



**Sara dos Santos
Escudeiro Cruz**

**Intervalos de confiança para combinações lineares
de proporções**



**Sara dos Santos
Escudeiro Cruz**

**Intervalos de confiança para combinações lineares
de proporções**

Tese apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Doutor em Matemática, realizada sob a orientação científica da Doutora Adelaide de Fátima Baptista Valente Freitas, Professora Auxiliar do Departamento de Matemática da Universidade de Aveiro, e da Doutora Vera Mónica Almeida Afreixo, Professora Auxiliar do Departamento de Matemática da Universidade de Aveiro.

À minha família, em especial ao Luís, à Vitória, ao Henrique e aos meus pais

o júri

presidente:

Professor Carlos Alberto Diogo Soares Borrego

Professor Catedrático da Universidade de Aveiro

vogais:

Doutor Javier Roca Pardiñas

Professor Associado da Faculdade de Ciências Económicas e Empresariais da Universidade de Vigo, Espanha

Doutora Maria da Conceição Esperança Amado

Professora Auxiliar do Instituto Superior Técnico da Universidade de Lisboa

Doutora Luzia Augusta Pires Gonçalves

Professora Auxiliar do Instituto de Higiene e Medicina Tropical da Universidade Nova de Lisboa

Doutora Adelaide de Fátima Baptista Valente Freitas

Professora Auxiliar da Universidade de Aveiro (orientadora)

Doutor Marco André da Silva Costa

Professor Adjunto da Universidade de Aveiro

agradecimentos

À minha orientadora, Professora Doutora Adelaide de Fátima Baptista Valente Freitas, e à minha Co-orientadora Professora Doutora Vera Mónica Almeida Afreixo, pela dedicação, incentivo e pelas suas valiosas sugestões que contribuíram para o enriquecimento deste trabalho.

Aos colegas, pelo apoio e encorajamento.

Aos meus irmãos, cunhados e sobrinhos, pela preocupação.

Palavras Chave

Intervalos de confiança, Combinação linear de proporções, Modelos restritos (método de score), Localização intervalar, Meta-análise de prevalência, Logit, Duplo arco-seno.

Resumo

Nesta tese é apresentada a derivação de vários métodos de construção de intervalos de confiança para combinações lineares de proporções binomiais de $k \geq 2$ populações independentes ($X_i \sim Bin(n_i, p_i)$, $i = 1, \dots, k$). Reconhecidas as deficiências do método de Wald clássico, a utilização de uma versão ajustada deste método, baseada na família paramétrica de estimadores de contração $(X_i + h_i)/(n_i + 2h_i)$, $h_i > 0$, permite a derivação de vários métodos alternativos que têm vindo a ser propostos na literatura. Contudo, tanto quanto foi possível apurar, nenhum dos parâmetros h_i sugeridos pelos vários autores considerou o efeito da estimativa encontrada para p_i na estimação da combinação linear. Para colmatar esta lacuna, é proposta nesta tese uma nova variante do método de Wald ajustado. Além das cinco variantes do método de Wald ajustado aqui consideradas, que se baseiam no modelo não restrito, são também apresentados outros métodos baseados em modelos restritos, designadamente os métodos de Newcombe-Zou e Wilson-score-Yu, desenvolvidos segundo a metodologia MOVER, e os métodos Peskun e score.

A avaliação e comparação do desempenho dos vários métodos são feitas através do cálculo de várias medidas baseadas nas probabilidades de cobertura exata, nos comprimentos esperados e nas probabilidades de não-cobertura mesial e distal de cada um dos intervalos. Os conceitos de probabilidade de não-cobertura mesial e distal são estendidos e é introduzido um novo critério de classificação para a localização intervalar adaptado a amostras pequenas e à presença de observações extremas.

Os resultados para os cenários aqui considerados mostram que os intervalos de confiança obtidos a partir da nova variante têm, em geral, um desempenho similar aos das outras variantes, mas um desempenho melhorado quando entre as k populações existem desequilíbrios entre os pesos de cada proporção da combinação linear e o tamanho da amostra.

Foi realizado um estudo meta-analítico no contexto de prevalências baixas ou muito baixas, usando quer o modelo de efeito fixo quer o modelo de efeitos aleatórios, em que foi utilizado o método de Monte Carlo para avaliar e comparar o desempenho dos intervalos de confiança obtidos através da variante proposta nesta tese com o dos intervalos de confiança obtidos através de outras variantes do método de Wald ajustado e do método de Wald clássico com transformações logit e duplo arco-seno. Os resultados da simulação mostram que o método com melhor desempenho é o método de Wald clássico com a transformação duplo arco-seno, exceto quando o número de estudos é relativamente elevado e as prevalências são baixas ou muito baixas, situação em que a nova variante apresenta um melhor desempenho.

Keywords

Confidence intervals, Linear combination of binomial proportions, Restricted models (score method), Interval location, Meta-analysis of prevalence, Logit, Double arcsine.

Abstract

This thesis presents the derivation of several confidence interval construction methods for linear combinations of binomial proportions of $k \geq 2$ independent populations ($X_i \sim \text{Bin}(n_i, p_i) \ i = 1, \dots, k$). Acknowledging the deficiencies of the classic Wald method, the utilization of an adjusted version of this method, based on the parametric family of shrinkage estimators $(X_i + h_i)/(n_i + 2h_i)$, $h_i > 0$, has allowed the derivation of alternative methods that has been proposed by several authors. However, to the best of our knowledge, none of the parameters h_i suggested to date by the various authors takes into account the effect of the estimate found for p_i on the estimation of the linear combination. To overcome this lack, a new variant of the adjusted Wald method is proposed in this thesis. Besides the five variants of the adjusted Wald method herein considered, which are based on the unrestricted model, other methods, based on restricted models, are also presented, namely the methods Newcombe-Zou and Wilson-score-Yu, which were developed according to the MOVER methodology, and the Peskun and score methods.

The evaluation and performance comparison of the various methods are performed by calculating several measures based on the exact coverage probabilities, the expected lengths and the mesial and distal non-coverage probabilities of each of the confidence intervals. The concepts of mesial and distal non-coverage probabilities are extended and a new classification criterion for interval location suited to small samples and the presence of extremal observations is introduced.

The results for the scenarios herein considered show that the confidence intervals obtained from the new variant proposed in this thesis have, in general, a similar performance to those from other variants, but show improved performance when there is an imbalance between the weight of each proportion of the linear combination and the size of the sample among the k populations.

A meta-analytic study was conducted in the context of low or very low prevalences, using either the fixed-effect model or the random-effects model, in which we used the Monte Carlo method to evaluate and compare the performance of the confidence intervals obtained through the variant proposed in this thesis with that of the confidence intervals obtained from other variants of the adjusted Wald method and from the classical Wald method with the logit and double arcsine transformations. The simulation results show that the method that performs better is the classic Wald method with the double arcsine transformation, except when the number of studies is relatively high and prevalence is low or very low, in which case the new variant performs better.

Conteúdo

Lista de Figuras	xix
Lista de Tabelas	xxi
Lista de Símbolos	xxvii
Introdução	1
1 Intervalos de confiança para uma proporção	11
1.1 Intervalo de Wald clássico	12
1.2 Intervalo de Wilson-score	13
1.3 Intervalo de Wald ajustado	17
1.4 Intervalo de Wilson-score-Yu	20
1.5 Intervalos equivariantes	23
1.6 Critérios para avaliação do desempenho dos métodos de ICs	23
1.7 Simulações realizadas	29
1.8 Recomendações para a seleção do melhor método	38
1.9 Exemplo de aplicação	39
2 Intervalos de confiança para uma combinação linear de duas proporções	41
2.1 Intervalo de Wald clássico	43
2.2 Intervalo de Wald ajustado	44
2.3 Abordagem MOVER	47
2.4 Intervalo de Newcombe-score	50
2.5 Intervalo de Wilson-score-Yu	51
2.6 Intervalo de Peskun	52
2.7 Intervalos equivariantes	55
2.8 Critérios para avaliação do desempenho dos métodos de ICs	56
2.9 Simulações realizadas	59

2.10	Recomendações para a seleção do melhor método	73
3	Intervalos de confiança para uma combinação linear de k proporções	75
3.1	Estimativa de ML não restrita	77
3.2	Estimativa de ML restrita	77
3.3	Intervalo de Wald clássico	80
3.4	Intervalo de score clássico	80
3.5	Aproximações ao IC de score clássico	81
3.6	Intervalo de Wald ajustado	84
3.6.1	Variantes-1,2	85
3.6.2	Variante-3	85
3.6.3	Variante-4	87
3.6.4	Distância euclidiana	89
3.7	Intervalo de score ajustado	90
3.8	Intervalos de Newcombe-Zou clássico e ajustado	91
3.9	Intervalos de Wilson-score-Yu clássico e ajustado	92
3.10	Intervalos de Peskun clássico e ajustado	92
3.11	Intervalos com correção de continuidade	94
3.12	Critérios para avaliação do desempenho dos métodos de ICs	96
3.13	Simulações realizadas	99
3.14	Exemplos de aplicação	114
3.14.1	Exemplo 1: cancro e dieta	115
3.14.2	Exemplo 2: dados fictícios	115
3.14.3	Exemplo 3: especificidade	116
3.14.4	ICs para os Exemplos 1, 2 e 3	117
4	Meta-análise	123
4.1	Modelo de efeito fixo	124
4.2	Modelo de efeitos aleatórios	127
4.3	Identificação e quantificação da heterogeneidade	131
4.4	Meta-análise de prevalência	132
4.5	Critérios para avaliação do desempenho dos métodos de ICs	141
4.6	Simulações realizadas	143
4.6.1	Exemplo 1: dados fictícios	144
4.6.2	Exemplo 2: gene <i>mecC</i> MRSA	148
4.6.3	Exemplo 3: esclerose múltipla	154

4.7	Recomendações para a seleção do melhor método	160
5	Conclusões e sugestões para trabalho futuro	163
	Referências bibliográficas	167
	Apêndices	173
A	Gráficos complementares	173
B	Tabelas de resultados	177
C	Meta-análise	197
D	Código desenvolvido	209
D.1	Combinação linear	209
D.2	Meta-análise	229
D.3	Cálculo das probabilidades de cobertura - representação gráfica	253

Lista de Figuras

1.1	Valores esperados do ponto médio e dos limites do IC de Wilson-score	15
1.2	Probabilidades de cobertura exata do IC de Wilson-score considerando os centros M_s e \hat{p} (amostra $n = 10$)	16
1.3	Probabilidades de cobertura exata dos ICs de Wilson-score e Wilson-score-Yu	21
1.4	Valores esperados dos pontos médios e dos limites dos ICs de Wilson-score e Wilson-score-Yu	22
1.5	Probabilidades de cobertura exata dos ICs de Wald clássico e Wilson-score-Yu	25
1.6	Probabilidades de não-cobertura exata à esquerda e à direita do IC de Agresti-Coull	26
1.7	Ilustração da não-cobertura mesial e distal para p	27
1.8	Interpretação da localização intervalar com base no índice Q	28
1.9	Representação gráfica da localização intervalar com base no índice Q	37
2.1	Probabilidades de cobertura em função da combinação linear L	57
2.2	Ilustração da não-cobertura mesial e distal para Δ	58
4.1	Modelo de efeitos aleatórios	128
A.1	Representação gráfica das probabilidades de cobertura exata do IC de Wilson-score considerando os centros M_s e \hat{p} (amostra $n = 12$)	173
A.2	Representação gráfica das probabilidades de cobertura exata do IC de Wilson-score considerando os centros M_s e \hat{p} (amostra $n = 109$)	174
A.3	Representação gráfica das probabilidades de cobertura exata dos ICs de Wilson-score e Wilson-score-Yu (amostra $n = 12$)	175
A.4	Representação gráfica das probabilidades de cobertura exata dos ICs de Wilson-score e Wilson-score-Yu (amostra $n = 109$)	176

Lista de Tabelas

1.1	Classificação da probabilidade de não-cobertura como mesial ou distal para p	27
1.2	Resultados das medidas de avaliação para os ICs obtidos através dos diferentes métodos, para $p \in]0, 0.5]$, $n = 10, 30, 109$ e $1 - \alpha = 95\%$	31
1.3	Resultados das medidas de avaliação para os ICs obtidos através dos diferentes métodos, para $p \in]0, 0.5]$, $n = 10, 30, 109$ e $1 - \alpha = 90\%$	33
1.4	Resultados das medidas de avaliação para os ICs obtidos através dos diferentes métodos, para $p \in]0, 0.5]$, $n = 10, 30, 109$ e $1 - \alpha = 99\%$	35
1.5	Recomendação de métodos para uma proporção	38
1.6	ICs para o Exemplo de aplicação	39
2.1	Valores de h_i para as diferentes variantes do IC de Wald ($k = 2$)	46
2.2	Classificação da probabilidade de não-cobertura como mesial ou distal para Δ	58
2.3	Resultados das medidas de avaliação para as variantes-0, 1, 2 do método de Wald. Nível de confiança $1 - \alpha = 95\%$	61
2.4	Resultados das medidas de avaliação para as variantes-3, 4 do método de Wald. Nível de confiança $1 - \alpha = 95\%$	62
2.5	Resultados das medidas de avaliação para os métodos de Newcombe-score, Wilson-score-Yu e Peskun. Nível de confiança $1 - \alpha = 95\%$	64
2.6	Resultados das medidas de avaliação para as variantes-0, 1, 2 do método de Wald. Nível de confiança $1 - \alpha = 90\%$	66
2.7	Resultados das medidas de avaliação para as variantes-3, 4 do método de Wald. Nível de confiança $1 - \alpha = 90\%$	67
2.8	Resultados das medidas de avaliação para os métodos de Newcombe-score, Wilson-score-Yu e Peskun. Nível de confiança $1 - \alpha = 90\%$	68
2.9	Resultados das medidas de avaliação para as variantes-0, 1, 2 do método de Wald. Nível de confiança $1 - \alpha = 99\%$	70
2.10	Resultados das medidas de avaliação para as variantes-3, 4 do método de Wald. Nível de confiança $1 - \alpha = 99\%$	71

2.11	Resultados das medidas de avaliação para os métodos de Newcombe-score, Wilson-score-Yu e Peskun. Nível de confiança $1 - \alpha = 99\%$	72
2.12	Recomendação de métodos para combinações lineares de $k = 2$ proporções	73
3.1	Valores de h_i para as diferentes variantes do IC de Wald ajustado ($k > 2$)	89
3.2	Classificação da probabilidade de não-cobertura como mesial ou distal para L	97
3.3	Resultados das medidas de avaliação para as variantes-0, 1, 2 do método de Wald, para $k = 3$. Nível de confiança $1 - \alpha = 95\%$	101
3.4	Resultados das medidas de avaliação para as variantes-0, 1, 2 do método de Wald, para $k = 4$. Nível de confiança $1 - \alpha = 95\%$	102
3.5	Resultados das medidas de avaliação para as variantes-3, 4 do método de Wald, para $k = 3$. Nível de confiança $1 - \alpha = 95\%$	104
3.6	Resultados das medidas de avaliação para as variantes-3, 4 do método de Wald, para $k = 4$. Nível de confiança $1 - \alpha = 95\%$	105
3.7	Resultados das medidas de avaliação para os métodos de Newcombe-Zou, Peskun e score, variante-0, para $k = 3$. Nível de confiança $1 - \alpha = 95\%$	107
3.8	Resultados das medidas de avaliação para os métodos de Newcombe-Zou, Peskun e score, variante-0, para $k = 4$. Nível de confiança $1 - \alpha = 95\%$	108
3.9	Resultados das medidas de avaliação para o método de Wilson-score-Yu (variante-0), para $k = 3$ e $k = 4$. Nível de confiança $1 - \alpha = 95\%$	109
3.10	Resultados das medidas de avaliação para os métodos clássicos de Newcombe-Zou e score com cc, para $k = 3$. Nível de confiança $1 - \alpha = 95\%$	112
3.11	Resultados das medidas de avaliação para os métodos clássicos de Newcombe-Zou e score com correção de continuidade, para $k = 4$. Nível de confiança $1 - \alpha = 95\%$	113
3.12	Dados referentes ao Exemplo 1: cancro e dieta	115
3.13	Dados referentes ao Exemplo 2: dados fictícios	116
3.14	Dados referentes ao Exemplo 3: especificidade	116
3.15	Resultados das medidas de avaliação referente aos Exemplos 1 e 2	118
3.16	Resultados das medidas de avaliação referente ao Exemplo 3	119
3.17	Limites dos ICs para os Exemplos 1, 2 e 3	121
4.1	Resultados das medidas de avaliação referentes ao Exemplo 1 baseado em dados fictícios ($p = 0.05$ e $k = 9$)	145
4.2	Resultados das medidas de avaliação referentes ao Exemplo 1 baseado em dados fictícios ($p = 0.01$ e $k = 9$)	146

4.3	Resultados das medidas de avaliação referentes ao Exemplo 1 baseado em dados fictícios ($p = 0.001$ e $k = 9$)	147
4.4	Lista de estudos sobre a presença do gene <i>mecC</i> MRSA em humanos e animais	149
4.5	Resultados das medidas de avaliação referentes ao Exemplo 2 sobre o gene <i>mecC</i> MRSA ($p = 0.05$ e $k = 25$)	151
4.6	Resultados das medidas de avaliação referentes ao Exemplo 2 sobre o gene <i>mecC</i> MRSA ($p = 0.01$ e $k = 25$)	152
4.7	Resultados das medidas de avaliação referentes ao Exemplo 2 sobre o gene <i>mecC</i> MRSA ($p = 0.001$ e $k = 25$)	153
4.8	Lista de estudos do exemplo sobre esclerose múltipla	155
4.9	Resultados das medidas de avaliação referentes ao Exemplo 3 sobre esclerose múltipla ($p = 0.5$ e $k = 18$)	156
4.10	Resultados das medidas de avaliação referentes ao Exemplo 3 sobre esclerose múltipla ($p = 0.25$ e $k = 18$)	157
4.11	Resultados das medidas de avaliação referentes ao Exemplo 3 sobre esclerose múltipla ($p = 0.15$ e $k = 18$)	158
4.12	Recomendação de métodos para prevalências baixas ou muito baixas, considerando o modelo de efeito fixo e o modelo de efeitos aleatórios. Nível de confiança 95%	160
4.13	Estimativas da prevalência combinada (\tilde{p}) e limites dos ICs referentes ao Exemplo 2 sobre o gene <i>mecC</i> MRSA	161
4.14	Recomendação de métodos para prevalências moderadas, considerando o modelo de efeito fixo e o modelo de efeitos aleatórios. Nível de confiança 95%	161
4.15	Estimativas da prevalência combinada (\tilde{p}) e limites dos ICs referentes ao Exemplo 3 sobre esclerose múltipla	162
B.1	Resultados das medidas de avaliação para os métodos de Newcombe-Zou, Peskun e score, variante-1, para $k = 3$. Nível de confiança $1 - \alpha = 95\%$	178
B.2	Resultados das medidas de avaliação para os métodos de Newcombe-Zou, Peskun e score, variante-2, para $k = 3$. Nível de confiança $1 - \alpha = 95\%$	179
B.3	Resultados das medidas de avaliação para os métodos de Newcombe-Zou, Peskun e score, variante-3, para $k = 3$. Nível de confiança $1 - \alpha = 95\%$	180
B.4	Resultados das medidas de avaliação para os métodos de Newcombe-Zou, Peskun e score, variante-4, para $k = 3$. Nível de confiança $1 - \alpha = 95\%$	181
B.5	Resultados das medidas de avaliação para as variantes-0, 1, 2 do método de Wald, para $k = 3$. Nível de confiança $1 - \alpha = 90\%$	182

B.6	Resultados das medidas de avaliação para as variantes-0, 1, 2 do método de Wald, para $k = 4$. Nível de confiança $1 - \alpha = 90\%$	183
B.7	Resultados das medidas de avaliação para as variantes-3, 4 do método de Wald, para $k = 3$. Nível de confiança $1 - \alpha = 90\%$	184
B.8	Resultados das medidas de avaliação para as variantes-3, 4 do método de Wald, para $k = 4$. Nível de confiança $1 - \alpha = 90\%$	185
B.9	Resultados das medidas de avaliação para os métodos de Newcombe-Zou, Peskun e score, variante-0, para $k = 3$. Nível de confiança $1 - \alpha = 90\%$	186
B.10	Resultados das medidas de avaliação para os métodos de Newcombe-Zou, Peskun e score, variante-0, para $k = 4$. Nível de confiança $1 - \alpha = 90\%$	187
B.11	Resultados das medidas de avaliação para o método de Wilson score-Yu (variante-0), para $k = 3$ e $k = 4$. Nível de confiança $1 - \alpha = 90\%$	188
B.12	Resultados das medidas de avaliação para as variantes-0, 1, 2 do método de Wald, para $k = 3$. Nível de confiança $1 - \alpha = 99\%$	189
B.13	Resultados das medidas de avaliação para as variantes-0, 1, 2 do método de Wald, para $k = 4$. Nível de confiança $1 - \alpha = 99\%$	190
B.14	Resultados das medidas de avaliação para as variantes-3, 4 do método de Wald, para $k = 3$. Nível de confiança $1 - \alpha = 99\%$	191
B.15	Resultados das medidas de avaliação para as variantes-3, 4 do método de Wald, para $k = 4$. Nível de confiança $1 - \alpha = 99\%$	192
B.16	Resultados das medidas de avaliação para os métodos de Newcombe-Zou, Peskun e score, variante-0, para $k = 3$. Nível de confiança $1 - \alpha = 99\%$	193
B.17	Resultados das medidas de avaliação para os métodos de Newcombe-Zou, Peskun e score, variante-0, para $k = 4$. Nível de confiança $1 - \alpha = 99\%$	194
B.18	Resultados das medidas de avaliação para o método de Wilson-score-Yu (variante-0), para $k = 3$ e $k = 4$. Nível de confiança $1 - \alpha = 99\%$	195
C.1	Resultados das medidas de avaliação referentes ao hospedeiro ser humano no Exemplo 2 sobre o gene <i>mecC</i> MRSA ($p = 0.05$ e $k = 16$)	198
C.2	Resultados das medidas de avaliação referentes ao hospedeiro ser humano no Exemplo 2 sobre o gene <i>mecC</i> MRSA ($p = 0.01$ e $k = 16$)	199
C.3	Resultados das medidas de avaliação referentes ao hospedeiro ser humano no Exemplo 2 sobre o gene <i>mecC</i> MRSA ($p = 0.001$ e $k = 16$)	200
C.4	Resultados das medidas de avaliação referentes ao hospedeiro animal no Exemplo 2 sobre o gene <i>mecC</i> MRSA ($p = 0.05$ e $k = 9$)	201

C.5	Resultados das medidas de avaliação referentes ao hospedeiro animal no Exemplo 2 sobre o gene <i>mecC</i> MRSA ($p = 0.01$ e $k = 9$)	202
C.6	Resultados das medidas de avaliação referentes ao hospedeiro animal no Exemplo 2 sobre o gene <i>mecC</i> MRSA ($p = 0.001$ e $k = 9$)	203
C.7	Estimativas da prevalência combinada (\tilde{p}_*) e limites dos ICs referentes ao hospedeiro ser humano no Exemplo 2 sobre o gene <i>mecC</i> MRSA	204
C.8	Estimativas da prevalência combinada (\tilde{p}_*) e limites dos ICs referentes ao hospedeiro animal no Exemplo 2 sobre o gene <i>mecC</i> MRSA	204
C.9	Resultados das medidas de avaliação referentes ao Exemplo 3 sobre esclerose múltipla ($p = 0.5$ e $\tau = 0.01, 0.001$)	205
C.10	Resultados das medidas de avaliação referentes ao Exemplo 3 sobre esclerose múltipla ($p = 0.25$ e $\tau = 0.01, 0.001$)	206
C.11	Resultados das medidas de avaliação referentes ao Exemplo 3 sobre esclerose múltipla ($p = 0.15$ e $\tau = 0.01, 0.001$)	207

Lista de Símbolos

α	Erro nominal (nível de significância)
α^*	Erro real
θ	Parâmetro (p, Δ, L) ou efeito comum a todos os estudos
θ_0	Número real pertencente ao suporte de θ
θ_i	Verdadeiro tamanho do efeito referente ao i -ésimo estudo
$\hat{\theta}$	MLE de θ
θ_{Fix}	MLE de θ usando o modelo de efeito fixo
$\hat{\theta}_{\text{Fix}}$	Estimativa combinada de θ usando o modelo de efeito fixo
θ_{Rand}	MLE de θ usando o modelo de efeitos aleatórios
$\hat{\theta}_{\text{Rand}}$	Estimativa combinada de θ usando o modelo de efeitos aleatórios
σ_i^2	Variância de Y_i (modelo de efeito fixo)
$\hat{\sigma}_i^2$	Variância estimada de Y_i
σ_i^{*2}	Variância de Y_i (modelo de efeitos aleatórios)
ϵ_i	Erro aleatório do i -ésimo estudo
ζ_i	Efeito aleatório do i -ésimo estudo
τ^2	Variância entre estudos
γ	Multiplicador de Lagrange
∇	Operador gradiente
Δ	Diferença entre duas proporções $p_1 - p_2$
$\mathbf{1}_C(\cdot)$	Função indicatriz do IC $[l(x; \theta), u(x; \theta)]$
$\mathbf{1}_A(\cdot)$	Função indicatriz do conjunto $A = \{x \in \{0, n\} : (n - 2x)(\hat{p} - p_0) < 0\}$
$\mathbf{1}_{A_i}(\cdot)$	Função indicatriz do conjunto $A_i = \{x_i \in \{0, n_i\} : (n_i - 2x_i)(\hat{L} - \lambda_0)\beta_i < 0\}$
$\mathbf{1}_\bullet(\cdot)$	Função indicatriz dos conjuntos: $\mathcal{M} = \{\mathbf{x} : (L \leq c \wedge u(\mathbf{x}) < L) \vee (L \geq c \wedge l(\mathbf{x}) > L)\}$ e $\mathcal{D} = \{\mathbf{x} : (L < c \wedge l(\mathbf{x}) > L) \vee (L > c \wedge u(\mathbf{x}) < L)\}$
$\mathbf{1}_{\mathcal{B}_i}(\cdot)$	Função indicatriz do conjunto $\mathcal{B}_i = \{x_i : x_i = n_i \vee x_i = 0\}$

b_i	$1 - 2\hat{p}_i$
β_i	Constante real conhecida
B	$\sum_{i=1}^k \beta_i$
B^*	$\sum_{i=1}^k b_i \beta_i \mathbf{1}_{\mathcal{A}_i}(x_i)$
$Bern(\cdot)$	Distribuição de Bernoulli
$Bin(\cdot, \cdot)$	Distribuição binomial
c	Centro do suporte
cc	Correção de continuidade
\check{c}	Fator de correção
DNR	Probabilidade de não-cobertura exata distal
DNR \hat{r}	Probabilidade de não-cobertura estimada distal
DNR $_{\text{mean}}$	Média das probabilidade de não-cobertura exata distal
d.n.s.	distalmente não-satisfatória
EQM	Erro quadrático médio
$E(\cdot)$	Valor esperado
I^2	Índice de Higgins
IC	Intervalo de confiança
ICs	Intervalos de confiança
k	Numero de populações ou estudos
L	Combinação linear $\sum_{i=1}^k \beta_i p_i$
L	Comprimento do intervalo
L $_{\text{mean}}$	Média dos comprimentos dos intervalos
L $_{\text{inf}}$	Limite inferior de um IC
L $_{\text{sup}}$	Limite superior de um IC
L $_{\text{infY}}$	Limite inferior do IC de Wilson-score-Yu
L $_{\text{supY}}$	Limite superior do IC de Wilson-score-Yu
\bar{L}_{inf}	Limite inferior do IC de Wald clássico com transformação duplo arco-seno
\bar{L}_{sup}	Limite superior do IC de Wald clássico com transformação duplo arco-seno
L $^*_{\text{inf}}$	Limite inferior do IC de Wald clássico com transformação logit(\cdot) (modelo de efeitos aleatórios)
L $^*_{\text{sup}}$	Limite superior do IC de Wald clássico com transformação logit(\cdot) (modelo de efeitos aleatórios)

l_{inf}^*	Limite inferior do IC para $\text{logit}(\cdot)$ (modelo de efeitos aleatórios)
l_{sup}^*	Limite superior do IC para $\text{logit}(\cdot)$ (modelo de efeitos aleatórios)
$\text{logit}(\cdot)$	Transformação logit
$\widehat{\text{logit}}(\cdot)$	Estimativa combinada de $\text{logit}(\cdot)$ (modelo de efeito fixo)
$\widehat{\text{logit}}^*(\cdot)$	Estimativa combinada de $\text{logit}(\cdot)$ (modelo de efeitos aleatórios)
ML	Verossimilhança máxima
MLE	Estimador da verossimilhança máxima
MLEs	Estimadores da verossimilhança máxima
MNR	Probabilidade de não-cobertura exata mesial
MNR̂	Probabilidade de não-cobertura estimada mesial
MNR_{mean}	Média das probabilidades de não-cobertura exata mesial
MOVER	Método da recuperação da variância
M_s	Ponto médio do IC de Wilson-score
M_{sY}	Ponto médio do IC de Wilson-score-Yu
m.s.	mesialmente satisfatória
m.n.s.	mesialmente não-satisfatória
n_i	Tamanho da i -ésima amostra
n	$\sum_{i=1}^k n_i$
N^*	$\sum_{i=1}^k n_i \mathbf{1}_{\mathcal{A}_i}(x_i)$
p	Uma proporção
\hat{p}	MLE de p
\tilde{p}	Estimador de contração de p
p_i	Proporção da i -ésima população
\hat{p}_i	MLE de p_i
\tilde{p}_i	Estimador de contração de p_i
\bar{p}_{i0}	Estimativa de ML restrita de p_i
\tilde{p}_{Fix}	Estimativa combinada de p (modelo de efeito fixo)
\tilde{p}_{Rand}	Estimativa combinada de p (modelo de efeitos aleatórios)
\tilde{p}	Estimativa combinada de \tilde{p}_{Fix} ou \tilde{p}_{Rand}
\bar{p}	Estimativa combinada de \hat{p}_{Fix} ou \hat{p}_{Rand} (duplo arco-seno)
$\hat{p} \cdot (j)$	Estimativa combinada do j -ésimo IC
$\bar{\hat{p}}$	Média das estimativas centrais dos ICs
Q	Estatística de Cochran $\sum_{i=1}^k \hat{w}_i \left(Y_i - \hat{\theta}_{\text{Fix}} \right)^2$

\tilde{Q}	Estatística de Cochran $\sum_{i=1}^k \tilde{w}_i (Y_i - \tilde{p}_{\text{Fix}})^2$
Q	Índice de localização intervalar MNR/(1-R)
\dot{Q}	Índice de localização intervalar estimado MNR/(1 - \dot{R})
R	Probabilidade de cobertura exata
\dot{R}	Probabilidade de cobertura estimada
R_{mean}	Média das probabilidades de cobertura exata
R_{min}	Mínimo das probabilidades de cobertura exata
R_{ξ}	Percentagem de probabilidades de cobertura exata inferiores a $\xi = 100(1 - \alpha - 0.02)\%$
$S(x)$	IC da forma $[l(x), u(x)]$
t_i	Transformação duplo arco-seno
\hat{t}_{Fix}	Estimativa combinada para t_i (modelo de efeito fixo)
\hat{t}_{Rand}	Estimativa combinada para t_i (modelo de efeitos aleatórios)
\bar{t}	Estimativa combinada de \hat{t}_{Fix} ou \hat{t}_{Rand}
$v(\cdot)$	Variância
$\tilde{v}(\cdot)$	Variância estimada
w_i	Peso desconhecido atribuído ao i-ésimo estudo (modelo de efeito fixo)
w_i^*	Peso desconhecido atribuído ao i-ésimo estudo (modelo de efeitos aleatórios)
\hat{w}_i	Peso conhecido atribuído ao i-ésimo estudo (modelo de efeito fixo)
\hat{w}_i^*	Peso conhecido atribuído ao i-ésimo estudo (modelo de efeitos aleatórios)
X_i	i-ésima variável aleatória
x_i	i-ésimo valor observado
Y_i	Efeito observado no i-ésimo estudo
Z_W	Estatística de Wald
Z_S	Estatística score
$z_{\alpha/2}$	Quantil superior de ordem $\alpha/2$ da distribuição normal $N(0, 1)$

Introdução

A designação *intervalo de confiança* (IC) refere-se habitualmente a um intervalo bilateral. As principais razões para que isso aconteça são as que se seguem. O IC é conceptualizado como uma margem de erro em torno de uma quantidade estimada, para expressar a incerteza associada ao fato de se basear numa amostra limitada. No interesse de uma representação imparcial dos resultados, é conveniente referir ambos os limites do IC. Uma outra razão é a existência de uma relação dual entre um IC bilateral e um teste de hipótese bilateral (Newcombe 2011).

Os ICs podem ser obtidos a partir de várias metodologias, tais como, por exemplo, a frequentista ou a Bayesiana. Do ponto de vista da metodologia frequentista, as observações são realizações de uma amostra aleatória e assume-se que o parâmetro desconhecido é uma constante fixa durante o processo de repetição, sendo o objetivo localizá-lo dentro de uma estreita margem de erro. Os métodos frequentistas não levam em consideração qualquer informação pré-existente sobre o parâmetro. Do ponto de vista da metodologia Bayesiana, os dados são observados a partir de uma amostra realizada, assumindo-se que o parâmetro desconhecido é uma variável aleatória que segue uma distribuição *a priori* e que representa o grau de conhecimento ou crença sobre a localização do parâmetro. Os intervalos Bayesianos são muitas vezes referidos como intervalos de credibilidade, para enfatizar que devem ser interpretados de forma diferente dos intervalos frequentistas. Em termos de interpretação frequentista, tem-se que para um conjunto de amostras obtidas nas mesmas condições, $100(1 - \alpha)\%$ dos ICs contêm o verdadeiro valor do parâmetro, enquanto que do ponto de vista Bayesiano, um intervalo com $100(1 - \alpha)\%$ de credibilidade é um intervalo em que se estima haver uma probabilidade de $100(1 - \alpha)\%$ de o verdadeiro valor do parâmetro estar contido nesse intervalo.

Um intervalo diz-se **conservativo** se a probabilidade de cobertura (probabilidade de que o intervalo inclua o verdadeiro valor do parâmetro) for superior ao nível nominal $100(1 - \alpha)\%$ e diz-se **liberal** se a probabilidade de cobertura for inferior ao nível nominal $100(1 - \alpha)\%$.

Um intervalo **degenerado** é um intervalo com comprimento nulo. A ocorrência de *overshoot* verifica-se quando os limites do IC estão fora do suporte do parâmetro.

Diz-se que a probabilidade de não-cobertura é **mesial** sempre que o IC está localizado **demasiado distalmente**, isto é, encontra-se demasiado afastado do ponto médio do suporte. Diz-se que a probabilidade de não-cobertura é **distal** sempre que o IC está localizado **demasiado mesialmente**, isto é, encontra-se demasiado próximo do ponto médio do suporte.

A construção de um IC pode ser feita de uma forma exata ou aproximada. Na forma exata, o erro real α^* é sempre inferior ou igual ao erro nominal α , enquanto que, na forma aproximada, α^* pode ser superior a α . Em ambos os casos é desejável que α^* esteja tão próximo quanto possível de α (Martín Andrés e Álvarez Hernández 2013). Na prática, a obtenção de ICs exatos é, em geral, computacionalmente muito mais intensiva, sobretudo para amostras moderadamente grandes, do que a obtenção de ICs aproximados. Além disso, os ICs aproximados são mais fáceis de calcular e podem produzir resultados satisfatórios sem serem excessivamente conservativos (Roths e Tebbs 2006).

Nesta tese são considerados intervalos aproximados baseados na distribuição assintótica (normal) da variável fulcral, que é função do estimador do parâmetro a estimar, segundo a metodologia frequentista.

Vários métodos aproximados e variantes destes têm sido propostos na literatura para a construção de ICs para o parâmetro θ , função linear de $k \geq 1$ proporções de sucesso de distribuições binomiais independentes, dado por

$$\theta = \sum_{i=1}^k \beta_i p_i, \quad (1)$$

onde cada β_i é um valor conhecido e cada p_i é a proporção desconhecida de uma binomial. Para uma proporção $\theta = p$ ($k = 1$ e $\beta_1 = 1$), existem vários métodos à escolha (Vollset 1993, Agresti e Coull 1998, Newcombe 1998a, Brown et al. 2001, Böhning e Viwatwongkasem 2005, Pires e Amado 2008). Também existem vários métodos disponíveis para a diferença entre duas proporções binomiais independentes $\theta = p_1 - p_2$ ($k = 2$, $\beta_1 = 1$ e $\beta_2 = -1$) (Anbar 1983, Mee 1984, Newcombe 1998b, Agresti e Caffo 2000, Brown e Li 2005, Santner et al. 2007, Fagerland et al. 2011). Por outro lado, os ICs aproximados para uma combinação linear de $k \geq 2$ proporções binomiais independentes apenas vêm recebendo alguma atenção na literatura desde meados da década passada (Price e Bonett 2004, Tebbs e Roth 2008, Martín Andrés et al. 2011, 2012b, Decrouez e Robison 2012, Martín Andrés e Álvarez Hernández 2013), apesar da sua importância prática em estudos clínicos e meta-analíticos como, por exemplo,

estudos de dose-resposta, elaboração de inquéritos de saúde pública, realização de ensaios clínicos multicêntricos, estudos de prevalência e experiências agrícolas (Tebbs e Roths 2008).

Devido à relação dual entre testes estatísticos bilaterais e ICs bilaterais, os métodos usados para a obtenção de ICs aproximados para θ são classificados em duas categorias: os métodos baseados no modelo não restrito, de que é exemplo o método de Wald clássico, e os métodos baseados em modelos restritos, de que é exemplo o método de score clássico. A abordagem mais comum para obter estimativas intervalares para amostras grandes consiste na inversão do teste bilateral

$$H_0 : \theta = \theta_0 \text{ vs } H_1 : \theta \neq \theta_0, \quad (2)$$

onde θ_0 é um número real pertencente ao suporte do parâmetro θ . Este suporte é um intervalo limitado, fechado e com centro de simetria no seu ponto médio. No caso particular de uma proporção ($\theta = p$), o suporte é $[0, 1]$ e o centro de simetria é igual a $1/2$. No caso da diferença de proporções ($\theta = p_1 - p_2$), o suporte é $[-1, 1]$ e o centro de simetria é igual a zero. Finalmente, no caso geral da combinação linear (1), o suporte é $[\sum_{\beta_i < 0} \beta_i, \sum_{\beta_i > 0} \beta_i]$ e o centro de simetria é igual a $\sum_{i=1}^k \beta_i / 2$.

O método de Wald clássico foi proposto por Wald (1943) e baseia-se na aproximação normal dos estimadores da verosimilhança máxima (*Maximum Likelihood Estimators*, MLEs). Os limites dos ICs de Wald clássico são obtidos através da inversão do teste (2), tomando-se

$$\frac{\hat{\theta} - \theta_0}{\sqrt{\hat{v}(\hat{\theta})}} = z_{\alpha/2}, \quad (3)$$

onde $z_{\alpha/2}$ é o quantil superior de ordem $\alpha/2$ da distribuição normal $N(0, 1)$, $\hat{\theta}$ representa a estimativa da verosimilhança máxima (*Maximum Likelihood*, ML) de θ e $\hat{v}(\hat{\theta})$ é a variância estimada do MLE $\hat{\theta}$. A fórmula geral dos limites do IC de Wald clássico a $100(1 - \alpha)\%$ de confiança é dada por

$$\hat{\theta} \mp z_{\alpha/2} \sqrt{\hat{v}(\hat{\theta})}. \quad (4)$$

Devido à sua simplicidade e fácil implementação, a aplicação deste método aos casos $\theta = p$ e $\theta = p_1 - p_2$ encontra-se largamente disponível em pacotes de software estatístico e é frequentemente ensinada em cursos introdutórios de Probabilidades e Estatística. Contudo, este IC tem um fraco desempenho em termos de probabilidade de cobertura, pois é muito liberal (Agresti e Coull 1998, Agresti e Caffo 2000, Martín Andrés et al. 2011). Também é possível que ocorra degenerescência, pelo que uma correção de continuidade (cc) é muitas

vezes utilizada para evitar, melhorando a cobertura deste IC. No entanto, a cc aumenta o comprimento dos ICs, causando por vezes a ocorrência de *overshoot*, o que faz com que o IC resultante possa não ser inteiramente satisfatório (Fagerland et al. 2011). O *overshoot* pode ser facilmente eliminado através da truncagem do intervalo, de forma a que este se situe dentro do suporte, o que, no entanto, não significa que a probabilidade de cobertura melhore. Por conseguinte, se a truncagem do *overshoot* for considerada como sendo insatisfatória, deverá também ser considerada como indesejável a propriedade de o intervalo ser aditivamente simétrico em torno da estimativa $\hat{\theta}$, o que está na base dos problemas inerentes ao método de Wald clássico e outros métodos similares (Newcombe 2013). Em termos de localização intervalar, os ICs produzidos por estes métodos tendem a ser localizados demasiado distalmente. De modo a melhorar o desempenho do método de Wald clássico, foi proposto um ajustamento deste método baseado em estimadores para a proporção alternativos aos MLEs. Sendo X_1, X_2, \dots, X_k , k variáveis aleatórias binomiais independentes com parâmetros $(n_1, p_1), \dots, (n_k, p_k)$, respetivamente, o MLE da proporção p_i é dado por $\hat{p}_i = X_i/n_i$, $i = 1, \dots, k$, e um estimador alternativo, conhecido por estimador de contração (*shrinkage estimator*), é dado pela família paramétrica

$$\tilde{p}_i = \frac{X_i + h_i}{n_i + 2h_i}, \quad (5)$$

onde $h_i > 0$. Este estimador tem frequentemente surgido a partir de abordagens heurísticas, baseadas na intuição, tais como, por exemplo, a adição de pseudo-observações (h_i sucessos e h_i falhas são adicionados aos dados originais). A versão ajustada do método de Wald clássico é obtida através da substituição do estimador \hat{p}_i pelo estimador de contração (5). A estimativa resultante $\tilde{p}_i = (x_i + h_i)/(n_i + 2h_i)$ está compreendida entre a estimativa ML $\hat{p}_i = x_i/n_i$ e o ponto médio do suporte da proporção p_i , $1/2$. Nestas circunstâncias, \tilde{p}_i pode ser interpretado como um estimador de contração de p_i , sendo o grau de contração em direção a $1/2$ dependente de n_i . Fixado um h_i , o grau de contração em direção a $1/2$ será tanto maior quanto menor for o valor de n_i e *vice-versa* (Newcombe 2013).

Dependendo do valor de h_i escolhido, podem ser estabelecidas diferentes variantes do IC de Wald ajustado. Assim, quando $h_i = 2/k$, tem-se a variante proposta por Agresti e Coull (1998) para uma proporção ($k = 1$), a variante proposta por Agresti e Caffo (2000) para a diferença entre duas proporções ($k = 2$) e a variante proposta por Price e Bonett (2004) para uma combinação linear de proporções binomiais independentes ($k > 2$). Price e Bonett (2004) compararam o desempenho do seu método com o desempenho do método de Wald clássico e também com o desempenho do método de Wald ajustado, considerando, para este último, o estimador de Laplace (isto é, fazendo $h_i = 1$ no estimador de contração

(5)). No estudo de simulação que efetuaram, aqueles autores analisaram o caso de $k = 3$ e de $k = 4$ populações binomiais independentes, considerando várias funções lineares e vários tamanhos de amostras, tendo concluído que, dos três métodos, aquele que por eles é proposto é o que apresenta o melhor desempenho, enquanto que o método de Wald clássico tem o pior desempenho. Analisaram ainda os casos de $k = 5$ e $k = 10$ populações binomiais independentes, chegando à conclusão de que o padrão de resultados obtido para a probabilidade de cobertura é semelhante ao dos casos $k = 3$ e $k = 4$. Estes autores não indicam no artigo em questão quais as funções lineares e tamanhos de amostras que usaram no estudo de simulação para os casos $k = 5$ e $k = 10$.

Martín Andrés et al. (2011) estendem o ajustamento proposto por Price e Bonett (2004) aos casos em que existem observações extremas ($x_i = 0$ ou $x_i = n_i$). Todos esses autores concluem que as variantes do método de Wald ajustado têm melhor desempenho que o método de Wald clássico.

Outra abordagem comum na construção de ICs para θ em (1), designada por método de score clássico, baseia-se no teste de score proposto por Rao (1948) para o caso de uma proporção. Neste método, a estatística de teste é sujeita à restrição definida pela hipótese nula, $H_0 : \theta = \theta_0$, ao contrário do método de Wald, que exige apenas o modelo não restrito no processo de estimação. Os limites do IC de score são obtidos através da inversão do teste (2), considerando

$$\frac{\hat{\theta} - \theta_0}{\sqrt{v(\hat{\theta})}} \Big|_{\theta=\theta_0} = z_{\alpha/2}. \quad (6)$$

A complexidade de resolução da equação (6) depende da complexidade do estimador $\hat{\theta}$ e da sua variância.

O IC de score foi proposto pela primeira vez para uma proporção por Wilson (1927), pelo que será designado nesta tese por IC de Wilson-score. Recentemente, Yu et al. (2012) apresentaram um IC para $\theta = p$, que será aqui designado por IC de Wilson-score-Yu, em que modificam apenas o centro do IC de Wilson-score de modo a melhorar a probabilidade de cobertura para valores de p próximos dos valores extremos 0 ou 1, sem aumentar o comprimento do intervalo. Martín Andrés e Álvarez Hernández (2016) concluem que este IC pode ser classificado como sendo um híbrido de um IC de Wald ajustado com o IC de Wilson-score. A localização intervalar é similar em ambos os ICs, com tendência a ser menos demasiado mesial no caso do IC de Wilson-score-Yu.

Mee (1984) sugeriu um IC do tipo score para a diferença entre duas proporções. As proporções desconhecidas na variância em (6) são substituídas pelos seus respetivos MLEs

obtidos sob a condição $p_1 - p_2 = \theta_0$. Uma versão ligeiramente mais conservativa do IC de Mee foi desenvolvida por [Miettinen e Nurminen \(1985\)](#) para uma análise comparativa de duas proporções binomiais (diferença, razão, e razão das chances) aplicada à epidemiologia e pesquisa médica. A diferença crucial entre estes dois ICs é que no IC proposto por Miettinen-Nurminen a variância inclui um fator de correção que faz com que este IC tenha uma cobertura substancialmente melhor ([Newcombe e Nurminen 2011](#)). [Newcombe \(1998b\)](#) propõe um IC de score híbrido, aqui designado por Newcombe-score, para a diferença entre duas proporções, $\theta = p_1 - p_2$, tendo em conta os limites do IC de Wilson-score para cada uma dessas proporções. Esta abordagem foi designada mais tarde por [Zou et al. \(2009\)](#) como método da recuperação das estimativas da variância (*Method Of Variance Estimates Recovery*, MOVER). Estes autores estenderam o MOVER ao caso de uma combinação linear de $k \geq 2$ proporções, dando origem ao IC de Newcombe-Zou clássico. O MOVER é uma abordagem geral que não necessita de quaisquer suposições específicas sobre as distribuições de amostragem, mas somente do conhecimento dos limites de confiança para cada parâmetro p_i que tenham probabilidades de cobertura próximas do nível nominal. Por vezes o termo *híbrido* é utilizado para ICs derivados a partir da abordagem MOVER, mas também pode ser utilizado para ICs derivados de métodos compostos. Aplicações adicionais desta abordagem podem ser encontradas em [Zou e Donner \(2008\)](#) e [Newcombe \(2013\)](#).

[Peskun \(1993\)](#) propõe um IC para a diferença entre duas proporções, baseado num método que tem em consideração a distribuição limite de $\hat{\theta}$ e um seu valor observado. Os limites do IC são obtidos através da resolução de dois problemas de programação não-linear, sujeitos à restrição definida pela equação (6), usando os multiplicadores de Lagrange. [Martín Andrés et al. \(2012b\)](#) apresentaram uma extensão do procedimento de Peskun ao caso geral da combinação linear de $k \geq 2$ proporções binomiais.

Versões ajustadas de ICs baseadas no método de score clássico, como as que são construídas a partir do método de Wald ajustado pela adição de h_i sucessos e h_i falhas às n_i observações originais obtidas a partir da população X_i , e de ICs resultantes da aplicação, como sugerida por [Blyth e Still \(1983\)](#), de uma cc às versões clássicas dos vários métodos, foram consideradas e avaliadas empiricamente para o caso de uma proporção ([Martín Andrés e Álvarez Hernández 2014](#)) e para a diferença entre duas proporções ([Martín Andrés et al. 2012a](#)). Os resultados das simulações mostraram que embora alguns ajustamentos melhorem o desempenho do IC de Wald clássico, o mesmo não acontece para os ICs ajustados baseados no método de score. Além disso, a aplicação da cc sugerida por [Blyth e Still \(1983\)](#) às versões clássicas dos ICs mostrou-se, em geral, inútil. Contudo, uma vez que o ponto médio do IC de score se situa entre a estimativa $\hat{\theta}$ e o centro do suporte, se for utilizado um IC de score e

simultaneamente acrescentadas pseudo-frequências o intervalo resultante poderá localizar-se demasiado distalmente. Assim sendo, é provável que, em consequência, o intervalo tenha uma cobertura fraca em relação ao comprimento.

A seleção do melhor método depende muito dos critérios estabelecidos e da ordem pela qual são considerados.

[Newcombe \(2013\)](#) sugere, para $\theta = p$ e $\theta = p_1 - p_2$, os seguintes critérios: (a) a probabilidade de cobertura média deve ser ligeiramente conservativa (ligeiramente acima do nível nominal $(1 - \alpha)$) e os intervalos devem ter o mínimo comprimento possível para o conseguir; (b) o comprimento do intervalo esperado deve ser analisado, bem como a sua cobertura (a adequação da cobertura não deve ser feita à custa de uma largura excessiva dos intervalos); (c) na localização intervalar, a probabilidade de não-cobertura mesial média e a probabilidade de não-cobertura distal média devem ser o mais similares possível.

[Agresti e Caffo \(2000\)](#) e [Brown e Li \(2005\)](#) sugerem, para $\theta = p_1 - p_2$, que o método deve ser ligeiramente conservativo, ter poucas falhas liberais (a probabilidade de cobertura inferior a $1 - \alpha - 0.02$ deve ser tão pequena quanto possível), e o comprimento do intervalo esperado deve ser tão pequeno quanto possível.

[Price e Bonett \(2004\)](#), [Zou et al. \(2009\)](#), [Martín Andrés et al. \(2012b\)](#) sugerem que para as combinações lineares de $k > 2$ proporções o método deve ter poucas falhas liberais, ser ligeiramente conservativo e o comprimento do intervalo esperado deve ser tão pequeno quanto possível.

Focado sobre ICs para combinações lineares de $k \geq 1$ proporções, o objetivo fundamental desta tese consiste em construir ICs alternativos a partir da introdução de uma nova “constante” h_i no estimador de contração (5), em particular para situações amostrais que envolvam observações extremas, dado a pouca investigação desenvolvida nesse tópico. Nesta perspectiva, a investigação desse tópico despoletou a aplicação de tais intervalos no contexto da meta-análise de prevalências baixas ou muito baixas e a investigação de novas formas de avaliar a localização intervalar.

Os principais contributos desta tese consistem na derivação de uma nova variante do método de Wald ajustado para uma combinação linear de $k \geq 2$ proporções binomiais independentes, na adaptação do estudo da localização intervalar ao caso da combinação linear de $k \geq 2$ proporções, na aplicação dos ICs obtidos através do método de Wald ajustado à meta-análise de prevalência, e na comparação dos vários métodos através de um estudo de simulação de modo a produzir recomendações sobre a escolha do método ou métodos a utilizar.

A nova variante proposta é capaz de lidar com os casos que incluem observações extre-

mais e leva em consideração na estimação da combinação linear (1) o efeito das estimativas encontradas para as proporções. Para amostras pequenas ou na presença de observações extremas, verifica-se frequentemente a inexistência de equilíbrio entre as probabilidades de não-cobertura mesial e distal. Assim sendo, é apresentada uma classificação adaptada a estas situações para a localização intervalar. A avaliação do desempenho das variantes clássica e ajustadas dos vários ICs é feita para diferentes configurações (n_i, β_i) com base nos critérios acima mencionados.

Esta tese está organizada em cinco capítulos.

No Capítulo 1 são apresentadas as derivações dos limites de alguns ICs bilaterais aproximados comumente utilizados e recomendados na literatura para uma proporção binomial, designadamente o IC de Wald clássico, cinco variantes do IC de Wald ajustado, o IC de Wilson-score e o IC de Wilson-score-Yu. É feita uma caracterização do ponto médio do IC de Wilson-score. De modo a avaliar e comparar o desempenho dos vários métodos, são calculados, via simulação, as respetivas probabilidades de cobertura exata e comprimentos esperados, e realizados os estudos de localização intervalar de cada um destes ICs. É feita uma recomendação para a seleção do melhor método ou métodos, de acordo com os critérios estabelecidos nesta tese.

No Capítulo 2 são estendidas ao caso geral da combinação linear de duas proporções binomiais independentes (e ao caso particular desta, a diferença entre duas proporções) as derivações dos limites de alguns dos ICs apresentados para uma proporção, designadamente o IC de Wald clássico e três variantes do IC de Wald ajustado. Adicionalmente, é feita uma descrição da abordagem MOVER, para derivação dos limites dos ICs de Newcombe-score e do IC de Wilson-score-Yu. É feita ainda a derivação dos limites do IC de Peskun para a diferença entre duas proporções e apresentada as expressões dos limites do IC de Wald ajustado para a variante que é proposta nesta tese para a combinação linear de duas proporções. A avaliação e a comparação do desempenho dos vários métodos são feitas através das mesmas medidas de avaliação que foram usadas para uma proporção. Os critérios usados na elaboração das recomendações para a seleção do melhor método ou métodos são também idênticos aos usados no caso de uma proporção.

No Capítulo 3 são estendidas ao caso geral da combinação linear de $k > 2$ populações independentes as derivações dos limites dos ICs discutidos no Capítulo 2 e derivados também para esse mesmo caso os limites do IC de score. A avaliação e a comparação do desempenho dos vários métodos são feitas através das mesmas medidas de avaliação que foram usadas para uma proporção e para a combinação linear de duas proporções. A simulação efetuada

para esse efeito contemplou os casos $k = 3$ e $k = 4$, considerando-se várias funções lineares e vários tamanhos de amostra. Foi ainda aplicada uma cc a alguns dos ICs e feita a avaliação e a comparação dos métodos sem cc e com cc. São apresentados três exemplos que ilustram a aplicação dos métodos discutidos nesta tese. Os dois primeiros exemplos referem-se a uma combinação linear de $k = 4$ populações binomiais independentes. O primeiro exemplo diz respeito a tamanhos de amostras grandes (no contexto das combinações lineares $k > 2$), enquanto que o segundo exemplo diz respeito a tamanhos de amostras pequenos e considera a existência de observações extremas. Finalmente, o terceiro exemplo diz respeito a dados reais provenientes de uma meta-análise com $k = 7$ estudos, de entre os quais quatro contêm observações extremas. Para este exemplo as medidas de avaliação são calculadas através do método de Monte Carlo. Os critérios usados na elaboração das recomendações para a seleção do melhor método ou métodos são também idênticos aos usados no caso de uma proporção. Este capítulo baseia-se no artigo aceite para publicação na revista *Communications in Statistics - Simulation and Computation* (Escudeiro et al. 2016).

O Capítulo 4 é dedicado à Meta-análise de prevalência. É feita a descrição dos modelos utilizados na maioria das meta-análises, designadamente o modelo de efeito fixo e o modelo de efeitos aleatórios. Analisa-se de que forma a estimativa combinada de k proporções de prevalência está relacionada com a combinação linear de k proporções binomiais independentes. Os métodos considerados na meta-análise incluem os métodos de Wald clássico e ajustado, mencionados no Capítulo 3, e o método de Wald clássico com as transformações logit e duplo arco-seno. A avaliação e comparação do desempenho dos vários métodos são realizadas com algumas das mesmas medidas consideradas nos capítulos anteriores, mas agora calculadas através do método de Monte Carlo, pois a maioria das meta-análises envolve um número elevado de estudos e o cálculo da probabilidade de cobertura exata torna-se um processo computacionalmente intensivo. São calculadas as medidas de avaliação da probabilidade de cobertura estimada e das probabilidades de não-cobertura mesial e distal estimadas. São calculadas ainda a média e o desvio padrão das estimativas centrais e dos comprimentos dos ICs, o viés e o erro quadrático médio (EQM). Com base nestas medidas, definem-se os critérios usados na elaboração das recomendações para a seleção do melhor método ou métodos. São apresentados dois exemplos de aplicação dos métodos discutidos, no contexto de prevalências baixas ou muito baixas. O primeiro exemplo envolve um número reduzido de estudos ($k = 9$) baseado em dados fictícios. O segundo exemplo envolve $k = 25$ estudos, baseados em dados reais. É ainda apresentado um terceiro exemplo que envolve $k = 18$ estudos, também baseado em dados reais, mas em que as prevalências são moderadas. Este capítulo baseia-se no artigo com o título “*Adjusted Wald confidence intervals in the meta-analysis of quasi extreme*

proportion” que se encontra atualmente em revisão para ressubmissão.

No Capítulo 5 são apresentadas as conclusões desta tese e propostas algumas ideias para trabalho futuro.

No Apêndice A são apresentados os gráficos das probabilidades de cobertura de alguns dos métodos descritos nesta tese.

No Apêndice B estão disponíveis tabelas adicionais com os resultados das medidas de avaliação para combinações lineares de $k = 3$ e $k = 4$ populações, para os níveis de confiança 90% e 99%, e tabelas com os resultados das medidas de avaliação para os métodos que apresentaram pior desempenho no caso da combinação linear de $k = 3$ populações e nível de confiança 95%. Foram também incluídos neste apêndice os resultados do estudo meta-analítico referente aos dados dos dois subgrupos do segundo exemplo ($k = 16$ e $k = 9$).

Finamente, no Apêndice D é apresentado o código dos módulos de software em linguagem C e R desenvolvidos no âmbito desta tese para o cálculo das probabilidades de cobertura e não-cobertura (exatas e estimadas) dos ICs produzidos pelos diferentes métodos.

Capítulo 1

Intervalos de confiança para uma proporção

Seja X_1, X_2, \dots, X_n , uma amostra aleatória independente de dimensão n , retirada de uma população com distribuição de Bernoulli com parâmetro p . Tem-se então

$$X_i \sim \text{Bern}(p) \text{ e } X = \sum_{i=1}^n X_i \sim \text{Bin}(n, p). \quad (1.1)$$

O valor esperado de X é $E(X) = np$ e a sua variância é $v(X) = np(1-p)$. O estimador de ML da proporção populacional p , dado por

$$\hat{p} = \frac{X}{n},$$

é um estimador não enviesado e consistente de p . Quanto maior for o tamanho da amostra n , mais próxima a estimativa empírica $\hat{p} = x/n$ tenderá a estar do verdadeiro valor do parâmetro p . O suporte para a proporção p é limitada e pertence ao intervalo $[0, 1]$. Em contrapartida, a variável aleatória X apenas pode assumir valores de um conjunto discreto possível $x = 0, 1, \dots, n-1, n$. Consequentemente, a estimativa \hat{p} só pode assumir um dos valores do conjunto $\{0, 1/n, 2/n, \dots, (n-1)/n, 1\}$.

A distribuição de \hat{p} , atendendo ao Teorema do Limite Central, é aproximadamente normal, com $E(\hat{p}) = p$ e variância

$$v(\hat{p}) = \frac{p(1-p)}{n}, \quad (1.2)$$

ou seja,

$$\hat{p} \stackrel{a}{\sim} N\left(p, \frac{p(1-p)}{n}\right).$$

De salientar que a aproximação pode não ser adequada para valores moderados de n e pode também ser fraca para valores de p próximos dos valores extremos 0 ou 1.

Suponha-se que se deseja realizar o teste bilateral

$$H_0 : p = p_0 \text{ vs } H_1 : p \neq p_0, \quad (1.3)$$

onde p_0 é uma constante real pertencente ao suporte $[0, 1]$. Os ICs aproximados para p são construídos pela inversão do teste (1.3), isto é, os limites do IC são determinados através da resolução da equação

$$\frac{(\hat{p} - p_0)^2}{v(\hat{p})} = z_{\alpha/2}^2 \quad (1.4)$$

em ordem a p_0 .

1.1 Intervalo de Wald clássico

O IC de Wald clássico é obtido através da estimação da variância (1.2) por

$$\hat{v}(\hat{p}) = \frac{\hat{p}(1-\hat{p})}{n}.$$

Substituindo-se $\hat{v}(\hat{p})$ em (1.4) e resolvendo a equação resultante em ordem a p_0 , os limites do IC de Wald clássico a $100(1-\alpha)\%$ de confiança para p são dados por

$$\hat{p} \mp z_{\alpha/2} \sqrt{\hat{v}(\hat{p})}. \quad (1.5)$$

O IC é aceitável quando o tamanho da amostra n é grande e p está próximo de $1/2$. Para valores de p próximos dos valores extremos 0 ou 1, o IC é inadequado, parcialmente em consequência da utilização de \hat{p} como seu ponto médio quando a distribuição binomial é muito enviesada. Tende também a ser demasiado estreito, podendo verificar-se a ocorrência de *overshoot*, pelo que deve ser feita uma truncagem nos limites do IC de modo a que este se encontre dentro do suporte $[0, 1]$. O *overshoot* pode ocorrer para proporções próximas de zero, tais como prevalências, onde o cálculo do limite inferior pode ser menor do que zero,

e proporções que se aproximam da unidade, tais como a sensibilidade e especificidade de testes de diagnóstico ou de rastreio onde o limite superior do IC de Wald pode exceder a unidade (Newcombe 1998a). Para $\hat{p} = 0$ ou $\hat{p} = 1$, qualquer que seja o valor $1 - \alpha < 1$ (Newcombe 1998a) obtém-se um IC degenerado, isto é, um intervalo com comprimento nulo. O IC de Wald está localizado demasiado distalmente, ou seja, encontra-se demasiado afastado do ponto médio do suporte.

1.2 Intervalo de Wilson-score

Na formulação do IC de Wilson-score (Wilson 1927), a variância (1.2) é baseada no valor de p sob H_0 , do teste de hipóteses (1.3), em vez de uma sua estimativa \hat{p} , como sucede no IC de Wald clássico. Sob a hipótese $H_0 : p = p_0$, a variância de \hat{p} é dada por

$$v(\hat{p}) = \frac{p_0(1 - p_0)}{n}.$$

Substituindo $v(\hat{p})$ em (1.4), obtém-se a equação de segundo grau em ordem a p_0

$$\left(1 + \frac{z_{\alpha/2}^2}{n}\right) p_0^2 - 2 \left(\hat{p} + \frac{z_{\alpha/2}^2}{2n}\right) p_0 + \hat{p}^2 = 0. \quad (1.6)$$

As raízes da equação quadrática (1.6) são dadas por

$$p_0 = \frac{\hat{p} + \frac{z_{\alpha/2}^2}{2n} \mp \sqrt{\left(\hat{p} + \frac{z_{\alpha/2}^2}{2n}\right)^2 - \left(1 + \frac{z_{\alpha/2}^2}{n}\right) \hat{p}^2}}{1 + z_{\alpha/2}^2/n}. \quad (1.7)$$

Simplificando o radical da equação (1.7), esta reduz-se a

$$p_0 = \frac{\hat{p} + \frac{z_{\alpha/2}^2}{2n} \mp z_{\alpha/2} \sqrt{\frac{\hat{p}(1 - \hat{p})}{n} + \frac{z_{\alpha/2}^2}{4n^2}}}{1 + z_{\alpha/2}^2/n}. \quad (1.8)$$

Após algumas simplificações algébricas em (1.8), os limites do IC de Wilson-score a $100(1 - \alpha)\%$ de confiança para p são dados por

$$\frac{x + z_{\alpha/2}^2/2}{n + z_{\alpha/2}^2} \mp \frac{z_{\alpha/2}}{n + z_{\alpha/2}^2} \sqrt{\frac{z_{\alpha/2}^2}{4} + \hat{p}(1 - \hat{p})n}. \quad (1.9)$$

Este intervalo é não degenerado e não apresenta ocorrência de *overshoot*. Quando $x > 0$, o limite inferior é sempre positivo, ao passo que quando $x = 0$ o limite inferior é zero e o limite superior é igual a $(z_{\alpha/2}^2/2)/(n + z_{\alpha/2}^2) > 0$. É um intervalo que não é aditivamente simétrico em torno da estimativa \hat{p} , exceto quando $\hat{p} = 1/2$. Este IC tende a ser localizado demasiado mesialmente, ou seja, a encontrar-se demasiado próximo do ponto médio do suporte.

Caracterização do ponto médio do IC de Wilson-score

O ponto médio do IC de Wilson-score, M_s , pode ser escrito sob a forma de uma média ponderada de \hat{p} e do centro do suporte, $1/2$, ou seja,

$$M_s = \frac{\hat{p} + z_{\alpha/2}^2/(2n)}{1 + z_{\alpha/2}^2/n} = \hat{p} \frac{n}{n + z_{\alpha/2}^2} + \frac{1}{2} \frac{z_{\alpha/2}^2}{n + z_{\alpha/2}^2}. \quad (1.10)$$

Atendendo a que \hat{p} é um estimador centrado, o valor esperado de M_s vem igual a

$$\begin{aligned} E(M_s) &= \frac{p + z_{\alpha/2}^2/(2n)}{1 + z_{\alpha/2}^2/n} = \frac{np + z_{\alpha/2}^2/2}{n + z_{\alpha/2}^2} \\ &= \frac{n(p - 1/2 + 1/2) + z_{\alpha/2}^2/2}{n + z_{\alpha/2}^2} \\ &= \frac{1}{2} + \frac{n}{n + z_{\alpha/2}^2} \left(p - \frac{1}{2} \right). \end{aligned} \quad (1.11)$$

Da equação (1.11) conclui-se que

$$\frac{z_{\alpha/2}^2}{2(n + z_{\alpha/2}^2)} \leq E(M_s) \leq \frac{n + z_{\alpha/2}^2/2}{n + z_{\alpha/2}^2}$$

e que dados n e $z_{\alpha/2}$, $E(M_s)$ é uma função linear de p que passa pelo ponto $(1/2, 1/2)$. De igual modo, os valores esperados dos limites inferior e superior do intervalo (aleatório) de Wilson-score podem ser calculados (Yu et al. 2012) através das fórmulas

$$\begin{aligned} E(L_{\text{inf}}) &= \sum_{x=0}^n L_{\text{inf}}(X = x)P(X = x) \\ &= \sum_{x=0}^n \left[\frac{x + z_{\alpha/2}^2/2}{n + z_{\alpha/2}^2} - \frac{z_{\alpha/2}}{n + z_{\alpha/2}^2} \sqrt{\frac{z_{\alpha/2}^2}{4} + \frac{x(n-x)}{n}} \right] \binom{n}{x} p^x (1-p)^{n-x} \end{aligned}$$

e

$$\begin{aligned}
E(L_{\text{sup}}) &= \sum_{x=0}^n L_{\text{sup}}(X=x)P(X=x) \\
&= \sum_{x=0}^n \left[\frac{x + z_{\alpha/2}^2/2}{n + z_{\alpha/2}^2} + \frac{z_{\alpha/2}}{n + z_{\alpha/2}^2} \sqrt{\frac{z_{\alpha/2}^2}{4} + \frac{x(n-x)}{n}} \right] \binom{n}{x} p^x (1-p)^{n-x}.
\end{aligned}$$

Uma vez fixados n e $z_{\alpha/2}$, conclui-se que $E(L_{\text{inf}})$ e $E(L_{\text{sup}})$ são funções de p . Na Figura 1.1 estão representados $E(L_{\text{inf}})$, $E(L_{\text{sup}})$, $E(M_s)$ e $E(\hat{p})$, para $p \in [0, 1]$, $n = 10$ e $1 - \alpha = 0.95$. Ao compararem-se as posições relativas das duas retas $E(\hat{p})$ e $E(M_s)$, pode ver-se que o termo

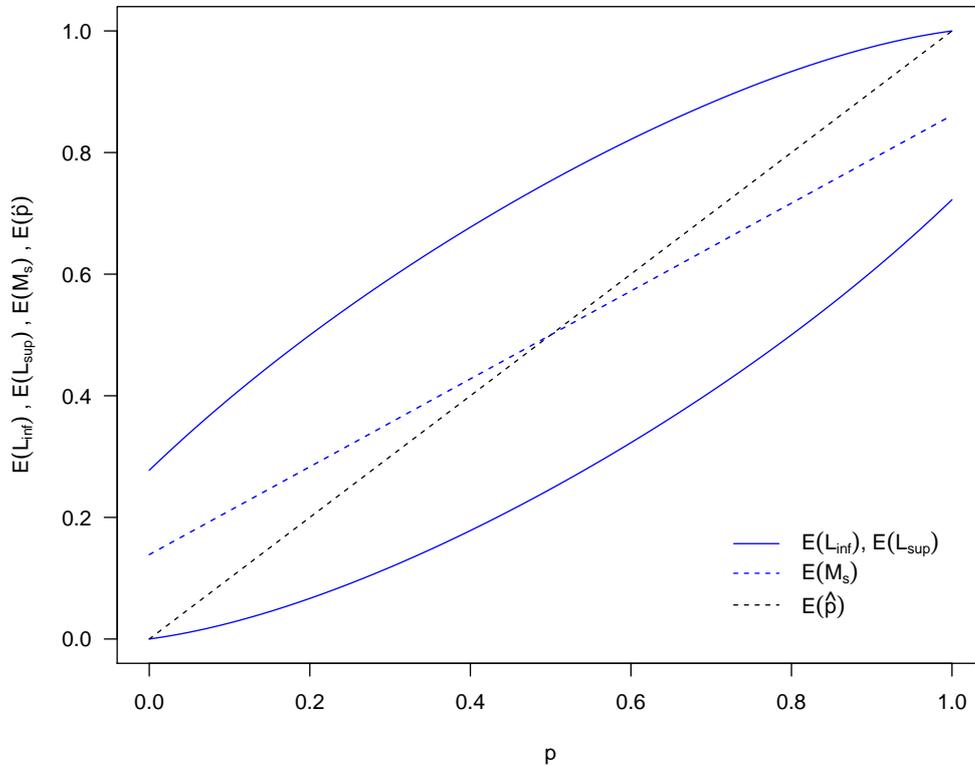


Figura 1.1: Representação gráfica dos valores esperados $E(L_{\text{inf}})$ e $E(L_{\text{sup}})$ dos limites do IC de Wilson-score. As linhas a tracejado representam os valores de $E(\hat{p})$ e $E(M_s)$, para $p \in [0, 1]$ e $n = 10$, ao nível de confiança 95%.

$z_{\alpha/2}^2/(2n)$ do numerador de $E(M_s)$ e o termo $z_{\alpha/2}^2/n$ do seu denominador, provocam um encolhimento da gama de valores de $E(M_s)$ de $[0, 1]$ para $[z_{\alpha/2}^2/2(n + z_{\alpha/2}^2), (n + z_{\alpha/2}^2/2)/(n + z_{\alpha/2}^2)]$. Note-se ainda que é bem visível a existência de um maior afastamento entre as duas retas para valores de p próximos dos valores extremos 0 ou 1, o que significa que o ponto médio

M_s se encontra mais afastado do parâmetro verdadeiro p quando este estiver próximo de 0 ou 1.

De modo a facilitar, na expressão de M_s (1.10), a visualização da influência dos termos $z_{\alpha/2}^2/(2n)$ e $z_{\alpha/2}^2/n$ sobre as probabilidades de cobertura, encontram-se representadas na Figura 1.2, para $p \in]0, 1[$, $n = 10$ e nível de confiança 95%, as probabilidades de cobertura do IC de Wilson-score considerando os centros M_s e \hat{p} . Para o IC com centro \hat{p} , as probabilidades de cobertura estão muito acima do nível nominal para valores de p próximos dos valores extremos, descendo e oscilando bastante entre, aproximadamente, 0.73 e 0.93 para outros valores de p . Os dois termos atuam, portanto, como fatores de estabilidade, estabilizando as probabilidades de cobertura para valores de p próximos do centro do suporte. Em

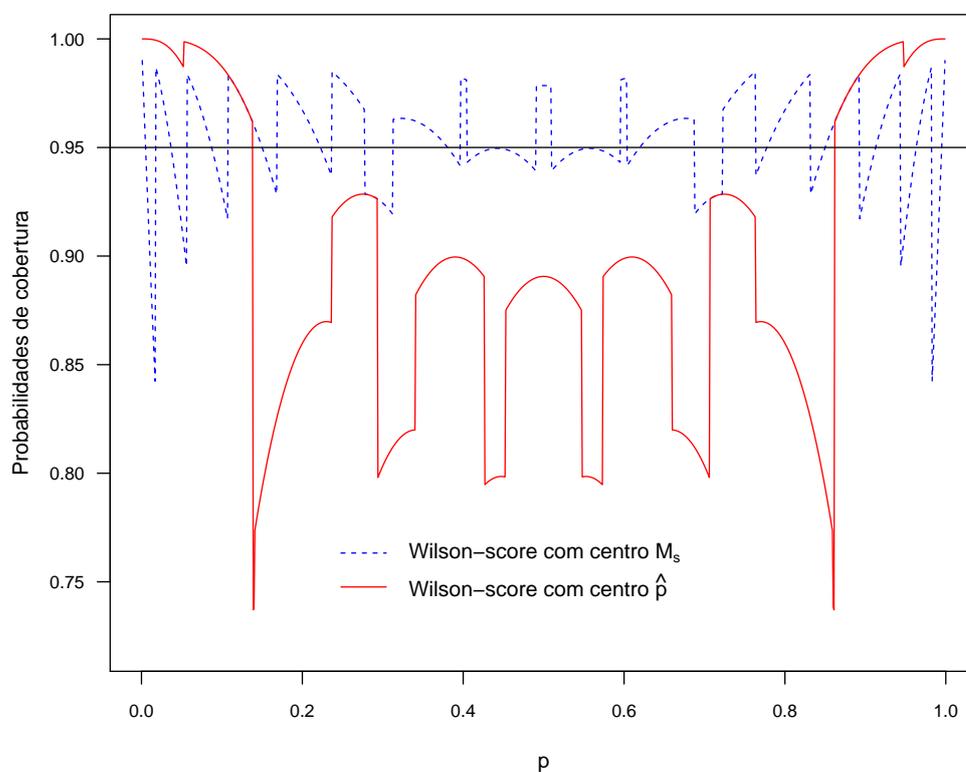


Figura 1.2: Representação gráfica das probabilidades de cobertura exata do IC de Wilson-score considerando os centros M_s e \hat{p} , para $p \in]0, 1[$ e $n = 10$, ao nível de confiança 95%.

anexo encontram-se as representações gráficas das probabilidades de cobertura para $n = 12$ (Figura A.1) e $n = 109$ (Figura A.2). Para $n = 12$, verifica-se uma descida abrupta da probabilidade de cobertura em $p = 1/2$, o que não acontece para $n = 10$ (Figura 1.2). Para

amostras grandes ($n = 109$), as oscilações para valores de p próximos do centro do suporte são menos acentuadas.

Como se depreende do que foi dito atrás, o efeito de estabilização é dispensável para valores extremais de p , pois mesmo sem ele são esperados bons resultados nesses casos. Em consequência, para minorar a amplitude dos picos das probabilidade de cobertura do IC de Wilson-score, que decrescem acentuadamente para valores extremais de p , como mostra a Figura 1.2, Yu et al. (2012) propõem um IC (ver Secção 1.4) que é um híbrido do IC de Wilson-score com o IC de Wald ajustado.

1.3 Intervalo de Wald ajustado

O IC de Wald ajustado para p é baseado no estimador de contração

$$\tilde{p} = \frac{X + h}{n + 2h}, h > 0. \quad (1.12)$$

Este estimador satisfaz as seguintes propriedades, para qualquer escolha do parâmetro h :

- $E(\tilde{p}) = \frac{np + h}{n + 2h}$
- $v(\tilde{p}) = \frac{np(1-p)}{(n + 2h)^2}$
- $v(\tilde{p}) \leq v(\hat{p})$
- Viés $(\tilde{p}) = E(\tilde{p}) - p = \frac{h(1-2p)}{n + 2h}$
- EQM $(\tilde{p}) = v(\tilde{p}) + (\text{Viés}(\tilde{p}))^2 = \frac{np(1-p) + h^2(1-2p)^2}{(n + 2h)^2}$

A expressão do intervalo de Wald ajustado é obtida através da substituição, no IC de Wald clássico (1.5), de \hat{p} por \tilde{p} e da variância $\hat{v}(\hat{p})$ pelas variâncias $\tilde{v}(\hat{p})$ ou $\tilde{v}(\tilde{p})$, as quais correspondem à variância estimada ajustada do estimador \hat{p} ou \tilde{p} , respetivamente, ou seja,

$$\tilde{v}(\hat{p}) = \frac{\tilde{p}(1-\tilde{p})}{\tilde{n}}, \tilde{n} = n + 2h \quad \text{e} \quad \tilde{v}(\tilde{p}) = \frac{n\tilde{p}(1-\tilde{p})}{(n + 2h)^2}. \quad (1.13)$$

Para cada seleção do valor de h obtém-se uma variante distinta do IC de Wald ajustado. Apresentam-se a seguir algumas variantes do método de Wald ajustado frequentemente analisadas na literatura que têm melhor desempenho que o método de Wald clássico. As simulações efe-

tuadas no âmbito desta tese para outros valores de h não permitiram obter ICs com melhor desempenho do que aqueles que são referidos abaixo.

- Variante de [Chen \(1990\)](#) - baseado no ponto médio M_s (1.10), Chen propôs adicionar $h = \frac{z_{\alpha/2}^2}{2}$ sucessos e $h = \frac{z_{\alpha/2}^2}{2}$ falhas aos dados amostrais. Os limites do IC de Wald ajustado a $100(1 - \alpha)\%$ de confiança para p são dados por

$$\tilde{p} \mp z_{\alpha/2} \sqrt{\frac{\tilde{p}(1 - \tilde{p})}{\tilde{n}}}, \quad (1.14)$$

com $\tilde{p} = (x + \frac{z_{\alpha/2}^2}{2}) / (n + z_{\alpha/2}^2)$ e $\tilde{n} = n + z_{\alpha/2}^2$.

- Variante de [Agresti e Coull \(1998\)](#) - baseados no ponto médio M_s (1.10) e considerando o nível de significância $\alpha = 5\%$ ($z_{0.05/2}^2 \approx 4$), Agresti-Coull propuseram adicionar $h = 2$ sucessos e $h = 2$ falhas aos dados amostrais. Os limites do IC de Wald ajustado a 95% de confiança para p são dados por

$$\tilde{p} \mp z_{0.025} \sqrt{\frac{\tilde{p}(1 - \tilde{p})}{\tilde{n}}}, \quad (1.15)$$

com $\tilde{p} = (x + 2) / (n + 4)$ e $\tilde{n} = n + 4$. [Samuels e Witmer \(1999\)](#) recomendam $h = z_{\alpha/2}^2$ para este IC.

- Variante de [Böhning e Viwatwongkasem \(2005\)](#) - estes autores propuseram um intervalo de Wald ajustado baseado na variância do estimador \tilde{p} , dada por

$$v(\tilde{p}) = \frac{np(1 - p)}{(n + 2h)^2}.$$

Os limites do IC de Wald ajustado a $100(1 - \alpha)\%$ de confiança para p são dados por

$$\tilde{p} \mp z_{0.025} \sqrt{\frac{n\tilde{p}(1 - \tilde{p})}{(n + 2h)^2}}, \quad (1.16)$$

com $\tilde{p} = (x + h) / (n + 2h)$. Nesta tese será escolhido o valor $h = 2$, de modo a ser possível comparar os resultados das medidas de desempenho (Secção 1.6) com os resultados obtidos através do IC de Agresti-Coull (1.15).

[Böhning e Viwatwongkasem \(2005\)](#) consideraram os valores de $h = 0, 1/2, 1, 2$ na avaliação do desempenho do intervalo (1.16), tendo concluído que, em termos da média das probabilidades de cobertura, para $h = 0$ (IC de Wald clássico) o intervalo tem um fraco desempenho, mesmo para amostras grandes ($n = 100$), e que o melhor desempenho se

verifica para $h = 1$ (para amostras de dimensão $n \geq 4$) e, em seguida, para $h = 1/2$ (pelo menos para amostras de dimensão $n < 4$). Compararam também o intervalo (1.16) com o intervalo de Wilson-score (1.9) e verificaram que este último é aquele que apresenta melhor desempenho nas três medidas calculadas (média das probabilidades de cobertura, mínimo das probabilidades de cobertura e variância). Verificaram ainda que o intervalo de Agresti-Coull é mais conservativo do que o intervalo (1.16), uma vez que $n/(n + 2h) \leq 1$ se $h \geq 0$. Concluíram que, em termos de média das probabilidades de cobertura, o intervalo (1.16), com $h = 1$, foi melhor para amostras maiores ($n > 7$), enquanto que o intervalo de Agresti-Coull apresentou melhores valores para $n < 7$.

- Variante de [Borkowf \(2006\)](#) - Borkowf propôs um intervalo de Wald ajustado considerando expressões diferentes para os limites inferior e superior do IC. Sugeriu adicionar uma falha no cálculo do limite inferior e um sucesso no cálculo do limite superior. Os limites do IC de Wald ajustado a $100(1 - \alpha)\%$ de confiança para p são dados por

$$\tilde{p}_{\text{inf}} - z_{\alpha/2} \sqrt{\frac{\tilde{p}_{\text{inf}}(1 - \tilde{p}_{\text{inf}})}{\tilde{n}}} \quad \text{e} \quad \tilde{p}_{\text{sup}} + z_{\alpha/2} \sqrt{\frac{\tilde{p}_{\text{sup}}(1 - \tilde{p}_{\text{sup}})}{\tilde{n}}}, \quad (1.17)$$

com $\tilde{p}_{\text{inf}} = x/(n + 1)$, $\tilde{p}_{\text{sup}} = (x + 1)/(n + 1)$, $\tilde{n} = n + 1$.

[Borkowf \(2006\)](#) comparou o intervalo (1.17) com o intervalo de Wald clássico (1.5) e com o intervalo de Chen (1.14). Verificou que, em termos de probabilidade de cobertura, o intervalo de Borkowf foi o que apresentou melhor desempenho (probabilidades de cobertura em torno do nível nominal). O intervalo de Wald clássico teve um fraco desempenho para valores de p próximos dos valores extremos e o intervalo de Chen foi ligeiramente liberal para valores de p intermédios e conservativo para valores de p próximos dos valores extremos. Em termos de comprimento do intervalo, o intervalo de Chen é aconselhável para valores de p próximos de $1/2$, enquanto que para valores de p próximos dos valores extremos é aconselhável o intervalo (1.17). No final, Borkowf recomendou o seu próprio intervalo, por ser o melhor, salientando no entanto que o intervalo de Chen também é uma boa alternativa.

- Variante de [Martín Andrés et al. \(2011\)](#) - com base na variante proposta por estes autores para o caso de $k > 2$ proporções, que tem em consideração a existência de observações extremos (ver Secção 3.6.2), os limites do IC de Wald ajustado a $100(1 - \alpha)\%$ de confiança para p são dados por

$$\tilde{p} \mp z_{\alpha/2} \sqrt{\frac{\tilde{p}(1 - \tilde{p})}{\tilde{n}}}, \quad (1.18)$$

com $\tilde{p} = (x + h)/(n + 2h)$ e $\tilde{n} = n + 2h$. O valor de h é dado por

$$h = \frac{z_{\alpha/2}^2}{2} (\mathbf{1}_{\mathcal{A}}(x) + 1),$$

onde $\mathbf{1}_{\mathcal{A}}(\cdot)$ é a função indicatriz do conjunto

$$\mathcal{A} = \{x \in \{0, n\} : (n - 2x)(\hat{p} - p_0) < 0\}. \quad (1.19)$$

Note-se que o conjunto \mathcal{A} apenas pode conter uma observação extremal e dependerá de se estar a calcular o limite inferior ($p_0 < \hat{p}$) ou o limite superior ($p_0 > \hat{p}$) do IC (1.18). De facto, para o limite inferior, a condição $(n - 2x)(\hat{p} - p_0) < 0$ é equivalente a $(n - 2x) < 0$, ou seja, $x = n$ e, portanto, \mathcal{A} será dado por $\{x : x = n\}$. Um raciocínio análogo é válido para o limite superior, onde \mathcal{A} é dado por $\{x : x = 0\}$.

No caso de não existirem observações extremas ($0 < x < n$), o IC de Andrés *et al.* (1.18) coincide com o IC de Chen (1.14).

1.4 Intervalo de Wilson-score-Yu

Muitos autores sugerem que o método de Wilson-score é o melhor método para a construção de ICs para um p moderado. Para valores de p próximo dos valores extremas, a probabilidade de cobertura decresce acentuadamente sob a forma de um pico no sentido descendente. Ao modificarem o declive da reta (1.11), Yu *et al.* (2012) construíram um novo IC, aqui designado por IC de Wilson-score-Yu, que consegue minorar a amplitude destes picos (ver Figura 1.3). A modificação que estes autores empreenderam consistiu na adição da quantidade $z_{\alpha/2}^4/53$ (obtida por simulação) na expressão M_s (1.10) do IC de Wilson-score, isto é,

$$\hat{p} \frac{n + z_{\alpha/2}^4/53}{n + z_{\alpha/2}^2} + \frac{1}{2} \frac{z_{\alpha/2}^2 - z_{\alpha/2}^4/53}{n + z_{\alpha/2}^2} = \frac{1}{2} + \frac{n + z_{\alpha/2}^4/53}{n + z_{\alpha/2}^2} \left(\hat{p} - \frac{1}{2} \right). \quad (1.20)$$

Os limites do IC de Wilson-score-Yu a $100(1 - \alpha)\%$ de confiança para p , são dados por

$$\frac{1}{2} + \frac{n + z_{\alpha/2}^4/53}{n + z_{\alpha/2}^2} \left(\hat{p} - \frac{1}{2} \right) \mp \frac{z_{\alpha/2}}{n + z_{\alpha/2}^2} \sqrt{\frac{z_{\alpha/2}^2}{4} + \hat{p}(1 - \hat{p})n}. \quad (1.21)$$

Na Figura 1.4, em que se encontram representados quer os valores esperados para o ponto médio (M_{sY}), limite inferior ($L_{\text{inf}Y}$) e limite superior ($L_{\text{sup}Y}$) do IC de Wilson-score-Yu, quer os valores correspondentes para o IC de Wilson-score, é visível que a introdução da quantidade

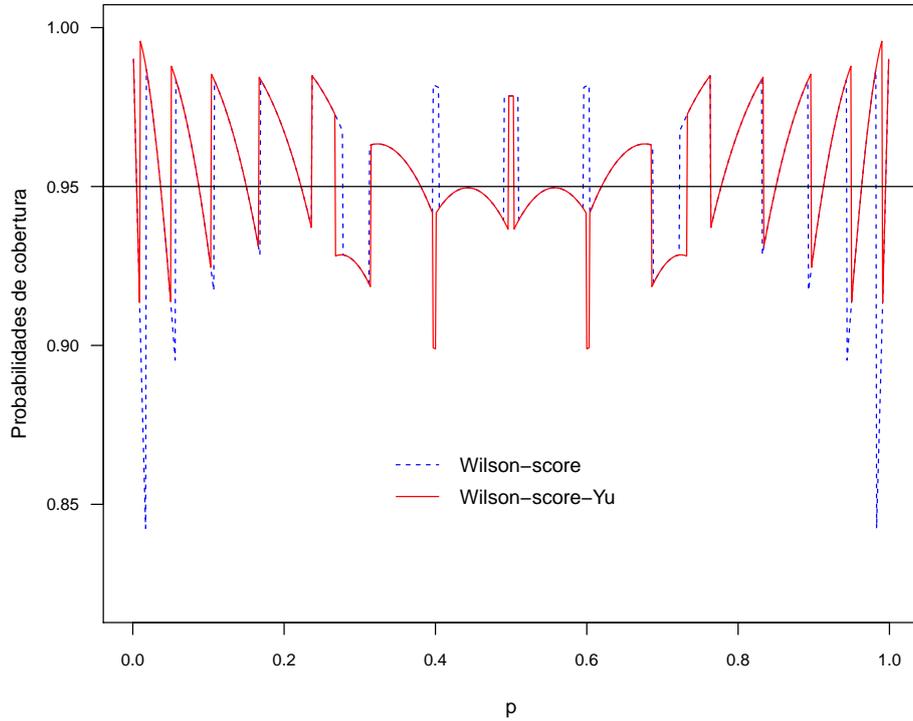


Figura 1.3: Representação gráfica das probabilidades de cobertura exata dos ICs de Wilson-score e Wilson-score-Yu, para $p \in [0, 1]$, $n = 10$ e nível de confiança 95%. A flutuação das probabilidades de cobertura pode ser atribuída à diferença entre a aproximação da distribuição binomial à normal.

$z_{\alpha/2}^4/53$ na expressão (1.20) se traduz, para cada uma das linhas correspondentes ao IC de Wilson-score, numa ligeira “rotação” em torno do respetivo ponto de abcissa $1/2$, no sentido anti-horário. Essa alteração permite que o IC de Wilson-score-Yu se encontre mais afastado do ponto médio do suporte do que o IC de Wilson-score e mantenha um comprimento igual ao do IC de Wilson-score. [Martín Andrés e Álvarez Hernández \(2016\)](#) classificaram o IC de Wilson-score-Yu (1.21) como sendo um híbrido do IC de Wald ajustado com o IC de Wilson-score, uma vez que o ponto médio do IC de Wilson-score-Yu pode ser escrito na forma

$$M_{sY} = \frac{x + \frac{nz_{\alpha/2}^2(53 - z_{\alpha/2}^2)}{2(53n + z_{\alpha/2}^4)}}{\frac{53n(n + z_{\alpha/2}^2 - z_{\alpha/2}^4/53 + z_{\alpha/2}^4/53)}{53n + z_{\alpha/2}^4}} = \frac{x + \frac{nz_{\alpha/2}^2(53 - z_{\alpha/2}^2)}{2(53n + z_{\alpha/2}^4)}}{n + 2 \frac{nz_{\alpha/2}^2(53 - z_{\alpha/2}^2)}{2(53n + z_{\alpha/2}^4)}}.$$

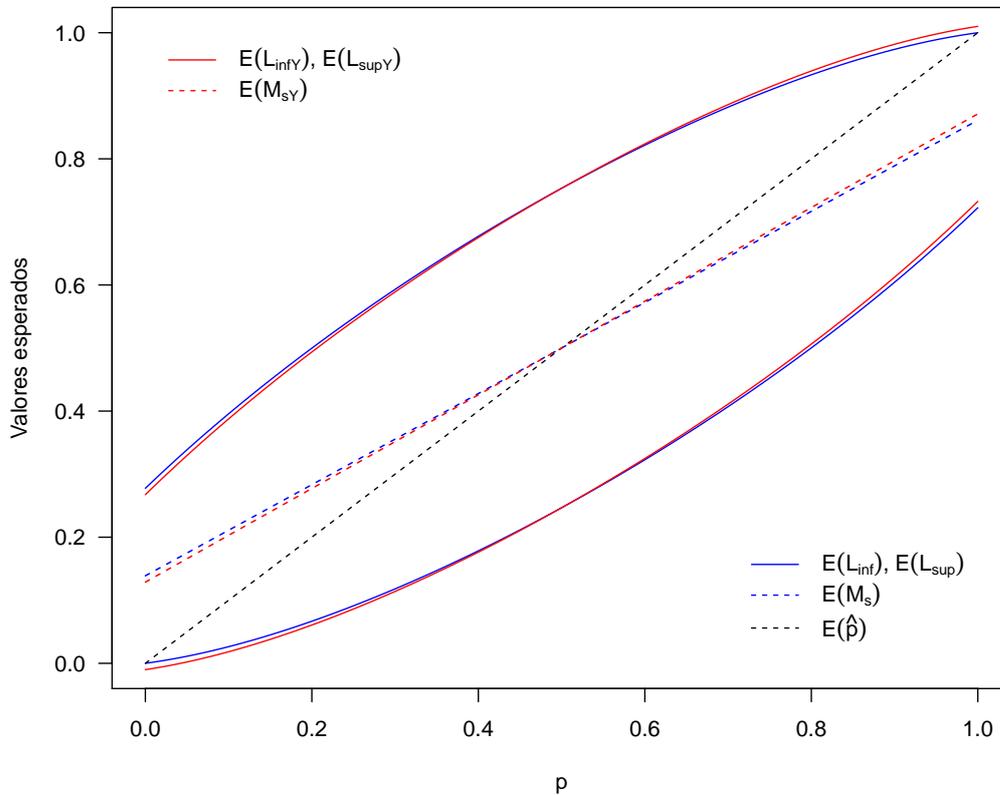


Figura 1.4: Representação gráfica dos valores esperados $E(L_{\text{inf}})$ e $E(L_{\text{sup}})$ dos limites do IC de Wilson-score, e dos valores esperados $E(L_{\text{inf}Y})$ e $E(L_{\text{sup}Y})$ dos limites do IC de Wilson-score-Yu. As linhas a tracejado representam os valores esperados de \hat{p} , do ponto médio M_s do IC de Wilson-score e do ponto médio M_{sY} do IC de Wilson-score-Yu, para $p \in [0, 1]$ e $n = 10$, ao nível de confiança 95%.

Deste modo, os limites do IC de Wilson-score-Yu a $100(1 - \alpha)\%$ de confiança para p também podem ser dados por

$$\tilde{p} \mp \frac{z_{\alpha/2}}{n + z_{\alpha/2}^2} \sqrt{\frac{z_{\alpha/2}^2}{4} + \hat{p}(1 - \hat{p})n},$$

com $\tilde{p} = (x + h)/(n + 2h)$, onde $h = \frac{nz_{\alpha/2}^2(53 - z_{\alpha/2}^2)}{2(53n + z_{\alpha/2}^4)}$.

1.5 Intervalos equivariantes

A inversão do teste bilateral (1.3) é o método mais útil na construção de ICs invariantes. A inversão da região de aceitação dos testes invariantes conduz frequentemente, sob certas condições, a ICs equivariantes (Rohatgi e Saleh 2015). A família de distribuições binomiais (1.1) é invariante sob a transformação $g(X) = n - X$. De facto, sempre que a distribuição de X for dada por $Bin(n, p)$ a distribuição de $g(X)$ será dada por $Bin(n, 1 - p)$, o que prova que a família (1.1) é invariante sob g , com $\bar{g}(p) = 1 - p$. Diz-se que um IC $S(x)$ para p é equivariante sob g se, para todo o $x = 0, 1, \dots, n$ e $p \in [0, 1]$, se verificar

$$p \in S(x) \Leftrightarrow \bar{g}(p) \in S(g(x)) .$$

Considerando, por exemplo, um intervalo da forma $S(x) = [l(x), u(x)]$, tem-se então

$$p \in S(x) \Leftrightarrow l(x) \leq p \leq u(x) \Leftrightarrow 1 - u(x) \leq 1 - p \leq 1 - l(x)$$

e

$$\bar{g}(p) \in S(g(x)) \Leftrightarrow l(n - x) \leq 1 - p \leq u(n - x) .$$

Logo, o IC $S(x)$ para p é equivariante sob $g(X)$ se e só se

$$l(x) = 1 - u(n - x) \quad \text{e} \quad u(x) = 1 - l(n - x) . \quad (1.22)$$

Todos os ICs referidos nas Secções 1.1 a 1.3 são equivariantes, pelo que para uma avaliação da cobertura e da localização intervalar será suficiente considerar-se apenas metade do suporte.

1.6 Critérios para avaliação do desempenho dos métodos de ICs

De modo a avaliar e comparar entre si o desempenho dos métodos descritos nas Secções 1.1 a 1.3 (Wald clássico, Wald ajustado, Wilson-score e Wilson-score-Yu), foram calculados, via simulação, as respetivas probabilidades de cobertura exata e comprimentos esperados, os quais são medidas de desempenho usadas habitualmente na literatura. Adicionalmente, e como recomendado por Newcombe (2011), foi ainda realizado o estudo da localização intervalar de cada um destes ICs. É de salientar que o estudo da localização intervalar é muito pouco

comum na literatura.

Probabilidade de cobertura exata e comprimento do intervalo

Dado o parâmetro n e a proporção p , a probabilidade de cobertura exata R e o comprimento do intervalo esperado L para uma proporção são definidos por

$$R(p) = \sum_{x=0}^n \binom{n}{x} p^x (1-p)^{n-x} \mathbf{1}_{[l(x;p), u(x;p)]}(p)$$

e

$$L(p) = \sum_{x=0}^n \binom{n}{x} p^x (1-p)^{n-x} (u(x;p) - l(x;p)),$$

onde $\mathbf{1}_{[l(x;p), u(x;p)]}$ é a função indicatriz do IC $[l(x;p), u(x;p)]$. A função indicatriz é igual a 1 se o IC contém p , e a zero no caso contrário.

Para a estimação de R e L são realizadas simulações, considerando-se \mathbf{p} como sendo um vetor com J proporções e n o tamanho da amostra (J e n a especificar). São calculadas J probabilidades de cobertura (R_1, R_2, \dots, R_J) e J comprimentos de intervalo (L_1, L_2, \dots, L_J), para cada conjunto de valores (n, p_j) , $j = 1, \dots, J$, e para cada método de IC escolhido. A Figura 1.5 representa graficamente (R_1, R_2, \dots, R_{500}) para os ICs de Wald Clássico e Wilson-score-Yu, com p a variar de 0.001 até 0.5 (com passo 0.001) e $n = 30$, para os níveis de confiança 90%, 95% e 99%. Quando J é um número elevado, é habitual na literatura serem usadas medidas estatísticas para R e L , dada a dificuldade de se mostrarem todos os valores R_j e L_j . Para esse efeito, a grande maioria dos autores apresenta as medidas sugeridas por [Newcombe \(1998a\)](#), ou seja, o cálculo da média e do mínimo das probabilidades de cobertura ($R_{\text{mean}}, R_{\text{min}}$) e o cálculo da média dos comprimentos dos intervalos (L_{mean}). [Böhning e Viwatwongkasem \(2005\)](#) usaram as medidas R_{mean} e R_{min} e o cálculo da variância. Para combinações lineares de duas ou mais proporções ($k \geq 2$) é sugerido o cálculo da percentagem de probabilidades de cobertura inferiores a $\xi = 100(1 - \alpha - 0.02)\%$, aqui designada por R_ξ . Nesta tese, a avaliação do desempenho dos ICs para p é feita através da comparação das medidas $R_{\text{mean}}, R_{\text{min}}, L_{\text{mean}}$ e R_ξ , e também do estudo da localização intervalar, apresentado a seguir.

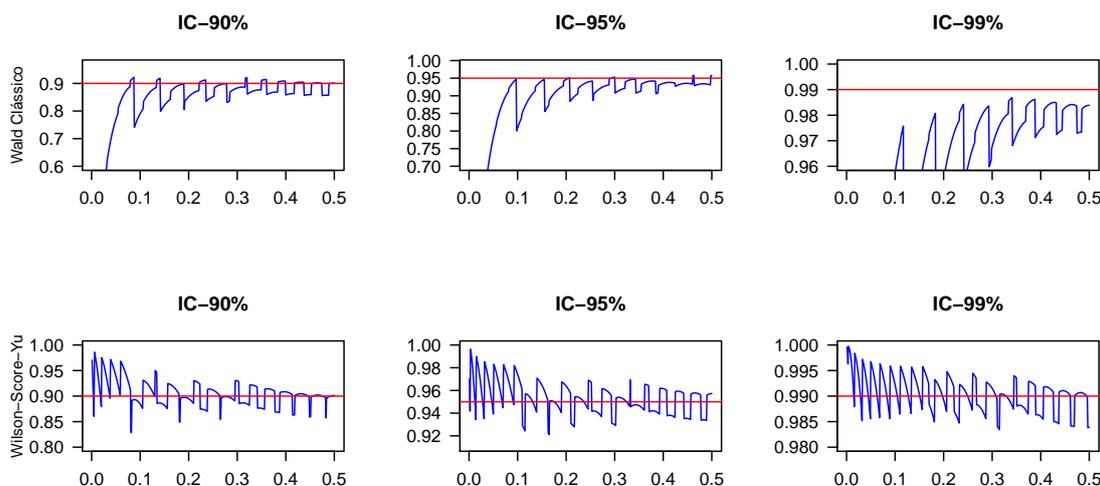


Figura 1.5: Representação gráfica das probabilidades de cobertura exata dos ICs de Wald clássico e Wilson-score-Yu, para $p \in]0, 0.5]$, $n = 30$ e níveis de confiança 90%, 95% e 99%.

Localização intervalar

Na literatura, o critério da localização intervalar parece ter sido considerado por relativamente poucos investigadores, tais como [Lindley \(1965\)](#), [Miettinen e Nurminen \(1985\)](#) e [Newcombe \(1998a\)](#). Para colmatar esta lacuna, Newcombe decidiu aprofundar o estudo da localização intervalar e apresentou dois índices para a caracterizar ([Newcombe 2011](#)). Um deles, Q , expressa a magnitude relativa das probabilidades de não-cobertura nas duas extremidades do intervalo, num estudo onde se avaliam as propriedades de cobertura. O outro índice (*Box-Cox* de simetria) caracteriza a forma de um intervalo, ou seja, exprime como os valores dos limites do intervalo estão situados em relação à proporção observada. Nesta tese abordar-se-á apenas o índice Q .

[Newcombe \(2011\)](#) analisa o estudo da localização intervalar no contexto de intervalos bilaterais e equivariantes (ver Secção 1.5). Os métodos apresentados nas Secções 1.1 a 1.3 são equivariantes, mas nenhum deles atinge exatamente o nível nominal $\alpha/2$ de probabilidade de não-cobertura à esquerda e à direita, visto que o espaço amostral é limitado e discreto. O suporte para uma proporção p é o intervalo $[0, 1]$ e o seu centro de simetria é $1/2$. Em qualquer avaliação de propriedades de cobertura, se uma distribuição simétrica em todo o suporte for escolhida para p é imediato que as probabilidades de não-cobertura à esquerda e

à direita serão iguais. Na Figura 1.6 é ilustrado este facto para o IC de Agresti-Coull (1.15) para $n = 10$ e $1 - \alpha = 0.95$.

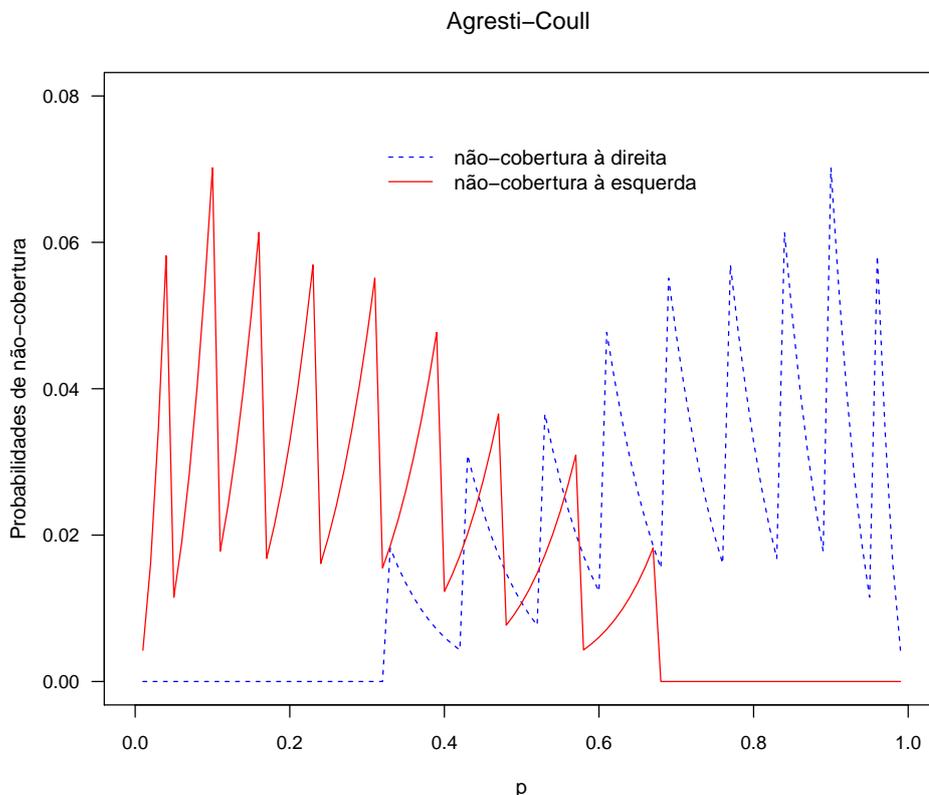


Figura 1.6: Probabilidades de não-cobertura exata à esquerda e à direita do IC de Agresti-Coull para $p \in]0, 1[$, $n = 10$ e nível de confiança 95%.

As probabilidades de não-cobertura à esquerda e à direita são definidas como sendo as probabilidades de não-cobertura nas extremidades esquerda e direita do intervalo. Da equi-variância do IC retira-se que as duas curvas são o reflexo uma da outra, o que significa que as probabilidades de não-cobertura são iguais para quaisquer pares de cenários complementares: (x, n) e $(n - x, n)$. Para os cenários extremos $(x, n) = (0, 10)$ e $(x, n) = (10, 10)$, os ICs de Agresti-Coull são iguais a $]0, 0.3261[$ e $]0.6738, 1[$, respetivamente. Uma vez que as probabilidades de não-cobertura são funções de p , a não-cobertura à direita será nula quando $p \leq 0.3261$ (i.e. $p \leq u(x)$). De igual modo, quando $p \geq 0.6738$ (i.e. $p \geq l(x)$) a não-cobertura à esquerda é nula.

A comparação destas duas quantidades é totalmente não informativa no que diz respeito à localização intervalar. Assim, para uma avaliação apropriada da simetria de cobertura será suficiente, sem perda de generalidade, considerar-se apenas metade do suporte, $[0, 0.5]$,

como fez [Newcombe \(1998a\)](#). Nessas circunstâncias, a probabilidade de não-cobertura à direita é então interpretável como probabilidade de não-cobertura mesial (*mesial non-coverage probability*, MNR), e a probabilidade de não-cobertura à esquerda é interpretável como probabilidade de não-cobertura distal (*distal non-coverage probability*, DNR). É desejável que MNR e DNR sejam aproximadamente (ou em média) iguais, caso contrário considera-se que o método produz intervalos demasiado próximos ou demasiado afastados de $1/2$. A Tabela 1.1 e a Figura 1.7 mostram como a direção de não-cobertura é definida no caso da avaliação da probabilidade de cobertura para uma proporção $p \in]0, 0.5]$.

Tabela 1.1: Classificação da probabilidade de não-cobertura como mesial ou distal para p .

Parâmetro	Limite de confiança	Interpretação	Predominância da não-cobertura
$p \leq 1/2$	$u < p$	IC demasiado afastado de $1/2$	Mesial \equiv Direita
$p < 1/2$	$l > p$	IC demasiado próximo de $1/2$	Distal \equiv Esquerda

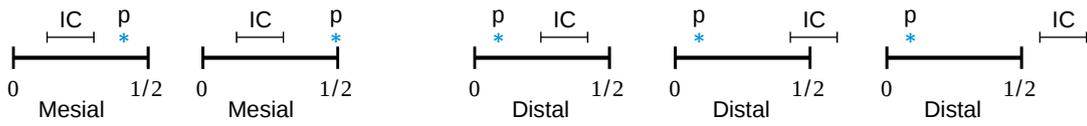


Figura 1.7: Ilustração da não-cobertura mesial e distal para p .

As direções mesial e distal são definidas em relação ao verdadeiro valor de p . Diz-se que a não-cobertura é mesial sempre que o IC está localizado demasiado distalmente (demasiado afastado de $1/2$) para incluir p , e distal sempre que o IC está localizado demasiado mesialmente (demasiado próximo de $1/2$) para incluir p . Esta definição é válida independentemente de qual dos limites calculados está mais próximo do centro de simetria do suporte.

As probabilidades MNR e DNR são definidas por

$$\text{MNR}(p) = \sum_{x=0}^n \binom{n}{x} p^x (1-p)^{n-x} \mathbf{1}_{\mathcal{M}}(x)$$

e

$$\text{DNR}(p) = \sum_{x=0}^n \binom{n}{x} p^x (1-p)^{n-x} \mathbf{1}_{\mathcal{D}}(x),$$

onde $\mathbf{1}_{\bullet}$ é a função indicatriz dos conjuntos

$$\mathcal{M} = \{x : p \leq 1/2 \wedge u(x) < p\}$$

e

$$\mathcal{D} = \{x : p < 1/2 \wedge l(x) > p\}.$$

Newcombe (2011) definiu o índice

$$Q = \frac{\text{MNR}}{1 - R}, \quad (1.23)$$

onde $1 - R = \text{MNR} + \text{DNR}$, para caracterizar a localização dos ICs. Com base nesse índice, que expressa a condição de equilíbrio entre a MNR e a DNR ($Q \in [0, 1]$), estabeleceu o critério de classificação para a localização intervalar que é apresentado na Figura 1.8. O valor ideal

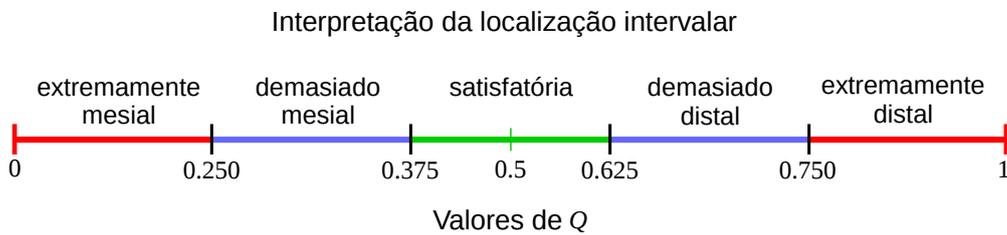


Figura 1.8: Interpretação da localização intervalar com base no índice Q.

para Q é 0.5 e quanto mais afastado Q se encontrar deste valor mais desequilibrada será a cobertura. Com base nas excelentes propriedades de localização do método de *Clopper-Pearson* (Clopper e Pearson, 1934), o qual apresenta um valor de $Q = 0.382$, Newcombe considera que um intervalo de valores aceitável para que se considere a localização intervalar como sendo satisfatória poderá ser $Q \in [0.375, 0.625]$, uma vez que os limites deste intervalo são essencialmente arbitrários. A localização intervalar tende a ser demasiado mesial se $Q \in [0.250, 0.375[$, extremamente mesial se $Q \in [0, 0.250[$, demasiado distal se $Q \in]0.625, 0.750]$ e extremamente distal se $Q \in]0.750, 1]$.

Para a estimação de MNR e DNR serão realizadas simulações, obtendo-se J probabilidades de não-cobertura mesial ($\text{MNR}_1, \text{MNR}_2, \dots, \text{MNR}_J$) e J probabilidades de não-cobertura distal ($\text{DNR}_1, \text{DNR}_2, \dots, \text{DNR}_J$), para cada conjunto de valores (n, p_j) , $j = 1, \dots, J$, e para cada método de IC escolhido. Designar-se-ão por MNR_{mean} e DNR_{mean} as médias das probabilidades de não-cobertura mesial e distal, respetivamente. A estimação do índice Q é feita por

$$Q_{\text{mean}} = \frac{\text{MNR}_{\text{mean}}}{1 - R_{\text{mean}}}. \quad (1.24)$$

Critérios de seleção

Como referido na Introdução, a seleção do melhor método ou métodos depende muito dos critérios estabelecidos para as medidas de desempenho e da ordem pela qual são considerados. De modo a que haja uma uniformização dos critérios de desempenho de proporções em termos de probabilidades de cobertura e comprimento esperado, sugere-se nesta tese para a seleção do melhor método a utilização para $k \geq 1$ dos critérios usados por [Martín Andrés et al. \(2012b\)](#) para $k > 2$ proporções, pela ordem a seguir indicada:

- (a) o método deve ter poucas falhas liberais (os valores de R_ξ , com $\xi = 100(1 - \alpha - 0.02)\%$, devem ser tão pequenos quanto possível);
- (b) o método deve ser ligeiramente conservativo (os valores de R_{mean} devem estar ligeiramente acima do nível nominal $100(1 - \alpha)\%$);
- (c) o comprimento médio dos intervalos deve ser tão pequeno quanto possível (os valores de L_{mean} devem ser tão pequenos quanto possível);

Adicionalmente, e de acordo com a recomendação de [Newcombe \(2011\)](#), será ainda adicionado um quarto critério relacionado com a localização intervalar:

- (d) MNR_{mean} e DNR_{mean} devem ser o mais similares possível entre si, o que corresponde a valores de Q_{mean} próximos de 0.5.

1.7 Simulações realizadas

Foi feito um estudo de simulação para avaliar e comparar o desempenho dos métodos de Wald clássico, Wilson-score, Wilson-score-Yu, Böhning-Viwat., Borkwof, Andrés *et al.*, Chen e Agresti-Coull, no que diz respeito às suas probabilidades de cobertura exata, comprimento dos intervalos e localizações intervalares. Para o efeito, foram realizadas simulações para os tamanhos de amostra 10, 30 e 109, cada uma delas para os níveis de confiança habituais 90%, 95% e 99%, usando $J = 5000$ valores de p (não arredondados) gerados aleatoriamente a partir da distribuição uniforme $[0, 0.5]$.

Os resultados das medidas de avaliação de probabilidade de cobertura (R_{mean} , R_{min} , R_ξ), de comprimento de intervalo (L_{mean}), de probabilidade de não-cobertura (MNR_{mean} , DNR_{mean}) e do índice de localização intervalar (Q_{mean}), referentes aos ICs acima mencionados, são, para cada nível de confiança, apresentados nas Tabelas 1.2 a 1.4. A leitura destas tabelas pode ser sintetizada como se segue.

Nível de confiança 95% (Tabela 1.2)

- Os ICs produzidos pelo método de Wald clássico estão entre os mais estreitos, independentemente do tamanho da amostra ($n = 10, 30, 109$), o que se deve ao facto de o método ser muito liberal (os valores de R_{mean} são muito inferiores ao nível nominal 95%). É o método que tem mais falhas liberais, sendo os seus valores de $R_{93\%}$ demasiado altos, mesmo para amostras grandes (caso em que $R_{93\%} = 19.1\%$). Consequentemente, os seus valores de R_{min} são baixos. A localização intervalar tende a ser extremamente distal, independentemente do tamanho da amostra;
- O método de Wilson-score é ligeiramente conservativo, independentemente do tamanho da amostra. É um método que apresentou algumas falhas, mesmo para $n = 109$ (caso em que $R_{93\%} = 0.8\%$). Dependendo do tamanho da amostra, a localização intervalar tende a ser extremamente mesial ($n = 10$), demasiado mesial ($n = 30$) ou satisfatória ($n = 109$);
- O método de Wilson-score-Yu é ligeiramente conservativo. Os seus valores de R_{mean} são idênticos aos valores de R_{mean} do método de Wilson-score. É um método que apresentou sempre menos falhas do que o método de Wilson-score e, no caso $n = 109$, não apresentou mesmo quaisquer falhas. A localização intervalar revelou-se semelhante à do método de Wilson-score, mas com valores de MNR_{mean} e DNR_{mean} mais próximos entre si;
- O método de Böhning-Viwat. é demasiado liberal para $n = 10$, ligeiramente liberal para $n = 30$ e ligeiramente conservativo para $n = 109$. Este método nunca falhou para $n = 109$ e, nos casos $n = 10$ e $n = 30$, só o método de Wald clássico o suplanta em percentagem de falhas. Dependendo do tamanho da amostra, a localização intervalar tende a ser extremamente mesial ($n = 10$), demasiado mesial ($n = 30$) ou satisfatória ($n = 109$);
- Os ICs produzidos pelo método de Borkowf estão entre os mais largos, para o que contribuiu o facto de o método ser o mais conservativo de todos para $n = 10$ e $n = 30$ e um pouco conservativo para $n = 109$. Este método nunca falhou. A localização intervalar revelou-se sempre satisfatória, característica que se acentuou ainda mais no caso $n = 10$;
- O método de Andrés *et al.* é muito conservativo. A sua percentagem de falhas para $n = 10$ é relativamente baixa ($R_{93\%} = 1.1\%$) e não apresenta falhas para $n = 30$ ou

Tabela 1.2: Resultados das medidas de avaliação para os ICs obtidos através dos diferentes métodos, para $p \in]0, 0.5]$, $n = 10, 30, 109$ e $1 - \alpha = 95\%$.

Método	R_{mean}	R_{min}	$R_{93\%}$	L_{mean}	MNR_{mean}	DNR_{mean}	Q_{mean}	Loc. Intervalar
$1 - \alpha = 95\%$	(%)	(%)	(%)		(%)	(%)		
$n = 10$								
Wald clássico	76.9	0.1	93.7	0.40	21.15	1.94	0.916	extremamente distal
Wilson-score	95.4	83.5	13.9	0.44	0.90	3.70	0.195	extremamente mesial
Wilson-score-Yu	95.5	89.9	13.7	0.43	1.07	3.39	0.240	extremamente mesial
Böhning-Viwat.	91.2	71.8	59.5	0.39	0.96	7.80	0.110	extremamente mesial
Borkowf	98.1	94.5	0.0	0.52	1.02	0.91	0.528	satisfatória
Andrés <i>et al.</i>	96.9	92.4	1.1	0.48	0.08	3.03	0.026	extremamente mesial
Chen	96.5	92.4	1.1	0.46	0.51	3.03	0.143	extremamente mesial
Agresti-Coull	96.4	91.7	2.6	0.46	0.47	3.13	0.130	extremamente mesial
$n = 30$								
Wald clássico	87.4	0.3	54.8	0.27	10.99	1.64	0.870	extremamente distal
Wilson-score	95.2	84.0	4.8	0.27	1.51	3.26	0.316	demasiado mesial
Wilson-score-Yu	95.4	92.1	3.9	0.27	1.66	2.99	0.358	demasiado mesial
Böhning-Viwat.	94.5	91.2	12.4	0.26	1.47	4.06	0.266	demasiado mesial
Borkowf	97.0	94.2	0.0	0.30	1.86	1.11	0.626	satisfatória
Andrés <i>et al.</i>	96.8	94.9	0.0	0.30	0.45	2.79	0.139	extremamente mesial
Chen	96.0	93.4	0.0	0.28	1.21	2.79	0.302	demasiado mesial
Agresti-Coull	96.0	93.4	0.0	0.28	1.15	2.89	0.285	demasiado mesial
$n = 109$								
Wald clássico	92.4	1.3	19.1	0.15	5.88	1.72	0.774	extremamente distal
Wilson-score	95.1	84.6	0.8	0.15	1.94	2.94	0.398	satisfatória
Wilson-score-Yu	95.2	93.0	0.0	0.15	2.04	2.75	0.426	satisfatória
Böhning-Viwat.	95.1	93.4	0.0	0.15	1.87	3.02	0.383	satisfatória
Borkowf	96.2	94.4	0.0	0.16	2.32	1.45	0.616	satisfatória
Andrés <i>et al.</i>	96.3	94.5	0.0	0.16	1.02	2.68	0.276	demasiado mesial
Chen	95.5	93.8	0.0	0.15	1.80	2.68	0.402	satisfatória
Agresti-Coull	95.5	93.9	0.0	0.15	1.75	2.74	0.390	satisfatória

$n = 109$. A localização intervalar, dependendo do tamanho da amostra, tende a ser extremamente mesial ($n = 10$ ou $n = 30$) ou demasiado mesial ($n = 109$);

- O método de Chen é conservativo para $n = 10$ ou $n = 30$ e ligeiramente conservativo para $n = 109$. Para $n = 10$ e $n = 30$, os comprimentos dos ICs são, em média, ligeiramente menores do que os dos ICs de Andrés *et al.* e ligeiramente maiores do que os dos ICs de Wilson-score e Wilson-score-Yu. A localização intervalar, dependendo do tamanho da amostra, tende a ser extremamente mesial ($n = 10$), demasiado mesial ($n = 30$) ou satisfatória ($n = 109$);
- O método de Agresti-Coull tem um desempenho idêntico ao método de Chen, como seria de esperar. A localização intervalar é semelhante em ambos os métodos, mas com valores de Q_{mean} ligeiramente inferiores no método de Agresti-Coull.

Nível de confiança 90% (Tabela 1.3)

- O método de Wald clássico apresenta, para este nível de confiança, o mesmo desempenho que apresenta para o nível de confiança 95%, com exceção da localização intervalar, que passa a ser demasiado distal para $n = 109$;
- O método de Wilson-score mantém-se ligeiramente conservativo, tendo mais falhas para este nível de confiança do que para o nível de confiança 95%. Para $n = 109$ a percentagem de falhas é $R_{88\%} = 3.6\%$. Ainda relativamente ao nível de confiança 95%, a localização intervalar continua a manter-se satisfatória para $n = 109$, mas passa a ser demasiado mesial para $n = 10$ e satisfatória para $n = 30$;
- O método de Wilson-score-Yu mantém-se ligeiramente conservativo, tendo agora mais falhas do que o método de Wilson-score para $n = 10$ e $n = 30$. A percentagem de falhas para este nível de confiança é também superior ao que tinha para o nível de confiança 95%. Para $n = 109$ a percentagem de falhas é $R_{88\%} = 3.3\%$. A localização intervalar é semelhante à do método de Wilson-score, mas com valores de Q_{mean} ligeiramente superiores;
- O método de Böhning-Viwat., para este nível de confiança, é ligeiramente liberal para $n = 109$, o que representa uma alteração relativamente ao nível de confiança de 95%, e mantém-se demasiado liberal para $n = 10$ e ligeiramente liberal para $n = 30$. A percentagem de falhas deste método aumenta para este nível de confiança, sendo suplantada apenas pela do método de Wald clássico. Para $n = 109$ a percentagem de falhas é 7.7%.

Tabela 1.3: Resultados das medidas de avaliação para os ICs obtidos através dos diferentes métodos, para $p \in]0, 0.5]$, $n = 10, 30, 109$ e $1 - \alpha = 90\%$.

Método	R_{mean}	R_{min}	$R_{88\%}$	L_{mean}	MNR_{mean}	DNR_{mean}	Q_{mean}	Loc. Intervalar
$1 - \alpha = 90\%$	(%)	(%)	(%)		(%)	(%)		
$n = 10$								
Wald clássico	73.5	0.1	76.3	0.35	22.88	3.65	0.862	extremamente distal
Wilson-score	91.0	79.6	17.0	0.37	2.80	6.16	0.313	demasiado mesial
Wilson-score-Yu	91.1	81.9	18.0	0.37	3.01	5.92	0.337	demasiado mesial
Böhning-Viwat.	81.3	0.0	61.8	0.33	1.83	16.83	0.098	extremamente mesial
Borkowf	96.3	89.0	0.0	0.46	1.73	2.01	0.463	satisfatória
Andrés <i>et al.</i>	94.1	88.1	0.0	0.42	0.51	5.41	0.086	extremamente mesial
Chen	92.7	85.4	4.5	0.39	1.94	5.41	0.264	demasiado mesial
$n = 30$								
Wald clássico	83.1	0.3	62.7	0.22	13.43	3.46	0.795	extremamente distal
Wilson-score	90.6	80.4	10.9	0.23	3.67	5.69	0.392	satisfatória
Wilson-score-Yu	90.7	82.9	11.4	0.23	3.81	5.51	0.409	satisfatória
Böhning-Viwat.	88.3	67.4	41.0	0.22	2.67	9.04	0.228	extremamente mesial
Borkowf	94.3	89.6	0.0	0.26	3.18	2.54	0.556	satisfatória
Andrés <i>et al.</i>	93.2	89.6	0.0	0.25	1.58	5.23	0.232	extremamente mesial
Chen	91.6	85.9	6.3	0.23	3.20	5.23	0.379	satisfatória
$n = 109$								
Wald clássico	87.7	1.3	23.8	0.12	8.55	3.79	0.693	demasiado distal
Wilson-score	90.2	81.0	3.6	0.12	4.35	5.47	0.443	satisfatória
Wilson-score-Yu	90.2	85.6	3.3	0.12	4.45	5.35	0.454	satisfatória
Böhning-Viwat.	89.8	81.0	7.7	0.12	3.53	6.66	0.346	demasiado mesial
Borkowf	92.5	89.8	0.0	0.13	4.18	3.29	0.559	satisfatória
Andrés <i>et al.</i>	92.1	89.1	0.0	0.13	2.74	5.18	0.346	demasiado mesial
Chen	90.7	87.8	0.2	0.12	4.11	5.18	0.442	satisfatória

A localização intervalar torna-se extremamente mesial para $n = 30$ e demasiado mesial para $n = 109$, mantendo-se extremamente mesial para $n = 10$;

- O método de Borkowf apresenta, para este nível de confiança, o mesmo desempenho que apresenta para o nível de confiança 95%;
- O método de Andrés *et al.* apresenta, para este nível de confiança, o mesmo desempenho que apresenta para o nível de confiança 95%, com exceção da percentagem de falhas para $n = 10$, que agora é nula;
- O método de Chen apresenta, para este nível de confiança, o mesmo desempenho que apresenta para o nível de confiança 95%, com exceção da localização intervalar, que passa a ser demasiado mesial para $n = 10$ e satisfatória para $n = 30$ e $n = 109$.

Nível de confiança 99% (Tabela 1.4)

- O método de Wald clássico apresenta, para este nível de confiança, um desempenho semelhante ao que apresenta para o nível de confiança 95%;
- O método de Wilson-score torna-se ligeiramente liberal, tendo agora menos falhas do que para os níveis de confiança 90% e 95%. Para $n = 109$ a percentagem de falhas é $R_{97\%} = 0.6\%$. Relativamente ao nível de confiança 95%, a localização intervalar continua a manter-se extremamente mesial para $n = 10$ e $n = 30$ e passa a ser demasiado mesial para $n = 109$;
- O método de Wilson-score-Yu, para este nível de confiança, é ligeiramente liberal para $n = 10$, o que representa uma alteração relativamente aos níveis de confiança 90% e 95%, e mantém-se ligeiramente conservativo para $n = 30$ e $n = 109$. A percentagem de falhas para este nível de confiança é nula.

A localização intervalar é similar à obtida para o nível de confiança 95%, mas com os valores de Q_{mean} mais afastados de 0.5;

- O método de Böhning-Viwat. apresenta, para este nível de confiança, um desempenho semelhante ao que apresenta para o nível de confiança 95% em termos de R_{mean} . A percentagem de falhas para este nível de confiança é nula para $n = 30$ e $n = 109$. A localização intervalar mantém-se extremamente mesial para $n = 10$ e torna-se satisfatória para $n = 30$ e $n = 109$;

Tabela 1.4: Resultados das medidas de avaliação para os ICs obtidos através dos diferentes métodos, para $p \in]0, 0.5]$, $n = 10, 30, 109$ e $1 - \alpha = 99\%$.

Método	R_{mean}	R_{min}	$R_{97\%}$	L_{mean}	MNR_{mean}	DNR_{mean}	Q_{mean}	Loc. Intervalar
$1 - \alpha = 99\%$	(%)	(%)	(%)		(%)	(%)		
$n = 10$								
Wald clássico	80.0	0.1	91.7	0.50	19.29	0.70	0.965	extremamente distal
Wilson-score	98.7	88.8	6.0	0.54	0.06	1.20	0.046	extremamente mesial
Wilson-score-Yu	98.9	97.2	0.0	0.54	0.12	0.95	0.111	extremamente mesial
Böhning-Viwat.	98.1	95.7	13.1	0.50	0.29	1.64	0.150	extremamente mesial
Borkowf	99.5	97.5	0.0	0.62	0.32	0.23	0.581	satisfatória
Andrés <i>et al.</i>	99.2	96.8	0.4	0.58	0.00	0.81	0.000	extremamente mesial
Chen	99.2	96.8	0.4	0.57	0.02	0.81	0.018	extremamente mesial
$n = 30$								
Wald clássico	91.3	0.3	46.9	0.34	8.41	0.33	0.962	extremamente distal
Wilson-score	98.9	89.3	2.2	0.35	0.18	0.93	0.164	extremamente mesial
Wilson-score-Yu	99.1	98.3	0.0	0.35	0.25	0.70	0.262	demasiado mesial
Böhning-Viwat.	98.9	97.4	0.0	0.34	0.43	0.70	0.382	satisfatória
Borkowf	99.2	97.3	0.0	0.38	0.61	0.20	0.756	extremamente distal
Andrés <i>et al.</i>	99.3	98.5	0.0	0.39	0.02	0.67	0.029	extremamente mesial
Chen	99.2	98.5	0.0	0.36	0.12	0.67	0.149	extremamente mesial
$n = 109$								
Wald clássico	96.4	1.3	16.8	0.19	3.28	0.29	0.919	extremamente distal
Wilson-score	98.9	88.9	0.6	0.19	0.30	0.75	0.284	demasiado mesial
Wilson-score-Yu	99.1	98.7	0.0	0.19	0.35	0.59	0.373	satisfatória
Böhning-Viwat.	99.0	98.5	0.0	0.19	0.49	0.48	0.503	satisfatória
Borkowf	99.1	97.3	0.0	0.20	0.68	0.23	0.749	extremamente distal
Andrés <i>et al.</i>	99.3	99.0	0.0	0.21	0.10	0.59	0.146	extremamente mesial
Chen	99.1	98.8	0.0	0.19	0.26	0.59	0.303	demasiado mesial

- O método de Borkowf apresenta, para este nível de confiança, o mesmo desempenho que apresenta para o nível de confiança 95%, com exceção da localização intervalar, que passa a ser extremamente distal para $n = 30$ e $n = 109$;
- O método de Andrés *et al.* deixa de ser muito conservativo e torna-se ligeiramente conservativo para este nível de confiança. A percentagem de falhas para $n = 10$ ($R_{97\%} = 0.4\%$) diminui relativamente ao nível de confiança 95% e aumenta relativamente ao nível de confiança 90%. À semelhança do que acontece para os níveis de confiança 90% e 95%, a percentagem de falhas continua a ser nula para $n = 30$ e $n = 109$. A localização intervalar tende a ser extremamente mesial, independentemente do tamanho da amostra;
- O método de Chen passa a ser ligeiramente conservativo, independentemente do tamanho da amostra. Em termos do comprimento dos intervalos, mantém-se a avaliação feita para o nível de confiança 95%. A localização intervalar tende a ser extremamente mesial para $n = 10$ e $n = 30$ e demasiado mesial para $n = 109$.

A análise conjunta das Tabelas 1.2 a 1.4 permite constatar que, para o nível de confiança 90%, a maioria dos métodos segue uma tendência similar à verificada para o nível de confiança 95% no que diz respeito à probabilidade de cobertura. O mesmo não acontece para o nível de confiança 99%. Em relação à percentagem de falhas, verifica-se um aumento para o nível de confiança 90% e uma diminuição para o nível de confiança 99%. A Figura 1.9 ilustra a localização intervalar dos vários métodos para os diferentes níveis de confiança. As localizações intervalares que se situam entre as duas linhas vermelhas horizontais são consideradas satisfatórias. Aquelas que se situam entre as linhas vermelhas e as linhas pretas horizontais, são consideradas com sendo demasiado mesiais ou demasiado distais. Finalmente, as que se situam fora das linhas pretas horizontais são consideradas extremamente mesiais ou extremamente distais. Verifica-se que a localização dos ICs é muito similar para os níveis de confiança 95% e 90%, sobretudo para $n = 109$.

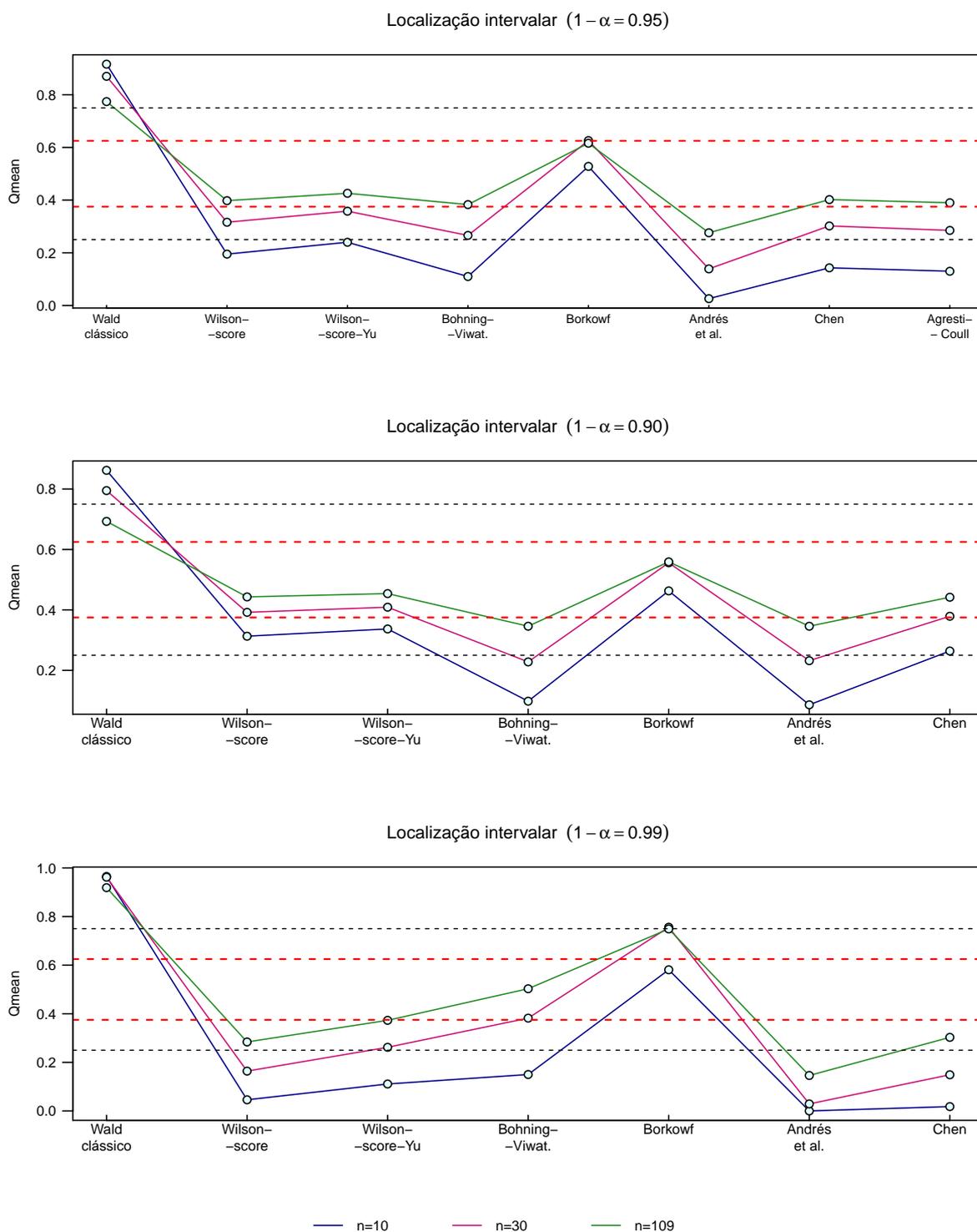


Figura 1.9: Representação gráfica da localização intervalar dos vários métodos para $n = 10, 30, 109$, para os diferentes níveis de confiança 95%, 90% e 99%.

1.8 Recomendações para a seleção do melhor método

De acordo com os critérios estabelecidos na Seção 1.6, e tendo em consideração o tamanho da amostra, recomendam-se para o nível de confiança 95% e $n = 10$ os métodos de Chen, Andrés *et al.* e Agresti-Coull, pois são os que mostram maior tendência para produzir as menores percentagens de falhas e não são excessivamente conservativos. A localização intervalar é extremamente mesial, sendo-o ainda mais para o método de Andrés *et al.*, o qual tem a capacidade de lidar com observações extremas. Para $n = 30$ recomendam-se os métodos de Chen e Agresti-Coull, pois apesar de serem algo conservativos ($R_{\text{mean}} = 96.0\%$), não apresentam falhas, os comprimentos dos intervalos não são excessivamente largos quando comparados com o comprimento dos ICs produzidos pelo método de Wald clássico e a localização intervalar é demasiado mesial. Finalmente, para $n = 109$ recomendam-se os métodos de Böhning-Viwat., Wilson-score-Yu, Chen e Agresti-Coull. Estes métodos possuem um desempenho similar. A cobertura média está próxima do nível nominal ($95.1\% \leq R_{\text{mean}} \leq 95.5\%$), não apresentam falhas, os comprimentos dos intervalos são idênticos e a localização intervalar é satisfatória. O método de Borkowf, apesar de não apresentar falhas, não é recomendado para $n = 10$ ou $n = 30$ para os níveis de confiança 90% e 95%, pois é um método muito conservativo. Na Tabela 1.5 são apresentados os métodos recomendados, por ordem decrescente de importância, para uma proporção e para os três níveis de confiança.

Tabela 1.5: Recomendação de métodos para uma proporção.

Métodos recomendados, por ordem decrescente de importância			
n	95%	90%	99%
10	Chen, Andrés <i>et al.</i> e Agresti-Coull	Andrés <i>et al.</i> e Chen	Borkowf, Wilson-score-Yu e Chen
30	Chen e Agresti-Coull	Andrés <i>et al.</i> e Chen	Wilson-score-Yu, Chen, Borkowf e Andrés <i>et al.</i>
109	Böhning-Viwat., Wilson-score-Yu, Chen e Agresti-Coull	Andrés <i>et al.</i> , Borkowf e Chen	Böhning-Viwat., Chen, Wilson-score-Yu e Andrés <i>et al.</i>

1.9 Exemplo de aplicação

Yu *et al.* (2012) citam um exemplo referente a dados reais que descrevem características de algumas pontes Americanas. De entre todas as 109 pontes investigadas, 16 eram de madeira e as restantes de ferro e aço. Na Tabela 1.6 encontram-se os resultados dos ICs para a proporção de pontes de madeira, obtidos através dos vários métodos para diferentes níveis de confiança.

Tabela 1.6: ICs para a proporção de pontes de madeira, usando oito métodos. Níveis de confiança 95%, 90% e 99%.

Método	IC-95%	IC-90%	IC-99%
Wald clássico] 0.0804, 0.2132 [] 0.0910, 0.2025 [] 0.0595, 0.2341 [
Wilson-score] 0.0924, 0.2252 [] 0.0996, 0.2111 [] 0.0799, 0.2542 [
Wilson-score-Yu] 0.0915, 0.2243 [] 0.0992, 0.2106 [] 0.0774, 0.2517 [
Böhning-Viwat.] 0.0930, 0.2256 [] 0.1037, 0.2149 [] 0.0722, 0.2464 [
Borkowf] 0.0796, 0.2221 [] 0.0902, 0.2112 [] 0.0589, 0.2433 [
Andrés <i>et al.</i>] 0.0914, 0.2263 [] 0.0990, 0.2117 [] 0.0777, 0.2564 [
Chen] 0.0914, 0.2263 [] 0.0990, 0.2117 [] 0.0777, 0.2564 [
Agresti-Coull] 0.0918, 0.2268 [

Em relação ao comprimento dos intervalos e para o mesmo nível de confiança, conclui-se que os ICs obtidos pelos métodos Wald clássico, Wilson-score, Wilson-score-Yu e Böhning-Viwat. têm valores aproximados e são os que possuem o menor comprimento. O IC de Borkowf é o que possui um comprimento maior. Os restantes intervalos, Chen, Agresti-Coull e Andrés *et al.*, possuem comprimentos semelhantes entre si. De salientar que os ICs de Chen e Andrés *et al.* são iguais, visto não existirem observações extremas.

De acordo com a Tabela 1.5, recomendam-se os seguintes ICs para a proporção de pontes de madeira: IC] 0.0930, 0.2256 [com 95% de confiança (método de Böhning-Viwat.), IC] 0.0990, 0.2117 [com 90% de confiança (método de Andrés *et al.*) e IC] 0.0722, 0.2464 [com 99% de confiança (método de Böhning-Viwat.).

Capítulo 2

Intervalos de confiança para uma combinação linear de duas proporções

Sejam $X_{i1}, X_{i2}, \dots, X_{in_i}$, com $i = 1, 2$, duas amostras aleatórias independentes de dimensões n_i retiradas de duas populações com distribuições de Bernoulli de parâmetros p_i . Tem-se então

$$X_{ij} \sim \text{Bern}(p_i) \text{ e } X_i = \sum_{j=1}^{n_i} X_{ij} \sim \text{Bin}(n_i, p_i), \quad i = 1, 2.$$

O valor esperado de X_i é $E(X_i) = n_i p_i$ e a sua variância é $v(X_i) = n_i p_i (1 - p_i)$. O estimador de ML da proporção populacional p_i , dado por

$$\hat{p}_i = \frac{X_i}{n_i}, \quad i = 1, 2,$$

é um estimador não enviesado e consistente de p_i . As estimativas empíricas $\hat{p}_i = x_i/n_i$ podem assumir valores que variam de 0 a 1. Uma combinação linear de duas proporções populacionais pode ser expressa por

$$L = \beta_1 p_1 + \beta_2 p_2, \quad (2.1)$$

onde os coeficientes β_1 e β_2 , reais e não nulos, são conhecidos e as proporções verdadeiras p_1 e p_2 são desconhecidas. O suporte para L é o intervalo $[\sum_{\beta_i < 0} \beta_i, \sum_{\beta_i > 0} \beta_i]$, uma vez que $\max(L) \leq \sum_{\beta_i > 0} \beta_i$ e $\min(L) \geq \sum_{\beta_i < 0} \beta_i$. O estimador de ML, $\hat{L} = \beta_1 \hat{p}_1 + \beta_2 \hat{p}_2$, é um estimador não enviesado e consistente de L . Atendendo ao Teorema do Limite Central,

para n_1 e n_2 grandes e p_1 e p_2 não muito próximos da fronteira, a distribuição de \hat{L} será aproximadamente normal, $\hat{L} \stackrel{a}{\sim} N(L, v(\hat{L}))$, com variância

$$v(\hat{L}) = \beta_1^2 \frac{p_1(1-p_1)}{n_1} + \beta_2^2 \frac{p_2(1-p_2)}{n_2}. \quad (2.2)$$

Suponha-se que se pretende realizar o teste bilateral

$$H_0 : L = \lambda_0 \text{ vs } H_1 : L \neq \lambda_0, \quad (2.3)$$

onde λ_0 é uma constante real pertencente ao suporte $[\sum_{\beta_i < 0} \beta_i, \sum_{\beta_i > 0} \beta_i]$. Os ICs aproximados para L são construídos pela inversão do teste (2.3), isto é, os limites do IC são determinados através da resolução da equação

$$\frac{(\hat{L} - \lambda_0)^2}{v(\hat{L})} = z_{\alpha/2}^2 \quad (2.4)$$

em ordem a λ_0 . A diferença entre duas proporções, $\Delta = p_1 - p_2$, é um caso particular da combinação linear L quando $\beta_1 = 1$ e $\beta_2 = -1$. O suporte de Δ é o intervalo $[-1, 1]$. O estimador de ML, $\hat{\Delta} = \hat{p}_1 - \hat{p}_2$, é um estimador não enviesado e consistente de Δ . A distribuição de $\hat{\Delta}$ será aproximadamente normal, com $E(\hat{\Delta}) = \Delta$ e variância

$$v(\hat{\Delta}) = \frac{p_1(1-p_1)}{n_1} + \frac{p_2(1-p_2)}{n_2}. \quad (2.5)$$

Os ICs aproximados para Δ são construídos pela inversão do teste

$$H_0 : \Delta = \Delta_0 \text{ vs } H_1 : \Delta \neq \Delta_0,$$

onde Δ_0 pertence ao suporte $[-1, 1]$, isto é, os limites do IC são determinados através da resolução da equação

$$\frac{(\hat{\Delta} - \Delta_0)^2}{v(\hat{\Delta})} = z_{\alpha/2}^2 \quad (2.6)$$

em ordem a Δ_0 .

2.1 Intervalo de Wald clássico

O IC de Wald clássico para a diferença entre duas proporções de binomiais independentes, Δ , está estreitamente relacionado com o IC de Wald clássico (1.5) para o caso de uma proporção e partilha das mesmas desvantagens (cobertura fraca, *overshoot* e degenerescência), embora em menor grau (Newcombe, 2013). O IC para Δ é obtido através da estimação da variância (2.5) por

$$\hat{v}(\hat{\Delta}) = \frac{\hat{p}_1(1 - \hat{p}_1)}{n_1} + \frac{\hat{p}_2(1 - \hat{p}_2)}{n_2}.$$

Substituindo $\hat{v}(\hat{\Delta})$ em (2.6) e resolvendo a equação resultante em ordem a Δ_0 , os limites do IC de Wald clássico a $100(1 - \alpha)\%$ de confiança para Δ são dados por

$$\hat{\Delta} \mp z_{\alpha/2} \sqrt{\hat{v}(\hat{\Delta})}. \quad (2.7)$$

Para valores de \hat{p}_i , $i = 1, 2$, próximos dos valores extremos 0 ou 1, o IC tende a ser demasiado estreito. Quando $\hat{p}_i = 0$ ou $\hat{p}_i = 1$, obtém-se um intervalo degenerado da forma $]0, 0[$. Quando $\hat{p}_1 = 1 - \hat{p}_2 = 0$, obtém-se um intervalo degenerado da forma $] - 1, - 1[$. Finalmente, quando $\hat{p}_2 = 1 - \hat{p}_1 = 0$ obtém-se um intervalo degenerado da forma $]1, 1[$. A ocorrência de *overshoot* pode suceder mesmo quando \hat{p}_i é diferente dos valores extremos. Para se exemplificar esta situação, suponha-se que para $n_1 = 15$ e $n_2 = 11$ se observam $x_1 = 2$ e $x_2 = 10$. O IC de Wald clássico (2.7) a 95% de confiança para Δ é $] - 1.01753, - 0.53398[$. Como $\hat{\Delta} \simeq - 0.7758$ está relativamente próximo de -1 , o limite inferior é menor do que -1 . Comportamento similar ocorre quando $\hat{\Delta}$ está próximo de 1, sendo que neste caso o limite superior pode ser maior do que 1.

A expressão do IC de Wald clássico (2.7) estende-se de forma natural ao caso da combinação linear $L = \beta_1 p_1 + \beta_2 p_2$, situação em que a variância (2.2) é estimada por

$$\hat{v}(\hat{L}) = \beta_1^2 \frac{\hat{p}_1(1 - \hat{p}_1)}{n_1} + \beta_2^2 \frac{\hat{p}_2(1 - \hat{p}_2)}{n_2}.$$

Os limites do IC de Wald clássico a $100(1 - \alpha)\%$ de confiança para L serão então dados por

$$\hat{L} \mp z_{\alpha/2} \sqrt{\hat{v}(\hat{L})}. \quad (2.8)$$

2.2 Intervalo de Wald ajustado

O IC de Wald ajustado para a diferença Δ e para a combinação linear L é baseado no estimador de contracção

$$\tilde{p}_i = \frac{X_i + h_i}{n_i + 2h_i}, h_i > 0, i = 1, 2. \quad (2.9)$$

A expressão do intervalo é obtida através da substituição, no IC de Wald clássico (2.7), de $\hat{\Delta}$ por $\tilde{\Delta} = \tilde{p}_1 - \tilde{p}_2$ e da variância $\hat{v}(\hat{\Delta})$ pela variância $\tilde{v}(\tilde{\Delta})$, que corresponde à variância estimada ajustada do estimador $\tilde{\Delta}$, ou seja,

$$\tilde{v}(\tilde{\Delta}) = \frac{\tilde{p}_1(1 - \tilde{p}_1)}{\tilde{n}_1} + \frac{\tilde{p}_2(1 - \tilde{p}_2)}{\tilde{n}_2}, \tilde{n}_i = n_i + 2h_i, i = 1, 2.$$

No caso da combinação linear, a expressão do intervalo é obtida através da substituição, no IC de Wald clássico (2.8), de \hat{L} por $\tilde{L} = \beta_1\tilde{p}_1 + \beta_2\tilde{p}_2$ e da variância $\hat{v}(\hat{L})$ pela variância $\tilde{v}(\tilde{L})$, que corresponde à variância estimada ajustada do estimador \tilde{L} , ou seja,

$$\tilde{v}(\tilde{L}) = \beta_1^2 \frac{\tilde{p}_1(1 - \tilde{p}_1)}{\tilde{n}_1} + \beta_2^2 \frac{\tilde{p}_2(1 - \tilde{p}_2)}{\tilde{n}_2}, \tilde{n}_i = n_i + 2h_i, i = 1, 2.$$

Para cada seleção do valor de h_i obtém-se uma variante distinta do IC de Wald ajustado. Apresentam-se a seguir quatro variantes do método de Wald ajustado. As duas primeiras são frequentemente analisadas na literatura. A terceira variante, proposta inicialmente para combinações lineares de $k > 2$ proporções, é uma extensão da segunda variante aos casos em que existem observações extremas. A quarta variante é proposta nesta tese e leva em consideração na estimação da combinação linear (2.1) o efeito das estimativas encontradas para as proporções p_i .

- Variante de [Agresti e Caffo \(2000\)](#) - estes autores generalizaram o IC de Agresti-Coull (1.15), obtido para uma proporção, ao caso da diferença entre duas proporções. Determinaram experimentalmente, via simulação, que o desempenho do IC de Wald clássico melhora significativamente se forem adicionados um sucesso e uma falha a cada uma das amostras, o que equivale a escolher $h_i = 1$ em (2.9). Os limites do IC de Wald ajustado a 95% de confiança para Δ e L são dados por

$$\tilde{\Delta} \mp z_{0.025} \sqrt{\tilde{v}(\tilde{\Delta})} \quad \text{e} \quad \tilde{L} \mp z_{0.025} \sqrt{\tilde{v}(\tilde{L})},$$

com $\tilde{\Delta} = \tilde{p}_1 - \tilde{p}_2$, $\tilde{L} = \beta_1\tilde{p}_1 + \beta_2\tilde{p}_2$, $\tilde{p}_i = (x_i + 1)/(n_i + 2)$ e $\tilde{n}_i = n_i + 2$.

- A variante de [Chen \(1990\)](#) para uma proporção é generalizada para o caso da diferença entre duas proporções escolhendo-se $h_i = z_{\alpha/2}^2/4$ em (2.9). Os limites do IC de Wald ajustado a $100(1 - \alpha)\%$ de confiança para Δ e L são dados por

$$\tilde{\Delta} \mp z_{\alpha/2} \sqrt{\tilde{v}(\hat{\Delta})} \quad (2.10)$$

e

$$\tilde{L} \mp z_{\alpha/2} \sqrt{\tilde{v}(\hat{L})}, \quad (2.11)$$

com $\tilde{\Delta} = \tilde{p}_1 - \tilde{p}_2$, $\tilde{L} = \beta_1 \tilde{p}_1 + \beta_2 \tilde{p}_2$, $\tilde{p}_i = (x_i + \frac{z_{\alpha/2}^2}{4}) / (n_i + \frac{z_{\alpha/2}^2}{2})$ e $\tilde{n}_i = n_i + \frac{z_{\alpha/2}^2}{2}$.

- Variante de [Martín Andrés et al. \(2011\)](#) - com base na variante proposta por estes autores para o caso de uma combinação linear de $k > 2$ proporções, que tem em consideração a existência de observações extremas (ver Secção 3.6.2), os limites do IC de Wald ajustado a $100(1 - \alpha)\%$ de confiança para Δ e L são dados por

$$\tilde{\Delta} \mp z_{\alpha/2} \sqrt{\tilde{v}(\hat{\Delta})} \quad (2.12)$$

e

$$\tilde{L} \mp z_{\alpha/2} \sqrt{\tilde{v}(\hat{L})}, \quad (2.13)$$

com $\tilde{\Delta} = \tilde{p}_1 - \tilde{p}_2$, $\tilde{L} = \beta_1 \tilde{p}_1 + \beta_2 \tilde{p}_2$, $\tilde{p}_i = (x_i + h_i) / (n_i + 2h_i)$ e $\tilde{n}_i = n_i + 2h_i$. O valor de $h_i, i = 1, 2$, é dado por

$$h_i = \frac{z_{\alpha/2}^2}{2} \left(\mathbf{1}_{\mathcal{A}_i}(x_i) + \frac{1}{2} \right),$$

onde $\mathbf{1}_{\mathcal{A}_i}(\cdot)$ é a função indicatriz do conjunto

$$\mathcal{A}_i = \left\{ x_i \in \{0, n_i\} : (n_i - 2x_i) (\hat{L} - \lambda_0) \beta_i < 0 \right\}, \quad i = 1, 2. \quad (2.14)$$

Note-se que cada conjunto \mathcal{A}_i apenas pode conter uma observação extremal e dependerá de se estar a calcular o limite inferior ($\lambda_0 < \hat{L}$) ou o limite superior ($\lambda_0 > \hat{L}$) do IC. De facto, para o limite inferior (2.13), a condição $\lambda_0 < \hat{L}$ em \mathcal{A}_i é válida e, portanto, \mathcal{A}_i será dado por $\{x_i : (x_i = 0 \wedge \beta_i < 0) \vee (x_i = n_i \wedge \beta_i > 0)\}$. Um raciocínio análogo é válido para o limite superior, onde \mathcal{A}_i é dado por $\{x_i : (x_i = 0 \wedge \beta_i > 0) \vee (x_i = n_i \wedge \beta_i < 0)\}$. No caso da diferença de proporções, para o limite inferior (2.12), a condição $\Delta_0 < \hat{\Delta}$

em \mathcal{A}_i é válida e, portanto, \mathcal{A}_i será dado por $\{x_i : x_1 = n_1 \vee x_2 = 0\}$. Um raciocínio análogo é válido para o limite superior, onde \mathcal{A}_i é dado por $\{x_i : x_1 = 0 \vee x_2 = n_2\}$. No caso de $0 < x_i < n_i$, os ICs de Andrés *et.al* (2.12) e (2.13) coincidem, respetivamente, com os ICs de Chen (2.10) e (2.11).

- Nova variante - É proposta nesta tese uma nova variante (Escudeiro *et al.* 2016), que leva em consideração os pesos β_i das proporções p_i na combinação linear (2.1). O valor de h_i usado no estimador de contracção (2.9) depende de (β_i, n_i) (para mais detalhes ver Secção 3.6.3) e é dado por

$$h_i \simeq \frac{z_{\alpha/2}^2}{2} \left(\mathbf{1}_{\mathcal{A}_i}(x_i) + \frac{\beta_i^2/n_i}{\frac{\beta_1^2}{n_1} + \frac{\beta_2^2}{n_2}} \right),$$

onde $\mathbf{1}_{\mathcal{A}_i}(\cdot)$ é a função indicatriz do conjunto (2.14). Os limites do IC de Wald ajustado a $100(1 - \alpha)\%$ de confiança para L são dados por

$$\tilde{L} \mp z_{\alpha/2} \sqrt{\tilde{v}(\hat{L})}, \tag{2.15}$$

com $\tilde{L} = \beta_1 \tilde{p}_1 + \beta_2 \tilde{p}_2$, $\tilde{p}_i = (x_i + h_i)/(n_i + 2h_i)$ e $\tilde{n}_i = n_i + 2h_i$.

Como referido anteriormente, os diferentes valores de h_i no estimador de contracção (2.9) estabelecem diferentes variantes do IC de Wald ajustado para Δ e L . Observe-se que fazendo $h_i = 0$ no estimador de contracção, tem-se que $\tilde{p}_i = \hat{p}_i$. Esta variante, designada por variante-0, corresponde ao IC de Wald clássico. Na Tabela 2.1 é apresentada uma lista dos valores de h_i acima mencionados e das correspondentes variantes do IC de Wald ajustado na estimação das proporções p_i , $i = 1, 2$.

Tabela 2.1: Valores de h_i para as variantes clássica (variante-0) e ajustada (variantes-1, 2, 3, 4) na estimação de p_i baseada em $\tilde{p}_i = \frac{x_i + h_i}{n_i + 2h_i}$. O símbolo $\mathbf{1}_{\mathcal{A}_i}(\cdot)$ representa a função indicatriz do conjunto (2.14).

	variante-0	variante-1	variante-2	variante-3	variante-4
h_i	0	1	$\frac{z_{\alpha/2}^2}{4}$	$\frac{z_{\alpha/2}^2}{2} \left(\mathbf{1}_{\mathcal{A}_i}(x_i) + \frac{1}{2} \right)$	$\frac{z_{\alpha/2}^2}{2} \left(\mathbf{1}_{\mathcal{A}_i}(x_i) + \frac{\beta_i^2/n_i}{\frac{\beta_1^2}{n_1} + \frac{\beta_2^2}{n_2}} \right)$

A variante-3 é igual à variante-2 quando $0 < x_i < n_i$ para todo o i , $i = 1, 2$. A variante-1 é aproximadamente igual à variante-2 quando $\alpha = 5\%$. A variante-3 é igual à variante-4 quando β_i^2/n_i é uma constante para todo o i . Salienta-se o facto de que na variante-3 e na variante-4 o valor h_i assume valores diferentes quando se calculam os limites dos ICs. Adicionalmente, o valor de h_i na variante-3 e na variante-4 aumenta na presença de observações extremas $x_i \in \{0, n_i\}$. Portanto, quando a verdadeira proporção coincide com o ponto médio do suporte, $p_i = 1/2$, o estimador \tilde{p}_i nestas variantes fará com que as estimativas se situem mais perto da proporção verdadeira, especialmente quando existem observações extremas.

2.3 Abordagem MOVER

Nesta secção apresenta-se a metodologia aplicada por [Newcombe \(1998b\)](#) para a construção do IC para a diferença entre duas proporções de binomiais independentes, a qual se julga ter sido apresentada pela primeira vez por [Howe \(1974\)](#) para intervalos aproximados para a média ou a soma de duas variáveis aleatórias independentes. [Zou et al. \(2009\)](#) designaram esta metodologia por MOVER (método da recuperação das estimativas da variância) e apresentaram uma justificação analítica para a sua aplicabilidade na construção de ICs para a combinação linear de duas proporções binomiais independentes.

A abordagem MOVER é composta essencialmente por duas etapas sequenciais. Na primeira etapa, calculam-se os limites dos ICs para cada proporção p_i , $i = 1, 2$, sem necessidade de especificar o método utilizado. Na segunda etapa, as estimativas das variâncias de \hat{p}_i são recuperadas a partir desses limites e usadas para obter as expressões do IC para a combinação linear $L = \beta_1 p_1 + \beta_2 p_2$, com $\beta_i \in \mathbb{R}$.

Suponha-se, em primeiro lugar, que se pretende construir um IC aproximado para o caso particular $\beta_1 = 1$ e $\beta_2 = -1$, ou seja, para a diferença de proporções $\Delta = p_1 - p_2$. Através da inversão do teste (2.6) e considerando como independentes os estimadores de p_1 e p_2 , os limites inferior (L_{inf}) e superior (L_{sup}) do IC a $100(1 - \alpha)\%$ de confiança para Δ são dados por

$$L_{\text{inf}} = \hat{\Delta} - z_{\alpha/2} \sqrt{v(\hat{p}_1) + v(\hat{p}_2)} \quad \text{e} \quad L_{\text{sup}} = \hat{\Delta} + z_{\alpha/2} \sqrt{v(\hat{p}_1) + v(\hat{p}_2)}, \quad (2.16)$$

onde $\hat{\Delta} = \hat{p}_1 - \hat{p}_2$. As estimativas $\hat{v}(\hat{p}_i)$ das variâncias $v(\hat{p}_i)$, $i = 1, 2$, em (2.16) são calculadas

a partir dos limites $]l_i, u_i[$ dos ICs disponíveis para cada proporção p_i :

$$l_i = \hat{p}_i - z_{\alpha/2} \sqrt{\hat{v}(\hat{p}_i)} \quad \text{e} \quad u_i = \hat{p}_i + z_{\alpha/2} \sqrt{\hat{v}(\hat{p}_i)}. \quad (2.17)$$

Devido à relação existente entre os testes de hipóteses bilaterais e os ICs bilaterais, o intervalo deve conter todos os valores dos parâmetros que não são rejeitados pelo teste. Assim, podem considerar-se os limites L_{inf} e L_{sup} como os valores mínimo e máximo do parâmetro Δ , respetivamente, que satisfazem

$$\frac{(\hat{\Delta} - \Delta)^2}{v(\hat{p}_1) + v(\hat{p}_2)} = z_{\alpha/2}^2.$$

Entre os possíveis valores do parâmetro p_1 , fornecidos pelo IC $]l_1, u_1[$, e do parâmetro p_2 , fornecidos pelo IC $]l_2, u_2[$, tem-se que $l_1 - u_2 < p_1 - p_2 < u_1 - l_2$. Daqui resulta que $l_1 - u_2$ está geralmente mais próximo de L_{inf} do que $\hat{\Delta}$ e $u_1 - l_2$ está mais próximo de L_{sup} do que $\hat{\Delta}$. Deste modo, para obter L_{inf} estima-se $v(\hat{p}_1)$ usando $p_1 = l_1$ e $v(\hat{p}_2)$ usando $p_2 = u_2$. Por outro lado, para obter L_{sup} estima-se $v(\hat{p}_1)$ usando $p_1 = u_1$ e $v(\hat{p}_2)$ usando $p_2 = l_2$. Atendendo às expressões (2.17), a variância estimada para \hat{p}_i em $p_i = l_i$ é dada por

$$\hat{v}(\hat{p}_i) = \frac{(\hat{p}_i - l_i)^2}{z_{\alpha/2}^2}, \quad (2.18)$$

e a variância estimada em $p_i = u_i$ é dada por

$$\hat{v}(\hat{p}_i) = \frac{(u_i - \hat{p}_i)^2}{z_{\alpha/2}^2}. \quad (2.19)$$

Note-se que as estimativas das variâncias (2.18) e (2.19) são diferentes, exceto quando o IC $]l_i, u_i[$ é simétrico em relação a \hat{p}_i . Substituindo estas variâncias estimadas em (2.16), os limites do IC para Δ são dados por

$$\begin{aligned} L_{\text{inf}} &= \hat{\Delta} - z_{\alpha/2} \sqrt{\frac{(\hat{p}_1 - l_1)^2}{z_{\alpha/2}^2} + \frac{(u_2 - \hat{p}_2)^2}{z_{\alpha/2}^2}} \\ &= \hat{p}_1 - \hat{p}_2 - \sqrt{(\hat{p}_1 - l_1)^2 + (u_2 - \hat{p}_2)^2} \end{aligned} \quad (2.20)$$

e

$$\begin{aligned} L_{\text{sup}} &= \hat{\Delta} + z_{\alpha/2} \sqrt{\frac{(u_1 - \hat{p}_1)^2}{z_{\alpha/2}^2} + \frac{(\hat{p}_2 - l_2)^2}{z_{\alpha/2}^2}} \\ &= \hat{p}_1 - \hat{p}_2 + \sqrt{(u_1 - \hat{p}_1)^2 + (\hat{p}_2 - l_2)^2}. \end{aligned} \quad (2.21)$$

Esta abordagem estende-se, de forma natural, para o caso de uma combinação linear de quaisquer duas proporções $L = \beta_1 p_1 + \beta_2 p_2$, com $\beta_i \in \mathbb{R}$. Através da inversão do teste (2.4) e considerando como independentes os estimadores de p_1 e p_2 , os limites L_{inf} e L_{sup} do IC a $100(1 - \alpha)\%$ de confiança para L são dados por

$$L_{\text{inf}} = \hat{L} - z_{\alpha/2} \sqrt{v(\beta_1 \hat{p}_1) + v(\beta_2 \hat{p}_2)} \quad \text{e} \quad L_{\text{sup}} = \hat{L} + z_{\alpha/2} \sqrt{v(\beta_1 \hat{p}_1) + v(\beta_2 \hat{p}_2)}, \quad (2.22)$$

onde $\hat{L} = \beta_1 \hat{p}_1 + \beta_2 \hat{p}_2$. Se $\beta_i > 0$ tem-se que $\beta_i l_i < \beta_i p_i < \beta_i u_i$. Se $\beta_i < 0$ tem-se que $\beta_i u_i < \beta_i p_i < \beta_i l_i$. Deste modo, para qualquer $\beta_i \in \mathbb{R}$, tem-se que

$$\min\{\beta_i l_i, \beta_i u_i\} < \beta_i p_i < \max\{\beta_i u_i, \beta_i l_i\}.$$

Entre os possíveis valores de $\beta_1 p_1$, fornecidos pelo IC $]\min\{\beta_1 l_1, \beta_1 u_1\}, \max\{\beta_1 u_1, \beta_1 l_1\}[$, e de $\beta_2 p_2$, fornecidos pelo IC $]\min\{\beta_2 l_2, \beta_2 u_2\}, \max\{\beta_2 u_2, \beta_2 l_2}[$, tem-se que

$$\min\{\beta_1 l_1, \beta_1 u_1\} + \min\{\beta_2 l_2, \beta_2 u_2\} < \beta_1 p_1 + \beta_2 p_2 < \max\{\beta_1 u_1, \beta_1 l_1\} + \max\{\beta_2 u_2, \beta_2 l_2\}.$$

Daqui resulta que $\min\{\beta_1 l_1, \beta_1 u_1\} + \min\{\beta_2 l_2, \beta_2 u_2\}$ está geralmente mais próximo de L_{inf} do que \hat{L} e $\max\{\beta_1 u_1, \beta_1 l_1\} + \max\{\beta_2 u_2, \beta_2 l_2\}$ está mais próximo de L_{sup} do que \hat{L} . Deste modo, para obter L_{inf} estima-se $v(\beta_1 \hat{p}_1)$ usando $\beta_1 p_1 = \min\{\beta_1 l_1, \beta_1 u_1\}$ e $v(\beta_2 \hat{p}_2)$ usando $\beta_2 p_2 = \min\{\beta_2 l_2, \beta_2 u_2\}$. Por outro lado, para obter L_{sup} estima-se $v(\beta_1 \hat{p}_1)$ usando $\beta_1 p_1 = \max\{\beta_1 u_1, \beta_1 l_1\}$ e $v(\beta_2 \hat{p}_2)$ usando $\beta_2 p_2 = \max\{\beta_2 u_2, \beta_2 l_2\}$. Atendendo ao Teorema do Limite Central,

$$\beta_i \hat{p}_i \sim N(\beta_i p_i, v(\beta_i \hat{p}_i)).$$

Aplicando o princípio da inversão, tem-se

$$\frac{(\beta_i \hat{p}_i - \beta_i p_i)^2}{v(\beta_i \hat{p}_i)} = z_{\alpha/2}^2.$$

A variância estimada para $\beta_i \hat{p}_i$ em $\beta_i p_i = \min\{\beta_i l_i, \beta_i u_i\}$ é dada por

$$\hat{v}(\beta_i \hat{p}_i) = \frac{(\beta_i \hat{p}_i - \min\{\beta_i l_i, \beta_i u_i\})^2}{z_{\alpha/2}^2},$$

e a variância estimada em $\beta_i p_i = \max\{\beta_i u_i, \beta_i l_i\}$ é dada por

$$\hat{v}(\hat{p}_i) = \frac{(\beta_i \hat{p}_i - \max\{\beta_i u_i, \beta_i l_i\})^2}{z_{\alpha/2}^2}.$$

Substituindo estas variâncias estimadas em (2.22), os limites do IC a $100(1-\alpha)\%$ de confiança para a combinação linear L são dados por

$$L_{\text{inf}} = \beta_1 \hat{p}_1 + \beta_2 \hat{p}_2 - \sqrt{[\beta_1 \hat{p}_1 - \min\{\beta_1 l_1, \beta_1 u_1\}]^2 + [\beta_2 \hat{p}_2 - \min\{\beta_2 l_2, \beta_2 u_2\}]^2} \quad (2.23)$$

e

$$L_{\text{sup}} = \beta_1 \hat{p}_1 + \beta_2 \hat{p}_2 + \sqrt{[\beta_1 \hat{p}_1 - \max\{\beta_1 u_1, \beta_1 l_1\}]^2 + [\beta_2 \hat{p}_2 - \max\{\beta_2 u_2, \beta_2 l_2\}]^2}. \quad (2.24)$$

A abordagem MOVER não necessita de quaisquer distribuições específicas subjacentes a \hat{p}_i , mas apenas o conhecimento dos limites dos ICs para cada proporção p_i e, de preferência, que esses ICs tenham níveis de cobertura próximos do nível nominal.

2.4 Intervalo de Newcombe-score

Newcombe (1998b) construiu um IC, aqui designado por IC de Newcombe-score, para a diferença entre duas proporções $\Delta = p_1 - p_2$ usando a abordagem MOVER descrita na secção 2.3. Escolheu como limites $]l_i, u_i[$ dos ICs para cada proporção $p_i, i = 1, 2$, os limites do IC de Wilson-score (1.9), ou seja,

$$l_i = \frac{x_i + z_{\alpha/2}^2/2}{n_i + z_{\alpha/2}^2} - \frac{z_{\alpha/2}}{n_i + z_{\alpha/2}^2} \sqrt{\frac{z_{\alpha/2}^2}{4} + \hat{p}_i (1 - \hat{p}_i) n_i}$$

e

$$u_i = \frac{x_i + z_{\alpha/2}^2/2}{n_i + z_{\alpha/2}^2} + \frac{z_{\alpha/2}}{n_i + z_{\alpha/2}^2} \sqrt{\frac{z_{\alpha/2}^2}{4} + \hat{p}_i (1 - \hat{p}_i) n_i}.$$

Os limites do IC de Newcombe-score a $100(1-\alpha)\%$ de confiança para Δ são dados pelas

expressões (2.20) e (2.21), isto é,

$$L_{\text{inf}} = \hat{\Delta} - \sqrt{(\hat{p}_1 - l_1)^2 + (u_2 - \hat{p}_2)^2} \quad \text{e} \quad L_{\text{sup}} = \hat{\Delta} + \sqrt{(u_1 - \hat{p}_1)^2 + (\hat{p}_2 - l_2)^2}. \quad (2.25)$$

Os limites (2.25) podem ainda ser escritos sob a forma

$$L_{\text{inf}} = \hat{\Delta} - z_{\alpha/2} \sqrt{\frac{l_1(1-l_1)}{n_1} + \frac{u_2(1-u_2)}{n_2}} \quad \text{e} \quad L_{\text{sup}} = \hat{\Delta} + z_{\alpha/2} \sqrt{\frac{u_1(1-u_1)}{n_1} + \frac{l_2(1-l_2)}{n_2}},$$

visto que l_i e u_i são raízes da equação $(\hat{p}_i - p_i)^2 = z_{\alpha/2}^2 \frac{p_i(1-p_i)}{n_i}$, $i = 1, 2$.

Para a combinação linear $L = \beta_1 p_1 + \beta_2 p_2$, com $\beta_i \in \mathbb{R}$, os limites do IC de Newcombe-score a $100(1-\alpha)\%$ de confiança são dados pelas expressões (2.23) e (2.24), as quais podem ser escritas sob a forma

$$L_{\text{inf}} = \hat{L} - z_{\alpha/2} \sqrt{\sum_{\beta_i < 0} \frac{\beta_i^2 u_i(1-u_i)}{n_i} + \sum_{\beta_i > 0} \frac{\beta_i^2 l_i(1-l_i)}{n_i}}$$

e

$$L_{\text{sup}} = \hat{L} + z_{\alpha/2} \sqrt{\sum_{\beta_i < 0} \frac{\beta_i^2 l_i(1-l_i)}{n_i} + \sum_{\beta_i > 0} \frac{\beta_i^2 u_i(1-u_i)}{n_i}}.$$

2.5 Intervalo de Wilson-score-Yu

Seguindo o mesmo raciocínio usado por [Newcombe \(1998b\)](#) quando aplicou a abordagem MOVER para obter um IC para a diferença entre duas proporções $\Delta = p_1 - p_2$, construir-se-á nesta tese um novo IC para Δ , que se designará por Wilson-score-Yu, para o qual serão escolhidos como limites $]l_i, u_i[$ dos ICs para cada proporção p_i , $i = 1, 2$, os limites do IC de Wilson-score-Yu (1.21), ou seja,

$$l_i = \frac{1}{2} + \frac{n_i + z_{\alpha/2}^4/53}{n_i + z_{\alpha/2}^2} \left(\hat{p}_i - \frac{1}{2} \right) - \frac{z_{\alpha/2}}{n_i + z_{\alpha/2}^2} \sqrt{\frac{z_{\alpha/2}^2}{4} + \hat{p}_i(1-\hat{p}_i)n}$$

e

$$u_i = \frac{1}{2} + \frac{n_i + z_{\alpha/2}^4/53}{n_i + z_{\alpha/2}^2} \left(\hat{p}_i - \frac{1}{2} \right) + \frac{z_{\alpha/2}}{n_i + z_{\alpha/2}^2} \sqrt{\frac{z_{\alpha/2}^2}{4} + \hat{p}_i(1-\hat{p}_i)n}.$$

Os limites do IC de Wilson-score-Yu a $100(1 - \alpha)\%$ de confiança para Δ são dados pelas expressões (2.20) e (2.21). Para a combinação linear $L = \beta_1 p_1 + \beta_2 p_2$, com $\beta_i \in \mathbb{R}$, os limites do IC são dados pelas expressões (2.23) e (2.24).

2.6 Intervalo de Peskun

O IC de Peskun para a diferença de proporções $\Delta = p_1 - p_2$ é baseado num método geral para a obtenção de limites de confiança a partir de uma amostra da distribuição amostral do MLE $\hat{\Delta}$. Tendo em conta a distribuição normal limite de $\hat{\Delta}$ e dado um valor observado d_0 de $\hat{\Delta}$, o método permite determinar os candidatos a pontos de mínimo e máximo de Δ como sendo os limites inferior e superior do IC de Peskun a $100(1 - \alpha)\%$ de confiança para Δ . A condição de restrição garante o nível nominal de $1 - \alpha$ para o IC (Peskun 1993).

Será aplicado o método dos multiplicadores de Lagrange para encontrar a solução (valor mínimo e valor máximo) de cada um dos problemas clássicos de programação não-linear de igualdade restrita

$$\begin{aligned} \min/\max_{\mathbf{p}} \quad & \Delta(\mathbf{p}) = p_1 - p_2 \\ \text{sujeito a} \quad & h(\mathbf{p}) = \frac{(d_0 - \Delta)^2}{v(\hat{\Delta})} - z_{\alpha/2}^2 = 0, \end{aligned} \tag{2.26}$$

onde $\Delta : [0, 1] \times [0, 1] \subset \mathbb{R}^2 \rightarrow [-1, 1]$, $h : [0, 1] \times [0, 1] \subset \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}$, $\mathbf{p} = (p_1, p_2)$ e d_0 um valor observado de $\hat{\Delta}$. Os candidatos a soluções do problema (2.26) devem satisfazer portanto as condições:

$$\nabla_{\mathbf{p}} H(\mathbf{p}, \gamma) = \nabla \Delta(\mathbf{p}) - \gamma \nabla h(\mathbf{p}) = 0 \tag{2.27}$$

$$\nabla_{\gamma} H(\mathbf{p}, \gamma) = h(\mathbf{p}) = 0, \tag{2.28}$$

onde $H : [0, 1] \times [0, 1] \times \mathbb{R} \subset \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}$ é a função lagrangeana

$$H(p_1, p_2, \gamma) = \Delta(p_1, p_2) - \gamma h(p_1, p_2).$$

O número real γ é o multiplicador de Lagrange. As condições (2.27) e (2.28) são equivalentes ao sistema

$$\begin{cases} \frac{\partial H}{\partial p_1}(p_1, p_2, \gamma) = 0 \\ \frac{\partial H}{\partial p_2}(p_1, p_2, \gamma) = 0 \\ \frac{\partial H}{\partial \gamma}(p_1, p_2, \gamma) = 0 \end{cases} \Leftrightarrow \begin{cases} \frac{\partial \Delta}{\partial p_1}(p_1, p_2) - \gamma \frac{\partial h}{\partial p_1}(p_1, p_2) = 0 \\ \frac{\partial \Delta}{\partial p_2}(p_1, p_2) - \gamma \frac{\partial h}{\partial p_2}(p_1, p_2) = 0 \\ h(p_1, p_2) = 0 \end{cases}$$

Derivando H em relação às três variáveis, obtém-se

$$\frac{\partial H}{\partial p_1} = 0 \Leftrightarrow 1 - \gamma \left[\frac{2(d_0 - \Delta)}{v(\hat{\Delta})} + \frac{(d_0 - \Delta)^2 (1 - 2p_1)}{v(\hat{\Delta}) n_1} \right] = 0, \quad (2.29)$$

$$\frac{\partial H}{\partial p_2} = 0 \Leftrightarrow 1 - \gamma \left[\frac{2(d_0 - \Delta)}{v(\hat{\Delta})} - \frac{(d_0 - \Delta)^2 (1 - 2p_2)}{v(\hat{\Delta}) n_2} \right] = 0 \quad (2.30)$$

e

$$\frac{\partial H}{\partial \gamma} = 0 \Leftrightarrow \frac{(d_0 - \Delta)^2}{v(\hat{\Delta})} = z_{\alpha/2}^2. \quad (2.31)$$

Substituindo (2.31) nas expressões (2.29) e (2.30), obtêm-se as equações

$$1 = \gamma \left[\frac{2(d_0 - \Delta)}{v(\hat{\Delta})} + z_{\alpha/2}^2 \frac{(1 - 2p_1)}{n_1} \right] \quad (2.32)$$

e

$$1 = \gamma \left[\frac{2(d_0 - \Delta)}{v(\hat{\Delta})} - z_{\alpha/2}^2 \frac{(1 - 2p_2)}{n_2} \right]. \quad (2.33)$$

Subtraindo as expressões (2.32) e (2.33), obtém-se a condição

$$\frac{1 - 2p_1}{n_1} + \frac{1 - 2p_2}{n_2} = 0 \quad (2.34)$$

para todo o $\gamma \neq 0$. Considerando

$$\frac{1 - 2p_1}{n_1} = -\frac{1 - 2p_2}{n_2} \equiv C,$$

onde C uma constante a ser determinada, é possível escrever

$$p_1 = \frac{1 - Cn_1}{2} \quad \text{e} \quad p_2 = \frac{1 + Cn_2}{2}$$

e, por conseguinte,

$$v(\hat{\Delta}) = \frac{1}{4} \left[\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right) - C^2 (n_1 + n_2) \right].$$

Atendendo a que $\Delta = p_1 - p_2 = -C(n_1 + n_2)/2$, tem-se que $C = -2\Delta/(n_1 + n_2)$ e, consequentemente,

$$v(\hat{\Delta}) = \frac{1}{4} \left(\sum_{i=1}^2 \frac{1}{n_i} - \frac{(2\Delta)^2}{n_1 + n_2} \right). \quad (2.35)$$

Substituindo em (2.31) a expressão da variância (2.35), obtém-se a seguinte equação de segundo grau em ordem a Δ :

$$\left(1 + \frac{z_{\alpha/2}^2}{n_1 + n_2} \right) \Delta^2 - 2d_0 \Delta + d_0^2 - \frac{z_{\alpha/2}^2}{4} \sum_{i=1}^2 \frac{1}{n_i} = 0.$$

As duas raízes da equação anterior correspondem aos valores mínimo e máximo da função Δ , pelo que os limites do IC de Peskun a $100(1 - \alpha)\%$ de confiança para Δ são dados (tendo em conta que d_0 é um valor observado de $\hat{\Delta}$) por

$$\frac{n_1 + n_2}{n_1 + n_2 + z_{\alpha/2}^2} \left\{ \hat{\Delta} \mp \frac{z_{\alpha/2}}{2} \sqrt{\frac{n_1 + n_2 + z_{\alpha/2}^2}{n_1 + n_2} \left(\sum_{i=1}^2 \frac{1}{n_i} \right) - \frac{(2\hat{\Delta})^2}{n_1 + n_2}} \right\}. \quad (2.36)$$

Procedendo-se de forma análoga para o caso da combinação linear $L = \beta_1 p_1 + \beta_2 p_2$, com $\beta_i \in \mathbb{R}$ (se necessário, ver derivação para o caso de $k > 2$ na Secção 3.10), os limites do IC de Peskun a $100(1 - \alpha)\%$ de confiança para L são dados por

$$\frac{n_1 + n_2}{n_1 + n_2 + z_{\alpha/2}^2} \left\{ \hat{L} + \frac{z_{\alpha/2}^2 \sum_{i=1}^2 \beta_i}{2(n_1 + n_2)} \mp \frac{z_{\alpha/2}}{2} \sqrt{\frac{n_1 + n_2 + z_{\alpha/2}^2}{n_1 + n_2} \left(\sum_{i=1}^2 \frac{\beta_i^2}{n_i} \right) - \frac{\left(\sum_{i=1}^2 \beta_i - 2\hat{L} \right)^2}{n_1 + n_2}} \right\}$$

Estes limites reduzem-se aos limites (2.36), uma vez que para Δ tem-se que $\sum_{i=1}^2 \beta_i = 0$.

2.7 Intervalos equivariantes

A combinação linear da família de distribuições binomiais independentes

$$\sum_{i=1}^2 \beta_i \text{Bin}(n_i, p_i)$$

é invariante sob a transformação $g(\mathbf{X}) = \mathbf{n} - \mathbf{X}$, com $\mathbf{X} = (X_1, X_2)$ e $\mathbf{n} = (n_1, n_2)$. De facto, considerando $X_i \sim \text{Bin}(n_i, p_i)$, $i = 1, 2$, independentes, tem-se

$$\sum_{i=1}^2 \beta_i X_i \sim \sum_{i=1}^2 \beta_i \text{Bin}(n_i, p_i)$$

e

$$\sum_{i=1}^2 \beta_i (n_i - X_i) \sim \sum_{i=1}^2 \beta_i \text{Bin}(n_i, 1 - p_i).$$

Logo, $\sum_{i=1}^2 \beta_i (n_i - X_i)$ continua a ser uma combinação linear de distribuições binomiais independentes, ou seja, pertence à mesma família que $\sum_{i=1}^2 \beta_i X_i$. O valor de \bar{g} neste contexto é dado por

$$\bar{g}(L) = \sum_{i=1}^2 \beta_i \bar{g}(p_i) = \sum_{i=1}^2 \beta_i (1 - p_i) = \sum_{i=1}^2 \beta_i - L.$$

Diz-se que um IC $S(\mathbf{x})$ para L é equivariante sob g se, para todo o $x_i = 0, 1, \dots, n_i$ e $p_i \in [0, 1]$, se verificar

$$L \in S(\mathbf{x}) \Leftrightarrow \bar{g}(L) \in S(\mathbf{n} - \mathbf{x}).$$

Considerando, por exemplo, um intervalo da forma $S(\mathbf{x}) = [l(\mathbf{x}), u(\mathbf{x})]$, tem-se então que

$$p \in S(\mathbf{x}) \Leftrightarrow l(\mathbf{x}) \leq L \leq u(\mathbf{x}) \Leftrightarrow \sum_{i=1}^2 \beta_i - u(\mathbf{x}) \leq \sum_{i=1}^2 \beta_i - L \leq \sum_{i=1}^2 \beta_i - l(\mathbf{x})$$

e

$$\sum_{i=1}^2 \beta_i - L \in S(\mathbf{n} - \mathbf{x}) \Leftrightarrow l(\mathbf{n} - \mathbf{x}) \leq \sum_{i=1}^2 \beta_i - L \leq u(\mathbf{n} - \mathbf{x}).$$

Logo, o IC $S(\mathbf{x})$ para L é equivariante sob $g(\mathbf{X})$ se e só se

$$l(\mathbf{x}) = \sum_{i=1}^2 \beta_i - u(\mathbf{n} - \mathbf{x}) \quad \text{e} \quad u(\mathbf{x}) = \sum_{i=1}^2 \beta_i - l(\mathbf{n} - \mathbf{x}).$$

Todos os ICs referidos nas Secções 2.1 a 2.6 são equivariantes, pelo que para uma avaliação da cobertura e da localização intervalar será suficiente considerar-se apenas metade do suporte.

2.8 Critérios para avaliação do desempenho dos métodos de ICs

À semelhança do que foi feito para uma proporção, de modo a avaliar e a comparar entre si o desempenho dos métodos descritos nas Secções 2.1 a 2.6 (método de Wald clássico, Wald ajustado, Newcombe-score, Wilson-score-Yu e Peskun), foram calculados, via simulação, as respetivas probabilidades de cobertura exata e comprimentos esperados, e realizados os estudos de localização intervalar de cada um destes ICs.

Probabilidade de cobertura exata e comprimento esperado

Dados os parâmetros n_i e as proporções p_i , a probabilidade de cobertura exata R e o comprimento do intervalo esperado L , para $\Delta = p_1 - p_2$ ou $L = \beta_1 p_1 + \beta_2 p_2$, são definidos por

$$R(L) = \sum_{x_1=0}^{n_1} \sum_{x_2=0}^{n_2} \binom{n_1}{x_1} \binom{n_2}{x_2} p_1^{x_1} (1-p_1)^{n_1-x_1} p_2^{x_2} (1-p_2)^{n_2-x_2} \mathbf{1}_{[l(\mathbf{x};L), u(\mathbf{x};L)]}(L)$$

e

$$L(L) = \sum_{x_1=0}^{n_1} \sum_{x_2=0}^{n_2} \binom{n_1}{x_1} \binom{n_2}{x_2} p_1^{x_1} (1-p_1)^{n_1-x_1} p_2^{x_2} (1-p_2)^{n_2-x_2} (u(\mathbf{x};L) - l(\mathbf{x};L)),$$

onde $\mathbf{1}_{[l(\mathbf{x};L), u(\mathbf{x};L)]}$ é a função indicatriz do IC $[l(\mathbf{x};L), u(\mathbf{x};L)]$ que é obtida a partir do vetor de observações $\mathbf{x} = (x_1, x_2)$, para a combinação linear L . A função indicatriz é igual a 1 se o IC contém L , e a zero caso contrário.

Para a estimação de R e L são realizadas simulações, considerando-se \mathbf{p} como sendo uma matriz com $J \times 2$ proporções, em que cada proporção é gerada aleatoriamente a partir da distribuição uniforme padrão. São calculadas assim J probabilidades de cobertura (R_1, R_2, \dots, R_J)

e J comprimentos de intervalo (L_1, L_2, \dots, L_J) , para cada conjunto de valores (n_i, β_i) e para cada método de IC escolhido. Na representação gráfica das probabilidades de cobertura da diferença de proporções $\Delta = p_1 - p_2$, é frequente fixarem-se os tamanhos das amostras e uma das proporções e representar as probabilidades de cobertura R em função da outra proporção (Agresti e Caffo (2000)) e não em função do parâmetro Δ . Na Figura 2.1, encontram-se

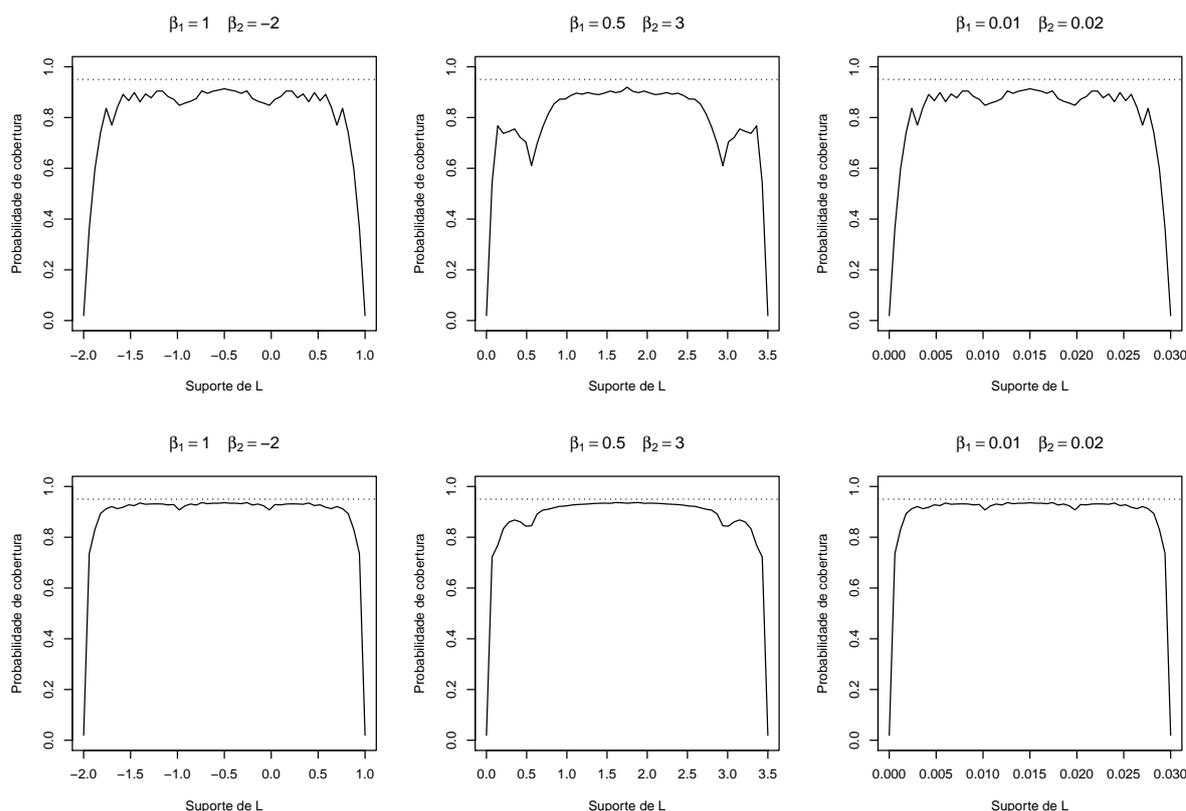


Figura 2.1: Probabilidades de cobertura do IC de Wald clássico para $n_i = (10, 10)$ (gráficos superiores) e $n_i = (30, 30)$ (gráficos inferiores), em função das combinações lineares $L = p_1 - 2p_2$, $L = 0.5p_1 + 3p_2$ e $L = 0.01p_1 + 0.02p_2$. Nível de confiança $1 - \alpha = 95\%$.

representadas as probabilidades de cobertura em função da combinação linear L (em todo o seu suporte), usando o método de Wald clássico e considerando os tamanhos de amostras $n_i = (10, 10)$ e $n_i = (30, 30)$, para cada uma das combinações lineares $L = p_1 - 2p_2$, $L = 0.5p_1 + 3p_2$ e $L = 0.01p_1 + 0.02p_2$. Na representação é bem visível a propriedade da equivariância.

A avaliação do desempenho dos ICs para Δ e para a combinação linear L é feita considerando-se as mesmas medidas usadas para uma proporção, isto é, através da comparação da

média e do mínimo das probabilidades de cobertura (R_{mean} e R_{min}), da média dos comprimentos dos intervalos (L_{mean}) e da percentagem das probabilidades de cobertura inferiores a ξ (R_ξ).

Localização intervalar

Para analisar a localização intervalar para combinações lineares de $k = 2$ proporções, estender-se-á o procedimento para uma proporção sugerido por [Newcombe \(2011\)](#) (ver Secção 1.6). Os ICs apresentados nas Secções 2.1 a 2.6 gozam da propriedade de equivariância, pelo que é suficiente considerar-se apenas metade do suporte. Na diferença de proporções pode, por exemplo, considerar-se sem que haja perda de generalidade, $\Delta \in [0, 1]$. A Tabela 2.2 e a Figura 2.2 mostram como a direção de não-cobertura é definida no caso da avaliação da probabilidade de cobertura para a diferença entre duas proporções.

Tabela 2.2: Classificação da probabilidade de não-cobertura como mesial ou distal para Δ .

Parâmetro	Limite de confiança	Interpretação	Predominância da não-cobertura
$\Delta > 0$	$u < \Delta$	IC demasiado próximo de 0	Distal \equiv Direita
$\Delta \geq 0$	$l > \Delta$	IC demasiado afastado de 0	Mesial \equiv Esquerda

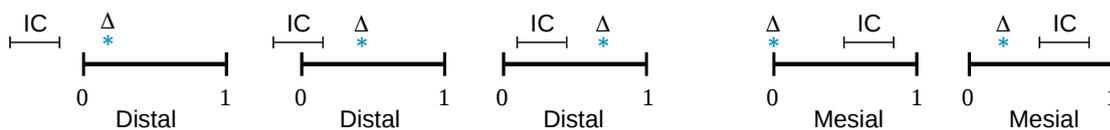


Figura 2.2: Ilustração da não-cobertura mesial e distal para Δ .

As direções mesial e distal são definidas em relação ao verdadeiro valor de Δ . Diz-se que a não-cobertura é mesial sempre que o IC está localizado demasiado distalmente (demasiado afastado de 0) para incluir Δ , e distal sempre que o IC está localizado demasiado mesialmente (demasiado próximo de 0) para incluir Δ . Esta definição é válida independentemente de qual dos limites calculados está mais próximo do centro de simetria do suporte.

As probabilidades MNR e DNR são definidas pelas expressões

$$\text{MNR}(\Delta) = \sum_{x_1=0}^{n_1} \sum_{x_2=0}^{n_2} \binom{n_1}{x_1} \binom{n_2}{x_2} p_1^{x_1} (1-p_1)^{n_1-x_1} p_2^{x_2} (1-p_2)^{n_2-x_2} \mathbf{1}_{\mathcal{M}}(\mathbf{x})$$

e

$$\text{DNR}(\Delta) = \sum_{x_1=0}^{n_1} \sum_{x_2=0}^{n_2} \binom{n_1}{x_1} \binom{n_2}{x_2} p_1^{x_1} (1-p_1)^{n_1-x_1} p_2^{x_2} (1-p_2)^{n_2-x_2} \mathbf{1}_{\mathcal{D}}(\mathbf{x}),$$

onde $\mathbf{1}_{\bullet}$ é a função indicatriz dos conjuntos

$$\mathcal{M} = \{\mathbf{x} : \Delta \geq 0 \wedge l(\mathbf{x}) > \Delta\}$$

e

$$\mathcal{D} = \{\mathbf{x} : \Delta > 0 \wedge u(\mathbf{x}) < \Delta\}.$$

A localização dos ICs para $k = 2$ proporções será caracterizada com base no índice Q (1.23) de acordo com o critério apresentado na Figura 1.8. Contudo, chama-se a atenção para o facto de esta classificação assumir que as probabilidades de não-cobertura MNR e DNR estão equilibradas, o que muitas vezes não acontece para os ICs construídos a partir de amostras pequenas ou quando existem observações extremas. Na Secção 3.12 é apresentada uma adaptação do critério de classificação, que passa a basear-se nos valores individuais de MNR e DNR e que pode ser aplicada, no caso das variantes-3, 4, a combinações lineares de $k = 2$ proporções.

2.9 Simulações realizadas

Foi feito um estudo de simulação para avaliar e comparar os métodos de Wald clássico (variante-0), Wald ajustado (variantes-1, 2, 3, 4), Newcombe-score, Wilson-score-Yu e Peskun, para quaisquer combinações lineares de $k = 2$ proporções binomiais independentes, no que diz respeito às suas probabilidades de cobertura exata, comprimento dos intervalos e localizações intervalares. Para o efeito, foram realizadas simulações considerando-se várias funções lineares, vários tamanhos de amostras e $J = 10000$ conjuntos de proporções binomiais gerados aleatoriamente a partir da distribuição uniforme $[0, 1]$. Assumiram-se os níveis de confiança habituais 90%, 95% e 99%.

Os resultados das medidas de avaliação de probabilidade de cobertura (R_{mean} , R_{min} , R_{ξ}), de comprimento de intervalo (L_{mean}), de probabilidade de não-cobertura (MNR_{mean} , DNR_{mean}) e do índice de localização intervalar (Q_{mean}), referentes aos ICs acima mencionados são apresentados nas Tabelas 2.3 a 2.11. A leitura destas Tabelas pode ser sintetizada como se segue.

ICs de Wald: variantes-0, 1, 2, 3, 4

Nível de confiança 95% (Tabelas 2.3 e 2.4)

- A variante-0 é um pouco liberal para $n_i = (109, 109)$ e muito liberal para os restantes casos (os valores de R_{mean} pertencem ao intervalo 80.3% – 94.0%). É a variante que apresenta a maior percentagem de falhas liberais, mesmo para $n_i = (109, 109)$, caso em que $R_{93\%}$ tem um valor de apenas 1.5% para a diferença de proporções. Os ICs produzidos por esta variante estão entre os mais estreitos. A localização intervalar tende a ser quase sempre satisfatória quando existe equilíbrio entre os pesos e demasiado distal ou extremamente distal quando existe um maior desequilíbrio entre os pesos, isto é, $(\beta_1, \beta_2) = (-2, 1/2)$;
- As variantes-1, 2 são similares em tendência porque $z_{\alpha/2} \simeq 2$. Quando $n_i = (30, 30)$ ou $n_i = (109, 109)$, ambas as variantes são ligeiramente conservativas, praticamente não apresentam falhas e produzem ICs com comprimento idêntico aos dos ICs produzidos pela variante-0. Quando uma das amostras tem tamanho 10 ambas as variantes são algo conservativas, apresentam poucas falhas e produzem ICs com comprimento um pouco mais largo do que os dos ICs produzidos pela variante-0. A localização intervalar tende a ser satisfatória quando o tamanho de pelo menos uma das amostras é 109, demasiado mesial quando o tamanho de pelo menos uma das amostras é 30, e não apresenta uma tendência definida para $n_i = (10, 10)$. De salientar que, independentemente do tamanho das amostras, os valores de Q_{mean} da variante-1 são sempre inferiores aos valores de Q_{mean} da variante-2;
- As variantes-3, 4 são ligeiramente conservativas para $n_i = (109, 109)$, muito conservativas quando o tamanho de uma das amostras é 10 e um pouco conservativas quando o tamanho de uma das amostras é 30 ou 109. A variante-3 apresenta uma proporção mais satisfatória de falhas liberais do que a variante-4, exceto quando se verifica um maior desequilíbrio entre os pesos e o tamanho de pelo menos uma das amostras é 10. Quando $n_i = (30, 30)$ ou $n_i = (109, 109)$, a variante-3 não apresenta falhas. O comprimento dos ICs é um pouco mais largo do que os dos ICs produzidos pelas outras variantes. Os valores de Q_{mean} mostram a ausência de equilíbrio entre as médias das probabilidades de não-cobertura mesial e distal em ambas as variantes, quando o tamanho de uma das amostras é 10. Nestes casos, a localização intervalar tende a ser extremamente mesial ou demasiado mesial. Quando o tamanho de uma das amostras é 109 e o da outra amostra é 30 ou ambas têm tamanho 109, a localização tende a ser sempre satisfatória

Tabela 2.3: Resultados das medidas de avaliação para as variantes-0, 1, 2 do método de Wald. Nível de confiança $1 - \alpha = 95\%$.

Método: Wald	variante-0							variante-1							variante-2							
	$1 - \alpha = 95\%$	R _{mean}	R _{min}	R _{93%}	L _{mean}	MNR _{mean}	DNR _{mean}	Q _{mean}	R _{mean}	R _{min}	R _{93%}	L _{mean}	MNR _{mean}	DNR _{mean}	Q _{mean}	R _{mean}	R _{min}	R _{93%}	L _{mean}	MNR _{mean}	DNR _{mean}	Q _{mean}
n_1/n_2	(%)	(%)	(%)		(%)	(%)		(%)	(%)	(%)		(%)	(%)		(%)	(%)	(%)		(%)	(%)		
$(\beta_1, \beta_2) = (1, -1)$																						
10/10	89.1	2.9	88.5	0.65	6.21	4.71	0.569	96.0	90.4	1.1	0.67	0.95	3.05	0.237	96.0	90.5	1.1	0.67	1.01	3.03	0.250	
10/30	89.5	7.0	93.1	0.53	6.52	3.98	0.621	95.9	89.4	0.4	0.55	1.27	2.81	0.311	95.9	89.4	0.5	0.55	1.33	2.79	0.323	
10/109	86.4	9.5	95.8	0.47	9.63	3.98	0.708	96.1	89.2	1.0	0.50	1.54	2.35	0.395	96.1	89.2	1.4	0.50	1.60	2.35	0.405	
30/30	93.3	8.5	18.0	0.40	3.93	2.77	0.586	95.4	92.4	0.1	0.40	1.58	3.00	0.344	95.4	92.4	0.1	0.40	1.62	2.97	0.353	
30/109	93.1	22.9	22.4	0.32	4.30	2.60	0.624	95.4	93.2	0.0	0.32	1.86	2.71	0.408	95.4	92.6	0.0	0.32	1.91	2.69	0.416	
109/109	94.6	27.5	1.5	0.21	3.03	2.40	0.558	95.1	93.9	0.0	0.21	2.03	2.84	0.417	95.1	93.9	0.0	0.21	2.06	2.81	0.422	
$(\beta_1, \beta_2) = (1/2, 1/2)$																						
10/10	89.0	6.0	88.0	0.32	6.11	4.85	0.557	96.0	90.7	1.1	0.34	0.95	3.07	0.237	96.0	90.7	1.1	0.34	1.01	3.04	0.249	
10/30	89.5	7.7	93.2	0.27	6.46	4.04	0.615	95.9	90.9	0.3	0.28	1.27	2.81	0.311	95.9	89.9	0.5	0.28	1.33	2.79	0.323	
10/109	86.4	11.7	95.9	0.24	9.65	3.91	0.712	96.1	89.7	1.2	0.25	1.54	2.38	0.393	96.0	89.7	1.6	0.25	1.61	2.37	0.404	
30/30	93.3	17.0	18.4	0.20	3.91	2.83	0.580	95.4	92.3	0.0	0.20	1.57	3.00	0.344	95.4	92.3	0.1	0.20	1.62	2.97	0.353	
30/109	93.1	27.8	21.6	0.16	4.29	2.59	0.623	95.4	93.0	0.0	0.16	1.88	2.70	0.410	95.4	93.0	0.0	0.16	1.92	2.68	0.418	
109/109	94.6	49.3	1.6	0.11	3.01	2.42	0.554	95.1	93.6	0.0	0.11	2.03	2.84	0.417	95.1	93.6	0.0	0.11	2.06	2.82	0.422	
$(\beta_1, \beta_2) = (1, 2)$																						
10/10	87.5	6.0	97.9	1.01	9.37	3.12	0.750	96.1	91.0	0.7	1.06	1.18	2.71	0.304	96.1	90.5	0.8	1.06	1.26	2.67	0.320	
10/30	91.7	9.9	59.7	0.73	5.20	3.11	0.626	95.7	91.2	0.3	0.74	1.50	2.83	0.347	95.7	91.0	0.2	0.74	1.55	2.79	0.357	
10/109	90.3	14.2	89.7	0.55	5.54	4.16	0.571	95.8	90.4	0.4	0.56	1.61	2.58	0.385	95.8	90.4	0.4	0.56	1.66	2.57	0.392	
30/30	92.7	17.0	34.0	0.62	5.17	2.16	0.706	95.5	92.4	0.1	0.63	1.88	2.62	0.418	95.5	92.1	0.1	0.63	1.95	2.59	0.430	
30/109	94.0	27.8	7.1	0.41	3.46	2.54	0.577	95.3	92.9	0.0	0.41	1.97	2.75	0.418	95.3	92.9	0.0	0.41	2.01	2.73	0.424	
109/109	94.4	44.1	2.4	0.33	3.52	2.09	0.627	95.2	93.8	0.0	0.33	2.25	2.58	0.467	95.2	93.7	0.0	0.33	2.29	2.55	0.473	
$(\beta_1, \beta_2) = (-2, 1/2)$																						
10/10	84.3	6.0	98.7	0.91	13.2	2.51	0.840	96.2	88.8	3.0	0.97	1.51	2.33	0.393	96.1	88.8	3.8	0.97	1.60	2.31	0.409	
10/30	82.4	8.2	97.8	0.88	15.35	2.22	0.874	96.2	89.1	6.9	0.95	1.59	2.26	0.414	96.1	89.0	9.1	0.95	1.69	2.24	0.430	
10/109	80.3	8.2	94.6	0.87	17.53	2.15	0.891	96.2	89.1	15.0	0.94	1.63	2.22	0.423	96.1	89.0	17.1	0.94	1.72	2.20	0.439	
30/30	91.4	17.0	54.8	0.57	6.79	1.82	0.788	95.6	92.4	0.1	0.58	2.20	2.21	0.498	95.5	91.8	0.2	0.58	2.27	2.19	0.509	
30/109	90.2	22.7	57.4	0.55	8.08	1.72	0.825	95.6	92.6	0.1	0.56	2.30	2.09	0.524	95.6	92.3	0.1	0.56	2.38	2.07	0.535	
109/109	94.0	49.3	9.6	0.30	4.14	1.86	0.690	95.2	93.7	0.0	0.31	2.47	2.31	0.517	95.2	93.7	0.0	0.31	2.51	2.28	0.523	

Tabela 2.4: Resultados das medidas de avaliação para as variantes-3, 4 do método de Wald. Nível de confiança $1 - \alpha = 95\%$.

Método: Wald $1 - \alpha = 95\%$	variante-3							variante-4						
	R _{mean}	R _{min}	R _{93%}	L _{mean}	MNR _{mean}	DNR _{mean}	Q _{mean}	R _{mean}	R _{min}	R _{93%}	L _{mean}	MNR _{mean}	DNR _{mean}	Q _{mean}
n_1/n_2	(%)	(%)	(%)		(%)	(%)		(%)	(%)	(%)		(%)	(%)	
$(\beta_1, \beta_2) = (1, -1)$														
10/10	96.8	91.1	0.5	0.72	0.49	2.71	0.154	96.8	91.1	0.5	0.72	0.49	2.71	0.154
10/30	96.6	91.8	0.1	0.58	0.86	2.57	0.252	96.3	89.8	1.2	0.57	0.85	2.90	0.226
10/109	96.8	89.9	0.7	0.52	1.07	2.11	0.337	96.3	92.3	0.2	0.51	0.92	2.74	0.252
30/30	95.7	93.2	0.0	0.41	1.37	2.93	0.319	95.7	93.2	0.0	0.41	1.37	2.93	0.319
30/109	95.6	93.5	0.0	0.32	1.72	2.65	0.393	95.6	90.9	0.4	0.32	1.52	2.89	0.345
109/109	95.2	94.2	0.0	0.21	1.99	2.81	0.415	95.2	94.2	0.0	0.21	1.99	2.81	0.415
$(\beta_1, \beta_2) = (1/2, 1/2)$														
10/10	96.8	91.3	0.4	0.36	0.49	2.72	0.152	96.8	91.3	0.4	0.36	0.49	2.72	0.152
10/30	96.6	91.7	0.1	0.29	0.86	2.58	0.251	96.3	89.7	1.1	0.29	0.84	2.90	0.224
10/109	96.8	89.7	0.7	0.26	1.08	2.14	0.336	96.3	92.5	0.1	0.25	0.91	2.74	0.249
30/30	95.7	93.1	0.0	0.20	1.37	2.92	0.320	95.7	93.1	0.0	0.20	1.37	2.92	0.320
30/109	95.6	93.6	0.0	0.16	1.72	2.65	0.394	95.6	91.4	0.3	0.16	1.52	2.89	0.344
109/109	95.2	94.2	0.0	0.11	1.99	2.81	0.414	95.2	94.2	0.0	0.11	1.99	2.81	0.414
$(\beta_1, \beta_2) = (1, 2)$														
10/10	96.9	91.4	0.2	1.13	0.57	2.51	0.185	96.6	86.5	2.2	1.12	0.43	2.93	0.127
10/30	96.2	91.6	0.1	0.77	1.17	2.61	0.309	96.3	90.7	0.2	0.77	1.10	2.64	0.295
10/109	96.4	92.6	0.0	0.59	1.29	2.31	0.359	96.1	91.8	0.3	0.58	1.40	2.46	0.362
30/30	95.8	93.3	0.0	0.64	1.67	2.56	0.394	95.7	88.8	0.9	0.64	1.30	2.99	0.303
30/109	95.4	93.8	0.0	0.42	1.87	2.68	0.411	95.4	93.8	0.0	0.42	1.86	2.69	0.409
109/109	95.2	94.3	0.0	0.33	2.22	2.55	0.466	95.2	91.7	0.2	0.34	1.92	2.86	0.402
$(\beta_1, \beta_2) = (-2, 1/2)$														
10/10	97.0	92.0	1.0	1.03	0.78	2.24	0.257	96.7	89.3	0.2	1.01	0.35	2.99	0.105
10/30	96.9	89.7	5.0	1.00	0.86	2.23	0.278	96.6	93.4	0.0	0.98	0.36	3.03	0.107
10/109	96.9	89.0	8.1	0.99	0.89	2.20	0.287	96.6	93.2	0.0	0.96	0.36	3.01	0.107
30/30	95.9	93.2	0.0	0.59	1.95	2.17	0.473	95.9	91.1	0.2	0.59	1.20	2.91	0.292
30/109	95.9	92.6	0.0	0.57	2.05	2.07	0.498	96.0	93.4	0.0	0.58	1.18	2.80	0.296
109/109	95.3	94.3	0.0	0.31	2.44	2.28	0.516	95.3	90.4	0.3	0.31	1.83	2.84	0.392

no caso da variante-3 e demasiado mesial ou satisfatória no caso da variante-4. Uma análise detalhada dos valores de MNR_{mean} e DNR_{mean} permite-nos refinar a classificação do tipo de localização e conjecturar que, independentemente da relação entre MNR_{mean} e DNR_{mean} , a localização dos ICs é mesialmente satisfatória porque os valores de DNR_{mean} estão compreendidos entre 1.88% e 3.12% (ver Secção 3.12). Os valores de DNR_{mean} da variante-4 são iguais ou superiores aos valores de DNR_{mean} da variante-3 em todos os casos (β_i, n_i) considerados. A probabilidade de um IC ser localizado distalmente é muito baixa na maioria dos casos, o que é consistente com a capacidade que estas variantes possuem de lidar com observações extremas.

ICs de Newcombe-score, Wilson-score-Yu e Peskun

Nível de confiança 95% (Tabela 2.5)

- O método de Newcombe-score é ligeiramente conservativo e está entre aqueles que produzem ICs mais estreitos. A maior percentagem de falhas liberais verifica-se nos casos $n_i = (10, 10)$ e $n_i = (10, 30)$ para qualquer dos pesos considerados, e também no caso $n_i = (10, 109)$ quando $\beta_i = (-2, 1/2)$. Quando $n_i = (109, 109)$ ou $n_i = (30, 109)$, este método quase não apresenta falhas e a localização intervalar tende a ser satisfatória ou ligeiramente demasiado mesial. Quando o tamanho de pelo menos uma das amostras é 10 a localização intervalar tende a ser extremamente mesial ou demasiado mesial;
- O método de Wilson-score-Yu é estritamente conservativo na maioria dos casos (valores de $R_{\text{mean}} \geq 95.0\%$), exceto quando se verifica um maior desequilíbrio entre os pesos e $n_i = (10, 109)$, situação em que é ligeiramente liberal. Como esperado, os comprimentos dos ICs são idênticos aos dos ICs de Newcombe-score. A percentagem de falhas para $n_i = (109, 109)$ é relativamente baixa ($R_{93\%} = 0.3\%$), mas é relativamente elevada para $n_i = (10, 10)$. A localização intervalar é idêntica à do método de Newcombe-score;
- O método de Peskun é o que produz ICs mais largos, para o que contribui o facto de este método ser o mais conservativo de todos. É um método que quase nunca apresentou falhas, exceto quando $n_i = (10, 10)$ e existe equilíbrio entre os pesos. A localização intervalar tende a ser ligeiramente demasiado mesial para $n_i = (10, 10)$ e satisfatória para quase todos os restantes casos.

Tabela 2.5: Resultados das medidas de avaliação para os métodos de Newcombe-score, Wilson-score-Yu e Peskun. Nível de confiança $1 - \alpha = 95\%$.

Método: $1 - \alpha = 95\%$	Newcombe-score							Wilson-score-Yu							Peskun						
	R_{mean}	R_{min}	$R_{93\%}$	L_{mean}	MNR_{mean}	DNR_{mean}	Q_{mean}	R_{mean}	R_{min}	$R_{93\%}$	L_{mean}	MNR_{mean}	DNR_{mean}	Q_{mean}	R_{mean}	R_{min}	$R_{93\%}$	L_{mean}	MNR_{mean}	DNR_{mean}	Q_{mean}
n_1/n_2	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
$(\beta_1, \beta_2) = (1, -1)$																					
10/10	95.4	84.8	7.6	0.65	1.12	3.52	0.241	95.1	68.3	10.2	0.65	1.14	3.78	0.232	96.9	84.8	0.7	0.72	1.17	1.95	0.374
10/30	95.3	88.6	1.3	0.54	1.33	3.36	0.283	95.0	69.8	3.6	0.53	1.35	3.61	0.273	97.3	92.5	0.0	0.63	1.09	1.65	0.397
10/109	95.3	89.6	0.5	0.47	1.39	3.30	0.296	94.8	69.8	7.6	0.47	1.44	3.72	0.278	97.6	93.2	0.0	0.62	0.98	1.42	0.407
30/30	95.2	89.3	0.8	0.40	1.61	3.15	0.339	95.1	61.1	1.9	0.40	1.64	3.26	0.335	96.8	91.3	0.1	0.44	1.39	1.84	0.431
30/109	95.2	90.6	0.1	0.32	1.75	3.06	0.364	95.0	72.0	0.7	0.31	1.78	3.18	0.359	97.3	93.6	0.0	0.37	1.21	1.51	0.444
109/109	95.1	90.9	0.1	0.21	2.04	2.87	0.415	95.0	72.5	0.2	0.21	2.05	2.90	0.414	96.7	93.4	0.0	0.24	1.52	1.75	0.465
$(\beta_1, \beta_2) = (1/2, 1/2)$																					
10/10	95.4	86.5	7.3	0.33	1.12	3.51	0.242	95.1	67.6	9.5	0.32	1.14	3.72	0.235	96.9	86.5	0.8	0.36	1.17	1.96	0.374
10/30	95.3	89.0	1.2	0.27	1.31	3.36	0.280	95.1	64.8	3.2	0.27	1.34	3.59	0.272	97.2	92.9	0.0	0.32	1.09	1.67	0.396
10/109	95.3	91.0	0.4	0.24	1.37	3.31	0.292	94.9	68.3	7.0	0.23	1.42	3.72	0.276	97.6	93.7	0.0	0.31	0.99	1.45	0.405
30/30	95.3	88.9	0.8	0.20	1.61	3.14	0.339	95.1	64.7	1.8	0.20	1.64	3.25	0.335	96.8	89.6	0.0	0.22	1.39	1.84	0.430
30/109	95.2	91.3	0.0	0.16	1.74	3.05	0.364	95.1	76.1	0.6	0.16	1.77	3.16	0.360	97.2	93.9	0.0	0.19	1.22	1.53	0.443
109/109	95.1	91.8	0.0	0.11	2.04	2.86	0.416	95.1	86.0	0.1	0.11	2.05	2.89	0.415	96.7	91.8	0.0	0.12	1.52	1.75	0.465
$(\beta_1, \beta_2) = (1, 2)$																					
10/10	95.3	84.7	2.4	1.02	1.06	3.60	0.228	95.0	68.0	5.9	1.01	1.09	3.90	0.218	97.0	92.4	0.1	1.15	0.98	1.97	0.334
10/30	95.3	88.4	1.0	0.73	1.53	3.18	0.324	95.1	64.8	2.2	0.72	1.56	3.32	0.320	96.8	92.8	0.0	0.81	1.32	1.89	0.411
10/109	95.3	91.4	0.3	0.55	1.79	2.92	0.381	95.1	68.3	1.6	0.54	1.86	3.08	0.377	97.3	93.7	0.0	0.67	1.17	1.48	0.442
30/30	95.2	89.7	0.3	0.62	1.57	3.20	0.329	95.1	64.9	1.2	0.62	1.60	3.34	0.324	97.0	93.0	0.0	0.70	1.24	1.79	0.410
30/109	95.2	90.9	0.1	0.41	1.96	2.87	0.405	95.1	72.2	0.3	0.41	1.98	2.93	0.404	96.8	93.2	0.0	0.46	1.46	1.74	0.455
109/109	95.1	92.4	0.0	0.33	2.00	2.90	0.408	95.0	86.1	0.1	0.33	2.02	2.93	0.407	96.9	94.5	0.0	0.38	1.39	1.68	0.453
$(\beta_1, \beta_2) = (-2, 1/2)$																					
10/10	95.3	84.3	2.9	0.92	1.00	3.69	0.213	94.7	68.4	10.3	0.91	1.03	4.22	0.196	97.1	92.2	0.1	1.06	0.86	2.01	0.300
10/30	95.3	84.3	2.1	0.89	0.98	3.67	0.210	94.6	72.2	12.2	0.88	1.01	4.43	0.185	97.5	92.6	0.0	1.14	0.78	1.75	0.309
10/109	95.4	84.3	4.5	0.88	0.97	3.66	0.210	94.4	69.6	14.0	0.87	1.00	4.61	0.179	97.6	94.1	0.0	1.20	0.75	1.61	0.316
30/30	95.2	89.0	0.4	0.57	1.54	3.26	0.321	94.9	67.2	2.6	0.56	1.57	3.51	0.309	97.1	93.5	0.0	0.65	1.14	1.79	0.389
30/109	95.2	90.8	0.2	0.55	1.53	3.25	0.320	94.8	67.2	5.7	0.55	1.56	3.68	0.297	97.4	93.4	0.0	0.68	1.01	1.54	0.396
109/109	95.1	92.3	0.0	0.30	1.97	2.93	0.402	95.0	76.2	0.3	0.30	1.99	3.00	0.398	97.0	94.7	0.0	0.35	1.31	1.65	0.442

ICs de Wald: variantes-0, 1, 2, 3, 4

Nível de confiança 90% (Tabelas 2.6 e 2.7)

- A variante-0 apresenta, para este nível de confiança, um desempenho semelhante ao que apresenta para o nível de confiança 95%;
- As variantes-1, 2 apresentam, para este nível de confiança, um desempenho semelhante ao que apresentam para o nível de confiança 95%, com exceção da percentagem de falhas e da localização intervalar. A percentagem de falhas aumenta para $n_i = (10, 10)$ e $n_i = (30, 30)$, sendo este aumento mais significativo no caso da variante-2. A localização intervalar, no caso da variante-2, passa a ser quase sempre satisfatória;
- As variantes-3, 4 apresentam em quase todas as medidas de avaliação, para este nível de confiança, um desempenho semelhante ao que apresentam para o nível de confiança 95%, com exceção da percentagem de falhas, que aumenta significativamente no caso da variante-3 e diminui ligeiramente no caso da variante-4.

ICs de Newcombe-score, Wilson-score-Yu e Peskun

Nível de confiança 90% (Tabela 2.8)

- O método de Newcombe-score apresenta, para este nível de confiança, um desempenho semelhante ao que apresenta para o nível de confiança 95%, com exceção da localização intervalar, que passa a ser menos demasiado mesial e mais satisfatória;
- O método de Wilson-score-Yu torna-se ligeiramente conservativo para este nível de confiança, tendo agora, exceto no caso $n_i = (10, 10)$, menos falhas do que para o nível de confiança 95%. Os comprimentos dos ICs são idênticos aos dos ICs de Newcombe-score, assim como a localização intervalar;
- O método de Peskun apresenta, para este nível de confiança, um desempenho semelhante ao que apresenta para o nível de confiança 95%, exceto na percentagem de falhas, que aumenta, sobretudo para $n_i = (10, 10)$.

Tabela 2.6: Resultados das medidas de avaliação para as variantes-0, 1, 2 do método de Wald. Nível de confiança $1 - \alpha = 90\%$.

Método: Wald $1 - \alpha = 90\%$	variante-0							variante-1							variante-2						
	R_{mean}	R_{min}	$R_{88\%}$	L_{mean}	MNR_{mean}	DNR_{mean}	Q_{mean}	R_{mean}	R_{min}	$R_{88\%}$	L_{mean}	MNR_{mean}	DNR_{mean}	Q_{mean}	R_{mean}	R_{min}	$R_{88\%}$	L_{mean}	MNR_{mean}	DNR_{mean}	Q_{mean}
n_1/n_2	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
$(\beta_1, \beta_2) = (1, -1)$																					
10/10	84.0	2.9	81.1	0.55	8.86	7.1	0.555	91.6	74.4	5.1	0.57	1.95	6.50	0.231	91.1	83.0	4.0	0.57	2.98	5.89	0.336
10/30	84.5	7.0	93.7	0.45	9.31	6.17	0.601	91.5	85.5	0.8	0.46	2.50	5.99	0.295	91.0	81.9	3.3	0.46	3.47	5.50	0.387
10/109	81.7	9.5	95.1	0.40	12.38	5.90	0.677	92.0	83.1	0.6	0.42	2.89	5.09	0.362	91.3	81.7	6.1	0.42	3.89	4.82	0.447
30/30	88.2	8.5	23.8	0.33	6.60	5.18	0.560	90.7	84.1	1.2	0.34	3.15	6.18	0.337	90.4	86.2	0.7	0.34	3.91	5.66	0.408
30/109	88.1	22.9	24.7	0.27	7.02	4.88	0.590	90.7	86.7	0.1	0.27	3.61	5.68	0.389	90.4	84.9	0.2	0.27	4.32	5.27	0.451
109/109	89.5	27.5	2.2	0.18	5.63	4.83	0.538	90.2	87.8	0.0	0.18	4.04	5.75	0.412	90.1	87.0	0.0	0.18	4.47	5.40	0.452
$(\beta_1, \beta_2) = (1/2, 1/2)$																					
10/10	84.0	6.0	81.7	0.27	8.77	7.25	0.547	91.6	74.6	5.1	0.28	1.95	6.44	0.233	91.2	82.5	3.8	0.28	2.98	5.85	0.337
10/30	84.5	9.9	93.6	0.23	9.27	6.2	0.599	91.5	84.2	0.9	0.23	2.51	5.99	0.295	91.0	80.9	3.1	0.23	3.48	5.49	0.388
10/109	81.7	11.7	95.1	0.20	12.39	5.86	0.679	92.0	85.3	0.5	0.21	2.90	5.10	0.363	91.3	81.8	5.9	0.21	3.91	4.81	0.448
30/30	88.2	17.0	23.9	0.17	6.55	5.24	0.556	90.7	85.6	1.0	0.17	3.13	6.18	0.336	90.4	85.0	0.8	0.17	3.90	5.66	0.408
30/109	88.1	27.6	23.7	0.13	7.01	4.87	0.590	90.7	87.0	0.1	0.13	3.62	5.67	0.389	90.4	85.0	0.2	0.13	4.33	5.26	0.452
109/109	89.5	48.8	2.1	0.09	5.62	4.85	0.537	90.2	86.2	0.0	0.09	4.03	5.75	0.412	90.1	87.8	0.0	0.09	4.47	5.41	0.452
$(\beta_1, \beta_2) = (1, 2)$																					
10/10	82.6	6.0	94.8	0.85	12.15	5.21	0.700	91.9	81.7	2.3	0.89	2.26	5.86	0.278	91.3	80.7	7.3	0.89	3.51	5.20	0.403
10/30	86.6	9.9	67.7	0.61	7.90	5.53	0.588	91.1	83.8	2.3	0.62	2.99	5.94	0.335	90.7	82.8	1.3	0.62	3.86	5.42	0.416
10/109	85.3	14.2	91.1	0.46	8.18	6.56	0.555	91.3	84.7	0.2	0.47	3.28	5.38	0.379	90.9	81.4	1.7	0.47	3.95	5.14	0.434
30/30	87.7	17.0	39.4	0.52	7.98	4.34	0.648	90.8	85.8	0.4	0.53	3.52	5.65	0.384	90.5	84.4	0.5	0.53	4.41	5.08	0.465
30/109	88.9	27.5	8.1	0.34	6.1	4.96	0.552	90.4	85.9	0.1	0.35	3.91	5.65	0.409	90.3	85.1	0.1	0.35	4.43	5.30	0.455
109/109	89.4	43.9	2.0	0.28	6.20	4.40	0.585	90.3	87.9	0.0	0.28	4.30	5.42	0.442	90.1	88.4	0.0	0.28	4.80	5.05	0.488
$(\beta_1, \beta_2) = (-2, 1/2)$																					
10/10	79.8	6.0	95.6	0.77	15.8	4.35	0.784	92.2	84.7	1.6	0.82	2.67	5.1	0.343	91.4	81.2	16.5	0.81	4.08	4.53	0.474
10/30	78.3	8.2	89.9	0.74	17.74	4.00	0.816	92.3	82.4	2.8	0.80	2.78	4.87	0.364	91.4	80.1	26.3	0.80	4.23	4.38	0.491
10/109	76.4	8.2	83.0	0.73	19.68	3.89	0.835	92.4	83.0	8.3	0.79	2.83	4.78	0.372	91.4	81.6	28.2	0.79	4.29	4.32	0.498
30/30	86.6	17.0	57.4	0.48	9.62	3.81	0.717	91.1	85.9	0.3	0.49	3.86	5.02	0.435	90.6	85.4	0.9	0.48	4.88	4.50	0.521
30/109	85.5	22.5	60.6	0.46	10.89	3.61	0.751	91.3	86.5	0.4	0.47	3.97	4.73	0.457	90.7	85.0	1.8	0.47	5.05	4.26	0.543
109/109	89.0	49.2	7.8	0.26	6.91	4.05	0.630	90.4	88.1	0.0	0.26	4.52	5.07	0.471	90.2	86.7	0.0	0.26	5.10	4.68	0.521

Tabela 2.7: Resultados das medidas de avaliação para as variantes-3,4 do método de Wald. Nível de confiança $1 - \alpha = 90\%$.

Método: Wald	variante-3							variante-4							
	R_{mean}	R_{min}	$R_{88\%}$	L_{mean}	MNR_{mean}	DNR_{mean}	Q_{mean}	R_{mean}	R_{min}	$R_{88\%}$	L_{mean}	MNR_{mean}	DNR_{mean}	Q_{mean}	
$1 - \alpha = 90\%$	(%)	(%)	(%)		(%)	(%)		(%)	(%)	(%)		(%)	(%)		
n_1/n_2															
$(\beta_1, \beta_2) = (1, -1)$															
10/10	93.0	85.0	0.5	0.60	1.64	5.32	0.236	93.0	85.0	0.5	0.60	1.64	5.32	0.236	
10/30	92.6	85.4	1.2	0.49	2.33	5.12	0.313	92.3	85.2	0.4	0.48	2.22	5.45	0.290	
10/109	93.0	81.7	3.5	0.44	2.63	4.41	0.374	92.7	88.3	0.0	0.43	2.22	5.13	0.302	
30/30	91.1	87.4	0.4	0.34	3.37	5.58	0.376	91.1	87.4	0.4	0.34	3.37	5.58	0.376	
30/109	90.9	87.5	0.0	0.27	3.87	5.21	0.426	91.0	87.2	0.0	0.27	3.52	5.49	0.390	
109/109	90.3	88.3	0.0	0.18	4.35	5.39	0.447	90.3	88.3	0.0	0.18	4.35	5.39	0.447	
$(\beta_1, \beta_2) = (1/2, 1/2)$															
10/10	93.1	85.5	0.6	0.30	1.63	5.30	0.235	93.1	85.5	0.6	0.30	1.63	5.30	0.235	
10/30	92.5	84.9	0.9	0.24	2.34	5.13	0.313	92.3	85.0	0.5	0.24	2.22	5.46	0.289	
10/109	92.9	81.8	3.4	0.22	2.65	4.44	0.374	92.6	88.1	0.0	0.22	2.22	5.16	0.301	
30/30	91.1	87.5	0.5	0.17	3.36	5.57	0.376	91.1	87.5	0.5	0.17	3.36	5.57	0.376	
30/109	90.9	87.3	0.0	0.14	3.88	5.20	0.427	91.0	86.3	0.1	0.14	3.52	5.50	0.390	
109/109	90.3	88.3	0.0	0.09	4.35	5.40	0.446	90.3	88.3	0.0	0.09	4.35	5.40	0.446	
$(\beta_1, \beta_2) = (1, 2)$															
10/10	93.2	84.5	2.4	0.95	1.84	4.98	0.270	93.0	80.0	1.4	0.95	1.48	5.56	0.210	
10/30	92.0	85.9	0.1	0.65	2.97	5.05	0.370	92.0	84.3	0.1	0.65	2.88	5.12	0.360	
10/109	92.3	85.2	0.7	0.49	3.09	4.63	0.400	92.1	88.0	0.0	0.49	3.14	4.75	0.398	
30/30	91.2	86.9	0.0	0.54	3.82	5.03	0.432	91.2	83.2	0.5	0.54	3.22	5.61	0.365	
30/109	90.7	88.4	0.0	0.35	4.16	5.19	0.445	90.6	88.4	0.0	0.35	4.15	5.21	0.443	
109/109	90.3	88.9	0.0	0.28	4.67	5.04	0.481	90.3	84.4	0.1	0.28	4.24	5.43	0.439	
$(\beta_1, \beta_2) = (-2, 1/2)$															
10/10	93.3	81.8	9.3	0.87	2.27	4.42	0.339	93.1	84.3	0.2	0.86	1.36	5.54	0.197	
10/30	93.2	81.5	14.2	0.84	2.45	4.36	0.360	93.1	88.4	0.0	0.83	1.39	5.53	0.201	
10/109	93.2	81.6	14.1	0.84	2.50	4.32	0.366	93.2	88.4	0.0	0.82	1.37	5.46	0.201	
30/30	91.3	86.5	0.3	0.49	4.22	4.46	0.486	91.5	84.2	0.1	0.49	3.05	5.49	0.357	
30/109	91.4	85.2	1.5	0.48	4.35	4.26	0.505	91.7	87.4	0.1	0.48	3.01	5.32	0.361	
109/109	90.4	88.3	0.0	0.26	4.94	4.68	0.514	90.5	86.0	0.2	0.26	4.10	5.40	0.432	

Tabela 2.8: Resultados das medidas de avaliação para os métodos de Newcombe-score, Wilson-score-Yu e Peskun. Nível de confiança $1 - \alpha = 90\%$.

Método: $1 - \alpha = 90\%$	Newcombe-score							Wilson-score-Yu							Peskun						
	R_{mean}	R_{min}	$R_{88\%}$	L_{mean}	MNR_{mean}	DNR_{mean}	Q_{mean}	R_{mean}	R_{min}	$R_{88\%}$	L_{mean}	MNR_{mean}	DNR_{mean}	Q_{mean}	R_{mean}	R_{min}	$R_{88\%}$	L_{mean}	MNR_{mean}	DNR_{mean}	Q_{mean}
n_1/n_2	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
$(\beta_1, \beta_2) = (1, -1)$																					
10/10	90.7	80.4	9.2	0.56	3.09	6.19	0.333	90.5	74.4	10.7	0.55	3.13	6.33	0.331	93.1	80.4	4.5	0.62	3.02	3.89	0.437
10/30	90.7	82.2	0.6	0.46	3.30	6.01	0.354	90.5	81.6	1.1	0.45	3.34	6.15	0.352	93.9	83.2	0.1	0.54	2.67	3.45	0.437
10/109	90.8	82.2	0.8	0.40	3.27	5.89	0.357	90.6	78.4	1.2	0.40	3.32	6.10	0.353	94.6	87.6	0.0	0.52	2.35	3.08	0.433
30/30	90.3	86.0	2.1	0.33	3.88	5.80	0.401	90.2	72.9	2.7	0.33	3.91	5.86	0.400	93.0	86.4	1.7	0.37	3.27	3.76	0.465
30/109	90.3	87.8	0.0	0.27	4.01	5.66	0.415	90.2	77.1	0.1	0.26	4.04	5.73	0.414	94.0	87.9	0.0	0.31	2.80	3.23	0.464
109/109	90.1	87.1	0.0	0.18	4.44	5.46	0.449	90.1	72.5	0.0	0.18	4.46	5.48	0.449	92.9	86.0	0.1	0.20	3.42	3.66	0.483
$(\beta_1, \beta_2) = (1/2, 1/2)$																					
10/10	90.7	83.0	9.0	0.28	3.08	6.18	0.332	90.6	73.7	10.6	0.28	3.12	6.31	0.331	93.1	83.2	4.3	0.31	3.02	3.90	0.436
10/30	90.7	86.4	0.6	0.23	3.30	6.03	0.354	90.5	78.3	1.1	0.23	3.34	6.16	0.352	93.8	82.4	0.2	0.27	2.69	3.49	0.436
10/109	90.8	83.6	0.8	0.20	3.27	5.90	0.356	90.6	82.6	1.3	0.20	3.32	6.11	0.352	94.5	88.3	0.0	0.26	2.37	3.12	0.432
30/30	90.3	85.7	1.9	0.17	3.88	5.78	0.402	90.2	75.6	2.3	0.17	3.91	5.85	0.401	93.0	86.5	1.6	0.19	3.27	3.75	0.466
30/109	90.3	87.7	0.0	0.13	4.01	5.65	0.415	90.2	77.3	0.1	0.13	4.04	5.72	0.414	93.9	88.5	0.0	0.16	2.82	3.26	0.464
109/109	90.1	87.2	0.1	0.09	4.45	5.45	0.449	90.1	86.0	0.1	0.09	4.46	5.47	0.449	92.9	86.0	0.1	0.10	3.41	3.66	0.483
$(\beta_1, \beta_2) = (1, 2)$																					
10/10	90.8	83.9	3.0	0.87	2.92	6.29	0.317	90.6	79.4	4.5	0.86	2.97	6.44	0.316	93.5	85.7	0.9	0.98	2.61	3.92	0.400
10/30	90.5	84.9	0.9	0.61	3.75	5.76	0.395	90.4	78.3	1.7	0.61	3.79	5.84	0.393	92.9	86.1	0.3	0.69	3.21	3.85	0.454
10/109	90.6	86.4	0.3	0.46	3.97	5.4	0.423	90.5	85.4	0.5	0.46	4.03	5.50	0.423	94.1	86.6	0.0	0.57	2.77	3.18	0.465
30/30	90.4	84.0	0.1	0.52	3.80	5.81	0.396	90.3	75.9	0.2	0.52	3.84	5.89	0.394	93.4	87.6	0.0	0.59	2.94	3.68	0.444
30/109	90.2	87.7	0.0	0.35	4.34	5.44	0.444	90.2	77.1	0.0	0.34	4.37	5.48	0.444	93.0	88.4	0.0	0.39	3.33	3.65	0.477
109/109	90.1	88.8	0.0	0.28	4.41	5.47	0.446	90.1	87.8	0.0	0.28	4.42	5.49	0.446	93.3	88.9	0.0	0.32	3.14	3.52	0.472
$(\beta_1, \beta_2) = (-2, 1/2)$																					
10/10	90.9	84.3	1.7	0.79	2.83	6.30	0.310	90.6	77.2	3.4	0.78	2.88	6.56	0.305	93.7	83.0	0.5	0.91	2.32	3.98	0.368
10/30	91.0	83.1	4.2	0.76	2.79	6.24	0.309	90.6	77.2	7.2	0.76	2.84	6.56	0.302	94.3	86.4	0.1	0.97	2.09	3.56	0.370
10/109	91.0	84.2	9.2	0.75	2.78	6.20	0.310	90.6	77.2	13.6	0.75	2.83	6.57	0.301	94.7	88.3	0.0	1.01	1.99	3.34	0.373
30/30	90.4	87.0	0.2	0.48	3.74	5.84	0.390	90.3	82.6	0.5	0.48	3.78	5.96	0.388	93.6	87.4	0.0	0.55	2.73	3.67	0.426
30/109	90.5	86.9	0.3	0.46	3.72	5.81	0.390	90.3	78.6	0.9	0.46	3.75	5.99	0.385	94.4	87.6	0.0	0.58	2.42	3.23	0.428
109/109	90.2	87.8	0.0	0.26	4.36	5.48	0.443	90.1	85.6	0.0	0.25	4.38	5.52	0.442	97.0	94.7	0.0	0.35	1.31	1.65	0.442

ICs de Wald: variantes-0, 1, 2, 3, 4

Nível de confiança 99% (Tabelas 2.9 e 2.10)

- A variante-0 apresenta, para este nível de confiança, um desempenho semelhante ao que apresenta para o nível de confiança 95%, com exceção da localização intervalar, que passa a ser demasiado distal quando existe equilíbrio entre os pesos e extremamente distal quando existe um maior desequilíbrio entre os pesos;
- As variantes-1, 2, para este nível de confiança, deixam de ser tão similares como eram para os níveis de confiança 90% e 95%. As variantes passam a ser estritamente conservativas. A percentagem de falhas diminui no caso da variante-1, enquanto a variante-2 deixa de ter falhas. A maior discrepância entre estas duas variantes verifica-se em termos de localização intervalar. Quando $n_i = (10, 10)$ ou $n_i = (10, 30)$, a variante-2 passa a ser extremamente mesial. De salientar que, para todos os tamanhos de amostras, os valores de Q_{mean} da variante-1 passaram a ser superiores aos valores de Q_{mean} da variante-2;
- As variantes-3, 4 tornam-se ligeiramente conservativas para este nível de confiança. A variante-3 deixa de ter falhas e a variante-4 passa a falhar só um pouco. A localização intervalar revela-se mesialmente e distalmente não-satisfatória para este nível de confiança.

ICs de Newcombe-score, Wilson-score-Yu e Peskun

Nível de confiança 99% (Tabela 2.11)

- O método de Newcombe-score torna-se estritamente liberal (valores de $R_{\text{mean}} \leq 99.0\%$) para este nível de confiança. A localização intervalar passa a ser demasiado mesial quando $n_i = (109, 109)$ e extremamente mesial quando $n_i = (10, 10)$ ou $n_i = (30, 30)$. As conclusões sobre a percentagem de falhas e os comprimentos dos ICs são similares às obtidas para os outros dois níveis de confiança;
- O método de Wilson-score-Yu torna-se ligeiramente liberal na maioria dos casos, exceto quando $n_i = (10, 10)$ ou $n_i = (10, 109)$, situação em que é muito liberal. A percentagem de falhas aumentou, na maioria dos casos, relativamente ao verificado para os outros dois níveis de confiança. Os comprimentos dos ICs e a localização intervalar continua a manter-se idêntica à do método de Newcombe-score;

Tabela 2.9: Resultados das medidas de avaliação para as variantes-0, 1, 2 do método de Wald. Nível de confiança $1 - \alpha = 99\%$.

Método: Wald $1 - \alpha = 99\%$	variante-0							variante-1							variante-2						
	R_{mean}	R_{min}	$R_{97\%}$	L_{mean}	MNR_{mean}	DNR_{mean}	Q_{mean}	R_{mean}	R_{min}	$R_{97\%}$	L_{mean}	MNR_{mean}	DNR_{mean}	Q_{mean}	R_{mean}	R_{min}	$R_{97\%}$	L_{mean}	MNR_{mean}	DNR_{mean}	Q_{mean}
n_1/n_2	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
$(\beta_1, \beta_2) = (1, -1)$																					
10/10	93.9	2.9	68.4	0.84	3.55	2.56	0.581	99.2	97.0	0.0	0.88	0.22	0.59	0.270	99.3	96.7	0.0	0.87	0.06	0.66	0.087
10/30	94.5	7.0	85.4	0.70	3.49	2.04	0.631	99.1	95.9	0.1	0.72	0.32	0.57	0.360	99.3	97.4	0.0	0.72	0.13	0.59	0.181
10/109	91.4	14.4	93.4	0.62	6.29	2.33	0.729	99.0	95.8	0.2	0.65	0.44	0.55	0.445	99.3	97.7	0.0	0.65	0.20	0.45	0.305
30/30	97.7	8.5	10.1	0.52	1.46	0.82	0.641	99.1	97.4	0.0	0.53	0.36	0.58	0.382	99.1	98.0	0.0	0.53	0.19	0.67	0.220
30/109	97.5	22.9	12.9	0.41	1.66	0.79	0.678	99.0	96.7	0.0	0.42	0.47	0.53	0.468	99.2	98.3	0.0	0.42	0.28	0.56	0.331
109/109	98.7	27.5	1.2	0.28	0.80	0.50	0.613	99.0	97.9	0.0	0.28	0.44	0.55	0.443	99.0	98.4	0.0	0.28	0.32	0.63	0.338
$(\beta_1, \beta_2) = (1/2, 1/2)$																					
10/10	93.8	6.0	69.1	0.42	3.45	2.72	0.560	99.2	97.0	0.0	0.44	0.22	0.59	0.271	99.3	96.9	0.0	0.44	0.06	0.66	0.088
10/30	94.5	9.9	85.8	0.35	3.45	2.07	0.626	99.1	95.5	0.2	0.36	0.32	0.57	0.359	99.3	97.3	0.0	0.36	0.13	0.59	0.180
10/109	91.5	14.2	93.3	0.31	6.29	2.25	0.737	99.0	95.8	0.2	0.33	0.44	0.55	0.444	99.3	97.7	0.0	0.32	0.20	40.46	0.303
30/30	97.7	17.0	10.2	0.26	1.42	0.88	0.617	99.1	97.3	0.0	0.26	0.36	0.58	0.382	99.1	97.9	0.0	0.26	0.19	0.67	0.220
30/109	97.6	27.8	12.7	0.21	1.63	0.79	0.673	99.0	97.1	0.0	0.21	0.47	0.53	0.471	99.2	98.2	0.0	0.21	0.28	0.56	0.332
109/109	98.7	49.3	1.1	0.14	0.78	0.51	0.605	99.0	97.6	0.0	0.14	0.44	0.55	0.442	99.1	98.4	0.0	0.14	0.32	0.63	0.338
$(\beta_1, \beta_2) = (1, 2)$																					
10/10	92.3	6.0	96.5	1.30	6.21	1.40	0.816	99.1	96.3	0.2	1.38	0.31	0.57	0.353	99.3	97.1	0.0	1.37	0.09	0.58	0.134
10/30	96.4	9.9	29.3	0.95	2.52	1.10	0.695	99.1	96.4	0.1	0.97	0.35	0.53	0.398	99.2	97.2	0.0	0.97	0.18	0.63	0.218
10/109	95.3	14.2	75.9	0.72	2.77	1.92	0.590	99.1	95.8	0.1	0.74	0.38	0.53	0.415	99.3	97.7	0.0	0.73	0.22	0.53	0.294
30/30	97.2	17.0	17.7	0.82	2.28	0.53	0.811	99.0	96.7	0.0	0.83	0.52	0.47	0.524	99.2	98.0	0.0	0.83	0.27	0.55	0.328
30/109	98.3	27.8	4.5	0.54	1.08	0.61	0.638	99.0	97.2	0.0	0.54	0.44	0.53	0.454	99.1	98.2	0.0	0.54	0.30	0.60	0.336
109/109	98.6	49.3	1.7	0.44	1.06	0.38	0.734	99.0	97.5	0.0	0.44	0.55	0.45	0.550	99.1	98.3	0.0	0.44	0.40	0.53	0.429
$(\beta_1, \beta_2) = (-2, 1/2)$																					
10/10	88.9	6.0	98.3	1.16	10.02	1.04	0.906	99.0	95.5	0.6	1.26	0.48	0.53	0.474	99.3	97.4	0.0	1.26	0.15	0.51	0.223
10/30	86.9	9.9	95.7	1.14	12.34	0.79	0.940	98.9	95.7	1.2	1.23	0.54	0.53	0.503	99.3	97.7	0.0	1.23	0.17	0.49	0.252
10/109	84.4	8.2	94.3	1.12	14.89	0.74	0.953	98.9	96.0	4.4	1.22	0.56	0.52	0.516	99.3	97.7	0.0	1.22	0.18	0.48	0.267
30/30	95.9	17.0	41.3	0.74	3.66	0.43	0.895	98.9	96.5	0.0	0.76	0.70	0.39	0.644	99.2	98.2	0.0	0.76	0.36	0.44	0.453
30/109	94.7	22.7	45.4	0.72	4.94	0.37	0.930	98.9	97.3	0.0	0.74	0.76	0.37	0.672	99.2	98.3	0.0	0.74	0.39	0.41	0.488
109/109	98.2	49.3	6.2	0.40	1.48	0.32	0.820	99.0	97.5	0.0	0.40	0.68	0.37	0.645	99.1	98.7	0.0	0.40	0.48	0.43	0.525

Tabela 2.10: Resultados das medidas de avaliação para as variantes-3, 4 do método de Wald. Nível de confiança $1 - \alpha = 99\%$.

Método: Wald	variante-3							variante-4						
	R_{mean}	R_{min}	$R_{97\%}$	L_{mean}	MNR_{mean}	DNR_{mean}	Q_{mean}	R_{mean}	R_{min}	$R_{97\%}$	L_{mean}	MNR_{mean}	DNR_{mean}	Q_{mean}
$1 - \alpha = 99\%$	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
n_1/n_2														
$(\beta_1, \beta_2) = (1, -1)$														
10/10	99.4	96.7	0.0	0.92	0.02	0.60	0.039	99.4	96.7	0.0	0.92	0.02	0.60	0.039
10/30	99.4	97.6	0.0	0.75	0.08	0.54	0.132	99.2	95.6	0.7	0.73	0.10	0.75	0.114
10/109	99.5	98.0	0.0	0.67	0.14	0.40	0.256	99.1	96.5	0.2	0.64	0.15	0.76	0.162
30/30	99.2	98.1	0.0	0.54	0.16	0.66	0.198	99.2	98.1	0.0	0.54	0.16	0.66	0.198
30/109	99.2	98.5	0.0	0.43	0.25	0.55	0.315	99.1	96.8	0.0	0.43	0.22	0.68	0.245
109/109	99.1	98.6	0.0	0.28	0.31	0.63	0.332	99.1	98.6	0.0	0.28	0.31	0.63	0.332
$(\beta_1, \beta_2) = (1/2, 1/2)$														
10/10	99.4	96.9	0.0	0.46	0.02	0.59	0.038	99.4	96.9	0.0	0.46	0.02	0.59	0.038
10/30	99.4	97.6	0.0	0.38	0.08	0.54	0.130	99.2	95.6	0.8	0.37	0.09	0.74	0.111
10/109	99.5	97.9	0.0	0.34	0.14	0.41	0.251	99.1	96.6	0.2	0.32	0.14	0.75	0.156
30/30	99.2	98.0	0.0	0.27	0.16	0.66	0.198	99.2	98.0	0.0	0.27	0.16	0.66	0.198
30/109	99.2	98.4	0.0	0.21	0.26	0.56	0.315	99.1	96.6	0.0	0.21	0.22	0.68	0.243
109/109	99.1	98.5	0.0	0.14	0.31	0.63	0.331	99.1	98.5	0.0	0.14	0.31	0.63	0.331
$(\beta_1, \beta_2) = (1, 2)$														
10/10	99.4	97.2	0.0	1.45	0.03	0.52	0.053	99.3	94.5	1.2	1.42	0.02	0.71	0.028
10/30	99.3	97.2	0.0	1.00	0.14	0.60	0.184	99.3	97.0	0.0	1.01	0.12	0.60	0.161
10/109	99.3	98.3	0.0	0.76	0.18	0.48	0.269	99.1	96.6	0.1	0.74	0.25	0.62	0.290
30/30	99.2	98.2	0.0	0.85	0.23	0.55	0.298	99.1	95.6	0.3	0.85	0.15	0.73	0.171
30/109	99.1	98.3	0.0	0.55	0.29	0.60	0.326	99.1	98.2	0.0	0.55	0.28	0.60	0.321
109/109	99.1	98.3	0.0	0.44	0.39	0.53	0.424	99.0	96.5	0.1	0.44	0.29	0.67	0.307
$(\beta_1, \beta_2) = (-2, 1/2)$														
10/10	99.5	97.9	0.0	1.32	0.03	0.48	0.068	99.2	95.2	0.2	1.26	0.01	0.77	0.012
10/30	99.5	97.9	0.0	1.29	0.05	0.47	0.096	99.2	97.2	0.0	1.21	0.01	0.79	0.015
10/109	99.5	97.9	0.0	1.27	0.06	0.47	0.113	99.2	97.2	0.0	1.20	0.01	0.79	0.015
30/30	99.3	98.5	0.0	0.78	0.32	0.43	0.422	99.2	97.4	0.0	0.77	0.13	0.70	0.155
30/109	99.2	98.3	0.0	0.76	0.35	0.41	0.459	99.2	98.7	0.0	0.75	0.13	0.67	0.158
109/109	99.1	98.8	0.0	0.40	0.47	0.43	0.520	99.1	96.1	0.1	0.41	0.27	0.65	0.294

Tabela 2.11: Resultados das medidas de avaliação para os métodos de Newcombe-score, Wilson-score-Yu e Peskun. Nível de confiança $1 - \alpha = 99\%$.

Método: $1 - \alpha = 99\%$	Newcombe-score							Wilson-score-Yu							Peskun						
	R_{mean}	R_{min}	$R_{97\%}$	L_{mean}	MNR_{mean}	DNR_{mean}	Q_{mean}	R_{mean}	R_{min}	$R_{97\%}$	L_{mean}	MNR_{mean}	DNR_{mean}	Q_{mean}	R_{mean}	R_{min}	$R_{97\%}$	L_{mean}	MNR_{mean}	DNR_{mean}	Q_{mean}
n_1/n_2	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
$(\beta_1, \beta_2) = (1, -1)$																					
10/10	98.8	90.0	6.1	0.82	0.11	1.13	0.091	97.8	47.0	10.6	0.80	0.11	2.13	0.051	99.5	90.0	0.3	0.91	0.12	0.43	0.210
10/30	98.8	90.7	2.8	0.68	0.17	1.02	0.144	98.1	50.0	8.1	0.67	0.18	1.74	0.091	99.6	98.5	0.0	0.81	0.13	0.32	0.292
10/109	98.8	92.2	2.0	0.60	0.23	1.01	0.184	97.6	52.5	19.4	0.58	0.29	2.09	0.121	99.6	98.9	0.0	0.81	0.13	0.24	0.349
30/30	99.0	91.4	1.0	0.52	0.20	0.85	0.189	98.7	37.0	3.2	0.51	0.21	1.13	0.155	99.4	91.5	0.0	0.57	0.18	0.38	0.322
30/109	98.9	93.1	0.4	0.41	0.26	0.80	0.248	98.7	49.7	2.4	0.41	0.28	1.02	0.213	99.5	98.9	0.0	0.49	0.18	0.28	0.390
109/109	99.0	92.8	0.1	0.28	0.31	0.68	0.317	98.9	66.1	0.4	0.28	0.32	0.74	0.305	99.4	95.8	0.0	0.31	0.23	0.34	0.407
$(\beta_1, \beta_2) = (1/2, 1/2)$																					
10/10	98.8	88.8	5.9	0.41	0.11	1.13	0.089	97.9	47.1	10.5	0.40	0.11	2.03	0.052	99.5	88.8	0.2	0.46	0.11	0.44	0.207
10/30	98.8	90.9	2.5	0.34	0.17	1.00	0.142	98.2	37.3	7.9	0.33	0.17	1.66	0.094	99.5	98.5	0.0	0.41	0.13	0.32	0.291
10/109	98.8	91.8	1.6	0.30	0.22	1.00	0.181	97.7	53.0	19.4	0.29	0.29	1.99	0.127	99.6	99.0	0.0	0.40	0.13	0.25	0.345
30/30	99.0	90.9	0.8	0.26	0.20	0.83	0.191	98.7	36.3	3.0	0.26	0.21	1.08	0.161	99.4	95.1	0.0	0.29	0.18	0.38	0.326
30/109	98.9	94.5	0.3	0.21	0.26	0.79	0.248	98.7	57.9	1.9	0.20	0.27	1.00	0.215	99.5	98.7	0.0	0.24	0.18	0.28	0.389
109/109	99.0	95.1	0.1	0.14	0.31	0.67	0.318	98.9	36.7	0.4	0.14	0.32	0.73	0.306	99.4	97.9	0.0	0.16	0.23	0.34	0.408
$(\beta_1, \beta_2) = (1, 2)$																					
10/10	98.7	89.5	5.1	1.28	0.10	1.16	0.080	97.6	50.5	12.1	1.25	0.10	2.28	0.043	99.5	97.6	0.0	1.45	0.10	0.41	0.194
10/30	98.9	91.6	2.0	0.93	0.19	0.93	0.172	98.4	37.3	5.5	0.92	0.20	1.40	0.127	99.4	97.4	0.0	1.04	0.16	0.39	0.287
10/109	98.8	91.8	0.9	0.70	0.33	0.83	0.283	98.4	43.1	5.0	0.69	0.38	1.20	0.238	99.6	98.7	0.0	0.88	0.16	0.26	0.381
30/30	98.9	92.6	1.0	0.81	0.20	0.87	0.184	98.6	37.8	3.7	0.80	0.21	1.20	0.146	99.5	98.7	0.0	0.91	0.17	0.35	0.322
30/109	99.0	94.5	0.3	0.54	0.30	0.71	0.296	98.9	41.6	1.2	0.53	0.31	0.83	0.274	99.5	98.8	0.0	0.60	0.21	0.33	0.389
109/109	99.0	96.6	0.1	0.44	0.31	0.70	0.307	98.9	43.9	0.5	0.43	0.32	0.77	0.291	99.5	98.8	0.0	0.49	0.21	0.31	0.406
$(\beta_1, \beta_2) = (-2, 1/2)$																					
10/10	98.7	91.2	5.6	1.15	0.08	1.20	0.064	96.7	48.7	19.4	1.12	0.09	3.25	0.026	99.5	98.3	0.0	1.34	0.08	0.41	0.159
10/30	98.7	91.3	5.0	1.12	0.08	1.18	0.063	95.9	48.7	19.7	1.08	0.08	4.05	0.02	99.6	98.8	0.0	1.45	0.07	0.33	0.180
10/109	98.7	91.3	6.0	1.10	0.08	1.17	0.063	94.7	48.7	18.8	1.06	0.08	5.24	0.016	99.6	98.9	0.0	1.56	0.07	0.29	0.192
30/30	98.9	92.2	1.3	0.73	0.19	0.92	0.173	98.2	42.4	8.8	0.72	0.20	1.57	0.114	99.5	98.7	0.0	0.84	0.15	0.35	0.302
30/109	98.9	94.0	1.1	0.71	0.19	0.93	0.171	97.8	42.4	11.1	0.70	0.20	2.05	0.090	99.6	98.9	0.0	0.89	0.14	0.29	0.324
109/109	99.0	94.5	0.1	0.40	0.30	0.73	0.295	98.8	50.7	1.3	0.40	0.31	0.88	0.261	99.5	98.8	0.0	0.46	0.20	0.31	0.395

- O método de Peskun apresenta, para este nível de confiança, um desempenho semelhante ao que apresenta para o nível de confiança 95%, excetuando a localização intervalar, que tende agora a ser extremamente mesial quando $n_i = (10, 10)$ ou demasiado mesial para alguns outros casos.

2.10 Recomendações para a seleção do melhor método

A seleção do melhor método ou métodos para combinações lineares de $k = 2$ proporções é feita de acordo com os critérios que foram estabelecidos na Secção 1.6 desta tese para o caso de uma proporção. Salienta-se que o método de Wilson-score-Yu, aplicado ao caso $k = 2$, para o nível de confiança 95% e quando $n_i = (109, 109)$, apresenta um comportamento análogo ao que teve no caso $k = 1$. De qualquer forma, este método não apresenta, na maioria dos cenários, um melhor desempenho do que os métodos de Wald ajustados e do que o método de Newcombe-score. Com exceção do método de Wald clássico, o método de Wilson-score-Yu é aquele que tem maior percentagem de falhas.

Tendo em consideração os tamanhos das amostras, recomendam-se para os níveis de confiança 90%, 95% e 99% os métodos indicados na Tabela 2.12 por ordem decrescente de importância.

Tabela 2.12: Recomendação de métodos para combinações lineares de $k = 2$ proporções.

n_1 / n_2		Métodos recomendados, por ordem decrescente de importância		
		95%	90%	99%
10	10	Wald (variantes-3, 4)	Wald (variantes-4, 3)	Wald (variantes-2, 3)
	30	Wald (variantes-3, 4)	Wald (variantes-4, 3)	Wald (variantes-2, 3)
	109	Wald (variante-4)	Wald (variante-4)	Wald (variantes-2, 3)
30	30	Wald (variantes-3, 1, 2)	Wald (variantes-3, 4)	Wald (variantes-2, 3)
	109	Wald (variante-3) Wald (variantes-1, 2) Newcombe-score	Wald (variante-4) Newcombe-score Wald (variantes-1, 3)	Wald (variantes-2, 1) Wald (variantes-3, 4)
109	109	Wald (variantes-1, 2) Wald (variante-3) Newcombe-score	Wald (variantes-2, 1) Wilson-score-Yu Newcombe-score Wald (variantes-3, 4)	Wald (variantes-3, 2) Wald (variantes-1, 4)

Capítulo 3

Intervalos de confiança para uma combinação linear de k proporções

Sejam X_1, \dots, X_k , k variáveis aleatórias independentes tais que

$$X_i \sim \text{Bin}(n_i, p_i), \quad i = 1, \dots, k.$$

O valor esperado de X_i é $E(X_i) = n_i p_i$ e a sua variância é $v(X_i) = n_i p_i (1 - p_i)$. O MLE da proporção populacional p_i , dado por

$$\hat{p}_i = \frac{X_i}{n_i}, \quad i = 1, \dots, k,$$

é um estimador não enviesado e consistente de p_i . As estimativas empíricas $\hat{p}_i = x_i/n_i$ podem assumir valores que variam de 0 a 1. Uma combinação linear de k proporções populacionais pode ser expressa como

$$L = \sum_{i=1}^k \beta_i p_i, \quad (3.1)$$

onde são conhecidos os coeficientes $\beta_i \in \mathbb{R} \setminus \{0\}$ e desconhecidas as proporções verdadeiras p_i . O suporte para L é o intervalo $[\sum_{\beta_i < 0} \beta_i; \sum_{\beta_i > 0} \beta_i]$. Diz-se que a combinação linear é um contraste quando $\sum_{i=1}^k \beta_i = 0$. O estimador de ML,

$$\hat{L} = \sum_{i=1}^k \beta_i \hat{p}_i, \quad (3.2)$$

é um estimador não enviesado e consistente de L . Atendendo ao Teorema do Limite Central, para n_i 's grandes e p_i 's não muito próximos da fronteira, a distribuição de \hat{L} será aproxima-

damente normal, com o valor esperado de \hat{L} dado por

$$E(\hat{L}) = E\left(\sum_{i=1}^k \beta_i \hat{p}_i\right) = \sum_{i=1}^k \beta_i \frac{1}{n_i} E(X_i) = \sum_{i=1}^k \beta_i p_i = L, \quad (3.3)$$

e a variância por

$$v(\hat{L}) = v\left(\sum_{i=1}^k \beta_i \hat{p}_i\right) = \sum_{i=1}^k \beta_i^2 \frac{1}{n_i^2} v(X_i) = \sum_{i=1}^k \frac{\beta_i^2 p_i (1 - p_i)}{n_i}. \quad (3.4)$$

Portanto,

$$\hat{L} \stackrel{a}{\sim} N\left(L, \sum_{i=1}^k \frac{\beta_i^2 p_i (1 - p_i)}{n_i}\right).$$

Observe-se que $\sum_{\beta_i < 0} \beta_i \leq \hat{L} \leq \sum_{\beta_i > 0} \beta_i$, uma vez que $0 \leq \hat{p}_i \leq 1$. Usando o modelo de ML não restrito (método de Wald) ou os modelos restritos (método de score), os ICs para L podem ser construídos através da inversão do teste bilateral

$$H_0 : L = \lambda_0 \text{ vs } H_1 : L \neq \lambda_0, \quad (3.5)$$

onde λ_0 é uma constante real pertencente ao suporte de L . A inversão do teste (3.5) leva-nos aos ICs de Wald e score dados por

$$\left\{ \lambda_0 \in \left[\sum_{\beta_i < 0} \beta_i, \sum_{\beta_i > 0} \beta_i \right] : |Z| < z_{\alpha/2} \right\}. \quad (3.6)$$

A estatística Z depende da escolha do método, isto é, da estatística de Wald (Z_W) para os ICs de Wald e da estatística score (Z_S) para os ICs de score. As duas estatísticas são definidas como

$$Z_W = \frac{\hat{L} - \lambda_0}{\sqrt{\hat{v}(\hat{L})}} \text{ e } Z_S = \frac{\hat{L} - \lambda_0}{\sqrt{\bar{v}(\hat{L})}}, \quad (3.7)$$

onde $\hat{v}(\hat{L})$ e $\bar{v}(\hat{L})$ são estimativas da variância $v(\hat{L})$ sob o modelo não restrito e sob um modelo restrito, respetivamente. Para construir os limites inferior e superior do IC (3.6) é necessário resolver a equação $Z^2 = z_{\alpha/2}^2$. Dependendo do estimador $v(\hat{L})$ em (3.7), diferentes variantes de ICs aproximados para L podem ser deduzidas. No IC de Wald clássico, a variância é estimada usando a estimativa de ML não restrita de L , enquanto que no IC de score clássico a variância é estimada usando a estimativa de ML restrita de L .

3.1 Estimativa de ML não restrita

A função de verosimilhança não restrita de p_i , $i = 1, 2, \dots, k$, para as observações (x_1, x_2, \dots, x_k) é definida por

$$\mathcal{L}(p_1, p_2, \dots, p_k \mid x_1, x_2, \dots, x_k) = \prod_{i=1}^k \binom{n_i}{x_i} p_i^{x_i} (1 - p_i)^{n_i - x_i}.$$

A estimativa de ML não restrita de p_i , designada por \hat{p}_i , é um ponto crítico de \mathcal{L} e pode ser encontrada através da maximização da função log-verosimilhança l , a qual é proporcional a

$$l \propto \sum_{i=1}^k [x_i \ln(p_i) + (n_i - x_i) \ln(1 - p_i)].$$

A estimativa \hat{p}_i obtém-se resolvendo o sistema de equações

$$\frac{dl}{dp_i} = 0, \forall i = 1, \dots, k.$$

Calculando as derivadas e igualando-as a zero, obtém-se

$$\frac{x_i}{p_i} - \frac{n_i - x_i}{1 - p_i} = 0 \Leftrightarrow \frac{x_i(1 - p_i) - (n_i - x_i)p_i}{p_i(1 - p_i)} = 0 \Leftrightarrow p_i = \frac{x_i}{n_i}.$$

A estimativa de ML não restrita de p_i é dada por

$$\hat{p}_i = \frac{x_i}{n_i}, i = 1, 2, \dots, k.$$

3.2 Estimativa de ML restrita

Sob a hipótese nula $H_0 : L = \lambda_0$, a função de verosimilhança restrita de p_i , $i = 1, 2, \dots, k$, para as observações (x_1, x_2, \dots, x_k) é definida como

$$\mathfrak{L}\left(p_1, p_2, \dots, p_k \mid x_1, x_2, \dots, x_k; \sum_{i=1}^k \beta_i p_i = \lambda_0\right) = \prod_{i=1}^k \binom{n_i}{x_i} p_i^{x_i} (1 - p_i)^{n_i - x_i}.$$

Sem perda de generalidade, assume-se que, sob H_0 ,

$$\lambda_0 = \sum_{i=1}^{k-1} \beta_i p_i + \beta_k p_k \Leftrightarrow p_k = \frac{1}{\beta_k} \left(\lambda_0 - \sum_{i=1}^{k-1} \beta_i p_i \right).$$

No caso de $\hat{L} = \lambda_0$, a estimativa de ML restrita de p_i , designada por \bar{p}_{i0} , é igual à estimativa não restrita \hat{p}_i . No entanto, se $\hat{L} \neq \lambda_0$, \bar{p}_{i0} será um ponto crítico de \mathfrak{L} e pode ser encontrada através da maximização da função log-verossimilhança restrita l , a qual é proporcional a

$$l \propto \sum_{i=1}^k [x_i \ln(p_i) + (n_i - x_i) \ln(1 - p_i)].$$

A estimativa \bar{p}_{i0} obtém-se resolvendo o sistema de equações

$$\frac{dl}{dp_i} = \frac{\partial l}{\partial p_i} + \frac{\partial l}{\partial p_k} \frac{dp_k}{dp_i} = 0, \quad \forall i = 1, 2, \dots, k-1.$$

Calculando as derivadas, tem-se

$$\frac{dl}{dp_i} = \frac{x_i}{p_i} - \frac{n_i - x_i}{1 - p_i} + \left(\frac{x_k}{p_k} - \frac{n_k - x_k}{1 - p_k} \right) \left(-\frac{\beta_i}{\beta_k} \right), \quad \forall i = 1, \dots, k-1. \quad (3.8)$$

Igualando (3.8) a zero e efetuando simplificações algébricas, obtém-se

$$\frac{x_i - n_i p_i}{\beta_i p_i (1 - p_i)} = \frac{x_k - n_k p_k}{\beta_k p_k (1 - p_k)} \Leftrightarrow \frac{n_i (\hat{p}_i - p_i)}{\beta_i p_i (1 - p_i)} = \frac{n_k (\hat{p}_k - p_k)}{\beta_k p_k (1 - p_k)}, \quad \forall i = 1, \dots, k-1.$$

Consequentemente, os pontos críticos de \mathfrak{L} satisfazem as k condições

$$\frac{n_i (\hat{p}_i - p_i)}{\beta_i p_i (1 - p_i)} = C, \quad i = 1, \dots, k, \quad (3.9)$$

onde C é uma constante não nula a ser determinada. A equação (3.9) pode ser escrita na forma

$$n_i (\hat{p}_i - p_i) = C \beta_i p_i (1 - p_i) \Leftrightarrow C \beta_i p_i^2 - (C \beta_i + n_i) p_i + n_i \hat{p}_i = 0. \quad (3.10)$$

Resolvendo a equação quadrática (3.10) em ordem a p_i , os pontos críticos de \mathfrak{L} , para cada i , são dados por

$$p_i = \frac{\beta_i C + n_i \pm \sqrt{(\beta_i C + n_i)^2 - 4 \beta_i n_i \hat{p}_i C}}{2 \beta_i C} = \frac{\beta_i C + n_i \pm R_i}{2 \beta_i C},$$

onde

$$R_i = \sqrt{(\beta_i C + n_i)^2 - 4 \beta_i n_i \hat{p}_i C} = \sqrt{n_i^2 + 2 \beta_i n_i \hat{p}_i C + \beta_i^2 C^2}, \quad (3.11)$$

com $b_i = 1 - 2\hat{p}_i$. Prova-se que apenas o ponto crítico

$$p_i = \frac{\beta_i C + n_i - R_i}{2\beta_i C}$$

maximiza a função de verosimilhança restrita \mathcal{L} (para mais detalhes ver [Martín Andrés et al. \(2011\)](#)), o que significa que a estimativa de ML restrita \bar{p}_{i0} , em termos da constante $C \neq 0$, é dada por

$$\bar{p}_{i0} = \frac{n_i + \beta_i C - R_i}{2\beta_i C} \quad (3.12)$$

e é a única estimativa que verifica a equação

$$\frac{n_i (\hat{p}_i - \bar{p}_{i0})}{\beta_i \bar{p}_{i0} (1 - \bar{p}_{i0})} = C, \quad i = 1, \dots, k. \quad (3.13)$$

Adicionalmente, somando ambos os membros da equação (3.12) desde $i = 1$ até k , obtém-se

$$\sum_{i=1}^k (n_i + \beta_i C - R_i) = \sum_{i=1}^k 2\beta_i \bar{p}_{i0} C \Leftrightarrow n + CB - \sum_{i=1}^k R_i - 2C \sum_{i=1}^k \beta_i \bar{p}_{i0} = 0, \quad (3.14)$$

onde $B = \sum_{i=1}^k \beta_i$ e $n = \sum_{i=1}^k n_i$. Tendo em conta que a estimativa de ML restrita de p_i , para todo o i , foi obtida sob a hipótese $H_0 : \sum_{i=1}^k \beta_i p_i = \lambda_0$, então $\bar{L} = \sum_{i=1}^k \beta_i \bar{p}_{i0} = \lambda_0$. A partir da equação (3.14) obtém-se que a constante C é solução da equação

$$y(C) = n + (B - 2\lambda_0)C - \sum_{i=1}^k R_i = 0. \quad (3.15)$$

Demonstra-se que a solução da equação (3.15) é a única não nula, $C = C_0 > 0$ quando $\hat{L} > \lambda_0$ e $C = C_0 < 0$ quando $\hat{L} < \lambda_0$. A constante C pode ser expressa de diversas formas, como por exemplo,

$$C = \frac{\hat{L} - \lambda_0}{\bar{v}(\hat{L})} = \frac{1}{k} \sum_{i=1}^k \frac{n_i (\hat{p}_i - \bar{p}_{i0})}{\beta_i \bar{p}_{i0} (1 - \bar{p}_{i0})} = \frac{\sum_{i=1}^k n_i (\hat{p}_i - \bar{p}_{i0})}{\sum_{i=1}^k \beta_i \bar{p}_{i0} (1 - \bar{p}_{i0})} = \frac{1}{B} \sum_{i=1}^k \frac{n_i (\hat{p}_i - \bar{p}_{i0})}{\bar{p}_{i0} (1 - \bar{p}_{i0})}, \quad (3.16)$$

onde

$$\bar{v}(\hat{L}) = \sum_{i=1}^k \frac{\beta_i^2 \bar{p}_{i0} (1 - \bar{p}_{i0})}{n_i}.$$

Para provar a primeira igualdade em (3.16), basta somar ambos os membros da equação (3.13) desde $i = 1$ até k , obtendo-se

$$\sum_{i=1}^k \beta_i \hat{p}_i - \sum_{i=1}^k \beta_i \bar{p}_{i0} = \sum_{i=1}^k \frac{\beta_i^2 \bar{p}_{i0} (1 - \bar{p}_{i0})}{n_i} C. \quad (3.17)$$

Tendo em conta que $\bar{L} = \lambda_0$, resulta então de (3.17) que

$$C = \frac{\hat{L} - \lambda_0}{\bar{v}(\hat{L})}. \quad (3.18)$$

Fazendo um raciocínio análogo ao anterior, provam-se as restantes igualdades em (3.16).

3.3 Intervalo de Wald clássico

O IC de Wald clássico é obtido estimando-se a variância (3.4) por

$$\hat{v}(\hat{L}) = \sum_{i=1}^k \frac{\beta_i^2 \hat{p}_i (1 - \hat{p}_i)}{n_i}.$$

Substituindo $\hat{v}(\hat{L})$ em (3.7) e resolvendo a equação $Z_W^2 = z_{\alpha/2}^2$ em ordem a λ_0 , os limites do IC de Wald clássico a $100(1 - \alpha)\%$ de confiança para L são dados por

$$\hat{L} \mp z_{\alpha/2} \sqrt{\hat{v}(\hat{L})}. \quad (3.19)$$

3.4 Intervalo de score clássico

Como foi visto na Secção 3.2, a estimativa de ML restrita de p_i (3.12) é dada pela expressão $\bar{p}_{i0} = (n_i + \beta_i C - R_i) / 2\beta_i C$, onde $R_i = \sqrt{n_i^2 + 2\beta_i n_i b_i C + \beta_i^2 C^2}$, $b_i = 1 - 2\hat{p}_i$ e C é uma constante que é solução da equação $y(C) = n + (B - 2\lambda_0) C - \sum_{i=1}^k R_i = 0$. Considerando a estatística $Z_S^2 = (\hat{L} - \lambda_0)^2 / \bar{v}(\hat{L})$, a variância estimada $\bar{v}(\hat{L})$ é dada por

$$\bar{v}(\hat{L}) = \sum_{i=1}^k \frac{\beta_i^2 \bar{p}_{i0} (1 - \bar{p}_{i0})}{n_i}.$$

Não é possível obter os limites do IC de score clássico resolvendo analiticamente a equação $Z_S^2 = z_{\alpha/2}^2$ em ordem a λ_0 . No entanto, atendendo a (3.18) é fácil ver que a constante C pode

ser escrita como

$$C = \frac{Z_S^2}{\hat{L} - \lambda_0}, \quad \hat{L} \neq \lambda_0. \quad (3.20)$$

Resolvendo (3.20) em ordem a λ_0 e considerando $Z_S^2 = z_{\alpha/2}^2$, tem-se $\lambda_0 = \hat{L} - \frac{z_{\alpha/2}^2}{C}$. Substituindo este valor na expressão (3.15), verifica-se que a constante C também é solução da equação equivalente

$$n + (B - 2\hat{L})C + 2z_{\alpha/2}^2 - \sum_{i=1}^k R_i = 0. \quad (3.21)$$

Resolvendo a equação (3.21) em ordem a C através de um método numérico, obtêm-se as soluções $C_- > 0$ (quando $\hat{L} > \lambda_0$) e $C_+ < 0$ (quando $\hat{L} < \lambda_0$). São então encontrados dois limites para λ_0 : $\lambda_- = \hat{L} - z_{\alpha/2}^2/C_-$ e $\lambda_+ = \hat{L} + z_{\alpha/2}^2/C_+$. Uma vez que $0 \leq \hat{p}_i \leq 1$, a condição extra $\sum_{\beta_i < 0} \beta_i \leq \lambda_- < \hat{L} < \lambda_+ \leq \sum_{\beta_i > 0} \beta_i$ terá que se verificar. Assim sendo, os limites inferior e superior do IC de score clássico a $100(1 - \alpha)\%$ de confiança para L vêm dados por

$$\max \left(\sum_{\beta_i < 0} \beta_i, \lambda_- \right) \quad \text{e} \quad \min \left(\lambda_+, \sum_{\beta_i > 0} \beta_i \right), \quad (3.22)$$

respetivamente.

3.5 Aproximações ao IC de score clássico

Embora os procedimentos numéricos para a obtenção dos valores de C na equação (3.21) pareçam ser computacionalmente expeditos quando se calculam os limites de confiança (3.22), têm o inconveniente de não fornecerem expressões explícitas para os limites e para o centro do IC. A fim de se estabelecerem fórmulas aproximadas para os limites e para o centro do IC, podem considerar-se aproximações da expressão (3.11) usando a expansão em série de *MacLaurin*.

Fazendo a expansão de $R_i(C) = \sqrt{n_i^2 + 2\beta_i n_i b_i C + \beta_i^2 C^2}$, $b_i = 1 - 2\hat{p}_i$, em série de *MacLaurin* até à ordem $O(1/n_i^2)$,

$$R_i(C) \approx R_i(0) + R_i'(0)C + \frac{1}{2}R_i''(0)C^2 + \frac{1}{6}R_i'''(0)C^3,$$

obtém-se, após algumas simplificações algébricas,

$$R_i(C) \approx \begin{cases} n_i + \beta_i b_i C + \frac{2\beta_i^2 \hat{p}_i \hat{q}_i}{n_i} C^2 - \frac{2\beta_i^3 \hat{p}_i \hat{q}_i b_i}{n_i^2} C^3 & , \text{ se } 0 < \hat{p}_i < 1 \\ -(n_i + b_i \beta_i C) & , \text{ se } (b_i = \mp 1) \wedge (b_i \beta_i C < 0) \end{cases} \quad (3.23)$$

com $b_i = 1 - 2\hat{p}_i$ e $\hat{q}_i = 1 - \hat{p}_i$. Note-se que o segundo ramo de (3.23) aborda os dois casos extremos $\hat{p}_i = 0, 1$. Mais concretamente, a condição de fronteira $(b_i = \mp 1 \wedge b_i \beta_i C < 0)$ é equivalente a

$$(\hat{p}_i = 0 \vee \hat{p}_i = 1) \wedge b_i \beta_i C < 0.$$

De (3.20) tem-se que $C(\hat{L} - \lambda_0) = Z_S^2 > 0$, pelo que a condição de fronteira para estes dois casos extremos pode ser expressa em termos do conjunto

$$\mathcal{A}_i = \left\{ x_i \in \{0, n_i\} : (n_i - 2x_i)(\hat{L} - \lambda_0) \beta_i < 0 \right\}, \quad i = 1, \dots, k. \quad (3.24)$$

Note-se que cada conjunto \mathcal{A}_i apenas pode conter uma observação extremal ($x_i = 0 \vee x_i = n_i$) e dependerá de se estar a calcular o limite inferior ($\lambda_0 < \hat{L}$) ou o limite superior ($\lambda_0 > \hat{L}$) do IC de score. De facto, para o limite inferior (3.22), a condição $\lambda_0 < \hat{L}$ em \mathcal{A}_i é válida e, portanto, \mathcal{A}_i será dado por $\{x_i : (x_i = 0 \wedge \beta_i < 0) \vee (x_i = n_i \wedge \beta_i > 0)\}$. Um raciocínio análogo é válido para o limite superior, onde \mathcal{A}_i é dado por $\{x_i : (x_i = 0 \wedge \beta_i > 0) \vee (x_i = n_i \wedge \beta_i < 0)\}$.

Substituindo a expressão (3.23) na equação (3.15), obtém-se

$$C(\hat{L} - \lambda_0) - C^2 V_1 + C^3 V_2 + CB^* + N^* \approx 0, \quad (3.25)$$

onde

$$\begin{aligned} N^* &= \sum_{i=1}^k n_i \mathbf{1}_{\mathcal{A}_i}(x_i) & B^* &= \sum_{i=1}^k b_i \beta_i \mathbf{1}_{\mathcal{A}_i}(x_i), \quad b_i = 1 - 2\hat{p}_i \\ V_1 &= \sum_{i=1}^k \frac{\beta_i^2 \hat{p}_i (1 - \hat{p}_i)}{n_i} & V_2 &= \sum_{i=1}^k \frac{\beta_i^3 \hat{p}_i (1 - \hat{p}_i) b_i}{n_i^2} \end{aligned} \quad (3.26)$$

em que $\mathbf{1}_{\mathcal{A}_i}(\cdot)$ é a função indicatriz do conjunto (3.24). Substituindo agora (3.20) em (3.25), obtém-se

$$Z_S^2 - \frac{Z_S^4}{(\hat{L} - \lambda_0)^2} V_1 + \frac{Z_S^6}{(\hat{L} - \lambda_0)^3} V_2 + \frac{Z_S^2}{(\hat{L} - \lambda_0)} B^* + N^* \approx 0.$$

Reduzindo ao mesmo denominador os termos da expressão anterior e rearranjando-os em

seguida, obtém-se

$$N^*(\hat{L} - \lambda_0)^3 + (\hat{L} - \lambda_0)^2 \left[(\hat{L} - \lambda_0) + B^* \right] Z_S^2 - (\hat{L} - \lambda_0) V_1 Z_S^4 + V_2 Z_S^6 \approx 0. \quad (3.27)$$

Considerando apenas os termos até à ordem $O(1/n_i)$ e dividindo a expressão que se obtém por $\hat{L} - \lambda_0$, tem-se

$$N^*(\hat{L} - \lambda_0)^2 + (\hat{L} - \lambda_0) \left[(\hat{L} - \lambda_0) + B^* \right] Z_S^2 - V_1 Z_S^4 \approx 0. \quad (3.28)$$

Resolvendo a equação (3.28) em ordem a Z_S^4 , tem-se

$$Z_S^4 \approx \frac{1}{V_1} \left[N^*(\hat{L} - \lambda_0)^2 + (\hat{L} - \lambda_0) \left[(\hat{L} - \lambda_0) + B^* \right] Z_S^2 \right].$$

Substituindo Z_S^6 em (3.27) por

$$Z_S^6 = Z_S^2 Z_S^4 \approx \frac{Z_S^2}{V_1} \left[N^*(\hat{L} - \lambda_0)^2 + (\hat{L} - \lambda_0) \left[(\hat{L} - \lambda_0) + B^* \right] Z_S^2 \right],$$

obtém-se a seguinte equação

$$(N^* + Z_S^2) (\hat{L} - \lambda_0)^2 + Z_S^2 \left(B^* + \frac{V_2}{V_1} (N^* + Z_S^2) \right) (\hat{L} - \lambda_0) + \left(\frac{V_2}{V_1} B^* - V_1 \right) Z_S^4 \approx 0.$$

Aplicando a fórmula resolvente à expressão anterior, tem-se que

$$\hat{L} - \lambda_0 \approx \frac{-Z_S^2}{2(N^* + Z_S^2)} \left[B^* + (N^* + Z_S^2) \frac{V_2}{V_1} \mp \sqrt{D} \right], \quad (3.29)$$

onde

$$D = \left[B^* + \frac{V_2}{V_1} (N^* + Z_S^2) \right]^2 + 4(N^* + Z_S^2) \left(V_1 - \frac{V_2}{V_1} B^* \right).$$

A partir de (3.29), após simplificação do radicando D e considerando $Z_S^2 = z_{\alpha/2}^2$, deduz-se o seguinte IC de score aproximado para L :

$$\hat{L} + \frac{z_{\alpha/2}^2}{2(N^* + z_{\alpha/2}^2)} \left[B^* + (N^* + z_{\alpha/2}^2) \frac{V_2}{V_1} \mp \sqrt{\left(B^* - \frac{V_2}{V_1} (N^* + z_{\alpha/2}^2) \right)^2 + 4(N^* + z_{\alpha/2}^2) V_1} \right]. \quad (3.30)$$

No caso de não existirem observações extremas ($N^* = 0$ e $B^* = 0$), a expressão (3.27)

reduz-se à seguinte:

$$(\hat{L} - \lambda_0)^3 Z_S^2 - (\hat{L} - \lambda_0) V_1 Z_S^4 + V_2 Z_S^6 \approx 0.$$

Consequentemente, o IC de score aproximado dado pela expressão (3.30) transforma-se em

$$\hat{L} + \frac{z_{\alpha/2}^2 V_2}{2 V_1} \mp z_{\alpha/2} \sqrt{V_1 + \left(\frac{V_2}{2V_1}\right)^2 z_{\alpha/2}^2}. \quad (3.31)$$

Considerando apenas os termos até à ordem $O(1/n_i)$ e dividindo a expressão resultante por $\hat{L} - \lambda_0 \neq 0$, tem-se

$$(\hat{L} - \lambda_0)^2 - V_1 Z_S^2 \approx 0.$$

Fazendo-se $Z_S^2 = z_{\alpha/2}^2$ na expressão anterior obtém-se o IC de Wald clássico (3.19).

3.6 Intervalo de Wald ajustado

O IC de Wald ajustado para a combinação linear $L = \sum_{i=1}^k \beta_i p_i$ é baseado no estimador de contração

$$\tilde{p}_i = \frac{X_i + h_i}{n_i + 2h_i}, \quad h_i > 0, \quad i = 1, 2, \dots, k. \quad (3.32)$$

A expressão do intervalo é obtida através da substituição, no IC de Wald clássico (3.19), de \hat{L} por

$$\tilde{L} = \sum_{i=1}^k \beta_i \tilde{p}_i$$

e da variância $\hat{v}(\hat{L})$ pela variância $\tilde{v}(\hat{L})$ que corresponde à variância estimada ajustada do estimador \hat{L} , ou seja,

$$\tilde{v}(\hat{L}) = \sum_{i=1}^k \beta_i^2 \frac{\tilde{p}_i(1 - \tilde{p}_i)}{\tilde{n}_i}, \quad \tilde{n}_i = n_i + 2h_i, \quad i = 1, \dots, k.$$

Os limites do IC de Wald ajustado a $100(1 - \alpha)\%$ de confiança para L são dados por

$$\tilde{L} \mp z_{\alpha/2} \sqrt{\tilde{v}(\hat{L})}. \quad (3.33)$$

3.6.1 Variantes-1, 2

Os diferentes valores de h_i no estimador (3.32) estabelecem diferentes variantes do IC de Wald ajustado (3.33). Na Seção 2.2, Tabela 2.1, encontra-se o valor de h_i correspondente a cada variante do IC de Wald para uma combinação linear de duas proporções. A generalização da variante-1 para qualquer combinação linear de $k > 2$ proporções foi feita por [Price e Bonett \(2004\)](#), considerando $h_i = 2/k$. A generalização da variante-2 foi feita considerando $h_i = z_{\alpha/2}^2/2k$. Analise-se agora a dedução de h_i para a variante-3, proposta por [Martín Andrés et al. \(2011\)](#), e para a variante-4, uma nova variante apresentada nesta tese.

3.6.2 Variante-3

[Martín Andrés et al. \(2011\)](#) justificaram teoricamente uma nova escolha para h_i baseando-se no mesmo tipo de raciocínio que [Agresti e Coull \(1998\)](#) usaram para uma proporção (os intervalos de Agresti-Coull (1.15) e Wilson-score (1.9) são centrados no mesmo valor). Mais concretamente, [Martín Andrés et al. \(2011\)](#) estabeleceram um novo estimador pertencente à família (3.32) definindo um valor para h_i que resulta da imposição de o centro do IC de Wald ajustado (3.33), dado por

$$\sum_{i=1}^k \beta_i \frac{x_i + h_i}{n_i + 2h_i}, \quad (3.34)$$

ser igual ao centro do IC de score aproximado (3.30), dado por

$$\hat{L} + \frac{B^* z_{\alpha/2}^2}{2(N^* + z_{\alpha/2}^2)} + \frac{z_{\alpha/2}^2}{2} \frac{V_2}{V_1}, \quad (3.35)$$

onde V_1 , V_2 , N^* , B^* são definidos em (3.26). Assim, igualando as expressões (3.34) e (3.35), isto é,

$$\sum_{i=1}^k \beta_i \frac{x_i + h_i}{n_i + 2h_i} = \sum_{i=1}^k \beta_i \frac{x_i}{n_i} + \sum_{i=1}^k \beta_i \frac{b_i z_{\alpha/2}^2 \mathbf{1}_{\mathcal{A}_i}(x_i)}{2(N^* + z_{\alpha/2}^2)} + \frac{z_{\alpha/2}^2}{2} \frac{V_2}{V_1}, \quad (3.36)$$

surge a seguinte igualdade termo a termo:

$$\frac{x_i + h_i}{n_i + 2h_i} = \frac{x_i}{n_i} + \frac{b_i z_{\alpha/2}^2 \mathbf{1}_{\mathcal{A}_i}(x_i)}{2(N^* + z_{\alpha/2}^2)} + \frac{z_{\alpha/2}^2}{2} \frac{\frac{\beta_i^2 \hat{p}_i(1 - \hat{p}_i) b_i}{n_i^2}}{\sum_{i=1}^k \frac{\beta_i^2 \hat{p}_i(1 - \hat{p}_i)}{n_i}}. \quad (3.37)$$

Martín Andrés et al. (2011) sugeriram aproximar $\frac{V_2}{V_1}$ em (3.36) com base na assunção de que cada i -ésimo termo $\frac{\beta_i^2 \hat{p}_i(1 - \hat{p}_i)}{n_i}$ é a média aritmética de todos os i -ésimos termos, isto é,

$$\frac{\beta_i^2 \hat{p}_i(1 - \hat{p}_i)}{n_i} \simeq \frac{1}{k} \sum_{i=1}^k \frac{\beta_i^2 \hat{p}_i(1 - \hat{p}_i)}{n_i}. \quad (3.38)$$

Substituindo a expressão (3.38) em (3.37), obtém-se

$$\frac{x_i + h_i}{n_i + 2h_i} \simeq \frac{x_i}{n_i} + \frac{b_i z_{\alpha/2}^2 \mathbf{1}_{\mathcal{A}_i}(x_i)}{2(N^* + z_{\alpha/2}^2)} + \frac{z_{\alpha/2}^2}{2} \frac{b_i}{kn_i}. \quad (3.39)$$

A expressão (3.39) pode também ser escrita sob a forma

$$\frac{x_i + h_i}{n_i + 2h_i} \simeq \frac{x_i + c_i b_i}{n_i}, \quad (3.40)$$

onde

$$c_i = \frac{z_{\alpha/2}^2}{2} \left(\frac{n_i \mathbf{1}_{\mathcal{A}_i}(x_i)}{N^* + z_{\alpha/2}^2} + \frac{1}{k} \right).$$

Resolvendo (3.40) em ordem a h_i , obtém-se

$$h_i \simeq \frac{c_i n_i}{\frac{n_i - 2x_i}{b_i} - 2c_i}.$$

Substituindo b_i por $1 - 2\hat{p}_i$ na expressão anterior, e simplificando, obtém-se $h_i \simeq \frac{c_i n_i}{n_i - 2c_i}$, ou seja,

$$h_i \simeq \frac{\frac{z_{\alpha/2}^2}{2} \left(\frac{n_i \mathbf{1}_{\mathcal{A}_i}(x_i)}{N^* + z_{\alpha/2}^2} + \frac{1}{k} \right)}{1 - \frac{z_{\alpha/2}^2}{n_i} \left(\frac{n_i \mathbf{1}_{\mathcal{A}_i}(x_i)}{N^* + z_{\alpha/2}^2} \right) - \frac{z_{\alpha/2}^2}{kn_i}}. \quad (3.41)$$

Para um n_i suficientemente grande, a expressão

$$\frac{n_i}{N^* + z_{\alpha/2}^2} = \frac{1}{1 + O(1/n_i)} \quad (3.42)$$

poderá ser aproximada a 1 e, portanto, (3.41) pode ser escrita sob a forma

$$h_i \simeq \frac{z_{\alpha/2}^2}{2} \left(\mathbf{1}_{\mathcal{A}_i}(x_i) + \frac{1}{k} \right), \quad (3.43)$$

dando origem ao h_i da variante-3. Um raciocínio idêntico poderá ser feito relativamente ao centro do IC de score aproximado (3.31), quando não existem observações extremas ($\mathcal{A}_i = \emptyset$ e $B^* = N^* = 0$), concluindo-se que a aproximação em (3.43) se torna mais simples, isto é, $h_i \simeq z_{\alpha/2}^2/2k$, coincidindo com a generalização da variante-2, a qual foi proposta por [Price e Bonett \(2004\)](#) para a família paramétrica (3.32).

3.6.3 Variante-4

Nenhuma das variantes acima referidas apresenta qualquer dependência da estimativa encontrada para p_i na combinação linear L , que é o parâmetro primário no processo de estimação. Intuitivamente, quanto maior o peso β_i mais influência a estimativa de p_i deverá ter na estimação de L e mais impacto haverá na variância de \hat{L} em termos de β_i^2/n_i . Em particular, para modelos experimentais desequilibrados, e tendo em consideração este termo β_i^2/n_i , espera-se que as proporções empíricas de sucesso associadas a maiores pesos na combinação linear tenham um efeito maior na estimação de L quando o tamanho das amostras correspondentes é menor. Uma vez que a escolha (3.43) não reflete tais propriedades esperadas, é sugerida nesta tese uma aproximação alternativa para V_2/V_1 em (3.36) considerando todos os termos $\hat{p}_i(1 - \hat{p}_i)$ como constante. Assim, o último termo do segundo membro de (3.37) pode ser simplificado para

$$\frac{z_{\alpha/2}^2 \beta_i^2 b_i}{2n_i^2 \sum_{i=1}^k \beta_i^2/n_i},$$

obtendo-se então

$$\frac{x_i + h_i}{n_i + 2h_i} \simeq \frac{x_i}{n_i} + \frac{b_i z_{\alpha/2}^2 \mathbf{1}_{\mathcal{A}_i}(x_i)}{2(N^* + z_{\alpha/2}^2)} + \frac{z_{\alpha/2}^2}{2} \frac{\beta_i^2 b_i}{n_i^2 \sum_{i=1}^k \frac{\beta_i^2}{n_i}}. \quad (3.44)$$

A expressão (3.44) pode também ser escrita sob a forma

$$\frac{x_i + h_i}{n_i + 2h_i} \simeq \frac{x_i + c_i^* b_i}{n_i}, \quad (3.45)$$

onde

$$c_i^* = \frac{z_{\alpha/2}^2}{2} \left(\frac{n_i \mathbf{1}_{\mathcal{A}_i}(x_i)}{N^* + z_{\alpha/2}^2} + \frac{\beta_i^2}{n_i \sum_{i=1}^k \frac{\beta_i^2}{n_i}} \right).$$

Resolvendo (3.45) em ordem a h_i , obtém-se

$$h_i \simeq \frac{c_i^* n_i}{\frac{n_i - 2x_i}{b_i} - 2c_i^*}.$$

Substituindo b_i por $1 - 2\hat{p}_i$ na expressão anterior, e simplificando, obtém-se $h_i \simeq \frac{c_i^* n_i}{n_i - 2c_i^*}$, ou seja,

$$h_i \simeq \frac{\frac{z_{\alpha/2}^2}{2} \left(\frac{n_i \mathbf{1}_{\mathcal{A}_i}(x_i)}{N^* + z_{\alpha/2}^2} + \frac{\beta_i^2}{n_i \sum_{i=1}^k \frac{\beta_i^2}{n_i}} \right)}{1 - \frac{z_{\alpha/2}^2}{n_i} \left(\frac{n_i \mathbf{1}_{\mathcal{A}_i}(x_i)}{N^* + z_{\alpha/2}^2} \right) - \frac{z_{\alpha/2}^2 \beta_i^2}{n_i^2 \sum_{i=1}^k \frac{\beta_i^2}{n_i}}}.$$

Atendendo a (3.42), a expressão anterior pode ser escrita sob a forma

$$h_i \simeq \frac{z_{\alpha/2}^2}{2} \left(\mathbf{1}_{\mathcal{A}_i}(x_i) + \frac{\beta_i^2/n_i}{\sum_{i=1}^k \frac{\beta_i^2}{n_i}} \right),$$

dando origem ao parâmetro h_i da nova variante que é proposta nesta tese (variante-4). Esta escolha de h_i torna a estimativa baseada no estimador de contração (3.32) dependente de (β_i, n_i) como se pretendia.

Na Tabela 3.1 é apresentada uma lista dos valores de h_i e das correspondentes varianças do IC de Wald clássico (variante-0) e do IC de Wald ajustado (variantes-1, 2, 3, 4) acima mencionados, na estimação das proporções p_i , $i = 1, \dots, k$.

Tabela 3.1: Valores de h_i para as variantes clássica (variante-0) e ajustada (variantes-1, 2, 3, 4) na estimação de p_i baseada em $\tilde{p}_i = \frac{x_i + h_i}{n_i + 2h_i}$. O símbolo $\mathbf{1}_{\mathcal{A}_i}(\cdot)$ representa a função indicatriz do conjunto (3.24).

	variante-0	variante-1	variante-2	variante-3	variante-4
h_i	0	$\frac{2}{k}$	$\frac{z_{\alpha/2}^2}{2k}$	$\frac{z_{\alpha/2}^2}{2} \left(\mathbf{1}_{\mathcal{A}_i}(x_i) + \frac{1}{k} \right)$	$\frac{z_{\alpha/2}^2}{2} \left(\mathbf{1}_{\mathcal{A}_i}(x_i) + \frac{\beta_i^2/n_i}{\sum_{j=1}^k \frac{\beta_j^2}{n_j}} \right)$

A variante-3 é igual à variante-2 quando $0 < x_i < n_i$ para todo o i , $i = 1, \dots, k$. A variante-1 é aproximadamente igual à variante-2 quando $\alpha = 5\%$. A variante-3 é igual à variante-4 quando β_i^2/n_i é uma constante para todo o i . Salienta-se o facto de que na variante-3 e na variante-4 o valor h_i assume valores diferentes quando se calcula o limite inferior ($\lambda_0 < \hat{L}$) ou o limite superior ($\lambda_0 > \hat{L}$) dos ICs. Adicionalmente, o valor de h_i na variante-3 e na variante-4 aumenta na presença de observações extremas $x_i \in \{0, n_i\}$. Portanto, quando a proporção verdadeira coincide com o ponto médio do suporte, $p_i = 1/2$, o estimador \tilde{p}_i nestas variantes fará com que as estimativas se situem mais perto da proporção verdadeira, especialmente quando existem observações extremas.

Existem outros valores possíveis de h_i , para além daqueles que são apresentados na Tabela 3.1, mas a sua utilização nos estudos de simulação efetuados produziu resultados similares ou piores, pelo que foram descartados.

3.6.4 Distância euclidiana

A variante-3 e a variante-4 incluem um termo adicional que depende do conjunto \mathcal{A}_i (3.24), o qual, por sua vez, é não vazio quando existem observações extremas ($x_i = 0$ ou $x_i = n_i$) no conjunto de dados. Portanto, estas duas variantes podem ser afetadas por observações extremas. A fim de avaliar a similaridade entre as estimativas das proporções p_i quando as variantes-3, 4 do método de Wald ajustado são consideradas na construção do IC para L (3.33), é sugerido o cálculo da distância euclidiana:

$$d = \sqrt{\sum_{i=1}^k \left(\frac{\beta_i^2}{n_i \sum_{j=1}^k \frac{\beta_j^2}{n_j}} - \frac{1}{k} \right)^2}. \quad (3.46)$$

Se β_i^2/n_i é uma constante para todo o i , então $d = 0$, o que por sua vez indica que as duas variantes coincidem e produzirão os mesmos resultados. Se $d > 0$, podem ser esperadas na estimação das proporções singulares p_i da combinação linear L contribuições dos pesos β_i em termos de β_i^2/n_i . Isto significa que quanto maior o valor de d , maior será a contribuição desses pesos e menor a similaridade dos resultados fornecidos pelas variantes-3, 4.

3.7 Intervalo de score ajustado

O IC de score ajustado pode ser deduzido através de um raciocínio semelhante ao descrito na Secção 3.4 para o caso do IC de score clássico. Substituindo a estimativa de ML restrita para a proporção p_i (3.12) por uma estimativa baseada no estimador de contração (3.32), a variância ajustada de $v(\hat{L})$ será estimada por

$$\tilde{v}(\hat{L}) = \sum_{i=1}^k \frac{\beta_i^2 \tilde{p}_{i0} (1 - \tilde{p}_{i0})}{\tilde{n}_i},$$

onde

$$\tilde{p}_{i0} = \frac{\tilde{n}_i + \beta_i \tilde{C} - \tilde{R}_i}{2\beta_i \tilde{C}}, \quad \tilde{C} = \frac{Z_S^2}{\tilde{L} - \lambda_0} \quad \text{e} \quad \tilde{R}_i^2 = \left(\beta_i \tilde{C} + \tilde{n}_i\right)^2 - 4\beta_i \tilde{n}_i \tilde{p}_i \tilde{C},$$

e a correspondente versão ajustada da equação (3.21) será dada por

$$\tilde{n} + \left(B - 2\tilde{L}\right) \tilde{C} + 2z_{\alpha/2}^2 - \sum_{i=1}^k \tilde{R}_i = 0. \quad (3.47)$$

Analogamente, resolvendo a equação (3.47) em ordem a \tilde{C} através de um método numérico, obtêm-se as soluções $\tilde{C}_- > 0$ (quando $\tilde{L} > \lambda_0$) e $\tilde{C}_+ < 0$ (quando $\tilde{L} < \lambda_0$). São então encontrados dois limites para λ_0 : $\tilde{\lambda}_- = \tilde{L} - z_{\alpha/2}^2/\tilde{C}_-$ e $\tilde{\lambda}_+ = \tilde{L} + z_{\alpha/2}^2/\tilde{C}_+$. Tendo em consideração a condição

$$\sum_{\beta_i < 0} \beta_i \leq \tilde{\lambda}_- < \tilde{L} < \tilde{\lambda}_+ \leq \sum_{\beta_i > 0} \beta_i,$$

os limites inferior e superior do IC de score ajustado a $100(1 - \alpha)\%$ de confiança para L vêm dados por

$$\max \left(\sum_{\beta_i < 0} \beta_i, \tilde{\lambda}_- \right) \quad \text{e} \quad \min \left(\tilde{\lambda}_+, \sum_{\beta_i > 0} \beta_i \right), \quad (3.48)$$

respetivamente.

3.8 Intervalos de Newcombe-Zou clássico e ajustado

Zou et al. (2009) generalizaram a abordagem MOVER, apresentada na Secção 2.3, ao caso geral da combinação linear de $k > 2$ proporções de binomiais independentes. A construção do IC de Newcombe-Zou clássico para L , baseada na abordagem MOVER, é composta por duas etapas sequenciais. Na primeira etapa, calcula-se o IC de Wilson score (1.9) para cada proporção p_i , o que conduz aos limites inferior (a_{i-}) e superior (a_{i+})

$$a_{i\mp} = \frac{\hat{p}_i n_i + \frac{z_{\alpha/2}^2}{2} \mp z_{\alpha/2} \sqrt{\frac{z_{\alpha/2}^2}{4} + \hat{p}_i (1 - \hat{p}_i) n_i}}{n_i + z_{\alpha/2}^2}. \quad (3.49)$$

Na segunda etapa, as estimativas da variância do estimador \hat{p}_i são recuperadas a partir dos limites do IC $]a_{i-}, a_{i+}[$, o qual fornece a quantidade $(\hat{p}_i - a_{i-})^2 / z_{\alpha/2}^2$ como sendo uma estimativa da variância para \hat{p}_i em $p_i = a_{i-}$ e a quantidade $(\hat{p}_i - a_{i+})^2 / z_{\alpha/2}^2$ como sendo uma estimativa da variância para \hat{p}_i em $p_i = a_{i+}$. Prova-se por indução matemática que a abordagem MOVER fornece as quantidades

$$\sum_{i=0}^k \frac{[\beta_i \hat{p}_i - \min(\beta_i a_{i-}, \beta_i a_{i+})]^2}{z_{\alpha/2}^2} \quad \text{e} \quad \sum_{i=0}^k \frac{[\beta_i \hat{p}_i - \max(\beta_i a_{i-}, \beta_i a_{i+})]^2}{z_{\alpha/2}^2} \quad (3.50)$$

como estimativas da variância para o estimador da combinação linear \hat{L} nos limites de confiança inferior e superior de L , respetivamente. É fácil verificar que se $\beta_i < 0$, então $\min(\beta_i a_{i-}, \beta_i a_{i+}) = \beta_i a_{i+}$ e $\max(\beta_i a_{i-}, \beta_i a_{i+}) = \beta_i a_{i-}$. Por outro lado, se $\beta_i > 0$, então $\min(\beta_i a_{i-}, \beta_i a_{i+}) = \beta_i a_{i-}$ e $\max(\beta_i a_{i-}, \beta_i a_{i+}) = \beta_i a_{i+}$. Deste modo, as estimativas da variância em (3.50) podem ser escritas como

$$\sum_{\beta_i < 0} \beta_i^2 \frac{(\hat{p}_i - a_{i+})^2}{z_{\alpha/2}^2} + \sum_{\beta_i > 0} \beta_i^2 \frac{(\hat{p}_i - a_{i-})^2}{z_{\alpha/2}^2} \quad \text{e} \quad \sum_{\beta_i < 0} \beta_i^2 \frac{(\hat{p}_i - a_{i-})^2}{z_{\alpha/2}^2} + \sum_{\beta_i > 0} \beta_i^2 \frac{(\hat{p}_i - a_{i+})^2}{z_{\alpha/2}^2}. \quad (3.51)$$

Uma vez que $a_{i\mp}$ (3.49) são as raízes da equação $(p_i - \hat{p}_i)^2 = z_{\alpha/2}^2 \frac{p_i(1-p_i)}{n_i}$, então

$$\frac{(a_{i\mp} - \hat{p}_i)^2}{z_{\alpha/2}^2} = \frac{a_{i\mp}(1 - a_{i\mp})}{n_i}. \quad (3.52)$$

Substituindo (3.52) em (3.51) obtêm-se as seguintes expressões para os limites do IC de Newcombe-Zou clássico a $100(1 - \alpha)\%$ de confiança para L :

$$\hat{L} \mp z_{\alpha/2} \sqrt{\sum_{\beta_i < 0} \frac{\beta_i^2 a_{i\pm} (1 - a_{i\pm})}{n_i} + \sum_{\beta_i > 0} \frac{\beta_i^2 a_{i\mp} (1 - a_{i\mp})}{n_i}}. \quad (3.53)$$

Uma versão ajustada deste IC pode ser obtida através da substituição de $(\hat{L}, n_i, a_{i\pm}, a_{i\mp})$ em (3.53) por $(\tilde{L}, \tilde{n}_i, \tilde{a}_{i\pm}, \tilde{a}_{i\mp})$, onde por sua vez $\tilde{a}_{i\pm}$ e $\tilde{a}_{i\mp}$ são obtidos por substituição de (n_i, \hat{p}_i) em (3.49) por $(\tilde{n}_i, \tilde{p}_i)$.

3.9 Intervalos de Wilson-score-Yu clássico e ajustado

Seguindo o mesmo raciocínio usado por Zou et al. (2009) na Secção 3.8, isto é, a aplicação da abordagem MOVER, os limites do IC de Wilson-score-Yu clássico (variante-0) a $100(1 - \alpha)\%$ de confiança para L são dados por

$$\hat{L} \mp z_{\alpha/2} \sqrt{\sum_{\beta_i < 0} \frac{\beta_i^2 a_{i\pm} (1 - a_{i\pm})}{n_i} + \sum_{\beta_i > 0} \frac{\beta_i^2 a_{i\mp} (1 - a_{i\mp})}{n_i}}, \quad (3.54)$$

onde $a_{i\mp}$ são os limites do IC de Wilson-score-Yu híbrido (1.21) para cada proporção p_i , $i = 1, \dots, k$, ou seja,

$$a_{i\mp} = \frac{1}{2} + \frac{n_i + z_{\alpha/2}^4/53}{n_i + z_{\alpha/2}^2} \left(\hat{p}_i - \frac{1}{2} \right) \mp \frac{z_{\alpha/2}}{n_i + z_{\alpha/2}^2} \sqrt{\frac{z_{\alpha/2}^2}{4} + \hat{p}_i (1 - \hat{p}_i) n_i}. \quad (3.55)$$

Uma versão ajustada deste IC pode ser obtida através da substituição de $(\hat{L}, n_i, a_{i\pm}, a_{i\mp})$ em (3.54) por $(\tilde{L}, \tilde{n}_i, \tilde{a}_{i\pm}, \tilde{a}_{i\mp})$, onde por sua vez $\tilde{a}_{i\pm}$ e $\tilde{a}_{i\mp}$ são obtidos por substituição de (n_i, \hat{p}_i) em (3.55) por $(\tilde{n}_i, \tilde{p}_i)$.

3.10 Intervalos de Peskun clássico e ajustado

O IC clássico de Peskun para uma combinação linear L é baseado num método geral para a obtenção de limites de confiança a partir de uma amostra da distribuição amostral do MLE \hat{L} . Tendo em conta a distribuição normal limite de \hat{L} e dado um valor observado d_0 de \hat{L} , o método permite determinar os candidatos a pontos de mínimo e máximo de $L = \sum_{i=1}^k \beta_i p_i$

como sendo os limites do IC de Peskun clássico a $100(1-\alpha)\%$ de confiança para L . A condição de restrição garante o nível nominal de $1-\alpha$ para o IC.

Será aplicado o método dos multiplicadores de Lagrange para encontrar a solução (valor mínimo e valor máximo) de cada um dos problemas clássicos de programação não-linear de igualdade restrita

$$\begin{aligned} \min_{\mathbf{p}}/\max_{\mathbf{p}} \quad L(\mathbf{p}) &= \sum_{i=1}^k \beta_i p_i \\ \text{sujeito a} \quad h(\mathbf{p}) &= \frac{(d_0 - L)^2}{v(\hat{L})} - z_{\alpha/2}^2 = 0, \end{aligned} \quad (3.56)$$

onde $L : [0, 1] \times \dots \times [0, 1] \subset \mathbb{R}^k \rightarrow [\sum_{\beta_i < 0} \beta_i, \sum_{\beta_i > 0} \beta_i]$, $h : [0, 1] \times \dots \times [0, 1] \subset \mathbb{R}^k \rightarrow \mathbb{R}$, $\mathbf{p} = (p_1, \dots, p_k)$ e d_0 um valor observado de \hat{L} . Os candidatos a soluções do problema (3.56) devem satisfazer portanto as condições:

$$\nabla_{\mathbf{p}} H(\mathbf{p}, \gamma) = \nabla L(\mathbf{p}) - \gamma \nabla h(\mathbf{p}) = 0 \quad (3.57)$$

$$\nabla_{\gamma} H(\mathbf{p}, \gamma) = h(\mathbf{p}) = 0, \quad (3.58)$$

onde $H : [0, 1] \times \dots \times [0, 1] \times \mathbb{R} \subset \mathbb{R}^{k+1} \rightarrow \mathbb{R}$ é a função lagrangeana

$$H(\mathbf{p}, \gamma) = L(\mathbf{p}) - \gamma h(\mathbf{p}).$$

O número real γ é o multiplicador de Lagrange. As condições (3.57) e (3.58) são equivalentes ao sistema

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial L}{\partial p_1}(\mathbf{p}) = \gamma \frac{\partial h}{\partial p_1}(\mathbf{p}) \\ \vdots \\ \frac{\partial L}{\partial p_k}(\mathbf{p}) = \gamma \frac{\partial h}{\partial p_k}(\mathbf{p}) \\ \frac{(d_0 - L)^2}{v(\hat{L})} = z_{\alpha/2}^2 \end{array} \right. \quad (3.59)$$

A partir do sistema (3.59) pode ser facilmente mostrado que

$$\frac{\beta_i}{n_i} (1 - 2p_i) = C, \quad \forall i = 1, \dots, k, \quad (3.60)$$

onde C é uma constante comum para todo o i a ser determinada. Assim, a partir de (3.60), as proporções p_i , a função linear L e a variância $v(\hat{L})$, podem ser escritas em termos da constante C como segue:

$$p_i = \frac{1}{2} \left(1 - C \frac{n_i}{\beta_i} \right),$$

$$L = \sum_{i=1}^k \beta_i p_i = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^k \beta_i \left(1 - C \frac{n_i}{\beta_i} \right) = \frac{1}{2} (B - Cn) \quad (3.61)$$

e

$$v(\hat{L}) = \sum_{i=1}^k \frac{\beta_i^2 p_i (1 - p_i)}{n_i} = \frac{1}{4} \left(\sum_{i=1}^k \frac{\beta_i^2}{n_i} - C^2 n \right).$$

Atendendo a (3.61), tem-se que $C = (B - 2L)/n$ e, conseqüentemente,

$$v(\hat{L}) = \frac{1}{4} \left(\sum_{i=1}^k \frac{\beta_i^2}{n_i} - \frac{(B - 2L)^2}{n} \right). \quad (3.62)$$

Substituindo na última equação do sistema (3.59) a expressão da variância (3.62), obtém-se a seguinte equação de segundo grau em ordem a L :

$$\left(1 + \frac{z_{\alpha/2}^2}{n} \right) L^2 - 2 \left(d_0 + \frac{z_{\alpha/2}^2}{2n} B \right) L + d_0^2 - \frac{z_{\alpha/2}^2}{4} \sum_{i=1}^k \frac{\beta_i^2}{n_i} + \frac{z_{\alpha/2}^2}{4n} B^2 = 0.$$

As duas raízes da equação anterior correspondem aos valores mínimo e máximo da função L , pelo que os limites do IC de Peskun clássico a $100(1 - \alpha)\%$ de confiança para L são dados (tendo em conta que d_0 é um valor observado de \hat{L}) por

$$\frac{n}{n + z_{\alpha/2}^2} \left\{ \hat{L} + \frac{B z_{\alpha/2}^2}{2n} \mp \frac{z_{\alpha/2}}{2} \sqrt{\frac{n + z_{\alpha/2}^2}{n} \left(\sum_{i=1}^k \frac{\beta_i^2}{n_i} \right) - \frac{(B - 2\hat{L})^2}{n}} \right\}. \quad (3.63)$$

Uma versão ajustada deste IC pode ser obtida através da substituição de (\hat{L}, n_i, n) em (3.63) por $(\tilde{L}, \tilde{n}_i, \tilde{n})$.

3.11 Intervalos com correção de continuidade

A aplicação de uma correção de continuidade (cc) é útil (Cox 1970) quando a distribuição de uma variável aleatória discreta é aproximada através de uma variável aleatória contínua. Haber (1980) sugere que a cc deve consistir em somar ou subtrair à variável metade do seu salto médio. A variável \hat{L} (3.2) é aproximada à distribuição normal e, uma vez que

$\sum_{\beta_i < 0} \beta_i \leq \hat{L} \leq \sum_{\beta_i > 0} \beta_i$, o somatório dos saltos será dado por $\sum_{i=1}^k |\beta_i|$. O número total de pontos do espaço amostral é obtido através do produtório $\prod_{i=1}^k (n_i + 1)$. Assim sendo, o fator de correção pode ser escrito como

$$\check{c} = \frac{\sum_{i=1}^k |\beta_i|}{2 \left(\prod_{i=1}^k (n_i + 1) - 1 \right)}. \quad (3.64)$$

O IC de Wald clássico (3.19) com cc a $100(1 - \alpha)\%$ de confiança para L é dado por

$$\hat{L} \mp \left[z_{\alpha/2} \sqrt{\hat{v}(\hat{L})} + \check{c} \right].$$

De igual modo, este fator de cc (3.64) pode ser aplicado também ao IC de Wald ajustado (3.33), bem como aos ICs de Newcombe-Zou (3.53), Wilson-score-Yu (3.54) e Peskun (3.63), nas suas versões clássicas e ajustadas. No caso do IC de score clássico (3.22), é suficiente considerar na equação (3.20)

$$Z_S^2 = \frac{z_{\alpha/2}^2 (\hat{L} - \lambda_0)^2}{(|\hat{L} - \lambda_0| - \check{c})^2}$$

e resolver a equação resultante, $C = z_{\alpha/2}^2 (\hat{L} - \lambda_0) / (|\hat{L} - \lambda_0| - \check{c})^2$, em ordem a λ_0 . Através de um método numérico, são então determinados dois limites para λ_0 :

$$\sum_{\beta_i < 0} \beta_i \leq \lambda_- \leq \hat{L} - \check{c} \quad \text{e} \quad \hat{L} + \check{c} \leq \lambda_+ \leq \sum_{\beta_i > 0} \beta_i.$$

Assim sendo, os limites inferior e superior do IC de score clássico com cc a $100(1 - \alpha)\%$ de confiança para L vêm dados por

$$\max \left(\sum_{\beta_i < 0} \beta_i, \lambda_- + \check{c} \right) \quad \text{e} \quad \min \left(\lambda_+ - \check{c}, \sum_{\beta_i > 0} \beta_i \right),$$

respetivamente.

3.12 Critérios para avaliação do desempenho dos métodos de ICs

De modo a avaliar e a comparar entre si o desempenho dos métodos descritos nas Secções 3.3 a 3.11, nas suas versões clássicas e ajustadas (ICs de Wald, score, Newcombe-Zou, Wilson-score-Yu e Peskun), foram calculadas, via simulação, a probabilidade de cobertura exata, o comprimento esperado e a localização intervalar de cada um deles.

Probabilidade de cobertura exata e comprimento esperado

Dados os parâmetros (n_i, β_i) e um conjunto de k proporções binomiais (p_1, p_2, \dots, p_k) , a probabilidade de cobertura exata R e o comprimento do intervalo esperado L , para uma combinação linear de k proporções, são definidos como

$$R(L) = \sum_{x_1=0}^{n_1} \sum_{x_2=0}^{n_2} \dots \sum_{x_k=0}^{n_k} \prod_{i=1}^k \binom{n_i}{x_i} p_i^{x_i} (1-p_i)^{n_i-x_i} \mathbf{1}_{[l(\mathbf{x};L), u(\mathbf{x};L)]}(L) \quad (3.65)$$

e

$$L(L) = \sum_{x_1=0}^{n_1} \sum_{x_2=0}^{n_2} \dots \sum_{x_k=0}^{n_k} \prod_{i=1}^k \binom{n_i}{x_i} p_i^{x_i} (1-p_i)^{n_i-x_i} (u(\mathbf{x};L) - l(\mathbf{x};L)), \quad (3.66)$$

onde $\mathbf{1}_{[l(\mathbf{x};L), u(\mathbf{x};L)]}$ é a função indicatriz do IC $[l(\mathbf{x};L), u(\mathbf{x};L)]$ que é obtido a partir do vetor de observações $\mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_k)$ para a combinação linear $L = \sum_{i=1}^k \beta_i p_i$. A função indicatriz é igual a 1 se o IC contém a combinação linear L , e a zero no caso contrário. Uma vez que

$$\sum_{\beta_i < 0} \beta_i \leq l(\mathbf{x};L) < u(\mathbf{x};L) \leq \sum_{\beta_i > 0} \beta_i,$$

tem-se que o comprimento L obedece à condição

$$0 \leq L \leq \left(\sum_{\beta_i > 0} \beta_i - \sum_{\beta_i < 0} \beta_i \right).$$

Para a estimação de R e L , são realizadas simulações, considerando-se \mathbf{p} como sendo uma matriz com $J \times k$ proporções, em que cada proporção é gerada aleatoriamente a partir da distribuição uniforme padrão. São calculadas assim J probabilidades de cobertura (R_1, R_2, \dots, R_J)

e J comprimentos de intervalo (L_1, L_2, \dots, L_J) , para cada conjunto de valores (n_i, β_i) e para cada método de IC escolhido. A avaliação do desempenho dos vários métodos para a combinação linear L de $k > 2$ proporções é feita considerando-se as mesmas medidas usadas no Capítulo 1 para uma proporção e no Capítulo 2 para a combinação linear de $k = 2$ proporções, isto é, através da comparação da média e do mínimo das probabilidades de cobertura (R_{mean} e R_{min}), da média dos comprimentos dos intervalos (L_{mean}) e da percentagem das probabilidades de cobertura inferiores a $\xi = 100(1 - \alpha - 0.02)\%$ (R_ξ).

Localização intervalar

A localização de um IC é caracterizada pelas suas probabilidades de não-cobertura mesial e distal. Para analisar a localização intervalar para combinações lineares de $k > 2$ proporções, estender-se-á o procedimento sugerido por [Newcombe \(2011\)](#) para o caso de uma proporção (ver Secção 1.6). Mais concretamente, para cada IC de uma combinação linear, analisa-se a existência de equilíbrio entre as direções de probabilidade de não-cobertura mesial (MNR) e de probabilidade de não-cobertura distal (DNR), de tal modo que $\text{MNR}=\text{DNR}$. Estas duas direções são definidas em relação ao verdadeiro valor da combinação linear L e indicam se os ICs estão localizados demasiado distalmente ou demasiado mesialmente em relação ao centro do suporte $c = \sum_{i=1}^k \beta_i/2$. A Tabela 3.2 mostra como a direção de não-cobertura é definida no caso da avaliação da probabilidade de cobertura para uma combinação linear $L \in [\sum_{\beta_i < 0} \beta_i, \sum_{\beta_i > 0} \beta_i]$.

Tabela 3.2: Classificação da probabilidade de não-cobertura como mesial ou distal para L .

Parâmetro	Limite de confiança	Interpretação	Predominância da não-cobertura
$L \leq c$	$u < L$	IC demasiado afastado de c	Mesial \equiv Direita
$L \geq c$	$l > L$	IC demasiado afastado de c	Mesial \equiv Esquerda
$L < c$	$l > L$	IC demasiado próximo de c	Distal \equiv Esquerda
$L > c$	$u < L$	IC demasiado próximo de c	Distal \equiv Direita

As probabilidades MNR e a DNR são definidas pelas expressões

$$\text{MNR}(L) = \sum_{x_1=0}^{n_1} \sum_{x_2=0}^{n_2} \dots \sum_{x_k=0}^{n_k} \prod_{i=1}^k \binom{n_i}{x_i} p_i^{x_i} (1 - p_i)^{n_i - x_i} \mathbf{1}_{\mathcal{M}}(\mathbf{x})$$

e

$$\text{DNR}(L) = \sum_{x_1=0}^{n_1} \sum_{x_2=0}^{n_2} \cdots \sum_{x_k=0}^{n_k} \prod_{i=1}^k \binom{n_i}{x_i} p_i^{x_i} (1-p_i)^{n_i-x_i} \mathbf{1}_{\mathcal{D}}(\mathbf{x}),$$

onde $\mathbf{1}_{\bullet}(\cdot)$ é a função indicatriz dos conjuntos

$$\mathcal{M} = \{\mathbf{x} : (L \leq c \wedge u(\mathbf{x}) < L) \vee (L \geq c \wedge l(\mathbf{x}) > L)\}$$

e

$$\mathcal{D} = \{\mathbf{x} : (L < c \wedge l(\mathbf{x}) > L) \vee (L > c \wedge u(\mathbf{x}) < L)\}.$$

Newcombe (2011) caracterizou a localização dos ICs para uma proporção através do índice

$$Q = \frac{\text{MNR}}{1 - R}.$$

Baseado numa partição do intervalo de valores de Q , Newcombe estabeleceu um critério de classificação para a localização intervalar para uma proporção (ver Figura 1.8), que será aqui aplicado à localização de ICs de qualquer combinação linear. Esta classificação assume que as probabilidades de não-cobertura MNR e DNR estão equilibradas, o que muitas vezes não acontece para os ICs construídos a partir de amostras pequenas, ou quando existem observações extremas. Nestas situações parece mais adequado avaliar a localização intervalar em termos de MNR e DNR, individualmente. Para um nível de confiança de 95%, espera-se que os ICs para uma combinação linear apresentem

$$1 - R = \text{MNR} + \text{DNR} = 0.05 \quad \text{e} \quad \text{MNR} = \text{DNR} = 0.025. \quad (3.67)$$

O nível de proximidade destas duas probabilidades de não-cobertura ao valor de referência 0.025 pode ser classificado da seguinte forma:

- valores de DNR entre 0.0188 e 0.0312 correspondem a métodos que produzem ICs com uma localização mesial satisfatória;
- valores de MNR entre 0.0188 e 0.0312 correspondem a métodos que produzem ICs com uma localização distal satisfatória.

Os limites inferior e superior deste intervalo são obtidos pelo arredondamento a quatro casas decimais de $(1 - R) \times 0.375 = 0.01875$ e de $(1 - R) \times 0.625 = 0.03125$, respetivamente. Valores de DNR (MNR) fora do intervalo $[0.0188, 0.0312]$ correspondem a ICs mesialmente

(distalmente) não-satisfatórios.

Para os níveis de confiança 90% e 99% foi seguido um procedimento idêntico. No caso do nível de confiança de 90%, valores de DNR (MNR) entre 0.0375 e 0.0625 correspondem a métodos que produzem ICs com uma localização mesial (distal) satisfatória. Valores de DNR (MNR) fora do intervalo $[0.0375, 0.0625]$ correspondem a ICs mesialmente (distalmente) não-satisfatórios. No caso do nível de confiança de 99%, valores de DNR (MNR) entre 0.00375 e 0.00625 correspondem a métodos que produzem ICs com uma localização mesial (distal) satisfatória. Valores de DNR (MNR) fora do intervalo $[0.00375, 0.00625]$ correspondem a ICs mesialmente (distalmente) não-satisfatórios.

A seleção do melhor método com base nos valores individuais de MNR e DNR é particularmente relevante em contextos em que são preferidas estimativas deslocadas mesialmente ou distalmente. Quando, por exemplo, para todas ou quase todas as k populações é sabido de antemão que os valores das proporções verdadeiras p_i estão próximas da mesma fronteira do suporte $]0, 1[$ de p_i , a estimação intervalar de qualquer combinação linear convexa destes p_i será melhor para os métodos que tendem a errar no sentido de que produzem ICs mesialmente satisfatórios (i.e., a DNR está próxima de 0.025 para 95% de confiança). Neste contexto, pode referir-se o exemplo da estimação da prevalência combinada de uma doença rara sobre k populações independentes, dada na forma de uma combinação linear $\sum_{i=1}^k \beta_i p_i$, com $\beta_i > 0$ e $\sum_i \beta_i = 1$. O conhecimento prévio baseado em expectativas práticas da prevalência combinada da doença pode permitir-nos pressupor a ocorrência de observações extremas e, conseqüentemente, permitir-nos selecionar o IC de acordo. De facto, nessa situação é preferível selecionar o método de IC que para além de ser capaz de lidar com observações extremas também tenha a tendência de errar no sentido de sobrestimar, em vez de subestimar, a prevalência combinada e, conseqüentemente, assegurar que o erro das estimativas deslocadas mesialmente está dentro dos limites expectáveis.

3.13 Simulações realizadas

Para avaliar e comparar o desempenho dos métodos de Wald, Newcombe-Zou, Peskun, score e Wilson-score-Yu, para quaisquer combinações lineares $L = \sum_{i=1}^k \beta_i p_i$, o estudo de simulação abordou os casos de $k = 3$ e $k = 4$ populações binomiais independentes. Consideraram-se várias funções lineares e vários tamanhos de amostras frequentemente utilizados na literatura (Price e Bonett 2004, Zou et al. 2009, Martín Andrés et al. 2012b), bem como duas funções lineares adicionais (os dois últimos β_i das Tabelas 3.3 e 3.4) para cada k , de forma a incluir uma maior variedade de valores distintos da distância d definida em (3.46). Foram simula-

dos, para cada um dos k , $J = 10000$ conjuntos de proporções binomiais, sendo cada uma dessas proporções binomiais gerada aleatoriamente a partir da distribuição uniforme padrão. Assumiram-se os níveis de confiança de 90%, 95% e 99%.

Para o nível de confiança 95%, $k = 3$ e $k = 4$, os resultados das medidas estatísticas R_{mean} , R_{min} , $R_{93\%}$, L_{mean} , MNR_{mean} , DNR_{mean} e Q_{mean} , referentes aos ICs acima mencionados, são apresentados nas Tabelas 3.3 a 3.9. As Tabelas 3.3 a 3.6 apresentam os resultados para os ICs de Wald (variantes-0, 1, 2, 3, 4). As Tabelas 3.7 e 3.8 apresentam os resultados para os ICs de Newcombe-Zou, Peskun e score, no que diz respeito à melhor variante (variante-0). A Tabela 3.9 apresenta os resultados para os ICs de Wilson-score-Yu (variante-0).

A leitura das Tabelas 3.3 a 3.9 pode ser sintetizada como se segue.

ICs de Wald: variantes-0, 1, 2, 3, 4

Nível de confiança 95% (Tabelas 3.3 a 3.6)

- A variante-0 é muito liberal, com os valores de R_{mean} para $k = 3$ a pertencerem ao intervalo 82.4% – 94% e os valores para $k = 4$ a pertencerem ao intervalo 71.8% – 93.8%. Os valores de $R_{93\%}$ são demasiado altos, mesmo para grandes amostras e, conseqüentemente, os valores de R_{min} são baixos. Esta variante tem os melhores valores de L_{mean} porque os valores de R_{mean} são inferiores ao nível nominal. A localização intervalar tende quase sempre a ser satisfatória quando há equilíbrio entre os pesos ($\beta_i = (1/3, 1/3, 1/3)$, $\beta_i = (1, 1, -1)$, $\beta_i = (1/4, 1/4, 1/4, 1/4)$, $\beta_i = (-1, 1, -1, 1)$ e $\beta_i = (-3, -1, 1, 3)$), extremamente distal quando há um maior desequilíbrio entre os pesos ($\beta_i = (1/3, 1/2, 3)$, $\beta_i = (1/6, 1/3, 1/2, 3)$ e $\beta_i = (-1/2, 1/2, 1, 4)$), e demasiado distal nos restantes casos;
- As variantes-1, 2 são similares em tendência porque $z_{\alpha/2} \simeq 2$. Para $k = 3$ são ambas ligeiramente conservativas, enquanto que para $k = 4$ são ligeiramente conservativas ou ligeiramente liberais. Em alguns casos, nomeadamente quando se verifica equilíbrio entre os pesos ($\beta_i = (1/3, 1/3, 1/3)$, $\beta_i = (1, 1, -1)$, $\beta_i = (1/4, 1/4, 1/4, 1/4)$ e $\beta_i = (-1, 1, -1, 1)$) ou $n_i = (30, 30, 30)$ e $n_i = (20, 20, 20, 20)$, pode afirmar-se que estas variantes têm um bom desempenho (têm poucas falhas liberais). Nestes casos, a localização intervalar tende a ser satisfatória ou um pouco demasiado mesial. Para os casos onde não há equilíbrio ($\beta_i = (-1, 1/2, 2)$, $\beta_i = (1/3, 1/2, 3)$, $\beta_i = (1/6, 1/3, 1/2, 3)$ e $\beta_i = (-1/2, 1/2, 1, 4)$) ou para algumas amostras pequenas ($n_i = 5$ ou $n_i = 10$, para algum i), os valores de $R_{93\%}$ são demasiado elevados, sendo piores para a variante-2.

Tabela 3.3: Resultados das medidas de avaliação para as variantes-0, 1, 2 do método de Wald, para $k = 3$. Nível de confiança $1 - \alpha = 95\%$.

Método: Wald	variante-0							variante-1							variante-2						
	$1 - \alpha = 95\%$	R _{mean}	R _{min}	R _{93%}	L _{mean}	MNR _{mean}	DNR _{mean}	Q _{mean}	R _{mean}	R _{min}	R _{93%}	L _{mean}	MNR _{mean}	DNR _{mean}	Q _{mean}	R _{mean}	R _{min}	R _{93%}	L _{mean}	MNR _{mean}	DNR _{mean}
$n_1/n_2/n_3$	(%)	(%)	(%)		(%)	(%)		(%)	(%)	(%)		(%)	(%)		(%)	(%)	(%)		(%)	(%)	
$\beta_i = (1/3, 1/3, 1/3)$																					
10/10/10	91.6	28.2	89.7	0.27	5.16	3.21	0.617	95.6	91.8	0.2	0.28	1.42	2.99	0.322	95.5	91.8	0.2	0.28	1.48	2.98	0.332
30/30/30	94.0	63.0	3.7	0.16	3.47	2.52	0.579	95.2	93.1	0.0	0.16	1.95	2.85	0.406	95.2	93.1	0.0	0.16	1.99	2.83	0.413
30/10/10	91.6	47.8	96.0	0.24	5.14	3.25	0.613	95.5	91.9	0.1	0.25	1.61	2.89	0.358	95.4	91.9	0.1	0.25	1.67	2.88	0.367
30/20/10	92.2	52.0	83.1	0.22	4.78	3.07	0.609	95.4	89.9	0.1	0.22	1.74	2.86	0.379	95.3	89.9	0.1	0.22	1.80	2.85	0.387
$\beta_i = (1, 1, -1)$																					
10/10/10	91.6	28.2	89.2	0.82	5.18	3.19	0.619	95.6	90.8	0.1	0.83	1.41	3.00	0.319	95.5	90.8	0.1	0.83	1.47	2.99	0.330
30/30/30	94.0	63.0	3.6	0.49	3.47	2.51	0.580	95.2	93.4	0.0	0.49	1.95	2.86	0.405	95.2	93.4	0.0	0.49	1.99	2.84	0.412
30/10/10	91.6	46.9	96.6	0.72	5.24	3.20	0.621	95.2	93.4	0.0	0.49	1.60	2.91	0.354	95.4	91.1	0.1	0.74	1.66	2.90	0.364
30/20/10	92.1	51.4	83.9	0.65	4.84	3.03	0.615	95.4	91.4	0.1	0.66	1.74	2.87	0.377	95.3	91.3	0.1	0.66	1.80	2.86	0.386
$\beta_i = (1, -1/2, -1/2)$																					
10/10/10	90.4	28.2	98.1	0.57	6.44	3.14	0.672	95.5	88.2	0.7	0.59	1.70	2.77	0.380	95.5	87.5	0.9	0.59	1.77	2.76	0.391
30/30/30	93.6	62.1	8.5	0.35	4.04	2.33	0.634	95.2	92.9	0.0	0.35	2.19	2.64	0.454	95.1	92.9	0.0	0.35	2.24	2.62	0.461
30/10/10	92.7	47.7	46.8	0.44	4.22	3.05	0.581	95.4	92.5	0.1	0.44	1.75	2.81	0.383	95.4	86.7	0.1	0.44	1.80	2.81	0.391
30/20/10	93.0	52.0	31.3	0.41	4.12	2.85	0.591	95.3	86.4	0.0	0.41	1.87	2.78	0.402	95.3	86.4	0.0	0.41	1.92	2.77	0.410
$\beta_i = (-1, 1/2, 2)$																					
10/10/10	89.1	28.2	99.2	1.06	7.99	2.87	0.736	95.4	86.3	1.7	1.09	1.70	2.77	0.424	95.4	86.3	2.0	1.09	1.77	2.76	0.436
30/30/30	93.2	62.3	21.6	0.64	4.61	2.17	0.680	95.1	91.9	0.0	0.65	2.19	2.64	0.493	95.1	91.9	0.0	0.65	2.24	2.62	0.501
30/10/10	87.8	42.4	97.2	0.98	9.57	2.59	0.787	95.3	86.3	4.5	1.02	1.75	2.81	0.481	95.2	86.3	6.3	1.02	1.80	2.81	0.492
30/20/10	87.3	35.6	96.8	0.96	10.19	2.55	0.800	95.3	88.9	8.2	1.01	1.87	2.78	0.493	95.2	84.7	10.5	1.00	1.92	2.77	0.505
$\beta_i = (-2, 1, 2)$																					
10/10/10	91.0	28.2	98.6	1.41	5.62	3.39	0.624	95.6	86.7	0.2	1.44	1.50	2.95	0.337	95.5	86.4	0.2	1.44	1.57	2.94	0.347
30/30/30	93.8	62.3	6.1	0.85	3.64	2.53	0.590	95.2	92.7	0.0	0.85	2.01	2.81	0.416	95.1	92.7	0.0	0.85	2.05	2.80	0.423
30/10/10	91.3	47.7	92.6	1.19	5.47	3.24	0.628	95.4	86.3	0.3	1.21	1.74	2.82	0.381	95.4	63.3	0.4	1.21	1.80	2.81	0.390
30/20/10	91.0	51.8	90.7	1.14	5.72	3.28	0.636	95.4	86.3	0.5	1.17	1.84	2.78	0.399	95.3	86.3	0.6	1.17	1.91	2.77	0.408
$\beta_i = (1/3, 1/2, 3)$																					
10/10/10	86.1	28.2	99.5	0.94	13.78	2.23	0.861	95.3	87.3	15.4	0.99	2.64	2.16	0.550	95.2	87.3	19.9	0.99	2.76	2.15	0.562
30/30/30	91.1	41.4	55.7	0.84	7.14	1.73	0.805	95.0	90.5	0.4	0.86	3.03	1.96	0.607	94.9	90.5	0.6	0.86	3.11	1.95	0.615
30/10/10	83.4	17.9	99.3	1.35	14.39	2.23	0.866	95.2	87.1	31.1	1.44	2.67	2.15	0.553	95.1	86.7	33.0	1.44	2.79	2.14	0.566
30/20/10	82.4	20.2	98.3	1.33	15.45	2.15	0.878	95.1	86.7	32.8	1.43	2.72	2.14	0.559	95.0	86.5	34.5	1.43	2.85	2.13	0.572

Tabela 3.4: Resultados das medidas de avaliação para as variantes-0, 1, 2 do método de Wald, para $k = 4$. Nível de confiança $1 - \alpha = 95\%$.

Método: Wald $1 - \alpha = 95\%$	variante-0							variante-1							variante-2						
	R _{mean}	R _{min}	R _{93%}	L _{mean}	MNR _{mean}	DNR _{mean}	Q _{mean}	R _{mean}	R _{min}	R _{93%}	L _{mean}	MNR _{mean}	DNR _{mean}	Q _{mean}	R _{mean}	R _{min}	R _{93%}	L _{mean}	MNR _{mean}	DNR _{mean}	Q _{mean}
$n_1/n_2/n_3/n_4$	(%)	(%)	(%)		(%)	(%)		(%)	(%)	(%)		(%)	(%)	(%)	(%)	(%)		(%)	(%)	(%)	
$\beta_i = (1/4, 1/4, 1/4, 1/4)$																					
10/10/10/10	92.4	67.6	88.9	0.24	4.39	3.22	0.577	95.3	92.5	0.0	0.24	1.71	3.01	0.362	95.2	92.4	0.0	0.24	1.77	3.01	0.371
20/20/20/20	93.8	84.3	3.1	0.17	3.50	2.71	0.563	95.1	93.9	0.0	0.17	1.99	2.89	0.408	95.1	93.8	0.0	0.17	2.04	2.88	0.414
20/20/10/10	92.7	72.7	72.8	0.21	4.24	3.09	0.578	95.2	92.7	0.0	0.21	1.88	2.94	0.390	95.1	92.7	0.0	0.21	1.93	2.93	0.397
20/15/10/5	90.3	63.1	96.2	0.23	5.71	4.02	0.587	95.3	91.2	0.5	0.24	1.72	2.95	0.368	95.2	91.2	0.7	0.24	1.79	2.97	0.377
$\beta_i = (-1, 1, -1, 1)$																					
10/10/10/10	92.4	66.6	88.9	0.95	4.39	3.22	0.577	95.3	93.2	0.0	0.96	1.71	3.00	0.362	95.2	93.2	0.0	0.96	1.77	3.00	0.371
20/20/20/20	93.8	85.0	3.2	0.69	3.49	2.72	0.563	95.1	93.6	0.0	0.69	1.99	2.89	0.408	95.1	93.5	0.0	0.69	2.04	2.88	0.414
20/20/10/10	92.7	79.2	72.4	0.83	4.22	3.11	0.576	95.2	92.6	0.0	0.84	1.87	2.94	0.389	95.1	92.6	0.0	0.84	1.93	2.94	0.396
20/15/10/5	90.3	67.9	95.5	0.94	5.68	4.05	0.584	95.3	90.7	0.5	0.97	1.72	2.95	0.368	95.2	90.6	0.7	0.97	1.79	2.96	0.377
$\beta_i = (1/3, 1/3, 1/3, 1)$																					
10/10/10/10	89.9	56.4	98.8	0.54	7.39	2.74	0.730	94.9	89.0	4.3	0.55	2.52	2.57	0.495	94.8	89.0	6.1	0.55	2.62	2.57	0.504
20/20/20/20	92.6	77.3	61.9	0.39	5.18	2.26	0.696	94.9	92.1	0.1	0.40	2.71	2.42	0.528	94.8	92.1	0.1	0.40	2.77	2.41	0.535
20/20/10/10	89.0	62.4	97.6	0.51	8.37	2.64	0.760	94.8	88.8	14.1	0.53	2.77	2.48	0.528	94.7	88.8	20.3	0.53	2.87	2.47	0.537
20/15/10/5	80.1	42.1	98.5	0.62	16.04	3.83	0.807	94.8	82.7	39.5	0.69	2.39	2.81	0.460	94.6	82.7	41.1	0.69	2.53	2.83	0.472
$\beta_i = (-3, -1, 1, 3)$																					
10/10/10/10	91.1	53.5	98.4	2.09	5.47	3.43	0.614	95.1	89.6	0.1	2.14	2.00	2.93	0.406	95.0	89.6	0.1	2.14	2.07	2.93	0.414
20/20/20/20	93.2	75.0	22.7	1.53	4.09	2.72	0.601	95.0	89.0	0.0	1.54	2.23	2.79	0.444	94.9	88.9	0.0	1.54	2.28	2.78	0.451
20/20/10/10	91.5	66.3	91.5	1.83	5.31	3.22	0.623	95.0	89.3	0.7	1.86	2.17	2.84	0.433	94.9	89.3	0.8	1.86	2.24	2.84	0.441
20/15/10/5	85.6	43.6	95.3	2.15	9.31	5.11	0.646	95.1	84.1	34.3	2.29	2.02	2.91	0.410	94.9	83.0	36.2	2.29	2.12	2.94	0.419
$\beta_i = (1/6, 1/3, 1/2, 3)$																					
10/10/10/10	84.2	35.4	99.9	1.36	13.62	2.21	0.860	94.3	84.2	42.6	1.44	3.54	2.12	0.626	94.2	82.7	44.2	1.44	3.68	2.11	0.635
20/20/20/20	89.4	43.8	96.9	1.01	8.78	1.80	0.830	94.4	87.6	11.5	1.04	3.66	1.92	0.656	94.3	87.4	13.2	1.04	3.75	1.91	0.663
20/20/10/10	83.6	26.6	99.7	1.35	14.14	2.21	0.865	94.3	83.6	42.8	1.43	3.57	2.11	0.629	94.2	82.8	44.2	1.43	3.72	2.11	0.638
20/15/10/5	71.8	15.9	98.1	1.64	25.00	3.19	0.887	94.5	82.0	31.0	1.93	3.00	2.50	0.545	94.3	81.6	32.5	1.93	3.18	2.52	0.558
$\beta_i = (-1/2, 1/2, 1, 4)$																					
10/10/10/10	86.2	38.5	99.8	1.88	11.44	2.32	0.831	94.5	85.9	42.6	1.97	3.29	2.20	0.599	94.4	85.8	45.8	1.97	3.42	2.20	0.609
20/20/20/20	90.6	61.6	95.0	1.40	7.46	1.90	0.797	94.6	89.4	2.6	1.42	3.41	2.02	0.628	94.5	89.4	3.3	1.42	3.50	2.01	0.635
20/20/10/10	85.7	38.5	99.5	1.86	12.01	2.32	0.838	94.5	85.6	43.1	1.96	3.36	2.19	0.606	94.3	85.0	45.8	1.96	3.48	2.18	0.615
20/15/10/5	74.6	21.7	99.3	2.28	22.19	3.22	0.873	94.6	82.0	33.4	2.62	2.82	2.61	0.520	94.4	82.0	34.7	2.62	2.99	2.61	0.534

Nestes casos, a localização intervalar tende a ser satisfatória para $k = 3$ e tende a ser satisfatória ou um pouco demasiado distal para $k = 4$. De salientar que para todas as configurações (n_i, β_i) , os valores de Q_{mean} (variante-1) são sempre inferiores aos valores de Q_{mean} (variante-2);

- As variantes-3, 4 são muito conservativas e os seus valores de R_{mean} são quase idênticos, com exceção do caso $k = 4$, onde para $n_i = (20, 15, 10, 5)$ e $d > 0.5$ a variante-4 é menos conservativa. Embora os valores de R_{min} para estas duas variantes estejam mais próximos do nível nominal 95% do que os das outras variantes, a variante-4 fornece uma proporção geralmente mais satisfatória de falhas liberais ($R_{93\%} \leq 0.6\%$ para todos os cenários em que $k = 3$ e $R_{93\%} \leq 1.3\%$ para todos os cenários em que $k = 4$) do que a variante-3 ($R_{93\%} \leq 15.9\%$ para todos os cenários em que $k = 3$ e $R_{93\%} \leq 19.2\%$ para todos os cenários em que $k = 4$).

Os valores de Q_{mean} mostram a ausência de equilíbrio entre as probabilidades de não-cobertura mesial e distal em ambas as variantes, com uma clara predominância de ICs localizados demasiado mesialmente. Contudo, interpretando a localização intervalar em termos da média das probabilidades de não-cobertura mesial e distal, DNR_{mean} e MNR_{mean} , pode concluir-se que (i) a proporção de um IC ser localizado mesialmente é satisfatória porque os valores de DNR_{mean} estão compreendidos entre 2% e 3%, sendo os valores de DNR_{mean} da variante-4 iguais ou superiores aos valores de DNR_{mean} da variante-3 em todos os cenários, e (ii) a proporção de um IC ser localizado distalmente é muito baixa para quase todos os cenários, o que é consistente com a capacidade de estas duas variantes lidarem com observações extremas. Para $n_i = (30, 30, 30)$ e $n_i = (20, 20, 20, 20)$, estas duas conclusões mantêm-se válidas para a variante-4 mas não para a variante-3, para a qual os valores de Q_{mean} mostram que a localização intervalar se torna satisfatória ou ligeiramente mesial;

- Em termos de distância d , pode observar-se que quando β_i^2/n_i é uma constante para todo o i , então $d = 0$ e as variantes-3, 4 produzem os mesmos resultados. No caso em que se verifica desequilíbrio entre os pesos ($\beta_i = (1/3, 1/2, 3)$, $\beta_i = (1/6, 1/3, 1/2, 3)$ e $\beta_i = (-1/2, 1/2, 1, 4)$) e os valores de d são relativamente elevados, verifica-se pouca similaridade dos resultados entre as variantes-3, 4 em quase todas as medidas estatísticas, apresentando geralmente a variante-4 um melhor desempenho do que a variante-3. O facto de a contribuição dos pesos ser tanto maior quanto mais alto for o valor de d está de acordo com o que é previsto teoricamente.

Tabela 3.5: Resultados das medidas de avaliação para as variantes-3, 4 do método de Wald, para $k = 3$. Nível de confiança $1 - \alpha = 95\%$. A distância d , definida por (3.46), destina-se a diferenciar sumariamente o desempenho das variantes-3, 4. O valor de d é o mesmo para todos os casos onde os n_i 's são iguais.

Método: Wald		variant-3							variant-4						
$1 - \alpha = 95\%$		R _{mean}	R _{min}	R _{93%}	L _{mean}	MNR _{mean}	DNR _{mean}	Q _{mean}	R _{mean}	R _{min}	R _{93%}	L _{mean}	MNR _{mean}	DNR _{mean}	Q _{mean}
$n_1/n_2/n_3$	d	(%)	(%)	(%)		(%)	(%)		(%)	(%)	(%)		(%)	(%)	
$\beta_i = (1/3, 1/3, 1/3)$															
10/10/10	(0.00)	97.0	92.2	0.1	0.30	0.57	2.45	0.188	97.0	92.2	0.1	0.30	0.57	2.45	0.188
30/30/30		95.6	93.6	0.0	0.17	1.62	2.74	0.371	95.6	93.6	0.0	0.17	1.62	2.74	0.371
30/10/10	(0.23)	96.7	92.3	0.0	0.26	0.82	2.45	0.250	96.7	91.8	0.0	0.26	0.77	2.52	0.234
30/20/10	(0.27)	96.4	92.3	0.0	0.23	1.06	2.53	0.296	96.3	92.5	0.0	0.23	1.03	2.65	0.281
$\beta_i = (1, 1, -1)$															
10/10/10	(0.00)	97.0	92.0	0.0	0.91	0.56	2.47	0.186	97.0	92.0	0.0	0.91	0.56	2.47	0.186
30/30/30		95.6	94.0	0.0	0.51	1.62	2.75	0.370	95.6	94.0	0.0	0.51	1.62	2.75	0.370
30/10/10	(0.23)	96.7	92.3	0.0	0.79	0.80	2.49	0.244	96.7	93.4	0.0	0.79	0.75	2.58	0.226
30/20/10	(0.27)	96.4	93.1	0.0	0.69	1.05	2.55	0.292	96.3	92.7	0.0	0.69	1.01	2.68	0.274
$\beta_i = (1, -1/2, -1/2)$															
10/10/10	(0.41)	96.9	91.5	0.0	0.64	0.71	2.34	0.231	96.9	90.1	0.5	0.63	0.51	2.64	0.162
30/30/30		95.6	92.9	0.0	0.36	1.83	2.55	0.418	95.7	90.9	0.1	0.36	1.44	2.89	0.333
30/10/10	(0.08)	96.5	92.9	0.0	0.47	1.10	2.39	0.315	96.5	92.9	0.0	0.47	1.06	2.41	0.306
30/20/10	(0.21)	96.2	93.2	0.0	0.43	1.31	2.47	0.347	96.2	92.1	0.0	0.43	1.21	2.57	0.320
$\beta_i = (-1, 1/2, 2)$															
10/10/10	(0.53)	96.9	90.4	0.1	1.18	0.80	2.30	0.258	96.8	90.8	0.6	1.16	0.46	2.76	0.142
30/30/30		95.6	93.0	0.0	0.66	2.01	2.40	0.456	95.7	91.9	0.2	0.66	1.35	2.95	0.315
30/10/10	(0.66)	96.7	91.4	0.6	1.09	1.05	2.22	0.322	96.5	91.8	0.3	1.06	0.53	2.93	0.154
30/20/10	(0.69)	96.6	89.7	3.2	1.07	1.13	2.23	0.336	96.4	92.5	0.2	1.04	0.56	3.03	0.156
$\beta_i = (-2, 1, 2)$															
10/10/10	(0.27)	96.9	90.9	0.1	1.56	0.64	2.42	0.208	96.9	91.5	0.0	1.56	0.53	2.53	0.174
30/30/30		95.6	93.1	0.0	0.88	1.67	2.71	0.381	95.7	90.3	0.0	0.88	1.51	2.82	0.348
30/10/10	(0.37)	96.7	91.4	0.0	1.30	0.96	2.38	0.287	96.5	91.5	0.1	1.28	0.84	2.61	0.244
30/20/10	(0.44)	96.5	92.5	0.0	1.23	1.09	2.43	0.311	96.3	92.8	0.1	1.22	0.93	2.77	0.251
$\beta_i = (1/3, 1/2, 3)$															
10/10/10	(0.77)	96.8	89.8	14.0	1.55	1.16	2.07	0.359	96.7	92.3	0.1	1.04	0.33	2.90	0.101
30/30/30		95.5	92.9	0.0	0.87	2.53	1.92	0.568	96.0	94.7	0.0	0.88	1.18	2.85	0.293
30/10/10	(0.78)	96.7	88.9	14.9	1.54	1.20	2.09	0.364	96.7	94.4	0.0	1.49	0.33	2.95	0.102
30/20/10	(0.79)	96.6	89.0	15.9	1.52	1.25	2.12	0.372	96.7	94.4	0.0	1.47	0.34	3.00	0.102

Tabela 3.6: Resultados das medidas de avaliação para as variantes-3,4 do método de Wald, para $k = 4$. Nível de confiança $1 - \alpha = 95\%$. A distância d , definida por (3.46), destina-se a diferenciar sumariamente o desempenho das variantes-3,4. O valor de d é o mesmo para todos os casos onde os n_i 's são iguais.

Método: Wald		variante-3							variante-4						
$1 - \alpha = 95\%$		R _{mean}	R _{min}	R _{93%}	L _{mean}	MNR _{mean}	DNR _{mean}	Q _{mean}	R _{mean}	R _{min}	R _{93%}	L _{mean}	MNR _{mean}	DNR _{mean}	Q _{mean}
$n_1/n_2/n_3/n_4$	d	(%)	(%)	(%)		(%)	(%)		(%)	(%)	(%)		(%)	(%)	
$\beta_i = (1/4, 1/4, 1/4, 1/4)$															
10/10/10/10	(0.00)	97.1	93.3	0.0	0.27	0.61	2.25	0.214	97.1	93.3	0.0	0.27	0.61	2.25	0.214
20/20/20/20		96.1	94.0	0.0	0.18	1.35	2.60	0.341	96.1	94.0	0.0	0.18	1.35	2.60	0.341
20/20/10/10	(0.17)	96.7	94.1	0.0	0.23	0.91	2.37	0.277	96.7	93.4	0.0	0.23	0.88	2.41	0.269
20/15/10/5	(0.28)	97.5	94.9	0.0	0.27	0.53	1.97	0.211	97.2	93.3	0.0	0.26	0.57	2.19	0.205
$\beta_i = (-1, 1, -1, 1)$															
10/10/10/10	(0.00)	97.1	93.8	0.0	1.06	0.61	2.25	0.213	97.1	93.8	0.0	1.06	0.61	2.25	0.213
20/20/20/20		96.1	94.1	0.0	0.73	1.34	2.60	0.340	96.1	94.1	0.0	0.73	1.34	2.60	0.340
20/20/10/10	(0.17)	96.7	94.1	0.0	0.91	0.90	2.37	0.276	96.7	93.1	0.0	0.90	0.88	2.40	0.268
20/15/10/5	(0.28)	97.5	93.4	0.0	1.08	0.53	1.97	0.211	97.3	93.6	0.0	1.06	0.56	2.18	0.206
$\beta_i = (1/3, 1/3, 1/3, 1)$															
10/10/10/10	(0.58)	97.0	92.7	0.0	0.60	0.91	2.16	0.297	96.9	91.8	0.3	0.59	0.46	2.63	0.148
20/20/20/20		95.9	93.7	0.0	0.41	1.86	2.27	0.450	96.1	92.5	0.1	0.41	1.06	2.88	0.269
20/20/10/10	(0.66)	96.7	92.6	0.4	0.57	1.12	2.20	0.337	96.6	91.8	0.5	0.56	0.52	2.86	0.154
20/15/10/5	(0.74)	97.8	93.0	0.0	0.77	0.28	1.89	0.131	97.0	91.5	1.3	0.70	0.17	2.84	0.057
$\beta_i = (-3, -1, 1, 3)$															
10/10/10/10	(0.40)	97.0	93.2	0.0	2.35	0.76	2.27	0.251	97.0	92.3	0.0	2.33	0.50	2.45	0.170
20/20/20/20		95.9	93.9	0.0	1.61	1.52	2.55	0.374	96.1	93.0	0.0	1.61	1.15	2.77	0.293
20/20/10/10	(0.45)	96.6	93.4	0.0	2.01	1.07	2.34	0.315	96.6	93.0	0.0	1.99	0.77	2.63	0.225
20/15/10/5	(0.58)	97.7	93.4	0.0	2.55	0.52	1.81	0.222	97.0	92.0	1.2	2.40	0.46	2.58	0.150
$\beta_i = (1/6, 1/3, 1/2, 3)$															
10/10/10/10	(0.82)	96.6	89.3	18.4	1.56	1.39	2.02	0.407	96.8	95.1	0.0	1.51	0.32	2.87	0.101
20/20/20/20		95.6	91.6	1.2	1.08	2.49	1.86	0.572	96.2	95.1	0.0	1.08	0.88	2.87	0.236
20/20/10/10	(0.83)	96.5	89.1	19.2	1.55	1.43	2.05	0.412	96.7	94.8	0.0	1.49	0.33	2.94	0.102
20/15/10/5	(0.84)	97.8	91.9	0.3	2.16	0.06	2.18	0.027	97.1	92.5	0.0	1.93	0.01	2.89	0.005
$\beta_i = (-1/2, 1/2, 1, 4)$															
10/10/10/10	(0.77)	96.7	91.1	14.5	2.14	1.24	2.05	0.377	96.8	92.3	0.1	2.08	0.36	2.83	0.111
20/20/20/20		95.7	92.6	0.0	1.48	2.34	1.95	0.546	96.2	91.9	0.1	1.48	0.92	2.92	0.240
20/20/10/10	(0.78)	96.6	90.1	18.3	2.12	1.31	2.09	0.386	96.7	93.2	0.0	2.05	0.37	2.94	0.112
20/15/10/5	(0.82)	97.8	92.4	0.1	2.93	0.12	2.09	0.055	97.1	93.4	0.0	2.63	0.04	2.89	0.013

ICs de Newcombe-Zou, Peskun, score e Wilson-score-Yu: variante-0

Nível de confiança 95% (Tabelas 3.7 a 3.9)

- O método de Newcombe-Zou é ligeiramente conservativo. De entre os três ICs clássicos, a fórmula do IC de Newcombe-Zou é uma das que fornece ICs com menor amplitude. Para cada β_i , a maior percentagem de falhas liberais (valores de $R_{93\%}$ mais elevados) verifica-se para os casos que envolvem amostras pequenas ($n_i = 10, \forall i$) e há um maior desequilíbrio entre os tamanhos das amostras ($n_i = (30, 10, 10)$ e $n_i = (20, 15, 10, 5)$). No caso de $n_i = (30, 30, 30)$ e $n_i = (20, 20, 20, 20)$, o número de falhas é menor, mas ligeiramente superior ao número de falhas dos ICs de score e Peskun. A localização intervalar tende a ser demasiado mesial para $n_i = (30, 30, 30)$ e $n_i = (20, 20, 20, 20)$ e demasiado mesial ou extremamente mesial para os outros cenários.

Zou et al. (2009) apresentam os resultados das medidas de avaliação R_{mean} , R_{min} e L_{mean} referentes ao método de Wald ajustado (variante-1) e ao método de Newcombe-Zou (variante-0), para os casos $k = 3$ e $k = 4$, considerando tamanhos de amostras mais pequenos ($n_i = (5, 5, 5)$, $n_i = (5, 5, 10)$, $n_i = (5, 10, 15)$, $n_i = (5, 10, 20)$, $n_i = (5, 15, 20)$, $n_i = (5, 20, 20)$, $n_i = (5, 5, 5, 5)$, $n_i = (5, 5, 10, 10)$, $n_i = (5, 5, 15, 15)$, $n_i = (5, 5, 15, 20)$, $n_i = (5, 10, 15, 20)$) e concluem que os ICs resultantes do método de Newcombe-Zou clássico são menos conservativos e mais estreitos, em praticamente todos os cenários por eles considerados;

- O método de Peskun é demasiado conservativo ($R_{\text{mean}} > 97.3\%$). A localização intervalar é satisfatória ou ligeiramente demasiado mesial, na maioria dos cenários. Quando há desequilíbrio entre os pesos e entre os tamanhos das amostras ($\beta_i = (1/6, 1/3, 1/2, 3)$, $\beta_i = (-1/2, 1/2, 1, 4)$ e $n_i = (20, 15, 10, 5)$), a localização é extremamente mesial. Este é o método com os valores mais altos de L_{mean} , praticamente não tendo falhas para $k = 3$ e não tendo mesmo nenhuma falha para $k = 4$ (valores de $R_{93\%}$ todos nulos);
- O método de score é ligeiramente conservativo, sobretudo para a maioria dos cenários onde se verifica um maior desequilíbrio entre os pesos, e ligeiramente liberal para os cenários onde se verifica, em simultâneo, equilíbrio entre os pesos e $n_i = (30, 30, 30)$. Os piores valores de R_{mean} verificaram-se para os cenários com amostras pequenas ($n_i = 10, \forall i$) e equilíbrio entre os pesos, sendo piores no caso em que $k = 4$ ($R_{\text{mean}} = 93.8\%$). Os valores de L_{mean} são similares aos do IC de Wald clássico (variante-0), exceto quando, em simultâneo, $\beta_i = (1/3, 1/2, 3)$ e $n_i = (30, 30, 30)$ (situação em que a amplitude do IC de score é maior) ou, no caso de $n_i = (20, 15, 10, 5)$, existir um maior desequilíbrio entre os pesos (situação em que a amplitude do IC de score é menor).

Tabela 3.7: Resultados das medidas de avaliação para os métodos de Newcombe-Zou, Peskun e score clássicos, para $k = 3$. Nível de confiança $1 - \alpha = 95\%$.

Método:	Newcombe-Zou (variante-0)							Peskun (variante-0)							score (variante-0)							
	$1 - \alpha = 95\%$	R _{mean}	R _{min}	R _{93%}	L _{mean}	MNR _{mean}	DNR _{mean}	Q _{mean}	R _{mean}	R _{min}	R _{93%}	L _{mean}	MNR _{mean}	DNR _{mean}	Q _{mean}	R _{mean}	R _{min}	R _{93%}	L _{mean}	MNR _{mean}	DNR _{mean}	Q _{mean}
$n_1/n_2/n_3$	(%)	(%)	(%)		(%)	(%)		(%)	(%)	(%)		(%)	(%)		(%)	(%)	(%)		(%)	(%)		(%)
$\beta_i = (1/3, 1/3, 1/3)$																						
10/10/10	95.3	89.0	5.7	0.27	1.33	3.40	0.281	97.4	92.2	0.2	0.32	1.12	1.50	0.427	94.3	92.1	7.1	0.27	2.71	2.95	0.478	
30/30/30	95.2	90.3	0.3	0.16	1.75	3.06	0.364	97.3	92.3	0.0	0.19	1.22	1.44	0.459	94.8	92.3	0.0	0.16	2.49	2.75	0.476	
30/10/10	95.3	89.5	0.8	0.24	0.71	4.66	0.133	97.6	93.6	0.0	0.29	1.03	1.37	0.429	95.0	92.2	0.0	0.24	2.26	2.78	0.449	
30/20/10	95.3	88.0	0.4	0.21	1.51	3.22	0.319	97.5	93.9	0.0	0.26	1.07	1.39	0.436	95.1	93.6	0.0	0.22	2.12	2.76	0.434	
$\beta_i = (1, 1, -1)$																						
10/10/10	95.2	86.9	5.7	0.81	1.33	3.43	0.279	97.4	91.7	0.1	0.94	1.12	1.50	0.427	94.4	91.7	6.7	0.82	2.70	2.94	0.479	
30/30/30	95.2	91.4	0.4	0.49	1.75	3.07	0.363	97.3	93.1	0.0	0.57	1.23	1.46	0.459	94.8	91.9	0.0	0.49	2.49	2.75	0.476	
30/10/10	95.3	89.6	0.8	0.72	1.39	3.35	0.293	97.6	94.0	0.0	0.87	1.03	1.38	0.426	94.9	91.9	0.0	0.73	2.26	2.80	0.446	
30/20/10	95.3	91.0	0.4	0.64	1.49	3.26	0.314	97.5	94.2	0.0	0.77	1.07	1.41	0.432	95.1	93.7	0.0	0.65	2.10	2.78	0.431	
$\beta_i = (1, -1/2, -1/2)$																						
10/10/10	95.3	87.8	1.5	0.57	1.21	3.54	0.255	97.4	93.5	0.0	0.67	0.99	1.56	0.389	95.1	92.3	0.2	0.58	1.74	3.13	0.357	
30/30/30	95.2	91.2	0.1	0.35	1.67	3.14	0.346	97.4	94.1	0.0	0.40	1.14	1.47	0.437	94.9	93.3	0.0	0.35	2.24	2.81	0.444	
30/10/10	95.2	89.9	0.6	0.44	1.61	3.16	0.337	97.3	93.7	0.0	0.51	1.19	1.49	0.444	94.4	92.4	0.1	0.44	2.68	2.90	0.480	
30/20/10	95.2	89.8	0.3	0.41	1.63	3.14	0.341	97.4	94.7	0.0	0.47	1.17	1.48	0.442	94.6	93.2	0.0	0.41	2.55	2.80	0.477	
$\beta_i = (-1, 1/2, 2)$																						
10/10/10	95.3	90.4	1.4	1.05	1.13	3.59	0.240	97.4	93.8	0.0	1.25	0.93	1.63	0.364	95.3	92.5	0.1	1.07	1.47	3.19	0.316	
30/30/30	95.2	91.3	0.1	0.64	1.62	3.18	0.338	97.4	94.6	0.0	0.75	1.11	1.51	0.425	95.1	93.9	0.0	0.64	2.00	2.87	0.410	
30/10/10	95.3	91.4	0.7	0.98	1.12	3.59	0.238	97.5	94.2	0.0	1.22	0.88	1.58	0.358	95.5	90.9	0.1	0.99	1.24	3.26	0.276	
30/20/10	95.3	91.2	0.5	0.96	1.11	3.59	0.236	97.6	94.4	0.0	1.22	0.86	1.56	0.356	95.5	90.3	0.1	0.97	1.20	3.25	0.269	
$\beta_i = (-2, 1, 2)$																						
10/10/10	95.3	88.7	1.5	1.40	1.25	3.46	0.266	97.4	93.7	0.0	1.64	1.05	1.51	0.409	95.0	91.4	0.1	1.43	2.19	2.85	0.434	
30/30/30	95.2	90.6	0.1	0.85	1.70	3.10	0.355	97.4	94.4	0.0	0.99	1.18	1.44	0.449	94.8	93.5	0.0	0.85	2.46	2.73	0.474	
30/10/10	95.3	90.0	0.6	1.18	1.43	3.30	0.301	97.5	94.1	0.0	1.42	1.05	1.45	0.421	95.2	93.2	0.0	1.20	1.93	2.87	0.402	
30/20/10	95.3	91.3	0.3	1.14	1.42	3.30	0.301	97.5	94.6	0.0	1.38	1.03	1.43	0.418	95.4	92.2	0.0	1.15	1.80	2.80	0.391	
$\beta_i = (1/3, 1/2, 3)$																						
10/10/10	95.3	89.7	1.6	1.36	0.99	3.69	0.211	97.4	93.9	0.0	1.67	0.79	1.81	0.303	95.5	86.6	0.3	1.37	1.01	3.53	0.223	
30/30/30	95.2	91.9	0.2	0.84	1.54	3.26	0.321	97.3	94.6	0.0	1.01	1.04	1.62	0.392	95.3	92.6	0.0	0.84	1.58	3.12	0.337	
30/10/10	95.3	90.0	1.6	1.35	0.98	3.68	0.210	97.6	94.3	0.0	1.75	0.76	1.69	0.309	95.5	86.6	0.5	1.36	1.00	3.54	0.221	
30/20/10	95.4	90.0	1.1	1.34	0.97	3.67	0.209	97.6	94.5	0.0	1.76	0.75	1.68	0.308	95.5	87.5	0.3	1.35	0.98	3.54	0.217	

Tabela 3.8: Resultados das medidas de avaliação para os métodos de Newcombe-Zou, Peskun e score clássicos, para $k = 4$. Nível de confiança $1 - \alpha = 95\%$.

Método: $1 - \alpha = 95\%$	Newcombe-Zou (variante-0)							Peskun (variante-0)							score (variante-0)							
	R _{mean}	R _{min}	R _{93%}	L _{mean}	MNR _{mean}	DNR _{mean}	Q _{mean}	R _{mean}	R _{min}	R _{93%}	L _{mean}	MNR _{mean}	DNR _{mean}	Q _{mean}	R _{mean}	R _{min}	R _{93%}	L _{mean}	MNR _{mean}	DNR _{mean}	Q _{mean}	
	(%)	(%)	(%)		(%)	(%)		(%)	(%)	(%)		(%)	(%)		(%)	(%)	(%)		(%)	(%)		
$n_1/n_2/n_3/n_4$																						
$\beta_i = (1/4, 1/4, 1/4, 1/4)$																						
10/10/10/10	95.2	89.6	4.8	0.24	1.46	3.34	0.304	97.7	92.9	0.0	0.28	1.04	1.30	0.443	93.8	91.7	6.5	0.24	3.01	3.16	0.488	
20/20/20/20	95.2	91.5	0.6	0.17	1.68	3.11	0.351	97.6	93.6	0.0	0.20	1.09	1.27	0.462	94.5	92.0	0.1	0.17	2.66	2.83	0.484	
20/20/10/10	95.2	91.6	0.5	0.21	1.54	3.24	0.322	97.7	94.2	0.0	0.25	1.02	1.25	0.450	94.4	93.2	0.0	0.21	2.70	2.93	0.480	
20/15/10/5	95.2	90.9	1.2	0.23	1.43	3.37	0.297	97.8	94.9	0.0	0.29	0.94	1.25	0.429	95.1	93.2	0.0	0.24	2.08	2.84	0.423	
$\beta_i = (-1, 1, -1, 1)$																						
10/10/10/10	95.2	88.6	4.8	0.94	1.46	3.34	0.303	97.7	92.9	0.0	1.13	1.03	1.30	0.443	93.8	91.8	6.4	0.94	3.01	3.16	0.487	
20/20/20/20	95.2	91.3	0.5	0.69	1.68	3.11	0.351	97.6	93.9	0.0	0.82	1.09	1.27	0.463	94.5	92.1	0.1	0.69	2.66	2.83	0.485	
20/20/10/10	95.2	91.3	0.7	0.82	1.54	3.23	0.323	97.7	94.2	0.0	1.00	1.02	1.25	0.450	94.4	93.1	0.0	0.83	2.71	2.92	0.481	
20/15/10/5	95.2	90.3	1.2	0.94	1.43	3.36	0.299	97.8	94.9	0.0	1.17	0.94	1.25	0.430	95.1	92.1	0.0	0.96	2.09	2.82	0.425	
$\beta_i = (1/3, 1/3, 1/3, 1)$																						
10/10/10/10	95.2	90.3	1.4	0.53	1.18	3.61	0.246	97.6	94.2	0.0	0.65	0.88	1.49	0.372	95.3	93.4	0.0	0.54	1.48	3.26	0.312	
20/20/20/20	95.2	91.1	0.2	0.39	1.48	3.31	0.310	97.6	94.4	0.0	0.47	0.99	1.43	0.410	95.2	93.8	0.0	0.39	1.83	2.98	0.381	
20/20/10/10	95.3	90.5	0.6	0.51	1.15	3.60	0.242	97.7	94.7	0.0	0.64	0.85	1.47	0.365	95.4	94.1	0.0	0.52	1.33	3.23	0.292	
20/15/10/5	95.3	91.7	2.0	0.63	0.77	3.92	0.164	97.8	94.2	0.0	0.87	0.64	1.57	0.291	95.6	92.5	0.0	0.65	0.83	3.52	0.191	
$\beta_i = (-3, -1, 1, 3)$																						
10/10/10/10	95.3	90.4	1.0	2.09	1.25	3.47	0.264	97.7	94.4	0.0	2.52	0.94	1.36	0.409	95.0	92.4	0.0	2.12	2.14	2.84	0.431	
20/20/20/20	95.2	90.3	0.1	1.53	1.54	3.21	0.324	97.7	94.5	0.0	1.83	1.02	1.31	0.438	94.7	93.5	0.0	1.53	2.51	2.76	0.476	
20/20/10/10	95.3	90.7	0.4	1.82	1.37	3.36	0.289	97.7	94.7	0.0	2.23	0.96	1.34	0.417	95.2	93.7	0.0	1.85	1.97	2.84	0.410	
20/15/10/5	95.3	91.1	1.1	2.17	1.16	3.56	0.246	97.8	94.9	0.0	2.84	0.83	1.38	0.375	95.6	92.5	0.0	2.23	1.42	2.94	0.325	
$\beta_i = (1/6, 1/3, 1/2, 3)$																						
10/10/10/10	95.3	91.5	1.5	1.37	0.98	3.71	0.210	97.5	94.8	0.0	1.73	0.76	1.72	0.307	95.5	91.9	0.1	1.37	1.01	3.52	0.224	
20/20/20/20	95.2	91.7	0.3	1.01	1.35	3.41	0.285	97.5	94.1	0.0	1.25	0.93	1.59	0.369	95.4	93.7	0.0	1.02	1.39	3.24	0.301	
20/20/10/10	95.3	92.1	1.5	1.36	0.98	3.69	0.210	97.6	94.7	0.0	1.77	0.74	1.65	0.310	95.5	91.7	0.2	1.37	1.00	3.53	0.222	
20/15/10/5	95.5	88.7	3.9	1.74	0.53	4.01	0.117	97.8	93.5	0.0	2.50	0.49	1.76	0.218	95.6	88.7	1.2	1.75	0.54	3.88	0.122	
$\beta_i = (-1/2, 1/2, 1, 4)$																						
10/10/10/10	95.3	90.6	1.4	1.88	1.02	3.70	0.216	97.5	94.8	0.0	2.36	0.79	1.66	0.322	95.5	92.5	0.0	1.90	1.10	3.45	0.241	
20/20/20/20	95.2	90.9	0.3	1.39	1.38	3.39	0.289	97.5	94.8	0.0	1.71	0.95	1.55	0.378	95.4	94.3	0.0	1.40	1.47	3.16	0.318	
20/20/10/10	95.3	91.5	1.5	1.87	1.01	3.69	0.216	97.6	94.8	0.0	2.41	0.77	1.60	0.325	95.5	92.4	0.0	1.88	1.08	3.45	0.238	
20/15/10/5	95.4	91.4	3.1	2.37	0.57	4.03	0.123	97.8	93.5	0.0	3.37	0.51	1.72	0.230	95.6	90.6	0.4	2.39	0.59	3.81	0.133	

Tabela 3.9: Resultados das medidas de avaliação para o método de Wilson-score-Yu (variante-0), para $k = 3$ e $k = 4$. Nível de confiança $1 - \alpha = 95\%$.

Método: $1 - \alpha = 95\%$	Wilson-score-Yu (variante-0) ($k = 3$)							$1 - \alpha = 95\%$	Wilson-score-Yu (variante-0) ($k = 4$)						
	R_{mean}	R_{min}	$R_{93\%}$	L_{mean}	MNR_{mean}	DNR_{mean}	Q_{mean}		R_{mean}	R_{min}	$R_{93\%}$	L_{mean}	MNR_{mean}	DNR_{mean}	Q_{mean}
$n_1/n_2/n_3$	(%)	(%)	(%)		(%)	(%)		$n_1/n_2/n_3/n_4$	(%)	(%)	(%)		(%)	(%)	
$\beta_i = (1/3, 1/3, 1/3)$								$\beta_i = (1/4, 1/4, 1/4, 1/4)$							
10/10/10	95.1	71.8	6.9	0.27	1.36	3.55	0.278	10/10/10/10	95.0	87.9	5.9	0.23	1.49	3.46	0.301
30/30/30	95.1	81.5	0.6	0.16	1.78	3.13	0.363	20/20/20/20	95.1	90.7	0.8	0.17	1.72	3.19	0.350
30/10/10	95.1	79.4	2.2	0.24	1.44	3.44	0.296	20/20/10/10	95.1	87.6	1.4	0.20	1.58	3.35	0.320
30/20/10	95.1	83.9	1.1	0.21	1.55	3.34	0.316	20/15/10/5	95.0	88.6	2.7	0.23	1.46	3.50	0.294
$\beta_i = (1, 1, -1)$								$\beta_i = (-1, 1, -1, 1)$							
10/10/10	95.1	79.3	6.9	0.81	1.36	3.56	0.276	10/10/10/10	95.0	87.2	5.8	0.94	1.49	3.46	0.301
30/30/30	95.1	89.4	0.7	0.49	1.78	3.14	0.362	20/20/20/20	95.1	90.4	0.9	0.69	1.72	3.19	0.350
30/10/10	95.1	85.6	2.2	0.71	1.42	3.49	0.290	20/20/10/10	95.1	87.6	1.5	0.82	1.58	3.34	0.321
30/20/10	95.1	84.7	1.2	0.64	1.53	3.38	0.311	20/15/10/5	95.1	88.2	2.7	0.93	1.46	3.48	0.296
$\beta_i = (1, -1/2, -1/2)$								$\beta_i = (1/3, 1/3, 1/3, 1)$							
10/10/10	95.0	83.4	3.4	0.56	1.24	3.72	0.249	10/10/10/10	94.9	87.1	11.6	0.63	0.78	4.31	0.153
30/30/30	95.1	88.4	0.4	0.34	1.70	3.23	0.344	20/20/20/20	95.0	87.6	0.7	0.39	1.52	3.44	0.306
30/10/10	95.1	82.4	1.5	0.43	1.65	3.26	0.336	20/20/10/10	95.0	86.7	4.0	0.50	1.18	3.85	0.234
30/20/10	95.1	82.9	1.0	0.40	1.66	3.24	0.339	20/15/10/5	94.9	87.1	11.6	0.63	0.78	4.31	0.153
$\beta_i = (-1, 1/2, 2)$								$\beta_i = (-3, -1, 1, 3)$							
10/10/10	95.0	83.8	4.4	1.04	1.16	3.82	0.233	10/10/10/10	95.1	85.2	3.1	2.07	1.28	3.63	0.260
30/30/30	95.1	80.9	0.5	0.64	1.65	3.28	0.335	20/20/20/20	95.1	85.8	0.7	1.52	1.57	3.32	0.322
30/10/10	94.9	82.8	5.0	0.97	1.15	3.91	0.227	20/20/10/10	95.1	84.7	1.8	1.81	1.40	3.51	0.285
30/20/10	94.9	82.6	5.7	0.95	1.14	3.95	0.223	20/15/10/5	95.0	87.5	4.7	2.15	1.18	3.77	0.239
$\beta_i = (-2, 1, 2)$								$\beta_i = (1/6, 1/3, 1/2, 3)$							
10/10/10	95.1	82.8	3.4	1.39	1.29	3.62	0.262	10/10/10/10	94.7	80.4	11.7	1.35	1.02	4.31	0.191
30/30/30	95.1	81.0	0.3	0.85	1.73	3.17	0.354	20/20/20/20	94.8	78.9	6.5	1.00	1.39	3.79	0.268
30/10/10	95.1	82.4	1.6	1.17	1.46	3.45	0.297	20/20/10/10	94.6	78.5	11.9	1.34	1.01	4.34	0.189
30/20/10	95.1	82.3	1.5	1.13	1.45	3.46	0.296	20/15/10/5	94.7	82.6	16.8	1.71	0.55	4.72	0.104
$\beta_i = (1/3, 1/2, 3)$								$\beta_i = (-1/2, 1/2, 1, 4)$							
10/10/10	94.7	79.1	11.9	1.35	1.02	4.31	0.191	10/10/10/10	94.8	83.0	8.5	1.86	1.06	4.13	0.204
30/30/30	94.9	73.0	3.9	0.83	1.57	3.54	0.307	20/20/20/20	94.9	80.1	3.2	1.38	1.41	3.66	0.279
30/10/10	94.6	74.7	11.8	1.34	1.01	4.35	0.189	20/20/10/10	94.8	80.6	9.2	1.84	1.05	4.16	0.201
30/20/10	94.5	74.7	12.1	1.32	1.00	4.45	0.184	20/15/10/5	94.8	83.7	16.5	2.34	0.58	4.62	0.112

Quando há equilíbrio entre os pesos e entre o tamanho das amostras ($n_i = 10, \forall i$), a percentagem de falhas é elevada. Nos restantes casos, o método apresenta poucas falhas, exceto quando $\beta_i = (1/3, 1/2, 3)$ e $n_i = (30, 10, 10)$ ou $\beta_i = (1/6, 1/3, 1/2, 3)$ e $n_i = (20, 15, 10, 5)$.

A localização intervalar é satisfatória nos casos em que existe equilíbrio entre os pesos ou quando $n_i = (30, 30, 30)$ ou $n_i = (20, 20, 20, 20)$. Nos restantes casos tende a ser demasiado mesial, ou extremamente mesial se existir um maior desequilíbrio entre os pesos;

- O método de Wilson-score-Yu é o método que possui os valores de R_{mean} mais próximos do nível nominal 95% em todos os cenários. Em contrapartida, é um método que tem falhas em todos os cenários. Os valores de $R_{93\%}$ são muito elevados quando comparados com os valores obtidos a partir dos ICs de Newcombe-Zou, Peskun e score. Os comprimentos dos intervalos são idênticos aos dos ICs de Newcombe-Zou, assim como a localização intervalar. De salientar que para a maioria dos cenários, os valores de Q_{mean} do método Wilson-score-Yu são ligeiramente inferiores aos valores de Q_{mean} do método Newcombe-Zou.

As Tabelas B.5 a B.18, que se encontram em apêndice, contêm os resultados das medidas referentes aos ICs de Wald (variantes-0, 1, 2, 3, 4), Newcombe-Zou (variante-0), Peskun (variante-0), score (variante-0) e Wilson-score-Yu (variante-0), para $k = 3$ e $k = 4$ e para os níveis de confiança 90% e 99%. As conclusões para estes níveis de confiança são similares às apresentadas acima para o nível de confiança 95%.

São ainda incluídos em apêndice, nas Tabelas B.1 a B.4, os resultados das versões ajustadas (variantes-1, 2, 3, 4) dos ICs de Newcombe-Zou, Peskun e score, mas apenas para $k = 3$ e para o nível de confiança 95%. Não se apresentam os resultados das versões ajustadas do IC de Wilson-score-Yu, dado que se trata de um método com desempenho idêntico ao do método de Newcombe-Zou, mas com a desvantagem de ter mais falhas. Embora estes resultados sugiram que as variantes-1, 2, 3, 4 dos métodos de Newcombe-Zou, Peskun, Wilson-score-Yu e score, em paralelo com a variante-0 do método de Wald, são as que têm pior desempenho, a análise conjunta das Tabelas 3.3 a 3.9 não é suficiente para determinar qual o melhor método para o conjunto de todas as configurações β_i . A análise das probabilidades de cobertura mostra que o método de Newcombe-Zou clássico produz os melhores resultados globais ($95.2\% \leq R_{\text{mean}} \leq 95.4\%$). Com base nos valores de $R_{93\%}$, a variante-4 do método de Wald e o método de Peskun clássico são os que mostram maior tendência para produzir as menores percentagens de falhas liberais. No entanto, o método de Peskun tem a desvantagem

de ser demasiado conservativo e conduzir a ICs excessivamente largos. Ainda no que diz respeito ao comprimento dos intervalos, os ICs com maior precisão são os produzidos pelos métodos clássicos de Wald, Newcombe-Zou, score e Wilson-score-Yu. Se as amostras não forem muito pequenas ($n_i > 10, \forall i$), o método de score clássico tem um bom desempenho na maioria dos cenários considerados. A medida de avaliação Q_{mean} mostra que a maioria dos ICs produzidos pelas variantes-1,2 do método de Wald estão localizados satisfatoriamente. Ao considerarem-se as medidas de avaliação MNR_{mean} e DNR_{mean} , é aparente que os ICs produzidos pelas variantes-3,4 do método de Wald têm localizações mesiais satisfatórias e uma muito baixa probabilidade de serem localizados distalmente, o que é consistente com a capacidade que estas duas variantes possuem de lidar com observações extremas.

A análise da localização intervalar, baseada nas medidas MNR_{mean} e DNR_{mean} , realizada para as variantes-3,4 do método de Wald foi também realizada para os restantes métodos. É interessante notar que $MNR_{\text{mean}} < DNR_{\text{mean}}$ para todos os ICs baseados na variante-0 dos métodos de Newcombe-Zou, Peskun, score e Wilson-score-Yu e também para a maioria dos ICs produzidos pelas variantes-1,2 do método de Wald. Em alguns casos, no entanto, a diferença entre esses dois valores não foi suficiente para permitir classificar um intervalo como mesialmente satisfatório, uma vez que o critério de equilíbrio ($0.375 < Q_{\text{mean}} < 0.625$) não foi satisfeito. A partir da análise dos valores MNR_{mean} e DNR_{mean} conclui-se que:

- as localizações dos ICs de Newcombe-Zou e Wilson-score-Yu são sempre mesialmente e distalmente não satisfatórias;
- as localizações dos ICs de Peskun são sempre mesialmente e distalmente não satisfatórias, mesmo para alguns cenários para os quais MNR_{mean} e DNR_{mean} estão aproximadamente equilibradas;
- as localizações dos ICs de score são mesialmente e distalmente satisfatórias quando MNR_{mean} e DNR_{mean} estão aproximadamente equilibradas e mesialmente e distalmente não satisfatórias no caso contrário;
- a maioria das localizações dos ICs de Wald (variantes-1,2) são mesialmente satisfatórias e, de entre essas, algumas são distalmente satisfatórias ou distalmente não satisfatórias.

Martín Andrés et al. (2012b) aplicaram a correção de continuidade (cc) proposta por Haber (1980) aos métodos de Wald (variantes-0,1,2,3), Newcombe-Zou (variante-0), Peskun (variante-0) e score (variante-0), apenas para o caso $k = 3$. Verificaram que o método de Wald (variante-3) e o método de Peskun (variante-0) se tornam ainda mais conservativos e

Tabela 3.10: Resultados das medidas de avaliação para os métodos clássicos de Newcombe-Zou e score com cc, para $k = 3$. Nível de confiança $1 - \alpha = 95\%$.

Método: $1 - \alpha = 95\%$	Newcombe-Zou (variante-0) - cc							score (variante-0) - cc						
	R _{mean}	R _{min}	R _{93%}	L _{mean}	MNR _{mean}	DNR _{mean}	Q _{mean}	R _{mean}	R _{min}	R _{93%}	L _{mean}	MNR _{mean}	DNR _{mean}	Q _{mean}
$n_1/n_2/n_3$	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
$\beta_i = (1/3, 1/3, 1/3)$														
10/10/10	95.3	89.0	5.1	0.27	1.31	3.36	0.281	94.4	92.1	6.0	0.27	2.67	2.91	0.478
30/30/30	95.2	90.3	0.3	0.16	1.75	3.06	0.364	94.8	92.3	0.0	0.16	2.49	2.74	0.476
30/10/10	95.3	89.5	0.7	0.24	1.40	3.28	0.299	95.0	92.2	0.0	0.24	2.25	2.76	0.449
30/20/10	95.3	88.0	0.4	0.22	1.50	3.21	0.319	95.1	93.6	0.0	0.22	2.11	2.75	0.434
$\beta_i = (1, 1, -1)$														
10/10/10	95.3	86.9	5.2	0.82	1.31	3.39	0.278	94.4	92.2	5.8	0.82	2.66	2.90	0.478
30/30/30	95.2	91.4	0.3	0.49	1.75	3.07	0.363	94.8	93.0	0.0	0.49	2.49	2.75	0.476
30/10/10	95.3	89.6	0.7	0.72	1.38	3.34	0.293	95.0	92.8	0.0	0.73	2.24	2.79	0.446
30/20/10	95.3	91.0	0.3	0.65	1.49	3.25	0.314	95.1	93.8	0.0	0.65	2.10	2.77	0.431
$\beta_i = (1, -1/2, -1/2)$														
10/10/10	95.3	87.8	1.3	0.57	1.19	3.49	0.255	95.2	92.3	0.1	0.58	1.71	3.10	0.356
30/30/30	95.2	91.2	0.1	0.35	1.66	3.14	0.346	95.0	93.4	0.0	0.35	2.24	2.81	0.444
30/10/10	95.3	89.9	0.6	0.44	1.60	3.15	0.337	94.4	92.4	0.1	0.44	2.66	2.89	0.479
30/20/10	95.2	89.8	0.3	0.41	1.62	3.13	0.341	94.7	93.2	0.0	0.41	2.55	2.79	0.477
$\beta_i = (-1, 1/2, 2)$														
10/10/10	95.3	90.4	1.2	1.06	1.12	3.54	0.240	95.4	92.5	0.1	1.07	1.45	3.15	0.315
30/30/30	95.2	91.3	0.1	0.64	1.62	3.17	0.338	95.1	93.9	0.0	0.64	1.99	2.87	0.410
30/10/10	95.3	91.4	0.6	0.98	1.12	3.57	0.238	95.5	90.9	0.0	0.99	1.24	3.25	0.275
30/20/10	95.3	91.5	0.5	0.96	1.11	3.58	0.236	95.6	90.3	0.1	0.97	1.20	3.24	0.269
$\beta_i = (-2, 1, 2)$														
10/10/10	95.3	88.7	1.3	1.41	1.24	3.42	0.266	95.0	91.4	0.1	1.43	2.15	2.82	0.433
30/30/30	95.2	90.6	0.1	0.85	1.70	3.09	0.355	94.8	93.5	0.0	0.85	2.46	2.72	0.474
30/10/10	95.3	90.0	0.5	1.19	1.42	3.28	0.302	95.2	93.2	0.0	1.20	1.92	2.85	0.402
30/20/10	95.3	91.3	0.3	1.14	1.41	3.29	0.301	95.4	92.2	0.0	1.16	1.79	2.79	0.391
$\beta_i = (1/3, 1/2, 3)$														
10/10/10	95.4	89.7	1.3	1.37	0.98	3.65	0.211	95.5	91.4	0.2	1.38	1.00	3.50	0.223
30/30/30	95.2	92.3	0.2	0.84	1.54	3.26	0.321	95.3	92.6	0.0	0.84	1.58	3.12	0.337
30/10/10	95.4	90.0	1.4	1.36	0.98	3.66	0.211	95.5	86.6	0.5	1.36	1.00	3.52	0.221
30/20/10	95.4	90.0	1.0	1.34	0.97	3.66	0.209	95.5	87.5	0.3	1.35	0.98	3.54	0.217

Tabela 3.11: Resultados das medidas de avaliação para os métodos clássicos de Newcombe-Zou e score com correção de continuidade, para $k = 4$. Nível de confiança $1 - \alpha = 95\%$.

Método:	Newcombe-Zou (variante-0) - cc							score (variante-0) - cc							
	R_{mean}	R_{min}	$R_{93\%}$	L_{mean}	MNR_{mean}	DNR_{mean}	Q_{mean}	R_{mean}	R_{min}	$R_{93\%}$	L_{mean}	MNR_{mean}	DNR_{mean}	Q_{mean}	
$1 - \alpha = 95\%$	(%)	(%)	(%)		(%)	(%)		(%)	(%)	(%)		(%)	(%)		
$n_1/n_2/n_3/n_4$															
$\beta_i = (1/4, 1/4, 1/4, 1/4)$															
10/10/10/10	95.2	89.6	4.8	0.24	1.46	3.34	0.304	93.8	91.7	6.4	0.24	3.01	3.16	0.488	
20/20/20/20	95.2	91.5	0.6	0.17	1.68	3.11	0.351	94.5	92.0	0.1	0.17	2.66	2.83	0.484	
20/20/10/10	95.2	91.6	0.5	0.21	1.54	3.24	0.322	94.4	93.2	0.0	0.21	2.70	2.93	0.480	
20/15/10/5	95.2	90.9	1.2	0.23	1.43	3.37	0.297	95.1	93.4	0.0	0.24	2.08	2.83	0.423	
$\beta_i = (-1, 1, -1, 1)$															
10/10/10/10	95.2	88.6	4.8	0.94	1.45	3.34	0.303	93.8	91.8	6.3	0.95	3.00	3.16	0.487	
20/20/20/20	95.2	91.3	0.5	0.69	1.68	3.11	0.351	94.5	92.1	0.1	0.69	2.66	2.83	0.485	
20/20/10/10	95.2	91.3	0.7	0.82	1.54	3.23	0.323	94.4	93.1	0.0	0.83	2.71	2.92	0.481	
20/15/10/5	95.2	90.3	1.2	0.94	1.43	3.36	0.299	95.1	92.1	0.0	0.96	2.08	2.82	0.425	
$\beta_i = (1/3, 1/3, 1/3, 1)$															
10/10/10/10	95.2	90.3	1.3	0.53	1.17	3.61	0.246	95.3	93.4	0.0	0.54	1.48	3.26	0.312	
20/20/20/20	95.2	91.1	0.2	0.39	1.48	3.31	0.310	95.4	94.1	0.0	0.52	1.33	3.23	0.292	
20/20/10/10	95.3	90.6	0.6	0.51	1.15	3.60	0.242	95.4	94.1	0.0	0.52	1.33	3.23	0.292	
20/15/10/5	95.3	91.7	1.9	0.63	0.77	3.92	0.164	95.6	92.5	0.0	0.65	0.83	3.52	0.191	
$\beta_i = (-3, -1, 1, 3)$															
10/10/10/10	95.3	90.4	1.0	2.09	1.24	3.47	0.264	95.0	92.4	0.0	2.12	2.14	2.83	0.431	
20/20/20/20	95.2	90.3	0.1	1.53	1.54	3.21	0.324	94.7	93.5	0.0	1.53	2.50	2.76	0.476	
20/20/10/10	95.3	91.1	0.4	1.82	1.37	3.36	0.289	95.2	93.7	0.0	1.85	1.97	2.84	0.410	
20/15/10/5	95.3	91.1	1.1	2.17	1.16	3.56	0.246	95.6	92.5	0.0	2.23	1.42	2.94	0.325	
$\beta_i = (1/6, 1/3, 1/2, 3)$															
10/10/10/10	95.3	91.5	1.5	1.37	0.98	3.70	0.210	95.5	91.9	0.1	1.37	1.01	3.52	0.224	
20/20/20/20	95.2	91.7	0.3	1.01	1.35	3.41	0.285	95.4	93.7	0.0	1.02	1.39	3.24	0.301	
20/20/10/10	95.3	92.1	1.4	1.36	0.98	3.69	0.210	95.5	91.7	0.2	1.37	1.00	3.53	0.222	
20/15/10/5	95.5	88.7	3.8	1.74	0.53	4.01	0.117	95.6	88.7	1.2	1.75	0.54	3.88	0.121	
$\beta_i = (-1/2, 1/2, 1, 4)$															
10/10/10/10	95.3	90.6	1.4	1.88	1.02	3.70	0.216	95.5	92.5	0.0	1.90	1.10	3.45	0.241	
20/20/20/20	95.2	90.9	0.3	1.39	1.38	3.39	0.289	95.4	94.3	0.0	1.40	1.47	3.16	0.317	
20/20/10/10	95.3	91.5	1.5	1.87	1.01	3.69	0.216	95.5	92.4	0.0	1.88	1.08	3.45	0.238	
20/15/10/5	95.4	91.4	3.0	2.37	0.57	4.03	0.123	95.6	90.6	0.4	2.39	0.59	3.81	0.133	

imprecisos, enquanto que o método de score (variante-0) melhora ligeiramente o seu desempenho quando se consideram amostras pequenas ($n_i = 10, \forall i$). Aplicaram ainda a cc ao método de Newcombe-Zou (variante-0), concluindo que este melhora apenas ligeiramente em termos de falhas (valores de $R_{93\%}$ mais próximos de zero), mas não em termos de R_{mean} e L_{mean} . Nesta tese, foi aplicada a cc, para $k = 3$ e $k = 4$, aos métodos acima referidos e também à variante-4 do método de Wald, verificando-se que, com exceção da percentagem de falhas, os resultados das medidas de avaliação são similares entre os métodos com cc e sem cc para todos os cenários (n_i, β_i) considerados. Esta similaridade, bem como o facto de a percentagem de falhas produzidas pelos métodos com cc ser sempre menor ou igual à dos métodos sem cc, pode ser constatada através da comparação dos resultados apresentados nas Tabelas 3.7 e 3.8 (sem cc) com as Tabelas 3.10 e 3.11 (com cc), para os métodos de Newcombe-Zou (variante-0) e score (variante-0). No caso $k = 3$, a aplicação da cc levou a uma diminuição de 0.6 da percentagem de falhas no método de Newcombe-Zou (variante-0) e de 1.1 no método de score (variante-0). No entanto, para $k = 4$, a diminuição foi de apenas 0.06 no método de Newcombe-Zou (variante-0) e de 0.09 no método de score (variante-0).

3.14 Exemplos de aplicação

Os exemplos aqui apresentados ilustram a aplicação dos métodos de Wald clássico (variante-0) e ajustado (variantes-1, 2, 3, 4) e dos métodos de Newcombe-Zou, Peskun e score clássicos. Da análise destes exemplos excluiu-se o método de Wilson-score-Yu, visto ser um método com um desempenho idêntico ao do método de Newcombe-Zou, mas com a agravante de ter mais falhas, como se viu nos cenários apresentados na Tabela 3.9.

Os dois primeiros exemplos referem-se a uma combinação linear de $k = 4$ populações. Os dados do primeiro exemplo provêm de um estudo em que ratos são alimentados com diferentes tipos de dietas controladas por dois fatores (fibra e gordura), o tamanho das amostras é igual a 30, os pesos β_i são equilibrados e a combinação linear é um contraste, isto é, $\sum_{i=1}^4 \beta_i = 0$. O segundo exemplo diz respeito a dados fictícios, em que se considera a existência de observações extremas, o tamanho das amostras é igual ou inferior a 10 e a combinação linear não é um contraste.

O terceiro e último exemplo diz respeito a dados reais provenientes de uma meta-análise. Estes dados consistem em $k = 7$ estudos em que a especificidade foi perfeita (100%) em quatro deles, ou seja, verifica-se a existência de observações extremas. Assumiram-se como sendo iguais entre si os pesos β_i atribuídos a cada estudo.

3.14.1 Exemplo 1: cancro e dieta

Cohen et al. (1991) investigaram o efeito de quatro dietas diferentes que combinam fibra e gordura, no desenvolvimento de cancros induzidos quimicamente em ratos. A população de ratos foi dividida em $k = 4$ grupos. Em cada grupo foram selecionados 30 ratos aleatoriamente. O número de ratos com cancro em cada amostra foi registado. Os dados da experiência encontram-se reproduzidos na Tabela 3.12.

Tabela 3.12: Estudo de associação entre cancro e dieta.

Teor de gordura	Com fibra		Sem fibra	
	Alto	Baixo	Alto	Baixo
Tamanho da amostra (n_i)	30	30	30	30
Ratos com cancro (x_i)	20	14	27	19
Fibra \times Gordura (β_i)	+1	-1	-1	+1
Fibra	+1	+1	-1	-1
Gordura	+1	-1	+1	-1

Seja p_i a proporção da população desconhecida em cada um dos quatro grupos. Testar, por exemplo, a interação entre os efeitos da fibra e da gordura (Fibra \times Gordura), corresponde a realizar o teste

$$H_0 : p_1 - p_2 - p_3 + p_4 = 0 \quad vs \quad H_1 : p_1 - p_2 - p_3 + p_4 \neq 0. \quad (3.68)$$

Devido à relação dual entre testes estatísticos e ICs, através da inversão do teste (3.68) podem construir-se ICs para a combinação linear das quatro proporções binomiais independentes.

3.14.2 Exemplo 2: dados fictícios

Neste exemplo utiliza-se um conjunto de dados fictícios criados com amostras de tamanhos pequenos, obtidas a partir de cada uma das quatro populações binomiais independentes (Tabela 3.13). A fim de investigar se o triplo da proporção da População 1 é estatisticamente diferente da média das proporções das outras três populações, define-se o teste de hipóteses

$$H_0 : 3p_1 = \frac{1}{3}(p_2 + p_3 + p_4) \quad vs \quad H_1 : 3p_1 \neq \frac{1}{3}(p_2 + p_3 + p_4). \quad (3.69)$$

A construção dos ICs diz respeito à combinação linear $3p_1 - 1/3 p_2 - 1/3 p_3 - 1/3 p_4$, que não é um contraste.

Tabela 3.13: Dados fictícios para quatro populações binomiais independentes.

	População 1	População 2	População 3	População 4
Tamanho da amostra (n_i)	5	5	10	10
Observações (x_i)	5	3	6	5
Pesos (β_i)	-3	1/3	1/3	1/3

3.14.3 Exemplo 3: especificidade

Hlibczuk et al. (2010) analisaram a precisão do diagnóstico da tomografia axial computadorizada sem contraste em adultos com suspeita de apendicite. Os dados consistem em $k = 7$ estudos em que a especificidade foi perfeita (100%) em quatro deles. Os dados são reproduzidos na Tabela 3.14, onde o valor da especificidade de cada estudo foi registrada. O objetivo deste

Tabela 3.14: Tomografia axial computadorizada sem contraste para diagnosticar apendicites. VP: verdadeiro positivo; FP: falso positivo; FN: falso negativo; VN: verdadeiro negativo.

Nome do estudo					n_i	β_i	Especificidade (\hat{p}_i)
	VP	FP	FN	VN	(VN+FP)		VN/(VN+FP)
Ashraf 2006	21	0	2	35	35	1/7	1.00
Ege 2002	104	3	4	185	188	1/7	0.98
Horton 2000	37	0	1	11	11	1/7	1.00
In't Hof 2004	83	0	4	16	16	1/7	1.00
Keyzer 2005	26	5	4	59	64	1/7	0.92
Stacher 1999	21	0	1	34	34	1/7	1.00
Tamburrini 2007	73	13	8	310	323	1/7	0.96

exemplo é a determinação de uma estimativa intervalar para a especificidade combinada de um teste de diagnóstico clínico, isto é, para a combinação linear $\sum_{i=1}^7 \beta_i p_i$. Por uma questão de simplicidade, assumiu-se que todos os estudos têm igual peso $\beta_i = 1/7$, $\forall i$.

3.14.4 ICs para os Exemplos 1, 2 e 3

Para a avaliação e comparação do desempenho dos vários métodos, procedeu-se de forma análoga à da Secção 3.13. Nos Exemplos 1 e 2 foram simulados 10000 conjuntos de proporções binomiais, sendo cada uma dessas proporções gerada aleatoriamente a partir da distribuição uniforme padrão. Para o Exemplo 3, o cálculo das probabilidades de cobertura exata é um processo computacionalmente intensivo, uma vez que o número de estudos, bem como alguns tamanhos de amostra, são relativamente elevados. Por esse motivo utilizou-se o método de Monte Carlo para o cálculo das probabilidades de cobertura estimada. A simulação realizada baseou-se em 1000 conjuntos de 200000 k -amostras a partir de k populações binomiais $Bin(n_i, p_i)$, $i = 1, \dots, 7$. A simulação incluiu apenas cenários com proporções muito elevadas gerados aleatoriamente a partir de distribuições uniformes no intervalo $[0.95, 1]$, uma vez que as proporções extremas observadas em quatro dos estudos na meta-análise sugerem que a especificidade real do teste de diagnóstico sob avaliação é muito alta. Cada repetição forneceu um valor estimado de R , de L_{mean} , de MNR , de DNR e de Q . Em seguida foi feita a média dos 1000 valores de cada uma destas medidas obtidos durante o processo de repetição. Assumiu-se o nível de confiança de 95% para os três exemplos. Os resultados das medidas de avaliação para os cenários (n_i, β_i) dos Exemplos 1 e 2 são apresentados na Tabela 3.15. A Tabela-3.16 resume os resultados do Exemplo 3.

Análise dos resultados das medidas de avaliação: Exemplos 1, 2 e 3

- Pela análise da Tabela 3.15 (Exemplos 1 e 2) observa-se que, em ambos os cenários (n_i, β_i) , o método de Wald (variante-0) produz os ICs mais liberais e é aquele que, globalmente, tem o pior desempenho. Os métodos de Peskun (variante-0) e Wald (variantes-3, 4) produzem os ICs mais conservativos e mais largos, alcançando também os melhores resultados em termos de R_{\min} e $R_{93\%}$. Os métodos de Wald (variantes-1, 2) e Newcombe-Zou (variante-0) produzem ICs ligeiramente conservativos e praticamente não têm falhas no primeiro cenário (Exemplo 1).

Em termos de localização intervalar, no primeiro cenário todos os métodos produzem intervalos localizados de forma satisfatória, no sentido em que há um equilíbrio entre as MNR e DNR esperadas ($0.375 \leq Q_{\text{mean}} \leq 0.555$). Uma vez que no segundo cenário (Exemplo 2) as amostras são pequenas e existe desequilíbrio entre os pesos, verifica-se na maioria dos casos um maior desequilíbrio entre as medidas MNR_{mean} e DNR_{mean} .

Uma análise detalhada dos valores de MNR_{mean} e DNR_{mean} permite-nos refinar a classi-

Tabela 3.15: Resultados das medidas de avaliação para os ICs obtidos através dos diferentes métodos, para $k = 4$, considerando os dados do Exemplo 1 (Tabela 3.12) e do Exemplo 2 (Tabela 3.13). Nível de confiança $1 - \alpha = 95\%$.

Método: $1 - \alpha = 95\%$	R_{mean}	R_{min}	$R_{93\%}$	L_{mean}	MNR_{mean}	DNR_{mean}	Q_{mean}	Localização intervalar
$n_1/n_2/n_3/n_4$	(%)	(%)	(%)		(%)	(%)		
$\beta_i = (1, -1, -1, 1)$								
30/30/30/30								
Wald (variante-0)	94.2	85.7	0.6	0.57	3.21	2.58	0.555	apenas m.s. - demasiado distal
Wald (variante-1)	95.1	92.7	0.0	0.57	2.10	2.83	0.426	satisfatória
Wald (variante-2)	95.1	92.8	0.0	0.57	2.14	2.81	0.431	satisfatória
Wald (variantes-3, 4)	95.7	93.2	0.0	0.59	1.68	2.66	0.387	apenas m.s. - demasiado mesial
Newcombe-Zou (variante-0)	95.2	92.5	0.1	0.57	1.81	3.02	0.375	apenas m.s - demasiado mesial
Peskun (variante-0)	97.7	94.0	0.0	0.67	1.10	1.25	0.469	m.n.s. e d.n.s. mas equilibrados
score (variante-0)	94.7	93.4	0.0	0.57	2.56	2.73	0.484	satisfatória
$\beta_i = (3, -1/3, -1/3, -1/3)$								
5/5/10/10								
Wald (variante-0)	72.7	21.1	99.0	1.67	24.06	3.26	0.881	m.n.s. e d.n.s. - extremamente distal
Wald (variante-1)	94.5	81.4	32.1	1.95	3.02	2.49	0.548	satisfatória
Wald (variante-2)	94.3	80.9	33.3	1.95	3.20	2.51	0.561	apenas m.s. - demasiado distal
Wald (variante-3)	97.8	91.1	0.3	2.20	0.04	2.11	0.021	apenas m.s. - extremamente mesial
Wald (variante-4)	97.3	93.5	0.0	1.96	0.01	2.69	0.004	apenas m.s. - extremamente mesial
Newcombe-Zou (variante-0)	95.4	90.0	3.6	1.75	0.55	4.05	0.120	m.n.s. e d.n.s. - extremamente mesial
Peskun (variante-0)	97.7	93.5	0.0	2.42	0.51	1.79	0.220	m.n.s. e d.n.s. - extremamente mesial
score (variante-0)	95.5	90.0	0.6	1.76	0.56	3.92	0.125	m.n.s. e d.n.s. - extremamente mesial

m.s. - mesialmente satisfatória m.n.s. - mesialmente não-satisfatória d.n.s. - distalmente não-satisfatória

Tabela 3.16: Resultados das medidas de avaliação para os ICs obtidos através dos diferentes métodos, para $k = 7$, considerando os dados do Exemplo 3 (Tabela 3.14). Nível de confiança $1 - \alpha = 95\%$.

Método: $1 - \alpha = 95\%$	R_{mean}	R_{min}	$R_{93\%}$	L_{mean}	MNR_{mean}	DNR_{mean}	Q_{mean}	Localização intervalar
$n_1/n_2/\dots/n_7$	(%)	(%)	(%)		(%)	(%)		
$\beta_i = (1/7, 1/7, \dots, 1/7)$								
Wald (variante-0)	83.2	66.5	100	0.04	16.53	0.29	0.983	m.n.s. e d.n.s. - extremamente distal
Wald (variante-1)	98.8	98.0	0.0	0.05	0.02	1.21	0.014	m.n.s. e d.n.s. - extremamente mesial
Wald (variante-2)	98.8	97.9	0.0	0.05	0.03	1.15	0.023	m.n.s. e d.n.s. - extremamente mesial
Wald (variante-3)	98.9	98.1	0.0	0.09	0.00	1.15	0.000	m.n.s. e d.n.s. - extremamente mesial
Wald (variante-4)	97.6	96.6	0.0	0.09	0.00	2.45	0.000	apenas m.s.
Newcombe-Zou (variante-0)	90.6	89.8	99.9	0.06	0.00	9.41	0.000	m.n.s. e d.n.s. - extremamente mesial
Peskun (variante-0)	100.0	99.9	0.0	0.12	0.00	0.01	0.000	m.n.s. e d.n.s.
score (variante-0)	95.9	95.1	0.0	0.05	0.00	4.13	0.000	m.n.s. e d.n.s. - extremamente mesial

m.s. - mesialmente satisfatória m.n.s. - mesialmente não-satisfatória d.n.s. - distalmente não-satisfatória

ficação do tipo de localização (ver Tabela 3.15) e conjecturar que, independentemente da relação entre MNR_{mean} e DNR_{mean} , a localização dos ICs do método de Wald ajustado (variantes-1, 2, 3, 4) é mesialmente satisfatória para ambos os cenários. Mais uma vez, as variantes-3, 4 produzem ICs com uma probabilidade muito baixa de serem localizados distalmente. A localização dos ICs baseados no método de Newcombe-Zou (variante-0) e score (variante-0) também é mesialmente satisfatória, mas apenas para o primeiro cenário.

- Pela análise da Tabela 3.16 (Exemplo 3) pode ser visto que apesar de o método de score (variante-0) produzir ICs ligeiramente conservativos e não demasiado largos, as suas localizações tendem a ser completamente não-satisfatórias. Em relação à probabilidade de cobertura, o segundo melhor resultado é fornecido pelo método de Wald (variante-4), o qual produziu ICs de localização mesialmente satisfatória, com 0.0% de falhas liberais. Uma vez que a especificidade de um teste de diagnóstico se refere à capacidade de esse teste identificar corretamente os indivíduos que não têm uma dada doença, é então preferível selecionar a variante-4, pois além de ser capaz de lidar com observações extremas tem também tendência a errar no sentido de subestimar, em vez de sobrestimar, a especificidade combinada do teste de diagnóstico e assim assegurar que o erro das estimativas deslocadas mesialmente está dentro dos limites expectáveis. Observe-se que a variante-4 é a variante com melhor desempenho entre os ICs de Wald ajustados.

Com base nos critérios de seleção do melhor método apresentados na Secção 1.6, sugerem-se, para o cenário do Exemplo 1, os métodos de Wald (variantes-1, 2) e Newcombe-Zou (variante-0), uma vez que é esperado que produzam ICs ligeiramente conservativos, menos largos e de localização satisfatória, com praticamente 0.0% de falhas liberais. Apesar de ser muito conservativa, sugere-se a aplicação da variante-4 do método de Wald proposta nesta tese aos cenários dos Exemplos 2 e 3, uma vez que é esperado que produza ICs de localização mesialmente satisfatória, com praticamente 0.0% de falhas liberais.

Os resultados da simulação do cenário do Exemplo 1, referentes a $\beta_i = (1, -1, -1, 1)$ e $n_i = (30, 30, 30, 30)$, são similares aos resultados registados nas Tabelas 3.4, 3.6 e 3.8, para a configuração $\beta_i = (-1, 1, -1, 1)$ e $n_i = (20, 20, 20, 20)$. Pode concluir-se assim que para cenários (n_i, β_i) idênticos aos apresentados nessas tabelas não será necessário efetuar o cálculo das medidas de avaliação, podendo essas mesmas tabelas ser usadas como referência.

Os limites inferior e superior de cada IC são apresentados na Tabela 3.17. Note-se que

Tabela 3.17: Limites inferior e superior de cada IC a 95% de confiança, para as combinações lineares de proporções consideradas no Exemplo 1, no Exemplo 2 e no Exemplo 3.

IC (variante)	Exemplo 1		Exemplo 2		Exemplo 3	
	L _{inf}	L _{sup}	L _{inf}	L _{sup}	L _{inf}	L _{sup}
Wald (variante-0)	-0.3854	0.2521	-2.6368	-2.2299	0.9706	0.9910
Wald (variante-1)	-0.3806	0.2516	-2.8822	-1.5016	0.9520	0.9913
Wald (variante-2)	-0.3808	0.2516	-2.8827	-1.5172	0.9526	0.9914
Wald (variante-3)	-0.3808	0.2516	-2.8827	-0.8768	0.8918	0.9914
Wald (variante-4)	-0.3808	0.2516	-2.6315	-0.7424	0.8878	0.9907
Newcombe-Zou (variante-0)	-0.3790	0.2386	-2.6123	-1.1213	0.9284	0.9877
Peskun (variante-0)	-0.4166	0.2875	-3.0000	-1.1029	0.9208	1.0000
score (variante-0)	-0.3882	0.2445	-2.6302	-1.1166	0.9430	0.9883

os limites dos ICs de Wald (variantes-3,4) são iguais para o cenário do Exemplo 1 (visto que β_i^2/n_i é uma constante para todo $i = 1, 2, 3, 4$) e, conseqüentemente, os resultados das medidas de avaliação também são iguais para estas duas variantes. O mesmo não acontece para os cenários dos Exemplos 2 e 3, dado que, por exemplo, $|\beta_1| \neq |\beta_2|$ ou $n_2 \neq n_3$.

No Exemplo 1 é interessante notar que, independentemente do método escolhido (ver Tabela 3.17), qualquer IC para $p_1 - p_2 - p_3 + p_4$ levará à não rejeição da hipótese H_0 em (3.68). Adicionalmente, pode concluir-se que, no Exemplo 2, há uma diferença estatisticamente significativa entre o triplo da proporção da população 1 e a média da proporção das outras populações ao nível de significância 5%, uma vez que o valor zero não pertence a nenhum IC. Finalmente, no Exemplo 3, obteve-se o intervalo $]0.8878, 0.9914[$ com 95% de confiança para a especificidade combinada dos sete estudos considerados. A título de curiosidade, note-se que o método de score produziu o intervalo $]0.9430, 0.9883[$, o qual na verdade sugere ser muito mesialmente localizado.

Capítulo 4

Meta-análise

Meta-análise, termo cunhado por Gene Glass em 1976 e também conhecido por diferentes nomes tais como síntese de pesquisa, integração de pesquisa e combinação de evidências, é um procedimento estatístico que permite analisar uma grande coleção de resultados de análises provenientes de dois ou mais estudos individuais sobre um determinado assunto, tendo como propósito integrar as conclusões e descobertas ([Hartung et al., 2008](#)). Em cada um dos estudos é estimado o tamanho do efeito, o qual pode representar a média e a diferença de médias ponderadas ou padronizadas para variáveis contínuas, a diferença de risco, a razão de chances, o risco relativo ou a proporção para variáveis binárias. O tamanho do efeito, um valor que representa a força de uma relação entre, por exemplo, duas variáveis, é considerado a unidade de conta numa meta-análise. O objetivo de uma síntese meta-analítica é a compreensão dos resultados de qualquer estudo no contexto de todos os outros estudos. Em primeiro lugar, é necessário saber se o tamanho do efeito é, ou não, consistente em todo o conjunto de dados. Se for consistente, pretender-se-á estimar o verdadeiro tamanho do efeito comum aos vários estudos com a maior precisão possível. Por outro lado, se o tamanho do efeito variar substancialmente de estudo para estudo, pretender-se-á quantificar a extensão da variância e considerar as suas implicações.

A estimativa do verdadeiro tamanho do efeito resulta da média ponderada dos efeitos observados em cada um dos estudos. O cálculo desta estimativa pode ser feito utilizando o modelo de efeito fixo e o modelo de efeitos aleatórios. No modelo de efeito fixo assume-se que o verdadeiro tamanho do efeito é comum a todos os estudos (homogeneidade dos estudos) e que as possíveis diferenças observadas entre estudos são devidas apenas a erros de amostragem (variabilidade dentro dos estudos). No modelo de efeitos aleatórios assume-se que o verdadeiro tamanho do efeito pode variar de estudo para estudo e que a diferença entre estudos é devida ao erro de amostragem dentro do estudo e à heterogeneidade entre estudos ([Borenstein et al., 2010](#)).

4.1 Modelo de efeito fixo

No modelo de efeito fixo assume-se que todos os estudos na meta-análise partilham um tamanho do efeito comum, isto é, assume-se que o verdadeiro tamanho do efeito é igual em todos os estudos. Assim sendo, segue-se que o tamanho do efeito observado varia de um estudo para o outro apenas devido ao erro amostral inerente a cada estudo. Se cada estudo tivesse uma amostra com dimensão igual à da população, o erro amostral seria zero e o efeito observado para cada estudo seria o mesmo que o efeito verdadeiro. Como na prática a dimensão da amostra em cada estudo é inferior à dimensão da respetiva população, então existe erro amostral e o efeito observado no estudo não é o mesmo que o efeito verdadeiro.

Considerem-se k estudos ou populações independentes e designem-se por $\theta_1, \dots, \theta_k$ os parâmetros de interesse, onde cada parâmetro θ_i representa o verdadeiro tamanho do efeito referente ao i -ésimo estudo ou população. Seja Y_i (estimador do parâmetro θ_i) o efeito observado no i -ésimo estudo e σ_i^2 a variância de Y_i . Assumindo-se que os parâmetros θ_i são fixos e homogêneos, isto é, $\theta_1 = \dots = \theta_k = \theta$, onde θ representa o efeito comum a todos os estudos, o modelo de efeito fixo é dado por

$$Y_i = \theta + \epsilon_i, \quad (4.1)$$

onde ϵ_i representa o erro aleatório do i -ésimo estudo e segue uma distribuição normal de média 0 e variância σ_i^2 . O facto de ϵ_i seguir uma distribuição normal implica que Y_i também é normalmente distribuído, com média θ e variância σ_i^2 , isto é,

$$Y_i \sim N(\theta, \sigma_i^2), i = 1, \dots, k. \quad (4.2)$$

Apesar de se assumir que os θ_i são iguais, os efeitos observados Y_i não são identicamente distribuídos devido à possibilidade de diferirem na variância.

O objetivo da meta-análise consiste em estimar θ . O estimador de θ é geralmente uma simples média ponderada dos efeitos observados Y_i , com os pesos a serem proporcionais a $1/\sigma_i^2$. De facto, considerando que a variância σ_i^2 é conhecida, a função de verosimilhança é dada por

$$L(\theta | Y_1, Y_2, \dots, Y_k) = \prod_{i=1}^k \frac{1}{\sqrt{2\pi} \sigma_i} e^{-\frac{(Y_i - \theta)^2}{2\sigma_i^2}}$$

e a função log-verosimilhança vem na forma

$$\ln L(\theta | Y_1, Y_2, \dots, Y_k) = - \sum_{i=1}^k \ln \left(\sqrt{2\pi} \sigma_i \right) - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^k \frac{(Y_i - \theta)^2}{\sigma_i^2}. \quad (4.3)$$

Derivando (4.3) em ordem a θ , obtém-se

$$\frac{d \ln L}{d\theta} = \sum_{i=1}^k \frac{Y_i}{\sigma_i^2} - \theta \sum_{i=1}^k \frac{1}{\sigma_i^2} \quad \text{e} \quad \frac{d^2 \ln L}{d\theta^2} = - \sum_{i=1}^k \frac{1}{\sigma_i^2}. \quad (4.4)$$

Igualando $\frac{d \ln L}{d\theta}$ a zero em (4.4), tem-se

$$\theta = \left(\sum_{i=1}^k \frac{Y_i}{\sigma_i^2} \right) / \sum_{i=1}^k \frac{1}{\sigma_i^2}.$$

Deste modo, o MLE de θ , designado por θ_{Fix} , é igual à média ponderada dos efeitos observados em cada estudo

$$\theta_{\text{Fix}} = \frac{\sum_{i=1}^k w_i Y_i}{\sum_{i=1}^k w_i}, \quad (4.5)$$

com o peso w_i atribuído ao i -ésimo estudo a ser inversamente proporcional à variância do estimador Y_i , isto é,

$$w_i = \frac{1}{\sigma_i^2}, \quad i = 1, \dots, k. \quad (4.6)$$

Atendendo às propriedades de um MLE, para qualquer escolha dos w_i , θ_{Fix} é um estimador não enviesado de θ e a sua distribuição é assintoticamente normal, com

$$E(\theta_{\text{Fix}}) = \theta \quad \text{e} \quad v(\theta_{\text{Fix}}) = \frac{1}{\sum_{i=1}^k w_i}. \quad (4.7)$$

De facto, no caso da variância, atendendo às propriedades desta, tem-se

$$v(\theta_{\text{Fix}}) = \frac{1}{\left(\sum_{i=1}^k w_i \right)^2} \sum_{i=1}^k w_i^2 \sigma_i^2.$$

Uma vez que $\sigma_i^2 = 1/w_i$, obtém-se da equação anterior

$$v(\theta_{\text{Fix}}) = \frac{1}{\left(\sum_{i=1}^k w_i \right)^2} \sum_{i=1}^k w_i = \frac{1}{\sum_{i=1}^k w_i}.$$

Dado que na prática as variâncias σ_i^2 são habitualmente desconhecidas, o mesmo acontecerá aos pesos. Assim sendo, as variâncias σ_i^2 não poderão ser usadas. No entanto, quando se considera a variância estimada $\hat{\sigma}_i^2$ de Y_i , é possível estimar θ_{Fix} e $v(\theta_{\text{Fix}})$. Portanto, considerando o peso do i -ésimo estudo como sendo igual ao inverso da variância estimada

$$\hat{w}_i = \frac{1}{\hat{\sigma}_i^2}, \quad i = 1, \dots, k, \quad (4.8)$$

tem-se que a estimativa combinada de θ vem dada por

$$\hat{\theta}_{\text{Fix}} = \frac{\sum_{i=1}^k \hat{w}_i Y_i}{\sum_{i=1}^k \hat{w}_i}, \quad (4.9)$$

e, conseqüentemente, a variância estimada de $\hat{\theta}_{\text{Fix}}$ é dada por

$$\hat{v}(\hat{\theta}_{\text{Fix}}) = \frac{1}{\sum_{i=1}^k \hat{w}_i} = \frac{1}{\sum_{i=1}^k \frac{1}{\hat{\sigma}_i^2}}. \quad (4.10)$$

Os limites do IC de Wald clássico a $100(1 - \alpha)\%$ de confiança para θ vêm definidos por

$$\hat{\theta}_{\text{Fix}} \mp z_{\alpha/2} \sqrt{\hat{v}(\hat{\theta}_{\text{Fix}})}. \quad (4.11)$$

Com base nos dados obtidos a partir dos k estudos e considerando os pesos \hat{w}_i em (4.8), é possível testar a validade da assunção do modelo (hipótese de homogeneidade)

$$H_0 : \theta_1 = \theta_2 = \dots = \theta_k = \theta \quad vs \quad H_1 : \exists i, j : \theta_i \neq \theta_j, i \neq j \quad (4.12)$$

usando um teste assintótico do qui-quadrado. A estatística de teste Q , proposta por Cochran (1954) e dada por

$$Q = \sum_{i=1}^k \hat{w}_i (Y_i - \hat{\theta}_{\text{Fix}})^2, \quad (4.13)$$

segue aproximadamente um qui-quadrado com $(k - 1)$ graus de liberdade sob a hipótese de homogeneidade. Note-se que a estatística Q corresponde a uma soma ponderada dos quadrados dos desvios de cada tamanho do efeito em relação à média. A ponderação é feita pelo inverso da variância estimada de cada estudo. De modo a facilitar os cálculos, é possível deduzir uma fórmula equivalente para Q . Desenvolvendo o quadrado em (4.13), tem-se que

$$Q = \sum_{i=1}^k \hat{w}_i Y_i^2 - 2\hat{\theta}_{\text{Fix}} \left(\sum_{i=1}^k \hat{w}_i \right) \frac{\sum_{i=1}^k \hat{w}_i Y_i}{\sum_{i=1}^k \hat{w}_i} + \hat{\theta}_{\text{Fix}}^2 \sum_{i=1}^k \hat{w}_i = \sum_{i=1}^k \hat{w}_i Y_i^2 - \hat{\theta}_{\text{Fix}}^2 \sum_{i=1}^k \hat{w}_i.$$

De modo equivalente,

$$Q = \sum_{i=1}^k \hat{w}_i Y_i^2 - \frac{\left(\sum_{i=1}^k \hat{w}_i Y_i \right)^2}{\sum_{i=1}^k \hat{w}_i}. \quad (4.14)$$

Se o pressuposto de homogeneidade for rejeitado, o estimador θ_{Fix} em (4.5) continua ainda a ser um estimador não enviesado de uma média ponderada de parâmetros θ_i 's, designadamente $\sum_{i=1}^k w_i \theta_i / \sum_{i=1}^k w_i$. Assim, o IC de Wald (4.11) pode ser sempre usado para esta média ponderada de parâmetros (Schulze et al., 2002).

4.2 Modelo de efeitos aleatórios

Ao realizar-se a meta-análise de um grupo com k estudos, assume-se que esses estudos têm o suficiente em comum para que faça sentido sintetizar a informação por eles veiculada, mas geralmente não há razão para supor que eles são idênticos no sentido de que o verdadeiro tamanho do efeito é exatamente o mesmo em todos os estudos. Em contraste com o modelo de efeito fixo, no modelo de efeitos aleatórios não se assume que os verdadeiros tamanhos dos efeitos dos diferentes estudos sejam iguais, mas pressupõe-se que provêm de uma distribuição de efeitos verdadeiros, sendo o objetivo da meta-análise a estimação da média dessa distribuição. A fórmula de cálculo para o tamanho do efeito combinado é a mesma que é usada no modelo de efeito fixo, mas com a variância para cada estudo a ser igual à soma da variância dentro do estudo com a variância entre estudos (Borenstein et al., 2010).

Seja Y_i o efeito observado e θ_i o efeito verdadeiro no i -ésimo estudo. Assumindo que os parâmetros θ_i possam não ser homogêneos, o modelo de efeitos aleatórios será dado por

$$\begin{aligned} Y_i &= \theta_i + \epsilon_i, \quad \text{onde } \epsilon_i \sim N(0, \sigma_i^2) \\ \theta_i &= \theta + \zeta_i, \quad \text{onde } \zeta_i \sim N(0, \tau^2) \end{aligned} \quad (4.15)$$

O termo ϵ_i representa o erro aleatório do i -ésimo estudo e o termo ζ_i representa o efeito aleatório do i -ésimo estudo. Assume-se que ambos os termos são independentes entre si. O

parâmetro τ^2 representa a variância entre estudos. Do modelo (4.15), tem-se que

$$Y_i | \theta_i, \sigma_i^2 \sim N(\theta_i, \sigma_i^2), \quad i = 1, \dots, k,$$

e para cada média específica θ_i assume-se que a mesma é extraída a partir de uma superpopulação de efeitos com média θ e variância τ^2 , isto é,

$$\theta_i | \theta, \tau^2 \sim N(\theta, \tau^2).$$

O modelo (4.15) também pode ser escrito como

$$Y_i = \theta + \zeta_i + \epsilon_i, \text{ onde } \epsilon_i \sim N(0, \sigma_i^2) \text{ e } \zeta_i \sim N(0, \tau^2). \quad (4.16)$$

Atendendo à independência de ϵ_i e ζ_i tem-se então que

$$Y_i \sim N(\theta, \tau^2 + \sigma_i^2), \quad i = 1, \dots, k. \quad (4.17)$$

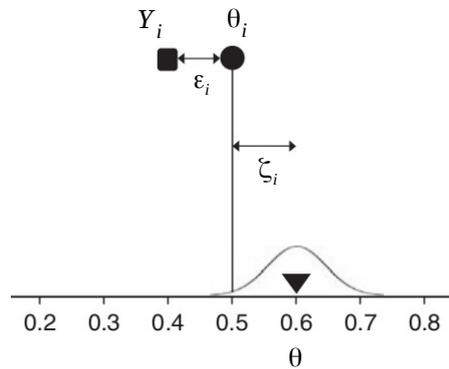


Figura 4.1: Modelo de efeitos aleatórios: efeito verdadeiro (θ_i), efeito observado (Y_i), erro aleatório (ϵ_i) e efeito aleatório (ζ_i) no i -ésimo estudo. Figura adaptada do livro de [Borenstein et al. \(2010\)](#).

Se $\tau^2 = 0$, o modelo de efeitos aleatórios (4.16) reduz-se ao modelo de efeito fixo (4.1). À semelhança do que foi feito para o modelo de efeito fixo, se τ^2 em (4.17) for conhecido prova-se que o MLE de θ , designado por θ_{Rand} , é igual à média ponderada dos efeitos observados em cada estudo, isto é,

$$\theta_{\text{Rand}} = \frac{\sum_{i=1}^k w_i^* Y_i}{\sum_{i=1}^k w_i^*}, \quad (4.18)$$

com o peso w_i^* atribuído ao i -ésimo estudo a ser dado por

$$w_i^* = \frac{1}{\sigma_i^{*2}}, \text{ com } \sigma_i^{*2} = \tau^2 + w_i^{-1}, i = 1, \dots, k. \quad (4.19)$$

Atendendo às propriedades de um estimador de verosimilhança máxima, para qualquer escolha dos w_i^* , θ_{Rand} será um estimador não enviesado de θ e a sua distribuição assintoticamente normal, com

$$E(\theta_{\text{Rand}}) = \theta \quad \text{e} \quad v(\theta_{\text{Rand}}) = \frac{1}{\sum_{i=1}^k w_i^*}. \quad (4.20)$$

Observe-se que $w_i^* \leq w_i$, o que implica que $v(\theta_{\text{Rand}}) \geq v(\theta_{\text{Fix}})$ e, por conseguinte, os ICs para θ construídos a partir do modelo de efeitos aleatórios são geralmente mais largos do que os ICs construídos a partir do modelo de efeito fixo (Brockwell e Gordon 2001).

No modelo de efeitos aleatórios, para calcular a variância de um estudo, σ_i^{*2} , é necessário conhecer a variância dentro do estudo σ_i^2 e a variância entre estudos τ^2 , uma vez que a variância total do estudo é a soma destas duas variâncias. A dedução de um estimador para τ^2 pode ser feita através de uma abordagem ponderada e uma abordagem não ponderada. Nesta tese apenas é referida a abordagem ponderada usando o método dos momentos ponderado, também conhecido como método de DerSimonian e Laird (1986), o qual é derivado através da estatística de teste Q dada pela expressão (4.13). Uma vez que Q é uma medida padronizada, o valor esperado, $E(Q)$, não dependerá da métrica do tamanho do efeito mas simplesmente dos graus de liberdade (Borenstein et al. 2010). Assumindo-se a hipótese de homogeneidade (todos os estudos partilham um efeito comum e a variação é devida apenas a erros de amostragem dentro dos estudos), o valor esperado de Q é dado por

$$E(Q) = (k - 1) + \tau^2 \left(\sum_{i=1}^k \hat{w}_i - \frac{\sum_{i=1}^k \hat{w}_i^2}{\sum_{i=1}^k \hat{w}_i} \right). \quad (4.21)$$

De facto, considerando $\hat{\theta}_{\text{Fix}}$ uma estimativa combinada de θ , a estatística Q em (4.13) pode ser escrita como

$$\begin{aligned} Q &= \sum_{i=1}^k \hat{w}_i \left[(Y_i - \theta) - (\hat{\theta}_{\text{Fix}} - \theta) \right]^2 \\ &= \sum_{i=1}^k \hat{w}_i (Y_i - \theta)^2 - 2(\hat{\theta}_{\text{Fix}} - \theta) \left(\hat{\theta}_{\text{Fix}} \sum_{i=1}^k \hat{w}_i - \sum_{i=1}^k \hat{w}_i \theta \right) + \sum_{i=1}^k \hat{w}_i (\hat{\theta}_{\text{Fix}} - \theta)^2 \\ &= \sum_{i=1}^k \hat{w}_i (Y_i - \theta)^2 - \left(\sum_{i=1}^k \hat{w}_i \right) (\hat{\theta}_{\text{Fix}} - \theta)^2. \end{aligned}$$

Consequentemente,

$$E(Q) = \sum_{i=1}^k \hat{w}_i E[(Y_i - \theta)^2] - \left(\sum_{i=1}^k \hat{w}_i \right) E\left[\left(\hat{\theta}_{\text{Fix}} - \theta\right)^2\right].$$

Atendendo a que

$$E[(Y_i - \theta)^2] = E(Y_i^2 - 2\theta E(Y_i) + \theta^2) = E(Y_i^2) - (E(Y_i))^2 = \sigma_i^{*2},$$

tem-se que

$$E(Q) = \sum_{i=1}^k \hat{w}_i \sigma_i^{*2} - \left(\sum_{i=1}^k \hat{w}_i \right) v(\hat{\theta}_{\text{Fix}}). \quad (4.22)$$

Atendendo a que $\hat{\theta}_{\text{Fix}}$ é uma média ponderada, tem-se que

$$\begin{aligned} v(\hat{\theta}_{\text{Fix}}) &= \frac{\sum_{i=1}^k \hat{w}_i^2 \sigma_i^{*2}}{\left(\sum_{i=1}^k \hat{w}_i\right)^2} = \frac{\sum_{i=1}^k \hat{w}_i^2 (\tau^2 + \hat{w}_i^{-1})}{\left(\sum_{i=1}^k \hat{w}_i\right)^2} \\ &= \frac{\sum_{i=1}^k \hat{w}_i^2}{\left(\sum_{i=1}^k \hat{w}_i\right)^2} \tau^2 + \frac{1}{\sum_{i=1}^k \hat{w}_i}. \end{aligned}$$

Substituindo em (4.22) as variâncias σ_i^{*2} e $v(\hat{\theta}_{\text{Fix}})$, obtém-se

$$\begin{aligned} E(Q) &= \sum_{i=1}^k \hat{w}_i (\tau^2 + \hat{w}_i^{-1}) - \left(\sum_{i=1}^k \hat{w}_i \right) \left(\frac{\sum_{i=1}^k \hat{w}_i^2}{\left(\sum_{i=1}^k \hat{w}_i\right)^2} \tau^2 + \frac{1}{\sum_{i=1}^k \hat{w}_i} \right) \\ &= \tau^2 \sum_{i=1}^k \hat{w}_i + k - \frac{\sum_{i=1}^k \hat{w}_i^2}{\sum_{i=1}^k \hat{w}_i} \tau^2 - 1 \\ &= (k-1) + \tau^2 \left(\sum_{i=1}^k \hat{w}_i - \frac{\sum_{i=1}^k \hat{w}_i^2}{\sum_{i=1}^k \hat{w}_i} \right). \end{aligned}$$

Aplicando o método dos momentos, isto é, fazendo $E(Q) = Q$, obtém-se o estimador de τ^2 ,

$$\hat{\tau}^2 = \begin{cases} 0 & , \text{ se } Q \leq k-1 \\ \frac{Q - (k-1)}{U} & , \text{ se } Q > k-1 \end{cases} \quad (4.23)$$

onde k é o número de estudos e Q e U são dados, respetivamente, por

$$Q = \sum_{i=1}^k \hat{w}_i Y_i^2 - \frac{\left(\sum_{i=1}^k \hat{w}_i Y_i\right)^2}{\sum_{i=1}^k \hat{w}_i}.$$

e

$$U = \sum_{i=1}^k \hat{w}_i - \frac{\sum_{i=1}^k \hat{w}_i^2}{\sum_{i=1}^k \hat{w}_i}.$$

Uma vez que a estatística Q é igual à soma ponderada dos quadrados dos desvios observados (o valor de Q reflete a dispersão total) e os graus de liberdade $(k - 1)$ são iguais à soma ponderada dos quadrados dos desvios esperados, o numerador $Q - (k - 1)$ em (4.23) reflete o excesso de dispersão, ou seja a parte que será atribuível às diferenças dos efeitos verdadeiros de estudo para estudo (Borenstein et al. 2010). O denominador é um fator de escala que permite exprimir a dispersão na mesma escala do tamanho do efeito ou como uma razão.

DerSimonian e Laird (1986) propuseram que a estimativa (4.23) pode então ser incorporada nos pesos dos efeitos aleatórios, isto é,

$$\hat{w}_i^* = \frac{1}{\hat{\tau}^2 + \hat{w}_i^{-1}}, \quad i = 1, \dots, k. \quad (4.24)$$

Uma estimativa de θ é então dada por

$$\hat{\theta}_{\text{Rand}} = \frac{\sum_{i=1}^k \hat{w}_i^* Y_i}{\sum_{i=1}^k \hat{w}_i^*}, \quad (4.25)$$

e, conseqüentemente, a variância estimada de $\hat{\theta}_{\text{Rand}}$ é dada por

$$\hat{v}\left(\hat{\theta}_{\text{Rand}}\right) = \frac{1}{\sum_{i=1}^k \hat{w}_i^*}. \quad (4.26)$$

Os limites do IC de Wald clássico a $100(1 - \alpha)\%$ de confiança para θ vêm definidos por

$$\hat{\theta}_{\text{Rand}} \mp z_{\alpha/2} \sqrt{\hat{v}\left(\hat{\theta}_{\text{Rand}}\right)}. \quad (4.27)$$

4.3 Identificação e quantificação da heterogeneidade

A referência à heterogeneidade nos tamanhos do efeito deve ser entendida como uma referência a uma variação dos tamanhos do efeito verdadeiro. A variação que realmente se observa é

parcialmente espúria, incorporando a heterogeneidade verdadeira e também o erro aleatório.

Na realização da meta-análise, para testar a existência de homogeneidade ou heterogeneidade é geralmente usada a estatística Q proposta por Cochran (1954). Contudo, em meta-análises que envolvem um número reduzido de estudos, o poder deste teste é baixo, não conseguindo detetar a heterogeneidade. Por outro lado, quando a meta-análise envolve um número elevado de estudos, a potência do teste é alta na deteção de heterogeneidades clinicamente não importantes (Higgins e Thompson (2002)). Para quantificar a proporção da variância observada que reflete diferenças reais entre estudos (em vez do erro de amostragem), considera-se inicialmente a estatística de Cochran (como está numa escala padronizada é sensível ao número de estudos), remove-se-lhe em seguida a dependência do número de estudos e, por fim, exprime-se o resultado como uma razão, designada por índice I^2 . Este é um dos mais conhecidos índices para quantificar o impacto da heterogeneidade que é independente do número de estudos e do tamanho do efeito, sendo definido por

$$I^2 = \begin{cases} 0 & , \text{ se } Q \leq k - 1 \\ \frac{Q - (k - 1)}{Q} \times 100\% & , \text{ se } Q > k - 1 \end{cases} \quad (4.28)$$

O índice I^2 pode facilmente ser interpretado como uma percentagem de heterogeneidade, isto é, a parte de variação total que é devida à variância entre estudos, τ^2 (4.23), existindo uma relação direta entre τ^2 e I^2 traduzida pela expressão

$$\tau^2 = \frac{Q}{U} I^2,$$

a qual decorre das equações (4.23) e (4.28). Higgins e Thompson (2002) sugerem uma escala em que uma maior proximidade do valor de I^2 a 0% indica não-heterogeneidade, um valor próximo de 25% indica baixa heterogeneidade, um valor próximo de 50% indica heterogeneidade moderada e um valor próximo de 75% indica uma alta heterogeneidade entre estudos.

4.4 Meta-análise de prevalência

Os estudos de prevalência são os estudos populacionais descritivos mais amplamente difundidos e publicados em epidemiologia. A prevalência é definida como uma proporção, representando o seu numerador o número de casos de uma doença e o seu denominador o tamanho da população. No contexto da prevalência, o número de casos de uma doença de uma deter-

minada amostra segue uma distribuição binomial (Barendregt et al., 2013). A meta-análise pode ser utilizada para obter uma estimativa combinada (estimativa global) mais precisa da frequência da doença e também da prevalência.

Considerem-se k populações independentes e seja X_i o número de sucessos, tais que

$$X_i \sim \text{Bin}(n_i, p_i), \quad i = 1, \dots, k,$$

onde p_i representa o verdadeiro tamanho do efeito referente à i -ésima população e n_i a sua dimensão.

No modelo de efeito fixo assume-se que $p_1 = p_2 = \dots = p_k = p$. O MLE do verdadeiro tamanho do efeito comum a todas as populações, p , é igual à média ponderada dos efeitos observados \hat{p}_i nas k populações,

$$p_{\text{Fix}} = \frac{\sum_{i=1}^k w_i \hat{p}_i}{\sum_{i=1}^k w_i}, \quad (4.29)$$

com o peso w_i atribuído à i -ésima população a ser inversamente proporcional à variância do estimador ML $\hat{p}_i = X_i/n_i$, isto é,

$$w_i = \frac{1}{v(\hat{p}_i)}, \quad i = 1, \dots, k.$$

Atendendo às propriedades da variância, tem-se

$$v(p_{\text{Fix}}) = \frac{1}{\sum_{i=1}^k w_i} = \frac{1}{\sum_{i=1}^k \frac{1}{v(\hat{p}_i)}}. \quad (4.30)$$

Uma vez que $v(\hat{p}_i) = \frac{p_i(1-p_i)}{n_i}$ é desconhecida, então os pesos w_i também são desconhecidos. Nas Secções 4.1 e 4.2 apenas se considera o MLE \hat{p}_i no processo de estimação da variância. Contudo, à semelhança do que foi feito nos capítulos anteriores desta tese, também agora serão considerados, no contexto da prevalência, estimadores alternativos ao MLE, designadamente o estimador de contração

$$\tilde{p}_i = \frac{X_i + h_i}{n_i + 2h_i}, \quad h_i \geq 0.$$

Por conseguinte, é possível estimar a variância de \hat{p}_i através da expressão

$$\tilde{v}(\hat{p}_i) = \frac{\tilde{p}_i(1-\tilde{p}_i)}{n_i + 2h_i},$$

e, conseqüentemente, os pesos w_i no cálculo da estimativa combinada de p serão estimados por

$$\tilde{w}_i = \frac{1}{\tilde{v}(\hat{p}_i)} = \frac{n_i + 2h_i}{\tilde{p}_i(1 - \tilde{p}_i)}, \quad i = 1, \dots, k. \quad (4.31)$$

Nessas condições, a estimativa combinada de p , designada por \tilde{p}_{Fix} , pode ser escrita como sendo a média ponderada dos efeitos observados \tilde{p}_i nas k populações,

$$\tilde{p}_{\text{Fix}} = \frac{\sum_{i=1}^k \tilde{w}_i \tilde{p}_i}{\sum_{i=1}^k \tilde{w}_i}, \quad (4.32)$$

e a variância estimada por

$$\tilde{v}(\tilde{p}_{\text{Fix}}) = \frac{1}{\sum_{i=1}^k \tilde{w}_i}.$$

No modelo de efeitos aleatórios, supõe-se que os tamanhos dos efeitos subjacentes aos diversos estudos têm distribuição normal, isto é, $p_i \sim N(p, \tau^2)$. Uma estimativa combinada para p , designada por \tilde{p}_{Rand} , pode ser calculada através da fórmula

$$\tilde{p}_{\text{Rand}} = \frac{\sum_{i=1}^k \tilde{w}_i^* \tilde{p}_i}{\sum_{i=1}^k \tilde{w}_i^*}, \quad (4.33)$$

com os pesos \tilde{w}_i^* a serem dados por

$$\tilde{w}_i^* = \frac{1}{\tilde{\tau}^2 + \tilde{v}(\hat{p}_i)} \quad (4.34)$$

e a variância estimada por

$$\tilde{v}(\tilde{p}_{\text{Rand}}) = \frac{1}{\sum_{i=1}^k \tilde{w}_i^*}.$$

Atendendo à expressão (4.23), uma estimativa para $\tilde{\tau}^2$ é dada por

$$\tilde{\tau}^2 = \begin{cases} 0 & , \text{ se } \tilde{Q} \leq k - 1 \\ \frac{\tilde{Q} - (k - 1)}{\tilde{U}} & , \text{ se } \tilde{Q} > k - 1 \end{cases}$$

onde k é o número de estudos e \tilde{Q} e \tilde{U} são dados, respetivamente, por

$$\tilde{Q} = \sum_{i=1}^k \tilde{w}_i \tilde{p}_i^2 - \frac{\left(\sum_{i=1}^k \tilde{w}_i \tilde{p}_i\right)^2}{\sum_{i=1}^k \tilde{w}_i} \quad \text{e} \quad \tilde{U} = \sum_{i=1}^k \tilde{w}_i - \frac{\sum_{i=1}^k \tilde{w}_i^2}{\sum_{i=1}^k \tilde{w}_i}.$$

ICs de Wald clássico e ajustado

Há que salientar o facto de que as estimativas combinadas (4.32) e (4.33) podem ser interpretadas como uma estimativa da combinação linear de prevalências (proporções) $L = \sum_{i=1}^k \beta_i p_i$, isto é, $\tilde{p}_{\text{Fix}} = \sum_{i=1}^k \beta_i \tilde{p}_i$ e $\tilde{p}_{\text{Rand}} = \sum_{i=1}^k \beta_i^* \tilde{p}_i$, em que os coeficientes β_i e β_i^* são dados, respetivamente, por

$$\beta_i = \frac{\tilde{w}_i}{\sum_{i=1}^k \tilde{w}_i} \quad \text{e} \quad \beta_i^* = \frac{\tilde{w}_i^*}{\sum_{i=1}^k \tilde{w}_i^*}, \quad (4.35)$$

com \tilde{w}_i e \tilde{w}_i^* a serem dados pelas expressões (4.31) e (4.34), respetivamente. Observe-se que $\sum_{i=1}^k \beta_i = 1$ e $\sum_{i=1}^k \beta_i^* = 1$.

As cinco variantes do método de Wald aplicadas na construção de ICs para a combinação linear L no Capítulo 3 podem ser utilizadas para a determinação de ICs para p , usando quer o modelo de efeito fixo quer o modelo de efeitos aleatórios. No caso da variante-0, que corresponde a $h_i = 0$, obtém-se o IC de Wald clássico (variante-0), cujos limites a $100(1 - \alpha)\%$ de confiança para p vêm definidos por

$$\hat{p}_{\text{Fix}} \mp z_{\alpha/2} \sqrt{\hat{v}(\hat{p}_{\text{Fix}})} \quad \text{e} \quad \hat{p}_{\text{Rand}} \mp z_{\alpha/2} \sqrt{\hat{v}(\hat{p}_{\text{Rand}})}. \quad (4.36)$$

No caso das variantes-1, 2, 3, 4, h_i assume os valores

$$2/k, \quad z_{\alpha/2}^2/2k, \quad \frac{z_{\alpha/2}^2}{2} \left(\mathbf{1}_{\mathcal{A}_i}(x_i) + \frac{1}{k} \right), \quad \frac{z_{\alpha/2}^2}{2} \left(\mathbf{1}_{\mathcal{A}_i}(x_i) + \frac{\bar{\beta}_i^2/n_i}{\sum_{i=1}^k \frac{\bar{\beta}_i^2}{n_i}} \right),$$

respetivamente, com $\bar{\beta}_i = \{\beta_i, \beta_i^*\}$ e o conjunto associado à função indicatriz $\mathbf{1}_{\mathcal{A}_i}(\cdot)$ a ser dado por $\{x_i : x_i = n_i\}$ (no caso do limite inferior) ou $\{x_i : x_i = 0\}$ (no caso do limite superior). As expressões dos limites do IC de Wald ajustado (variantes-1, 2, 3, 4) a $100(1 - \alpha)\%$ de confiança para p são obtidas substituindo-se $(\hat{p}_{\text{Fix}}, \hat{v}(\hat{p}_{\text{Fix}}))$ e $(\hat{p}_{\text{Rand}}, \hat{v}(\hat{p}_{\text{Rand}}))$ em (4.36) por $(\tilde{p}_{\text{Fix}}, \tilde{v}(\tilde{p}_{\text{Fix}}))$ e $(\tilde{p}_{\text{Rand}}, \tilde{v}(\tilde{p}_{\text{Rand}}))$, respetivamente.

Numa meta-análise é desejável que a estimativa combinada do parâmetro seja única. No entanto, atendendo às definições das variantes-3, 4, as estimativas \tilde{p}_{Fix} e \tilde{p}_{Rand} não são únicas. Além disso, no caso da variante-4, como os h_i dependem dos $\bar{\beta}_i$ há necessidade de se considerar um estimador para calcular os pesos \tilde{w}_i e \tilde{w}_i^* sem que se verifique essa dependência. De forma a que tal seja possível, e dado que estas duas variantes têm em consideração a existência de observações extremas, os pesos para as variantes-3, 4 serão obtidos considerando no estimador

de contração

$$h_i = \frac{z_{\alpha/2}^2}{2} \left(\mathbf{1}_{\mathcal{B}_i}(x_i) + \frac{1}{k} \right),$$

com o conjunto associado à função indicatriz $\mathbf{1}_{\mathcal{B}_i}(\cdot)$ a ser dado por $\mathcal{B}_i = \{x_i : x_i = n_i \vee x_i = 0\}$.

IC de Wald clássico usando a transformação logit

Para o verdadeiro tamanho do efeito p_i da i -ésima população a transformação logit é dada por

$$\text{logit}(p_i) = \log \left(\frac{p_i}{1 - p_i} \right).$$

Uma estimativa pontual para $\text{logit}(p_i)$ é dada por

$$\widehat{\text{logit}}(p_i) = \text{logit}(\hat{p}_i) = \log \left(\frac{\hat{p}_i}{1 - \hat{p}_i} \right).$$

Note-se que esta estimativa não está definida para observações extremas ($\hat{p}_i = 0$ ou $\hat{p}_i = 1$). No modelo de efeito fixo admite-se que $p_1 = p_2 = \dots = p_k = p$. A transformação logit de p é dada por

$$\text{logit}(p) = \log \left(\frac{p}{1 - p} \right). \quad (4.37)$$

Uma estimativa combinada para $\text{logit}(p)$ é dada por

$$\widehat{\text{logit}}(p) = \frac{\sum_{i=1}^k w_i \text{logit}(\hat{p}_i)}{\sum_{i=1}^k w_i},$$

com

$$w_i = \frac{1}{v(\text{logit}(\hat{p}_i))}. \quad (4.38)$$

Através do método Delta (Casella e Berger 2001) é possível determinar uma estimativa aproximada para $v(\text{logit}(\hat{p}_i))$. Tem-se então que

$$\begin{aligned} v(\text{logit}(\hat{p}_i)) &\approx \left(\frac{d \text{logit}(p_i)}{dp_i} \right)^2 v(\hat{p}_i) \\ &= \left(\frac{1}{p_i} + \frac{1}{1 - p_i} \right)^2 \frac{p_i(1 - p_i)}{n_i} = \frac{1}{n_i p_i (1 - p_i)}. \end{aligned}$$

Como os p_i são desconhecidos, então os w_i em (4.38) são estimados por

$$\hat{w}_i = \frac{1}{\hat{v}(\text{logit}(\hat{p}_i))} = n_i \hat{p}_i (1 - \hat{p}_i).$$

Deste modo, a estimativa combinada para $\text{logit}(p)$ é dada pela média ponderada dos $\text{logit}(\hat{p}_i)$,

$$\widehat{\text{logit}}(p) = \frac{\sum_{i=1}^k \hat{w}_i \text{logit}(\hat{p}_i)}{\sum_{i=1}^k \hat{w}_i},$$

e a sua variância estimada por

$$\hat{v}(\widehat{\text{logit}}(p)) = \frac{1}{\sum_{i=1}^k \hat{w}_i}.$$

Os limites do IC de Wald clássico a $100(1 - \alpha)\%$ de confiança para $\text{logit}(p)$ vêm definidos por

$$l_{\text{inf}} = \widehat{\text{logit}}(p) - z_{\alpha/2} \sqrt{\hat{v}(\widehat{\text{logit}}(p))} \quad \text{e} \quad l_{\text{sup}} = \widehat{\text{logit}}(p) + z_{\alpha/2} \sqrt{\hat{v}(\widehat{\text{logit}}(p))}.$$

Dado que a transformação inversa (4.37) é dada por

$$p = \frac{e^{\text{logit}(p)}}{1 + e^{\text{logit}(p)}} = \frac{1}{1 + e^{-\text{logit}(p)}}, \quad (4.39)$$

uma estimativa combinada para p pode ser obtida através da fórmula

$$\hat{p}_{\text{Fix}} = \frac{1}{1 + e^{-\widehat{\text{logit}}(p)}}$$

e os limites do IC obtidos através do método de Wald clássico com transformação logit, a $100(1 - \alpha)\%$ de confiança para p , são dados por

$$L_{\text{inf}} = \frac{1}{1 + e^{-l_{\text{inf}}}} \quad \text{e} \quad L_{\text{sup}} = \frac{1}{1 + e^{-l_{\text{sup}}}}.$$

No modelo de efeitos aleatórios supõe-se que os tamanhos dos efeitos subjacentes aos diversos estudos têm distribuição normal, isto é, $p_i \sim N(p, \tau^2)$. Uma estimativa combinada para $\text{logit}(p)$ pode ser calculada através da fórmula

$$\widehat{\text{logit}}^*(p) = \frac{\sum_{i=1}^k \hat{w}_i^* \text{logit}(\hat{p}_i)}{\sum_{i=1}^k \hat{w}_i^*},$$

com os pesos \hat{w}_i^* a serem dados por

$$\hat{w}_i^* = \frac{1}{\hat{\tau}^2 + \hat{v}(\text{logit}(\hat{p}_i))}$$

e a variância estimada por

$$\hat{v}(\widehat{\text{logit}}^*(p)) = \frac{1}{\sum_{i=1}^k \hat{w}_i^*}.$$

Atendendo à expressão (4.23), uma estimativa para $\hat{\tau}^2$ é dada por

$$\hat{\tau}^2 = \begin{cases} 0 & , \text{ se } Q \leq k - 1 \\ \frac{Q - (k - 1)}{U} & , \text{ se } Q > k - 1 \end{cases}$$

onde k é o número de estudos e Q e U são dados, respetivamente, por

$$Q = \sum_{i=1}^k \hat{w}_i (\text{logit}(\hat{p}_i))^2 - \frac{\left(\sum_{i=1}^k \hat{w}_i \text{logit}(\hat{p}_i)\right)^2}{\sum_{i=1}^k \hat{w}_i} \quad \text{e} \quad U = \sum_{i=1}^k \hat{w}_i - \frac{\sum_{i=1}^k \hat{w}_i^2}{\sum_{i=1}^k \hat{w}_i}.$$

Os limites do IC de Wald clássico a $100(1 - \alpha)\%$ de confiança para $\text{logit}(p)$ vêm definidos por

$$l_{\text{inf}}^* = \widehat{\text{logit}}^*(p) - z_{\alpha/2} \sqrt{\hat{v}(\widehat{\text{logit}}^*(p))} \quad \text{e} \quad l_{\text{sup}}^* = \widehat{\text{logit}}^*(p) + z_{\alpha/2} \sqrt{\hat{v}(\widehat{\text{logit}}^*(p))}.$$

Atendendo à transformação inversa (4.39), uma estimativa combinada para p é obtida através da fórmula

$$\hat{p}_{\text{Rand}} = \frac{1}{1 + e^{-\widehat{\text{logit}}^*(p)}}$$

e os limites do IC obtidos através do método de Wald clássico com transformação logit, a $100(1 - \alpha)\%$ de confiança para p , são dados por

$$L_{\text{inf}}^* = \frac{1}{1 + e^{-l_{\text{inf}}^*}} \quad \text{e} \quad L_{\text{sup}}^* = \frac{1}{1 + e^{-l_{\text{sup}}^*}}.$$

IC de Wald clássico usando a transformação duplo arco-seno

A transformação duplo arco-seno (Freeman e Tukey 1950) para o verdadeiro tamanho do efeito p_i da i -ésima população é dada por

$$t_i = \arcsin \left(\sqrt{\frac{x_i}{n_i + 1}} \right) + \arcsin \left(\sqrt{\frac{x_i + 1}{n_i + 1}} \right),$$

onde x_i representa o número de sucessos e n_i a dimensão da população. A variância de t_i é dada por

$$v(t_i) = \frac{1}{n_i + 0.5}.$$

Sendo esta variância conhecida previamente (só depende de n_i), os pesos w_i também são conhecidos, pelo que se pode simplificar a notação. Assim sendo, a estimativa combinada para a transformação duplo arco-seno, num modelo de efeito fixo, pode ser escrita sob a forma

$$\hat{t}_{\text{Fix}} = \frac{\sum_{i=1}^k w_i t_i}{\sum_{i=1}^k w_i}, \quad w_i = \frac{1}{v(t_i)}$$

e a sua variância como

$$v(\hat{t}_{\text{Fix}}) = \frac{1}{\sum_{i=1}^k w_i}.$$

De forma análoga, num modelo de efeitos aleatórios a estimativa combinada para a transformação duplo arco-seno pode ser escrita sob a forma

$$\hat{t}_{\text{Rand}} = \frac{\sum_{i=1}^k w_i^* t_i}{\sum_{i=1}^k w_i^*}, \quad w_i^* = \frac{1}{\tau^2 + v(t_i)}$$

e a sua variância como

$$v(\hat{t}_{\text{Rand}}) = \frac{1}{\sum_{i=1}^k w_i^*}.$$

Atendendo à expressão (4.23), uma estimativa para $\hat{\tau}^2$ é dada por

$$\hat{\tau}^2 = \begin{cases} 0 & , \text{ se } Q \leq k - 1 \\ \frac{Q - (k - 1)}{U} & , \text{ se } Q > k - 1 \end{cases}$$

onde k é o número de estudos e Q e U são dados, respetivamente, por

$$Q = \sum_{i=1}^k w_i t_i^2 - \frac{\left(\sum_{i=1}^k w_i t_i\right)^2}{\sum_{i=1}^k w_i} \quad \text{e} \quad U = \sum_{i=1}^k w_i - \frac{\sum_{i=1}^k w_i^2}{\sum_{i=1}^k w_i}.$$

Há várias fórmulas aplicáveis para se obter uma estimativa combinada para p . Seja \bar{t} uma estimativa combinada, \hat{t}_{Fix} ou \hat{t}_{Rand} , da transformação duplo arco-seno. A fórmula mais simples, mas menos precisa, para se obter uma estimativa combinada para p (\hat{p}_{Fix} ou \hat{p}_{Rand}), é dada por

$$\bar{p} = \left(\sin \left(\frac{\bar{t}}{2} \right) \right)^2.$$

Uma alternativa à fórmula anterior é dada por

$$\bar{p} = 0.5 \left\{ 1 - \text{sgn}(\cos(\bar{t})) \sqrt{1 - \left[\sin(\bar{t}) + \frac{\sin(\bar{t}) - 1/\sin(\bar{t})}{n} \right]^2} \right\}, \quad n = \sum_{i=1}^k n_i.$$

Esta fórmula tem a desvantagem de se poder tornar numericamente instável quando $\sin(\bar{t})$ está próximo de zero. De forma a evitar esta instabilidade, optou-se nesta tese pela fórmula que se encontra implementada no programa de software MetaXL, a qual engloba as duas fórmulas anteriores (Barendregt et al. 2013). Considere-se \bar{s} uma estimativa de p obtida por

$$\bar{s} = \left(\sin \left(\frac{\bar{t}}{2} \right) \right)^2.$$

Então, uma estimativa para p é dada por

$$\bar{p} = \begin{cases} \bar{s}, & \frac{\bar{s}}{v(\bar{t})} < 2 \vee \frac{1 - \bar{s}}{v(\bar{t})} < 2 \\ 0.5 \{1 - \text{sgn}(\cos(\bar{t})) \times A(\bar{t})\}, & \text{caso contrário} \end{cases}$$

onde

$$A(\bar{t}) = \sqrt{1 - \left[\sin(\bar{t}) + \frac{\sin(\bar{t}) - 1/\sin(\bar{t})}{1/v(\bar{t})} \right]^2}.$$

Os limites do IC obtidos através do método de Wald clássico com transformação duplo arco-seno, a $100(1-\alpha)\%$ de confiança para p , usando o modelo de efeito fixo ou de efeitos aleatórios,

são então definidos por

$$\bar{L}_{\text{inf}} = \begin{cases} 0, & \frac{\bar{p}}{v(\bar{t})} < 2 \\ 0.5 \{1 - \text{sgn}(\cos(t_{\text{inf}})) \times B(t_{\text{inf}})\}, & \text{caso contrário} \end{cases}$$

e

$$\bar{L}_{\text{sup}} = \begin{cases} 1, & \frac{1 - \bar{p}}{v(\bar{t})} < 2 \\ 0.5 \{1 - \text{sgn}(\cos(t_{\text{sup}})) \times B(t_{\text{sup}})\}, & \text{caso contrário} \end{cases}$$

onde $t_{\text{inf}} = \bar{t} - z_{\alpha/2} \sqrt{v(\bar{t})}$, $t_{\text{sup}} = \bar{t} + z_{\alpha/2} \sqrt{v(\bar{t})}$ e

$$B(\cdot) = \sqrt{1 - \left[\sin(\cdot) + \frac{\sin(\cdot) - 1/\sin(\cdot)}{1/v(\bar{t})} \right]^2}.$$

4.5 Critérios para avaliação do desempenho dos métodos de ICS

Geralmente o número de estudos integrados numa meta-análise é relativamente elevado e o tamanho das amostras é moderado ou grande, pelo que o cálculo da probabilidade de cobertura exata (3.65) e do comprimento esperado (3.66) torna-se um processo computacionalmente intensivo. Assim sendo, utilizar-se-á o método de Monte Carlo para avaliar e comparar entre si o desempenho em termos de probabilidade de cobertura estimada (\dot{R}) dos vários ICS obtidos através dos métodos descritos na Secção 4.4, designadamente o método de Wald clássico e ajustado (variantes-0, 1, 2, 3, 4) e o método de Wald clássico com as transformações logit e duplo arco-seno. Para cada um destes métodos são geradas aleatoriamente N amostras e assume-se um determinado valor para a prevalência p .

À semelhança do que foi feito para a avaliação de ICS para combinações lineares de $k \geq 1$ proporções (Capítulos 1, 2 e 3), também no presente contexto de meta-análise se realiza o estudo da localização intervalar. Para esse efeito, são calculadas as probabilidades de não-cobertura mesial e distal estimadas (\dot{MNR} e \dot{DNR}) e o índice de localização intervalar estimado

$$\dot{Q} = \frac{\dot{MNR}}{1 - \dot{R}}.$$

Este índice expressa a condição de equilíbrio entre \dot{MNR} e \dot{DNR} . Por vezes este equilíbrio não acontece para ICS construídos a partir de amostras pequenas ou quando existem observações

extremais (caso dos estudos de prevalência da doença). Deste modo, a seleção do melhor método com base nos valores individuais de $M\dot{N}\dot{R}$ e $D\dot{N}\dot{R}$ é particularmente relevante em contextos em que são preferidas estimativas deslocadas mesialmente ou distalmente. Assim sendo, a interpretação da localização intervalar para as variantes-3,4 do método de Wald é feita também com base nos valores individuais de $M\dot{N}\dot{R}$ e $D\dot{N}\dot{R}$, em função dos critérios de classificação mencionados no contexto de combinações lineares de k proporções (Secção 3.12):

- valores de $D\dot{N}\dot{R}$ entre 0.0188 e 0.0312 correspondem a métodos que produzem intervalos com uma localização mesial satisfatória;
- valores de $M\dot{N}\dot{R}$ entre 0.0188 e 0.0312 correspondem a métodos que produzem intervalos com uma localização distal satisfatória.

Quando existem observações extremas é, então, preferível selecionar o método de IC que, além de ser capaz de lidar com este tipo de observações, também tenha a tendência de sobrestimar, em vez de subestimar, a prevalência combinada e, conseqüentemente, assegurar que o erro das estimativas deslocadas mesialmente está dentro dos limites expectáveis.

Outras medidas de avaliação

À semelhança do que fizeram [Barendregt et al. \(2013\)](#), também aqui são calculados a média das N estimativas centrais dos ICs (prevalência combinada), o viés e o erro quadrático médio (EQM). Para além destas medidas, calcula-se ainda o desvio padrão das N estimativas centrais, a média e o desvio padrão dos N comprimentos dos ICs. As fórmulas usadas no cálculo destas medidas são as apresentadas a seguir. Nestas fórmulas, a notação \hat{p}_{\cdot} é usada para representar, quer \hat{p}_{Fix} quer \hat{p}_{Rand} .

- Média: $\bar{\hat{p}}_{\cdot} = \sum_{j=1}^N \frac{\hat{p}_{\cdot}(j)}{N}$, onde $\hat{p}_{\cdot}(j)$ representa a estimativa combinada do j -ésimo IC.

- Desvio padrão = $\sqrt{\sum_{j=1}^N \frac{(\hat{p}_{\cdot}(j) - \bar{\hat{p}}_{\cdot})^2}{N}}$

- Viés = $\bar{\hat{p}}_{\cdot} - p$

- EQM = $\sum_{j=1}^N \frac{(\hat{p}_{\cdot}(j) - p)^2}{N}$

- Comprimento: $C(j) = |L_{\text{sup}}(j) - L_{\text{inf}}(j)|$, $j = 1, \dots, N$

Critérios

A seleção do melhor método ou métodos é feita com base nos seguintes critérios pela ordem indicada:

- (i) o método deve ser ligeiramente conservativo (os valores de \hat{R} devem estar ligeiramente acima do nível nominal $100(1 - \alpha)\%$);
- (ii) o Viés e o EQM devem ser tão pequenos quanto possível;
- (iii) a média e o desvio padrão do comprimento dos ICs devem ser tão pequenos quanto possível;
- (iv) o método deve produzir ICs com uma localização (mesial ou distal) satisfatória.

4.6 Simulações realizadas

Nesta secção são apresentados três estudos meta-analíticos por simulação. Cada um destes estudos corresponde a um dos exemplos de aplicação aqui apresentados. Em todos eles foi utilizado o método de Monte Carlo para avaliar e comparar, em termos da probabilidade de cobertura estimada, do viés, do EQM, do comprimento e da localização intervalar, o desempenho dos vários ICs para a prevalência combinada p obtidos através do método de Wald (variantes-0, 1, 2, 3, 4) e do método de Wald clássico com transformações logit e duplo arco-seno. Nos Exemplos 1 e 3 foram considerados os dados apresentados por [Barendregt et al. \(2013\)](#), com $k = 9$ e $k = 18$ estudos, respetivamente. No Exemplo 2 foram considerados os dados apresentados por [Diaz et al. \(2016\)](#), com $k = 25$ estudos. Motivados por estes exemplos de aplicação, os valores escolhidos para as prevalências no estudo de simulação, com $k = 9$ e $k = 25$, foram valores baixos ou muito baixos. Para cada IC foram usados o modelo de efeito fixo e o modelo de efeitos aleatórios. Para o modelo de efeito fixo assumiram-se valores de prevalência p de 0.05, 0.01 e 0.001. Para o modelo de efeitos aleatórios, sob a hipótese de heterogeneidade, assumiu-se que cada proporção é extraída a partir de uma distribuição normal $p_i \sim N(p, \tau^2)$, $i = 1, \dots, k$, com $p = 0.05, 0.01, 0.001$ e $\tau = 0.005, 0.001, 0.0001$. Finalmente, os valores escolhidos para as prevalências no estudo de simulação com $k = 18$ foram moderados. Para o modelo de efeito fixo assumiram-se valores de prevalência p de 0.5, 0.25 e 0.15. Para o modelo de efeitos aleatórios, sob a hipótese de heterogeneidade, assumiu-se que cada proporção é extraída a partir de uma distribuição normal $p_i \sim N(p, \tau^2)$, $i = 1, \dots, k$, com $p = 0.5, 0.25, 0.15$ e $\tau = 0.005, 0.001, 0.0001$.

Para cada um dos métodos de IC escolhidos foram geradas aleatoriamente $N = 200000$ amostras, obtendo-se assim para cada IC um valor de \dot{R} , de $M\dot{N}\dot{R}$, de $D\dot{N}\dot{R}$ e de \dot{Q} . Assumiu-se o nível de confiança 95%. Além do cálculo destas medidas de avaliação, foram também calculadas as restantes medidas de avaliação descritas na Secção 4.5, designadamente a média e o desvio padrão das prevalências combinadas, o Viés, o EQM, a média e o desvio padrão dos comprimentos dos ICs.

4.6.1 Exemplo 1: dados fictícios

Este exemplo diz respeito a um conjunto de dados fictícios sugerido por [Barendregt et al. \(2013\)](#) e consiste em nove estudos X_i de dimensão $n_i = 20 \times i$, $i = 1, \dots, 9$, assumindo-se que o número de casos possíveis em cada estudo segue uma distribuição binomial $X_i \sim B(n_i, p_i)$.

Os resultados das medidas de avaliação são apresentados nas Tabelas 4.1 a 4.3.

Análise dos resultados das simulações

- Pela análise da Tabela 4.1 ($p = 0.05$) pode ser visto que, tanto no caso do modelo de efeito fixo como no caso do modelo de efeitos aleatórios, a média das prevalências combinadas para o método de Wald (variantes-0, 1, 2, 3, 4) é mais baixa do que a prevalência verdadeira $p = 0.05$. De entre estas variantes, a variante-4 é aquela cuja prevalência combinada é menos diminuída pelos grandes pesos aplicados às amostras com baixa prevalência. Todas as variantes são muito liberais, contudo a variante-4 é a menos liberal e aquela que apresenta melhor Viés e EQM. Em termos de localização intervalar, verifica-se um desequilíbrio muito grande entre a $M\dot{N}\dot{R}$ e a $D\dot{N}\dot{R}$ em todas as variantes, mas não tão acentuado no caso da variante-4. A localização intervalar tende a ser extremamente distal. Em relação ao método de Wald com transformação, verifica-se que no caso da transformação logit as prevalências mais baixas ficam com menor peso e, portanto, a média das prevalências combinadas será sobrestimada. O método é muito liberal com a transformação logit, ao passo que com a transformação duplo arco-seno o método é ligeiramente liberal quando se considera o modelo de efeito fixo e algo conservativo quando se considera o modelo de efeitos aleatórios. Em termos de localização intervalar, com a transformação logit tende a ser extremamente mesial, enquanto com a transformação duplo arco-seno tende ser demasiado mesial. No que diz respeito às outras medidas, a transformação duplo arco-seno é a que apresenta globalmente os melhores resultados;

Tabela 4.1: Resultados das medidas de avaliação referentes ao conjunto de dados fictícios para os ICs obtidos através do método de Wald (variantes-0, 1, 2, 3, 4) e do método de Wald com transformações logit e duplo arco-seno, utilizando o modelo de efeito fixo com $p = 0.05$ e o modelo de efeitos aleatórios com $p_i \sim N(0.05, (0.005)^2)$. Nível de confiança $1 - \alpha = 95\%$.

Wald ($k = 9$)	Prevalências combinadas		Viés	EQM	\dot{R}	MN \dot{R}	DN \dot{R}	\dot{Q}	Comprimento dos ICs	
	Média	Desvio							Média	Desvio
$p = 0.05$	Média	Desvio			(%)	(%)	(%)		Média	Desvio
Efeito fixo										
variante-0	0.02859	0.01710	-0.02141	0.000751	40.3	59.5	0.2	0.997	0.02039	0.00685
variante-1	0.04204	0.00973	-0.00796	0.000158	69.3	30.4	0.4	0.989	0.02582	0.00311
variante-2	0.04184	0.00981	-0.00816	0.000163	68.5	31.2	0.3	0.989	0.02575	0.00315
variante-3	0.04597	0.00792	-0.00403	0.000079	84.9	14.6	0.5	0.969	0.02781	0.00253
variante-4	0.04679	0.00757	-0.00321	0.000068	89.0	10.5	0.5	0.953	0.02847	0.00223
Logit	0.05457	0.00749	0.00457	0.000077	91.2	0.3	8.5	0.032	0.03133	0.00212
Duplo arco-seno	0.05170	0.00735	0.00170	0.000057	94.7	1.7	3.6	0.320	0.02892	0.00194
 ($p = 0.05$ e $\tau = 0.005$)										
Efeitos aleatórios										
variante-0	0.04186	0.00857	-0.00814	0.000140	82.3	17.6	0.2	0.991	0.03574	0.00935
variante-1	0.04490	0.00780	-0.00510	0.000087	87.2	12.4	0.4	0.970	0.03124	0.00615
variante-2	0.04478	0.00780	-0.00522	0.000088	87.0	12.7	0.4	0.971	0.03129	0.00620
variante-3	0.04717	0.00751	-0.00283	0.000064	91.1	8.5	0.4	0.950	0.03146	0.00561
variante-4	0.04772	0.00739	-0.00228	0.000060	92.0	7.5	0.4	0.946	0.03297	0.00573
Logit	0.05406	0.00755	0.00406	0.000074	93.1	0.4	6.6	0.053	0.03319	0.00510
Duplo arco-seno	0.05147	0.00768	0.00147	0.000061	95.5	1.4	3.2	0.302	0.03223	0.00541

Tabela 4.2: Resultados das medidas de avaliação referentes ao conjunto de dados fictícios, para os ICs obtidos através do método de Wald (variantes-0, 1, 2, 3, 4) e do método de Wald com transformações logit e duplo arco-seno, utilizando o modelo de efeito fixo com $p = 0.01$ e o modelo de efeitos aleatórios com $p_i \sim N(0.01, (0.001)^2)$. Nível de confiança $1 - \alpha = 95\%$.

Wald ($k = 9$)	Prevalências combinadas		Viés	EQM	R̂	MNĖ	DNĖ	Q̂	Comprimento dos ICs	
	Média	Desvio							Média	Desvio
$p = 0.01$					(%)	(%)	(%)			
Efeito fixo										
variante-0	0.00192	0.00135	-0.00808	0.000067	2.5	97.5	0.0	1.000	0.00546	0.00159
variante-1	0.00610	0.00293	-0.00390	0.000024	50.2	49.7	0.1	0.998	0.00986	0.00228
variante-2	0.00596	0.00291	-0.00404	0.000025	48.0	52.0	0.1	0.998	0.00973	0.00229
variante-3	0.01482	0.00248	0.00482	0.000029	99.6	0.0	0.4	0.000	0.01894	0.00243
variante-4	0.01596	0.00236	0.005959	0.000041	99.4	0.0	0.6	0.000	0.02023	0.00233
Logit	0.01549	0.00429	0.005485	0.000048	75.2	0.0	24.8	0.000	0.02151	0.00387
Duplo arco-seno	0.01127	0.00347	0.00127	0.000014	94.8	1.0	4.2	0.193	0.01391	0.00207
 ($p = 0.01$ e $\tau = 0.001$)										
Efeitos aleatórios										
Wald-0	0.00239	0.00191	-0.00761	0.000062	9.1	90.9	0.0	1.000	0.00628	0.00250
Wald-1	0.00635	0.00301	-0.00365	0.000022	54.7	45.2	0.1	0.998	0.01023	0.00253
Wald-2	0.00621	0.00301	-0.00379	0.000023	52.9	47.0	0.1	0.998	0.01012	0.00256
Wald-3	0.01485	0.00249	0.00485	0.000030	98.8	0.0	1.2	0.000	0.01724	0.00224
Wald-4	0.01598	0.00237	0.00598	0.000041	89.6	0.0	10.4	0.000	0.01617	0.00265
Logit	0.01543	0.00419	0.00543	0.000047	76.1	0.0	23.9	0.001	0.02169	0.00425
Duplo arco-seno	0.01129	0.00348	0.00129	0.000014	95.3	1.0	3.7	0.218	0.01468	0.00275

Tabela 4.3: Resultados das medidas de avaliação referentes ao conjunto de dados fictícios, para os ICs obtidos através do método de Wald (variantes-0, 1, 2, 3, 4) e do método de Wald com transformações logit e duplo arco-seno, utilizando o modelo de efeito fixo com $p = 0.001$ e o modelo de efeitos aleatórios com $p_i \sim N(0.001, (0.0001)^2)$. Nível de confiança $1 - \alpha = 95\%$.

Wald ($k = 9$)	Prevalências combinadas		Viés	EQM	R̂	MN̂R	DN̂R	Q̂	Comprimento dos ICs	
	Média	Desvio							Média	Desvio
$p = 0.001$	Média	Desvio			(%)	(%)	(%)		Média	Desvio
Efeito fixo										
variante-0	0.00057	0.00009	-0.00043	0.000000	100.0	0.0	0.0	Indet.	0.00312	0.00024
variante-1	0.00201	0.00036	0.00101	0.000001	100.0	0.0	0.0	0.000	0.00582	0.00049
variante-2	0.00194	0.00035	0.00094	0.000001	100.0	0.0	0.0	0.000	0.00571	0.00048
variante-3	0.01536	0.00132	0.01436	0.000208	99.5	0.0	0.5	0.000	0.02398	0.00182
variante-4	0.01631	0.00109	0.01531	0.000236	99.0	0.0	1.0	0.000	0.02531	0.00165
Logit	0.00331	0.00302	0.00231	0.000014	72.4	0.0	27.6	0.000	0.01607	0.00809
Duplo arco-seno	0.00260	0.00093	0.00160	0.000003	95.6	0.0	4.4	0.000	0.00702	0.00112
$(p = 0.001 \text{ e } \tau = 0.0001)$										
Efeitos aleatórios										
variante-0	0.00057	0.00009	-0.00043	0.000000	100.0	0.0	0.0	Indet.	0.00312	0.00024
variante-1	0.00202	0.00036	0.00102	0.000001	100.0	0.0	0.0	0.000	0.00582	0.00049
variante-2	0.00194	0.00035	0.00094	0.000001	100.0	0.0	0.0	0.000	0.00571	0.00048
variante-3	0.01536	0.00132	0.01436	0.000208	79.3	0.0	20.7	0.000	0.02305	0.00266
variante-4	0.01631	0.00109	0.01531	0.000236	43.2	0.0	56.8	0.000	0.02259	0.00290
Logit	0.00330	0.00299	0.00230	0.000014	72.5	0.0	27.5	0.000	0.01604	0.00796
Duplo arco-seno	0.00260	0.00093	0.00160	0.000003	95.6	0.0	4.4	0.000	0.00702	0.00112

- Pela análise da Tabela 4.2 ($p = 0.01$) pode ser visto que quer no caso do modelo de efeito fixo quer no caso do modelo de efeitos aleatórios, a média das prevalências combinadas para o método de Wald (variantes-0, 1, 2) é mais baixa do que a prevalência verdadeira $p = 0.01$. A variante-4 é a que apresenta a média das prevalências combinadas mais sobrestimada. As variantes-0, 1, 2 são demasiado liberais, enquanto que as variantes-3, 4 são demasiado conservativas. A variante-1 é a que apresenta melhor Viés e EQM. Em termos de localização intervalar, verifica-se um desequilíbrio muito grande entre a MN \dot{R} e a DN \dot{R} para as variantes-0, 1, 2, enquanto que para as variantes-3, 4 o desequilíbrio é muito menor.

Em relação ao método de Wald com transformação, as conclusões são similares às retiradas da Tabela 4.1 ($p = 0.05$), com exceção da localização intervalar, que tende a ser extremamente mesial com a transformação duplo arco-seno;

- Pela análise da Tabela 4.3 ($p = 0.001$), conclui-se que, para prevalências muito baixas, o método de Wald com a transformação duplo arco-seno é o que apresenta o melhor desempenho em todas as medidas de avaliação, quer no caso do modelo de efeito fixo quer no caso do modelo de efeitos aleatórios. A média das prevalências combinadas para o método de Wald (variantes-1, 2, 3, 4) é mais alta do que a prevalência verdadeira $p = 0.001$. A variante-4 é a que apresenta a média das prevalências combinadas mais sobrestimada. As variantes-0, 1, 2 atingem probabilidades de cobertura de 100%, independentemente do modelo que se considera. As variantes-3, 4 são muito conservativas quando se considera o modelo de efeito fixo e muito liberais quando se considera o modelo de efeitos aleatórios. Em termos de localização intervalar, verifica-se uma clara predominância da DN \dot{R} .

4.6.2 Exemplo 2: gene *mecC* MRSA

A bactéria *Staphylococcus aureus*, identificada em 1880, é uma das espécies mais virulentas do género *Staphylococcus* e tem grande capacidade de adquirir resistência aos antibióticos. A sua variante MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) é resistente a praticamente todos os antibióticos β -lactâmicos. Os testes habituais para a deteção desta variante incluem a deteção da presença do gene *mecA* e a aglutinação de proteínas para identificação da PBP2a (penicilin-binding protein 2a). Em 2011, foi identificada uma nova variante de MRSA em humanos e animais, na qual estava presente um novo gene homólogo, *mecA*_{LGA251}, posteriormente designado por *mecC*, que impossibilitava a identificação da MRSA com os testes habituais.

Diaz et al. (2016) apresentam um exemplo que incide sobre num conjunto de 25 estudos, divididos em dois subgrupos, acerca da prevalência verdadeira do gene *mecC* em humanos ($k = 16$ estudos) e animais ($k = 9$ estudos). A Tabela 4.4 mostra as seguintes características referente a cada estudo: autor, ano, país, dimensão, número de casos positivos e espécie hospedeira. Apesar de estes autores terem verificado a presença de heterogeneidade significativa,

Tabela 4.4: Lista de estudos sobre o gene *mecC* MRSA em humanos e animais.

Nome do estudo	País	Dimensão (n_i)	Nº de casos positivos (x_i)	Hospedeiro
Paterson GK 2013	Inglaterra	2010	9	Humano
Ganesan A 2013 2013	EUA	364	0	Humano
Petersen A 2013	Dinamarca	56382	288	Humano
Stegger M 2012	Dinamarca	203	12	Humano
Cuny C 2011	Alemanha	12691	11	Humano
Schaumburg F 2012	Alemanha	3207	2	Humano
Schlotter K 2014	Alemanha	38	18	Animal
Vandendriessche S 2013a	Bélgica	303	3	Animal
Vandendriessche S 2013b	Bélgica	41	0	Humano
Deplano A 2014	Bélgica	4869	9	Humano
Garcia-Garrote F 2014	Espanha	5505	2	Humano
Gomez P 2015a	Espanha	6	0	Humano
Porrero MC 2014	Espanha	361	4	Humano
Gomez P 2014	Espanha	13	2	Humano
Gomez P 2015b	Espanha	16	11	Animal
Ariza-Miguel J 2014	Espanha	601	1	Animal
van Duijkeren E 2014	Holanda	55	0	Animal
Basset P 2013	Suíça	555	0	Humano
Kerschner H 2014	Áustria	295	6	Humano
Loncaric I 2014	Áustria	8	3	Animal
Gindonis V 2013	Finlândia	135	1	Animal
Unnerstad HE 2013	Suécia	730	4	Animal
Dermota U 2015	Eslovénia	395	6	Humano
Aqel A 2014	Jordânia	56	0	Humano
Haenni M 2014	França	10	4	Animal

o estudo meta-analítico foi realizado considerando quer o modelo de efeito fixo quer o modelo de efeitos aleatórios.

Os resultados das medidas de avaliação são apresentados nas Tabelas 4.5 a 4.7.

Análise dos resultados das simulações

- A análise da Tabela 4.5 ($p = 0.05$) mostra que a média das prevalências combinadas para o método de Wald (variantes-0, 1, 2, 3, 4) é mais baixa do que a prevalência verdadeira $p = 0.05$, quer no caso do modelo de efeito fixo quer no caso do modelo de efeitos aleatórios. De entre estas variantes, as variantes-3, 4 são aquelas cuja prevalência combinada é menos diminuída pelos grandes pesos aplicados às amostras com baixa prevalência. As variantes-3, 4 são relativamente liberais, apesar de em menor grau que as variantes-0, 1, 2, e são aquelas que apresentam melhor Viés e EQM. Em termos de localização intervalar, verifica-se um desequilíbrio muito grande entre a MN \dot{R} e a DN \dot{R} , sendo este desequilíbrio menor no caso das variantes-3, 4. A localização intervalar tende a ser extremamente distal.

Em relação ao método de Wald com transformação, verifica-se que no caso da transformação logit a média das prevalências combinadas é ligeiramente sobrestimada em relação à da transformação duplo arco-seno. O método é ligeiramente liberal com ambas as transformações quando se considera o modelo de efeito fixo e muito liberal quando se considera o modelo de efeitos aleatórios. Em termos de localização intervalar, os ICs produzidos pelo método de Wald com a transformação logit tendem a ser demasiado mesiais, enquanto que os produzidos com a transformação duplo arco-seno tendem a ser satisfatórios. No que diz respeito às outras medidas, a transformação duplo arco-seno é a que apresenta melhores resultados;

- A análise da Tabela 4.6 ($p = 0.01$) mostra que a média das prevalências combinadas para o método de Wald (variantes-0, 1, 2, 3, 4) é subestimada, quer no caso do modelo de efeito fixo quer no caso do modelo de efeitos aleatórios. As variantes-0, 1, 2 são muito liberais, o mesmo acontecendo com as variantes-3, 4, apesar de em menor grau. As variantes-3, 4 são aquelas que apresentam melhor Viés e EQM. Em termos de localização intervalar, verifica-se um desequilíbrio muito grande entre a MN \dot{R} e a DN \dot{R} para as variantes-0, 1, 2, enquanto que para as variantes-3, 4 o desequilíbrio é muito menor. No caso da variante-3 pode dizer-se que a localização intervalar é quase mesialmente satisfatória (DN $\dot{R} = 1.8\%$) com o modelo de efeitos aleatórios.

Em relação ao método de Wald com transformação, a média das prevalências combinadas é muito próxima da prevalência verdadeira $p = 0.01$ quer no caso da transformação logit quer no caso da transformação duplo arco-seno. Apesar disso, este método tem um

Tabela 4.5: Resultados das medidas de avaliação referentes ao exemplo sobre o gene *mecC* MRSA, para os ICs obtidos através do método de Wald (variantes-0, 1, 2, 3, 4) e do método de Wald com transformações logit e duplo arco-seno, utilizando o modelo de efeito fixo com $p = 0.05$ e o modelo de efeitos aleatórios com $p_i \sim N(0.05, (0.005)^2)$. Nível de confiança $1 - \alpha = 95\%$.

Wald ($k = 25$)	Prevalências combinadas		Viés	EQM	\dot{R}	MN \dot{R}	DN \dot{R}	\dot{Q}	Comprimento dos ICs	
	Média	Desvio							Média	Desvio
$p = 0.05$	Média	Desvio			(%)	(%)	(%)		Média	Desvio
Efeito fixo										
variante-0	0.04753	0.00152	-0.00247	0.000008	25.8	74.2	0.0	1.000	0.00279	0.00004
variante-1	0.04950	0.00085	-0.00050	0.000001	85.6	13.6	0.7	0.949	0.00285	0.00002
variante-2	0.04948	0.00086	-0.00052	0.000001	85.0	14.3	0.7	0.952	0.00285	0.00002
variante-3	0.04985	0.00074	-0.00015	0.000001	94.3	4.3	1.4	0.760	0.00290	0.00003
variante-4	0.04986	0.00074	-0.00014	0.000001	94.3	4.3	1.4	0.758	0.00290	0.00003
Logit	0.05013	0.00073	0.00013	0.000001	94.6	1.7	3.7	0.308	0.00287	0.00002
Duplo arco-seno	0.05005	0.00073	0.00005	0.000001	94.9	2.2	2.9	0.426	0.00287	0.00002
 ($p = 0.05$ e $\tau = 0.005$)										
Efeitos aleatórios										
variante-0	0.04085	0.00326	-0.00915	0.000094	20.8	79.2	0.0	1.000	0.013634	0.002382
variante-1	0.04725	0.00280	-0.00275	0.000015	74.0	24.9	1.1	0.958	0.008741	0.002395
variante-2	0.04718	0.00282	-0.00282	0.000016	73.6	25.4	1.0	0.961	0.008802	0.002409
variante-3	0.04934	0.00211	-0.00066	0.000005	87.8	10.5	1.7	0.860	0.008213	0.002236
variante-4	0.04935	0.00210	-0.00065	0.000005	89.2	10.8	0.0	0.997	0.013634	0.001178
Logit	0.05053	0.00211	0.00053	0.000005	83.9	5.2	10.9	0.325	0.006980	0.002390
Duplo arco-seno	0.05016	0.00208	0.00016	0.000004	86.8	5.8	7.4	0.439	0.007151	0.002229

Tabela 4.6: Resultados das medidas de avaliação referentes ao exemplo sobre o gene *mecC* MRSA, para os ICs obtidos através do método de Wald (variantes-0, 1, 2, 3, 4) e do método de Wald com transformações logit e duplo arco-seno, utilizando o modelo de efeito fixo com $p = 0.01$ e o modelo de efeitos aleatórios com $p_i \sim N(0.01, (0.001)^2)$. Nível de confiança $1 - \alpha = 95\%$.

Wald ($k = 25$)	Prevalências combinadas		Viés	EQM	\hat{R}	$MN\hat{R}$	$DN\hat{R}$	\hat{Q}	Comprimento dos ICs	
$p = 0.01$	Média	Desvio			(%)	(%)	(%)		Média	Desvio
Efeito fixo										
variante-0	0.00930	0.00043	-0.00070	0.000001	45.7	54.3	0.0	1.000	0.00126	0.00003
variante-1	0.00945	0.00066	-0.00055	0.000001	65.7	34.0	0.3	0.992	0.00127	0.00005
variante-2	0.00943	0.00067	-0.00057	0.000001	65.0	34.7	0.3	0.992	0.00127	0.00005
variante-3	0.00988	0.00034	-0.00012	0.000001	92.5	6.7	0.8	0.896	0.00133	0.00003
variante-4	0.00988	0.00034	-0.00012	0.000000	92.8	6.4	0.8	0.887	0.00134	0.00003
Logit	0.01012	0.00034	0.00012	0.000000	93.6	1.0	5.4	0.154	0.00132	0.00002
Duplo arco-seno	0.01005	0.00033	0.00005	0.000000	94.8	1.8	3.4	0.343	0.00131	0.00002
 ($p = 0.01$ e $\tau = 0.001$)										
Efeitos aleatórios										
variante-0	0.00771	0.00084	-0.00230	0.000006	20.2	79.8	0.0	1.000	0.00337	0.00055
variante-1	0.00897	0.00089	-0.00103	0.000002	68.2	30.0	1.8	0.943	0.00281	0.00127
variante-2	0.00895	0.00090	-0.00105	0.000002	67.8	30.5	1.7	0.947	0.00284	0.00127
variante-3	0.00971	0.00063	-0.00029	0.000002	90.5	7.7	1.8	0.814	0.00279	0.00090
variante-4	0.00975	0.00062	-0.00025	0.000002	90.5	9.3	0.2	0.980	0.00319	0.00077
Logit	0.01029	0.00068	0.00029	0.000002	76.2	6.4	17.4	0.269	0.00190	0.00077
Duplo arco-seno	0.01010	0.00064	0.00010	0.000002	80.0	8.1	11.9	0.405	0.00188	0.00070

Tabela 4.7: Resultados das medidas de avaliação referentes ao exemplo sobre o gene *mecC* MRSA, para os ICs obtidos através do método de Wald (variantes-0, 1, 2, 3, 4) e do método de Wald com transformações logit e duplo arco-seno, utilizando o modelo de efeito fixo com $p = 0.001$ e o modelo de efeitos aleatórios com $p_i \sim N(0.001, (0.0001)^2)$. Nível de confiança $1 - \alpha = 95\%$.

Wald ($k = 25$)	Prevalências combinadas		Viés	EQM	\dot{R}	MNR	DNR	\dot{Q}	Comprimento dos ICs	
$p = 0.001$	Média	Desvio			(%)	(%)	(%)		Média	Desvio
Efeito fixo										
variante-0	0.00092	0.00011	-0.00008	0.000000	84.8	15.0	0.2	0.986	0.00040	0.00002
variante-1	0.00080	0.00017	-0.00020	0.000000	56.0	44.0	0.0	1.000	0.00037	0.00004
variante-2	0.00079	0.00017	-0.00021	0.000000	54.4	45.5	0.0	1.000	0.00037	0.00004
variante-3	0.00099	0.00012	-0.00002	0.000000	92.3	7.0	0.7	0.904	0.00045	0.00003
variante-4	0.00101	0.00011	0.00001	0.000000	95.0	4.0	1.1	0.788	0.00045	0.00003
Logit	0.00108	0.00011	0.00008	0.000000	88.6	0.3	11.1	0.023	0.00045	0.00002
Duplo arco-seno	0.00104	0.00011	0.00004	0.000000	93.8	1.1	5.2	0.170	0.00042	0.00002
 ($p = 0.001$ e $\tau = 0.0001$)										
Efeitos aleatórios										
variante-0	0.00092	0.00012	-0.00008	0.000000	80.4	19.0	0.6	0.970	0.00040	0.00003
variante-1	0.00081	0.00014	-0.00019	0.000000	58.7	41.2	0.1	0.998	0.00044	0.00012
variante-2	0.00080	0.00014	-0.00020	0.000000	57.0	42.9	0.1	0.998	0.00044	0.00012
variante-3	0.00116	0.00016	0.00016	0.000000	93.6	0.0	6.4	0.001	0.00088	0.00013
variante-4	0.00119	0.00016	0.00019	0.000000	73.8	0.0	26.2	0.000	0.00073	0.00012
Logit	0.00111	0.00016	0.00011	0.000000	83.4	0.8	15.8	0.045	0.00051	0.00021
Duplo arco-seno	0.00105	0.00013	0.00005	0.000000	89.8	2.2	8.0	0.213	0.00045	0.00009

desempenho muito pior em termos de cobertura estimada do que as variantes-3,4 do método de Wald, quando se considera o modelo de efeitos aleatórios. No caso do modelo de efeito fixo, o método de Wald com a transformação duplo arco-seno continua a ser o método com o melhor desempenho em todas as medidas consideradas. Em termos de localização intervalar, os ICs produzidos pelo método de Wald com a transformação duplo arco-seno tendem a ser demasiado mesiais quando se considera o modelo de efeito fixo e a terem uma localização satisfatória quando se considera o modelo de efeitos aleatórios. No que diz respeito aos ICs produzidos pelo método de Wald com a transformação logit, estes tendem a ter uma localização extremamente mesial quando se considera o modelo de efeito fixo e demasiado mesial quando se considera o modelo de efeitos aleatórios;

- A análise da Tabela 4.7 ($p = 0.001$) mostra que a média das prevalências combinadas para as variantes-3,4 do método de Wald é próxima da prevalência verdadeira $p = 0.001$. A variante-4 é a que possui melhor desempenho com o modelo de efeito fixo, enquanto que a variante-3 é a que possui melhor desempenho com o modelo de efeitos aleatórios. Em termos de localização intervalar, são estas as variantes que possuem um menor desequilíbrio entre a MNR e a DNĀ. Contudo, a localização intervalar revela-se mesialmente e distalmente não-satisfatória.

As Tabelas C.1 a C.3, que se encontram em apêndice, contêm os resultados das medidas de avaliação referentes apenas ao subgrupo dos humanos. As Tabelas C.4 a C.6 contêm os resultados das medidas de avaliação referentes apenas ao subgrupo dos animais.

4.6.3 Exemplo 3: esclerose múltipla

A esclerose múltipla é uma doença crónica, inflamatória e degenerativa que afeta o sistema nervoso central.

Os estudos sobre os quais vai incidir a meta-análise ($k = 18$) são os mesmos que foram usados em [Barendregt et al. \(2013\)](#) e são provenientes do projeto “Global Burden of Disease 2010”. A Tabela 4.8 mostra as seguintes características de cada estudo: autor, ano, país onde foi realizado, dimensão e níveis de gravidade da doença (ligeira, moderada e severa).

A partir da Tabela 4.8 é claramente visível que este exemplo não se enquadrando no contexto de prevalências baixas ou muito baixas. Em todo o caso, uma vez que [Barendregt et al. \(2013\)](#) não apresentam os resultados do estudo de simulação, mas sim apenas os valores da es-

Tabela 4.8: Lista de estudos do exemplo sobre esclerose múltipla.

Nome do estudo	País	Dimensão (n_i)	Ligeira (x_i)	Moderada (x_i)	Severa (x_i)
Casetta 1998	Itália	394	221	69	104
Balasa 2007	Roménia	152	67	38	47
Tsai 2004	Taiwan	43	28	10	5
Houzen 2003	Taiwan	31	20	4	7
Chancellor 2003	Nova Zelândia	86	44	29	13
Cabre 2001	Caraíbas	62	40	19	3
Bencsik 1998	Hungria	130	102	21	7
Lobinska 2004	Polónia	204	129	53	22
Bencsik 2001	Hungria	248	37	134	77
Benedikz 2002	Islândia	290	206	52	32
Alvarez 1992	Chile	100	55	33	12
Arruda 2001	Brasil	200	122	45	33
Al-Araji 2005	Iraque	300	120	112	68
Pittock (1) 2004	EUA	162	85	48	29
Pittock (2) 2004	EUA	201	126	45	30
Modrego Pardo 1997	Espanha	46	28	10	8
McDonnell 1998	Irlanda	258	83	123	52
Tola 1999	Espanha	54	31	16	31

timativa combinada e dos limites dos ICs de Wald (variante-0) e Wald com as transformações logit e duplo arco-seno, optou-se nesta tese por apresentar os resultados da simulação, de acordo com os níveis de gravidade da doença, considerando para o tamanho do efeito verdadeiro $p = 0.5$ (gravidade ligeira), $p = 0.25$ (gravidade moderada) e $p = 0.15$ (gravidade severa). Os resultados das medidas de avaliação são apresentados nas Tabelas 4.9 a 4.11.

Análise dos resultados das simulações

- A análise da Tabela 4.9 ($p = 0.5$) mostra, como seria de esperar, que todos os métodos têm um desempenho similar. A média das prevalências combinadas é próxima da prevalência verdadeira. No modelo de efeito fixo, todos os métodos são ligeiramente liberais, exceto o método de Wald com transformação logit, o qual é ligeiramente conservativo. No caso do modelo de efeitos aleatórios, todos os métodos são conservativos e verifica-se que valores mais pequenos de τ (ver Tabela C.9 em apêndice) tornam os métodos ligeiramente mais conservativos.

Tabela 4.9: Resultados das medidas de avaliação referentes ao exemplo sobre esclerose múltipla, para os ICs obtidos através do método de Wald (variantes-0, 1, 2, 3, 4) e do método de Wald com transformações logit e duplo arco-seno, utilizando o modelo de efeito fixo com $p = 0.5$ e o modelo de efeitos aleatórios com $p_i \sim N(0.5, (0.005)^2)$. Nível de confiança $1 - \alpha = 95\%$.

Wald ($k = 18$)	Prevalência combinada		Viés	EQM	\dot{R}	MN \dot{R}	DN \dot{R}	\dot{Q}	Comprimento do IC	
$p = 0.5$	Média	Desvio			(%)	(%)	(%)		Média	Desvio
Efeito fixo										
variante-0	0.50004	0.00931	0.00004	0.000087	94.6	5.4	0.0	1.000	0.03591	0.00004
variante-1	0.50004	0.00929	0.00004	0.000086	94.7	5.3	0.0	1.000	0.03588	0.00004
variante-2	0.50004	0.00930	0.00004	0.000086	94.7	5.3	0.0	1.000	0.03588	0.00004
variante-3	0.50004	0.00930	0.00004	0.000086	94.7	5.3	0.0	1.000	0.03588	0.00004
variante-4	0.50004	0.00930	0.00004	0.000086	94.7	5.3	0.0	1.000	0.03588	0.00004
Logit	0.50004	0.00914	0.00004	0.000084	95.2	4.8	0.0	1.000	0.03610	0.00004
Duplo arco-seno	0.50004	0.00917	0.00004	0.000084	94.9	5.1	0.0	1.000	0.03596	0.00001
 ($p = 0.5$ e $\tau = 0.005$)										
Efeitos aleatórios										
variante-0	0.49999	0.00949	-0.00002	0.000090	95.8	4.2	0.0	1.000	0.03935	0.00489
variante-1	0.49999	0.00947	-0.00002	0.000090	95.8	4.2	0.0	1.000	0.03929	0.00486
variante-2	0.49999	0.00947	-0.00002	0.000090	95.8	4.2	0.0	1.000	0.03929	0.00486
variante-3	0.49999	0.00947	-0.00002	0.000090	95.8	4.2	0.0	1.000	0.03929	0.00486
variante-4	0.49999	0.00947	-0.00002	0.000090	95.8	4.2	0.0	1.000	0.03930	0.00486
Logit	0.49999	0.00929	-0.00002	0.000086	96.1	3.9	0.0	1.000	0.03898	0.00443
Duplo arco-seno	0.49999	0.00932	-0.00002	0.000087	95.9	4.1	0.0	1.000	0.03892	0.00449

Tabela 4.10: Resultados das medidas de avaliação referentes ao exemplo sobre esclerose múltipla, para os ICs obtidos através do método de Wald (variantes-0, 1, 2, 3, 4) e do método de Wald com transformações logit e duplo arco-seno, utilizando o modelo de efeito fixo com $p = 0.25$ e o modelo de efeitos aleatórios com $p_i \sim N(0.25, (0.005)^2)$. Nível de confiança $1 - \alpha = 95\%$.

Wald ($k = 18$)	Prevalência combinada		Viés	EQM	\dot{R}	MN \dot{R}	DN \dot{R}	\dot{Q}	Comprimento do IC	
	$p = 0.25$	Média							Desvio	Média
Efeito fixo										
variante-0	0.24687	0.00850	-0.00313	0.000082	92.1	6.9	1.1	0.865	0.03096	0.00041
variante-1	0.24726	0.00824	-0.00274	0.000075	92.5	6.3	1.2	0.840	0.03096	0.00036
variante-2	0.24724	0.00824	-0.00276	0.000076	92.5	6.3	1.2	0.841	0.03096	0.00036
variante-3	0.24726	0.00816	-0.00274	0.000074	92.5	6.3	1.2	0.841	0.03096	0.00035
variante-4	0.24727	0.00816	-0.00273	0.000074	92.6	6.3	1.2	0.840	0.03096	0.00035
Logit	0.25147	0.00793	0.10147	0.010359	94.7	1.5	3.8	0.284	0.03139	0.00033
Duplo arco-seno	0.25071	0.00794	0.00071	0.000064	94.9	2.1	3.0	0.409	0.03118	0.00033
 ($p = 0.25$ e $\tau = 0.005$)										
Efeitos aleatórios										
variante-0	0.24705	0.00834	-0.00296	0.000078	94.3	4.7	0.9	0.834	0.03436	0.00496
variante-1	0.24744	0.00832	-0.00256	0.000076	94.6	4.3	1.1	0.804	0.03426	0.00475
variante-2	0.24743	0.00832	-0.00257	0.000076	94.6	4.3	1.0	0.805	0.03426	0.00476
variante-3	0.24743	0.00832	-0.00257	0.000076	94.6	4.3	1.0	0.805	0.03426	0.00466
variante-4	0.24744	0.00832	-0.00256	0.000076	94.6	4.4	1.1	0.805	0.03419	0.00451
Logit	0.25123	0.00809	0.00123	0.000067	95.8	1.4	2.9	0.321	0.03387	0.00387
Duplo arco-seno	0.25070	0.00812	0.000696	0.000070	95.8	1.7	2.5	0.407	0.03378	0.00394

Tabela 4.11: Resultados das medidas de avaliação referentes ao exemplo sobre esclerose múltipla, para os ICs obtidos através do método de Wald (variantes-0, 1, 2, 3, 4) e do método de Wald com transformações logit e duplo arco-seno, utilizando o modelo de efeito fixo com $p = 0.15$ e o modelo de efeitos aleatórios com $p_i \sim N(0.15, (0.005)^2)$. Nível de confiança $1 - \alpha = 95\%$.

Wald ($k = 18$)	Prevalência combinada		Viés	EQM	\hat{R}	$MN\hat{R}$	$DN\hat{R}$	\hat{Q}	Comprimento do IC	
$p = 0.15$	Média	Desvio			(%)	(%)	(%)		Média	Desvio
Efeito fixo										
variante-0	0.14460	0.01180	-0.00540	0.000168	85.7	13.8	0.5	0.964	0.02521	0.00121
variante-1	0.14568	0.00797	-0.00432	0.000082	87.4	12.0	0.6	0.949	0.02530	0.00063
variante-2	0.14565	0.00803	-0.00435	0.000083	87.3	12.0	0.6	0.950	0.02530	0.00064
variante-3	0.14599	0.00694	-0.00401	0.000064	87.9	11.4	0.6	0.947	0.02534	0.00052
variante-4	0.14603	0.00692	-0.00397	0.000064	88.2	11.2	0.6	0.946	0.02535	0.00051
Logit	0.15206	0.00657	0.00206	0.000047	94.0	1.0	4.9	0.175	0.02609	0.00046
Duplo arco-seno	0.15097	0.00657	0.00097	0.000044	94.8	1.9	3.3	0.358	0.02575	0.00046
 ($p = 0.15$ e $\tau = 0.005$)										
Efeitos aleatórios										
variante-0	0.14578	0.00701	-0.00422	0.000067	91.8	7.7	0.5	0.939	0.02915	0.00718
variante-1	0.14636	0.00698	-0.00364	0.000062	92.7	6.7	0.6	0.917	0.02882	0.00565
variante-2	0.14634	0.00698	-0.00366	0.000062	92.7	6.7	0.6	0.917	0.02883	0.00570
variante-3	0.14637	0.00696	-0.00363	0.000062	92.6	6.8	0.6	0.918	0.02868	0.00473
variante-4	0.14641	0.00694	-0.00359	0.000061	92.4	7.0	0.6	0.919	0.02839	0.00423
Logit	0.15178	0.00670	0.00178	0.000048	95.2	1.0	3.8	0.210	0.02808	0.00323
Duplo arco-seno	0.15096	0.00673	0.00096	0.000046	95.6	1.5	2.9	0.339	0.02798	0.00335

Em termos de localização intervalar, uma vez que a prevalência verdadeira coincide com o ponto médio do suporte (os valores da DNR são todos nulos), todos os ICs produzidos pelos diferentes métodos tendem a ser extremamente distais;

- A análise das Tabelas 4.10 ($p = 0.25$) mostra que a média das prevalências combinadas obtidas através das variantes-0, 1, 2, 3, 4 do método de Wald está subestimada. O desempenho das variantes-1, 2, 3, 4 é muito similar, sendo a variante-4 aquela que apresenta um desempenho ligeiramente melhor em todas as medidas. Em termos de localização intervalar, verifica-se um menor desequilíbrio entre a MNR e a DNR no modelo de efeitos aleatórios. Contudo a localização intervalar revela-se mesialmente e distalmente não-satisfatória em ambos os modelos.

A média das prevalências combinadas para o método de Wald com transformações logit e duplo arco-seno está sobrestimada. No caso do modelo de efeito fixo, ambas as transformações são ligeiramente liberais, ao passo que no modelo de efeitos aleatórios são ambas conservativas. A transformação duplo arco-seno é aquela que apresenta melhor desempenho em ambos os modelos. Em termos de localização intervalar, os ICs produzidos pela transformação logit tendem a ser demasiado mesiais, enquanto que os produzidos com a transformação duplo arco-seno tendem a ser satisfatórios.

Considerando valores mais pequenos de τ (ver Tabela C.10 em apêndice) os métodos tornam-se ligeiramente menos liberais ou ligeiramente mais conservativos;

- A análise da Tabela 4.11 ($p = 0.15$) mostra que a média das prevalências combinadas para as variantes-0, 1, 2, 3, 4 do método de Wald está subestimada. Todas as variantes são muito liberais. A variante-4 é aquela que apresenta melhor desempenho. Verifica-se um desequilíbrio muito grande entre a MNR e a DNR.

A média das prevalências combinadas para o método de Wald com transformações logit e duplo arco-seno está sobrestimada. No caso do modelo de efeito fixo, a transformação duplo arco-seno é menos liberal ($\dot{R} = 94.8\%$) do que a transformação logit ($\dot{R} = 94.0\%$). A transformação duplo arco-seno é a que tem melhor desempenho. No modelo de efeitos aleatórios, a transformação logit é menos conservativa ($\dot{R} = 95.2\%$) do que a transformação duplo arco-seno ($\dot{R} = 95.6\%$). Em termos de localização intervalar, os ICs produzidos pela transformação logit tendem a ser extremamente mesiais, enquanto que os produzidos com a transformação duplo arco-seno tendem a ser demasiado mesiais. À semelhança do que aconteceu para $p = 0.5$ e $p = 0.25$, considerando valores mais pequenos de τ (ver Tabela C.11 em apêndice) os métodos tornam-se ligeiramente menos liberais ou ligeiramente mais conservativos.

4.7 Recomendações para a seleção do melhor método

Com base nos critérios estabelecidos na Secção 4.5, para prevalências baixas ($p = 0.05$ ou $p = 0.01$) ou muito baixas ($p = 0.001$), recomendam-se os métodos indicados na Tabela 4.12.

Tabela 4.12: Recomendação de métodos para prevalências baixas ou muito baixas, considerando o modelo de efeito fixo e o modelo de efeitos aleatórios. Nível de confiança $1 - \alpha = 95\%$.

Modelo de efeito fixo	Prevalências		
	0.05	0.01	0.001
$k = 9$: Exemplo 1 (dados fictícios)	Duplo arco-seno	Duplo arco-seno	Duplo arco-seno
$k = 25$: Exemplo 2 (dados gene <i>mecC</i>)	Duplo arco-seno	Duplo arco-seno	variante-4
$k = 16$: Exemplo 2 (hospedeiro Humano)	Duplo arco-seno	Duplo arco-seno	Duplo arco-seno
$k = 9$: Exemplo 2 (hospedeiro Animal)	Duplo arco-seno	Duplo arco-seno	Duplo arco-seno
Modelo de efeitos aleatórios			
$k = 9$: Exemplo 1 (dados fictícios)	Duplo arco-seno	Duplo arco-seno	Duplo arco-seno
$k = 25$: Exemplo 2 (dados gene <i>mecC</i>)	variante-4	variante-3, 4	variante-3
$k = 16$: Exemplo 2 (hospedeiro Humano)	variante-4	variantes-4	variante-3
$k = 9$: Exemplo 2 (hospedeiro Animal)	variante-4	Duplo arco-seno	Duplo arco-seno

Verifica-se, de um modo geral, que o método de Wald com transformação duplo arco-seno é o que apresenta melhor desempenho quando se considera o modelo de efeito fixo. Contudo, para um número elevado de estudos ($k = 25$) e prevalências muito baixas, a variante-4 tem um desempenho melhor, sendo o valor da sua cobertura estimada (\hat{R}) muito próximo do nível nominal. No caso do modelo de efeitos aleatórios, as variantes-3,4 são as que apresentam melhor desempenho para um número moderado ou elevado de estudos ($k = 16$ ou $k = 25$). No entanto, alguns dos valores de \hat{R} destas variantes ainda se encontram relativamente abaixo do nível nominal.

Na Tabela 4.13 são apresentadas as estimativas da prevalência combinada (\tilde{p}) e os limites dos ICs $]L_{\text{inf}}, L_{\text{sup}}[$ obtidos através do método de Wald (variantes-0, 1, 2, 3, 4) e do método de Wald com transformações logit e duplo arco-seno, referentes aos estudos do Exemplo 2 (Tabela 4.4). O nível de confiança considerado foi de 95% e foram usados o modelo de efeito fixo e o modelo de efeitos aleatórios. Devido à presença de heterogeneidade significativa entre os estudos, e de acordo com a Tabela 4.12, recomenda-se o IC $]0.0021, 0.0058[$ com 95% de confiança para a prevalência combinada, ou seja, o IC produzido pela variante-4

Tabela 4.13: Estimativas da prevalência combinada (\tilde{p}) e limites dos ICs $]L_{\text{inf}}, L_{\text{sup}}[$ referentes ao gene *mecC* MRSA (Tabela 4.4). Nível de confiança $1 - \alpha = 95\%$.

Modelo	Efeito fixo			Efeitos aleatórios		
	\tilde{p}_{Fix}	L_{inf}	L_{sup}	\tilde{p}_{Rand}	L_{inf}	L_{sup}
$k = 25$						
variante-0	0.0017	0.0014	0.0020	0.0027	0.0011	0.0042
variante-1	0.0016	0.0014	0.0019	0.0028	0.0012	0.0044
variante-2	0.0016	0.0014	0.0019	0.0028	0.0012	0.0044
variante-3	0.0018	0.0015	0.0021	0.0039	0.0018	0.0057
variante-4	0.0019	0.0016	0.0022	0.0040	0.0021	0.0058
Logit	0.0067	0.0061	0.0074	0.0133	0.0054	0.0321
Duplo arco-seno	0.0037	0.0033	0.0041	0.0090	0.0054	0.0135

do método de Wald usando o modelo de efeitos aleatórios. Salienta-se o facto de estes valores serem muito similares aos obtidos com a variante-3, igualmente recomendada.

Em anexo, encontram-se os limites dos ICs referentes ao hospedeiro ser humano (Tabela C.7) e os limites dos ICs referentes ao hospedeiro animal (Tabela C.8).

Com base nos critérios estabelecidos na Secção 4.5, recomendam-se para prevalências moderadas ($p = 0.5, 0.25, 0.15$) os métodos indicados na Tabela 4.14. As estimativas da

Tabela 4.14: Recomendação de métodos para prevalências moderadas, considerando o modelo de efeito fixo e o modelo de efeitos aleatórios. Nível de confiança $1 - \alpha = 95\%$.

Exemplo 3 ($k = 18$)	Prevalências		
	$p = 0.5$	$p = 0.25$	$p = 0.15$
Modelo:			
Efeito fixo	Logit	Duplo arco-seno	Duplo arco-seno
Efeitos aleatórios	Wald (variantes-1, 2, 3)	Duplo arco-seno	Logit

prevalência combinada (\tilde{p}) e os limites dos ICs $]L_{\text{inf}}, L_{\text{sup}}[$ obtidos através do método de Wald (variantes-0, 1, 2, 3, 4) e do método de Wald com transformações logit e duplo arco-seno, referentes aos estudos do Exemplo 3 (Tabela 4.8), encontram-se na Tabela 4.15. O nível de confiança considerado foi de 95% e foram usados o modelo de efeito fixo e o modelo de efeitos aleatórios. Devido à presença de heterogeneidade significativa entre os estudos, e de acordo com a Tabela 4.14, sugerem-se as seguintes estimativas intervalares para a prevalência

combinada dos $k = 18$ estudos considerados, de acordo com a gravidade da doença: ligeira]0.4591, 0.6411 [, moderada]0.2234, 0.3360 [e severa]0.1346, 0.2035 [.

Tabela 4.15: Estimativas da prevalência combinada (\tilde{p}) e limites dos ICs] L_{inf} , L_{sup} [referentes aos dados do Exemplo 3 (Tabela 4.8). Nível de confiança $1 - \alpha = 95\%$.

Esclerose múltipla:	Ligeira			Moderada			Severa		
Wald ($k = 18$)	\tilde{p} .	L_{inf}	L_{sup}	\tilde{p} .	L_{inf}	L_{sup}	\tilde{p} .	L_{inf}	L_{sup}
Efeito fixo									
variante-0	0.5028	0.4861	0.5195	0.2682	0.2528	0.2837	0.1576	0.1448	0.1704
variante-1	0.5028	0.4861	0.5195	0.2686	0.2532	0.2841	0.1585	0.1456	0.1713
variante-2	0.5028	0.4861	0.5195	0.2686	0.2532	0.2841	0.1585	0.1456	0.1713
variante-3	0.5028	0.4861	0.5195	0.2686	0.2532	0.2841	0.1585	0.1456	0.1713
variante-4	0.5030	0.4863	0.5197	0.2687	0.2532	0.2841	0.1588	0.1459	0.1717
Logit	0.5302	0.5111	0.5491	0.3018	0.2848	0.3194	0.2010	0.1863	0.2165
Duplo arco-seno	0.5195	0.5015	0.5375	0.2860	0.2699	0.3024	0.1834	0.1697	0.1975
Efeitos aleatórios									
variante-0	0.5503	0.4591	0.6414	0.2794	0.2246	0.3342	0.1673	0.1295	0.2052
variante-1	0.5501	0.4591	0.6411	0.2800	0.2252	0.3347	0.1681	0.1304	0.2058
variante-2	0.5501	0.4591	0.6411	0.2799	0.2252	0.3347	0.1681	0.1303	0.2058
variante-3	0.5501	0.4591	0.6411	0.2799	0.2252	0.3347	0.1681	0.1303	0.2058
variante-4	0.5499	0.4589	0.6409	0.2802	0.2255	0.3350	0.1683	0.1307	0.2059
Logit	0.5481	0.4695	0.6244	0.2740	0.2213	0.3338	0.1662	0.1346	0.2035
Duplo arco-seno	0.5487	0.4641	0.6320	0.2780	0.2234	0.3360	0.1675	0.1324	0.2057

Capítulo 5

Conclusões e sugestões para trabalho futuro

Neste trabalho apresentou-se uma comparação sistemática do desempenho de vários métodos de construção de ICs para uma proporção e para a combinação linear de proporções binomiais de $k \geq 2$ populações independentes, quando essas proporções são estimadas sob o modelo não restrito ou sob modelos restritos. Os parâmetros h_i comumente sugeridos na literatura para a família paramétrica de estimadores de contração $(X_i + h_i)/(n_i + 2h_i)$, $h_i > 0$, parâmetros esses que definem as três variantes do método de Wald ajustado (variantes-1, 2, 3) aqui usadas como referência, não levam em consideração o efeito da estimativa encontrada para p_i sobre a combinação linear $L = \sum_{i=1}^k \beta_i p_i$. Para colmatar esta falha, propôs-se para $k \geq 2$ uma nova escolha de h_i baseada na variante-3, a qual deu origem a uma nova variante do método de Wald ajustado que se designou por variante-4, que além de ser capaz de lidar com observações extremas ($x_i = 0$ ou $x_i = n_i$) tem ainda a vantagem de levar em consideração na estimação da combinação linear L o efeito das estimativas encontradas para as proporções. Esta nova variante é definida em termos dos pesos β_i das proporções p_i e é equilibrada pelos tamanhos de amostras n_i das populações correspondentes na combinação linear.

De modo a ser possível a comparação do desempenho dos ICs produzidos pela variante-4 com o desempenho dos ICs produzidos pelos outros métodos apresentados na literatura aqui considerados, foi aplicado aos ICs obtidos através dos métodos que exigem modelos restritos no processo de estimação das proporções (Newcombe-Zou clássico, Wilson-score-Yu clássico, Peskun clássico e score clássico), para $k > 2$, o mesmo ajustamento que foi aplicado ao método de Wald clássico. Obtiveram-se assim os métodos de Newcombe-Zou ajustado (variantes-1, 2, 3, 4), Wilson-score-Yu ajustado (variantes-1, 2, 3, 4), Peskun ajustado (variantes-1, 2, 3, 4) e score ajustado (variantes-1, 2, 3, 4).

O desempenho dos vários métodos foi avaliado, via simulação, através do cálculo de várias medidas baseadas na probabilidade de cobertura exata, comprimento do intervalo esperado e probabilidades de não-cobertura mesial e distal exatas (R_{mean} , R_{min} , R_{ξ} , L_{mean} , MNR_{mean} e DNR_{mean}). A localização intervalar foi caracterizada através do índice Q_{mean} e dos valores individuais MNR_{mean} e DNR_{mean} . Estas duas últimas medidas são de particular interesse quando existir um desequilíbrio entre as probabilidades de não cobertura mesial e distal, o que ocorre frequentemente em situações que envolvem amostras pequenas ou observações extremas (uma situação especialmente apropriada para as variantes-3, 4).

Verificou-se que os ICs produzidos pelo método de Wald clássico e pelos métodos ajustados de Newcombe-Zou, Wilson-score-Yu, Peskun e score tiveram o pior desempenho em todos os cenários (β_i, n_i) considerados. As variantes-1, 2 do método de Wald ajustado mostraram bom desempenho em termos de probabilidade de cobertura, tiveram algumas falhas para alguns cenários e foram as variantes mais consistentes na produção de ICs localizados satisfatoriamente, no sentido da existência de equilíbrio entre os valores de MNR_{mean} e DNR_{mean} . Apesar do facto de a variante-3 e a variante-4 terem produzido valores quase idênticos de R_{mean} e serem muito conservativas, a variante-4 teve menos falhas liberais e produziu ICs mais estreitos. Para estas duas variantes, a localização dos ICs foi mesialmente satisfatória em quase todos os cenários, sendo muito baixa a probabilidade de se localizarem distalmente (mais baixa para a variante-4). De entre os vários métodos, os métodos de Newcombe-Zou clássico e Wilson-score-Yu clássico foram os melhores em termos de R_{mean} e L_{mean} , apresentando também um bom desempenho em termos de falhas liberais nalguns cenários. Os valores de Q_{mean} mostraram que este método tem uma clara tendência para produzir ICs localizados demasiado mesialmente, para amostras grandes. O método de Peskun clássico foi o método que produziu a percentagem de falhas liberais mais baixa, tendo sido o mais conservativo de todos. As localizações intervalares foram sempre mesialmente e distalmente não-satisfatórias. O método de score clássico teve também um bom desempenho em termos de falhas liberais, exceto para amostras pequenas. Nos restantes casos, produziu os ICs com melhor desempenho. No que diz respeito à localização intervalar, esta oscilou entre satisfatória (mesialmente e distalmente satisfatória) e demasiado mesial (mesialmente e distalmente não-satisfatória) quando ocorreu um desequilíbrio entre os valores de MNR_{mean} e DNR_{mean} . Os ICs produzidos pela variante-4 do método de Wald ajustado exibiram um desempenho similar aos ICs produzidos pelas restantes variantes do mesmo método em termos de probabilidade de cobertura exata e comprimento do intervalo esperado e tiveram um desempenho melhor do que esses ICs quando entre as k populações ocorreram desequilíbrios entre os pesos de cada proporção da combinação linear e o tamanho da amostra. A localização intervalar destes ICs foi mesial-

mente satisfatória, com uma muito baixa probabilidade de estarem localizados distalmente, o que é consistente com a capacidade desta variante lidar com observações extremas.

Os resultados obtidos no decorrer desta investigação mostraram que o método de Newcombe-Zou clássico é ainda aquele que apresenta o melhor desempenho em termos de probabilidades de cobertura e comprimento do intervalo esperado, tendo também um bom desempenho em termos de falhas liberais em alguns cenários. Contudo, a localização intervalar foi mesialmente e distalmente não-satisfatória. A variante-4 do método de Wald ajustado, proposta nesta tese, mostrou ter um bom comportamento e estabilidade na maior parte dos cenários considerados e, devido ao seu desempenho em termos de falhas liberais, é o método recomendado de acordo com o critério de seleção sugerido nesta tese. Dadas as suas características, esta variante é particularmente adequada em contextos em que são preferidas estimativas mesialmente deslocadas.

No contexto da meta-análise para prevalências baixas ou muito baixas, foram aplicados os métodos de Wald clássico (variante-0), Wald ajustado (variantes-1, 2, 3, 4) e Wald clássico com transformação logit e duplo arco-seno, usando quer o modelo de efeito fixo quer o modelo de efeitos aleatórios.

O desempenho dos vários métodos foi avaliado, via simulação, usando o método de Monte Carlo, através do cálculo das medidas \hat{R} , $MN\hat{R}$, $DN\hat{R}$, \hat{Q} , a média e o desvio padrão das prevalências combinadas (\hat{p}_{\cdot}), o Viés, o EQM, a média e o desvio padrão dos comprimentos dos ICs.

Para um número reduzido de estudos, independentemente de se tratar do modelo de efeito fixo ou de efeitos aleatórios, o método de Wald clássico com a transformação duplo arco-seno foi o método que teve melhor desempenho. Para prevalências baixas ($p = 0.05$ ou $p = 0.01$), independentemente do número de estudos, o método de Wald clássico com a transformação duplo arco-seno foi o que apresentou melhor desempenho com o modelo de efeito fixo. Para prevalências muito baixas e um número de estudos relativamente elevado, a variante com melhor desempenho foi a variante-4, quando se considera o modelo de efeito fixo. Para o modelo de efeitos aleatórios, quando o número de estudos é elevado e a prevalência é baixa, a variante com melhor desempenho é geralmente a variante-4, em conjunto com a variante-3 num dos casos considerados.

O trabalho deixa em aberto questões que poderão ser objeto de futuras pesquisas. Têm sido propostas na literatura especializadas metodologias de avaliação do desempenho de intervalos de confiança para a combinação linear de $k \geq 2$ proporções em termos de um conjunto

de critérios ordenados e estabelecidos. Esses critérios têm por base medidas estatísticas de localização sobre o conjunto dos valores das probabilidades de cobertura (R_{mean} , R_{min} , R_{ξ}), sobre o conjunto dos valores das amplitudes dos ICs (L_{mean}), ou ainda, menos usados, sobre os conjuntos dos valores das probabilidades de não-cobertura mesial e distal (MNR_{mean} e DNR_{mean}), para todo o suporte do parâmetro. Todos esses critérios foram considerados na presente tese. Uma vez que a temática dos ICs para combinações lineares tem tido relativamente pouco desenvolvimento, a definição de critérios consensuais de avaliação de tais ICs carece de maior discussão. Em particular, torna-se pertinente equacionar a estabilidade de comportamento da probabilidade de cobertura ou das probabilidades de não-cobertura mesial ou distal no suporte da combinação linear. Assim, sugere-se como trabalho futuro a construção de um instrumento para a análise da estabilidade ou avaliação da dispersão daquelas probabilidades no suporte dos valores possíveis da combinação linear.

Para finalizar, espera-se que este trabalho possa vir a ser um contributo para o avanço e a divulgação de métodos de obtenção de intervalos associados a combinações lineares de proporções, em particular de medidas sumárias habitualmente estudadas em Meta-análise (sensibilidade, especificidade e outras) em situações envolvendo estudos com observações extremas ou na investigação meta-analítica de prevalências extremas.

Referências bibliográficas

- A. Agresti e B. Caffo. Simple and Effective Confidence Intervals for Proportions and Differences of Proportions Result from Adding Two Successes and two Failures. *The American Statistician*, 54:280–288, 2000.
- A. Agresti e B. A. Coull. Approximate Is Better than Exact for Interval Estimation of Binomial Proportions. *The American Statistician*, 52:119–126, 1998.
- D. Anbar. On Estimating the Difference Between Two Proportions, with Special Reference to Clinical Trials. *Biometrics*, 39:257–262, 1983.
- J. J. Barendregt, S. A. Doi, Y. Y. Lee, R. E. Norman e T. Vos. Meta-analysis of prevalence. *Epidemiol Community Health*, 67:974–978, 2013.
- S. Beal. Asymptotic confidence intervals for the difference between two binomial parameters for use with small samples. *Biometrics*, 73:941–950, 1987.
- C. R. Blyth e H. A. Still. Binomial confidence intervals. *Journal of the American Statistical Association*, 78(381):108–116, 1983.
- D. Böhning e C. Viwatwongkasem. Revisiting Proportion Estimators. *Statistical Methods in Medical Research*, 14:1–23, 2005.
- M. Borenstein, L. V. Hedges, J. P. T. Higgins e H. R. Rothstein. A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis. *Wiley Online Library*, 1:97–111, 2010.
- C. B. Borkowf. Constructing binomial confidence intervals with near nominal coverage by adding a single imaginary failure or success. *Statistics in Medicine*, 25:3679–3695, 2006.
- S. E. Brockwell e I. R. Gordon. A comparison of statistical methods for meta-analysis. *Statistics in Medicine*, 20:825–840, 2001.
- L. Brown e X. Li. Confidence intervals for two sample binomial distribution. *Journal of Statistical Planning and Inference*, 130:359–375, 2005.

- L. D. Brown, T. T. Cai e A. DasGupta. Interval Estimation for a Binomial Proportion. *Statistical Science*, 16:101–133, 2001.
- L. D. Brown, T. T. Cai e A. DasGupta. Confidence Intervals for a Binomial Proportion and Asymptotic Expansions. *The Annals of Statistics*, 30:160–201, 2002.
- G. Casella. Bayesians and Frequentists. *37th Annual Meeting of the American College of Clinical Pharmacology (ACCP), Philadelphia*, pages 1–33, 2008.
- G. Casella e R. L. Berger. *Statistical Inference*. Cengage Learning, 2001.
- H. Chen. The accuracy of approximate intervals for a binomial parameter. *Journal of the American Statistical Association*, 85:514–518, 1990.
- C. J. Clopper e E. S. Pearson. The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial. *Biometrika*, 26:404–413, 1934.
- W. G. Cochran. The combination of estimates from different experiments. *Biometrics*, 10:101–129, 1954.
- L. A. Cohen, M. E. Kendall, E. Zang, C. Meschter e D. P. Rose. Modulation of N-Nitrosomethylurea-Induced Mammary Tumor Promotion by Dietary Fiber and Fat. *National Cancer Institute*, 83:496–501, 1991.
- D. R. Cox. The continuity correction. *Biometrika*, 57:217–219, 1970.
- G. Decrouez e A. P. Robison. Confidence Intervals for the Weighted Sum of Two Independent Binomial Proportions. *Australian & New Zealand Journal of Statistics*, 50:346–363, 2012.
- R. DerSimonian e N. Laird. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials*, 7:177–188, 1986.
- R. Diaz, E. Ramalheira, V. Afreixo e B. Gago. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the new *mecC* gene—a meta-analysis. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 84:135–140, 2016.
- S. Escudeiro, A. Freitas e V. Afreixo. Approximate confidence intervals for a linear combination of binomial proportions: A new variant. *Communications in Statistics – Simulation and Computation*, Accepted for publication in September, 2016.
- M. W. Fagerland, S. Lydersen e P. Laake. Recommended Confidence Intervals for Two Independent Binomial Proportions. *Statistical Methods in Medical Research*, 0:1–31, 2011.

-
- M. F. Freeman e J. W. Tukey. Transformations related to the angular and the square root. *Annals of Mathematical Statistics*, 21:607–11, 1950.
- S. Greenland. Simple and effective confidence intervals for proportions and differences of proportions result from adding two successes and two failures. *American Statistician*, 55:172–172, 2001.
- M. Haber. A comparison of some continuity corrections for the chi-squared test on 2×2 tables. *Journal of the American Statistical Association*, 75:510–515, 1980.
- J. Hartung, G. Knapp e B. K. Sinha. *Statistical Meta-Analysis with Applications*. Wiley, 2008.
- J. P. T. Higgins e S. G. Thompson. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statistics in Medicine*, 21:1539–1558, 2002.
- V. Hlibczuk, J. A. Dattaro, Z. Jin, L. Falzon e M. D. Brown. Diagnostic accuracy of noncontrast computed tomography for appendicitis in adults: a systematic review. *Ann. Emerg. Med.*, 55:51–59, 2010.
- T. Hothorn, F. Bretz e P. Westfall. Simultaneous Inference in General Parametric Models. *Biometrical Journal*, 50:346–363, 2008.
- W. G. Howe. Approximate confidence limits on the mean of $X + Y$ where X and Y are two tabled independent random variables. *Journal of the American Statistical Association*, 69:789–794, 1974.
- R. Larson e B. H. Edwards. *Calculus*. Cengage Learning, 2013.
- D. V. Lindley. *Introduction to Probability and Statistics from a Bayesian Viewpoint. Part 2. Inference*. Cambridge: Cambridge University Press, 1965.
- A. Martín Andrés e M. Álvarez Hernández. Optimal Method for Realizing Two-Sided Inferences About a Linear Combination of Two Proportions. *Communications in Statistics – Simulation and Computation*, 42:327–343, 2013.
- A. Martín Andrés e M. Álvarez Hernández. Two-tailed asymptotic inferences for a proportion. *Journal of Applied Statistics*, 41:1516–1529, 2014.
- A. Martín Andrés e M. Álvarez Hernández. Comment on An improved score interval with a modified midpoint for a binomial proportion. *Journal of Statistical Computation and Simulation*, 86:388–393, 2016.

- A. Martín Andrés, M. Álvarez Hernández e I. Herranz Tejedor. Inferences about a linear combination of proportions. *Statistical Methods in Medical Research*, 20:369–387, 2011. Erratum in *Statistical Methods in Medical Research* 21(4), 427–428, (2012). DOI: 10.1177/0962280211423597.
- A. Martín Andrés, M. Álvarez Hernández e I. Herranz Tejedor. Asymptotic two-tailed confidence intervals for the difference of proportions. *Journal of Applied Statistics*, 39:1423–1435, 2012a.
- A. Martín Andrés, I. Herranz Tejedor e M. Álvarez Hernández. The optimal method to make inferences about a linear combination of proportions. *Journal of Statistical Computation and Simulation*, 82:123–135, 2012b.
- R. W. Mee. Confidence Bounds For the Difference Between Two Proportions. *Biometrics*, 40:1175–1176, 1984.
- O. Miettinen e M. Nurminen. Comparative analysis of two rates. *Statistics in Medicine*, 4: 213–226, 1985.
- R. G. Newcombe. Two-sided Confidence Intervals for the Single Proportion: Comparison of Seven Methods. *Statistics in Medicine*, 17:857–872, 1998a.
- R. G. Newcombe. Interval Estimation for the Difference Between Independent Proportions: Comparison of Eleven Methods. *Statistics in Medicine*, 17:873–890, 1998b.
- R. G. Newcombe. Measures of Location for Confidence Intervals for Proportions. *Communications in Statistics – Theory and Methods*, 40:1743–1767, 2011.
- R. G. Newcombe. *Confidence Intervals for Proportions and Related Measures of Effect Size*. Chapman & Hall/CRC Biostatistics Series, 2013.
- R. G. Newcombe e M. M. Nurminen. In Defence of Score Intervals for Proportions and their Differences. *Communications in Statistics – Theory and Methods*, 40:1271–1282, 2011.
- P. H. Peskun. A new confidence interval method based on the normal approximation for the difference of two binomial probabilities. *Journal of the American Statistical Association*, 88:656–661, 1993.
- A. Pires e C. Amado. Interval Estimators For A Binomial Proportion: Comparison Of Twenty Methods. *REVSTAT - Statistical Journal*, 6:165–197, 2008.
- R. M. Price e D. G. Bonett. An improved confidence interval for a linear function of binomial proportions. *Computational Statistics & Data Analysis*, 45:449–456, 2004.

-
- C. R. Rao. Large Sample Tests of Statistical Hypotheses Concerning Several Parameters with Application to Problems of Estimation. *Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*, 44:50–57, 1948.
- V. K. Rohatgi e A. K. M. E. Saleh. *An Introduction to Probability and Statistics*. Wiley, 2015.
- S. A. Roths e J. M. Tebbs. Revisiting Beal’s Confidence Intervals for the Difference of Two Binomial Proportions. *Communications in Statistics – Theory and Methods*, 35:1593–1609, 2006.
- M. L. Samuels e J. A. Witmer. *Statistics for the Life Sciences*. Prentice Hall, 1999.
- T. Santner, V. Pradhan, P. Senchaudhuri, C. R. Mehta e A. Tamhane. Small-sample comparisons of confidence intervals for the difference of two independent binomial proportions. *Computational Statistics & Data Analysis*, 51:5791–5799, 2007.
- R. Schulze, H. Hollin e D. Böhning. *Meta-Analysis*. Hogrefe, 2002.
- A. J. Sutton, K. R. Abrams, D. R. Jones, T. A. Sheldon e F. Song. *Methods for Meta-analysis in Medical Research*. Wiley, 2000.
- J. M. Tebbs e S. A. Roths. New large-sample confidence intervals for a linear combination of binomial proportions. *Journal of Statistical Planning and Inference*, 138:1884–1893, 2008.
- S. E. Vollset. Confidence Intervals for a binomial proportion. *Statistics in Medicine*, 12: 809–824, 1993.
- A. Wald. Tests of Statistical Hypotheses Concerning Several Parameters When the Number of Observations is Large. *Transactions of the American Mathematical Society*, 54:426–482, 1943.
- E. B. Wilson. Probable inference, the law of succession, and statistical inference. *Journal of the American Statistical Association*, 22:209–212, 1927.
- W. Yu, X. Guo e W. Xu. An improved score interval with a modified midpoint for a binomial proportion. *Journal of Statistical Computation and Simulation*, 84:1022–1038, 2012.
- X. Zhou, M. Tsao e Q. Qin. New intervals for the difference between two independent binomial proportions. *Journal of Statistical Planning and Inference*, 27:97–115, 2004.
- G. Y. Zou e A. Donner. Construction of confidence limits about effect measures: A general approach. *Statistics in Medicine*, 27:1693–1702, 2008.

- G. Y. Zou, W. Huang e X. Zhang. A note on confidence interval estimation for a linear function of binomial proportions. *Computational Statistics & Data Analysis*, 53:1080–1085, 2009.

Apêndice A

Gráficos complementares

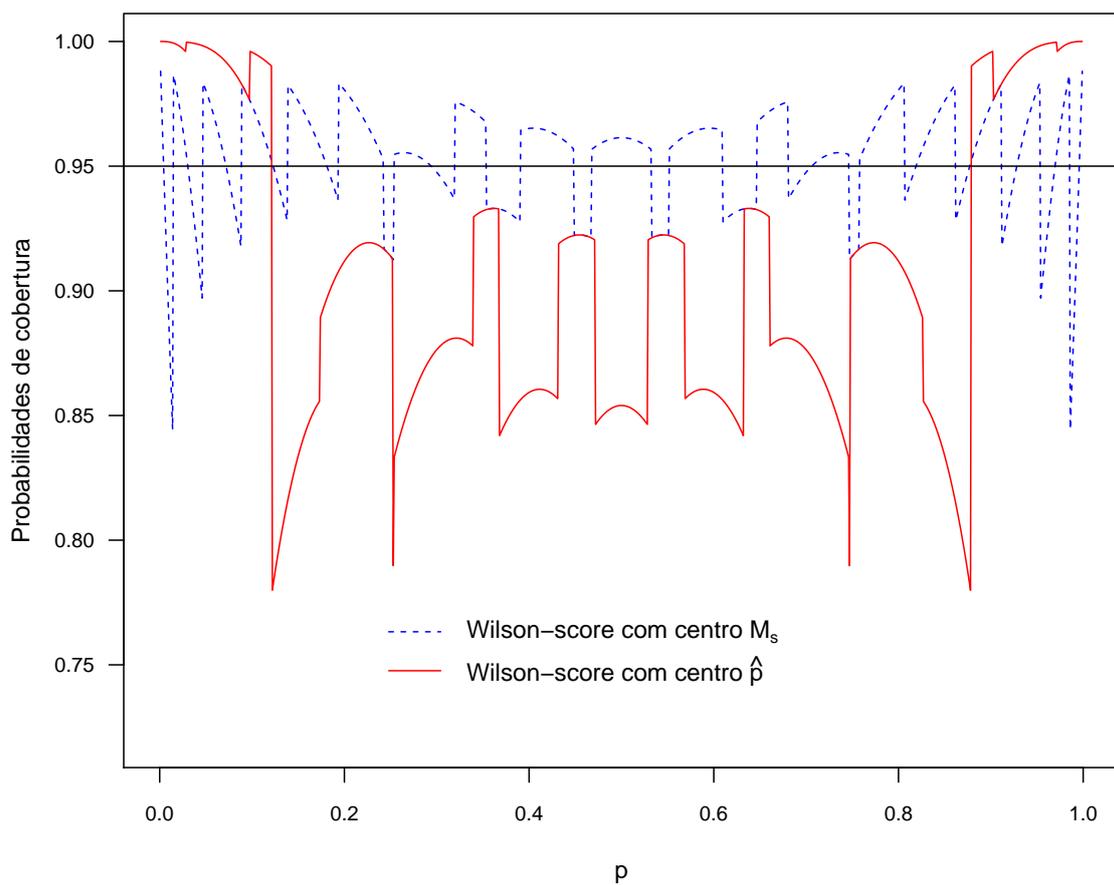


Figura A.1: Representação gráfica das probabilidades de cobertura exata do IC de Wilson-score considerando os centros M_s e \hat{p} , para $p \in]0, 1[$ e $n = 12$, ao nível de confiança 95%.

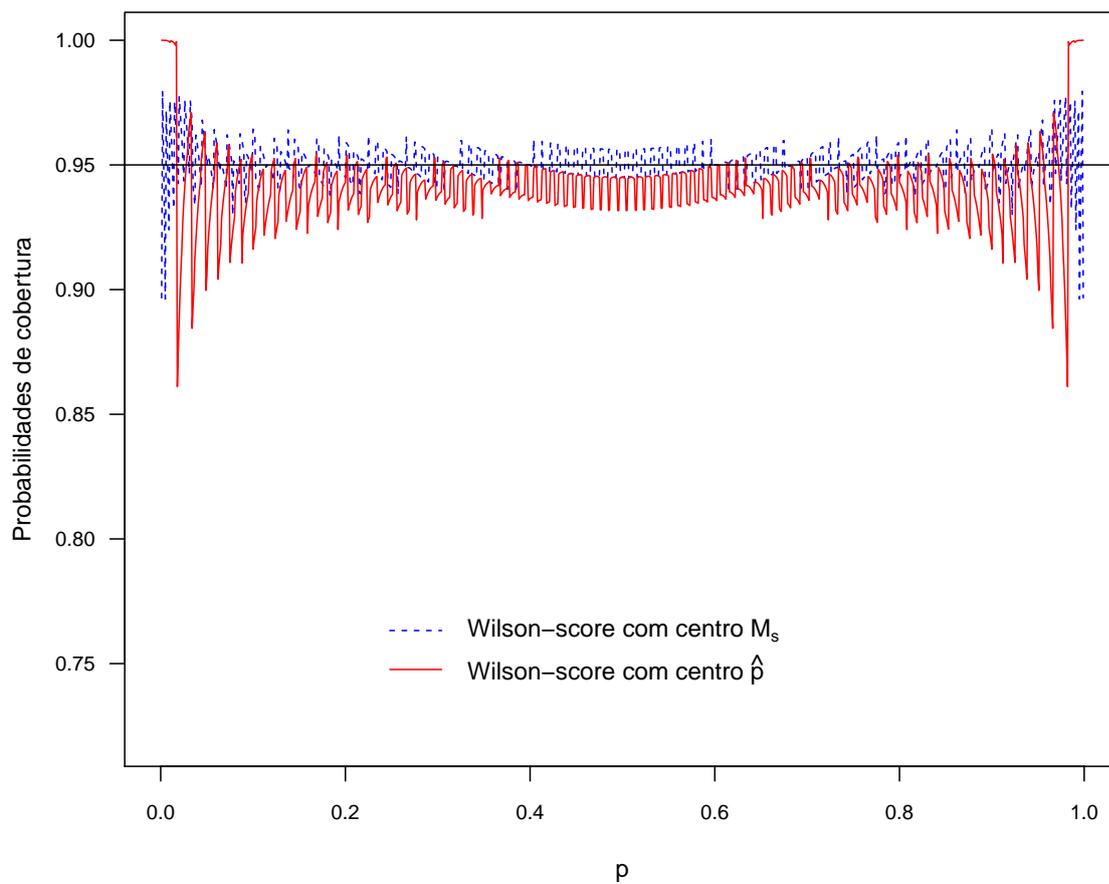


Figura A.2: Representação gráfica das probabilidades de cobertura exata do IC de Wilson-score considerando os centros M_s e \hat{p} , para $p \in]0, 1[$ e $n = 109$, ao nível de confiança 95%.

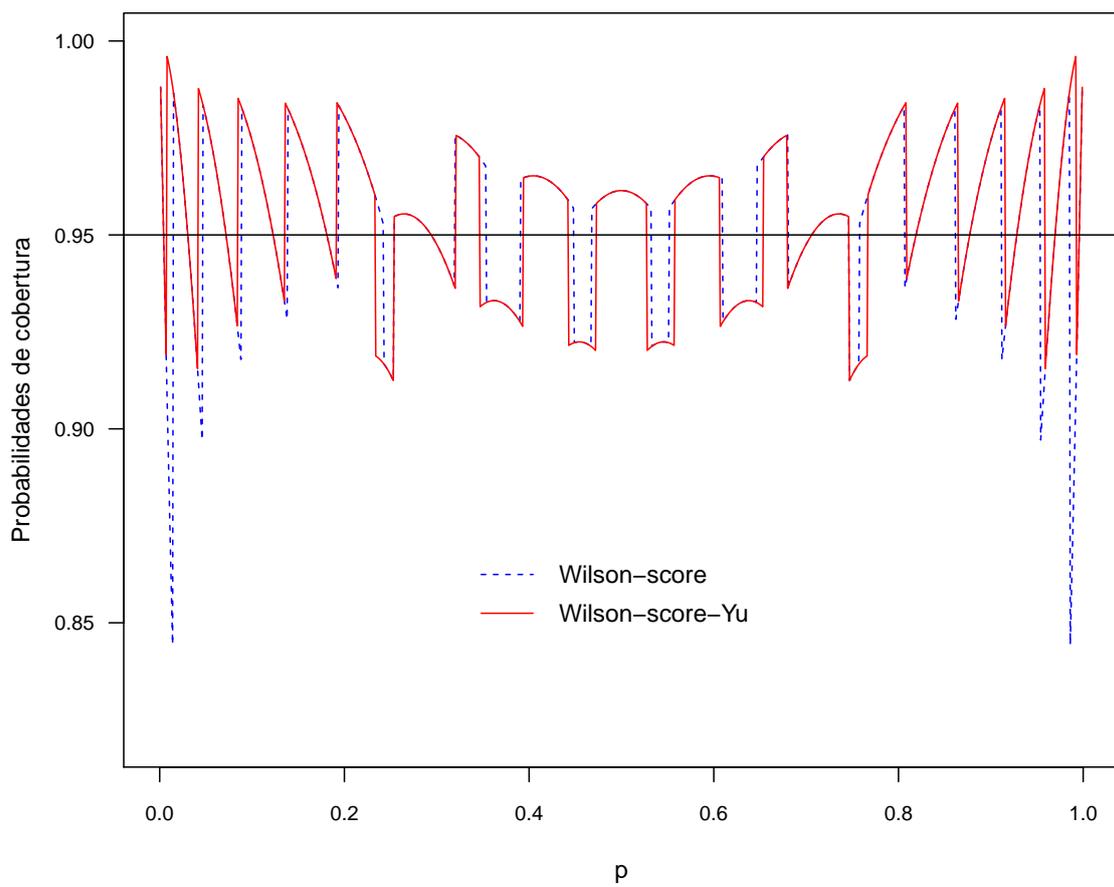


Figura A.3: Representação gráfica das probabilidades de cobertura exata dos ICs de Wilson-score e Wilson-score-Yu, para $p \in]0, 1[$, $n = 12$ e nível de confiança 95%. A flutuação das probabilidades de cobertura pode ser atribuída à diferença entre a aproximação da distribuição binomial à normal.

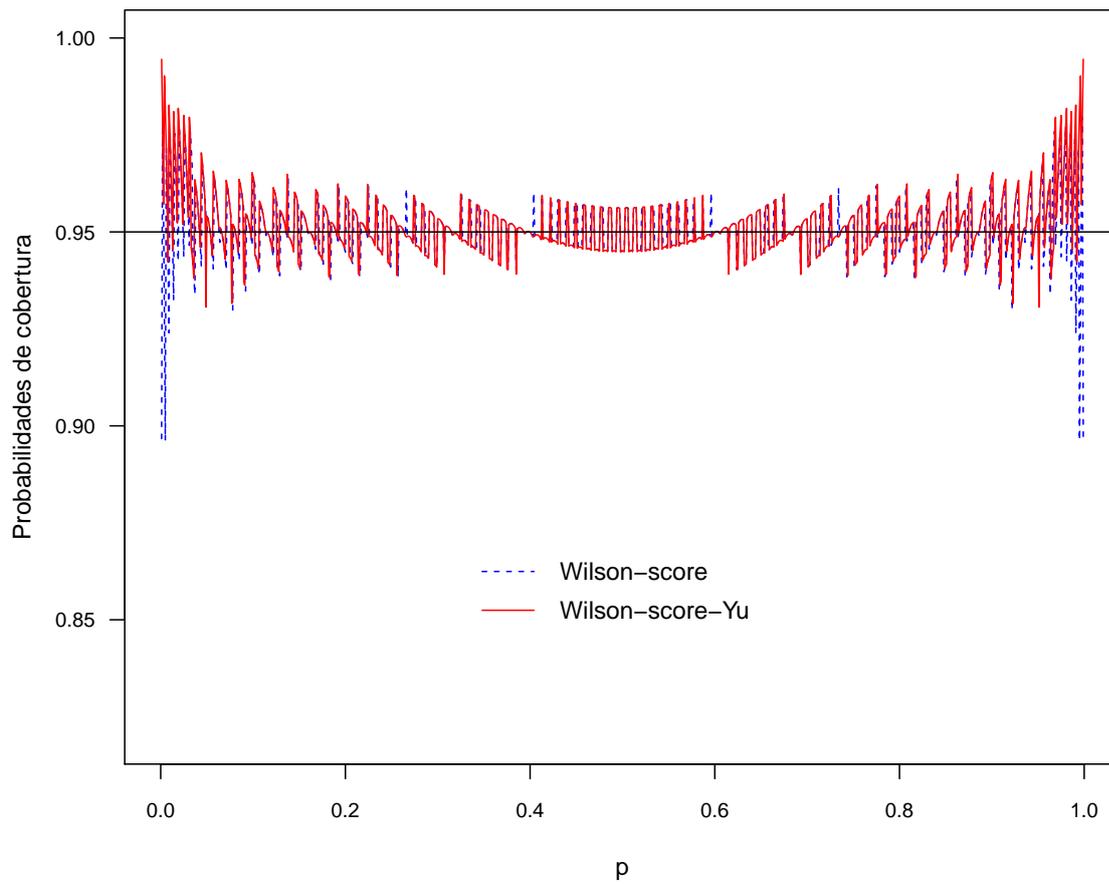


Figura A.4: Representação gráfica das probabilidades de cobertura exata dos ICs de Wilson-score e Wilson-score-Yu, para $p \in]0, 1[$, $n = 109$ e nível de confiança 95%. A flutuação das probabilidades de cobertura pode ser atribuída à diferença entre a aproximação da distribuição binomial à normal.

Apêndice B

Tabelas de resultados

Tabela B.1: Resultados das medidas de avaliação para os métodos de Newcombe-Zou, Peskun e score, variante-1, para $k = 3$. Nível de confiança $1 - \alpha = 95\%$.

Método: score $1 - \alpha = 95\%$	Newcombe-Zou (variante-1)							Peskun (variante-1)							score (variante-1)						
	R _{mean}	R _{min}	R _{93%}	L _{mean}	MNR _{mean}	DNR _{mean}	Q _{mean}	R _{mean}	R _{min}	R _{93%}	L _{mean}	MNR _{mean}	DNR _{mean}	Q _{mean}	R _{mean}	R _{min}	R _{93%}	L _{mean}	MNR _{mean}	DNR _{mean}	Q _{mean}
$n_1/n_2/n_3$	(%)	(%)	(%)		(%)	(%)		(%)	(%)	(%)		(%)	(%)		(%)	(%)	(%)		(%)	(%)	
$\beta_i = (1/3, 1/3, 1/3)$																					
10/10/10	94.6	00.0	19.8	0.26	0.52	4.91	0.096	97.2	00.0	5.5	0.30	0.41	2.34	0.148	95.9	00.0	7.4	0.28	0.68	3.43	0.165
30/30/30	95.0	36.9	8.9	0.16	1.08	3.90	0.217	97.3	36.9	1.6	0.19	0.74	1.96	0.274	95.4	66.6	2.1	0.16	1.40	3.25	0.301
30/10/10	94.6	00.0	20.0	0.23	0.70	4.74	0.128	97.6	87.7	0.9	0.28	0.48	1.88	0.205	95.7	00.0	7.8	0.24	0.81	3.45	0.190
30/20/10	94.7	00.0	16.7	0.21	0.83	4.49	0.157	97.5	88.1	0.8	0.25	0.57	1.88	0.232	95.6	44.6	5.3	0.22	1.00	3.43	0.225
$\beta_i = (1, 1, -1)$																					
10/10/10	94.5	25.9	20.8	0.79	0.52	4.94	0.095	97.2	59.9	5.6	0.91	0.41	2.35	0.147	95.9	59.9	7.6	0.83	0.67	3.43	0.164
30/30/30	95.0	63.5	9.4	0.49	1.08	3.91	0.216	97.3	79.2	1.7	0.56	0.74	1.98	0.273	95.3	79.2	2.4	0.49	1.39	3.26	0.300
30/10/10	94.5	31.8	21.2	0.70	0.68	4.85	0.123	97.6	86.3	1.0	0.83	0.48	1.92	0.199	95.7	65.6	7.9	0.73	0.79	3.52	0.184
30/20/10	94.6	49.8	17.8	0.63	0.82	4.56	0.152	97.5	89.0	0.8	0.74	0.56	1.91	0.226	95.5	69.8	5.6	0.65	0.98	3.49	0.219
$\beta_i = (1, -1/2, -1/2)$																					
10/10/10	94.3	00.0	21.1	0.55	0.49	5.18	0.087	97.4	62.7	2.7	0.64	0.40	2.18	0.154	95.6	52.3	8.7	0.58	0.59	3.78	0.135
30/30/30	94.9	54.2	9.5	0.34	1.04	4.08	0.203	97.4	89.9	0.2	0.40	0.74	1.98	0.273	95.3	75.1	2.4	0.35	1.24	3.46	0.264
30/10/10	94.8	21.2	16.0	0.43	0.89	4.29	0.172	97.2	59.5	3.0	0.49	0.58	2.14	0.212	95.7	54.8	4.8	0.44	1.08	3.19	0.252
30/20/10	94.9	29.2	14.1	0.40	0.93	4.21	0.182	97.3	74.6	2.0	0.46	0.63	2.05	0.234	95.6	65.7	4.0	0.41	1.14	3.27	0.259
$\beta_i = (-1, 1/2, 2)$																					
10/10/10	94.1	00.0	21.8	1.03	0.47	5.41	0.080	97.4	88.5	0.7	1.20	0.40	2.13	0.157	95.4	49.1	11.1	1.07	0.54	4.09	0.116
30/30/30	94.8	57.8	10.4	0.64	1.02	4.20	0.195	97.4	94.3	0.0	0.74	0.74	1.86	0.285	95.2	78.5	3.6	0.65	1.16	3.62	0.243
30/10/10	94.0	17.8	22.5	0.96	0.55	5.48	0.091	97.7	94.2	0.0	1.16	0.46	1.86	0.197	94.9	51.4	14.4	0.98	0.59	4.51	0.116
30/20/10	93.9	36.9	23.5	0.95	0.56	5.56	0.092	97.7	94.7	0.0	1.16	0.47	1.81	0.206	94.7	63.0	16.9	0.96	0.60	4.68	0.114
$\beta_i = (-2, 1, 2)$																					
10/10/10	94.4	00.0	21.1	1.37	0.50	5.06	0.089	97.3	54.2	3.6	1.57	0.40	2.22	0.153	95.8	52.3	8.4	1.43	0.62	3.58	0.148
30/30/30	95.0	55.6	9.4	0.85	1.05	3.98	0.209	97.3	87.3	0.4	0.97	0.74	1.90	0.280	95.4	73.0	2.4	0.85	1.34	3.31	0.289
30/10/10	94.6	17.8	18.4	1.16	0.76	4.68	0.140	97.5	88.1	0.9	1.36	0.53	1.92	0.218	95.6	51.4	6.3	1.20	0.89	3.54	0.200
30/20/10	94.5	30.7	18.4	1.12	0.56	5.56	0.092	97.6	92.7	0.0	1.32	0.56	1.82	0.236	95.4	57.9	7.1	1.15	0.94	3.66	0.204
$\beta_i = (1/3, 1/2, 3)$																					
10/10/10	93.3	00.0	24.3	1.35	0.43	6.26	0.064	97.5	93.4	0.0	1.60	0.37	2.11	0.150	94.1	00.0	21.9	1.36	0.43	5.44	0.074
30/30/30	94.3	00.0	13.1	0.84	0.99	4.73	0.173	97.4	94.0	0.0	0.99	0.75	1.87	0.285	94.6	00.0	10.7	0.84	1.00	4.36	0.187
30/10/10	93.2	00.0	24.3	1.34	0.43	6.33	0.064	97.7	94.4	0.0	1.66	0.37	1.91	0.162	94.0	00.0	22.4	1.35	0.44	5.58	0.073
30/20/10	93.1	00.0	25.2	1.33	0.43	6.43	0.063	97.7	94.7	0.0	1.67	0.37	1.88	0.166	93.7	00.0	24.4	1.34	0.44	5.88	0.069

Tabela B.2: Resultados das medidas de avaliação para os métodos de Newcombe-Zou, Peskun e score, variante-2, para $k = 3$. Nível de confiança $1 - \alpha = 95\%$.

Método: score	Newcombe-Zou (variante-2)							Peskun (variante-2)							score (variante-2)							
	$1 - \alpha = 95\%$	R _{mean}	R _{min}	R _{93%}	L _{mean}	MNR _{mean}	DNR _{mean}	Q _{mean}	R _{mean}	R _{min}	R _{93%}	L _{mean}	MNR _{mean}	DNR _{mean}	Q _{mean}	R _{mean}	R _{min}	R _{93%}	L _{mean}	MNR _{mean}	DNR _{mean}	Q _{mean}
$n_1/n_2/n_3$	(%)	(%)	(%)		(%)	(%)		(%)	(%)	(%)		(%)	(%)		(%)	(%)	(%)		(%)	(%)		
$\beta_i = (1/3, 1/3, 1/3)$																						
10/10/10	94.6	0.0	19.2	0.26	0.54	4.83	0.100	97.2	0.0	5.2	0.30	0.43	2.36	0.153	95.9	0.0	6.8	0.28	0.71	3.38	0.173	
30/30/30	95.0	36.9	8.4	0.16	1.10	3.86	0.222	97.3	36.9	1.4	0.19	0.76	1.95	0.279	95.4	74.0	1.9	0.16	1.43	3.22	0.307	
30/10/10	94.6	0.0	19.4	0.23	0.71	4.66	0.133	97.6	87.7	0.7	0.28	0.50	1.87	0.211	95.8	0.0	7.2	0.24	0.83	3.40	0.197	
30/20/10	94.7	0.0	16.0	0.21	0.85	4.43	0.161	97.6	88.5	0.6	0.25	0.58	1.86	0.238	95.6	44.6	4.9	0.22	1.02	3.39	0.232	
$\beta_i = (1, 1, -1)$																						
10/10/10	94.6	26.9	20.2	0.79	0.54	4.87	0.100	97.2	59.9	4.9	0.91	0.42	2.35	0.153	95.9	59.9	6.8	0.83	0.70	3.39	0.172	
30/30/30	95.0	63.6	8.9	0.49	1.10	3.87	0.221	97.3	79.2	1.5	0.56	0.76	1.97	0.278	95.3	79.2	2.1	0.49	1.42	3.23	0.306	
30/10/10	94.5	31.8	20.5	0.70	0.70	4.77	0.128	97.6	86.3	0.7	0.83	0.49	1.90	0.205	95.7	65.6	7.4	0.73	0.82	3.47	0.191	
30/20/10	94.7	49.8	17.0	0.63	0.83	4.49	0.156	97.5	89.0	0.6	0.74	0.57	1.90	0.232	95.6	69.8	5.08	0.65	1.00	3.44	0.226	
$\beta_i = (1, -1/2, -1/2)$																						
10/10/10	94.4	0.0	20.5	0.56	0.51	5.08	0.091	97.4	71.7	2.3	0.64	0.41	2.18	0.159	95.7	53.6	8.0	0.58	0.61	3.73	0.141	
30/30/30	94.9	54.2	8.9	0.34	1.05	4.04	0.207	97.4	89.9	0.1	0.40	0.75	1.87	0.287	95.3	75.1	2.1	0.35	1.27	3.42	0.270	
30/10/10	94.9	21.2	15.3	0.43	0.91	4.23	0.176	97.3	59.5	2.7	0.49	0.59	2.13	0.218	95.7	54.8	4.3	0.44	1.11	3.16	0.259	
30/20/10	94.9	29.2	13.5	0.40	0.95	4.16	0.187	97.3	74.6	1.7	0.46	0.64	2.04	0.240	95.6	65.7	3.7	0.41	1.17	3.24	0.266	
$\beta_i = (-1, 1/2, 2)$																						
10/10/10	94.2	0.0	21.2	1.03	0.49	5.31	0.084	97.5	88.5	0.5	1.20	0.41	2.13	0.162	95.4	52.3	10.4	1.07	0.56	4.03	0.122	
30/30/30	94.8	58.9	9.8	0.64	1.04	4.15	0.200	97.4	93.9	0.0	0.74	0.76	1.85	0.290	95.2	78.5	3.1	0.65	1.18	3.58	0.248	
30/10/10	94.1	21.2	21.7	0.96	0.56	5.38	0.095	97.7	94.2	0.0	1.17	0.47	1.85	0.202	95.0	51.4	13.7	0.98	0.60	4.44	0.120	
30/20/10	94.0	37.1	22.8	0.95	0.58	5.45	0.096	97.7	97.7	0.0	1.16	0.48	1.80	0.211	94.8	65.2	15.8	0.96	0.61	4.60	0.118	
$\beta_i = (-2, 1, 2)$																						
10/10/10	94.5	0.0	20.4	1.37	0.51	4.96	0.094	97.4	54.2	3.2	1.57	0.42	2.23	0.158	95.8	52.3	7.7	1.43	0.65	3.53	0.155	
30/30/30	95.0	55.6	8.7	0.85	1.07	3.94	0.214	97.4	87.3	0.3	0.97	0.75	1.88	0.285	95.4	73.0	2.1	0.85	1.37	3.27	0.295	
30/10/10	94.6	17.8	17.7	1.16	0.78	4.60	0.145	97.5	88.1	0.6	1.36	0.55	1.91	0.223	95.6	51.4	5.8	1.20	0.91	3.50	0.206	
30/20/10	94.6	32.9	17.5	1.12	0.83	4.62	0.152	97.6	92.7	0.0	1.33	0.58	1.81	0.242	95.4	61.0	6.4	1.15	0.96	3.61	0.210	
$\beta_i = (1/3, 1/2, 3)$																						
10/10/10	93.4	0.0	23.6	1.35	0.44	6.14	0.067	97.5	93.4	0.0	1.61	0.38	2.11	0.154	94.2	0.0	20.9	1.36	0.45	5.32	0.078	
30/30/30	94.3	0.0	12.5	0.84	1.00	4.65	0.177	97.4	94.0	0.0	0.99	0.76	1.87	0.288	94.7	0.0	9.9	0.84	1.02	4.29	0.192	
30/10/10	93.4	0.0	23.3	1.34	0.44	6.20	0.067	97.7	94.4	0.0	1.66	0.38	1.91	0.166	94.1	0.0	21.6	1.35	0.45	5.45	0.076	
30/20/10	93.3	0.0	24.3	1.33	0.45	6.29	0.066	97.7	94.7	0.0	1.67	0.38	1.87	0.170	93.8	0.0	23.7	1.34	0.45	5.74	0.073	

Tabela B.3: Resultados das medidas de avaliação para os métodos de Newcombe-Zou, Peskun e score, variante-3, para $k = 3$. Nível de confiança $1 - \alpha = 95\%$.

Método: score	Newcombe-Zou (variante-3)							Peskun (variante-3)							score (variante-3)							
$1 - \alpha = 95\%$	R _{mean}	R _{min}	R _{93%}	L _{mean}	MNR _{mean}	DNR _{mean}	Q _{mean}	R _{mean}	R _{min}	R _{93%}	L _{mean}	MNR _{mean}	DNR _{mean}	Q _{mean}	R _{mean}	R _{min}	R _{93%}	L _{mean}	MNR _{mean}	DNR _{mean}	Q _{mean}	
$n_1/n_2/n_3$	(%)	(%)	(%)		(%)	(%)		(%)	(%)	(%)		(%)	(%)		(%)	(%)	(%)		(%)	(%)		
$\beta_i = (1/3, 1/3, 1/3)$																						
10/10/10	95.3	0.0	18.2	0.28	0.27	4.44	0.057	97.5	0.0	5.0	0.32	0.23	2.23	0.092	96.8	0.0	6.4	0.30	0.29	2.96	0.090	
30/30/30	95.3	36.9	8.0	0.17	0.93	3.76	0.199	97.4	36.9	1.2	0.19	0.67	1.94	0.257	95.8	74.0	1.6	0.17	1.15	3.09	0.271	
30/10/10	95.1	0.0	18.3	0.25	0.47	4.40	0.097	97.9	87.7	0.7	0.29	0.34	1.77	0.160	96.4	0.0	6.9	0.26	0.48	3.11	0.134	
30/20/10	95.1	0.0	15.3	0.22	0.63	4.24	0.129	97.8	88.5	0.6	0.26	0.44	1.80	0.197	96.1	44.6	4.8	0.23	0.70	3.17	0.180	
$\beta_i = (1, 1, -1)$																						
10/10/10	95.2	26.9	19.1	0.84	0.27	4.49	0.058	97.6	59.9	4.8	0.96	0.23	2.22	0.092	96.7	59.9	6.5	0.89	0.30	2.97	0.091	
30/30/30	95.3	63.6	8.3	0.50	0.93	3.78	0.198	97.4	79.2	1.3	0.57	0.67	1.96	0.256	95.7	79.2	1.8	0.51	1.15	3.11	0.269	
30/10/10	95.0	31.8	19.2	0.74	0.46	4.51	0.092	97.9	86.3	0.7	0.86	0.33	1.81	0.155	96.3	65.6	7.0	0.77	0.47	3.18	0.129	
30/20/10	95.1	49.8	16.2	0.66	0.61	4.30	0.125	97.7	89.0	0.6	0.77	0.43	1.84	0.191	96.1	69.8	4.9	0.68	0.68	3.22	0.174	
$\beta_i = (1, -1/2, -1/2)$																						
10/10/10	95.1	0.0	19.2	0.59	0.27	4.65	0.054	97.7	71.7	2.2	0.67	0.23	2.04	0.101	96.5	61.7	7.8	0.54	0.28	3.26	0.080	
30/30/30	95.1	54.2	8.5	0.35	0.92	3.93	0.190	97.5	89.9	0.1	0.40	0.69	1.85	0.271	95.6	75.1	1.8	0.36	1.07	3.30	0.244	
30/10/10	95.4	21.2	14.4	0.45	0.65	3.95	0.142	97.5	59.5	2.6	0.51	0.42	2.03	0.172	96.5	54.8	3.9	0.47	0.70	2.83	0.199	
30/20/10	95.3	29.2	12.7	0.42	0.74	3.95	0.158	97.5	74.6	1.6	0.47	0.50	1.97	0.204	96.2	65.7	3.4	0.43	0.83	2.99	0.217	
$\beta_i = (-1, 1/2, 2)$																						
10/10/10	94.8	0.0	19.5	1.09	0.26	4.90	0.050	97.8	88.5	0.5	1.26	0.23	2.00	0.105	96.1	52.3	9.2	1.13	0.28	3.58	0.071	
30/30/30	95.0	58.9	9.0	0.65	0.92	4.06	0.185	97.5	94.4	0.0	0.75	0.70	1.84	0.277	95.5	78.5	2.9	0.66	1.03	3.47	0.229	
30/10/10	94.6	21.2	19.8	1.01	0.38	5.07	0.069	97.9	94.2	0.0	1.21	0.33	1.77	0.157	95.5	51.4	12.2	1.03	0.39	4.09	0.088	
30/20/10	94.3	37.1	21.6	0.99	0.41	5.25	0.072	97.9	94.9	0.0	1.20	0.36	1.75	0.170	95.2	65.2	14.4	1.00	0.43	4.39	0.089	
$\beta_i = (-2, 1, 2)$																						
10/10/10	95.2	0.0	18.5	1.45	0.27	4.56	0.055	97.7	54.2	3.1	1.65	0.23	2.10	0.098	96.6	52.3	7.2	1.53	0.29	3.12	0.084	
30/30/30	95.2	55.6	8.2	0.86	0.92	3.86	0.192	97.4	87.3	0.3	0.99	0.68	1.87	0.267	95.7	73.0	1.8	0.88	1.11	3.18	0.259	
30/10/10	95.1	17.8	17.0	1.22	0.54	4.31	0.111	97.8	88.1	0.6	1.42	0.39	1.81	0.177	96.2	51.4	5.7	1.26	0.58	3.17	0.155	
30/20/10	95.0	32.9	16.7	1.16	0.62	4.42	0.123	97.8	92.7	0.0	1.37	0.45	1.75	0.203	95.9	61.0	6.0	1.20	0.69	3.40	0.168	
$\beta_i = (1/3, 1/2, 3)$																						
10/10/10	94.0	0.0	20.7	1.41	0.24	5.76	0.040	97.7	93.4	0.0	1.66	0.23	2.03	0.101	94.8	0.0	17.3	1.43	0.24	4.92	0.047	
30/30/30	94.5	0.0	11.9	0.86	0.94	4.57	0.170	97.4	95.1	0.0	1.00	0.73	1.85	0.283	94.8	0.0	9.0	0.86	0.95	4.20	0.184	
30/10/10	93.8	0.0	21.4	1.40	0.25	5.95	0.041	97.9	94.4	0.0	1.71	0.24	1.86	0.113	94.6	0.0	18.9	1.41	0.25	5.17	0.047	
30/20/10	93.6	0.0	23.3	1.38	0.27	6.15	0.041	97.9	94.7	0.0	1.71	0.25	1.85	0.120	94.1	0.0	22.5	1.39	0.27	5.59	0.046	

Tabela B.4: Resultados das medidas de avaliação para os métodos de Newcombe-Zou, Peskun e score, variante-4, para $k = 3$. Nível de confiança $1 - \alpha = 95\%$.

Método: score	Newcombe-Zou (variante-4)							Peskun (variante-4)							score (variante-4)							
	$1 - \alpha = 95\%$	R _{mean}	R _{min}	R _{93%}	L _{mean}	MNR _{mean}	DNR _{mean}	Q _{mean}	R _{mean}	R _{min}	R _{93%}	L _{mean}	MNR _{mean}	DNR _{mean}	Q _{mean}	R _{mean}	R _{min}	R _{93%}	L _{mean}	MNR _{mean}	DNR _{mean}	Q _{mean}
$n_1/n_2/n_3$	(%)	(%)	(%)		(%)	(%)		(%)	(%)	(%)		(%)	(%)		(%)	(%)	(%)		(%)	(%)		
$\beta_i = (1/3, 1/3, 1/3)$																						
10/10/10	95.3	0.0	18.2	0.28	0.27	4.44	0.057	97.5	0.0	5.0	0.32	0.23	2.23	0.092	96.8	0.0	6.4	0.30	0.29	2.96	0.090	
30/30/30	95.3	36.9	8.0	0.17	0.93	3.76	0.199	97.4	36.9	1.2	0.19	0.67	1.94	0.257	95.8	74.0	1.6	0.17	1.15	3.09	0.271	
30/10/10	94.7	0.0	21.9	0.25	0.49	4.81	0.092	97.7	83.2	1.6	0.28	0.33	1.92	0.148	96.1	0.0	10.7	0.26	0.49	3.40	0.127	
30/20/10	94.6	0.0	21.0	0.22	0.69	4.71	0.128	97.6	85.2	1.5	0.25	0.45	1.98	0.185	95.7	42.7	9.4	0.23	0.77	3.53	0.178	
$\beta_i = (1, 1, -1)$																						
10/10/10	95.2	26.9	19.1	0.84	0.27	4.49	0.058	97.6	59.9	4.8	0.96	0.23	2.22	0.092	96.7	59.9	6.5	0.89	0.30	2.97	0.091	
30/30/30	95.3	63.6	8.3	0.50	0.93	3.78	0.198	97.4	79.2	1.3	0.57	0.67	1.96	0.256	95.7	79.2	1.8	0.51	1.15	3.11	0.269	
30/10/10	94.6	27.8	23.1	0.74	0.47	4.96	0.086	97.7	86.0	1.8	0.85	0.33	1.97	0.142	96.0	61.8	11.4	0.77	0.48	3.51	0.120	
30/20/10	94.5	44.7	22.0	0.66	0.67	4.80	0.122	97.5	85.3	1.7	0.75	0.44	2.02	0.178	95.7	69.6	9.9	0.68	0.74	3.60	0.171	
$\beta_i = (1, -1/2, -1/2)$																						
10/10/10	94.0	0.0	26.5	0.58	0.24	5.72	0.040	97.3	53.6	5.4	0.66	0.20	2.52	0.075	95.7	52.3	16.0	0.61	0.26	4.04	0.061	
30/30/30	94.5	47.4	17.5	0.35	0.81	4.68	0.148	97.3	86.6	0.5	0.40	0.62	2.08	0.231	95.1	71.0	7.4	0.35	0.94	3.95	0.193	
30/10/10	95.4	21.2	14.0	0.45	0.62	3.95	0.136	97.6	66.6	2.6	0.51	0.41	2.02	0.170	96.5	54.8	3.9	0.47	0.67	2.84	0.192	
30/20/10	95.2	29.2	14.8	0.42	0.69	4.15	0.143	97.5	70.5	2.0	0.47	0.48	2.05	0.191	96.1	65.7	4.8	0.43	0.77	3.15	0.197	
$\beta_i = (-1, 1/2, 2)$																						
10/10/10	92.8	0.0	32.3	1.07	0.20	7.01	0.027	97.0	70.8	5.9	1.21	0.18	2.79	0.060	94.6	41.5	23.9	1.11	0.22	5.19	0.040	
30/30/30	93.8	44.8	23.9	0.65	0.73	5.44	0.118	97.2	92.2	0.0	0.74	0.58	2.20	0.210	94.5	67.0	16.2	0.66	0.81	4.65	0.149	
30/10/10	90.6	12.1	41.0	0.98	0.31	9.13	0.033	97.1	88.8	1.3	1.13	0.25	2.60	0.088	92.1	17.8	37.8	0.99	0.33	7.59	0.042	
30/20/10	89.5	11.8	43.6	0.95	0.34	10.17	0.032	97.1	91.3	0.2	1.11	0.27	2.61	0.094	90.8	15.2	41.5	0.97	0.36	8.79	0.040	
$\beta_i = (-2, 1, 2)$																						
10/10/10	94.7	0.0	22.3	1.44	0.24	5.07	0.046	97.5	52.7	4.7	1.63	0.21	2.34	0.081	96.3	52.3	10.9	1.52	0.26	3.46	0.070	
30/30/30	95.0	48.1	12.2	0.86	0.86	4.15	0.171	97.4	81.1	0.6	0.98	0.64	2.00	0.242	95.6	72.9	4.3	0.87	1.02	3.41	0.231	
30/10/10	94.2	17.8	25.5	1.20	0.58	5.17	0.101	97.5	81.8	2.4	1.38	0.38	2.11	0.151	95.5	46.3	14.3	1.25	0.63	3.82	0.142	
30/20/10	93.5	22.0	30.8	1.14	0.70	5.80	0.108	97.4	86.0	1.4	1.32	0.43	2.16	0.166	94.7	50.3	21.4	1.18	0.79	4.49	0.149	
$\beta_i = (1/3, 1/2, 3)$																						
10/10/10	87.0	0.0	44.3	1.36	0.10	12.92	0.008	96.3	81.7	7.2	1.53	0.09	3.59	0.026	88.2	0.0	43.0	1.37	0.10	11.75	0.009	
30/30/30	90.5	0.0	35.7	0.85	0.54	8.98	0.057	97.0	94.9	0.0	0.97	0.46	2.57	0.153	91.1	0.0	35.0	0.86	0.55	8.36	0.062	
30/10/10	86.2	0.0	45.4	0.86	0.10	13.73	0.007	96.9	91.6	0.1	1.56	0.10	2.96	0.032	87.2	0.0	44.4	1.36	0.10	12.73	0.008	
30/20/10	84.9	0.0	45.5	1.33	0.11	15.04	0.007	96.9	91.8	0.1	1.55	0.10	2.95	0.034	85.4	0.0	44.5	1.33	0.11	14.44	0.008	

Tabela B.5: Resultados das medidas de avaliação para as variantes-0, 1, 2 do método de Wald, para $k = 3$. Nível de confiança $1 - \alpha = 90\%$.

Método: Wald	variante-0							variante-1							variante-2							
	$1 - \alpha = 90\%$	R _{mean}	R _{min}	R _{88%}	L _{mean}	MNR _{mean}	DNR _{mean}	Q _{mean}	R _{mean}	R _{min}	R _{88%}	L _{mean}	MNR _{mean}	DNR _{mean}	Q _{mean}	R _{mean}	R _{min}	R _{88%}	L _{mean}	MNR _{mean}	DNR _{mean}	Q _{mean}
$n_1/n_2/n_3$	(%)	(%)	(%)		(%)	(%)		(%)	(%)	(%)		(%)	(%)		(%)	(%)	(%)		(%)	(%)		
$\beta_i = (1/3, 1/3, 1/3)$																						
10/10/10	86.2	27.9	90.3	0.23	7.99	5.79	0.580	91.1	83.3	1.4	0.23	2.84	6.06	0.320	90.3	85.0	2.9	0.23	3.90	5.80	0.402	
30/30/30	88.9	58.4	6.0	0.14	6.15	4.99	0.552	90.4	87.5	0.0	0.14	3.85	5.77	0.400	90.1	88.0	0.0	0.14	4.46	5.47	0.449	
30/10/10	86.3	47.6	98.5	0.20	7.95	5.78	0.579	91.0	86.3	0.2	0.21	3.17	5.85	0.351	90.2	84.8	0.5	0.21	4.14	5.65	0.423	
30/20/10	86.9	51.4	90.2	0.18	7.56	5.55	0.577	90.8	85.2	0.1	0.18	3.41	5.79	0.370	90.1	84.7	0.7	0.18	4.29	5.56	0.435	
$\beta_i = (1, 1, -1)$																						
10/10/10	86.2	27.9	90.0	0.69	8.03	5.76	0.582	91.1	84.3	1.6	0.70	2.83	6.09	0.317	90.3	84.2	3.3	0.70	3.88	5.82	0.400	
30/30/30	88.9	60.9	6.3	0.41	6.17	4.98	0.553	90.4	87.7	0.1	0.42	3.84	5.78	0.399	90.1	87.8	0.1	0.41	4.44	5.48	0.448	
30/10/10	86.3	46.0	98.5	0.61	8.04	5.70	0.585	91.0	83.9	0.2	0.62	3.14	5.90	0.347	90.2	84.2	0.5	0.62	4.14	5.66	0.422	
30/20/10	86.9	51.2	90.2	0.54	7.64	5.49	0.582	90.8	85.2	0.1	0.55	3.38	5.81	0.368	90.1	82.7	0.6	0.55	4.28	5.57	0.435	
$\beta_i = (1, -1/2, -1/2)$																						
10/10/10	85.1	27.3	98.0	0.48	9.37	5.49	0.631	91.2	86.0	1.1	0.49	3.18	5.67	0.359	90.2	82.0	6.9	0.49	4.35	5.41	0.446	
30/30/30	88.5	47.6	11.0	0.29	6.82	4.69	0.592	90.4	88.0	0.0	0.29	4.12	5.47	0.430	90.0	82.1	0.0	0.29	4.81	5.17	0.482	
30/10/10	87.4	46.2	73.8	0.37	7.01	5.60	0.556	90.8	85.4	0.4	0.37	3.47	5.73	0.377	90.2	85.6	0.3	0.37	4.26	5.53	0.435	
30/20/10	87.8	51.3	47.3	0.34	6.88	5.35	0.563	90.7	86.3	0.1	0.34	3.66	5.68	0.392	90.1	82.4	0.2	0.34	4.41	5.44	0.448	
$\beta_i = (-1, 1/2, 2)$																						
10/10/10	84.1	27.4	99.3	0.89	10.85	5.08	0.681	91.2	82.2	0.9	0.92	3.45	5.36	0.391	90.1	81.3	11.6	0.91	4.77	5.09	0.484	
30/30/30	88.1	51.0	24.3	0.54	7.43	4.43	0.626	90.4	87.5	0.0	0.54	4.36	5.21	0.456	90.0	87.1	0.0	0.54	5.12	4.90	0.511	
30/10/10	83.0	34.3	98.1	0.82	12.44	4.60	0.730	91.2	84.5	1.7	0.86	3.82	4.96	0.435	90.1	79.6	34.0	0.85	5.24	4.71	0.526	
30/20/10	82.5	27.3	97.3	0.81	13.04	4.50	0.744	91.2	83.6	2.9	0.84	3.91	4.87	0.446	90.0	79.8	42.8	0.84	5.36	4.63	0.536	
$\beta_i = (-2, 1, 2)$																						
10/10/10	85.7	27.4	98.4	1.18	8.42	5.90	0.588	91.1	83.8	0.5	1.21	2.92	5.98	0.328	90.2	82.4	1.4	1.20	4.00	5.75	0.410	
30/30/30	88.7	57.4	7.0	0.71	6.34	4.97	0.560	90.4	87.3	0.0	0.72	3.91	5.71	0.406	90.0	88.2	0.0	0.72	4.54	5.42	0.456	
30/10/10	86.0	46.2	96.1	1.00	8.30	5.67	0.594	91.0	84.6	0.3	1.02	3.33	5.71	0.368	90.2	84.6	1.9	1.02	4.31	5.51	0.439	
30/20/10	85.8	50.3	93.6	0.96	8.55	5.63	0.603	90.9	84.5	0.3	0.98	3.47	5.62	0.382	90.1	84.1	3.0	0.98	4.46	5.44	0.450	
$\beta_i = (1/3, 1/2, 3)$																						
10/10/10	79.6	17.9	96.9	1.14	16.37	4.03	0.802	91.3	83.1	22.4	1.21	4.24	4.42	0.490	89.9	74.5	43.9	1.20	5.91	4.17	0.586	
30/30/30	86.3	37.5	57.0	0.71	10.00	3.67	0.731	90.6	86.4	0.1	0.72	5.01	4.36	0.535	89.9	82.1	1.7	0.72	6.01	4.09	0.595	
30/10/10	79.1	15.4	95.5	1.13	16.93	4.02	0.808	91.3	82.5	24.9	1.21	4.28	4.39	0.493	89.9	74.4	43.9	1.20	5.96	4.15	0.589	
30/20/10	78.2	15.0	89.7	1.12	17.89	3.90	0.821	91.3	81.9	28.7	1.20	4.34	4.35	0.499	89.8	76.1	43.4	1.19	6.04	4.12	0.594	

Tabela B.6: Resultados das medidas de avaliação para as variantes-0, 1, 2 do método de Wald, para $k = 4$. Nível de confiança $1 - \alpha = 90\%$.

Método: Wald	variante-0							variante-1							variante-2						
	R_{mean}	R_{min}	$R_{88\%}$	L_{mean}	MNR_{mean}	DNR_{mean}	Q_{mean}	R_{mean}	R_{min}	$R_{88\%}$	L_{mean}	MNR_{mean}	DNR_{mean}	Q_{mean}	R_{mean}	R_{min}	$R_{88\%}$	L_{mean}	MNR_{mean}	DNR_{mean}	Q_{mean}
$1 - \alpha = 90\%$	(%)	(%)	(%)		(%)	(%)		(%)	(%)	(%)		(%)	(%)		(%)	(%)	(%)		(%)	(%)	
$n_1/n_2/n_3/n_4$																					
$\beta_i = (1/4, 1/4, 1/4/1/4)$																					
10/10/10/10	86.9	60.0	94.2	0.20	7.25	5.87	0.553	90.6	86.3	0.5	0.20	3.39	6.00	0.361	89.8	86.8	1.0	0.20	4.30	5.85	0.424
20/20/20/20	88.5	73.8	8.2	0.14	6.23	5.25	0.542	90.3	87.9	0.0	0.15	3.93	5.78	0.405	89.9	87.8	0.0	0.15	4.54	5.57	0.449
20/20/10/10	87.3	68.4	96.4	0.17	7.06	5.68	0.554	90.5	87.3	0.0	0.18	3.67	5.85	0.385	89.8	86.1	0.1	0.18	4.48	5.72	0.439
20/15/10/5	84.7	52.0	99.4	0.20	8.65	6.64	0.566	90.8	85.7	0.4	0.20	3.36	5.84	0.366	89.8	83.1	15.9	0.20	4.40	5.85	0.429
$\beta_i = (-1, 1, -1, 1)$																					
10/10/10/10	86.9	61.7	94.4	0.79	7.25	5.86	0.553	90.6	86.2	0.5	0.81	3.39	6.00	0.361	89.8	86.2	1.3	0.80	4.29	5.86	0.423
20/20/20/20	88.5	77.3	7.7	0.58	6.21	5.26	0.542	90.3	87.7	0.0	0.58	3.93	5.78	0.404	89.9	87.9	0.0	0.58	4.55	5.58	0.449
20/20/10/10	87.3	75.4	96.1	0.69	7.03	5.70	0.552	90.5	87.4	0.1	0.70	3.67	5.85	0.385	89.8	87.6	0.1	0.70	4.48	5.72	0.439
20/15/10/5	84.7	63.0	99.2	0.79	8.59	6.68	0.563	90.8	86.2	0.4	0.81	3.36	5.83	0.365	89.8	80.2	15.9	0.81	4.39	5.85	0.429
$\beta_i = (1/3, 1/3, 1/3, 1)$																					
10/10/10/10	84.7	55.0	99.4	0.45	10.35	4.96	0.676	90.5	83.8	3.5	0.46	4.33	5.19	0.454	89.4	76.5	36.3	0.46	5.60	5.03	0.527
20/20/20/20	87.4	72.2	75.5	0.33	8.06	4.51	0.641	90.2	87.6	0.0	0.33	4.74	5.05	0.484	89.6	86.7	0.3	0.33	5.58	4.84	0.536
20/20/10/10	83.9	57.4	99.0	0.43	11.32	4.75	0.705	90.4	81.5	5.5	0.44	4.61	4.97	0.481	89.0	75.9	58.7	0.57	5.96	4.81	0.553
20/15/10/5	75.5	41.7	99.5	0.52	18.79	5.70	0.767	91.0	80.4	40.2	0.58	3.98	5.06	0.440	89.0	75.9	58.7	0.57	5.94	5.09	0.539
$\beta_i = (-3, -1, 1, 3)$																					
10/10/10/10	85.8	52.6	99.7	1.76	8.29	5.95	0.582	90.5	85.5	0.2	1.79	3.70	5.79	0.390	89.6	85.4	1.1	1.79	4.73	5.70	0.454
20/20/20/20	88.0	73.9	31.3	1.29	6.84	5.17	0.569	90.2	88.0	0.0	1.30	4.19	5.59	0.428	89.7	87.7	0.0	1.29	4.88	5.41	0.474
20/20/10/10	86.2	63.6	98.0	1.54	8.14	5.64	0.591	90.4	84.7	0.3	1.56	3.98	5.63	0.414	89.5	84.5	4.4	1.56	4.93	5.53	0.472
20/15/10/5	80.4	43.4	98.6	1.81	12.28	7.32	0.626	90.9	82.0	33.3	1.92	3.60	5.51	0.395	89.3	78.4	53.6	1.91	4.97	5.69	0.466
$\beta_i = (1/6, 1/3, 1/2, 3)$																					
10/10/10/10	79.7	32.0	98.2	1.14	16.27	4.02	0.802	90.4	78.9	39.1	1.21	5.39	4.23	0.560	88.8	73.4	53.7	1.20	7.14	4.08	0.637
20/20/20/20	84.7	42.8	95.2	0.85	11.60	3.69	0.759	90.1	81.6	5.4	0.87	5.73	4.13	0.581	89.1	77.9	25.1	0.87	6.92	3.94	0.637
20/20/10/10	79.3	24.7	96.7	1.14	16.75	4.00	0.807	90.4	78.7	39.4	1.20	5.43	4.21	0.563	88.7	72.7	52.6	1.19	7.20	4.06	0.639
20/15/10/5	68.3	13.0	100.0	1.39	26.67	5.03	0.841	90.8	78.6	38.9	1.63	4.53	4.65	0.494	88.4	65.7	53.7	1.61	6.91	4.64	0.598
$\beta_i = (-1/2, 1/2, 1, 4)$																					
10/10/10/10	81.5	37.8	99.6	1.58	14.25	4.23	0.771	90.4	79.9	32.2	1.66	5.13	4.44	0.537	89.0	75.3	62.8	1.64	6.76	4.28	0.613
20/20/20/20	85.8	58.1	96.9	1.17	10.36	3.88	0.727	90.2	85.6	0.9	1.19	5.48	4.36	0.557	89.3	81.4	8.1	1.19	6.57	4.16	0.612
20/20/10/10	81.0	37.7	99.0	1.57	14.78	4.21	0.778	90.4	79.7	36.1	1.64	5.20	4.39	0.542	88.9	75.2	61.2	1.63	6.86	4.23	0.619
20/15/10/5	70.7	21.2	99.9	1.92	24.26	5.06	0.827	90.9	79.8	39.1	2.20	4.43	4.68	0.486	88.6	69.4	56.6	2.18	6.76	4.64	0.593

Tabela B.7: Resultados das medidas de avaliação para as variantes-3,4 do método de Wald, para $k = 3$. Nível de confiança $1 - \alpha = 90\%$. A distância d , definida por (3.46), destina-se a diferenciar sumariamente o desempenho das variantes-3,4. O valor de d é o mesmo para todos os casos onde os n_i 's são iguais.

Método: Wald		variant-3							variant-4						
$1 - \alpha = 90\%$		R _{mean}	R _{min}	R _{SS%}	L _{mean}	MNR _{mean}	DNR _{mean}	Q _{mean}	R _{mean}	R _{min}	R _{SS%}	L _{mean}	MNR _{mean}	DNR _{mean}	Q _{mean}
$n_1/n_2/n_3$	d	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
$\beta_i = (1/3, 1/3, 1/3)$															
10/10/10	(0.00)	93.2	86.1	0.8	0.25	1.86	4.98	0.272	93.2	86.1	0.8	0.25	1.86	4.98	0.272
30/30/30		90.9	88.0	0.0	0.14	3.80	5.32	0.417	90.9	88.0	0.0	0.14	3.80	5.32	0.417
30/10/10	(0.23)	92.7	87.3	0.0	0.22	2.33	4.95	0.320	92.8	87.1	0.0	0.22	2.21	5.03	0.305
30/20/10	(0.27)	92.2	87.0	0.0	0.19	2.79	5.05	0.356	92.2	87.2	0.0	0.19	2.68	5.16	0.342
$\beta_i = (1, 1, -1)$															
10/10/10	(0.00)	93.1	85.4	0.9	0.76	1.85	5.01	0.270	93.1	85.4	0.9	0.76	1.85	5.01	0.270
30/30/30		90.9	87.9	0.0	0.42	3.79	5.33	0.415	90.9	87.9	0.0	0.42	3.79	5.33	0.415
30/10/10	(0.23)	92.7	85.6	0.1	0.66	2.30	5.01	0.315	92.7	86.6	0.0	0.66	2.17	5.10	0.299
30/20/10	(0.27)	92.2	84.9	0.0	0.58	2.77	5.07	0.353	92.1	87.3	0.0	0.58	2.65	5.22	0.337
$\beta_i = (1, -1/2, -1/2)$															
10/10/10	(0.41)	93.1	87.3	0.5	0.53	2.10	4.78	0.306	93.1	84.4	0.3	0.53	1.67	5.22	0.243
30/30/30		90.9	88.5	0.0	0.30	4.07	5.05	0.447	91.0	88.2	0.0	0.30	3.48	5.51	0.387
30/10/10	(0.08)	92.3	86.6	0.0	0.39	2.85	4.80	0.373	92.4	86.6	0.0	0.40	2.80	4.84	0.367
30/20/10	(0.21)	91.8	88.4	0.0	0.36	3.23	4.93	0.396	91.9	87.1	0.0	0.36	3.06	5.06	0.377
$\beta_i = (-1, 1/2, 2)$															
10/10/10	(0.53)	93.0	86.2	0.8	0.99	2.30	4.66	0.331	93.1	86.5	0.2	0.98	1.55	5.37	0.224
30/30/30		90.9	89.0	0.0	0.55	4.32	4.81	0.473	91.1	87.6	0.0	0.56	3.33	5.57	0.374
30/10/10	(0.66)	92.8	84.9	10.4	0.91	2.71	4.48	0.377	92.8	87.4	0.0	0.90	1.65	5.53	0.229
30/20/10	(0.69)	92.7	83.7	21.4	0.89	2.83	4.49	0.386	92.7	88.5	0.0	0.88	1.68	5.64	0.230
$\beta_i = (-2, 1, 2)$															
10/10/10	(0.27)	93.1	87.5	0.0	1.31	1.96	4.95	0.284	93.2	83.2	0.1	1.30	1.74	5.10	0.255
30/30/30		90.9	88.8	0.0	0.73	3.85	5.28	0.422	91.0	88.9	0.0	0.73	3.62	5.43	0.400
30/10/10	(0.37)	92.6	87.9	0.0	1.08	2.54	4.85	0.344	92.6	85.5	0.1	1.08	2.29	5.13	0.308
30/20/10	(0.44)	92.3	87.2	0.0	1.03	2.77	4.92	0.361	92.3	88.8	0.0	1.02	2.42	5.32	0.312
$\beta_i = (1/3, 1/2, 3)$															
10/10/10	(0.77)	93.0	81.8	22.7	1.29	2.97	4.04	0.424	93.3	88.8	0.0	1.28	1.32	5.41	0.196
30/30/30		91.0	87.1	0.1	0.73	4.98	4.05	0.551	91.6	88.7	0.0	0.73	3.03	5.41	0.359
30/10/10	(0.78)	92.9	81.7	23.3	1.28	3.04	4.06	0.428	93.2	88.8	0.0	1.27	1.34	5.47	0.196
30/20/10	(0.79)	93.0	81.3	23.2	1.27	3.11	4.09	0.432	93.1	88.9	0.0	1.25	1.35	5.52	0.197

Tabela B.8: Resultados das medidas de avaliação para as variantes-3,4 do método de Wald, para $k = 4$. Nível de confiança $1 - \alpha = 90\%$. A distância d , definida por (3.46), destina-se a diferenciar sumariamente o desempenho das variantes-3,4. O valor de d é o mesmo para todos os casos onde os n_i 's são iguais.

Método: Wald		variante-3							variante-4						
$1 - \alpha = 90\%$		R _{mean}	R _{min}	R _{88%}	L _{mean}	MNR _{mean}	DNR _{mean}	Q _{mean}	R _{mean}	R _{min}	R _{88%}	L _{mean}	MNR _{mean}	DNR _{mean}	Q _{mean}
$n_1/n_2/n_3/n_4$	d	(%)	(%)	(%)		(%)	(%)		(%)	(%)	(%)		(%)	(%)	
$\beta_i = (1/4, 1/4, 1/4, 1/4)$															
10/10/10/10	(0.00)	93.4	88.3	0.0	0.22	1.95	4.69	0.293	93.4	88.3	0.0	0.22	1.95	4.69	0.293
20/20/20/20		91.5	88.4	0.0	0.15	3.34	5.16	0.393	91.5	88.4	0.0	0.15	3.34	5.16	0.393
20/20/10/10	(0.17)	92.6	88.1	0.0	0.19	2.52	4.85	0.342	92.7	88.3	0.0	0.19	2.45	4.88	0.334
20/15/10/5	(0.28)	94.1	89.9	0.0	0.23	1.69	4.26	0.284	93.8	89.3	0.0	0.22	1.70	4.48	0.275
$\beta_i = (-1, 1, -1, 1)$															
10/10/10/10	(0.00)	93.4	87.6	0.0	0.89	1.94	4.70	0.292	93.4	87.6	0.0	0.89	1.94	4.70	0.292
20/20/20/20		91.5	88.1	0.0	0.61	3.34	5.17	0.392	91.5	88.1	0.0	0.61	3.34	5.17	0.392
20/20/10/10	(0.17)	92.6	88.2	0.0	0.76	2.51	4.85	0.341	92.7	88.3	0.0	0.76	2.45	4.87	0.334
20/15/10/5	(0.28)	94.1	89.9	0.0	0.90	1.68	4.25	0.284	93.8	88.7	0.0	0.89	1.69	4.46	0.275
$\beta_i = (1/3, 1/3, 1/3, 1)$															
10/10/10/10	(0.58)	93.1	87.1	2.2	0.50	2.48	4.41	0.360	93.3	87.5	0.0	0.50	1.54	5.19	0.229
20/20/20/20		91.3	88.1	0.0	0.35	4.04	4.61	0.467	91.7	88.0	0.0	0.35	2.80	5.50	0.337
20/20/10/10	(0.66)	92.7	86.9	12.1	0.47	2.82	4.43	0.389	92.9	87.5	0.0	0.47	1.63	5.46	0.230
20/15/10/5	(0.74)	94.8	87.9	0.1	0.65	1.15	4.09	0.220	94.0	88.2	0.0	0.61	0.67	5.30	0.112
$\beta_i = (-3, -1, 1, 3)$															
10/10/10/10	(0.40)	93.1	88.1	0.0	1.96	2.16	4.70	0.315	93.3	88.1	0.0	1.95	1.67	4.99	0.251
20/20/20/20		91.4	88.9	0.0	1.35	3.57	5.08	0.413	91.6	88.2	0.0	1.35	2.99	5.38	0.357
20/20/10/10	(0.45)	92.5	87.4	0.0	1.67	2.74	4.79	0.364	92.6	88.7	0.0	1.67	2.17	5.18	0.296
20/15/10/5	(0.58)	94.4	87.3	0.0	2.15	1.60	4.02	0.285	93.8	87.7	0.0	2.07	1.34	4.89	0.215
$\beta_i = (1/6, 1/3, 1/2, 3)$															
10/10/10/10	(0.82)	92.8	81.5	26.3	1.30	3.26	3.92	0.454	93.3	89.3	0.0	1.28	1.29	5.37	0.194
20/20/20/20		91.3	84.8	8.1	0.90	4.88	3.87	0.558	92.1	89.0	0.0	0.90	2.48	5.41	0.314
20/20/10/10	(0.83)	92.7	81.1	1.3	0.81	3.34	3.96	0.457	93.2	89.1	0.0	1.27	1.31	5.46	0.194
20/15/10/5	(0.84)	94.7	82.2	9.9	1.82	0.76	4.52	0.144	94.3	87.5	0.0	1.70	0.20	5.54	0.036
$\beta_i = (-1/2, 1/2, 1, 4)$															
10/10/10/10	(0.77)	92.9	84.4	25.7	1.79	3.05	4.03	0.431	93.3	88.3	0.0	1.77	1.33	5.38	0.198
20/20/20/20		91.3	86.8	0.3	1.23	4.68	4.05	0.536	92.0	88.1	0.0	1.24	2.54	5.50	0.316
20/20/10/10	(0.78)	92.8	82.7	30.3	1.76	3.16	4.08	0.437	93.1	88.6	0.0	1.74	1.36	5.51	0.198
20/15/10/5	(0.82)	94.8	85.6	6.6	2.47	0.89	4.35	0.171	94.2	90.0	0.0	2.31	0.33	5.46	0.057

Tabela B.9: Resultados das medidas de avaliação para os métodos de Newcombe-Zou, Peskun e score clássicos, para $k = 3$. Nível de confiança $1 - \alpha = 90\%$.

Método: $1 - \alpha = 90\%$	Newcombe-Zou (variante-0)							Peskun (variante-0)							score (variante-0)						
	R _{mean}	R _{min}	R _{88%}	L _{mean}	MNR _{mean}	DNR _{mean}	Q _{mean}	R _{mean}	R _{min}	R _{88%}	L _{mean}	MNR _{mean}	DNR _{mean}	Q _{mean}	R _{mean}	R _{min}	R _{88%}	L _{mean}	MNR _{mean}	DNR _{mean}	Q _{mean}
$n_1/n_2/n_3$	(%)	(%)	(%)		(%)	(%)		(%)	(%)	(%)		(%)	(%)		(%)	(%)	(%)		(%)	(%)	
$\beta_i = (1/3, 1/3, 1/3)$																					
10/10/10	90.5	84.5	9.7	0.23	3.45	6.10	0.361	93.9	83.0	1.4	0.27	2.81	3.24	0.465	88.4	83.0	37.6	0.23	5.68	5.88	0.491
30/30/30	90.2	85.6	0.5	0.14	4.09	5.72	0.417	93.9	87.0	0.2	0.16	2.90	3.18	0.477	89.6	86.8	0.5	0.14	5.08	5.34	0.488
30/10/10	90.5	86.1	0.1	0.20	3.52	5.97	0.371	94.4	86.3	0.0	0.25	2.58	3.05	0.458	89.1	84.5	7.5	0.20	5.35	5.58	0.490
30/20/10	90.4	85.9	0.0	0.18	3.67	5.88	0.384	94.3	88.1	0.0	0.22	2.64	3.08	0.462	89.7	86.7	0.2	0.18	4.85	5.44	0.471
$\beta_i = (1, 1, -1)$																					
10/10/10	90.4	84.5	10.1	0.69	3.43	6.13	0.359	93.9	83.0	1.5	0.80	2.83	3.26	0.465	88.4	82.7	38.8	0.69	5.68	5.89	0.491
30/30/30	90.2	86.5	0.5	0.41	4.08	5.73	0.416	93.9	86.6	0.2	0.48	2.92	3.18	0.478	89.6	86.6	0.5	0.41	5.08	5.34	0.487
30/10/10	90.5	85.5	0.1	0.61	3.49	6.02	0.367	94.4	87.9	0.0	0.73	2.57	3.06	0.457	89.1	84.7	7.3	0.61	5.34	5.59	0.489
30/20/10	90.4	88.4	0.0	0.55	3.64	5.92	0.381	94.3	88.0	0.0	0.65	2.65	3.10	0.460	89.7	86.3	0.2	0.55	4.83	5.45	0.470
$\beta_i = (1, -1/2, -1/2)$																					
10/10/10	90.6	84.2	1.5	0.48	3.18	6.26	0.337	94.1	86.9	0.2	0.57	2.55	3.34	0.433	89.9	84.2	3.4	0.49	4.25	5.88	0.420
30/30/30	90.2	88.2	0.0	0.29	3.96	5.79	0.406	94.1	88.3	0.0	0.34	2.74	3.20	0.461	89.7	87.6	0.2	0.29	4.93	5.39	0.477
30/10/10	90.3	87.3	0.1	0.37	3.87	5.81	0.400	93.9	86.8	0.0	0.43	2.89	3.25	0.471	88.8	84.6	11.8	0.37	5.47	5.69	0.490
30/20/10	90.3	88.2	0.0	0.34	3.90	5.78	0.403	93.9	87.5	0.0	0.40	2.85	3.22	0.469	89.2	85.8	1.9	0.34	5.28	5.51	0.489
$\beta_i = (-1, 1/2, 2)$																					
10/10/10	90.7	87.5	0.1	0.90	3.04	6.29	0.326	94.2	87.4	0.0	1.07	2.41	3.43	0.413	90.4	86.1	0.5	0.90	3.72	5.91	0.386
30/30/30	90.3	88.7	0.0	0.54	3.88	5.81	0.401	94.1	88.7	0.0	0.64	2.67	3.23	0.452	89.9	88.1	0.0	0.54	4.60	5.46	0.457
30/10/10	90.7	87.2	0.0	0.83	2.99	6.27	0.323	94.4	88.9	0.0	1.04	2.24	3.34	0.402	90.8	86.1	0.1	0.84	3.26	5.93	0.355
30/20/10	90.8	87.1	0.0	0.82	2.96	6.26	0.321	94.5	88.9	0.0	1.03	2.20	3.31	0.399	90.9	87.1	0.1	0.82	3.17	5.90	0.349
$\beta_i = (-2, 1, 2)$																					
10/10/10	90.5	86.8	1.8	1.19	3.30	6.17	0.348	94.1	86.7	0.1	1.40	2.68	3.27	0.451	89.0	84.2	19.7	1.19	5.36	5.61	0.489
30/30/30	90.2	88.3	0.0	0.71	4.02	5.74	0.412	94.0	88.3	0.0	0.83	2.83	3.15	0.473	89.6	87.1	0.2	0.71	5.06	5.33	0.487
30/10/10	90.5	87.5	0.0	1.00	3.51	5.97	0.370	94.2	86.9	0.0	1.21	2.61	3.15	0.453	90.0	85.9	0.2	1.01	4.51	5.54	0.449
30/20/10	90.6	87.4	0.0	0.96	3.48	5.95	0.369	94.3	89.2	0.0	1.17	2.54	3.12	0.448	90.3	87.1	0.1	0.97	4.24	5.42	0.439
$\beta_i = (1/3, 1/2, 3)$																					
10/10/10	90.9	86.9	0.7	1.16	2.82	6.31	0.309	94.2	87.7	0.0	1.43	2.14	3.67	0.369	91.0	84.5	1.2	1.17	2.89	6.16	0.320
30/30/30	90.4	88.3	0.0	0.71	3.74	5.84	0.390	94.1	89.3	0.0	0.85	2.51	3.37	0.427	90.5	88.3	0.0	0.71	0.0383	0.0568	0.403
30/10/10	90.9	86.5	2.0	1.16	2.81	6.29	0.309	94.5	88.8	0.0	1.48	2.05	3.47	0.371	91.0	85.8	2.2	1.16	2.87	6.15	0.318
30/20/10	90.9	86.4	5.3	1.14	2.80	6.27	0.309	94.5	88.8	0.0	1.49	2.02	3.45	0.370	91.0	86.4	5.4	1.15	2.83	6.15	0.315

Tabela B.10: Resultados das medidas de avaliação para os métodos de Newcombe-Zou, Peskun e score clássicos, para $k = 4$. Nível de confiança $1 - \alpha = 90\%$.

Método:	Newcombe-Zou (variante-0)							Peskun (variante-0)							score (variante-0)						
	R _{mean}	R _{min}	R _{88%}	L _{mean}	MNR _{mean}	DNR _{mean}	Q _{mean}	R _{mean}	R _{min}	R _{88%}	L _{mean}	MNR _{mean}	DNR _{mean}	Q _{mean}	R _{mean}	R _{min}	R _{88%}	L _{mean}	MNR _{mean}	DNR _{mean}	Q _{mean}
$1 - \alpha = 90\%$	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
$n_1/n_2/n_3/n_4$	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
$\beta_i = (1/4, 1/4, 1/4/1/4)$																					
10/10/10/10	90.3	84.7	8.0	0.20	3.63	6.07	0.374	94.4	86.0	0.3	0.24	2.62	2.95	0.470	88.1	82.5	44.4	0.20	5.91	5.98	0.497
20/20/20/20	90.2	86.1	0.8	0.15	4.00	5.80	0.408	94.4	86.9	0.0	0.17	2.68	2.90	0.480	89.2	85.7	0.9	0.14	5.30	5.46	0.492
20/20/10/10	90.3	87.3	0.5	0.17	3.74	5.94	0.387	94.6	88.2	0.0	0.21	2.54	2.88	0.469	88.6	85.7	9.7	0.17	5.61	5.75	0.494
20/15/10/5	90.5	87.6	2.6	0.20	3.46	6.04	0.364	94.7	89.5	0.0	0.25	2.42	2.86	0.457	89.7	85.4	2.2	0.20	4.71	5.61	0.457
$\beta_i = (-1, 1, -1, 1)$																					
10/10/10/10	90.3	85.0	7.5	0.80	3.63	6.06	0.375	94.4	86.2	0.3	0.96	2.61	2.96	0.469	88.1	82.5	44.4	0.79	5.91	5.98	0.497
20/20/20/20	90.2	86.7	0.9	0.58	4.00	5.80	0.408	94.4	87.8	0.0	0.69	2.67	2.89	0.480	89.2	85.7	0.9	0.58	5.30	5.46	0.492
20/20/10/10	90.3	87.2	0.5	0.70	3.75	5.92	0.387	94.6	88.1	0.0	0.84	2.55	2.87	0.470	88.6	86.3	9.6	0.69	5.62	5.74	0.495
20/15/10/5	90.5	87.6	2.7	0.80	3.47	6.02	0.366	94.7	88.6	0.0	0.99	2.42	2.86	0.459	89.7	86.3	2.2	0.81	4.73	5.60	0.458
$\beta_i = (1/3, 1/3, 1/3, 1)$																					
10/10/10/10	90.6	87.4	0.1	0.45	3.12	6.31	0.331	94.5	88.2	0.0	0.55	2.28	3.23	0.414	90.2	87.8	0.1	0.46	90.25	7.00	0.878
20/20/20/20	90.4	88.6	0.0	0.33	3.67	5.97	0.380	94.4	89.7	0.0	1.10	2.35	3.25	0.420	90.0	88.6	0.0	0.33	4.39	5.60	0.439
20/20/10/10	90.7	88.5	0.0	0.43	3.05	6.29	0.326	94.6	89.1	0.0	0.54	2.18	3.18	0.406	90.6	88.1	0.0	0.44	3.45	5.91	0.369
20/15/10/5	91.1	85.9	1.8	0.55	2.23	6.66	0.251	94.8	86.4	0.0	0.74	1.81	3.37	0.349	91.3	85.1	2.8	0.55	2.37	6.28	0.274
$\beta_i = (-3, -1, 1, 3)$																					
10/10/10/10	90.5	87.1	0.2	1.77	3.29	6.17	0.348	94.5	88.5	0.0	2.14	2.45	3.02	0.449	89.1	85.9	10.4	1.77	5.35	5.58	0.489
20/20/20/20	90.3	87.8	0.0	1.29	3.79	5.89	0.391	94.5	89.0	0.0	1.54	2.55	2.94	0.464	89.4	87.8	0.1	1.29	5.17	5.41	0.489
20/20/10/10	90.5	87.8	0.0	1.55	3.45	6.05	0.363	94.6	89.4	0.0	1.89	2.43	2.97	0.450	89.9	88.0	0.0	1.55	4.61	5.52	0.455
20/15/10/5	90.9	87.5	0.0	1.86	2.90	6.22	0.318	94.8	89.1	0.0	2.41	2.18	3.06	0.416	91.0	86.2	0.3	1.89	3.37	5.60	0.376
$\beta_i = (1/6, 1/3, 1/2, 3)$																					
10/10/10/10	90.9	86.7	0.7	1.16	2.81	6.32	0.307	94.4	89.1	0.0	1.47	2.06	3.52	0.369	91.0	86.1	0.9	1.17	2.88	6.15	0.319
20/20/20/20	90.6	87.8	0.0	0.86	3.44	6.00	0.365	94.4	89.0	0.0	1.06	2.31	3.32	0.410	90.6	87.6	0.0	0.86	3.53	5.82	0.377
20/20/10/10	90.9	86.4	1.5	1.16	2.80	6.31	0.307	94.6	89.0	0.0	1.50	2.01	3.41	0.371	91.0	86.4	1.7	1.16	2.86	6.15	0.317
20/15/10/5	91.4	83.3	15.4	1.51	1.92	6.68	0.223	94.8	83.4	11.3	2.12	1.57	3.60	0.304	91.5	83.3	15.4	1.51	1.94	6.56	0.228
$\beta_i = (-1/2, 1/2, 1, 4)$																					
10/10/10/10	90.8	87.2	0.0	1.61	2.87	6.36	0.311	94.4	89.2	0.0	2.00	2.10	3.46	0.378	90.9	87.2	0.1	1.62	3.03	6.10	0.332
20/20/20/20	90.5	88.8	0.0	1.18	3.48	6.01	0.367	94.4	89.5	0.0	1.44	2.34	3.27	0.417	90.6	88.5	0.0	1.18	3.69	5.76	0.390
20/20/10/10	90.8	87.0	0.2	1.59	2.85	6.33	0.310	94.6	89.3	0.0	2.04	2.04	3.35	0.378	90.9	86.7	0.4	1.60	2.99	6.10	0.329
20/15/10/5	91.3	83.6	14.0	2.06	1.95	6.73	0.225	94.8	83.9	7.3	2.85	1.61	3.56	0.311	91.5	83.6	14.0	2.07	2.00	6.52	0.235

Tabela B.11: Resultados das medidas de avaliação para o método de Wilson score-Yu (variante-0), para $k = 3$ e $k = 4$. Nível de confiança $1 - \alpha = 90\%$.

Método: $1 - \alpha = 90\%$	Wilson score-Yu (variante-0) ($k = 3$)							$1 - \alpha = 90\%$	Wilson score-Yu (variante-0) ($k = 4$)						
	R _{mean}	R _{min}	R _{88%}	L _{mean}	MNR _{mean}	DNR _{mean}	Q _{mean}		R _{mean}	R _{min}	R _{88%}	L _{mean}	MNR _{mean}	DNR _{mean}	Q _{mean}
$n_1/n_2/n_3$	(%)	(%)	(%)		(%)	(%)		$n_1/n_2/n_3/n_4$	(%)	(%)	(%)		(%)	(%)	
$\beta_i = (1/3, 1/3, 1/3)$								$\beta_i = (1/4, 1/4, 1/4, 1/4)$							
10/10/10	90.3	80.6	11.0	0.23	3.50	6.20	0.361	10/10/10/10	90.2	84.7	8.7	0.20	3.68	6.16	0.374
30/30/30	90.1	82.2	0.7	0.14	4.13	5.77	0.417	20/20/20/20	90.1	86.0	1.0	0.14	4.04	5.86	0.408
30/10/10	90.4	85.7	0.3	0.20	3.57	6.07	0.371	20/20/10/10	90.2	87.2	0.7	0.17	3.79	6.02	0.386
30/20/10	90.3	85.9	0.1	0.18	3.72	5.96	0.384	20/15/10/5	90.4	87.5	3.3	0.20	3.51	6.13	0.364
$\beta_i = (1, 1, -1)$								$\beta_i = (-1, 1, -1, 1)$							
10/10/10	90.3	83.7	11.1	0.69	3.48	6.23	0.358	10/10/10/10	90.2	84.7	8.3	0.80	3.68	6.15	0.374
30/30/30	90.1	86.5	0.7	0.41	4.11	5.77	0.416	20/20/20/20	90.1	86.4	1.2	0.58	4.04	5.86	0.408
30/10/10	90.3	85.0	0.3	0.61	3.54	6.12	0.366	20/20/10/10	90.2	87.2	0.7	0.70	3.79	6.01	0.387
30/20/10	90.3	87.0	0.1	0.54	3.69	6.01	0.380	20/15/10/5	90.4	86.6	3.3	0.80	3.52	6.11	0.365
$\beta_i = (1, -1/2, -1/2)$								$\beta_i = (1/3, 1/3, 1/3, 1)$							
10/10/10	90.4	83.5	2.2	0.48	3.23	6.38	0.336	10/10/10/10	90.4	86.6	0.5	0.45	3.17	6.44	0.330
30/30/30	90.2	88.2	0.0	0.29	4.00	5.85	0.406	20/20/20/20	90.2	86.9	0.0	0.33	3.71	6.06	0.380
30/10/10	90.2	82.2	0.5	0.37	3.92	5.89	0.400	20/20/10/10	90.5	86.2	0.0	0.43	3.09	6.44	0.324
30/20/10	90.2	84.2	0.1	0.34	3.94	5.86	0.402	20/15/10/5	90.9	85.9	2.2	0.54	2.26	6.87	0.248
$\beta_i = (-1, 1/2, 2)$								$\beta_i = (-3, -1, 1, 3)$							
10/10/10	90.5	84.7	0.2	0.89	3.09	6.43	0.325	10/10/10/10	90.4	85.9	0.4	1.76	3.34	6.28	0.347
30/30/30	90.2	87.1	0.0	0.54	3.92	5.87	0.400	20/20/20/20	90.2	84.8	0.0	1.28	3.83	5.96	0.391
30/10/10	90.5	82.8	0.2	0.83	3.04	6.44	0.320	20/20/10/10	90.4	86.9	0.0	1.54	3.50	6.15	0.362
30/20/10	90.5	83.1	0.1	0.81	3.01	6.45	0.318	20/15/10/5	90.7	87.3	0.1	1.85	2.94	6.36	0.317
$\beta_i = (-2, 1, 2)$								$\beta_i = (1/6, 1/3, 1/2, 3)$							
10/10/10	90.4	82.6	2.5	1.19	3.35	6.28	0.348	10/10/10/10	90.5	84.8	1.8	1.16	2.85	6.60	0.302
30/30/30	90.2	88.1	0.0	0.71	4.06	5.79	0.412	20/20/20/20	90.3	84.8	0.3	0.85	3.48	6.18	0.360
30/10/10	90.4	84.5	0.1	1.00	3.55	6.08	0.369	20/20/10/10	90.6	84.4	2.7	1.15	2.85	6.59	0.301
30/20/10	90.4	86.0	0.0	0.96	3.53	6.05	0.368	20/15/10/5	91.0	82.9	18.9	1.50	1.96	6.99	0.219
$\beta_i = (1/3, 1/2, 3)$								$\beta_i = (-1/2, 1/2, 1, 4)$							
10/10/10	90.5	83.8	2.1	1.16	2.87	6.59	0.304	10/10/10/10	90.5	85.8	0.4	1.60	2.91	6.57	0.307
30/30/30	90.3	83.8	0.1	0.71	3.77	5.97	0.387	20/20/20/20	90.3	84.7	0.1	1.17	3.53	6.15	0.365
30/10/10	90.5	83.6	3.3	1.15	2.86	6.59	0.303	20/20/10/10	90.5	86.1	0.8	1.58	2.89	6.57	0.306
30/20/10	90.6	83.5	7.8	1.14	2.85	6.60	0.301	20/15/10/5	91.0	83.6	15.0	2.04	2.00	7.01	0.222

Tabela B.12: Resultados das medidas de avaliação para as variantes-0, 1, 2 do método de Wald, para $k = 3$. Nível de confiança $1 - \alpha = 99\%$.

Método: Wald	variante-0							variante-1							variante-2							
	$1 - \alpha = 99\%$	R _{mean}	R _{min}	R _{97%}	L _{mean}	MNR _{mean}	DNR _{mean}	Q _{mean}	R _{mean}	R _{min}	R _{97%}	L _{mean}	MNR _{mean}	DNR _{mean}	Q _{mean}	R _{mean}	R _{min}	R _{97%}	L _{mean}	MNR _{mean}	DNR _{mean}	Q _{mean}
$n_1/n_2/n_3$	(%)	(%)	(%)		(%)	(%)		(%)	(%)	(%)		(%)	(%)		(%)	(%)	(%)		(%)	(%)		
$\beta_i = (1/3, 1/3, 1/3)$																						
10/10/10	96.7	28.2	29.8	0.36	2.27	0.98	0.697	99.1	96.1	0.0	0.36	0.32	0.62	0.342	99.3	96.9	0.0	0.36	0.12	0.61	0.166	
30/30/30	98.4	63.1	1.5	0.22	1.01	0.54	0.651	99.0	98.0	0.0	0.22	1.01	0.54	0.651	99.1	98.0	0.0	0.22	0.28	0.62	0.309	
30/10/10	96.7	47.8	41.2	0.32	2.29	1.02	0.690	99.0	96.0	0.0	0.32	0.39	0.62	0.387	99.2	97.4	0.0	0.32	0.17	0.59	0.222	
30/20/10	97.1	52.1	29.0	0.28	1.95	0.93	0.676	99.0	96.0	0.0	0.29	0.43	0.61	0.412	99.2	97.3	0.0	0.29	0.21	0.59	0.260	
$\beta_i = (1, 1, -1)$																						
10/10/10	96.7	28.2	30.7	1.07	2.30	0.96	0.705	99.1	96.3	0.0	1.09	0.32	0.62	0.340	99.3	96.3	0.1	1.09	0.12	0.62	0.165	
30/30/30	98.4	63.1	1.6	0.65	1.03	0.54	0.655	99.0	98.2	0.0	0.65	0.44	0.56	0.437	99.1	98.0	0.0	0.65	0.27	0.62	0.307	
30/10/10	96.6	47.8	41.8	0.95	2.36	1.00	0.702	99.0	96.1	0.0	0.97	0.39	0.62	0.385	99.2	96.7	0.0	0.96	0.17	0.60	0.218	
30/20/10	97.1	52.1	29.7	0.85	2.00	0.91	0.687	99.0	93.3	0.0	0.86	0.43	0.61	0.413	99.2	96.5	0.0	0.86	0.21	0.60	0.256	
$\beta_i = (1, -1/2, -1/2)$																						
10/10/10	95.6	28.2	86.2	0.75	3.23	1.17	0.735	98.9	95.3	0.2	0.77	0.47	0.62	0.433	99.2	97.3	0.0	0.77	0.18	0.58	0.240	
30/30/30	98.1	63.0	3.7	0.45	1.37	0.52	0.726	98.9	94.3	0.0	0.46	0.57	0.51	0.527	99.1	97.9	0.0	0.46	0.36	0.55	0.392	
30/10/10	97.6	47.8	12.1	0.58	1.53	0.87	0.639	99.0	96.2	0.0	0.58	0.40	0.56	0.417	99.2	97.5	0.0	0.58	0.21	0.58	0.269	
30/20/10	97.8	52.1	10.0	0.53	1.47	0.75	0.662	99.0	96.2	0.0	0.54	0.45	0.56	0.445	99.2	97.8	0.0	0.54	0.25	0.58	0.302	
$\beta_i = (-1, 1/2, 2)$																						
10/10/10	94.3	28.2	95.9	1.38	4.65	1.07	0.813	98.8	93.0	0.6	1.43	0.60	0.63	0.489	99.2	96.2	0.0	1.43	0.23	0.57	0.289	
30/30/30	97.7	63.1	11.4	0.85	1.79	0.48	0.789	98.8	96.1	0.0	0.85	0.69	0.47	0.595	99.1	98.1	0.0	0.85	0.43	0.51	0.458	
30/10/10	93.0	47.8	94.1	1.28	6.04	0.95	0.864	98.6	93.0	2.2	1.34	0.78	0.63	0.552	99.1	96.2	0.0	1.34	0.32	0.55	0.368	
30/20/10	92.4	51.3	94.0	1.26	6.68	0.95	0.876	98.5	94.5	4.0	1.32	0.83	0.64	0.566	99.1	97.0	0.0	1.32	0.34	0.55	0.384	
$\beta_i = (-2, 1, 2)$																						
10/10/10	96.1	28.2	53.5	1.84	2.69	1.16	0.699	99.0	95.8	0.0	1.89	0.38	0.63	0.375	99.3	96.6	0.0	1.88	0.15	0.60	0.197	
30/30/30	98.3	63.1	2.8	1.12	1.15	0.57	0.667	99.0	96.5	0.0	1.12	0.48	0.56	0.460	99.1	98.1	0.0	1.12	0.30	0.60	0.331	
30/10/10	96.4	47.8	60.7	1.56	2.48	1.13	0.687	98.9	95.8	0.1	1.59	0.46	0.62	0.422	99.2	96.2	0.0	1.59	0.21	0.58	0.270	
30/20/10	96.1	52.1	72.5	1.50	2.70	1.23	0.687	98.9	95.8	0.2	1.53	0.51	0.64	0.443	99.2	97.6	0.0	1.53	0.24	0.57	0.297	
$\beta_i = (1/3, 1/2, 3)$																						
10/10/10	88.8	28.2	98.5	1.76	10.45	0.77	0.932	98.4	93.7	19.8	1.88	1.08	0.56	0.657	99.1	97.0	0.0	1.89	0.42	0.52	0.450	
30/30/30	95.7	41.5	42.0	1.11	3.95	0.36	0.917	98.5	95.0	0.5	1.12	1.11	0.36	0.753	99.0	97.9	0.0	1.13	0.65	0.38	0.631	
30/10/10	88.0	18.0	98.3	1.74	11.18	0.77	0.935	98.3	93.7	21.2	1.87	1.10	0.56	0.662	99.1	96.9	0.0	1.88	0.43	0.51	0.456	
30/20/10	86.9	20.9	95.3	1.72	12.35	0.72	0.945	98.3	93.8	23.2	1.86	1.14	0.56	0.669	99.0	96.6	0.0	1.87	0.45	0.51	0.466	

Tabela B.13: Resultados das medidas de avaliação para as variantes-0, 1, 2 do método de Wald, para $k = 4$. Nível de confiança $1 - \alpha = 99\%$.

Método: Wald	variante-0							variante-1							variante-2						
	R_{mean}	R_{min}	$R_{97\%}$	L_{mean}	MNR_{mean}	DNR_{mean}	Q_{mean}	R_{mean}	R_{min}	$R_{97\%}$	L_{mean}	MNR_{mean}	DNR_{mean}	Q_{mean}	R_{mean}	R_{min}	$R_{97\%}$	L_{mean}	MNR_{mean}	DNR_{mean}	Q_{mean}
$1 - \alpha = 99\%$	(%)	(%)	(%)		(%)	(%)		(%)	(%)	(%)		(%)	(%)		(%)	(%)	(%)		(%)	(%)	
$n_1/n_2/n_3/n_4$																					
$\beta_i = (1/4, 1/4, 1/4, 1/4)$																					
10/10/10/10	97.5	68.9	9.9	0.31	1.58	0.91	0.636	99.0	98.0	0.0	0.32	0.40	0.63	0.385	99.2	97.6	0.0	0.32	0.18	0.60	0.231
20/20/20/20	98.4	89.4	0.7	0.23	1.01	0.62	0.620	99.0	98.4	0.0	0.23	0.45	0.59	0.433	99.1	98.2	0.0	0.23	0.28	0.61	0.313
20/20/10/10	97.6	81.0	8.8	0.27	1.50	0.85	0.636	98.9	98.0	0.0	0.28	0.45	0.63	0.415	99.2	98.1	0.0	0.28	0.23	0.60	0.278
20/15/10/5	95.9	68.1	71.5	0.31	2.55	1.53	0.625	98.9	94.6	0.1	0.32	0.43	0.68	0.386	99.2	97.5	0.0	0.32	0.18	0.58	0.241
$\beta_i = (-1, 1, -1, 1)$																					
10/10/10/10	97.5	69.0	10.1	1.24	1.58	0.91	0.636	99.0	98.0	0.0	1.26	0.40	0.63	0.386	99.2	97.5	0.0	1.26	0.18	0.60	0.230
20/20/20/20	98.4	89.1	0.8	0.91	1.01	0.62	0.620	99.0	98.3	0.0	0.91	0.45	0.59	0.432	99.1	98.0	0.0	0.91	0.28	0.61	0.313
20/20/10/10	97.7	79.4	8.8	1.09	1.49	0.86	0.633	98.9	97.1	0.0	1.10	0.44	0.63	0.415	99.2	98.0	0.0	1.10	0.23	0.60	0.277
20/15/10/5	95.9	70.8	71.8	1.23	2.54	1.54	0.622	98.9	95.6	0.1	1.27	2.54	1.54	0.622	99.2	96.8	0.0	1.27	0.18	0.58	0.241
$\beta_i = (1/3, 1/3, 1/3, 1)$																					
10/10/10/10	95.1	68.9	91.8	0.70	3.92	0.94	0.806	98.5	94.4	1.1	0.72	0.86	0.65	0.568	99.0	96.6	0.0	0.72	0.39	0.59	0.399
20/20/20/20	97.3	81.0	26.2	0.52	2.16	0.55	0.798	98.6	95.4	0.0	0.52	0.86	0.51	0.628	99.0	96.2	0.0	0.52	0.52	0.51	0.505
20/20/10/10	94.2	66.4	92.9	0.67	4.83	0.96	0.834	98.3	93.9	4.4	0.69	1.02	0.66	0.605	98.9	96.7	0.0	0.69	0.47	0.59	0.446
20/15/10/5	85.7	46.6	94.3	0.81	12.02	2.24	0.843	98.1	92.1	27.3	0.90	0.86	1.06	0.448	99.0	94.1	8.4	0.90	0.27	0.73	0.272
$\beta_i = (-3, -1, 1, 3)$																					
10/10/10/10	96.3	61.5	54.6	2.75	2.54	1.18	0.683	98.8	96.3	0.0	2.81	0.57	0.67	0.460	99.1	97.5	0.0	2.81	0.26	0.60	0.302
20/20/20/20	97.9	75.3	10.3	2.01	1.45	0.69	0.678	98.8	97.6	0.0	2.03	0.59	0.59	0.501	99.1	97.8	0.0	2.03	0.36	0.59	0.380
20/20/10/10	96.5	73.4	48.4	2.40	2.36	1.10	0.681	98.7	95.0	0.4	2.45	0.63	0.67	0.485	99.1	97.2	0.0	2.45	0.32	0.60	0.351
20/15/10/5	91.5	55.2	87.5	2.83	5.58	2.93	0.656	98.5	91.8	18.1	3.01	0.65	0.87	0.428	99.1	94.0	0.6	3.01	0.26	0.61	0.300
$\beta_i = (1/6, 1/3, 1/2, 3)$																					
10/10/10/10	89.0	40.5	98.5	1.77	10.30	0.75	0.932	97.8	91.7	35.9	1.88	1.62	0.59	0.734	98.7	95.1	4.5	1.90	0.73	0.54	0.573
20/20/20/20	94.1	47.7	62.3	1.33	5.45	0.43	0.926	98.1	92.6	11.2	1.36	1.54	0.41	0.792	98.7	95.4	0.2	1.37	0.89	0.41	0.684
20/20/10/10	88.3	34.9	98.4	1.76	10.90	0.75	0.935	97.8	91.7	36.2	1.87	1.65	0.59	0.738	98.7	95.1	6.2	1.89	0.74	0.54	0.578
20/15/10/5	75.8	19.4	99.4	2.06	22.84	1.34	0.945	97.7	90.2	27.3	2.45	1.28	0.99	0.566	98.9	93.4	11.3	2.49	0.31	0.83	0.271
$\beta_i = (-1/2, 1/2, 1, 4)$																					
10/10/10/10	91.3	38.6	98.1	2.47	7.90	0.80	0.908	98.0	91.7	28.6	2.59	1.41	0.60	0.701	98.8	95.0	1.0	2.60	0.64	0.55	0.536
20/20/20/20	95.4	62.2	58.3	1.84	4.14	0.46	0.901	98.2	93.3	3.5	1.87	1.35	0.42	0.761	98.8	96.5	0.0	1.88	0.79	0.43	0.648
20/20/10/10	90.6	38.6	98.7	2.44	8.55	0.82	0.912	97.9	91.8	31.6	2.57	1.46	0.60	0.708	98.8	94.9	1.5	2.58	0.66	0.55	0.545
20/15/10/5	79.2	21.8	99.1	2.93	19.31	1.50	0.928	97.8	91.0	27.6	3.39	1.12	1.06	0.512	98.9	93.5	11.5	3.42	0.30	0.81	0.268

Tabela B.14: Resultados das medidas de avaliação para as variantes-3, 4 do método de Wald, para $k = 3$. Nível de confiança $1 - \alpha = 99\%$. A distância d , definida por (3.46), destina-se a diferenciar sumariamente o desempenho das variantes-3, 4. O valor de d é o mesmo para todos os casos onde os n_i 's são iguais.

Método: Wald		variant-3							variant-4						
$1 - \alpha = 99\%$		R _{mean}	R _{min}	R _{97%}	L _{mean}	MNR _{mean}	DNR _{mean}	Q _{mean}	R _{mean}	R _{min}	R _{97%}	L _{mean}	MNR _{mean}	DNR _{mean}	Q _{mean}
$n_1/n_2/n_3$	d	(%)	(%)	(%)		(%)	(%)		(%)	(%)	(%)		(%)	(%)	
$\beta_i = (1/3, 1/3, 1/3)$															
10/10/10	(0.00)	99.5	96.9	0.0	0.39	0.03	0.48	0.068	99.5	96.9	0.0	0.39	0.03	0.48	0.068
30/30/30		99.2	98.0	0.0	0.22	0.21	0.60	0.265	99.2	98.0	0.0	0.22	0.21	0.60	0.265
30/10/10	(0.23)	99.5	96.9	0.0	0.39	0.07	0.48	0.129	99.4	96.5	0.0	0.34	0.07	0.53	0.115
30/20/10	(0.27)	99.4	97.7	0.0	0.30	0.11	0.51	0.177	99.3	97.2	0.0	0.30	0.12	0.59	0.168
$\beta_i = (1, 1, -1)$															
10/10/10	(0.00)	99.5	96.7	0.0	1.18	0.04	0.49	0.068	99.5	96.7	0.0	1.18	0.04	0.49	0.068
30/30/30		99.2	98.0	0.0	0.67	0.21	0.60	0.263	99.2	98.0	0.0	0.67	0.21	0.60	0.263
30/10/10	(0.23)	99.4	97.1	0.0	1.03	0.07	0.50	0.123	99.4	97.5	0.0	1.02	0.07	0.55	0.108
30/20/10	(0.27)	99.4	97.1	0.0	0.91	0.11	0.52	0.171	99.3	97.3	0.0	0.90	0.12	0.61	0.160
$\beta_i = (1, -1/2, -1/2)$															
10/10/10	(0.41)	99.5	97.5	0.0	0.83	0.05	0.46	0.095	99.4	96.2	0.1	0.81	0.03	0.58	0.050
30/30/30		99.2	98.1	0.0	0.47	0.28	0.54	0.346	99.2	97.1	0.0	0.47	0.18	0.67	0.214
30/10/10	(0.08)	99.4	97.5	0.0	0.62	0.12	0.50	0.196	99.4	97.2	0.0	0.62	0.11	0.50	0.182
30/20/10	(0.21)	99.3	97.9	0.0	0.57	0.16	0.52	0.239	99.3	96.8	0.0	0.57	0.14	0.55	0.199
$\beta_i = (-1, 1/2, 2)$															
10/10/10	(0.53)	99.5	97.3	0.0	1.54	0.06	0.46	0.118	99.3	96.3	0.3	1.48	0.02	0.64	0.036
30/30/30		99.2	98.3	0.0	0.88	0.34	0.50	0.408	99.1	96.8	0.0	0.87	0.16	0.70	0.188
30/10/10	(0.66)	99.4	97.4	0.0	1.42	0.11	0.46	0.196	99.2	96.4	0.3	1.34	0.04	0.76	0.053
30/20/10	(0.69)	99.4	97.7	0.0	1.40	0.13	0.47	0.213	99.1	96.5	0.3	1.30	0.05	0.81	0.055
$\beta_i = (-2, 1, 2)$															
10/10/10	(0.27)	99.5	96.6	0.0	2.03	0.04	0.47	0.086	99.5	96.5	0.0	2.01	0.03	0.52	0.057
30/30/30		99.2	98.2	0.0	1.16	0.24	0.58	0.289	99.2	97.0	0.0	1.15	0.19	0.63	0.233
30/10/10	(0.37)	99.4	97.5	0.0	1.69	0.10	0.47	0.176	99.3	96.9	0.0	1.66	0.09	0.60	0.128
30/20/10	(0.44)	99.4	98.1	0.0	1.61	0.12	0.48	0.206	99.2	97.0	0.0	1.56	0.11	0.68	0.139
$\beta_i = (1/3, 1/2, 3)$															
10/10/10	(0.77)	99.4	97.4	0.0	2.01	0.10	0.49	0.168	99.3	98.2	0.0	1.87	0.01	0.72	0.008
30/30/30		99.1	98.0	0.0	1.16	0.53	0.38	0.584	99.2	98.8	0.0	1.15	0.12	0.67	0.154
30/10/10	(0.78)	99.4	97.4	0.0	1.99	0.11	0.49	0.180	99.2	98.1	0.0	1.85	0.01	0.75	0.009
30/20/10	(0.79)	99.4	97.4	0.0	1.97	0.12	0.50	0.194	99.2	98.1	0.0	1.82	0.01	0.78	0.010

Tabela B.15: Resultados das medidas de avaliação para as variantes-3,4 do método de Wald, para $k = 4$. Nível de confiança $1 - \alpha = 99\%$. A distância d , definida por (3.46), destina-se a diferenciar sumariamente o desempenho das variantes-3,4. O valor de d é o mesmo para todos os casos onde os n_i 's são iguais.

Método: Wald		variante-3							variante-4						
$1 - \alpha = 99\%$		R _{mean}	R _{min}	R _{97%}	L _{mean}	MNR _{mean}	DNR _{mean}	Q _{mean}	R _{mean}	R _{min}	R _{97%}	L _{mean}	MNR _{mean}	DNR _{mean}	Q _{mean}
$n_1/n_2/n_3/n_4$	d	(%)	(%)	(%)		(%)	(%)		(%)	(%)	(%)		(%)	(%)	
$\beta_i = (1/4, 1/4, 1/4, 1/4)$															
10/10/10/10	(0.00)	99.5	97.6	0.0	0.35	0.04	0.42	0.090	99.5	97.6	0.0	0.35	0.04	0.42	0.090
20/20/20/20		99.3	98.2	0.0	0.24	0.16	0.54	0.230	99.3	98.2	0.0	0.24	0.16	0.54	0.230
20/20/10/10	(0.17)	99.5	98.2	0.0	0.30	0.09	0.46	0.156	99.4	98.0	0.0	0.30	0.09	0.48	0.150
20/15/10/5	(0.28)	99.6	98.2	0.0	0.35	0.04	0.34	0.095	99.5	97.4	0.0	0.34	0.05	0.47	0.101
$\beta_i = (-1, 1, -1, 1)$															
10/10/10/10	(0.00)	99.5	97.5	0.0	1.39	0.04	0.42	0.088	99.5	97.5	0.0	1.39	0.04	0.42	0.088
20/20/20/20		99.3	98.0	0.0	0.96	0.16	0.54	0.229	99.3	98.0	0.0	0.96	0.16	0.54	0.229
20/20/10/10	(0.17)	99.5	98.2	0.0	1.19	0.08	0.46	0.005	99.4	97.6	0.0	1.18	0.08	0.48	0.150
20/15/10/5	(0.28)	99.6	98.3	0.0	1.39	0.04	0.34	0.096	99.5	97.5	0.0	1.35	0.05	0.46	0.102
$\beta_i = (1/3, 1/3, 1/3, 1)$															
10/10/10/10	(0.58)	99.5	97.1	0.0	0.79	0.08	0.44	0.160	99.4	96.3	0.2	0.76	0.03	0.59	0.042
20/20/20/20		99.2	98.0	0.0	0.55	0.31	0.47	0.398	99.2	97.0	0.0	0.54	0.11	0.67	0.139
20/20/10/10	(0.66)	99.4	97.2	0.0	0.75	0.13	0.46	0.216	99.3	96.2	0.4	0.71	0.04	0.71	0.050
20/15/10/5	(0.74)	99.7	98.2	0.0	0.98	0.01	0.31	0.024	99.1	94.8	4.4	0.84	0.01	0.85	0.011
$\beta_i = (-3, -1, 1, 3)$															
10/10/10/10	(0.40)	99.5	97.7	0.0	3.08	0.07	0.43	0.135	99.5	97.3	0.0	3.02	0.03	0.49	0.054
20/20/20/20		99.3	97.9	0.0	2.13	0.22	0.52	0.294	99.3	97.5	0.0	2.12	0.12	0.60	0.168
20/20/10/10	(0.45)	99.4	97.7	0.0	2.64	0.13	0.46	0.218	99.3	97.4	0.0	2.57	0.07	0.58	0.107
20/15/10/5	(0.58)	99.7	98.2	0.0	3.27	0.04	0.29	0.110	99.2	95.9	1.8	2.96	0.05	0.71	0.062
$\beta_i = (1/6, 1/3, 1/2, 3)$															
10/10/10/10	(0.82)	99.3	96.9	0.0	2.04	0.16	0.50	0.245	99.3	98.2	0.0	1.88	0.01	0.71	0.009
20/20/20/20		99.1	97.7	0.0	1.43	0.55	0.40	0.581	99.2	98.8	0.0	1.40	0.07	0.69	0.093
20/20/10/10	(0.83)	99.3	96.9	0.0	2.02	0.18	0.51	0.255	99.2	98.1	0.0	1.86	0.01	0.75	0.009
20/15/10/5	(0.84)	99.7	97.7	0.0	2.69	0.0	0.34	0.000	99.2	96.7	0.1	2.26	0.00	0.84	0.000
$\beta_i = (-1/2, 1/2, 1, 4)$															
10/10/10/10	(0.77)	99.4	96.9	0.0	2.81	0.14	0.49	0.218	99.3	96.5	0.1	2.62	0.01	0.69	0.016
20/20/20/20		99.1	97.8	0.0	1.96	0.48	0.41	0.541	99.2	97.4	0.0	1.92	0.01	0.71	0.101
20/20/10/10	(0.78)	99.3	97.0	0.0	2.78	0.15	0.50	0.234	99.2	96.9	0.0	2.57	0.01	0.75	0.017
20/15/10/5	(0.82)	99.7	97.4	0.0	3.71	0.0	0.33	0.000	99.1	96.3	1.5	3.10	0.00	0.85	0.000

Tabela B.16: Resultados das medidas de avaliação para os métodos de Newcombe-Zou, Peskun e score clássicos, para $k = 3$. Nível de confiança $1 - \alpha = 99\%$.

Método:	Newcombe-Zou (variante-0)							Peskun (variante-0)							score (variante-0)						
	R_{mean}	R_{min}	$R_{97\%}$	L_{mean}	MNR_{mean}	DNR_{mean}	Q_{mean}	R_{mean}	R_{min}	$R_{97\%}$	L_{mean}	MNR_{mean}	DNR_{mean}	Q_{mean}	R_{mean}	R_{min}	$R_{97\%}$	L_{mean}	MNR_{mean}	DNR_{mean}	Q_{mean}
$1 - \alpha = 99\%$	(%)	(%)	(%)		(%)	(%)		(%)	(%)	(%)		(%)	(%)		(%)	(%)	(%)		(%)	(%)	
$n_1/n_2/n_3$																					
$\beta_i = (1/3, 1/3, 1/3)$																					
10/10/10	98.8	89.0	4.2	0.34	0.16	1.04	0.131	99.6	95.8	0.0	0.40	0.12	0.27	0.309	99.1	95.8	0.0	0.36	0.31	0.56	0.359
30/30/30	99.0	93.5	0.4	0.21	0.23	0.77	0.230	99.6	98.1	0.0	0.25	0.16	0.25	0.397	98.9	98.1	0.0	0.22	0.47	0.59	0.443
30/10/10	98.8	92.2	2.3	0.30	0.18	0.97	0.159	99.7	98.7	0.0	0.37	0.12	0.23	0.346	99.2	97.4	0.0	0.32	0.26	0.56	0.315
30/20/10	98.9	93.1	1.2	0.27	0.20	0.91	0.183	99.6	98.9	0.0	0.33	0.13	0.23	0.360	99.1	97.7	0.0	0.29	0.32	0.58	0.355
$\beta_i = (1, 1, -1)$																					
10/10/10	98.8	90.4	4.0	1.03	0.16	1.04	0.132	99.6	97.3	0.0	1.20	0.12	0.28	0.305	99.1	97.3	0.0	1.09	0.31	0.56	0.359
30/30/30	99.0	93.8	0.4	0.64	0.23	0.78	0.228	99.6	98.3	0.0	0.74	0.16	0.25	0.394	99.0	98.3	0.0	0.65	0.46	0.58	0.442
30/10/10	98.8	91.9	2.2	0.91	0.18	1.00	0.153	99.7	98.7	0.0	1.11	0.12	0.23	0.341	99.2	97.2	0.0	0.96	0.25	0.57	0.308
30/20/10	98.9	92.6	1.3	0.82	0.20	0.93	0.176	99.6	99.0	0.0	0.99	0.13	0.24	0.355	99.1	98.0	0.0	0.85	0.32	0.59	0.347
$\beta_i = (1, -1/2, -1/2)$																					
10/10/10	98.8	92.1	3.7	0.72	0.14	1.09	0.110	99.6	98.7	0.0	0.85	0.11	0.28	0.275	99.0	97.1	0.0	0.75	0.24	0.72	0.249
30/30/30	99.0	92.5	0.4	0.45	0.22	0.82	0.210	99.6	98.8	0.0	0.52	0.15	0.26	0.375	99.0	98.2	0.0	0.46	0.33	0.63	0.343
30/10/10	98.9	92.3	1.6	0.56	0.22	0.89	0.195	99.6	98.2	0.0	0.65	0.14	0.26	0.357	99.0	97.6	0.0	0.58	0.42	0.55	0.431
30/20/10	98.9	92.3	1.0	0.52	0.21	0.86	0.198	99.6	98.9	0.0	0.61	0.15	0.26	0.362	99.0	97.7	0.0	0.54	0.39	0.57	0.408
$\beta_i = (-1, 1/2, 2)$																					
10/10/10	98.8	93.0	3.7	1.33	0.12	1.12	0.094	99.6	98.8	0.0	1.59	0.10	0.30	0.250	99.0	96.5	0.0	1.38	0.19	0.77	0.198
30/30/30	98.9	94.6	0.4	0.83	0.21	0.84	0.198	99.6	99.0	0.0	0.98	0.15	0.27	0.358	99.1	98.3	0.0	0.85	0.28	0.66	0.295
30/10/10	98.8	93.3	2.4	1.23	0.12	1.10	0.101	99.6	99.0	0.0	1.57	0.10	0.28	0.262	99.0	96.6	0.0	1.26	0.15	0.86	0.146
30/20/10	98.8	93.2	2.2	1.21	0.12	1.10	0.100	99.6	99.0	0.0	1.57	0.10	0.27	0.263	99.0	96.9	0.0	1.23	0.14	0.87	0.138
$\beta_i = (-2, 1, 2)$																					
10/10/10	98.8	91.5	3.4	1.77	0.14	1.07	0.116	99.6	98.5	0.0	2.08	0.11	0.27	0.296	99.2	97.6	0.0	1.87	0.23	0.60	0.272
30/30/30	99.0	93.7	0.3	1.10	0.22	0.80	0.216	99.6	98.8	0.0	1.28	0.15	0.25	0.383	99.0	98.3	0.0	1.12	0.44	0.57	0.436
30/10/10	98.8	92.6	1.7	1.50	0.19	0.96	0.167	99.6	98.9	0.0	1.83	0.13	0.25	0.337	99.1	97.5	0.0	1.57	0.30	0.63	0.318
30/20/10	98.9	92.4	1.3	1.45	0.19	0.95	0.168	99.6	99.1	0.0	1.78	0.13	0.25	0.338	99.1	97.2	0.0	1.50	0.28	0.63	0.306
$\beta_i = (1/3, 1/2, 3)$																					
10/10/10	98.7	93.4	5.1	1.71	0.08	1.20	0.061	99.6	98.8	0.0	2.13	0.07	0.35	0.166	98.9	90.2	0.3	1.73	0.08	1.04	0.073
30/30/30	98.9	94.4	0.9	1.09	0.19	0.92	0.173	99.6	99.0	0.0	1.31	0.14	0.30	0.311	99.0	96.6	0.0	1.09	0.20	0.82	0.195
30/10/10	98.7	94.2	5.1	1.70	0.08	1.19	0.060	99.6	99.1	0.0	2.25	0.07	0.31	0.176	98.9	94.6	0.3	1.71	0.08	1.05	0.071
30/20/10	98.7	94.4	4.8	1.68	0.07	1.18	0.060	99.6	99.1	0.0	2.27	0.07	0.31	0.176	98.9	94.0	0.5	1.69	0.08	1.07	0.067

Tabela B.17: Resultados das medidas de avaliação para os métodos de Newcombe-Zou, Peskun e score clássicos, para $k = 4$. Nível de confiança $1 - \alpha = 99\%$.

Método: $1 - \alpha = 99\%$	Newcombe-Zou (variante-0)							Peskun (variante-0)							score (variante-0)						
	R_{mean}	R_{min}	$R_{97\%}$	L_{mean}	MNR_{mean}	DNR_{mean}	Q_{mean}	R_{mean}	R_{min}	$R_{97\%}$	L_{mean}	MNR_{mean}	DNR_{mean}	Q_{mean}	R_{mean}	R_{min}	$R_{97\%}$	L_{mean}	MNR_{mean}	DNR_{mean}	Q_{mean}
$n_1/n_2/n_3/n_4$	(%)	(%)	(%)		(%)	(%)		(%)	(%)	(%)		(%)	(%)		(%)	(%)	(%)		(%)	(%)	
$\beta_i = (1/4, 1/4, 1/4/1/4)$																					
10/10/10/10	98.8	93.7	2.9	0.30	0.19	0.98	0.160	99.7	98.3	0.0	0.36	0.12	0.21	0.364	98.9	98.0	0.0	0.31	0.48	0.62	0.439
20/20/20/20	99.0	95.4	0.5	0.22	0.22	0.80	0.215	99.7	98.7	0.0	0.26	0.14	0.20	0.406	98.9	98.4	0.0	0.23	0.52	0.61	0.459
20/20/10/10	98.9	94.6	1.3	0.26	0.21	0.91	0.186	99.7	98.8	0.0	0.32	0.12	0.19	0.381	99.1	98.2	0.0	0.27	0.37	0.57	0.395
20/15/10/5	98.7	93.9	3.0	0.29	0.21	1.05	0.170	99.7	99.1	0.0	0.38	0.10	0.19	0.349	99.1	97.9	0.0	0.31	0.33	0.59	0.356
$\beta_i = (-1, 1, -1, 1)$																					
10/10/10/10	98.8	93.3	2.8	1.19	0.19	0.99	0.159	99.7	98.3	0.0	1.44	0.12	0.21	0.360	98.9	98.3	0.0	1.26	0.48	0.62	0.439
20/20/20/20	99.0	95.2	0.6	0.89	0.22	0.80	0.215	99.7	98.6	0.0	1.06	0.13	0.20	0.407	98.9	98.4	0.0	0.91	0.52	0.61	0.459
20/20/10/10	98.9	94.1	1.4	1.05	0.21	0.91	0.186	99.7	98.8	0.0	1.28	0.12	0.19	0.381	99.1	97.9	0.0	1.10	0.38	0.57	0.396
20/15/10/5	98.7	93.5	3.0	1.17	0.21	1.04	0.171	99.7	99.1	0.0	1.51	0.10	0.19	0.349	99.1	98.2	0.0	1.25	0.33	0.59	0.360
$\beta_i = (1/3, 1/3, 1/3, 1)$																					
10/10/10/10	98.7	93.1	3.0	0.67	0.13	1.12	0.106	99.6	98.9	0.0	0.83	0.10	0.26	0.271	99.0	97.7	0.0	0.70	0.19	0.82	0.185
20/20/20/20	98.9	94.4	0.5	0.50	0.18	0.91	0.167	99.6	98.9	0.0	0.61	0.13	0.24	0.341	99.0	98.2	0.0	0.52	0.24	0.71	0.256
20/20/10/10	98.8	94.3	2.4	0.64	0.13	1.11	0.105	99.7	99.1	0.0	0.83	0.09	0.25	0.275	99.0	97.4	0.0	0.66	0.16	0.82	0.164
20/15/10/5	98.6	94.4	7.1	0.77	0.08	1.34	0.056	99.7	99.2	0.0	1.12	0.05	0.25	0.170	98.9	96.0	0.1	0.80	0.09	1.00	0.085
$\beta_i = (-3, -1, 1, 3)$																					
10/10/10/10	98.8	92.7	3.0	2.63	0.14	1.08	0.115	99.7	99.0	0.0	3.22	0.10	0.23	0.307	99.2	97.4	0.0	2.78	0.21	0.60	0.006
20/20/20/20	98.9	93.0	0.6	1.97	0.19	0.88	0.175	99.7	98.9	0.0	2.36	0.12	0.21	0.366	99.0	98.3	0.0	2.02	0.38	0.58	0.394
20/20/10/10	98.8	92.6	1.8	2.32	0.17	0.99	0.146	99.7	99.0	0.0	2.87	0.11	0.22	0.335	99.1	97.9	0.0	2.41	0.29	0.62	0.321
20/15/10/5	98.7	93.7	4.5	2.68	0.17	1.17	0.125	99.7	99.2	0.0	3.64	0.08	0.22	0.275	99.0	97.2	0.0	2.82	0.24	0.71	0.255
$\beta_i = (1/6, 1/3, 1/2, 3)$																					
10/10/10/10	98.7	94.2	5.0	1.71	0.08	1.21	0.062	99.6	99.1	0.0	2.21	0.07	0.32	0.177	98.9	96.4	0.1	1.73	0.08	1.04	0.074
20/20/20/20	98.8	94.5	1.7	1.30	0.15	1.01	0.130	99.6	99.0	0.0	1.62	0.11	0.30	0.275	99.0	97.2	0.0	1.31	0.16	0.88	0.150
20/20/10/10	98.7	94.6	5.0	1.70	0.08	1.20	0.061	99.6	99.1	0.0	2.29	0.07	0.30	0.183	98.9	96.1	0.1	1.72	0.08	1.04	0.072
20/15/10/5	98.6	93.9	10.2	2.10	0.01	1.40	0.007	99.7	98.9	0.0	3.21	0.01	0.30	0.024	98.7	94.1	2.9	2.11	0.01	1.26	0.008
$\beta_i = (-1/2, 1/2, 1, 4)$																					
10/10/10/10	98.7	93.4	4.7	2.36	0.09	1.20	0.071	99.6	99.1	0.0	3.01	0.08	0.30	0.202	98.9	96.6	0.0	2.41	0.10	0.96	0.095
20/20/20/20	98.9	93.7	1.3	1.79	0.16	0.99	0.137	99.6	99.0	0.0	2.21	0.12	0.28	0.292	99.0	97.5	0.0	1.81	0.17	0.83	0.172
20/20/10/10	98.7	93.8	5.0	2.34	0.09	1.19	0.070	99.6	99.2	0.0	3.11	0.08	20.93	0.003	98.9	96.4	0.1	2.38	0.10	0.97	0.092
20/15/10/5	98.6	94.5	9.8	2.87	0.03	1.40	0.018	99.7	99.1	0.0	4.32	0.02	0.28	0.069	98.8	94.3	1.8	2.91	0.03	1.19	0.023

Tabela B.18: Resultados das medidas de avaliação para o método de Wilson-score-Yu (variante-0), para $k = 3$ e $k = 4$. Nível de confiança $1 - \alpha = 99\%$.

Método:	Wilson-score-Yu (variante-0) ($k = 3$)							Wilson-score-Yu (variante-0) ($k = 4$)									
	$1 - \alpha = 99\%$	R_{mean}	R_{min}	$R_{97\%}$	L_{mean}	MNR_{mean}	DNR_{mean}	Q_{mean}	$1 - \alpha = 99\%$	R_{mean}	R_{min}	$R_{97\%}$	L_{mean}	MNR_{mean}	DNR_{mean}	Q_{mean}	
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)		(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	
$n_1/n_2/n_3$									$n_1/n_2/n_3/n_4$								
$\beta_i = (1/3, 1/3, 1/3)$									$\beta_i = (1/4, 1/4, 1/4, 1/4)$								
10/10/10	98.6	43.8	6.5	0.34	0.16	1.27	0.112	10/10/10/10	98.7	82.2	4.5	0.29	0.19	1.10	0.149		
30/30/30	98.9	36.9	1.2	0.21	0.24	0.87	0.219	20/20/20/20	98.9	89.9	1.2	0.22	0.23	0.88	0.209		
30/10/10	98.6	52.0	5.7	0.30	0.19	1.20	0.137	20/20/10/10	98.8	84.3	2.9	0.26	0.22	1.03	0.174		
30/20/10	98.7	44.6	3.6	0.27	0.21	1.09	0.164	20/15/10/5	98.6	78.3	6.3	0.29	0.21	1.21	0.150		
$\beta_i = (1, 1, -1)$									$\beta_i = (-1, 1, -1, 1)$								
10/10/10	98.6	61.6	6.4	1.01	0.16	1.27	0.113	10/10/10/10	98.7	70.1	4.7	1.17	0.19	1.11	0.148		
30/30/30	98.9	79.6	1.1	0.63	0.24	0.86	0.220	20/20/20/20	98.9	89.4	1.3	0.88	0.23	0.88	0.208		
30/10/10	98.6	57.0	5.5	0.90	0.19	1.22	0.133	20/20/10/10	98.8	81.4	3.1	1.04	0.22	1.02	0.175		
30/20/10	98.7	62.7	3.6	0.81	0.21	1.10	0.158	20/15/10/5	98.6	78.2	6.3	1.16	0.21	1.20	0.151		
$\beta_i = (1, -1/2, -1/2)$									$\beta_i = (1/3, 1/3, 1/3, 1)$								
10/10/10	98.4	56.0	8.1	0.70	0.14	1.42	0.089	10/10/10/10	98.4	74.2	9.6	0.66	0.14	1.44	0.086		
30/30/30	98.8	62.9	1.3	0.44	0.23	0.93	0.196	20/20/20/20	98.7	80.5	3.4	0.50	0.19	1.09	0.149		
30/10/10	98.7	59.6	3.2	0.55	0.23	1.03	0.180	20/20/10/10	98.3	76.6	12.2	0.63	0.13	1.53	0.080		
30/20/10	98.8	63.8	2.5	0.52	0.22	0.99	0.184	20/15/10/5	97.1	68.9	27.7	0.75	0.07	2.84	0.024		
$\beta_i = (-1, 1/2, 2)$									$\beta_i = (-3, -1, 1, 3)$								
10/10/10	98.3	55.3	10.5	1.30	0.12	1.62	0.069	10/10/10/10	98.5	65.5	7.8	2.59	0.14	1.31	0.098		
30/30/30	98.8	63.7	2.7	0.82	0.22	1.01	0.178	20/20/20/20	98.8	76.8	3.0	1.95	0.20	1.01	0.162		
30/10/10	98.1	55.2	14.9	1.20	0.13	1.73	0.068	20/20/10/10	98.6	70.1	5.8	2.28	0.18	1.20	0.128		
30/20/10	98.0	54.8	16.9	1.18	0.12	1.86	0.062	20/15/10/5	98.1	72.8	14.2	2.63	0.16	1.71	0.087		
$\beta_i = (-2, 1, 2)$									$\beta_i = (1/6, 1/3, 1/2, 3)$								
10/10/10	98.5	46.7	7.5	1.74	0.14	1.34	0.096	10/10/10/10	96.8	55.7	20.2	1.66	0.09	3.12	0.027		
30/30/30	98.9	64.7	1.2	1.09	0.23	0.90	0.204	20/20/20/20	98.0	62.1	14.2	1.27	0.16	1.89	0.078		
30/10/10	98.6	60.9	4.6	1.48	0.20	1.18	0.145	20/20/10/10	96.5	54.1	20.0	1.65	0.08	3.39	0.024		
30/20/10	98.6	61.0	5.2	1.42	0.20	1.20	0.144	20/15/10/5	93.8	61.3	30.1	2.00	0.01	6.24	0.001		
$\beta_i = (1/3, 1/2, 3)$									$\beta_i = (-1/2, 1/2, 1, 4)$								
10/10/10	96.7	53.4	19.9	1.65	0.08	3.19	0.026	10/10/10/10	97.7	58.8	18.7	2.30	0.10	2.24	0.041		
30/30/30	98.2	58.5	10.7	1.07	0.20	1.56	0.115	20/20/20/20	98.3	59.7	11.0	1.76	0.17	1.50	0.100		
30/10/10	96.4	53.6	19.5	1.64	0.08	3.49	0.023	20/20/10/10	97.5	56.8	18.9	2.28	0.09	2.45	0.037		
30/20/10	95.9	53.9	19.4	1.62	0.08	4.06	0.019	20/15/10/5	95.0	63.0	29.5	2.75	0.02	5.03	0.004		

Apêndice C

Meta-análise

Tabela C.1: Resultados das medidas de avaliação referentes ao hospedeiro ser humano no Exemplo 2 sobre o gene *mecC* MRSA, para os ICs obtidos através do método de Wald (variantes-0, 1, 2, 3, 4) e do método de Wald com transformações logit e duplo arco-seno, utilizando o modelo de efeito fixo com $p = 0.05$ e o modelo de efeitos aleatórios com $p_i \sim N(0.05, (0.005)^2)$. Nível de confiança $1 - \alpha = 95\%$.

Wald ($k = 16$)	Prevalências combinadas		Viés	EQM	\dot{R}	MN \dot{R}	DN \dot{R}	\dot{Q}	Comprimento dos ICs	
	$p = 0.05$	Média							Desvio	Média
Efeito fixo										
variante-0	0.04887	0.00122	-0.00113	0.000003	66.7	32.9	0.3	0.990	0.00286	0.00004
variante-1	0.04979	0.00076	-0.00021	0.000001	93.1	5.6	1.4	0.803	0.00289	0.00002
variante-2	0.04978	0.00077	-0.00022	0.000001	92.9	5.7	1.4	0.807	0.00289	0.00002
variante-3	0.04989	0.00074	-0.00011	0.000001	94.6	3.7	1.7	0.689	0.00291	0.00002
variante-4	0.04989	0.00074	-0.00011	0.000001	94.6	3.7	1.7	0.688	0.00291	0.00002
Logit	0.05008	0.00074	0.00008	0.000001	94.9	1.9	3.2	0.370	0.00290	0.00002
Duplo arco-seno	0.05003	0.00074	0.00003	0.000001	95.0	2.3	2.8	0.452	0.00290	0.00002
 ($p = 0.05$ e $\tau = 0.005$)										
Efeitos aleatórios										
variante-0	0.04468	0.00342	-0.00532	0.000040	61.0	38.5	0.5	0.988	0.01235	0.00336
variante-1	0.04874	0.00253	-0.00126	0.000008	84.0	12.6	3.4	0.789	0.00827	0.00266
variante-2	0.04871	0.00254	-0.00129	0.000008	83.9	12.8	3.3	0.793	0.00830	0.00267
variante-3	0.04950	0.00223	-0.00050	0.000005	87.4	9.0	3.6	0.716	0.00813	0.00257
variante-4	0.04951	0.00222	-0.00049	0.000005	90.3	9.2	0.5	0.949	0.01287	0.00249
Logit	0.05028	0.00222	0.00028	0.000005	85.7	5.6	8.8	0.388	0.00761	0.00263
Duplo arco-seno	0.05006	0.00221	0.00006	0.000006	86.9	6.1	7.0	0.467	0.00769	0.00254

Tabela C.2: Resultados das medidas de avaliação referentes ao hospedeiro ser humano no Exemplo 2 sobre o gene *mecC* MRSA, para os ICs obtidos através do método de Wald (variantes-0, 1, 2, 3, 4) e do método de Wald com transformações logit e duplo arco-seno, utilizando o modelo de efeito fixo com $p = 0.01$ e o modelo de efeitos aleatórios com $p_i \sim N(0.01, (0.001)^2)$. Nível de confiança $1 - \alpha = 95\%$.

Wald ($k = 16$)	Prevalências combinadas		Viés	EQM	\dot{R}	MN \dot{R}	DN \dot{R}	\dot{Q}	Comprimento dos ICs	
	$p = 0.01$	Média							Desvio	Média
Efeito fixo										
variante-0	0.00958	0.00042	-0.00042	0.000000	71.9	27.9	0.2	0.993	0.00129	0.00003
variante-1	0.00972	0.00048	-0.00028	0.000000	80.6	18.7	0.7	0.962	0.00130	0.00003
variante-2	0.00971	0.00049	-0.00029	0.000000	80.2	19.1	0.7	0.964	0.00130	0.00003
variante-3	0.00991	0.00034	-0.00010	0.000000	93.6	5.4	1.0	0.841	0.00133	0.00003
variante-4	0.00991	0.00034	-0.00009	0.000000	93.7	5.3	1.1	0.833	0.00133	0.00003
Logit	0.01008	0.00034	0.000078	0.000000	94.4	1.3	4.2	0.241	0.00133	0.00002
Duplo arco-seno	0.01003	0.00034	0.00003	0.000000	95.0	2.0	3.0	0.405	0.00133	0.00002
 ($p = 0.01$ e $\tau = 0.001$)										
Efeitos aleatórios										
variante-0	0.00867	0.00087	-0.00133	0.000003	66.0	33.8	0.3	0.992	0.00325	0.00085
variante-1	0.00942	0.00082	-0.00058	0.000001	79.9	16.5	3.6	0.821	0.00257	0.00127
variante-2	0.00942	0.00083	-0.00059	0.000001	80.0	16.5	3.5	0.825	0.00259	0.00129
variante-3	0.00977	0.00064	-0.00023	0.000000	87.9	8.7	3.4	0.722	0.00255	0.00093
variante-4	0.00979	0.00063	-0.00021	0.000000	90.0	10.0	0.0	1.000	0.00399	0.00080
Logit	0.01020	0.00067	0.00020	0.000000	80.6	6.3	13.1	0.327	0.00205	0.00083
Duplo arco-seno	0.01006	0.00065	0.00006	0.000000	83.3	7.2	9.5	0.429	0.00208	0.00078

Tabela C.3: Resultados das medidas de avaliação referentes ao hospedeiro ser humano no Exemplo 2 sobre o gene *mecC* MRSA, para os ICs obtidos através do método de Wald (variantes-0, 1, 2, 3, 4) e do método de Wald com transformações logit e duplo arco-seno, utilizando o modelo de efeito fixo com $p = 0.001$ e o modelo de efeitos aleatórios com $p_i \sim N(0.001, (0.0001)^2)$. Nível de confiança $1 - \alpha = 95\%$.

Wald ($k = 16$)	Prevalências combinadas		Viés	EQM	\dot{R}	MN \dot{R}	DN \dot{R}	\dot{Q}	Comprimento dos ICs	
	$p = 0.001$	Média							Desvio	Média
Efeito fixo										
variante-0	0.00093	0.00011	-0.00007	0.000000	85.7	14.0	0.3	0.980	0.00040	0.00002
variante-1	0.00088	0.00016	-0.00012	0.000000	71.8	28.0	0.2	0.992	0.00039	0.00004
variante-2	0.00087	0.00016	-0.00013	0.000000	71.3	28.5	0.2	0.993	0.00039	0.00004
variante-3	0.00098	0.00012	-0.00003	0.000000	91.6	7.6	0.8	0.908	0.00044	0.00003
variante-4	0.00099	0.00011	-0.00001	0.000000	94.1	4.9	1.0	0.824	0.00044	0.00003
Logit	0.00106	0.00011	0.00006	0.000000	91.4	0.5	8.1	0.060	0.00044	0.00002
Duplo arco-seno	0.00103	0.00011	0.00003	0.000000	94.5	1.5	4.0	0.273	0.00043	0.00002
 ($p = 0.001$ e $\tau = 0.0001$)										
Efeitos aleatórios										
variante-0	0.00092	0.00013	-0.00008	0.000000	82.4	16.8	0.8	0.954	0.00042	0.00006
variante-1	0.00089	0.00014	-0.00011	0.000000	80.9	18.5	0.6	0.969	0.00048	0.00015
variante-2	0.00088	0.00014	-0.00012	0.000000	80.6	18.8	0.5	0.972	0.00048	0.00016
variante-3	0.00105	0.00014	0.00005	0.000000	95.9	0.2	3.9	0.053	0.00071	0.00014
variante-4	0.00107	0.00014	0.00007	0.000000	88.1	0.3	11.6	0.028	0.00057	0.00013
Logit	0.00109	0.00015	0.00009	0.000000	87.7	1.2	11.1	0.094	0.00052	0.00023
Duplo arco-seno	0.00104	0.00013	0.00004	0.000000	91.4	2.5	6.2	0.286	0.00048	0.00013

Tabela C.4: Resultados das medidas de avaliação referentes ao hospedeiro animal no Exemplo 2 sobre o gene *mecC* MRSA, para os ICs obtidos através do método de Wald (variantes-0, 1, 2, 3, 4) e do método de Wald com transformações logit e duplo arco-seno, utilizando o modelo de efeito fixo com $p = 0.05$ e o modelo de efeitos aleatórios com $p_i \sim N(0.05, (0.005)^2)$. Nível de confiança $1 - \alpha = 95\%$.

Wald ($k = 9$)	Prevalências combinadas		Viés	EQM	\dot{R}	$MN\dot{R}$	$DN\dot{R}$	\dot{Q}	Comprimento dos ICs	
$p = 0.05$	Média	Desvio			(%)	(%)	(%)		Média	Desvio
Efeito fixo										
variante-0	0.02465	0.00974	-0.02535	0.000738	5.7	94.2	0.1	0.999	0.01351	0.00268
variante-1	0.04667	0.00594	-0.00333	0.000046	82.1	17.3	0.6	0.965	0.01888	0.00119
variante-2	0.04654	0.00599	-0.00346	0.000048	81.5	18.0	0.6	0.968	0.01886	0.00120
variante-3	0.04939	0.00525	-0.00061	0.000028	93.3	5.7	1.0	0.844	0.02019	0.00118
variante-4	0.04969	0.00518	-0.00031	0.000027	94.2	4.7	1.1	0.806	0.02033	0.00115
Logit	0.05201	0.00508	0.00201	0.000030	93.4	0.7	5.9	0.103	0.02049	0.00094
Duplo arco-seno	0.05072	0.00503	0.00072	0.000026	94.9	2.0	3.1	0.389	0.01975	0.00093
 ($p = 0.05$ e $\tau = 0.005$)										
Efeitos aleatórios										
variante-0	0.03574	0.00767	-0.01426	0.000262	70.5	29.4	0.1	0.997	0.03942	0.00723
variante-1	0.04667	0.00624	-0.00333	0.000050	90.1	9.0	0.9	0.908	0.02390	0.00698
variante-2	0.04655	0.00626	-0.00345	0.000051	90.0	9.2	0.9	0.912	0.02401	0.00708
variante-3	0.04989	0.00570	-0.00012	0.000033	94.5	4.1	1.4	0.750	0.02443	0.00621
variante-4	0.05016	0.00567	0.00016	0.000032	95.6	4.3	0.2	0.964	0.03187	0.00474
Logit	0.05251	0.00597	0.00251	0.000042	92.1	1.1	6.7	0.145	0.02365	0.00661
Duplo arco-seno	0.05078	0.00582	0.00078	0.000035	94.2	2.2	3.6	0.385	0.02351	0.00590

Tabela C.5: Resultados das medidas de avaliação referentes ao hospedeiro animal no Exemplo 2 sobre o gene *mecC* MRSA, para os ICs obtidos através do método de Wald (variantes-0, 1, 2, 3, 4) e do método de Wald com transformações logit e duplo arco-seno, utilizando o modelo de efeito fixo com $p = 0.01$ e o modelo de efeitos aleatórios com $p_i \sim N(0.01, (0.001)^2)$. Nível de confiança $1 - \alpha = 95\%$.

Wald ($k = 9$)	Prevalências combinadas		Viés	EQM	\dot{R}	MN \dot{R}	DN \dot{R}	\dot{Q}	Comprimento dos ICs	
	Média	Desvio							Média	Desvio
$p = 0.01$	Média	Desvio			(%)	(%)	(%)		Média	Desvio
Efeito fixo										
variante-0	0.00449	0.00161	-0.00551	0.000033	11.2	88.8	0.0	1.000	0.00591	0.00106
variante-1	0.00851	0.00261	-0.00149	0.000009	80.7	19.0	0.3	0.982	0.00814	0.00132
variante-2	0.00845	0.00261	-0.00155	0.000009	79.9	19.8	0.3	0.984	0.00811	0.00133
variante-3	0.01019	0.00257	0.00019	0.000007	92.5	6.7	0.8	0.896	0.00959	0.00135
variante-4	0.01096	0.00243	0.000956	0.000007	96.8	2.0	1.2	0.627	0.01020	0.00117
Logit	0.01180	0.00254	0.00180	0.000010	88.5	0.2	11.3	0.016	0.01087	0.00125
Duplo arco-seno	0.01072	0.00233	0.00072	0.000006	94.7	1.6	3.8	0.294	0.00931	0.00100
$(p = 0.01 \text{ e } \tau = 0.001)$										
Efeitos aleatórios										
variante-0	0.00497	0.00156	-0.00503	0.000028	27.7	72.3	0.0	1.000	0.00755	0.00184
variante-1	0.00873	0.00161	-0.00127	0.000008	84.1	15.5	0.4	0.973	0.00863	0.00161
variante-2	0.00867	0.00245	-0.00133	0.000008	83.3	16.3	0.4	0.976	0.00862	0.00162
variante-3	0.01171	0.00241	0.00171	0.000009	98.2	0.2	1.7	0.092	0.01235	0.00227
variante-4	0.01221	0.00238	0.00221	0.000011	93.6	0.2	6.2	0.026	0.01061	0.00249
Logit	0.01197	0.00275	0.00197	0.000011	90.0	0.2	9.8	0.019	0.01218	0.00450
Duplo arco-seno	0.01082	0.00242	0.00082	0.000007	94.9	1.3	3.8	0.246	0.01010	0.00219

Tabela C.6: Resultados das medidas de avaliação referentes ao hospedeiro animal no Exemplo 2 sobre o gene *mecC* MRSA, para os ICs obtidos através do método de Wald (variantes-0, 1, 2, 3, 4) e do método de Wald com transformações logit e duplo arco-seno, utilizando o modelo de efeito fixo com $p = 0.001$ e o modelo de efeitos aleatórios com $p_i \sim N(0.001, (0.0001)^2)$. Nível de confiança $1 - \alpha = 95\%$.

Wald ($k = 9$)	Prevalências combinadas		Viés	EQM	\dot{R}	$MN\dot{R}$	$DN\dot{R}$	\dot{Q}	Comprimento dos ICs	
$p = 0.001$	Média	Desvio			(%)	(%)	(%)		Média	Desvio
Efeito fixo										
variante-0	0.00078	0.00026	-0.00023	0.000000	100.0	0.0	0.0	Indet.	0.00247	0.00039
variante-1	0.00092	0.00060	-0.00008	0.000000	99.9	0.0	0.1	0.000	0.00261	0.00079
variante-2	0.00090	0.00060	-0.00010	0.000000	99.9	0.0	0.1	0.000	0.00257	0.00079
variante-3	0.00342	0.00066	0.00242	0.000006	99.8	0.0	0.2	0.000	0.00636	0.00086
variante-4	0.00437	0.00058	0.00337	0.000012	99.0	0.0	1.0	0.000	0.00758	0.00082
Logit	0.00198	0.00138	0.00098	0.000003	79.9	0.0	20.1	0.000	0.00611	0.00302
Duplo arco-seno	0.00158	0.00074	0.00058	0.000001	95.2	0.0	4.8	0.000	0.00363	0.00090
 ($p = 0.001$ e $\tau = 0.0001$)										
Efeitos aleatórios										
variante-0	0.00077	0.00026	-0.00023	0.000000	100.0	0.0	0.0	0.000	0.00247	0.00039
variante-1	0.00092	0.00060	-0.00008	0.000000	99.9	0.0	0.1	0.000	0.00260	0.00078
variante-2	0.00089	0.00060	-0.00011	0.000000	99.9	0.0	0.1	0.000	0.00257	0.00078
variante-3	0.00517	0.00067	0.00417	0.000018	89.0	0.0	11.0	0.000	0.00996	0.00117
variante-4	0.00570	0.00065	0.00470	0.000022	45.6	0.0	54.4	0.000	0.00943	0.00139
Logit	0.00191	0.00119	0.00091	0.000002	82.2	0.0	17.8	0.000	0.00631	0.00369
Duplo arco-seno	0.00159	0.00074	0.00059	0.000001	95.3	0.0	4.7	0.000	0.00368	0.00098

Tabela C.7: Estimativas da prevalência combinada (\tilde{p} .) e limites dos ICs $]L_{\text{inf}}, L_{\text{sup}}[$ referentes ao hospedeiro ser humano (Tabela 4.4). Nível de confiança $1 - \alpha = 95\%$.

Modelo	Efeito fixo			Efeitos aleatórios		
	\tilde{p}_{Fix}	L_{inf}	L_{sup}	\tilde{p}_{Rand}	L_{inf}	L_{sup}
$k = 16$						
Método: Wald						
variante-0	0.0017	0.0014	0.0020	0.0023	0.0008	0.0038
variante-1	0.0017	0.0014	0.0020	0.0024	0.0008	0.0039
variante-2	0.0017	0.0014	0.0020	0.0024	0.0008	0.0039
variante-3	0.0018	0.0015	0.0021	0.0033	0.0012	0.0050
variante-4	0.0019	0.0016	0.0022	0.0033	0.0015	0.0051
Logit	0.0053	0.0048	0.0059	0.0052	0.0025	0.0109
Duplo arco-seno	0.0036	0.0032	0.0040	0.0046	0.0023	0.0076

Tabela C.8: Estimativas da prevalência combinada (\tilde{p} .) e limites dos ICs $]L_{\text{inf}}, L_{\text{sup}}[$ referentes ao hospedeiro animal (Tabela 4.4). Nível de confiança $1 - \alpha = 95\%$.

Modelo	Efeito fixo			Efeitos aleatórios		
	\tilde{p}_{Fix}	L_{inf}	L_{sup}	\tilde{p}_{Rand}	L_{inf}	L_{sup}
$k = 9$						
Método: Wald						
variante-0	0.0030	0.0006	0.0055	0.0108	-0.0017	0.0233
variante-1	0.0041	0.0013	0.0070	0.0157	0.0001	0.0313
variante-2	0.0041	0.0013	0.0069	0.0156	0.0000	0.0311
variante-3	0.0042	0.0013	0.0071	0.0205	0.0022	0.0376
variante-4	0.0056	0.0018	0.0094	0.0215	0.0027	0.0390
Logit	0.1467	0.1049	0.2014	0.0622	0.0098	0.3076
Duplo arco-seno	0.0103	0.0062	0.0154	0.0925	0.0333	0.1745

Tabela C.9: Resultados das medidas de avaliação referentes ao Exemplo 3 sobre esclerose múltipla, para os ICs obtidos através do método de Wald (variantes-0, 1, 2, 3, 4) e do método de Wald com transformações logit e duplo arco-seno, utilizando o modelo de efeitos aleatórios com $p_i \sim N(p = 0.5, \tau^2)$, onde $\tau = 0.001, 0.0001$. Nível de confiança $1 - \alpha = 95\%$.

Wald ($k = 18$)	Prevalências combinadas		Viés	EQM	Ṙ	MNṘ	DNṘ	Q̇	Comprimento dos ICs	
	Média	Desvio							Média	Desvio
<i>(p = 0.5 e $\tau = 0.001$)</i>										
Efeitos aleatórios										
variante-0	0.50000	0.00939	0.00000	0.000088	95.9	4.1	0.0	1.000	0.03916	0.00476
variante-1	0.50000	0.00938	0.00000	0.000088	95.9	4.1	0.0	1.000	0.03909	0.00473
variante-2	0.50000	0.00938	0.00000	0.000088	95.9	4.1	0.0	1.000	0.03910	0.00473
variante-3	0.50000	0.00938	0.00000	0.000088	95.9	4.1	0.0	1.000	0.03910	0.00473
variante-4	0.50000	0.00938	0.00000	0.000088	95.9	4.1	0.0	1.000	0.03911	0.00473
Logit	0.50000	0.00919	0.00000	0.000085	96.2	3.8	0.0	1.000	0.03879	0.00429
Duplo arco-seno	0.50000	0.00922	0.00000	0.000085	96.0	4.0	0.0	1.000	0.03873	0.00435
<i>(p = 0.5 e $\tau = 0.0001$)</i>										
Efeitos aleatórios										
variante-0	0.50000	0.00941	0.00000	0.000089	95.9	4.1	0.0	1.000	0.03916	0.00476
variante-1	0.50000	0.00939	0.00000	0.000088	95.9	4.1	0.0	1.000	0.03910	0.00473
variante-2	0.50000	0.00939	0.00000	0.000088	95.9	4.1	0.0	1.000	0.03910	0.00473
variante-3	0.50000	0.00939	0.00000	0.000088	95.9	4.1	0.0	1.000	0.03910	0.00473
variante-4	0.50000	0.00939	0.00000	0.000088	95.9	4.1	0.0	1.000	0.03911	0.00473
Logit	0.49999	0.00921	-0.00001	0.000085	96.2	3.8	0.0	1.000	0.03880	0.00429
Duplo arco-seno	0.49999	0.00924	-0.00001	0.000085	96.0	4.0	0.0	1.000	0.03873	0.00435

Tabela C.10: Resultados das medidas de avaliação referentes ao Exemplo 3 sobre esclerose múltipla, para os ICs obtidos através do método de Wald (variantes-0, 1, 2, 3, 4) e do método de Wald com transformações logit e duplo arco-seno, utilizando o modelo de efeitos aleatórios com $p_i \sim N(p = 0.25, \tau^2)$, onde $\tau = 0.001, 0.0001$. Nível de confiança $1 - \alpha = 95\%$.

Wald ($k = 18$)	Prevalências combinadas		Viés	EQM	R̄	MN̄R	DN̄R	Q̄	Comprimento dos ICs	
	Média	Desvio							Média	Desvio
<i>(p = 0.25 e $\tau = 0.001$)</i>										
Efeitos aleatórios										
variante-0	0.24710	0.00823	-0.00290	0.000076	94.6	4.6	0.9	0.841	0.03412	0.00473
variante-1	0.24750	0.00820	-0.00250	0.000074	94.9	4.2	1.0	0.811	0.03403	0.00456
variante-2	0.24748	0.00820	-0.00252	0.000074	94.9	4.2	1.0	0.813	0.03403	0.00457
variante-3	0.24748	0.00820	-0.00252	0.000074	94.9	4.2	1.0	0.813	0.03403	0.00450
variante-4	0.24749	0.00820	-0.00251	0.000073	94.8	4.2	1.0	0.812	0.03397	0.00437
Logit	0.25126	0.00797	0.00126	0.000065	95.9	1.3	2.8	0.316	0.03366	0.00370
Duplo arco-seno	0.25073	0.00800	0.00073	0.000064	95.9	1.6	2.4	0.401	0.03357	0.00378
<i>(p = 0.25 e $\tau = 0.0001$)</i>										
Efeitos aleatórios										
variante-0	0.24705	0.00822	-0.00295	0.000076	94.6	4.5	0.8	0.844	0.03413	0.00473
variante-1	0.24745	0.00820	-0.00255	0.000074	95.0	4.1	0.9	0.816	0.03404	0.00457
variante-2	0.24743	0.00820	-0.00257	0.000074	94.9	4.1	0.9	0.817	0.03404	0.00457
variante-3	0.24743	0.00820	-0.00257	0.000074	94.9	4.1	0.9	0.817	0.03404	0.00452
variante-4	0.24744	0.00820	-0.00256	0.000074	94.9	4.2	0.9	0.817	0.03398	0.00439
Logit	0.25120	0.00797	0.00120	0.000065	96.0	1.3	2.7	0.314	0.03367	0.00373
Duplo arco-seno	0.25068	0.00800	0.00068	0.000064	96.0	1.6	2.4	0.400	0.03358	0.00381

Tabela C.11: Resultados das medidas de avaliação referentes ao Exemplo 3 sobre esclerose múltipla, para os ICs obtidos através do método de Wald (variantes-0, 1, 2, 3, 4) e do método de Wald com transformações logit e duplo arco-seno, utilizando o modelo de efeitos aleatórios com $p_i \sim N(p = 0.15, \tau^2)$, onde $\tau = 0.001, 0.0001$. Nível de confiança $1 - \alpha = 95\%$.

Wald ($k = 18$)	Prevalências combinadas		Viés	EQM	\dot{R}	MN \dot{R}	DN \dot{R}	\dot{Q}	Comprimento dos ICs	
	Média	Desvio							Média	Desvio
<i>($p = 0.15$ e $\tau = 0.001$)</i>										
Efeitos aleatórios										
variante-0	0.14582	0.00690	-0.00419	0.000065	92.1	7.5	0.5	0.943	0.02891	0.00720
variante-1	0.14639	0.00687	-0.00361	0.000060	93.0	6.5	0.6	0.920	0.02858	0.00562
variante-2	0.14637	0.00687	-0.00363	0.000060	92.9	6.5	0.6	0.921	0.02859	0.00566
variante-3	0.14640	0.00684	-0.00360	0.000060	92.8	6.6	0.6	0.922	0.02844	0.00463
variante-4	0.14645	0.00683	-0.00356	0.000059	92.7	6.8	0.6	0.922	0.02815	0.00411
Logit	0.15174	0.00657	0.00174	0.000046	95.5	1.0	3.6	0.212	0.02784	0.00304
Duplo arco-seno	0.15096	0.00661	0.00096	0.000045	95.9	1.4	2.7	0.339	0.02775	0.00317
<i>($p = 0.15$ e $\tau = 0.0001$)</i>										
Efeitos aleatórios										
variante-0	0.14584	0.00691	-0.00416	0.000065	92.0	7.5	0.5	0.941	0.02888	0.00713
variante-1	0.14642	0.00687	-0.00359	0.000060	92.9	6.5	0.6	0.918	0.02856	0.00559
variante-2	0.14639	0.00687	-0.00361	0.000060	92.9	6.5	0.6	0.919	0.02857	0.00563
variante-3	0.14642	0.00685	-0.00358	0.000060	92.8	6.6	0.6	0.920	0.02842	0.00462
variante-4	0.14647	0.00683	-0.00353	0.000059	92.7	6.8	0.6	0.920	0.02813	0.00410
Logit	0.15176	0.00658	0.00176	0.000046	95.5	0.9	3.6	0.203	0.02784	0.00304
Duplo arco-seno	0.15098	0.00662	0.00098	0.000045	95.9	1.4	2.8	0.330	0.02774	0.00317

Apêndice D

Código desenvolvido

D.1 Combinação linear

Biblioteca de funções em linguagem C

```
1 #include <stdio.h>
2 #include <math.h>
3 #include <R.h>
4 #include <Rdefines.h>
5 #include <Rinternals.h>
6 #include <Rembedded.h>
7 #include <R_ext/Rdynload.h>
8 #include <Rmath.h>
9
10
11 //=====
12 // Funções auxiliares no cálculo das probabilidades de cobertura e não-cobertura
13 //=====
14
15 double produtoInterno(double *vec1, double *vec2, int vecSize) {
16
17     int i;
18     double resultado = 0;
19
20     for (i = 0; i < vecSize; i++) {
21         resultado = resultado + (vec1[i] * vec2[i]);
22     }
23
24     return(resultado);
25 }
26
27
28 double vecSum(double *vec, int vecSize) {
29
30     int i;
31     double resultado = 0;
32
33     for (i = 0; i < vecSize; i++) resultado += vec[i];
```

```
34
35     return(resultado);
36
37 }
38
39 double vecSumMinus(double *vecxi, double *vecbetai, double *h, int vecSize) {
40
41     int i;
42
43     double Bminus = 0;
44
45     for (i = 0; i < vecSize; i++) {
46
47         if(vecbetai[i] > 0) {
48
49             Bminus = Bminus + vecxi[i] + h[i];
50
51         }
52     }
53     return(Bminus);
54 }
55
56 double vecSumPlus(double *vecxi, int *vecni, double *vecbetai, double *h, int
    vecSize) {
57
58     int i;
59
60     double Bplus = 0;
61
62     for (i = 0; i < vecSize; i++) {
63
64         if(vecbetai[i] < 0) {
65
66             Bplus = Bplus + (vecni[i] - vecxi[i]) + h[i];
67         }
68     }
69     return(Bplus);
70 }
71
72 double vecSumBnegative(double *vecbetai, int vecSize) {
73
74     int i;
75
76     double Bnegative = 0;
77
78     for (i = 0; i < vecSize; i++) {
79
80         if(vecbetai[i] < 0) {
81
82             Bnegative = Bnegative + vecbetai[i];
83         }
84     }
85     return(Bnegative);
86 }
87
88 double vecSumBpositive(double *vecbetai, int vecSize) {
```

```
89
90  int i;
91
92  double Bpositive = 0;
93
94  for (i = 0; i < vecSize; i++) {
95
96      if(vecbetai[i] > 0) {
97
98          Bpositive = Bpositive + vecbetai[i];
99      }
100 }
101 return(Bpositive);
102 }
103
104 int vecSumInt(int *vec, int vecSize) {
105
106     int i;
107
108     int resultado = 0;
109
110     for (i = 0; i < vecSize; i++) resultado += vec[i];
111
112     return(resultado);
113
114 }
115
116 double vecProd(double *vec, int vecSize) {
117
118     int i;
119
120     double resultado = 1;
121
122     for (i = 0; i < vecSize; i++) resultado *= vec[i];
123
124     return(resultado);
125
126 }
127
128 double larguraDoIntervalo(double *intervalo) {
129
130     double resultado;
131
132     resultado = intervalo[1] - intervalo[0];
133
134     return(resultado);
135
136 }
137
138 int dentroDeIntervalo(double valor, double *intervalo) {
139
140     if(valor >= intervalo[0] && valor <= intervalo[1]) {
141         return 1;
142     }
143     else {
144         return(0);
145     }
146 }
```

```
145 }
146 }
147
148 //=====
149 // Funções para o cálculo das probabilidades de não-cobertura
150 // mesial (Direita ou Esquerda) e distal (Direita ou Esquerda)
151 //=====
152
153 int dentroDeIntervaloMesial(double valorTrue, double mu, double *intervalo) {
154
155     if((valorTrue <= mu && intervalo[1] < valorTrue) || (valorTrue >= mu && intervalo
        [0] > valorTrue)) {
156         return 1;
157     }
158     else {
159         return(0);
160     }
161 }
162
163 int dentroDeIntervaloDistal(double valorTrue, double mu, double *intervalo) {
164
165     if((valorTrue < mu && intervalo[0] > valorTrue) || (valorTrue > mu && intervalo
        [1] < valorTrue)) {
166         return 1;
167     }
168     else {
169         return(0);
170     }
171 }
172
173 int dentroDeIntervaloMesialRight(double valorTrue, double mu, double *intervalo) {
174
175     if(valorTrue <= mu && intervalo[1] < valorTrue) {
176         return 1;
177     }
178     else {
179         return(0);
180     }
181 }
182
183 int dentroDeIntervaloDistalLeft(double valorTrue, double mu, double *intervalo) {
184
185     if(valorTrue < mu && intervalo[0] > valorTrue) {
186         return 1;
187     }
188     else {
189         return(0);
190     }
191 }
192
193
194 int dentroDeIntervaloDistalRight(double valorTrue, double mu, double *intervalo) {
195
196     if(valorTrue > mu && intervalo[1] < valorTrue) {
197         return 1;
198     }
199 }
```

```

199     else {
200         return(0);
201     }
202 }
203
204
205 int dentroDeIntervaloMesialLeft(double valorTrue, double mu, double *intervalo) {
206
207     if(valorTrue >= mu && intervalo[0] > valorTrue) {
208         return 1;
209     }
210     else {
211         return(0);
212     }
213 }
214
215
216
217 SEXP N1(SEXP nvec, SEXP xMatriz, SEXP betavec, SEXP k) {
218
219     PROTECT(nvec = coerceVector(nvec,INTSXP));
220     PROTECT(xMatriz = coerceVector(xMatriz,INTSXP));
221     PROTECT(betavec = coerceVector(betavec,REALSXP));
222     PROTECT(k = coerceVector(k,INTSXP));
223
224     int *fnvec = INTEGER(nvec);
225     int *fxMatriz = INTEGER(xMatriz);
226     double *fbetavec = REAL(betavec);
227     int contadorDeLinhasDaXMatriz;
228     int contadorDeColunasDaXMatriz;
229     int numeroDeLinhasDaXMatriz = nrows(xMatriz);
230     int numeroDeColunasDaXMatriz = ncols(xMatriz);
231
232     SEXP resultado;
233     PROTECT(resultado = allocVector(REALSXP,1));
234     double fresultado = REAL(resultado)[0];
235
236     fresultado = 0;
237
238     for(contadorDeLinhasDaXMatriz = 0; contadorDeLinhasDaXMatriz <
239         numeroDeLinhasDaXMatriz; contadorDeLinhasDaXMatriz++) {
240         for(contadorDeColunasDaXMatriz = 0; contadorDeColunasDaXMatriz <
241             numeroDeColunasDaXMatriz; contadorDeColunasDaXMatriz++) {
242             printf("%d\t%lf\n", fxMatriz[(numeroDeLinhasDaXMatriz*
243                 contadorDeColunasDaXMatriz)+contadorDeLinhasDaXMatriz], fbetavec[
244                 contadorDeColunasDaXMatriz]);
245             if((fxMatriz[(numeroDeLinhasDaXMatriz*contadorDeColunasDaXMatriz)+
246                 contadorDeLinhasDaXMatriz] == 0 && fbetavec[contadorDeColunasDaXMatriz] <
247                 0) || (fxMatriz[(numeroDeLinhasDaXMatriz*contadorDeColunasDaXMatriz)+
248                 contadorDeLinhasDaXMatriz] == fnvec[contadorDeColunasDaXMatriz] &&
249                 fbetavec[contadorDeColunasDaXMatriz] > 0)) {
250                 fresultado = fresultado + fnvec[contadorDeColunasDaXMatriz];
251             }
252         }
253     }
254     printf("\n\n%lf", fresultado);

```

```

247 UNPROTECT(5);
248 return(resultado);
249 }
250
251 //=====
252 // Estimador de contração - variantes-0,1,2,3,4
253 //=====
254
255 void estimadorLaplace(int metodo, double *fbetavec, double *fxvec, int *fnvec, int
    fk, double flambda, double fz, double *hi, double *hs) {
256
257     int contador;
258     double den;
259
260     den = 0;
261
262     // variante-0
263     if (metodo == 0) {
264         for (contador = 0; contador < fk; contador++) {
265             hi[contador] = 0;
266             hs[contador] = hi[contador];
267         }
268     }
269     // variante-1
270     else if (metodo == 1) {
271         for (contador = 0; contador < fk; contador++) {
272             hi[contador] = 2.0 / fk;
273             hs[contador] = hi[contador];
274         }
275     }
276     // variante-2
277     else if (metodo == 2) {
278         for (contador = 0; contador < fk; contador++) {
279             hi[contador] = (1.0 * pow(fz, 2)) / (2.0 * fk);
280             hs[contador] = (1.0 * pow(fz, 2)) / (2.0 * fk);
281         }
282     }
283     // variante-3
284     else if (metodo == 3) {
285         for (contador = 0; contador < fk; contador++) {
286             if((fxvec[contador] == fnvec[contador])) {
287                 hi[contador] = (pow(fz, 2) / 2) * (1 + 1.0 / fk);
288             }
289             else {
290                 hi[contador] = (pow(fz, 2) / 2) * (1.0 / fk);
291             }
292             if ((fxvec[contador] == 0)) {
293                 hs[contador] = (pow(fz, 2) / 2) * (1 + 1.0 / fk);
294             }
295             else {
296                 hs[contador] = (pow(fz, 2) / 2) * (1.0 / fk);
297             }
298         }
299     }
300     // variante-4
301     else if (metodo == 4) {

```

```

302     for (contador = 0; contador < fk; contador++) {
303         den = den + (1.0 * pow(fbetavec[contador], 2) / (1.0 * fnvec[contador]));
304     }
305     for (contador = 0; contador < fk; contador++) {
306         if((fxvec[contador] == 0 && fbetavec[contador] < 0) || (fxvec[contador] ==
307             fnvec[contador] && fbetavec[contador] > 0)) {
308             hi[contador] = (pow(fz, 2) / 2) * (1 + pow(fbetavec[contador], 2) / (fnvec[
309                 contador] * den));
310         }
311         else {
312             hi[contador] = (pow(fz, 2) / 2) * (pow(fbetavec[contador], 2) / (fnvec[
313                 contador] * den));
314         }
315         if ((fxvec[contador] == 0 && fbetavec[contador] > 0) || (fxvec[contador] ==
316             fnvec[contador] && fbetavec[contador] < 0)) {
317             hs[contador] = (pow(fz, 2) / 2) * (1 + pow(fbetavec[contador], 2) / (fnvec[
318                 contador] * den));
319         }
320         else {
321             hs[contador] = (pow(fz, 2) / 2) * (pow(fbetavec[contador], 2) / (fnvec[
322                 contador] * den));
323         }
324     }
325 }
326 }
327 //=====
328 // Funções chamadas pelo método de score
329 //=====
330 double zero(double (*f)(double, double *, double *, double *, int, double), double
331     limInf, double limSup, double stol, double *p_i, double *ni, double *betai, int
332     fk, double z) {
333     double x0 = limInf, x1 = limSup;
334     double tol = stol;
335     double f0, f1, fc, xc;
336     if(tol <= 0.0) error("non-positive tol value");
337     f0 = f(x0, p_i, ni, betai, fk, z);
338     f1 = f(x1, p_i, ni, betai, fk, z);
339     if(f0 == 0.0) return(x0);
340     if(f1 == 0.0) return(x1);
341     if(f0*f1 > 0.0) error("x[0] and x[1] have the same sign");
342     for(;;) {
343         xc = 0.5*(x0+x1);
344         if(fabs(x0-x1) < tol) return(xc);
345         fc = f(xc, p_i, ni, betai, fk, z);
346         if(fc == 0) return(xc);
347         if(f0*fc > 0.0) {
348             x0 = xc; f0 = fc;
349         }
350         else {
351             x1 = xc; f1 = fc;
352         }
353     }
354 }

```

```

350 }
351 }
352
353 double scorey(double lambda, double *p_i, double *ni, double *betai, int fk, double
      z) {
354
355     double Lbar;
356     double C;
357     double bi[fk];
358     double Ri[fk];
359     int contador;
360
361     Lbar = produtoInterno(betai, p_i, fk);
362     C= pow(z,2)/(Lbar - lambda);
363     for (contador = 0; contador < fk; contador++) {
364         bi[contador]=1.0-(2.0 * p_i[contador]);
365         Ri[contador]=sqrt(pow(ni[contador],2) + 2.0*ni[contador]*betai[contador]*bi[
            contador]*C + pow(betai[contador],2)*pow(C,2));
366     }
367     return((double) vecSum(ni, fk)+(vecSum(betai, fk)-2.0*lambda)*C-vecSum(Ri, fk));
368 }
369
370
371 void scoreInterval(double *fbetavec, double *fxvec, int *fnvec, int fk, double fz,
      double *hi, double *hs, double *intervalo) {
372
373     double lambdaMax;
374     double lambdaMin;
375     int contador;
376     double p_itilde[fk], p_stilde[fk];
377     double L_itilde, L_stilde;
378     double fnvec_i[fk], fnvec_s[fk];
379     double tol;
380     double lambdaLowerbound, lambdaUpperbound;
381
382
383     lambdaMax=vecSumBpositive(fbetavec, fk);
384     lambdaMin=vecSumBnegative(fbetavec, fk);
385
386
387     tol=pow(10, -5);
388
389     for (contador = 0; contador < fk; contador++) {
390         fnvec_i[contador] = fnvec[contador] + 2 * hi[contador];
391         p_itilde[contador] = (fxvec[contador]+ hi[contador]) / fnvec_i[contador];
392         fnvec_s[contador] = fnvec[contador] + 2 * hs[contador];
393         p_stilde[contador] = (fxvec[contador]+ hs[contador]) / fnvec_s[contador];
394     }
395     L_itilde = produtoInterno(fbetavec, p_itilde, fk);
396     L_stilde = produtoInterno(fbetavec, p_stilde, fk);
397
398     if((L_itilde >= lambdaMin) && (L_stilde <= lambdaMax)) {
399         if( L_itilde==lambdaMin) {
400             lambdaLowerbound = lambdaMin;
401         }
402         else {

```

```

403     lambdaLowerbound = zero(scorey,lambdaMin,(L_itolde - tol),tol,p_itolde,
        fntec_i, fbetavec, fk, fz);
404 }
405 if(L_stilde==lambdaMax){
406     lambdaUpperbound=lambdaMax;
407 }
408 else {
409     lambdaUpperbound=zero(scorey,(L_stilde+tol),lambdaMax,tol,p_stilde, fntec_s,
        fbetavec, fk,fz);
410 }
411 }
412 else {
413     error("L_itolde < beta[<0] L_stilde > beta[>0 ");
414 }
415 intervalo[0] = lambdaLowerbound;
416 intervalo[1] = lambdaUpperbound;
417 }
418
419
420 //=====
421 // IC de Wald ajustado
422 //=====
423
424 void wald(double *fbetavec, double *fxvec, int *fnvec, int fk, double fz, double *
    hi, double *hs, double *intervalo) {
425
426
427     int contador;
428     double pihati[fk];
429     double pihats[fk];
430     double Lhati;
431     double Lhats;
432
433     double vari;
434     double vars;
435
436     Lhati = 0;
437     Lhats = 0;
438
439     vari = 0;
440     vars = 0;
441
442     for (contador = 0; contador < fk; contador++) {
443         pihati[contador] = (1.0 * fxvec[contador] + 1.0 * hi[contador]) / (1.0 * fnvec[
            contador] + (2.0 * hi[contador]));
444         pihats[contador] = (1.0 * fxvec[contador] + 1.0 * hs[contador]) / (1.0 * fnvec[
            contador] + (2.0 * hs[contador]));
445         Lhati = Lhati + (fbetavec[contador] * pihati[contador]);
446         Lhats = Lhats + (fbetavec[contador] * pihats[contador]);
447         vari = vari + ((pow(fbetavec[contador],2) * pihati[contador] * (1-pihati[
            contador] * 1.0) / (1.0 * fnvec[contador] + 2 * hi[contador])));
448         vars = vars + ((pow(fbetavec[contador],2) * pihats[contador] * (1-pihats[
            contador] * 1.0) / (1.0 * fnvec[contador] + 2 * hs[contador])));
449     }
450
451     if((Lhati-fz*sqrt(vari)) < vecSumBnegative(fbetavec,fk)) {

```

```

452     intervalo[0] =vecSumBnegative(fbetavec, fk);
453
454     else{
455         intervalo[0] = Lhati-fz*sqrt(vars);
456     }
457     if((Lhats+fz*sqrt(vars)) > vecSumBpositive(fbetavec, fk)){
458         intervalo[1] = vecSumBpositive(fbetavec, fk);
459     }
460     else{
461         intervalo[1] = Lhats+fz*sqrt(vars);
462     }
463 }
464
465
466 //=====
467 // IC de Newcombe-Zou
468 //=====
469
470 void newcombeZou(double *fbetavec, double *fxvec, int *fnvec, int fk, double fz,
471     double *hi, double *hs, double *intervalo) {
472
473     int contador;
474     double pihati[fk];
475     double pihats[fk];
476     double Lhati = 0;
477     double Lhats = 0;
478
479     double ai[fk], as[fk], li[fk], ui[fk], ls[fk], us[fk], varNi[fk], varNs[fk] ;
480
481     double varLinf = 0;
482     double varLsup = 0;
483
484     for (contador = 0; contador < fk; contador++) {
485         pihati[contador] = (fxvec[contador] + hi[contador]) / (fnvec[contador] + (2 *
486             hi[contador]));
487         pihats[contador] = (fxvec[contador] + hs[contador]) / (fnvec[contador] + (2 *
488             hs[contador]));
489         Lhati = Lhati + (fbetavec[contador] * pihati[contador]);
490         Lhats = Lhats + (fbetavec[contador] * pihats[contador]);
491         varNi[contador] = ((pow(fz,2)/4) + (pihati[contador] * (1-pihati[contador]) * (
492             fnvec[contador]+ (2 * hi[contador]))));
493         varNs[contador] = ((pow(fz,2)/4) + (pihats[contador] * (1-pihats[contador]) * (
494             fnvec[contador]+ (2 * hs[contador]))));
495         ai[contador] = pihati[contador] * (fnvec[contador]+ (2 * hi[contador]))+ (pow(
496             fz,2) / 2);
497         as[contador] = pihats[contador] * (fnvec[contador]+ (2 * hs[contador]))+ (pow(
498             fz,2) / 2);
499         ls[contador] = fabs((as[contador] - (fz * sqrt(varNs[contador])))) / ((fnvec[
500             contador]+ (2.0 * hs[contador])) + pow(fz,2)));
501         us[contador] = fabs((as[contador] + (fz * sqrt(varNs[contador])))) / ((fnvec[
502             contador]+ (2.0 * hs[contador])) + pow(fz,2)));
503         if (ls[contador] < 0){
504             ls[contador] = 0 ;
505         }
506         if (us[contador] >1){
507             us[contador] = 1 ;
508         }
509     }
510 }

```

```

499     }
500     li[contador] = fabs((ai[contador] - (fz * sqrt(varNi[contador])))) / ((fnvec[
        contador]+ (2.0 * hi[contador])) + pow(fz,2));
501     ui[contador] = fabs((ai[contador] + (fz * sqrt(varNi[contador])))) / ((fnvec[
        contador]+ (2.0 * hi[contador])) + pow(fz,2));
502     if (li[contador] < 0){
503         li[contador] = 0 ;
504     }
505     if (ui[contador] >1){
506         ui[contador] = 1 ;
507     }
508     if (fbetavec[contador] > 0) {
509         varLinf = varLinf + pow(fbetavec[contador],2) * li[contador] * fabs(1-li[
            contador]) / (fnvec[contador]+ (2.0 * hi[contador]));
510         varLsup = varLsup + ((pow(fbetavec[contador],2) * us[contador] * fabs(1-us[
            contador]) / (fnvec[contador]+ (2.0 * hs[contador]))));
511     }
512     else
513     if (fbetavec[contador] < 0) {
514         varLinf = varLinf + pow(fbetavec[contador],2) * ui[contador] * fabs(1-ui[
            contador]) / (fnvec[contador]+ (2.0 * hi[contador]));
515         varLsup = varLsup + ((pow(fbetavec[contador],2) * ls[contador] * fabs(1-ls[
            contador]) / (fnvec[contador]+ (2.0 * hs[contador]))));
516     }
517 }
518
519 if(Lhati-fz*sqrt(varLinf) < vecSumBnegative(fbetavec, fk)){
520     intervalo[0] =vecSumBnegative(fbetavec, fk);
521 }
522 else
523     intervalo[0] = Lhati-fz*sqrt(varLinf);
524
525 if(Lhats+fz*sqrt(varLsup) > vecSumBpositive(fbetavec, fk)){
526     intervalo[1] = vecSumBpositive(fbetavec, fk);
527 }
528 else
529     intervalo[1] = Lhats+fz*sqrt(varLsup);
530 }
531
532
533 //=====
534 // IC de Wilson-score-Yu
535 //=====
536
537 void wilsonScoreYu(double *fbetavec, double *fxvec, int *fnvec, int fk, double fz,
    double *hi, double *hs, double *intervalo) {
538
539     int contador;
540     double pihati[fk];
541     double pihats[fk];
542     double Lhati = 0;
543     double Lhats = 0;
544     double ai[fk], as[fk], li[fk], ui[fk], ls[fk], us[fk], varNi[fk], varNs[fk] ;
545     double varLinf = 0;
546     double varLsup = 0;
547

```

```

548 for (contador = 0; contador < fk; contador++) {
549     pihati[contador] = (fxvec[contador] + hi[contador]) / (fnvec[contador] + (2 *
        hi[contador]));
550     pihats[contador] = (fxvec[contador] + hs[contador]) / (fnvec[contador] + (2 *
        hs[contador]));
551     Lhati = Lhati + (fbetavec[contador] * pihati[contador]);
552     Lhats = Lhats + (fbetavec[contador] * pihats[contador]);
553     varNi[contador] = ((pow(fz,2)/4) + (pihati[contador] * (1-pihati[contador]) * (
        fnvec[contador]+ (2 * hi[contador]))));
554     varNs[contador] = ((pow(fz,2)/4) + (pihats[contador] * (1-pihats[contador]) * (
        fnvec[contador]+ (2 * hs[contador]))));
555     ai[contador] = 0.5 + (((fnvec[contador]+ (2 * hi[contador])) + (pow(fz,4) / 53)
        ) / (fnvec[contador]+ (2 * hi[contador]) + (pow(fz,2)))) * (pihati[
        contador] - 0.5) ;
556     as[contador] = 0.5 + (((fnvec[contador]+ (2 * hi[contador])) + (pow(fz,4) / 53)
        ) / (fnvec[contador]+ (2 * hi[contador]) + (pow(fz,2)))) * (pihati[
        contador] - 0.5) ;
557     ls[contador] = as[contador] - (fz * sqrt(varNs[contador])) / ((fnvec[contador]+
        (2.0 * hs[contador])) + pow(fz,2));
558     us[contador] = as[contador] + (fz * sqrt(varNs[contador])) / ((fnvec[contador
        ]+ (2.0 * hs[contador])) + pow(fz,2));
559
560     if (ls[contador] < 0){
561         ls[contador] = 0 ;
562     }
563     if (us[contador] >1){
564         us[contador] = 1 ;
565     }
566     li[contador] = ai[contador] - (fz * sqrt(varNi[contador])) / ((fnvec[contador
        ]+ (2.0 * hi[contador])) + pow(fz,2));
567     ui[contador] = ai[contador] + (fz * sqrt(varNi[contador])) / ((fnvec[contador
        ]+ (2.0 * hi[contador])) + pow(fz,2));
568
569     if (li[contador] < 0){
570         li[contador] = 0 ;
571     }
572     if (ui[contador] >1){
573         ui[contador] = 1 ;
574     }
575
576     if (fbetavec[contador] > 0) {
577         varLinf = varLinf + pow(fbetavec[contador],2) * li[contador] * fabs(1-li[
        contador]) / (fnvec[contador]+ (2.0 * hi[contador]));
578         varLsup = varLsup + ((pow(fbetavec[contador],2) * us[contador] * fabs(1-us[
        contador]) / (fnvec[contador]+ (2.0 * hs[contador]))));
579     }
580     else
581     if (fbetavec[contador] < 0) {
582         varLinf = varLinf + pow(fbetavec[contador],2) * ui[contador] * fabs(1-ui[
        contador]) / (fnvec[contador]+ (2.0 * hi[contador]));
583         varLsup = varLsup + ((pow(fbetavec[contador],2) * ls[contador] * fabs(1-ls[
        contador]) / (fnvec[contador]+ (2.0 * hs[contador]))));
584     }
585 }
586
587 if(Lhati-fz*sqrt(varLinf) < vecSumBnegative(fbetavec ,fk)){

```

```

588     intervalo[0] =vecSumBnegative(fbetavec ,fk);
589 }
590 else
591     intervalo[0] = Lhati-fz*sqrt(varLinf);
592
593 if(Lhats+fz*sqrt(varLsup) > vecSumBpositive(fbetavec ,fk)){
594     intervalo[1] = vecSumBpositive(fbetavec ,fk);
595 }
596 else
597     intervalo[1] = Lhats+fz*sqrt(varLsup);
598
599 }
600
601
602 //=====
603 // IC de Peskun
604 //=====
605
606 void peskun(double *fbetavec, double *fxvec, int *fnvec, int fk, double fz, double
        *hi, double *hs, double *intervalo) {
607
608
609     int contador;
610     int n, ni, ns;
611     double B;
612     double ai, as, bi, bs;
613     double pihati[fk], pihats[fk];
614     double Lhati = 0;
615     double Lhats = 0;
616     double varPi = 0;
617     double varPs = 0;
618
619
620     n = vecSumInt(fnvec ,fk);
621     ni = n + (2.0 * vecSum(hi ,fk));
622     ns = n + (2.0 * vecSum(hs ,fk));
623     B = vecSum(fbetavec , fk);
624
625     for (contador = 0; contador < fk; contador++) {
626         pihati[contador] = (fxvec[contador] + hi[contador]) / (fnvec[contador] + (2 *
            hi[contador]));
627         pihats[contador] = (fxvec[contador] + hs[contador]) / (fnvec[contador] + (2 *
            hs[contador]));
628         Lhati = Lhati + (fbetavec[contador] * pihati[contador]);
629         Lhats = Lhats + (fbetavec[contador] * pihats[contador]);
630         varPi = varPi + pow(fbetavec[contador],2) / (fnvec[contador] + (2 * hi[contador]
            ));
631         varPs = varPs + pow(fbetavec[contador],2) / (fnvec[contador] + (2 * hs[contador]
            ));
632     }
633
634     ai = ni / (ni + pow(fz,2));
635     as = ns / (ns + pow(fz,2));
636
637     bi = (B * pow(fz,2)) / (2 * ni);
638     bs = (B * pow(fz,2)) / (2 * ns);

```

```

639
640 intervalo[0] = ai * (Lhati + bi - (fz / 2) * sqrt((1.0 / ai) * varPi - pow((B - 2
    * Lhati),2) / ni ));
641 intervalo[1] = as * (Lhats + bs + (fz / 2) * sqrt((1.0 / as) * varPs - pow((B - 2
    * Lhats),2) / ns ));
642
643 }
644
645 //=====
646 // Função para calcular as probabilidades de cobertura e não-cobertura exatas
647 //=====
648
649 SEXP IC_cobertura_e_comprimento(SEXP xMatriz, SEXP metodo, SEXP submetodo, SEXP
    betavec, SEXP nvec, SEXP pmatriz, SEXP lambda, SEXP z) {
650
651
652     int metodoEmFormaNumerica;
653     int contadorDeLinhasDaPMatriz;
654     int contadorDeColunasDaPMatriz;
655     int numeroDeLinhasDaPMatriz = nrows(pmatriz);
656     int numeroDeColunasDaPMatriz = ncols(pmatriz);
657
658     int contadorDeLinhasDaXMatriz;
659     int contadorDeColunasDaXMatriz;
660     int numeroDeLinhasDaXMatriz = nrows(xMatriz);
661     int numeroDeColunasDaXMatriz = ncols(xMatriz);
662
663     double somatorioProbabilidadesDeCobertura,
        somatorioProbabilidadesDeCoberturaMesial,
        somatorioProbabilidadesDeCoberturaDistal;
664     double produtorioProbabilidadeDeCobertura,
        produtorioProbabilidadeDeCoberturaMesial,
        produtorioProbabilidadeDeCoberturaDistal;
665
666     double somatorioComprimentosDosIntervalos;
667     double produtorioComprimentosDosIntervalos;
668
669     double linhaCorrenteDaPMatriz[numeroDeColunasDaPMatriz];
670     double linhaCorrenteDaXMatriz[numeroDeColunasDaXMatriz];
671
672     PROTECT(xMatriz = coerceVector(xMatriz, INTSXP));
673     PROTECT(metodo = coerceVector(metodo, STRSXP));
674     PROTECT(submetodo = coerceVector(submetodo, INTSXP));
675     PROTECT(betavec = coerceVector(betavec, REALSXP));
676     PROTECT(nvec = coerceVector(nvec, INTSXP));
677     PROTECT(pmatriz = coerceVector(pmatriz, REALSXP));
678     PROTECT(lambda = coerceVector(lambda, REALSXP));
679     PROTECT(z = coerceVector(z, REALSXP));
680
681     int *fxMatriz = INTEGER(xMatriz);
682     const char *fmetodo = CHAR(STRING_ELT(metodo, 0));
683     int fsubmetodo = INTEGER(submetodo)[0];
684     double *fbetavec = REAL(betavec);
685     int *fnvec = INTEGER(nvec);
686     double *fpmatriz = REAL(pmatriz);
687     double flambda = REAL(lambda)[0];

```

```
688 double fz = REAL(z)[0];
689 double intervalo[2];
690 double resultadosDaFuncao_dbinom[numeroDeColunasDaXMatriz];
691 double combinacaoLinear;
692 double produtoDasCombinacoes;
693 double hi[numeroDeColunasDaXMatriz];
694 double hs[numeroDeColunasDaXMatriz];
695 int I, Imesial, Idistal;
696 double mu;
697
698 somatorioProbabilidadesDeCobertura = 0;
699 somatorioProbabilidadesDeCoberturaMesial = 0;
700 somatorioProbabilidadesDeCoberturaDistal = 0;
701 produtorioProbabilidadeDeCobertura = 1;
702 produtorioProbabilidadeDeCoberturaMesial = 1;
703 produtorioProbabilidadeDeCoberturaDistal = 1;
704 somatorioComprimentosDosIntervalos = 0;
705 produtorioComprimentosDosIntervalos = 1;
706
707
708 SEXP resultado;
709 PROTECT(resultado = allocVector(VECSXP,4));
710 SEXP nomesDaListaResultado;
711 PROTECT(nomesDaListaResultado = allocVector(STRSXP,4));
712 SET_STRING_ELT(nomesDaListaResultado,0,mkChar("Probabilidades de cobertura"));
713 SET_STRING_ELT(nomesDaListaResultado,1,mkChar("Comprimentos dos intervalos"));
714 SET_STRING_ELT(nomesDaListaResultado,2,mkChar("Mesiais"));
715 SET_STRING_ELT(nomesDaListaResultado,3,mkChar("Distais"));
716 setAttrib(resultado, R_NamesSymbol, nomesDaListaResultado);
717
718 SEXP probabilidadesDeCobertura;
719 PROTECT(probabilidadesDeCobertura = allocVector(REALSXP,numeroDeLinhasDaPMatriz))
    ;
720 double *fprobabilidadesDeCobertura = REAL(probabilidadesDeCobertura);
721
722 SEXP probabilidadesDeCoberturaMesial;
723 PROTECT(probabilidadesDeCoberturaMesial = allocVector(REALSXP,
    numeroDeLinhasDaPMatriz));
724 double *fprobabilidadesDeCoberturaMesial = REAL(probabilidadesDeCoberturaMesial);
725
726 SEXP probabilidadesDeCoberturaDistal;
727 PROTECT(probabilidadesDeCoberturaDistal = allocVector(REALSXP,
    numeroDeLinhasDaPMatriz));
728 double *fprobabilidadesDeCoberturaDistal = REAL(probabilidadesDeCoberturaDistal);
729
730 SEXP comprimentosDosIntervalos;
731 PROTECT(comprimentosDosIntervalos = allocVector(REALSXP,numeroDeLinhasDaPMatriz))
    ;
732 double *fcomprimentosDosIntervalos = REAL(comprimentosDosIntervalos);
733
734 if(!strcmp(fmetodo,"wald")) {
735 metodoEmFormaNumerica = 0;
736 }
737 else
738 if(!strcmp(fmetodo,"newcombe")) {
739 metodoEmFormaNumerica = 1;
```

```

740 }
741 else
742 if(!strcmp(fmetodo,"peskun")) {
743 metodoEmFormaNumerica = 2;
744 }
745 else
746 if(!strcmp(fmetodo,"score")) {
747 metodoEmFormaNumerica = 3;
748 }
749 else
750 if(!strcmp(fmetodo,"wilsonScoreYu")) {
751 metodoEmFormaNumerica = 4;
752 }
753 else {
754
755 UNPROTECT(12);
756 return(R_NilValue);
757 }
758
759 mu = (vecSumBpositive(fbetavec, numeroDeColunasDaXMatriz) + vecSumBnegative(
      fbetavec, numeroDeColunasDaXMatriz)) / 2;
760
761 printf("Ponto medio do suporte: %lf\n", mu);
762
763 for (contadorDeLinhasDaPMatriz = 0; contadorDeLinhasDaPMatriz <
      numeroDeLinhasDaPMatriz; contadorDeLinhasDaPMatriz++) {
764 for(contadorDeColunasDaPMatriz = 0; contadorDeColunasDaPMatriz <
      numeroDeColunasDaPMatriz; contadorDeColunasDaPMatriz++) {
765 linhaCorrenteDaPMatriz[contadorDeColunasDaPMatriz] = fpmatriz[(
      numeroDeLinhasDaPMatriz*contadorDeColunasDaPMatriz)+
      contadorDeLinhasDaPMatriz];
766 }
767 combinacaoLinear = produtoInterno(fbetavec, linhaCorrenteDaPMatriz,
      numeroDeColunasDaXMatriz);
768
769 for(contadorDeLinhasDaXMatriz = 0; contadorDeLinhasDaXMatriz <
      numeroDeLinhasDaXMatriz; contadorDeLinhasDaXMatriz++) {
770 for(contadorDeColunasDaXMatriz = 0; contadorDeColunasDaXMatriz <
      numeroDeColunasDaXMatriz; contadorDeColunasDaXMatriz++) {
771 linhaCorrenteDaXMatriz[contadorDeColunasDaXMatriz] = fxMatriz[(
      numeroDeLinhasDaXMatriz*contadorDeColunasDaXMatriz)+
      contadorDeLinhasDaXMatriz];
772 resultadosDaFuncao_dbinom[contadorDeColunasDaXMatriz] = dbinom(
      linhaCorrenteDaXMatriz[contadorDeColunasDaXMatriz],fnvec[
      contadorDeColunasDaXMatriz],linhaCorrenteDaPMatriz[
      contadorDeColunasDaXMatriz],0);
773 }
774 estimadorLaplace(fsubmetodo, fbetavec, linhaCorrenteDaXMatriz, fnvec,
      numeroDeColunasDaXMatriz, flambda, fz, hi, hs);
775
776 if(metodoEmFormaNumerica == 0)
777 wald(fbetavec, linhaCorrenteDaXMatriz, fnvec, numeroDeColunasDaXMatriz, fz,
      hi, hs, intervalo);
778 else
779 if(metodoEmFormaNumerica == 1)

```

```

780     newcombe(fbetavec, linhaCorrenteDaXMatriz, fnvec, numeroDeColunasDaXMatriz,
              fz, hi, hs, intervalo);
781     else
782     if(metodoEmFormaNumerica == 2)
783     peskun(fbetavec, linhaCorrenteDaXMatriz, fnvec, numeroDeColunasDaXMatriz,
            fz, hi, hs, intervalo);
784     else
785     if(metodoEmFormaNumerica == 3)
786     scoreInterval(fbetavec, linhaCorrenteDaXMatriz, fnvec,
                   numeroDeColunasDaXMatriz, fz, hi, hs, intervalo);
787     else
788     if(metodoEmFormaNumerica == 4)
789     wilsonScoreYu(fbetavec, linhaCorrenteDaXMatriz, fnvec,
                   numeroDeColunasDaXMatriz, fz, hi, hs, intervalo);
790
791     produtoDasCombinacoes = vecProd(resultadosDaFuncao_dbinom,
                                       numeroDeColunasDaXMatriz);
792     I = dentroDeIntervalo(combinacaoLinear, intervalo);
793     Imesial = dentroDeIntervaloMesial(combinacaoLinear, mu, intervalo);
794     Idistal = dentroDeIntervaloDistal(combinacaoLinear, mu, intervalo);
795
796     produtorioProbabilidadeDeCobertura = produtoDasCombinacoes * I;
797     produtorioProbabilidadeDeCoberturaMesial = produtoDasCombinacoes * Imesial;
798     produtorioProbabilidadeDeCoberturaDistal = produtoDasCombinacoes * Idistal;
799
800     somatorioProbabilidadesDeCobertura = somatorioProbabilidadesDeCobertura +
                                           produtorioProbabilidadeDeCobertura;
801     somatorioProbabilidadesDeCoberturaMesial =
                                           somatorioProbabilidadesDeCoberturaMesial +
                                           produtorioProbabilidadeDeCoberturaMesial;
802     somatorioProbabilidadesDeCoberturaDistal =
                                           somatorioProbabilidadesDeCoberturaDistal +
                                           produtorioProbabilidadeDeCoberturaDistal;
803
804     produtorioComprimentosDosIntervalos = produtoDasCombinacoes *
                                           larguraDoIntervalo(intervalo);
805     somatorioComprimentosDosIntervalos = somatorioComprimentosDosIntervalos +
                                           produtorioComprimentosDosIntervalos;
806 }
807
808 fprobabilidadesDeCobertura[contadorDeLinhasDaPMatriz] =
                                           somatorioProbabilidadesDeCobertura;
809 fprobabilidadesDeCoberturaMesial[contadorDeLinhasDaPMatriz] =
                                           somatorioProbabilidadesDeCoberturaMesial;
810 fprobabilidadesDeCoberturaDistal[contadorDeLinhasDaPMatriz] =
                                           somatorioProbabilidadesDeCoberturaDistal;
811 fcomprimentosDosIntervalos[contadorDeLinhasDaPMatriz] =
                                           somatorioComprimentosDosIntervalos;
812
813 somatorioProbabilidadesDeCobertura = 0;
814 somatorioProbabilidadesDeCoberturaMesial = 0;
815 somatorioProbabilidadesDeCoberturaDistal = 0;
816 somatorioComprimentosDosIntervalos = 0;
817 }
818
819 SET_VECTOR_ELT(resultado, 0, probabilidadesDeCobertura);

```

```
820 SET_VECTOR_ELT(resultado,1,comprimentosDosIntervalos);
821 SET_VECTOR_ELT(resultado,2,probabilidadesDeCoberturaMesial);
822 SET_VECTOR_ELT(resultado,3,probabilidadesDeCoberturaDistal);
823
824 UNPROTECT(14);
825 return(resultado);
826
827 }
828
829 static R_CallMethodDef callMethods[] = {
830     {"N1", (DL_FUNC) &N1, 4},
831     {NULL, NULL, 0}
832 };
833
834 void R_init_teste2(DllInfo *info)
835 {
836     R_registerRoutines(info, NULL, callMethods, NULL, NULL);
837 }
```

Script em linguagem R que chama as funções implementadas na biblioteca em linguagem C, para maximização de velocidade de processamento

```

1  #=====
2  # Script para obtenção dos resultados das probabilidades de cobertura e não-cobertura
3  # Métodos ajustados: Wald, Wilson-score-Yu, Newcombe-Zou, Peskun e score.
4  #
5  # As funções que fazem os cálculos acima referidos foram implementadas numa biblioteca
6  # em linguagem C, de forma a obter-se o máximo de velocidade na execução dos procedimen-
7  # tos de cálculo
8  #=====
9
10 dyn.load("LibraryCPMethodK234.so")
11
12 # Dimensão das populações
13
14 n.vec = c(n1,n2,n3,n4)
15
16 # Coeficientes da combinação linear
17 beta.vec=c(beta1, beta2, beta3)
18
19 metodo = ("wald", "wilson-score-Yu", "newcombe-Zou", "peskun", "score")
20
21 submetodo = variante-j , j=0,1,2,3,4
22
23 z = abs(qnorm((1-conf.level)/2))
24
25 #=====
26 # Matriz das proporções verdadeiras geradas a partir de uma distribuição uniforme
27 #=====
28
29 nomeDaMatrizDeProbabilidades = "U"
30
31 if(nomeDaMatrizDeProbabilidades == "U") {
32     load("pmatriz.output")
33     pmatriz=U
34 }
35
36 #=====
37 # Gerar todas as combinações dos vetores x1=0:n1, x2=0:n2, x3=0:n3 e x4=0:n4
38 #=====
39
40 x.vec = list(x1 = 0:n1, x2 = 0:n2, x3 = 0:n3, x4=0:n4)
41 xlista = rev((do.call(expand.grid, x.vec)))
42 n.vec = rev(n.vec)
43 xMatriz = as.matrix(xlista)
44
45 cat("\n\n\n\n\n\n");
46 cat("Metodo: ", metodo, "\n")
47 cat("Sub-metodo: ", submetodo, "\n")
48 cat("Vector n.vec: ", n.vec, "\n")
49 cat("Vector beta.vec: ", beta.vec, "\n")
50 cat("Nivel de confianca: ", conf.level, "\n")
51
52 resultado = .Call("IC_cobertura_e_comprimento", xMatriz, metodo, submetodo, beta.
53     vec, n.vec, pmatriz, lambda, z)
54
55 if (!(is.null(resultado))) {
56     cat("Probabilidade de cobertura Rmean: ", mean(resultado[[1]]), "\n")
57     cat("Probabilidade de cobertura Rmin: ", min(resultado[[1]]), "\n")
58     cat("Probabilidade de cobertura R<93: ", round((length(resultado[[1]][resultado
59         [[1]] < conf.level-0.02])/length(resultado[[1]])*100), 3), "\n")
60     cat("Comprimento do intervalo: ", mean(resultado[[2]]), "\n\n\n\n")
61     cat("Mesial: ", mean(resultado[[3]]), "\n")
62     cat("Distal: ", mean(resultado[[4]]), "\n")
63     cat("Index: ", mean(resultado[[3]]) / (mean(resultado[[3]]) + mean(resultado
64         [[4]])), "\n\n")
65     save(resultado, file="resultado")
66 } else {
67     cat("\n\nErro - Metodo desconhecido: ", metodo, "\n")
68 }

```

Script para gerar as matrizes usadas na simulação do Exemplo 3: especificidade

```

1 #=====
2 # Script para gerar as matrizes usadas na simulação do Exemplo 3: especificidade
3 #=====
4
5
6 #=====
7 # Configurações para a geração das matrizes
8 #=====
9 #
10 # Modificar o valor dos parâmetros seguintes de acordo com as necessidades
11 #
12 #=====
13
14 # Atribuir o valor FALSE a este parâmetro se pretender gerar dados sempre iguais
15 # de cada vez que o script for executado
16
17 useTheSameRandomnessSeed = TRUE
18
19 # Se o parâmetro anterior tiver o valor TRUE, escolha a semente de aleatoriedade
20
21 randomnessSeed = 20430
22
23 # Número de vezes que o procedimento é repetido
24 numberOfRepetitions = 1000
25
26 # Número de amostragens a obter a partir da distribuição binomial
27 N = 200000
28
29 # Prefixo do nome do ficheiro do pVector
30 pVectorFileNameBase = "pVectorTESTE"
31 # Comprimento do sufixo numérico do nome do ficheiro do pVector, incluindo os zeros iniciais
32 pVectorFileNameSuffixSize = 6
33
34 # Prefixo do nome do ficheiro da xMatriz
35 xMatrixFileNameBase = "xMatrixTESTE"
36 # Comprimento do sufixo numérico do nome do ficheiro da xMatriz, incluindo os zeros iniciais
37 xMatrixFileNameSuffixSize = 6
38
39 # Nome do ficheiro onde o vetor nVector é armazenado
40 nVectorFileName = "nVector.tsv"
41
42 #=====
43 # Fim das configurações para a geração das matrizes
44 #=====
45
46
47 # Criar os nomes dos ficheiros dos vetores
48 pVectorFileNameSuffixes = seq(1:numberOfRepetitions)
49 xMatrixFileNameSuffixes = seq(1:numberOfRepetitions)
50 pVectorFileName = paste(pVectorFileNameBase, formatC(pVectorFileNameSuffixes, width
51   = pVectorFileNameSuffixSize, flag = "0"), sep = "_")
52 xMatrixFileName = paste(xMatrixFileNameBase, formatC(xMatrixFileNameSuffixes, width
53   = xMatrixFileNameSuffixSize, flag = "0"), sep = "_")
54
55 # Ler o vetor nVector a partir de um ficheiro
56 nVector = scan(nVectorFileName, sep="\n")
57
58 k = length(nVector)
59
60 if (useTheSameRandomnessSeed) {
61   set.seed(randomnessSeed)
62 }
63
64 xMatrix = matrix(,N,k)
65 for (i in 1:numberOfRepetitions) {
66   pi = matrix(runif(k,0.95,1),1,k)
67   write(pi, pVectorFileName[i], sep = "\n")
68   for(j in 1:k){
69     xMatrix[,j] = rbinom(N, nVector[j],pi[,j])
70   }
71   xMatrix
72   write(xMatrix, file = xMatrixFileName[i])
73 }

```

D.2 Meta-análise

Biblioteca de funções em linguagem C

```

1 #include <stdio.h>
2 #include <math.h>
3 #include <R.h>
4 #include <Rdefines.h>
5 #include <Rinternals.h>
6 #include <Rembedded.h>
7 #include <R_ext/Rdynload.h>
8 #include <Rmath.h>
9
10
11
12 //=====
13 // IC de Wald ajustado - Efeito fixo
14 //=====
15
16 void waldAdjustedFix(double *fbetavec, double *fxvec, int *fnvec, int fk, double fz
    , double *hi, double *hs, double *intervalo, double *Lhati, double *Lhats,
    double *vari, double *vars) {
17
18
19     int contador;
20     double pihati[fk];
21     double pihats[fk];
22
23     *Lhati = 0;
24     *Lhats = 0;
25     *vari = 0;
26     *vars = 0;
27
28     for (contador = 0; contador < fk; contador++) {
29         pihati[contador] = (1.0 * fxvec[contador] + 1.0 * hi[contador]) / (1.0 * fnvec[
            contador] + (2.0 * hi[contador]));
30         pihats[contador] = (1.0 * fxvec[contador] + 1.0 * hs[contador]) / (1.0 * fnvec[
            contador] + (2.0 * hs[contador]));
31
32         //*****
33         // Correção à continuidade quando se usa Wald clássico (variante-0)
34         //*****
35
36         if(pihati[contador] == 0) {
37             pihati[contador] = 0.0005;
38         }
39         if(pihats[contador] == 0) {
40             pihats[contador] = 0.0005;
41         }
42         if(pihati[contador] == 1) {
43             pihati[contador] = 0.9995;
44         }
45         if(pihats[contador] == 1) {
46             pihats[contador] = 0.9995;

```

```

47     }
48
49     *Lhati = *Lhati + (fbetavec[contador] * pihati[contador]);
50     *Lhats = *Lhats + (fbetavec[contador] * pihats[contador]);
51     *vari = *vari + ((pow(fbetavec[contador], 2) * pihati[contador] * (1 - pihati[
        contador] * 1.0) / (1.0 * fnvec[contador] + 2 * hi[contador])));
52     *vars = *vars + ((pow(fbetavec[contador], 2) * pihats[contador] * (1 - pihats[
        contador] * 1.0) / (1.0 * fnvec[contador] + 2 * hs[contador])));
53
54 }
55
56 intervalo[0] = *Lhati - fz * sqrt(*vari);
57 intervalo[1] = *Lhats + fz * sqrt(*vars);
58
59 }
60
61
62 //=====
63 // IC de Wald ajustado - Efeitos aleatórios
64 //=====
65
66 void waldAdjustedRand(double *fbetavec, double *fxvec, int *fnvec, int fk, double
        fz, double *hi, double *hs, double *intervalo, double *Lhati, double *Lhats,
        double *vari, double *vars) {
67
68     int contador;
69     double pihati[fk];
70     double pihats[fk];
71     double var_pi[fk];
72     double var_ps[fk];
73     double wii[fk];
74     double wis[fk];
75     double wiiSum, wisSum;
76     double wii_Sum_MatrizQuadrada, wis_Sum_MatrizQuadrada;
77     double matrizUi, matrizUs;
78     double Q1i, Q1s, Q2i, Q2s;
79     double matrizQi, matrizQs;
80     double numeradorTauQuadradoi, numeradorTauQuadrados;
81     double TauQuadradoi, TauQuadrados;
82     double wiiRNDSum, wisRNDSum;
83
84     *Lhati = 0;
85     *Lhats = 0;
86
87     *vari = 0;
88     *vars = 0;
89
90     wiiSum = 0;
91     wisSum = 0;
92
93     wii_Sum_MatrizQuadrada = 0;
94     wis_Sum_MatrizQuadrada = 0;
95
96     Q1i = 0;
97     Q1s = 0;
98     Q2i = 0;

```

```

99   Q2s = 0;
100  wiiRNDSum = 0;
101  wisRNDSum = 0;
102
103
104  for (contador = 0; contador < fk; contador++) {
105      pihati[contador] = (1.0 * fxvec[contador] + 1.0 * hi[contador]) / (1.0 * fnvec[
          contador] + (2.0 * hi[contador]));
106      pihats[contador] = (1.0 * fxvec[contador] + 1.0 * hs[contador]) / (1.0 * fnvec[
          contador] + (2.0 * hs[contador]));
107
108      //*****
109      // Correção à continuidade quando se usa Wald clássico variante-0
110      //*****
111
112      if(pihati[contador] == 0) {
113          pihati[contador] = 0.0005;
114      }
115      if(pihats[contador] == 0) {
116          pihats[contador] = 0.0005;
117      }
118      if(pihati[contador] == 1) {
119          pihati[contador] = 0.9995;
120      }
121      if(pihats[contador] == 1) {
122          pihats[contador] = 0.9995;
123      }
124
125      *Lhati = *Lhati + (fbetavec[contador] * pihati[contador]);
126      *Lhats = *Lhats + (fbetavec[contador] * pihats[contador]);
127
128      var_pi[contador] = (pihati[contador] * (1 - pihati[contador] * 1.0)) / (1.0 *
          fnvec[contador] + 2 * hi[contador]);
129      var_ps[contador] = (pihats[contador] * (1 - pihats[contador] * 1.0)) / (1.0 *
          fnvec[contador] + 2 * hs[contador]);
130
131      wii[contador] = 1.0 / var_pi[contador];
132      wis[contador] = 1.0 / var_ps[contador];
133
134      wiiSum = wiiSum + wii[contador];
135      wisSum = wisSum + wis[contador];
136
137      wii_Sum_MatrizQuadrada = wii_Sum_MatrizQuadrada + pow(wii[contador] , 2);
138      wis_Sum_MatrizQuadrada = wis_Sum_MatrizQuadrada + pow(wis[contador] , 2);
139
140      matrizUi = wiiSum - wii_Sum_MatrizQuadrada / (1.0 * wiiSum );
141      matrizUs = wisSum - wis_Sum_MatrizQuadrada / (1.0 * wisSum );
142
143      Q1i = Q1i + wii[contador] * pow(pihati[contador], 2);
144      Q1s = Q1s + wis[contador] * pow(pihats[contador], 2);
145
146      Q2i = Q2i + wii[contador] * pihati[contador];
147      Q2s = Q2s + wis[contador] * pihats[contador];
148
149      matrizQi = Q1i - pow(Q2i, 2) / wiiSum;
150      matrizQs = Q1s - pow(Q2s, 2) / wisSum;

```

```

151
152     numeradorTauQuadradoi = matrizQi - (fk - 1);
153     numeradorTauQuadrados = matrizQs - (fk - 1);
154
155     if(numeradorTauQuadradoi <= 0) {
156         numeradorTauQuadradoi = 0;
157     }
158     if(numeradorTauQuadrados <= 0) {
159         numeradorTauQuadrados = 0;
160     }
161
162     TauQuadradoi = numeradorTauQuadradoi / (1.0 * matrizUi);
163     TauQuadrados = numeradorTauQuadrados / (1.0 * matrizUs);
164 }
165
166 for (contador = 0; contador < fk; contador++) {
167     wiiRNDSum = wiiRNDSum + 1 / (TauQuadradoi + var_pi[contador]);
168     wisRNDSum = wisRNDSum + 1 / (TauQuadrados + var_ps[contador]);
169
170 }
171
172 *vari = *vari + 1 / wiiRNDSum;
173 *vars = *vars + 1 / wisRNDSum;
174
175 intervalo[0] = *Lhati - fz * sqrt(*vari);
176 intervalo[1] = *Lhats + fz * sqrt(*vars);
177
178 }
179
180
181 //=====
182 // IC de Wald com transformação Logit - Efeito fixo
183 //=====
184
185 void waldLogitFix(double *fbetavec, double *fxvec, int *fnvec, int fk, double fz,
186     double *hi, double *hs, double *intervalo, double *LhatiLogit, double *
187     LhatsLogit, double *variLogit, double *varsLogit, double *fBetavecLogit, double
188     *fLiLogit) {
189
190     int contador;
191     double pihati[fk];
192     double pihats[fk];
193
194     double LinfLogit;
195     double LsupLogit;
196     double logit_pi_hati[fk];
197     double logit_pi_hats[fk];
198     double bii[fk];
199     double bis[fk];
200     double somaBi, somaBis;
201
202     *LhatiLogit = 0;
203     *LhatsLogit = 0;
204
205     *variLogit = 0;

```

```
204 *varsLogit = 0;
205
206 somaBi = 0;
207 somaBis = 0;
208
209 for (contador = 0; contador < fk; contador++) {
210     pihati[contador] = (1.0 * fxvec[contador] + 1.0 * hi[contador]) / (1.0 * fnvec[
        contador] + (2.0 * hi[contador]));
211     pihats[contador] = (1.0 * fxvec[contador] + 1.0 * hs[contador]) / (1.0 * fnvec[
        contador] + (2.0 * hs[contador]));
212
213     if(pihati[contador] == 0.0) {
214         pihati[contador] = 0.0005;
215     }
216     if(pihats[contador] == 0.0) {
217         pihats[contador] = 0.0005;
218     }
219     if(pihati[contador] == 1.0) {
220         pihati[contador] = 0.9995;
221     }
222     if(pihats[contador] == 1.0) {
223         pihats[contador] = 0.9995;
224     }
225
226     logit_pi_hati[contador] = log(pihati[contador] / (1 - pihati[contador]));
227     logit_pi_hats[contador] = log(pihats[contador] / (1 - pihats[contador]));
228
229     *LhatiLogit = *LhatiLogit + (fBetavecLogit[contador] * logit_pi_hati[contador])
        ;
230     *LhatsLogit = *LhatsLogit + (fBetavecLogit[contador] * logit_pi_hats[contador])
        ;
231
232     bii[contador] = (1.0 * fnvec[contador] * pihati[contador]) * (1 - pihati[
        contador]);
233     bis[contador] = (1.0 * fnvec[contador] * pihats[contador]) * (1 - pihats[
        contador]);
234
235     somaBi = somaBi + bii[contador];
236     somaBis = somaBis + bis[contador];
237 }
238
239 *variLogit = 1.0 / somaBi;
240 *varsLogit = 1.0 / somaBis;
241
242 LinfLogit = *LhatiLogit - fz * sqrt(*variLogit);
243 LsupLogit = *LhatsLogit + fz * sqrt(*varsLogit);
244
245 intervalo[0] = 1.0 / (exp(-LinfLogit) + 1);
246 intervalo[1] = 1.0 / (exp(-LsupLogit) + 1);
247
248 *variLogit = pow((intervalo[1] - intervalo[0]) / (2.0 * fz), 2);
249 *varsLogit = pow((intervalo[1] - intervalo[0]) / (2.0 * fz), 2);
250
251 *LhatiLogit = 1.0 / (exp(- *LhatiLogit) + 1);
252 *LhatsLogit = 1.0 / (exp(- *LhatsLogit) + 1);
253 }
```

```

254 //=====
255 // IC de Wald com transformação Logit - Efeitos aleatórios
256 //=====
257
258 void waldLogitRand(double *fbetavec, double *fxvec, int *fnvec, int fk, double fz,
    double *hi, double *hs, double *intervalo, double *LhatiLogit, double *
    LhatsLogit, double *variLogit, double *varsLogit, double *fBetavecLogit) {
259
260
261     int contador;
262     double pihati[fk];
263     double pihats[fk];
264     double LinfLogit;
265     double LsupLogit;
266     double logit_pi_hati[fk];
267     double logit_pi_hats[fk];
268     double bii[fk];
269     double bis[fk];
270     double biiSum, bisSum;
271     double bii_Sum_MatrizQuadrada, bis_Sum_MatrizQuadrada;
272     double matrizUi, matrizUs;
273     double Q1i, Q1s, Q2i, Q2s;
274     double matrizQi, matrizQs;
275     double numeradorTauQuadradoi, numeradorTauQuadrados;
276     double TauQuadradoi, TauQuadrados;
277     double biiRNDSum, bisRNDSum;
278
279     *LhatiLogit = 0;
280     *LhatsLogit = 0;
281
282     *variLogit = 0;
283     *varsLogit = 0;
284
285     biiSum = 0;
286     bisSum = 0;
287
288     bii_Sum_MatrizQuadrada = 0;
289     bis_Sum_MatrizQuadrada = 0;
290
291     Q1i = 0;
292     Q1s = 0;
293     Q2i = 0;
294     Q2s = 0;
295     biiRNDSum = 0;
296     bisRNDSum = 0;
297
298     for (contador = 0; contador < fk; contador++) {
299         pihati[contador] = (1.0 * fxvec[contador] + 1.0 * hi[contador]) / (1.0 * fnvec[
            contador] + (2.0 * hi[contador]));
300         pihats[contador] = (1.0 * fxvec[contador] + 1.0 * hs[contador]) / (1.0 * fnvec[
            contador] + (2.0 * hs[contador]));
301
302         if(pihati[contador] == 0.0) {
303             pihati[contador] = 0.0005;
304         }
305         if(pihats[contador] == 0.0) {

```

```

306     pihats[contador] = 0.0005;
307 }
308 if(pihati[contador] == 1.0) {
309     pihati[contador] = 0.9995;
310 }
311 if(pihats[contador] == 1.0) {
312     pihats[contador] = 0.9995;
313 }
314
315 logit_pi_hati[contador] = log(pihati[contador] / (1 - pihati[contador]));
316 logit_pi_hats[contador] = log(pihats[contador] / (1 - pihats[contador]));
317
318 *LhatiLogit = *LhatiLogit + (fBetavecLogit[contador] * logit_pi_hati[contador])
    ;
319 *LhatsLogit = *LhatsLogit + (fBetavecLogit[contador] * logit_pi_hats[contador])
    ;
320
321 bii[contador] = ((1.0 * fnvec[contador] + 2 * hi[contador]) * pihati[contador])
    * (1 - pihati[contador]);
322 bis[contador] = ((1.0 * fnvec[contador] + 2 * hi[contador]) * pihats[contador])
    * (1 - pihats[contador]);
323
324 biiSum = biiSum + bii[contador];
325 bisSum = bisSum + bis[contador];
326
327 bii_Sum_MatrizCuadrada = bii_Sum_MatrizCuadrada + pow(bii[contador] , 2);
328 bis_Sum_MatrizCuadrada = bis_Sum_MatrizCuadrada + pow(bis[contador] , 2);
329
330 matrizUi = biiSum - bii_Sum_MatrizCuadrada / (1.0 * biiSum );
331 matrizUs = bisSum - bis_Sum_MatrizCuadrada / (1.0 * bisSum );
332
333 Q1i = Q1i + bii[contador] * pow(logit_pi_hati[contador], 2);
334 Q1s = Q1s + bis[contador] * pow(logit_pi_hats[contador], 2);
335
336 Q2i = Q2i + bii[contador] * logit_pi_hati[contador];
337 Q2s = Q2s + bis[contador] * logit_pi_hats[contador];
338
339 matrizQi = Q1i - pow(Q2i, 2) / biiSum;
340 matrizQs = Q1s - pow(Q2s, 2) / bisSum;
341
342 numeradorTauCuadradoi = matrizQi - (fk - 1);
343 numeradorTauCuadrados = matrizQs - (fk - 1);
344
345 if(numeradorTauCuadradoi <= 0) {
346     numeradorTauCuadradoi = 0;
347 }
348 if(numeradorTauCuadrados <= 0) {
349     numeradorTauCuadrados = 0;
350 }
351
352 TauCuadradoi = numeradorTauCuadradoi / (1.0 * matrizUi);
353 TauCuadrados = numeradorTauCuadrados / (1.0 * matrizUs);
354
355 }
356
357 for (contador = 0; contador < fk; contador++) {

```

```

358     biiRNDSum = biiRNDSum + 1 / (TauQuadradoi + (1 / bii[contador]));
359     bisRNDSum = bisRNDSum + 1 / (TauQuadrados + (1 / bis[contador]));
360
361 }
362
363 *variLogit = 1.0 / biiRNDSum;
364 *varsLogit = 1.0 / bisRNDSum;
365
366
367
368 LinfLogit = *LhatiLogit - fz * sqrt(*variLogit);
369
370 LsupLogit = *LhatiLogit + fz * sqrt(*variLogit);
371
372
373
374 intervalo[0] = 1 / (exp(-LinfLogit) + 1);
375 intervalo[1] = 1 / (exp(-LsupLogit) + 1);
376
377 *LhatiLogit = 1.0 / (exp(- *LhatiLogit) + 1 );
378 *LhatsLogit = 1.0 / (exp(- *LhatsLogit) + 1 );
379
380 }
381
382
383 //=====
384 // IC de Wald com transformação Duplo arco-seno - Efeito fixo
385 //=====
386
387 void waldDoubleArcsinRand(double *fbetavec, double *fxvec, int *fnvec, int fk,
    double fz, double *hi, double *hs, double *intervalo, double *LhatiLogit,
    double *LhatsLogit, double *variLogit, double *varsLogit, double *fBetavecLogit
    , double *fLiLogit) {
388
389     int contador;
390     double pihati[fk];
391     double pihats[fk];
392     double LinfLogit;
393     double LsupLogit;
394     double tii[fk];
395     double tis[fk];
396     double var_tii[fk];
397     double var_tis[fk];
398     double wii[fk];
399     double wis[fk];
400     double somawii, somawis;
401     double somaN;
402     double sBari, sBars;
403     double pBari, pBars;
404
405     *LhatiLogit = 0;
406     *LhatsLogit = 0;
407
408     *variLogit = 0;
409     *varsLogit = 0;
410

```

```
411 somawii = 0;
412 somawis = 0;
413 somaN = 0;
414
415
416 for (contador = 0; contador < fk; contador++) {
417
418     pihati[contador] = (1.0 * fxvec[contador] + 1.0 * hi[contador]) / (1.0 * fnvec[
419         contador] + (2.0 * hi[contador]));
420
421     pihats[contador] = (1.0 * fxvec[contador] + 1.0 * hs[contador]) / (1.0 * fnvec[
422         contador] + (2.0 * hs[contador]));
423
424     if(pihati[contador] == 0.0) {
425         pihati[contador] = 0.0005;
426     }
427
428     if(pihats[contador] == 0.0) {
429         pihats[contador] = 0.0005;
430     }
431
432     if(pihati[contador] == 1.0) {
433         pihati[contador] = 0.9995;
434     }
435
436     if(pihats[contador] == 1.0) {
437         pihats[contador] = 0.9995;
438     }
439
440     tii[contador] = asin(pow(fxvec[contador] / (1.0 * fnvec[contador] + (2.0 * hi[
441         contador] + 1.0), 0.5)) + asin(pow((fxvec[contador] + 1.0) / (1.0 * fnvec[
442         contador] + (2.0 * hi[contador] + 1.0), 0.5)));
443
444     tis[contador] = asin(pow(fxvec[contador] / (1.0 * fnvec[contador] + (2.0 * hs[
445         contador] + 1.0), 0.5)) + asin(pow((fxvec[contador] + 1.0) / (1.0 * fnvec[
446         contador] + (2.0 * hs[contador] + 1.0), 0.5)));
447
448
449     *LhatiLogit = *LhatiLogit + (fBetavecLogit[contador] * tii[contador]);
450
451     *LhatsLogit = *LhatsLogit + (fBetavecLogit[contador] * tis[contador]);
452
453
454     var_tii[contador] = 1.0 / (1.0 * fnvec[contador] + 0.5);
455
456     var_tis[contador] = 1.0 / (1.0 * fnvec[contador] + 0.5);
457
458     wii[contador] = 1.0 / var_tii[contador];
459
460     wis[contador] = 1.0 / var_tis[contador];
461
462     somawii = somawii + wii[contador];
463
464     somawis = somawis + wis[contador];
465
466     somaN = somaN + (fnvec[contador] + (2.0 * hi[contador]));
467
468 }
469
470 printf("LhatiLogit: %lf\n", *LhatiLogit);
471 *variLogit = 1.0 / somawii;
472 *varsLogit = 1.0 / somawis;
473
474 LinfLogit = *LhatiLogit - fz * sqrt(*variLogit);
```

```

461 LsupLogit = *LhatsLogit + fz * sqrt(*varsLogit);
462
463 sBari = pow(sin(*LhatiLogit / 2.0), 2);
464 sBars = pow(sin(*LhatsLogit / 2.0), 2);
465
466 if((sBari / *variLogit) < 2 || ((1 - sBari) / *variLogit ) < 2) {
467     pBari = sBari;
468 }
469 else {
470     pBari = 0.5 * ( 1 - sign(cos(*LhatiLogit)) * pow( 1 - pow( sin(*LhatiLogit) +
471         ((sin(*LhatiLogit) - 1 / sin(*LhatiLogit)) / (1.0 / *variLogit)), 2), 0.5)
472 );
473 }
474
474 if((sBars / *varsLogit) < 2 || ((1 - sBars) / *varsLogit ) < 2) {
475     pBars = sBars;
476 }
477 else {
478     pBars = 0.5 * ( 1.0 - sign(cos(*LhatsLogit)) * pow( 1 - pow( sin(*LhatsLogit) +
479         ((sin(*LhatsLogit) - 1 / sin(*LhatsLogit)) / (1.0 / *varsLogit)), 2), 0.5)
480 );
481 }
482
481 if((pBari / *variLogit) < 2) {
482     intervalo[0] = 0;
483 }
484 else {
485     intervalo[0] = 0.5 * ( 1.0 - sign(cos(LinfLogit)) * pow( 1 - pow( sin(
486         LinfLogit) + ((sin( LinfLogit) - 1 / sin( LinfLogit)) / (1.0 / *varsLogit))
487         , 2), 0.5) );
488 }
489
488 if(((1 - pBars) / *variLogit) < 2) {
489     intervalo[0] = 1;
490 }
491 else {
492     intervalo[1] = 0.5 * ( 1.0 - sign(cos( LsupLogit)) * pow( 1 - pow( sin(
493         LsupLogit) + ((sin(LsupLogit) - 1 / sin( LsupLogit)) / (1.0 / *varsLogit)),
494         2), 0.5) );
495 }
496
496 *LhatiLogit = pBari;
497 *LhatsLogit = pBars;
498
499 }
500
501 //=====
502 // IC de Wald com transformação Duplo arco-seno - Efeitos aleatórios
503 //=====
504
505 void waldDoubleArcsinRand(double *fbetavec, double *fxvec, int *fnvec, int fk,
506     double fz, double *hi, double *hs, double *intervalo, double *LhatiLogit,
507     double *LhatsLogit, double *variLogit, double *varsLogit, double *fBetavecLogit
508     , double *fLiLogit) {

```

```
506
507
508 int contador;
509 double pihati[fk];
510 double pihats[fk];
511 double LinfLogit;
512 double LsupLogit;
513 double tii[fk];
514 double tis[fk];
515 double var_tii[fk];
516 double var_tis[fk];
517 double wii[fk];
518 double wis[fk];
519 double somawii, somawis;
520 double bii_Sum_MatrizQuadrada, bis_Sum_MatrizQuadrada;
521 double matrizUi, matrizUs;
522 double Q1i, Q1s, Q2i, Q2s;
523 double matrizQi, matrizQs;
524 double numeradorTauQuadradoi, numeradorTauQuadrados;
525 double TauQuadradoi, TauQuadrados;
526 double biiRNDSum, bisRNDSum;
527 double sBari, sBars;
528 double pBari, pBars;
529
530 *LhatiLogit = 0;
531 *LhatsLogit = 0;
532
533 *variLogit = 0;
534 *varsLogit = 0;
535
536 somawii = 0;
537 somawis = 0;
538
539 bii_Sum_MatrizQuadrada = 0;
540 bis_Sum_MatrizQuadrada = 0;
541
542 Q1i = 0;
543 Q1s = 0;
544 Q2i = 0;
545 Q2s = 0;
546 biiRNDSum = 0;
547 bisRNDSum = 0;
548
549 for (contador = 0; contador < fk; contador++) {
550
551     pihati[contador] = (1.0 * fxvec[contador] + 1.0 * hi[contador]) / (1.0 * fnvec[
        contador] + (2.0 * hi[contador]));
552     pihats[contador] = (1.0 * fxvec[contador] + 1.0 * hs[contador]) / (1.0 * fnvec[
        contador] + (2.0 * hs[contador]));
553
554     if(pihati[contador] == 0.0) {
555         pihati[contador] = 0.0005;
556     }
557
558     if(pihats[contador] == 0.0) {
559         pihats[contador] = 0.0005;
```

```

560     }
561
562     if(pihati[contador] == 1.0) {
563         pihati[contador] = 0.9995;
564     }
565
566     if(pihats[contador] == 1.0) {
567         pihats[contador] = 0.9995;f
568     }
569
570     tii[contador] = asin(pow(fxvec[contador] / (1.0 * fnvec[contador] + (2.0 * hi[
571         contador])) + 1.0), 0.5)) + asin(pow((fxvec[contador] + 1.0) / (1.0 * fnvec[
572         contador] + (2.0 * hi[contador])) + 1.0), 0.5));
573     tis[contador] = asin(pow(fxvec[contador] / (1.0 * fnvec[contador] + (2.0 * hs[
574         contador])) + 1.0), 0.5)) + asin(pow((fxvec[contador] + 1.0) / (1.0 * fnvec[
575         contador] + (2.0 * hs[contador])) + 1.0), 0.5));
576
577     *LhatiLogit = *LhatiLogit + (fBetavecLogit[contador] * tii[contador]);
578     *LhatsLogit = *LhatsLogit + (fBetavecLogit[contador] * tis[contador]);
579
580     var_tii[contador] = 1.0 / (1.0 * fnvec[contador] + 0.5);
581     var_tis[contador] = 1.0 / (1.0 * fnvec[contador] + 0.5);
582
583     wii[contador] = 1.0 / var_tii[contador];
584     wis[contador] = 1.0 / var_tis[contador];
585
586     somawii = somawii + wii[contador];
587
588     somawis = somawis + wis[contador];
589
590     bii_Sum_MatrizQuadrada = bii_Sum_MatrizQuadrada + pow(wii[contador] , 2);
591     bis_Sum_MatrizQuadrada = bis_Sum_MatrizQuadrada + pow(wis[contador] , 2);
592
593     matrizUi = somawii - bii_Sum_MatrizQuadrada / (1.0 * somawii );
594     matrizUs = somawis - bis_Sum_MatrizQuadrada / (1.0 * somawis );
595
596     Q1i = Q1i + wii[contador] * pow(tii[contador], 2);
597     Q1s = Q1s + wis[contador] * pow(tis[contador], 2);
598
599     Q2i = Q2i + wii[contador] * tii[contador];
600     Q2s = Q2s + wis[contador] * tis[contador];
601
602     matrizQi = Q1i - pow(Q2i, 2) / somawii;
603     matrizQs = Q1s - pow(Q2s, 2) / somawis;
604
605     numeradorTauQuadradoi = matrizQi - (fk - 1);
606     numeradorTauQuadrados = matrizQs - (fk - 1);
607
608     if(numeradorTauQuadradoi <= 0) {
609         numeradorTauQuadradoi = 0;
610     }
611
612     if(numeradorTauQuadrados <= 0) {
613         numeradorTauQuadrados = 0;
614     }

```

```

612     TauCuadradoi = numeradorTauCuadradoi / (1.0 * matrizUi);
613     TauCuadrados = numeradorTauCuadrados / (1.0 * matrizUs);
614
615 }
616
617 for (contador = 0; contador < fk; contador++) {
618     biiRNDSum = biiRNDSum + 1 / (TauCuadradoi + (1 / wii[contador]));
619     bisRNDSum = bisRNDSum + 1 / (TauCuadrados + (1 / wis[contador]));
620 }
621
622 *variLogit = 1.0 / biiRNDSum;
623 *varsLogit = 1.0 / bisRNDSum;
624
625 LinfLogit = *LhatiLogit - fz * sqrt(*variLogit);
626 LsupLogit = *LhatsLogit + fz * sqrt(*varsLogit);
627
628 sBari = pow(sin(*LhatiLogit / 2.0), 2);
629 sBars = pow(sin(*LhatsLogit / 2.0), 2);
630
631 if((sBari / *variLogit) < 2 || ((1 - sBari) / *variLogit) < 2) {
632     pBari = sBari;
633 }
634 else {
635     pBari = 0.5 * ( 1 - sign(cos(*LhatiLogit)) * pow( 1 - pow( sin(*LhatiLogit) +
        ((sin(*LhatiLogit) - 1 / sin(*LhatiLogit)) / (1.0 / *variLogit)), 2), 0.5)
        );
636
637 }
638
639
640 if((sBars / *varsLogit) < 2 || ((1 - sBars) / *varsLogit) < 2) {
641     pBars = sBars;
642 }
643 else {
644     pBars = 0.5 * ( 1.0 - sign(cos(*LhatsLogit)) * pow( 1 - pow( sin(*LhatsLogit) +
        ((sin(*LhatsLogit) - 1 / sin(*LhatsLogit)) / (1.0 / *varsLogit)), 2), 0.5)
        );
645 }
646
647 if((pBari / *variLogit) < 2) {
648     intervalo[0] = 0;
649 }
650 else {
651     intervalo[0] = 0.5 * ( 1.0 - sign(cos(LinfLogit)) * pow( 1 - pow( sin(
        LinfLogit) + ((sin( LinfLogit) - 1 / sin( LinfLogit)) / (1.0 / *varsLogit))
        , 2), 0.5) );
652 }
653
654 if(((1 - pBars) / *variLogit) < 2) {
655     intervalo[0] = 1;
656 }
657 else {
658     intervalo[1] = 0.5 * ( 1.0 - sign(cos( LsupLogit)) * pow( 1 - pow( sin(
        LsupLogit) + ((sin(LsupLogit) - 1 / sin( LsupLogit)) / (1.0 / *varsLogit)),
        2), 0.5) );
659 }

```

```

660
661 *LhatiLogit = pBari;
662 *LhatsLogit = pBars;
663
664 printf("Estimativa Combinada inferior: %lf\n", *LhatiLogit);
665 printf("Estimativa Combinada superior: %lf\n", *LhatsLogit);
666
667 printf("CI inferior: %lf\n", intervalo[0]);
668 printf("CI superior: %lf\n\n\n", intervalo[1]);
669
670
671 }
672
673
674 SEXP N1(SEXP nvec, SEXP matrizX, SEXP betavec, SEXP k) {
675
676 PROTECT(nvec = coerceVector(nvec, INTSXP));
677 PROTECT(matrizX = coerceVector(matrizX, INTSXP));
678 PROTECT(betavec = coerceVector(betavec, REALSXP));
679 PROTECT(k = coerceVector(k, INTSXP));
680
681 int *fnvec = INTEGER(nvec);
682 int *fmatrizX = INTEGER(matrizX);
683 double *fbetavec = REAL(betavec);
684
685 int contadorDeLinhasDaMatrizX;
686 int contadorDeColunasDaMatrizX;
687 int numeroDeLinhasDaMatrizX = nrows(matrizX);
688 int numeroDeColunasDaMatrizX = ncols(matrizX);
689
690 SEXP resultado;
691 PROTECT(resultado = allocVector(REALSXP, 1));
692 double fresultado = REAL(resultado)[0];
693
694 fresultado = 0;
695
696 for(contadorDeLinhasDaMatrizX = 0; contadorDeLinhasDaMatrizX <
        numeroDeLinhasDaMatrizX; contadorDeLinhasDaMatrizX++) {
697     for(contadorDeColunasDaMatrizX = 0; contadorDeColunasDaMatrizX <
        numeroDeColunasDaMatrizX; contadorDeColunasDaMatrizX++) {
698         printf("%d\t%lf\n", fmatrizX[(numeroDeLinhasDaMatrizX *
        contadorDeColunasDaMatrizX) + contadorDeLinhasDaMatrizX], fbetavec[
        contadorDeColunasDaMatrizX]);
699         if(((fmatrizX[(numeroDeLinhasDaMatrizX * contadorDeColunasDaMatrizX) +
        contadorDeLinhasDaMatrizX] == 0 && fbetavec[contadorDeColunasDaMatrizX] <
        0) || (fmatrizX[(numeroDeLinhasDaMatrizX * contadorDeColunasDaMatrizX) +
        contadorDeLinhasDaMatrizX] == fnvec[contadorDeColunasDaMatrizX] &&
        fbetavec[contadorDeColunasDaMatrizX] > 0)) {
700             fresultado = fresultado + fnvec[contadorDeColunasDaMatrizX];
701         }
702     }
703 }
704 printf("\n\n%lf", fresultado);
705 UNPROTECT(5);
706 return(resultado);
707 }

```

```

708 //=====
709 // Probabilidades de cobertura - Método de Wald ajustado
710 // As funções para os métodos de Wald clássico com transformação Logit e Duplo arco-seno
711 // não foram incluídas, pois são uma adaptação desta
712 //=====
713
714 SEXP IC_cobertura_e_comprimento(SEXP matrizX, SEXP metodo, SEXP submetodo, SEXP
      matrizBeta, SEXP nvec, SEXP matrizP, SEXP lambda, SEXP z) {
715
716     int acumuladorDeUnsDaIndicatriz = 0;
717     int acumuladorDeUnsDaIndicatrizMesial = 0;
718     int acumuladorDeUnsDaIndicatrizDistal = 0;
719     int metodoEmFormaNumerica;
720     int contadorDeLinhasDaMatrizP;
721     int contadorDeColunasDaMatrizP;
722     int numeroDeLinhasDaMatrizP = nrows(matrizP);
723     int numeroDeColunasDaMatrizP = ncols(matrizP);
724     int contadorDeLinhasDaMatrizBeta;
725     int contadorDeColunasDaMatrizBeta;
726     int numeroDeLinhasDaMatrizBeta = nrows(matrizBeta);
727     int numeroDeColunasDaMatrizBeta = ncols(matrizBeta);
728     double vectorDosLhati[numeroDeLinhasDaMatrizBeta - 1];
729     double vectorDosLhats[numeroDeLinhasDaMatrizBeta - 1];
730     int numeroDeColunasDaMatrizX = ncols(matrizX);
731     double linhaCorrenteDaMatrizP[numeroDeColunasDaMatrizP];
732     double linhaCorrenteDaMatrizBeta[numeroDeColunasDaMatrizBeta];
733     double linhaCorrenteDaMatrizX[numeroDeColunasDaMatrizX];
734     double somatorioProbabilidadesDeCobertura,
      somatorioProbabilidadesDeCoberturaMesial,
      somatorioProbabilidadesDeCoberturaDistal;
735     double produtorioProbabilidadeDeCobertura,
      produtorioProbabilidadeDeCoberturaMesial,
      produtorioProbabilidadeDeCoberturaDistal;
736     double somatorioComprimentosDosIntervalos;
737     double produtorioComprimentosDosIntervalos;
738
739
740     PROTECT(matrizP = coerceVector(matrizP, REALSXP));
741     PROTECT(lambda = coerceVector(lambda, REALSXP));
742     PROTECT(z = coerceVector(z, REALSXP));
743     PROTECT(matrizX = coerceVector(matrizX, INTSXP));
744     PROTECT(matrizBeta = coerceVector(matrizBeta, REALSXP));
745     PROTECT(metodo = coerceVector(metodo, STRSXP));
746     PROTECT(submetodo = coerceVector(submetodo, INTSXP));
747     PROTECT(nvec = coerceVector(nvec, INTSXP));
748
749     int *fmatrizX = INTEGER(matrizX);
750     const char *fmetodo = CHAR(String_ELT(metodo, 0));
751     int fsubmetodo = INTEGER(submetodo)[0];
752     double *fmatrizBeta = REAL(matrizBeta);
753     int *fnvec = INTEGER(nvec);
754     double *fmatrizP = REAL(matrizP);
755     double flambda = REAL(lambda)[0];
756     double fz = REAL(z)[0];
757     double intervalo[2];
758

```

```

759  double *Lhati = malloc(sizeof(double));
760  double *Lhats = malloc(sizeof(double));
761
762  double *vari = malloc(sizeof(double));
763  double *vars = malloc(sizeof(double));
764
765
766  double MeanLhati;
767  double MeanLhats;
768  double Meanvari;
769  double Meanvars;
770
771  double Biasi;
772  double Biass;
773  double MSEi;
774  double MSEs;
775
776  double resultadosDaFuncao_dbinom[numeroDeColunasDaMatrizX];
777  double combinacaoLinear;
778  double produtoDasCombinacoes;
779  double hi[numeroDeColunasDaMatrizX];
780  double hs[numeroDeColunasDaMatrizX];
781  int I, Imesial, Idistal;
782  double mu;
783  double CP, CPMesial, CPDistal;
784
785  double trueEffect;
786
787  somatorioProbabilidadesDeCobertura = 0;
788  somatorioProbabilidadesDeCoberturaMesial = 0;
789  somatorioProbabilidadesDeCoberturaDistal = 0;
790  produtorioProbabilidadeDeCobertura = 1;
791  produtorioProbabilidadeDeCoberturaMesial = 1;
792  produtorioProbabilidadeDeCoberturaDistal = 1;
793  somatorioComprimentosDosIntervalos = 0;
794  produtorioComprimentosDosIntervalos = 1;
795
796  SEXP resultado;
797  PROTECT(resultado = allocVector(VECSXP, 4));
798
799  SEXP nomesDaListaResultado;
800  PROTECT(nomesDaListaResultado = allocVector(STRSXP, 4));
801  SET_STRING_ELT(nomesDaListaResultado, 0, mkChar("Probabilidades de cobertura"));
802  SET_STRING_ELT(nomesDaListaResultado, 1, mkChar("Comprimentos dos intervalos"));
803  SET_STRING_ELT(nomesDaListaResultado, 2, mkChar("Mesiais"));
804  SET_STRING_ELT(nomesDaListaResultado, 3, mkChar("Distais"));
805  setAttrib(resultado, R_NamesSymbol, nomesDaListaResultado);
806
807  SEXP probabilidadesDeCobertura;
808  PROTECT(probabilidadesDeCobertura = allocVector(REALSXP, numeroDeLinhasDaMatrizP)
);
809  double *fprobabilidadesDeCobertura = REAL(probabilidadesDeCobertura);
810
811  SEXP probabilidadesDeCoberturaMesial;
812  PROTECT(probabilidadesDeCoberturaMesial = allocVector(REALSXP,
numeroDeLinhasDaMatrizP));

```

```

813 double *fprobabilidadesDeCoberturaMesial = REAL(probabilidadesDeCoberturaMesial);
814
815 SEXP probabilidadesDeCoberturaDistal;
816 PROTECT(probabilidadesDeCoberturaDistal = allocVector(REALSXP,
      numeroDeLinhasDaMatrizP));
817 double *fprobabilidadesDeCoberturaDistal = REAL(probabilidadesDeCoberturaDistal);
818
819
820 SEXP complimentosDosIntervalos;
821 PROTECT(comprimentosDosIntervalos = allocVector(REALSXP, numeroDeLinhasDaMatrizP)
      );
822 double *fcomprimentosDosIntervalos = REAL(comprimentosDosIntervalos);
823
824 if(!strcmp(fmetodo, "wald")) {
825     metodoEmFormaNumerica = 0;
826 }
827 else if(!strcmp(fmetodo, "newcombe")) {
828     metodoEmFormaNumerica = 1;
829 }
830 else if(!strcmp(fmetodo, "peskun")) {
831     metodoEmFormaNumerica = 2;
832 }
833 else if(!strcmp(fmetodo, "score")) {
834     metodoEmFormaNumerica = 3;
835 }
836 else {
837     UNPROTECT(12);
838     return(R_NilValue);
839 }
840
841
842 for (contadorDeLinhasDaMatrizP = 0; contadorDeLinhasDaMatrizP <
      numeroDeLinhasDaMatrizP; contadorDeLinhasDaMatrizP++) {
843     for (contadorDeColunasDaMatrizP = 0; contadorDeColunasDaMatrizP <
      numeroDeColunasDaMatrizP; contadorDeColunasDaMatrizP++) {
844         linhaCorrenteDaMatrizP[contadorDeColunasDaMatrizP] = fmatrizP[(
      numeroDeLinhasDaMatrizP * contadorDeColunasDaMatrizP) +
      contadorDeLinhasDaMatrizP];
845     }
846
847     MeanLhati = 0;
848     MeanLhats = 0;
849     Meanvari = 0;
850     Meanvars = 0;
851     for (contadorDeLinhasDaMatrizBeta = 0; contadorDeLinhasDaMatrizBeta <
      numeroDeLinhasDaMatrizBeta; contadorDeLinhasDaMatrizBeta++) {
852         for (contadorDeColunasDaMatrizBeta = 0; contadorDeColunasDaMatrizBeta <
      numeroDeColunasDaMatrizBeta; contadorDeColunasDaMatrizBeta++) {
853             linhaCorrenteDaMatrizBeta[contadorDeColunasDaMatrizBeta] = fmatrizBeta[(
      numeroDeLinhasDaMatrizBeta * contadorDeColunasDaMatrizBeta) +
      contadorDeLinhasDaMatrizBeta];
854
855
856             linhaCorrenteDaMatrizX[contadorDeColunasDaMatrizBeta] = fmatrizX[(
      numeroDeLinhasDaMatrizBeta * contadorDeColunasDaMatrizBeta) +
      contadorDeLinhasDaMatrizBeta];

```

```

857
858     resultadosDaFuncao_dbinom[contadorDeColunasDaMatrizBeta] = dbinom(
        linhaCorrenteDaMatrizX[contadorDeColunasDaMatrizBeta], fnvec[
        contadorDeColunasDaMatrizBeta], linhaCorrenteDaMatrizP[
        contadorDeColunasDaMatrizBeta], 0);
859 }
860 mu = vecSum(linhaCorrenteDaMatrizBeta, numeroDeColunasDaMatrizBeta) / 2.0;
861
862 combinacaoLinear = produtoInterno(linhaCorrenteDaMatrizP,
        linhaCorrenteDaMatrizBeta, numeroDeColunasDaMatrizP);
863
864 estimadorLaplace(fsubmetodo, linhaCorrenteDaMatrizBeta,
        linhaCorrenteDaMatrizX, fnvec, numeroDeColunasDaMatrizX, flambda, fz, hi,
        hs);
865
866 if(metodoEmFormaNumerica == 0) {
867     wald(linhaCorrenteDaMatrizBeta, linhaCorrenteDaMatrizX, fnvec,
        numeroDeColunasDaMatrizX, fz, hi, hs, intervalo, Lhati, Lhats, vari,
        vars);
868
869     MeanLhati += *Lhati;
870     MeanLhats += *Lhats;
871
872
873     vectorDosLhati[contadorDeLinhasDaMatrizBeta] = *Lhati;
874     vectorDosLhats[contadorDeLinhasDaMatrizBeta] = *Lhats;
875
876     Meanvari += *vari;
877     Meanvars += *vars;
878 }
879
880 produtoDasCombinacoes = vecProd(resultadosDaFuncao_dbinom,
        numeroDeColunasDaMatrizX);
881 I = dentroDeIntervalo(combinacaoLinear, intervalo);
882 if(I == 1) acumuladorDeUnsDaIndicatriz++;
883
884 Imesial = dentroDeIntervaloMesialRight(combinacaoLinear, mu, intervalo);
885 if(Imesial == 1) acumuladorDeUnsDaIndicatrizMesial++;
886
887 Idistal = dentroDeIntervaloDistalLeft(combinacaoLinear, mu, intervalo);
888 if(Idistal == 1) acumuladorDeUnsDaIndicatrizDistal++;
889
890 produtorioProbabilidadeDeCobertura = produtoDasCombinacoes * I;
891 produtorioProbabilidadeDeCoberturaMesial = produtoDasCombinacoes * Imesial;
892 produtorioProbabilidadeDeCoberturaDistal = produtoDasCombinacoes * Idistal;
893
894 somatorioProbabilidadesDeCobertura = somatorioProbabilidadesDeCobertura +
        produtorioProbabilidadeDeCobertura;
895 somatorioProbabilidadesDeCoberturaMesial =
        somatorioProbabilidadesDeCoberturaMesial +
        produtorioProbabilidadeDeCoberturaMesial;
896 somatorioProbabilidadesDeCoberturaDistal =
        somatorioProbabilidadesDeCoberturaDistal +
        produtorioProbabilidadeDeCoberturaDistal;
897

```

```

898     produtorioComprimentosDosIntervalos = produtoDasCombinacoes *
        larguraDoIntervalo(intervalo);
899     somatorioComprimentosDosIntervalos = somatorioComprimentosDosIntervalos +
        produtorioComprimentosDosIntervalos;
900 }
901 MeanLhati = MeanLhati / (1.0 * numeroDeLinhasDaMatrizBeta);
902 MeanLhats = MeanLhats / (1.0 * numeroDeLinhasDaMatrizBeta);
903 Meanvari = Meanvari / (1.0 * numeroDeLinhasDaMatrizBeta);
904 Meanvars = Meanvars / (1.0 * numeroDeLinhasDaMatrizBeta);
905
906 MSEi = 0;
907 MSEs = 0;
908
909 for (contadorDeLinhasDaMatrizBeta = 0; contadorDeLinhasDaMatrizBeta <
        numeroDeLinhasDaMatrizBeta; contadorDeLinhasDaMatrizBeta++) {
910
911     MSEi += pow((vectorDosLhati[contadorDeLinhasDaMatrizBeta] - trueEffect) , 2);
912     MSEs += pow((vectorDosLhats[contadorDeLinhasDaMatrizBeta] - trueEffect), 2);
913
914 }
915
916 Biasi = MeanLhati - trueEffect;
917 Biass = MeanLhats - trueEffect;
918
919 MSEi = MSEi / numeroDeLinhasDaMatrizBeta;
920 MSEs = MSEs / numeroDeLinhasDaMatrizBeta;
921
922 fprobabilidadesDeCobertura[contadorDeLinhasDaMatrizP] =
        somatorioProbabilidadesDeCobertura;
923 fprobabilidadesDeCoberturaMesial[contadorDeLinhasDaMatrizP] =
        somatorioProbabilidadesDeCoberturaMesial;
924 fprobabilidadesDeCoberturaDistal[contadorDeLinhasDaMatrizP] =
        somatorioProbabilidadesDeCoberturaDistal;
925 fcomprimentosDosIntervalos[contadorDeLinhasDaMatrizP] =
        somatorioComprimentosDosIntervalos;
926
927 somatorioProbabilidadesDeCobertura = 0;
928 somatorioProbabilidadesDeCoberturaMesial = 0;
929 somatorioProbabilidadesDeCoberturaDistal = 0;
930 somatorioComprimentosDosIntervalos = 0;
931
932
933 }
934
935 CP = 1.0 * acumuladorDeUnsDaIndicatriz / (numeroDeLinhasDaMatrizP *
        numeroDeLinhasDaMatrizBeta);
936 CPMesial = 1.0 * acumuladorDeUnsDaIndicatrizMesial / (numeroDeLinhasDaMatrizP *
        numeroDeLinhasDaMatrizBeta);
937 CPDistal = 1.0 * acumuladorDeUnsDaIndicatrizDistal / (numeroDeLinhasDaMatrizP *
        numeroDeLinhasDaMatrizBeta);
938
939 printf("MeanLhati,MeanLhats,Meanvari,Meanvars,Biasi,Biass,MSEi,MSEs,CP, CPMesial,
        CPDistal\n");
940 printf("Medidas,%lf,%lf,%lf,%lf,%lf,%lf,%lf,%lf,%lf,%lf,%lf\n", MeanLhati,
        MeanLhats, Meanvari, Meanvars, Biasi, Biass, MSEi, MSEs, CP, CPMesial,
        CPDistal);

```

```
941
942 SET_VECTOR_ELT(resultado, 0, probabilidadesDeCobertura);
943 SET_VECTOR_ELT(resultado, 1, comprimentosDosIntervalos);
944 SET_VECTOR_ELT(resultado, 2, probabilidadesDeCoberturaMesial);
945 SET_VECTOR_ELT(resultado, 3, probabilidadesDeCoberturaDistal);
946
947
948
949 UNPROTECT(14);
950
951 free(Lhati);
952 free(Lhats);
953 free(vari);
954 free(vars);
955 return(resultado);
956
957 }
```

Script em linguagem R que chama as funções implementadas na biblioteca em linguagem C, para maximização de velocidade de processamento

```

1  #####
2  # Meta-análise - Modelo de efeito fixo
3  # Métodos: Wald classico (variante-0) e Wald ajustado (variantes-1,2,3,4)
4  #           Wald clássico com transformação Logit e Duplo arco-seno
5  #####
6
7  #####
8  # Carregamento da biblioteca de funções desenvolvidas em linguagem C para aumento da
9  # velocidade da execução dos procedimentos de cálculo
10 #####
11
12 dyn.load("LibraryScriptCoverageProbabilityMetaAnalysisFixRand.so")
13
14 N = 200000
15 n.vec = c(n1, n2 , ... , nk)
16 k=length(n.vec)
17
18 metodo = "wald"
19 submetodo = variante-j , j=0,1,2,3,4
20
21 conf.level = 0.95
22 z = abs(qnorm((1-conf.level)/(2)))
23
24
25 #####
26 # Matriz pmatriz = U - Vetor com dimensão 1 x k
27 #####
28
29
30 nomeDaMatrizDeProbabilidades = "U"
31
32 if(nomeDaMatrizDeProbabilidades == "U") {
33   load("pmatriz.output")
34 }
35
36 load("xMatriz.output")
37
38 xVector = as.vector(t(xMatriz))
39
40
41 # Pesos para as variantes-3,4
42
43 hiPesos34 = function(k, n, z, x){
44   if(x==0 || x==n){
45     hi = ((z^2) / 2) * (1 + 1 / k)
46   }
47   else {
48     hi = ((z^2) / 2) * (1 / k)
49   }
50 }
51
52
53 # Peso para a variante-0
54
55 hiPesos0 = function(k, n, z, x){
56   return(0)
57 }
58
59
60 # Peso para a variante-1
61
62 hiPesos1 = function(k, n, z, x){
63   hi = 2.0 / (1.0 * k)
64 }
65
66
67 # Peso para a variante-2
68 \
69 hiPesos2 = function(k, n, z, x){
70   hi = z^2 / (2.0 * k)
71 }
72
73 hiPesos = hiPesos0
74
75 hVector = mapply(hiPesos, k, n.vec, z , xVector)
76 p_i_tilde_var1_Vector = (xVector+hVector)/(n.vec+2*hVector)
77 p_i_tilde_var1_Vector[p_i_tilde_var1_Vector==0] = 0.0005
78 p_i_tilde_var1_Vector[p_i_tilde_var1_Vector==1] = 0.9995
79
80
81
82
83
84

```

```

85 #=====
86 # Método de Wald ajustado - Efeito fixo
87 #=====
88
89
90 var_pi_Vector = (p_i_tilde_var1_Vector * (1 - p_i_tilde_var1_Vector)) / (n.vec + 2
  * hVector)
91
92 wiVector = 1 /var_pi_Vector
93 dimensoesFinais = dim(xMatriz)
94 wiMatriz = matrix(wiVector, nrow = dimensoesFinais[1], ncol = dimensoesFinais[2],
  byrow = TRUE)
95 Wi_Sum_Vector = as.vector(rowSums(wiMatriz))
96 beta.vec = wiMatriz / Wi_Sum_Vector
97 p = beta.vec*p_i_tilde_var1_Vector
98
99
100 #=====
101 # Método de Wald ajustado - Efeitos aleatórios
102 #=====
103
104 var_pi_Vector = (p_i_tilde_var1_Vector * (1 - p_i_tilde_var1_Vector)) / (n.vec + 2
  * hVector)
105 wiVector = 1 /var_pi_Vector
106 dimensoesFinais = dim(xMatriz)
107 wiMatriz = matrix(wiVector, nrow = dimensoesFinais[1], ncol = dimensoesFinais[2],
  byrow = TRUE)
108 var_pi_matriz = matrix(var_pi_Vector, nrow = dimensoesFinais[1], ncol =
  dimensoesFinais[2], byrow = TRUE)
109 Wi_Sum_Vector = as.vector(rowSums(wiMatriz))
110 wiMatrizQuadrado = (wiMatriz)^2
111 wi_Sum_MatrizQuadrado = as.vector(rowSums(wiMatrizQuadrado))
112 matrizU = Wi_Sum_Vector - wi_Sum_MatrizQuadrado / Wi_Sum_Vector
113
114 pi_tilde_matriz = matrix(p_i_tilde_var1_Vector, nrow = dimensoesFinais[1], ncol =
  dimensoesFinais[2], byrow = TRUE)
115 Q1 = rowSums(wiMatriz*(pi_tilde_matriz)^2)
116 Q2 = rowSums(wiMatriz*(pi_tilde_matriz))
117
118 matrizQ = Q1 - Q2^2 / Wi_Sum_Vector
119
120 numeradorTauQuadrado = matrizQ - (k-1)
121 numeradorTauQuadrado[numeradorTauQuadrado <= 0] = 0
122 TauQuadrado = numeradorTauQuadrado / matrizU
123
124 wiRND = 1 / (1 / wiMatriz + TauQuadrado)
125 WiRND_Sum = as.vector(rowSums(wiRND))
126
127 var_RND = 1 / WiRND_Sum
128
129
130 beta.vec = wiRND / WiRND_Sum
131
132 var_com_linear = (beta.vec^2 * var_pi_matriz)
133 var_RND_Linear = rowSums(var_com_linear)
134
135
136 #=====
137 # Método de Wald com transformação Logit - Efeito fixo
138 #=====
139
140 logit_p_i_tilde_var1_Vector = log(p_i_tilde_var1_Vector / (1- p_i_tilde_var1_Vector
  ))
141 bi = (n.vec + 2*hVector) * p_i_tilde_var1_Vector * (1 - p_i_tilde_var1_Vector)
142
143 dimensoesFinais = dim(xMatriz)
144 biMatriz = matrix(bi, nrow = dimensoesFinais[1], ncol = dimensoesFinais[2], byrow =
  TRUE)
145 bi_Sum_Vector = as.vector(rowSums(biMatriz))
146
147 var_logit_p_i_tilde_var1_Vector = 1 / bi_Sum_Vector
148
149 betaLogit.vec = biMatriz / bi_Sum_Vector
150
151
152 #=====
153 # Método de Wald com transformação Logit - Efeitos aleatórios
154 #=====
155
156 logit_p_i_tilde_var1_Vector = log(p_i_tilde_var1_Vector / (1- p_i_tilde_var1_Vector
  ))
157 bi = (n.vec + 2*hVector) * p_i_tilde_var1_Vector * (1 - p_i_tilde_var1_Vector)
158
159 var_Logit_pi_tilde_var1_Vector = 1/bi
160 dimensoesFinais = dim(xMatriz)
161 biMatriz = matrix(bi, nrow = dimensoesFinais[1], ncol = dimensoesFinais[2], byrow =
  TRUE)
162 bi_Sum_Vector = as.vector(rowSums(biMatriz))

```

```

163
164 biMatrizQuadrado = (biMatriz)^2
165 bi_Sum_MatrizQuadrado = as.vector(rowSums(biMatrizQuadrado))
166 matrizU = bi_Sum_Vector - bi_Sum_MatrizQuadrado / bi_Sum_Vector
167
168 logit_p_i_tilde_var1_Matriz = matrix(logit_p_i_tilde_var1_Vector, nrow =
      dimensoesFinais[1], ncol = dimensoesFinais[2], byrow = TRUE)
169 Q1 = rowSums(biMatriz*(logit_p_i_tilde_var1_Matriz )^2)
170 Q2 = rowSums(biMatriz*(logit_p_i_tilde_var1_Matriz ))
171 matrizQ = Q1- Q2^2 / bi_Sum_Vector
172
173 numeradorTauQuadrado = matrizQ - (k-1)
174 numeradorTauQuadrado[numeradorTauQuadrado <= 0] = 0
175 TauQuadrado = numeradorTauQuadrado / matrizU
176
177 biRND = 1 / (1 / biMatriz + TauQuadrado)
178 biRND_Sum = as.vector(rowSums(biRND))
179
180 var_Logit_P = 1/ biRND_Sum
181
182 betaisRndLogit = biRND / biRND_Sum
183
184
185 #=====
186 # Método de Wald com transformação Duplo Arco-seno - Efeito fixo
187 #=====
188
189 ti = asin(sqrt(xVector / (n.vec + 2 * hVector + 1))) + asin(sqrt((xVector + 1) / (n
      .vec + 2 * hVector + 1)))
190 var_ti_Vector = 1 / (n.vec + 2 * hVector + 0.5)
191 wiVector = 1 /var_ti_Vector
192
193 dimensoesFinais = dim(xMatriz)
194 wiMatriz = matrix(wiVector, nrow = dimensoesFinais[1], ncol = dimensoesFinais[2],
      byrow = TRUE)
195
196 Wi_Sum_Vector = as.vector(rowSums(wiMatriz))
197 betaLogit.vec = wiMatriz / Wi_Sum_Vector
198 betaLogit.vec
199
200
201 #=====
202 # Método de Wald com transformação Duplo Arco-seno - Efeitos aleatórios
203 #=====
204
205 ti = asin(sqrt(xVector / (n.vec + 2 * hVector + 1))) + asin(sqrt((xVector + 1) / (n
      .vec + 2 * hVector + 1)))
206 var_ti_Vector = 1 / (n.vec + 2*hVector + 0.5)
207
208 bi = (n.vec + 2*hVector) + 0.5
209
210 var_ti = 1 / bi
211
212 dimensoesFinais = dim(xMatriz)
213 biMatriz = matrix(bi, nrow = dimensoesFinais[1], ncol = dimensoesFinais[2], byrow =
      TRUE)
214 bi_Sum_Vector = as.vector(rowSums(biMatriz))
215
216 biMatrizQuadrado = (biMatriz)^2
217 bi_Sum_MatrizQuadrado = as.vector(rowSums(biMatrizQuadrado))
218 matrizU = bi_Sum_Vector - bi_Sum_MatrizQuadrado / bi_Sum_Vector
219
220 ti_Matriz = matrix(ti, nrow = dimensoesFinais[1], ncol = dimensoesFinais[2], byrow
      = TRUE)
221
222 Q1 = rowSums(biMatriz*(ti_Matriz)^2)
223 Q2 = rowSums(biMatriz*(ti_Matriz))
224 matrizQ = Q1- Q2^2 / bi_Sum_Vector
225
226 numeradorTauQuadrado = matrizQ - (k-1)
227 numeradorTauQuadrado[numeradorTauQuadrado <= 0]= 0
228 TauQuadrado = numeradorTauQuadrado / matrizU
229
230 biRND = 1 / (1 / biMatriz + TauQuadrado)
231 biRND_Sum = as.vector(rowSums(biRND))
232
233 var_t_Rnd = 1/ biRND_Sum
234
235 betaisRnd = biRND / biRND_Sum
236
237 pooled_t = rowSums(betaisRnd * ti_Matriz)
238
239 #=====
240
241 cat("\n\n\n\n\n\n\n");
242 cat("Metodo: ", metodo, "\n")
243 cat("Sub-metodo: ", submetodo, "\n")
244 cat("Vector n.vec: ", n.vec, "\n")
245 cat("Nivel de confianca: ", conf.level, "\n")

```

```
246
247
248 resultado = .Call("IC_cobertura_e_comprimento", xMatriz, metodo, submetodo, beta.
      vec, n.vec, pmatriz, lambda, z)
249
250 if (!(is.null(resultado))) {
251   cat("Probabilidade de cobertura Rmean: ", resultado[[1]], "\n\n")
252   save(resultado, file="resultado")
253 } else {
254   cat("\n\nErro - Metodo desconhecido: ", metodo, "\n")
255 }
```

D.3 Cálculo das probabilidades de cobertura - representação gráfica

Script em linguagem R que implementa o cálculo das probabilidades de cobertura e não-cobertura, para uma proporção.

```

1 #=====
2 # Script para calcular as probabilidades de cobertura e não-cobertura para uma proporção
3 #
4 # x = Número de sucessos
5 # n = Dimensão da amostra
6 # conf.level = Grau de confiança
7 #
8 # Output:
9 # média das CP = probabilidade de cobertura
10 # ncpMesial = probabilidade de não-cobertura mesial (direita)
11 # ncpDistal = probabilidade de não-cobertura distal (esquerda)
12 #=====
13
14 p.vector = runif(5000, 0.0001, 0.5)
15 load("p.vector")
16
17 #=====
18 # Uma proporção - Função para calcular o intervalo de Wald clássico
19 #=====
20
21 wald = function(x, n, conf.level) {
22   n = rep(n, length(x))
23   z = abs(qnorm(1 - (1 - conf.level) / 2))
24   estimador_de_p = x / n
25
26   limite_Inferior = estimador_de_p - z * sqrt(estimador_de_p * (1 - estimador_de_p)
27     / n)
28   if(limite_Inferior[1] < 0) {
29     limite_Inferior[1] = 0
30   }
31
32   limite_Superior = estimador_de_p + z * sqrt(estimador_de_p * (1 - estimador_de_p)
33     / n)
34   if(limite_Superior[1] > 1) {
35     limite_Superior[1] = 1
36   }
37
38   resultado = data.frame(metodo = "Wald", x = x, n = n, p.hat = x / n,
39     lim_inf = limite_Inferior, lim_sup = limite_Superior)
40   return(resultado)
41 }
42
43 #=====
44 # Uma proporção - Função para calcular o intervalo de Wilson-score
45 #=====
46
47 wilsonScore = function(x, n, conf.level) {
48   if ((length(x) != length(n))) {
49     m = cbind(x = x, n = n)
50     x = m[, "x"]
51     n = m[, "n"]
52   }
53
54   z = abs(qnorm(1 - (1 - conf.level) / 2))
55   estimador_de_p = (x + (z ^ 2) / 2) / (n + z ^ 2)
56   Limite_Inferior = estimador_de_p - (z / (n + z ^ 2)) * sqrt((z ^ 2) / 4 + (x * (n
57     - x)) / n)
58   Limite_Superior = estimador_de_p + (z / (n + z ^ 2)) * sqrt((z ^ 2) / 4 + (x * (n
59     - x)) / n)
60   cis = cbind(Limite_Inferior, Limite_Superior)
61   resultado = data.frame(metodo = "score", x = x, n = x, estimativa_p = estimador_
62     de_p,
63     lim_inf = cis[, 1], lim_sup = cis[, 2])
64   return(resultado)
65 }
66
67 #=====
68 # Uma proporção - Função para calcular o intervalo de Wilson-score-Yu
69 #=====
70
71 wilsonScoreYu = function(x, n, conf.level) {

```

```

69   if ((length(x) != length(n))) {
70     m = cbind(x = x, n = n)
71     x = m[, "x"]
72     n = m[, "n"]
73   }
74
75   z = abs(qnorm(1 - (1 - conf.level) / 2))
76   estimador_de_p = 0.5 + ((n + (z ^ 4) / 53) * (x / n - 0.5)) / (n + z ^ 2)
77   Limite_Inferior = estimador_de_p - (z / (n + z ^ 2)) * sqrt((z ^ 2) / 4 + (x * (n
78     - x)) / n)
79   Limite_Superior = estimador_de_p + (z / (n + z ^ 2)) * sqrt((z ^ 2) / 4 + (x * (n
80     - x)) / n)
81   cis = cbind(Limite_Inferior, Limite_Superior)
82   resultado = data.frame(metodo = "scoreYu", x = x, n = x, estimativa_p = estimador
83     _de_p,
84     lim_inf = cis[, 1], lim_sup = cis[, 2])
85   return(resultado)
86 }
87
88 #=====
89 # Uma proporção - Função para calcular o intervalo de confiança de Agresti-Coull
90 #=====
91
92 agrestiCoull = function(x, n, conf.level) {
93   if ((length(x) != length(n))) {
94     m = cbind(x = x, n = n)
95     x = m[, "x"]
96     n = m[, "n"]
97   }
98
99   z = (abs(qnorm(1 - (1 - conf.level) / 2)))
100  estimador_de_p = (x + 2) / (n + 4)
101  Limite_Inferior = estimador_de_p - z * sqrt((estimador_de_p * (1 - estimador_de_p
102    )) / (n + 4))
103  Limite_Superior = estimador_de_p + z * sqrt((estimador_de_p * (1 - estimador_de_p
104    )) / (n + 4))
105  cis = cbind(Limite_Inferior, Limite_Superior)
106  resultado = data.frame(metodo = "Agresti-Coull", x = round(x + 2, 0), n = round(n
107    + 4, 0), estimativa_p = (x + 2) / (n + 4), lim_inf = cis[, 1], lim_sup = cis
108    [, 2])
109  return(resultado)
110 }
111
112 #=====
113 # Uma proporção - Função para calcular o intervalo de confiança de Chen
114 #=====
115
116 chen = function(x, n, conf.level) {
117   if ((length(x) != length(n))) {
118     m = cbind(x = x, n = n)
119     x = m[, "x"]
120     n = m[, "n"]
121   }
122
123   z = (abs(qnorm(1 - (1 - conf.level) / 2)))
124   estimador_de_p = (x + z ^ 2 / 2) / (n + z ^ 2)
125   Limite_Inferior = estimador_de_p - (z / (n + z ^ 2)) * sqrt((x + (z ^ 2) / 2) * (
126     n - x + (z ^ 2) / 2) / (n + z ^ 2))
127   if(Limite_Inferior[1] < 0) {
128     Limite_Inferior[1] = 0
129   }
130   Limite_Superior = estimador_de_p + (z / (n + z ^ 2)) * sqrt((x + (z ^ 2) / 2) * (
131     n - x + (z ^ 2) / 2) / (n + z ^ 2))
132   if(Limite_Superior[1] > 1) {
133     Limite_Superior[1] = 1
134   }
135   cis = cbind(Limite_Inferior, Limite_Superior)
136   resultado = data.frame(metodo = "Chen", x = round(x + 2, 0), n = round(n + 4, 0),
137     estimativa_p = (x + 2) / (n + 4), lim_inf = cis[, 1], lim_sup = cis[, 2])
138   return(resultado)
139 }
140
141 #=====
142 # Uma proporção - Função para calcular o intervalo de confiança de Borkwof
143 #=====
144
145 borkwof = function(x, n, conf.level) {
146   if ((length(x) != length(n))) {
147     m = cbind(x = x, n = n)
148     x = m[, "x"]
149     n = m[, "n"]
150   }
151
152   z = abs(qnorm(1 - (1 - conf.level) / 2))

```

```

146 estimador_de_p_inf = (x) / (n + 1)
147 estimador_de_p_sup = (x + 1) / (n + 1)
148 Limite_Inferior = estimador_de_p_inf - z * sqrt(estimador_de_p_inf * (1 -
  estimador_de_p_inf) / (n + 1))
149 Limite_Superior = estimador_de_p_sup + z * sqrt(estimador_de_p_sup * (1 -
  estimador_de_p_sup) / (n + 1))
150 cis = cbind(Limite_Inferior, Limite_Superior)
151 resultado = data.frame(metodo = "Borkwof", x = round(x + z ^ 2 / 2, 0), n = round
  (n + 1, 0), estimativa_p_inf = (x) / (n + 1), estimativa_p_sup = (x + 1) / (n
  + 1), lim_inf = cis[, 1], lim_sup = cis[, 2])
152 return(resultado)
153 }
154
155
156 #=====
157 # Uma proporção - Função para calcular o intervalo de confiança de Bohning
158 #=====
159
160 bohning = function(x, n, conf.level) {
161   if ((length(x) != length(n))) {
162     m = cbind(x = x, n = n)
163     x = m[, "x"]
164     n = m[, "n"]
165   }
166   h = 2
167   z = (abs(qnorm(1 - (1 - conf.level) / 2)))
168   estimador_de_p = (x + h) / (n + 2 * h)
169   Limite_Inferior = estimador_de_p - z * sqrt((n * estimador_de_p * (1 - estimador_
    de_p)) / (n + 2 * h) ^ 2)
170   Limite_Superior = estimador_de_p + z * sqrt((n * estimador_de_p * (1 - estimador_
    de_p)) / (n + 2 * h) ^ 2)
171   cis = cbind(Limite_Inferior, Limite_Superior)
172   resultado = data.frame(metodo = "Bohning", x = round(x + 2, 0), n = round(n + 4,
    0), estimativa_p = (x + 2) / (n + 4), lim_inf = cis[, 1], lim_sup = cis[, 2])
173   return(resultado)
174 }
175
176
177 #=====
178 # Uma proporção - Função para calcular o intervalo de confiança de Andrés et al.
179 #=====
180
181 andres = function(x, n, conf.level) {
182   if ((length(x) != length(n))) {
183     m = cbind(x = x, n = n)
184     x = m[, "x"]
185     n = m[, "n"]
186   }
187
188   z = abs(qnorm(1 - (1 - conf.level) / 2))
189   if(x == n) {
190     hi = z ^ 2
191   }
192   else {
193     hi = z ^ 2 / 2
194   }
195   if(x == 0) {
196     hs = z ^ 2
197   }
198   else {
199     hs = z ^ 2 / 2
200   }
201
202   estimador_de_pi = (x + hi) / (n + 2 * hi)
203   estimador_de_ps = (x + hs) / (n + 2 * hs)
204   Limite_Inferior = estimador_de_pi - z * sqrt(estimador_de_pi * (1 - estimador_de_
    pi) / (n + 2 * hi))
205   Limite_Superior = estimador_de_ps + z * sqrt(estimador_de_ps * (1 - estimador_de_
    ps) / (n + 2 * hs))
206   cis = cbind(Limite_Inferior, Limite_Superior)
207   resultado = data.frame(metodo = "Andres", x = x, n = x, estimativa_p = estimador_
    de_pi,
208     lim_inf = cis[, 1], lim_sup = cis[, 2])
209   return(resultado)
210 }
211
212
213 #=====
214 # Função para calcular a probabilidade de cobertura para os vários métodos
215 #=====
216
217 metodo = c("wald", "wilson-score", "wilson-score-Yu", "agrest-Coull", "chen", "
  borkowf", "bohning", "andres")
218
219 exact.coverage = function(p, n, conf.level) {
220

```

```

221 x = c(0: n)
222 c.interval = metodo(x, n, conf.level)
223 mu = 1 / 2
224 cp = 0
225 ncpMesial = 0
226 ncpDistal = 0
227 lmean = 0
228
229 for (x in 0 : n) {
230   if(c.interval[x + 1, 5] < 0) {
231     c.interval[x + 1, 5] = 0
232   }
233   if(c.interval[x + 1, 6] > 1) {
234     c.interval[x + 1, 6] = 1
235   }
236   # Cálculo do Lmean
237   lmean = lmean + (dbinom(x, n, p)) * (c.interval[x + 1, 6] - c.interval[x + 1,
238     5])
239   # Cálculo das probabilidades de cobertura e não-cobertura
240   if ((c.interval[x + 1, 5] < p) & (p < c.interval[x + 1, 6])) {
241     cp = cp + dbinom(x, n, p)
242   }
243   else {
244     if ((p <= mu) && (c.interval[x + 1, 6] < p)) {
245       ncpMesial = ncpMesial + dbinom(x, n, p)
246     }
247     else {
248       ncpDistal = ncpDistal + (dbinom(x, n, p))
249     }
250   }
251   resultado_ncp = c(cp, ncpMesial, ncpDistal, lmean)
252   return(resultado_ncp)
253 }
254
255 many.exact.coverage = function(p.vector, n, conf.level) {
256   sapply(p.vector, exact.coverage, n, conf.level)
257 }
258
259
260 #=====
261 # Cálculo das probabilidades de cobertura e não-cobertura exatas
262 #=====
263
264 n = 109
265 conf.level = 0.99
266
267 cpmetodo = t(many.exact.coverage(p.vector, n, conf.level))
268 colnames(cpmetodo) = c("cp", "ncpMesial", "ncpDistal", "lmean")
269 Mean = colMeans(cpmetodo)
270 Rmean = round(Mean[1] * 100, 1)
271 Rmin = round(min(cpmetodo[, 1]) * 100, 1)
272 R = cpmetodo[, 1]
273 R93 = round(length(R[R < (conf.level - 0.02)]) / length(R) * 100, 1)
274 Lmean = round(Mean[4], 2)
275 Mesial = round(Mean[2] * 100, 2)
276 Distal = round(Mean[3] * 100, 2)
277 Qmean = round(Mean[2] / (1 - Mean[1]), 3)
278
279 cbind(Rmean, Rmin, R93, Lmean, Mesial, Distal, Qmean)
280
281 #=====
282
283 plot(p.vector, cpScoreYu[, 1], xlab = "Valores de p", ylab = "Probabilidade de
cobertura", main = "95% IC", lty = 2, cex = 1, cex.axis = 0.8, las = 1, col.lab
= 1, type = "l", col = "blue", ylim = c(0.80, 1.0))
284 lines(p.vector, cpScore[, 1], type = "l", col = "red")
285 lines(p.vector, cpAgrestCoull, type = "l", col = "orange")
286 abline(h = conf.level)
287
288 legend(0.1, 0.9, legend = c("Wilson score-Yu", "Wilson score"),
289 col = c("blue", "red"), pt.cex = 2, lty = c(2, 1), bty = "n")
290
291
292 #=====
293 # Uma proporção - Representação das probabilidades de cobertura
294 #=====
295
296 # Dimensão da amostra
297 n = 30
298 # Simulação
299 p = seq(0.001, 0.5, by = 0.001)
300
301 conf.level = 0.95
302 cpWald95 = t(many.exact.coverage.wald(p, n, conf.level))
303 cpScoreYu95 = t(many.exact.coverage.scoreYu(p, n, conf.level))
304 cpBohning95 = t(many.exact.coverage.bohning(p, n, conf.level))

```

```

305 cpChen95 = t(many.exact.coverage.chen(p, n, conf.level))
306
307
308 par(mfrow = c(4, 3))
309
310 plot(p, cpWald95[, 1], xlab = "", ylab = "", main = "IC-95%", lty = 1, cex = 1, cex
      .axis = 1.1, las = 1, col.lab = 1, type = "l", col = "blue", ylim = c(0.70,
      0.99))
311 abline(h = 0.95, col = "red")
312
313 plot(p, cpScoreYu95[, 1], xlab = "", ylab = "", main = "IC-95%", lty = 1, cex = 1,
      cex.axis = 1.1, las = 1, col.lab = 1, type = "l", col = "blue", ylim = c(0.91,
      1.0))
314 abline(h = 0.95, col = "red")
315
316 plot(p, cpBohning95[, 1], xlab = "", ylab = "", main = "IC-95%", lty = 1, cex = 1,
      cex.axis = 1.0, las = 1, col.lab = 1, type = "l", col = "blue", ylim = c(0.90,
      1.0))
317 abline(h = 0.95, col = "red")
318
319
320 plot(p, cpChen95[, 1], xlab = "", ylab = "", main = "IC-95%", lty = 1, cex = 1, cex
      .axis = 1.0, las = 1, col.lab = 1, type = "l", col = "blue", ylim = c(0.92,
      1.0))
321 abline(h = 0.95, col = "red")
322
323
324 lines(p.vector, cpScore[, 1], type = "l", col = "red")
325 lines(p.vector, cpAgrestCoull, type = "l", col = "orange")
326
327
328 #=====
329 # Uma proporção - Representação dos valores esperados dos limites do IC de Wilson-score
330 #=====
331
332 scoreLimites =function(p,n,conf.level){
333     z = abs(qnorm(1-(1-conf.level)/2))
334     Linf = 0
335     Lsup = 0
336     for (x in 0:n){
337         a=(x+ (z^2)/2)/(n+(z^2))
338         var =(x*(n-x))/n + (z^2)/4
339         b = z/(n+(z^2))
340         Linf = Linf + (a - b*sqrt(var)) * (dbinom(x,n,p))
341         Lsup = Lsup + (a + b*sqrt(var)) * (dbinom(x,n,p))
342     }
343     resultado = c(Linf, Lsup)
344
345     return(resultado)
346
347 }
348
349 #Input
350 n=10
351 conf.level=0.95
352 p.vector=seq(0,1,0.01)
353 scoreLim = sapply(p.vector, scoreLimites, n, conf.level)
354
355 plot(p.vector, scoreLim[,1], ylim=c(0,1), type="l", col="blue", xlab="p", cex=1,
      cex.axis=1.0, las=1, ylab=expression(paste(E(L[inf]), " , ", E(L[sup]), " , ",
      E(M[s]), " , " , E(hat(p)) )))
356
357 lines(p.vector, scoreLim[,2], col="blue")
358 lines(p.vector, p.vector, lty=2)
359
360 EMs= (n*p.vector + 0.5 * z^2) / (n+z^2)
361
362 lines(p.vector, EMs, lty=2, lwd=1.1, col="blue")
363
364 legend(0.70, 0.20, legend = expression(paste(E(L[inf]) , " , ", E(L[sup])) ) , cex
      =1.0,
365     col = c("blue", "blue"), pt.cex=2, lty = c(1,1), bty="n")
366 legend(0.70, 0.15, legend = expression(paste(E(M[s]))), cex=1.0,
367     col = c("blue"), pt.cex=2, lty = 2, bty="n")
368 legend(0.70, 0.10, legend = expression(paste(E(hat(p)))), cex=1.0,
369     col = c("black"), pt.cex=2, lty = 2, bty="n")
370
371 legend(0.0, 0.90, legend = expression(paste(E(L[inf]) , " , ", E(L[sup])) ) , cex
      =1.0,
372     col = c("red", "red"), pt.cex=2, lty = c(1,1), bty="n")
373 legend(0.0, 0.85, legend = expression(paste(E(M[sY]))), cex=1.0,
374     col = c("red"), pt.cex=2, lty = 2, bty="n")
375
376
377
378
379

```

```

380 #=====
381 # Combinação linear (k=2) - Representação das probabilidades de cobertura em função de L
382 #=====
383
384 beta1=c(1,0.5,0.01)
385 beta2=c(-2,3,0.02)
386 lengthBeta1 = length(beta1)
387 beta=matrix(c(beta1,beta2),lengthBeta1,2)
388 par(mfrow=c(2,lengthBeta1))
389
390 n1=30
391 n2=30
392 N=50
393
394
395 for (cb in 1:lengthBeta1) {
396   beta1=beta[cb,1]
397   beta2=beta[cb,2]
398
399   if(beta1>0 & beta2>0){
400     cs= beta1+beta2
401     ci=0
402   } else if (beta1>0 & beta2<0) {
403     cs=beta1
404     ci=beta2
405   } else if (beta1<0 & beta2>0) {
406     cs=beta2
407     ci=beta1
408   } else {
409     cs=0
410     ci=beta1+beta2
411   }
412
413 i=0
414 ResIC=matrix(0,(n1+1)*(n2+1),4)
415 for (x1 in 0:(n1))
416   {
417     p1estimado=x1/n1
418     for (x2 in 0:(n2))
419       {
420         i=i+1
421         p2estimado=x2/n2
422         Lestimado=beta1*p1estimado + beta2*p2estimado
423         varLestimado= beta1^2*p1estimado*(1-p1estimado)/n1 + beta2^2*p2estimado*(1-
424           p2estimado)/n2
425         LimInf= Lestimado - qnorm(0.975,0,1)*sqrt(varLestimado)
426         LimSup= Lestimado + qnorm(0.975,0,1)*sqrt(varLestimado)
427         if(LimInf < ci){
428           LimInf = ci
429         }
430         if(LimSup > cs){
431           LimSup = cs
432         }
433         ResIC[i,1]=x1
434         ResIC[i,2]=x2
435         ResIC[i,3]=LimInf
436         ResIC[i,4]=LimSup
437       }
438   }
439 ResIC
440 j=1
441 ResPC=matrix(0,(N+1),2)
442 si=0
443 sf=beta1+beta2
444 if(beta2<0) {si=beta2; sf=beta1}
445 for (L in seq(si,sf, by=(sf-si)/N)) {
446   suportei=max(0,(L-beta2)/beta1)
447   suportef=min(1,L/beta1)
448
449   if (beta2<0) {
450     suportei=max(0,L/beta1)
451     suportef=min((L-beta2)/beta1,1)
452   }
453   PCob = 0
454   i = 1
455   sequenciaDePs = seq(suportei,suportef, by=(suportef-suportei)/N)
456   numeroDeLinhasDaMatrizDePs = length(sequenciaDePs)
457   matrizDePs=matrix(0,numeroDeLinhasDaMatrizDePs,2)
458
459   for (x1 in 0:n1) {
460     for (x2 in 0:n2) {
461       Prob=0
462       if (L >=ResIC[i,3] & L <=ResIC[i,4]) {
463         contadorDeLinhasDaMatrizDePs = 1
464         for (p1 in sequenciaDePs) {
465           p2 = max((L-beta1*p1)/beta2,0)

```

```
467
468     matrizDePs[contadorDeLinhasDaMatrizDePs,1] = p1
469     matrizDePs[contadorDeLinhasDaMatrizDePs,2] = p2
470     contadorDeLinhasDaMatrizDePs = contadorDeLinhasDaMatrizDePs + 1
471     Prob= Prob + dbinom(ResIC[i,1], n1, prob = p1, log = FALSE)* dbinom(ResIC
        [i,2], n2, prob = p2, log = FALSE)/(N+1)
472     }
473   }
474   PCob=PCob + Prob
475   i=i+1
476 }
477 }
478 ResPC[j,1]=L
479 ResPC[j,2]=PCob
480 j=j+1
481 matrizDePs
482 }
483
484 ResPC
485
486
487
488 i=seq(1,(N+1))
489
490 plot(ResPC[i,1],ResPC[i,2], type="l", ylim=c(0,1), xlab="Suporte de L", ylab="
    Probabilidade de cobertura", main=bquote(beta[1]==.(round(beta[cb,1],2))~~~~
    beta[2]==.(round(beta[cb,2],2))))
491
492 abline(h=0.95, lty = 3)
493 }
```