

Modelos lineares generalizados mistos

Prof. Caio Azevedo

Família exponencial bi-paramétrica

- Dizemos que uma v.a. Y (discreta ou contínua) pertence à família exponencial biparamétrica se sua fdp é dada por:

$$f(y; \theta) = \exp \{ \phi [y\theta - b(\theta)] + c(y, \phi) \} \mathbb{1}_A(y)$$

em que $\theta \in \Theta \subset \mathfrak{R}$ (espaço paramétrico de θ),

$b(\theta), c(y, \phi) : \mathfrak{R} \rightarrow \mathfrak{R}$, A é um conjunto que não depende nem de θ nem de ϕ e, por sua vez, $\phi(\phi > 0)$ é o parâmetro de precisão.

Família exponencial bi-paramétrica

- Consideraremos que $Y \sim FE(\theta, \phi)$ e que temos $Y_i \stackrel{ind.}{\sim} FE(\theta_i, \phi), i = 1, 2, \dots, n$, ou seja

$$f(y_i; \theta) = \exp \{ \phi [y\theta_i - b(\theta_i)] + c(y_i, \phi) \} \mathbb{1}_A(y_i)$$

Modelo linear generalizado

- $Y_i \sim \text{FE}(\theta_i, \phi), i = 1, 2, \dots, n, \theta_i = h(\mu_i)$.
- $g(\mu_i) = \eta_i, \eta_i = \sum_{j=1}^p x_{ji}\beta_j, \mathcal{E}(Y_i) = \mu_i = b'(\theta_i), x_{ji}$: covariável j associada ao indivíduo i (fixa e conhecida) e $\beta = (\beta_1, \dots, \beta_p)'$, ϕ : parâmetros desconhecidos.
- $\mathcal{V}(Y) = \phi^{-1}V(\mu_i)$, em que $V(\mu_i) = \frac{d\mu_i}{d\theta_i}$.
- $g(\cdot)$ é uma função de ligação (invertível e duplamente diferenciável). Quando $\theta = g(\cdot)$ temos a função de ligação canônica.

Principais distribuições pertencentes à FE

Distribuição	$b(\theta)$	θ	ϕ	$V(\mu)$
Normal	$\theta^2/2$	μ	σ^{-2}	1
Poisson	e^θ	$\ln \mu$	1	μ
Binomial	$\ln(1 + e^\theta)$	$\ln(\mu/(1 - \mu))$	n	$\mu(1 - \mu)$
Gama	$-\ln(-\theta)$	$-1/\mu$	$1/(CV^2)$	μ^2
N.Inversa	$-\sqrt{-2\theta}$	$-1/2\mu^2$	ϕ	μ^3

Desvio (ou função desvio)

- Sem perda de generalidade, seja $l(\boldsymbol{\mu}, \mathbf{y}) \equiv l(\boldsymbol{\beta}, \phi)$ a logverossimilhança associada ao modelo em estudo e $l(\boldsymbol{\mu}^{(0)}, \mathbf{y})$ a logverossimilhança do modelo saturado ($n=p$), ou seja, em que cada média é representada por ela mesma.

- $l(\boldsymbol{\mu}, \mathbf{y}) = \phi \left[\sum_{i=1}^n y_i \theta_i - \sum_{i=1}^n b(\theta_i) \right] + \sum_{i=1}^n c(y_i, \phi)$

- $l(\boldsymbol{\mu}^{(0)}, \mathbf{y}) = \phi \left[\sum_{i=1}^n y_i \theta_i^{(0)} - \sum_{i=1}^n b(\theta_i^{(0)}) \right] + \sum_{i=1}^n c(y_i, \phi)$
em que $\theta_i^{(0)} = h(\mu_i^{(0)})$.

- Assim, $D^*(\mathbf{y}, \boldsymbol{\mu}) = 2(l(\boldsymbol{\mu}^{(0)}, \mathbf{y}) - l(\boldsymbol{\mu}, \mathbf{y})) =$
 $2\phi \sum_{i=1}^n \left[y_i \left(\theta_i^{(0)} - \theta_i \right) + b(\theta_i) - b(\theta_i^{(0)}) \right] = \phi D(\mathbf{y}, \boldsymbol{\mu})$

Desvio (ou função desvio)

- Sejam $\hat{\boldsymbol{\mu}}^{(0)} = \mathbf{Y}$ e $\hat{\boldsymbol{\mu}} = g^{-1}(\hat{\boldsymbol{\eta}}) = g^{-1}(\mathbf{X}\hat{\boldsymbol{\beta}})$ os respectivos estimadores de MV e defina $\hat{\theta}_i^{(0)} = h(\hat{\mu}_i^{(0)})$ e $\hat{\theta}_i = h(\hat{\mu}_i)$.
- Assim, o desvio não escalonado é dado por
$$D(\mathbf{y}, \hat{\boldsymbol{\mu}}) = 2 \sum_{i=1}^n \left[y_i \left(\hat{\theta}_i^{(0)} - \hat{\theta}_i \right) + b(\hat{\theta}_i) - b(\hat{\theta}_i^{(0)}) \right].$$
- O desvio escalonado é dado por $D^*(\mathbf{y}, \hat{\boldsymbol{\mu}}) = \phi D(\mathbf{y}, \hat{\boldsymbol{\mu}})$. Na prática, substituímos ϕ por algum estimador consistente.

Desvio: exemplos

- Bernoulli: $D(\mathbf{y}; \hat{\boldsymbol{\mu}}) = -2 \sum_{i=1}^n \{ \ln(1 - \hat{\mu}_i) I_{\{0\}}(y_i) + \ln(\hat{\mu}_i) I_{\{1\}}(y_i) \}$
- Poisson: $D(\mathbf{y}, \hat{\boldsymbol{\mu}}) = 2 \sum_{i=1}^k \{ [y_i \ln(y_i/\hat{\mu}_i) - (y_i - \hat{\mu}_i)] I_{\{1,2,\dots\}}(y_i) + \hat{\mu}_i \mathbf{1}_{\{0\}}(y_i) \}$
- Normal: $D(\mathbf{y}, \hat{\boldsymbol{\mu}}) = \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{\mu}_i)^2$ e $D^*(\mathbf{y}, \hat{\boldsymbol{\mu}}) = \frac{1}{\sigma^2} \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{\mu}_i)^2$.
- Gama: $D(\mathbf{y}, \hat{\boldsymbol{\mu}}) = 2 \sum_{i=1}^n \{ -\ln(y_i/\hat{\mu}_i) + (y_i - \hat{\mu}_i)/\hat{\mu}_i \}$ e $D^*(\mathbf{y}, \hat{\boldsymbol{\mu}}) = \phi D(\mathbf{y}, \hat{\boldsymbol{\mu}})$.

Desvio: comportamento assintótico

- No caso do modelo de Poisson se $\mu_i \rightarrow \infty, i = 1, 2, \dots, n$, sob a hipótese de que o modelo é adequado, $D(\mathbf{y}, \hat{\boldsymbol{\mu}}) \approx \chi^2_{(n-p)}$.
- Para os outros modelos, $D^*(\mathbf{y}, \hat{\boldsymbol{\mu}})$ depende de ϕ . Então, nesses casos, utilizamos uma estimativa consistente de ϕ . Além disso, temos que

$$D^*(\mathbf{y}, \hat{\boldsymbol{\mu}}) \xrightarrow[\phi \rightarrow \infty]{D} \chi^2_{n-p}$$

- Assim, podemos comparar o valor do desvio com os quantis de uma distribuição qui-quadrado, para verificar a qualidade de ajuste do modelo, quando a variabilidade dos dados for pequena.

Análise do desvio

- Podemos definir um procedimento para testar as hipóteses

$$H_0 : \beta_1 = \mathbf{0} \text{ vs } H_1 : \beta_1 \neq \mathbf{0}.$$

- A estatística $Q_{AD} = \frac{\left(D(\mathbf{y}; \hat{\boldsymbol{\mu}}^{(0)}) - D(\mathbf{y}; \hat{\boldsymbol{\mu}}) \right) / q}{D(\mathbf{y}; \hat{\boldsymbol{\mu}}) / (n - p)}$ sob H_0 e para n suficientemente grande, é tal que $Q_{AD} \approx F_{(q, n-p)}$ e q é dimensão do vetor β .

Análise do desvio

- Note que só podemos utilizar esta abordagem para modelos não saturados ($n > p$).
- Assim, rejeita-se H_0 se p -valor $\leq \alpha$, em que

p -valor $\approx P(X \geq q_{AD} | H_0)$, e $X \sim F_{(q, n-p)}$

$$q_{AD} = \frac{\left(D(\mathbf{y}; \tilde{\boldsymbol{\mu}}^{(0)}) - D(\mathbf{y}; \tilde{\boldsymbol{\mu}}) \right) / q}{D(\mathbf{y}; \tilde{\boldsymbol{\mu}}) / (n - p)}.$$

Outras funções de ligação

- Seja μ a proporção de sucessos de uma binomial.
- A ligação probito é dada por

$$\Phi^{-1}(\mu) = \eta$$

ou, de modo equivalente, $\mu = \Phi(\eta)$, em que $\Phi(\cdot)$ é a fda de uma distribuição normal padrão.

Outras funções de ligação

- Novamente, seja μ a proporção de sucessos de uma binomial.
- A fda de uma distribuição do valor extremo padrão (ou Gumbell padrão, a qual corresponde ao logaritmo natural de uma distribuição exponencial com seu parâmetro igual a 1) é dada por:

$$F(x) = 1 - \exp\{-\exp(x)\}$$

- Assim, o modelo binomial com ligação log-log é dado por

$$\mu = 1 - \exp\{-\exp(\eta)\}$$

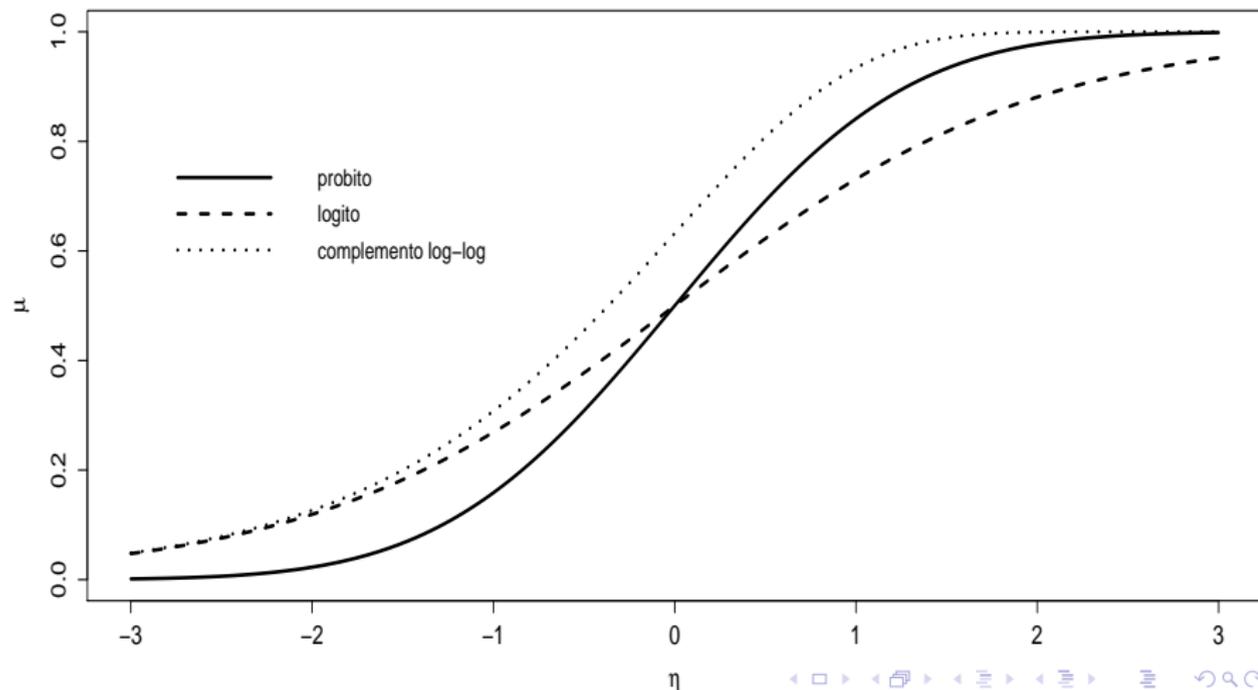
ou de modo equivalente,

$$\ln(-\ln(1 - \mu)) = \eta.$$

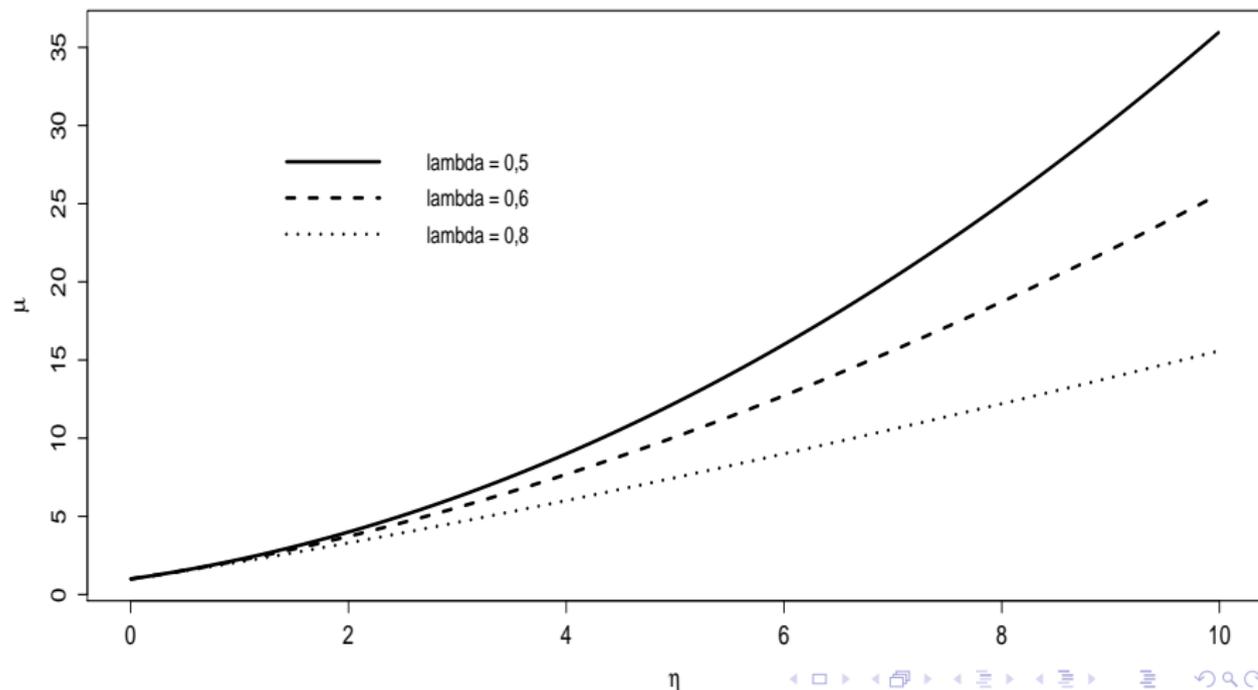
Resumo: principais funções de ligação

Distribuição	$g(\mu)$
Normal	$\mu, (\text{canônica}), 1/\mu \text{ e } \ln \mu \text{ (se } \mu > 0)$
Poisson	$\ln \mu (\text{canônica}), \sqrt{\mu}$
Binomial	$\ln(\mu/(1 - \mu)) \text{ (canônica)}, \Phi^{-1}(\mu), \ln(-\ln(1 - \mu))$
Gama	$1/\mu (\text{canônica}), \ln \mu$
N.Inversa	$1/(2\mu^2) \text{ (canônica)}, \ln \mu, 1/\mu$

Funções de ligação para médias no intervalo (0,1)



Funções de ligação da família Box-Cox



Estimação

- Lembremos que $\theta_i = h(\mu_i)$, $\mu_i = g^{-1}(\eta_i)$ em que $\eta_i = \sum_{j=1}^p x_{ji}\beta_j$.
- Logo $\theta_i = h(g^{-1}(\eta_i))$. Se $g(\cdot)$ for uma função de ligação canônica, então $\theta_i = \eta_i$.

- Verossimilhança

$$L(\boldsymbol{\beta}, \phi) = \exp \left\{ \phi \left[\sum_{i=1}^n y_i \theta_i - \sum_{i=1}^n b(\theta_i) \right] + \sum_{i=1}^n c(y_i, \phi) \right\}$$

- Log-verossimilhança

$$l(\boldsymbol{\beta}, \phi) = \phi \left[\sum_{i=1}^n y_i \theta_i - \sum_{i=1}^n b(\theta_i) \right] + \sum_{i=1}^n c(y_i, \phi)$$

Estimação

- Vetor Escore para β (usando a regra da cadeia)

$$\begin{aligned} S(\beta) &= \sum_{i=1}^n \phi \left\{ y_i \frac{d\theta_i}{d\mu_i} \frac{d\mu_i}{d\eta_i} \frac{d\eta_i}{d\beta} - \frac{db(\theta_i)}{d\theta_i} \frac{d\theta_i}{d\mu_i} \frac{d\mu_i}{d\eta_i} \frac{d\eta_i}{d\beta} \right\} \\ &= \phi \sum_{i=1}^n \left\{ \sqrt{\frac{\omega_i}{V_i}} (y_i - \mu_i) \mathbf{X}_i \right\} = \phi \mathbf{X}' \mathbf{W}^{1/2} \mathbf{V}^{-1/2} (\mathbf{y} - \boldsymbol{\mu}) \mathbf{1} \end{aligned}$$

em que $\mathbf{W} = \text{diag}(\omega_1, \dots, \omega_n)$, $\omega_i = (d\mu_i/d\eta_i)^2/V_i$, $V_i = V(\mu_i)$ e $\mathbf{V} = \text{diag}(V_1, \dots, V_n)'$. As outras quantidades são como definidas para os modelos de regressão de Poisson e logístico.

Estimação

- Vetor Escore para ϕ

$$S(\phi) = \sum_{i=1}^n \{y_i \theta_i - b(\theta_i)\} + \sum_{i=1}^n c'(y_i, \phi) \quad (2)$$

em que $c'(y_i, \phi) = \frac{dc(y_i, \phi)}{d\phi}$

Estimação

- Informação de Fisher (usando a regra da cadeia)

$$I(\beta, \beta) = -\mathcal{E} \left\{ \phi \left\{ \sum_{i=1}^n \frac{1}{V_i^{1/2}} (Y_i - \mu_i) \mathbf{X}_i \frac{d\omega_i^{1/2}}{d\beta'} + \omega_i^{1/2} (Y_i - \mu_i) \mathbf{X}_i \frac{dV_i^{-1/2}}{d\beta'} - \sqrt{\frac{\omega_i}{V_i}} \mathbf{X}_i \frac{d\mu_i}{d\beta'} \right\} \right\} = \phi \mathbf{X}' \mathbf{W} \mathbf{X}$$

$$I(\beta, \phi) = -\mathcal{E} \left(\left\{ \sqrt{\frac{\omega_i}{V_i}} (Y_i - \mu_i) x_{ji} \right\} \right) = \mathbf{0}$$

Estimação

- Informação de Fisher para ϕ

$$I(\phi, \phi) = -\mathcal{E} \left(\sum_{i=1}^n c''(Y_i, \phi) \right)$$

em que $c''(y_i, \phi) = \frac{d^2 c(y_i, \phi)}{d\phi^2}$

Inferência para o modelo

- O sistema de equações $\mathbf{S}(\hat{\boldsymbol{\beta}}) = \mathbf{0}$, $S(\hat{\phi}) = 0$ não tem solução explícita e algum método de otimização numérica, como o algoritmo escore de Fisher, deve ser utilizado para obter-se as estimativas de MV.

- Contudo, como os parâmetros são ortogonais

$$l(\boldsymbol{\beta}, \phi) = -\mathcal{E} \left(\left\{ \sqrt{\frac{\omega_j}{V_i}} (Y_i - \mu_i) x_{ji} \right\} \right) = \mathbf{0} \text{ e o produto matricial}$$

$\mathbf{I}^{-1}(\boldsymbol{\beta})\mathbf{S}(\boldsymbol{\beta})$ não depende de ϕ , a estimação é feita em duas etapas.

Estimação de β : Algoritmo score de Fisher

- Seja $\beta^{(0)}$ uma estimativa inicial de β (chute inicial), então faça

$$\beta^{(t+1)} = \beta^{(t)} + \mathbf{I}^{-1}(\beta^{(t)})\mathbf{S}(\beta^{(t)}), t = 1, 2, \dots \quad (3)$$

até que algum critério de convergência seja satisfeito, como

$$\|\beta^{(t+1)} - \beta^{(t)}\| < \epsilon, \epsilon > 0,$$

Estimação de ϕ

- Com as estimativas de β , digamos $\tilde{\beta}$, obtidas no passo anterior, obtenha as estimativas de ϕ através de

$\hat{\phi} = \frac{n-p}{\sum_{i=1}^n \left(\frac{(Y_i - \hat{\mu}_i)^2}{V(\hat{\mu}_i)} \right)}$ que é o estimador do método dos momentos (e consistente) de ϕ .

- O R fornece a estimativa associada ao estimador $\hat{\phi} = \frac{n-p}{D(\mathbf{y}, \hat{\boldsymbol{\mu}})}$ que não é consistente para ϕ .
- Para os modelos Poisson e Binomial, $\phi = 1$.

Análise de diagnóstico e Teste de hipótese

- O procedimento mais usual para a verificação da qualidade do MLG's baseia-se no chamado resíduo componente do desvio.
- Sob a validade das hipóteses do modelo temos que RCD segue, aproximadamente, uma distribuição $N(0,1)$.
- Detalhes podem ser encontrado em Paula (2013) (link no site do curso).
- Podem ser desenvolvidos teste de hipótese do tipo $C\beta = M$ de modo semelhante ao que foi visto anteriormente.

Exemplo 4: Ataques epiléticos (Diggle, Liang e Zeger, 1994, Seção 8.4)

- Diz respeito aos resultados de um ensaio clínico com 59 indivíduos epiléticos os quais foram aleatorizados de modo que cada um recebesse uma droga antiepilética denominada progabide ou placebo.
- Os dados de cada indivíduo consistiram de um número inicial de ataques epiléticos num período de oito semanas antes do tratamento, seguido do número de ataques em cada período de duas semanas, num total de quatro períodos, após o tratamento.
- O interesse da pesquisa é saber se a droga reduz a taxa de ataques.

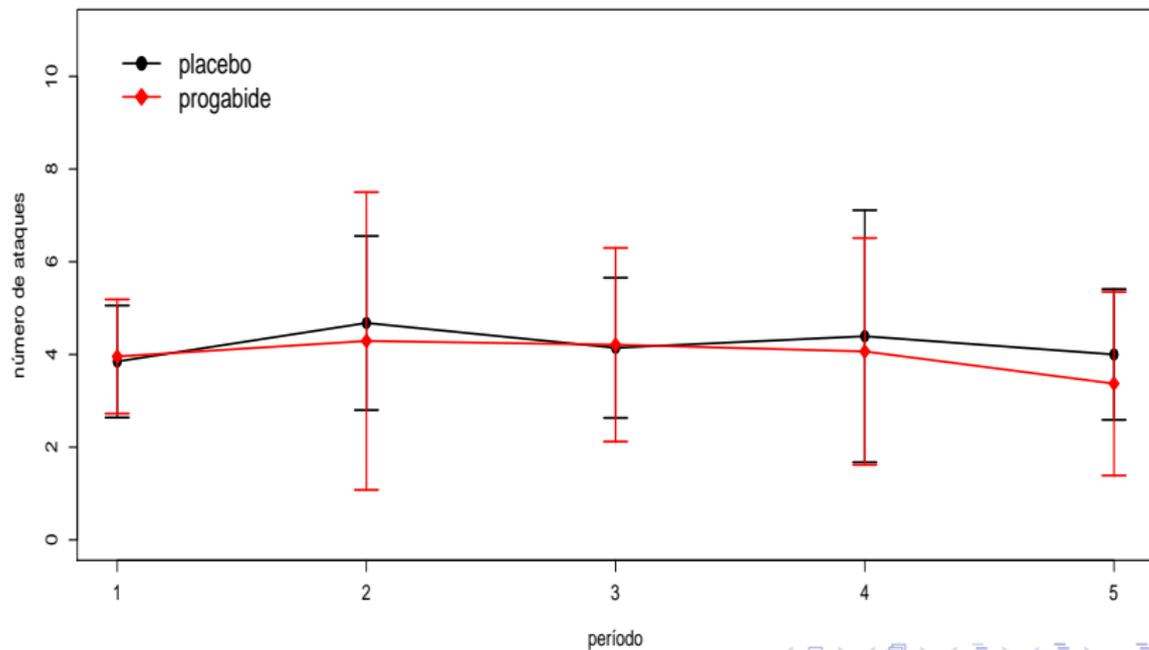
Exemplo 4: Ataques epiléticos

- Estudo irregular: número de semanas varia (8 no primeiro período e 2 nos demais).
- Balanceado em relação a condição de avaliação e desbalanceado em relação ao grupo (28 - placebo e 31 - progabide).
- Completo.

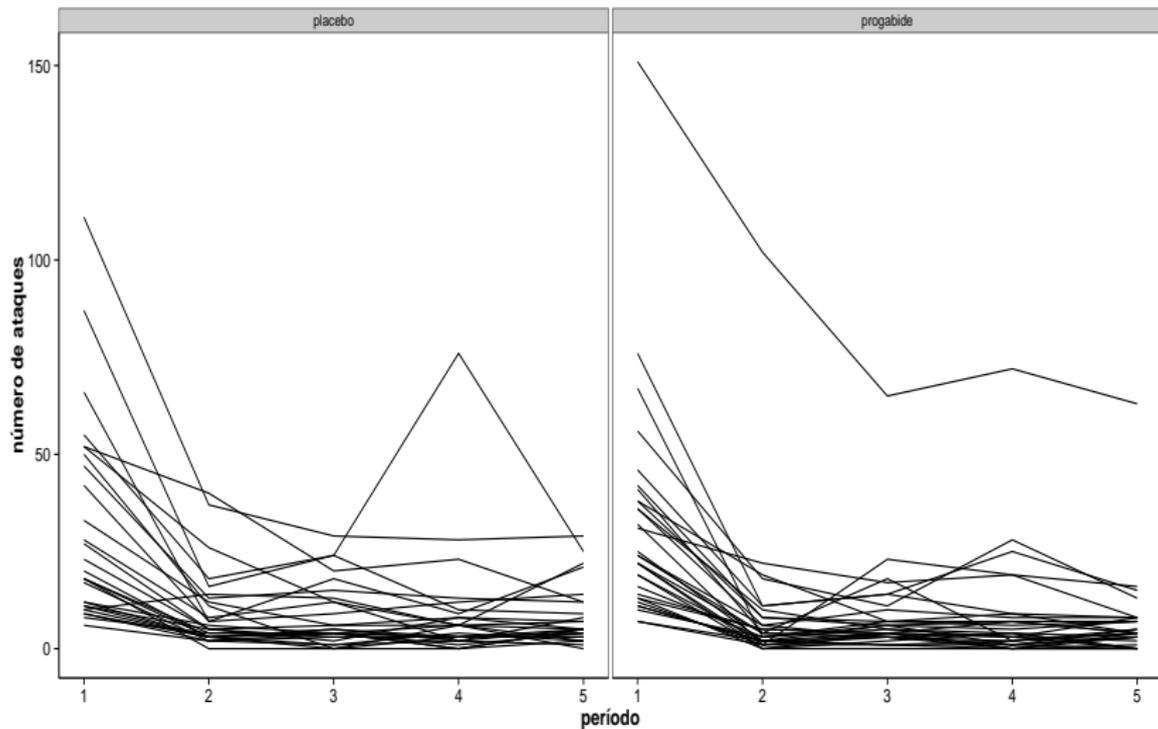
Medidas resumo

Grupo	Período	Media	DP	Var.	CV(%)	Min.	Med.	Max.	n
placebo	1	3,85	3,26	10,65	84,79	0,75	2,38	13,88	28
placebo	2	4,68	5,07	25,69	108,33	0,00	2,50	20,00	28
placebo	3	4,14	4,08	16,66	98,53	0,00	2,25	14,50	28
placebo	4	4,39	7,34	53,82	167,01	0,00	2,50	38,00	28
placebo	5	4,00	3,81	14,48	95,14	0,00	2,50	14,50	28
progabide	1	3,96	3,50	12,24	88,46	0,88	3,00	18,88	31
progabide	2	4,29	9,12	83,18	212,58	0,00	2,00	51,00	31
progabide	3	4,21	5,93	35,16	140,86	0,00	2,50	32,50	31
progabide	4	4,06	6,95	48,26	170,92	0,00	2,00	36,00	31
progabide	5	3,37	5,63	31,67	166,93	0,00	2,00	31,50	31

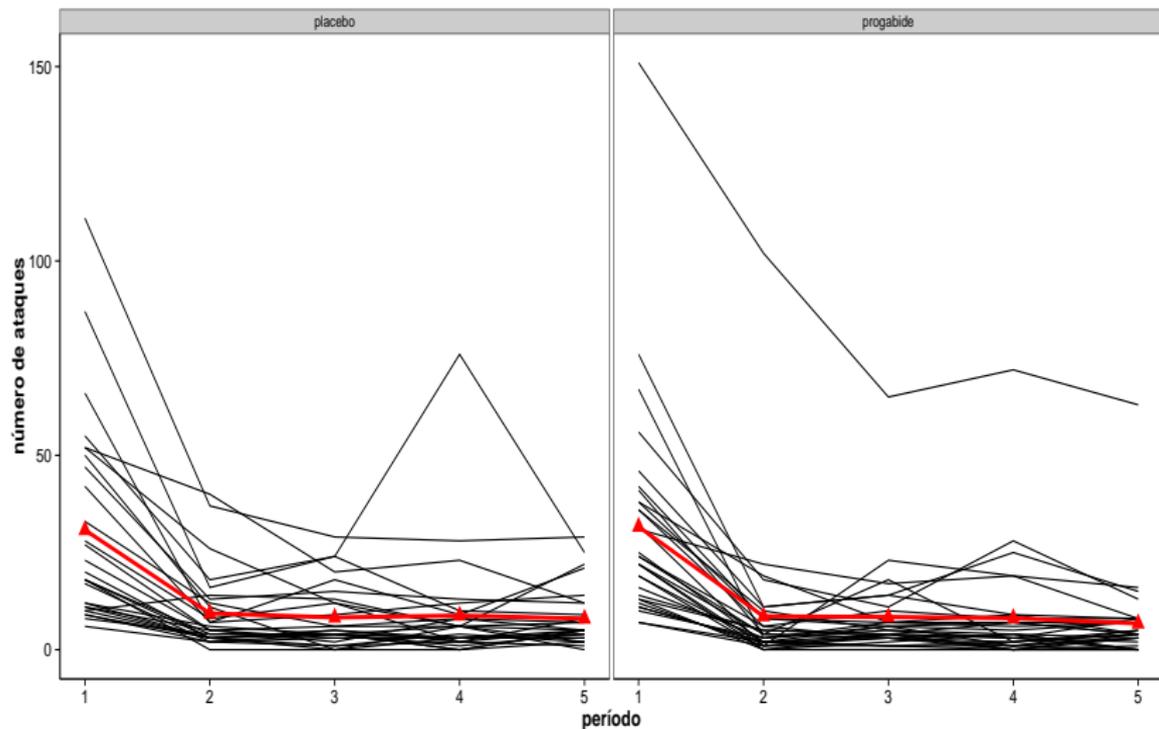
Perfis médios



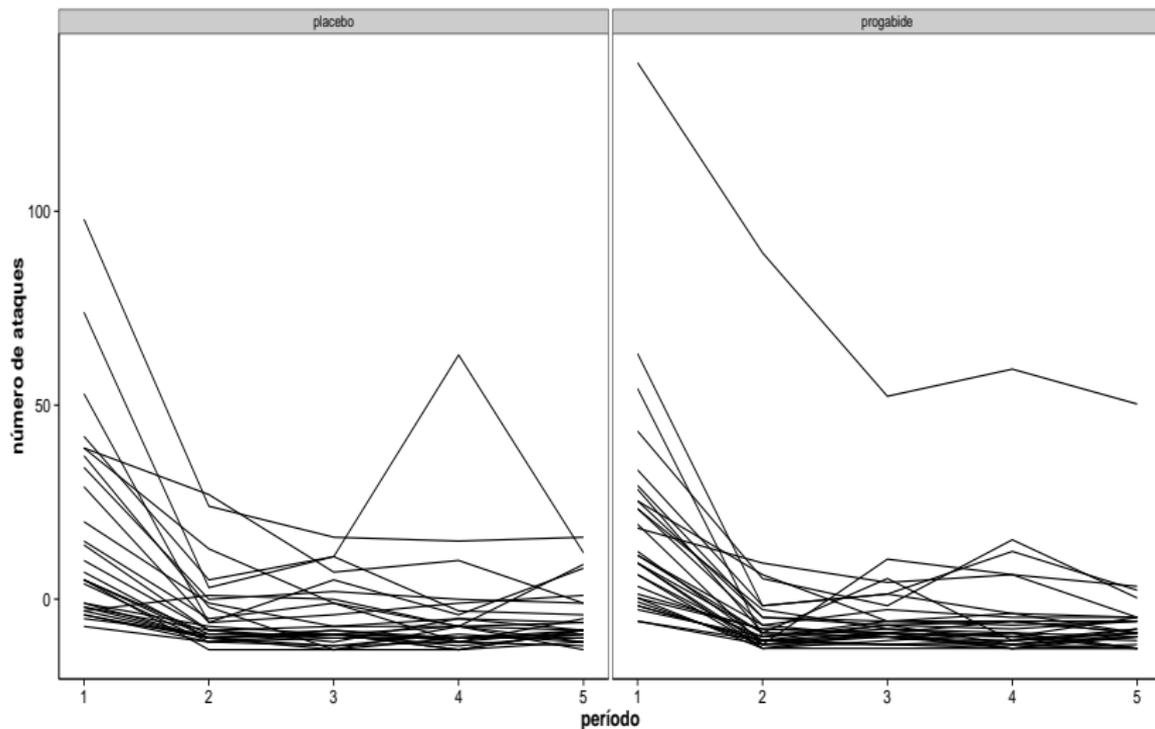
Perfis individuais



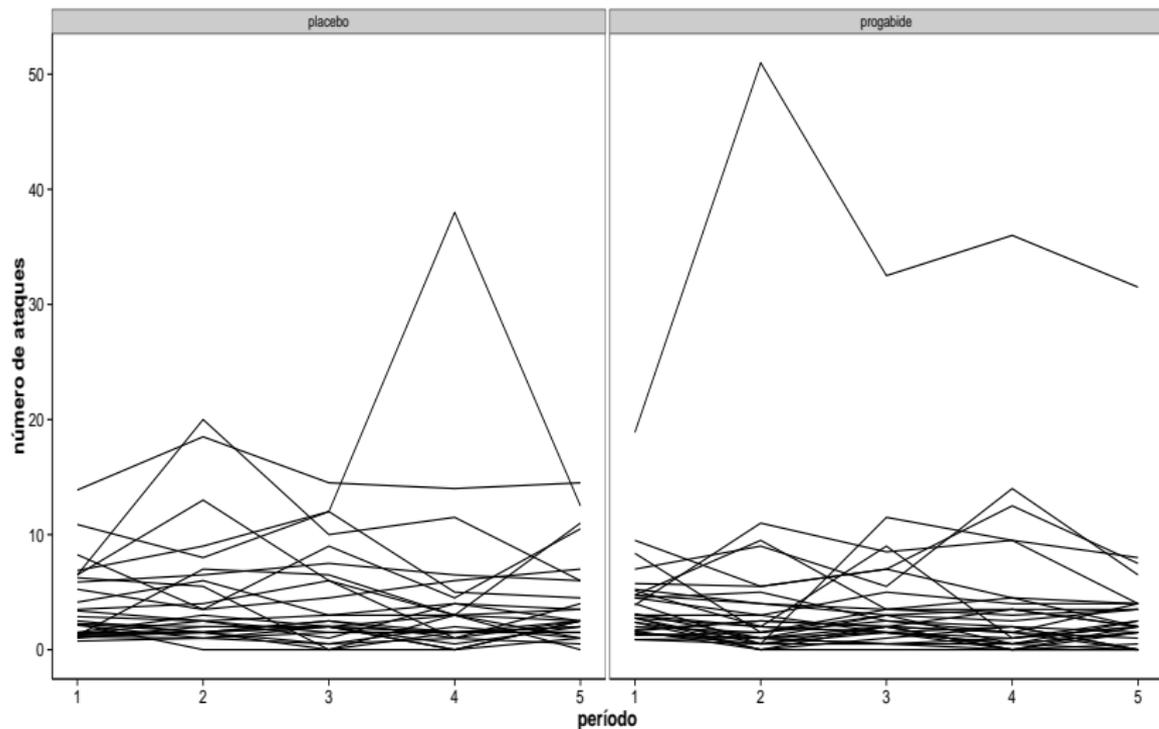
Perfis individuais e médios



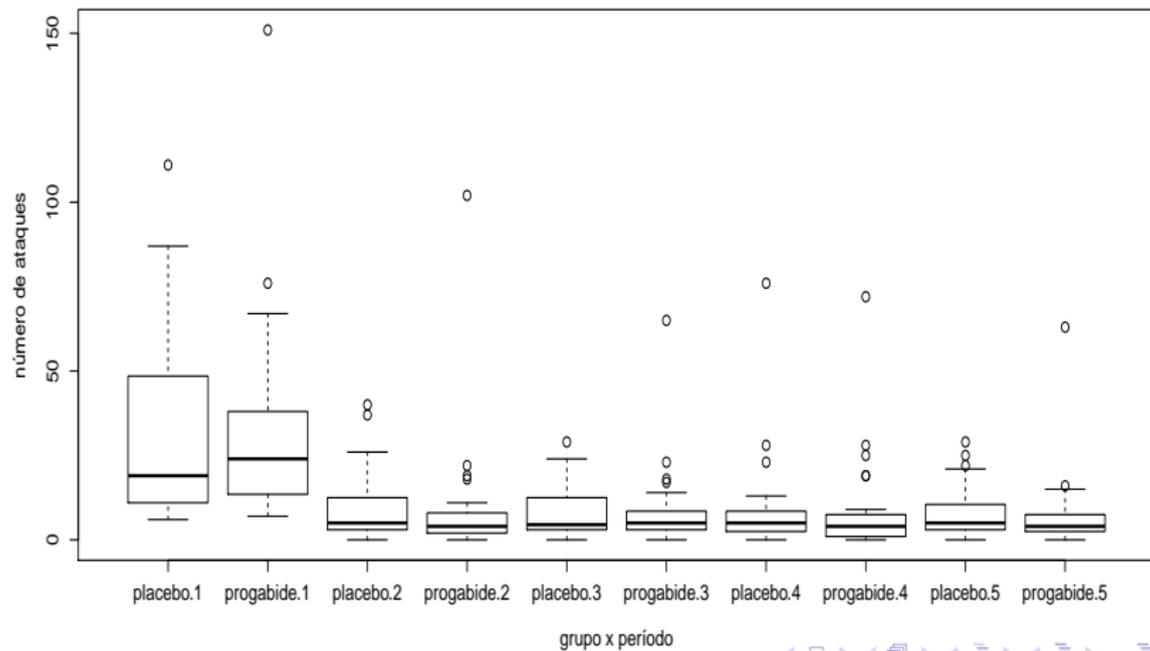
Perfis individuais centrados



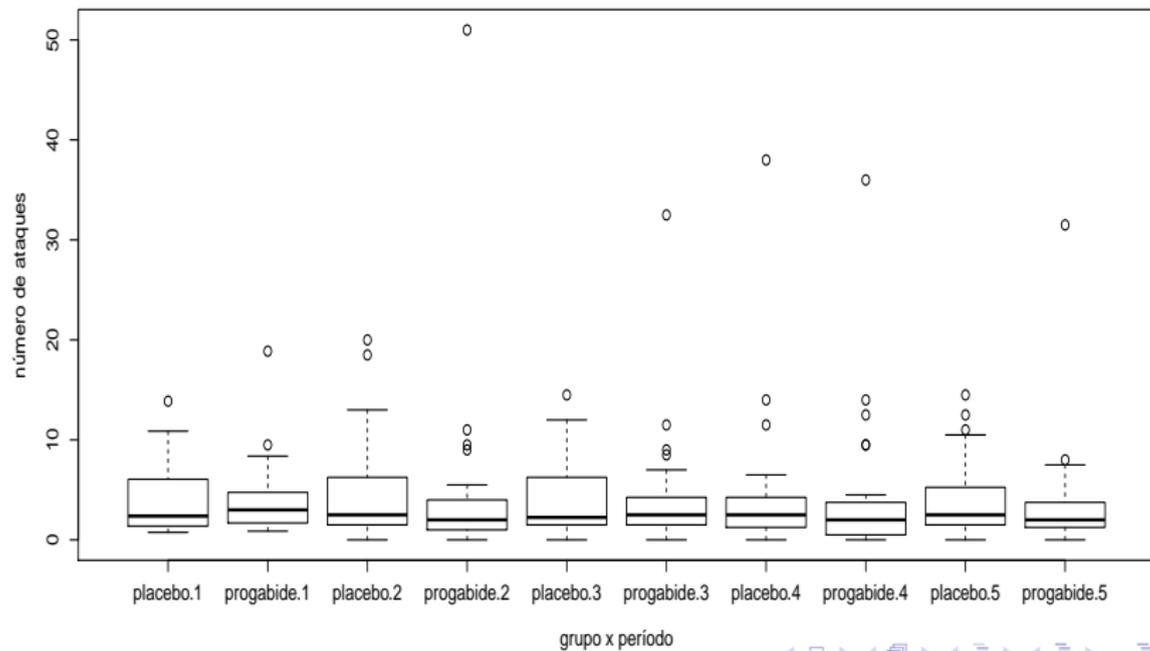
Perfis individuais relativos



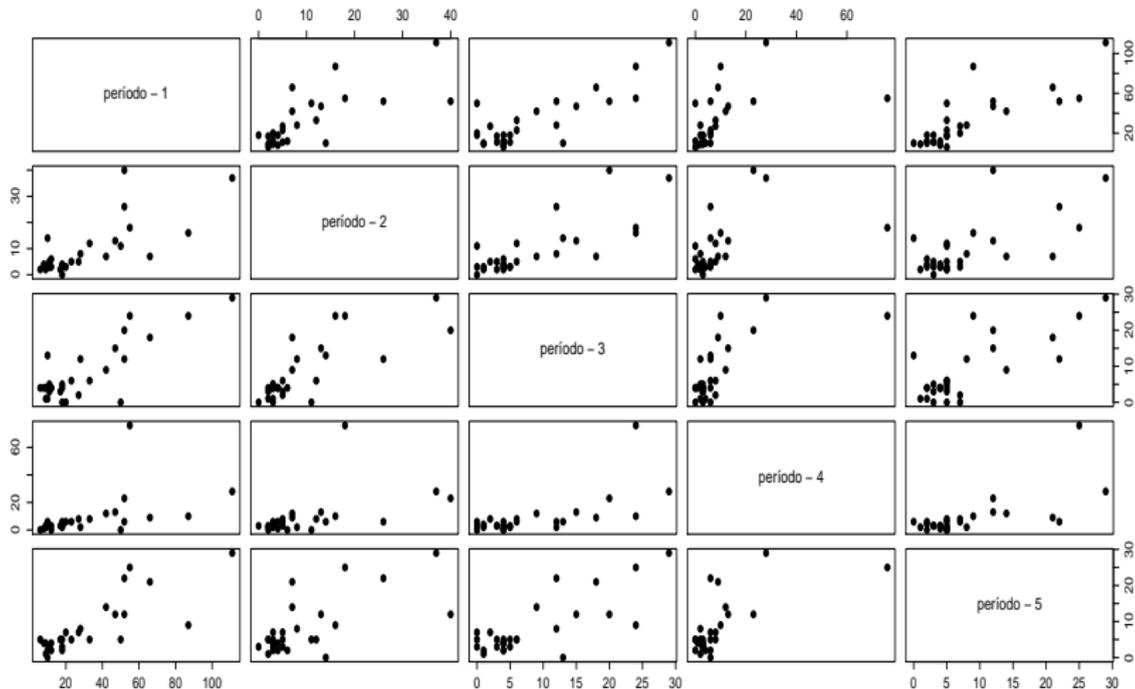
Box plot



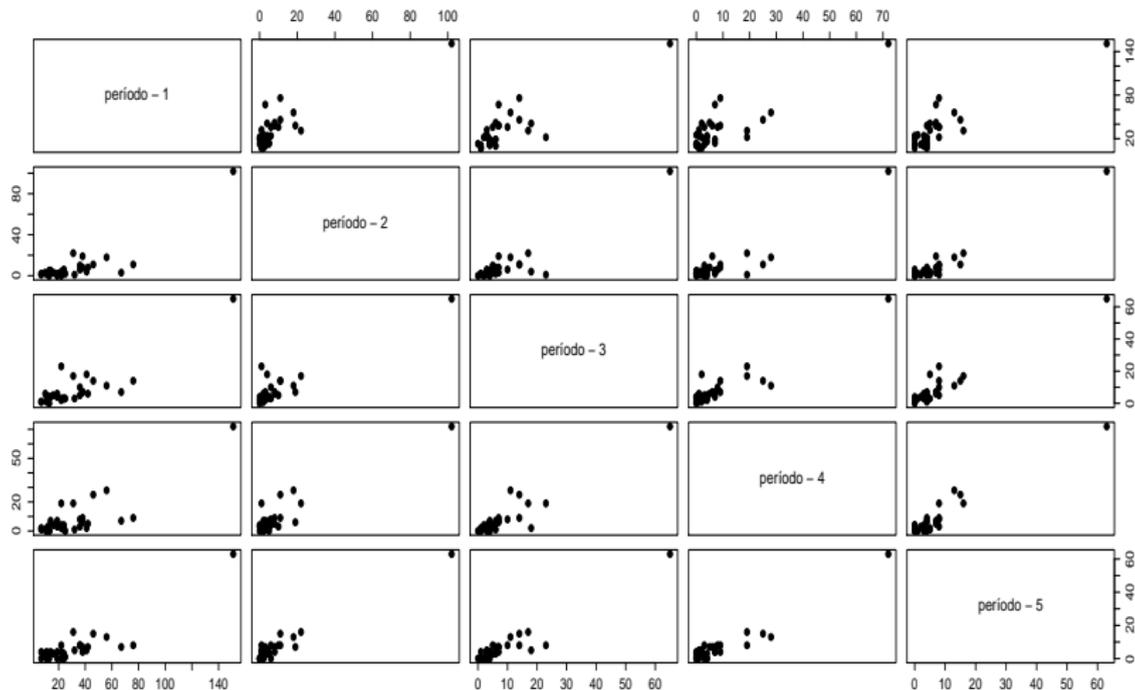
Box plot (ataques/semanas)



Matriz de diagramas de dispersão: placebo



Matriz de diagramas de dispersão: progabide



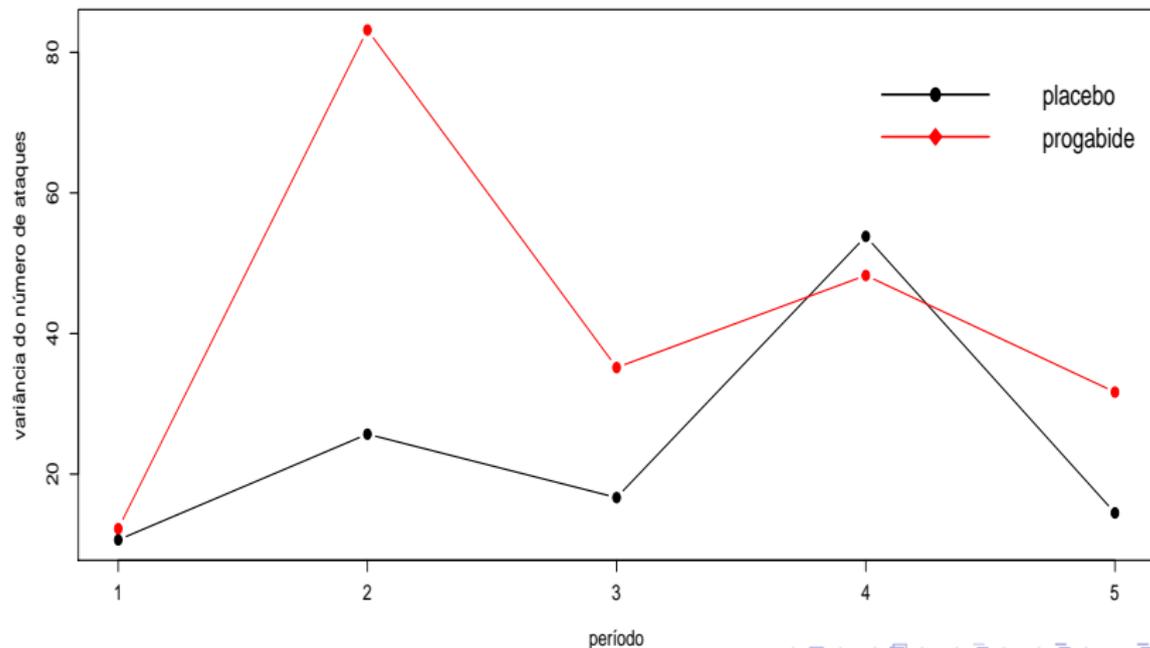
Variâncias (diagonal), correlações (acima) e covariâncias (abaixo): grupo placebo

<hr/>				
Período				
<hr/>	<hr/>	<hr/>	<hr/>	<hr/>
1	2	3	4	5
681,43	0,74	0,83	0,49	0,82
196,93	102,76	0,78	0,51	0,68
177,18	64,75	66,66	0,66	0,78
188,88	75,41	79,17	215,29	0,68
162,96	52,26	48,52	75,59	57,93

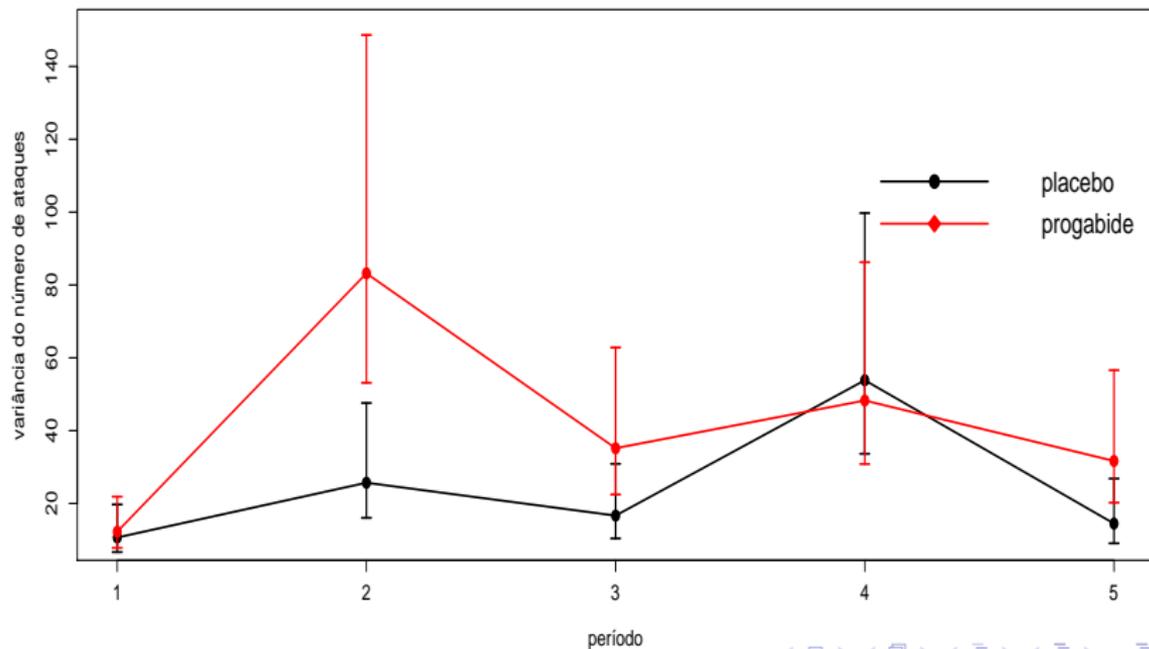
Variâncias (diagonal), correlações (acima) e covariâncias (abaixo): grupo prograbide

Período				
1	2	3	4	5
783,64	0,85	0,85	0,83	0,87
435,98	332,72	0,91	0,91	0,97
280,79	196,22	140,65	0,92	0,95
324,55	231,26	152,41	193,05	0,95
274,97	199,32	126,21	148,83	126,67

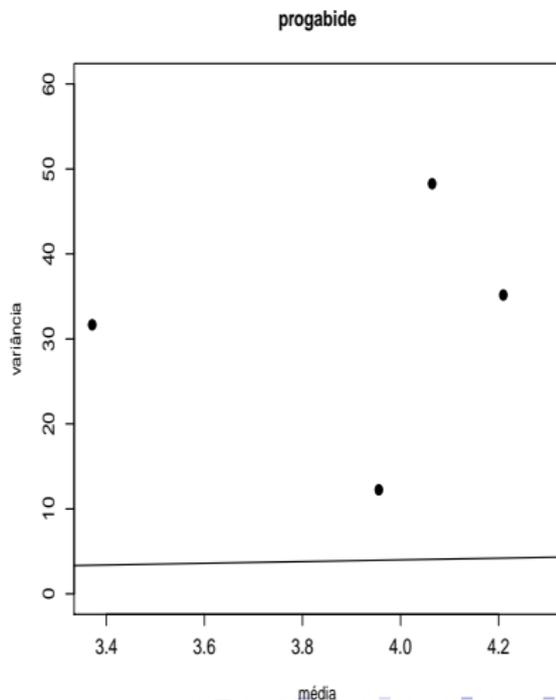
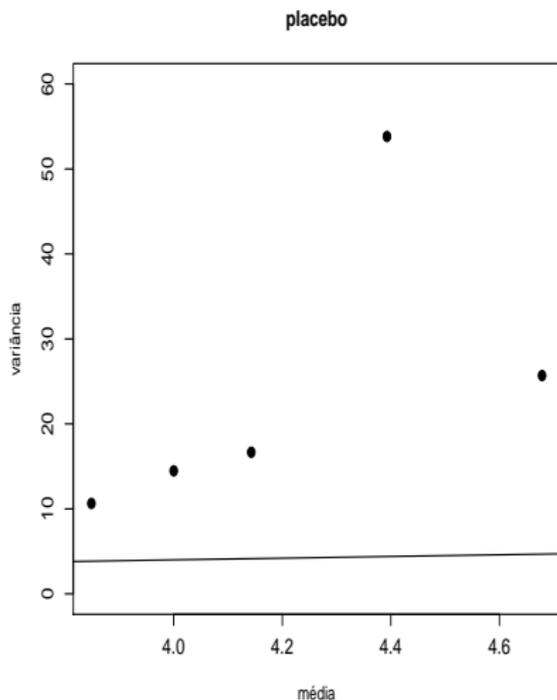
Variâncias em cada condição



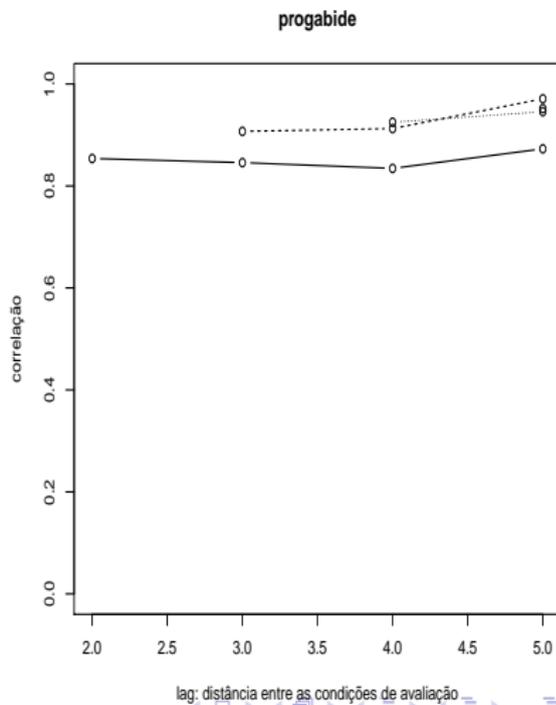
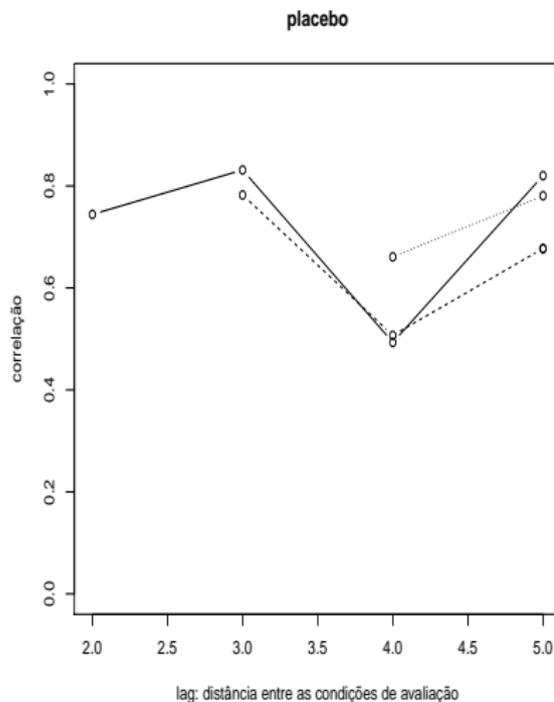
Variâncias em cada condição com intervalos de confiança



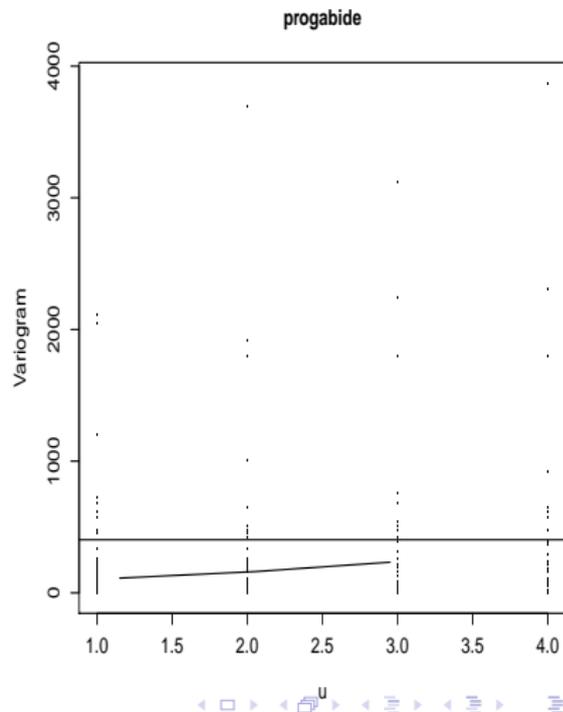
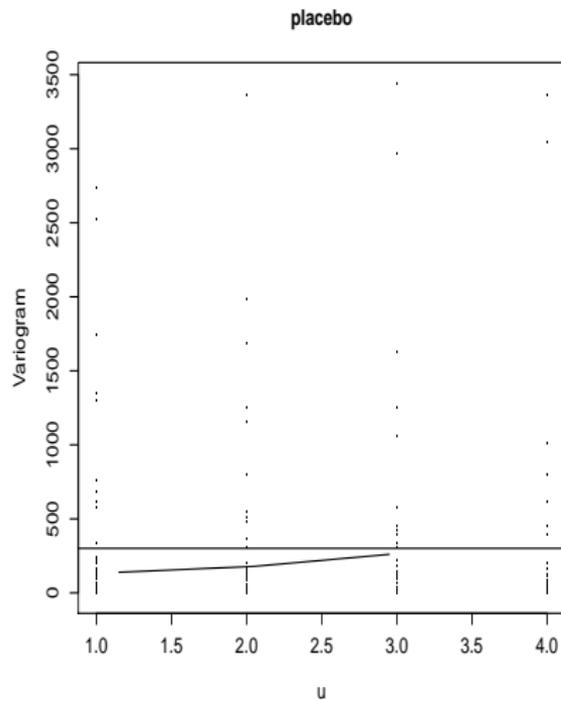
Dispersão entre as médias e as variâncias amostrais



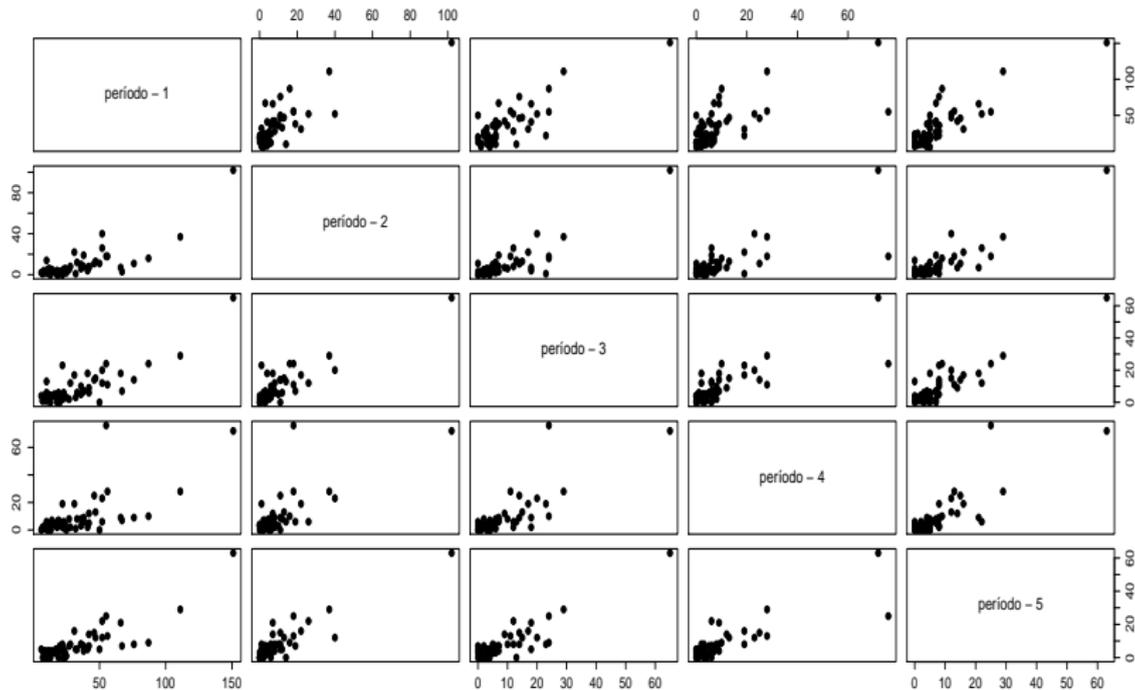
Gráficos dos perfis das linhas da matriz de correlações



Variograma



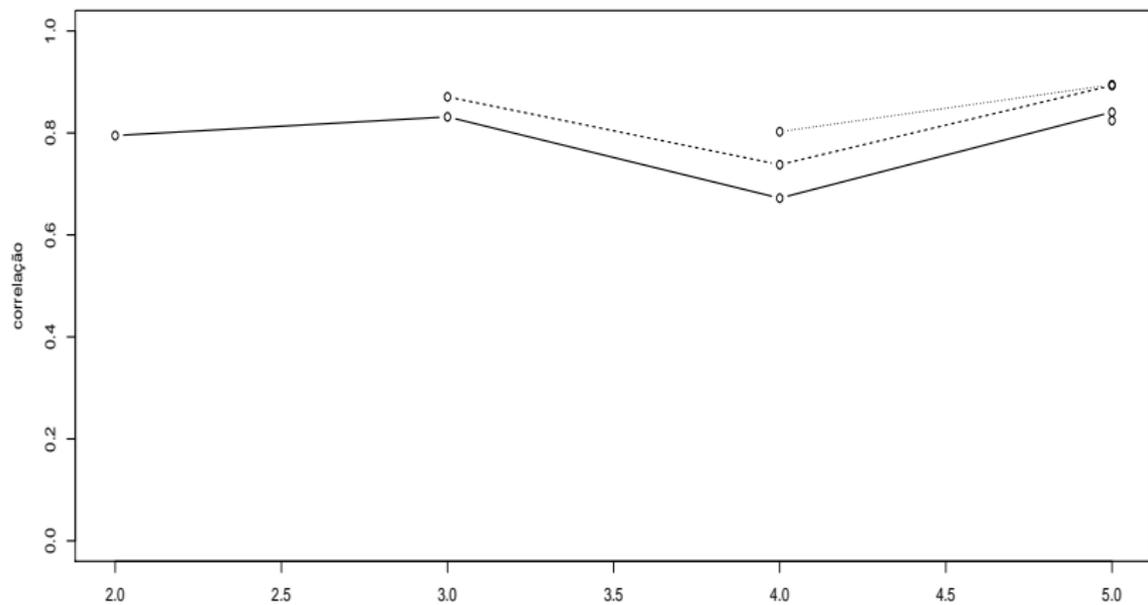
Matriz de diagramas de dispersão



Variâncias (diagonal), correlações (acima) e covariâncias (abaixo)

Período				
1	2	3	4	5
722,74	0,80	0,83	0,67	0,84
317,01	220,08	0,87	0,74	0,89
227,74	131,60	103,78	0,80	0,90
255,65	154,85	115,67	200,18	0,82
217,81	127,67	87,83	112,38	92,88

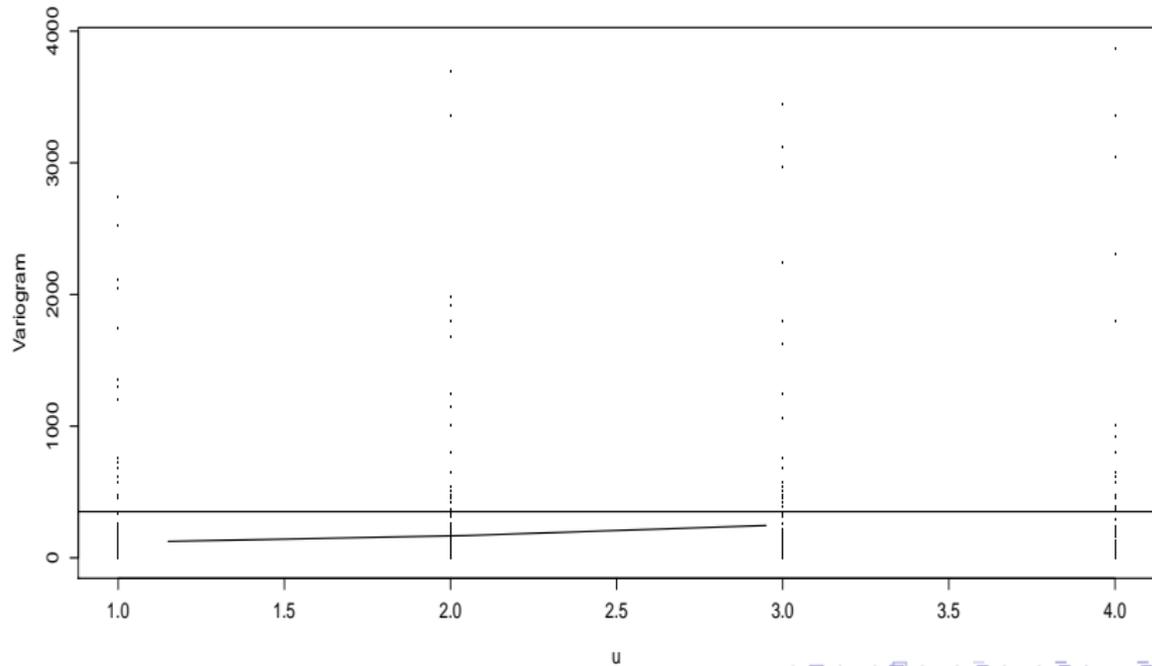
Gráficos dos perfis das linhas da matriz de correlações



lag: distância entre as condições de avaliação



Variograma



Modelo linear generalizado

- Vimos que um MLG é dado por:

$$Y_i \stackrel{ind.}{\sim} FE(\theta_i, \phi) \quad , \quad \theta_i = h(\mu_i), i = 1, \dots, n$$
$$g(\mu_i) = \mathbf{X}'_i \boldsymbol{\beta} = \sum_{j=1}^p x_{ji} \beta_j; \quad \mathbf{X}_i = (x_{1i}, \dots, x_{pi})'$$

Modelo linear generalizado misto (MLGM)

- O correspondente MLGM é dado por:

$$Y_{ij} | \mathbf{b}_j \stackrel{ind.}{\sim} FE(\theta_{ij}, \phi) \quad , \quad \theta_{ij} = h(\mu_{ij}), j = 1, \dots, n, i = 1, \dots, k_j$$

$$\mathbf{b}_j \stackrel{i.i.d.}{\sim} N(\mathbf{0}, \boldsymbol{\Psi}); \mu_{ij} = \mathcal{E}(Y_{ij} | \mathbf{b}_j)$$

$$g(\mu_{ij}) = \mathbf{X}'_{ij} \boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}_{ij} \mathbf{b}_j = \sum_{k=1}^p x_{kij} \beta_k + \sum_{r=1}^q z_{rij} b_{rj} ;$$

$$\mathbf{X}_{kij} = (x_{1ij}, \dots, x_{pij})' \quad ; \quad \mathbf{Z}_{ij} = (z_{1ij}, \dots, z_{qij})'$$

$$\mathbf{b}_j = (b_{1j}, \dots, b_{qj})'$$

$$\boldsymbol{\Psi} \equiv \boldsymbol{\Psi}(\boldsymbol{\theta})$$

Média e estrutura de dependência

- $\mu_{ij}^* = \mathcal{E}(Y_{ij}) = \mathcal{E}(\mathcal{E}(Y_{ij}|\mathbf{b}_j)) = \mathcal{E}(\mu_{ij}) = \mathcal{E}(g^{-1}(\mathbf{X}'_{ij}\boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}'_{ij}\mathbf{b}_j))$

- Variância

$$\begin{aligned}\mathcal{V}(Y_{ij}) &= \mathcal{V}(\mathcal{E}(Y_{ij}|\mathbf{b}_j)) + \mathcal{E}(\mathcal{V}(Y_{ij}|\mathbf{b}_j)) = \mathcal{V}(g^{-1}(\mathbf{X}'_{ij}\boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}'_{ij}\mathbf{b}_j)) \\ &+ \mathcal{E}(\phi^{-1}\mathcal{V}(\mu_{ij}, \mathbf{b}_j))\end{aligned}$$

em que $\mathcal{V}(\cdot)$ é a função de variância (veja slide 4).

- Covariância

$$\begin{aligned}\text{Cov}(Y_{ij}, Y_{i'j}) &= \text{Cov}(\mathcal{E}(Y_{ij}|\mathbf{b}_j), \mathcal{E}(Y_{i'j}|\mathbf{b}_j)) + \underbrace{E(\text{Cov}(Y_{ij}, Y_{i'j}|\mathbf{b}_j))}_0 \\ &= \text{Cov}(g^{-1}(\mathbf{X}'_{ij}\boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}'_{ij}\mathbf{b}_j), g^{-1}(\mathbf{X}'_{i'j}\boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}'_{i'j}\mathbf{b}_j))\end{aligned}$$

Um possível modelo

$Y_{ijk} | b_j \overset{ind.}{\sim} \text{Poisson}(\mu_{ijk}/t_k), i = 1, 2(\text{grupo}, 1 - \text{placebo}, 2 - \text{progabide}),$
 $j = 1, \dots, n_i(\text{indiv\u00edduo}, n_1 = 28; n_2 = 31), k = 1, 2, 3, 4, 5(\text{per\u00edodo})$

$$\ln(\mu_{ijk}/t_k) = \mu + \alpha_i + (\beta_1 + \delta_i)(x_{ijk} - x) + b_j, \alpha_1 = 0, \delta_1 = 0$$

$$\ln(\mu_{ijk}) = \ln(t_k) + \mu + \alpha_i + \beta_i(x_{ijk} - x) + b_j,$$

$$b_j \overset{i.i.d.}{\sim} N(0, \sigma^2)$$

- Y_{ijk} : n\u00famero de ataques do j\u00e9simo paciente, do i\u00e9simo grupo no k\u00e9simo per\u00edodo.
- t_k : n\u00famero de semanas relativas ao k\u00e9simo per\u00edodo.
- $\ln(t_k)$: "offset".

Cont.

- x_{ijk} : número de semanas acumuladas ou período correspondente ao k -ésimo instante de avaliação (x é um valor de referência, podendo ser um período específico ou um número específico de semanas acumuladas).
- $\mu_{ijk} = t_k e^{\mu + \alpha_i + \beta_i(x_{ijk} - x)} e^{b_j}$.
- $\mu_{ijk}^* = t_k e^{\mu + \alpha_i + \beta_i(x_{ijk} - x)} \mathcal{E}(e^{b_j})$.
- $\mu_{ijk}^* | (x_{ijk} = x) = t_k e^{\mu + \alpha_i} \mathcal{E}(e^{b_j})$.
- $\mu_{1jk}^* | (x_{1jk} = x) = t_k e^{\mu} \mathcal{E}(e^{b_j})$.
- $\mu_{ijk}^* | (x_{ijk}^* = x_{ijk} + 1) = t_{k+1} e^{\mu + \alpha_i + \beta_i(x_{ijk} - x)} e^{\beta_i} \mathcal{E}(e^{b_j})$.

Cont.

- $\mu_{1jk}^* = t_k e^{\mu + \beta_1(x_{1jk} - x)} \mathcal{E}(e^{b_j})$ (grupo placebo).
- $\mu_{2jk}^* = t_k e^{\mu + \alpha_2 + (\beta_1 + \delta_2)(x_{2jk} - x)} \mathcal{E}(e^{b_j})$ (grupo progabide).
- $\frac{\mu_{2jk}^*}{\mu_{1jk}^*} = e^{\alpha_2 + \delta_2(a - x)}$ (comparando os grupos) para $x_{1jk} = x_{2jk} = a$.
- $\frac{\mu_{2jk}^*}{\mu_{1jk}^*} = e^{\alpha_2}$ (comparando os grupos no período 1).
- $\frac{\mu_{ijk}^* | (x_{ijk}^* = x_{ijk} + 1)}{\mu_{ijk}^* | x_{ijk}} = \frac{t_{k+1}}{t_k} e^{\beta_i}$ (comparando dois períodos subsequentes).
- $\frac{\mu_{ijk}^* | (x_{ijk}^* = x_{ijk} + r)}{\mu_{ijk}^* | x_{ijk}} = \frac{t_{k+r}}{t_k} e^{r\beta_i}$ (comparando dois períodos quaisquer).

Cont.

- Se $b_j \sim N(0, \sigma^2)$, então $e^{b_j} \sim \text{log-normal}(0, \sigma^2)$. Neste caso,

$$\begin{aligned}\mathcal{E}(Y_{ijk}) &= \mathcal{E}(\mathcal{E}(Y_{ijk}|b_j)) = t_k e^{\mu + \alpha_i + \beta_i(x_{ijk} - x)} \mathcal{E}(e^{b_j}) \\ &= t_k e^{\mu + \alpha_i + \beta_i(x_{ijk} - x)} e^{\sigma^2/2}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\mathcal{V}(Y_{ijk}) &= \mathcal{V}(\mathcal{E}(Y_{ijk}|b_j)) + \mathcal{E}(\mathcal{V}(Y_{ijk}|b_j)) = t_k^2 e^{2(\mu + \alpha_i + \beta_i(x_{ijk} - x))} \mathcal{V}(e^{b_j}) \\ &+ t_k e^{\mu + \alpha_i + \beta_i(x_{ijk} - x)} \mathcal{E}(e^{b_j}) \\ &= t_k^2 e^{2(\mu + \alpha_i + \beta_i(x_{ijk} - x))} (e^{\sigma^2} - 1) e^{\sigma^2} + t_k e^{\mu + \alpha_i + \beta_i(x_{ijk} - x)} e^{\sigma^2/2} \\ &> t_k e^{\mu + \alpha_i + \beta_i(x_{ijk} - x)} e^{\sigma^2/2} = \mathcal{E}(Y_{ijk})\end{aligned}$$

Estimação

- Verossimilhança (completa) $\mathbf{b} = (\mathbf{b}_1, \dots, \mathbf{b}_n)'$.

$$L(\boldsymbol{\beta}, \phi, \mathbf{b}, \boldsymbol{\theta}) = \exp \left\{ \phi \left[\sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^{k_j} y_{ij} \theta_{ij} - \sum_{j=1}^n b(\theta_{ij}) \right] + \sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^{k_j} c(y_{ij}, \phi) \right\} \\ \times \exp \left\{ -0,5 \sum_{j=1}^n \mathbf{b}_j' \boldsymbol{\Psi}^{-1} \mathbf{b}_j \right\} |\boldsymbol{\Psi}|^{-n/2}$$

Verossimilhança marginal

$$L(\boldsymbol{\beta}, \phi, \boldsymbol{\theta}) = \prod_{j=1}^n \int_{\mathbb{R}^q} \exp \left\{ \phi \left[\sum_{i=1}^{k_j} y_{ij} \theta_{ij} - b(\theta_{ij}) \right] + \sum_{i=1}^{k_j} c(y_{ij}, \phi) \right\} \\ \times \exp \left\{ -0,5 \mathbf{b}_j' \boldsymbol{\Psi}^{-1} \mathbf{b}_j \right\} |\boldsymbol{\Psi}|^{-n/2} d\mathbf{b}$$

A integral acima não tem solução explícita (lembrando que θ_{ij} é função de \mathbf{b}_j).

Resolução da integral

- Quadratura (gaussiana).
- Quadratura adaptativa.
- Aproximação de Laplace.
- Monte carlo.

Resolução da integral

- Quadratura (gaussiana), Quadratura adaptativa e Monte Carlo - aproximar a integral por somas de áreas de retângulos:

http://www.ime.unicamp.br/~cnaber/aula_IN.pdf

e

http://www.ime.unicamp.br/~cnaber/aula_IN_2.pdf

Verossimilhança marginal numericamente aproximada

$$L(\boldsymbol{\beta}, \phi, \boldsymbol{\theta}) \approx \prod_{j=1}^n \sum_{r \in \mathcal{I}} \exp \left\{ \phi \left[\sum_{i=1}^{k_j} y_{ij} \theta_{ijr} - b(\theta_{ijr}) \right] + \sum_{i=1}^{k_j} c(y_{ij}, \phi) \right\} \\ \times \exp \left\{ -0,5 \mathbf{b}_r' \boldsymbol{\Psi}^{-1} \mathbf{b}_r \right\} |\boldsymbol{\Psi}|^{-n/2} A_r$$

em que \mathcal{I} é o conjunto de todas as k-uplas, A_r são os chamados pesos de quadratura e \mathbf{b}_r o vetor de pesos de quadraturas.

Verossimilhança marginal numericamente aproximada: um único efeito aleatório

$$L(\boldsymbol{\beta}, \phi, \boldsymbol{\theta}) \approx \prod_{j=1}^n \sum_{r=1}^m \exp \left\{ \phi \left[\sum_{i=1}^{k_j} y_{ij} \theta_{ijr} - b(\theta_{ijr}) \right] + \sum_{i=1}^{k_j} c(y_{ij}, \phi) \right\} \\ \times \exp \left\{ \frac{-b_r^2}{2\psi} \right\} \psi^{-n/2} A_r$$

Equações de estimações

- Dado que aproximamos a integral de interesse (por algum dos métodos anteriores), temos que derivar

$$l(\boldsymbol{\beta}, \phi, \boldsymbol{\theta}) = \sum_{j=1}^n \ln \int_{\mathfrak{R}^q} \exp \left\{ \phi \left[\sum_{i=1}^{k_j} y_{ij} \theta_{ij} - b(\theta_{ij}) \right] + \sum_{i=1}^{k_j} c(y_{ij}, \phi) \right\} \\ \times \exp \left\{ -0,5 \mathbf{b}_j' \boldsymbol{\Psi}^{-1} \mathbf{b}_j \right\} |\boldsymbol{\Psi}|^{-n/2} d\mathbf{b}_j$$

em relação à $\boldsymbol{\beta}$, ϕ e $\boldsymbol{\theta}$.

- As derivadas com relação à $\boldsymbol{\beta}$ e ϕ assemelham-se à (1) e (2), respectivamente. Com relação à $\boldsymbol{\theta}$ depende da estrutura adotada (o que também depende do modelo). Mesmo a equação de estimação com relação à $\boldsymbol{\theta}$ não tem, em geral, solução explícita.

Equações de estimações

- O sistema de equações gerado por

$$\begin{cases} \mathbf{S}(\tilde{\beta}) = \mathbf{0} \\ \mathbf{S}(\tilde{\phi}) = 0 \\ \mathbf{S}(\tilde{\theta}) = \mathbf{0} \end{cases}$$

não tem solução explícita e algum algoritmo de otimização tem de ser usado (Newton-Raphson, Score de Fisher, FBGS, Nelder-Mead etc). Preditores para os efeitos aleatórios podem considerados usando-se a metodologia vista para os modelos lineares mistos.

Nesse caso, a distribuição “à posteriori” dos efeitos aleatórios não é obtível analiticamente e métodos numéricos apropriados têm de ser utilizados.

Aproximação de Laplace

- Trabalha-se com

$$\begin{aligned} L(\boldsymbol{\beta}, \phi, \boldsymbol{\theta}) &= \prod_{j=1}^n \int_{\mathbb{R}^q} \exp \left\{ \phi \left[\sum_{i=1}^{k_j} y_{ij} \theta_{ij} - b(\theta_{ij}) \right] + \sum_{i=1}^{k_j} c(y_{ij}, \phi) \right\} \\ &\times \exp \left\{ -0,5 \mathbf{b}_j' \boldsymbol{\Psi}^{-1} \mathbf{b}_j \right\} |\boldsymbol{\Psi}|^{-n/2} d\mathbf{b}_j \\ &= |\boldsymbol{\Psi}|^{-n/2} \prod_{j=1}^n \int_{\mathbb{R}^q} \exp(Q(\mathbf{b}_j)) d\mathbf{b}_j = I \end{aligned}$$

Aproximação de Laplace

- Em que:

$$Q(\mathbf{b}_j) = \exp \left\{ \phi \left[\sum_{i=1}^{k_j} y_{ij} \theta_{ij} - b(\theta_{ij}) \right] + \sum_{i=1}^{k_j} c(y_{ij}, \phi) \right. \\ \left. \times -0,5 \mathbf{b}_j' \boldsymbol{\Psi}^{-1} \mathbf{b}_j \right\}$$

Aproximação de Laplace

- Seja $\hat{\mathbf{b}}_j$ o valor que maximiza $Q(\mathbf{b}_j)$ e considere a aproximação de $Q(\mathbf{b}_j)$ por uma expansão de segunda ordem em séries de Taylor:

$$Q(\mathbf{b}_j) = Q(\hat{\mathbf{b}}_j) + \frac{1}{2}(\mathbf{b}_j - \hat{\mathbf{b}}_j)' Q''(\hat{\mathbf{b}}_j)(\mathbf{b}_j - \hat{\mathbf{b}}_j)$$

- Assim, temos a seguinte aproximação

$$\begin{aligned} I &\approx |\Psi|^{-n/2} \prod_{j=1}^n \exp(Q(\hat{\mathbf{b}}_j)) \int_{\mathbb{R}^q} \exp \left\{ \frac{1}{2}(\mathbf{b}_j - \hat{\mathbf{b}}_j)' Q''(\hat{\mathbf{b}}_j)(\mathbf{b}_j - \hat{\mathbf{b}}_j) \right\} d\mathbf{b}_j \\ &= |\Psi|^{-n/2} \prod_{j=1}^n ((2\pi)^{q/2} | - Q''(\hat{\mathbf{b}}_j) |^{-1/2} \exp(Q(\hat{\mathbf{b}}_j))) \end{aligned} \quad (4)$$

Aproximação de Laplace

- Em que

$$-Q''(\mathbf{b}_j) = \boldsymbol{\Psi}^{-1} + \phi^{-1} \sum_{i=1}^{k_j} \mathbf{z}_{ij} b''(\mu_{ij}, \mathbf{b}_{ij}) \mathbf{z}'_{ij}, b(\mu_{ij}, \mathbf{b}_{ij}) \equiv b(\theta_{ij})$$

- A maximização numérica da logverossimilhança é feita de modo iterativo alternando-se as atualizações de \mathbf{b}_j (maximizando-se $Q(\mathbf{b}_j)$) e $(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\theta})$ (maximizando-se (4)).

Quase-verossimilhança penalizada

- Trabalha-se com uma aproximação das observações (Y_{ij}) usando a média $\mathcal{E}(Y_{ij}|\mathbf{b}_j)$ e erros (normalmente distribuídos) com média 0 e variância $\mathcal{V}(Y_{ij}|\mathbf{b}_j)$ em torno de estimativas provisórias de $(\boldsymbol{\beta}, \mathbf{b}_j)$ digamos $\tilde{\boldsymbol{\beta}}$ e $\tilde{\mathbf{b}}_j$ e considerando $h(\cdot) = g^{-1}(\cdot)$, ou seja:

$$\begin{aligned} Y_{ij} &\approx h(\mu_{ij}, \mathbf{b}_j) + \xi_{ij} \approx h(\tilde{\mu}_{ij}, \tilde{\mathbf{b}}_j) + h'(\tilde{\mu}_{ij}, \tilde{\mathbf{b}}_j) \mathbf{x}'_{ij} (\boldsymbol{\beta} - \tilde{\boldsymbol{\beta}}) \\ &+ h'(\tilde{\mu}_{ij}, \tilde{\mathbf{b}}_j) \mathbf{z}'_{ij} (\mathbf{b}_j - \tilde{\mathbf{b}}_j) + \xi_{ij} \\ &= \tilde{\mu}_{ij} + V(\tilde{\mu}_{ij}) \mathbf{x}'_{ij} (\boldsymbol{\beta} - \tilde{\boldsymbol{\beta}}) + V(\tilde{\mu}_{ij}) \mathbf{z}'_{ij} (\mathbf{b}_j - \tilde{\mathbf{b}}_j) + \xi_{ij} \end{aligned}$$

Quase-verossimilhança penalizada

- Matricialmente

$$\mathbf{Y}_j = \tilde{\boldsymbol{\mu}}_j + \tilde{\mathbf{V}}_j \mathbf{X}_j (\boldsymbol{\beta} - \tilde{\boldsymbol{\beta}}) + \tilde{\mathbf{V}}_j \mathbf{Z}_j (\mathbf{b}_j - \tilde{\mathbf{b}}_j) + \boldsymbol{\xi}_j$$

em que $\tilde{\boldsymbol{\mu}}_j = (\tilde{\mu}_{j1}, \dots, \tilde{\mu}_{jk_j})'$, $\tilde{\mathbf{V}}_j$ é uma matriz diagonal com elementos $V(\tilde{\mu}_{ij})$ e \mathbf{X}_j e \mathbf{Z}_j contêm os vetores \mathbf{x}_{ij} e \mathbf{z}_{ij} .

- Rearranjando os termos da equação acima e pré-multiplicando por $\tilde{\mathbf{V}}_j^{-1}$ temos que:

$$\mathbf{Y}_j^* := \tilde{\mathbf{V}}_j^{-1} (\mathbf{Y}_j - \tilde{\boldsymbol{\mu}}_j) + \mathbf{X}_j \tilde{\boldsymbol{\beta}} + \mathbf{Z}_j \tilde{\mathbf{b}}_j \quad (5)$$

$$\approx \mathbf{X}_j \boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}_j \mathbf{b}_j + \boldsymbol{\xi}_j^* \quad (6)$$



Quase-verossimilhança penalizada

- Em que $\xi_j^* = \tilde{\mathbf{V}}_j^{-1} \xi_j$.
- O modelo (6) pode ser visto como um modelo linear misto para os pseudo-dados \mathbf{Y}_j^* .
- Algoritmo
 - Passo A: Para valores atuais de β e θ calculam-se valores preditos para \mathbf{b}_j e os pseudo-dados \mathbf{Y}_j^* (Equação (5)).
 - Passo B: Para os pseudo-dados \mathbf{Y}_j^* ajusta-se o modelo (6) e as estimativas para β e θ são atualizadas.

Comentários

- Para qualquer um dos métodos anteriores de estimação, em geral, a convergência em distribuição para normal multivariada dos estimadores de (β, ϕ, θ) , sob certas condições de regularidade, são observadas.
- Em geral, a informação de Fisher associada (observada ou esperada) fornece boas aproximações para a matriz de covariâncias assintóticas dos respectivos estimadores.
- Intervalos de confiança e testes de hipótese podem ser construídos de modelo semelhante ao que foi feito para os modelos lineares mistos.

Laplace

- A aproximação de Laplace tende a ser mais rápida do que as abordagens de quadratura adaptativa e QVP (quase-verossimilhança penalizada).
- A aproximação tende a se melhor para valores elevados do número de medidas repetidas (k_j) e para respostas menos “discretizadas”, por exemplo, tende a ser melhor para modelos de regressão de Poisson do que para dados binários.
- A aproximação pode ser melhorada considerando-se mais termos na expansão em séries de Taylor.

- Esta abordagem é chamada assim por se basear numa quase-verossimilhança envolvendo apenas o primeiro e o segundo momentos condicionais mais um termo de penalização devido aos efeitos aleatórios.
- O método de QVP usa uma aproximação da logverossimilhança e é exato apenas para MLM. Funciona melhor à medida que a aproximação da variável resposta se aproxima da normal, por exemplo, distribuição de Poisson com médias elevadas ou binomial com valores elevados para o número de repetições.
- As estimativas são inconsistentes. Existem algumas correções para o viés (Breslow & Lin, *Biometrika*, 1995, Lin & Breslow, *JASA*, 1996).

Outros métodos de estimação

- Algoritmo EM.
- Algoritmo MCEM (Monte Carlo EM).
- Algoritmo SAEM (Stochastic approximation EM).
- Algoritmo SEM (Stochastic EM).

Resultados

Laplace

Parâmetro	Estimativa	Erro-padrão	Estat. z	p-valor
μ	1,07	0,15	7,03	$< 0,0001$
α_2	-0,03	0,21	-0,13	0,8995
β_1	0,02	0,02	1,23	0,2185
δ	-0,04	0,02	-1,75	0,0804

$$\sigma^2 = 0,61$$

Resultados

Quadratura adaptativa

Parâmetro	Estimativa	Erro-padrão	Estat. z	p-valor
μ	1,07	0,15	7,03	$< 0,0001$
α_2	-0,03	0,21	-0,13	0,8995
β_1	0,02	0,02	1,23	0,2185
δ	-0,04	0,02	-1,75	0,0804

$$\sigma^2 = 0,61$$

Resultados

QVP

Parâmetro	Estimativa	Erro-padrão	Estat. z	p-valor
μ	1,11	0,15	7,20	0,0000
α_2	-0,02	0,21	-0,11	0,9121
β_1	0,02	0,03	0,72	0,4715
δ	-0,04	0,04	-1,02	0,3065

$$\sigma^2 = 0,57$$

Tipos de resíduos em modelos lineares generalizados (mistos)

- Resíduo ordinário (“response residual”)

$$R_{ij}^R = Y_{ij} - \hat{\mu}_{ij}$$

μ_{ij} : média condicional.

- Resíduo de Pearson (“Pearson residual”)

$$R_{ij}^P = \frac{Y_{ij} - \hat{\mu}_{ij}}{\sqrt{\mathcal{V}(\hat{\mu}_{ij})}}$$

$V(\mu_{ij})$: função de variância.

Tipos de resíduos em modelos lineares generalizados (mistos)

- Resíduo componente do desvio (RCD) (“deviance residual”)

$$R_{ij}^D = \left(\text{sign}(Y_{ij} - \hat{\mu}_{ij}) \sqrt{\hat{d}_{ij}} \right)$$

em que d_{ij} é a função desvio (para os MLGM o desvio é calculado, em geral, usando-se a log-verossimilhança marginal).

Comentários: para os MLG

- Em geral, não se espera que os resíduos: ordinário e de Pearson tenham distribuição $N(0,1)$ (nem mesmo aproximadamente), salvo em alguns poucos casos.
- Por Exemplo, se $Y \sim \text{Poisson}(\lambda)$, então $Z = \frac{Y - \lambda}{\sqrt{\lambda}} \xrightarrow[\lambda \rightarrow \infty]{D} N(0, 1)$.
- Espera-se que, sob o bom ajuste do modelo, que o RCD (padronizado, veja Paula (2013)), tenha aproximadamente distribuição $N(0,1)$, sob certas condições (em geral tamanho de amostra suficientemente grande e/ou $\phi \rightarrow \infty$).

Comentários: para os MLG

- Resíduos ordinário: detecção de outliers (má predição do valor observado).
- Resíduos de Pearson: homocedasticidade.
- Resíduos componente do desvio: detecção de outliers, homocedasticidade e adequação do modelo (distribuição da resposta, função de ligação, preditor linear).

Comentários: para os MLGM

- Problema: o preditor linear é aleatório.
- Em relação aos resíduos ordinário e de Pearson espera-se a mesma habilidade vista para os MLG, desde que devidamente adaptados.
- Contudo, não se espera normalidade do RCD mesmo sob o bom ajuste do modelo, no caso dos MLGM.

Estudo de simulação

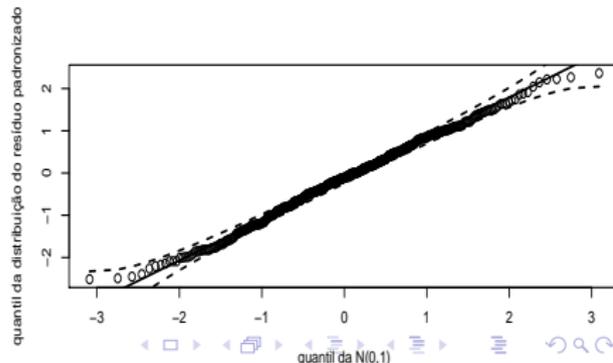
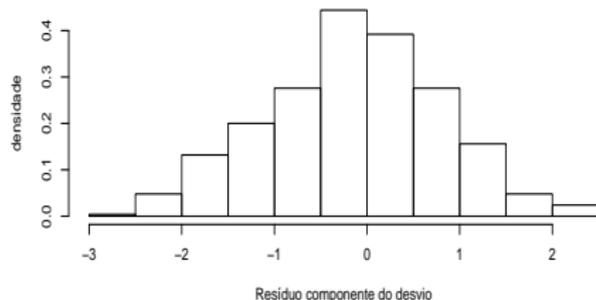
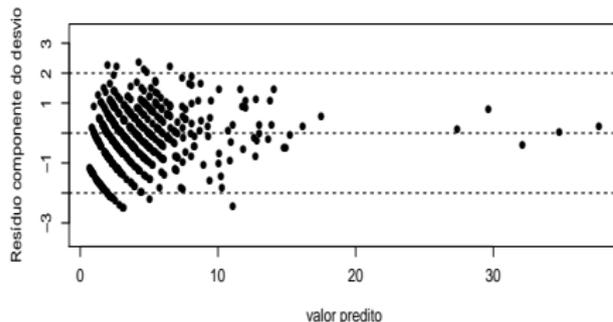
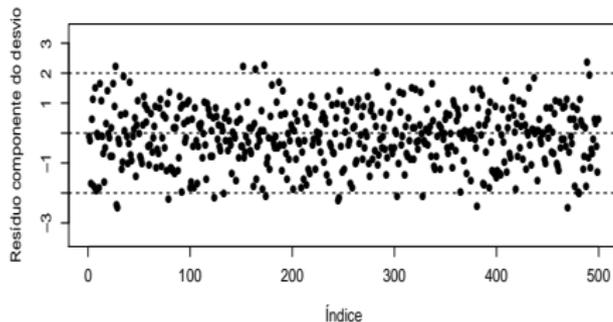
- Simulou-se dois modelos.

- Modelo 1: $Y_{ij}|b_j \stackrel{ind.}{\sim} \text{Poisson}(\mu_i), i = 1, 2, \dots, 5; j = 1, 2, \dots, 100,$
 $\ln \mu_i = 1 + 0,1x_i + b_j; x_i = i; b_j \stackrel{i.i.d.}{\sim} N(0; 0, 5).$

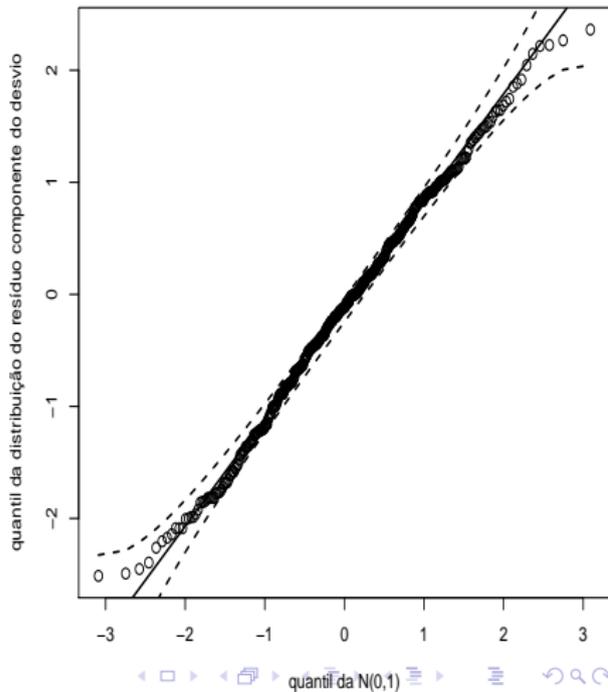
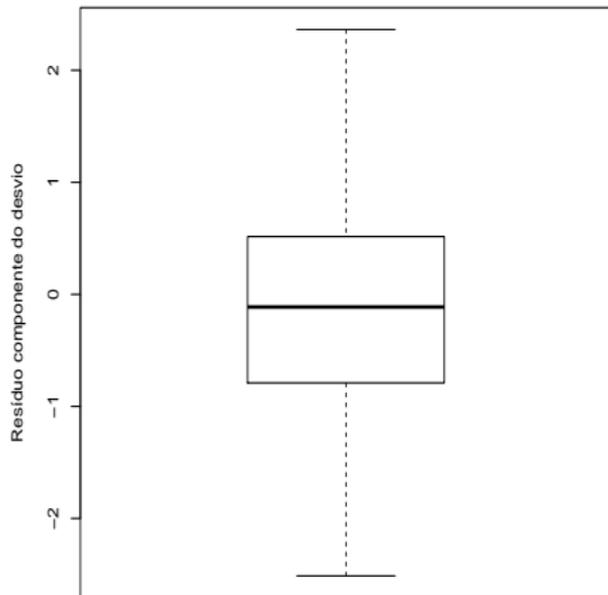
- Modelo 2:

$Y_{ij}|b_j \stackrel{ind.}{\sim} \text{Binomial-negativa}(\mu_i, \phi), i = 1, 2, \dots, 5; j = 1, 2, \dots, 100,$
 $\ln \mu_i = 1 + 0,1x_i + b_j; x_i = i; b_j \stackrel{i.i.d.}{\sim} N(0; 0, 5)$ (veja Paula (2013)).

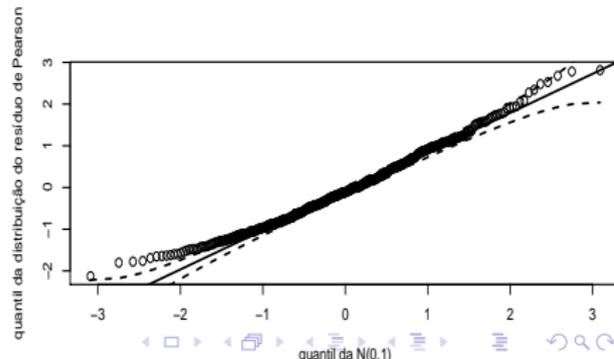
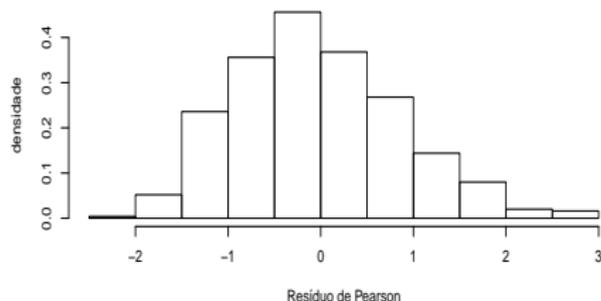
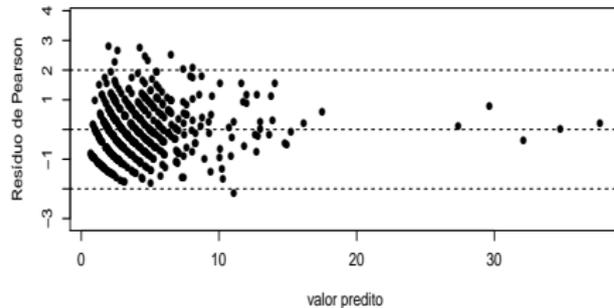
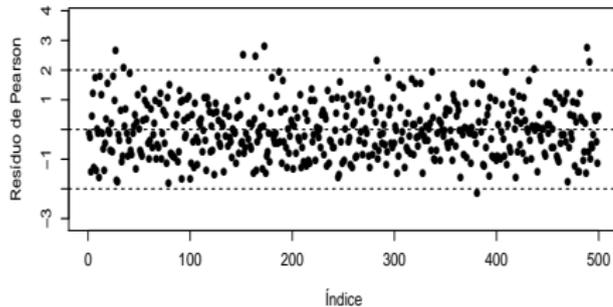
Resultados: modelo 1 - RCD



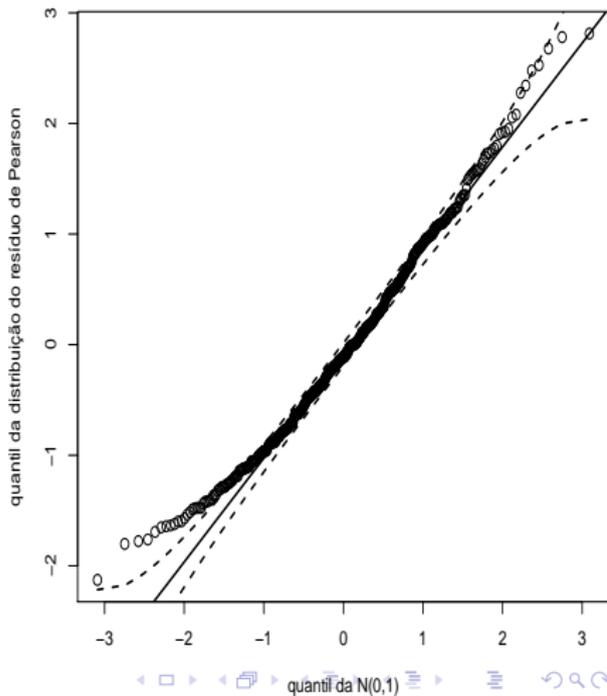
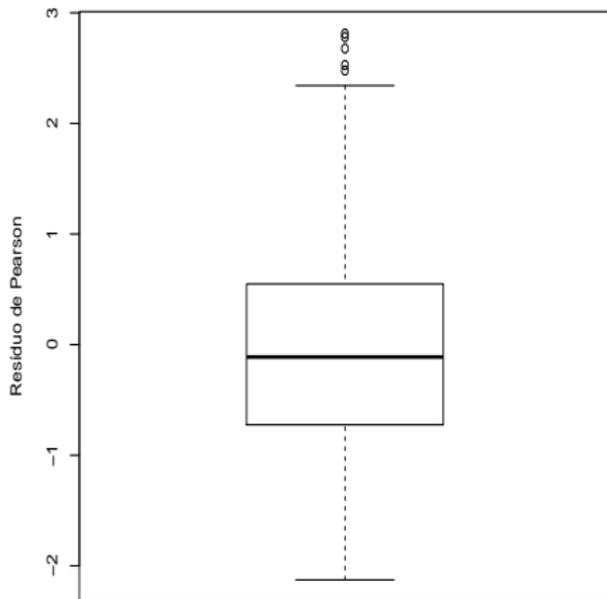
Resultados: modelo 1 - RCD



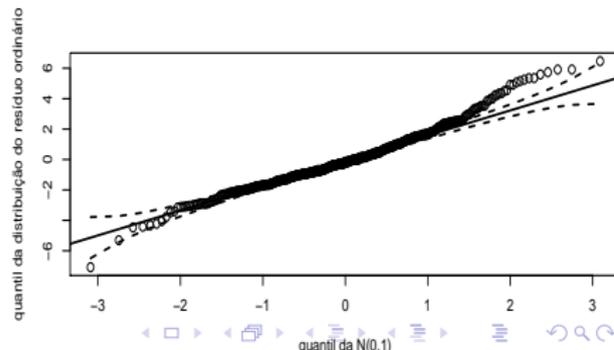
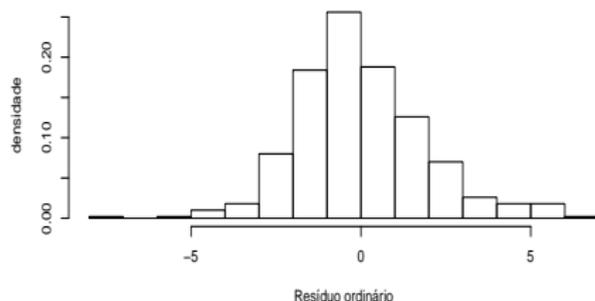
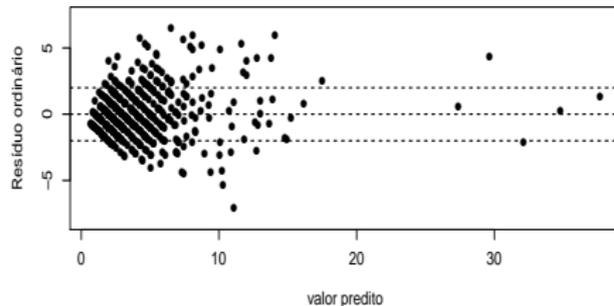
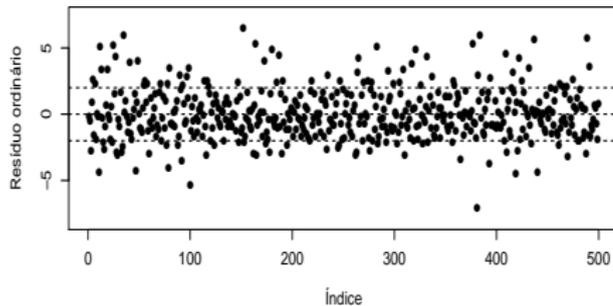
Resultados: modelo 1 - Pearson



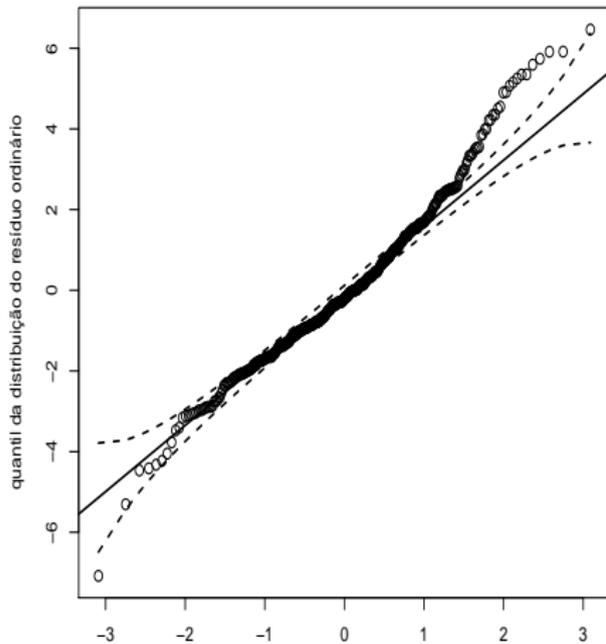
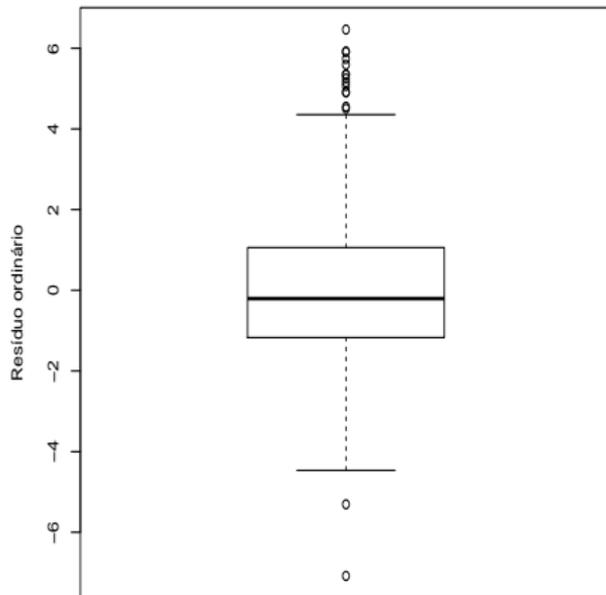
Resultados: modelo 1 - Pearson



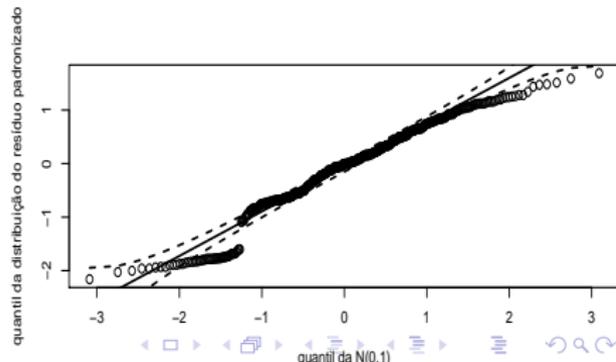
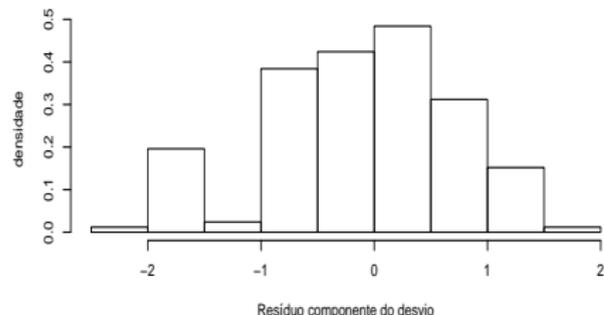
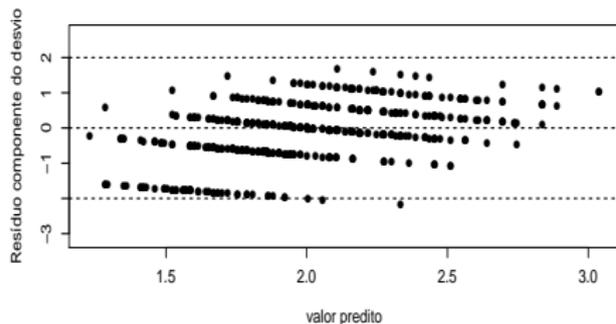
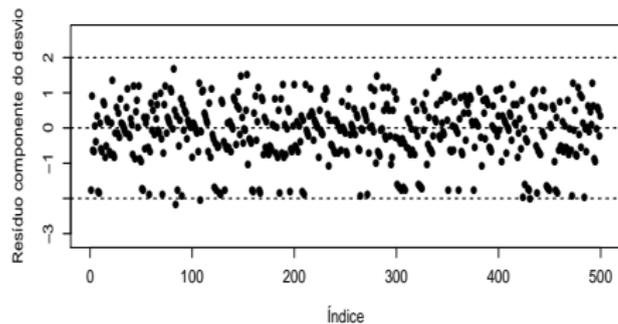
Resultados: modelo 1 - Ordinário



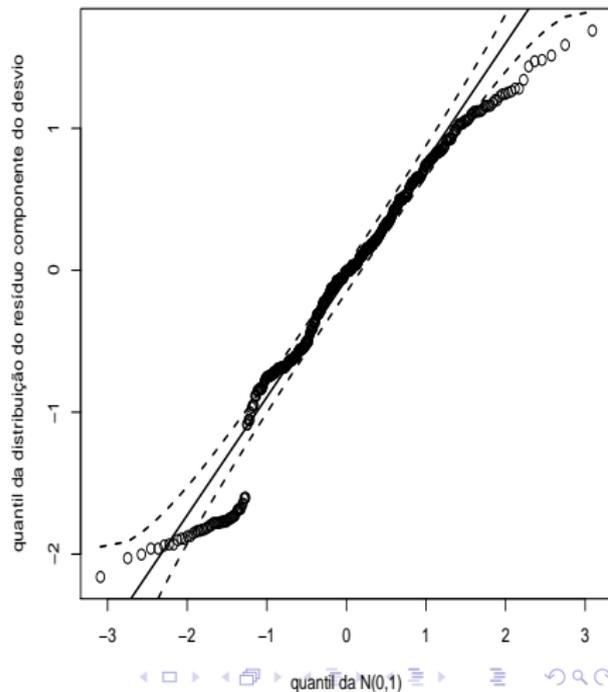
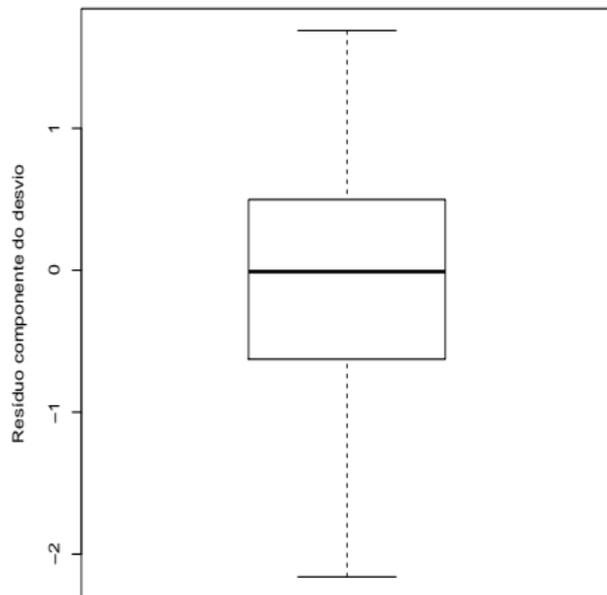
Resultados: modelo 1 - Ordinário



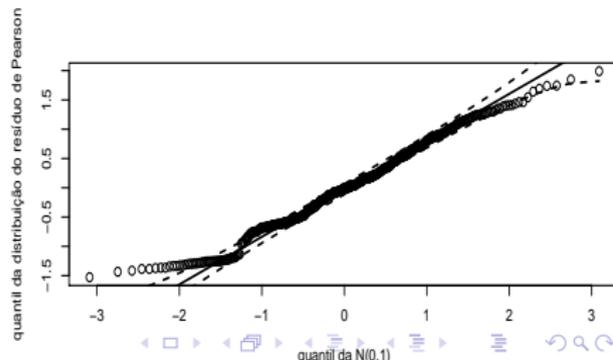
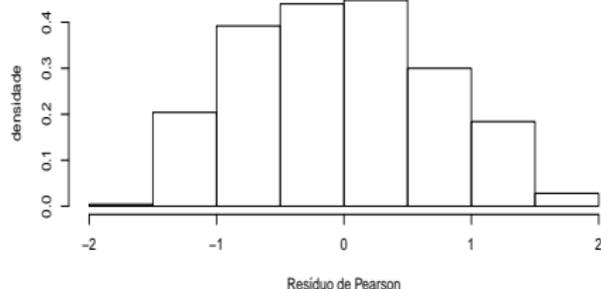
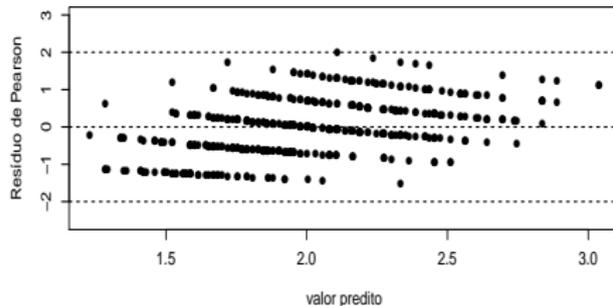
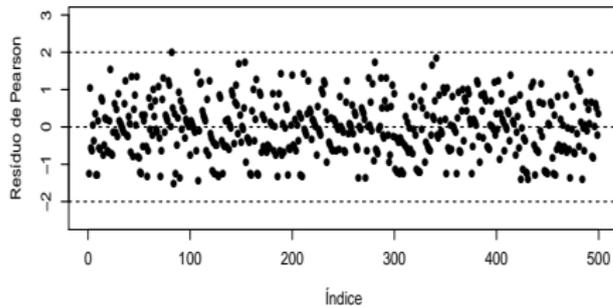
Resultados: modelo 2 - RCD



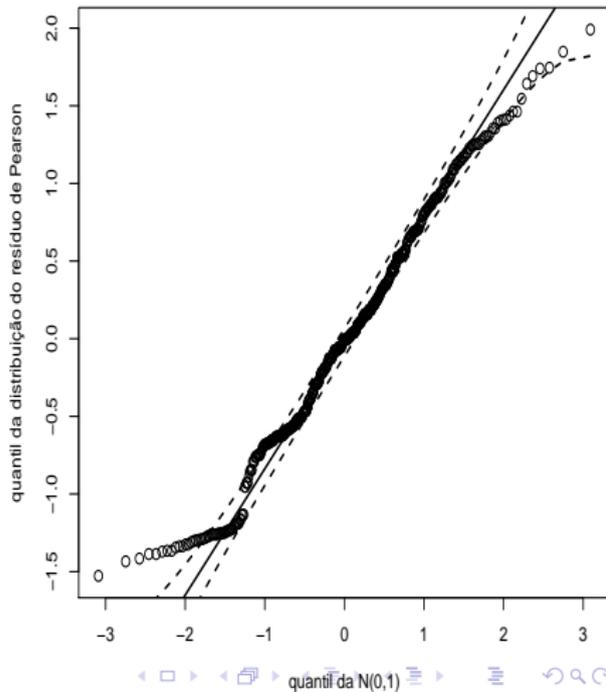
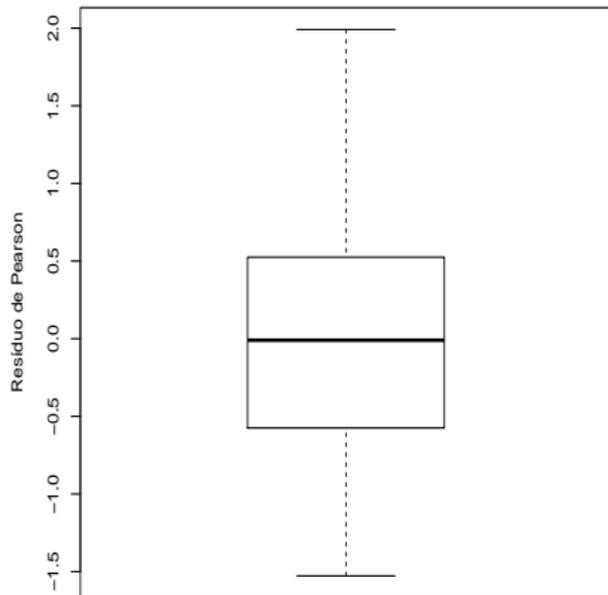
Resultados: modelo 2 - RCD



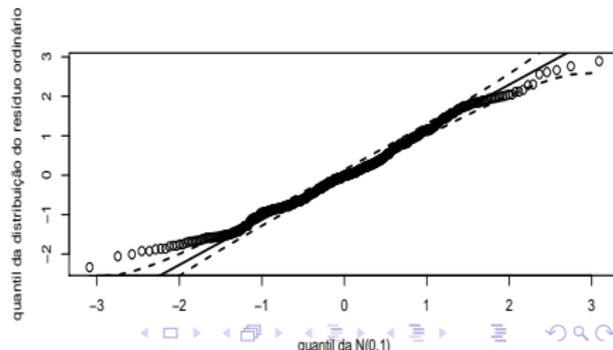
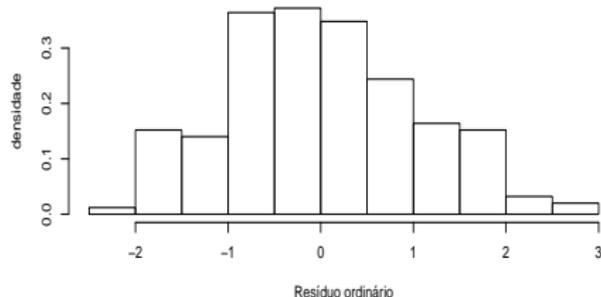
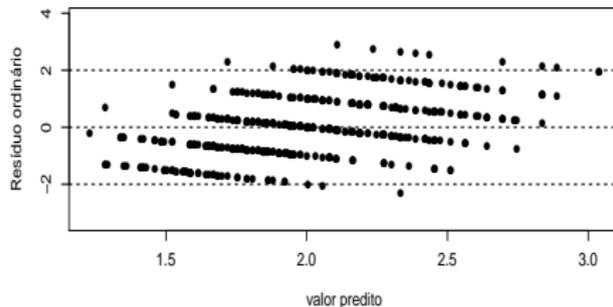
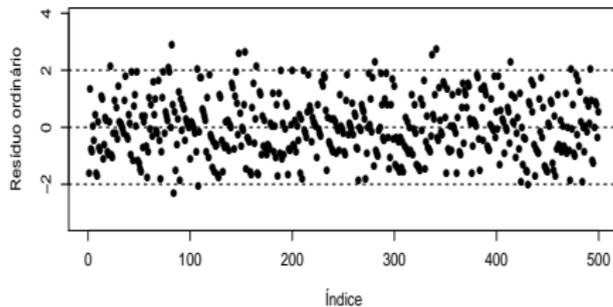
Resultados: modelo 2 - Pearson



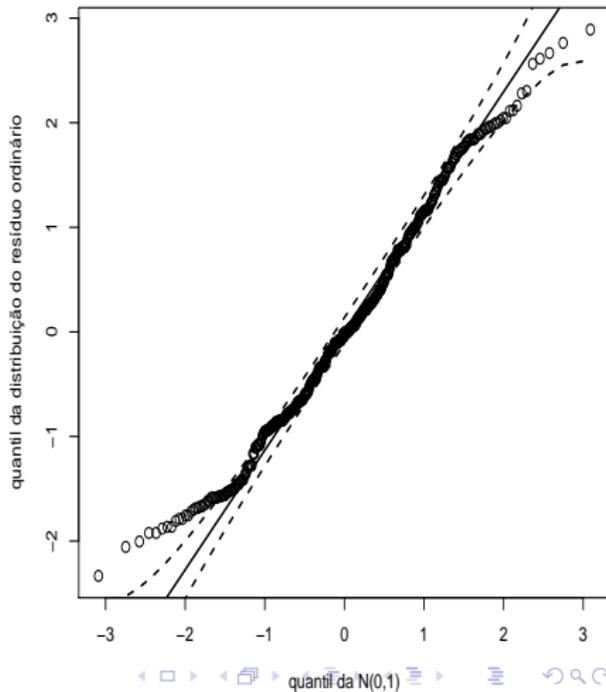
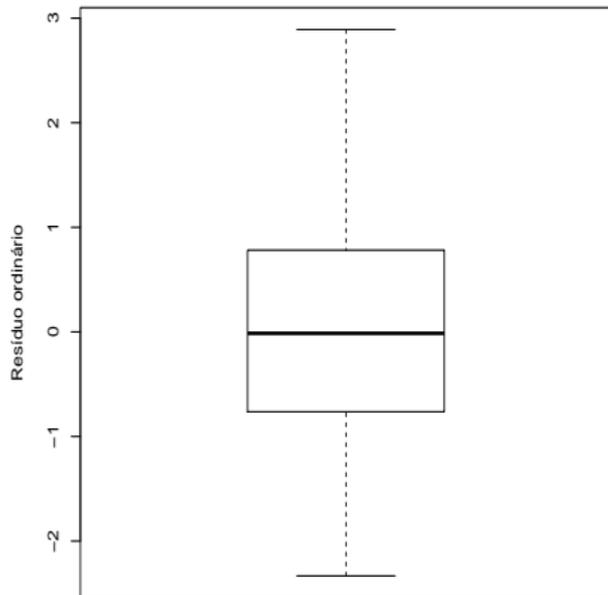
Resultados: modelo 2 - Pearson



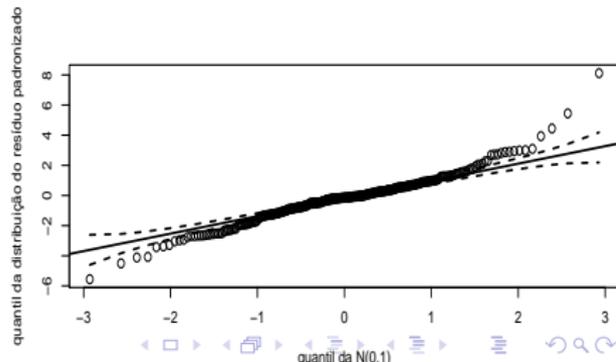
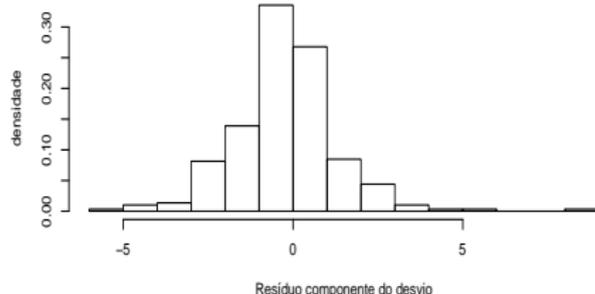
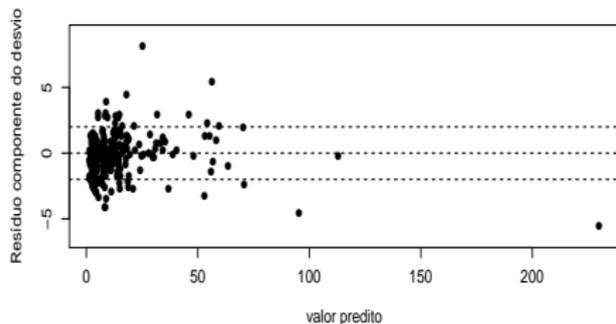
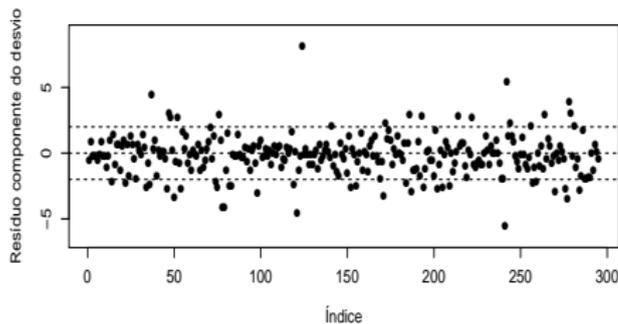
Resultados: modelo 2 - Ordinário



Resultados: modelo 2 - Ordinário



Resultados: modelo ajustado com QA - RCD



Resultados: modelo ajustado com QA - RCD

