Morte súbita dos citros: uma abordagen de modelos Markovianos latentes

Silvia Shimakura

LEG-UFPR
silvia.shimakura@ufpr.br

2 de Julho de 2007

Agradecimentos

- FUNDECITRUS
- Renato Bassanezzi (FUNDECITRUS)
- Paulo Justiniano Ribeiro Jr (UFPR)
- Elias Krainski (UFMG)

Conteúdo

- Suposições em análise de sobrevivência clássica

Conteúdo

- Suposições em análise de sobrevivência clássica
- Motivação

Conteúdo

Conteúdo

Conteúdo

Suposições em análise de sobrevivência clássica

Aceitáveis para *morte* e muitas *doenças crônicas*:

- Sujeitos são *saudáveis* ou *doentes*, sem estágios intermediários;

Suposições em análise de sobrevivência clássica

Aceitáveis para *morte* e muitas *doenças crônicas*:

- Sujeitos são *saudáveis* ou *doentes*, sem estágios intermediários;
- O tempo de incidência e evolução da doença é conhecido exatamente;

Suposições em análise de sobrevivência clássica

Aceitáveis para *morte* e muitas *doenças crônicas*:

- Sujeitos são *saudáveis* ou *doentes*, sem estágios intermediários;
- O tempo de incidência e evolução da doença é conhecido exatamente;
- A doença é diagnosticada sem erro.

A doença é dicotômica?

- A doença pode ser classificada em graus de severidade (leve, moderada, severa)

A doença é dicotômica?

- A doença pode ser classificada em graus de severidade (leve, moderada, severa)
- A doença pode ser precedida de uma fase sub-clínica antes de mostrar seus sintomas.

Exemplo: Modelo para adenocarcinoma gástrico

- O desenvolvimento de câncer gástrico demora muitas décadas.

  Normal↔GS↔GC↔GCA↔MI↔Displasia→Câncer

Exemplo: Modelo para adenocarcinoma gástrico

- O desenvolvimento de câncer gástrico demora muitas décadas.

$$\text{Normal} \leftrightarrow \text{GS} \leftrightarrow \text{GC} \leftrightarrow \text{GCA} \leftrightarrow \text{MI} \leftrightarrow \text{Displasia} \rightarrow \text{Câncer}$$

- Uma gastrocopia é necessária para diagnose de lesões pré-câncer.

Exemplo: Modelo para câncer cervical

- Câncer cervical é precedido por neoplasia cervical intraepitelial (NCI)

$$\text{Normal} \leftrightarrow \text{NCI I} \leftrightarrow \text{NCI II} \leftrightarrow \text{NCI III} \rightarrow \text{Câncer}$$

Exemplo: Modelo para câncer cervical

- Câncer cervical é precedido por neoplasia cervical intraepitelial (NCI)

$$\text{Normal} \leftrightarrow \text{NCI I} \leftrightarrow \text{NCI II} \leftrightarrow \text{NCI III} \longrightarrow \text{Câncer}$$

- O propósito de um programa de varredura é detectar e tratar NCI.

Da epidemiologia de gente para a epidemiologia de plantas

- Morte Súbita dos Citros

  Sadia$\longrightarrow$Estágio Inicial$\longrightarrow$Estágio Avançado$\longrightarrow$Morte

Da epidemiologia de gente para a epidemiologia de plantas

- Morte Súbita dos Citros

  Sadia→Estágio Inicial→Estágio Avançado→Morte

- Doença progressiva sem possibilidade de cura

Quando ocorre o evento?

- Podem ser necessárias visitas clínicas para diagnose da doença:

Quando ocorre o evento?

- Podem ser necessárias visitas clínicas para diagnose da doença:
    - exame médico, ou

Quando ocorre o evento?

- Podem ser necessárias visitas clínicas para diagnose da doença:
  - exame médico, ou
  - testes laboratoriais em amostras de sangue, ou

Quando ocorre o evento?

- Podem ser necessárias visitas clínicas para diagnose da doença:
  - exame médico, ou
  - testes laboratoriais em amostras de sangue, ou
  - biópsia feita por patologista.

Quando ocorre o evento?

- Podem ser necessárias visitas clínicas para diagnose da doença:
    - exame médico, ou
    - testes laboratoriais em amostras de sangue, ou
    - biópsia feita por patologista.
- Não se sabe o que acontece entre visitas consecutivas (censura intervalar)

Conhecemos o verdadeiro estatus da doença?

- Diagnóstico correto pode requerer procedimento invasivo.

Conhecemos o verdadeiro estatus da doença?

- Diagnóstico correto pode requerer procedimento invasivo.
- Diagnóstico preciso pode requerer um painel de consenso.

Conhecemos o verdadeiro estatus da doença?

- Diagnóstico correto pode requerer procedimento invasivo.
- Diagnóstico preciso pode requerer um painel de consenso.
- Biomarcadores podem ter erros aleatórios.

Conhecemos o verdadeiro estatus da doença?

- Diagnóstico correto pode requerer procedimento invasivo.
- Diagnóstico preciso pode requerer um painel de consenso.
- Biomarcadores podem ter erros aleatórios.
- Estados observados com erros de classificação.

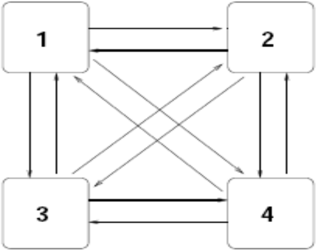
Modelos multi-estados

Terminologia de análise de sobrevivência é convertida:

Estatus caso/controle	$\longrightarrow$	Estados da doença
Incidência da doença	$\longrightarrow$	Transições entre estados
Taxa de incidência	$\longrightarrow$	Intensidades de transição

Modelos multi-estados em tempo contínuo

- Indivíduo move-se através de estados segundo um processo $S(t)$ em tempo contínuo com matriz de intensidade Q.
- **Exemplo**: Modelo multi-estados em tempo contínuo com 4 estados



Intensidades de transição

- O elemento (r, s) de Q representa o risco instantâneo de progressão para o estado s, tendo ocupado o estado r

$$q_{rs}(t, F_t) = \lim_{\delta t \to 0} \frac{Pr(S(t + \delta t) = s | S(t) = r, F_t^-)}{\delta t},$$

F_t^- é história observada do processo até o tempo t^-.

Intensidades de transição

- O elemento (r, s) de Q representa o risco instantâneo de progressão para o estado s, tendo ocupado o estado r

$$q_{rs}(t, F_t) = \lim_{\delta t \to 0} \frac{Pr(S(t+\delta t) = s | S(t) = r, F_t^-)}{\delta t},$$

  F_t^- é história observada do processo até o tempo t^-.

- Quando o processo é homogêneo e markoviano

$$q_{rs}(t, F_t) = q_{rs}$$

Probabilidades de transição

- Em processos markovianos, a probabilidade de transição do estado r no tempo v para o estado s no tempo u é

$$p_{rs}(v, u) = Pr\{S(u) = s|S(v) = r\}$$

Probabilidades de transição

- Em processos markovianos, a probabilidade de transição do estado r no tempo v para o estado s no tempo u é

$$p_{rs}(v,u) = Pr\{S(u) = s | S(v) = r\}$$

- Em processos markovianos e homogêneos

$$p_{rs}(v,u) = p_{rs}(0,u-v) = p_{rs}(t), t = u - v$$

Probabilidades de transição

- Em processos markovianos, a probabilidade de transição do estado r no tempo v para o estado s no tempo u é

$$p_{rs}(v,u) = Pr\{S(u) = s|S(v) = r\}$$

- Em processos markovianos e homogêneos

$$p_{rs}(v,u) = p_{rs}(0,u-v) = p_{rs}(t), t = u - v$$

- Estas formam uma matriz de probabilidades de transição $P(t)$

$$P(t) = \exp(Qt) = \sum_{r=0}^{\infty} Q^r t^r / r!$$

Probabilidades de transição

- Em processos markovianos, a probabilidade de transição do estado r no tempo v para o estado s no tempo u é

$$p_{rs}(v,u) = Pr\{S(u) = s | S(v) = r\}$$

- Em processos markovianos e homogêneos

$$p_{rs}(v,u) = p_{rs}(0, u - v) = p_{rs}(t), t = u - v$$

- Estas formam uma matriz de probabilidades de transição $P(t)$

$$P(t) = \exp(Qt) = \sum_{r=0}^{\infty} Q^r t^r / r!$$

- Expressões analíticas podem ser obtidas para modelos de até 5 estados.

Probabilidades de transição

- Em processos markovianos, a probabilidade de transição do estado r no tempo v para o estado s no tempo u é

$$p_{rs}(v,u) = Pr\{S(u) = s | S(v) = r\}$$

- Em processos markovianos e homogêneos

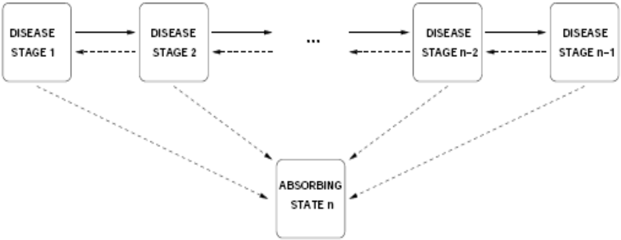
$$p_{rs}(v,u) = p_{rs}(0,u-v) = p_{rs}(t), t = u - v$$

- Estas formam uma matriz de probabilidades de transição $P(t)$

$$P(t) = \exp(Qt) = \sum_{r=0}^{\infty} Q^r t^r / r!$$

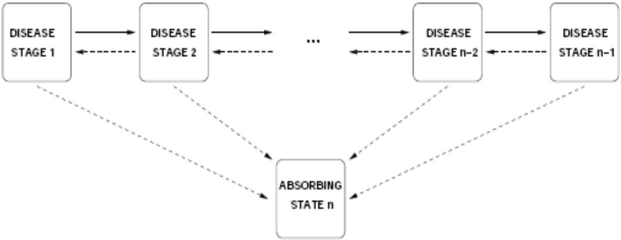
- Expressões analíticas podem ser obtidas para modelos de até 5 estados.
- Verossimilhança pode ser calculada a partir de $P(t)$ (Cox & Miller, 1965).

Modelos progressivos



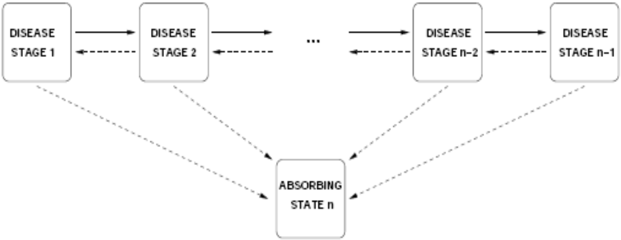
- Representa uma série de estados sucessivamente mais graves e um estado "absorvente".

Modelos progressivos



- Representa uma série de estados sucessivamente mais graves e um estado "absorvente".
- O paciente pode avançar para ou regredir de estados adjacentes ou morrer a partir de qualquer estado.

Modelos progressivos



- Representa uma série de estados sucessivamente mais graves e um estado "absorvente".
- O paciente pode avançar para ou regredir de estados adjacentes ou morrer a partir de qualquer estado.
- Observação do processo $S(t)$ pode ser tomada em qualquer tempo arbitrário t (que pode variar entre indivíduos).

Matriz de transição

- Os estágios da doença podem ser modelados segundo um processo markoviano homogêneo em tempo contínuo, com matriz de transição Q

$$Q = \begin{pmatrix} q_{11} & q_{12} & 0 & 0 & \cdots & q_{1n} \\ q_{21} & q_{22} & q_{23} & 0 & \cdots & q_{2n} \\ 0 & q_{32} & q_{33} & q_{34} & \ddots & q_{3n} \\ 0 & 0 & q_{43} & q_{44} & \ddots & q_{4n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 \end{pmatrix}$$

- Elementos diagonais: $q_{rr} = -\sum_{s \neq r} q_{rs}$

Modelos Markovianos latentes

- Para um indivíduo i, tempo de observação t_{ij}, $S_{ij} = S_i(t_{ij})$ representa o verdadeiro estado do indivíduo i no tempo t_{ij}, e O_{ij} representa o estado observado.

Modelos Markovianos latentes

- Para um indivíduo i, tempo de observação t_{ij}, $S_{ij} = S_i(t_{ij})$ representa o verdadeiro estado do indivíduo i no tempo t_{ij}, e O_{ij} representa o estado observado.
- O_{ij} são gerados condicionalmente a S_{ij} de acordo com uma matriz de erros de classificação E, com elemento (r, s)

$$e_{rs} = Pr(O(t_{ij}) = s | S(t_{ij}) = r)$$

(independente do tempo t).

Modelos Markovianos latentes

- Para um indivíduo i, tempo de observação t_{ij}, $S_{ij} = S_i(t_{ij})$ representa o verdadeiro estado do indivíduo i no tempo t_{ij}, e O_{ij} representa o estado observado.
- O_{ij} são gerados condicionalmente a S_{ij} de acordo com uma matriz de erros de classificação E, com elemento (r, s)

$$e_{rs} = Pr(O(t_{ij}) = s | S(t_{ij}) = r)$$

(independente do tempo t).
- e_{rs} refletem conhecimento do processo de latente. Ex. e_{rs} pequeno para estados não adjacentes.

Efeitos de covariáveis

- Na intensidade de transição:

Efeitos de covariáveis

- Na intensidade de transição:
  - Riscos proporcionais para relacionar as intensidades de transição $q_{rs}(t)$ no tempo t a covariáveis $x(t)$

$$q_{rs}\{t, x(t)\} = q_{rs} \exp\{\beta'_{rs} x(t)\}$$

Efeitos de covariáveis

- Na intensidade de transição:
  - Riscos proporcionais para relacionar as intensidades de transição $q_{rs}(t)$ no tempo t a covariáveis $x(t)$

$$q_{rs}\{t, x(t)\} = q_{rs} \exp\{\beta'_{rs} x(t)\}$$

  - Cada transição pode ter uma intensidade de base diferente

Efeitos de covariáveis

- Na intensidade de transição:
  - Riscos proporcionais para relacionar as intensidades de transição $q_{rs}(t)$ no tempo t a covariáveis $x(t)$

$$q_{rs}\{t, x(t)\} = q_{rs} \exp\{\beta'_{rs} x(t)\}$$

  - Cada transição pode ter uma intensidade de base diferente
- Na probabilidade de erro de classificação:

Efeitos de covariáveis

- Na intensidade de transição:
    - Riscos proporcionais para relacionar as intensidades de transição $q_{rs}(t)$ no tempo t a covariáveis $x(t)$

$$q_{rs}\{t, x(t)\} = q_{rs} \exp\{\beta'_{rs} x(t)\}$$

    - Cada transição pode ter uma intensidade de base diferente
- Na probabilidade de erro de classificação:
    - Modelo logístico para relacionar as probabilidades de erro de classificação e_{rs} a covariáveis $w(t)$

$$\log \frac{e_{rs}(t)}{1 - e_{rs}(t)} = \gamma'_{rs} w(t)$$

.

Verossimilhança

- Método direto baseado em produtos de matrizes (Macdonald e Zucchini, 1997).
- Contribuição do indivíduo i para a verossimilhança é

$$
\begin{aligned}
L_i &= Pr(O_{i1}, \cdots, O_{im_i}) \\
&= \sum_{S_{i1}, \cdots, S_{im_i}} Pr(O_{i1}, \cdots, O_{im_i} | S_{i1}, \cdots, S_{im_i}) Pr(S_{i1}, \cdots, S_{im_i})
\end{aligned}
$$

Verossimilhança

- Assumindo independência condicional entre estados observados dado S; e a propriedade markoviana

$$Pr(S_{ij}|S_{i(j-1)}, \cdots, S_{i1}) = Pr(S_{ij}|S_{i(j-1)})$$

Verossimilhança

- Assumindo independência condicional entre estados observados dado S; e a propriedade markoviana

$$Pr(S_{ij}|S_{i(j-1)}, \cdots, S_{i1}) = Pr(S_{ij}|S_{i(j-1)})$$

-

$$\begin{aligned} L_i &= \sum_{S_{i1}} Pr(O_{i1}|S_{i1}) Pr(S_{i1}) \sum_{S_{i2}} Pr(O_{i2}|S_{i2}) Pr(S_{i2}|S_{i1}) \\ &\cdots \sum Pr(O_{im_i}|S_{im_i}) Pr(S_{im_i}|S_{i(m_i-1)}) \end{aligned}$$

Verossimilhança

- Assumindo independência condicional entre estados observados dado S; e a propriedade markoviana

$$Pr(S_{ij}|S_{i(j-1)}, \cdots, S_{i1}) = Pr(S_{ij}|S_{i(j-1)})$$

-

$$\begin{aligned} L_i &= \sum_{S_{i1}} Pr(O_{i1}|S_{i1}) Pr(S_{i1}) \sum_{S_{i2}} Pr(O_{i2}|S_{i2}) Pr(S_{i2}|S_{i1}) \\ & \quad \cdots \sum Pr(O_{im_i}|S_{im_i}) Pr(S_{im_i}|S_{i(m_i-1)}) \end{aligned}$$

- $Pr(O_{ij}|S_{ij}) = e_{S_{ij} O_{ij}}$

Verossimilhança

- Assumindo independência condicional entre estados observados dado S; e a propriedade markoviana

$$Pr(S_{ij}|S_{i(j-1)}, \cdots, S_{i1}) = Pr(S_{ij}|S_{i(j-1)})$$

-

$$\begin{aligned} L_i &= \sum_{S_{i1}} Pr(O_{i1}|S_{i1}) Pr(S_{i1}) \sum_{S_{i2}} Pr(O_{i2}|S_{i2}) Pr(S_{i2}|S_{i1}) \\ &\cdots \sum Pr(O_{im_i}|S_{im_i}) Pr(S_{im_i}|S_{i(m_i-1)}) \end{aligned}$$

- $Pr(O_{ij}|S_{ij}) = e_{S_{ij}O_{ij}}$
- $Pr(S_{i(j+1)}|S_{ij})$ é o elemento $(S_{ij}, S_{i(j+1)})$ de $P(t)$ avaliada em $t = t_{i(j+1)} - t_{ij}$

Verossimilhança

- L_i pode ser escrita como produto de matrizes

$$L_i = \mathrm{f}\, T_{i2} T_{i3} \cdots T_{im_i} 1$$

Verossimilhança

- L_i pode ser escrita como produto de matrizes

$$L_i = \mathrm{f}\, T_{i2} T_{i3} \cdots T_{im_i} 1$$

- **f**: vetor de probabilidades de ocupação no estágio inicial $Pr(S_{i1})$.

Verossimilhança

- L_i pode ser escrita como produto de matrizes

$$L_i = \mathrm{f}\, T_{i2} T_{i3} \cdots T_{im_i} 1$$

- **f**: vetor de probabilidades de ocupação no estágio inicial $Pr(S_{i1})$.
- T_{ij} $(j = 2, \cdots, m_i)$: matriz $(n \times n)$ com elemento (r, s)

$$T_{ij} = e_{sO_{ij}} p_{rs}(t_{ij} - t_{i(j-1)})$$

Verossimilhança

- L_i pode ser escrita como produto de matrizes

$$L_i = \mathrm{f}\, T_{i2} T_{i3} \cdots T_{im_i} 1$$

- **f**: vetor de probabilidades de ocupação no estágio inicial $Pr(S_{i1})$.
- T_{ij} $(j = 2, \cdots, m_i)$: matriz $(n \times n)$ com elemento (r, s)

$$T_{ij} = e_{sO_{ij}} p_{rs}(t_{ij} - t_{i(j-1)})$$

- Métodos numéricos usados para maximizar a verossimilhança e obter erros padrão aproximados da inversa do Hessiano, estimada por diferenças finitas.

Implementação

- Christopher Jackson (2006). msm: Multi-state Markov and hidden Markov models in continuous time. R package version 0.6.3.

Aplicação: Modelo com 4 estados e erros de classificação para MSC

- O risco de transição depende do estágio atual da doença e de características ambientais?

Aplicação: Modelo com 4 estados e erros de classificação para MSC

- O risco de transição depende do estágio atual da doença e de características ambientais?
- Matriz intensidade de transição

$$Q = \begin{pmatrix} -q_{12} & q_{12} & 0 & 0 \\ 0 & -q_{23} & q_{23} & 0 \\ 0 & 0 & -q_{34} & q_{34} \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Aplicação: Modelo com 4 estados e erros de classificação para MSC

- O risco de transição depende do estágio atual da doença e de características ambientais?
- Matriz intensidade de transição

$$Q = \begin{pmatrix} -q_{12} & q_{12} & 0 & 0 \\ 0 & -q_{23} & q_{23} & 0 \\ 0 & 0 & -q_{34} & q_{34} \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

- Covariáveis: idade, estação do ano.

Aplicação: Modelo com 4 estados e erros de classificação para MSC

- Matriz de erros de classificação

$$E = \begin{pmatrix} 1-e_{12} & e_{12} & 0 & 0 \\ e_{21} & 1-e_{21}-e_{23} & e_{23} & 0 \\ 0 & e_{32} & 1-e_{32} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Aplicação: Modelo com 4 estados e erros de classificação para MSC

- Matriz de erros de classificação

$$E = \begin{pmatrix} 1-e_{12} & e_{12} & 0 & 0 \\ e_{21} & 1-e_{21}-e_{23} & e_{23} & 0 \\ 0 & e_{32} & 1-e_{32} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

- Covariáveis: estação do ano

Aplicação: Modelo com 4 estados e erros de classificação para MSC

- Matriz de erros de classificação

$$E = \begin{pmatrix} 1-e_{12} & e_{12} & 0 & 0 \\ e_{21} & 1-e_{21}-e_{23} & e_{23} & 0 \\ 0 & e_{32} & 1-e_{32} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

- Covariáveis: estação do ano
- Vetor de probabilidades iniciais:

$$Pr(S_{i1}) = (0,95; 0,02; 0,02; 0,01)$$

Resultados: transição

- Estimativas de parâmetros e I.C. 95%: Variedade Valência

Parâmetros	Transição	
Outono	$\hat{\beta}_{12}$	1.611 (1.469,1.753)
	$\hat{\beta}_{23}$	0.275 (0.109,0.442)
	$\hat{\beta}_{34}$	0.962 (0.770,1.154)
Inverno	$\hat{\beta}_{12}$	1.746 (1.616,1.876)
	$\hat{\beta}_{23}$	0.924 (0.782,1.067)
	$\hat{\beta}_{34}$	0.862 (0.686,1.037)
Primavera	$\hat{\beta}_{12}$	1.321 (1.182,1.459)
	$\hat{\beta}_{23}$	1.120 (0.960,1.280)
	$\hat{\beta}_{34}$	0.516 (0.305,0.727)
Idade	$\hat{\beta}_{12}$	0.269 (0.257,0.281)
	$\hat{\beta}_{23}$	-0.063 (-0.080,-0.045)
	$\hat{\beta}_{34}$	0.168 (0.140,0.197)

Resultados: erros de classificação

- Estimativas de parâmetros e I.C. 95%: Variedade Valência

Parâmetros	Erros de classificação	
Outono	$\hat{\gamma}_{12}$	-2.18 (-3.4,-0.96)*
	$\hat{\gamma}_{21}$	-1.04 (-1.25,-0.82)*
	$\hat{\gamma}_{23}$	-2.18 (-2.64,-1.71)*
	$\hat{\gamma}_{32}$	-0.49 (-1.14,0.15)
Inverno	$\hat{\gamma}_{12}$	-1.20 (-1.91,-0.49)*
	$\hat{\gamma}_{21}$	-0.20 (-0.38,-0.01)*
	$\hat{\gamma}_{23}$	-1.44 (-1.84,-1.03)*
	$\hat{\gamma}_{32}$	-0.47 (-1.19,0.24)
Primavera	$\hat{\gamma}_{12}$	0.02 (-0.43,0.48)
	$\hat{\gamma}_{21}$	0.10 (-0.09,0.29)
	$\hat{\gamma}_{23}$	0.02 (-0.26,0.30)
	$\hat{\gamma}_{32}$	-1.60 (-2.50,-0.69)*

Algumas considerações

- Modelos markovianos com erros de classificação em tempo-contínuo abrangem uma grande classe de problemas

Algumas considerações

- Modelos markovianos com erros de classificação em tempo-contínuo abrangem uma grande classe de problemas
- Implementação disponível ('msm')

Alguns pontos críticos

- Suposição de homogeneidade do processo

Alguns pontos críticos

- Suposição de homogeneidade do processo
- Escolha de $Pr(S_{i1})$

Alguns pontos críticos

- Suposição de homogeneidade do processo
- Escolha de $Pr(S_{i1})$
- Custo computacional

Desenvolvimentos necessários

- Relaxar suposição de homogeneidade do processo

Desenvolvimentos necessários

- Relaxar suposição de homogeneidade do processo
- Incluir vetor de efeitos aleatórios espaciais b_{rs} no modelo

$$q_{rs}\{t, x(t)\} = q_{rs}(t) \exp\{\beta'_{rs} x(t) + b'_{rs} u\}$$

(Nathoo & Chairmaine, 2006 (30))

Desenvolvimentos necessários

- Relaxar suposição de homogeneidade do processo
- Incluir vetor de efeitos aleatórios espaciais b_{rs} no modelo

$$q_{rs}\{t, x(t)\} = q_{rs}(t)\exp\{\beta'_{rs}x(t) + b'_{rs}u\}$$

(Nathoo & Chairmaine, 2006 (30))

- Incorporar modelos de função de transferência em variáveis ambientais

Desenvolvimentos necessários

- Relaxar suposição de homogeneidade do processo
- Incluir vetor de efeitos aleatórios espaciais b_{rs} no modelo

$$q_{rs}\{t, x(t)\} = q_{rs}(t) \exp\{\beta'_{rs} x(t) + b'_{rs} u\}$$

  (Nathoo & Chairmaine, 2006 (30))
- Incorporar modelos de função de transferência em variáveis ambientais
- Acomodar individuos resistentes à doença: Modelo mover-stayer

Verossimilhança (Nathoo & Chairmaine, 2006)

- Verossimilhança

$$L(X|\theta) = \prod_{(r,s)\in T} L_{rs}$$

$$L_{rs} = [\prod_{i=1}^{N} \prod_{m=1}^{E_i} q_{irs}(T_{im})^{D_{irsm}}] \times \exp\left(- \sum_{i=1}^{N} \int_0^{C_i} R_{ir}(u) q_{irs}(u) du \right)$$

Verossimilhança (Nathoo & Chairmaine, 2006)

- Verossimilhança

$$L(X|\theta) = \prod_{(r,s)\in T} L_{rs}$$

$$L_{rs} = [\prod_{i=1}^{N} \prod_{m=1}^{E_i} q_{irs}(T_{im})^{D_{irsm}}] \times \exp\left(- \sum_{i=1}^{N} \int_0^{C_i} R_{ir}(u) q_{irs}(u) du \right)$$

- E_i é o número de transições de estado para estado para indivíduo i

Verossimilhança (Nathoo & Chairmaine, 2006)

- Verossimilhança

$$L(X|\theta) = \prod_{(r,s)\in T} L_{rs}$$

$$L_{rs} = [\prod_{i=1}^{N} \prod_{m=1}^{E_i} q_{irs}(T_{im})^{D_{irsm}}] \times \exp\left(-\sum_{i=1}^{N} \int_0^{C_i} R_{ir}(u) q_{irs}(u) du \right)$$

- E_i é o número de transições de estado para estado para indivíduo i
- $D_{irsm} = I\{S_{i(m-1)} = r, S_{im} = s\}(m = 1, \cdots, E_i)$