INFERÊNCIA PARAMÉTRICA E NÃO-PARAMÉTRICA EM ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA

LICIANA VAZ DE ARRUDA SILVEIRA CHALITA
Engenheira Agrônoma

Orientador: Prof. Dr. CÁSSIO R. DE MELO GODOI

Dissertação apresentada à Escola Superior de Agricultura "Luiz de Queiroz", da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Agronomia, Área de Concentração: Estatística e Experimentação Agronômica.

P I R A C I C A B A
Estado de São Paulo - Brasil
Fevereiro - 1992

Ficha catalográfica preparada pela Seção de Livros da
Divisão de Biblioteca e Documentação - PCAP/USP

Chalita, Líciana Vaz de Arruda Silveira

C436i Inferência paramétrica e não-paramétrica em análise de
sobrevivência. Piracicaba, 1992.
96 P.

Diss.(Mestre) - ESALQ
Bibliografia.

1. Estatística agrícola 2. Inferência estatística I. Es-
cola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz, Piracicaba

CDD 519.54

INFERÊNCIA PARAMÉTRICA E NÃO-PARAMÉTRICA EM
ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA

LICIANA VAZ DE ARRUDA SILVEIRA CHALITA

Aprovada em: 24.02.1992

Comissão Julgadora:

Prof. Dr. Cássio Roberto de Melo Godoi

ESALQ/USP

Prof. Dr. José Eduardo Corrente

ESALQ/USP

Prof.^a Dr.^a Sheila Zambello de Pinho

IB/UNESP

Prof. Dr. CÁSSIO ROBERTO DE MELO GODOI
Orientador

*Aos meus pais, Ronaldo e Luiza,
ao meu irmão, Ronaldo Luiz,
ao meu esposo, Ronald,
às minhas amigas,
Dinara, Elvira e Lídia Raquel*

DEDICO

A G R A D E Ç O

Ao Prof. Dr. Cássio Roberto de Melo Godoi pela contribuição.

Ao Prof. Dr. José Eduardo Corrente pela orientação e pela grande amizade.

Aos professores do Departamento de Matemática e Estatística da ESALQ/USP pelos ensinamentos.

Ao Prof. Dr. Décio Barbin, à Prof^a Dr^a Clarice de Borges Demétrio e ao Prof. Dr. Antonio Francisco Iemma pela colaboração e pela amizade.

Aos funcionários do Departamento de Matemática e Estatística da ESALQ/USP pelos serviços prestados.

Aos colegas do curso de mestrado, especialmente, Silvio Sandoval Zocchi, Dinara Xavier Fernandes e Elvira Barbosa de Freitas pelos momentos que passamos juntos.

Ao Departamento de Bioestatística da UNESP - Botucatu pela colaboração.

À Beatriz Montrágio Costa pelo excelente trabalho de datilografia.

À Teresinha de L. C. Aragon pela revisão de português.

Às amigas Luciane Brajão, Lídia Raquel de Carvalho, Rosa Maria Alves, Marta Regina Munis, Dinara X. Fernandes e Elvira Barbosa de Freitas pelo apoio e pela amizade.

À Deus por ter me dado muita fé e forças para terminar este trabalho.

SUMÁRIO

	Página
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO DE LITERATURA E CONCEITOS BÁSICOS.....	3
2.1. Função de sobrevivência.....	3
2.2. Função densidade de probabilidade (f.d.p.)....	4
2.3. Função de risco.....	5
2.4. Censura tipo I.....	8
2.5. Censura tipo II.....	11
2.6. Censura Aleatória.....	12
2.7. Métodos não-paramétricos para estimação das funções de sobrevivência.....	15
2.7.1. Método atuarial.....	15
2.7.2. Estimador Produto Limite de Kaplan- -Meier.....	19
2.8. Testes não-paramétricos para comparar duas funções de sobrevivência.....	25
2.8.1. Teste de GEHAN (1965) (uma generaliza- ção do teste de Wilcoxon).....	25
2.8.2. Teste "Logrank".....	29
2.8.3. Teste de Mantel e Haenszel (1959).....	30

2.9. Modelos paramétricos para estimação de função de sobrevivência.....	32
2.9.1. Modelo exponencial.....	38
2.9.2. Modelo de Weibull.....	46
2.10. Testes paramétricos para a comparação de duas distribuições.....	50
2.10.1. Comparação de duas distribuições exponenciais.....	51
2.10.1.1. Teste da razão de verossimilhança.....	51
2.10.1.2. Teste F de Cox.....	53
2.10.2. Comparação de duas distribuições Weibull.....	55
2.11. Eficiência assintótica relativa dos estimadores da função de sobrevivência.....	56
3. METODOLOGIA.....	58
3.1. Métodos não-paramétricos.....	59
3.2. Teste de "Logrank".....	60
3.3. Método paramétrico.....	61
3.4. Teste da razão de verossimilhança para diferença entre duas amostras.....	63
3.5. Eficiência assintótica relativa.....	64
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	67

Página

4.1. Método de Kaplan-Meier.....	70
4.2. Teste de "Logrank".....	78
4.3. Métodos paramétricos.....	80
4.4. Teste de razão de verossimilhança para duas amostras.....	85
4.5. Eficiência assintótica relativa.....	86
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	94

INFERÊNCIA PARAMÉTRICA E NÃO-PARAMÉTRICA EM ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA

Autora: LICIANA VAZ DE ARRUDA SILVEIRA CHALITA

Orientador: Prof. Dr. CÁSSIO R. DE MELO GODOI

RESUMO

Análise de sobrevivência consiste em um conjunto de técnicas paramétricas e não-paramétricas que são aplicadas a variáveis positivas, tais como, tempo de falha de um componente físico, tempo de vida de unidades, etc.

As informações que se tem sobre esta variável podem ser incompletas. Neste caso, diz-se que os dados são censurados e seria interessante considerar essas observações na análise.

O objetivo deste trabalho é fazer uma compilação das técnicas mais utilizadas em análise de sobrevivência considerando também dados incompletos com o intuito de aplicação na área agrônoma.

No entanto, na área agrária os experimentos ainda não são conduzidos para serem analisados como dados de sobrevivência. Acredita-se que seja por falta de informação dos pesquisadores nesta linha. Devido a este fato,

simulou-se dois conjuntos de dados com existência de censura com a finalidade de exemplificar a utilização dos métodos apresentados para a estimação da função de sobrevivência e testes paramétricos e não-paramétricos para verificação da diferença de duas populações. Calculou-se também a eficiência assintótica do modelo paramétrico em relação ao não-paramétrico.

Concluiu-se que as técnicas de análise de sobrevivência se mostraram simples, apesar de seu desenvolvimento teórico ser complicado, sendo perfeitamente viável sua aplicação em dados de experimentos agronômicos ou florestais.

INFERENCE PARAMETRIC AND NONPARAMETRIC IN IN SURVIVAL ANALYSIS

Author: LICIANA VAZ DE ARRUDA SILVEIRA CHALITA

Adviser: Prof. Dr. CÁSSIO R. DE MELO GODOI

SUMMARY

Survival Analysis is a set of parametric or non parametric techniques applied on positive variables, such as failure of physical component, life span of units.

The available information about this positive variable maybe incomplete. In this case, it is said that the data are censored and would be interesting to consider these observation in the analysis.

The objective of this dissertation is to make a compilation of the more used techniques in survival analysis dealing with incompleted data with the purpose of aplication in agronomic area.

However the experiments in agriculture aren't conducted like survival data analysis yet, because of the lack of information in this area. Thus two sets data were

simulated with random censored to exemplify the utilization the methods showed in the estimation of survival function, parametric and nonparametric tests for the verification of difference on two populations, also calculating the asymptotic relative efficiency of the parametric model in relation to the nonparametric model.

One conclude that, the survival analysis techniques are simple in spite of the complicated theoretical development, and his application is perfectly practicable in agriculture and forestry experiments.

1. INTRODUÇÃO

A análise de sobrevivência é um conjunto de técnicas e modelos estatísticos usados na análise do comportamento de variáveis aleatórias positivas, tais como, tempo de falha de alguns componentes físicos, tempo de sobrevivência até a morte de unidades sujeitas a um determinado tratamento, tempo de sobrevivência de alguma espécie florestal, tempo de sobrevivência de insetos sujeitos a uma determinada dose de inseticida, etc.

Em muitas áreas de aplicação dessas técnicas estatísticas, por exemplo, em medicina ou engenharia, os pesquisadores usualmente estão interessados em analisar dados relacionados aos tempos de vida de unidades. Estes dados são usualmente conhecidos como dados de sobrevivência e, em geral, as observações são incompletas.

No caso da observação não conter a informação completa durante o tempo do estudo, diz-se que essa observação é censurada.

Na análise de sobrevivência pode-se utilizar tanto técnicas paramétricas como não-paramétricas para estimação da função de sobrevivência. As técnicas não-

paramétricas devem preceder as técnicas paramétricas nos casos em que é possível ajustar um modelo paramétrico aos dados. Quando há dificuldade na identificação de um modelo paramétrico para os dados em estudo devem-se utilizar apenas técnicas não paramétricas.

Assim, o objetivo deste trabalho é apresentar as técnicas paramétricas e não-paramétricas da Análise de Sobrevivência aplicáveis a experimentos da área agronômica e florestal, mostrando a eficiência do método paramétrico em relação ao não-paramétrico.

2. REVISÃO DE LITERATURA E CONCEITOS BÁSICOS

Quando se trabalha com dados de sobrevivência, é necessário conhecer o que é uma função de sobrevivência e como calculá-la, e em geral o que se procura é a distribuição do tempo de sobrevivência.

LEE (1980) diz que a distribuição do tempo de sobrevivência é usualmente descrita ou caracterizada por três funções: (a) a função de sobrevivência; (b) a função densidade de probabilidade; (c) a função de risco. Estas três funções são matematicamente equivalentes, isto é, se uma delas é dada, as outras duas podem ser deduzidas.

Na prática, estas três funções podem ser usadas para ilustrar diferentes aspectos dos dados.

2.1. Função de sobrevivência

Segundo MILLER (1981), LAWLESS (1982) e LEE (1980), a definição de função de sobrevivência, S , é dada por:

$S(t)$ = Probabilidade de um indivíduo não falhar ou viver até o tempo t , isto é,

$S(t) = P(T > t) = 1 - P(T \leq t) = 1 - F(t)$, onde $T \geq 0$ é uma variável aleatória que mede o tempo de vida até a falha de uma unidade e F é a sua função de distribuição que supõe-se contínua com densidade f .

Na prática, a função de sobrevivência pode ser estimada como a proporção de indivíduos que sobreviveram até o tempo t , isto é,

$$\hat{S}(t) = \frac{n^{\circ} \text{ unidades que sobreviveram até o tempo } t}{n^{\circ} \text{ total de unidades}} \quad (2.1)$$

onde $\hat{S}(t)$ denota uma estimativa de $S(t)$.

$S(t)$ é também chamada de razão de sobrevivência acumulada. Para retratar a curva de sobrevivência, BERKSON (1942) recomenda uma representação gráfica de $S(t)$. O gráfico de $S(t)$ é chamado de curva de sobrevivência.

2.2. Função densidade de probabilidade (f.d.p.)

Segundo LEE (1980), o tempo de sobrevivência T , assim como qualquer outra variável aleatória contínua, tem uma f.d.p., f , que neste caso será definida como o limite da probabilidade de uma unidade falhar no intervalo

$[t; t + \Delta t]$, dividido pela variação de tempo, Δt , quando $\Delta t \rightarrow 0$, ou simplesmente, a probabilidade de falhar em um intervalo pequeno por unidade de tempo. Isto pode ser expresso por:

$$f(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\text{Prob. de um ind. falhar no int. } [t; t + \Delta t]}{\Delta t} \quad (2.2)$$

$$= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T \leq t + \Delta t)}{\Delta t}$$

2.3. Função de risco

Segundo MILLER (1981), a função de risco $h(t)$ do tempo de sobrevivência T dá a razão de falha condicional. Esta função é definida como o limite da probabilidade de a unidade falhar entre os tempos t e $t + \Delta t$, dado que sobreviveu até o tempo t , quando $\Delta t \rightarrow 0$, ou seja:

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0^+} \frac{P(t \leq T \leq t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t} \quad (2.3)$$

Como está suposto que a função densidade de probabilidade de T é f , então pode-se observar que:

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0^+} \frac{P(t \leq T \leq t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t} =$$

$$= \lim_{\Delta t \rightarrow 0^+} \frac{P(t \leq T \leq t + \Delta t, T > t)}{\Delta t \cdot P(T > t)} .$$

Como $\{t \leq T \leq t + \Delta t\} \subset \{T > t\}$ então

$$P(t \leq T \leq t + \Delta t, T > t) = P(t \leq T \leq t + \Delta t), \text{ daí}$$

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0^+} \frac{F(t + \Delta t) - F(t)}{\Delta t} \cdot \frac{1}{S(t)} = \frac{f(t)}{S(t)}$$

Então, tem-se que:

$$h(t) = \frac{f(t)}{S(t)} = \frac{f(t)}{1 - F(t)} \quad (2.4)$$

Integrando $h(t)$ no intervalo $[0, t]$, tem-se:

$$\int_0^t h(u) \, du = \int_0^t \frac{f(u)}{S(u)} \, du = \int_0^t \frac{f(u)}{1 - F(u)} \, du =$$

$$= -\log_e \left[1 - F(u) \right]_0^t = -\log_e \left[1 - F(t) \right] = -\log_e S(t)$$

Daí, obtêm-se que

$$S(t) = e^{-\int_0^t h(u) du} \quad (2.5)$$

Com isso, pode-se observar que:

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} S(t) = 0 \quad \text{se} \quad \int_0^t h(u) du \rightarrow +\infty$$

e

$$\lim_{t \rightarrow 0^+} S(t) = 1 \quad \text{se} \quad \int_0^t h(u) du \rightarrow 0$$

Quando se está tratando de dados referentes a tempos de sobrevivência, o maior problema surge quando, ao final do ensaio, nem todas unidades falharam. Neste caso, diz-se que estas unidades foram censuradas, e tem-se então um tempo de censura, cuja informação teria que ser utilizada nas análises.

Segundo BONFARINE *et alii* (1991), pode-se definir cada tipo de censura:

2.4. Censura tipo I

Neste tipo de censura, têm-se experimentos com um intervalo de tempo fixado. Uma possibilidade é considerar n unidades no início do experimento e terminar o estudo após um período de tempo conhecido L . Neste caso, todas as unidades que não falharam terão um tempo fixado de censura. Uma outra possibilidade é considerar um experimento onde cada unidade amostral tem seu tempo específico de censura L_i conhecido, pois nem todas as unidades precisam iniciar o teste na mesma data.

Sendo $L_1, \dots, L_n$ os tempos de censura fixados para cada unidade, o tempo de vida t_i da i -ésima unidade será observado se $T_i \leq L_i$.

Pode-se observar que com todos os tempos de censura L_i iguais tem-se censura do tipo I simples e também notar que o número r de unidades, cujos tempos de sobrevivência são observados, é uma variável aleatória.

Sejam os tempos de vida $T_1, \dots, T_n$ variáveis aleatórias independentes e identicamente distribuídas com função densidade de probabilidade f e função de sobrevivência S . O tempo exato de sobrevivência é observado somente se $T_i \leq L_i$, $i = 1, \dots, n$. Portanto, os dados observados são (y_i, δ_i) , onde

$$Y_i = \min (T_i, L_i)$$

e

$$\Delta_i = \begin{cases} 1 & \text{se } T_i \leq L_i \text{ (não houve censura)} \\ 0 & \text{se } T_i > L_i \text{ (houve censura)} \end{cases}$$

Pode-se observar que Δ_i é uma variável indicadora de censura.

A função de densidade de probabilidade conjunta para Y_i e Δ_i é dada por:

$$f(y_i, \delta_i) = \begin{cases} f^{\delta_i}(T_i) S^{1-\delta_i}(L_i) & \text{se } 0 \leq t_i \leq L_i \\ 0 & \text{se c.c.} \end{cases} \quad (2.6)$$

Note-se que Y_i é uma variável aleatória com função de distribuição que sofre um salto em L_i :

$$P[Y_i = L_i] = P[\Delta_i = 0] = P[T_i > L_i] = S(L_i) \quad (2.7)$$

Para valores $Y_i < L_i$, a função de distribuição condicionada de probabilidade de Y_i , dado que $\Delta_i = 1$, é fornecida por:

$$\begin{aligned}
 P\left[Y_i \leq y_i \mid \Delta_i = 1\right] &= P\left[Y_i \leq t_i \mid Y_i \leq L_i\right] = \frac{P\left[Y_i \leq t_i, Y_i \leq L_i\right]}{P\left[Y_i \leq L_i\right]} = \\
 &= \frac{P\left[Y_i \leq t_i, \Delta_i = 1\right]}{1 - S\left(L_i\right)} = \frac{F\left(t_i\right)}{1 - S\left(L_i\right)}, \quad (2.8)
 \end{aligned}$$

Portanto,

$$P\left[Y_i = L_i, \Delta_i = 0\right] = P\left[\Delta_i = 0\right] = S\left(L_i\right) \quad (2.9)$$

e

$$\begin{aligned}
 P\left[Y_i \leq t_i, \Delta_i = 1\right] &= P\left[Y_i \leq t_i \mid \Delta_i = 1\right] P\left[\Delta_i = 1\right] = \\
 &= \frac{F\left(t_i\right)}{1 - S\left(L_i\right)} \cdot \left[1 - S\left(L_i\right)\right] = F\left(t_i\right) \quad \text{se } 0 \leq t_i \leq L_i \quad (2.10)
 \end{aligned}$$

Derivando $F(t_i)$, encontra-se a função de densidade para a parte absolutamente contínua de $f(y_i, \delta_i)$ como dado em (2.6).

Se os pares $\left[T_i, \Delta_i\right]$ são independentes, a função de verossimilhança é dada por:

$$L = \prod_{i=1}^n \left[f(t_i) \right]^{\delta_i} \left[S(L_i) \right]^{1-\delta_i} \quad (2.11)$$

2.5. Censura tipo II

Neste tipo de censura, somente as r menores observações ordenadas numa amostra aleatória de tamanho n são observadas (r fixo, $1 \leq r \leq n$). Assim, podem-se colocar n unidades em teste e terminar o experimento após a ocorrência da r -ésima falha. O número de falhas r é fixado antes da realização do experimento.

A densidade conjunta das r estatísticas de ordem $T_{(1)}, T_{(2)}, \dots, T_{(r)}$ é dada por:

$$f(t_{(1)}, \dots, t_{(r)}) = \frac{n!}{(n-r)!} f(t_{(1)}) \dots f(t_{(r)}) \cdot \left[S(t_{(r)}) \right]^{n-r} \quad (2.12)$$

onde a função $f(t)$ é a função densidade de probabilidade conjunta da variável aleatória T e $t_{(r)}$ é o tempo de vida que corresponde à ocorrência da r -ésima falha.

2.6. Censura Aleatória

Os tempos de censura muitas vezes são aleatórios, ou seja, as unidades entram em estudo de forma aleatória. Se o estudo termina numa data pré-estabelecida, os tempos de censura são variáveis aleatórias. Frequentemente consideram-se censuras do tipo I assumindo dados condicionais nos tempos de censuras observados.

Seja T uma variável aleatória representando o tempo de sobrevivência de uma unidade, e seja L uma variável aleatória representando o tempo de censura associado a esta unidade. Com censuras aleatórias, é comum a suposição de que as variáveis aleatórias contínuas T e L sejam independentes com funções de sobrevivências S e G , respectivamente.

Considerando os pares (T_i, L_i) , $i = 1, \dots, n$ independentes, com

$Y_i = \min(T_i, L_i)$ e a variável indicadora

$$\Delta_i = \begin{cases} 1 & ; \quad T_i \leq L_i \\ 0 & ; \quad T_i > L_i \end{cases}$$

os dados observados serão os pares (Y_i, Δ_i) , $i = 1, \dots, n$.

Supondo que f e g sejam as funções densidade de T_i e L_i respectivamente, tem-se que:

$$f(y_i, \delta_i) = \lim_{\Delta y_i \rightarrow 0} \frac{P \left[y_i \leq Y_i \leq y_i + \Delta y_i, \Delta_i \right]}{\Delta y_i}$$

Mas,

$$\begin{aligned} P \left[y_i \leq Y_i \leq y_i + \Delta y_i, \Delta_i = 1 \right] &= \\ &= P \left[y_i \leq T_i \leq y_i + \Delta y_i, L_i \geq T_i \right] \cong \\ &\cong f(y_i) \left[G(y_i) \right] \Delta y_i \end{aligned}$$

e

$$\begin{aligned} P \left[y_i < Y_i \leq y_i + \Delta y_i, \Delta_i = 0 \right] &= \\ &= P \left[y_i < L_i \leq y_i + \Delta y_i, L_i < T_i \right] \cong \\ &\cong g(y_i) \left[1 - F(y_i) \right] \Delta y_i \end{aligned}$$

Passando o limite, tem-se que:

$$f(y_i, \delta_i) = \begin{cases} f(y_i) \left[G(y_i) \right] & \text{se } \Delta_i = 1 \\ g(y_i) \left[1 - F(y_i) \right] = g(y_i) S(y_i) & \text{se } \Delta_i = 0 \end{cases}$$

Logo, pode-se escrever a função de densidade de probabilidade de (Y_i, Δ_i) da seguinte forma:

$$f(y_i, \delta_i) = [f(y_i) G(y_i)]^{\delta_i} [g(y_i) S(y_i)]^{1-\delta_i} \quad (2.13)$$

Portanto, a função de verossimilhança de (Y_i, δ_i) , $i = 1, \dots, n$ é dada por:

$$\begin{aligned} L &= \prod_{i=1}^n [f(y_i) G(y_i)]^{\delta_i} [g(y_i) S(y_i)]^{1-\delta_i} = \\ &= \prod_{i=1}^n f^{\delta_i}(y_i) S^{1-\delta_i}(y_i) g^{1-\delta_i}(y_i) G^{\delta_i}(y_i) \end{aligned} \quad (2.14)$$

Como em geral tem-se interesse em parâmetros associados ao tempo de sobrevivência T (que não aparecem em G), considera-se a função de verossimilhança dada por:

$$L = \prod_{i=1}^n f^{\delta_i}(y_i) S^{1-\delta_i}(y_i) \quad (2.15)$$

A função de sobrevivência S pode ser estimada por métodos paramétricos e não-paramétricos para o caso em que os tempos de vida observados apresentam censura.

Veremos a seguir alguns métodos mais utilizados para estimar $S(t)$

2.7. Métodos não-paramétricos para estimação das funções de sobrevivência

2.7.1. Método atuarial

Ainda segundo BONFARINE *et alii* (1991), pode-se usar o método atuarial ou método da tabela de vida para se estimar S , apresentando a informação sobre a sobrevivência de um grupo de unidades submetidas a um determinado tratamento.

Essas tabelas são generalizações de tabelas de frequências relativas quando tem-se dados censurados, isto é, os dados são agrupados de tal forma que tem-se apenas informações sobre em quais intervalos as unidades falharam ou foram censuradas, e não se sabe o tempo exato de sobrevivência ou censura de cada unidade.

De acordo com os autores citados acima, para estimar a função de sobrevivência, o método atuarial supõe que o período de observação de n indivíduos seja $[0, t]$ e que este intervalo seja seccionado nos tempos $0 = a_0 < a_1 < \dots < a_k = t < a_{k+1} = \infty$. Em cada intervalo $I_j = [a_{j-1}; a_j]$ calculam-se estimativas das probabilidades

condicionais de a falha ocorrer neste intervalo, dado que a unidade não falhou até a_{j-1} , isto é,

$$q_j = P\left[T_i \leq a_j | T_i > a_{j-1}\right] = \frac{P\left[a_{j-1} \leq T_i \leq a_j\right]}{P\left[T_i > a_{j-1}\right]} =$$

$$= \frac{F(a_j) - F(a_{j-1})}{1 - F(a_{j-1})} \quad (2.16)$$

de modo que,

$$p_j = 1 - q_j = P\left[T_i > a_j | T_i > a_{j-1}\right] = \frac{S(a_j)}{S(a_{j-1})} \quad (2.17)$$

onde p_j é a probabilidade condicional de o indivíduo não falhar até a_j . Daí, a função de sobrevivência em a_j , $j = 1, \dots, k + 1$ é dada por:

$$S(a_j) = P\left[T > a_j\right] = P\left[T > a_1 | T > a_0\right] \cdot P\left[T > a_2 | T > a_1\right] \dots$$

$$\dots P\left[T > a_j | T > a_{j-1}\right] = \frac{P\left[T > a_1 \cap T > a_0\right]}{P\left[T > a_0\right]} \cdot P\left[T > a_2 | T > a_1\right].$$

$$\dots P\left[T > a_j | T > a_{j-1}\right] = P\left[T > a_1\right] \cdot P\left[T > a_2 | T > a_1\right].$$

$$\dots P\left[T > a_j | T > a_{j-1}\right] = p_1 \cdot p_2 \dots p_j = \prod_{i=1}^j p_i.$$

Então, o estimador atuarial de $S[a_j]$ é dado por:

$$\hat{S}[a_j] = \prod_{i=1}^j \hat{p}_i, \quad j = 1, \dots, k+1 \quad (2.18)$$

com $\hat{p}_i = 1 - \hat{q}_i$ e $\hat{q}_i = \frac{D_i}{N_i - W_i/2}$, onde D_i é o número de

unidades que falharam em I_i , N_i é o número de unidades em risco em I_i e W_i é o número de censuras no intervalo I_i .

LIMA (1988) prova os seguintes teoremas sobre a distribuição assintótica de $\hat{q}_i$ e $\hat{S}[a_j]$:

Teorema 1.

$$\sqrt{n} \left[\hat{q}_j - q_j^* \right] \xrightarrow{D} N \left(\emptyset, \Sigma \right),$$

onde $q_j^* = \frac{\pi_j^D}{\pi_j^N - 1/2 \pi_j^W}$, com π_j^D , π_j^N e π_j^W , representando,

respectivamente, as probabilidades de falha, de unidades em risco e de censura no intervalo I_j e a matriz de covariância Σ é a diagonal, cujos elementos são dados por:

$$\left(\pi_k^N - 1/2 \pi_k^W \right)^{-1} \left[q_k^* - \left(q_k^* \right)^2 \frac{\pi_k^N - 1/4 \pi_k^W}{\pi_k^N - 1/2 \pi_k^W} \right], \quad k = 1, \dots, j.$$

Teorema 2.

$$\sqrt{n} \left[\hat{S} \left[a_j \right] - S^* \left[a_j \right] \right] \xrightarrow{D} N \left(\emptyset, \Sigma \right),$$

onde Σ é uma matriz de covariância com elementos dados por:

$$S^*(a_k) S^*(a_l) \sum_{j=1}^n \text{Var} \frac{\left[\sqrt{n} (\hat{q}_j - q_j^*) \right]}{(1 - q_j^*)^2}, \quad k \leq l$$

onde $S^*(a_l) = \prod_{j=1}^l (1 - q_j^*)$, e $\hat{S}(a_j)$ é o estimador atuarial da função de sobrevivência $S(a_j)$.

2.7.2. Estimador Produto Limite de Kaplan-Meier

O estimador do produto limite, $\hat{S}_{km}(t)$, foi proposto por Böhner¹ (1912), e suas propriedades foram estudadas muitos anos depois por KAPLAN & MEIER (1958), sendo por isso também conhecido como estimador de KAPLAN-MEIER (K-M).

---

¹BÖHMER, P.E. Theorie der unabhangigens wahrscheinlichkeiten Rapports, Memorieset procès-Verbaux deseptieme Congress International d'actuaries, Amsterdan, 2: 327-343, 1912.

Este estimador é uma importante ferramenta para análise de dados de sobrevivência com censuras e tem-se mostrado preciso em ensaios onde se têm perdas de segmento (não se obtêm informações a respeito da unidade a partir de um certo tempo) e em ensaios onde se termina o estudo sem que todas unidades tenham falhado.

Segundo BONFARINE *et alii* (1991) o estimador de Kaplan-Meier pode ser visto como o caso limite dos estimadores da tabela de vida padrão quando o número de partições no intervalo $[0, t]$ tende a infinito.

Considerando n indivíduos e $k \leq n$ tempos distintos, $t_1, \dots, t_k$, onde ocorrem mortes ou falhas, observa-se que pode ocorrer mais de uma falha no tempo t_j . Seja D_j o número de falhas em t_j .

Sendo $D_j \leq 1$, temos que $N_j = n - j + 1$ é o número de unidades em risco em t_j , e assim:

$$1 - \hat{q}_j = \begin{cases} 1 - \frac{1}{N_j} & ; \delta_j = 1 \text{ (não houve censura)} \\ 1 & ; \delta_j = 0 \text{ (houve censura)} \end{cases}$$

para $j = 1, \dots, n$. Portanto, a função de sobrevivência será estimada por:

$$\hat{S}_{km}(t) = \prod_{j: t_j \leq t} \left(1 - \hat{q}_j\right)^{\delta_j} = \prod_{j: t_j \leq t} \left(1 - \frac{1}{N_j}\right)^{\delta_j} =$$

$$= \prod_{j:t_j < t} \left(\frac{N_j - 1}{N_j} \right)^{\delta_j} = \prod_{j:t_j < t} \left(\frac{n - j}{n - j + 1} \right)^{\delta_j} \quad (2.19)$$

Quando $D_j > 1$, para alguns instantes, $\hat{S}_{km}(t)$ pode ser reescrita considerando-se que as D_j falhas que ocorrem no mesmo instante podem ser separadas por um refinamento maior na partição em $[0, t]$, de modo que a probabilidade condicional de sobrevivência será dada por:

$$1 - \hat{q}_j = \frac{N_j - 1}{N_j} \cdot \frac{N_j - 2}{N_j - 1} \cdot \dots \cdot \frac{N_j - D_j}{N_j - D_j + 1} = \frac{N_j - D_j}{N_j}$$

Portanto, no caso de empates, o estimador de K-M para a função de sobrevivência será:

$$\hat{S}_{km}(t) = \prod_{j:t_j < t} \left(\frac{N_j - D_j}{N_j} \right)^{\delta_j} \quad (2.20)$$

Quanto às propriedades assintóticas do estimador de Kaplan-Meier, em BONFARINE *et alii* têm-se os seguintes teoremas:

Teorema 3. O estimador $\hat{S}_{km}(t)$ é fortemente consistente para $S(t)$, ou seja, $\hat{S}_{km}(t) \xrightarrow{q.c.} S(t)$
 $\left[\hat{S}_{km}(t) \text{ converge quase certamente para } S(t) \right]$

Prova: Omitida.

Teorema 4. Supondo que $T < \infty$ e que $F(\cdot)$ e $G(\cdot)$ são funções de distribuição, a função aleatória $\sqrt{n} \left[\hat{S}_{km}(t) - S(t) \right]$, $0 < t < T$, converge fracamente para um processo gaussiano $Z^0(t)$ com média zero e variância de $\hat{S}_{km}(t)$ dada aproximadamente por:

$$\widehat{\text{Var}} \left[\hat{S}_{km}(t) \right] \cong \frac{1}{n} \left[S(t) \right]^2 \int_0^t \frac{dF(u)}{\left[1 - G(u) (S(u))^2 \right]} \quad (2.21)$$

No caso de não haver empates tem-se:

$$\widehat{\text{Var}} \left[\hat{S}_{km}(t) \right] = \left[\hat{S}(t) \right]^2 \sum_{i: \tau_i \leq t} \frac{\delta_i}{(n-i)(n-i+1)} \quad (2.22)$$

E no caso de empates:

$$\text{Var} \left[\hat{S}_{km}(t) \right] = \frac{1}{n} \sum_{t_j \leq t} \frac{D_j}{N_j (N_j - D_j)} \quad (2.23)$$

Prova: Omitida.

Segundo LEE (1980), o tempo médio de sobrevivência μ pode ser estimado como a média das estimativas de Kaplan-Meier. Se os tempos de morte são ordenados como $t_{(1)} \leq t_{(2)} \leq \dots \leq t_{(m)}$ (se há m observações não censuradas), e $t_{(m)}$ é a maior observação das n observações (isto é, $t_{(m)} = t_{(n)}$ quando $t_{(n)}$ é observação não censurada), então μ pode ser estimada por:

$$\mu = 1,00 t_{(1)} + \hat{S} \left[t_{(1)} \right] \left[t_{(2)} - t_{(1)} \right] + \dots + \hat{S} \left[t_{(m-1)} \right] \left[t_{(m)} - t_{(m-1)} \right] \quad (2.24)$$

No entanto, se a maior observação entre todas as n observações é censurada e é usada como $t_{(m)}$ na equação (2.24), μ assim obtido pode ser uma subestimativa. Nestes casos, IRWIR (1949) diz que em vez de se estimar o tempo médio de sobrevivência deve-se escolher um tempo limite L e estimar o "tempo médio de sobrevivência limitado a um tempo L ", dito $\mu_{(L)}$, trocando $t_{(m)}$ por L na equação (2.24).

KAPLAN & MEIER (1958) também mostram que a variância de μ é estimada por:

$$\hat{\text{Var}}(\hat{\mu}) = \sum_r \frac{A_r^2}{(n-r)(n-r+1)} \quad (2.25)$$

onde r percorre os inteiros para os quais $t_{(r)}$ corresponde a uma morte, e A_r é a área sob a curva $\hat{S}(t)$ à direita de $t_{(r)}$. O k -ésimo A_r em termos das m observações não censuradas é:

$$\begin{aligned} & \hat{S}(t_{(k)}) [t_{(k+1)} - t_{(k)}] + \hat{S}(t_{(k+1)}) [t_{(k+2)} - t_{(k+1)}] + \dots \\ & \dots + \hat{S}(t_{(m-1)}) [t_{(m)} - t_{(m-1)}]. \end{aligned}$$

Se não há observações censuradas no conjunto de dados, a equação (2.24) reduz-se à média amostral,

$$\bar{t} = \frac{\sum t_i}{n} \quad (2.26)$$

e a equação (2.25) reduz-se à

$$\hat{\text{Var}}(\hat{\mu}) = \hat{\text{Var}}(\bar{t}) = \frac{\sum (t_i - \bar{t})^2}{n^2} \quad (2.27)$$

É comum na experimentação estarmos interessados em testar a diferença entre os tratamentos. Com

dados de sobrevivência isso também pode ser feito. Uma maneira é comparar as funções de sobrevivência de ambos e verificar o seu desempenho, ou seja, considerando um ensaio com dois tratamentos (duas populações) pode-se estimar a função de sobrevivência para cada tratamento e comparar tais funções.

Para isto, tem-se os seguintes testes não paramétricos:

2.8. Testes não-paramétricos para comparar duas funções de sobrevivência

2.8.1. Teste de GEHAN (1965a) (uma generalização do teste de Wilcoxon)

Seja $X_i = \min \{T_i, L_i\}$, $i = 1, \dots, n_1$, valores observados das unidades da população 1, onde se supõe que T_i seja o tempo de falha com função de distribuição F_1 e que L_i seja o tempo de censura com função de distribuição G_1 ; e seja também $Y_j = \min \{D_j, C_j\}$, $j = 1, \dots, n_2$, valores observados das unidades da população 2, onde D_j representa o tempo de falha com função de distribuição F_2 , e C_j representa o tempo de censura com função de distribuição G_2 .

GEHAN (1965a) supõe que as hipóteses sejam $H_0: F_1(t) = F_2(t)$ vs $H_1: F_1(t) < F_2(t)$ ou $H_0: S_1(t) =$

$S_2(t)$ vs $H_1: S_1(t) > S_2(t)$, onde $S_1(t)$ e $S_2(t)$ são as funções de sobrevivência da população 1 e 2, respectivamente.

Define-se:

$$U_{ij} = \begin{cases} 1 & \text{se } \left[x_i > y_j, \varepsilon_j = 1 \right] \text{ ou } \left[x_i = y_j, \delta_i = 0, \varepsilon_j = 1 \right] \\ 0 & \text{se caso contrário} \\ -1 & \text{se } \left[x_i < y_j, \delta_i = 1 \right] \text{ ou } \left[x_i = y_j, \delta_i = 1, \varepsilon_j = 0 \right] \end{cases}$$

onde δ_i é o indicador de censura da população 1 e ε_j é o indicador de censura da população 2.

A estatística do teste é:

$$W = \sum_{j=1}^{n_2} \sum_{i=1}^{n_1} U_{ij},$$

onde a soma é sobre toda comparação n_1, n_2 .

Se a hipótese H_0 é verdadeira, pode-se mostrar que W tem uma distribuição assintoticamente normal com média zero. Para a variância de W , arranjaram-se, em ordem crescente, observações não censuradas distintas de dois grupos e então foram colocados seus postos. Seja m_i o número de observações não censuradas de posto i , $m_i \geq 1$ e seja ℓ_i o número de observações censuradas com valores

maiores do que as observações não censuradas de posto i , mas menor que as observações de posto $(i + 1)$. A variância de W sob $H_0: F_1(t) = F_2(t)$ é:

$$\begin{aligned} \text{Var}(W) = & \frac{n_1 n_2}{(n_1 + n_2)(n_1 + n_2 - 1)} \cdot \left\{ \sum_{i=1}^k m_i M_{i-1} (M_{i-1} + 1) + \right. \\ & + \sum_{i=1}^k \ell_i M_i (M_i + 1) + \sum_{i=1}^k m_i (n_1 + n_2 - \ell_o - m_i - L_{(i-1)}) \cdot (n_1 + \\ & \left. n_2 - \ell_o - 3M_{i-1} - m_i - L_{i-1} - 1) \right\}, \end{aligned}$$

onde k é o número de observações não censuradas distintas e ℓ_o é o número de observações censuradas com valor menor ou igual à menor observação não censurada, com:

$$M_j = \sum_{i=1}^j m_i; M_o = 0; L_j = \sum_{i=1}^j \ell_i; L_o = 0$$

Os cálculos de W e de $\text{var}(W)$ são trabalhosos quando n_1 e n_2 são grandes. MANTEL (1967) mostra que a estatística W pode ser calculada de modo alternativo atribuindo um escore para cada observação baseado nos postos relativos.

Em GEHAN (1965b) cada observação da amostra 1 é comparada com cada observação da amostra 2. Se as amostras são combinadas em uma amostra simples de $(n_1 + n_2)$ observações, é o mesmo que comparar cada observação com as $(n_1 + n_2 - 1)$ observações.

Se não há empates ou falhas, isto é, $m_1 = m_2 = \dots = m_k = 1$ e $k = n_1 + n_2$, a equação da variância de W fica:

$$\text{Var}(W) = \frac{1}{3} n_1 + n_2 (n_1 + n_2 + 1)$$

Se não há empates e todas as observações são censuradas após $(r_1 + r_2)$ falhas, isto é,

$$m_1 = m_2 = \dots = m_k = 1, \quad l_1 = l_2 = \dots = l_{k-1} = 0, \\ l_k = n_1 - r_1 + n_2 - r_2 \text{ e } k = r_1 + r_2, \text{ tem-se:}$$

$$\text{Var}(W) = \frac{n_1 \cdot n_2 (r_1 + r_2)}{(n_1 + n_2) (n_1 + n_2 - 1)} \cdot \left\{ \left[\frac{n_1 + n_2}{n_1 - r_1 + n_2 - r_2} \right] + \right. \\ \left. + \frac{1}{3} \left[\left(\frac{r_1 + r_2}{n_1 - r_1 + n_2 - r_2} \right)^2 - 1 \right] \right\}$$

2.8.2. Teste "Logrank"

Segundo PETO & PETO (1972) o teste "Logrank" é baseado em um conjunto de escores W_i designados a várias observações. Os escores são funções do logaritmo da função de sobrevivência, e, segundo Altshuller¹, citado em LEE (1980), uma estimativa desses escores é dada por:

$$\mathcal{Z}(t_{(i)}) = \sum_{j < t_{(i)}} \frac{m_{(j)}}{r_{(j)}}, \quad (2.28)$$

onde $m_{(j)}$ é o número de falhas no tempo $t_{(j)}$ e $r_{(j)}$ é o número de falhas ou censuras no conjunto de unidades cujo tempo de falha é menor que t_j .

Os escores são $W_i = \mathcal{Z}(t_{(i)}) - 1$ para uma observação não censurada em t_i e $w_i = \mathcal{Z}(t_{(i)})$ para uma observação censurada. Desta maneira, a maior observação censurada é o maior escore. Observações não censuradas recebem escores negativos. A soma dos escores W dos dois grupos juntos é identicamente igual a zero. O teste "Logrank" é baseado na somas dos escores W em um dos dois grupos. A variância de S é dada por:

---

¹ALTSHULER, B. Theory for the measurement of competing risks in animal experiments. *Mathematical Biosciences*, 6: 1-11, 1970.

$$V = \frac{n_1 n_2}{\sum_{i=1}^{n_1+n_2} \frac{w_i^2}{(n_1+n_2)(n_1+n_2-1)}}$$

que pode ser reescrita como:

$$V = \left\{ \sum_{j=1}^k \frac{m_j(r_j - m_j)}{r_j} \right\} \frac{n_1 n_2}{(n_1+n_2)(n_1+n_2-1)} \quad (2.29)$$

Pode-se mostrar que a estatística do teste $L = S/\sqrt{V}$, onde $S = \sum_{i=1}^n w_i$ de um dos dois grupos, tem, sob $H_0: F_1(t) = F_2(t)$, uma distribuição assintoticamente normal padrão.

2.8.3. Teste de Mantel e Haenszel (1959)

Quando os dados de sobrevivência são arranjados em forma de tabela de vida padrão, MANTEL & HAENSZEL (1959) sugerem um teste quiquadrado para comparação de duas distribuições de sobrevivência.

Seja n_{ji} o número de indivíduos no grupo j , $j = 1, 2$, exposto ao risco no i -ésimo intervalo $i = 1, 2, \dots, s$, e d_{ji} o número de mortes no grupo j no i -ésimo intervalo. Para cada um dos s intervalos, os dados podem ser representados por uma tabela de contingência 2×2 da forma:

	Número de mortes	Número de sobreviventes	Total
Grupo 1	d_{1i}	$n_{1i} - d_{1i}$	n_{1i}
Grupo 2	d_{2i}	$n_{2i} - d_{2i}$	n_{2i}
	D_i	S_i	T_i

A estatística do teste de qui-quadrado, sem correção de continuidade, a qual permite uma comparação simultânea sobre todas as s tabelas de contingências para os 2 grupos, é dada por:

$$\chi^2 = \frac{\left[\left| \sum_{i=1}^s d_{1i} - \sum_{i=1}^s E(d_{1i}) \right| \right]^2}{\sum_{i=1}^s \text{Var}(d_{1i})} \quad (2.30)$$

onde:

$$E(d_{1i}) = \frac{n_{1i} D_i}{T_i}$$

$$\text{Var}(d_{1i}) = \frac{n_{1i} n_{2i} D_i S_i}{T_i^2 (T_i - 1)}$$

são as médias e variâncias, respectivamente, do número de mortes do grupo i , calculadas condicionalmente sobre o total marginal da tabela de contingência. Esta estatística segue a distribuição de χ^2 com 1 g.l. Desta maneira, se um valor de

quadrado calculado é maior que o valor tabelado para um nível de significância escolhido, indica uma diferença significativa entre os dois grupos.

2.9. Modelos paramétricos para estimação de função de sobrevivência

Antes de se entrarem nos modelos paramétricos propriamente ditos, serão feitas algumas considerações gerais a respeito da estimação paramétrica de função de sobrevivência.

BONFARINE *et alii* (1991) consideram a situação onde os tempos de vida correspondem a valores de uma variável aleatória associada a uma distribuição de probabilidade conjunta F , indexada pelo vetor de parâmetros $\underline{\theta} = (\theta_1, \dots, \theta_k)$, pertencente a um espaço paramétrico subconjunto de $\mathbb{R}^k$, isto é, F pertence a uma classe de distribuições τ , tal que:

$$\tau = \left\{ F_{\underline{\theta}} ; \underline{\theta} \in \mathbb{R}^k \right\}$$

e consideram que o problema de estimação da função de sobrevivência pode ser colocado da seguinte maneira:

- i) É dada uma função de valores reais g com domínio no espaço paramétrico e cujo valor em θ precisa ser estimado.
- ii) Tem-se uma quantidade aleatória $T = [T_1, \dots, T_n]$, distribuída de acordo com F_{θ} , que pertence à classe τ . Os valores efetivamente observados estão ordenados e constituem a variável $Y_i = \min [T_i, L_i]$, associados com os indicadores

$$\delta_i = I_{[T_i \leq L_i]}$$

- iii) Através do método de máxima verossimilhança (M.V.) será obtido um valor $\hat{\theta}$ para θ . Usando a invariância do método de M.V., obtém-se o estimador de M.V., $\hat{S}_{\hat{\theta}}(t)$ para $S_{\theta}(t)$.

Supondo que as variáveis aleatórias T_i e L_i sejam contínuas e independentes com distribuição $F_{\theta}(\cdot)$ e $G(\cdot)$, respectivamente, as derivadas dessas funções fornecem as densidades $f_{\theta}(\cdot)$ e $g(\cdot)$, que irão compor a verossimilhança que é dada por:

$$L(y_i, \theta) = \prod_{i=1}^n [f_{\theta}(y_i)]^{\delta_i} [1 - F_{\theta}(y_i)]^{1-\delta_i} [g(y_i)]^{1-\delta_i} [1 - G(y_i)]^{\delta_i}$$

$$= \prod_{i=1}^n \left[f_{\underline{\theta}}(y_i) \right]^{\delta_i} \left[S_{\underline{\theta}}(y_i) \right]^{1-\delta_i} \prod_{i=1}^n \left[g(y_i) \right]^{1-\delta_i} \left[1-G(y_i) \right]^{\delta_i}$$

conforme já visto em (2.14).

Como a distribuição de L_i não contém parâmetro de interesse, então pode-se considerar a função de M. V. da seguinte forma:

$$L(y_i, \underline{\theta}) = \prod_{i=1}^n \left[f_{\underline{\theta}}(y_i) \right]^{\delta_i} \left[S_{\underline{\theta}}(y_i) \right]^{1-\delta_i}$$

de acordo com (2.15) e tomando-se o logaritmo de $L(y_i, \underline{\theta})$, obtém-se:

$$\ell(y_i, \underline{\theta}) = \log(L(y_i, \underline{\theta})) = \sum_{i=1}^n \left[\delta_i \log \left(f_{\underline{\theta}}(y_i) \right) + (1-\delta_i) \log \left(S_{\underline{\theta}}(y_i) \right) \right]$$

Calculando-se a derivada parcial de $\ell(y_i, \underline{\theta})$ em relação aos parâmetros θ_i , igualando a zero, e testando pela 2ª derivada, têm-se os EMV para os θ_i 's.

No entanto, na maior parte das vezes, a maximização de $L(y_i, \underline{\theta})$ é feita através de métodos iterativos, como por exemplo, o método de Newton-Raphson, que é descrito a seguir.

Seja W o vetor de dimensão k dado por

$$W = (W_1, \dots, W_k)', \text{ onde}$$

$$W_j = W(\theta_j) = \frac{\partial \ell(y_i, \theta)}{\partial \theta_j}, \quad j = 1, \dots, k \text{ e}$$

$J = [J_{ij}]$, a matriz quadrada de dimensão k , onde

$$J_{ij} = J(\theta_i, \theta_j) = \frac{\partial^2 \ell(y_i, \theta)}{\partial \theta_i \partial \theta_j}, \quad i, j = 1, \dots, k,$$

que neste caso é a função de informação amostral calculada em (θ_i, θ_j) . O vetor W é costumeiramente chamado de escores (ou função escore). Seja $\theta^\circ = (\theta_1^\circ, \dots, \theta_k^\circ)'$ um vetor coluna de dimensão k cujos componentes estão próximos dos componentes de θ . Expandindo W em série de Taylor em torno de θ° , tem-se que:

$$W(\theta) \cong W(\theta^\circ) + J(\theta^\circ)(\theta - \theta^\circ) \quad (2.31)$$

Supondo J não singular, pode-se escrever:

$$\hat{\theta} = \theta^\circ + J^{-1}(\theta^\circ) [W(\hat{\theta}) - W(\theta^\circ)] \quad (2.32)$$

Se $\hat{\underline{\theta}}$ estiver suficientemente próximo do estimador de M.V. de $\underline{\theta}$, a expressão pode ser escrita como:

$$\hat{\underline{\theta}} = \underline{\theta}^{\circ} - J^{-1}(\underline{\theta}^{\circ}) W(\underline{\theta}^{\circ}) \quad (2.33)$$

que fornece a base do processo iterativo, isto é, através do valor inicial $\underline{\theta}^{\circ}$ obtém-se o valor $\underline{\theta}$. A quantidade obtida é considerada como o valor inicial da iteração seguinte.

O processo continua até satisfazer algum critério de parada, como por exemplo, $\|\hat{\underline{\theta}} - \underline{\theta}^{\circ}\| < \varepsilon$, para algum $\varepsilon > 0$. Quando existem problemas com a convergência do algoritmo, uma das modificações mais comuns é a substituição da matriz J pelo inverso da matriz de informação de Fisher (BONFARINE *et alii*, 1991).

Obtendo-se o estimador de M.V. $\hat{\underline{\theta}}$ de $\underline{\theta}$, segue da propriedade da invariância do estimador de M.V. que

$$\hat{S}_{\underline{\theta}}(t) = S_{\hat{\underline{\theta}}}(t)$$

No caso uniparamétrico, assumindo que a função de densidade de probabilidade de T é $f_{\theta}(t)$, tem-se que o estimador de M.V. $\hat{\theta}$ é fortemente consistente e

$$\sqrt{n} (\hat{\theta} - \theta) \xrightarrow{D} N\left[0, I^{-1}(\theta)\right], \text{ quando } n \rightarrow \infty,$$

onde:

$$I(\theta) = E \left[\frac{\partial \log f_{\theta}(r)}{\partial \theta} \right]^2 = -E [J(\theta)] = -E \left[\frac{\partial^2 \log f_{\theta}(r)}{\partial \theta^2} \right] \quad (2.34)$$

é a informação de Fisher.

Segundo LEITE & SINGER (1990), tem-se ainda o seguinte teorema:

Teorema 5. Se $f_{\theta}(t)$ satisfaz as condições de regularidade, então, quando $n \rightarrow \infty$,

$$\sqrt{n} \left[\hat{S}_{\theta}(t) - S_{\theta}(t) \right] \xrightarrow{D} N \left(0, I_{(\theta)}^{-1} \left\{ \frac{\partial S_{\theta}(t)}{\partial \theta} \right\}^2 \right)$$

onde

$$I(\theta) = \int_0^{\infty} \left\{ \frac{\partial \log [S_{\theta}(u)]}{\partial \theta} \right\}^2 S_{\theta}(u) g(u) du +$$

$$+ \int_0^{\infty} \left\{ \frac{\partial \log [S_{\theta}(u)]}{\partial \theta} \right\}^2 \hat{f}_{\theta}(u) [1 - G(u)] du \quad (2.35)$$

Esses resultados podem ser estendidos para o caso em que o espaço paramétrico tem dimensão k , de modo que, neste caso, tem-se:

$$\sqrt{n} \left[\hat{S}_{\underline{\theta}}(t) - S_{\underline{\theta}}(t) \right] \xrightarrow{D} N \left[0, \partial U' I^{-1}(\underline{\theta}) \partial U \right],$$

onde ∂U é um vetor coluna de dimensão k , cujos elementos correspondem à derivada primeira de $S_{\underline{\theta}}(t)$ com relação a θ_i , $i = 1, \dots, k$ e $I(\underline{\theta})$ é a matriz de informação de Fisher, definida apropriadamente para observações sujeitas a censuras, cujo elemento (i, j) é dado por:

$$E \left[J \left[\theta_i, \theta_j \right] \right] = E \left[\begin{array}{cc} \frac{\partial^{\delta_i} l_i(y_i, \underline{\theta})}{\partial \theta_i} & \frac{\partial^{\delta_i} l_i(y_i, \underline{\theta})}{\partial \theta_j} \end{array} \right]$$

Dentre os modelos paramétricos podemos citar:

2.9.1. Modelo exponencial

Uma variável aleatória T tem distribuição exponencial com parâmetro λ se a função densidade é dada por:

$$f(t) = \lambda e^{-\lambda t}, \quad \lambda > 0, \quad t > 0.$$

A média e variância de T são respectivamente dadas por: $E(T) = 1/\lambda$, $V(T) = 1/\lambda^2$.

Segundo MILLER (1981), LAWLESS (1982) e LEE (1980), a função de sobrevivência, $S(t)$, e a função de risco, $h(t)$, da distribuição exponencial são dadas, respectivamente, por:

$$\begin{aligned} S(t) &= P[T > t] = \int_t^{\infty} f(x) dx = \int_t^{\infty} \lambda e^{-\lambda x} dx = \\ &= -e^{-\lambda x} \Big|_t^{\infty} = e^{-\lambda t} \end{aligned} \quad (2.36)$$

$$h(t) = \frac{f(t)}{S(t)} = \frac{\lambda e^{-\lambda t}}{e^{-\lambda t}} = \lambda \quad (2.37)$$

Nota-se que uma das características da distribuição exponencial é a função de risco constante, isto é, depende apenas do valor de λ e não do tempo.

Fazendo uma reparametrização $\left(\theta = \frac{1}{\lambda}\right)$ na distribuição exponencial obtem-se:

$$f(t) = \frac{1}{\theta} e^{-t/\theta} , \quad \theta > 0, \quad t > 0$$

$$E(T) = \theta , \quad V(T) = \theta^2$$

$$h(t) = \frac{1}{\theta} \quad e \quad S(t) = e^{-t/\theta}.$$

Para estimar θ , utiliza-se o método da máxima verossimilhança (M.V.).

Segundo BONFARINE *et alii* (1991) no caso em que a amostra dos tempos de vida não apresenta observações censuradas, têm-se que a função de verossimilhança, baseado nos tempos $T_1, \dots, T_n$, é dada por:

$$L(\theta) = \frac{1}{\theta^n} e^{-\frac{1}{\theta} \sum_{i=1}^n t_i} \quad (2.38)$$

Quando a amostra apresenta censura tipo II, isto é, o tempo de censura é fixo e supondo a ocorrência de r falhas, a função de verossimilhança fica:

$$L(\theta) = \frac{1}{\theta^n} e^{-v/\theta} \quad (2.39)$$

onde a estatística $V = \sum_{i=1}^r t_{(i)} + (n-r) t_{(r)}$ é conhecida

como o tempo total do ensaio e $t_{(r)}$ é o tempo de ocorrência da r -ésima falha.

Se a censura for do tipo I ou aleatória, inferências exatas são mais complexas. Discutir-se-á apenas métodos aproximados baseados nas propriedades dos

estimadores de máxima verossimilhança. Nestes casos a função de verossimilhança pode ser escrita como:

$$L(\theta) = \frac{1}{\theta^r} e^{-v/\theta} \quad (2.40)$$

onde $r = \sum_{i=1}^n \delta_i$ é o número de falhas e $V = \sum_{i=1}^n y_i = \sum_{i \in D} T_i + \sum_{i \in C} L_i$,

onde D representa o conjunto dos indivíduos com tempos de vida observados e C denota o conjunto dos indivíduos com tempo de vida censurados.

Para este último caso temos que o estimador de M.V. de θ é dado por:

$$\hat{\theta} = \frac{V}{r} \quad (2.41)$$

e a função de informação é dada por:

$$J(\theta) = \frac{\frac{\partial^2 \log [L(\theta)]}{\partial \theta^2}}{2} = \frac{r}{2} - \frac{2V}{\theta^3} \quad (2.42)$$

Sendo os tempos de censura L_i fixos e conhecidos para todos os elementos da amostra, temos que:

$$i) E[Y_i | \delta_i = 0] = L_i$$

$$ii) E[Y_i | \delta_i = 1] = \theta - \frac{L_i e^{-L_i/\theta}}{1 - e^{-L_i/\theta}}$$

$$iii) E(r) = \sum_{i=1}^n \left(1 - e^{-L_i/\theta} \right)$$

Prova:

$$\text{Sabendo-se que } f_{Y_i}(y_i) = \begin{cases} \frac{1}{\theta} e^{-y_i/\theta} & , y_i < L_i \\ e^{-L_i/\theta} & , y_i = L_i \\ 0 & , y_i > L_i \end{cases}$$

tem-se que:

$$i) P\{Y_i = L_i | \Delta_i = 0\} = \frac{P\{Y_i = L_i, \Delta_i = 0\}}{P\{\Delta_i = 0\}} = \frac{S(L_i)}{S(L_i)} = 1$$

pois, se:

$$\Delta_i = \begin{cases} 1 & \text{se } T_i \leq L_i \\ 0 & \text{se } T_i > L_i \end{cases}$$

então, δ_i tem distribuição binomial com parâmetro 1 e $P\{T_i < L_i\}$, ou seja, $\delta_i \sim b[1, 1 - S(L_i)]$. Portanto,

$$E\{Y_i | \Delta_i = 0\} = L_i \cdot P\{y_i = L_i | \Delta_i = 0\} = L_i$$

pois para $L_i > T_i$ a densidade é nula.

$$ii) P\{Y_i = T_i | \Delta_i = 1\} = \frac{P\{y_i = T_i, \Delta_i = 1\}}{P\{\Delta_i = 1\}} = \frac{\frac{1}{\theta} e^{-y_i/\theta}}{1 - S(L_i)} =$$

$$= \frac{\frac{1}{\theta} e^{-y_i/\theta}}{1 - e^{-L_i/\theta}}$$

$$E\left(T_i | \Delta_i = 1\right) = \frac{1}{\theta} \int_0^{L_i} \frac{t e^{-t/\theta}}{1 - e^{-L_i/\theta}} dt =$$

$$= \frac{1}{\left[\frac{-L_i/\theta}{1 - e^{-L_i/\theta}} \right]} \int_0^{L_i} t e^{-t/\theta} dt =$$

$$= \frac{1}{\left[\frac{-L_i/\theta}{1 - e^{-L_i/\theta}} \right]} \left[-L_i e^{-L_i/\theta} + \theta \left(1 - e^{-L_i/\theta} \right) \right] =$$

$$= \theta - \frac{L_i e^{-L_i/\theta}}{1 - e^{-L_i/\theta}}$$

$$\text{Portanto, } E\left(y_i | \Delta_i = 1\right) = \theta - \frac{L_i e^{-L_i/\theta}}{1 - e^{-L_i/\theta}}$$

$$\text{iii)} \quad E(r) = E \left[\sum_{i=1}^n \Delta_i \right] = \sum_{i=1}^n E \left[\Delta_i \right]$$

Como $\Delta_i \sim b \left[1, 1 - S(L_i) \right]$

$$\begin{aligned} E(\Delta_i) &= 1 \cdot P(\Delta_i = 1) + 0 \cdot P(\Delta_i = 0) = \\ &= 1 \cdot \left[1 - S(L_i) \right] = 1 - e^{-L_i/\theta} \end{aligned}$$

$$\text{Portanto, } E(r) = \sum_{i=1}^n \left[1 - e^{-L_i/\theta} \right];$$

De acordo com estes mesmos autores, para se fazerem inferências sobre o parâmetro, pode-se usar o fato de que:

$$\frac{\hat{\theta} - \theta}{I(\hat{\theta})^{-1/2}} \sim N(0,1) \quad , \text{ para } n \rightarrow \infty \quad (2.43)$$

$$\text{onde } I(\hat{\theta}) = - \frac{1}{\hat{\theta}^2} \sum \left[1 - e^{-L_i/\hat{\theta}} \right].$$

No caso em que os L_i não são conhecidos para todo elemento da amostra, ou quando a censura é do tipo aleatório, não é possível usar a fórmula (2.43). Contudo, sendo a

$$J_o = - \frac{\partial^2 \log(L(\theta))}{\partial \theta^2} \bigg|_{\hat{\theta}} = \frac{r}{\hat{\theta}^2}$$

a informação observada, temos que:

$$\frac{\hat{\theta} - \theta}{J_o^{-1/2}} \sim N(0,1) , \text{ quando } n \rightarrow \infty \quad (2.44)$$

As inferências que seguem da fórmula (2.43) e da fórmula (2.44) são praticamente as mesmas.

Para testar $H_o: \theta = \theta_o$, pode-se utilizar também a estatística.

$$\Lambda_1 = 2 \left\{ \log [L(\hat{\theta})] - \log [L(\theta_o)] \right\} \quad (2.45)$$

que é usualmente conhecida por estatística do teste da razão de verossimilhança. Pode-se mostrar que a estatística tem distribuição assintótica quiquadrado com 1 grau de liberdade.

2.9.2. Modelo de Weibull

Neste modelo será considerada apenas a situação usual, que leva a uma amostra com censuras aleatórias ou censuras do tipo I, onde T_i e L_i representam, respectivamente, os tempos de vida e de censura para o

i -ésimo indivíduo, $i = 1, \dots, n$.

A função densidade de probabilidade desta distribuição é dada por:

$$f(t) = \lambda \beta (\lambda t)^{\beta-1} e^{-(\lambda t)^\beta}, \quad t > 0,$$

onde $\beta, \lambda > 0$ são os parâmetros da distribuição.

Para este modelo, segundo MILLER (1981), LEE (1980) e LAWLESS (1982), a função de sobrevivência, $S(t)$, e a função de risco, $h(t)$, são dadas, respectivamente, por:

$$S(t) = P(T > t) = e^{-(\lambda t)^\beta} \quad (2.46)$$

e

$$h(t) = \lambda \beta (\lambda t)^{\beta-1} \quad (2.47)$$

Em BONFARINE *et alii* (1991) tem-se que:

$$E(T^z) = \frac{\Gamma(1 + z/\beta)}{\lambda^z},$$

onde $\Gamma(k) = \int_0^\infty u^{k-1} e^{-u} du$, $u > 0$, é conhecida como função

gama. Daí,

$$E(T) = \frac{\Gamma(1 + 1/\beta)}{\lambda} \quad \text{e} \quad V(T) = \frac{\Gamma(1 + 2/\beta) - \Gamma(1 + 1/\beta)^2}{\lambda^2}$$

A distribuição de Weibull é muito utilizada em problemas de análise de dados de sobrevivência, haja vista a grande quantidade de formas que a função de risco $h(t)$ pode assumir.

Para se estimarem os parâmetros deste modelo utilizou-se o método da máxima verossimilhança.

No caso de censuras do tipo I, ou censuras aleatórias, a função de verossimilhança é dada por:

$$\begin{aligned} L(\lambda, \beta) &= \prod_{i=1}^n \left[f_{\theta}(t_i) \right]^{\delta_i} \left[S_{\theta}(t_i) \right]^{1-\delta_i} = \\ &= \left(\lambda^{\beta} \beta \right)^r \prod_D t_i^{\beta-1} e^{-\lambda t_i^{\beta}} \left[\sum_D t_i^{\beta} + \sum_C L_i \right], \end{aligned} \quad (2.48)$$

onde D é o conjunto de indivíduos com tempo de vida observado, C o conjunto de indivíduos com tempo de vida censurado e $r = \sum_{i=1}^n \delta_i$.

Derivando-se o logaritmo da função de verossimilhança em relação a λ e β , chegou-se às equações de verossimilhança, que são dadas por:

$$\frac{\sum_{i=1}^n t_i^{\hat{\beta}} \log(t_i)}{\sum_{i=1}^n t_i^{\hat{\beta}}} - \frac{1}{\hat{\beta}} - \frac{1}{r} \sum_{i \in D} \log(t_i) = 0$$

e

$$\hat{\lambda} = \left[\frac{1}{r} \sum_{i=1}^n t_i^{\hat{\beta}} \right]^{1/\hat{\beta}} \quad (2.49)$$

Estas equações não apresentam solução analítica, tendo que ser utilizado um método iterativo, como por exemplo, o método de Newton-Raphson, para se encontrarem $\hat{\lambda}$ e $\hat{\beta}$.

Na identificação de um modelo apropriado para se analisarem dados de sobrevivência com censura, é usual considerarem-se procedimentos gráficos envolvendo a função de sobrevivência. Em BONFARINE *et alii* (1991), tem-se que o modelo exponencial será apropriado para os dados censurados, quando o gráfico de $-\log \left[\hat{S}_{km}(t) \right]$ versus t for aproximadamente linear, passando pela origem, e tem-se que o modelo Weibull será apropriado para um conjunto de dados censurados quando o gráfico de

$\log \left[-\log \left[\hat{S}_{km}(t) \right] \right]$ versus $\log(t)$ for aproximadamente

linear apenas.

Segundo estes mesmos autores, podem-se também utilizar a estatística da razão de verossimilhança. Sob H_0 , o estimador de máxima verossimilhança de β é dado por $\hat{\beta} = \beta_0$. Por outro lado, o estimador de máxima verossimilhança de λ é obtido por:

$$\hat{\lambda} = \left[\frac{\sum_{i=1}^n t_i^{\beta_0}}{r} \right]^{1/\beta_0}$$

A estatística da razão de verossimilhança é então dada por:

$$\Lambda_2 = -2 \log \left[L(\hat{\lambda}, \beta_0) \right] + 2 \log \left[L(\hat{\lambda}, \hat{\beta}) \right]$$

onde $\hat{\lambda}$ e $\hat{\beta}$ são os estimadores de máxima verossimilhança no modelo sem restrição obtidos pela resolução da equação dada em (2.49), e pode-se mostrar que a estatística Λ_2 tem distribuição assintótica de quiquadrado com 1 grau de liberdade.

2.10. Testes paramétricos para a comparação de duas distribuições

Após a identificação de um modelo paramétrico para os conjuntos de dados e a estimação de suas respectivas funções de sobrevivência, é comum haver interesse na

comparação destas funções, pois na prática o pesquisador está interessado em comparar os tratamentos dois a dois.

Em LEE (1980), tem-se os seguintes métodos para comparar duas distribuições de sobrevivência:

2.10.1. Comparação de duas distribuições exponenciais

Supondo-se que duas distribuições de sobrevivência sigam o modelo exponencial com parâmetros λ_1 e λ_2 , respectivamente. Dois testes podem comparar as distribuições quando nenhum grupo tem mais do que um parâmetro: o teste da razão de verossimilhança e um teste F, sugerido por COX (1953).

2.10.1.1. Teste da razão de verossimilhança

Supondo-se que se tenham n_1 e n_2 indivíduos nos grupos 1 e 2, respectivamente, $X_1, \dots, X_{r_1}$ não censurados e $X'_{r_1+1}, \dots, X'_{n_1}$ censurados no grupo 1, e $Y_1, \dots, Y_{r_2}$ não censurados e $Y'_{r_2+1}, \dots, Y'_{n_2}$ censurados no grupo 2. Desta maneira, no grupo 1, há r_1 observações não censuradas e $(n_1 - r_1)$ observações censuradas. No grupo 2, há r_2 observações não censuradas e $(n_2 - r_2)$ observações censuradas. Se é conhecido que o tempo de sobrevivência do

grupo 1 e do grupo 2 segue uma distribuição exponencial com parâmetro λ_1 e λ_2 , respectivamente, então testar a igualdade das duas distribuições exponenciais é equivalente a testar a hipótese $H_0: \lambda_1 = \lambda_2$, isto porque as duas distribuições exponenciais são caracterizadas pelos dois parâmetros λ_1 e λ_2 . Deste modo, a hipótese nula é:

$$H_0: \lambda_1 = \lambda_2 = \lambda \quad \text{vs} \quad H_1: \lambda_1 \neq \lambda_2$$

A estatística para o teste da razão de verossimilhança será:

$$\Lambda = \frac{L(\hat{\lambda}, \hat{\lambda})}{L(\hat{\lambda}_1, \hat{\lambda}_2)} \quad (2.50)$$

onde $L(\hat{\lambda}, \hat{\lambda})$ é a função de verossimilhança conjunta, calculada sob H_0 . Sob H_1 , $\hat{\lambda}_1$ e $\hat{\lambda}_2$ são estimativas de máxima verossimilhança de λ_1 e λ_2 , dos grupos 1 e 2, respectivamente, que são dadas por:

$$\hat{\lambda}_1 = \frac{r_1}{\sum_{i=1}^{r_1} x_i + \sum_{i=r_1+1}^{n_1} x'_i} \quad (2.51)$$

$$\hat{\lambda}_2 = \frac{r_2}{\sum_{i=1}^{r_2} y_i + \sum_{i=r_2+1}^{n_2} y'_i} \quad (2.52)$$

Sob H_0 , $\hat{\lambda}$ é o estimador de M.V. obtido na amostra combinada e dado por:

$$\hat{\lambda} = \frac{r_1 + r_2}{\sum_{i=1}^{r_1} x_i + \sum_{i=r_1+1}^{n_1} x'_i + \sum_{i=1}^{r_2} y_i + \sum_{i=r_2+1}^{n_2} y'_i} \quad (2.53)$$

Sabendo-se que $-2 \log \Lambda$ tem distribuição assintótica de quiquadrado com um grau de liberdade sob H_0 , a hipótese H_0 é rejeitada se $-2 \log \Lambda$ exceder $\chi^2_{1,\alpha}$, para distribuição de χ^2 com 1 g.l. e um nível de significância α .

O teste da razão de verossimilhança é primariamente bilateral e é difícil aplicá-lo em teste unilateral.

2.10.1.2. Teste F de Cox

Quando pode ser assumido que os tempos de falhas são distribuídos exponencialmente em ambos os grupos

de tratamentos, um teste F, sugerido por COX (1953), pode ser usado para testar diferentes tratamentos se a censura estiver ou não presente.

Suponha-se que a hipótese a ser testada seja $H_0: \lambda_1 = \lambda_2$ contra a hipótese alternativa unilateral $H_1: \lambda_1 < \lambda_2$ (ou $H_2: \lambda_1 > \lambda_2$), ou bilateral $H_3: \lambda_1 \neq \lambda_2$. Um teste eficiente para estas hipóteses é tomar $\bar{t}_1/\bar{t}_2$ como tendo uma distribuição F com $(2r_1, 2r_2)$ graus de liberdade, onde:

$$\bar{t}_1 = \frac{\sum_{i=1}^{r_1} x_i + \sum_{i=1+r_1}^{n_1} x'_i}{r_1} \quad (2.54)$$

$$\bar{t}_2 = \frac{\sum_{i=1}^{r_2} y_i + \sum_{i=1+r_2}^{n_2} y'_i}{r_2} \quad (2.55)$$

Os procedimentos do teste serão:

- (1) para H_1 , rejeita-se H_0 se $\bar{t}_1/\bar{t}_2 > F_{(2r_1, 2r_2, \alpha)}$;
- (2) para H_2 , rejeita-se H_0 se $\bar{t}_1/\bar{t}_2 < F_{(2r_1, 2r_2, 1-\alpha)}$;
- (3) para H_3 , rejeita-se H_0 se $\bar{t}_1/\bar{t}_2 < F_{(2r_1, 2r_2, 1-\alpha/2)}$ ou $\bar{t}_1/\bar{t}_2 > F_{(2r_1, 2r_2, \alpha/2)}$ onde α é o nível de significância.

2.10.2. Comparação de duas Distribuições Weibull

Segundo LEE (1980), o tempo de sobrevivência T tem distribuição Weibull com parâmetro γ , então T^γ tem uma distribuição exponencial. Assim, quando as observações em cada amostra sofrem transformações pode-se utilizar o teste F de Cox para comparar as 2 amostras.

Assuma-se que amostras aleatórias independentes de tamanhos iguais ($n_1 = n_2 = n$) são obtidas de uma distribuição Weibull $f_1(t)$ e $f_2(t)$ onde:

$$f_i(t) = \lambda_i \gamma_i (\lambda_i t)^{\gamma_i - 1} \exp \left[-(\lambda_i t)^{\gamma_i} \right], \quad i = 1, 2. \quad (2.56)$$

Para se testar a igualdade de $f_1(t)$ e $f_2(t)$ é suficiente testar-se $\gamma_1 = \gamma_2$ e $\lambda_1 = \lambda_2$. Se a hipótese $\gamma_1 = \gamma_2$ for rejeitada não haverá necessidade de se testar $\lambda_1 = \lambda_2$. Mas se $\gamma_1 = \gamma_2$ não for rejeitada, então haverá necessidade de se testar $\lambda_1 = \lambda_2$.

Para se testar $\gamma_1 = \gamma_2$ usam-se as propriedades do estimador de máxima verossimilhança $\hat{\gamma}$. Para se testar $H_0: \gamma_1 = \gamma_2$ contra $H_1: \gamma_1 > \gamma_2$, usa-se:

$$\frac{\hat{\gamma}_1}{\hat{\gamma}_2} = \frac{\hat{\gamma}_1}{\hat{\gamma}_2} \quad \text{sob } H_0. \quad \text{Os pontos percentuais de } \gamma_1/\gamma_2 \text{ são}$$

dados pela tabela encontrada em THOMAN & BAIN (1969).

2.11. Eficiência assintótica relativa dos estimadores da função de sobrevivência

LEITE & SINGER (1990) dizem que muitos estimadores usualmente empregados em análises estatísticas são consistentes e têm distribuição assintoticamente normal. Então, para se escolher um estimador dentre um conjunto de estimadores precisa-se de algum critério adicional.

Considerem-se, por exemplo, sequências $\{\hat{\theta}_n^{(1)}\}_{n \geq 1}$ e $\{\hat{\theta}_n^{(2)}\}_{n \geq 1}$ de estimadores, tais que:

$$\sqrt{n} \left[\hat{\theta}_n^{(1)} - \theta \right] \xrightarrow{D} N(0, \sigma_1^2) \quad e$$

$$\sqrt{n} \left[\hat{\theta}_n^{(2)} - \theta \right] \xrightarrow{D} N(0, \sigma_2^2).$$

Podemos utilizar as variâncias assintóticas σ_1^2 e σ_2^2 para definir a eficiência assintótica relativa (EAR) de $\hat{\theta}_n^{(2)}$ com respeito a $\hat{\theta}_n^{(1)}$, como:

$$EAR \left[\hat{\theta}_n^{(2)} / \hat{\theta}_n^{(1)} \right] = \frac{\sigma_1^2}{\sigma_2^2} \quad (2.57)$$

Obviamente, se $EAR\left(\hat{\theta}_n^{(2)}/\hat{\theta}_n^{(1)}\right) < 1$, $\hat{\theta}_n^{(1)}$ é mais eficiente que $\hat{\theta}_n^{(2)}$.

Segundo BONFARINE *et alii* (1991), para o caso sem censura é possível obterem-se expressões analíticas para a eficiência assintótica. Quando a amostra contém observações censuradas ou tem poucas observações, algumas indicações sobre o comportamento assintótico da eficiência são obtidos por simulação.

Como foi visto anteriormente, podem-se utilizar técnicas paramétricas e não-paramétricas para análise de dados de sobrevivência. As técnicas não-paramétricas, segundo estes mesmos autores, são usadas quando existem dificuldades na identificação de um modelo paramétrico para os dados em estudo. Há estudos também em que na maioria dos casos as técnicas paramétricas são mais eficientes que as não-paramétricas.

MILLER (1983), utilizando-se de dados simulados, compara a eficiência assintótica do estimador de Kaplan-Meier com um estimador paramétrico da função de sobrevivência, variando as proporções de censura e de sobrevivência.

3. METODOLOGIA

Os métodos clássicos para estimação da função de sobrevivência são muito utilizados na medicina com dados clínicos e na engenharia com dados de falhas de componentes físicos (por exemplo, durabilidade de lâmpadas). Já na área agrária os experimentos não são conduzidos para serem analisados como dados de sobrevivência. Acredita-se que seja por falta de informação dos pesquisadores nesta linha. Devido a este fato achou-se por bem simular um conjunto de dados para mostrar a aplicação e utilidade desses métodos.

Para simulação deste conjunto de dados foi utilizado o programa estatístico SAS. Geraram-se duas amostras de sessenta dados da distribuição exponencial, cada uma, sendo que cinquenta dados são referentes ao tempo de falha e os 10 restantes são referentes ao tempo de censura. A amostra 1 foi gerada com semente 34, com parâmetro $\lambda = 2$ para tempo de falha, e parâmetro $\lambda = 1$ para tempo de censura. A amostra 2 foi gerada com semente 50 e parâmetro $\lambda = 4$ para tempo de falha, e parâmetro $\lambda = 2$ para tempo de censura. Tanto os dados da amostra 1 como da amostra 2 foram multiplicados por 100 e aproximados para uma casa decimal,

assim, a unidade de tempo considerada foi dias.

Após a simulação dos dados foi feita uma sequência de análises utilizando-se métodos de estimação da função de sobrevivência. Para execução desta sequência de análises usou-se o programa "Análise de Sobrevivência", que utiliza módulos do programa estatístico SOC, o qual está sendo desenvolvido pelos membros do grupo de estudos em Análise de Sobrevivência e Ensaios Clínicos, coordenado pela professora Cecília Yuko Wada, do departamento de estatística da UNICAMP/Campinas.

3.1. Métodos não-paramétricos

Quando se tem um conjunto de dados de sobrevivência, os primeiros métodos que devem ser utilizados são os não-paramétricos, como tabela de vida ou Kaplan-Meier. No caso de se ter dados na forma de tempo observado por indivíduo utiliza-se o método de Kaplan-Meier, mas quando se tem apenas a observação na forma de intervalo de tempo, ou seja, não se sabe exatamente onde o indivíduo falhou ou foi censurado e sim em que intervalo isto ocorreu, deve-se utilizar tabelas de vida.

No conjunto de dados simulados, foi utilizado o método de Kaplan-Meier, pois sabe-se exatamente quando o indivíduo falhou ou foi censurado.

Este método consiste em calcular a probabilidade de sobrevivência $\hat{S}_{km}(t)$, para cada um dos tempos observados, usando-se (2.20).

O programa utilizado fornece:

- i) a probabilidade de falha para cada indivíduo, calculada segundo $P(T \leq t) = 1 - \hat{S}_{km}(t)$,
- ii) o desvio padrão dessa probabilidade, que é dado por:

$$\sigma = \sqrt{\text{var } \hat{S}_{km}(t)} = \hat{S}_{km}(t) \sqrt{\sum_{j, t_j < t} \left[\frac{d_j}{n_j(n_j - d_j)} \right]}$$

onde d_j é o número de mortes em t_j e n_j é o número de indivíduos,

- iii) o tempo médio de vida e sua variância, dados por (2.24) e (2.25), respectivamente.

Para a visualização da curva de sobrevivência foi feito o gráfico do tempo observado (t) vs $S_{km}(t)$, para cada amostra, utilizando-se os recursos gráficos do programa SOC.

3.2. Teste de "Logrank"

Após a obtenção da estimativa da função de sobrevivência pelo método de kaplan-Meier, para cada

amostra, podem-se utilizar testes não paramétricos para se verificar se há diferença entre as duas amostras quanto a sobrevivência $\left[H_0: S(t)_1 = S(t)_2 \text{ vs } H_1: S(t)_1 \neq S(t)_2 \right]$.

Dentre os testes não paramétricos, foi utilizado o teste de "Logrank". Este teste consiste em se calcular uma estimativa do log da função de sobrevivência, utilizando-se (2.28) e, posteriormente, calcular-se um escore W_i para cada observação.

Após o cálculo dos escores, calculou-se a estatística do teste $L = S/\sqrt{V}$, a qual tem distribuição assintoticamente normal padrão sob $H_0: S(t)_1 = S(t)_2$ e onde S é a soma dos escores do grupo 2 (amostra 2) e V é a variância do teste dado em (2.29).

3.3. Método paramétrico

Para a estimação das probabilidades de sobrevivência pelo método paramétrico é necessário fazer-se a identificação do modelo, por exemplo, através do método gráfico. Se for construído o gráfico de $-\log(\hat{S}(t))$ versus t , e se o comportamento do gráfico for uma linear passando pela origem, então tem-se um indicativo de que o modelo dos tempos de sobrevivência é exponencial. Já, se for construído o gráfico de $\log(-\log(\hat{S}(t)))$ versus $\log t$ e, se o comportamento do gráfico for uma linear, então tem-se um

indicativo de que o modelo dos tempos de sobrevivência é Weibull.

Muitas vezes, só observando os gráficos, é quase impossível concluir-se sobre qual o modelo que melhor se ajusta aos dados, sendo necessário um outro método.

Assim, foi considerado, além do método gráfico, um ajuste dos dados à distribuição do valor extremo, pelo fato de que essa distribuição tem uma forma mais simples que a de Weibull e pela sua facilidade computacional. A distribuição de valor extremo é importante na análise de sobrevivência, pois existe um relacionamento direto com a distribuição de Weibull, isto é, se T tem distribuição Weibull com função densidade de probabilidade dada por:

$$f(t) = \lambda \beta (\lambda t)^{\beta-1} e^{-(\lambda t)^\beta}, \quad t > 0 \quad (3.2)$$

onde $\beta, \lambda > 0$ são os parâmetros da distribuição, então $X = \ln(T)$ tem distribuição de valor extremo.

Isso pode ser visto, utilizando-se (3.2) e fazendo-se a transformação $x = \ln(t)$:

$$\begin{aligned} f(x) &= \lambda \beta \lambda^{\beta-1} e^{x(\beta-1)} e^{-\lambda^\beta e^{x\beta}} \cdot \left| \frac{dt}{dx} \right| = \\ &= \lambda^\beta \beta e^{(x\beta-x)} e^{-\lambda^\beta e^{x\beta}} e^x = \lambda^\beta \beta e^{(x\beta-\lambda^\beta e^{x\beta})} \end{aligned}$$

Fazendo-se $\beta = \frac{1}{b}$ e $\lambda = e^{-\mu}$, tem-se:

$$f(x) = \frac{1}{b} e^{-\mu/b} e^{x/b} e^{-e^{-\mu/b} x/b} = \frac{1}{b} e^{\left[\frac{x-\mu}{b} \cdot e^{\frac{x-\mu}{b}} \right]}$$

$$f(x) = b^{-1} \cdot e^{\left[\frac{x-\mu}{b} \cdot e^{\frac{x-\mu}{b}} \right]} \quad (3.3)$$

Portanto,

X tem distribuição de valor extremo com $b = 1/\beta$ e $\mu = -\log \lambda$.

Após o ajuste da distribuição de valor extremo foi feito o teste da razão de verossimilhança para testar as hipóteses $H_0: \beta = 1$ vs $H_1: \beta \neq 1$ e as hipóteses $H_0: \lambda = 0$ vs $H_1: \lambda \neq 0$, pois sabe-se que se $\beta = 1$ e $\lambda \neq 0$, o modelo pode ser exponencial, que é um caso particular do Weibull.

3.4. Teste da razão de verossimilhança para diferença entre duas amostras

Além dos testes não paramétricos foram utilizados testes paramétricos para se testar a igualdade de duas funções de sobrevivência. Utilizou-se o teste da razão de verossimilhança para duas amostras com distribuição exponencial.

Para este caso, a hipótese a ser testada é sobre os parâmetros, isto é, testa-se:

$$H_0: \lambda_1 = \lambda_2 = \lambda \quad \text{vs} \quad H_1: \lambda_1 \neq \lambda_2$$

pois se H_0 for aceita, pode-se supor que as distribuições são iguais.

O procedimento para este teste, como já visto, consiste em estimar λ_1 , λ_2 e λ dados em (2.51), (2.52) e (2.53), respectivamente, e construir a razão de verossimilhança Λ dada em (2.50), e usando o fato que $-2\log\Lambda$ tem distribuição assintoticamente χ^2_1 estabeleceu-se a regra de decisão:

$$\begin{cases} -2\log\Lambda > \chi^2_{1,\alpha} & \text{rejeita-se } H_0 \\ \text{caso contrário} & \text{não rejeita-se } H_0 \end{cases}$$

onde α é um nível de significância apropriado.

3.5. Eficiência assintótica relativa

Para se calcular a eficiência do estimador produto limite (ou estimador de Kaplan-Meier), com relação ao estimador de máxima verossimilhança da distribuição exponencial ($\hat{S}_\theta(t)$), utilizou-se a eficiência assintótica relativa, ou seja, calculou-se:

$$E_A(t) = \frac{\text{Var}_A \left[\hat{S}_\theta(t) \right]}{\text{Var}_A \left[\hat{S}_{km}(t) \right]} \quad (3.4)$$

onde:

$$\begin{aligned}
 \text{Var}_A \left[\hat{S}_{km}(t) \right] &= \frac{1}{n} \left[S_{\theta}(t) \right]^2 \int_0^t \frac{f_{\theta}(u)}{[1-G(u)] [S_{\theta}(u)]^2} du = \\
 &= \frac{1}{n} e^{-2\theta t} \int_0^t \frac{\theta e^{-\theta u}}{e^{-\mu u} e^{-2\theta u}} du = \\
 &= \frac{1}{n} e^{-2\theta t} \left(e^{(\theta+\mu)t} - 1 \right) \frac{\theta}{\theta+\mu} \quad (3.5)
 \end{aligned}$$

pois $S_{\theta}(t) = e^{-\theta t}$ e $1 - G(t) = e^{-\mu t}$, e

$$\text{Var}_A \left[\hat{S}_{\theta}(t) \right] = \frac{1}{n} I^{-1}(\theta) \left(\frac{\partial \hat{S}_{\theta}(t)}{\partial \theta} \right) = \frac{1}{n} \theta t^2 (\theta+\mu) e^{-2\theta t}$$

pois,

$I(\theta) = - E \left[\frac{\partial^2 \log(f_{\theta}(t))}{\partial \theta^2} \right] = \frac{1}{(\theta+\mu)\theta}$, que é a informação de Fisher para a distribuição exponencial.

Daí, tem-se que:

$$E_A(t) = \frac{\text{Var}_A \left[\hat{S}_{\theta}(t) \right]}{\text{Var}_A \left[\hat{S}_{km}(t) \right]} = \frac{(1+\rho)^2 (\theta t)^2}{e^{(1+\rho)\theta t} - 1} \quad (3.6)$$

onde $\rho = \mu/\theta$

Para se calcular $E_A(t)$ em cada tempo observado, considerou-se $\mu = 1$ e $\theta = 2$ para amostra 1 e $\mu = 3$ e $\theta = 4$ para amostra 2, onde μ é o parâmetro da distribuição de censura e θ é o parâmetro da distribuição do tempo de vida.

Após o cálculo da eficiência em cada tempo observado, foi feito um gráfico da eficiência versus tempo, utilizando-se os recursos do programa estatístico SAS.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os conjuntos de dados simulados gerados a partir da distribuição exponencial encontram-se nas Tabelas 1 e 2.

Tabela 1 - Tempo observado nos indivíduos da amostra 1.

Tempo Observado (y_i) (em dias)	Indicador de Censura (δ_i)
62,1	1
0,8	1
26,0	1
10,0	1
54,7	1
2,3	1
38,7	1
127,9	1
18,3	1
66,7	1
7,7	1
10,4	1
208,6	1
62,9	1
30,9	1
112,9	1
65,7	1
39,1	1
78,0	1
17,7	1
45,8	1
169,1	1
0,5	1

Tabela 1 - Tempo observado nos indivíduos da amostra 1
(continuação).

Tempo Observado (y_i) (em dias)	Indicador de Censura (δ_i)
13,3	1
86,6	1
15,8	1
27,8	1
31,3	1
10,7	1
10,0	1
13,4	1
74,7	1
20,7	1
26,4	1
151,4	1
112,4	1
61,0	1
138,6	1
113,2	1
18,8	1
20,6	1
24,1	1
92,0	1
12,6	1
24,2	1
54,1	1
18,9	1
24,7	1
47,7	1
15,8	1
124,2	0
1,7	0
52,1	0
19,9	0
109,5	0
4,6	0
77,4	0
255,7	0
36,7	0
133,5	0

Tabela 2 - Tempo observado nos indivíduos da amostra 2.

Tempo Observado (y_i) (em dias)	Indicador de Censura (δ_i)
34,8	1
17,1	1
0,2	1
0,8	1
63,1	1
19,2	1
47,6	1
13,4	1
17,8	1
27,8	1
0,9	1
41,0	1
10,0	1
25,6	1
4,0	1
3,8	1
11,5	1
17,5	1
4,4	1
28,1	1
22,2	1
11,2	1
1,9	1
25,4	1
5,9	1
34,7	1
8,0	1
16,4	1
51,1	1
4,0	1
21,8	1
27,7	1
14,5	1
19,6	1
18,2	1
3,7	1
14,8	1
11,9	1
0,6	1
22,8	1
28,0	1
14,7	1
1,6	1

Tabela 2 - Tempo observado nos indivíduos da amostra 2
(continuação).

Tempo Observado (y_i) (em dias)	Indicador de Censura (δ_i)
7,8	1
93,7	1
20,6	1
18,5	1
6,2	1
14,2	1
10,4	1
46,5	0
22,8	0
0,3	0
1,0	0
84,1	0
25,6	0
63,5	0
17,9	0
23,8	0
37,1	0

Estes dados foram usados nas análises de dados de sobrevivência, vistas a seguir.

4.1. Método de Kaplan-Meier

Os resultados obtidos com a análise de Kaplan-Meier estão nas Tabelas 3, 4 e 5.

Tabela 3 - Estimativas da probabilidade de sobrevivência, do desvio padrão da probabilidade de sobrevivência e da probabilidade de falha de cada indivíduo da amostra 1.

Tempo Observado (em dias)	Indicador de Censura	Estimativa da Probabilidade de Sobrevivência	Estimativa dp^1 Prob.	Estimativa Probab. Falha
0,5	1	0,983333	0,016527	0,016667
0,8	1	0,966667	0,023174	0,033333
1,7	0	0,966667	0,023174	0,033333
2,3	1	0,949708	0,028301	0,050292
4,5	0	0,949708	0,028301	0,050292
7,7	1	0,932440	0,032631	0,067560
9,9	1	0,915173	0,036309	0,084827
10,0	1	0,897905	0,039517	0,102095
10,4	1	0,880638	0,042362	0,119362
10,7	1	0,863371	0,044913	0,136629
12,6	1	0,846103	0,047218	0,153897
13,3	1	0,828836	0,049311	0,171164
13,4	1	0,811568	0,051217	0,188432
15,8	1	0,794301	0,052959	0,205699
15,8	1	0,777033	0,054550	0,222967
16,8	1	0,759766	0,056004	0,240234
17,7	1	0,742499	0,057331	0,257501
18,3	1	0,725231	0,058541	0,274769
18,9	1	0,707964	0,059639	0,292036
19,9	0	0,707964	0,059639	0,292036
20,6	1	0,690265	0,060718	0,309735
20,7	1	0,672566	0,061686	0,327434
24,1	1	0,654867	0,062551	0,345133
24,2	1	0,637167	0,063315	0,362833
24,7	1	0,619468	0,063982	0,380532
26,0	1	0,601769	0,064556	0,398231
26,4	1	0,584070	0,065038	0,415930
27,8	1	0,566371	0,065431	0,433629
30,9	1	0,548672	0,065737	0,451328
31,3	0	0,548672	0,065737	0,451328
36,7	1	0,530383	0,066040	0,469617
38,7	1	0,512094	0,066247	0,487906
39,1	1	0,493805	0,066358	0,506195
45,8	1	0,475516	0,066373	0,524484
47,7	0	0,475516	0,066373	0,524484
54,1	1	0,456495	0,066387	0,543505
54,1	1	0,437474	0,066290	0,562526

Tabela 3 - Estimativas da probabilidade de sobrevivência, do desvio padrão da probabilidade de sobrevivência e da probabilidade de falha de cada indivíduo da amostra 1 (continuação).

Tempo Observado (em dias)	Indicador de Censura	Estimativa da Probabilidade de Sobrevivência	Estimativa dp ¹ Prob.	Estimativa Probab. Falha
54,7	1	0,418454	0,066080	0,581546
61,0	1	0,399433	0,065757	0,600567
62,1	1	0,380413	0,065319	0,619587
62,9	1	0,361392	0,064763	0,638608
65,7	1	0,342371	0,064087	0,657629
66,7	1	0,323351	0,063286	0,676649
74,7	0	0,323351	0,063286	0,676649
77,4	1	0,303141	0,062474	0,696859
78,0	1	0,282932	0,061491	0,717068
86,6	1	0,262722	0,060329	0,737278
92,0	0	0,262722	0,060329	0,737278
109,5	1	0,240829	0,059141	0,759171
112,4	1	0,218935	0,057674	0,781065
112,9	1	0,197042	0,055908	0,802958
113,2	0	0,197042	0,055908	0,802958
124,2	1	0,172412	0,054074	0,827588
127,9	1	0,147781	0,051655	0,852219
133,5	0	0,147781	0,051655	0,852219
138,5	1	0,118225	0,049056	0,881775
151,4	1	0,088669	0,044820	0,911331
169,1	1	0,059113	0,038408	0,840887
208,6	1	0,029556	0,028383	0,970444
255,7	0	0,029556	0,028383	0,970444

¹desvio padrão da probabilidade de sobrevivência.

Tabela 4 - Estimativas da probabilidade de sobrevivência, do desvio padrão da probabilidade de sobrevivência e da probabilidade de falha de cada indivíduo da amostra 2.

Tempo Observado (em dias)	Indicador de Censura	Estimativa da Probabilidade de Sobrevivência	Estimativa dp^1 Prob.	Estimativa Probab. Falha
0,2	1	0,983333	0,016527	0,016667
0,3	0	0,983333	0,016527	0,016667
0,6	1	0,966379	0,023373	0,033621
0,7	1	0,949425	0,028455	0,050575
0,9	1	0,932471	0,032609	0,067529
1,0	0	0,932471	0,032609	0,067529
1,6	1	0,915203	0,036290	0,084797
1,9	1	0,897935	0,039501	0,102065
3,7	1	0,880667	0,042348	0,119333
3,8	1	0,863399	0,044900	0,136601
4,0	1	0,846131	0,047206	0,153869
4,0	1	0,828863	0,049300	0,171137
4,4	1	0,811595	0,051208	0,188405
5,9	1	0,794327	0,052950	0,205673
6,2	1	0,777059	0,054542	0,222941
7,8	1	0,759791	0,055997	0,240209
8,0	1	0,742523	0,057325	0,257477
10,0	1	0,725255	0,058535	0,274745
10,4	1	0,707987	0,059634	0,292013
11,2	1	0,690719	0,060628	0,309281
11,5	1	0,673451	0,061522	0,326549
11,9	1	0,656183	0,062321	0,343817
13,4	1	0,638915	0,063028	0,361085
14,2	1	0,621648	0,063646	0,378352
14,5	1	0,604380	0,064178	0,395620
14,7	1	0,587112	0,064625	0,412888
14,8	1	0,569844	0,064991	0,430156
16,4	1	0,552576	0,065275	0,447424
17,1	1	0,535308	0,065479	0,464692
17,5	1	0,518040	0,065605	0,481960
17,8	1	0,500772	0,065651	0,499228
17,9	0	0,500772	0,065651	0,499228
18,2	1	0,482887	0,065697	0,517113
18,5	1	0,465002	0,065653	0,534998
19,2	1	0,447118	0,065519	0,552882

Tabela 4 - Estimativas da probabilidade de sobrevivência, do desvio padrão da probabilidade de sobrevivência e da probabilidade de falha de cada indivíduo da amostra 2 (continuação).

Tempo Observado (em dias)	Indicador de Censura	Estimativa da Probabilidade de Sobrevivência	Estimativa dp ¹ Prob.	Estimativa Probab. Falha
19,6	1	0,429233	0,065294	0,570767
20,6	1	0,411348	0,064976	0,588652
21,8	1	0,393463	0,064566	0,606537
22,2	1	0,375579	0,064060	0,624421
22,6	1	0,357694	0,063457	0,642306
22,8	0	0,357694	0,063457	0,642306
23,8	0	0,357694	0,063457	0,642306
25,4	1	0,337822	0,062966	0,662178
25,6	1	0,317950	0,062319	0,682050
25,8	0	0,317950	0,062319	0,682050
27,7	1	0,296754	0,061664	0,703246
27,8	1	0,275557	0,060794	0,724443
28,0	1	0,254360	0,059698	0,745640
28,1	1	0,233163	0,058365	0,766837
34,7	1	0,211967	0,056778	0,788033
34,8	1	0,190770	0,054915	0,809230
37,1	0	0,190770	0,054915	0,809230
41,0	1	0,166924	0,052975	0,833076
46,5	0	0,166924	0,052975	0,833076
47,6	1	0,139103	0,050930	0,860897
51,2	1	0,111283	0,047742	0,888717
63,1	1	0,083462	0,043158	0,916538
63,5	0	0,083462	0,043158	0,916538
84,1	0	0,083462	0,043158	0,916538
93,7	1	0	0	1

¹desvio padrão da probabilidade de sobrevivência.

Observando-se as Tabelas 3 e 4 percebe-se que em ambas amostras as probabilidades de sobrevivência diminuem e as de falhas aumentam com o tempo. Na amostra 1, como a última observação é censura, tem-se que a probabilidade de sobrevivência não atinge o valor zero e, conseqüentemente, a de falha não atinge o valor 1, ao contrário do que ocorre com a amostra 2. Podem-se notar estes fatos nas figuras 1 e 2.

Tabela 5 - Estimativa do tempo médio de vida e sua variância para cada uma das amostras.

Amostras	Tempo médio de vida	Variância
1	64,744902	75,320298
2	25,364913	12,391853

O tempo médio de vida da amostra 2 foi calculado usando-se a fórmula (2,24), pois a maior observação é tempo de morte. Mas na amostra 1 o tempo médio de vida foi calculado usando-se a fórmula (2.24), limitada a um tempo $L = 208,6$ pois nesta amostra a maior observação é tempo de censura.

Figura 1 - Gráfico de tempo versus $\hat{S}_{km}(t)$. Probabilidade de sobrevivência.

a: amostra 1

b: amostra 2

Figura 2 - Gráfico de tempo versus $F(t)$. Probabilidade de falha.

a: amostra 1

b: amostra 2

O gráfico da figura 2 é o inverso do gráfico da figura 1, pois as probabilidades de falha e de sobrevivência são complementares.

Quando se observa o gráfico de tempo versus $\hat{S}_{km}(t)$, nota-se que o gráfico da amostra 2 (grupo 2) atinge o valor zero mais rapidamente que o gráfico da amostra 1, ou seja, as probabilidades de sobrevivência da amostra 2 tendem a zero mais rapidamente que as da amostra 1. Se cada amostra fosse um tratamento, o indivíduo que recebeu o tratamento 2 teria em média uma probabilidade de falhar maior do que o indivíduo que recebeu o tratamento 1, isto é, o tratamento 1 seria mais eficiente do que o tratamento 2.

Para confirmar esta diferença entre as amostras foi feito o teste de "Logrank".

4.2. Teste de "Logrank"

Os resultados destes testes encontram-se nas Tabelas 6 e 7.

Tabela 6 - Escores calculados para as duas amostras combinadas e ordenadas.

Escores	Escores	Escores	Escores
-0,991667	-0,738562	-0,359580	1,174191
0,008333	-0,727326	-0,342630	0,208674
-0,983192	-0,715962	0,657370	0,244388
-0,974645	-0,704468	0,657370	0,281425
-0,966024	-0,692840	-0,324773	0,319887
-0,957329	-0,681075	-0,306592	0,359887
-0,948557	-0,669171	-0,288073	0,401553
0,051443	-0,657122	-0,269205	1,401553
-0,939628	-0,644927	-0,249974	0,447008
0,060372	-0,632582	0,750026	0,494627
-0,930537	-0,620082	-0,229974	0,544627
-0,921363	-0,607423	-0,209566	1,544627
-0,912104	-0,594603	-0,188733	0,600183
-0,902758	-0,581616	-0,167456	1,600183
-0,893324	-0,568438	-0,145717	0,662683
-0,883800	-0,555125	-0,123495	0,729349
-0,874185	-0,541611	-0,100768	0,800778
0,125815	-0,527913	-0,077512	1,800778
-0,864381	0,472087	-0,053702	0,884111
-0,854480	-0,513828	-0,029312	0,975020
-0,844480	-0,499542	0,970688	1,075020
-0,834379	-0,485050	0,970688	2,075020
-0,824175	-0,470344	-0,002996	1,200020
-0,813866	-0,455418	0,024031	1,342877
-0,803449	-0,440267	0,051809	2,342877
-0,792923	0,559733	0,080380	1,542877
-0,782284	-0,424642	1,080380	1,792877
-0,771532	-0,408769	0,110683	2,126211
-0,760662	-0,392640	0,141933	2,626211
-0,749673	-0,376246	0,174191	3,626211

Tabela 7 - Estatística calculada para o teste "Logrank"

Estatística	p-Valor
17,424076	0,000165

Observando-se a estatística deste teste e o seu p -valor, rejeita-se $H_0: S(t)_1 = S(t)_2$, ou seja, as funções de sobrevivência diferem entre si a um nível de significância de 0,0001. Portanto, o teste de "Logrank" confirma o que foi observado nos gráficos de $\hat{S}_{km}(t)$ versus tempo.

4.3. Métodos paramétricos

De acordo com o programa de análise de sobrevivência desenvolvido, primeiro obteve-se o cálculo das estimativas dos parâmetros gama e beta pelo método de Newton Raphson para a distribuição valor extremo, em cada amostra, conforme as tabelas 8 e 9.

Tabela 8 - Convergência obtida na amostra 1.

Iteração	log da verossimilhança	Lambda 1	Beta 1
0	-90,832299	4,03771	1,097536
1	-90,685121	3,83543	1,030775
2	-90,681196	3,83552	1,030997

Tabela 9 - Convergência obtida na amostra 2.

Iteração	log da verossimilhança	Lambda 2	Beta 2
0	-90,735176	3,249722	1,108606
1	-90,386536	3,227334	1,000867
2	-90,341887	3,228246	1,003242

Após serem estimados os parâmetros da distribuição valor extremo, foram feitos dois testes sob os parâmetros de cada amostra, conforme as tabelas 10, 11, 12 e 13.

Tabela 10 - Resultado do teste $H_0: \lambda_1 = 0$ na amostra 1.

Estatística	p-Valor
80,0158673	0

Tabela 11 - Resultado do teste $H_0: \lambda_2 = 0$ na amostra 2.

Estatística	p-Valor
103,151853	0

Tabela 12 - Resultado do teste $H_0: \beta_1 = 1$ na amostra 1.

Estatística	p-Valor
0,079669	0,777747

Tabela 13 - Resultado do teste $H_0: \beta_2 = 1$ na amostra 2.

Estatística	p-Valor
0,002158	0,962944

Com os resultados das tabelas 10 e 11 vê-se que os parâmetros λ_1 e λ_2 diferem de zero, ou seja, as hipóteses $H_0: \lambda_1 = 0$ e $H_0: \lambda_2 = 0$ são rejeitadas. Já com os resultados das tabelas 12 e 13 vê-se que os parâmetros β_1 e β_2 não diferem de um, ou seja, não se rejeitam as hipóteses $H_0: \beta_1 = 1$ e $H_0: \beta_2 = 1$. Portanto, com estes resultados tem-se que o modelo que melhor se ajusta a cada uma das amostras é o exponencial, o que já era esperado, pois as amostras foram simuladas a partir de uma distribuição exponencial.

Ajustando-se cada amostra ao modelo exponencial obteve-se a estimativa dos parâmetros λ_1 e λ_2 , os quais estão na Tabela 14.

Tabela 14 - Valores das estimativas de λ_1 e λ_2 com as respectivas variâncias.

Amostra	Estimativa	Variância
1	0,0145725	235,45169
2	0,0395674	31,93698

Para se confirmar os resultados obtidos com os testes da razão de verossimilhança sob os parâmetros, foi utilizado o processo gráfico para identificação dos modelos, ilustrados nas figuras 3 e 4.

Figura 3 - Gráfico de tempo versus $-\log[\hat{S}_{km}(t)]$

a: amostra 1

b: amostra 2

Figura 4 - Gráfico de $\log(\text{tempo})$ versus $\log\{-\log[S_{km}(t)]\}$

a: amostra 1

b: amostra 2

Observando-se os gráficos pode-se dizer que na Figura 3 uma reta é mais visível que na Figura 4. Mas é perceptível que esta conclusão não está muito clara, pois é difícil verificar-se esta aproximação visualmente. Pode-se sugerir que se faça uma regressão linear para se saber se a reta existe.

Visando-se confirmar a diferença entre as funções de sobrevivência, obtida pelo teste não paramétrico, fez-se um teste paramétrico.

4.4. Teste de razão de verossimilhança para duas amostras

Aqui se quer observar se as duas distribuições diferem, ou seja, quer-se testar $H_0: \lambda_1 = \lambda_2 = \lambda$ vs $H_1: \lambda_1 \neq \lambda_2$.

De acordo com os dados, as estimativas dos parâmetros encontrados foram:

$$\hat{\lambda}_1 = 0,01457$$

$$\hat{\lambda}_2 = 0,03958$$

$$\hat{\lambda} = 0,02130$$

fornecendo $\Lambda = 8,235 \times 10^{-6}$.

Tomando-se $-2\log\Lambda$, encontrou-se:

$$-2\log\Lambda = 23,97$$

que, comparado com o valor de $\chi^2_{1,5\%} = 3,84$ e $\chi^2_{1,1\%} = 6,63$, rejeita-se H_0 , isto é, as distribuições realmente diferem significativamente a nível de 1%.

Para se compararem os métodos não paramétricos em relação aos paramétricos usou-se eficiência assintótica relativa.

4.5. Eficiência assintótica relativa

De acordo com os dados e o que foi visto em (3.6) calculou-se a eficiência assintótica relativa em cada tempo para cada amostra, e os resultados estão nas tabelas 16 e 17.

Tabela 16 - Tempo observado e eficiência assintótica relativa da amostra 1.

Tempo (em dias)	Eficiência
0,5	0,01370
0,8	0,02535
1,7	0,05008
2,3	0,06609
4,5	0,12763
7,7	0,20596
9,9	0,25616
10,0	0,25761
10,4	0,26667
10,7	0,27168
12,6	0,31032
13,3	0,32564
13,4	0,32736
15,8	0,36991
15,8	0,37063
16,8	0,38716
17,7	0,40315
18,3	0,41259
18,9	0,42213
19,9	0,43642
20,6	0,44705
20,7	0,44772
24,1	0,49283
24,2	0,49438
24,7	0,50024
26,0	0,51542
26,4	0,51907
27,8	0,53373
30,9	0,56296
31,3	0,60378
36,7	0,61454
38,7	0,61648
39,1	0,63973
45,8	0,64345
47,7	0,64746
54,1	0,64747
54,1	0,64725
54,7	0,63992
61,0	0,63762
62,1	0,63592
62,9	0,62886

Tabela 16 - Tempo observado e eficiência assintótica relativa da amostra 1 (continuação).

Tempo (em dias)	Eficiência
65,7	0,62588
66,7	0,59771
74,7	0,58643
77,4	0,58354
78,0	0,54257
86,6	0,51475
92,0	0,41966
109,5	0,40403
112,4	0,40152
112,9	0,39968
113,2	0,34255
124,2	0,32457
127,9	0,30816
133,5	0,29793
138,5	0,27487
151,4	0,22227
169,1	0,16218
208,6	0,07507
255,7	0,02743

Tabela 17 - Tempo observado e eficiência assintótica relativa da amostra 2.

Tempo (em dias)	Eficiência
0,2	0,01535
0,3	0,02037
0,6	0,04112
0,7	0,05200
0,9	0,05887
1,0	0,06875
1,6	0,10341
1,9	0,12289
3,7	0,22887
3,8	0,23108
4,0	0,24407
4,0	0,24485
4,4	0,26355
5,9	0,33401
6,2	0,34790
7,8	0,41029
8,0	0,41769
10,0	0,48403
10,4	0,49429
11,2	0,51714
11,5	0,52469
11,9	0,53349
13,4	0,56627
14,2	0,58109
14,5	0,58499
14,7	0,58896
14,8	0,59118
16,4	0,61283
17,1	0,62030
17,5	0,62422
17,8	0,62735
17,9	0,62775
18,2	0,63023
18,5	0,63254
19,2	0,63733
19,6	0,63973
20,6	0,64384

Tabela 17 - Tempo observado e eficiência assintótica relativa da amostra 2 (continuação).

Tempo (em dias)	Eficiência
21,8	0,64690
22,2	0,64735
22,6	0,64760
22,8	0,64761
23,8	0,64684
25,4	0,64261
25,6	0,64209
25,6	0,64205
27,7	0,63168
27,8	0,63082
28,0	0,62985
28,1	0,62940
34,7	0,56994
34,8	0,56860
37,1	0,54258
41,0	0,49435
46,5	0,42567
47,6	0,41126
51,2	0,36701
63,1	0,23834
63,5	0,23493
84,1	0,09628
93,7	0,06099

Fazendo-se um gráfico de tempo versus eficiência para cada amostra (Figuras 5 e 6),

Figura 5 - Gráfico de eficiência assintótica relativa versus tempo da amostra 1.

Figura 6 - Gráfico de eficiência assintótica relativa versus tempo da amostra 2.

nota-se uma eficiência maior do método paramétrico em relação ao não-paramétrico, pois para todo valor de t , $E_A(t) < 1$, indicando uma menor variabilidade no modelo paramétrico, confirmando o que se encontrou na literatura.

Note-se, ainda, que a eficiência assintótica relativa é maior em torno do tempo médio.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BERKSON, J. The Calculation of Survival Rates in Carcinoma and other malignant lesion of the Stomach. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1942. 120p.
- BONFARINE, H.; RODRIGUES, J.; ACHCAR, J.A. Análise de Sobrevivência. In: ESCOLA DE MODELOS DE REGRESSÃO, 2., Instituto de Matemática da Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1991. 111p.
- EMBRAPA. SOC - Software científico: 3^a edição. 1989. 325p.
- COX, D.R. Some simple approximate tests for Poisson variates. *Biometrika*, 40:354-360, 1953.
- GEHAN, E.A. A Generalized Wilcoxon test for comparing arbitrarily singly-censored samples. *Biometrika*, 52:203-223, 1965a.
- GEHAN, E.A. A generalized two-sample Wilcoxon test for doubly-censored data. *Biometrika*, 52:650-653, 1965b.
- IRWIN, J.O. The Standard Error of An Estimate of Expectational Life. *Journal of Hygiene*, 47: 188-9, 1949.
- KAPLAN, E.L. & MEIER, P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association*, 53:457-481, 1958.

- LAWLESS, J.F. Statistical models and methods for lifetime data. New York, Wiley, 1982. 341p.
- LEE, E.T. Statistical methods for survival data analysis. Belmont, Lifetime Learning Publications, 1980. 557p.
- LEITE, J.G. & SINGER, J.M. Métodos assintóticos em estatística-fundamentos e aplicações. In: SIMPÓSIO NACIONAL DE PROBABILIDADE E ESTATÍSTICA, 9, Instituto de Matemática Estatística da Universidade de São Paulo. São Paulo, 1990. 130p.
- LIMA, A.C.P. Estimação em modelos de sobrevivência. São Paulo, 1988. 110p. (Mestrado - Instituto de Matemática e Estatística/USP).
- MANTEL, N. & HAENSZEL, W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *Journal of the National Cancer Institute*, 22:719-748, 1959.
- MANTEL, N. Ranking Procedures for arbitrarily restricted observations. *Biometrics*, 23:65-78, 1967.
- MILLER, R.G. Survival analysis. New York, Wiley, 1981. 237p.
- MILLER, R.G. What price Kaplan-Meier?. *Biometrics*, 39:1077-1081, 1983.
- PETO, R. & PETO, J. Asymptotically efficient rank invariant procedures. *Journal of the Royal Statistical Society*, 26(A):258-261, 1972.

SAS INSTITUTE. SAS/STAT guide for personal computers;
version 6 edition. Cary, 1987, 1028p.

THOMAN, D.R. & BAIN, L.J. Two sample tests in the Weibull
distribution. Technometrics, 11(4):805-815, 1969.