

# Heavy-Tailed Longitudinal Linear Mixed Models for Multiple Censored Responses Data

**Larissa Avila Matos**

Co-autores: Victor H. Lachos, Luis M. Castro e Ming-Hui Chen

**Jovem Doutor**

Março/2017

# Sumário

Introdução

Preliminares

Modelo linear multivariado mistos censurado

Referências

# Sumário

Introdução

Preliminares

Modelo linear multivariado mistos censurado

Referências

# Motivação

- ▶ Em muitos estudos clínicos, o uso de modelos longitudinais tem mostrado um crescimento significativo nos últimos anos e tornou-se uma ferramenta poderosa para modelar tais resultados.
- ▶ Em pesquisa sobre a AIDS, o estudo da dinâmica do vírus da imunodeficiência humana (HIV) tem recebido atenção significativa na literatura biomédica, permitindo-nos compreender a patogênese do HIV, e avaliar a eficácia da terapia anti-retroviral (ARV).
- ▶ A maioria dos ensaios clínicos na terapia ARV avaliam as taxas/mudanças nas cargas virais HIV-1 RNA, que são coletados longitudinalmente.
- ▶ O monitoramento dessas cargas virais é considerado fundamental.
- ▶ Entretanto, dependendo dos ensaios de diagnóstico utilizados, as medidas das cargas virais podem estar sujeitas a limites de detecção superiores ou inferiores, valores acima ou abaixo desses limites não são quantificados.

## Estudos Motivacionais de dados do HIV

▶ Estudo: **A5055 study**

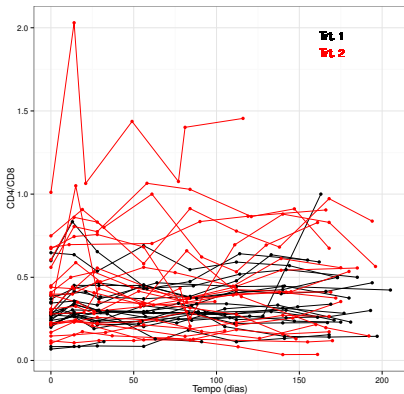
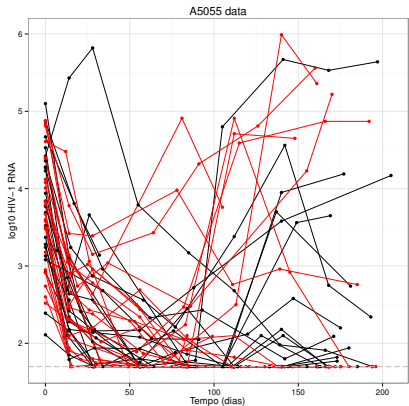
→ 44 pacientes infectados pelo HIV-1 tratados com uma de duas terapias anti-retrovirais;

→ 2 variáveis respostas:  $\log_{10}(\text{RNA})$  e CD4/CD8, onde CD4 e CD8 são dois marcadores imunológicos frequentemente utilizados para o monitoramento da progressão do HIV;

→ 33% dos dados são censurados a esquerda.

# Estudos Motivacionais de dados do HIV

← A5055



# Trabalhos recentes

## Modelos Longitudinais

Estudos Longitudinais para dados censurados utilizando distribuições com caudas pesadas

- ▶ Lachos *et al.* (2011) [*Biometrics*]
- ▶ **Garay et al. (2014)** [*Statistical Methods in Medical Research*]
- ▶ **Matos et al. (2013)** [*Statistica Sinica*]
- ▶ **Wang et al. (2015)** [*Statistical Methods in Medical Research*]

# Proposta

- ▶ **Objetivo:** modelar variáveis com respostas multivariadas censuradas utilizando distribuições com caudas pesadas.
- ▶ **Solução clássica:** No contexto frequentista, a principal hipótese assumida é a de que os termos aleatórios seguem uma distribuição normal ou t de Student multivariada e o algoritmo EM é utilizado para a estimação dos parâmetros.
- ▶ **Problema:** alguns conjuntos de dados não são compatíveis com a suposição de normalidade, seja pela cauda pesada ou pela presença de valores atípicos. E dependendo da distribuição escolhida para os termos aleatórios o algoritmo EM não pode ser implementado.
- ▶ **Proposta:** utilizar distribuições mais flexíveis para os termos aleatórios. Neste caso, trabalharemos com a chamada classe de distribuições de mistura de escala normal (SMN) e para o procedimento de estimação nós vamos adotar o algoritmo SAEM.



# Sumário

Introdução

**Preliminares**

Modelo linear multivariado mistos censurado

Referências

# Distribuições da classe SMN

Andrews & Mallows (1974); Lange & Sinsheimer (1993)

## Representação estocástica

$$\mathbf{y} = \boldsymbol{\mu} + \kappa(U)^{1/2}\mathbf{Z}, \quad (1)$$

- ▶  $\boldsymbol{\mu} \in \mathbb{R}$  um parâmetro de locação;
- ▶  $Z \sim N(0, \boldsymbol{\Sigma})$ ;
- ▶  $U$  uma v.a. positiva com f.d.a.  $H(u|\boldsymbol{\nu})$  e f.d.p.  $h(u|\boldsymbol{\nu})$ ;
- ▶  $\boldsymbol{\nu}$  um escalar ou um vetor de parâmetro indexando a distribuição de  $U$ ;
- ▶  $\kappa(U)$  uma função de pesos;
- ▶  $Z$  e  $U$  são independentes;
- ▶ Notação:  $\mathbf{y} \sim \text{SMN}_p(\boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma}; H)$ .

## Distribuições da classe SMN

- ▶ Distribuições condicionais:

$$\begin{aligned} \mathbf{y}|U = u &\sim N(\boldsymbol{\mu}, \kappa(u)\boldsymbol{\Sigma}), \\ U = u &\sim h(u|\boldsymbol{\nu}). \end{aligned} \quad (2)$$

- ▶ Densidade:

$$f(\mathbf{y}) = \int_0^{\infty} \phi_p(\mathbf{y}; \boldsymbol{\mu}, \kappa(u)\boldsymbol{\Sigma}) dH(u|\boldsymbol{\nu}). \quad (3)$$

# Distribuições da classe SMN

Casos particulares:  $\mathbf{y} \in \mathbb{R}^p$

## ▶ Normal multivariada

- ▶  $P(U = 1) = 1$ ;
- ▶ Função de distribuição:  $N(\mathbf{y}|\boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma}) = \phi_p(\mathbf{y}; \boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma})$ .

## ▶ t de Student multivariada

- ▶  $U = \text{Gama}(\nu/2, \nu/2)$ ;
- ▶  $\kappa(u) = 1/u$ ;
- ▶ Função de distribuição:

$$T(\mathbf{y}|\boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma}, \nu) = \frac{\Gamma(\frac{p+\nu}{2})}{\Gamma(\frac{\nu}{2})\pi^{p/2}} \nu^{-p/2} |\boldsymbol{\Sigma}|^{-1/2} \left(1 + \frac{d}{\nu}\right)^{-(p+\nu)/2},$$

onde  $d = (\mathbf{y} - \boldsymbol{\mu})^\top \boldsymbol{\Sigma}^{-1}(\mathbf{y} - \boldsymbol{\mu})$ .

## ▶ Slash multivariada

- ▶  $U = \text{Beta}(\nu, 1)$ ;
- ▶  $\kappa(u) = 1/u$ ;
- ▶ Função de distribuição:

$$\text{SL}(\mathbf{y}|\boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma}, \nu) = \nu \int_0^1 u^{\nu-1} \phi_p(\mathbf{y}; \boldsymbol{\mu}, u^{-1}\boldsymbol{\Sigma}) du, \quad u \in (0, 1), \quad \nu > 0.$$

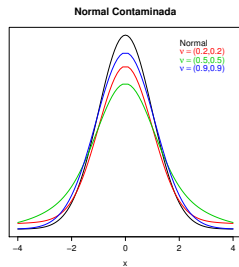
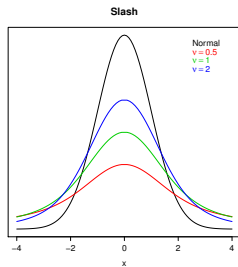
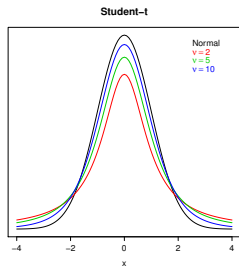
## ▶ Normal Contaminada multivariada

- ▶  $U$  é uma v.a. discreta com f.p.  
 $h(u|\boldsymbol{\nu}) = \nu_1 \mathbb{I}_{\{\nu_2\}}(u) + (1 - \nu_1) \mathbb{I}_{\{1\}}(u)$  e  $\boldsymbol{\nu} = (\nu_1, \nu_2)$ ;
- ▶  $\kappa(u) = 1/u$ ;
- ▶ Função de distribuição:

$$\text{CN}(\mathbf{y}|\boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma}, \boldsymbol{\nu}) = \nu_1 \phi_p(\mathbf{y}; \boldsymbol{\mu}, \nu_2^{-1}\boldsymbol{\Sigma}) + (1 - \nu_1) \phi_p(\mathbf{y}; \boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma}).$$

O parâmetro  $\nu_1$  pode ser interpretado como a proporção de outliers e  $\nu_2$  como um fator de escala.

# Distribuições da classe SMN



## Algoritmo SAEM

Algoritmo EM - Dempster *et al.* (1977)

Seja  $\theta$  o vetor de parâmetros e  $\mathbf{y}_c = (\mathbf{y}^\top, \mathbf{q}^\top)$  o vetor de dados completos, i.e., os dados observados  $\mathbf{y}^\top$  e os dados faltantes (ou as variáveis latentes)  $\mathbf{q}^\top$ . O algoritmo EM consiste basicamente em dois passos: A esperança (Passo E) e a maximização (Passo M).

- ▶ **Passo E:** Calcula a esperança da log-verossimilhança completa condicionada ao vetor de dados observados, denotada por

$$Q(\theta|\hat{\theta}^{(k)}) = E \left[ \ell_c(\theta|\mathbf{y}_c) | \mathbf{y}, \hat{\theta}^{(k)} \right],$$

onde  $\hat{\theta}^{(k)}$  é a estimativa de  $\theta$  na  $k$ -ésima iteração.

- ▶ **Passo M:** Maximiza a log-verossimilhança completa em relação aos parâmetros do modelo, substituindo os dados latentes por seus valores esperados condicionais obtidos no passo E.

$$\hat{\theta}^{(k+1)} = \underset{\theta}{\operatorname{argmax}} Q(\theta|\hat{\theta}^{(k)}).$$

# Algoritmo SAEM

Algoritmo MCEM - Wei & Tanner (1990)

► **Passo E MC:**

**1. Passo de simulação:** Gera  $\mathbf{q}^{(k,l)}$  ( $l = 1, \dots, m$ ) da distribuição condicional  $f(\mathbf{q}|\mathbf{y}, \hat{\boldsymbol{\theta}}^{(k-1)})$ ;

**2. Passo de aproximação:** Usando  $\mathbf{q}^{(k,l)}$  ( $l = 1, \dots, m$ ), calcula a esperança da log-verossimilhança completa condicionada usando a aproximação,

$$Q(\boldsymbol{\theta}|\hat{\boldsymbol{\theta}}^{(k)}) = \frac{1}{m} \sum_{l=1}^m \ell_c(\boldsymbol{\theta}|\mathbf{q}^{(k,l)}, \mathbf{y}).$$

► **Passo M:** Atualiza  $\boldsymbol{\theta}^{(k)}$  de acordo com

$$\hat{\boldsymbol{\theta}}^{(k+1)} = \underset{\boldsymbol{\theta}}{\operatorname{argmax}} Q(\boldsymbol{\theta}|\hat{\boldsymbol{\theta}}^{(k)}).$$



# Algoritmo SAEM

Algoritmo SAEM - Delyon *et al.* (1999)

► **Passo E MC:**

**1. Passo de simulação:** Gera  $\mathbf{q}^{(k,l)}$  ( $l = 1, \dots, m$ ) da distribuição condicional  $f(\mathbf{q}|\mathbf{y}, \hat{\boldsymbol{\theta}}^{(k-1)})$ ;

**2. Passo de aproximação estocástica:** Atualiza  $Q(\boldsymbol{\theta}|\hat{\boldsymbol{\theta}}^{(k)})$  de acordo com

$$Q(\boldsymbol{\theta}|\hat{\boldsymbol{\theta}}^{(k)}) = Q(\boldsymbol{\theta}|\hat{\boldsymbol{\theta}}^{(k-1)}) + \delta_k \left[ \frac{1}{m} \sum_{l=1}^m \ell_c(\boldsymbol{\theta}|\mathbf{q}^{(k,l)}, \mathbf{y}) - Q(\boldsymbol{\theta}|\hat{\boldsymbol{\theta}}^{(k-1)}) \right],$$

onde  $\delta_k$  é um parâmetro de suavização, i.e., uma sequência decrescente de números positivos tal que  $\sum_{k=1}^{\infty} \delta_k = \infty$  and  $\sum_{k=1}^{\infty} \delta_k^2 < \infty$ .

► **Passo M:** Atualiza  $\boldsymbol{\theta}^{(k)}$  de acordo com

$$\hat{\boldsymbol{\theta}}^{(k+1)} = \underset{\boldsymbol{\theta}}{\operatorname{argmax}} Q(\boldsymbol{\theta}|\hat{\boldsymbol{\theta}}^{(k)}).$$

# Algoritmo SAEM

Algoritmo SAEM - Delyon *et al.* (1999)

- ▶ Como proposto por Galarza *et al.* (2015), nós vamos considerar o seguinte parâmetro de suavização

$$\delta_k = \begin{cases} 1, & \text{if } 1 \leq k \leq cW; \\ \frac{1}{k-cW}, & \text{if } cW + 1 \leq k \leq W, \end{cases} \quad (4)$$

onde,

- $W$  é o número máximo de iterações; e
- $c$  é um ponte de corte ( $0 \leq c \leq 1$ ), que determina a percentagem das iterações iniciais.
- Outras propostas para o parâmetro de suavização  $\delta_k$  podem ser encontradas em Kuhn & Lavielle (2005), Jank (2006), entre outros.

# Sumário

Introdução

Preliminares

**Modelo linear multivariado mistos censurado**

Referências

## Modelo linear multivariado mistos censurado

Seja  $\mathbf{Y}_i = [\mathbf{y}_{i1} : \dots : \mathbf{y}_{ir}]$ , então

$$\mathbf{y}_i = \mathbf{X}_i\boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}_i\mathbf{b}_i + \boldsymbol{\epsilon}_i, \quad i = 1, \dots, n_i \quad (5)$$

em que:

- ▶  $\mathbf{y}_i = \text{vec}(\mathbf{Y}_i) = (\mathbf{y}_{i1}^\top, \dots, \mathbf{y}_{ir}^\top)^\top$ , onde  $\mathbf{y}_{ij} = (y_{ij1}, \dots, y_{ijn_i})^\top$  é o vetor  $n_i \times 1$  da  $j$ -ésima variável resposta para o indivíduo  $i$ ;
- ▶  $\mathbf{X}_i = \text{Bdiag}\{\mathbf{X}_{i1}, \dots, \mathbf{X}_{ir}\}$ , onde  $\mathbf{X}_{ij}$  é a matriz de planejamento  $n_i \times p_j$  dos efeitos fixos da  $j$ -ésima variável resposta;
- ▶  $\mathbf{Z}_i = \text{Bdiag}\{\mathbf{Z}_{i1}, \dots, \mathbf{Z}_{ir}\}$ , onde  $\mathbf{Z}_{ij}$  é a matriz de planejamento  $n_i \times q_j$  dos efeitos aleatórios da  $j$ -ésima variável resposta, geralmente  $\mathbf{Z}_{ij}$  é um sub conjunto de  $\mathbf{X}_{ij}$ ;
- ▶  $\boldsymbol{\beta} = (\boldsymbol{\beta}_1^\top, \dots, \boldsymbol{\beta}_r^\top)^\top$  é o vetor  $p \times 1$  de efeitos fixos associado com a matriz de planejamento  $\mathbf{X}_i$ ,  $p = \sum_{j=1}^r p_j$ ;
- ▶  $\mathbf{b}_i = (\mathbf{b}_{i1}^\top, \dots, \mathbf{b}_{ir}^\top)^\top$  é o vetor  $q \times 1$  de efeitos aleatórios associado com a matriz de planejamento  $\mathbf{Z}_i$ ,  $q = \sum_{j=1}^r q_j$ ;
- ▶  $\boldsymbol{\epsilon}_i = \text{vec}(\mathbf{E}_i) = (\boldsymbol{\epsilon}_{i1}^\top, \dots, \boldsymbol{\epsilon}_{ir}^\top)^\top$  é o vetor  $s_i \times 1$  de erros aleatórios ( $s_i = n_i \times r$ ), onde  $\mathbf{E}_i = [\boldsymbol{\epsilon}_{i1} : \dots : \boldsymbol{\epsilon}_{ir}]$  e  $\boldsymbol{\epsilon}_{ij}$  corresponde o erro da  $j$ -ésima resposta do  $i$ -ésimo indivíduo.

## Modelo linear multivariado mistos censurado

- ▶ Em vez da suposição habitual de normalidade, nós utilizamos as distribuições SMN, então, o modelo pode ser expresso como

$$\begin{aligned} \mathbf{y}_i \mid \mathbf{b}_i &\stackrel{\text{ind.}}{\sim} \text{SMN}_{s_i}(\mathbf{X}_i\boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}_i\mathbf{b}_i, \mathbf{R}_i; H_1), \\ \mathbf{b}_i &\stackrel{\text{ind.}}{\sim} \text{SMN}_q(\mathbf{0}, \mathbf{D}; H_2), \quad i = 1, \dots, n. \end{aligned} \quad (6)$$

- ▶ Usando a representação estocástica (1), a representação hierárquica para o modelo definido em (5) é dada por

$$\begin{aligned} \mathbf{y}_i \mid \mathbf{b}_i, \kappa_i &\stackrel{\text{ind.}}{\sim} N_{s_i}(\mathbf{X}_i\boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}_i\mathbf{b}_i, \kappa_i^{-1}\mathbf{R}_i), \\ \mathbf{b}_i \mid \tau_i &\stackrel{\text{ind.}}{\sim} N_q(\mathbf{0}, \tau_i^{-1}\mathbf{D}), \\ \kappa_i &\stackrel{\text{ind.}}{\sim} H_1(\nu), \\ \tau_i &\stackrel{\text{ind.}}{\sim} H_2(\eta); \end{aligned} \quad (7)$$

onde  $\mathbf{R}_i = \boldsymbol{\Sigma} \otimes \boldsymbol{\Omega}_i$ .

# Modelo linear multivariado mistos censurado

Estrutura de correlação - Muñoz *et al.* (1992)

Estrutura de correlação damped exponential (DEC) para  $E_i$ :

$$E_i = E_i(\phi, \mathbf{t}_i) = \left[ \phi_1^{|t_{ij} - t_{ik}| \phi_2} \right], \quad i = 1, \dots, n, \quad j, k = 1, \dots, n_i, \quad (8)$$

- ▶  $\phi_1$ : descreve a autocorrelação entre as observações separadas pela distância absoluta entre os tempos;
- ▶  $\phi_2$ : avalia a aceleração do decaimento da função de autocorrelação.

Para a estrutura DEC, nós temos que:

- Se  $\phi_2 = 0 \Rightarrow E_i$  é a estrutura de correlação simétrica;
- Se  $0 < \phi_2 < 1 \Rightarrow E_i$  é a estrutura de correlação com taxa de decaimento entre a estrutura simétrica e o modelo AR de primeira ordem (AR(1));
- Se  $\phi_2 = 1 \Rightarrow E_i$  é uma estrutura de correlação AR(1);
- Se  $\phi_2 > 1 \Rightarrow$  é uma estrutura de correlação  $E_i$  com taxa de decaimento mais rápida que a do modelo AR(1); e
- Se  $\phi_2 \rightarrow \infty \Rightarrow E_i$  é a estrutura de correlação do modelo média móvel de ordem 1 (MA(1)).

## Modelo linear multivariado mistos censurado

- ▶ Mais uma vez, estamos interessados em casos onde observações censuradas à esquerda podem ocorrer . Isto é, as observações são da forma

$$\begin{aligned}y_{ijk} &\leq V_{ijk} \quad \text{se } C_{ijk} = 1, \\y_{ijk} &= V_{ijk} \quad \text{se } C_{ijk} = 0,\end{aligned}$$

com  $i = 1, \dots, n$ ,  $j = 1, \dots, n_i$  e  $k = 1, \dots, r$ ;

- ▶ Os dados observados para o  $i$ -ésimo indivíduo é representado por  $(\mathbf{V}_i, \mathbf{C}_i)$ , onde  $\mathbf{V}_i = [V_{i1} : \dots : V_{ir}]$  é uma matriz  $n_i \times r$  e  $\mathbf{C}_i = [C_{i1} : \dots : C_{ir}]$  é uma matriz  $n_i \times r$ ;
- ▶ Para simplificar, os dados com censuradas à esquerda foram apresentados, mas as extensões para censura à direita ou intervalar são imediatas.

## Modelo linear multivariado mistos censurado

- ▶ O procedimento de estimação do modelo proposto é semelhante ao apresentado no modelo anterior, onde para esse novo modelo a função da log-verossimilhança completa é dada por :

$$\begin{aligned}\ell_c(\boldsymbol{\theta}|\mathbf{y}_c) &= \sum_{i=1}^n [\log f(\mathbf{y}_i|\mathbf{b}_i, \kappa_i) + \log f(\mathbf{b}_i|\tau_i) + \log h_1(\kappa_i|\nu) + \log h_2(\tau_i|\eta)] \\ &= -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \log |\mathbf{R}_i| - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \kappa_i (\mathbf{y}_i - \mathbf{X}_i\boldsymbol{\beta} - \mathbf{Z}_i\mathbf{b}_i)^\top \mathbf{R}_i^{-1} (\mathbf{y}_i - \mathbf{X}_i\boldsymbol{\beta} - \mathbf{Z}_i\mathbf{b}_i) \\ &\quad - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \log |\mathbf{D}| - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \tau_i \mathbf{b}_i^\top \mathbf{D}^{-1} \mathbf{b}_i + \sum_{i=1}^n \log h_1(\kappa_i|\nu) + \sum_{i=1}^n \log h_2(\tau_i|\eta) + K,\end{aligned}$$

onde  $K$  é uma constante que não depende do vetor de parâmetros  $\boldsymbol{\theta} = (\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\sigma}, \boldsymbol{\alpha}, \boldsymbol{\phi}, \nu, \eta)$ .



# Modelo linear multivariado mistos censurado

Estimação paramétrica via algoritmo SAEM

► Função Q: Para o  $i$ -ésimo indivíduo,

$$\begin{aligned} Q_i(\theta|\hat{\theta}^{(k)}) &= \widehat{\ell h_{1i}}^{(k)} + \widehat{\ell h_{2i}}^{(k)} - \frac{1}{2} \log |\widehat{\mathbf{D}}^{(k)}| - \frac{1}{2} \text{tr} \left( \widehat{\tau \mathbf{b}_i^2}^{(k)} \widehat{\mathbf{D}}_i^{-1(k)} \right) - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \log |\widehat{\mathbf{R}}_i^{(k)}| \\ &- \frac{1}{2} \left[ \text{tr} \left( \widehat{\kappa \mathbf{y}_i^2}^{(k)} \widehat{\mathbf{R}}_i^{-1(k)} \right) - 2 \widehat{\boldsymbol{\beta}}^{(k)\top} \mathbf{X}_i^\top \widehat{\mathbf{R}}_i^{-1(k)} \widehat{\kappa \mathbf{y}_i}^{(k)} + 2 \widehat{\boldsymbol{\beta}}^{(k)\top} \mathbf{X}_i^\top \widehat{\mathbf{R}}_i^{-1(k)} \mathbf{Z}_i \widehat{\kappa \mathbf{b}_i}^{(k)} \right. \\ &- \left. 2 \text{tr} \left( \mathbf{Z}_i^\top \widehat{\mathbf{R}}_i^{-1(k)} \widehat{\kappa \mathbf{y}_i \mathbf{b}_i}^{(k)} \right) + \text{tr} \left( \mathbf{Z}_i^\top \widehat{\mathbf{R}}_i^{-1(k)} \mathbf{Z}_i \widehat{\kappa \mathbf{b}_i^2}^{(k)} \right) + \widehat{\kappa}_i^{(k)} \widehat{\boldsymbol{\beta}}^{(k)\top} \mathbf{X}_i^\top \widehat{\mathbf{R}}_i^{-1(k)} \mathbf{X}_i \widehat{\boldsymbol{\beta}}^{(k)} \right], \end{aligned}$$

com

$$\begin{aligned} \widehat{\ell h_{1i}}^{(k)} &= E \left[ \log h_1(\kappa_i | \nu) | \mathbf{V}_i, \mathbf{C}_i, \hat{\boldsymbol{\theta}}^{(k)} \right], & \widehat{\ell h_{2i}}^{(k)} &= E \left[ \log h_2(\tau_i | \eta) | \mathbf{V}_i, \mathbf{C}_i, \hat{\boldsymbol{\theta}}^{(k)} \right] \\ \widehat{\kappa \mathbf{y}_i^2}^{(k)} &= E \left[ \kappa_i \mathbf{y}_i \mathbf{y}_i^\top | \mathbf{V}_i, \mathbf{C}_i, \hat{\boldsymbol{\theta}}^{(k)} \right], & \widehat{\kappa \mathbf{y}_i}^{(k)} &= E \left[ \kappa_i \mathbf{y}_i | \mathbf{V}_i, \mathbf{C}_i, \hat{\boldsymbol{\theta}}^{(k)} \right], \\ \widehat{\kappa \mathbf{b}_i^2}^{(k)} &= E \left[ \kappa_i \mathbf{b}_i \mathbf{b}_i^\top | \mathbf{V}_i, \mathbf{C}_i, \hat{\boldsymbol{\theta}}^{(k)} \right], & \widehat{\kappa \mathbf{b}_i}^{(k)} &= E \left[ \kappa_i \mathbf{b}_i | \mathbf{V}_i, \mathbf{C}_i, \hat{\boldsymbol{\theta}}^{(k)} \right], \\ \widehat{\tau \mathbf{b}_i^2}^{(k)} &= E \left[ \tau_i \mathbf{b}_i \mathbf{b}_i^\top | \mathbf{V}_i, \mathbf{C}_i, \hat{\boldsymbol{\theta}}^{(k)} \right], & \widehat{\kappa \mathbf{y}_i \mathbf{b}_i}^{(k)} &= E \left[ \kappa_i \mathbf{y}_i \mathbf{b}_i^\top | \mathbf{V}_i, \mathbf{C}_i, \hat{\boldsymbol{\theta}}^{(k)} \right], \\ \widehat{\kappa}_i^{(k)} &= E \left[ \kappa_i | \mathbf{V}_i, \mathbf{C}_i, \hat{\boldsymbol{\theta}}^{(k)} \right]. \end{aligned}$$

# Modelo linear multivariado mistos censurado

## SAEM - Passo E

► **Passo de Simulação:** Amostrador de Gibbs

**Passo 1.** Gere  $\mathbf{y}_i^c$  de  $f(\mathbf{y}_i^c | \mathbf{V}_i^c, \mathbf{y}_i^o, \mathbf{b}_i^{(k,l-1)}, \kappa_i^{(k,l-1)}, \tau_i^{(k,l-1)}, \hat{\boldsymbol{\theta}}^{(k)})$ , onde

$$\mathbf{y}_i^c | \mathbf{V}_i^c, \mathbf{y}_i^o, \mathbf{b}_i, \kappa_i, \tau_i, \boldsymbol{\theta} \sim \text{TN}_{S_i^c}(\boldsymbol{\mu}_i, \kappa_i^{-1} \mathbf{S}_i; \mathbb{A}_i),$$

com  $\mathbb{A}_i = \{\mathbf{y}_i^c = (y_{i1}^c, \dots, y_{is_i^c}^c)^\top | y_{i1}^c \leq V_{i1}^c, \dots, y_{is_i^c}^c \leq V_{is_i^c}^c\}$ ,

$$\boldsymbol{\mu}_i = (\mathbf{X}_i^c \boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}_i^c \mathbf{b}_i) + \mathbf{R}_i^{co} (\mathbf{R}_i^{oo})^{-1} (\mathbf{y}_i^o - \mathbf{X}_i^o \boldsymbol{\beta} - \mathbf{Z}_i^o \mathbf{b}_i) \quad \text{e}$$

$$\mathbf{S}_i = \mathbf{R}_i^{cc} - \mathbf{R}_i^{co} (\mathbf{R}_i^{oo})^{-1} \mathbf{R}_i^{oc}.$$

Então  $\mathbf{y}_i^{(k,l)} = (y_{i1}, \dots, y_{is_i^o}, y_{is_i^o+1}^{c(k,l)}, \dots, y_{is_i}^{c(k,l)})$  é amostra gerada.

**Passo 2.** Gere  $\mathbf{b}_i^{(k,l)}$  from  $f(\mathbf{b}_i | \mathbf{y}_i^{(k,l)}, \kappa_i^{(k,l-1)}, \tau_i^{(k,l-1)}, \hat{\boldsymbol{\theta}}^{(k)})$ , onde

$$\mathbf{b}_i | \mathbf{y}_i, \kappa_i, \tau_i \sim N_q(\boldsymbol{\Psi}_i \mathbf{Z}_i^\top \mathbf{R}_i^{-1} \kappa_i (\mathbf{y}_i - \mathbf{X}_i \boldsymbol{\beta}), \boldsymbol{\Psi}_i),$$

com  $\boldsymbol{\Psi}_i = (\kappa_i \mathbf{Z}_i^\top \mathbf{R}_i^{-1} \mathbf{Z}_i + \tau_i \mathbf{D}^{-1})^{-1}$  (Arellano-Valle et al., 2005, Lemma 2).

# Modelo de regressão não linear censurado

## SAEM - Passo E

**Passo 3.** Gere  $\kappa_i^{(k,l)}$  de  $f(\kappa_i | \mathbf{y}_i^{(k,l)}, \mathbf{b}_i^{(k,l)}, \tau_i^{(k,l-1)}, \hat{\boldsymbol{\theta}}^{(k)})$ .

**Passo 4.** Gere  $\tau_i^{(k,l)}$  de  $f(\tau_i | \mathbf{y}_i^{(k,l)}, \mathbf{b}_i^{(k,l)}, \kappa_i^{(k,l)}, \hat{\boldsymbol{\theta}}^{(k)})$ .

**Observação:** Note que, dado  $\mathbf{y}_i | \mathbf{b}_i$  independente de  $\tau_i$ ;  $\mathbf{b}_i$  independente de  $\kappa_i$ ; e  $\kappa_i$  e  $\tau_i$  mutuamente independente, então temos que

$$f(\kappa_i | \mathbf{y}_i, \mathbf{b}_i, \tau_i) \propto f(\mathbf{y}_i | \mathbf{b}_i, \kappa_i) f(\kappa_i)$$

e

$$f(\tau_i | \mathbf{y}_i, \mathbf{b}_i, \kappa_i) \propto f(\mathbf{b}_i | \tau_i) f(\tau_i).$$

# Modelo de regressão não linear censurado

## SAEM - Passo E

Distribuição de $\epsilon_i$	Distribuição de $\kappa_i$	Distribuição de $\kappa_i   \mathbf{y}_i, \mathbf{b}_i, \tau_i$
$T_{s_i}(\mathbf{0}, \mathbf{R}_i, \nu)$	Gamma( $\nu/2, \nu/2$ )	Gamma $\left( (\nu + s_i)/2, (D_{e_i}^2 + \nu)/2 \right)$
$SL_{s_i}(\mathbf{0}, \mathbf{R}_i, \nu)$	Beta( $\nu, 1$ )	TGamma $\left( \nu + s_i/2, D_{e_i}^2/2, 1 \right)$
$CN_{s_i}(\mathbf{0}, \mathbf{R}_i, \nu_1, \nu_2)$	$\nu_1 \mathbb{I}_{\{\nu_2\}}(\kappa_i) + (1 - \nu_1) \mathbb{I}_{\{1\}}(\kappa_i)$	$P(\kappa_i = \nu_2) = 1 - P(\kappa_i = 1) = p_1 / p_1 + p_2$ $p_1 = \nu_1 \nu_2^{s_i/2} \exp\{-\frac{1}{2} D_{e_i}^2 \nu_2\}$ $p_2 = (1 - \nu_1) \exp\{-\frac{1}{2} D_{e_i}^2\}$
$D_{e_i}^2 = (\mathbf{y}_i - \mathbf{X}_i \boldsymbol{\beta} - \mathbf{Z}_i \mathbf{b}_i)^\top \mathbf{R}_i^{-1} (\mathbf{y}_i - \mathbf{X}_i \boldsymbol{\beta} - \mathbf{Z}_i \mathbf{b}_i)$		
Distribuição de $\mathbf{b}_i$	Distribuição de $\tau_i$	Distribuição de $\tau_i   \mathbf{y}_i, \mathbf{b}_i, \kappa_i$
$T_q(\mathbf{0}, \mathbf{D}, \eta)$	Gamma( $\eta/2, \eta/2$ )	Gamma $\left( (\eta + q)/2, (D_{b_i}^2 + \eta)/2 \right)$
$SL_q(\mathbf{0}, \mathbf{D}, \eta)$	Beta( $\eta, 1$ )	TGamma $\left( \eta + q/2, D_{b_i}^2/2, 1 \right)$
$CN_q(\mathbf{0}, \mathbf{D}, \eta_1, \eta_2)$	$\eta_1 \mathbb{I}_{\{\eta_2\}}(\tau_i) + (1 - \eta_1) \mathbb{I}_{\{1\}}(\tau_i)$	$P(\tau_i = \eta_2) = 1 - P(\tau_i = 1) = q_1 / q_1 + q_2$ $q_1 = \eta_1 \eta_2^{q/2} \exp\{-\frac{1}{2} D_{b_i}^2 \eta_2\}$ $q_2 = (1 - \eta_1) \exp\{-\frac{1}{2} D_{b_i}^2\}$
$D_{b_i}^2 = \mathbf{b}_i^\top \mathbf{D}^{-1} \mathbf{b}_i$		

# Modelo linear multivariado misto censurado

## SAEM - Passo E

► **Passo de Aproximação:**  $(\mathbf{y}_i^{(k,l)}, \mathbf{b}_i^{(k,l)}, \kappa_i^{(k,l)}, \tau_i^{(k,l)})$ ,  $l = 1, \dots, m$ :

$$\widehat{\kappa \mathbf{y}_i^2}^{(k)} = \widehat{\kappa \mathbf{y}_i^2}^{(k-1)} + \delta_k \left( \frac{1}{m} \sum_{l=1}^m \kappa_i^{(k,l)} \mathbf{y}_i^{(k,l)} \mathbf{y}_i^{(k,l)\top} - \widehat{\kappa \mathbf{y}_i^2}^{(k-1)} \right),$$

$$\widehat{\kappa \mathbf{y}_i}^{(k)} = \widehat{\kappa \mathbf{y}_i}^{(k-1)} + \delta_k \left( \frac{1}{m} \sum_{l=1}^m \kappa_i^{(k,l)} \mathbf{y}_i^{(k,l)} - \widehat{\kappa \mathbf{y}_i}^{(k-1)} \right),$$

$$\widehat{\kappa \mathbf{b}_i^2}^{(k)} = \widehat{\kappa \mathbf{b}_i^2}^{(k-1)} + \delta_k \left( \frac{1}{m} \sum_{l=1}^m \kappa_i^{(k,l)} \mathbf{b}_i^{(k,l)} \mathbf{b}_i^{(k,l)\top} - \widehat{\kappa \mathbf{b}_i^2}^{(k-1)} \right),$$

$$\widehat{\kappa \mathbf{b}_i}^{(k)} = \widehat{\kappa \mathbf{b}_i}^{(k-1)} + \delta_k \left( \frac{1}{m} \sum_{l=1}^m \kappa_i^{(k,l)} \mathbf{b}_i^{(k,l)} - \widehat{\kappa \mathbf{b}_i}^{(k-1)} \right),$$

$$\widehat{\kappa \mathbf{y}_i \mathbf{b}_i}^{(k)} = \widehat{\kappa \mathbf{y}_i \mathbf{b}_i}^{(k-1)} + \delta_k \left( \frac{1}{m} \sum_{l=1}^m \kappa_i^{(k,l)} \mathbf{y}_i^{(k,l)} \mathbf{b}_i^{(k,l)\top} - \widehat{\kappa \mathbf{y}_i \mathbf{b}_i}^{(k-1)} \right),$$

$$\widehat{\tau \mathbf{b}_i^2}^{(k)} = \widehat{\tau \mathbf{b}_i^2}^{(k-1)} + \delta_k \left( \frac{1}{m} \sum_{l=1}^m \tau_i^{(k,l)} \mathbf{b}_i^{(k,l)} \mathbf{b}_i^{(k,l)\top} - \widehat{\tau \mathbf{b}_i^2}^{(k-1)} \right),$$

$$\widehat{\tau \mathbf{b}_i}^{(k)} = \widehat{\tau \mathbf{b}_i}^{(k-1)} + \delta_k \left( \frac{1}{m} \sum_{l=1}^m \tau_i^{(k,l)} \mathbf{b}_i^{(k,l)} - \widehat{\tau \mathbf{b}_i}^{(k-1)} \right),$$

$$\widehat{\ell h_{1i}}^{(k)} = \widehat{\ell h_{1i}}^{(k-1)} + \delta_k \left( \frac{1}{m} \sum_{l=1}^m \log h_1(\kappa_i^{(k,l)} | \hat{\nu}^{(k-1)}) - \widehat{\ell h_{1i}}^{(k-1)} \right),$$

$$\widehat{\ell h_{2i}}^{(k)} = \widehat{\ell h_{2i}}^{(k-1)} + \delta_k \left( \frac{1}{m} \sum_{l=1}^m \log h_2(\tau_i^{(k,l)} | \hat{\eta}^{(k-1)}) - \widehat{\ell h_{2i}}^{(k-1)} \right).$$

# Modelo linear multivariado misto censurado

## SAEM - Passo CM

Atualizamos  $\widehat{\theta}^{(k)}$  pela maximização de  $Q(\theta|\widehat{\theta}^{(k)})$ , o que leva as seguintes expressões:

$$\begin{aligned}\widehat{\beta}^{(k+1)} &= \left( \sum_{i=1}^n \widehat{\kappa}_i^{(k)} \mathbf{x}_i^\top \widehat{\mathbf{R}}_i^{-1(k)} \mathbf{x}_i \right)^{-1} \sum_{i=1}^n \mathbf{x}_i^\top \widehat{\mathbf{R}}_i^{-1(k)} \left( \widehat{\kappa} \mathbf{y}_i^{(k)} - Z_i \widehat{\kappa} \mathbf{b}_i^{(k)} \right), \\ \widehat{\sigma}_{jl}^{2(k+1)} &= \begin{cases} \left( \sum_{i=1}^n n_i \right)^{-1} \sum_{i=1}^n \text{tr} \left( \widehat{\Omega}_i^{-1(k)} \widehat{\kappa} \widehat{\epsilon}_{ijl}^{(k)} \right) & \text{for } j = l, \\ \left( 2 \sum_{i=1}^n n_i \right)^{-1} \sum_{i=1}^n \text{tr} \left[ \widehat{\Omega}_i^{-1(k)} \left( \widehat{\kappa} \widehat{\epsilon}_{ijl}^{(k)} + \widehat{\kappa} \widehat{\epsilon}_{ijl}^{(k)} \right) \right] & \text{for } j \neq l, \end{cases} \\ \widehat{\phi}^{(k+1)} &= \underset{\phi \in (0,1) \times \mathbb{R}^+}{\text{argmax}} \left\{ -\frac{r}{2} \sum_{i=1}^n \log |\Omega_i(\phi, \mathbf{t}_i)| - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \text{tr} \left[ \left( \widehat{\Sigma}^{(k)} \otimes \Omega_i(\phi, \mathbf{t}_i) \right)^{-1} \widehat{\kappa} E_i \right] \right\}, \\ \widehat{\mathbf{D}}^{(k+1)} &= \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \widehat{\tau} \widehat{\mathbf{b}}_i^2(k), \\ \widehat{\nu}^{(k+1)} &= \underset{\nu}{\text{argmax}} \sum_{i=1}^n \widehat{\ell} h_{1i}^{(k)}(\nu), \\ \widehat{\eta}^{(k+1)} &= \underset{\eta}{\text{argmax}} \sum_{i=1}^n \widehat{\ell} h_{2i}^{(k)}(\eta).\end{aligned}$$

# Modelo linear multivariado misto censurado

## Função de verossimilhança

$$L_o(\boldsymbol{\theta}; \mathbf{y}^{obs}) = \prod_{i=1}^n \int \left[ \int_0^\infty f(\mathbf{y}_i | \mathbf{b}_i, \kappa_i; \boldsymbol{\theta}) h_1(\kappa_i) d\kappa_i \right] f(\mathbf{b}_i | \boldsymbol{\theta}) d\mathbf{b}_i.$$

Particionando  $\mathbf{y}_i$ , temos que

$$\begin{aligned} L_o(\boldsymbol{\theta}; \mathbf{y}^{obs}) &= \prod_{i=1}^n \int \left[ \int_0^\infty \phi_{s_i^o}(\mathbf{y}_i^o; \mathbf{X}_i^c \boldsymbol{\beta} - \mathbf{Z}_i^c \mathbf{b}_i, \kappa_i^{-1} \mathbf{R}_i^{oo}) \Phi_{s_i^c}(\mathbf{V}_i^c; \boldsymbol{\mu}_i, \kappa_i^{-1} \mathbf{S}_i) h_1(\kappa_i) d\kappa_i \right] \\ &\times f(\mathbf{b}_i | \boldsymbol{\theta}) d\mathbf{b}_i = \prod_{i=1}^n \int g(\mathbf{y}_i | \mathbf{b}_i, \kappa_i; \boldsymbol{\theta}) f(\mathbf{b}_i | \boldsymbol{\theta}) d\mathbf{b}_i \end{aligned} \quad (9)$$

onde  $g(\mathbf{y}_i | \mathbf{b}_i, \kappa_i; \boldsymbol{\theta}) = \int_0^\infty \phi_{s_i^o}(\mathbf{y}_i^o; \mathbf{X}_i^c \boldsymbol{\beta} - \mathbf{Z}_i^c \mathbf{b}_i, \kappa_i^{-1} \mathbf{R}_i^{oo}) \Phi_{s_i^c}(\mathbf{V}_i^c; \boldsymbol{\mu}_i, \kappa_i^{-1} \mathbf{S}_i) h_1(\kappa_i | \nu) d\kappa_i$ .

Calculamos a integral em (9) usando o método de amostragem por importância. Então, temos que

$$L_o(\boldsymbol{\theta}; \mathbf{y}^{obs}) = \prod_{i=1}^n \int g(\mathbf{y}_i | \mathbf{b}_i, \kappa_i; \boldsymbol{\theta}) \frac{f(\mathbf{b}_i | \boldsymbol{\theta})}{f^*(\mathbf{b}_i | \boldsymbol{\theta})} d\mathbf{b}_i,$$

onde  $f^*$  é a função de importância. Consequentemente,  $L_o(\boldsymbol{\theta}; \mathbf{y}^{obs})$  é estimada através da seguinte aproximação

$$L_o(\boldsymbol{\theta}; \mathbf{y}^{obs}) = \prod_{i=1}^n \left[ \frac{1}{M} \sum_{m=1}^M g(\mathbf{y}_i | \mathbf{b}_{im}, \kappa_i; \boldsymbol{\theta}) \frac{f(\mathbf{b}_{im} | \boldsymbol{\theta})}{f^*(\mathbf{b}_{im} | \boldsymbol{\theta})} \right],$$

com  $\mathbf{b}_{i1}, \dots, \mathbf{b}_{im}$  gerado de  $f^*(\mathbf{b}_i | \boldsymbol{\theta})$ .

# Modelo linear multivariado misto censurado

Critérios para seleção do modelo

► **AIC e BIC**

$$\text{AIC} = 2m - 2\ell_{\max} \quad \text{e} \quad \text{BIC} = m \log N - 2\ell_{\max}.$$

► **Decomposição AIC e BIC (Zhang et al., 2014)**

Seja  $\mathbf{y}_{i1}^* = (\mathbf{y}_{i1}^\top, \dots, \mathbf{y}_{ir^*}^\top)^\top$  e  $\mathbf{y}_{i2}^* = (\mathbf{y}_{ir^*+1}^\top, \dots, \mathbf{y}_{ir}^\top)^\top$ , onde  $\mathbf{y}_i = (\mathbf{y}_{i1}^{*\top}, \mathbf{y}_{i2}^{*\top})^\top$  e  $r^* \in \{1, \dots, r\}$ , então podemos decompor o AIC e BIC da seguinte forma

$$\text{AIC} = \text{AIC}_{\mathbf{y}_1^*} + \text{AIC}_{\mathbf{y}_2^* | \mathbf{y}_1^*} \quad \text{e} \quad \text{BIC} = \text{BIC}_{\mathbf{y}_1^*} + \text{BIC}_{\mathbf{y}_2^* | \mathbf{y}_1^*}.$$

► **Medida para medir o ganho da modelagem conjunta**

$$\Delta\text{AIC} = \text{AIC}_{\mathbf{y}_{2,0}^*} - \text{AIC}_{\mathbf{y}_2^* | \mathbf{y}_1^*} \quad \text{and} \quad \Delta\text{BIC} = \text{BIC}_{\mathbf{y}_{2,0}^*} - \text{BIC}_{\mathbf{y}_2^* | \mathbf{y}_1^*}.$$



# Modelo linear multivariado misto censurado

## Estudo 2 - A5055

◀ A5055

$$\begin{aligned}y_{i1k} &= \beta_{10} + \beta_{11}t_{ik} + \beta_{12}\text{treat}_i + \beta_{13}t_{ik}^{0.5} + \beta_{14}\text{treat}_i \times t_{ik} + b_{i10} + b_{i11}t_{ik} + e_{i1k}, \\y_{i2k} &= \beta_{20} + \beta_{21}t_{ik} + \beta_{22}\text{treat}_i + \beta_{23}\text{treat}_i \times t_{ik} + b_{i20} + b_{i21}t_{ik} + e_{i2k}, \\i &= 1, \dots, 44,\end{aligned}$$

- ▶  $y_{i1k}$  é a resposta  $\log_{10}$  (RNA) para o individuo  $i$  no tempo  $t_k$ ;
  - ▶  $y_{i2k}$  é a resposta  $\log(\text{CD4}/\text{CD8})$  para o individuo  $i$  no tempo  $t_k$ ;
  - ▶ 316 observações;
  - ▶ 33% das observações censuradas à esquerda;
  - ▶  $t_{ik} = \text{dia}_{ik}/7$  (semana), para  $k = 1, \dots, s_i$ , onde dia: 0, 7, 14, 28, 56, 84, 112, 140 e 168;
  - ▶  $\text{treat}_i$  é o indicador de tratamento (= 0 para tratamento 1; = 1 para tratamento 2);
  - ▶  $b_{ij0}$  e  $b_{ij1}$  são os interceptos aleatórios e as inclinações aleatórias, respectivamente, para  $y_{ijk}$ ,  $j = 1, 2$ .
- ▶ Esse conjunto de dados foi analisado anteriormente por Wang *et al.* (2015).

# Modelo linear multivariado misto censurado

## Estudo 2 - A5055

Critérios para seleção do modelo para os modelos *SMN-MLMEC* sob estrutura DEC:

	Distribuição $\epsilon$ / Distribuição $\mathbf{b}$								
	N/N	SL/N	T/N	N/SL	N/T	SL/SL	SL/T	T/SL	T/T
AIC	789.85	742.18	739.59	791.98	792.29	744.47	744.54	741.85	741.51
BIC	896.62	853.41	850.81	903.20	903.51	860.14	860.21	857.52	857.19

# Modelo linear multivariado misto censurado

## Estudo 2 - A5055

Estimativas dos parâmetros usando distribuições T/N para a estrutura DEC e UNC:

Estrutura	Parâmetros	Estimativa (SE)	Parâmetros	Estimativa (SE)	Parâmetros	Estimativa (SE)
DEC	$\beta_{10}$	3.743 (0.134)	$d_{11}$	0.1446 (0.0829)	$\sigma_{11}$	0.409 (0.076)
	$\beta_{11}$	0.130 (0.026)	$d_{21}$	0.0011 (0.0133)	$\sigma_{21}$	-0.039 (0.020)
	$\beta_{12}$	-0.005 (0.067)	$d_{22}$	-0.0884 (0.1182)	$\sigma_{22}$	0.050 (0.011)
	$\beta_{13}$	-0.957 (0.098)	$d_{31}$	-0.0011 (0.0033)	$\phi_1$	0.704 (0.065)
	$\beta_{14}$	-0.007 (0.025)	$d_{32}$	0.0034 (0.0027)	$\phi_2$	0.632 (0.131)
	$\beta_{20}$	-1.284 (0.077)	$d_{33}$	-0.0122 (0.0116)	$\nu$	4.737 (0.003)
	$\beta_{21}$	0.005 (0.005)	$d_{41}$	-0.0004 (0.0004)		
	$\beta_{22}$	0.252 (0.084)	$d_{42}$	0.2727 (0.0861)		
	$\beta_{23}$	-0.003 (0.007)	$d_{43}$	0.0008 (0.0015)		
			$d_{44}$	0.0001 (0.0001)		
		<i>loglik</i>	-344.79	AIC	739.59	BIC
UNC	$\beta_{10}$	3.718 (0.135)	$d_{11}$	0.4089 (0.1463)	$\sigma_{11}$	0.263 (0.053)
	$\beta_{11}$	0.129 (0.026)	$d_{21}$	-0.0112 (0.0153)	$\sigma_{21}$	-0.024 (0.012)
	$\beta_{12}$	0.003 (0.091)	$d_{22}$	-0.0964 (0.1251)	$\sigma_{22}$	0.028 (0.005)
	$\beta_{13}$	-0.955 (0.075)	$d_{31}$	0.0002 (0.0030)	$\nu$	4.340 (0.004)
	$\beta_{14}$	-0.008 (0.027)	$d_{32}$	0.0054 (0.0029)		
	$\beta_{20}$	-1.278 (0.076)	$d_{33}$	-0.0132 (0.0116)		
	$\beta_{21}$	0.005 (0.004)	$d_{41}$	-0.0006 (0.0004)		
	$\beta_{22}$	0.286 (0.081)	$d_{42}$	0.2953 (0.0785)		
	$\beta_{23}$	-0.006 (0.006)	$d_{43}$	0.0002 (0.0015)		
			$d_{44}$	0.0001 (0.0001)		
		<i>loglik</i>	-357.97	AIC	761.94	BIC

# Modelo linear multivariado misto censurado

## Estudo 2 - A5055

Cr terios para sele o do modelo. Decomposi o do AIC e BIC para o melhor modelo:

AIC	739.59	BIC	850.81
$AIC_{y_2^*   y_1^*}$	92.65	$BIC_{y_2^*   y_1^*}$	158.80
$AIC_{y_{2,0}^*}$	125.26	$BIC_{y_{2,0}^*}$	166.58
$\Delta AIC$	32.61	$\Delta BIC$	7.77

# Sumário

Introdução

Preliminares

Modelo linear multivariado mistos censurado

Referências

# Referências I

- Andrews, D. F. & Mallows, C. L. (1974). Scale mixtures of normal distributions. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B*, pages 99–102.
- Arellano-Valle, R. B., Bolfarine, H. & Lachos, V. (2005). Skew-normal linear mixed models. *Journal of Data Science*, **3**, 415–438.
- Delyon, B., Lavielle, M. & Moulines, E. (1999). Convergence of a stochastic approximation version of the em algorithm. *Annals of Statistics*, pages 94–128.
- Dempster, A., Laird, N. & Rubin, D. (1977). Maximum likelihood from incomplete data via the EM algorithm. *Journal of the Royal Statistical Society, Series B*, **39**, 1–38.
- Garay, A. M., Castro, L. M., Leskow, J. & Lachos, V. H. (2014). Censored linear regression models for irregularly observed longitudinal data using the multivariate-t distribution. *Statistical Methods in Medical Research*, page DOI: 10.1177/0962280214551191.
- Jank, W. (2006). Implementing and diagnosing the stochastic approximation EM algorithm. *Journal of Computational and Graphical Statistics*, **15**(4), 803–829.
- Kuhn, E. & Lavielle, M. (2005). Maximum likelihood estimation in nonlinear mixed effects models. *Computational Statistics & Data Analysis*, **49**(4), 1020–1038.
- Lachos, V. H., Bandyopadhyay, D. & Dey, D. K. (2011). Linear and nonlinear mixed-effects models for censored hiv viral loads using normal/independent distributions. *Biometrics*, **67**, 1594–1604.
- Lange, K. L. & Sinsheimer, J. S. (1993). Normal/independent distributions and their applications in robust regression. *Journal of Computational and Graphical Statistics*, **2**, 175–198.
- Matos, L., Prates, M., Chen, M.-H. & Lachos, V. (2013). Likelihood based inference for linear and nonlinear mixed-effects models with censored response using the multivariate-t distribution. *Statistica Sinica*, **23**, 1323–1345.
- Muñoz, A., Carey, V., Schouten, J. P., Segal, M. & Rosner, B. (1992). A parametric family of correlation structures for the analysis of longitudinal data. *Biometrics*, **48**, 733–742.
- Wang, W.-L., Lin, T.-I. & Lachos, V. H. (2015). Extending multivariate-t linear mixed models for multiple longitudinal data with censored responses and heavy tails. *Statistical Methods in Medical Research*, page doi: 0962280215620229.
- Wei, G. C. & Tanner, M. A. (1990). A Monte Carlo implementation of the EM algorithm and the poor man's data augmentation algorithms. *Journal of the American Statistical Association*, **85**(411), 699–704.
- Zhang, D., Chen, M.-H., Ibrahim, J. G., Boye, M. E., Wang, P. & Shen, W. (2014). Assessing model fit in joint models of longitudinal and survival data with applications to cancer clinical trials. *Statistics in Medicine*, **33**(27), 4715–4733.

**Obrigada!**