraca e positiva nas duas populações.

Utilizando-se os dados da Tabela 6.2 foram obtidas as estimativas preliminares e os intervalos com probabilidade  $1 - \alpha = 0.95$  para cada um dos componentes do vetor de parâmetros  $\theta$ . As estimativas para a variância  $\sigma_i^2$ ,  $i=1,2,\dots,5$  foram calculadas tomando o ponto central do intervalo como  $\theta_0$  e aplicando-se o procedimento apresentado na seção 6.1 e o primeiro procedimento proposto por Joseph et al. (1995) descrito nessa mesma seção.

Na Tabela 6.3 aparecem os valores calculados para os hiperparâmetros.

Tabela 6.3: Valores dos hiperparâmetros das distribuições a priori para a prevalência, parâmetros dos testes e parâmetro de dependência Gumbel ( $\phi$ ) usando o procedimento proposto e o procedimento de Joseph et al. (1995)

$\theta$	<i>Intervalo</i>	Método de Joseph			Método proposto	
		$\theta_0$	$a$	$b$	$a$	$b$
$S_1$	0.236 - 0.365	0.301	60	140	303	704
$S_2$	0.162 - 0.254	0.208	65	246	324	1232
$E_1$	0.949 - 0.951	0.950	180499	9500	902500	47500
$E_2$	0.934 - 0.937	0.936	100351	6919	501758	34595
$p$	0.068 - 0.106	0.087	76	800	379	4002
$\phi_1$	0.0 - 0.25	0.125	3.4	23.6	17	122
$\phi_2$	0.25 - 0.75	0.500	7.5	7.5	39.5	39.5
$\phi_3$	0.75 - 1.0	0.875	23.6	3.4	122	17

Para elicitar a distribuição a priori do parâmetro de dependência Gumbel, além da informação subjetiva sobre a dependência entre testes construída com as estimações dos índices de Böhning, sabe-se também que a função de cópula Gumbel modela dependências dentro do intervalo  $(0, 1)$  e que a mesma não modela dependências lineares positivas. Dado que a informação contida é bastante pobre, decidiu-se dividir o espaço paramétrico em três intervalos,  $(\phi \in (0, 1/4))$ ,  $(\phi \in (1/4, 3/4))$  e  $(\phi \in (3/4, 1))$  assumindo em cada um deles uma probabilidade igual a 0.95 de encontrar o parâmetro  $\phi$ . Com cada intervalo aplicaram-se os dois procedimentos de elicitação para obter as distribuições a priori  $Beta(17, 122)$ ,  $Beta(39.5, 39.5)$  e  $Beta(122, 17)$  com o procedimento proposto nesta tese e as distribuições a priori  $Beta(3.4, 23.6)$ ,  $Beta(7.5, 7.5)$  e  $Beta(23.6, 3.4)$  com o procedimento de Joseph et al. (1995).

Como critérios de seleção das distribuições a priori, utilizou-se o coeficiente de variação ( $CV = \sqrt{\sigma^2}/\theta_0$ ) e a distância de Kullback-Leibler ( $D_{KL}$ )

contida entre cada distribuição Beta(a,b) e a distribuição uniforme U(0,1). A distribuição a priori com menor CV e maior  $D_{KL}$  foi assumida como a melhor alternativa entre procedimentos de elicitaco. A  $D_{KL}$  foi calculada usando a equação 6.8. Os resultados aparecem na Tabela 6.4.

Tabela 6.4: Coeficientes de variação e distâncias de Kullback-Leibler para comparar a distribuição U(0,1) com as distribuições a priori obtidas usando o método proposto e o método de Joseph et al. (1995).

$\theta$	Método de Joseph et al.(1995)		Método proposto	
	CV(%)	$D_{KL}$	CV(%)	$D_{KL}$
$S_1$	10.75	2.0143	4.81	2.8186
$S_2$	11.06	2.3547	4.95	3.1581
$E_1$	0.053	6.1820	0.024	6.9867
$E_2$	0.080	5.7765	0.036	7.5812
$p$	10.97	3.2403	4.91	4.0433
$\phi_1$	50.00	1.4209	22.33	2.1808
$\phi_2$	25.00	0.6638	11.18	1.4653
$\phi_3$	7.14	1.4209	3.19	2.1808

De acordo com os resultados da Tabela 6.4, o procedimento proposto permite obter distribuições a priori com coeficientes de variação menores e distâncias de Kullback Leibler maiores em comparação com aquelas obtidas usando o método de Joseph et al. (1995). Esse resultado indica que as distribuições obtidas com o procedimento proposto tem uma maior concentração ao redor do valor estabelecido como a melhor escolha para o parâmetro.



# Capítulo 7

## Aplicações com dados publicados na literatura

Neste capítulo, retomam-se os exemplos apresentados no capítulo anterior, para ilustrar a metodologia de estimação Bayesiana de parâmetros em estudos de avaliação de testes para diagnóstico clínico proposta nesta tese. Com os dois conjuntos de dados foram estimados a prevalência, as sensibilidades, especificidades e os parâmetros de dependência com modelos obtidos considerando-se a covariância e as três funções cópula em estudo; FGM, Gumbel e Clayton. Para cada um dos modelos propostos, tem-se sete parâmetros a estimar e só seis graus de liberdade, assim que, existe um problema de falta de identificabilidade. Para contornar essa situação consideraram-se dois subconjuntos de parâmetros, um deles com os parâmetros de desempenho e a prevalência e outro com os parâmetros de dependência;

$$\eta = (S_1, S_2, E_1, E_2, p)$$

$$\beta_1 = (\varphi_D, \varphi_{ND}, \phi_D, \phi_{ND}, \alpha_D, \alpha_{ND}).$$

Ajustaram-se modelos para cada estrutura de dependência alternando entre três formas diferentes para alocar as distribuições a priori:

- Assumindo distribuições a priori não informativas nos parâmetros de dependência e distribuições a priori informativas sobre o outro subconjunto de parâmetros
- Assumindo distribuições a priori informativas sobre os parâmetros de dependência e distribuições a priori não informativas nos outros
- Assumindo distribuições a priori informativas sobre o conjunto completo de parâmetros.

Para maior detalhe sobre como contornar a falta de identificabilidade pode se consultar os artigos de Joseph et al. (1995) e Dendukuri e Joseph (2001).

## **7.1 Dados de câncer de próstata**

Como se viu no capítulo seis, Smith et al. (1997) realizaram um estudo com 19,476 homens com idades iguais a 50 ou mais anos, usando dois testes diagnósticos de triagem (PSA e DRE) e verificaram aqueles indivíduos com pelo menos um resultado positivo, usando uma biópsia de tecido prostático. A análise Bayesiana para esses dados foi realizada assumindo que os resultados do PSA ( $T_1$ ) e do DRE ( $T_2$ ) apresentam dependência entre eles. Num primeiro modelo, assume-se que as duas variáveis são binárias e que a dependência entre elas pode ser medida usando a covariância; depois ajustaram-se mais três modelos assumindo que a estrutura de dependência é própria das variáveis contínuas (No caso do DRE, assume-se que a experiência e conhecimento acumulado pelo médico urologista que faz o exame, é um traço com resposta contínua) e que a mesma pode ser estudada usando alguma das funções de cópula consideradas. Assumiu-se também que a dependência é positiva e homogênea entre populações, de modo que, para

os parâmetros  $\psi$ ,  $\varphi$  e  $\alpha$  se consideraram como espaços paramétricos os intervalos  $(0, 1)$ ,  $(0, 1)$  e  $(0, \infty)$ , respectivamente. No caso do parâmetro  $\phi$ , a variação paramétrica natural é a mesma considerada para a covariância e o parâmetro de dependência FGM.

Dado que os valores da prevalência e os parâmetros de desempenho estão dentro do espaço  $(0, 1)$  decidiu-se colocar sobre todos eles as distribuições a priori Beta(a,b) obtidas no capítulo seis (Tabela 6.3), isto é:

$$\begin{aligned} S_1 &\sim \text{Beta}(303, 704), & S_2 &\sim \text{Beta}(324, 1232) \\ E_1 &\sim \text{Beta}(902500, 47500), & E_2 &\sim \text{Beta}(501758, 34595) \\ p &\sim \text{Beta}(379, 402) \end{aligned}$$

No processo de elicitación de distribuições a priori para a covariância, tomaram-se os resultados obtidos por Martinez et al. (2005) que estimaram esse parâmetro com o mesmo conjunto de dados assumindo distribuições a priori  $\text{GenBeta}(0.5, 0.5)$ , e obtiveram os intervalos com 95% de credibilidade  $\psi_D \in [0.000141, 0.344]$  e  $\psi_{ND} \in [0.080, 0.133]$ . Segundo esse estudo, a covariância não apresenta um comportamento homogêneo entre as populações, portanto, foi preciso eliminar essa suposição e obter uma distribuição a priori para o parâmetro em cada população, assim:  $\psi_D \sim \text{GenBeta}(17, 79)$  e  $\psi_{ND} \sim \text{GenBeta}(289, 2421)$ .

Para cada um dos modelos ajustados com os parâmetros das cópulas FGM e Gumbel usaram-se como distribuições a priori aquelas obtidas no capítulo seis, a saber;  $\text{Beta}(17, 122)$ ,  $\text{Beta}(39.5, 39.5)$ ,  $\text{Beta}(122, 17)$

Para elicitar a distribuição a priori informativa do parâmetro  $\alpha$  utilizou-se a relação que existe entre esse parâmetro e o tau de Kendall ( $\tau = \alpha/(\alpha + 2)$ ) e assumiu-se que  $\tau \in (0, 1/4)$ ,  $\tau \in (1/4, 3/4)$ , e  $\tau \in (3/4, 1)$  para obter os seguintes intervalos:  $\alpha \in (0, 2/3)$ ,  $\alpha \in (2/3, 6)$  e  $\alpha \in (6, 98)$ . Dado que, se  $\tau \rightarrow 1 \Rightarrow \alpha \rightarrow \infty$ , decidiu-se tomar 0.99 como o máximo valor possível para  $\tau$ . Com esses intervalos e assumindo uma probabilidade igual a 0.95, aplicou-

se o procedimento apresentado no capítulo seis para obter as distribuições a priori informativas  $Gamma(20, 60)$ ,  $Gamma(20, 7.5)$  e  $Gamma(20, 0.20833)$ .

Para realizar as estimativas usando distribuições a priori não informativas, tomaram-se distribuições  $U(0,1)$  para os parâmetros cujo espaço de valores é  $(0,1)$  e uma distribuição  $GenBeta(0.5, 0.5)$  para a covariância.

Para a função cópula Clayton, não se contava com uma distribuição que pudesse ser usada como não informativa, então foi assumida uma  $Gamma(r,s)$  com uma variância tendendo para infinito, o que neste caso não estaria implicando ausência total de informação mas sim uma grande ignorância a respeito do comportamento do parâmetro de dependência (ver Bernardo e Smith, 1994 para mais detalhes) . Dadas as dificuldades encontradas para se obter convergência do processo MCMC quando se tem uma distribuição  $Gamma(r,s)$  com variância tendendo para infinito, decidiu-se testar diferentes amplitudes de intervalos até obter convergência no método começando em forma descendente com o intervalo  $\alpha \in (0, 1000000)$ . Finalmente, conseguiu-se convergência tomando o intervalo  $\alpha \in (0, 1000)$  o que permitiu encontrar os hiperparâmetros  $r = 20$  e  $s = 0.04$  da distribuição Gamma.

No presente caso, todas as distribuições a posteriori encontradas não tem forma analiticamente fechada, assim que, foi necessário usar o algoritmo de Metropolis-Hastings e métodos MCMC com um programa escrito no software Winbugs 1.4. Para todos os modelos, 500,000 amostras das distribuições condicionais foram obtidas via Gibbs sampling e as primeiras 50,000 amostras foram eliminadas para controlar o efeito da autocorrelação inicial considerando um espaçamento de 100 valores. A convergência do algoritmo foi verificada, graficamente e usando métodos propostos na literatura, já implementados no software CODA (Ver Best et al, 1995 para detalhes). Como critério para seleção de modelos, utilizou-se o DIC (Deviance Information Criteria) proposto por Spiegelhalter et al. (2002). Este critério es-

tabelece que o modelo com menor valor de DIC apresenta um melhor ajuste para os dados. Além do DIC foi também considerado o coeficiente de variação (CV) como um indicador da concentração a posteriori. Selecionou-se então, o modelo que tinha menor DIC e menor CV entre os concorrentes. Ajustaram-se assim, 28 modelos (sete para cada parâmetro de dependência) e baseado nos critérios de seleção selecionaram-se oito que foram divididos em dois grupos: O grupo C1, com modelos que têm uma distribuição a priori informativa sobre a dependência e distribuição a priori não informativa sobre os outros parâmetros, e o grupo C2, com os modelos que tem distribuição a priori informativa sobre o vetor completo de parâmetros. Adicionalmente, ajustaram-se dois modelos assumindo independência entre os testes, um deles no grupo C1 e o outro no grupo C2. Ver Tabela 7.1.

Para este conjunto de dados que pode ser considerado grande (quase 20000 indivíduos), o modelo que melhor ajuste apresenta é aquele que usa a covariância como parâmetro de dependência e entre as cópulas a que melhor se ajusta é a Clayton, cujos resultados são bastante similares aos observados com esse modelo. No modelo com covariância, a diferença nos valores de DIC é quase desprezível, indicando que colocar distribuições a priori informativas sobre a dependência não acrescenta à capacidade informativa do modelo. Porém, é muito importante ressaltar a forte influência que tem a informação a priori usada sobre as estimativas dos parâmetros. No modelo com a covariância do segundo grupo (C2), as estimações apresentam menores regiões de credibilidade, as estimativas das sensibilidades são menores que as obtidas com esse modelo, a prevalência tem um valor maior e a covariância no grupo de doentes é maior também, confirmando a hipótese de heterogeneidade da covariância. No caso de dependência tipo Clayton, o efeito das distribuições a priori informativas sobre os parâmetros de dependência sobre o valor das estimativas não é tão evidente porém, as regiões de credibilidade são mais estreitas quando se colocam distribuições

{

Tabela 7.1: Resultados a posteriori assumindo independência e assumindo três estruturas de dependência entre testes de triagem. Dados de câncer de próstata.

Conjunto 1 de modelos (C1)				Conjunto 2 de modelos (C2)			
Modelo	Parâmetro	Medias	ICr 95%	Modelo	Parâmetro	Medias	Icr 95%
$M_{1,1}$ $DIC = 180.4$	$S_1$	0.567	0.529 - 0.605	$M_{2,1}$ $DIC = 337.1$	$S_1$	0.258	0.252 - 0.264
	$S_2$	0.394	0.363 - 0.394		$S_2$	0.226	0.208 - 0.244
	$E_1$	0.952	0.950 - 0.954		$E_1$	0.948	0.946 - 0.950
	$E_2$	0.946	0.943 - 0.949		$E_2$	0.947	0.944 - 0.950
	$p$	0.044	0.041 - 0.047		$p$	0.080	0.075 - 0.085
$M_{1,2}$ $DIC = 55.2$	$\psi_D$	0.0316	0.019 - 0.046	$M_{2,2}$ $DIC = 54.4$	$\psi_D$	0.046	0.037 - 0.055
	$\psi_{ND}$	0.005	0.004 - 0.006		$\psi_{ND}$	0.005	0.004 - 0.006
	$S_1$	0.470	0.380 - 0.548		$S_1$	0.295	0.274 - 0.316
	$S_2$	0.335	0.273 - 0.393		$S_2$	0.211	0.196 - 0.227
	$E_1$	0.951	0.948 - 0.955		$E_1$	0.950	0.950 - 0.950
	$E_2$	0.937	0.933 - 0.940		$E_2$	0.936	0.935 - 0.936
	$p$	0.051	0.044 - 0.062		$p$	0.082	0.076 - 0.088
$M_{1,3}$ $DIC = 156.5$	$\varphi_D$	0.156	0.136 - 0.176	$M_{2,3}$ $DIC = 225.5$	$\varphi_D$	0.135	0.123 - 0.148
	$\varphi_{ND}$	0.040	0.036 - 0.044		$\varphi_{ND}$	0.041	0.039 - 0.043
	$S_1$	0.538	0.480 - 0.595		$S_1$	0.320	0.300 - 0.343
	$S_2$	0.384	0.339 - 0.430		$S_2$	0.225	0.209 - 0.242
	$E_1$	0.952	0.948 - 0.955		$E_1$	0.950	0.949 - 0.950
	$E_2$	0.937	0.933 - 0.941		$E_2$	0.936	0.935 - 0.936
$M_{1,4}$ $DIC = 192.7$	$p$	0.045	0.040 - 0.050	$M_{2,4}$ $DIC = 294.4$	$p$	0.074	0.069 - 0.079
	$\phi_D$	0.120	0.072 - 0.179		$\phi_D$	0.047	0.028 - 0.072
	$\phi_{ND}$	0.017	0.010 - 0.026		$\phi_{ND}$	0.018	0.011 - 0.027
	$S_1$	0.593	0.540 - 0.645		$S_1$	0.330	0.307 - 0.353
	$S_2$	0.424	0.379 - 0.469		$S_2$	0.228	0.211 - 0.245
	$E_1$	0.952	0.948 - 0.955		$E_1$	0.950	0.949 - 0.951
$M_{1,5}$ $DIC = 56.8$	$E_2$	0.937	0.933 - 0.941	$M_{2,5}$ $DIC = 68.3$	$E_2$	0.936	0.935 - 0.936
	$p$	0.040	0.037 - 0.044		$p$	0.072	0.067 - 0.077
	$\alpha_D$	2.543	1.540 - 3.788		$\alpha_D$	2.523	2.009 - 2.257
	$\alpha_{ND}$	1.838	1.438 - 2.273		$\alpha_{ND}$	1.830	1.435 - 2.257
	$S_1$	0.250	0.184 - 0.328		$S_1$	0.249	0.243 - 0.255
	$S_2$	0.179	0.131 - 0.236		$S_2$	0.190	0.174 - 0.208
$M_{1,5}$ $DIC = 56.8$	$E_1$	0.949	0.945 - 0.952	$M_{2,5}$ $DIC = 68.3$	$E_1$	0.946	0.943 - 0.948
	$E_2$	0.933	0.929 - 0.938		$E_2$	0.939	0.936 - 0.941
	$p$	0.0976	0.073 - 0.129		$p$	0.099	0.092 - 0.107

$M_{j,1}$ .  $j = 1, 2$ : Modelos sob pressuposto de independência entre testes

$M_{j,2}$ .  $j = 1, 2$ : Covariância com distribuições a priori  $GenBeta(17, 79)$  para  $\psi_D$  e  $GenBeta(289, 2421)$  para  $\psi_{ND}$

$M_{j,3}$ .  $j = 1, 2$ : Dependência da FGM ( $\varphi_D$  e  $\varphi_{ND}$ ) com distribuições a priori  $Beta(122, 17)$

$M_{j,4}$ .  $j = 1, 2$ : Dependência Gumbel ( $\psi_D$  e  $\psi_{ND}$ ) com distribuições a priori  $Beta(17, 122)$

$M_{j,5}$ .  $j = 1, 2$ : Dependência Clayton ( $\alpha_D$  e  $\alpha_{ND}$ ) com distribuições a priori  $Gamma(20, 7.5)$

a priori informativas sobre o conjunto completo de parâmetros.

## 7.2 Dados de Infecção Urinária

Como foi tratado no capítulo seis, neste estudo todos os indivíduos foram verificados pelo padrão-ouro. Para obter as estimativas, utilizou-se as distribuições a priori informativas obtidas nesse capítulo. Dada a falta absoluta de informação sobre a covariância, para esse parâmetro utilizaram-se distribuições  $GenBeta(a,b)$  com os valores dos hiperparâmetros encontrados para as distribuições a priori dos parâmetros de dependência FGM e Gumbel. A metodologia seguida para ajustar e selecionar modelos foi a mesma utilizada no primeiro exemplo.

Neste caso com tamanho da amostra "pequeno", observaram-se problemas na convergência do modelo Clayton ao ser ajustado com distribuições a priori não informativas sobre o parâmetro de dependência, de modo que, foi necessário desenvolver o seguinte procedimento alternativo para se obter os hiperparâmetros da distribuição a priori. Assumiu-se que o tau de Kendall pertence ao intervalo  $(0, 0.999)$  de modo que  $\alpha \in (0, 198)$  com probabilidade igual a 0.95 e  $E(\alpha) = \alpha_0 = 96$ . Em seguida, assumiu-se um coeficiente de variação "grande" para a distribuição de  $\alpha$ , testando-se diferentes valores até se conseguir convergência do processo MCMC (neste caso o máximo CV foi 150%). Com o desvio padrão obtido e o valor de  $\alpha_0$  calcularam-se os valores dos hiperparâmetros da distribuição  $Gamma(r,s)$  igualando os dois primeiros momentos populacionais com os valores obtidos. Assim,  $\alpha \sim Gamma(0.444, 0.00463)$ .

Utilizou-se as seguintes distribuições a priori informativas:

$$\begin{aligned}
 p &\sim \text{Beta}(2.1, 22.3), \\
 S_1 &\sim \text{Beta}(4.15, 4.5), & S_2 &\sim \text{Beta}(15.7, 2.4), \\
 E_1 &\sim \text{Beta}(0.5, 13), & E_2 &\sim \text{Beta}(8.3, 2.8), \\
 \psi &\sim \text{GenBeta}(17, 122), & \psi &\sim \text{GenBeta}(39.5, 39.5), & \psi &\sim \text{GenBeta}(122, 17) \\
 \varphi &\sim \text{Beta}(17, 122), & \varphi &\sim \text{Beta}(39.5, 39.5), & \varphi &\sim \text{Beta}(122, 17) \\
 \phi &\sim \text{Beta}(17, 122), & \phi &\sim \text{Beta}(39.5, 39.5), & \phi &\sim \text{Beta}(122, 17) \\
 \alpha &\sim \text{Gamma}(20, 60), & \alpha &\sim \text{Gamma}(20, 7.5), & \alpha &\sim \text{Gamma}(20, 0.20833).
 \end{aligned}$$

Na Tabela 7.2, apresentam-se os resultados obtidos depois de se realizar a análise Bayesiana deste conjunto de dados.

Neste conjunto dados, o DIC como critério de seleção perde sua utilidade, já que apresenta valores próximos entre todos os modelos e as diferenças nas estimações são pouco relevantes. O modelo ajustando covariância como parâmetro de dependência favorece a hipótese de não homogeneidade da característica nas duas populações, e a diferença é mais perceptível quando se coloca a priori informativa no conjunto completo de parâmetros. Porém, para a cópula Gumbel o comportamento é contrário ao observado no modelo anterior.

Quando se coloca uma a priori não informativa sobre  $\psi$ , toma força a hipótese de heterogeneidade, mas quando se tem distribuições a priori informativas sobre todos os parâmetros, as estimativas ficam próximas, levando a rejeitar a hipótese. As outras duas cópulas apresentam resultados similares em favor da homogeneidade na dependência dentro das populações, embora o parâmetro Clayton apresente um valor bastante próximo de zero. Em todos os casos, as estimações dos parâmetros de dependência indicam que a mesma é fraca. Em relação aos parâmetros de desempenho dos testes, a cópula FGM apresenta valores estimados com um comportamento total-

Tabela 7.2: Resultados a posteriori sob pressuposto de independência e assumindo três estruturas de dependência entre testes de triagem. Infecção urinária

Conjunto 1 de modelos (C1)				Conjunto 2 de modelos (C2)			
Modelo	Parâmetro	Medias	ICr 95%	Modelo	Parâmetro	Medias	Icr 95%
$M_{1,1}$ $DIC = 36.6$	$S_1$	0.387	0.318 - 0.457	$M_{2,1}$ $DIC = 40.3$	$S_1$	0.387	0.318 - 0.457
	$S_2$	0.855	0.803 - 0.901		$S_2$	0.855	0.803 - 0.901
	$E_1$	0.875	0.799 - 0.935		$E_1$	0.769	0.682 - 0.846
	$E_2$	0.513	0.402 - 0.625		$E_2$	0.544	0.438 - 0.648
	$p$	0.673	0.616 - 0.728		$p$	0.625	0.568 - 0.679
$M_{1,2}$ $DIC = 36.4$	$\psi_D$	0.029	0.016 - 0.048	$M_{2,2}$ $DIC = 47.9$	$\psi_D$	0.028	0.015 - 0.049
	$\psi_{ND}$	0.036	0.014 - 0.067		$\psi_{ND}$	0.077	0.049 - 0.110
	$S_1$	0.384	0.287 - 0.484		$S_1$	0.392	0.298 - 0.489
	$S_2$	0.847	0.767 - 0.912		$S_2$	0.857	0.785 - 0.916
	$E_1$	0.870	0.756 - 0.949		$E_1$	0.702	0.582 - 0.809
$M_{1,3}$ $DIC = 52.6$	$E_2$	0.567	0.424 - 0.702	$M_{2,3}$ $DIC = 40.0$	$E_2$	0.541	0.420 - 0.660
	$p$	0.672	0.590 - 0.748		$p$	0.583	0.505 - 0.658
	$\varphi_D$	0.050	0.027 - 0.794		$\varphi_D$	0.053	0.028 - 0.085
	$\varphi_{ND}$	0.161	0.104 - 0.208		$\varphi_{ND}$	0.068	0.025 - 0.130
	$S_1$	0.392	0.289 - 0.487		$S_1$	0.385	0.289 - 0.487
$M_{1,4}$ $DIC = 42.6$	$S_2$	0.855	0.783 - 0.915	$M_{2,4}$ $DIC = 55.3$	$S_2$	0.845	0.764 - 0.911
	$E_1$	0.681	0.556 - 0.795		$E_1$	0.866	0.753 - 0.948
	$E_2$	0.610	0.479 - 0.735		$E_2$	0.578	0.433 - 0.716
	$p$	0.583	0.505 - 0.658		$p$	0.672	0.590 - 0.748
	$\phi_D$	0.118	0.071 - 0.175		$\phi_D$	0.118	0.071 - 0.175
$M_{1,5}$ $DIC = 36.7$	$\phi_{ND}$	0.119	0.072 - 0.177	$M_{2,5}$ $DIC = 49.2$	$\phi_{ND}$	0.121	0.073 - 0.179
	$S_1$	0.387	0.290 - 0.488		$S_1$	0.392	0.298 - 0.490
	$S_2$	0.847	0.766 - 0.913		$S_2$	0.857	0.784 - 0.916
	$E_1$	0.864	0.751 - 0.946		$E_1$	0.679	0.553 - 0.792
	$E_2$	0.576	0.431 - 0.715		$E_2$	0.625	0.494 - 0.748
$M_{1,5}$ $DIC = 36.7$	$p$	0.672	0.590 - 0.748	$M_{2,5}$ $DIC = 49.2$	$p$	0.582	0.504 - 0.658
	$\alpha_D$	0.345	0.214 - 0.506		$\alpha_D$	0.344	0.213 - 0.505
	$\alpha_{ND}$	0.336	0.206 - 0.498		$\alpha_{ND}$	0.334	0.204 - 0.494
	$S_1$	0.385	0.289 - 0.486		$S_1$	0.393	0.298 - 0.491
	$S_2$	0.849	0.770 - 0.915		$S_2$	0.859	0.788 - 0.918
$M_{1,5}$ $DIC = 36.7$	$E_1$	0.866	0.753 - 0.948	$M_{2,5}$ $DIC = 49.2$	$E_1$	0.684	0.559 - 0.797
	$E_2$	0.575	0.429 - 0.714		$E_2$	0.598	0.463 - 0.726
	$p$	0.672	0.590 - 0.748		$p$	0.582	0.504 - 0.658

$M_{j,1}$ ,  $j = 1, 2$ : Modelos sob pressuposto de independência entre testes

$M_{j,2}$ ,  $j = 1, 2$  Modelos com distribuições a priori  $GenBeta(39.5, 39.5)$  para a covariância

$M_{j,3}$ ,  $j = 1, 2$  Modelos com distribuições a priori  $Beta(122, 17)$  para o parâmetro de dependência FGM

$M_{j,4}$ ,  $j = 1, 2$  Modelos com distribuições a priori  $Beta(17, 122)$  para o parâmetro de dependência Gumbel

$M_{j,4}$ ,  $j = 1, 2$  Modelos com distribuições a priori  $Gamma(20, 7.5)$  para o parâmetro de dependência Clayton

mente oposto ao observado com os outros três modelos. As estimativas da prevalência e as especificidades obtidas com o modelo de covariância são menores que as obtidas com os outros modelos. Esse comportamento é observado nos dois conjuntos de modelos com este parâmetro e é similar nas cópulas Gumbel e Clayton, mas oposto ao observado com a cópula FGM.

# Capítulo 8

## Estudo de simulação

Na prática, pode acontecer que as características medidas numa escala contínua, tenham uma estrutura de dependência tipo cópula, mas a análise de dados é realizada com as observações dicotomizadas, de modo que o analista não consegue verificar a dependência contínua e decide avaliar a hipótese de dependência usando a covariância como parâmetro de interesse. O desconhecimento da forma da estrutura de dependência implica também dificuldades na elicitação da distribuição a priori para o modelo, já que pode acontecer que a dependência entre as variáveis seja forte, mas por desconhecimento total do assunto o analista usa uma distribuição a priori que expresse informação de dependência fraca e vice versa. As duas situações descritas podem acontecer em presença ou não de viés de verificação.

Estudou-se o efeito de três níveis diferentes de dependência sobre as estimações dos parâmetros de desempenho e os resultados foram comparados com os obtidos utilizando-se o método de máxima verosimilhança e com os obtidos sob pressuposto de independência. Não foi possível encontrar dados de estudos que se ajustaram às condições específicas do planejamento com três testes decidiu-se escrever um programa em R (ver apêndice) e simular dados de cada um dos tipos de dependência cópula.

Na primeira seção do capítulo são apresentados os algoritmos utilizados para obter dados simulados das três cópulas consideradas neste projeto, na segunda seção são apresentados os resultados obtidos ao ajustar modelos sob pressupostos de independência ou covariância binária aos dados simulados das cópulas FGM e Gumbel. A análise Bayesiana dos dados considerou a presença-ausência do viés de verificação e na última seção apresentam-se os resultados do estudo de simulação realizado com três testes para diagnóstico, dois deles de resposta contínua com estrutura de dependência tipo FGM, Gumbel ou Clayton em dois cenários.

## 8.1 Procedimento de simulação

O estudo de simulação foi realizado considerando-se dois cenários diferentes nos parâmetros de desempenho dos testes com uma prevalência fixa para os dois. As condições estabelecidas para fazer a simulação foram:

- Três níveis diferentes de dependência: baixo ( $\eta_{3i} = 0.2$ ), moderado  $\eta_{3i} = 0.5$  e alto  $\eta_{3i} = 0.9$ , onde  $i = 1, 2, \dots, 6$  identificando as componentes do vetor  $\eta_3$  definido no capítulo sete.
- Para o planejamento com três testes, o primeiro teste tem sensibilidade e especificidade moderadas ( $S_1 = E_1 = 0.50$ ) e os seus resultados são estatisticamente independentes dos resultados dos outros dois testes.
- Os testes com resultados dependentes têm a mesma especificidade ( $E_2 = E_3 = 0.95$ ) e a prevalência é relativamente baixa ( $p = 0.1$ )
- Cenário 1: dois testes dependentes com a mesma sensibilidade, relativamente alta ( $S_2 = S_3 = 0.85$ )
- Cenário 2: dois testes dependentes com a mesma sensibilidade, relativamente baixa ( $S_2 = S_3 = 0.45$ )

Para obter dados simulados com dependências tipo FGM ( $T_1, T_2$ ) e Gumbel ( $V_1, V_2$ ), utilizaram-se os algoritmos encontrados em Johnson, (1987, p.185,198). Os dados com dependência Clayton ( $W_1, W_2$ ) foram simulados usando-se o algoritmo desenvolvido por McNeil, Frey e Embrechts citados por Schmidt (2006).

### 1. Dados FGM

- Gerar duas variáveis  $U_1, U_2$  cada uma com distribuição uniforme  $U(0,1)$  e fazer:

$$T_1 = U_1$$

$$A = \varphi(2U_1 - 1) - 1$$

$$B = [1 - 2\varphi(2U_1 - 1) + \varphi^2(2U_1 - 1)^2 + 4\varphi U_2(2U_1 - 1)]^{1/2}$$

$$T_2 = 2U_2/(B - A)$$

### 2. Dados Gumbel

- Gerar  $U_1, U_2$  e  $U_3$  variáveis cada uma com distribuição uniforme  $U(0,1)$
- Fazer  $X_1 = -\ln(U_1)$  e  $Y = -\ln(U_2)$
- Calcular  $\beta = 1 + \phi X_1$  e  $q = (\beta - \phi)/\beta$
- Se  $U_3 < q$ , fazer  $X_2 = \beta Y$  e parar
- Se  $U_3 \geq q$ , gerar  $U_4 \sim U(0,1)$ , fazer  $X_2 = \beta(Y - \ln U_4)$  e parar
- Fazer  $V_1 = 1 - e^{-X_1}$  e  $V_2 = 1 - e^{-X_2}$

### 3. Dados Clayton

- Gerar uma variável  $S \sim \text{Gamma}(1/\alpha, 1)$
- Gerar variáveis  $U_1, U_2$  com  $U_j \sim U(0,1)$   $j = 1, 2$
- Fazer  $W_1 = [1 - \frac{\ln U_1}{S}]^{-1/\alpha}$  e  $W_2 = [1 - \frac{\ln U_2}{S}]^{-1/\alpha}$

Para obter dados do teste independente (teste 1), simularam-se 1000 amostras de uma distribuição Binomial(1, 0.5) como população de doentes e 9000 amostras da mesma distribuição como população de não doentes.

Com os dados simulados para cada nível de dependência, construíram-se arranjos de dados como nas Tabelas 2.2 e 2.3, e para a análise Bayesiana de dados escreveu-se um programa em Winbugs 1.4 considerando a presença - ausência de viés de verificação. Para simular presença de viés, somaram-se as quantidades de indivíduos com resultado negativo nos dois testes de triagem e escreveu-se no programa a função de verossimilhança sem incluir os valores das duas células, mas sim o valor da soma.

Para simular pares de variáveis independentes, geraram-se quantidades de dados para cada função de cópula assumindo  $\varphi = 0$ ,  $\phi = 0$  e  $\alpha = 5 \times 10^{-7}$ . Como os resultados (quantidades de indivíduos por teste) obtidos foram bastante similares, decidiu-se tomar os dados gerados com o algoritmo da função FGM.

## **8.2 Resultados da simulação de dois testes de triagem e um padrão-ouro**

O processo de estimação foi realizado colocando as distribuições a priori informativas  $Beta(17, 122)$ ,  $Beta(39.5, 39.5)$  e  $Beta(122, 17)$  sobre os parâmetros de dependência e distribuições a priori não informativas sobre os outros parâmetros do modelo. Para cada parâmetro foram obtidas 60,000 amostras Gibbs da distribuição a posteriori condicional eliminando-se as primeiras 10000 para evitar o efeito inicial da autocorrelação entre valores. A convergência foi avaliada graficamente usando as interfaces do programa Winbugs 1.4. Desse modo, ao considerar todas as combinações formadas com os níveis de dependência, a presença-ausência de viés de verificação, as três

distribuições a priori e as duas estruturas de dependência tipo cópula, foi preciso ajustar um total de 120 modelos.

### **8.2.1 Independência vs modelos de cópula dentro de dois cenários**

Simularam-se conjuntos de 1000 pares de dados para cada função de cópula com cada nível de dependência (0.2, 0.5, 0.9) e obtiveram-se os dados dos indivíduos doentes, usando como ponto de corte as sensibilidades estabelecidas para os testes de triagem em cada cenário. De forma similar, obtiveram-se os 9000 valores simulados para os indivíduos não doentes, mas desta vez, usando como pontos de corte os valores das especificidades. Com esses dados construíram-se arranjos como na tabela 2.2, obtiveram-se as estimações da prevalência e os parâmetros de desempenho em presença - ausência de viés de verificação, assumindo ou não o pressuposto de independência e assumindo ou não pressuposto de dependência binária.

#### **Resultados obtidos com dados gerados sob dependência FGM**

Com dados obtidos no cenário um sob viés de verificação, este tipo de dependência subestima as sensibilidades mas não apresenta efeito sobre os outros parâmetros (especificidades e prevalência). Em ausência de viés de verificação, o comportamento é similar, mas os valores das estimativas são mais próximos com os valores do parâmetro (o viés de estimação diminui). Se os parâmetros são estimados usando um modelo sob pressuposto de independência, uma das especificidades é subestimada e os outros parâmetros apresentam estimativas livres de viés, resultado que acontece independente da presença do viés de verificação (ver Tabela 8.1). No cenário dois (sensibilidades relativamente baixas), o efeito da dependência muda com a presença de viés de verificação.

Tabela 8.1: Estimadores de Bayes dos parâmetros de desempenho e prevalência sob três níveis de dependência tipo cópula FGM e sob pressuposto de independência, em planejamentos com dois testes em presença- ausência de vies de verificação. Médias e Intervalos de credibilidade do 95%,  $\theta_1$ =vetor de parâmetros de desempenho e prevalência,  $\theta_{2,j}$ =vetor de parâmetros de dependência,  $j = 1, \dots, 4$

		Cenário 1 com vies de verificação presente				Cenário 1 com vies de verificação ausente			
$\theta_{2,j}$	$\theta_{1,k}$	Cópula FGM	Independência	Cópula Gumbel	Independência	Cópula FGM	Independência	Cópula Gumbel	Independência
0.2 <i>Fraca</i>	$S_1$	0.841(0.815-0.865)	0.843(0.826-0.860)	0.864(0.841-0.886)	0.861(0.845-0.877)	0.844(0.821-0.866)	0.845(0.829-0.860)	0.863(0.841-0.884)	0.864(0.848-0.879)
	$S_2$	0.839(0.814-0.863)	0.841(0.824-0.858)	0.866(0.842-0.887)	0.863(0.847-0.879)	0.842(0.819-0.864)	0.843(0.827-0.858)	0.865(0.844-0.886)	0.866(0.850-0.880)
	$E_1$	0.950(0.945-0.954)	0.950(0.947-0.953)	0.958(0.954-0.962)	0.959(0.956-0.962)	0.949(0.945-0.954)	0.950(0.947-0.953)	0.958(0.954-0.962)	0.959(0.956-0.962)
	$E_2$	0.950(0.946-0.954)	0.922(0.918-0.926)	0.957(0.953-0.961)	0.926(0.922-0.929)	0.950(0.946-0.955)	0.922(0.918-0.926)	0.957(0.953-0.961)	0.926(0.922-0.929)
	$p$	0.101(0.095-0.107)	0.100(0.096-0.105)	0.100(0.094-0.106)	0.100(0.096-0.104)	0.100(0.096-0.105)	0.100(0.096-0.104)	0.100(0.094-0.106)	0.100(0.096-0.104)
0.5 <i>Moderada</i>	$S_1$	0.850(0.824-0.875)	0.861(0.844-0.877)	0.897(0.877-0.915)	0.892(0.877-0.906)	0.861(0.840-0.882)	0.862(0.846-0.877)	0.890(0.870-0.909)	0.891(0.877-0.904)
	$S_2$	0.830(0.802-0.855)	0.840(0.822-0.857)	0.900(0.880-0.918)	0.895(0.880-0.909)	0.840(0.817-0.863)	0.841(0.824-0.856)	0.893(0.873-0.911)	0.894(0.880-0.907)
	$E_1$	0.949(0.944-0.953)	0.949(0.946-0.952)	0.961(0.957-0.965)	0.962(0.959-0.964)	0.949(0.944-0.953)	0.949(0.946-0.952)	0.961(0.956-0.965)	0.962(0.959-0.964)
	$E_2$	0.951(0.946-0.955)	0.922(0.918-0.926)	0.962(0.958-0.966)	0.928(0.925-0.932)	0.951(0.946-0.955)	0.922(0.918-0.926)	0.962(0.958-0.965)	0.928(0.925-0.932)
	$p$	0.101(0.095-0.108)	0.100(0.096-0.104)	0.099(0.094-0.105)	0.099(0.096-0.104)	0.100(0.094-0.106)	0.100(0.096-0.104)	0.100(0.094-0.106)	0.100(0.096-0.104)
0.9 <i>Forte</i>	$S_1$	0.831(0.803-0.858)	0.853(0.836-0.869)	0.912(0.893-0.929)	0.905(0.891-0.918)	0.854(0.831-0.875)	0.854(0.838-0.869)	0.899(0.880-0.917)	0.901(0.887-0.913)
	$S_2$	0.822(0.792-0.849)	0.843(0.825-0.860)	0.914(0.895-0.931)	0.907(0.893-0.920)	0.844(0.821-0.866)	0.844(0.828-0.859)	0.901(0.882-0.919)	0.903(0.889-0.915)
	$E_1$	0.952(0.947-0.956)	0.952(0.949-0.955)	0.967(0.963-0.971)	0.970(0.967-0.972)	0.952(0.947-0.956)	0.952(0.949-0.955)	0.967(0.963-0.971)	0.970(0.967-0.972)
	$E_2$	0.948(0.943-0.952)	0.921(0.917-0.925)	0.966(0.962-0.970)	0.932(0.928-0.936)	0.948(0.943-0.953)	0.921(0.917-0.925)	0.966(0.962-0.970)	0.932(0.928-0.935)
	$p$	0.103(0.097-0.109)	0.100(0.096-0.104)	0.099(0.093-0.105)	0.100(0.095-0.104)	0.100(0.094-0.106)	0.100(0.096-0.104)	0.100(0.094-0.106)	0.100(0.096-0.104)
		Cenário 2 com vies de verificação presente				Cenário 2 com vies de Verificação ausente			
$\theta_{2,j}$	$\theta_{1,k}$	Cópula FGM	Independência	Cópula Gumbel	Independência	Cópula FGM	Independência	Cópula Gumbel	Independência
0.2 <i>Fraca</i>	$S_1$	0.427(0.381-0.474)	0.415(0.379-0.452)	0.574(0.531-0.616)	0.537(0.505-0.570)	0.443(0.412-0.474)	0.443(0.421-0.465)	0.522(0.491-0.553)	0.521(0.499-0.543)
	$S_2$	0.430(0.383-0.477)	0.418(0.381-0.454)	0.548(0.506-0.589)	0.514(0.482-0.545)	0.446(0.415-0.477)	0.446(0.424-0.468)	0.499(0.468-0.530)	0.498(0.476-0.520)
	$E_1$	0.950(0.945-0.954)	0.950(0.946-0.953)	0.959(0.955-0.963)	0.959(0.956-0.962)	0.950(0.945-0.954)	0.950(0.947-0.953)	0.958(0.954-0.962)	0.959(0.956-0.962)
	$E_2$	0.950(0.946-0.955)	0.918(0.911-0.924)	0.957(0.953-0.961)	0.927(0.922-0.932)	0.950(0.946-0.955)	0.922(0.918-0.926)	0.957(0.953-0.961)	0.926(0.922-0.929)
	$p$	0.104(0.094-0.115)	0.107(0.099-0.116)	0.091(0.084-0.099)	0.097(0.091-0.103)	0.100(0.094-0.106)	0.100(0.096-0.104)	0.100(0.094-0.106)	0.100(0.096-0.104)
0.5 <i>Moderada</i>	$S_1$	0.394(0.346-0.445)	0.441(0.405-0.476)	0.632(0.595-0.668)	0.565(0.535-0.594)	0.463(0.432-0.494)	0.463(0.441-0.485)	0.557(0.526-0.587)	0.554(0.532-0.576)
	$S_2$	0.381(0.334-0.431)	0.426(0.392-0.461)	0.661(0.624-0.697)	0.591(0.561-0.621)	0.448(0.417-0.479)	0.448(0.427-0.470)	0.583(0.552-0.613)	0.580(0.558-0.602)
	$E_1$	0.950(0.945-0.954)	0.949(0.945-0.952)	0.961(0.957-0.965)	0.962(0.959-0.964)	0.949(0.944-0.953)	0.949(0.946-0.952)	0.961(0.957-0.965)	0.962(0.959-0.964)
	$E_2$	0.950(0.945-0.954)	0.919(0.913-0.925)	0.962(0.958-0.966)	0.929(0.925-0.934)	0.951(0.946-0.955)	0.922(0.918-0.926)	0.962(0.958-0.965)	0.928(0.925-0.932)
	$p$	0.118(0.105-0.133)	0.105(0.098-0.114)	0.088(0.082-0.094)	0.098(0.093-0.104)	0.100(0.094-0.106)	0.100(0.096-0.104)	0.100(0.094-0.106)	0.100(0.096-0.104)
0.9 <i>Forte</i>	$S_1$	0.330(0.288-0.376)	0.430(0.394-0.466)	0.724(0.692-0.755)	0.653(0.625-0.680)	0.443(0.413-0.474)	0.462(0.440-0.484)	0.623(0.593-0.652)	0.620(0.599-0.641)
	$S_2$	0.314(0.274-0.357)	0.408(0.374-0.444)	0.718(0.685-0.750)	0.647(0.620-0.674)	0.454(0.423-0.485)	0.439(0.418-0.461)	0.618(0.587-0.647)	0.615(0.593-0.636)
	$E_1$	0.950(0.945-0.954)	0.951(0.948-0.954)	0.967(0.964-0.971)	0.970(0.968-0.973)	0.948(0.943-0.952)	0.952(0.949-0.955)	0.967(0.963-0.971)	0.970(0.967-0.972)
	$E_2$	0.946(0.941-0.950)	0.916(0.910-0.922)	0.966(0.963-0.970)	0.935(0.930-0.938)	0.950(0.945-0.954)	0.921(0.917-0.925)	0.966(0.962-0.970)	0.932(0.928-0.935)
	$p$	0.140(0.124-0.158)	0.108(0.100-0.117)	0.086(0.080-0.091)	0.095(0.090-0.100)	0.100(0.094-0.106)	0.100(0.096-0.104)	0.100(0.094-0.106)	0.100(0.096-0.104)

Quando se tem viés presente, as sensibilidades são subestimadas, a prevalência é superestimada e as especificidades não apresentam viés. O efeito aumenta com o nível de dependência. Quando no estudo conta-se com o conjunto de dados completo, as estimativas dos parâmetros não apresentam nenhum tipo de viés.

Se com os dados se ajusta um modelo que assume independência, observa-se que as especificidades e a prevalência são estimadas sem viés, independente dos indivíduos estarem ou não verificados. Porém, em presença de viés de verificação, as sensibilidades estimadas com o modelo sob independência apresentam valores menores ao verdadeiro valor do parâmetro, enquanto que, quando todos os indivíduos são verificados, uma das sensibilidades tende a mostrar valores maiores. Ver Tabela 8.1.

### **Resultados obtidos com dados gerados sob dependência Gumbel**

Com os dados gerados usando dependência Gumbel no primeiro cenário, o comportamento das estimações é similar estando ou não presente o viés de verificação. Quando os dados tem este tipo de dependência, todos os parâmetros, exceto a prevalência (que não apresenta viés) tendem a ser superestimados e o grau de superestimação aumenta com o nível de dependência. Se os dados são usados para ajustar um modelo sob pressuposto de independência, não se observa efeito do viés de verificação, mas, em todos os níveis de dependência, as sensibilidades e uma especificidade são superestimadas enquanto que, a outra especificidade é subestimada. (ver Tabela 8.1).

No segundo cenário, o efeito da dependência Gumbel sobre as estimativas das sensibilidades é muito mais acentuado em relação ao observado no primeiro cenário, nesse cenário o viés oscila entre 1.6% e 7% enquanto que no presente, a oscilação é entre 28% e 61% por acima do verdadeiro valor.

As estimações dos outros parâmetros são similares nos dois cenários, sem importar se existe ou não viés de verificação. Em presença de viés de verificação, os vieses de estimação observados das sensibilidades são menores (16% - 38% neste cenário vs 28% - 61% no primeiro cenário).

### **8.2.2 Resultados obtidos assumindo dependência com estrutura binária**

Em situações de estudo como a abordada neste projeto, onde não é possível ter informação a priori sobre uma parte do conjunto de parâmetros (os parâmetros de dependência), é possível cair no erro de se assumir que a dependência entre os testes está num nível específico e colocar uma informação a priori que corresponda com essa crença, mas na realidade, a dependência estará num nível diferente ao assumido (por exemplo, assumir uma a priori para dependência fraca e em realidade a mesma ser moderada ou forte). Em casos como este, no processo de elicitação pode-se usar a proposta apresentada na seção 6.1.2. Cada conjunto de dados com dependência tipo cópula simulado, foi usado para ajustar um modelo que assumia uma estrutura de dependência binária nos dados e avaliou-se o efeito das três distribuições a priori informativas obtidas no capítulo seis.

#### **Dados tipo cópula FGM**

Se no cenário um, dados sob dependência FGM em presença de viés de verificação são ajustados a modelos com covariância o comportamento das estimativas é similar para os três níveis de dependência. Se no procedimento de estimação é utilizada uma distribuição a priori que indica dependência fraca ( $GenBeta(17,122)$ ), as estimativas das sensibilidades apresentam viés, enquanto que as estimativas dos outros parâmetros são não viesadas em todos os níveis de dependência. (Ver Tabela 8.3).

Tabela 8.3: Estimadores de Bayes para a prevalência e os parâmetros de desempenho sob três níveis de dependência tipo cópula FGM, obtidos com um modelo que assume a covariância como parâmetro de dependência e em presença - ausência de viés de verificação. Médias e Intervalos de credibilidade de 95%. ( $\theta_1$ =vetor de parâmetros de desempenho e prevalência).

$\varphi$	$\theta_{1,k}$	Cenário 1: viés de verificação presente			Cenário 1: viés de verificação ausente		
		BC(1)	BC(2)	BC(3)	BC(1)	BC(2)	BC(3)
0.2 <i>Fraca</i>	$S_1$	0.823(0.793-0.850)	0.692(0.606-0.761)	0.360(0.260-0.469)	0.843(0.819-0.867)	0.839(0.807-0.866)	0.841(0.783-0.872)
	$S_2$	0.821(0.791-0.848)	0.691(0.605-0.758)	0.358(0.260-0.467)	0.840(0.816-0.864)	0.833(0.803-0.863)	0.809(0.774-0.864)
	$E_1$	0.949(0.944-0.954)	0.947(0.941-0.953)	0.933(0.920-0.947)	0.948(0.942-0.954)	0.948(0.942-0.954)	0.944(0.936-0.954)
	$E_2$	0.950(0.945-0.954)	0.948(0.941-0.953)	0.938(0.923-0.948)	0.949(0.943-0.954)	0.949(0.943-0.954)	0.948(0.938-0.955)
	$p$	0.103(0.097-0.109)	0.122(0.110-0.140)	0.241(0.181-0.325)	0.100(0.094-0.106)	0.100(0.094-0.106)	0.100(0.094-0.106)
0.5 <i>Moderada</i>	$S_1$	0.842(0.813-0.869)	0.720(0.633-0.788)	0.389(0.275-0.507)	0.861(0.839-0.882)	0.864(0.842-0.884)	0.868(0.847-0.888)
	$S_2$	0.821(0.794-0.847)	0.702(0.621-0.764)	0.375(0.266-0.486)	0.837(0.813-0.860)	0.823(0.800-0.846)	0.797(0.774-0.820)
	$E_1$	0.948(0.943-0.953)	0.945(0.939-0.951)	0.929(0.919-0.938)	0.949(0.943-0.953)	0.946(0.941-0.952)	0.940(0.935-0.945)
	$E_2$	0.950(0.946-0.955)	0.949(0.943-0.954)	0.943(0.934-0.950)	0.951(0.946-0.955)	0.951(0.945-0.955)	0.951(0.946-0.956)
	$p$	0.102(0.096-0.109)	0.120(0.108-0.136)	0.229(0.172-0.314)	0.100(0.094-0.106)	0.100(0.094-0.106)	0.100(0.094-0.106)
0.9 <i>Forte</i>	$S_1$	0.833(0.804-0.860)	0.709(0.625-0.775)	0.376(0.273-0.491)	0.853(0.829-0.875)	0.854(0.825-0.877)	0.861(0.840-0.881)
	$S_2$	0.823(0.795-0.850)	0.700(0.619-0.763)	0.368(0.268-0.478)	0.840(0.816-0.864)	0.828(0.803-0.857)	0.799(0.775-0.822)
	$E_1$	0.952(0.947-0.956)	0.951(0.945-0.955)	0.944(0.936-0.950)	0.952(0.947-0.956)	0.952(0.947-0.956)	0.952(0.948-0.956)
	$E_2$	0.947(0.942-0.951)	0.943(0.938-0.949)	0.928(0.918-0.936)	0.947(0.942-0.952)	0.945(0.940-0.950)	0.939(0.934-0.943)
	$p$	0.103(0.096-0.109)	0.121(0.109-0.137)	0.234(0.176-0.314)	0.100(0.094-0.106)	0.100(0.094-0.106)	0.100(0.094-0.106)

BC(1):  $\psi \in (0, 0.25)$  então  $\psi \sim GenBeta(17, 122)$  é a distribuição a priori

BC(2):  $\psi \in (0.25, 0.75)$  então  $\psi \sim GenBeta(39.5, 39.5)$  é a distribuição a priori

BC(3):  $\psi \in (0.75, 1.0)$  então  $\psi \sim GenBeta(122, 17)$  é a distribuição a priori

Se são utilizadas distribuições a priori que expressam dependência moderada ou forte, o viés é maior, tendendo em todos os casos a subestimar o valor do parâmetro e o erro de estimação aumenta com o nível de dependência, sem importar o erro cometido ao alocar a distribuição a priori. Ver Tabela 8.3.

Em ausência de viés de verificação, as estimações apresentam um comportamento menos errático. Neste caso, uma das sensibilidades apresenta um valor um pouco menor ao esperado e a outra um valor algo maior ao esperado e as regiões de credibilidade são mais largas; os outros parâmetros são estimados sem viés. É importante ressaltar o pouco efeito da distribuição a priori sobre as estimativas quando o viés de verificação está ausente.

No cenário dois com viés de verificação presente, as sensibilidades são subestimadas, a prevalência é superestimada e as especificidades não apresentam viés. Esse comportamento é comum nos três níveis de dependência e fica mais evidente quando se coloca informação a priori errada no processo de estimação. É interessante observar que, quando a dependência é moderada ou forte ( $\varphi = 0.5$  e  $\varphi = 0.9$ ), o fato de colocar distribuições a priori que expressem informação correta sobre o grau de dependência não diminui o viés de estimação devido à presença de viés de verificação. Dentro deste mesmo cenário, quando o viés de verificação está ausente, as estimativas apresentam um melhor desempenho, mas o efeito da distribuição a priori é mais evidente. Com dependências fracas e moderadas, as estimações são não viesadas quando a informação a priori coincide com o grau real de dependência, mas quando a dependência é forte, uma das sensibilidades é subestimada e a outra é superestimada enquanto que os outros parâmetros não apresentam viés de estimação. Ver Tabela 8.4.

Tabela 8.4: Estimadores de Bayes para a prevalência e os parâmetros de desempenho sob três níveis de dependência tipo cópula FGM, obtidos com um modelo que assume a covariância como parâmetro de dependência e em presença - ausência de vies de verificação. Médias e Intervalos de credibilidade de 95%. ( $\theta_1$ =vetor de parâmetros de desempenho e prevalência).

$\varphi$	$\theta_{1,k}$	Cenário 2: vies de verificação presente			Cenário 2: vies de verificação ausente		
		BC(1)	BC(2)	BC(3)	BC(1)	BC(2)	BC(3)
0.2 <i>Fraca</i>	$S_1$	0.371(0.308-0.431)	0.191(0.131-0.263)	0.137(0.104-0.180)	0.443(0.411-0.475)	0.442(0.405-0.482)	0.432(0.386-0.501)
	$S_2$	0.374(0.310-0.435)	0.193(0.132-0.263)	0.144(0.108-0.188)	0.447(0.414-0.479)	0.450(0.410-0.487)	0.465(0.396-0.511)
	$E_1$	0.948(0.943-0.953)	0.938(0.927-0.947)	0.923(0.907-0.940)	0.949(0.944-0.954)	0.948(0.942-0.954)	0.944(0.936-0.954)
	$E_2$	0.949(0.943-0.954)	0.939(0.928-0.948)	0.929(0.911-0.942)	0.950(0.945-0.955)	0.949(0.943-0.954)	0.947(0.937-0.955)
	$p$	0.120(0.104-0.143)	0.242(0.171-0.339)	0.336(0.259-0.421)	0.100(0.094-0.106)	0.100(0.094-0.106)	0.100(0.094-0.106)
0.5 <i>Moderada</i>	$S_1$	0.395(0.330-0.455)	0.201(0.135-0.277)	0.152(0.117-0.196)	0.465(0.432-0.496)	0.442(0.405-0.482)	0.499(0.468-0.528)
	$S_2$	0.382(0.321-0.439)	0.191(0.129-0.263)	0.134(0.103-0.172)	0.447(0.415-0.479)	0.450(0.410-0.487)	0.418(0.389-0.448)
	$E_1$	0.947(0.942-0.952)	0.936(0.924-0.945)	0.918(0.904-0.929)	0.948(0.943-0.953)	0.948(0.942-0.954)	0.940(0.935-0.945)
	$E_2$	0.950(0.945-0.954)	0.941(0.930-0.949)	0.934(0.922-0.943)	0.951(0.946-0.955)	0.949(0.943-0.954)	0.951(0.946-0.956)
	$p$	0.118(0.103-0.139)	0.242(0.172-0.344)	0.337(0.261-0.424)	0.100(0.094-0.106)	0.100(0.094-0.106)	0.100(0.094-0.106)
0.9 <i>Forte</i>	$S_1$	0.386(0.320-0.447)	0.202(0.139-0.280)	0.154(0.119-0.197)	0.464(0.433-0.496)	0.475(0.441-0.506)	0.416(0.386-0.449)
	$S_2$	0.366(0.306-0.423)	0.188(0.130-0.259)	0.131(0.102-0.168)	0.437(0.407-0.469)	0.429(0.399-0.463)	0.490(0.457-0.521)
	$E_1$	0.951(0.946-0.955)	0.943(0.933-0.950)	0.935(0.924-0.944)	0.952(0.947-0.956)	0.952(0.947-0.956)	0.938(0.933-0.943)
	$E_2$	0.946(0.941-0.951)	0.934(0.924-0.943)	0.917(0.903-0.928)	0.947(0.942-0.952)	0.945(0.940-0.950)	0.950(0.946-0.955)
	$p$	0.121(0.104-0.142)	0.240(0.170-0.334)	0.335(0.259-0.420)	0.100(0.094-0.106)	0.100(0.094-0.106)	0.100(0.094-0.106)

BC(1):  $\psi \in (0, 0.25)$  então  $\psi \sim GenBeta(17, 122)$  é a distribuição a priori

BC(2):  $\psi \in (0.25, 0.75)$  então  $\psi \sim GenBeta(39.5, 39.5)$  é a distribuição a priori

BC(3):  $\psi \in (0.75, 1.0)$  então  $\psi \sim GenBeta(122, 17)$  é a distribuição a priori

### **Dados tipo cópula Gumbel**

No cenário 1, o comportamento geral das estimativas é similar ao observado com a cópula FGM, em todos os níveis de dependência a prevalência não apresenta viés, as especificidades são superestimadas e as sensibilidades subestimadas. Quando a dependência Gumbel é forte, o erro de estimação devido ao viés de verificação e à errada seleção do modelo é maior que nos outros casos, as sensibilidades são subestimadas e a prevalência superestimada (diferença maior ao 50% respecto do verdadeiro valor), embora as especificidades apresentem um viés quase desprezível. Se com dependência fraca utilizam-se distribuições a priori que expressem dependências maiores, as sensibilidades tendem a ser subestimadas e a prevalência superestimada. Se a dependência é moderada e se assume uma a priori informando dependência fraca, as sensibilidades são superestimadas e os outros parâmetros são não viesados, mas, se é assumida uma a priori que expresse dependência forte as sensibilidades são subestimadas e a prevalência é superestimada. Dependências fortes e ajustadas a modelos de covariância com a priori informando dependência fraca ou moderada, todos os parâmetros de desempenho são superestimados e no caso de se usar uma a priori concordante com o verdadeiro posto do parâmetro, as sensibilidades são fortemente subestimadas e a prevalência é fortemente superestimada. Em ausência de viés de verificação, o comportamento das estimações obtidas usando um modelo com covariância é similar ao observado quando o ajuste é realizado utilizando a cópula Gumbel, os parâmetros de desempenho dos testes tendem a ser superestimados e a prevalência não apresenta viés. Nesse caso, o uso da covariância permite obter um viés de estimação menor. No cenário 2, sem importar a presença de viés de verificação, o comportamento geral dos resultados é similar ao observado no cenário 1, mas sob viés de verificação, o viés de estimação é maior. (Tabelas 8.6 e 8.7).

Tabela 8.5: Estimadores de Bayes para a prevalência e os parâmetros de desempenho sob três níveis de dependência tipo cópula Gumbel obtidos com um modelo que assume a covariância como parâmetro de dependência e em presença - ausência de viés de verificação. Médias e Intervalos de credibilidade de 95%. ( $\theta_1$ =vetor de parâmetros de desempenho e prevalência).

$\phi$	$\theta_{1,k}$	Cenário 1: viés de verificação presente			Cenário 1: viés de verificação ausente		
		BC(1)	BC(2)	BC(3)	BC(1)	BC(2)	BC(3)
0.2 <i>Fraca</i>	$S_1$	0.843(0.817-0.869)	0.726(0.644-0.789)	0.360(0.249-0.483)	0.861(0.838-0.883)	0.853(0.825-0.883)	0.833(0.797-0.884)
	$S_2$	0.845(0.818-0.871)	0.728(0.645-0.791)	0.361(0.250-0.485)	0.864(0.841-0.886)	0.860(0.829-0.866)	0.858(0.805-0.890)
	$E_1$	0.958(0.954-0.962)	0.957(0.951-0.962)	0.951(0.941-0.957)	0.958(0.954-0.963)	0.958(0.952-0.963)	0.959(0.950-0.963)
	$E_2$	0.956(0.952-0.961)	0.954(0.949-0.959)	0.938(0.928-0.947)	0.957(0.952-0.961)	0.955(0.950-0.960)	0.949(0.944-0.957)
	$p$	0.103(0.096-0.109)	0.119(0.108-0.135)	0.247(0.179-0.346)	0.100(0.094-0.106)	0.100(0.094-0.106)	0.100(0.094-0.106)
0.5 <i>Moderada</i>	$S_1$	0.877(0.854-0.899)	0.788(0.724-0.837)	0.409(0.266-0.557)	0.888(0.867-0.908)	0.879(0.855-0.906)	0.857(0.829-0.905)
	$S_2$	0.881(0.857-0.903)	0.791(0.726-0.841)	0.412(0.267-0.561)	0.892(0.871-0.911)	0.889(0.861-0.912)	0.891(0.841-0.915)
	$E_1$	0.961(0.957-0.965)	0.959(0.954-0.964)	0.945(0.935-0.956)	0.961(0.957-0.965)	0.959(0.954-0.965)	0.953(0.948-0.962)
	$E_2$	0.962(0.958-0.966)	0.961(0.956-0.966)	0.956(0.945-0.963)	0.962(0.958-0.966)	0.962(0.956-0.966)	0.962(0.953-0.967)
	$p$	0.102(0.096-0.108)	0.113(0.104-0.124)	0.226(0.160-0.336)	0.100(0.094-0.106)	0.100(0.094-0.106)	0.100(0.094-0.106)
0.9 <i>Forte</i>	$S_1$	0.892(0.870-0.913)	0.813(0.755-0.859)	0.413(0.251-0.579)	0.899(0.879-0.918)	0.891(0.867-0.916)	0.867(0.842-0.912)
	$S_2$	0.894(0.872-0.915)	0.815(0.756-0.861)	0.415(0.251-0.582)	0.901(0.881-0.920)	0.897(0.871-0.920)	0.901(0.855-0.923)
	$E_1$	0.970(0.966-0.973)	0.969(0.964-0.973)	0.965(0.955-0.970)	0.970(0.966-0.973)	0.969(0.964-0.973)	0.970(0.962-0.974)
	$E_2$	0.968(0.964-0.972)	0.966(0.962-0.971)	0.954(0.944-0.963)	0.968(0.964-0.972)	0.967(0.962-0.971)	0.961(0.957-0.969)
	$p$	0.101(0.095-0.107)	0.111(0.103-0.121)	0.228(0.155-0.359)	0.100(0.094-0.106)	0.100(0.094-0.106)	0.100(0.094-0.106)

BC(1):  $\psi \in (0, 0.25)$  então  $\psi \sim GenBeta(17, 122)$  como distribuição a priori

BC(2):  $\psi \in (0.25, 0.75)$  então  $\psi \sim GenBeta(39.5, 39.5)$  como distribuição a priori

BC(3):  $\psi \in (0.75, 1.0)$  então  $\psi \sim GenBeta(122, 17)$  como distribuição a priori

Tabela 8.6: Estimadores de Bayes para a prevalência e os parâmetros de desempenho sob três níveis de dependência tipo cópula Gumbel obtidos com um modelo que assume a covariância como parâmetro de dependência e em presença - ausência de viés de verificação. Médias e Intervalos de credibilidade de 95%. ( $\theta_1$ =vetor de parâmetros de desempenho e prevalência).

$\phi$	$\theta_{1,k}$	Cenário 2: viés de verificação presente			Cenário 2: viés de verificação ausente		
		BC(1)	BC(2)	BC(3)	BC(1)	BC(2)	BC(3)
0.2 <i>Fraca</i>	$S_1$	0.490(0.429-0.546)	0.243(0.157-0.342)	0.162(0.122-0.214)	0.522(0.491-0.553)	0.531(0.497-0.562)	0.551(0.521-0.580)
	$S_2$	0.468(0.412-0.521)	0.230(0.150-0.322)	0.143(0.107-0.189)	0.497(0.466-0.528)	0.488(0.457-0.522)	0.467(0.437-0.496)
	$E_1$	0.958(0.953-0.962)	0.951(0.941-0.958)	0.943(0.930-0.952)	0.958(0.954-0.963)	0.958(0.952-0.963)	0.959(0.953-0.963)
	$E_2$	0.956(0.952-0.961)	0.947(0.937-0.955)	0.928(0.914-0.940)	0.957(0.952-0.961)	0.955(0.950-0.960)	0.949(0.944-0.954)
	$p$	0.107(0.096-0.120)	0.225(0.155-0.331)	0.351(0.263-0.455)	0.100(0.094-0.106)	0.100(0.094-0.106)	0.100(0.094-0.106)
0.5 <i>Moderada</i>	$S_1$	0.522(0.471-0.570)	0.270(0.169-0.375)	0.153(0.114-0.205)	0.552(0.521-0.584)	0.542(0.551-0.574)	0.519(0.490-0.549)
	$S_2$	0.547(0.491-0.599)	0.284(0.176-0.397)	0.170(0.127-0.229)	0.581(0.549-0.612)	0.589(0.557-0.619)	0.606(0.577-0.635)
	$E_1$	0.961(0.956-0.965)	0.953(0.944-0.961)	0.933(0.918-0.946)	0.961(0.957-0.965)	0.959(0.954-0.964)	0.953(0.948-0.962)
	$E_2$	0.962(0.958-0.966)	0.956(0.947-0.963)	0.946(0.932-0.956)	0.962(0.958-0.966)	0.962(0.956-0.966)	0.962(0.953-0.967)
	$p$	0.106(0.097-0.118)	0.214(0.148-0.328)	0.368(0.269-0.477)	0.100(0.094-0.106)	0.100(0.094-0.106)	0.100(0.094-0.106)
0.9 <i>Forte</i>	$S_1$	0.612(0.563-0.658)	0.343(0.209-0.466)	0.167(0.119-0.234)	0.620(0.590-0.650)	0.621(0.583-0.655)	0.635(0.570-0.670)
	$S_2$	0.608(0.560-0.653)	0.340(0.207-0.461)	0.162(0.116-0.228)	0.615(0.584-0.645)	0.609(0.574-0.646)	0.585(0.549-0.650)
	$E_1$	0.970(0.966-0.973)	0.966(0.959-0.971)	0.955(0.941-0.965)	0.970(0.966-0.973)	0.969(0.964-0.973)	0.970(0.963-0.974)
	$E_2$	0.968(0.965-0.972)	0.963(0.956-0.969)	0.942(0.924-0.954)	0.968(0.965-0.972)	0.967(0.962-0.971)	0.961(0.957-0.968)
	$p$	0.101(0.093-0.110)	0.189(0.134-0.295)	0.392(0.274-0.530)	0.100(0.094-0.106)	0.100(0.094-0.106)	0.100(0.094-0.106)

BC(1):  $\psi \in (0, 0.25)$  então  $\psi \sim GenBeta(17, 122)$  como distribuição a priori

BC(2):  $\psi \in (0.25, 0.75)$  então  $\psi \sim GenBeta(39.5, 39.5)$  como distribuição a priori

BC(3):  $\psi \in (0.75, 1.0)$  então  $\psi \sim GenBeta(122, 17)$  como distribuição a priori

### **8.3 Estudo com padrão-ouro e três testes de triagem, dois deles com dependência tipo cópula**

Nesta seção, apresenta-se os resultados de um estudo de simulação utilizando três testes de triagem, o primeiro deles de resposta binária independente da resultado dos outros testes assumidos produto da medição de variáveis dicotomizadas e cujos resultados em escala contínua apresentam dependência suscetível de ser modelada usando uma das três funções cópula: FGM, Gumbel e Clayton. As estimativas dos parâmetros de desempenho e a prevalência obtidas com o modelo que considera a verdadeira estrutura de dependência sob viés de verificação, foram comparados com os resultados de um modelo que sob pressuposto de independência e com os resultados de um modelo que utiliza os dados de todas as observações possíveis e máxima verossimilhança. O procedimento de simulação utilizado é o descrito na seção 8.1.

#### **8.3.1 Modelos sob pressuposto de Independência dentro de dois cenários**

Ajustaram-se modelos sob pressuposto de independência em presença - ausência de viés de verificação assumindo distribuições a priori informativas sobre os parâmetros cópula e distribuições a priori não informativas  $U(0,1)$  sobre os outros parâmetros (ver Tabela 8.7).

Baseado nos resultados da Tabela 8.7, pode-se observar que, quando os testes dependentes têm sensibilidades relativamente altas, o viés de verificação não apresenta um efeito importante sobre as estimações dos parâmetros de interesse, de modo que, sob pressuposto de independência, obtém-

Tabela 8.7: Estimadores de Máxima verossimilhança (EMV) e estimadores Bayesianos para os parâmetros de desempenho e a prevalência sob pressuposto de independência entre testes em dois cenários. ( $S_1 = E_1 = 0.5$ ,  $E_2 = E_3 = 0.95$  IC: Intervalos de Confiança; ICr: Intervalo de Credibilidade).

	Cenário 1: $S_2 = S_3 = 0.85$		Cenário 2: $S_2 = S_3 = 0.45$	
	EMV	Bayes	EMV	Bayes
$\theta_{1,k}$	Média (IC 95%)	Média(ICr 95%)	Média(IC 95%)	Média(ICr 95%)
$S_1$	0.496(0.47-0.53)	0.498(0.47-0.52)	0.515(0.48-0.55)	0.512(0.49-0.54)
$S_2$	0.853(0.83-0.88)	0.849(0.83-0.86)	0.446(0.42-0.48)	0.434(0.41-0.46)
$S_3$	0.847(0.83-0.87)	0.855(0.84-0.87)	0.436(0.41-0.47)	0.444(0.42-0.47)
$E_1$	0.496(0.47-0.53)	0.496(0.49-0.50)	0.496(0.47-0.53)	0.496(0.49-0.50)
$E_2$	0.954(0.94-0.97)	0.951(0.95-0.96)	0.954(0.94-0.97)	0.951(0.95-0.96)
$E_3$	0.951(0.94-0.96)	0.954(0.95-0.96)	0.951(0.94-0.96)	0.954(0.95-0.96)
$p$	0.100(0.08-0.12)	0.099(0.10-0.11)	0.100(0.08-0.12)	0.101(0.096-0.106)

se resultados similares com os dois métodos de estimação. No cenário 2, obtém-se resultados parecidos, mas os intervalos obtidos com o método Bayesiano são mais fechados que os obtidos usando máxima verossimilhança.

### 8.3.2 Dependência tipo FGM em dois cenários

Dentro de cada cenário obtiveram-se arranjos de dados como na Tabela 2.3 assumindo duas situações: na primeira utilizando-se todos os dados observados para a estimação e na segunda, considerando desconhecido que o verdadeiro estado de saúde dos indivíduos com resultado negativo nos três testes. Com o primeiro arranjo calcularam-se os estimadores de máxima verossimilhança e com o segundo aplicou-se o método Bayesiano. Os resultados obtidos aparecem na Tabela 8.8.

Tabela 8.8: Estimadores Bayesianos e de Máxima verossimilhança para os parâmetros de desempenho sob três níveis de dependência tipo FGM num planejamento de três testes em dois cenários. (EMV sem viés de verificação, Bayes com viés de verificação. IC:Intervalo de confiança; ICr:Intervalo de credibilidade).

		Cenário 1: $S_2 = S_3 = 0.85$		Cenário 2: $S_2 = S_3 = 0.45$	
		EMV	Bayes	EMV	Bayes
$\varphi$	$\theta_{1,k}$	Média (IC 95%)	Média(ICr 95%)	Média(IC 95%)	Média (ICr 95%)
0.2	$S_1$	0.473(0.44-0.50)	0.469(0.44-0.50)	0.537(0.48-0.55)	0.520(0.49-0.56)
	$S_2$	0.846(0.82-0.87)	0.838(0.81-0.86)	0.439(0.42-0.48)	0.425(0.39-0.46)
	$S_3$	0.867(0.85-0.89)	0.859(0.84-0.88)	0.446(0.41-0.47)	0.432(0.40-0.47)
	$E_1$	0.508(0.48-0.54)	0.507(0.50-0.52)	0.508(0.47-0.53)	0.506(0.50-0.52)
	$E_2$	0.949(0.94-0.96)	0.948(0.94-0.95)	0.949(0.94-0.97)	0.948(0.94-0.95)
	$E_3$	0.954(0.94-0.97)	0.954(0.95-0.96)	0.954(0.94-0.96)	0.954(0.95-0.96)
	$p$			0.101(0.095-0.107)	
0.5	$S_1$	0.512(0.48-0.54)	0.508(0.48-0.54)	0.503(0.47-0.53)	0.483(0.45-0.52)
	$S_2$	0.842(0.82-0.86)	0.835(0.81-0.86)	0.460(0.43-0.49)	0.442(0.41-0.48)
	$S_3$	0.857(0.84-0.88)	0.849(0.83-0.87)	0.450(0.42-0.48)	0.432(0.40-0.47)
	$E_1$	0.503(0.47-0.53)	0.503(0.49-0.51)	0.503(0.47-0.53)	0.501(0.49-0.51)
	$E_2$	0.946(0.93-0.96)	0.946(0.94-0.95)	0.946(0.93-0.96)	0.945(0.94-0.95)
	$E_3$	0.955(0.93-0.97)	0.955(0.95-0.96)	0.955(0.94-0.97)	0.955(0.95-0.96)
	$p$			0.100(0.095-0.107)	
0.9	$S_1$	0.515(0.48-0.55)	0.509(0.48-0.54)	0.491(0.46-0.52)	0.459(0.42-0.50)
	$S_2$	0.859(0.84-0.88)	0.849(0.82-0.87)	0.480(0.44-0.51)	0.447(0.41-0.48)
	$S_3$	0.848(0.83-0.87)	0.838(0.81-0.86)	0.416(0.38-0.44)	0.389(0.35-0.42)
	$E_1$	0.506(0.47-0.54)	0.505(0.49-0.51)	0.506(0.47-0.53)	0.502(0.49-0.51)
	$E_2$	0.951(0.94-0.96)	0.950(0.94-0.95)	0.951(0.93-0.96)	0.950(0.94-0.95)
	$E_3$	0.947(0.93-0.96)	0.947(0.94-0.95)	0.947(0.93-0.96)	0.947(0.94-0.95)
	$p$			0.101(0.095-0.107)	

Com dados obtidos dentro do cenário 1, a dependência FGM apresenta efeito sobre uma das sensibilidades dos testes dependentes (para  $\varphi = 0.2$  e  $\varphi = 0.5$  sobre  $S_3$  e para  $\varphi = 0.9$  sobre  $S_2$ ). Este resultado é comum aos dois procedimentos de estimação, mas no método Bayesiano as regiões de credibilidade são menores quando comparadas com os intervalos de confiança. Os estimadores das especificidades e a prevalência não apresentam diferenças quando a dependência aumenta nem entre procedimentos de estimação. É importante resaltar que, quando o nível de dependência é baixo,

$S_1$  e  $S_2$  tendem a ser um pouco subestimadas, enquanto  $S_3$  tende a ser um pouco superestimada (viés = 0.03 para  $S_1$ , 0.01 para  $S_2$  e 0.009 para  $S_3$ ), sendo o viés menos importante no caso dos testes de triagem para os quais os intervalos de confiança e as regiões de credibilidade incluem o verdadeiro valor do parâmetro.

Dentro do segundo cenário, o efeito da dependência baixa sobre  $S_1$ ,  $S_2$  e  $S_3$  é mais evidente comparado com o observado no outro cenário. A  $S_1$  tende ser superestimada, enquanto as outras duas mostram uma tendência à subestimação. Com dependência moderada, os EMV tendem ser não viesados mas os estimadores Bayesianos das sensibilidades apresentam viés com tendência à subestimação. No maior grau de dependência, o EMV tende subestimar  $S_1$  e  $S_3$  e  $S_2$  é superestimada. O método de Bayes apresenta similares resultados mas a estimativa de  $S_2$  é não viesada. Tabela 8.6.

### **8.3.3 Dependência tipo Gumbel em dois cenários**

Quando os testes de triagem dependentes tem sensibilidades relativamente altas e um nível de dependência baixo, uma das sensibilidades é superestimada (neste caso  $S_3$ ), enquanto que todos os outros parâmetros não apresentam viés. Ao acrescentar o nível de dependência (níveis moderado e alto), as sensibilidades dos testes dependentes e as suas especificidades são superestimadas enquanto as estimações da prevalência e os parâmetros do teste independente não tem viés. É importante ressaltar que o procedimento de estimação não tem influencia sobre as estimativas, os resultados são similares entre os dois métodos. No segundo cenário, os resultados são parecidos aos observados no cenário anterior, com a diferença de que os valores obtidos usando o procedimento de Bayes apresentam um viés um pouco maior comparado com o EMV, diferença que, em termos práticos, poderia ser considerada desprezível. Ver Tabela 8.9.

Tabela 8.9: Estimadores Bayesianos e de Máxima verossimilhança para os parâmetros de desempenho sob três níveis de dependência tipo Gumbel num planejamento de três testes em dois cenários. (EMV sem viés de verificação, Bayes com viés de verificação. IC:Intervalo de confiança; ICr:Intervalo de credibilidade,  $\theta_1$ =vetor de parâmetros de desempenho e prevalência).

	$\phi$	$\theta_{1,k}$	Cenário 1: $S_2 = S_3 = 0.85$		Cenário 2: $S_2 = S_3 = 0.45$	
			EMV	Bayes	EMV	Bayes
			Média (IC 95%)	Média(ICr 95%)	Média(IC 95%)	Média(ICr 95%)
<i>Fraca</i>	0.2	$S_1$	0.500(0.47-0.53)	0.502(0.47-0.53)	0.480(0.45-0.52)	0.483(0.45-0.52)
		$S_2$	0.850(0.83-0.87)	0.856(0.83-0.88)	0.530(0.50-0.56)	0.525(0.49-0.56)
		$S_3$	0.890(0.87-0.91)	0.894(0.87-0.91)	0.510(0.48-0.54)	0.511(0.48-0.54)
	0.5	$E_1$	0.506(0.47-0.54)	0.506(0.50-0.52)	0.506(0.47-0.54)	0.506(0.50-0.52)
		$E_2$	0.957(0.94-0.97)	0.957(0.95-0.96)	0.957(0.94-0.97)	0.957(0.95-0.96)
		$E_3$	0.957(0.94-0.97)	0.957(0.95-0.96)	0.957(0.94-0.96)	0.957(0.95-0.96)
		$p$		0.100(0.094-0.106)		0.100(0.094-0.107)
<i>Moderada</i>	0.5	$S_1$	0.508(0.48-0.54)	0.508(0.47-0.54)	0.496(0.47-0.53)	0.508(0.47-0.54)
		$S_2$	0.909(0.89-0.93)	0.909(0.89-0.93)	0.540(0.51-0.57)	0.562(0.53-0.57)
		$S_3$	0.877(0.86-0.90)	0.877(0.86-0.90)	0.492(0.46-0.52)	0.510(0.48-0.54)
	0.9	$E_1$	0.497(0.47-0.53)	0.497(0.49-0.51)	0.506(0.47-0.54)	0.498(0.49-0.51)
		$E_2$	0.963(0.95-0.98)	0.962(0.96-0.97)	0.957(0.94-0.97)	0.962(0.96-0.97)
		$E_3$	0.965(0.95-0.98)	0.963(0.96-0.97)	0.954(0.94-0.96)	0.964(0.96-0.97)
		$p$		0.100(0.094-0.106)		0.098(0.092-0.104)
<i>Forte</i>	0.9	$S_1$	0.507(0.48-0.54)	0.510(0.48-0.54)	0.485(0.45-0.52)	0.516(0.48-0.55)
		$S_2$	0.905(0.89-0.92)	0.909(0.89-0.92)	0.625(0.60-0.66)	0.665(0.63-0.70)
		$S_3$	0.902(0.88-0.92)	0.905(0.89-0.92)	0.636(0.61-0.67)	0.676(0.65-0.71)
	0.9	$E_1$	0.499(0.47-0.53)	0.500(0.49-0.51)	0.506(0.47-0.54)	0.502(0.49-0.51)
		$E_2$	0.969(0.96-0.98)	0.966(0.96-0.97)	0.957(0.94-0.97)	0.965(0.96-0.97)
		$E_3$	0.971(0.96-0.98)	0.967(0.96-0.97)	0.957(0.94-0.97)	0.969(0.96-0.97)
		$p$		0.101(0.094-0.106)		0.107(0.088-0.099)

### 8.3.4 Dependência tipo Clayton em dois cenários

Quando tem-se dados com dependência Clayton fraca e as condições do cenário um, o método de máxima verossimilhança tende superestimar a sensibilidade do teste independente e de um dos testes dependentes (neste caso  $S_3$ ) enquanto tende subestimar a outra sensibilidade. As especificidades e a prevalência não apresentam viés. Com dependências maiores, as

EMV são não viesadas. O método Bayesiano apresenta um comportamento similar ao descrito com o MV no nível baixo de dependência, mas nos outros dois níveis, a tendência é subestimar as três sensibilidades, sendo maior o efeito nas sensibilidades dos testes dependentes.

Tabela 8.10: Estimadores Bayesianos e de Máxima verossimilhança para os parâmetros de desempenho sob três níveis de dependência tipo Clayton num planejamento de três testes em dois cenários. (EMV sem viés de verificação, Bayes com viés de verificação. IC:Intervalo de confiança; ICr:Intervalo de credibilidade,  $\theta_1$ =vetor de parâmetros de desempenho e prevalência).

		Cenário 1: $S_2 = S_3 = 0.85$		Cenário 2: $S_2 = S_3 = 0.45$	
		EMV	Bayes	EMV	Bayes
$\alpha$	$\theta_{1,k}$	Média (IC 95%)	Média(ICr 95%)	Média(IC 95%)	Média(ICr 95%)
0.5 <i>Fraca</i>	$S_1$	0.520(0.49-0.55)	0.512(0.48-0.54)	0.460(0.43-0.49)	0.450(0.41-0.49)
	$S_2$	0.830(0.80-0.85)	0.811(0.78-0.84)	0.460(0.43-0.49)	0.447(0.41-0.48)
	$S_3$	0.870(0.84-0.89)	0.850(0.83-0.87)	0.440(0.41-0.47)	0.411(0.38-0.45)
	$E_1$	0.503(0.47-0.53)	0.502(0.49-0.51)	0.503(0.47-0.53)	0.505(0.49-0.52)
	$E_2$	0.947(0.93-0.96)	0.947(0.94-0.95)	0.947(0.93-0.96)	0.951(0.95-0.96)
	$E_3$	0.943(0.93-0.96)	0.943(0.94-0.95)	0.943(0.93-0.96)	0.949(0.94-0.95)
	$p$			0.102(0.096-0.108)	
2.0 <i>Moderada</i>	$S_1$	0.497(0.47-0.53)	0.476(0.44-0.51)	0.484(0.45-0.52)	0.463(0.43-0.50)
	$S_2$	0.845(0.82-0.87)	0.800(0.71-0.83)	0.489(0.46-0.52)	0.397(0.36-0.43)
	$S_3$	0.859(0.84-0.88)	0.812(0.78-0.84)	0.449(0.42-0.48)	0.430(0.39-0.47)
	$E_1$	0.509(0.48-0.54)	0.507(0.50-0.52)	0.509(0.48-0.54)	0.500(0.49-0.52)
	$E_2$	0.951(0.94-0.96)	0.951(0.95-0.96)	0.951(0.94-0.96)	0.951(0.94-0.95)
	$E_3$	0.949(0.94-0.96)	0.949(0.94-0.95)	0.949(0.94-0.96)	0.952(0.95-0.96)
	$p$			0.105(0.098-0.111)	
18.0 <i>Forte</i>	$S_1$	0.509(0.48-0.54)	0.485(0.45-0.52)	0.515(0.48-0.55)	0.472(0.44-0.51)
	$S_2$	0.841(0.82-0.86)	0.788(0.76-0.82)	0.427(0.40-0.46)	0.409(0.38-0.44)
	$S_3$	0.854(0.83-0.88)	0.802(0.77-0.83)	0.442(0.41-0.47)	0.441(0.41-0.48)
	$E_1$	0.505(0.47-0.54)	0.502(0.49-0.51)	0.505(0.47-0.54)	0.501(0.49-0.51)
	$E_2$	0.951(0.94-0.96)	0.951(0.95-0.96)	0.951(0.94-0.96)	0.949(0.94-0.95)
	$E_3$	0.952(0.94-0.97)	0.952(0.95-0.96)	0.952(0.94-0.97)	0.951(0.94-0.95)
	$p$			0.101(0.099-0.112)	

No cenário 2 e com dependência baixa, o comportamento dos estimadores das sensibilidades é oposto ao observado no cenário 1. A sensibilidade do teste independente é subestimada com os dois métodos e a sensibilidade de

um dos testes dependentes apresenta um viés positivo pouco importante ( $S_3$  com o método MV e  $S_2$  com o método Bayesiano), enquanto, a outra sensibilidade é não viesada com o método MV, mas subestimada com o outro método.

Nos outros dois níveis de dependência, o comportamento é similar ao observado no primeiro cenário, observando-se que o viés do teste independente é um pouco maior quando a estimação é realizada utilizando o método Bayesiano. (Ver Tabela 8.10).



## **Capítulo 9**

# **Discussão de resultados e conclusões**

O desenvolvimento de procedimentos clínicos que permitem, com um alto nível de confiança, identificar indivíduos sob efeito de um processo de enfermidade ou infecção é um dos grandes desafios presentes na prática clínica e na saúde pública em geral. Um método diagnóstico pode se compor de um ou mais procedimentos chamados testes diagnósticos, os quais identificam as alterações sofridas pelo organismo humano quando se encontra doente ou em estado de infecção.

O resultado de um teste diagnóstico é a expressão de uma variável biológica cujo comportamento se altera pela presença de um processo de doença ou infecção e que pode ser ou não diretamente mensurável dentro de uma escala de valores contínua ou discreta. Esse resultado pode ou não ser um reflexo fiel das alterações na saúde da pessoa dependendo de múltiplos fatores associados às características próprias da variável medida e à forma de obtenção das observações, o que tornou necessário o desenvolvimento de indicadores quantitativos que permitam descrever a capacidade de correta classificação de indivíduos presente no teste para diagnóstico clínico.

Quando se desenvolve um novo teste diagnóstico para alguma doença ou infecção, é preciso avaliar a eficiência do mesmo realizando estudos de campo que consideram planejamentos para a coleta de dados com grupos (amostras) de sujeitos que apresentam características clínicas associadas à presença do fenômeno (sintomas) e grupos de sujeitos que não as apresentam. Os dados obtidos são utilizados no desenvolvimento de um modelo estatístico para estimação, no qual os parâmetros são os índices quantitativos que identificam a capacidade de classificação do teste. Estudar as características desses parâmetros e o comportamento das suas estimativas tem sido alguns dos temas de interesse dentro da pesquisa nas áreas médica e estatística. Neste momento, conta-se com um importante número de estudos sobre o tema o que tem permitido identificar problemas tanto estatísticos quanto metodológicos na realização do procedimento de estimação. No campo estatístico as pesquisas tem se concentrado no estudo de três grandes problemas: o viés de verificação, a falta de identificabilidade no modelo estatístico e a dependência entre resultados dos testes.

A falta de identificabilidade é um problema que consiste no fato de haver um número de parâmetros para estimar maior do que o número de observações disponíveis para realizar a estimação. Esse problema foi amplamente abordado por Walter e Irwing (1988) numa revisão sobre os procedimentos de estimação de parâmetros de testes, concluindo-se que a falta de identificabilidade só está presente quando se analisam dados obtidos com planejamentos que incluem um ou dois testes sob avaliação e um padrão-ouro (ou um teste de referência) para verificação. Com três ou mais testes não é possível ter falta de identificabilidade em situações de estimação da prevalência e das medidas de desempenho. Inicialmente, a estratégia utilizada por vários autores como Vacek (1986), para obter as estimativas usando máxima verossimilhança, foi colocar restrições num subconjunto de parâmetros e assumi-los como conhecidos.

Na perspectiva Bayesiana, o problema tem sido contornado assumindo-se distribuições a priori informativas sobre um subconjunto ou o conjunto completo de parâmetros alternativa que tem como limitante o fato de se obter estimativas cuja amplitude de valores está limitada ao posto da distribuição a priori utilizada.

A presença de viés de verificação é o problema mais estudado, tanto na área estatística quanto na área médica, dada a importância que tem seus efeitos sobre as estimativas dos parâmetros, que pode ter fortes implicações na saúde pública. Em revisões realizadas com estudos publicados em revistas de pesquisa médica, Gupta e Roehrborn (2004) expressam que, entre 1302 artigos publicados em grandes revistas médicas como, o *England Journal of Medicine*, somente 46% dos estudos utilizaram alguma estratégia para contornar o viés de verificação. Mais recentemente, Cronin e Vickers (2008) encontraram que um grande número das revisões sistemáticas sobre avaliação de testes para diagnóstico tem se concentrado na proporção de estudos nos quais o modelo estatístico não considera a correção do viés de verificação. Os autores citam alguns exemplos, como o de uma revisão de estudos pediátricos realizados entre 1987 e 1989, nos quais 40% (15/42) apresentava resultados com viés de verificação; e da revisão de 112 estudos realizados entre 1978 e 1983, dos quais só 51 (46%) apresentaram ajustes aos dados para eliminar o viés de verificação. De acordo com esses autores, conclui-se que, nos estudos realizados recentemente, a correção do viés aparece com maior frequência.

A dependência entre os resultados é um assunto que tem sido abordado mais recentemente. A maioria dos autores assume estrutura binária e dependência suscetível de ser modelada usando a covariância como parâmetro. Somente num dos artigos revisados (Brenner, 1996) considerou-se o uso de testes diagnósticos que respondem a traços contínuos.

Nesta tese, foram revisados 52 artigos publicados em revistas especia-

lizadas na área de metodologias estatísticas e cinco artigos publicados em revistas cujo público alvo são clínicos e profissionais da saúde.

Nos artigos com propostas de metodologia estatística, foi encontrada uma ampla gama de aproximações para contornar o problema do viés de verificação, que incluem o uso de variáveis latentes (discretas e contínuas) e diferentes formas de reparametrizações. Muitas das propostas apresentadas pelos autores incluem procedimentos para contornar os problemas da falta de identificabilidade e da falta de independência entre testes. O objetivo da tese é estudar o último problema e, a partir da revisão realizada, pode-se concluir que:

- A maioria dos estudos tem desconhecido que muitos métodos de diagnóstico clínico incluem a medição de traços biológicos cuja resposta é expressa em escala contínua e que, devido ao fato de serem medidos no mesmo indivíduo, esses traços necessariamente apresentam algum tipo de dependência que pode ou não ser explicada como um fenômeno de comportamento linear ou de concordância.
- Muitas propostas apresentadas para contornar o problema de dependência partem do pressuposto de que os testes tem resposta binária, sem considerar que as observações tomam essa apresentação depois de serem dicotomizadas por meio de um ponto de corte estabelecido a partir de critérios clínicos.
- Dentro das propostas apresentadas para estudar a dependência, geralmente são utilizadas reparametrizações complexas e modelos com variáveis latentes que exigem o uso de métodos iterativos computacionalmente complexos para obter os valores das estimativas.
- Os autores que consideraram a continuidade das variáveis que compõem os testes, assumiram que as mesmas ajustavam-se à distribuição

normal bivariada de probabilidades para desenvolver o modelo de estimação, pressuposto que em muitas situações de diagnóstico clínico pode não se cumprir.

A composição e estrutura do modelo estatístico para a estimação deve considerar a presença da dependência entre as variáveis medidas como um parâmetro a mais para ser estimado e cujo efeito deve ser isolado para se obter os verdadeiros valores dos parâmetros de interesse (prevalência, sensibilidades e especificidades). Quando as estimativas são obtidas utilizando-se os resultados binários, perde-se uma importante quantidade da informação contida nos dados contínuos e a estrutura de dependência entre variáveis não aparece de modo evidente no modelo proposto. Essa situação só não acontece quando a distribuição de probabilidade dos traços biológicos medidos é uma Normal bivariada e a relação entre os mesmos é considerada linear. Nesses casos, a covariância das variáveis binárias obtidas depois da dicotomização tem uma relação funcional com o coeficiente de correlação de Pearson das variáveis contínuas originalmente medidas. Por outro lado, pode acontecer que as análises iniciais dos dados não ofereçam suficiente evidência para assumir as hipóteses de normalidade e dependência linear, de modo que a proposta de análise referida não é válida, sendo necessário utilizar outras formas de abordar o problema.

Baseado no que foi exposto, torna-se interessante a proposta de utilizar funções cópula, que modelam diferentes tipos de dependência expressáveis ou não em termos de linearidade e concordância no estudo a dependência entre os resultados dos testes que compõem um método para diagnóstico. Algumas das características do modelo de estimação obtido utilizando essa proposta são:

- Apresenta uma reparametrização que permite colocar em evidência direta os parâmetros numa função de verossimilhança correspondente

a uma distribuição multinomial com número de componentes igual ao número de combinações de resultados de testes e do padrão-ouro.

- A reparametrização possibilita a obtenção direta das estimativas de todos os parâmetros no modelo, sem precisar de transformações, o que é uma vantagem frente a outras reparametrizações usadas por autores como Georgiadis et al. (2003) e Böhning e Patilea (2008), que definiram o parâmetro de dependência como uma função de algumas das probabilidades observadas para depois obter as estimativas dos parâmetros de desempenho e da prevalência como quantidades condicionadas no valor da dependência estimada.
- O modelo proposto não precisa pressupor distribuições de probabilidade para as marginais da distribuição conjunta, pode ser desenvolvido com os dados contínuos uniformizados (utilizando-se a transformação integral de probabilidade) e dicotomizados, pois, embora o ajuste seja realizado com os dados binários, a estrutura de dependência das variáveis contínuas é conservada no modelo.
- Em muitas situações práticas, estimar o valor do parâmetro de dependência não parece ser um aspecto relevante de pesquisa já que geralmente, o interesse está centrado na estimação da prevalência e dos parâmetros de desempenho dos testes. Porém, considerar a natureza quantitativa das variáveis que geram os dados binários facilita a compreensão do efeito que tem a dependência sobre as estimativas, implicando que o modelo, além de isolar o efeito desta característica para apreciar melhor os valores dos indicadores de qualidade, também estima o valor e o sentido da mesma, acrescentando informação valiosa para entender o fenômeno biológico considerado como facilitador do estudo da doença ou infecção.

- As funções cópula têm sido extensamente utilizadas em outras áreas, como as finanças e a hidrologia, para modelar dependência entre conjuntos de variáveis contínuas, mas na medicina são praticamente desconhecidas.

No capítulo cinco apresentaram-se os resultados da comparação entre o comportamento dos índices para a medição da dependência entre variáveis binárias, desenvolvidos por Böhning e Patilea (2008), a covariância e os parâmetros de dependência de duas funções cópula.

Os resultados permitem concluir que para esses índices, dada a natureza das variáveis (binárias), existe uma estreita relação linear entre a covariância e um dos índices, embora os postos de valores de cada um deles sejam diferentes. Com os parâmetros de dependência das funções cópula FGM e Gumbel, encontrou-se que não existe relação linear entre os índices. Portanto, quando os testes diagnósticos respondem a variáveis contínuas com estrutura de dependência modelável por alguma dessas cópulas, os índices de Böhning e Patilea (2008) e a covariância binária podem apresentar informação distorcida sobre a força e o grau da dependência e em muitos casos podem levar à conclusão errada de independência entre os resultados dos testes.

A proposta de análise de dados apresentada é colocada dentro do paradigma Bayesiano da inferência estatística. Nesse paradigma, as crenças e informações não diretamente expressas em forma de dados que são produto de um experimento, são incorporadas no modelo de estimação através da elicitación de uma distribuição de probabilidades que, espera-se, seja o reflexo da distribuição do comportamento dos conhecimentos a respeito do parâmetro de interesse. Portanto, o procedimento de elicitación parte do pressuposto de que na fase de desenvolvimento do modelo de estimação ou está presente um especialista com conhecimento empírico e subjetivo sobre

o fenômeno de estudo ou que há disponível dados e informação histórica publicada sobre o tema. Nesta pesquisa, encontrou-se que há situações em que não é possível ter especialista nem dados publicados, ou a informação que se possui é tão pobre que não pode ser utilizada na elicitação da distribuição a priori, limitantes presentes na estimação Bayesiana de parâmetros de dependência tipo cópula, funções de uso relativamente recente na pesquisa aplicada. Com base nessas limitações, no capítulo seis foi proposto um procedimento para elicitação de distribuições a priori com as seguintes características:

- Constrói-se informação subjetiva sobre o parâmetro a ser estimado, utilizando informação publicada ou empírica (de um especialista) de funções do parâmetro ou de parâmetros relacionados com aquele a ser estimado (por exemplo, o tau de Kendall e o parâmetro de dependência de uma cópula) e usar a mesma para obter hiperparâmetros da distribuição a priori;
- Dada uma situação de absoluto desconhecimento sobre o comportamento a priori do parâmetro a ser estimado, avalia-se diferentes cenários de distribuições a priori,

Para se avaliar a eficiência do procedimento proposto, tomou-se a família Beta (a,b) como exemplo de aplicação e as formas distribucionais obtidas foram comparadas com aquelas obtidas utilizando-se um outro procedimento descrito na literatura. Os resultados da comparação permitem concluir que; com o procedimento proposto, é possível se obter distribuições a priori que contém maior concentração de valores do parâmetro ao redor de um valor estabelecido a priori como mais provável e essas distribuições contém uma quantidade de informação respecto do parâmetro maior à contida nas distribuições obtidas com o procedimento concorrente. Porém, é importante ressaltar algumas limitações encontradas como:

1. Assume-se a média da distribuição a priori como valor de referência para as estimativas e essa medida apresenta problemas de robustez em situações de forte assimetria na forma da distribuição.
2. Assume-se que os valores do parâmetro de interesse tem probabilidades que tendem rapidamente para zero nas caudas. Porém, nos limites do espaço paramétrico a probabilidade alocada nas caudas concentra-se nesses valores do parâmetro, gerando-se distribuições truncadas nos extremos da distribuição.
3. O procedimento é aplicável com distribuições cujos parâmetros podem ser expressos como funções dos primeiros momentos populacionais.
4. Obter um bom modelo para a estimação dependerá fortemente do método de seleção de modelos utilizado para escolher o melhor ajuste a posteriori aos dados.

Embora a proposta de elicitação apresente limitações, a mesma pode ser bastante útil em casos de ausência total de informação a priori sobre o parâmetro de interesse e permite obter uma primeira informação sobre uma amplitude de valores para o mesmo.

Como foi apresentado, o procedimento utiliza a forma bilateral da desigualdade de Chebyshev. Porém, com os intervalos que contem os extremos do espaço paramétrico, esta forma implica truncar as respectivas distribuições a priori obtidas o qual dificulta o processo quando o proporção de interesse está perto desses valores. Uma alternativa nesses casos, é utilizar a forma unilateral da desigualdade (para mais detalhes ver Ross, 2006, p.446.).

A inclusão da distância de Kullback-Leibler como critério de seleção da melhor distribuição a priori é uma parte do procedimento que requer maior aprofundamento, já que na bibliografia consultada não foram encontrados

outros estudos com esse tipo de aplicação. Ficaria como objetivo para posterior estudo comparar a eficiência dessa forma de seleção de modelos com outras encontradas na literatura como, os fatores de Bayes ou as análises de sensibilidade. Num dos exemplos apresentados, construíram-se de forma arbitrária três intervalos no processo de elicitación, mas qualquer outra quantidade de intervalos poderia ser considerada. Coelho e Menezes (2001) desenvolveram um algoritmo para elicitar distribuições a priori que inclui uma proposta para a construção de intervalos que podem ser utilizados na estimação Bayesiana de parâmetros.

Para ilustrar o funcionamento do modelo de estimação proposto, tomou-se dois conjuntos de dados publicados na bibliografia encontrada sobre a estimação de parâmetros de testes diagnósticos, resultados esses que aparecem no capítulo sete.

A respeito do primeiro exemplo, a capacidade do PSA ( $T_1$  neste trabalho) como teste diagnóstico para classificar indivíduos com câncer tem sido amplamente estudada. Punglia et al. (2003) avaliaram o PSA como teste diagnóstico utilizando diferentes pontos de corte e correção para viés de verificação por meio de curvas ROC, em homens de dois grupos de idades, maiores e menores de 60 anos. Quando avaliaram o ponto de corte de 4.1 ng/ml (valor tomado como ponto de referência por Smith et al, 1997), em homens com menos de 60 anos, o PSA apresentou uma sensibilidade de 0.18 e uma especificidade de 0.98, enquanto que, para o outro grupo, a sensibilidade foi de 0.35 e a especificidade de 0.88. As estimativas da sensibilidade do segundo grupo coincidem com os valores obtidos ajustando-se um modelo de cópula FGM ou Gumbel com distribuições a priori informativas para todos os parâmetros, embora, as estimativas da especificidade com os modelos cópula sejam maiores que as obtidas no estudo de Punglia. Esses autores não apresentam intervalos de confiança, o que não permite um maior grau de comparação entre os resultados.

Martinez et al. (2005) ajustaram um modelo Bayesiano com esse mesmo conjunto de dados, utilizando a covariância binária com distribuição a priori Beta(1/2, 1/2) como parâmetro de dependência e distribuições a priori informativas dependentes das observações para os outros parâmetros. As estimativas para as médias e os intervalos com 95% de credibilidade obtidos para o PSA e o DRE nesse estudo foram, respectivamente:  $S = 0.51$ , (34.7 – 60.3),  $E = 0.95$ , (0.948 – 0.955),  $S = 0.36$ , (0.25 – 0.44) e  $E = 0.94$ , (0.93 – 0.94) valores que coincidem com os obtidos ajustando-se um modelo com a cópula FGM e distribuições a priori não informativas nos parâmetros de desempenho e prevalência.

De acordo com os resultados apresentados no capítulo sete, dois dos modelos avaliados mostraram um bom ajuste aos dados de câncer (sob viés de verificação), o modelo com covariância e o modelo com dependência Clayton.

Com o primeiro, as estimativas apresentam uma forte influência da distribuição a priori utilizada, enquanto no segundo a média das estimativas não se altera quando se modifica a forma de alocação das distribuições a priori, mas as regiões de credibilidade são mais estreitas quando se colocam distribuições a priori informativas sobre todos os parâmetros de interesse. De outro lado, se colocar distribuições a priori informativas sobre o conjunto de parâmetros mostrou em todos os modelos um forte efeito sobre as estimativas das sensibilidades, produzindo em alguns casos diminuições de até 100% no valor da estimativa.

Com esses dados, o modelo ajustado com a covariância apresenta valores bastante baixos para as estimativas do parâmetro de dependência, resultado que concorda com aquele obtido por Böhning e Patilea (2008). Porém, a dependência estimada pelo modelo de cópula Clayton indica que a relação entre os resultados dos testes pode ter uma concordância próxima a 0.5 (em termos do tau de Kendall), de modo que seria errado considerar a dependên-

cia entre os testes como fraca ou irrelevante.

No segundo exemplo apresentado, utilizaram-se dados de Infecção no trato urinário em crianças menores de 11 anos. Com este conjunto de dados, colocou-se em evidência as dificuldades do DIC como critério de discriminação entre modelos. Os dez modelos selecionados como melhores ajustes apresentaram valores de DIC similares, o que dificulta a seleção do melhor ajuste aos dados. Com esses dados os modelos com covariância e cópula Clayton apresentaram resultados bastante parecidos e a presença de distribuições a priori informativas em todos os parâmetros influencia de maneira importante os resultados para as especificidades, sem afetar as estimativas dos outros parâmetros. Dada a dificuldade para selecionar um dos modelos utilizando o DIC e o CV, decidiu-se atender ao raciocínio lógico de que os níveis de nitritos e de esterasa leucocitica em sangue são variáveis medidas em escala contínua no mesmo indivíduo, por conseguinte, a dependência estaria melhor modelada pela cópula do que pela covariância.

Os dois modelos coincidem no fato de confirmar a hipótese de dependência homogênea entre as populações e de apresentar estimativas com valores muito baixos para o parâmetro de dependência, indicando que a relação entre os resultados dos testes é fraca e positiva ( $\tau \cong 0.15$ ).

As estimativas das especificidades e a prevalência obtidas com os modelos usando covariância e a cópula Clayton apresentam diferenças dependendo da forma como sejam alocadas as distribuições a priori. Quando se assumem distribuições a priori informativas para a dependência e não informativas para os outros parâmetros, os resultados obtidos com ambos modelos coincidem com os apresentados por Ali et al. (2007).

Nesse estudo, não foram apresentados intervalos de confiança para as estimativas da prevalência e para os parâmetros de desempenho dos dois testes. Portanto, tomaram-se os valores inferior e superior dos cinco estudos apresentados por esses autores para se obter um intervalo com o qual

comparar os resultados obtidos neste estudo. Quando são utilizadas distribuições a priori informativas sobre todos os parâmetros, o modelo cópula Clayton apresenta estimativas para as especificidades menores do que as apresentadas no conjunto de resultados encontrado nesse estudo, e a estimativa da prevalência fica inserida num intervalo menos amplo de valores, a saber:  $E_1 \in (56\% - 80\%)$ ,  $E_2 \in (46\% - 73\%)$  e  $p \in (50\% - 66\%)$  no modelo com cópula, em comparação com  $E_1 \in (88\% - 100\%)$ ,  $E_2 \in (58\% - 93\%)$  e  $p \in (4\% - 67\%)$  no conjunto de estudos avaliado por Ali et al. (2007). A respeito das estimativas para as sensibilidades, as amplitudes de valores obtidos com os modelos propostos são similares às observados nos postos de valores formados com os resultados do outro estudo, embora as regiões de credibilidade têm uma amplitude menor de valores. As estimativas das sensibilidades dos testes N e LE oscilam entre (29%-73%) e (79%-100%), respectivamente no outro estudo, enquanto que, com o modelo que utiliza cópula Clayton (sem importar a alocação de distribuições a priori), as estimativas oscilam entre (29%-49%) e (79%-92%).

Uma característica deste estudo, que considera a dependência entre traços biológicos expressos em escala contínua e ajusta um modelo de estimação utilizando dados binários, é a dificuldade de ter dados reais com dependência modelável usando algum dos três tipos de função cópula, o que se complexifica mais quando se precisa de dados com diferentes níveis dessa dependência; razão pela qual realizou-se um estudo de simulação que assume planejamentos com dois e três testes (dois deles com dependência tipo cópula) de triagem, além de um padrão-ouro.

Sobre o estudo utilizando dois testes de triagem com dependência modelável com funções cópula FGM e Gumbel, pode-se dizer que:

- A dependência tipo cópula nos dados dicotomizados aumenta o viés de estimação, que é maior quando a forma de dependência é mais forte

e o viés de verificação está presente. Dependências tipo FGM podem subestimar algum subconjunto dos parâmetros (as sensibilidades) e as dependências tipo Gumbel superestimam todos os parâmetros.

- Dadas as características do planejamento para a coleta dos dados, o analista de dados pode se encontrar frente a dois possíveis erros no desenvolvimento do modelo de estimação. Ele pode assumir que os resultados entre os testes são independentes ou pode assumir um modelo de dependência com estrutura binária e usar a covariância como parâmetro para estimar. Se o modelo proposto assume independência entre resultados, o viés de verificação não apresenta um efeito importante sobre as estimativas. Porém, a dependência gera algum tipo de viés de estimação que será maior ou menor segundo o tipo de dependência. Se se ajusta modelos com covariância, apresenta-se um forte efeito da distribuição a priori sobre as estimativas, o que faz que o método utilizado para selecionar o modelo de melhor ajuste seja de muita importância.
- Embora o viés de estimação esteja presente quando se utilizam diferentes distribuições a priori, a força do mesmo é acrescentada com a presença de viés de verificação e o erro na elicitação da distribuição a priori.
- Se os resultados em escala contínua tem uma dependência tipo FGM em nível baixo, o modelo com covariância consegue se ajustar bem e os resultados obtidos são bastante próximos ao esperado (não importando a distribuição a priori utilizada). A capacidade de ajuste se perde com o aumento do nível de dependência.
- Com dependências do tipo Gumbel, o modelo ajustado com a covariância não consegue ajustar bem os dados nem quando o posto de valores

da distribuição a priori alocada inclui o verdadeiro valor do parâmetro. Nesses modelos, as estimativas apresentam valores menores aos esperados no caso de se ajustar um modelo com o parâmetro de dependência correto.

Na segunda parte do estudo de simulação, avaliaram-se os níveis de dependência de três funções de cópula em situações em que a triagem é realizada com um teste independente e dois testes dependentes. Os resultados obtidos utilizando algoritmo Metropolis-Hastings e cadeias de Markov são comparados com os obtidos por máxima verossimilhança, além da comparação do efeito de três níveis de dependência. A respeito dessa parte, tem-se as seguintes observações:

- Os três tipos de dependência apresentam algum tipo de viés de estimação sobre os parâmetros, mas dependências do tipo FGM além, de afetar as estimativas dos testes dependentes, também afetam a sensibilidade do teste independente.
- Em condições de independência ou dependência baixa e moderada com as estruturas de cópula estudadas e viés de verificação presente, os valores das estimativas Bayesianas são quase os mesmos observados ao usar método de máxima verossimilhança em ausência de viés de verificação.

Portanto, o procedimento Bayesiano utilizando variável latente e distribuições a priori não informativas sobre o conjunto de parâmetros é uma excelente alternativa para se obter as estimativas de forma mais simples em comparação com os procedimentos aplicados sob enfoque frequentista, que em condições de independência precisa da aplicação de algoritmos com métodos iterativos para o mesmo fim. Não é possível concluir aqui a respeito da estimação dos parâmetros usando máxima

verossimilhança quando se tem dependência tipo cópula e viés de verificação presente, já que ainda não se conhecem estudos sobre essa matéria.

- O viés de estimação observado quando se acrescenta um teste independente é menor ao observado em planejamentos que não consideram essa alternativa, efeito evidenciado nos dados ajustados com a cópula Gumbel (o viés de estimação relativo máximo é de 61% com dois testes e diminui para 50% quando se tem três testes). Esse resultado coincide com o afirmado por Torrance e Rynard (1997) que estudaram planejamentos com três ou mais testes de natureza binária, concluindo que acrescentar um ou mais testes independentes num planejamento no qual os outros dois testes apresentam dependência nas respostas diminui o viés de estimação nos parâmetros de interesse, mas esses autores não quantificam o nível de diminuição.
- A dependência não apresenta um efeito importante sobre a estimativa da prevalência, mas sim sobre as estimativas dos parâmetros de desempenho e esse efeito varia com o aumento do grau de dependência e com a capacidade que tem os testes para identificar verdadeiros doentes. Em testes para triagem com sensibilidade alta, o menor valor do viés relativo de estimação foi de 1.4% observado para dependência FGM fraca e o máximo valor observado foi de 7.3% na dependência Clayton forte. No caso de testes com pouca capacidade para detectar doentes, o viés de estimação relativo varia entre 5.6% para o modelo FGM e 50% no modelo Gumbel.

Então, num planejamento sob viés de verificação que considera testes com sensibilidade baixa, a dependência tipo cópula tem um efeito sobre as estimativas dos parâmetros de desempenho maior que aquele observado quando os testes têm uma sensibilidade próxima a 100%.

Gupta e Roehburn (2004) afirmaram que, em estudos com viés de verificação do tipo considerado neste projeto, as sensibilidades aumentam e as especificidades diminuem, mas esses autores não quantificam o viés de estimação e seus resultados aplicam para estudos com um ou dois testes de triagem.

Como uma conclusão geral do trabalho, pode-se dizer que, sempre que um estudo de avaliação de testes diagnósticos de triagem considera a mensuração de traços biológicos contínuos com posterior dicotomização num mesmo indivíduo, o analista deve realizar uma primeira análise de dados utilizando métodos gráficos com as medições em escala contínua para encontrar alguma forma de dependência entre as mesmas. Muitos dos métodos tradicionais não permitem obter informação sobre dependências distintas à linear, como também pode ser que os dados acrescentem pouca ou nenhuma evidência de normalidade bivariada. Por conseguinte, é importante considerar uma exploração com gráficos como os Kendall plots e outros desenvolvidos na literatura (ver Genest and Boies, 2003) para detectar dependências com estruturas não lineares ou de concordância. Em caso de se encontrar algum tipo de dependência não expressável com os coeficientes conhecidos (por exemplo,  $\rho$  de Pearson,  $\rho$  de Spearman e  $\tau$  de Kendall), avaliar alguns tipos de funções cópula como alternativa de modelagem.

Neste projeto, utilizaram-se planejamentos de coleta de dados que consideram um procedimento padrão-ouro totalmente livre de erro na classificação de indivíduos, caso que pode não ser tão comum na prática médica. É importante considerar esta situação antes de ajustar algum tipo de modelo de estimação, já que o fato de ter um padrão-ouro que não pode ser considerado perfeito acrescenta o viés de verificação dentro do planejamento, e o viés de estimação pode ser maior ao observado nas situações estudadas.

O planejamento com três testes para diagnóstico e um padrão ouro é aparentemente incomum, mas é importante observar que geralmente a primeira avaliação clínica do médico não é considerada um procedimento de diagnóstico. O caso simulado no capítulo oito se ajustaria à situação em que o médico tem uma opinião reservada a respeito do processo de doença (infecção) e coloca as mesmas chances para a presença-ausência do mesmo antes de pedir os testes para diagnóstico cujo desempenho será avaliado e o padrão-ouro.

# Referências Bibliográficas

- [1] ACHCAR, Jorge A.; MARTINEZ, Edson; LOUZADA N. Francisco. Binary data in the presence of covariates and misclassifications: A Bayesian approach. **Brazilian Journal of Probability and Statistics**. v.19, p.65-84, 2005.
- [2] ALBERT, Paul; DODD, Lori. A cautionary note on the robustness of latent class models for estimating diagnostic error without a gold standard. **Biometrics**. v.60, p.427-435, 2004.
- [3] ALBERT, Paul; McSHANE, Lisa; SHIH, Joanna and The U.S. National Cancer Institute Bladder Tumor Marker Network. Latent class modeling approaches for assessing diagnostic error without a gold standard: with application to p53 immunohistochemical assays on bladder tumors. **Biometrics**. v.57, p.610-619, 2001.
- [4] ALI, Sadika; MOODAMBAIL, Abdul Rehman; HAMRAH, Eman; BINNAKHI, Hanan; SADEQ, Sameera. Reliability of rapid dipstick test in detecting urinary tract infection in symptomatic children. **Kuwait Medical Journal**. v.39, p.36-38, 2007.
- [5] AMBLARD, Cécile; GIRARD Stéphane. Symmetry and dependence properties within a semiparametric family of bivariate copulas. **Journal of Nonparametric Statistics**. v.14, p.715-727, 2002.

- [6] AMBLARD, Cécile; GIRARD Stéphane. Estimation procedures for semiparametric family of bivariate copulas. **Journal of Computational and Graphical Statistics**. v.14, p.363-377, 2005.
- [7] AMBLARD, Cécile; GIRARD, Stéphane. A new extension of bivariate FGM copulas. **Metrika**. v.70, p.1-17, 2009.
- [8] ARAGON CASALE, Davi; MARTINEZ, Edson; ACHCAR, Jorge. Bayesian estimation for performance measures of two diagnostic tests in the presence of verification bias. **Journal of Biopharmaceutical Statistics**. v.20, p.821-834, 2010.
- [9] BAIRAMOV, Ismihan; KOTZ, Samuel. Dependence structure and symmetry of Huang-Kotz FGM distributions and their extensions. **Metrika**. v.56, p.55-72, 2002.
- [10] BAKER, Stuart. Evaluating multiple diagnostic tests with partial verification. **Biometrics**. v.51, p.330-337, 1995.
- [11] BEGG, Colin; GREENES, Robert. Assessment of diagnostic tests when disease verification is subject to selection bias. **Biometrics**. v.39, p.207-215, 1983.
- [12] BEGG, Colin. Biases in the assessment of diagnostic tests. **Statistics in Medicine**. v.6, p.411-423, 1987.
- [13] BEGG, Colin; McNEIL, Barbara. Assessment of radiologic tests: control of bias and other design considerations. **Radiology**. v.167, p.565-569, 1988.
- [14] BERNARDO José; SMITH, Adrian. **Bayesian Theory**. John Wiley and Sons, England, 1994.

- [15] BERTNASKY, Sasha; JOSEPH, Lawrence; BÉLISLE, Patrick; BOIVIN, Jean-Francois; RAGHU, Rajan; MOORE, Andrew; CLARKE, Ann. Bayesian modelling of imperfect ascertainment methods in cancer studies. **Statistics in Medicine**. v.24, p.2365-2379, 2005.
- [16] BEST Nicky; COWLES Mary; VINES Karen. **CODA: Convergence diagnosis and output analysis software for Gibbs Sampling output**. Version 0.3. Cambridge: MRC Biostatistics Unit. 1995.
- [17] BLACKSTONE, Eugene; LAUER, Michael. Caveat emptor: The treachery of work-up bias. **The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery** v.128, n.3. p.341-344, 2004.
- [18] BÖHNING, Dankmar; PATILEA, Valentin. A capture-recapture approach for screening using two diagnostic tests with availability of disease status for the test positives only. **Journal of American Statistical Association**. v.103, n.481, p.212-221, march, 2008.
- [19] BRENNER Hermann. How independent are multiple "independent" diagnostic classifications?. **Statistics in Medicine**. v.15, p.1377-1386, 1996.
- [20] BUCK, Alfred; Gart, John. Comparison of screening test and a reference test in epidemiological studies. I. Indices of agreement and their relation to prevalence. **American Journal of Epidemiology**. v.83, p.586-592, 1966.
- [21] BUZOIANU, Manuela, KADANE, Joseph. Adjusting for verification bias in diagnostic test evaluation: A Bayesian approach. **Statistics in Medicine**. v.27, p.2453-2473, 2008.
- [22] CHALONER, Kathryn, DUNCAN, George. Assessment of a Beta prior distribution: PM Elicitation. **The Statistician**. v.32, p.174-180, 1983.

- [23] CHENG, Hong; MACALUSO Maurizio. Comparison of the accuracy of two tests with a confirmatory procedure limited to positive results. **Epidemiology**. v.8, p.104-106, 1997.
- [24] CLAYTON, D.G. A model for association in bivariate life tables and its application in epidemiological studies of familial tendency in chronic disease incidence. **Biometrika**. v.65, p.141-151, 1978.
- [25] CRONIN, Angel; VICKERS, Andrew. Statistical methods to correct for verification bias in diagnostic studies are inadequate when there are few false negatives: a simulation study. **BMC Medical Research Methodology**. v.8, n.75, 2008.
- [26] DENDUKURI, Nandini; JOSEPH, Lawrence. Bayesian approach to modelling the conditional dependence between multiple diagnostic tests. **Biometrics**. v.57, p.158-167, 2001.
- [27] DOS SANTOS, Carlos A.; ACHCAR, Jorge A. A Bayesian analysis for bivariate weibull distributions derived from copula functions in the presence of covariates and censored data. **Advances and Applications in Statistics**. v.15, n.1, p. 1-25, 2010.
- [28] DUPUIS, Debbie. Using copulas in hydrology: Benefits, cautions and issues. **Journal of Hydrologic Engineering**. v12, n.4, p.381-393, July, 2007.
- [29] ENØE, Claes; GEORGIADIS, Marios; JOHNSON, Wesley. Estimation of sensitivity and specificity of diagnostic tests and disease prevalence when the true disease state is unknown. **Preventive Veterinary Medicine**. v.45, p.61-81, 2000.
- [30] FARLEY, D.J.G. The performance of some correlation coefficients for a general bivariate distribution. **Biometrika**. v.47, p.307-323, 1960.

- [31] FISHER, Matthias; KLEIN, Ingo. Constructing generalized FGM copulas by means of certain univariate distributions. **Metrika**. v.65, p.243-260, 2007.
- [32] FRYBACK, Dennis. Baye's theorem and conditional nonindependence of data in medical diagnosis. **Computers and Biomedical Research**. v.11, p.423-434, 1978.
- [33] GARRET, Elizabeth; EATON, William; ZEGER, Scott. Methods for evaluating the performance of diagnostic tests in the absence of a gold standard: a latent class model approach. **Statistics in Medicine**. v.21, p.1289-1307, 2002.
- [34] GART, John; BUCK, Alfred. Comparison of a screening test and reference test in epidemiologic studies. II. A probabilistic model for the comparison of diagnostic tests. **American Journal of Epidemiology**. v.88, p.593-602, 1966.
- [35] GASTWIRTH, Joseph; JOHNSON, Wesley; RENEAU, Dana. Bayesian analysis of screening data: Application to AIDS in blood donors. **The Canadian Journal of Statistics**. v.19, n.2, p.135-150, 1991.
- [36] GAVASAKAR, Umesh. A comparison of two elicitation methods for a prior distribution for a Binomial parameter. **Management science**. v.34, n.6, p.784-790, june 1988.
- [37] GENEST, Christian; BOIES, Jean-Claude. Detecting Dependence with Kendall plots. **The American Statistician**. v.57, n.4, p.275-284, November, 2003.

- [38] GENEST, Christian; QUESSY, Jean-Francois; REMILLARD, Bruno. Goodness of fit procedures for copula models based on the probability integral transformation. **Scandinavian Journal of Statistics**. v.33, p.337-366, 2006.
- [39] GENEST, Christian; FAVRE, Anne-Catherine. Everything you always wanted to know about copula modeling but were afraid to ask. **Journal of Hydrologic Engineering**. v.12, n.4, 347-368, July-August 2007.
- [40] GEORGIADIS, Marios; JOHNSON, Wesley; GARDNER, Ian; SINGH, Ramanpreet. Correlation-adjusted estimation of sensitivity and specificity of two diagnostic tests. **Journal of the Royal Statistical Society: Series C (Applied Statistics)**. v.52, p.63-76, 2003.
- [41] GOETGHEBEUR, Els, LINEV, Jan, BOELAERT, Marleen, VAN DER STUYFT, Patrick. Diagnostic test analyses in search of their gold - standard: latent class analyses with random effects. **Statistical Methods in Medical Research**. v.9, p.231-248, 2000.
- [42] GUMBEL, E.J. Bivariate exponential distributions. **Journal of the American Statistical Association**. v.55, p.698-707, 1960.
- [43] GUPTA, Amit; ROEHRBORN, Claus. Verification and incorporation biases in studies assessing screening tests: prostate-specific antigen as an example. **Urology**. v.64, n.1, p.106-116, July, 2004.
- [44] HOMBURGUER, F.; PFEIFFER, Paul; PAGE, Otto; RIZZONE, George; BENOTTI, Joseph. Evaluation of diagnostic tests for cancer. **Cancer**. p.15-25, January 1950.
- [45] HUI, Siu; WALTER, Stephen. Estimating the error rates of diagnostic tests. **Biometrics**. v.36, p.167-171, 1980.

- [46] HUI, Siu; ZHOU, Xiao. Evaluation of diagnostic tests without gold - standard. **Statistical Methods in Medical Research**. v.7, p.354-370, 1998.
- [47] JOHNSON, Mark. **Multivariate Statistical Simulation**. John Wiley and Sons, 1987.
- [48] JOHNSON, N.L., KOTZ, Samuel. On some generalized Farley-Gumbel-Morgenstern distributions. **Communications in Statistics**. v.4 p.415-427, 1975
- [49] JOHNSON, N.L., KOTZ, Samuel. On some generalized Farley-Gumbel-Morgenstern distributions II: Regression, correlation and further generalizations. **Communications in Statistics**. v.6 p.485-496, 1977
- [50] JOHNSON, Wesley; GATSWIRTH, Joseph. Bayesian inference for medical screening tests: Approximations useful for the analysis of Acquired Immune Deficiency Syndrome. **Journal of Royal Statistical Society, Series B**. v.53, n.2, p.427-439, 1991.
- [51] JOSEPH, Lawrence; GYORKOS, Theresa; COUPAL, Louis. Bayesian estimation of disease prevalence and the parameters of diagnostic tests in the absence of a gold standard. **American Journal of Epidemiology**. v.141, p.263-272, 1995.
- [52] JOSEPH, Lawrence; GYORKOS, Theresa. Inferences for likelihood ratios in the absence of a "Gold Standard". **Medical Decision Making**. v.16, p.412-417, 1995.
- [53] KUMAR, Pranesh; SHOUKRI, Mohamed. Evaluating aortic stenosis - using the archimedean copula methodology. **Journal of Data Science**. v.6, p.173-187, 2008.

- [54] McNEIL, Alexander; FREY, Rüdiger; EMBRECHTS, Paul. **Quantitative Risk Management: Concepts, Techniques and Tools**. Princeton University Press, 2005 apud SCHMITDT Thorsten. Coping with Copulas. In: RANK Jörn (org.). **Copulas: From theory to application in finance**. Edited by Rank Jörn Director of d-fine, one of Europe's leading financial service consulting firms. December 2006.
- [55] MANTEL, Nathan. Evaluation of a class of diagnostic tests. **Biometrics**. v.7, p.240-246, 1951.
- [56] MARTINEZ, Edson; ACHCAR, Jorge; LOUZADA NETO, Francisco. Análise Bayesiana do desempenho de dois testes diagnósticos quando indivíduos com resultados negativos em ambos os testes não são verificados por um padrão-ouro. **Revista Brasileira de Biometria**. v.22, n.3, p.21-32, 2004.
- [57] MARTINEZ, Edson; ACHCAR, Jorge; LOUZADA NETO, Francisco. Bayesian estimation of diagnostic tests accuracy for semi-latent data with covariates. **Journal of Biopharmaceutical Statistics**. v.15, p.809-821, 2005.
- [58] MARTINEZ, Edson; ACHCAR, Jorge; LOUZADA NETO, Francisco. Estimators of sensitivity and specificity in the presence of verification bias: A Bayesian approach. **Computational Statistics and Data Analysis**. v.51, p.601-611, 2006.
- [59] MARTINEZ, Edson; LOUZADA NETO, Francisco; DERCHAIN, Sophie Françoise; ACHCAR, Jorge; GONTIJO Renata; SARIAN, Luis; SYRJÄNEN, Kari. Bayesian estimation of performance measures of cervical cancer screening tests in the presence of covariates and absence of a gold standard. **Cancer Informatics**. v.6, p.33-46, 2008.

- [60] MARTINEZ, Edson; LOUZADA NETO, Francisco; ACHCAR, Jorge; SYRJÄNEN, Kari; DERCHAIN, Sophie Françoise; GONTIJO Renata; SARIAN, Luis. Bayesian estimation of performance measures of screening tests in the presence of covariates and absence of a gold standard. **Brazilian Journal of Probability and Statistics**. v.23, p.68-81, 2009.
- [61] MORGENSTERN, D. Einfache Beispiele Zweidimensionaler Verteilungen. **Mitteilungsblatt für Mathematische Statistik**. v.8, p.234-235, 1956 apud GUMBEL, E.J. Bivariate exponential distributions. **Journal of the American Statistical Association**. v.55, p.698-707, 1960.
- [62] NELSEN, Roger. **An introduction to copulas**. Springer Verlag, New York, 1999.
- [63] NEYMAN, J. Outline of statistical treatment of the problem of diagnosis. **Public Health Reports**. v.62, p.1449-1456, 1947.
- [64] O'HAGAN, A. **Kendall's Advanced Theory of Statistics, v.2B, Bayesian Inference**. Wiley and Sons, New York, 1994.
- [65] O'HAGAN, A. Eliciting expert beliefs in substantial practical applications. **The Statistician**. v.47, p.21-35, 1998.
- [66] PUNGLIA, Rinaa; D'AMICO, Anthony, CATALONA, William; ROEHL, Kimberly, KUNTZ, Karen. Effect of verification bias on screening for prostate cancer by measurement of prostate-specific antigen. **The New England Journal of Medicine**. v.349, n.4, p.335-342, July, 2003.
- [67] QU, Yinsheng; MING, Tan; KUTNER, Michael. Random effects models in latent class analysis for evaluating accuracy of diagnostic tests. - **Biometrics**, v.52, p.797-810, 1996.

- [68] QU, Yinsheng; HADGU, Alula. A model for evaluating sensitivity and specificity for correlated diagnostic test in efficacy studies with an imperfect reference test. **Journal of the American Statistical Association**. v.93, n.443, p.920-928, 1998.
- [69] RINDSKOPF, David; RINDSKOPF, Wallace. The value of latent class analysis in medical diagnosis. **Statistics in Medicine**. v.5, p.21-27, 1986.
- [70] RINDSKOPF, David. The use of latent class analysis in medical diagnosis. **Papers presented at the Annual Meeting of the American Statistical Association**. p.2912-2916, August 11-15, 2002.
- [71] ROGAN, Walter; GLADEN, Beth. Estimating prevalence from the results of a screening test. **American Journal of Epidemiology**. v.107, n.1, 1978.
- [72] ROSS, Sheldon. **A first course in probability**. Pearson, Prantice Hall, USA, 2006.
- [73] SCHATZKIN, Arthur; CONNOR, Robert; TAYLOR, Philip; BUNNAG, Bill. Comparing new and old screening tests when a reference procedure cannot be performed on all screenees. **American Journal of Epidemiology**. v.125, n.4, p.672-678, 1987.
- [74] SKLAR, A. Fonctions de répartition à n dimensions et leurs margens. **Publ. Inst. Statist. Univ. Paris**. v.8, p.229-231, 1959, apud NELSEN, Roger. **An introduction to copulas**. Springer Verlag, New York, 1999.
- [75] SKLAR, A. Random variables, joint distributions and copulas. **Kybernetika** v.9, p.449-460, 1973 apud NELSEN, Roger. **An introduction to copulas**. Springer Verlag, New York, 1999.

- [76] SCHMIDT, Thorsten. Coping with Copulas. In: RANK, Jörn (Org). **Copulas - From Theory to Applications in Finance**. Risk Books, London, 2007, p.3-34
- [77] SMITH, Deborah; BULLOCKA, Arnold; CATALONA, William. Racial differences in operating characteristics of prostate cancer screening tests. **Journal of Urology**. V.158, n.5, p.1861-1865, 1997.
- [78] SOX, Harold. Probability theory in the use of diagnostic tests: An introduction to critical study of the literature. **Annals of Internal Medicine**. v.104, p.60-66, 1986.
- [79] SPIEGELHALTER, David; BEST, Nicola; CARLIN, Bradley; VAN DER LINDE, Angelika. Bayesian measures of model complexity and fit. **Journal of the Royal Statistical Society, Series B**. v.64, n.4, p.583-639, 2002.
- [80] STAQUET Maurice; ROZENCWEIG, Marcel; LEE, Young; MUGGIA, Franco. Methodology for the assessment of new dichotomus diagnostic tests. **Journal of Chronical Diseases**. v.34, p. 599-610, 1981.
- [81] SULLIVAN Margaret, TODD, Alonso. Comparing disease screening tests when true disease status is ascertained only for screen positives. **Biostatistics**. v.2, n.3, p.249-260, 2001.
- [82] SULLIVAN Margaret, JANES, Holly. Insights into latent class analysis of diagnostic test performance. **Biostatistics**. v.8, n.2, p.474-484, 2007.
- [83] THIBODEAU, L.A. Evaluating diagnostic tests. **Biometrics**. v.37, p.801-804, 1981.

- [84] TORRANCE-RYNARD, Vicki; WALTER, Stephen. Effects of dependent errors in the assessment of diagnostic tests performance. **Statistics in Medicine**. v.16, p.2157-2175, 1997.
- [85] VACEK, Pamela. The effect of conditional dependence on the evaluation of diagnostic tests. **Biometrics**. v.41, p.959-968, 1985.
- [86] VAN DER MERWE, Lize, MARITZ, Stephan. Estimating the conditional false-positive rate for semi-latent data. **Epidemiology**. v.13, p.424-430, 2002.
- [87] VERDUGO, A.C.; RATHIE, P.N. On the entropy of continuous probability distributions . **IEEE Trans. Inf. Theory**. IT-24, p.120-122, 1978 apud COVER, Thomas; THOMAS, Joy. **Elements of Information Theory**. Edited by John Wiley and Sons INC, United States of America 1991.
- [88] WALTER, Stephen; IRWIG, L.M. Estimation of test error rates, disease prevalence and relative risk from misclassified data: a review. **Journal of Clinical Epidemiology**. v.41, p.923-937, 1988.
- [89] WALTER, Stephen. Estimation of test sensitivity and specificity when disease confirmation is limited to positive results. **Epidemiology**. v.10, p.67-72, 1999.
- [90] WHITING, Penny; RUTJES, Anne; REITSMA, Johannes; GLAS, Afina; BOSSUYT, Patrick; KLEIJNEN, Jos. Sources of variation and bias in studies of diagnostic accuracy. A systematic review. **Annals of Internal Medicine**. v.140, p.189-202, 2004.
- [91] YANG, Ilsoon; BECKER, Mark. latent variable modeling of diagnostic accuracy. **Biometrics**. v.53, p.948-958, 1997.

- [92] YODEN, W.J. Index for rating diagnostic tests. **Cancer**. v.3, p.32-35, 1950.
- [93] ZHOU, Xiao. Correcting for verification bias in studies of a diagnostic test's accuracy. **Statistical Methods in Medical Research**. v.7, p.337-353, 1998.

## Apêndice: Programas em Winbugs 1.4

### 1. Modelo assumindo independência entre os resultados dos testes e presença de viés de verificação

```
model{
u <-8480
a <-818
b <-83
c <-85
e <-15
f <-255
g <-264
n <- 10000
y[1] <- a
y[2] <- b
y[3] <- c
y[4] <- e
y[5] <- f
y[6] <- g
y[7] <- u
y[1:7]~dmulti(ff[1:7],n)
ff[1] <- p*s1*s2
ff[2] <- p*s1*(1-s2)
ff[3] <- p*(1-s1)*s2
ff[4] <- (1-p)*(1-e1)*(1-e2)
ff[5] <- (1-p)*(1-e1)*e2
ff[6] <- (1-p)*e1*(1-e2)
a1 <- p*(1-s1)*(1-s2)
a2 <- (1-p)*e1*e2
ff[7] <- a1 + a2
theta <- a1/ (a1+a2)
Y1 ~ dbin(theta,u)
Y2 <-u-Y1
b1 <-a+b+c+Y1+alpha.p
b2 <-e+f+g+Y2+beta.p
```

```

alpha.p <-0.5
beta.p <-0.5
p ~ dbeta(b1,b2)
b3 <-a+b+alpha.s1
b4 <-c+Y1+beta.s1
alpha.s1 <-0.5
beta.s1 <-0.5
s1 ~ dbeta(b3,b4)
b5 <-a+c+alpha.s2
b6 <-b+Y1+beta.s2
alpha.s2 <-0.5
beta.s2 <-0.5
s2 ~ dbeta(b5,b6)
b7 <-g+Y2+alpha.e1
b8 <-e+f+beta.e1
alpha.e1 <-0.5
beta.e1 <-0.5
e1 ~ dbeta(b7,b8)
b9 <-f+Y2+alpha.e2
b10<-e+g+beta.e2
alpha.e2 <-0.5
beta.e2 <-0.5
e2 ~ dbeta(b9,b1) }
Valores iniciais
list(p = 0.1,s1=0.5,s2=0.5,e1=0.9,e2=0.9,Y1=200)

```

## 2. Modelo ajustando covariância em presença de viés de verificação

```

model{
y[1] <- a
y[2] <- b
y[3] <- c
y[4] <- e
y[5] <- f
y[6] <- g
y[7] <- u
y[1:7]~dmulti(ff[1:7],n)
ff[1] <- p*(s1*s2+covs12)
ff[2] <- p*(s1*(1-s2)-covs12)
ff[3] <- p*((1-s1)*s2 -covs12)
ff[4] <- (1-p)*((1-e1)*(1-e2)+covc12)
ff[5] <- (1-p)*((1-e1)*e2-covc12)
ff[6] <- (1-p)*(e1*(1-e2)-covc12)
ff[7] <- p*((1-s1)*(1-s2)+covs12) + (1-p)*(e1*e2+covc12)

```

```

us<-min(s1,s2)-(s1*s2);
uc<-min(e1,e2)-(e1*e2);
u.covs12~dbeta(alpha.covs12,beta.covs12);
u.covc12~dbeta(alpha.covc12,beta.covc12);
covs12<-u.covs12*us;
covc12<-u.covc12*uc;
alpha.covs12<-17
beta.covs12<-122
alpha.covc12<-17
beta.covc12<-122
p ~ dbeta(509,2955)
s1 ~ dbeta(4559,13795)
s2 ~ dbeta(103,283)
e1 ~ dbeta(13331,824)
e2 ~ dbeta(18222,1098)
list(a=10, b=24, c=21, e=13, f=144, g=95, u=19904, n=20211)

```

### 3. Modelo ajustando cópula FGM em presença de viés de verificação

```

model {
y[1] <- a
y[2] <- b
y[3] <- c
y[4] <- e
y[5] <- f
y[6] <- g
y[7] <- u
y[1:7]~dmulti(ff[1:7],n)
ff[1] <- p*s1*s2*(1+covs12*(1-s1)*(1-s2))
ff[2] <- p*s1*(1-s2)*(1-covs12*s2*(1-s1))
ff[3] <- p*(1-s1)*s2*(1 -covs12*s1*(1-s2))
ff[4] <- (1-p)*(1-e1)*(1-e2)*(1+covc12*e1*e2)
ff[5] <- (1-p)*(1-e1)*e2*(1-covc12*e1*(1-e2))
ff[6] <- (1-p)*e1*(1-e2)*(1-covc12*e2*(1-e1))
ff[7] <- p*(1-s1)*(1-s2)*(1+covs12*s1*s2) + (1-p)*e1*e2*(1+covc12*(1-e1)*(1-e2))
covs12~ dbeta(122,17)
covc12~ dbeta(122,17)
p ~ dbeta(0.5,0.5)
s1 ~ dbeta(0.5,0.5)
s2 ~ dbeta(0.5,0.5)
e1 ~ dbeta(0.5,0.5)
e2 ~ dbeta(0.5,0.5)
list(a=721, b=133, c=123, e=17, f=417, g=451, u=8138, n=10000)

```

#### 4. Modelo ajustando cópula Gumbel em presença de viés de verificação

```
model{
y[1] <- a
y[2] <- b
y[3] <- c
y[4] <- e
y[5] <- f
y[6] <- g
y[7] <- u
y[1:7]~dmulti(ff[1:7],n)
ff[1] <- p*s1*s2*exp(-covs12*log(s1)*log(s2))
ff[2] <- p*s1*(1-s2*exp(-covs12*log(s1)*log(s2)))
ff[3] <- p*s2*(1-s1*exp(-covs12*log(s1)*log(s2)))
ff[4] <- (1-p)*(1-e1)*(1-e2)*exp(-covc12*log(1-e1)*log(1-e2))
ff[5] <- (1-p)*(1-e1)*(1-(1-e2)*exp(-covc12*log(1-e1)*log(1-e2)))
ff[6] <- (1-p)*(1-e2)*(1-(1-e1)*exp(-covc12*log(1-e1)*log(1-e2)))
ff[7] <- p*(1-s1-s2+s1*s2*exp(-covs12*log(s1)*log(s2))) + (1-p)*(e1+e2-1+(1-e1)*(1-
e2)*exp(-covc12*log(1-e1)*log(1-e2)))
covs12~dbeta(alpha.covs12,beta.covs12);
covc12~dbeta(alpha.covc12,beta.covc12);
alpha.covs12<-122
beta.covs12<-17
alpha.covc12<-122
beta.covc12<-17
p ~ dbeta(0.5,0.5)
s1 ~ dbeta(0.5,0.5)
s2 ~ dbeta(0.5,0.5)
e1 ~ dbeta(0.5,0.5)
e2 ~ dbeta(0.5,0.5)}
list(a=818, b=83, c=85, e=15, f=255, g=264, u=8480, n=10000)
```

#### 5. Modelo ajustando cópula Clayton em presença de viés de verificação

```
model{
y[1] <- a
y[2] <- b
y[3] <- c
y[4] <- e
y[5] <- f
y[6] <- g
y[7] <- u
```

```

y[1:7]~dmulti(ff[1:7],n)
ff[1] <- p*(s1 + s2 -1 + m1*(1-s1)*(1-s2))
ff[2] <- p*((1-s2)*(1-m1*(1-s1)))
ff[3] <- p*((1-s1)*(1-m1*(1-s2)))
ff[4] <- (1-p)*(1- e1 - e2 + (m2*e1*e2))
ff[5] <- (1-p)*(e2*(1-e1*m2))
ff[6] <- (1-p)*(e1*(1-e2*m2))
ff[7] <- p*((1-s1)*(1-s2)*m1) + (1-p)*(e1*e2*m2)
l11<-exp(covs*log(1-s1))
l12<-exp(covs*log(1-s2))
l13<-l11*l12
l14<-(1/covs)
m1<-exp(l14*log(l11+l12-l13))
l21<-exp(covc*log(1-e1))
l22<-exp(covc*log(1-e2))
l23<-l21*l22
l24<-(1/covc)
m2<-exp(l24*log(l21+l22-l23))
covs~dgamma(alpha.covs,beta.covs);
covc~dgamma(alpha.covc,beta.covc);
alpha.covs<-20
beta.covs<-10
alpha.covc<-20
beta.covc<-10
p ~ dbeta(0.5,0.5)
s1 ~ dbeta(0.5,0.5)
s2 ~ dbeta(0.5,0.5)
e1 ~ dbeta(0.5,0.5)
e2 ~ dbeta(0.5,0.5)}
list(a=737, b=114, c=128, e=27, f=422, g=423, u=8149, n=10000)

```