UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

HAYALA CRISTINA CAVENAGUE DE SOUZA

O Modelo Weibull Modificado Exponenciado de Longa
Duração aplicado à sobrevida do câncer de mama

Ribeirão Preto
2015

O Modelo Weibull Modificado Exponenciado de Longa Duração aplicado à sobrevida do câncer de mama

Esta versão da dissertação contém as correções e alterações sugeridas pela Comissão Julgadora durante a defesa da versão original do trabalho, realizada em 04/05/2015.

Programa: Saúde na Comunidade
Orientador: Profa. Dra. Gleici da Silva Castro Perdoná

**Ribeirão Preto
2015**

Autorizo a reprodução e divulgação total e parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Souza, Hayala Cristina Cavenague

O modelo Weibull Modificado Exponenciado de Longa Duração aplicado à sobrevida do câncer de mama.

163f. : il. 30 cm

Orientador: Perdoná, Gleici da Silva Castro

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Riberirão Preto/USP-

Área de concentração: Saúde na Comunidade
Bibliografia.

SOUZA, H. C. C. Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Saúde na Comunidade.

Aprovado em:

Banca Examinadora:

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____
Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____
Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____
Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, **José Roberto de Souza** e **Telma Cristina Cavenague de Souza**, que, a despeito de todas as dificuldades, criaram a mim e a minha irmã com base em valores de caráter, fé, humildade e perseverança. Obrigada a vocês dois, os maiores responsáveis por essa realização.

A minha irmã, **Mayra Cavenague de Souza**, companheira de toda a vida, que, com sua alegria, me fez ver com mais leveza os percalços do caminho.

Ao meu namorado, **Paulo Guilherme Xavier**, um otimista nato, que sempre acreditou que eu era capaz de finalizar essa etapa com louvor e não hesitou em postergar planos em prol do meu sucesso.

A todos os meus **amigos** e **familiares**, que souberam compreender as ausências necessárias e que sempre fizeram questão de se mostrar orgulhosos de mim por este trabalho.

Com muito carinho, a todos aqueles que tiveram de enfrentar ou ainda enfrentam algum tipo de câncer. Em especial, a **Janayna Fernanda Restini de Alcântara**, ao **João Tadeu Gallo** e ao **Marco Aurélio de Castro Novaes**, exemplos de coragem e fé, que, onde quer que estejam, deixaram um lindo legado para quem os conheceu.

"Agora, pois, permanecem a fé, a esperança e o amor, estes três.

Mas, o maior destes é o amor."

1 Coríntios 13-13

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, **Profa. Dra. Gleici da Silva Castro Perdoná**, pela parceria e amizade criada durante o desenvolvimento desta dissertação. Sou muito grata pelos ensinamentos e pela confiança que depositou em mim, mesmo nos momentos mais difíceis.

À **Profa. Dra. Fernanda Maris Peria**, por disponibilizar o banco de dados do Registro Hospitalar do Câncer (RHC) e, principalmente, pelas sugestões dadas para melhoria desta dissertação.

Às funcionárias do RHC, **Rosemeire Aparecida de Oliveira de Carvalho** e **Patrícia Maria David**, por me receberem no setor e apresentarem todo o sistema de cadastro de pacientes.

Ao **Prof. Dr. Luiz Aparecido Milan**, por se dispor a sanar minhas dúvidas quando assisti às aulas da disciplina de Simulação Estocástica, ministradas por ele na Universidade Federal de São Carlos. Os conhecimentos adquiridos nesse momento foram de grande importância para a realização deste trabalho.

Ao colega **Vinícius Fernando Calsavara**, pela atenção dispensada a mim e por se dispor a compartilhar comigo suas experiências na área de sobrevida.

Ao diretor do Laboratório de Epidemiologia e Estatística (LEE-IDPC), **Prof. Dr. Júlio César Rodrigues Pereira**, por incentivar que este trabalho fosse concluído e divulgado, mesmo que isso refletisse na minha ausência periódica como funcionária do Laboratório.

Aos colegas de trabalho do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), **João Ítalo Dias França**, **Fábio Hideto Oki**, **Cláudia Stéfani Marcílio** e **Antônio José Cordeiro Mattos**. Obrigada pela prontidão em me substituir quando necessário e pelo conhecimento

em estatística e epidemiologia transmitido a mim diariamente.

A **todos os meu professores**, da pré-escola à pós-graduação, que souberam como plantar em mim o gosto pelo aprendizado, a curiosidade.

Aos **alunos da pós-graduação**, os quais se tornaram grandes amigos e muito somaram a essa trajetória.

À **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)** e à **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)** pelo auxílio financeiro concedido para a realização desse trabalho.

À **Universidade de São Paulo**, em especial ao **Departamento de Medicina Social da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto** e a todos os seus professores e demais funcionários. Obrigada pela oportunidade de realizar este trabalho em uma das melhores universidades do País, obrigada pela agradável convivência que me proporcionaram e, aos professores da pós-graduação, sou grata por tudo que me ensinaram.

"Mestre não é quem sempre ensina, mas quem de repente aprende."

João Guimarães Rosa

RESUMO

SOUZA, H. C. C. **O Modelo Weibull Modificado Exponenciado de Longa Duração Aplicado à Sobrevida do Câncer de Mama**. 2015. 163 f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015.

O câncer de mama é a neoplasia mundialmente mais incidente em mulheres, representando a causa mais frequente de morte feminina por câncer, excetuando-se os tumores de pele não melanoma. O conhecimento da dinâmica de óbitos ao longo do tempo em pacientes com tal neoplasia é de grande importância para auxílio na definição de tratamentos e de políticas de prevenção. Modelos de risco que contemplem parâmetros com referência a situações de longa duração e diferentes funções de risco podem ser úteis nesse contexto. O objetivo desta dissertação é investigar as propriedades de um particular modelo, o modelo Weibull Modificado Exponenciado de Longa Duração (WMELD), para aplicação na avaliação de risco e sobrevida de mulheres diagnosticadas com câncer de mama atendidas no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, São Paulo. As propriedades avaliadas neste estudo consideraram métodos de estimação pontual de Máxima Verossimilhança e estimação intervalar via teoria assintótica, reamostragem bootstrap e verossimilhança perfilada. Critérios de seleção de modelos foram considerados: Teste de Razão de Verossimilhanças (TRV), critério de Akaike (AIC) e critério de Informação de Bayes (BIC), bem como métodos gráficos para avaliar a qualidade do ajuste do modelo: gráfico TTT na presença de censuras com intervalo de confiança bootstrap paramétrico. Foram realizados estudos de simulação de Monte Carlo em diferentes cenários do modelo WMELD, considerando Vício, Erro Quadrático Médio (EQM) e Custo dos estimadores pontuais, Probabilidade de Cobertura e Amplitude Média dos intervalos de confiança. Em relação ao estudo das propriedades do modelo, as estimativas pontuais de máxima verossimilhança apresentaram vício e EQM baixos e mais próximos de zero quanto maior o tamanho amostral e menor a proporção de pacientes imunes. Os intervalos construídos com base em reamostragem bootstrap mostraram-se mais adequados em relação à probabilidade de cobertura e amplitude média, com vantagem para o bootstrap

paramétrico. AIC e TRV alcançaram poder discriminativo superior ao BIC, porém os três métodos apresentam-se defasados para pequenos tamanhos amostrais e valores dos parâmetros próximos do valor de nulidade. Os métodos de inferência com melhor desempenho nesse estudo foram considerados para avaliar os fatores associados ao risco e sobrevida de pacientes com câncer de mama atendidas no HCFMRP. Com o ajuste do modelo WMELD, mostraram-se associados à sobrevida os fatores: Estadiamento, Faixa Etária e Quantidade de tratamentos. A sobrevida em oito anos ou mais foi maior quanto menor o estadiamento e os óbitos ocorreram de forma mais acelerada ao longo do tempo em estadiamentos avançados. Pacientes com menos de 35 anos de idade nos estadiamentos II e III e com mais de 75 anos no estadiamento III têm menor sobrevida do que as pacientes com 35 a 75 anos. Pacientes que realizaram menos tratamentos nos estadiamentos III ou IV vão a óbito mais rapidamente do que pacientes que fizeram mais tratamentos, porém a sobrevida após oito ou mais anos é igual nos dois grupos. Adicionalmente, e fundamental no contexto da clínica médica, o modelo WMELD apresenta interpretações relevantes em relação a seus parâmetros na dinâmica do processo de ocorrência de óbitos ao longo do tempo. Verificamos que os parâmetros α , β e p levam informações sobre o tempo de vida, já os parâmetros λ , θ e β descrevem o comportamento do risco de óbito.

Palavras-chave: Câncer de mama, Sobrevivência, Risco, Longa Duração.

ABSTRACT

SOUZA, H. C. C. **Exponentiated Modified Weibull model for long-term survivors applied on Breast Cancer Survival**. 2015. 163 f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015.

Breast cancer is the world's most common cancer in women, representing the most frequent cause of female death from cancer, except for non-melanoma skin tumors. Knowledge of the death dynamics over time in patients with such cancer is very important to support definition of treatments and prevention policies. Hazard models that include parameters with reference to long-term situations and different hazard functions can be useful in this context. This paper aims to investigate the properties of a particular model, Exponentiated Modified Weibull Model for long-term survivors (EMWLT), for use in risk of death and survival assessment of women diagnosed with breast cancer and treated at Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (HCFMRP), São Paulo. The properties evaluated in this study considered point estimation methods of Maximum Likelihood and interval estimation through asymptotic theory, bootstrap resampling and profile likelihood. Model selection criteria were considered: Likelihood Ratio Test (LRT), Akaike Criterion (AIC) and Bayesian Information Criterion (BIC), as well graphical methods to assess the quality of the model fit: TTT plot in the presence of censorship with an parametric bootstrap confidence interval. Monte Carlo simulation studies were performed in different model's scenarios considering Bias, Mean Square Error (MSE) and Cost of point estimators, Coverage Probability and Average Size of confidence intervals. Regarding the study of model properties, the point estimates of maximum likelihood showed lower and closer to zero bias and MSE the larger the sample size and the lower the proportion of immune patients. The intervals constructed based on bootstrap resampling seemed more appropriated in relation to the coverage probability and average size, advantageously the parametric bootstrap. AIC and LRT reached a higher discriminative power than BIC; however, all of these three methods seemed lagged for small sample sizes and close to null values of parameters. The inference methods with

better performance in this study were considered to evaluate the factors associated with risk of death and survival in patients with breast cancer treated at HCFMRP. By adjusting the EMWLT model, the following were associated to survival: Staging, Age Group and Number of treatments. The survival of eight years or more was higher as the lower the staging was; and the deaths occurred more rapidly over time in advanced staging. Patients under 35 years old in stages II and III and older than 75 years in staging III had lower survival than patients aged 35 to 75 years. Patients who underwent fewer treatments in staging III or IV die earlier than patients who underwent more treatments, but survival after eight years or more is equal in both groups. In addition, the EMWLT model showed to be fundamental in clinical medicine presenting relevant interpretations regarding its parameters in the dynamics of the process of occurrence of deaths over time. We verified that the parameters α , β and p have information about the lifetime, on the other hand the parameters λ , θ and β describe the risk of death behavior.

Keywords: Breast Cancer, Survival, Risk of death, Long-Term .

SUMÁRIO

1	Introdução: Análise de sobrevida em oncologia	1
1.1	O câncer de mama	3
1.2	Análise de sobrevida: Revisão de literatura e considerações sobre o método .	6
1.3	Estrutura da dissertação	11
2	Modelo Weibull Modificado Exponenciado de Longa Duração	13
2.1	O Modelo Weibull Modificado Exponenciado de Longa Duração (WMELD)	15
2.2	Características do Modelo WMELD : Interpretação dos parâmetros segundo o comportamento da função de risco	18
3	Procedimentos de Inferência	23
3.1	Estimação Pontual via Método da Máxima Verossimilhança	25
3.2	Estimação intervalar	27
3.2.1	Intervalo de Confiança Assintótico	27
3.2.2	Reamostragem e intervalo de confiança percentil bootstrap	28
3.2.3	Intervalo de Confiança Perfilado	29
3.3	Estimação pontual e intervalar para o modelo WMELD com covariáveis . .	30
3.4	Métodos para Seleção de modelos e Avaliação de qualidade de ajuste	33
3.4.1	Teste de Razão de Verossimilhanças - TRV	33
3.4.2	Crítérios de Akaike (AIC) e de Informação de Bayes (BIC)	34
3.4.3	Avaliação da qualidade de ajuste via TTT plot	34
3.5	Quantidades utilizadas na avaliação das propriedades de estimadores	38
4	O Modelo Weibull Modificado Exponenciado de Longa Duração com $\theta = 1$: Estudo de simulação	43
4.1	Método de geração de amostras com distribuição WMELD e casos particulares	45
4.2	Características do procedimento de simulação considerado	46

4.3	Resultados	50
4.3.1	Weibull Modificado Longa Duração	50
4.3.2	Weibull Modificado Longa Duração com covariável	71
5	O Modelo Weibull Modificado Exponenciado de Longa Duração com $\theta \neq 1$:	
	Estudo de simulação	77
5.1	Características do procedimento de simulação considerado	79
5.2	Resultados	80
6	Aplicação: Estudo de fatores associados à sobrevida e risco de óbito de mulheres com câncer de mama atendidas no HC-FMRP	101
6.1	O banco de dados e o Registro Hospitalar do Câncer (RHC)	103
6.2	Panorama dos registros do RHC/HCFMRP-USP entre 2000 e 2010	105
6.3	Segmentação por estadiamento	109
6.3.1	Estadiamento I	111
6.3.2	Estadiamento II	112
6.3.3	Estadiamento III	114
6.3.4	Estadiamento IV	116
6.3.5	Comparação entre estadiamentos	119
6.4	Segmentação por estadiamento considerando a covariável faixa etária	122
6.5	Segmentação por estadiamento considerando a covariável quantidade de tratamentos	129
7	Conclusões e Considerações Finais	137
7.1	Perspectivas futuras	144
	Anexo I	146
	Anexo II	148
	Anexo III	152
	Anexo IV	155
	Referências	156

LISTA DE FIGURAS

1.1	Exemplo de curvas de sobrevida com e sem proporção de longa duração. . .	9
2.1	Organograma das restrições do modelo Generalizado de Longa Duração Exponenciado segundo $g(t; \boldsymbol{\nu} = (\alpha, \beta, \lambda))$ e os valores de $\boldsymbol{\nu}$ e θ	17
2.2	Funções de risco (à esquerda) e de sobrevida (à direita) com $\alpha = 0, 2, \beta = 0, 5, \theta = 0, 3, \lambda = 3$ e diferentes valores de p	19
2.3	Funções de risco (à esquerda) e de sobrevida (à direita) com $\theta = 0, 3, \lambda = 3, p = 0, 5$ e diferentes valores de α e β	20
2.4	Funções de risco (à esquerda) e de sobrevida (à direita) com $\alpha = 0, 5, \beta = 2, p = 0, 5$ e diferentes valores de λ e θ	21
3.1	Exemplo da construção de IC perfilado.	30
3.2	Exemplos de curvaturas para gráfico TTT.	35
3.3	Exemplos de Função de Risco (à esquerda) e Gráfico TTT (à direita) para valores variados de λ (a) e θ (b)	38
4.1	Funções de risco $h(t)$ de acordo com as formas Unimodal (a), Pseudo-U I (b), Decrescente (c) e Pseudo-U II (d) para $p = 0,9$ (linha cheia) e $p = 0,5$ (linha tracejada)	47
4.2	Funções de risco (à esquerda) e sobrevida (à direita) para Caso 1(a), Caso 2(b), Caso 3(c) e Caso 4(d).	49
4.3	PC para o IC <i>Original</i> para os parâmetros α (a), β (b), λ (c) e p (d) do modelo WMLD com risco Unimodal, Pseudo-U I, Decrescente e Pseudo-U II.	55
4.4	PC para o IC <i>Transformado</i> para os parâmetros α (a), β (b), λ (c) e p (d) do modelo WMLD com risco Unimodal, Pseudo-U I, Decrescente e Pseudo-U II.	57
4.5	PC para o IC BNPar para os parâmetros α (a), β (b), λ (c) e p (d) do modelo WMLD com risco Unimodal, Pseudo-U I, Decrescente e Pseudo-U II.	61

4.6	PC para o IC BPar para os parâmetros α (a), β (b), λ (c) e p (d) do modelo WMLD com risco Unimodal, Pseudo-U I, Decrescente e Pseudo-U II.	65
4.7	Curva ERV padronizada para α (a), β (b), λ (c) e p (d) para uma amostra de tamanho $n = 50$ (à esquerda) e $n=300$ (à direita) com risco Unimodal e $p = 0,90$	67
4.8	Curva ERV padronizada para α (a), β (b), λ e p para uma amostra de tamanho $n = 50$ (à esquerda) e $n=300$ (à direita) com risco Pseudo-U II $p = 0,90$. . .	68
4.9	Frequência percentual de amostras em que AIC (a), BIC(b) e TRV(c) indicavam a escolha do modelo WMLD para diferentes valores de λ , $p = 0,9$ (à esquerda), $p = 0,5$ (centro) e $p = 0,3$ (à direita). As linha horizontais indicam os percentuais de 5% e 80%.	70
5.1	Funções de risco $h(t)$ de acordo com as situações simuladas do modelo WMELD para $p = 0,9$ (linha cheia) e $p = 0,5$ (linha tracejada).	80
5.2	PC para o IC Assintótico <i>Original</i> para os parâmetros α (a), β (b) e λ (c) do modelo WMELD com risco Unimodal, Pseudo-U I e II.	84
5.3	PC para o IC Assintótico <i>Original</i> para os parâmetros p (a) e θ (b) do modelo WMELD com risco Unimodal, Pseudo-U I e II.	85
5.4	PC para o IC Assintótico <i>Transformado</i> para os parâmetros α (a), β (b) e λ (c) do modelo WMELD com risco Unimodal, Pseudo-U I e II.	87
5.5	PC para o IC Assintótico <i>Transformado</i> para os parâmetros p (a) e θ (b) do modelo WMELD com risco Unimodal, Pseudo-U I e II.	88
5.6	PC para o IC percentil BNPar para os parâmetros α (a), β (b) e λ (c) do modelo WMELD com risco Unimodal, Pseudo-U I e II.	92
5.7	PC para o IC percentil BNPar para os parâmetros p (a) e θ (b) do modelo WMELD com risco Unimodal, Pseudo-U I e II.	93
5.8	PC para o IC percentil BPar para os parâmetros α (a), β (b) e λ (c) do modelo WMELD com risco Unimodal, Pseudo-U I e II.	97
5.9	PC para o IC percentil BPar para os parâmetros p (a) e θ (b) do modelo WMELD com risco Unimodal, Pseudo-U I e II.	98
5.10	Frequência percentual de amostras em que AIC (a), BIC(b) e TRV(c) indicavam a escolha do modelo WMELD para diferentes valores de θ , $p = 0,9$ (à esquerda), $p = 0,5$ (centro) e $p = 0,3$ (à direita). As linha horizontais indicam os percentuais de 5% e 80%.	100
6.1	Gráficos de Kaplan Meier (a) e TTT (b) para amostra global.	107
6.2	Gráficos de Kaplan Meier para amostra global por Ano de diagnóstico (a), Estadiamento clínico (b), Quantidade de tratamentos (c) e Faixa etária (d). .	108
6.3	Gráfico TTT por estadiamento clínico.	110
6.4	Gráficos TTT (à esquerda) e de sobrevida (à direita) empíricos e estimados via WMELD (a,b) e WLD (c,d) - Estadiamento I.	112

6.5	Gráficos TTT (à esquerda) e de sobrevida (à direita) empíricos e estimados via WMELD (a,b) e WLD (c,d) - Estadiamento II.	114
6.6	Gráficos TTT (à esquerda) e de sobrevida (à direita) empíricos e estimados via WMELD (a,b) e WELD (c,d)- Estadiamento III.	116
6.7	Gráficos TTT (à esquerda) e de sobrevida (à direita) empíricos e estimados via WMELD (a,b) e WELD (c,d) - Estadiamento IV.	118
6.8	Funções de sobrevida estimadas para estadiamento I, II, III e IV.	120
6.9	Funções de risco estimadas para estadiamento I, II, III e IV.	121
6.10	Intervalos de Confiança BPar para o parâmetro p por estadiamento clínico. .	122
6.11	Sobrevida KM por faixa etária nos estadiamentos I (a), II (b), III (c) e IV (d).	123
6.12	Gráficos TTT empírico por faixa etária nos estadiamentos II(a), III(b) e IV(c).	124
6.13	Sobrevida KM e ajustada por faixa etária nos estadiamentos I (a), II(b), III(c) e IV(d).	127
6.14	Sobrevida KM por quantidade de tratamentos nos estadiamentos I (a), II(b), III(c) e IV(d).	130
6.15	Gráficos TTT empírico por quantidade de tratamentos nos estadiamentos II(a), III(b) e IV(c).	131
6.16	Sobrevida KM e ajustada por quantidade de tratamentos nos estadiamentos I (a), II(b), III(c) e IV(d).	133
6.17	Gráfico TTT empírico (linha tracejada) e ajustado (linha cheia) por quantidade de tratamentos nos estadiamentos I(a), II(b), III(c) e IV(d).	134

LISTA DE TABELAS

4.1	Valores de geração dos parâmetros referentes à presença da covariável em cada caso simulado	50
4.2	Vícios das EMV dos parâmetros do modelo WMLD com função de risco Unimodal, Pseudo-U e Decrescente para diferentes tamanhos amostrais e proporções de longa duração	51
4.3	EQM das EMV dos parâmetros do modelo WMLD para função de risco Unimodal, Pseudo-U e Decrescente para diferentes tamanhos amostrais e proporções de longa duração	52
4.4	Custos de estimação dos parâmetros α , β e p na estimação de λ no modelo WMLD para função de risco Unimodal, Pseudo-U e Decrescente para diferentes tamanhos amostrais e proporções de longa duração	52
4.5	PC para IC assintóticos <i>Originais</i> para os parâmetros do modelo WMLD com função de risco Unimodal, Pseudo-U e Decrescente para diferentes tamanhos amostrais e proporções de longa duração	54
4.6	Amplitudes dos IC assintóticos <i>Originais</i> para os parâmetros do modelo WMLD com função de risco Unimodal, Pseudo-U e Decrescente para diferentes tamanhos amostrais e proporções de longa duração	54
4.7	PC dos IC assintótico <i>Transformados</i> para os parâmetros do modelo WMLD com função de risco Unimodal, Pseudo-U e Decrescente para diferentes tamanhos amostrais e proporções de longa duração	56
4.8	Amplitudes médias dos IC assintóticos <i>Transformados</i> para os parâmetros do modelo WMLD com função de risco Unimodal, Pseudo-U e Decrescente para diferentes tamanhos amostrais e proporções de longa duração	56
4.9	Vícios médios das estimativas BNPar para os parâmetros do modelo WMLD com função de risco Unimodal, Pseudo-U e Decrescente para diferentes tamanhos amostrais e proporções de longa duração	58

4.10	Desvios-padrão médios das estimativas BNPar para os parâmetros do modelo WMLD com função de risco Unimodal, Pseudo-U e Decrescente para diferentes tamanhos amostrais e proporções de longa duração	59
4.11	PC para os IC percentis BNPar para os parâmetros do modelo WMLD com função de risco Unimodal, Pseudo-U e Decrescente para diferentes tamanhos amostrais e proporções de longa duração	60
4.12	Amplitudes médias para os IC percentis BNPar para os parâmetros do modelo WMLD com função de risco Unimodal, Pseudo-U e Decrescente para diferentes tamanhos amostrais e proporções de longa duração	60
4.13	Vícios médios das estimativas BPar para os parâmetros do modelo WMLD com função de risco Unimodal, Pseudo-U e Decrescente para diferentes tamanhos amostrais e proporções de longa duração	62
4.14	Desvios-padrão médios das estimativas BPar para os parâmetros do modelo WMLD com função de risco Unimodal, Pseudo-U e Decrescente para diferentes tamanhos amostrais e proporções de longa duração	63
4.15	PC dos IC percentis BPar para os parâmetros do modelo WMLD com função de risco Unimodal, Pseudo-U e Decrescente para diferentes tamanhos amostrais e proporções de longa duração	64
4.16	Amplitudes médias dos IC percentis BPar para os parâmetros do modelo WMLD com função de risco Unimodal, Pseudo-U e Decrescente para diferentes tamanhos amostrais e proporções de longa duração	64
4.17	Frequência percentual de amostras em que AIC, BIC e TRV indicavam a escolha do modelo WMLD para diferentes valores de λ e p	69
4.18	Vício e EQM dos parâmetros do modelo de regressão WMLD para os Casos 1, 2, 3 e 4 em diferentes tamanhos amostrais ($n=50,100,300$)	72
4.19	Amplitude Média, PC e Percentual de intervalos que não englobam o zero para do IC Assintótico dos parâmetros do Modelo de Regressão WMLD . . .	73
4.20	Vício, desvio-padrão médio, amplitude média, PC e percentual de intervalos que não englobam o zero para IC BNPar com $n=200$	75
4.21	Vício, desvio-padrão médio, amplitude média, PC e percentual de intervalos que não englobam o zero para IC BPar com $n=200$	76
5.1	Vícios das EMV dos parâmetros do modelo WMELD com função de risco Unimodal e Pseudo-U para diferentes tamanhos amostrais e proporções de longa duração	81
5.2	EQM das EMV dos parâmetros do modelo WMELD com função de risco Unimodal e Pseudo-U para diferentes tamanhos amostrais e proporções de longa duração	81

5.3	Custos de estimação de α , β , λ e p na presença de θ no modelo WMELD para função de risco Unimodal e Pseudo-U para diferentes tamanhos amostrais e proporções de longa duração	82
5.4	PC dos IC assintóticos <i>Originais</i> para os parâmetros do modelo WMELD com função de risco Unimodal e Pseudo-U para diferentes tamanhos amostrais e proporções de longa duração	83
5.5	Amplitudes Médias dos IC assintóticos <i>Originais</i> para os parâmetros do modelo WMELD com função de risco com formas Unimodal e Pseudo-U para diferentes tamanhos amostrais e proporções de longa duração	83
5.6	PC dos IC assintóticos <i>Transformados</i> para os parâmetros do modelo WMELD com função de risco Unimodal e Pseudo-U para diferentes tamanhos amostrais e proporções de longa duração	86
5.7	Amplitudes Médias dos IC assintóticos <i>Transformados</i> para os parâmetros do modelo WMELD com função de risco Unimodal e Pseudo-U para diferentes tamanhos amostrais e proporções de longa duração	86
5.8	Vícios médios das estimativas BNPar para os parâmetros do modelo WMELD com função de risco Unimodal e Pseudo-U para diferentes tamanhos amostrais e proporções de longa duração	89
5.9	Desvios-padrão médios das estimativas BNPar para os parâmetros do modelo WMELD com função de risco Unimodal e Pseudo-U para diferentes tamanhos amostrais e proporções de longa duração	90
5.10	PC para IC percentis BNPar para os parâmetros do modelo WMELD com função de risco Unimodal e Pseudo-U para diferentes tamanhos amostrais e proporções de longa duração	91
5.11	Amplitudes Médias para IC percentis BNPar para os parâmetros do modelo WMELD com função de risco Unimodal e Pseudo-U para diferentes tamanhos amostrais e proporções de longa duração	91
5.12	Vícios médios das estimativas BPar para os parâmetros do modelo WMELD com função de risco Unimodal e Pseudo-U para diferentes tamanhos amostrais e proporções de longa duração	94
5.13	Desvios-padrão médio das estimativas BPar para os parâmetros do modelo WMELD com função de risco Unimodal e Pseudo-U para diferentes tamanhos amostrais e proporções de longa duração	95
5.14	PC para IC percentis BPar para o modelo WMELD com função de risco Unimodal e Pseudo-U para diferentes tamanhos amostrais e proporções de longa duração	96
5.15	Amplitude Média para IC percentis BPar para os parâmetros do modelo WMELD com função de risco Unimodal e Pseudo-U para diferentes tamanhos amostrais e proporções de longa duração	96

5.16	Frequência percentual de amostras em que AIC, BIC e TRV indicavam a escolha do modelo WMELD para diferentes valores de θ e p	99
6.1	Frequências absolutas e percentuais para potenciais fatores associados	106
6.2	Distribuição de frequências do tipo de tratamento (Cirurgia, Radioterapia e Quimioterapia) e a quantidade de tratamentos realizados	106
6.3	Estimativa de KM para sobrevida por Ano de diagnóstico, Estadiamento, Quantidade de tratamentos e Faixa etária	109
6.4	EMV, Variância e IC BPar e IC BNPar para os parâmetros, Log verossimilhança e AIC dos modelos WMELD e WLD - Estadiamento I	111
6.5	EMV, Variância e IC BPar e IC BNPar para os parâmetros, Log verossimilhança e AIC dos modelos WMELD e WLD - Estadiamento II	113
6.6	EMV, Variância e IC BPar e IC BNPar para os parâmetros do modelo WMELD e WELD- Estadiamento III	115
6.7	EMV, Variância e IC BPar e IC BNPar para os parâmetros, Log verossimilhança e AIC dos modelos WMELD e WELD - Estadiamento IV	117
6.8	Estimativas pontuais de máxima verossimilhança para os parâmetros do modelo WMELD para estadiamentos I, II, III e IV	119
6.9	Sobrevida estimada em diferentes tempos por estadiamento	119
6.10	Risco estimado em diferentes tempos por estadiamento	121
6.11	Frequência absoluta e percentual de óbitos e não óbitos por faixa etária e estadiamento clínico	123
6.12	EMV, Variância e IC BPar e IC BNPar para os parâmetros dos modelos ajustados por faixa etária nos estadiamentos I, II, III e IV	126
6.13	Sobrevida estimada via modelo WMELD e casos particulares por faixa etária e estadiamento	127
6.14	Risco estimado via modelo WMELD e casos particulares por faixa etária e estadiamento	128
6.15	Frequência absoluta e percentual de óbitos e não óbitos por faixa etária e estadiamento clínico	129
6.16	EMV, Variância e IC bootstrap paramétrico (BP) e não paramétrico (BNP) para os parâmetros dos modelos ajustados por quantidade de tratamentos nos estadiamentos I, II, III e IV	132
6.17	Sobrevida estimada via modelo WMELD e casos particulares por quantidade de tratamentos e estadiamento	135
6.18	Risco estimado via modelo WMELD e casos particulares por quantidade de tratamentos e estadiamento	135

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO: ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA EM ONCOLOGIA

1.1 O câncer de mama

Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) mostram que o câncer de mama é a neoplasia mais incidente em mulheres, representando 25,2% do total de casos de câncer no mundo em 2011. Com aproximadamente 1,67 milhão de casos novos nesse ano, o equivalente à quinta causa de morte por câncer em geral e a causa mais frequente de morte por câncer em mulheres, excetuando-se os tumores de pele não melanoma (IARC et al., 2014).

No Brasil, o câncer de mama também é o mais incidente em mulheres de todas as regiões, exceto na região Norte, onde o câncer do colo do útero ocupa a primeira posição. Estimava-se, por exemplo, que, em 2014, 57.120 casos novos seriam detectados, o que representa uma taxa de incidência de 56,1 casos por 100.000 mulheres (INCA, 2013b).

A taxa de mortalidade por câncer de mama ajustada pela população mundial representa a primeira causa de morte por câncer na população feminina brasileira, com 11,88 óbitos a cada 100.000 mulheres em 2011, sendo que as maiores taxas são observadas nas regiões Sudeste e Sul, com 13,67 e 13,18 óbitos a cada 100.000 mulheres, respectivamente (INCA, 2013a). Nesse ano, do total de óbitos por câncer em mulheres no País, 15,7% ocorreu por câncer de mama (IARC et al., 2014), distribuindo-se de forma homogênea entre as regiões, de forma que a Sudeste (16,7%) e Centro-Oeste (15,6%) são as primeiras, seguidas pelas regiões Sul (15,3%) e Nordeste (14,5%). Ainda com base no estudo da IARC et al. (2014), o Brasil apresenta valores intermediários quando comparado ao padrão mundial de incidência e mortalidade por câncer de mama.

Estudos apontam, ainda, que a sobrevida de mulheres com câncer de mama no Brasil é inferior à observada em países desenvolvidos (INCA, 2013b; COLEMAN et al., 2008). Em 2008, por exemplo, a sobrevida em 5 anos estimada no Brasil foi de 58%, enquanto nos Estados Unidos foi de 84%. Lee et al. (2012) justificam tal disparidade com base no baixo acesso à mamografia, particularmente no sistema público, o qual é muito inferior às diretrizes definidas pelo Ministério da Saúde e ao acesso restrito à radioterapia e outros métodos terapêuticos mais modernos.

A redução nas taxas de incidência e mortalidade está ligada ao reconhecimento de fatores associados ao desenvolvimento de tumores e à ocorrência do óbito ou recidiva, dando embasamento à otimização das campanhas de prevenção e ao aperfeiçoamento na escolha dos programas terapêuticos adotados. Nesse contexto, é importante a realização de estudos que avaliem fatores de risco, de prognóstico e preditivos relacionados à doença.

Fatores de risco podem ser definidos como fatores de natureza ambiental ou hereditária que aumentam a probabilidade do indivíduo adquirir uma determinada enfermidade. Fatores prognósticos são parâmetros mensuráveis que podem ser identificados no diagnóstico da doença ou no momento da cirurgia e são preditores da sobrevivência total ou do tempo livre da doença. Em contrapartida, fatores preditivos são características do paciente que se associam a melhor resposta de determinada terapia (CIANFROCCA; GOLDSTEIN, 2004). Do ponto de vista da progressão do câncer, o conhecimento dos fatores de risco é importante

em níveis de prevenção primária, anteriormente ao desenvolvimento da enfermidade; já o conhecimento dos fatores preditivos e de prognóstico é importante em nível de prevenção secundária e terciária, quando a doença já está instalada, permitindo a identificação de tratamentos adequados a cada paciente (THULER, 2003).

Clark (1994) define três razões principais para o conhecimento de fatores preditivos e de prognóstico. A primeira é identificar pacientes com prognóstico tão satisfatório que tratamentos adicionais não trariam benefícios que justificassem possíveis riscos. A segunda é identificar pacientes com prognóstico ruim o bastante para justificar abordagens terapêuticas mais agressivas. A terceira razão é identificar pacientes em estado intermediário, sujeitos a apresentarem melhor ou pior prognóstico de acordo com a terapia escolhida. O INCA classifica os tratamentos em câncer de mama em duas categorias: de tratamento local e de tratamento sistêmico. Cirurgia e radioterapia são considerados tratamentos locais. Quimioterapia e Hormonioterapia, tratamentos sistêmicos. Tais tratamentos podem ser aplicados isoladamente ou em conjunto, dependendo das características do tumor e da condição da paciente (INCA, 2013a).

O INCA (2013b) apresenta como principais fatores de risco do câncer de mama: idade, consumo de álcool, excesso de peso, sedentarismo, histórico familiar, exposição a radiação ionizante, alta densidade do tecido mamário, assim como fatores relacionados à vida reprodutiva da mulher.

A idade é um dos principais fatores de risco, de modo que a incidência aumenta rapidamente até os 50 anos e em menor velocidade após essa idade (INCA, 2013b; MCPHERSON; STEEL; DIXON, 2000). Em seu artigo de revisão de literatura, Thuler (2003) afirma que, entre 1996 e 2000, 60 a 70% dos casos de câncer de mama em Goiânia, São Paulo e Manaus ocorreram em mulheres com idade entre 40 e 69 anos.

Em relação à vida reprodutiva feminina, o risco é maior para mulheres com menarca precoce e/ou menopausa tardia, o que pode ser explicado pelo maior período de exposição à circulação de estrogênios (VOGEL, 2000). A nuliparidade também é um fator de risco e a amamentação prolongada um fator de proteção.

O histórico familiar aumenta de duas a três vezes o risco, porém apenas 1 em cada 10 mulheres diagnosticadas com câncer de mama tem casos registrados em familiares (INCA, 2013b). Em contrapartida, alimentação saudável e prática de atividade física regular são fatores que diminuem o risco do desenvolvimento da neoplasia, sendo que cerca de 30% dos casos poderiam ser evitados se tais medidas fossem tomadas (INCA, 2013b).

Entre os fatores prognósticos mais conhecidos, estão os definidos no Consenso de St. Gallen em 2007 (GOLDHIRSCH et al., 2007): tamanho do tumor, estadiamento, idade da paciente, status nodal, status dos receptores hormonais e análise da expressão aumentada de HER-2. Abreu e Koifman (2002) e Eisenberg e Koifman (2001) listam ainda fatores como nível socioeconômico, tipo e grau histológico, densidade vascular tumoral e a presença marcadores biológicos, como p53 e catepsina D, por exemplo.

O estadiamento de uma neoplasia maligna é uma forma de avaliar o seu grau de dissemi-

nação, existindo diversas regras para sua classificação, as quais começaram a ser definidas com base na constatação de que as taxas de sobrevida variam quando a doença se restringe ao órgão de origem ou quando se estende a outros órgãos. A classificação mais utilizada é a definida pela União Internacional Contra o Câncer (UICC), chamada de Sistema TNM e que avalia três componentes: extensão do tumor primário, presença de metástase em linfonodos regionais e presença de metástase a distância (SOBIN et al., 2004). Estudos com pacientes atendidos no INCA, por exemplo, mostram que para os tumores da mama a taxa de sobrevida global, em cinco anos, foi de 52%, variando de 100% no estágio zero (carcinoma in situ), 80% no estágio IIa, 70% no estágio IIb, 50% no estágio IIIa, 32% no IIIb, e no estágio IV, de 5% (INCA, 2008).

Alguns autores observaram em seus estudos maiores taxas de sobrevida para pacientes com maiores níveis socioeconômicos e com idade entre 40 e 60 anos. Porém, tais relações muitas vezes são explicadas pelo fato de que mulheres de classes sociais mais altas têm o diagnóstico realizado em estágios menos avançados. O mesmo ocorre quando avaliadas diferentes faixas etárias, de maneira que o melhor prognóstico para mulheres com idade entre 40 e 60 anos pode ser resultado de a faixa etária ser a principal população-alvo dos programas de prevenção (ABREU; KOIFMAN, 2002). Ainda assim, existem estudos que identificam associação entre tais características e a sobrevida em amostras estratificadas por estadiamento (SCHNEIDER; DORSI, 2009; LIEDKE et al., 2014).

Em relação a tipo e grau histológico, carcinoma ductal infiltrante e carcinoma lobular infiltrante são os tipos histológicos mais frequentes, sendo observado um pior prognóstico para pacientes diagnosticadas com carcinoma ductal infiltrante. Já para o grau histológico, o qual mensura a capacidade de metastatização do tumor, ainda é difícil concluir quais alterações são importantes no aumento da sobrevida devido às diversas classificações empregadas nos diferentes estudos (ABREU; KOIFMAN, 2002).

A expressão aumentada do marcador Her-2 (fator de crescimento epidérmico humano) e o status negativo de receptores hormonais de estrogênio se mostram relacionados a um pior prognóstico para pacientes com câncer de mama.

Em razão da diversidade de fatores existentes, pesquisadores têm optado por apresentar modelos preditivos, com o objetivo de sintetizar a estimativa de risco e prognóstico (ABREU; KOIFMAN, 2002). Modelos preditivos são expressões matemáticas que buscam explicar os valores observados de uma variável de interesse, chamada de variável resposta ou dependente, por meio de outras variáveis, chamadas covariáveis ou variáveis independentes.

Sob a ótica da estatística, tanto os fatores de risco como os preditivos e de prognóstico são considerados como covariáveis no modelo, diferenciando-se pela forma com que a variável resposta é definida. Para o estudo de fatores de risco, avalia-se a associação destes fatores com a presença do diagnóstico, o que faz com que a variável resposta seja dicotômica: presença ou ausência do diagnóstico. Já no estudo de fatores preditivos e de prognóstico, é estudada a associação entre tais fatores e a ocorrência de um desfecho indesejado (óbito ou recidiva) ou para o tempo até a ocorrência do desfecho. Nesse caso, a variável resposta pode ser

dicotômica (presença ou ausência de desfecho) ou contínua: tempo entre diagnóstico e óbito ou tempo livre da doença.

Nos casos em que a variável resposta é dicotômica, o modelo de regressão logística é o mais utilizado e permite o cálculo da medida de Razão de Chances para quantificar a associação. Para a modelagem do tempo até a ocorrência, são utilizadas técnicas de análise de sobrevida, as quais têm uma interpretação mais abrangente do ponto de vista prático, visto que permitem avaliar a associação entre os fatores de interesse com a sobrevida e o risco de óbito ao longo do tempo.

Nesse contexto, ainda que diversos fatores associados já tenham sido estudados, avaliações de âmbito regional são importantes, pois permitem explorar possíveis particularidades locais e definir políticas de prevenção e tratamento direcionadas. O Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP -USP), referência no tratamento de diversas doenças, registrou, em 2011 e 2012, taxas de 11,7 e 14,0 internações hospitalares por câncer de mama a cada 10 mil de mulheres, sendo mais de 90% dos diagnósticos de pacientes residentes no estado de São Paulo. Adicionalmente, as taxas de mortalidade na região superaram as apresentadas em todo sudeste, de forma que em 2011 e 2012, respectivamente, foram registrados 16,5 e 23,1 óbitos por 100 mil habitantes.

De acordo com o estabelecido pela Política Nacional de Atenção Oncológica (Portarias nº 3535 de 02/02/1990 e nº 741 de 19/12/2005), no HCFMRP-USP existe um Registro Hospitalar do Câncer (RHC), o qual tem como principal função a coleta de dados de todos os pacientes atendidos no hospital com diagnóstico confirmado de câncer, gerando uma gama de registros de grande valor científico, visto que são registradas características sociodemográficas e clínicas, além de informações sobre o tratamento e seu desfecho. Os registros mantidos pelo RHC são, então, de grande utilidade para a avaliação de fatores associados ao câncer de mama para os pacientes atendidos no HCFMRP-USP.

Com base no que foi exposto, o objetivo desta dissertação é o estudo de um modelo chamado Weibull Modificado Exponenciado de Longa Duração para dados de sobrevivência como ferramenta na estimativa da sobrevida e risco de óbito das pacientes portadoras de neoplasia maligna de mama tratadas em Ribeirão Preto e região, segundo fatores sociodemográficos, biológicos e tratamentos recebidos. Na Seção 1.2 apresentamos considerações gerais sobre o método estatístico a ser utilizado, assim como uma revisão de literatura que dá um cenário geral das semelhanças e diferenças entre o modelo utilizado e outros modelos.

1.2 Análise de sobrevida: Revisão de literatura e considerações sobre o método

A análise de sobrevida estuda, em linhas gerais, o tempo até a ocorrência de determinado evento de interesse e é uma ferramenta estatística muito útil e importante para indicar desempenho de tratamentos em oncologia. No estudo de fatores de prognóstico e preditivos,

o evento de interesse é o óbito ou recidiva de determinada neoplasia, sendo necessário o acompanhamento periódico da condição dos indivíduos em estudo. Para situações em que o acompanhamento é interrompido ou em que o evento não ocorre antes do término do estudo, as técnicas de análise de sobrevida possibilitam a incorporação dos tempos incompletos (censuras) no escopo da análise.

Neste trabalho, consideraremos o processo de censura aleatória, no qual se assume que cada indivíduo tem um tempo de sobrevida T e um tempo de censura C , com T e C variáveis aleatórias contínuas e independentes. Para o i -ésimo indivíduo, é registrado o par de valores (t_i, δ_i) relativos ao tempo observado e à ocorrência ou não de censura, onde

$$t_i = \min(T_i, C_i) \quad (1.1)$$

e, se $T_i > C_i$, temos $\delta_i = 0$, se $T_i \leq C_i$, temos $\delta_i = 1$, ou seja, quando $\delta_i = 0$, ocorreu censura (LAWLESS, 2011).

Nesse cenário, existem duas funções de interesse crucial para o pesquisador, a função de sobrevida, $S(t)$, a qual reflete a probabilidade de um indivíduo não apresentar o evento de interesse até o tempo t , $P(T > t)$, com $0 < t < \infty$, e a função de risco, $h(t)$, que se trata da taxa de falha instantânea em t , dado que o paciente sobreviveu até t . Em termos probabilísticos essas funções são definidas como

$$S(t) = P(T \geq t) \quad (1.2)$$

e

$$h(t) = \lim_{\Delta \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T \leq t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t}, \quad (1.3)$$

de tal forma que

- a função de sobrevida é não crescente;
- $S(0) = 1$;
- $\lim_{t \rightarrow \infty} S(t) = 0$ e
- $S(t) = 1 - F(t)$, onde $F(t)$ é chamada de função distribuição acumulada (FDA)

As funções de sobrevida (1.2) e risco (1.3) se relacionam por meio da função densidade de probabilidade, $f(t)$, a qual mede a probabilidade instantânea em t , de forma que

$$f(t) = h(t)S(t). \quad (1.4)$$

Assim, no contexto em que se objetiva uma estimativa de $S(t)$, o estimador não paramétrico proposto por Kaplan e Meier (1958) (KM) é o mais utilizado em estudos clínicos (COLOSIMO; GIOLO, 2006), uma vez que permite estimação de tempos médio e mediano de sobrevida, assim como a estimativa da sobrevida em tempos que sejam de interesse do

pesquisador, como, por exemplo, a sobrevida estimada em 5 e 10 anos. Porém, o estimador de KM é adequado apenas para comparação de sobrevida em categorias, não podendo ser associada a associação com múltiplas variáveis e com variáveis contínuas. Portanto, o estimador de KM se apresenta limitado quando o objetivo é estudar fatores prognósticos e preditivos, se estiverem definidos como contínuos.

Nesses casos, é comum a utilização de modelos de regressão, paramétricos ou semiparamétricos, nos quais se representa a dependência do tempo de sobrevivência de um determinado indivíduo em relação a determinadas variáveis, ou seja, assume-se que a função de sobrevida (1.2) se comporta de acordo com uma distribuição de probabilidade, de tal forma que um ou mais parâmetros da distribuição sejam função das covariáveis de interesse, caracterizando os modelos de regressão.

Existe uma gama de modelos de regressão que podem ser assumidos, os quais são formulados em classes direcionadas pela sua utilização, interpretação e flexibilidade. Na prática, a consideração de suposições sobre a função de risco e sobrevivência tem sido a estratégia adotada por vários autores, com o intuito de garantir modelos gerais e abrangentes. Dentre os modelos utilizados, pode-se citar o modelo de riscos proporcionais de Cox (PH) (COX et al., 1972), o modelo de tempos de vida acelerados (AFT) (COX et al., 1972; PRENTICE, 1978) e modelos híbridos (PH/AFT) (ETEZADI-AMOLI, 1987; HUTTON; SOLOMON, 1997).

Adicionalmente, a garantia de determinação de propriedades especiais nos modelos de regressão se faz necessária à medida que os dados exigem uma modelagem direcionada, como, por exemplo, uma classe que proporcione acomodar situações nas quais o risco de ocorrência do evento tem forma não monótona, unimodal ou forma de banheira (forma de U). Nesse sentido, modelos mais flexíveis em relação à função de risco e que generalizam a distribuição Weibull foram estudados por Mudholkar e Srivastava (1993), com o modelo Weibull Exponenciado, Xie e Lai (1995), com o modelo Weibull Aditivo, Berger e Sun (1993) e Louzada-Neto (1999), com o modelo Múltiplo Weibull, assim como Xie, Tang e Goh (2002), com o modelo Weibull Estendido, Lai, Xie e Murthy (2003) e Perdoná e Louzada-Neto (2011a) com o modelo Weibull Modificado.

Mais recentemente, distribuições alternativas como a Família "Odd Weibull" (COORAY, 2006), o *novo* modelo Weibull de dois parâmetros (BEBBINGTON; LAI; ZITIKIS, 2007), o modelo log Weibull Generalizado (ORTEGA et al., 2011), a Weibull Inversa Generalizada (GUSMÃO; ORTEGA; CORDEIRO, 2011), a Kumarasawamy Weibull (CORDEIRO; ORTEGA; NADARAJAH, 2010), as distribuições Beta Weibull e Beta Weibull Modificada (LEE; FAMOYE; OLUMOLADE, 2007; SILVA; ORTEGA; CORDEIRO, 2010) e o modelo q-Weibull Generalizado (ASSIS; BORGES; MELO, 2013) foram propostos. Em seu artigo, Pham e Lai (2007) apresentam um compêndio de distribuições derivadas da Weibull, bem como as propriedades que o caracterizam.

Outra propriedade que se tornou necessária aos modelos estatísticos surgiu com os progressivos avanços nos tratamentos em oncologia, obtidos com o objetivo de aumentar a

sobrevida e qualidade de vida do pacientes, de modo que passou a ser mais frequente nos registros de câncer, uma proporção de indivíduos que não experimentam um desfecho ruim, como óbito por câncer ou recidiva, ao final do seguimento, o que não ocorria no passado (OTHUS et al., 2012). Esses indivíduos são chamados, em análise de sobrevida, de imunes ou curados (MALLER; ZHOU, 1996) e, na prática, são tratados como censuras, fazendo com que a função de sobrevida se estabilize em dado valor e não atinja o valor zero. A Figura 1.1 exemplifica a forma da função de sobrevida para dados com e sem pacientes curados.

Figura 1.1: Exemplo de curvas de sobrevida com e sem proporção de longa duração.

Modelos que abrangem esse tipo de registros são chamados de modelos de longa duração ou modelos com fração de cura. Entre as propostas de modelos de longa duração, estão os pioneiros modelos de mistura de Boag (1949) e Berkson e Gage (1952) e o modelo hierárquico proposto por Kuk e Chen (1992) e por Chen, Ibrahim e Sinha (1999). Neste trabalho, consideraremos a abordagem de Berkson e Gage (1952), os quais, motivados pela análise de dados de câncer de mama, propuseram um modelo de mistura, no qual duas populações são consideradas, pacientes curados e não curados, definindo um parâmetro p relativo à proporção de pacientes não curados e, consequentemente, $1 - p$, relativo à proporção de curados. Em termos algébricos, a sobrevida populacional no modelo de Berkson e Gage (BG) para um indivíduo é dada por

$$S_{pop}(t) = pS_0(t) + (1 - p), \quad (1.5)$$

onde $S_0(t)$ representa a sobrevida dos pacientes não curados, para a qual os autores propuseram a distribuição Exponencial.

Em sua definição usual, a função de sobrevida (1.2) tem limite igual a zero quando $t \rightarrow \infty$, ou seja, assume-se que, após um longo período de tempo, todos os indivíduos sofrerão o evento de interesse, o que não ocorre no modelo de BG, no qual $\lim_{t \rightarrow \infty} S_{pop}(t) = 1 - p > 0$, de tal modo que a função de sobrevida populacional (1.5) é uma função de sobrevida imprópria.

Particularmente em relação à estimativa da proporção de curados no modelo de BG, Goldman (1984) apresentou, em sua publicação, um estudo de Monte Carlo para avaliar a precisão da estimativa de p via máxima verossimilhança. Adicionalmente, Maller e Zhou (1992) e Maller e Zhou (1995) propuseram um estimador baseado no estimador de KM e também um teste de hipóteses que assume uma distribuição Quiquadrado degenerada para a estatística-teste, em relação à presença de longa duração.

Baseados no modelo de BG, vários autores propuseram outras distribuições, mais complexas que a Exponencial, para $S_0(t)$. Haybittle (1965) propôs que fosse utilizada a distribuição de Gompertz, já Farewell (1977b) propôs que se utilizasse a distribuição Weibull e apresentou novos estudos comparando os resultados de outros modelos aos resultados do modelo de longa duração Weibull (FAREWELL, 1977a; FAREWELL, 1982; FAREWELL, 1986). Entre as distribuições propostas para $S_0(t)$ mais recentemente, estão a F Generalizada (PENG et al., 1998), Weibull Exponenciada (CANCHO; BOLFAINE, 2001), Exponencial Generalizada (KANNAN et al., 2010), Birnbaum Saunders Geométrica (CANCHO; LOUZADA; BARRIGA, 2012) e a Geométrica Exponencial (ROMAN et al., 2012). Yu e Tiwari (2012) utilizam a mistura das distribuições Lognormal, Loglogística e Weibull em um banco de dados de câncer de cólon.

Adicionalmente, Greenhouse e Wolfe (1984) e Rodrigues et al. (2009) propuseram a utilização de riscos competitivos ao modelo de BG, reescrevendo o modelo de modo que fosse possível observar mais de uma causa que tenha resultado no evento de interesse.

Direcionados pela necessidade de unificação dos modelos de longa duração, Perdoná e Louzada-Neto (2011b) propuseram o Modelo Geral Exponenciado de Longa Duração (GELD), o qual tem função de risco dada por

$$h(t; p, \theta, \boldsymbol{\nu}) = \frac{p\theta^{\frac{\partial[1-g(t;\boldsymbol{\nu})]}{\partial t}}}{1 - p[1 - g(t; \boldsymbol{\nu})]^\theta} [1 - g(t; \boldsymbol{\nu})]^{\theta-1} \quad (1.6)$$

e função de sobrevida dada por

$$S(t; p, \theta, \boldsymbol{\nu}) = 1 - p[1 - g(t; \boldsymbol{\nu})]^\theta, \quad (1.7)$$

onde t é o tempo não negativo de um indivíduo, $g(t; \boldsymbol{\nu})$ é uma função estritamente positiva com a primeira derivada negativa, $\boldsymbol{\nu}$ é o vetor de parâmetros de $g(\cdot)$ e p é o parâmetro relacionado à longa duração, o qual representa a proporção de não imunes.

De acordo com a função $g(t; \boldsymbol{\nu})$ e os valores de p e θ escolhidos, o modelo acomoda uma gama de modelos de sobrevida, dos mais parcimoniosos, como o Modelo de Mistura Exponencial proposto por Berkson e Gage (BERKSON; GAGE, 1952) aos mais complexos, como o Modelo Weibull Modificado Exponenciado de Múltiplos Riscos de Longa Duração (PERDONÁ; LOUZADA-NETO, 2011b), obtido quando $g(t; \boldsymbol{\nu})$ é dada por

$$g(t; \boldsymbol{\nu} = (\alpha, \beta, \lambda, m)) = \exp\left[-\sum_{j=1}^m (\alpha t)^{\beta} e^{\lambda t}\right], \quad (1.8)$$

onde m é o parâmetro relacionado ao número de causas competitivas em estudo.

A generalidade do modelo GELD (1.6) é refletida na diversidade de formas de risco possíveis, permitindo formas de risco monótonas (constante, crescente e decrescente) e não monótonas (Unimodal, Banheira e Pseudo-U). Entre os casos particulares do modelo GELD (1.6), está o modelo Weibull Modificado Exponenciado de Longa duração, que é objeto de estudo desta dissertação e é obtido quando $m = 1$ em (1.8), resultado em

$$g(t; \boldsymbol{\nu} = (\alpha, \beta, \lambda)) = \exp[-(\alpha t)^{\beta} e^{\lambda t}]. \quad (1.9)$$

Com o objetivo de captar outras propriedades e possíveis fontes de heterogeneidade, métodos alternativos foram conjugados aos modelos de longa duração. Aalen (1988), Halloran, Longini e Struchiner (1996), Price e Manatunga (2001) propuseram a utilização do componente de fragilidade no modelo e, posteriormente, Chatterjee e Shih (2001), Wienke, Lichtenstein e Yashin (2003) estenderam a proposta para o caso de tempos bivariados. Em estudo recente, Rondeau et al. (2013) apresentam aplicações do modelo de longa duração com fragilidade a dados de câncer de mama e colo-retal, assim como Gonzales, Tomazella e Taconelli (2013), os quais consideram o termo de fragilidade na presença de covariáveis. Yu e Peng (2008) estudam o modelo com tempos multivariados. Gamel et al. (2000) e Yu et al. (2004) apresentaram o modelo de longa duração no âmbito de censura intervalar.

1.3 Estrutura da dissertação

Nesta dissertação de mestrado, o modelo Weibull Modificado Exponenciado de Longa Duração (WMELD) - caso particular do modelo GELD (1.6) - será considerado com o objetivo de estudar a sobrevida de pacientes com câncer de mama, tendo em vista suas propriedades, principalmente no que se refere à estimação da proporção de pacientes imunes e da flexibilidade da função de risco. Estudos serão direcionados na avaliação dos métodos de inferência pontual e intervalar, seleção de modelos e métodos gráficos para avaliação de qualidade do ajuste.

No Capítulo 2, o modelo WMELD é apresentado e suas características do ponto de vista da forma da função de risco, sobrevida e casos particulares são descritas. No Capítulo 3, são apresentados os procedimentos de inferência para estimação pontual via método de Máxima Verossimilhança e intervalar por meio de teoria assintótica, reamostragem bootstrap e verossimilhança perfilada nos cenários com e sem covariáveis. São apresentados também métodos para seleção de modelos e avaliação de qualidade de ajuste.

A fim de avaliar as propriedades dos procedimentos de inferência, no Capítulo 4 são descritos os métodos para geração de amostras com distribuição WMELD. Ainda no Capítulo

4, são apresentados resultados de estudos de simulação com e sem a presença de covariáveis para o caso particular do modelo WMELD, quando $\theta = 1$. No Capítulo 5, são expostos resultados de estudos de simulação para o modelo WMELD, quando $\theta \neq 1$.

Por fim, no Capítulo 6, são abordados resultados de um estudo de sobrevida de pacientes com diagnóstico de câncer de mama atendidas no HCFMRP-USP entre 2000 e 2010. Neste capítulo, é exposto um panorama da sobrevida das pacientes utilizando os métodos estatísticos apresentados nos capítulos iniciais que obtiveram melhores resultados nos estudos de simulação.

CAPÍTULO 2

MODELO WEIBULL MODIFICADO
EXPONENCIADO DE LONGA DURAÇÃO

2.1 O Modelo Weibull Modificado Exponenciado de Longa Duração (WMELD)

Seguindo as definições da Seção 1.2 e o modelo GELD (1.6), quando $g(\cdot)$ é definida pela expressão (1.9), o modelo Weibull Modificado Exponenciado de Longa Duração (WMELD) é dado por

$$h(t, p, \theta, \boldsymbol{\nu}) = \frac{p\theta\alpha t^\beta \left(\frac{\beta}{t} + \lambda\right) \exp(-\alpha t^\beta e^{\lambda t} + \lambda t) [1 - \exp(-\alpha t^\beta e^{\lambda t})]^{\theta-1}}{1 - p \{1 - \exp[-\alpha t^\beta e^{\lambda t}]\}^\theta}, \quad (2.1)$$

com $t > 0$ e as funções de densidade e sobrevida dadas por

$$f(t, p, \theta, \boldsymbol{\nu}) = p\theta\alpha t^\beta \left(\frac{\beta}{t} + \lambda\right) \exp(-\alpha t^\beta e^{\lambda t} + \lambda t) [1 - \exp(-\alpha t^\beta e^{\lambda t})]^{\theta-1} \quad (2.2)$$

e

$$S(t, p, \theta, \boldsymbol{\nu}) = 1 - p \{1 - \exp[-\alpha t^\beta e^{\lambda t}]\}^\theta, \quad (2.3)$$

onde $\boldsymbol{\nu} = (\alpha, \lambda, \beta)$, com $\alpha > 0$, $\lambda > 0$, $\beta > 0$, $\theta > 0$ e $0 < p < 1$.

Consequentemente, a Função Distribuição Acumulada (FDA) é dada por

$$F(t, p, \theta, \boldsymbol{\nu}) = 1 - S(t, p, \theta, \boldsymbol{\nu}). \quad (2.4)$$

Proposição: A função Quantílica do modelo WMELD, obtida pela inversão da FDA (2.4), é dada por

$$Q(u, p, \theta, \boldsymbol{\nu}) = \frac{\beta}{\lambda} W \left(\frac{\lambda \left\{ -\alpha^{-1} \log \left[1 - \left(\frac{u}{p} \right)^{\frac{1}{\theta}} \right] \right\}^{\frac{1}{\beta}}}{\beta} \right), \quad (2.5)$$

onde $u \in (0, p)$ representa o quantil de interesse, $\lambda > 0$ e $W(\cdot)$, a função W de Lambert (CORLESS et al., 1996), a qual é definida como a função que satisfaz

$$W(z)e^{W(z)} = z. \quad (2.6)$$

Para $\lambda = 0$, a função Quantílica é dada por

$$Q(u, p, \theta, \boldsymbol{\nu}) = \left\{ -\alpha^{-1} \log \left[1 - \left(\frac{u}{p} \right)^{\frac{1}{\theta}} \right] \right\}^{\frac{1}{\beta}} \quad (2.7)$$

Prova: A FDA do modelo Weibull Modificado Exponenciado de Longa Duração, é dada por

$$F(t, p, \theta, \nu) = p \{1 - \exp[-\alpha t^\beta e^{\lambda t}]\}^\theta, \quad (2.8)$$

chamando $F(t, p, \theta, \nu) = u$, temos:

$$\begin{aligned} u &= p \{1 - \exp[-\alpha t^\beta e^{\lambda t}]\}^\theta \\ 1 - \left(\frac{u}{p}\right)^{\frac{1}{\theta}} &= \exp[-\alpha t^\beta e^{\lambda t}] \\ \left\{-\alpha^{-1} \log \left[1 - \left(\frac{u}{p}\right)^{\frac{1}{\theta}}\right]\right\}^{\frac{1}{\beta}} &= t e^{\frac{\lambda}{\beta} t} \\ A(u) &= t e^{\frac{\lambda}{\beta} t} \\ \frac{\lambda}{\beta} A(u) &= \frac{\lambda}{\beta} t e^{\frac{\lambda}{\beta} t} \end{aligned}$$

onde $A(u) = \left\{-\alpha^{-1} \log \left[1 - \left(\frac{u}{p}\right)^{\frac{1}{\theta}}\right]\right\}^{\frac{1}{\beta}}.$

Assim, com base em (2.6), se $\lambda > 0$:

$$t = \frac{\beta W(\frac{\lambda A(u)}{\beta})}{\lambda} = \frac{\beta}{\lambda} W\left(\frac{\lambda \left\{-\alpha^{-1} \log \left[1 - \left(\frac{u}{p}\right)^{\frac{1}{\theta}}\right]\right\}^{\frac{1}{\beta}}}{\beta}\right), \quad (2.9)$$

e, se $\lambda = 0$:

$$t e^0 = t = A(u) = \left\{-\alpha^{-1} \log \left[1 - \left(\frac{u}{p}\right)^{\frac{1}{\theta}}\right]\right\}^{\frac{1}{\beta}} \quad (2.10)$$

c.q.d.

A função quantílica (2.5) tem como finalidade a obtenção dos quantis do modelo WMELD, além de ter grande utilidade na geração de amostras com distribuição WMELD, como será detalhado no Capítulo 4.

A Figura 2.1 apresenta um organograma da família do modelo GELD (1.6) de acordo com particularizações nos parâmetros θ , λ , β e m em (1.8). Na primeira coluna do organograma são apresentadas as particularizações da função $g(\cdot)$, nas outras duas colunas são apresentados os modelos não exponenciados (coluna central) e os modelos exponenciados (terceira coluna). O modelo WMELD (2.1) é apresentado na segunda linha e terceira coluna do organograma.

Figura 2.1: Organograma das restrições do modelo Generalizado de Longa Duração Exponenciado segundo $g(t; \nu = (\alpha, \beta, \lambda))$ e os valores de ν e θ .

A partir da Figura 2.1 observa-se a variedade de modelos que podem ser obtidos do modelo geral (1.6); entre eles o modelo Weibull Modificado de Longa Duração (WMLD) (PERDONÁ; LOUZADA-NETO, 2011b), com $\theta = 1$ e $m = 1$, o modelo Weibull Exponenciado de Longa Duração (WELD), quando $m = 1$ e $\lambda = 0$, o modelo Weibull de Longa Duração (WLD), quando $m = 1$, $\lambda = 0$ e $\theta = 1$, entre outros. Não apresentados na Figura 2.1, os modelos com $p = 1$, ou seja, sem o termo de longa duração, também são casos particulares de modelo GELD (1.6). O modelo WMELD se destaca entre os casos particulares do modelo geral por manter a flexibilidade, do ponto de vista da função de risco e de longa duração, proposta quando da criação da classe geral (1.6), o que pode ser exemplificado na Figuras 2.2, 2.3 e 2.4. Não obstante, o modelo possibilita a obtenção de um algoritmo único que particulariza vários outros modelos.

2.2 Características do Modelo WMELD : Interpretação dos parâmetros segundo o comportamento da função de risco

Uma das principais características do modelo WMELD (2.1) diz respeito a sua flexibilidade quanto à forma da função de risco. Para o caso particular no qual se assume que $\lambda = 0$ e $p = 1$ na equação (2.1), o Modelo Weibull Exponenciado, por exemplo, Mudholkar e Srivastava (1993) definem quais combinações dos parâmetros θ e β resultam em risco com forma de banheira, unimodal, crescente e decrescente. Até o presente momento, não foram publicados estudos que definam quais combinações dos parâmetros WMELD resultam nas possíveis formas da função de risco, o que é plausível, dada a complexidade do modelo. Nesta seção, os parâmetros do modelo são apresentados do ponto de vista prático, com objetivo de facilitar a interpretação dos mesmos.

A Figura 2.2 apresenta exemplos de função de risco e sobrevida para diferentes valores de p . O parâmetro p informa a proporção de indivíduos não curados, de modo que é possível notar que, em determinado tempo t , a curva de sobrevida se estabiliza, indicando que a proporção de indivíduos que não sofrerão o evento de interesse é igual a $1 - p$. O parâmetro p também tem atuação na função de risco, de tal forma que, para $p \neq 1$, a função de risco é necessariamente decrescente no intervalo (t^*, ∞) , para algum t^* , ou seja, em algum momento o risco vai a zero, fazendo com que não sejam observados mais eventos. O que pode ser demonstrado, obtendo a função de densidade de probabilidade populacional a partir da derivação da função de sobrevida populacional (1.5), como segue:

$$f_{pop}(t) = -\frac{S_{pop}(t)}{dt} = pf_0(t), \quad (2.11)$$

de maneira que a função de risco populacional pode ser escrita em função da sobrevida e risco dos não imunes, tal que

$$h_{pop}(t) = -\frac{f_{pop}(t)}{S_{pop}(t)} = \frac{pf_0(t)}{1-p+pS_0(t)} \quad (2.12)$$

e, aplicando limite à função de risco $h_{pop}(t)$ (2.12), temos

$$\lim_{t \rightarrow \infty} h_{pop}(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{pf_0(t)}{1-p+pS_0(t)} = p \frac{\lim_{t \rightarrow \infty} (f_0(t))}{\lim_{t \rightarrow \infty} (1-p+pS_0(t))} = \left(\frac{p}{1-p}\right) \lim_{t \rightarrow \infty} f_0(t) = 0. \quad (2.13)$$

Assim, se $p \neq 1$, o risco se aproxima de zero para tempos maiores, o que comprova que, nesse caso, a função de risco é necessariamente decrescente a partir de algum valor de t^* . Do ponto de vista prático, a propriedade demonstrada acima viabiliza a existência de uma forma de risco que, neste trabalho, chamaremos de Pseudo-U e caracteriza o risco inicialmente decrescente, passando para crescente e que, por fim, volta a ser decrescente.

Figura 2.2: Funções de risco (à esquerda) e de sobrevida (à direita) com $\alpha = 0,2$, $\beta = 0,5$, $\theta = 0,3$, $\lambda = 3$ e diferentes valores de p .

A Figura 2.3 apresenta as curvas de risco e sobrevida em termos da variação de β e α . Quanto maior o valor de β e menor o valor de α , maiores os tempos de sobrevida, isto indica que, ao compararmos dois grupos em relação a esses parâmetros, aquele que apresentar maior valor de β e menor valor de α , tem também tempos medianos maiores, ou seja, maior sobrevida.

A Figura 2.4 apresenta as funções de sobrevida e risco para diferentes valores de λ e θ . Tais parâmetros atuam como calibradores do risco, pois a medida que λ e θ aumentam, o risco também aumenta. Do ponto de vista da função de sobrevida, o aumento dos valores de λ e θ leva a um decaimento mais acelerado da sobrevida.

Com base nas Figuras 2.3 e 2.4, é possível notar, ainda, que há uma ação conjunta dos parâmetros β , λ e θ , na forma da função de risco. De forma que, conforme os valores desses parâmetros aumentam, a função de risco passa de Decrescente para Pseudo-U e Unimodal.

Portanto, os parâmetros α , β e p levam, principalmente, informações sobre o tempo de vida, sendo que valores maiores para β e menores de α e p refletem em aumento do tempo mediano de vida. Já os parâmetros λ e θ , conjuntamente com o parâmetro β , carregam informação sobre a dinâmica no processo de ocorrência de óbitos ao longo do tempo, isto é, implicam a mudança da forma da função de risco.

Figura 2.3: Funções de risco (à esquerda) e de sobrevida (à direita) com $\theta = 0,3$, $\lambda = 3$, $p = 0,5$ e diferentes valores de α e β .

Figura 2.4: Funções de risco (à esquerda) e de sobrevivência (à direita) com $\alpha = 0,5$, $\beta = 2$, $p = 0,5$ e diferentes valores de λ e θ .

CAPÍTULO 3

PROCEDIMENTOS DE INFERÊNCIA

A utilização do modelo WMELD e de seus casos particulares no estudo de fatores associados ao risco de óbito e à sobrevida de pacientes com diagnóstico de câncer de mama é realizada com base em estimativas dos parâmetros dos modelos, as quais permitem inferir sobre os valores da sobrevida e do risco ao longo do tempo. Tais estimativas podem ser feitas de maneira pontual e intervalar. Adicionalmente, é necessário ter subsídios para avaliar qual modelo é o que melhor representa a sobrevida das mulheres, ou seja, se é melhor optar pelo modelo completo ou por um de seus casos particulares. Do ponto de vista matemático, para o modelo WMELD, responder a essa questão representa avaliar se $\theta = 1$, $\lambda = 0$ e $p = 1$, o que significa comparar o modelo completo com os modelos WMLD, WELD e WME, respectivamente. Nesse sentido, o pesquisador pode lançar mão de testes de hipóteses, critérios de seleção de modelos e técnicas gráficas que quantifiquem as evidências a favor ou contra determinado modelo. Este capítulo é desenvolvido em torno dos métodos de inferência para o modelo WMELD.

Inicialmente, na Seção 3.1, apresentamos o método de estimação pontual via Máxima Verossimilhança (MV). Para estimação intervalar, são abordados, na Seção 3.2, métodos para construção de intervalos de confiança via teoria assintótica, reamostragem bootstrap e verossimilhança perfilada. Na Seção 3.3, são expostos os conceitos para estimação do modelo WMELD na presença de covariáveis. A seção 3.4 contempla os métodos utilizados para seleção de modelos e avaliação de qualidade de ajuste. Por fim, na seção 3.5, são apresentados os conceitos das medidas utilizadas para avaliar as propriedades dos estimadores pontuais e intervalares.

3.1 Estimação Pontual via Método da Máxima Verossimilhança

Considere uma amostra aleatória composta dos tempos de n indivíduos independentes, como definido na seção 1.2, registrados aos pares $(t_1, \delta_1), \dots, (t_n, \delta_n)$, onde $t_i = \min(T_i, C_i)$ e δ_i , uma variável dicotômica indicadora de censura aleatória com os T_i provenientes de uma distribuição WMELD; nessas condições, a verossimilhança é dada por

$$L(\mathbf{t}, \boldsymbol{\gamma}) = \prod_{i=1}^n f(t_i; \boldsymbol{\gamma})^{\delta_i} S(t_i; \boldsymbol{\gamma})^{1-\delta_i} = \prod_{i=1}^n h(t_i; \boldsymbol{\gamma})^{\delta_i} S(t_i; \boldsymbol{\gamma}), \quad (3.1)$$

onde $\boldsymbol{\gamma} = (p, \theta, \alpha, \beta, \lambda, \theta)$ é o vetor de parâmetros.

Substituindo $f(t_i, \boldsymbol{\gamma})$ e $S(t_i, \boldsymbol{\gamma})$ pelas equações apresentadas em (2.2) e (2.3), temos

$$L(\mathbf{t}, \gamma) = \prod_{i=1}^n \left\{ p \theta \alpha t_i^\beta \left(\frac{\beta}{t_i} + \lambda \right) \exp \left(-\alpha t_i^\beta e^{\lambda t_i} + \lambda t_i \right) \left[1 - \exp \left(-\alpha t_i^\beta e^{\lambda t_i} \right) \right]^{\theta-1} \right\}^{\delta_i} \times \left\{ 1 - p \left[1 - \exp \left(-\alpha t_i^\beta e^{\lambda t_i} \right) \right]^\theta \right\}^{1-\delta_i}. \quad (3.2)$$

O método de estimação de máxima verossimilhança é feito pelo cálculo das primeiras derivadas parciais do logaritmo de (3.1), que é dado por

$$l(\mathbf{t}, \gamma) = \sum_{i=1}^n \delta_i \log(h(t_i; \gamma)) + \log(S(t_i; \gamma)) = \sum_{i=1}^n \delta_i \log(h(t_i; \gamma)) - H(t_i; \gamma), \quad (3.3)$$

onde $H(t_i) = \int_0^{t_i} h(x, \gamma) dx$.

Substituindo $h(t_i, \gamma)$ pela expressão (2.1), temos

$$l(\mathbf{t}, \gamma) = \sum_{i=1}^n \delta_i \left\{ \log \left[p \theta \alpha t_i^\beta \left(\frac{\beta}{t_i} + \lambda \right) \exp \left(-\alpha t_i^\beta e^{\lambda t_i} + \lambda t_i \right) \left[1 - \exp \left(-\alpha t_i^\beta e^{\lambda t_i} \right) \right]^{\theta-1} \right] \right\} - \sum_{i=1}^n (1 - \delta_i) \left\{ \log \left\{ 1 - p \left[1 - \exp \left(-\alpha t_i^\beta e^{\lambda t_i} \right) \right]^\theta \right\} \right\} \quad (3.4)$$

As estimativas de máxima verossimilhança (EMV) são as raízes das derivadas parciais de (3.3), obtidas pela resolução do sistema de equações formado por tais derivadas. No caso do modelo WMELD, devem-se utilizar métodos iterativos para a maximização da log verossimilhança devido à dificuldade inerente a sua resolução algébrica.

Além da estimativa pontual dos parâmetros, o conhecimento sobre a variabilidade dos mesmos é importante para a construção de intervalos de confiança e para testes de hipótese baseados na teoria assintótica. Assim, a matriz de variâncias é obtida pela inversão Matriz de Informação de Fisher, $I(\gamma) = -E(\nabla^2(\gamma))$, onde

$$\nabla^2(\gamma) = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 l(\mathbf{t}, \gamma)}{\partial \alpha^2} & \frac{\partial^2 l(\mathbf{t}, \gamma)}{\partial \alpha \beta} & \frac{\partial^2 l(\mathbf{t}, \gamma)}{\partial \alpha \lambda} & \frac{\partial^2 l(\mathbf{t}, \gamma)}{\partial \alpha p} & \frac{\partial^2 l(\mathbf{t}, \gamma)}{\partial \alpha \theta} \\ \frac{\partial^2 l(\mathbf{t}, \gamma)}{\partial \beta^2} & \frac{\partial^2 l(\mathbf{t}, \gamma)}{\partial \beta \lambda} & \frac{\partial^2 l(\mathbf{t}, \gamma)}{\partial \beta p} & \frac{\partial^2 l(\mathbf{t}, \gamma)}{\partial \beta \theta} & \frac{\partial^2 l(\mathbf{t}, \gamma)}{\partial \lambda \theta} \\ \frac{\partial^2 l(\mathbf{t}, \gamma)}{\partial \lambda^2} & \frac{\partial^2 l(\mathbf{t}, \gamma)}{\partial \lambda p} & \frac{\partial^2 l(\mathbf{t}, \gamma)}{\partial \lambda \theta} & \frac{\partial^2 l(\mathbf{t}, \gamma)}{\partial p^2} & \frac{\partial^2 l(\mathbf{t}, \gamma)}{\partial p \theta} \\ \frac{\partial^2 l(\mathbf{t}, \gamma)}{\partial p^2} & \frac{\partial^2 l(\mathbf{t}, \gamma)}{\partial p \theta} & \frac{\partial^2 l(\mathbf{t}, \gamma)}{\partial \theta^2} & \frac{\partial^2 l(\mathbf{t}, \gamma)}{\partial \theta^2} & \frac{\partial^2 l(\mathbf{t}, \gamma)}{\partial \theta^2} \end{pmatrix}. \quad (3.5)$$

Não é trivial obter algebricamente $I(\gamma)$, podendo-se utilizar a matriz Hessiana, a qual é um estimador consistente para a matriz $I(\gamma)$ e pode ser obtida a partir dos dados por

métodos iterativos. Assim, para obter estimativas de $\hat{\gamma}$ e da matriz Hessiana, adotaremos o método de otimização de Nelder e Mead (1965), disponível na rotina *optim* do software R. As derivadas parciais de primeira e segunda ordem de (3.4) são apresentadas nos Anexos I e II, respectivamente.

3.2 Estimação intervalar

3.2.1 Intervalo de Confiança Assintótico

Considerando a teoria assintótica, podemos assumir que, para um parâmetro ξ qualquer, a distribuição assintótica de $\frac{\hat{\xi} - \xi}{\sqrt{Var(\hat{\xi})}}$ pode ser aproximada para uma Normal padrão, dessa forma, um intervalo de confiança (IC) com nível de significância $v\%$ é dado por

$$\hat{\xi} \pm z_{1-v} \sqrt{Var(\hat{\xi})}, \quad (3.6)$$

onde z_{1-v} representa o quantil $1 - v$ da distribuição Normal Padrão.

Tal aproximação apresenta limitações práticas quando o espaço paramétrico é limitado, como no caso do modelo WMELD, onde α e $\theta > 0$, β e $\lambda \geq 0$ e $0 \leq p \leq 1$. Dessa forma é possível considerar transformações nos parâmetros para que a aproximação normal seja mais adequada.

Para os parâmetros positivos $(\alpha, \lambda, \beta, \theta)$, utilizando a transformação logarítmica (NG, 2005), tem-se

$$\frac{\log(\hat{\alpha}) - \log(\alpha)}{\sqrt{Var(\log(\hat{\alpha}))}} \sim N(0, 1), \quad (3.7)$$

obtendo o IC para $\log(\hat{\alpha})$,

$$\log(\hat{\alpha}) \pm z_{1-v} \sqrt{Var(\log(\hat{\alpha}))} \quad (3.8)$$

e, isolando α , temos o IC para α , dado por

$$\left[\frac{\hat{\alpha}}{\exp\{z_{1-v} \sqrt{Var(\log(\hat{\alpha}))}\}}; \hat{\alpha} \exp\{z_{1-v} \sqrt{Var(\log(\hat{\alpha}))}\} \right], \quad (3.9)$$

onde a variância de $\log(\alpha)$ pode ser calculada, com base no método delta (OEHLERT, 1992), utilizando a equação

$$Var(\log(\alpha)) = Var(\alpha)(\log(\alpha'))^2 = \frac{Var(\alpha)}{\alpha^2}. \quad (3.10)$$

Analogamente, podem ser definidos os intervalos para β , λ e θ .

O IC para o parâmetro relacionado à longa duração pode ser definido considerando a

aproximação para a transformação logito, ou seja,

$$\frac{\text{logito}(\hat{p}) - \text{logito}(p)}{\sqrt{\text{Var}(\text{logito}(\hat{p}))}} \sim N(0, 1), \quad (3.11)$$

onde a função logito é dada por

$$\text{logito}(p) = \log\left(\frac{p}{1-p}\right). \quad (3.12)$$

Assim, isolando p , temos o IC, com nível de significância $v\%$, para p , dado por

$$\left[\left(\frac{(1-\hat{p})}{\hat{p}} e^{z_{1-v}\sqrt{\text{Var}(\text{logito}(\hat{p}))}} + 1 \right)^{-1}; \left(\frac{(1-\hat{p})}{\hat{p}} \frac{1}{e^{z_{1-v}\sqrt{\text{Var}(\text{logito}(\hat{p}))}}} + 1 \right)^{-1} \right], \quad (3.13)$$

onde a variância de $\text{logito}(p)$ pode ser calculada, com base no método delta, utilizando a equação

$$\text{Var}(\text{logito}(p)) = \text{Var}(p)(\text{logito}(p)')^2 = \frac{\text{Var}(p)}{(p-p^2)^2}. \quad (3.14)$$

No desenvolvimento dos capítulos que seguem, o intervalo (3.6) será chamado de IC Assintótico *Original* e os intervalos (3.9) e (3.13) serão chamados de IC Assintótico *Transformado*.

3.2.2 Reamostragem e intervalo de confiança percentil bootstrap

O bootstrap é um método de reamostragem computacionalmente intensivo que possibilita inferir e avaliar a precisão de parâmetros simples como a média e desvio-padrão, assim como outros mais complexos e de difícil cálculo. O método é amplamente utilizado para a construção de IC de parâmetros para os quais não se conhece a distribuição amostral, ou seja, que são mais passíveis de erro pela utilização de aproximações, como é o caso do Modelo WMELD.

Seja $(t_1, t_2, \dots, t_n)$ uma amostra aleatória contendo n tempos de sobrevivência disponíveis para análise, como definido em (1.1), com $\delta_i = 1$ para os tempos não censurados e $\delta_i = 0$ para os tempos censurados, $(i = 1, 2, \dots, n)$. O processo de reamostragem bootstrap não paramétrico consiste em sortear, com reposição, n pares a partir da amostra original, repetindo o sorteio R vezes. Já na abordagem de bootstrap paramétrico, assume-se que a distribuição dos dados é conhecida e R amostras de tamanho n são geradas a partir do modelo assumido.

Para dados sabidamente contínuos, a maior diferença entre as abordagens paramétrica e não paramétrica está no caráter discreto que é dado à distribuição estimada via reamostragem. Assim, se houver indícios suficientes para adoção de determinado modelo, resultados mais precisos devem ser obtidos via bootstrap paramétrico (DAVISON; HINKLEY, 1997).

Em ambas as abordagens, paramétrica e não paramétrica, o processo resulta em R amostras de tamanho n e para cada uma dessas amostras devem ser calculados as estimativas de

interesse, chamadas de estimativas bootstrap e denotadas por $(\xi_1^*, \xi_2^*, \dots, \xi_R^*)$.

O IC percentil bootstrap com nível de significância v é obtido por meio do do vetor ordenado de estimativas bootstrap $(\xi_{(1)}^*, \xi_{(2)}^*, \dots, \xi_{(R)}^*)$ e é dado por

$$[\xi_{(Q1)}^*; \xi_{(Q2)}^*], \quad (3.15)$$

onde $Q1 = R \times (\frac{v}{2})$ e $Q2 = R \times (1 - \frac{v}{2})$, são os quantis de interesse (EFRON; TIBSHIRANI, 1986; DAVISON; HINKLEY, 1997).

Na construção do IC percentil, é feita a suposição de que existe alguma transformação de ξ , por exemplo $U = \eta(\xi)$, a qual tem distribuição simétrica e para a qual é possível construir um IC $[u_{(Q1)}^*; u_{(Q2)}^*]$ e, ao fazer a volta da transformação, obtém-se o intervalo (3.15). Na prática não é necessário saber qual é a transformação η utilizada, porém, bons resultados do método dependem de que a transformação seja não viciada e simétrica (DAVISON; HINKLEY, 1997).

No desenvolvimento dos capítulos que seguem, os IC bootstrap paramétrico e não paramétrico serão denominados como BPar e BNPar, respectivamente.

3.2.3 Intervalo de Confiança Perfilado

O IC perfilado tem sua construção baseada na metodologia do Teste de Razão de Verossimilhanças (TRV) (VENZON; MOOLGAVKAR, 1988), no qual a razão de verossimilhanças tende para uma distribuição χ^2 . Suponha-se que temos o interesse em construir o intervalo para o parâmetro α do modelo WMELD; a função de verossimilhança perfilada para um valor fixo, α_0 , é dada por

$$l_{per}(\alpha_0) = \max [l(\alpha_0, \hat{\beta}, \hat{\lambda}, \hat{\theta}, \hat{p})] \quad (3.16)$$

Neste caso, a estatística da razão de verossimilhança (ERV) é dada por

$$w(\alpha_0) = 2 [l_{per}(\hat{\alpha}) - l_{per}(\alpha_0)], \quad (3.17)$$

onde $\hat{\alpha}$ é a estimativa de máxima verossimilhança de α e, de acordo com a teoria assintótica usual, a ERV tem distribuição χ_1^2 . Assim, se estamos testando a hipótese nula $H_0 : \alpha = \alpha_0$, não rejeitamos H_0 a um nível $v\%$ de significância, se

$$l_{per}(\alpha_0) - l_{per}(\hat{\alpha}) \geq -\frac{1}{2}\chi_{1,1-v}^2, \quad (3.18)$$

onde $\chi_{1,1-v}^2$ é o quantil $(1 - v)$ da distribuição χ_1^2 .

Dada a estimativa pontual de máxima verossimilhança, $\hat{\alpha}$, o IC perfilado para α é dado pelos limites α_1 e α_2 , tal que para todo $\alpha_0 \in (\alpha_1, \alpha_2)$ a equação (3.18) é verdadeira. Chamaríamos de ERV padronizada a diferença $l_{per}(\alpha_0) - l_{per}(\hat{\alpha})$.

A Figura 3.1 exemplifica a interpretação gráfica de um IC perfilado para α . No eixo vertical são dispostos os valores da ERV padronizada para diferentes valores de α_0 . Considerando $v = 5\%$, os valores de α_1 e α_2 são aqueles que interceptam a curva da ERV padronizada no valor de $-\frac{1}{2}\chi_{1,1-v}^2 = -1,92$.

Figura 3.1: Exemplo da construção de IC perfilado.

3.3 Estimação pontual e intervalar para o modelo WMELD com covariáveis

Os métodos de inferência apresentados até o momento são utilizados para estimação pontual e intervalar dos parâmetros do modelo WMELD e de seus casos particulares, possibilitando inferir sobre o risco e a sobrevida de uma amostra de maneira global. Nos casos em que um ou mais fatores afetam significativamente a sobrevida e o risco de um paciente, estudos devem ser direcionados de forma a adaptar o modelo a essa informação.

Em pacientes com diagnóstico de câncer de mama, Abreu e Koifman (2002) sugerem que estudos avaliem o efeito na sobrevida de fatores como idade ao diagnóstico, condição dos linfonodos axilares, tamanho do tumor, aspectos histológicos do tumor, marcadores biológicos, entre outros. O estadiamento do tumor no diagnóstico, por exemplo, é um fator prognóstico clássico; estudos com pacientes atendidos no INCA mostram que a taxa de sobrevida global desses pacientes, em cinco anos, foi de 52%, variando de 100% no estágio zero (carcinoma in situ) a 5 % no estágio IV (INCA, 2008). Nesse contexto, é comum lançar mão de modelos de regressão, considerando a presença de covariáveis nos modelos, a fim de aumentar a precisão das estimativas da sobrevida e do risco de acordo com informações

prévias do paciente.

Nesse sentido Yu e Peng (2008) e Ghitany, Maller e Zhou (1994) sugerem que variáveis fortemente associadas à sobrevida após muitos anos de seguimento sejam inseridas no modelo por meio do parâmetro de longa duração. Considerando X e Y covariáveis relacionadas as características de interesse, tal que X afeta a probabilidade de um indivíduo ser imune e Y afeta a sobrevida dos não curados, a sobrevida (1.5) para o i -ésimo indivíduo pode ser escrita como:

$$S_{pop}(t_i|x_i, y_i) = p(x_i)S_0(t|y_i) + (1 - p(x_i)), \quad (3.19)$$

sendo que X e Y podem ser idênticas, representando o contexto em que uma mesma covariável afete a proporção de curados e a sobrevida dos não curados.

Assim, $p(x_i)$ pode ser modelado considerando a função de ligação logito, de tal forma que o parâmetro seja dado por

$$p(x_i) = \frac{e^{p_0 + p_1 x_i}}{1 + e^{p_0 + p_1 x_i}}, \quad (3.20)$$

onde $p_0 \in (-\infty, \infty)$ e $p_1 \in (-\infty, \infty)$ são os parâmetros referentes a presença da covariável em p . Alternativamente a função de ligação logito, outras funções como probito e complemento log-log podem ser consideradas (GONZALES; TOMAZELLA; TACONELLI, 2013).

Para a covariável associada a função de sobrevida dos não curados, Ghitany, Maller e Zhou (1994) propõem que se assuma que o parâmetro de escala, α , seja relacionado à covariável de tal modo que o parâmetro seja dado por

$$\alpha(y_i) = e^{a_0 + a_1 y_i}, \quad (3.21)$$

onde $a_0 \in (-\infty, \infty)$ e $a_1 \in (-\infty, \infty)$ são os parâmetros referentes à presença da covariável em α .

Os autores justificam a escolha das transformações logito (3.20) e logaritmo (3.21) como meio de garantir que α seja positivo e que p seja limitado entre 0 e 1.

Considerando as transformações (3.20) e (3.21) nos parâmetros p e α , as funções de risco 2.1 e sobrevida para o i -ésimo indivíduo podem ser reescritas como

$$h(t_i, x_i, y_i) = \frac{p(x_i)\theta\alpha(y_i)t_i^\beta \left(\frac{\beta}{t} + \lambda\right) \exp(-\alpha(y_i)t^\beta e^{\lambda t} + \lambda t_i) \left[1 - \exp(-\alpha(y_i)t_i^\beta e^{\lambda t_i})\right]^{\theta-1}}{1 - p(x_i) \left\{1 - \exp[-\alpha(y_i)t_i^\beta e^{\lambda t_i}]\right\}^\theta}, \quad (3.22)$$

e

$$S(t_i, x_i, y_i) = 1 - p(x_i) \left\{1 - \exp[-\alpha(y_i)t_i^\beta e^{\lambda t_i}]\right\}^\theta, \quad (3.23)$$

Adicionalmente, a verossimilhança (3.2) pode ser reescrita como

$$L(\mathbf{t}, \boldsymbol{\gamma}^*) = \prod_{i=1}^n \left[p(x_i) \theta \alpha(y_i) t_i^\beta \left(\frac{\beta}{t_i} + \lambda \right) \exp \left(-\alpha(y_i) t_i^\beta e^{\lambda t_i} + \lambda t_i \right) \left[1 - \exp \left(-\alpha(y_i) t_i^\beta e^{\lambda t_i} \right) \right]^{\theta-1} \right]^{\delta_i} \times \left[1 - p(x_i) \left\{ 1 - \exp \left[-\alpha(y_i) t_i^\beta e^{\lambda t_i} \right] \right\}^\theta \right]^{1-\delta_i} \quad (3.24)$$

onde $\boldsymbol{\gamma}^* = (\lambda, \beta, \theta, p_0, p_1, a_0, a_1)$.

Analogamente ao descrito na seção 3.1, o vetor de parâmetros $\boldsymbol{\gamma}^*$ pode ser estimado pelo método de máxima verossimilhança, obtendo as primeiras derivadas parciais de $l(\mathbf{t}, \boldsymbol{\gamma}^*) = \log(L(\mathbf{t}, \boldsymbol{\gamma}^*))$ e igualando a zero para encontrar os valores que maximizam a log verossimilhança.

Para o estudo da variabilidade das estimativas pontuais de máxima verossimilhança, podem ser considerados os métodos estimação intervalar assintótico e bootstrap paramétrico e não paramétrico.

Na abordagem assintótica, a variância dos parâmetros pode ser obtida pela inversão da Informação de Fisher, $I(\boldsymbol{\gamma}) = -E(\nabla^2(\boldsymbol{\gamma}^*))$, onde

$$\nabla^2(\boldsymbol{\gamma}^*) = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 l(\mathbf{t}, \boldsymbol{\gamma}^*)}{\partial \beta^2} & \frac{\partial^2 l(\mathbf{t}, \boldsymbol{\gamma}^*)}{\partial \beta \partial \lambda} & \frac{\partial^2 l(\mathbf{t}, \boldsymbol{\gamma}^*)}{\partial \beta \partial \theta} & \frac{\partial^2 l(\mathbf{t}, \boldsymbol{\gamma}^*)}{\partial \beta \partial p_0} & \frac{\partial^2 l(\mathbf{t}, \boldsymbol{\gamma}^*)}{\partial \beta \partial p_1} & \frac{\partial^2 l(\mathbf{t}, \boldsymbol{\gamma}^*)}{\partial \beta \partial a_0} & \frac{\partial^2 l(\mathbf{t}, \boldsymbol{\gamma}^*)}{\partial \beta \partial a_1} \\ \frac{\partial^2 l(\mathbf{t}, \boldsymbol{\gamma}^*)}{\partial \lambda^2} & \frac{\partial^2 l(\mathbf{t}, \boldsymbol{\gamma}^*)}{\partial \lambda \partial \theta} & \frac{\partial^2 l(\mathbf{t}, \boldsymbol{\gamma}^*)}{\partial \lambda \partial p_0} & \frac{\partial^2 l(\mathbf{t}, \boldsymbol{\gamma}^*)}{\partial \lambda \partial p_1} & \frac{\partial^2 l(\mathbf{t}, \boldsymbol{\gamma}^*)}{\partial \lambda \partial a_0} & \frac{\partial^2 l(\mathbf{t}, \boldsymbol{\gamma}^*)}{\partial \lambda \partial a_1} & \frac{\partial^2 l(\mathbf{t}, \boldsymbol{\gamma}^*)}{\partial \theta \partial a_1} \\ \frac{\partial^2 l(\mathbf{t}, \boldsymbol{\gamma}^*)}{\partial \theta^2} & \frac{\partial^2 l(\mathbf{t}, \boldsymbol{\gamma}^*)}{\partial \theta \partial p_0} & \frac{\partial^2 l(\mathbf{t}, \boldsymbol{\gamma}^*)}{\partial \theta \partial p_1} & \frac{\partial^2 l(\mathbf{t}, \boldsymbol{\gamma}^*)}{\partial \theta \partial a_0} & \frac{\partial^2 l(\mathbf{t}, \boldsymbol{\gamma}^*)}{\partial \theta \partial a_1} & \frac{\partial^2 l(\mathbf{t}, \boldsymbol{\gamma}^*)}{\partial p_0 \partial a_1} & \frac{\partial^2 l(\mathbf{t}, \boldsymbol{\gamma}^*)}{\partial p_1 \partial a_1} \\ \frac{\partial^2 l(\mathbf{t}, \boldsymbol{\gamma}^*)}{\partial p_0^2} & \frac{\partial^2 l(\mathbf{t}, \boldsymbol{\gamma}^*)}{\partial p_0 \partial p_1} & \frac{\partial^2 l(\mathbf{t}, \boldsymbol{\gamma}^*)}{\partial p_0 \partial a_0} & \frac{\partial^2 l(\mathbf{t}, \boldsymbol{\gamma}^*)}{\partial p_0 \partial a_1} & \frac{\partial^2 l(\mathbf{t}, \boldsymbol{\gamma}^*)}{\partial p_1 \partial a_0} & \frac{\partial^2 l(\mathbf{t}, \boldsymbol{\gamma}^*)}{\partial p_1 \partial a_1} & \frac{\partial^2 l(\mathbf{t}, \boldsymbol{\gamma}^*)}{\partial a_0 \partial a_1} \\ \frac{\partial^2 l(\mathbf{t}, \boldsymbol{\gamma}^*)}{\partial p_1^2} & \frac{\partial^2 l(\mathbf{t}, \boldsymbol{\gamma}^*)}{\partial p_1 \partial a_0} & \frac{\partial^2 l(\mathbf{t}, \boldsymbol{\gamma}^*)}{\partial p_1 \partial a_1} & \frac{\partial^2 l(\mathbf{t}, \boldsymbol{\gamma}^*)}{\partial a_0^2} & \frac{\partial^2 l(\mathbf{t}, \boldsymbol{\gamma}^*)}{\partial a_0 \partial a_1} & \frac{\partial^2 l(\mathbf{t}, \boldsymbol{\gamma}^*)}{\partial a_1^2} & \frac{\partial^2 l(\mathbf{t}, \boldsymbol{\gamma}^*)}{\partial a_1^2} \end{pmatrix}. \quad (3.25)$$

As derivadas parciais de primeira e segunda ordem podem ser obtidas de maneira análoga ao contexto apresentado na seção 3.1. De forma que o IC assintótico com nível de significância $v\%$ para o parâmetro p_0 , por exemplo, é dado por

$$\hat{p}_0 \pm z_{1-v} \sqrt{Var(\hat{p}_0)} \quad (3.26)$$

e os IC para p_1, a_0, a_1 são obtidos de maneira análoga.

O processo de reamostragem bootstrap é realizado pelo sorteio sem reposição dos valores $(t_i, \delta_i, x_i, y_i)$ da amostra original no caso do processo não paramétrico, ou pela geração de amostras com valores de geração iguais à estimativa de máxima verossimilhança, $\hat{\boldsymbol{\gamma}}^*$, da amostra original no bootstrap paramétrico. Para cada uma das amostras, são obtidas as estimativas bootstrap, definidas na seção 3.2.2, e o IC percentil é obtido pela equação (3.15).

3.4 Métodos para Seleção de modelos e Avaliação de qualidade de ajuste

3.4.1 Teste de Razão de Verossimilhanças - TRV

Casella e Berger (2002) definem teste de hipóteses como o método de inferência que tem por objetivo decidir qual de duas hipóteses complementares é verdadeira, baseado numa amostra da população. As hipóteses são chamadas de hipótese nula (H_0) e hipótese alternativa (H_1) e, de maneira geral, são definidas por meio de relações de igualdade entre um vetor de parâmetros e um vetor de constantes.

No contexto do modelo WMELD, o interesse pode ser em compará-lo com o modelo WMLD, ou seja, testar a hipótese $H_0 : \theta = 1$ contra $H_1 : \theta \neq 1$, ou com o modelo WELD ($H_0 : \lambda = 0$ contra $H_1 : \lambda \neq 0$). A definição das hipóteses nula e alternativa pode ser estendida para quaisquer dois modelos encaixados que se deseje comparar. Dois modelos são ditos encaixados se um deles pode ser reduzido ao outro quando um ou mais parâmetros são fixados, como ocorre no modelo WMELD e seus casos particulares.

Basicamente, a realização de um teste de hipóteses consiste em definir uma estatística de teste, função do parâmetro de interesse, a ser calculada com base na amostra e delimitar valores dessa estatística, chamados de região de rejeição, para os quais a hipótese nula é rejeitada (CASELLA; BERGER, 2002). São chamadas de tamanho e poder do teste as probabilidades de não incorrer nos erros de tipo I e II, respectivamente, os quais são definidos como

- Erro Tipo I : Rejeitar H_0 , dado que H_0 é verdadeira.
- Erro Tipo II: Não rejeitar H_0 , dado que H_0 é falsa.

Existem diversas estatísticas que podem ser utilizadas nessa estrutura; consideraremos aqui o teste de razão de verossimilhanças (TRV), com nível de significância (ou tamanho) do teste, ν , de 5%.

Nesse sentido, considere uma amostra aleatória composta de n indivíduos independentes, registrados em pares $(t_1, \delta_1), \dots, (t_n, \delta_n)$, como definido na expressão (1.1), com T_i provenientes de uma distribuição WMELD. Nessas condições, a razão de verossimilhanças para um teste de hipóteses com H_0 e H_1 pré-definidas é dada por

$$RV = \frac{\sup_{H_0} L(t, \gamma)}{\sup_{H_1} L(t, \gamma)}, \quad (3.27)$$

onde $\sup_{H_0} L(t, \gamma)$ e $\sup_{H_1} L(t, \gamma)$ são os valores de máximo da verossimilhança (3.2) no cenário das hipóteses nula e alternativa, respectivamente.

Do ponto de vista prático, a razão de verossimilhanças busca medir quão menor é a verossimilhança sob H_0 em relação à verossimilhança sob H_1 , de forma que, quanto mais distante $\sup_{H_0} L(t, \gamma)$ estiver de $\sup_{H_1} L(t, \gamma)$, maiores os indícios a favor de H_1 .

A estatística de teste utilizada para realização do TRV, chamada de *deviance*, é dada por

$$d = -2\log(RV) = -2[\log(\sup_{H_0} L(t, \gamma)) - \log(\sup_{H_1} L(t, \gamma))]. \quad (3.28)$$

Para definição da região de rejeição dos testes referentes aos parâmetros λ e θ , consideraremos que $d \sim \chi^2$ com tantos graus de liberdade quantos parâmetros estejam sendo testados. Assim a rejeição de H_0 , com $v\%$ de significância se dá quando

$$d > \chi_{g,l}^2(1 - v). \quad (3.29)$$

onde g.l. são os grau de liberdade considerados.

3.4.2 Critérios de Akaike (AIC) e de Informação de Bayes (BIC)

Ainda no contexto de seleção de modelos, os critérios AIC (Akaike Information Criterion) e BIC (Bayesian Information Criterion) podem ser utilizados como alternativa ao teste de razão de verossimilhanças. Os critérios AIC e BIC (AKAIKE, 1974; BHAT; KUMAR, 2010; BURNHAM; ANDERSON, 2004), considerando um modelo i qualquer, são calculados da seguinte forma:

$$AIC_i = 2k - 2\log(L_i) \quad (3.30)$$

e

$$BIC_i = k\log(n) - 2\log(L_i), \quad (3.31)$$

onde L_i é a verossimilhança do modelo i , k é a quantidade de parâmetros estimados do modelo e n é o tamanho amostral. Ao comparar dois ou mais modelos, sugere-se que seja escolhido aquele com menores valores de AIC ou BIC.

3.4.3 Avaliação da qualidade de ajuste via TTT plot

A avaliação da qualidade de ajuste modelo via métodos gráficos pode ser feita pela comparação das curvas obtidas com as estimativas de máxima verossimilhança, chamadas aqui de curva ajustada, com as curvas obtidas por métodos não paramétricos, denominadas ao longo do texto de curvas empíricas. Usualmente, é feita a comparação entre a sobrevida ajustada e a sobrevida estimada pelo método de Kaplan Meier, de modo que a curva ajustada que mais se aproxima da curva de Kaplan Meier seja escolhida. Para que a mesma comparação seja feita para a função de risco, métodos que consideram o conceito de Tempo Total em Teste (TTT) (BARLOW; CAMPO, 1975) podem ser utilizados, de forma que quanto maior a proximidade entre as curvas TTT empírica e ajustada, maiores os indícios de qualidade de ajuste.

A estatística TTT para uma distribuição de probabilidade com distribuição acumulada $F(t)$ é dada por

$$H_F^{-1}(u) = \int_0^{Q(u)} (1 - F(t))dt, \quad (3.32)$$

onde $Q(\cdot)$ é a função quantílica e $0 < u < 1$. Do ponto de vista gráfico, a estatística TTT representa a área abaixo da curva de sobrevivência $S(t)$ entre zero e $Q(u)$. Chama-se de estatística TTT escalonada a razão dada por

$$\phi(u) = H_F^{-1}(u)/H_F^{-1}(1), \quad (3.33)$$

que é a razão entre a estatística TTT e a área total abaixo da curva de sobrevivência.

Considerando um banco de dados não censurados, seja $T_{(1)}, T_{(2)}, \dots, T_{(n)}$ os n tempos completos (não censurados) em ordem crescente. A estatística TTT para o i -ésimo tempo completo é dada por

$$TTT_i = \sum_{i=1}^n T_{(i)} + (n - i) * T_{(i)}, \quad (3.34)$$

para $i = 1, 2, \dots, n$, $T_0 = 0$ e a estatística TTT escalonada é dada por

$$\phi_i = TTT_i / TTT_n. \quad (3.35)$$

A Figura 3.2 exibe as possibilidades de forma para o gráfico TTT, que é composto pelos valores de $u_i = \frac{i}{n}$ no eixo horizontal e ϕ_i no eixo vertical. O gráfico TTT apresenta uma diagonal (A) no caso em que a função de risco é constante, uma curva convexa (B) para função de risco decrescente, côncava (C) para função de risco crescente, côncava e depois convexa (E) para risco em forma unimodal e o inverso para risco em forma de banheira.

Figura 3.2: Exemplos de curvaturas para gráfico TTT.

Para a construção do gráfico TTT em amostras censuradas, Sun e Kececloglu (1999) apresentam três métodos que adaptam a estatística TTT. São eles: o método de estimação via Kaplan Meier, o método *Piecewise-Exponential* e o método MON, do inglês *Mean Order Number*. Os autores afirmam que os três métodos produzem resultados similares, particularmente entre o método KM e o método MON, sendo o método MON de mais fácil obtenção e apresentado a seguir.

Método MON para obtenção da Estatística TTT

Considere um conjunto de dados de sobrevida com n tempos, nos quais r são tempos de falha e $(n - r)$ são censurados, de tal forma que os tempos são organizados em ordem crescente, da seguinte maneira

$$0 < C_{1,1} \leq C_{1,2} \leq \dots \leq C_{1,m_1} < F_1 < C_{2,1} \leq C_{2,2} \leq \dots \leq C_{2,m_2} < F_2 < \dots < F_r < C_{r+1,1} \leq C_{r+1,2} \leq \dots \leq C_{r+1,m_{r+1}},$$

onde F_j representa o j -ésimo tempo de falha com $j = 1, 2, \dots, r$ e C_{ji} representa o i -ésimo tempo censurado entre os tempos de falha $(j - 1)$ e j .

O número médio de ordem para o j -ésimo tempo de falha é dado por

$$MON_j = MON_{j-1} + \frac{(n + 1) - MON_{j-1}}{1 + NIAC}, \quad (3.36)$$

onde $NIAC$ = número de itens após o presente conjunto de censuras, ou seja, após $(C_{j,1}, C_{j,2}, \dots, C_{j,m_j})$

Calculados os valores de MON para cada tempo de falha, a função de sobrevida pode ser estimada da seguinte forma:

$$S^{MON}(T) = 1 - \frac{MON_{j-1}}{n}, \text{ para } F_{j-1} \leq T < F_j \quad (3.37)$$

e

$$S^{MON}(T) = 0, \text{ para } T \geq F_{final}. \quad (3.38)$$

Assim, o tempo total em teste para o j -ésimo tempo de falha, F_j , é dado por

$$TTT_j = \int_0^{F_j} S^{MON}(T) dT, \quad (3.39)$$

ou seja,

$$TTT_j = TTT_{j-1} + nS_{j-1}(F_j - F_{j-1}) \quad (3.40)$$

e o respectivo TTT escalonado é dado por $\phi_j = \frac{TTT_j}{TTT_r}$. O gráfico TTT, nesse caso, é formado pelos valores de S_j no eixo horizontal e ϕ_j no eixo vertical. Construído o gráfico TTT empírico, sua comparação com os valores do gráfico TTT teórico ajustado torna possível avaliar a qualidade do ajuste.

É importante notar que a definição teórica da estatística TTT se baseia na integração da função de sobrevida no intervalo entre 0 e determinado valor da função Quantílica. Como a

função Quantílica está definida entre 0 e p , o gráfico TTT deve ser feito considerando apenas os indivíduos não imunes. Do ponto de vista geométrico, a estatística TTT escalonada é uma razão de áreas, que tem como numerador a área abaixo da curva de sobrevida até determinado quantil e, como denominador, a área total abaixo da curva de sobrevida. Como a função de sobrevida populacional, no caso de amostras com longa duração, não atinge o valor zero, só é possível fazer cálculos de área para os indivíduos não imunes, aqueles que tenham tempos (completos ou incompletos) menores do que o tempo completo máximo.

Ainda que o TTT plot possa ser construído apenas para pacientes imunes, a interpretação do gráfico da forma de risco pode ser expandida para toda a amostra. A forma de risco dos não imunes representa o início da curva de risco global, já o risco dos pacientes imunes faz com que o risco global seja sempre decrescente para tempos maiores (ver Seção 2.2). Por exemplo, para os casos onde o risco dos não imunes assume forma de banheira, o risco global tem forma pseudo-U, já os não imunes que têm risco em forma crescente apresentam risco global com forma unimodal. Nos casos em que o risco é decrescente ou unimodal para os não imunes, a forma global do risco não se altera.

A Figura 3.3 (a) apresenta os gráficos TTT e da função de risco para o caso considerado no estudo de simulação da Seção 4.3.1 sem longa duração ($\alpha = 0,5$, $\beta = 0,8$, $p = 1$, $\lambda = (0; 0,5; 1,5; 3)$). Para $\lambda = 0$, a curva de risco é decrescente em todos os valores de t , com respectivo gráfico TTT convexo e, à medida que λ aumenta, a curva de risco passa a ter forma de banheira. Assim, a curva do gráfico TTT fica inicialmente abaixo ou alinhada da diagonal principal para menores valores de u em seguida acima da diagonal principal.

Na Figura 3.3(b) veem-se os gráficos TTT e da função de risco para o caso considerado no estudo de simulação da Seção 4.3.1, com $\alpha = 2$, $\beta = 5$, $\lambda = 3$, $\theta = (0,5; 1; 2,5; 5)$ e $p = 1$. Para $\theta = 0,5$ e $\theta = 1$, a curva de risco tem forma de banheira e respectivo TTT convexo para menores valores de u e côncavo para maiores valores de u . Já para maiores valores de θ , o risco é crescente e a curva TTT mais côncava quanto maior o valor de θ .

Com base nos exemplos da Figura 3.3, o gráfico TTT mostra-se bastante útil na avaliação da forma da função de risco dos pacientes não imunes. Para a comparação do gráfico TTT empírico com o gráfico TTT ajustado, Cooray (2006) propõe que sejam construídos limites de confiança aproximados para a curva TTT ajustada, estimando sua variância via método delta, e que o ajuste seja considerado adequado quando a curva empírica não extrapolar os limites de confiança calculados. Em estudo inicial, o cálculo da variância pelo método delta resultou em bandas de confiança muito amplas, ou seja, pouco precisas; dessa forma, consideraremos o IC bootstrap paramétrico para o Gráfico TTT.

Figura 3.3: Exemplos de Função de Risco (à esquerda) e Gráfico TTT (à direita) para valores variados de λ (a) e θ (b)

3.5 Quantidades utilizadas na avaliação das propriedades de estimadores

Os procedimentos de inferência pontual e intervalar apresentados são amplamente utilizados para o ajuste de diversas distribuições de probabilidade em análise de sobrevivência. Para o modelo WMELD e casos particulares, existem poucos estudos que avaliem as propriedades dos estimadores máxima verossimilhança, intervalos assintóticos e bootstrap, não havendo na literatura estudos que comparem os dois métodos de estimação intervalar. Estudos de simulação de Monte Carlo são úteis nesse contexto, possibilitando avaliar o comportamento dos estimadores conforme o tamanho amostral e quantidade de censuras.

A implementação de um estudo de Monte Carlo é feita a partir da geração B amostras e aplicação dos métodos de inferência em cada uma das amostras geradas, de modo que, ao final, seja possível avaliar as propriedades dos estimadores com base em medidas-resumo obtidas no conjunto de amostras. Nesta dissertação são utilizados como meio de avaliação das propriedades dos estimadores: vício, EQM, custo médio de estimação, probabilidade de

cobertura e amplitude média, os quais são apresentados a seguir.

Vício e Erro Quadrático Médio

Em termos de estimação pontual, Vício e Erro Quadrático Médio (EQM) retornam informações sobre a precisão e acurácia de um estimador, respectivamente.

Dado um vetor de estimativas de máxima verossimilhança, $(\hat{\xi}_1, \hat{\xi}_2, \dots, \hat{\xi}_b, \dots, \hat{\xi}_B)$, composto dos valores estimados nas B amostras, o Vício e EQM estimados são dados por:

$$\widehat{vicio}(\xi) = \sum_{b=1}^B \frac{\hat{\xi}_b - \xi}{B} \quad (3.41)$$

e

$$\widehat{EQM}(\xi) = \sum_{b=1}^B \frac{(\hat{\xi}_b - \xi)^2}{B}, \quad (3.42)$$

onde ξ é o verdadeiro valor do parâmetro e $b = (1, 2, \dots, B)$.

Os estimadores mais precisos são aqueles que apresentam vícios próximos de zero, particularmente quando se aumenta o tamanho amostral, sendo então assintoticamente não viciados e definidos como estimadores consistentes (CASELLA; BERGER, 2002). Estimadores acurados apresentam EQM menores, os quais estão diretamente ligados com a variância de estimadores não viciados (BOLFARINE; SANDOVAL, 2001).

O conceito de vício também será utilizado para descrever as estimativas bootstrap. Foi definido, na Seção 3.2.2, que a realização de um procedimento bootstrap, paramétrico ou não paramétrico, resulta no vetor de estimativas bootstrap $(\xi_1^*, \xi_2^*, \dots, \xi_R^*)$ obtidas por R reamostras. Considerando a b -ésima amostra no estudo de simulação, é possível calcular o vício relativo ao seu procedimento bootstrap tal que

$$\widehat{vicioboot}_b(\xi^*) = \sum_{r=1}^R \frac{\hat{\xi}_r^* - \xi}{R}. \quad (3.43)$$

Considerando que, em um estudo de simulação, sejam realizados B procedimentos bootstrap, o vício médio é dado pela média dos vícios $(\widehat{vicioboot}_1, \widehat{vicioboot}_2, \dots, \widehat{vicioboot}_B)$ e possibilita resumir a precisão dos B vetores de estimativas bootstrap.

Custo Médio de Estimação

Ainda no âmbito de estimação pontual, é possível avaliar se existe inflação na variância das estimativas de um vetor de parâmetros. Taylor, Siqueira e Weiss (1996) definem o custo de estimação de ξ em relação a ϕ como a razão entre as variâncias de ξ calculadas em dois cenários, o primeiro em que ξ e ϕ são estimados e segundo em que apenas ξ é estimado e ϕ é fixado em um valor real. Considerando que seja desenvolvido um estudo de simulação com

B amostras, o custo de estimação para a b -ésima amostra pode ser escrito como

$$C_b(\xi) = \frac{Var(\xi)}{Var^*(\xi)}, \quad (3.44)$$

onde $Var(\xi)$ é a variância na situação em que todos os parâmetros são estimados, inclusive ϕ , e $Var^*(\xi)$ é a variância na situação em que ϕ é fixado (variância restrita).

O custo apresentado na equação (3.44) refere-se a apenas uma amostra, dessa forma, será considerado o custo médio em B amostras para avaliar qual a inflação média na variância ao inserir determinados parâmetros. De maneira que se o custo médio for próximo do valor 1, representa ausência de custo na presença do parâmetro ϕ , custo médio maior do que 1 implica aumento da variância de ξ na presença de ϕ e custo menor do que 1 implica diminuição da variância de ξ na presença de ϕ .

Probabilidade de Cobertura e Amplitude Média

Considere um IC dado por (LI,LS) para um parâmetro ξ . A Probabilidade de Cobertura (PC) do intervalo é a probabilidade de que o intervalo cubra o verdadeiro valor do parâmetro ξ (CASELLA; BERGER, 2002). Dado um conjunto de B IC $(1 - v)\%$ obtido a partir de amostras simuladas, onde LI_b e LS_b são os limites inferior e superior relativos à b -ésima amostra, a PC estimada é dada pela proporção de vezes em que o verdadeiro valor do parâmetro está contido nos IC, ou seja,

$$PC(\xi) = \sum_{b=1}^B \frac{\#\{\xi \in (LI_b, LS_b)\}}{B}, \quad (3.45)$$

com $b = (1, 2, \dots, B)$.

A amplitude de um intervalo é dada por $LS_b - LI_b$, assim, para um conjunto de B intervalos, pode-se calcular a amplitude média, a qual é dada por

$$\text{Amplitude Média} = \sum_{b=1}^B \frac{(LS_b - LI_b)}{B}. \quad (3.46)$$

Casella e Berger (2002) afirmam que o intervalo ideal é aquele com menor amplitude e maior PC, assim, buscam-se intervalos que otimizem ambas as características. Meeker e Escobar (1998) definem que um IC é considerado conservador se a PC estimada é maior ou igual ao nível $(1 - v)\%$ pré-determinado.

O cálculo das PC estimadas nada mais é do que o cálculo de uma proporção amostral, a qual é passível da construção de testes para avaliar a hipótese de igualdade entre a PC estimada e a PC nominal, ν . Consideraremos, então, que as probabilidades estimadas não diferem da nominal para os intervalos que apresentarem PC estimada dentro dos limites do

IC para a probabilidade nominal, $1 - v$, dado por

$$(1 - v) \pm 1,96\sqrt{\frac{(v)(1 - v)}{B}}. \quad (3.47)$$

CAPÍTULO 4

O MODELO WEIBULL MODIFICADO
EXPONENCIADO DE LONGA DURAÇÃO
COM $\theta = 1$: ESTUDO DE SIMULAÇÃO

No ensejo de avaliar as propriedades dos estimadores pontuais e intervalares apresentados no Capítulo anterior, foram realizados estudos de simulação de Monte Carlo considerando o modelo WMELD e seu caso particular, quando $\theta = 1$, o modelo WMLD, os quais são expostos em dois Capítulos.

Neste Capítulo, inicialmente, é apresentado o algoritmo de geração de amostras via inversão da FDA (Seção 4.1). Nas seções 4.2 e 4.3 são apresentadas as características do estudo de simulação realizado e seus resultados, respectivamente, os quais são direcionados para o modelo WMLD, com e sem a presença de covariáveis.

4.1 Método de geração de amostras com distribuição WMELD e casos particulares

Todas as quantidades utilizadas na avaliação das propriedades de estimadores pontuais e intervalares apresentadas na seção 3.5 são calculadas com base em um conjunto de B amostras geradas a partir da distribuição de interesse. A fim de gerar amostras com distribuição WMELD de tamanho n , com parâmetros pré-definidos α , β , λ , θ e p , foi considerado o método de inversão via inversão da FDA (ROSS, 2007), com algoritmo descrito a seguir:

1. Gerar $u_1 \sim U(0, p)$
2. Encontrar t_1 tal que $Q(u_1) = t_1$
3. Gerar $aux_tc_1 \sim G(\cdot)$, $aux_c_2 \sim Bernoulli(p)$
4. Se $aux_c_2 = 0$, $aux_t_1 = 100000$
Se $aux_c_2 = 1$, $aux_t_1 = t_1$
5. $t_final_1 = \min(aux_t_1, aux_tc_1)$
6. Se $aux_t_1 \leq aux_tc_1$, então $cens_1 = 1$ caso contrário $cens = 0$
7. Guardar o par $(t_final_1, cens_1)$
8. Repetir os passos 1 a 7 até que sejam gerados n pares $(t_final_i, cens_i)$

A função Quantílica da distribuição WMELD, $Q(t)$, é dada pela equação (2.5), $G(\cdot)$ é uma distribuição genérica que caracteriza os tempos censurados e, para os resultados aqui apresentados, foi considerada a distribuição Exponencial, com média 10. Para geração de amostras com distribuição de casos particulares, o algoritmo se mantém, bastando a fixação dos valores dos parâmetros na expressão (2.5). Para geração de amostras censuradas com distribuição WMLD, por exemplo, basta fixar $\theta = 1$.

O método de geração de censuras utilizado no algoritmo de simulação acima é baseado no processo de censura aleatória, como definido na Seção 1.2. Os passos três a seis são

referentes à geração da variável dicotômica de censura. Em tais etapas, o mínimo entre dois valores de tempo é considerado como o tempo registrado e, se esse tempo for proveniente da distribuição WMELD, admite-se que o tempo é completo ($\delta_i = 1$), caso contrário o tempo é dado como censurado.

Além da abordagem baseada na definição de censura aleatória, outro método de geração de censuras foi proposto para este estudo. Esse método consiste em gerar, também por meio da inversão da FDA, os tempos de pacientes imunes separadamente dos tempos dos não imunes, possibilitando fixar a proporção de dados censurados entre os tempos que não representassem pacientes imunes. Para comparar os dois métodos de geração, diversas amostras foram geradas e seus gráficos de KM foram comparados às curvas de sobrevida teóricas. Nessa etapa, os dois métodos mostraram-se equivalentes, com gráficos de KM sobrepostos às curvas teóricas. Adicionalmente, ao comparar os vícios e EQM de conjuntos de amostras geradas de ambas as formas, não houve diferenças para as situações testadas. Do ponto de vista computacional, esse método mostrou-se menos eficiente, demandando maior tempo na geração de amostras.

Optamos então por manter o primeiro método de geração, visto que esse é norteado por uma definição teórica do processo de censuras e que apresentou melhor desempenho computacional.

4.2 Características do procedimento de simulação considerado

O modelo WMLD tem funções de risco e sobrevida dadas por

$$h(t, p, \boldsymbol{\nu}) = \frac{p\alpha t^\beta \left(\frac{\beta}{t} + \lambda\right) \exp(-\alpha t^\beta e^{\lambda t} + \lambda t) [1 - \exp(-\alpha t^\beta e^{\lambda t})]}{1 - p \{1 - \exp[-\alpha t^\beta e^{\lambda t}]\}} \quad (4.1)$$

e

$$S(t, p, \boldsymbol{\nu}) = 1 - p \{1 - \exp[-\alpha t^\beta e^{\lambda t}]\}, \quad (4.2)$$

onde $t > 0$, $\boldsymbol{\nu} = (\alpha, \lambda, \beta)$, com $\alpha > 0$, $\lambda > 0$, $\beta > 0$ e $0 < p < 1$.

De acordo com os valores definidos para os parâmetros α , β , λ e p , a função de risco (4.1) assume diferentes formas. Foram definidas quatro combinações para os parâmetros, as quais foram nomeadas de acordo com a forma da função de risco que os mesmos definem:

- Unimodal ($\alpha = 0, 5, \beta = 3, \lambda = 0, 5$)
- Pseudo-U I ($\alpha = 0, 5, \beta = 0, 8, \lambda = 0, 5$)
- Decrescente ($\alpha = 2, \beta = 0, 8, \lambda = 0, 5$)
- Pseudo-U II ($\alpha = 2, \beta = 0, 8, \lambda = 3$)

As formas das funções de risco definidas acima são apresentadas graficamente na Figura 4.1.

Figura 4.1: Funções de risco $h(t)$ de acordo com as formas Unimodal (a), Pseudo-U I (b), Decrescente (c) e Pseudo-U II (d) para $p=0,9$ (linha cheia) e $p=0,5$ (linha tracejada)

Para avaliação das propriedades dos estimadores pontuais e intervalares de acordo com o tamanho amostral e nível de censura, foram geradas amostras de tamanho $n = 50, 100, 300$ com proporções de longa duração 10% ($p=0,9$), 50% ($p=0,5$) e 70% ($p=0,3$), resultando em 36 situações de interesse. Para cada uma das situações de interesse, a quantidade B de amostras geradas foi definida de acordo com a complexidade computacional do método de inferência estudado. Para a estimação pontual via máxima verossimilhança e intervalo assintótico, foram geradas $B = 1000$ amostras e, para os intervalos bootstrap, $B = 300$ amostras e $R = 500$ reamostras.

Com o objetivo de avaliar o comportamento da estatística de RV e dos critérios de seleção de modelos na comparação do modelo WMLD com o modelo WLD ($H_0 : \lambda = 0$ contra $H_1 : \lambda \neq 0$), foram geradas $B=1000$ amostras de tamanho 50, 100 e 300, com diferentes combinações dos parâmetros, de forma que foram fixados os valores de $\alpha = 0,5$, $\beta = 0,8$, $p = (0,9; 0,5; 0,3)$ e $\lambda = (0; 0,5; 1,5; 3)$, resultando em 36 situações diferentes, dentre as quais está a forma Psudeo-U I. Para cada uma das amostras geradas foram ajustados, paralelamente, o modelos WMLD e WLD, calculados os critérios AIC e BIC, assim como o TRV e observado o percentual de vezes em que cada critério indicou pelo modelo WMLD.

Na Seção 4.3.2, são apresentados os resultados do estudo de simulação para o modelo de regressão WMLD. Para isso, consideraremos exemplos hipotéticos nos quais a presença de uma característica é relacionada à modificação do risco de pacientes, de modo que a presença/ausência da característica de interesse é representada por uma covariável dicotômica X , ou seja, se o paciente i tem a característica relacionada a X presente, $x_i = 1$, se não estiver presente, $x_i = 0$.

Como apresentado na Seção 3.3, a presença de covariáveis no modelo é considerada de modo que determinados parâmetros são definidos como função das covariáveis (YU; PENG, 2008; GHITANY; MALLER; ZHOU, 1994). Consideraremos três situações (Casos 1, 2 e 3), onde a presença da covariável leva a mudanças nos parâmetros α e p e uma situação onde a diferenciação ocorre nos parâmetros λ e p (Caso 4), como definido abaixo:

- Caso 1:

Para $X = 0$: ($\alpha = \frac{1}{4}, \beta = \frac{1}{2}, \lambda = \frac{1}{2}, \mathbf{p} = \mathbf{0}, 85$)

Para $X = 1$: ($\alpha = \frac{1}{6}, \beta = \frac{1}{2}, \lambda = \frac{1}{2}, \mathbf{p} = \mathbf{0}, 60$)

- Caso 2:

Para $X = 0$: ($\alpha = \mathbf{2}, \beta = 3, \lambda = \frac{1}{2}, \mathbf{p} = \mathbf{0}, 85$)

Para $X = 1$: ($\alpha = \frac{1}{4}, \beta = 3, \lambda = \frac{1}{2}, \mathbf{p} = \mathbf{0}, 60$)

- Caso 3:

Para $X = 0$: ($\alpha = \mathbf{2}, \beta = 3, \lambda = \frac{1}{2}, \mathbf{p} = \mathbf{0}, 60$)

Para $X = 1$: ($\alpha = \frac{1}{4}, \beta = 3, \lambda = \frac{1}{2}, \mathbf{p} = \mathbf{0}, 50$)

- Caso 4:

Para $X = 0$: ($\alpha = \frac{1}{6}, \beta = 3, \lambda = \mathbf{2}, \mathbf{p} = \mathbf{0}, 60$)

Para $X = 1$: ($\alpha = \frac{1}{6}, \beta = 3, \lambda = \frac{1}{2}, \mathbf{p} = \mathbf{0}, 85$)

A Figura 4.2 apresenta as formas de função de risco e sobrevida para os quatro casos descritos, sendo as linhas tracejadas referentes aos pacientes que têm $X = 1$ (característica presente) e a linha cheia, $X = 0$ (característica ausente).

No Caso 1, a curva de risco de pacientes com $X = 0$ é superior à curva para $X = 1$ em tempos entre 0 e 4, de modo que as curvas se aproximam após esse período. A curva de sobrevida para $X = 0$ é inferior em pacientes com $X = 1$ em todo o período, de modo que ambas as curvas se estabilizam com tempo em torno de 4.

No Caso 2, ambos os grupos têm risco Unimodal, sendo que para $X = 0$, o pico do risco é maior e ocorre para tempos menores do que para $X = 1$. As curvas de sobrevida apresentam-se mais distantes nesse caso do que no Caso 1, de modo que a sobrevida para pacientes com $X = 0$ é inferior e se estabiliza com tempo em torno de 1, já a sobrevida de pacientes com $X = 1$ se estabiliza com tempo em torno de 2.

Figura 4.2: Funções de risco (à esquerda) e sobrevida (à direita) para Caso 1(a), Caso 2(b), Caso 3(c) e Caso 4(d).

No Caso 3, as curvas também têm risco Unimodal com pico do risco para $X = 0$ mais precoce do que para $X = 1$, porém, tais curvas são mais próximas e apresentam riscos menores do que os observados nos casos anteriores. As curvas de sobrevida apresentam maior distanciamento para tempos menores, tornando-se mais próximas em tempos maiores.

No Caso 4, único em que a covariável foi inserida no parâmetro λ , as curvas de risco são bastante próximas, com pico para $X = 0$ em torno do tempo 1, e para $X = 1$, em torno do tempo 1,5. A sobrevida de pacientes com $X = 0$ é inferior no período de tempo entre 0 e 1,5 e passa a ser superior, depois disso.

De maneira geral, a presença da covariável nos parâmetros α e λ faz com que os óbitos ocorram com dinâmica diferenciada em tempos menores de seguimento e a presença do parâmetro da covariável p diferencia o comportamento a longo prazo.

A título de notação, os parâmetros escritos em função do valor da covariável X para o i -ésimo indivíduo serão definidos por $p(x_i), \alpha(x_i)$ e $\lambda(x_i)$. Nos quatro casos, $p(x_i)$ é definido analogamente à definição da equação (3.20), de tal forma que

$$p(x_i) = \frac{\exp(p_0 + p_1 x_i)}{1 + \exp(p_0 + p_1 x_i)}, \quad (4.3)$$

onde $p_0 \in (-\infty, \infty)$ e $p_1 \in (-\infty, \infty)$ são os parâmetros referentes à presença da covariável em p

Para os Casos 1 a 3, $\alpha(x_i)$ é dado por

$$\alpha(x_i) = \exp(a_0 + a_1 x_i) \quad (4.4)$$

e, para o Caso 4, $\lambda(x_i)$ é dado por

$$\lambda(x_i) = \exp(l_0 + l_1 x_i), \quad (4.5)$$

onde $a_0 \in (-\infty, \infty)$ e $a_1 \in (-\infty, \infty)$ são os parâmetros referentes à presença da covariável em α , e $l_0 \in (-\infty, \infty)$ e $l_1 \in (-\infty, \infty)$ são os parâmetros referentes à presença da covariável em λ .

Em cada caso estudado, são conhecidos os valores de p , α e λ para $X = 0$ e para $X = 1$. Assim, o cálculo dos valores dos parâmetros referentes à inserção da covariável no modelo pode ser feito por meio da resolução de um sistema de equações. A Tabela 4.1 contém os valores de cada um desses parâmetros nos casos em estudo.

Tabela 4.1: Valores de geração dos parâmetros referentes à presença da covariável em cada caso simulado

	a_0	a_1	l_0	l_1	p_0	p_1
Caso1	-1,38	-0,41	-	-	1,73	-1,32
Caso2	0,69	-2,08	-	-	1,73	-1,32
Caso3	0,69	-2,08	-	-	0,4	-0,4
Caso4	-	-	0,69	-1,39	0,4	1,33

Para estimação dos parâmetros, serão considerados os métodos de estimação de máxima verossimilhança para estimação pontual e IC assintótico e bootstrap para estimação intervalar.

No estudo de simulação dos estimadores de máxima verossimilhança e IC assintóticos, foram geradas B=1000 amostras com $n=50, 100$ e 300 . Além disso, no estudo de simulação para os intervalos bootstrap, serão consideradas B=100 amostras e R=150 reamostras de tamanho $n=200$.

4.3 Resultados

4.3.1 Weibull Modificado Longa Duração

Estimadores pontuais de máxima verossimilhança

A fim de avaliar as características dos estimadores de máxima verossimilhança para o modelo WMLD, foram geradas 1.000 amostras para cada uma das quatro formas de risco definidas na Seção (4.2), considerando três diferentes tamanhos amostrais, $n=50, 100$ e 300 , e três diferentes proporções de longa duração, $p=0,90, 0,50$ e $0,30$. Os valores de vício e EQM das estimativas dos parâmetros em cada uma das situações de interesse são apresentados nas Tabelas 4.2 e 4.3.

De maneira geral, os valores absolutos do vício e o EQM das estimativas são menores e mais próximos de zero para maiores tamanhos amostrais, indicando que as estimativas são assintoticamente não viesadas e com baixa variância. Nota-se também que vício e EQM são menores quanto menor a proporção de longa duração, sinalizando que existe um decréscimo na precisão e acurácia das estimativas quanto maior a quantidade de censuras.

Resultados mais consistentes foram obtidos para a forma de risco Pseudo-U I, a qual apresenta vício e EQM mais próximos de zero em todas as situações observadas. As formas de risco Decrescente e Pseudo-U II apresentam maiores valores de vício e EQM para os parâmetros α e λ , particularmente para pequenos tamanhos de amostra e altas proporções de longa duração. O mesmo ocorre para a forma de risco Unimodal, porém em relação aos parâmetros λ e β .

A Tabela 4.4 apresenta o custo médio de estimação de α , β e p na presença de λ . O custo médio foi menor para o parâmetro p , para o qual o custo ficou entre 0,99 e 1,00, indicando que a variância do parâmetro p , quando estimamos λ , é menor ou igual à variância de tal parâmetro, quando λ é fixado em seu valor real. O parâmetro β teve custo em torno de 2 em todos os casos, exceto para a forma Unimodal, a qual teve resultados em torno de 10. Em todas as situações estudadas, o custo de estimação de α foi maior, com destaque para a distribuição Unimodal, que apresenta custo elevado, mesmo com o aumento do tamanho amostral e diminuição da longa duração.

Tabela 4.2: Vícios das EMV dos parâmetros do modelo WMLD com função de risco Unimodal, Pseudo-U e Decrescente para diferentes tamanhos amostrais e proporções de longa duração

Função de Risco		$p=0,90$			$p=0,50$			$p=0,30$		
		$n=50$	$n=100$	$n=300$	$n=50$	$n=100$	$n=300$	$n=50$	$n=100$	$n=300$
Unimodal	α	-0,280	-0,203	-0,101	-0,289	-0,234	-0,147	-0,259	-0,247	-0,168
	λ	1,060	0,700	0,303	1,310	0,923	0,478	1,390	1,121	0,627
	β	-0,924	-0,619	-0,281	-1,127	-0,780	-0,414	-1,189	-0,927	-0,555
	p	-0,0003	0,001	0,001	0,004	0,0002	-0,0001	0,004	0,001	0,001
Pseudo-U I	α	0,004	0,008	0,004	-0,031	-0,003	0,003	-0,081	-0,026	0,008
	λ	0,056	0,018	0,004	0,141	0,047	0,013	0,280	0,114	0,019
	β	0,005	0,007	0,009	-0,023	0,014	0,005	-0,076	-0,010	0,020
	p	0,0004	-0,0001	0,001	0,005	0,0002	-0,001	0,008	0,0002	0,0003
Decrescente	α	-0,225	-0,066	0,016	-0,397	-0,209	-0,001	-0,543	-0,340	-0,089
	λ	0,275	0,118	0,015	0,509	0,262	0,050	0,854	0,424	0,127
	β	-0,041	-0,018	0,002	-0,080	-0,044	-0,001	-0,110	-0,073	-0,022
	p	0,001	0,000	0,000	0,003	0,000	-0,001	0,002	0,002	0,001
Pseudo-U II	α	0,349	0,357	0,112	0,319	0,456	0,224	0,101	0,349	0,301
	λ	0,294	0,041	0,023	0,579	0,160	0,011	1,128	0,442	0,115
	β	0,013	0,023	0,006	0,002	0,028	0,012	-0,053	0,003	0,019
	p	-0,001	-0,001	0,0002	0,001	0,0005	0,001	0,006	0,0001	0,002

IC Assintótico

No estudo do IC assintótico, foram geradas $B = 1.000$ amostras para cada forma de risco. São apresentados resultados para o IC assintótico *Original* (3.6), o qual não considera transformações nos parâmetros, assim como para o IC assintótico *Transformado* (3.9) (3.13). Dado valor de $B=1000$, a PC estimada é considerada como estatisticamente igual à nominal, quando os valores obtidos encontram-se entre os limites do IC 95% (0,936;0,964), definidos na expressão (3.47).

As Tabelas 4.5 e 4.7 apresentam as PC para o IC assintótico *Original* e *Transformado*, respectivamente. Adicionalmente, são apresentados gráficos para a PC para os tamanhos amostrais dispostos no eixo horizontal nas Figuras 4.3 e 4.4. Observa-se que, para o parâmetro p , a PC converge para valores dentro dos limites do intervalo nominal na maioria dos casos nos dois IC, com vantagem para o IC *Transformado*, no qual a convergência é atingida com $n=100$ em todos os casos estudados, o que não acontece para o IC *Original*, no qual o tamanho amostral em que se observa a convergência varia entre 100 e 300.

Para o parâmetro β , as PC do IC *Transformado* são inicialmente superiores a 0,964, convergindo para o valor nominal, quando $n=300$ para todas as frações de longa duração estudadas, exceto para 70% ($p=0,30$) na forma de risco Decrescente. Em contrapartida, as PC do IC *Original* convergem para a nominal até mesmo com pequenos valores de n para as formas de risco Pseudo-U e Decrescente, e, para forma Unimodal, a PC fica abaixo de 0,936, indicando uma superioridade do IC *Original* para β no contexto de pequenos tamanhos amostrais, exceto para forma Unimodal.

Os parâmetros α e λ são os que apresentam maiores desvios do valor de PC nominal, em ambos os IC, principalmente para a forma de risco Unimodal, em que as PC estimadas ficam abaixo do valor nominal, mesmo com altos tamanhos amostrais. Para as outras formas de risco, o IC *Transformado* apresenta resultados mais satisfatórios para α , enquanto o IC *Original* alcança melhores resultados para λ .

A amplitude média de ambos os intervalos (Tabelas 4.6 e 4.8) tende a diminuir para maiores tamanhos amostrais e menores proporções de longa duração e, em todos os casos, a amplitude do IC *Transformado* é maior do que a do IC *Original*. Com destaque para a amplitude média do parâmetro α no IC *Transformado* que atinge, para forma Pseudo-U II, média de 74,9 ($n=50$ e $p=0,3$), ao passo que no IC *Original* é de 11,25. Um panorama semelhante ocorre na forma Unimodal para os parâmetros λ e β , que atingem amplitudes médias para o IC *Transformado* de 19,8 e 34,3, respectivamente. Os resultados obtidos para os IC assintóticos não vão ao encontro do objetivo de otimizar altas PC e baixas amplitudes, o que pode ser um indício de que as aproximações utilizadas na construção do IC e no cálculo da variância não são adequadas. Com base nesses resultados, o estudo de outros métodos de estimação intervalar é justificado.

Tabela 4.5: PC para IC assintóticos *Originais* para os parâmetros do modelo WMLD com função de risco Unimodal, Pseudo-U e Decrescente para diferentes tamanhos amostrais e proporções de longa duração

Função de Risco		$p=0,90$			$p=0,50$			$p=0,30$		
		$n=50$	$n=100$	$n=300$	$n=50$	$n=100$	$n=300$	$n=50$	$n=100$	$n=300$
Unimodal	α	0,633	0,680	0,825	0,576	0,637	0,729	0,589	0,608	0,649
	λ	0,897	0,894	0,921	0,843	0,859	0,891	0,792	0,822	0,834
	β	0,903	0,922	0,919	0,890	0,911	0,907	0,901	0,906	0,882
	p	0,940	0,928	0,942	0,939	0,947	0,959	0,950	0,945	0,942
Pseudo-U I	α	0,935	0,935	0,935	0,890	0,934	0,942	0,870	0,907	0,944
	λ	0,972	0,954	0,938	0,971	0,970	0,955	0,977	0,973	0,961
	β	0,957	0,951	0,944	0,948	0,968	0,950	0,934	0,962	0,958
	p	0,928	0,931	0,936	0,935	0,945	0,936	0,955	0,932	0,948
Decrescente	α	0,886	0,915	0,952	0,847	0,882	0,943	0,818	0,845	0,913
	λ	0,964	0,959	0,967	0,942	0,954	0,967	0,929	0,907	0,960
	β	0,958	0,951	0,948	0,925	0,952	0,956	0,916	0,916	0,953
	p	0,913	0,915	0,944	0,955	0,952	0,941	0,928	0,933	0,946
Pseudo-U II	α	0,883	0,930	0,935	0,865	0,896	0,928	0,836	0,872	0,916
	λ	0,961	0,955	0,940	0,981	0,966	0,949	0,967	0,958	0,955
	β	0,960	0,964	0,939	0,962	0,959	0,946	0,931	0,949	0,958
	p	0,895	0,921	0,949	0,938	0,955	0,937	0,937	0,958	0,939

PC nominal: (0,936;0,964)

Tabela 4.6: Amplitudes dos IC assintóticos *Originais* para os parâmetros do modelo WMLD com função de risco Unimodal, Pseudo-U e Decrescente para diferentes tamanhos amostrais e proporções de longa duração

Função de Risco		$p=0,90$			$p=0,50$			$p=0,30$		
		$n=50$	$n=100$	$n=300$	$n=50$	$n=100$	$n=300$	$n=50$	$n=100$	$n=300$
Unimodal	α	1,130	1,097	0,942	1,083	1,115	1,033	1,113	1,153	1,043
	λ	5,410	3,843	2,305	6,543	4,954	3,006	7,145	6,001	3,579
	β	5,244	3,819	2,323	6,280	4,918	3,032	6,913	5,912	3,623
	p	0,173	0,123	0,072	0,289	0,206	0,119	0,265	0,188	0,109
Pseudo-U I	α	0,777	0,543	0,308	1,002	0,734	0,419	1,182	0,933	0,554
	λ	1,094	0,739	0,419	1,546	1,034	0,569	2,137	1,409	0,755
	β	0,990	0,689	0,397	1,347	0,954	0,534	1,732	1,249	0,705
	p	0,179	0,128	0,074	0,292	0,208	0,120	0,268	0,189	0,110
Decrescente	α	3,095	2,304	1,362	3,795	2,912	1,839	4,694	3,406	2,277
	λ	2,056	1,360	0,753	2,943	1,916	1,033	4,326	2,514	1,357
	β	0,711	0,495	0,286	0,947	0,666	0,387	1,251	0,844	0,495
	p	0,168	0,120	0,070	0,281	0,199	0,115	0,256	0,182	0,106
Pseudo-U II	α	7,383	5,060	2,499	10,157	7,316	3,594	11,251	9,128	4,924
	λ	6,047	4,143	2,337	8,499	5,734	3,153	11,254	7,583	4,180
	β	0,996	0,698	0,394	1,367	0,953	0,531	1,667	1,222	0,699
	p	0,165	0,118	0,069	0,277	0,197	0,114	0,255	0,180	0,105

(a) α (b) β (c) λ (d) p

Figura 4.3: PC para o IC *Original* para os parâmetros α (a), β (b), λ (c) e p (d) do modelo WMLD com risco Unimodal, Pseudo-U I, Decrescente e Pseudo-U II.

Tabela 4.7: PC dos IC assintótico *Transformados* para os parâmetros do modelo WMLD com função de risco Unimodal, Pseudo-U e Decrescente para diferentes tamanhos amostrais e proporções de longa duração

Função de Risco		$p=0,90$			$p=0,50$			$p=0,30$		
		$n=50$	$n=100$	$n=300$	$n=50$	$n=100$	$n=300$	$n=50$	$n=100$	$n=300$
Unimodal	α	0,906	0,893	0,925	0,888	0,870	0,894	0,888	0,860	0,841
	λ	0,686	0,715	0,815	0,639	0,680	0,750	0,595	0,634	0,676
	β	0,987	0,973	0,953	0,981	0,969	0,945	0,971	0,967	0,937
	p	0,969	0,963	0,961	0,953	0,952	0,964	0,969	0,949	0,950
Pseudo-U I	α	0,977	0,954	0,939	0,980	0,966	0,951	0,991	0,979	0,955
	λ	0,925	0,925	0,947	0,908	0,917	0,936	0,866	0,900	0,930
	β	0,994	0,952	0,942	0,992	0,985	0,955	0,994	0,995	0,963
	p	0,966	0,962	0,949	0,948	0,953	0,939	0,959	0,936	0,953
Decrescente	α	0,963	0,963	0,963	0,953	0,949	0,968	0,945	0,933	0,960
	λ	0,852	0,886	0,941	0,787	0,837	0,912	0,734	0,784	0,876
	β	0,991	0,976	0,955	0,979	0,975	0,958	0,979	0,963	0,974
	p	0,976	0,955	0,953	0,963	0,959	0,942	0,946	0,948	0,946
Pseudo-U II	α	0,966	0,957	0,938	0,978	0,967	0,951	0,961	0,956	0,955
	λ	0,918	0,937	0,938	0,922	0,932	0,956	0,896	0,910	0,938
	β	0,982	0,948	0,942	0,995	0,979	0,944	0,985	0,986	0,959
	p	0,965	0,962	0,962	0,953	0,963	0,938	0,951	0,963	0,946

PC nominal: (0,936;0,964)

Tabela 4.8: Amplitudes médias dos IC assintóticos *Transformados* para os parâmetros do modelo WMLD com função de risco Unimodal, Pseudo-U e Decrescente para diferentes tamanhos amostrais e proporções de longa duração

Função de Risco		$p=0,90$			$p=0,50$			$p=0,30$		
		$n=50$	$n=100$	$n=300$	$n=50$	$n=100$	$n=300$	$n=50$	$n=100$	$n=300$
Unimodal	α	4,61	2,28	1,22	10,51	4,09	1,64	18,20	9,46	2,13
	λ	13,77	9,38	4,82	17,71	12,73	6,83	19,82	17,66	8,25
	β	7,46	4,35	2,40	17,39	6,57	3,25	34,30	10,78	4,12
	p	0,19	0,13	0,07	0,28	0,20	0,12	0,26	0,19	0,11
Pseudo-U I	α	0,86	0,57	0,31	1,24	0,81	0,43	1,76	1,11	0,58
	λ	1,61	0,88	0,43	2,74	1,46	0,61	4,23	2,41	0,91
	β	1,06	0,71	0,40	1,55	1,01	0,54	2,42	1,40	0,73
	p	0,20	0,13	0,08	0,28	0,21	0,12	0,26	0,19	0,11
Decrescente	α	3,54	2,45	1,39	5,03	3,28	1,91	10,02	4,18	2,42
	λ	3,79	2,15	0,87	5,94	3,41	1,43	9,78	4,66	2,14
	β	0,74	0,50	0,29	1,03	0,69	0,39	1,48	0,90	0,50
	p	0,18	0,12	0,07	0,27	0,20	0,11	0,25	0,18	0,11
Pseudo-U II	α	11,52	6,17	2,65	28,85	10,79	4,02	74,90	19,91	6,00
	λ	8,35	4,87	2,41	14,88	7,93	3,38	22,00	12,25	4,79
	β	1,06	0,72	0,40	1,57	1,01	0,54	2,15	1,36	0,72
	p	0,18	0,12	0,07	0,27	0,19	0,11	0,25	0,18	0,10

(a) α (b) β (c) λ (d) p

Figura 4.4: PC para o IC *Transformado* para os parâmetros α (a), β (b), λ (c) e p (d) do modelo WMLD com risco Unimodal, Pseudo-U I, Decrescente e Pseudo-U II.

IC bootstrap percentil não paramétrico

Com a finalidade de avaliar as características do IC percentil BNPar para o modelo WMLD, são consideradas as quatro situações já descritas. Cada uma das 36 simulações considera $R=500$ reamostragens bootstrap e $B = 300$ simulações. Dessa forma, as medidas avaliadas nessa seção baseiam-se num total de 300 IC, ou seja, para cada uma das B amostras iniciais geradas, foi feito um procedimento bootstrap com 500 reamostras com reposição e obtido um IC.

A Tabela 4.9 apresenta o vício bootstrap médio para cada um dos parâmetros. De maneira geral, o vício médio decresce conforme o tamanho amostral aumenta e a proporção de longa duração diminui, o que evidencia a influência do tamanho amostral e do nível de censuras na precisão do método. Assim como na estimação via MV, as médias bootstrap são menos viciadas para forma de risco Pseudo-U I. Para as formas Unimodal e Decrescente, a estimativa bootstrap não paramétrico apresenta vício menor ou igual aos da EMV; o mesmo não acontece para a forma de risco Pseudo-U II, em que as EMV apresentam menores vícios. A Tabela 4.10 possibilita visualizar os desvios-padrão médios para a distribuição das estimativas obtidas via bootstrap não paramétrico. Nota-se que, exceto pela função de risco Pseudo-U II, os desvios ficam próximos de zero para todos os parâmetros.

Tabela 4.9: Vícios médios das estimativas BNPar para os parâmetros do modelo WMLD com função de risco Unimodal, Pseudo-U e Decrescente para diferentes tamanhos amostrais e proporções de longa duração

Função de Risco		$p=0,90$			$p=0,50$			$p=0,30$		
		$n=50$	$n=100$	$n=300$	$n=50$	$n=100$	$n=300$	$n=50$	$n=100$	$n=300$
Unimodal	α	0,002	0,011	0,017	0,055	0,034	0,010	0,107	0,034	0,028
	λ	0,432	0,283	0,139	0,462	0,312	0,234	0,526	0,462	0,236
	β	-0,134	-0,157	-0,074	0,005	-0,093	-0,142	0,230	-0,108	-0,072
	p	-0,001	0,002	-0,001	0,002	-0,004	-0,002	0,001	0,002	0,000
Pseudo-U I	α	0,029	0,019	0,008	0,072	0,037	0,018	0,064	0,058	0,028
	λ	0,047	0,027	0,012	0,087	0,039	0,011	0,073	0,072	0,015
	β	0,068	0,050	0,013	0,134	0,083	0,026	0,132	0,113	0,048
	p	0,009	-0,002	0,001	0,000	0,002	-0,001	0,002	-0,004	0,002
Decrescente	α	0,076	0,024	0,035	0,358	0,102	0,023	0,575	0,161	0,044
	λ	0,258	0,162	0,048	0,456	0,252	0,078	0,781	0,433	0,132
	β	0,007	0,007	0,001	0,040	0,009	0,005	0,101	0,012	-0,003
	p	-0,001	-0,002	0,000	-0,005	-0,004	0,001	0,001	0,000	0,001
Pseudo-U II	α	1,257	0,821	0,247	2,083	1,464	0,446	2,678	1,877	0,871
	λ	0,209	0,020	0,051	0,560	0,095	0,025	1,099	0,535	0,002
	β	0,072	0,056	0,022	0,113	0,094	0,024	0,129	0,091	0,061
	p	0,000	-0,004	0,000	0,002	0,002	0,000	-0,004	0,001	0,000

Tabela 4.10: Desvios-padrão médios das estimativas BNPar para os parâmetros do modelo WMLD com função de risco Unimodal, Pseudo-U e Decrescente para diferentes tamanhos amostrais e proporções de longa duração

Função de Risco		$p=0,90$			$p=0,50$			$p=0,30$		
		$n=50$	$n=100$	$n=300$	$n=50$	$n=100$	$n=300$	$n=50$	$n=100$	$n=300$
Unimodal	α	0,273	0,247	0,192	0,336	0,276	0,227	0,467	0,318	0,248
	λ	0,748	0,622	0,432	0,869	0,703	0,543	1,091	0,847	0,619
	β	0,787	0,635	0,444	0,939	0,733	0,552	1,327	0,895	0,637
	p	0,049	0,031	0,018	0,074	0,052	0,030	0,067	0,048	0,028
Pseudo-U I	α	0,192	0,138	0,078	0,274	0,188	0,108	0,252	0,252	0,142
	λ	0,262	0,181	0,104	0,367	0,243	0,139	0,330	0,330	0,180
	β	0,239	0,173	0,098	0,315	0,228	0,133	0,286	0,283	0,173
	p	0,066	0,034	0,019	0,075	0,053	0,031	0,048	0,048	0,028
Decrescente	α	0,780	0,562	0,344	1,262	0,767	0,446	2,287	1,067	0,568
	λ	0,480	0,320	0,187	0,767	0,461	0,246	1,207	0,669	0,321
	β	0,158	0,118	0,072	0,209	0,153	0,093	0,297	0,193	0,117
	p	0,047	0,031	0,018	0,071	0,051	0,029	0,065	0,046	0,027
Pseudo-U II	α	2,509	1,569	0,702	3,789	2,470	1,062	6,423	3,582	1,633
	λ	1,389	0,974	0,582	1,888	1,306	0,779	2,546	1,765	0,995
	β	0,228	0,167	0,099	0,279	0,216	0,132	0,361	0,270	0,170
	p	0,043	0,031	0,018	0,070	0,050	0,029	0,064	0,046	0,027

A Tabela 4.11 e a Figura 4.5 apresentam as PC para o IC percentil BNPar, de maneira que, dado $B=300$, o IC nominal é dado por $(0,925;0,975)$. A PC para todos os parâmetros está dentro do intervalo nominal para $n = 300$ e $p = 0,9$ e $0,5$. Para menores tamanhos amostrais e maiores proporções de longa duração, a maioria dos casos tem PC estimada dentro ou próxima dos limites do intervalo nominal. Tais resultados indicam um ganho do IC bootstrap percentil não paramétrico em relação aos IC assintóticos. Em média, os IC bootstrap não paramétricos foram menos amplos do que os assintóticos, como pode ser visto na Tabela 4.12, o que indica um ganho particularmente para os parâmetros α e λ , os quais apresentaram altos valores de amplitude média no IC assintótico.

Tabela 4.11: PC para os IC percentis BNPar para os parâmetros do modelo WMLD com função de risco Unimodal, Pseudo-U e Decrescente para diferentes tamanhos amostrais e proporções de longa duração

Função de Risco		$p=0,90$			$p=0,50$			$p=0,30$		
		$n=50$	$n=100$	$n=300$	$n=50$	$n=100$	$n=300$	$n=50$	$n=100$	$n=300$
Unimodal	α	0,950	0,957	0,940	0,970	0,983	0,933	0,983	0,973	0,960
	λ	0,937	0,950	0,927	0,973	0,963	0,940	0,987	0,963	0,957
	β	0,927	0,937	0,897	0,903	0,953	0,940	0,903	0,920	0,927
	p	0,913	0,953	0,940	0,947	0,947	0,940	0,933	0,933	0,927
Pseudo-U I	α	0,953	0,923	0,947	0,967	0,953	0,937	0,973	0,970	0,940
	λ	0,960	0,933	0,947	0,947	0,943	0,930	0,977	0,963	0,937
	β	0,910	0,923	0,943	0,910	0,883	0,950	0,883	0,893	0,923
	p	0,900	0,943	0,933	0,943	0,923	0,943	0,933	0,927	0,923
Decrescente	α	0,957	0,927	0,937	0,987	0,937	0,950	0,990	0,967	0,943
	λ	0,933	0,900	0,927	0,957	0,910	0,930	0,970	0,930	0,923
	β	0,947	0,910	0,957	0,923	0,937	0,947	0,910	0,900	0,957
	p	0,933	0,930	0,933	0,923	0,950	0,953	0,937	0,947	0,923
Pseudo-U II	α	0,967	0,953	0,950	0,957	0,933	0,950	0,980	0,963	0,950
	λ	0,967	0,923	0,933	0,940	0,940	0,940	0,973	0,953	0,937
	β	0,917	0,913	0,950	0,887	0,867	0,947	0,910	0,907	0,913
	p	0,953	0,947	0,950	0,950	0,953	0,943	0,943	0,947	0,933

PC nominal: (0,925;0,975)

Tabela 4.12: Amplitudes médias para os IC percentis BNPar para os parâmetros do modelo WMLD com função de risco Unimodal, Pseudo-U e Decrescente para diferentes tamanhos amostrais e proporções de longa duração

Função de Risco		$p=0,90$			$p=0,50$			$p=0,30$		
		$n=50$	$n=100$	$n=300$	$n=50$	$n=100$	$n=300$	$n=50$	$n=100$	$n=300$
Unimodal	α	0,961	0,851	0,678	1,198	0,971	0,782	1,521	1,123	0,857
	λ	2,556	2,122	1,530	2,947	2,395	1,881	3,650	2,883	2,106
	β	2,923	2,363	1,668	3,508	2,741	2,052	4,812	3,350	2,371
	p	0,184	0,120	0,071	0,285	0,202	0,118	0,259	0,185	0,107
Pseudo-U I	α	0,736	0,535	0,303	1,033	0,718	0,419	0,962	0,952	0,547
	λ	0,999	0,704	0,403	1,360	0,927	0,543	1,236	1,236	0,700
	β	0,903	0,665	0,382	1,171	0,867	0,517	1,073	1,065	0,666
	p	0,236	0,128	0,074	0,290	0,206	0,119	0,187	0,187	0,108
Decrescente	α	2,960	2,160	1,331	4,643	2,918	1,721	6,913	3,943	2,178
	λ	1,778	1,218	0,726	2,776	1,714	0,943	4,224	2,417	1,216
	β	0,606	0,456	0,278	0,800	0,587	0,362	1,083	0,738	0,451
	p	0,176	0,120	0,069	0,276	0,198	0,115	0,250	0,180	0,105
Pseudo-U II	α	9,129	5,848	2,685	13,416	9,025	4,020	18,714	12,739	6,062
	λ	5,345	3,800	2,263	7,147	5,024	3,034	9,492	6,692	3,869
	β	0,864	0,643	0,385	1,045	0,822	0,510	1,303	1,012	0,656
	p	0,161	0,118	0,068	0,272	0,195	0,113	0,247	0,178	0,104

(a) α (b) β (c) λ (d) p

Figura 4.5: PC para o IC BNPar para os parâmetros α (a), β (b), λ (c) e p (d) do modelo WMLD com risco Unimodal, Pseudo-U I, Decrescente e Pseudo-U II.

IC bootstrap paramétrico

Para o cálculo das propriedades do IC percentil BPar, foram mantidas as formas de função de risco e quantidades de reamostras e simulações utilizadas no BNPar, B=300 e R=500. Assim, para cada uma das B amostras geradas, foram calculados os EMV e, com base nos EMV, foram geradas R amostras.

A Tabela 4.13 apresenta o vício bootstrap médio para cada um dos parâmetros nas 36 situações estudadas. Os menores vícios foram obtidos para maiores tamanhos amostrais e menores proporções de longa duração e, de forma geral, muito próximos aos obtidos via MV. Comparados ao bootstrap não paramétrico, os resultados foram equilibrados. Em relação à variabilidade das estimativas bootstrap, estas diminuem para maiores tamanhos amostrais e menores proporções de longa duração.

Tabela 4.13: Vícios médios das estimativas BPar para os parâmetros do modelo WMLD com função de risco Unimodal, Pseudo-U e Decrescente para diferentes tamanhos amostrais e proporções de longa duração

Função de Risco		$p=0,90$			$p=0,50$			$p=0,30$		
		$n=50$	$n=100$	$n=300$	$n=50$	$n=100$	$n=300$	$n=50$	$n=100$	$n=300$
Unimodal	α	-0,210	-0,176	-0,096	-0,253	-0,223	-0,161	-0,254	-0,245	-0,197
	λ	1,082	0,787	0,383	1,335	1,049	0,637	1,491	1,236	0,823
	β	-0,825	-0,647	-0,337	-1,046	-0,806	-0,524	-1,029	-0,912	-0,659
	p	0,000	-0,004	0,000	0,006	0,001	0,002	0,014	-0,001	0,001
Pseudo-U I	α	0,001	0,023	0,004	-0,022	0,022	0,009	-0,044	-0,010	0,023
	λ	0,097	0,019	0,012	0,204	0,056	0,023	0,366	0,174	0,024
	β	0,046	0,047	0,010	0,064	0,055	0,018	0,096	0,033	0,030
	p	-0,001	-0,003	0,000	0,006	0,006	-0,001	0,009	0,001	0,000
Decrescente	α	-0,167	-0,038	0,030	-0,298	-0,149	-0,015	-0,325	-0,235	-0,097
	λ	0,394	0,179	0,047	0,720	0,352	0,101	1,250	0,617	0,222
	β	-0,020	-0,017	0,006	-0,058	-0,034	-0,010	-0,037	-0,045	-0,020
	p	0,000	-0,001	-0,001	-0,004	0,002	0,003	0,000	0,003	-0,001
Pseudo-U II	α	0,869	0,705	0,171	1,214	0,958	0,415	1,519	1,136	0,624
	λ	0,498	0,164	0,080	0,746	0,264	0,104	1,416	0,706	0,198
	β	0,031	0,038	0,006	0,048	0,058	0,026	0,074	0,046	0,040
	p	-0,006	0,001	0,001	-0,002	-0,001	-0,003	0,001	0,003	0,000

Tabela 4.14: Desvios-padrão médios das estimativas BPar para os parâmetros do modelo WMLD com função de risco Unimodal, Pseudo-U e Decrescente para diferentes tamanhos amostrais e proporções de longa duração

Função de Risco		$p=0,90$			$p=0,50$			$p=0,30$		
		$n=50$	$n=100$	$n=300$	$n=50$	$n=100$	$n=300$	$n=50$	$n=100$	$n=300$
Unimodal	α	0,062	0,046	0,024	0,076	0,061	0,039	0,080	0,070	0,049
	λ	1,501	0,824	0,278	2,074	1,336	0,587	2,579	1,815	0,861
	β	0,965	0,581	0,231	1,339	0,843	0,437	1,625	1,104	0,586
	p	0,001	0,001	0,000	0,005	0,003	0,001	0,004	0,002	0,001
Pseudo-U I	α	0,027	0,015	0,006	0,026	0,022	0,010	0,038	0,027	0,017
	λ	0,061	0,026	0,011	0,120	0,035	0,019	0,256	0,097	0,025
	β	0,045	0,030	0,010	0,055	0,041	0,019	0,063	0,044	0,025
	p	0,002	0,001	0,000	0,005	0,003	0,001	0,004	0,003	0,001
Decrescente	α	0,269	0,189	0,109	0,340	0,237	0,156	0,501	0,314	0,188
	λ	0,349	0,098	0,037	0,771	0,237	0,071	2,265	0,589	0,145
	β	0,017	0,011	0,005	0,024	0,014	0,009	0,034	0,021	0,011
	p	0,002	0,001	0,000	0,005	0,002	0,001	0,004	0,002	0,001
Pseudo-U II	α	2,936	2,280	0,451	4,626	3,352	1,145	9,318	4,377	1,975
	λ	1,824	0,937	0,315	2,347	1,450	0,636	4,703	2,195	1,005
	β	0,032	0,030	0,010	0,045	0,042	0,018	0,071	0,049	0,029
	p	0,002	0,001	0,000	0,006	0,002	0,001	0,004	0,002	0,001

Avaliando o IC percentil BPar, as PC (Tabela 4.15 e Figura 4.6) estão dentro do intervalo nominal para a maioria das situações estudadas, apresentando, assim como o BNPar, uma vantagem em relação aos IC assintóticos. Tal vantagem também pode ser observada em relação à amplitude média dos intervalos (Tabela 4.16), sendo que, de maneira geral, o IC bootstrap paramétrico é menos amplo que os assintóticos e tem amplitude semelhante à do IC bootstrap não paramétrico, sendo ligeiramente menor para o bootstrap paramétrico em α e para o não paramétrico em λ .

Tabela 4.15: PC dos IC percentis BPar para os parâmetros do modelo WMLD com função de risco Unimodal, Pseudo-U e Decrescente para diferentes tamanhos amostrais e proporções de longa duração

Função de Risco		$p=0,90$			$p=0,50$			$p=0,30$		
		$n=50$	$n=100$	$n=300$	$n=50$	$n=100$	$n=300$	$n=50$	$n=100$	$n=300$
Unimodal	α	0,930	0,950	0,960	0,927	0,967	0,943	0,913	0,953	0,957
	λ	0,917	0,957	0,957	0,913	0,953	0,953	0,887	0,930	0,963
	β	0,980	0,980	0,970	0,970	0,973	0,970	0,950	0,970	0,987
	p	0,957	0,957	0,930	0,930	0,933	0,937	0,953	0,943	0,927
Pseudo-U I	α	0,963	0,983	0,940	0,990	0,983	0,967	0,977	0,977	0,970
	λ	0,980	0,983	0,950	0,999	0,997	0,960	0,997	0,987	0,983
	β	0,997	0,957	0,950	0,999	0,983	0,950	0,999	0,993	0,970
	p	0,947	0,947	0,937	0,960	0,947	0,963	0,940	0,920	0,933
Decrescente	α	0,977	0,983	0,963	0,987	0,987	0,973	0,993	0,983	0,940
	λ	0,950	0,967	0,953	0,950	0,963	0,940	0,953	0,963	0,920
	β	0,993	0,987	0,940	0,997	0,993	0,953	0,999	0,987	0,970
	p	0,937	0,937	0,943	0,943	0,970	0,973	0,937	0,957	0,940
Pseudo-U II	α	0,997	0,977	0,963	0,999	0,999	0,953	0,993	0,999	0,973
	λ	0,970	0,967	0,963	0,987	0,987	0,947	0,973	0,987	0,973
	β	0,997	0,960	0,957	0,993	0,980	0,953	0,993	0,990	0,973
	p	0,947	0,910	0,937	0,920	0,940	0,957	0,927	0,933	0,940

PC nominal: (0,925;0,975)

Tabela 4.16: Amplitudes médias dos IC percentis BPar para os parâmetros do modelo WMLD com função de risco Unimodal, Pseudo-U e Decrescente para diferentes tamanhos amostrais e proporções de longa duração

Função de Risco		$p=0,90$			$p=0,50$			$p=0,30$		
		$n=50$	$n=100$	$n=300$	$n=50$	$n=100$	$n=300$	$n=50$	$n=100$	$n=300$
Unimodal	α	0,95	0,84	0,70	0,87	0,82	0,72	0,94	0,85	0,76
	λ	3,46	2,79	1,85	3,80	3,26	2,32	4,13	3,66	2,76
	β	3,27	2,72	1,85	3,45	3,09	2,29	3,93	3,42	2,68
	p	0,16	0,11	0,07	0,28	0,19	0,12	0,26	0,18	0,11
Pseudo-U I	α	0,72	0,54	0,31	0,88	0,70	0,42	1,07	0,84	0,54
	λ	1,09	0,74	0,42	1,49	0,99	0,57	2,08	1,34	0,73
	β	1,00	0,70	0,40	1,30	0,92	0,54	1,68	1,17	0,69
	p	0,17	0,13	0,07	0,29	0,20	0,12	0,26	0,19	0,11
Decrescente	α	2,76	2,09	1,33	3,39	2,59	1,65	4,55	3,25	2,05
	λ	1,98	1,30	0,75	2,95	1,83	0,97	4,54	2,63	1,32
	β	0,66	0,46	0,28	0,86	0,61	0,36	1,18	0,79	0,46
	p	0,16	0,11	0,07	0,28	0,20	0,11	0,25	0,18	0,10
Pseudo-U II	α	8,18	5,84	2,64	10,75	7,90	4,11	13,56	10,21	5,74
	λ	5,76	4,12	2,33	7,43	5,33	3,19	9,43	6,90	4,13
	β	0,93	0,69	0,39	1,14	0,90	0,54	1,39	1,09	0,70
	p	0,16	0,11	0,07	0,27	0,19	0,11	0,25	0,18	0,10

(a) α (b) β (c) λ (d) p

Figura 4.6: PC para o IC BPar para os parâmetros α (a), β (b), λ (c) e p (d) do modelo WMLD com risco Unimodal, Pseudo-U I, Decrescente e Pseudo-U II.

IC perfilado

Como foi visto na Seção 3.2.3, o intervalo $(1 - v)\%$ de confiança perfilado para um parâmetro α é dado pelo conjunto de valores, tal que $l_{per}(\alpha_0) - l_{per}(\hat{\alpha}) \geq -\frac{1}{2}\chi_{1,1-v}^2$. O comportamento ERV padronizada pode ser visualizado graficamente, de modo que os valores do parâmetro de interesse, nesse caso α_0 , sejam dispostos no eixo horizontal e os respectivos valores da ERV padronizada, no eixo vertical, de forma que os valores do parâmetro de interesse que levarem a $l_{per}(\alpha_0) - l_{per}(\hat{\alpha})$ maiores do que $-\frac{1}{2}\chi_{1,1-v}^2$ são os valores do intervalo com $(1 - v)\%$ de confiança.

A Figura de 4.7 apresenta os gráficos da ERV padronizada obtidos para cada um dos parâmetros do modelo WMLD, considerando uma amostra aleatória para a forma Unimodal, com $p = 0, 90$ e tamanhos amostrais $n = 50$ e $n = 300$. O mesmo é apresentado para forma Pseudo-U II na Figura 4.8. Os mesmos gráficos foram construídos para as outras formas de risco, tamanhos amostrais e proporções de longa duração de interesse, obtendo resultados semelhantes aos apresentados.

Os IC para λ não foram satisfatórios para os casos nos quais o valor fixado de $\lambda = 0, 5$ (Unimodal, Pseudo-U I e Decrescente), visto que, particularmente para pequenos tamanhos amostrais e maior proporção de longa duração, a função de verossimilhança perfilada não atinge o valor de $-\frac{1}{2}\chi_{1,1-v}^2$, representado pela linha horizontal nos gráficos, mesmo que valores ínfimos de λ sejam considerados, não sendo possível a definição de um limite inferior para o intervalo. Considerando $\lambda = 3$, na forma Pseudo-U II, foi possível construir o IC para $n = 300$ e $p = 0, 90$, porém a obtenção dos intervalos não foi possível para $p = 0, 5$ e $p = 0, 3$ e menores tamanhos amostrais.

Os resultados dos intervalos para α , β e p foram satisfatórios em todos os casos. Devido aos problemas encontrados para o IC perfilado de λ em alguns cenários de interesse, não foi realizado estudo de simulação para esse método de estimação intervalar.

(a) α (b) β (c) λ (d) p

Figura 4.7: Curva ERV padronizada para α (a), β (b), λ (c) e p (d) para uma amostra de tamanho $n = 50$ (à esquerda) e $n=300$ (à direita) com risco Unimodal e $p = 0, 90$.

Figura 4.8: Curva ERV padronizada para α (a), β (b), λ e p para uma amostra de tamanho $n = 50$ (à esquerda) e $n=300$ (à direita) com risco Pseudo-U II $p = 0, 90$.

AIC, BIC e TRV

A Tabela 4.17 e Figura 4.9 trazem as frequências percentuais de amostras em que a hipótese nula foi rejeitada para cada valor de λ e p considerado, ou ainda, a frequência percentual de amostras em que AIC e BIC indicavam a escolha do modelo WMLD. Tais proporções nada mais são do que estimativas do tamanho do teste de hipóteses, na coluna $\lambda = 0$, e do poder do teste nas demais colunas. De maneira geral, as proporções de rejeição de H_0 , ou seja, do modelo WLD, são maiores quando considerados o AIC e o TRV.

Para $\lambda = 0$ (situação em que H_0 é verdadeira), em todos os tamanhos amostrais e proporções de longa duração, o TRV tem proporções de rejeição de H_0 em torno de 5%, o que demonstra adequação ao que se espera do ponto de vista teórico, posto que o nível de significância definido foi de 5%. Considerando que os critérios AIC e BIC poderiam ser utilizados como base para tomada de decisão, o BIC tem proporções de rejeição de H_0 quando $\lambda = 0$ inferiores a 5%, já o AIC tem proporções em torno de 15 a 20%.

Para valores de $\lambda > 0$, as proporções de rejeição de H_0 , as quais refletem uma estimativa do poder do teste, são maiores do que 80% para todas as proporções de longa duração com $\lambda = 0,5$ e $n = 300$ e com $\lambda = 1,5$ e $\lambda = 3$ com $n = 100$ e $n = 300$, de modo que, para $n = 50$ e λ menor do que 1,5 as proporções de rejeição de H_0 são inferiores a 80%.

Tabela 4.17: Frequência percentual de amostras em que AIC, BIC e TRV indicavam a escolha do modelo WMLD para diferentes valores de λ e p

		$\lambda = 0$			$\lambda = 0,5$			$\lambda = 1,5$			$\lambda = 3$		
		n=50	n=100	n=300	n=50	n=100	n=300	n=50	n=100	n=300	n=50	n=100	n=300
$p = 0,90$	AIC	13,9%	15,9%	14,2%	69,7%	90,8%	100,0%	78,0%	96,2%	100,0%	84,1%	97,4%	100,0%
	BIC	4,0%	3,4%	1,2%	46,6%	71,4%	98,9%	60,2%	86,0%	99,8%	65,8%	90,2%	100,0%
	TRV	4,3%	4,7%	3,9%	47,3%	76,6%	99,4%	60,8%	89,7%	99,9%	66,3%	93,5%	100,0%
$p = 0,50$	AIC	14,3%	16,2%	15,7%	49,8%	98,2%	97,8%	60,9%	99,4%	99,9%	65,3%	100,0%	99,5%
	BIC	4,5%	3,1%	1,3%	29,9%	91,3%	85,1%	39,6%	97,4%	96,5%	42,2%	99,1%	96,7%
	TRV	4,7%	4,6%	4,1%	30,3%	94,0%	93,2%	40,5%	98,1%	99,3%	43,0%	99,5%	98,7%
$p = 0,30$	AIC	14,8%	13,9%	18,7%	57,8%	80,3%	99,4%	79,8%	95,1%	100,0%	83,9%	97,3%	100,0%
	BIC	4,5%	1,8%	2,7%	35,4%	53,5%	95,2%	62,5%	85,0%	99,9%	65,6%	89,3%	100,0%
	TRV	4,7%	3,3%	6,6%	36,0%	60,4%	98,1%	63,0%	87,4%	100,0%	66,0%	92,7%	100,0%

(a) AIC

(b) BIC

(c) TRV

Figura 4.9: Frequência percentual de amostras em que AIC (a), BIC(b) e TRV(c) indicavam a escolha do modelo WMLD para diferentes valores de λ , $p = 0,9$ (à esquerda), $p = 0,5$ (centro) e $p = 0,3$ (à direita). As linha horizontais indicam os percentuais de 5% e 80%.

4.3.2 Weibull Modificado Longa Duração com covariável

Nesta etapa do estudo, os métodos de estimação pontual e intervalar são avaliados para o modelo de regressão WMLD, considerando a inserção de uma covariável dicotômica em quatro casos distintos, descritos na Seção 4.2. Para as EMV e IC assintóticos, foram geradas $B=1000$ amostras com $n = 50, 100, 300$. Para os intervalos bootstrap, foram consideradas $B=100$ amostras e $R=150$ reamostras de tamanho $n=200$.

São expostos Vício, EQM das estimativas pontuais e PC e Amplitude Média dos IC. Além disso, a proporção de vezes em que os IC não englobaram o valor zero também é apresentada; tal medida permite avaliar se o IC é adequado na tomada de decisão quanto ao efeito de uma variável.

Estimadores pontuais de máxima verossimilhança e IC assintótico

Na Tabela 4.18, são apresentados Vício e EQM das estimativas pontuais e na Tabela 4.19 constam PC e Amplitude Média para as estimativas intervalares de maneira geral, assim como a proporção de vezes em que os IC para os parâmetros relativos a $x_i = 1$ não englobam o valor 0.

Nos três primeiros casos, vício e EMQ das estimativas pontuais são próximos de zero para todos os tamanhos amostrais considerados. No Caso 4, observa-se que o EQM foi maior para os parâmetros α , β e p_0 .

De modo geral, a amplitude dos intervalos é baixa, exceto para o parâmetro α no Caso 4, o qual apresenta intervalos muito amplos em todos os tamanhos amostrais. Em todos os casos, a amplitude média decresce para maiores tamanhos amostrais.

A PC para os parâmetros p_0 e p_1 ficou no intervalo nominal (0,936;0,964) em todos os casos quando $n = 300$, o que também ocorreu para o parâmetro α_0 no caso 1 com $n=50,100,300$. No Caso 4, os parâmetros l_1 e α apresentam valores adequados para maiores tamanhos amostrais. Em contrapartida, as PC para os outros parâmetros são superiores ao limite nominal.

Avaliando as proporções de vezes em que os IC não englobam o zero, observa-se que, para o parâmetro a_1 nos casos 2 e 3, os intervalos não englobaram o zero em 99% das vezes ou mais para todos os tamanhos amostrais; o mesmo não ocorreu para o Caso 1, o que pode ser justificado pelo fato de seu valor de geração ($a_1 = -0,41$) ser o mais próximo de zero nos três casos. Em relação ao parâmetro l_1 no Caso 3, o qual tem valor de geração de 1,39, se faz necessário um tamanho amostral grande ($n=300$) para que o número de vezes que o IC não engloba o zero se aproxime de 95%. Por fim, resultados satisfatórios para o parâmetro p_1 foram obtidos nos Casos 1, 2 e 4, principalmente para maiores tamanhos amostrais.

Tabela 4.18: Vício e EQM dos parâmetros do modelo de regressão WMLD para os Casos 1, 2, 3 e 4 em diferentes tamanhos amostrais ($n=50,100,300$)

Casos		Vício			EQM		
		$n = 50$	$n = 100$	$n = 300$	$n = 50$	$n = 100$	$n = 300$
1	$\lambda = 0,5$	0,023	0,002	-0,009	0,028	0,013	0,005
	$\beta = 0,5$	0,061	0,036	0,027	0,027	0,012	0,005
	$p_0 = 1,73$	0,042	0,062	0,023	0,325	0,198	0,065
	$p_1 = -1,32$	-0,002	-0,064	-0,032	0,543	0,304	0,091
	$a_0 = -1,38$	0,085	0,011	-0,05	0,746	0,365	0,138
	$a_1 = -0,41$	-0,008	-0,011	-0,012	0,55	0,221	0,076
	2	$\lambda = 0,5$	0,104	0,087	0,03	0,069	0,048
$\beta = 3$		0,017	-0,023	-0,001	0,259	0,138	0,053
$p_0 = 1,73$		0,059	0,027	0,025	0,298	0,132	0,052
$p_1 = -1,32$		-0,036	-0,023	-0,01	0,451	0,212	0,078
$a_0 = 0,69$		0,012	0,007	0,005	0,008	0,004	0,001
$a_1 = -2,08$		0,087	0,073	0,023	0,08	0,049	0,019
3		$\lambda = 0,5$	0,088	0,088	0,048	0,061	0,047
	$\beta = 3$	0,126	0,015	-0,031	0,402	0,193	0,076
	$p_0 = 0,4$	0,025	0,02	0,007	0,158	0,076	0,028
	$p_1 = -0,4$	-0,018	0,018	0,007	0,296	0,169	0,055
	$a_0 = 0,69$	0,001	0,008	0,003	0,01	0,005	0,002
	$a_1 = -2,08$	0,061	0,065	0,042	0,08	0,048	0,024
	4	$\alpha = 1/6$	-0,13	0,435	0,507	9,276	7,557
$\beta = 3$		0,442	0,176	0,028	6,715	6,711	6,746
$p_0 = 0,4$		0,045	0,022	0,004	3,074	1,346	0,989
$p_1 = 1,33$		0,215	0,079	0,021	0,43	0,408	0,411
$l_0 = 0,69$		0,01	0,015	0,003	1,252	0,891	0,639
$l_1 = -1,39$		-0,27	-0,136	-0,05	4,694	6,32	4,821

IC bootstrap não paramétrico

A fim de avaliar as propriedades da abordagem bootstrap não paramétrico e compará-la com a abordagem assintótica, foi considerado um tamanho amostral total intermediário de $n=200$, $B=100$ simulações e $R=150$ reamostras para cada um dos quatro casos e os podem ser visualizados na Tabela 4.20.

O vício médio das estimativas bootstrap é próximo de zero, assim como o vício das EMV, exceto pelo vício das estimativas bootstrap do parâmetro α no Caso 4, que foi igual a 1,36, valor superior a todos os vícios estimados para as EMV do mesmo parâmetro. Analogamente, os desvios-padrão médios são baixos, estando entre 0 e 1 para todos os parâmetros estudados em todos os casos, exceto para o parâmetro α no Caso 4.

O intervalo bootstrap não paramétrico apresentou amplitude menor ou equivalente aos intervalos assintóticos, sinalizando um ganho no parâmetro α no Caso 4, que apresentou alta amplitude média no IC assintótico. A PC para todos os parâmetros, exceto λ no Caso 1 e p_1 no Caso 4, ficou dentro do intervalo nominal (0,907;0,993). Tais resultados representam ganhos em relação ao IC assintótico, assim como foi visto no modelo sem covariáveis, mas devem ser avaliados com cautela, visto que o número de simulações realizadas foi menor.

Avaliando os IC para os parâmetros relacionados à presença da covariável, ou seja, com $X=1$, nota-se que nos casos 1, 2 e 4, mais de 90% dos IC para p_1 não englobam o zero; contrariamente, no Caso 3, 28% dos IC não englobam o zero, mostrando uma dificuldade de identificar a diferença entre as proporções de longa duração. Já para os parâmetros a_1 e l_1 , houve déficit apenas no Caso 1, em que apenas 16% dos intervalos não englobaram o zero.

Tabela 4.20: Vício, desvio-padrão médio, amplitude média, PC e percentual de intervalos que não englobam o zero para IC BNPar com $n=200$

Casos	Vício médio	DP Médio	Amplitude	PC	%(0 $\notin$ IC)
1	$\beta = 0,5$	0,018	0,078	0,294	0,96
	$\lambda = 0,5$	0,011	0,089	0,340	0,89
	$p_0 = 1,73$	0,057	0,332	1,204	0,95
	$p_1 = -1,32$	0,022	0,401	1,476	0,95
	$a_0 = -1,38$	0,107	0,508	1,919	0,91
	$a_1 = -0,41$	0,030	0,381	1,473	0,92
2	$\beta = 3$	0,009	0,316	1,207	0,96
	$\lambda = 0,5$	0,080	0,229	0,871	0,98
	$p_0 = 1,73$	0,062	0,305	1,153	0,95
	$p_1 = -1,32$	0,051	0,380	1,454	0,95
	$a_0 = 0,69$	0,011	0,057	0,218	0,93
	$a_1 = -2,08$	0,089	0,235	0,899	0,97
3	$\beta = 3$	0,071	0,371	1,405	0,91
	$\lambda = 0,5$	0,095	0,250	0,938	0,92
	$p_0 = 0,40$	0,007	0,215	0,824	0,96
	$p_1 = -0,4$	-0,007	0,307	1,168	0,95
	$a_0 = 0,69$	0,015	0,066	0,253	0,93
	$a_1 = -2,08$	0,103	0,260	0,974	0,94
4	$\beta = 3$	0,074	0,509	1,964	0,98
	$\alpha = 1/6$	1,360	3,576	11,822	0,98
	$p_0 = 0,40$	0,028	0,221	0,846	0,91
	$p_1 = 1,33$	0,027	0,415	1,543	0,9
	$l_0 = 0,69$	0,040	0,113	0,432	0,94
	$l_1 = -1,39$	0,055	0,307	1,136	0,98

IC bootstrap paramétrico

A Tabela 4.21 apresenta os resultados obtidos para a simulação utilizando BPar; os valores de n , B e R são os mesmos do BNPar, B=100 e R=150 reamostras. De maneira geral, o vício médio das estimativas bootstrap é próximo de zero para todos os parâmetros, incluindo o parâmetro α no Caso 4, o qual apresentou vício acima de 1, quando utilizado o bootstrap não paramétrico. Os desvios-padrão médios também são próximos de zero, sendo menores ou iguais aos observados para as estimativas bootstrap não paramétrico.

Dado o valor de B=100 intervalos avaliados, o intervalo nominal para uma PC estimada é dado por (0,907;0,993). As PC estão, em sua maioria, dentro do intervalo nominal. Avaliando os IC para os parâmetros relacionados à presença da covariável, ou seja, com $X=1$, os IC não englobavam o valor zero em mais de 90% dos intervalos nos Casos 1, 2 e 4 para o parâmetro p_1 , o que não ocorre para o Caso 3. Para o parâmetro α_1 , 100% dos intervalos não abrangeram o zero nos Casos 2 e 3; o mesmo ocorreu para l_1 . De maneira geral, o IC paramétrico obteve mais sucesso na identificação da presença da covariável do que o intervalo não paramétrico.

Tabela 4.21: Vício, desvio-padrão médio, amplitude média, PC e percentual de intervalos que não englobam o zero para IC BPar com $n = 200$

Casos	Vício da médio	DP médio	Amplitude	PC	%(0 $\notin$ IC)
1 $\beta = 0,5$	0,049	0,0758	0,289	0,97	
$\lambda = 0,5$	0,013	0,0824	0,314	0,97	
$p_0 = 1,73$	0,040	0,3017	1,171	0,93	
$p_1 = -1,32$	0,011	0,3674	1,438	0,96	98%
$a_0 = -1,38$	0,086	0,4188	1,597	0,96	
$a_1 = -0,41$	0,023	0,3412	1,321	0,96	24%
2 $\beta = 3$	0,019	0,2739	1,047	0,9	
$\lambda = 0,5$	0,083	0,1601	0,645	0,96	
$p_0 = 1,73$	0,009	0,2792	1,070	0,95	
$p_1 = -1,32$	0,018	0,3472	1,355	0,97	98%
$a_0 = 0,69$	0,012	0,0469	0,181	0,91	
$a_1 = -2,08$	0,078	0,1664	0,660	0,94	100 %
3 $\beta = 3$	0,030	0,3209	1,223	0,91	
$\lambda = 0,5$	0,181	0,1777	0,726	0,89	
$p_0 = 0,40$	0,043	0,2017	0,774	0,93	
$p_1 = -0,4$	0,019	0,2843	1,093	0,97	33%
$a_0 = 0,69$	0,025	0,0549	0,213	0,89	
$a_1 = -2,08$	0,160	0,1916	0,759	0,93	100%
4 $\beta = 3$	0,066	0,3294	1,281	0,91	
$\alpha = 1/6$	0,400	0,9411	3,616	0,92	
$p_0 = 0,40$	0,014	0,218	0,826	0,95	
$p_1 = 1,33$	0,037	0,4149	1,538	0,93	100%
$l_0 = 0,69$	0,030	0,0762	0,294	0,87	
$l_1 = -1,39$	0,008	0,1308	0,505	0,92	100%

CAPÍTULO 5

O MODELO WEIBULL MODIFICADO
EXPONENCIADO DE LONGA DURAÇÃO
COM $\theta \neq 1$: ESTUDO DE SIMULAÇÃO

O modelo WMELD tem como características principais a flexibilidade da função de risco, a presença do parâmetro de longa duração e possibilidade de obtenção de um algoritmo único que generalize vários modelos. Para que o uso de um algoritmo geral seja efetivamente adequado, é necessário que os métodos de inferência apresentem propriedades, como precisão e acurácia, satisfatórias.

Dada a complexidade do modelo, a avaliação de tais propriedades em diferentes cenários pode ser feita por meio de estudos de simulação de Monte Carlo, de maneira semelhante ao que foi feito para o modelo WMLD no Capítulo 4.

Este Capítulo é dividido em duas seções. Na Seção 5.1 são apresentadas as características dos procedimentos de simulação realizados e na Seção 5.2, os resultados obtidos.

5.1 Características do procedimento de simulação considerado

O estudo de simulação para o modelo WMELD foi desenvolvido com base em três combinações dos parâmetros, definidas de acordo com a forma da função de risco e dadas por

- Unimodal ($\alpha = 2, \beta = 5, \lambda = 3, \theta = 5$)
- Pseudo-U I ($\alpha = 2, \beta = 0, 3, \lambda = 2, \theta = 3$)
- Pseudo-U II ($\alpha = 2, \beta = 0, 3, \lambda = 0, 5, \theta = 3$)

As propriedades dos estimadores pontuais e intervalares foram avaliadas por meio das medidas de Vício (3.41), EQM (3.42), Custo Médio (3.44), PC (3.45) e Amplitude Média (3.46) e, para cada uma das formas definidas acima, são considerados tamanhos amostrais (n) iguais a 50, 100 e 300 e longa duração de 10%, 50% e 70% ($p = 0,9, 0,5$ e $0,3$), resultando em 27 simulações para cada modalidade de estimador.

A Figura 5.1 apresenta os gráficos de função de risco para cada uma das situações estudadas.

Assim como no Capítulo 4, o número de amostras geradas foi definido de acordo com a dificuldade computacional dos métodos de inferência estudados, de tal forma que, para a estimação pontual via MV e intervalo assintótico, foram geradas $B = 1000$ amostras e, para os IC bootstrap, $B = 300$ amostras com $R=500$ reamostras.

Com o objetivo de avaliar o comportamento da estatística de RV e dos critérios de seleção de modelos na comparação do modelo WMELD com o modelo WMLD ($H_0 : \theta = 1$ contra $H_1 : \theta \neq 1$), foram geradas $B=1000$ amostras de tamanho 50, 100 e 300, de tal modo que foram fixados os valores de $\alpha = 2, \beta = 5, \lambda = 3, p = (0,9; 0,5; 0,3)$ e $\theta = (0,5; 1; 1,5; 2,5; 5)$, resultando em 45 situações diferentes, dentre as quais está a forma Unimodal listada acima. Para cada uma das amostras geradas, foram ajustados, paralelamente, o modelos WMELD e WMLD e calculados os critérios AIC e BIC, assim como o TRV.

Figura 5.1: Funções de risco $h(t)$ de acordo com as situações simuladas do modelo WMELD para $p=0,9$ (linha cheia) e $p=0,5$ (linha tracejada).

5.2 Resultados

Estimadores pontuais de máxima verossimilhança

As Tabelas 5.1 e 5.2 apresentam, respectivamente, vício e EQM das EMV para os parâmetros do modelo WMELD, calculados em cada uma das três formas de risco, com três tamanhos amostrais e proporções de longa duração, como definido na Seção 5.1.

O parâmetro p é o que apresenta menores valores de vício e EQM, sendo ambas as medidas inferiores a 0,01 em todos os casos estudados. Para os outros parâmetros, vício e EQM ficam entre 0,1 e 1, passando de 1 apenas em casos isolados com tamanho amostral igual a 50 e 70% de longa duração. Assim como no modelo WMLD, os valores absolutos do vício e o EQM das estimativas são menores e mais próximos de zero à medida que os tamanhos amostrais aumentam, indicando que os estimadores são assintoticamente não viesados e com baixa variância para as situações estudadas. Vício e EQM também diminuem para menores proporções de longa duração, sinalizando que existe um decréscimo na precisão e acurácia dos estimadores quanto maior a quantidade de censuras.

A Tabela 5.3 expõe os valores do custo de estimação dos parâmetros α , β , λ e p na presença de θ . De maneira geral, o custo de estimação de α e λ é maior quanto maior o tamanho amostral e menor a proporção de longa duração, de maneira que, para $n=300$ e $p=0,9$, foram encontrados os maiores custos médios, e para $n = 50$ e $p = 0,3$ e $0,5$ os menores valores de custo. A forma Unimodal foi a que apresentou menores custos, todos iguais ou menores do que 1, apontando que a estimativa média da variância dos parâmetros é maior se θ é fixado; o mesmo não acontece para as formas Pseudo-U, nas quais os custos médios são maiores do que 1, com destaque para o custo médio de λ , o qual atinge valores em torno de 100, quando $n = 300$. Para todas as formas de risco, o custo médio de estimação de p ficou em torno de um, indicando que as variâncias de p , quando θ é fixado e quando θ é estimado, são próximas.

Tabela 5.1: Vícios das EMV dos parâmetros do modelo WMELD com função de risco Unimodal e Pseudo-U para diferentes tamanhos amostrais e proporções de longa duração

Função de Risco		$p=0,90$			$p=0,50$			$p=0,30$		
		$n=50$	$n=100$	$n=300$	$n=50$	$n=100$	$n=300$	$n=50$	$n=100$	$n=300$
Unimodal	α	0,111	0,074	0,021	0,142	0,104	0,039	0,186	0,150	0,090
	λ	-0,025	-0,028	-0,021	0,090	-0,020	-0,018	0,030	-0,035	-0,075
	β	-0,012	-0,041	-0,033	0,215	0,005	-0,013	0,075	-0,027	-0,106
	p	-0,003	0,003	-0,002	0,013	0,002	0,003	0,015	0,009	0,001
	θ	0,594	0,359	0,089	0,829	0,530	0,189	1,022	0,794	0,418
Pseudo-U I	α	0,464	0,119	0,023	1,244	0,431	0,035	2,017	0,879	0,104
	λ	-0,120	0,015	0,017	-0,373	-0,113	0,021	-0,594	-0,300	0,017
	β	0,042	-0,003	-0,001	0,106	0,037	-0,004	0,213	0,097	-0,003
	p	-0,001	0,003	0,000	0,018	0,000	0,001	0,001	-0,001	0,002
	θ	0,168	0,170	0,050	0,336	0,165	0,082	0,550	0,149	0,184
Pseudo-U II	α	0,311	0,150	0,024	0,520	0,251	0,078	0,846	0,465	0,132
	λ	-0,078	-0,032	0,001	-0,113	-0,062	-0,014	-0,116	-0,097	-0,020
	β	0,026	0,010	-0,001	0,036	0,025	0,001	0,057	0,050	0,006
	p	0,000	-0,001	0,000	0,011	0,004	0,001	0,015	0,006	0,001
	θ	0,163	0,134	0,044	0,358	0,134	0,108	0,390	0,150	0,157

Tabela 5.2: EQM das EMV dos parâmetros do modelo WMELD com função de risco Unimodal e Pseudo-U para diferentes tamanhos amostrais e proporções de longa duração

Função de Risco		$p=0,90$			$p=0,50$			$p=0,30$		
		$n=50$	$n=100$	$n=300$	$n=50$	$n=100$	$n=300$	$n=50$	$n=100$	$n=300$
Unimodal	α	0,057	0,034	0,006	0,252	0,105	0,038	0,122	0,092	0,033
	λ	0,175	0,097	0,021	0,616	0,258	0,074	0,576	0,250	0,081
	β	0,406	0,234	0,051	1,561	0,636	0,181	1,309	0,618	0,185
	p	0,002	0,001	0,000	0,006	0,003	0,001	0,004	0,002	0,001
	θ	1,158	0,683	0,129	4,284	1,964	0,759	2,465	1,854	0,678
Pseudo-U I	α	1,021	0,344	0,068	3,627	0,914	0,139	5,987	1,852	0,304
	λ	0,598	0,267	0,069	1,314	0,530	0,127	1,742	0,947	0,252
	β	0,019	0,007	0,002	0,044	0,017	0,003	0,088	0,031	0,007
	p	0,002	0,001	0,000	0,005	0,002	0,001	0,004	0,002	0,001
	θ	0,073	0,104	0,009	0,329	0,076	0,027	0,515	0,073	0,092
Pseudo-U II	α	0,237	0,094	0,028	0,580	0,203	0,054	1,263	0,459	0,093
	λ	0,036	0,018	0,007	0,087	0,037	0,013	0,131	0,070	0,021
	β	0,006	0,003	0,001	0,014	0,007	0,002	0,019	0,012	0,003
	p	0,002	0,001	0,000	0,005	0,003	0,001	0,004	0,002	0,001
	θ	0,069	0,040	0,007	0,333	0,138	0,034	0,324	0,068	0,060

Tabela 5.3: Custos de estimação de α , β , λ e p na presença de θ no modelo WMELD para função de risco Unimodal e Pseudo-U para diferentes tamanhos amostrais e proporções de longa duração

Função de Risco		$p = 0,90$			$p = 0,50$			$p = 0,30$		
		$n = 50$	$n = 100$	$n = 300$	$n = 50$	$n = 100$	$n = 300$	$n = 50$	$n = 100$	$n = 300$
Unimodal	α	0,315	0,390	0,539	0,246	0,253	0,250	0,250	0,287	0,369
	β	0,303	0,360	0,501	0,208	0,235	0,233	0,523	0,260	0,335
	λ	1,049	0,706	0,927	0,489	0,625	0,553	0,906	0,655	0,668
	p	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Pseudo-U I	α	4,120	6,185	9,400	3,767	4,443	7,316	2,888	3,475	6,403
	β	2,307	3,201	4,522	2,195	2,497	3,682	1,753	2,059	3,347
	λ	26,249	49,140	103,403	16,107	28,267	72,345	9,648	17,845	48,863
	p	1,000	1,001	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Pseudo-U II	α	14,198	21,715	38,067	9,738	15,501	28,450	6,886	11,134	21,838
	β	1,657	1,734	1,599	1,555	1,699	1,752	1,453	1,607	1,803
	λ	30,311	50,930	105,141	18,852	33,602	74,103	12,771	22,765	50,502
	p	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000

IC Assintótico

Nas Tabelas 5.4 e 5.6 constam as PC para os IC assintóticos *Original* e *Transformado*, respectivamente. Adicionalmente, nas Figuras 5.2, 5.3, 5.4 e 5.5 estão os gráficos de PC para diferentes tamanhos amostrais. Dado o valor de $B=1000$ amostras geradas, o intervalo para a PC nominal tem limites dados por $(0,936;0,964)$. Em ambos os IC, o parâmetro p apresenta convergência para o intervalo nominal a partir de $n=100$. As PC estimadas para α , β , λ e θ ficam acima do limite superior nominal de 0,964 para todos os tamanhos amostrais e proporções de longa duração estudados nos dois intervalos, o que reflete resultados inferiores aos obtidos para o modelo WMLD.

Em relação à amplitude média dos intervalos, constante das Tabelas 5.5 e 5.7, o IC *Transformado* é mais amplo do que o intervalo *Original*, analogamente ao que ocorreu no modelo WMLD. Os intervalos são mais amplos para menores tamanhos amostrais e maiores proporções de longa duração, com destaque para os parâmetros α e θ , que chegam a atingir amplitudes iguais e maiores do que 100 para $n=50$ e $p=0,3$ no IC *Transformado*.

Os resultados obtidos apresentam um desvio em relação ao que se espera do ponto de vista teórico, visto que as probabilidades não convergiram para o valor nominal, podendo indicar que as aproximações utilizadas na construção do IC e no cálculo da variância não são adequadas ao modelo WMELD, o que justifica o estudo de outros métodos de estimação intervalar como os IC percentil bootstrap.

Tabela 5.4: PC dos IC assintóticos *Originais* para os parâmetros do modelo WMELD com função de risco Unimodal e Pseudo-U para diferentes tamanhos amostrais e proporções de longa duração

Função de Risco		$p=0,90$			$p=0,50$			$p=0,30$		
		$n=50$	$n=100$	$n=300$	$n=50$	$n=100$	$n=300$	$n=50$	$n=100$	$n=300$
Unimodal	α	0,990	0,990	0,990	0,990	0,990	0,990	0,990	0,990	0,990
	λ	0,990	0,990	0,990	0,990	0,990	0,990	0,990	0,990	0,990
	β	0,990	0,990	0,990	0,990	0,990	0,990	0,990	0,990	0,990
	p	0,919	0,911	0,926	0,893	0,935	0,953	0,951	0,938	0,943
	θ	0,998	0,998	0,990	0,980	0,985	0,996	0,993	0,995	0,990
Pseudo-U I	α	0,998	0,996	0,997	0,995	0,990	0,990	0,999	0,999	0,999
	λ	0,956	0,964	0,991	0,934	0,965	0,977	0,983	0,968	0,980
	β	0,993	0,990	0,990	0,992	0,998	0,990	0,992	0,994	0,990
	p	0,907	0,910	0,956	0,950	0,950	0,962	0,934	0,952	0,960
	θ	0,990	0,990	0,990	0,995	0,998	0,990	0,990	0,990	0,990
Pseudo-U II	α	0,990	0,990	0,990	0,994	0,990	0,990	0,996	0,990	0,990
	λ	0,974	0,974	0,980	0,969	0,971	0,980	0,979	0,981	0,982
	β	0,990	0,990	0,990	0,990	0,990	0,990	0,996	0,990	0,990
	p	0,915	0,930	0,937	0,941	0,952	0,936	0,957	0,952	0,958
	θ	0,990	0,990	0,990	0,992	0,990	0,990	0,996	0,990	0,990

PC nominal: (0,936;0,964)

Tabela 5.5: Amplitudes Médias dos IC assintóticos *Originais* para os parâmetros do modelo WMELD com função de risco com formas Unimodal e Pseudo-U para diferentes tamanhos amostrais e proporções de longa duração

Função de Risco		$p=0,90$			$p=0,50$			$p=0,30$		
		$n=50$	$n=100$	$n=300$	$n=50$	$n=100$	$n=300$	$n=50$	$n=100$	$n=300$
Unimodal	α	14,22	13,22	11,45	14,87	14,09	11,43	15,03	14,29	12,95
	λ	7,64	7,06	5,92	8,47	7,58	6,05	8,85	7,76	6,89
	β	9,86	9,07	7,09	13,37	10,20	8,41	14,45	11,40	9,73
	p	0,17	0,12	0,07	0,28	0,20	0,12	0,26	0,19	0,11
	θ	20,09	16,23	10,46	25,74	19,64	13,91	30,70	24,25	17,66
Pseudo-U I	α	4,18	3,16	2,36	6,98	4,01	2,69	10,01	5,71	3,71
	λ	3,24	2,56	1,78	4,30	3,12	2,12	6,17	4,30	2,96
	β	1,43	1,29	1,18	1,56	1,42	1,25	2,24	1,94	1,73
	p	0,17	0,12	0,07	0,28	0,20	0,11	0,25	0,18	0,10
	θ	19,25	18,93	16,39	20,22	19,30	17,64	28,37	24,99	24,07
Pseudo-U II	α	4,75	4,10	3,33	5,41	4,60	3,74	6,57	5,15	4,19
	λ	0,91	0,66	0,39	1,19	0,88	0,52	1,71	1,16	0,68
	β	1,19	1,10	0,94	1,24	1,22	1,02	1,31	1,29	1,11
	p	0,17	0,12	0,07	0,28	0,20	0,12	0,26	0,18	0,11
	θ	19,76	18,09	15,06	21,56	19,51	16,76	22,70	20,17	18,58

(a) α (b) β (c) λ

Figura 5.2: PC para o IC Assintótico *Original* para os parâmetros α (a), β (b) e λ (c) do modelo WMELD com risco Unimodal, Pseudo-U I e II.

(a) p (b) θ

Figura 5.3: PC para o IC Assintótico *Original* para os parâmetros p (a) e θ (b) do modelo WMELD com risco Unimodal, Pseudo-U I e II.

Tabela 5.6: PC dos IC assintóticos *Transformados* para os parâmetros do modelo WMELD com função de risco Unimodal e Pseudo-U para diferentes tamanhos amostrais e proporções de longa duração

Função de Risco		$p = 0,90$			$p = 0,50$			$p = 0,30$		
		$n=50$	$n=100$	$n=300$	$n=50$	$n=100$	$n=300$	$n=50$	$n=100$	$n=300$
Unimodal	α	0,990	0,990	0,990	0,990	0,990	0,990	0,990	0,990	0,990
	λ	0,990	0,990	0,990	0,990	0,998	0,990	0,990	0,990	0,990
	β	0,990	0,990	0,990	0,990	0,998	0,990	0,990	0,990	0,990
	p	0,972	0,956	0,954	0,908	0,946	0,956	0,952	0,927	0,946
	θ	0,990	0,998	0,990	0,990	0,996	0,999	0,990	0,990	0,990
Pseudo-U I	α	0,967	0,964	0,990	0,931	0,963	0,985	0,963	0,969	0,969
	λ	0,993	0,995	0,996	0,989	0,990	0,997	0,983	0,989	0,996
	β	0,990	0,990	0,990	0,990	0,990	0,990	0,990	0,990	0,990
	p	0,962	0,949	0,967	0,958	0,952	0,965	0,952	0,971	0,975
	θ	0,990	0,990	0,990	0,990	0,990	0,990	0,990	0,990	0,990
Pseudo-U II	α	0,998	0,990	0,990	0,990	0,990	0,990	0,991	0,990	0,990
	λ	0,998	0,997	0,995	0,977	0,990	0,993	0,974	0,981	0,997
	β	0,998	0,990	0,990	0,998	0,990	0,990	0,998	0,990	0,990
	p	0,964	0,953	0,943	0,952	0,956	0,937	0,966	0,947	0,958
	θ	0,990	0,990	0,990	0,990	0,990	0,990	0,996	0,990	0,990

PC nominal: (0,936;0,964)

Tabela 5.7: Amplitudes Médias dos IC assintóticos *Transformados* para os parâmetros do modelo WMELD com função de risco Unimodal e Pseudo-U para diferentes tamanhos amostrais e proporções de longa duração

Função de Risco		$p = 0,90$			$p = 0,50$			$p = 0,30$		
		$n=50$	$n=100$	$n=300$	$n=50$	$n=100$	$n=300$	$n=50$	$n=100$	$n=300$
Unimodal	α	72,45	62,98	46,66	78,75	71,59	45,76	386,40	318,14	226,04
	λ	10,55	9,38	7,21	11,79	10,35	7,40	19,58	16,80	13,20
	β	12,96	11,58	8,17	21,96	13,52	10,33	17,89	14,62	12,02
	p	0,18	0,12	0,07	0,28	0,20	0,12	0,26	0,18	0,11
	θ	58,12	45,32	18,39	95,79	54,94	27,75	73,86	46,53	26,42
Pseudo-U I	α	4,85	3,57	2,54	9,05	4,63	2,96	20,59	6,73	3,52
	λ	3,80	2,77	1,85	9,04	3,59	2,24	22,01	5,34	2,73
	β	3,09	2,81	2,34	3,30	3,05	2,61	3,37	3,01	2,83
	p	0,18	0,12	0,07	0,27	0,19	0,11	0,25	0,18	0,10
	θ	76,51	72,65	53,98	79,10	76,58	63,90	81,74	68,69	73,17
Pseudo-U II	α	5,83	4,89	3,83	6,78	5,64	4,38	8,43	6,40	5,07
	λ	1,30	0,73	0,40	2,86	1,15	0,55	9,17	2,19	0,75
	β	2,11	1,90	1,52	3,16	2,23	1,71	2,29	2,29	1,95
	p	0,19	0,13	0,07	0,28	0,20	0,12	0,26	0,18	0,11
	θ	79,65	64,08	44,28	89,52	78,17	54,35	101,83	85,22	68,72

Figura 5.4: PC para o IC Assintótico *Transformado* para os parâmetros α (a), β (b) e λ (c) do modelo WMELD com risco Unimodal, Pseudo-U I e II.

(a) p (b) θ

Figura 5.5: PC para o IC Assintótico *Transformado* para os parâmetros p (a) e θ (b) do modelo WMELD com risco Unimodal, Pseudo-U I e II.

IC Bootstrap Não Paramétrico

As Tabelas 5.8 e 5.9 expõem vício médio e desvio-padrão médio das estimativas obtidas via bootstrap não paramétrico. Ambas as medidas apresentam valores maiores quanto menor o tamanho amostral e quanto maior a proporção de longa duração. Os valores absolutos de vício dos parâmetros α , β , λ e p ficam entre 0 e 1 em todos os tamanhos amostrais, quando $p=0,9$, exceto para $n=50$ na forma de risco Unimodal, onde os parâmetros α e β têm vício em torno de 1,2. Em contrapartida, o parâmetro θ apresenta vício alto, principalmente para forma de risco Unimodal com $n=50$ em todas as proporções de longa duração. Tais resultados indicam que as médias das estimativas obtidas via bootstrap não paramétrico para θ são viciadas.

Tabela 5.8: Vícios médios das estimativas BNPar para os parâmetros do modelo WMELD com função de risco Unimodal e Pseudo-U para diferentes tamanhos amostrais e proporções de longa duração

Função de Risco		$p=0,90$			$p=0,50$			$p=0,30$		
		$n=50$	$n=100$	$n=300$	$n=50$	$n=100$	$n=300$	$n=50$	$n=100$	$n=300$
Unimodal	α	1,29	0,81	0,30	2,00	1,28	0,60	2,35	1,59	0,85
	λ	0,82	0,39	0,11	1,55	0,73	0,19	2,33	1,11	0,37
	β	1,25	0,59	0,18	2,51	1,10	0,22	3,48	1,56	0,50
	p	0,007	-0,001	0,000	-0,004	0,008	-0,003	0,001	0,003	0,000
	θ	7,46	5,42	1,95	10,11	7,01	3,76	12,15	9,07	5,15
Pseudo-U I	α	0,55	0,38	0,25	0,76	0,40	0,35	1,43	0,72	0,30
	λ	0,13	-0,04	-0,07	0,76	0,26	-0,11	1,36	0,47	0,04
	β	0,04	-0,02	-0,04	0,14	0,02	-0,03	0,29	0,09	-0,01
	p	0,010	0,003	0,001	-0,001	0,001	0,000	0,003	0,001	0,003
	θ	2,41	2,37	1,94	2,44	2,35	2,29	2,97	2,51	2,12
Pseudo-U II	α	0,27	0,24	0,14	0,39	0,30	0,25	0,59	0,34	0,25
	λ	0,08	0,00	-0,01	0,25	0,06	-0,02	0,77	0,21	0,02
	β	0,04	0,02	0,02	0,13	0,03	0,01	0,34	0,10	0,02
	p	0,008	0,005	0,000	0,000	-0,003	0,000	0,006	-0,002	-0,002
	θ	1,85	1,53	1,06	2,12	1,99	1,43	2,21	2,01	1,68

Tabela 5.9: Desvios-padrão médios das estimativas BNPar para os parâmetros do modelo WMELD com função de risco Unimodal e Pseudo-U para diferentes tamanhos amostrais e proporções de longa duração

Função de Risco		$p=0,90$			$p=0,50$			$p=0,30$		
		$n=50$	$n=100$	$n=300$	$n=50$	$n=100$	$n=300$	$n=50$	$n=100$	$n=300$
Unimodal	α	4,37	2,87	1,32	6,25	4,11	2,17	7,69	5,09	2,93
	λ	1,83	1,19	0,63	2,60	1,64	0,93	3,10	2,07	1,18
	β	3,49	2,09	1,19	5,17	2,83	1,52	6,20	3,70	1,87
	p	0,05	0,03	0,02	0,07	0,05	0,03	0,07	0,05	0,03
	θ	17,49	11,41	4,27	25,48	15,81	7,46	31,98	22,07	11,33
Pseudo-U I	α	0,98	0,61	0,34	1,63	0,89	0,47	3,18	1,38	0,60
	λ	1,10	0,56	0,28	2,20	1,02	0,39	3,44	1,67	0,59
	β	0,24	0,14	0,08	0,44	0,23	0,11	0,69	0,34	0,15
	p	0,06	0,03	0,02	0,07	0,05	0,03	0,07	0,05	0,03
	θ	3,87	3,25	2,28	4,79	3,80	2,84	7,21	4,60	3,10
Pseudo-U II	α	0,70	0,52	0,35	1,02	0,68	0,42	2,19	0,93	0,53
	λ	0,33	0,17	0,09	0,74	0,29	0,12	1,87	0,60	0,18
	β	0,22	0,16	0,11	0,43	0,20	0,13	0,97	0,37	0,15
	p	0,07	0,03	0,02	0,07	0,05	0,03	0,07	0,05	0,03
	θ	3,51	2,76	1,95	4,39	3,52	2,37	5,41	4,13	2,83

A Tabela 5.10 e as Figuras 5.6 e 5.7 apresentam as PC para o IC não paramétrico com diferentes tamanhos amostrais e diferentes proporções de longa duração. Com base na quantidade $B=300$ amostras geradas, o intervalo nominal tem limites dados por $(0,925, 0,975)$.

O IC para parâmetro α obteve PC superestimada, ou seja, acima do limite nominal para forma Unimodal. Nas outras duas formas, a PC se apresenta próxima da nominal, inclusive para pequenos tamanhos amostrais. O IC para o parâmetro β apresenta PC dentro do limite nominal, quando $n=300$ e $p=0,9$ em todas as formas estudadas; para menores tamanhos amostrais e maiores proporções de longa duração, a PC tende a ficar acima do limite nominal. O IC para o parâmetro λ apresenta PC acima do limite nominal nas Formas Pseudo-U I e II para $p=0,3$, convergindo para o limite nominal, quando $p=0,9$ e $p=0,5$ em todos os tamanhos amostrais considerados. Na forma Unimodal, a PC de λ fica acima do limite nominal em todos os cenários. O IC para o parâmetro θ atingiu probabilidades dentro do limite nominal para $n=300$ e $p=0,9$; o mesmo não ocorre de maneira uniforme para menores tamanhos amostrais e maiores proporções de longa duração. O IC para parâmetro p apresenta PC dentro dos limites nominais para grande parte das situações estudadas.

Os intervalos obtidos para forma Unimodal são os mais amplos entre as três formas estudadas, como pode ser visto na Tabela 5.11, com destaque para o parâmetro θ , que, na forma Unimodal, tem amplitude variando entre 15,23 e 96,91 e, nas outras formas, tem amplitude consideravelmente menor, com valor máximo em torno de 20. De maneira geral, a amplitude do IC é maior quanto menor o tamanho amostral e quanto maior a proporção de longa duração.

Em comparação com os intervalos assintóticos, o IC percentil BNPar obteve amplitudes médias próximas das observadas para o IC assintótico *Original* para todos os parâmetros, exceto para θ , para o qual as amplitudes se mostraram tão altas quanto as observadas no IC

assintótico *Transformado*. Do ponto de vista de PC, o IC percentil BNPar produziu melhores resultados do que os dois IC assintóticos.

Tabela 5.10: PC para IC percentis BNPar para os parâmetros do modelo WMELD com função de risco Unimodal e Pseudo-U para diferentes tamanhos amostrais e proporções de longa duração

Função de Risco		$p=0,90$			$p=0,50$			$p=0,30$		
		$n=50$	$n=100$	$n=300$	$n=50$	$n=100$	$n=300$	$n=50$	$n=100$	$n=300$
Unimodal	α	0,990	0,990	0,990	0,990	0,990	0,990	0,990	0,990	0,990
	λ	0,987	0,993	0,997	0,973	0,987	0,990	0,957	0,977	0,997
	β	0,997	0,973	0,960	0,987	0,987	0,967	0,990	0,993	0,973
	p	0,913	0,930	0,950	0,963	0,927	0,960	0,943	0,943	0,963
	θ	0,967	0,943	0,950	0,980	0,967	0,923	0,990	0,967	0,943
Pseudo-U I	α	0,940	0,940	0,907	0,963	0,937	0,907	0,983	0,977	0,960
	λ	0,950	0,960	0,927	0,967	0,930	0,960	0,997	0,963	0,973
	β	0,993	0,997	0,943	0,987	0,983	0,973	0,953	0,997	0,997
	p	0,940	0,923	0,953	0,953	0,973	0,910	0,950	0,940	0,947
	θ	0,993	0,983	0,937	0,990	0,990	0,940	0,990	0,990	0,990
Pseudo-U II	α	0,963	0,920	0,947	0,957	0,940	0,910	0,980	0,973	0,947
	λ	0,967	0,933	0,947	0,973	0,960	0,943	0,990	0,960	0,947
	β	0,990	0,987	0,953	0,997	0,997	0,980	0,977	0,997	0,990
	p	0,910	0,937	0,943	0,940	0,940	0,950	0,960	0,950	0,950
	θ	0,993	0,967	0,917	0,990	0,987	0,947	0,990	0,997	0,963

PC nominal: (0,936;0,964)

Tabela 5.11: Amplitudes Médias para IC percentis BNPar para os parâmetros do modelo WMELD com função de risco Unimodal e Pseudo-U para diferentes tamanhos amostrais e proporções de longa duração

Função de Risco		$p=0,90$			$p=0,50$			$p=0,30$		
		$n=50$	$n=100$	$n=300$	$n=50$	$n=100$	$n=300$	$n=50$	$n=100$	$n=300$
Unimodal	α	15,140	10,304	5,065	20,587	14,540	7,936	24,320	17,410	10,624
	λ	6,977	4,671	2,587	9,963	6,353	3,678	12,035	8,137	4,613
	β	12,587	8,068	4,718	18,832	10,777	5,962	22,718	13,643	7,248
	p	0,191	0,120	0,070	0,283	0,200	0,116	0,258	0,185	0,107
	θ	55,424	38,044	15,227	77,964	52,379	25,800	96,918	69,821	37,899
Pseudo-U I	α	3,784	2,367	1,327	5,977	3,476	1,806	9,722	5,273	2,345
	λ	4,026	2,123	1,092	7,871	3,828	1,510	12,852	6,191	2,223
	β	0,799	0,502	0,320	1,378	0,767	0,398	2,319	1,087	0,520
	p	0,217	0,116	0,069	0,277	0,197	0,114	0,253	0,179	0,104
Pseudo-U II	θ	14,075	12,105	8,674	16,834	14,002	10,625	21,609	15,981	11,609
	α	2,756	2,017	1,363	3,833	2,678	1,651	5,750	3,561	2,056
	λ	1,217	0,676	0,364	2,404	1,079	0,479	6,274	2,039	0,697
	β	0,750	0,563	0,430	1,283	0,677	0,471	2,903	1,105	0,545
	p	0,250	0,124	0,071	0,281	0,201	0,116	0,259	0,181	0,105
	θ	12,868	10,254	7,339	15,660	12,783	8,835	18,293	14,920	10,459

(a) α (b) β (c) λ

Figura 5.6: PC para o IC percentil BNPar para os parâmetros α (a), β (b) e λ (c) do modelo WMELD com risco Unimodal, Pseudo-U I e II.

(a) p (b) θ

Figura 5.7: PC para o IC percentil BNPar para os parâmetros p (a) e θ (b) do modelo WMELD com risco Unimodal, Pseudo-U I e II.

Tabela 5.13: Desvios-padrão médio das estimativas BPar para os parâmetros do modelo WMELD com função de risco Unimodal e Pseudo-U para diferentes tamanhos amostrais e proporções de longa duração

Função de Risco		$p=0,90$			$p=0,50$			$p=0,30$		
		$n=50$	$n=100$	$n=300$	$n=50$	$n=100$	$n=300$	$n=50$	$n=100$	$n=300$
Unimodal	α	1,99	1,41	0,77	2,38	1,92	1,15	2,77	2,35	1,48
	λ	1,14	0,80	0,45	1,44	1,03	0,61	1,66	1,21	0,74
	β	2,73	1,90	1,09	3,27	2,30	1,32	3,66	2,69	1,58
	p	0,04	0,03	0,02	0,07	0,05	0,03	0,06	0,05	0,03
	θ	6,14	5,02	3,44	5,58	5,43	4,56	5,48	5,83	5,72
Pseudo-U I	α	0,86	0,58	0,30	1,38	0,85	0,43	2,14	1,20	0,58
	λ	0,75	0,48	0,27	1,10	0,70	0,38	1,64	1,00	0,49
	β	0,19	0,12	0,07	0,29	0,19	0,11	0,43	0,26	0,14
	p	0,04	0,03	0,02	0,07	0,05	0,03	0,07	0,05	0,03
	θ	1,25	0,89	0,65	2,35	1,16	0,77	3,55	1,82	0,90
Pseudo-U II	α	0,38	0,29	0,19	0,51	0,38	0,25	0,81	0,47	0,30
	λ	0,22	0,15	0,09	0,33	0,21	0,12	0,60	0,29	0,15
	β	0,11	0,08	0,05	0,16	0,10	0,07	0,29	0,13	0,08
	p	0,05	0,03	0,02	0,07	0,05	0,03	0,07	0,05	0,03
	θ	0,74	0,68	0,61	0,92	0,77	0,72	1,57	0,90	0,75

A Tabela 5.14 e as Figuras 5.8 e 5.9 apresentam as PC para o IC BPar calculadas para os parâmetros do modelo WMELD. Como foram geradas $B=300$ amostras, o intervalo nominal tem limites dados por $(0,925, 0,975)$. Em sua maioria, os parâmetros apresentam valores convergentes para o limite nominal, quando $n=300$ para todas as proporções de longa duração. Na forma Unimodal e Pseudo-U I, também há convergência na maioria dos casos para $n=50$ e 100 e todas as proporções de longa duração, exceto para β na Forma Unimodal e para λ na forma Pseudo-U I. Na forma Pseudo-U II, a PC estimada fica dentro dos limites nominais para menores tamanhos amostrais apenas para $p = 0,90$. O parâmetro p se destaca por apresentar PC dentro do limite nominal para todas as proporções de longa duração e tamanhos amostrais considerados, exceto para $n=100$ nas formas Unimodal e Pseudo-U I.

A Tabela 5.15 possibilita visualizar as amplitudes médias para o IC bootstrap paramétrico, o qual se apresenta menos amplo quanto maior o tamanho amostral e menor a proporção de longa duração.

Tabela 5.14: PC para IC percentis BPar para o modelo WMELD com função de risco Unimodal e Pseudo-U para diferentes tamanhos amostrais e proporções de longa duração

Função de Risco		$p=0,90$			$p=0,50$			$p=0,30$		
		$n=50$	$n=100$	$n=300$	$n=50$	$n=100$	$n=300$	$n=50$	$n=100$	$n=300$
Unimodal	α	0,947	0,960	0,943	0,953	0,943	0,947	0,950	0,923	0,933
	λ	0,940	0,950	0,963	0,950	0,970	0,970	0,947	0,967	0,960
	β	0,910	0,943	0,940	0,873	0,910	0,957	0,840	0,883	0,950
	p	0,943	0,913	0,950	0,927	0,930	0,947	0,967	0,943	0,940
	θ	0,947	0,970	0,953	0,983	0,970	0,980	0,980	0,973	0,963
Pseudo-U I	α	0,947	0,923	0,913	0,947	0,940	0,933	0,970	0,957	0,953
	λ	0,987	0,963	0,943	0,990	0,980	0,957	0,990	0,990	0,983
	β	0,940	0,923	0,933	0,960	0,930	0,930	0,950	0,943	0,943
	p	0,933	0,903	0,927	0,947	0,953	0,943	0,963	0,963	0,947
	θ	0,973	0,947	0,937	0,987	0,953	0,963	0,957	0,960	0,950
Pseudo-U II	α	0,963	0,943	0,953	0,993	0,960	0,957	0,987	0,990	0,977
	λ	0,977	0,950	0,957	0,987	0,983	0,973	0,997	0,983	0,970
	β	0,967	0,933	0,957	0,990	0,967	0,953	0,987	0,997	0,963
	p	0,950	0,947	0,940	0,930	0,940	0,947	0,930	0,953	0,943
	θ	0,933	0,920	0,963	0,947	0,950	0,937	0,947	0,967	0,970

PC nominal: (0,936;0,964)

Tabela 5.15: Amplitude Média para IC percentis BPar para os parâmetros do modelo WMELD com função de risco Unimodal e Pseudo-U para diferentes tamanhos amostrais e proporções de longa duração

Função de Risco		$p=0,90$			$p=0,50$			$p=0,30$		
		$n=50$	$n=100$	$n=300$	$n=50$	$n=100$	$n=300$	$n=50$	$n=100$	$n=300$
Unimodal	α	7,58	5,46	3,14	8,98	7,48	4,54	9,77	8,93	5,77
	λ	4,74	3,44	1,93	5,83	4,34	2,65	6,69	5,01	3,18
	β	10,38	7,34	4,30	12,41	8,85	5,16	13,91	10,25	6,15
	p	0,15	0,11	0,07	0,28	0,20	0,11	0,25	0,18	0,10
	θ	21,80	17,74	12,65	19,62	19,00	16,51	18,37	20,22	20,06
Pseudo-U I	α	3,37	2,23	1,14	5,31	3,32	1,65	7,78	4,62	2,20
	λ	2,85	1,87	1,04	4,15	2,70	1,47	6,08	3,78	1,91
	β	0,70	0,46	0,27	1,01	0,70	0,40	1,49	0,93	0,52
	p	0,15	0,11	0,07	0,28	0,20	0,12	0,26	0,18	0,11
	θ	4,66	3,61	2,72	7,78	4,44	3,21	11,93	6,41	3,69
Pseudo-U II	α	1,52	1,14	0,76	2,00	1,49	0,98	3,00	1,87	1,18
	λ	0,86	0,60	0,33	1,20	0,82	0,47	2,04	1,11	0,60
	β	0,40	0,31	0,20	0,55	0,39	0,28	0,91	0,49	0,32
	p	0,17	0,12	0,07	0,29	0,20	0,12	0,26	0,19	0,11
	θ	3,01	2,84	2,65	3,51	3,20	3,10	5,09	3,54	3,20

(a) α (b) β (c) λ

Figura 5.8: PC para o IC percentil BPar para os parâmetros α (a), β (b) e λ (c) do modelo WMELD com risco Unimodal, Pseudo-U I e II.

(a) p (b) θ

Figura 5.9: PC para o IC percentil BPar para os parâmetros p (a) e θ (b) do modelo WMELD com risco Unimodal, Pseudo-U I e II.

AIC, BIC e TRV

A Tabela 5.16 e Figura 5.10 mostram as frequências percentuais de amostras em que a hipótese nula foi rejeitada para cada valor de θ e p considerado, ou ainda, a frequência percentual de amostras em que AIC e BIC indicavam a escolha do modelo WMELD.

As proporções de rejeição de H_0 quando $\theta = 1$, ou seja, quando H_0 é verdadeira, são muito próximas de zero no TRV para todos os tamanhos amostrais e proporções de longa duração considerados, analogamente, a proporção de vezes que o BIC indica a escolha do modelo WLD é bastante próxima de zero, quando $\theta = 1$, e fica entre 0 e 5%, quando observamos o AIC.

Para valores de $\theta \neq 1$, as proporções de vezes em que H_0 é rejeitada, as quais refletem o poder do teste, no caso do TRV, ficam abaixo de 30% para todos os tamanhos amostrais, quando $\theta = 0,5$ ou $\theta = 1,5$, atingindo valores acima de 80% apenas para $n = 300$ e $p = 0,90$, quando $\theta = 2,5$ e para $n = 300$ e $p = 0,5$ e $p = 0,9$, quando $\theta = 5$. O AIC apresenta percentuais de escolha pelo modelo completo superiores as do TRV, enquanto o BIC, as menores proporções em todas as situações consideradas.

Tabela 5.16: Frequência percentual de amostras em que AIC, BIC e TRV indicavam a escolha do modelo WMELD para diferentes valores de θ e p

		$\theta = 0,5$			$\theta = 1$			$\theta = 1,5$			$\theta = 2,5$			$\theta = 5$		
		n=50	n=100	n=300	n=50	n=100	n=300	n=50	n=100	n=300	n=50	n=100	n=300	n=50	n=100	n=300
p=0,90	AIC	11,70%	24,60%	47,70%	5,90%	7,80%	5,80%	9,80%	19,90%	37,80%	25,90%	54,30%	91,00%	55,30%	85,80%	100,00%
	BIC	2,60%	6,00%	14,00%	0,60%	0,90%	0,10%	1,50%	3,20%	8,60%	9,30%	23,70%	66,90%	24,20%	60,10%	99,00%
	TRV	2,70%	9,00%	26,40%	0,60%	2,10%	1,00%	1,60%	5,20%	18,60%	9,90%	31,00%	80,10%	25,30%	68,50%	99,60%
p=0,50	AIC	7,70%	13,10%	28,00%	2,20%	4,40%	7,10%	3,30%	11,00%	29,10%	8,30%	30,70%	74,60%	20,60%	56,40%	97,30%
	BIC	1,60%	1,30%	4,10%	0,10%	0,20%	0,70%	0,20%	2,10%	4,60%	2,00%	6,40%	34,50%	5,10%	19,70%	82,80%
	TRV	1,70%	2,60%	11,00%	0,10%	0,60%	1,80%	0,20%	3,00%	12,90%	2,00%	10,30%	53,20%	5,40%	27,30%	92,00%
p=0,30	AIC	4,10%	6,90%	18,60%	0,60%	2,40%	3,90%	1,20%	4,10%	17,30%	2,50%	13,70%	53,90%	8,10%	33,90%	87,00%
	BIC	0,60%	0,60%	1,70%	0,00%	0,10%	0,10%	0,10%	0,30%	1,70%	0,00%	3,00%	14,40%	0,90%	7,30%	48,60%
	TRV	0,70%	1,50%	5,70%	0,00%	0,10%	0,30%	0,10%	0,80%	5,40%	0,00%	4,80%	29,30%	0,90%	11,80%	68,80%

(a) AIC

(b) BIC

(c) TRV

Figura 5.10: Frequência percentual de amostras em que AIC (a), BIC(b) e TRV(c) indicavam a escolha do modelo WMELD para diferentes valores de θ , $p = 0,9$ (à esquerda), $p = 0,5$ (centro) e $p = 0,3$ (à direita). As linha horizontais indicam os percentuais de 5% e 80%.

CAPÍTULO 6

APLICAÇÃO: ESTUDO DE FATORES
ASSOCIADOS À SOBREVIVÊNCIA E RISCO DE
ÓBITO DE MULHERES COM CÂNCER DE
MAMA ATENDIDAS NO HC-FMRP

O câncer de mama é uma neoplasia de grande representatividade, do ponto de vista de incidência e mortalidade no País e também na região de Ribeirão Preto. Para que haja efetividade nas campanhas de prevenção e na escolha de programas terapêuticos para diminuição das ocorrências e óbitos, é importante que fatores associados à sobrevida e ao risco de óbito por câncer de mama sejam estudados.

Esses fatores já foram descritos em diversas pesquisas, podendo ser citados: tamanho do tumor, estadiamento, idade da paciente, status nodal, status dos receptores hormonais, análise da expressão aumentada de Her2 e p53, nível socioeconômico, tipo e grau histológico e densidade vascular tumoral (ABREU; KOIFMAN, 2002; GOLDBIRSCHE et al., 2007).

Neste capítulo, o modelo WMELD e seus casos particulares são utilizados na investigação dos fatores associados à sobrevida e ao risco de óbito ao longo do tempo das mulheres com câncer de mama atendidas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP-USP) entre 2000 e 2010, disponíveis do Registro Hospitalar do Câncer(RHC).

Na Seção 6.1, são descritas as características principais do banco de dados e, na seção seguinte, 6.2, é apresentado um panorama geral sobre como os fatores associados disponíveis nos registros estão distribuídos.

Nas Seções 6.3, 6.4 e 6.5, são apresentados, respectivamente, resultados relativos à sobrevida e risco de óbito das pacientes quanto ao estadiamento, faixa etária e quantidade de tratamentos realizados.

6.1 O banco de dados e o Registro Hospitalar do Câncer (RHC)

Os Registros Hospitalares de Câncer do estado de São Paulo tiveram sua instalação iniciada em 2000, como resultado da implantação da Política Nacional de Atenção Oncológica, por meio das portarias nº 3535 de 02/02/1990 e nº 741 de 19/12/2005, sob responsabilidade da Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP). A principal função dos RHC é cadastrar sistematicamente os casos de câncer diagnosticados e tratados no estado de São Paulo (FOSP, 2013) e, para isso, são utilizadas as fichas de admissão e seguimento preenchidas, principalmente com base em informações de prontuário (vide Anexo III). Entre as demais funções dos RHC, a FOSP (2013) cita a utilidade do banco de dados em servir como base de levantamentos epidemiológicos sobre o câncer.

Desde sua implantação, o RHC do HCFMRP-USP vem executando o cadastro dos prontuários de pacientes atendidos a partir de 2000, mas existe um déficit no preenchimento da fichas. Para os dados de câncer de mama com diagnóstico entre 2000 e 2010, por exemplo, foram cadastrados, em média, 106 diagnósticos a cada ano, sendo que apenas 40 e 55 casos foram diagnosticados em 2005 e 2006, respectivamente. Os valores abaixo da média nesses anos não são resultado de uma diminuição no atendimento, mas sim do baixo número de

prontuários registrados no sistema RHC.

Para os resultados apresentados neste capítulo, registros do RHC/FMRP-USP de 1299 mulheres diagnosticadas entre 2000 e 2010 foram considerados. As características sociodemográficas, clínicas e informações sobre o tratamento e seu desfecho foram armazenadas em um banco de dados próprio para este estudo. As informações registradas pelo RHC/FMRP-USP seguem o protocolo definido pela FOSP e são especificadas abaixo:

- Sociodemográficas
 - Idade, obtida a partir da data do nascimento;
 - Escolaridade: Analfabeto, 1º grau incompleto, 1º grau completo, 2º grau, Superior e Ignorado;
 - Estado de origem;
 - Município de residência.
- Características clínicas
 - Datas de 1ª consulta e de diagnóstico;
 - Base do diagnóstico: Exame clínico, Recurso auxiliar não microscópico, confirmação microscópica e Sem informação;
 - Localização do tumor principal, de acordo com a Classificação Internacional de doenças (CID) (SAÚDE, 1994);
 - Tipo histológico do tumor principal;
 - Estadiamento Clínico (EC): 0, I, II, III e IV, de acordo com a Classificação TNM proposta pela União Internacional Contra o Câncer (UICC) (SOBIN et al., 2004).
- Informações a respeito do tratamento
 - Tipo do tratamento: Nenhum, Cirurgia, Radioterapia, Quimioterapia, Hormonioterapia, TMO, Imunoterapia, Outros e Sem informação;
 - Presença de metástase ou recidiva;
 - Data da metástase ou recidiva;
 - Localização da metástase.
- Desfecho
 - Estado vital da paciente (viva ou morta), sendo o óbito especificado se ocorreu devido ao câncer de mama ou a outra causa;
 - Data do óbito;
 - Data de última informação.

A aprovação Comitê de Ética do HCFMRP-USP para utilização dos dados consta no Anexo IV.

Inicialmente, uma análise descritiva geral foi realizada com a finalidade de identificar possíveis inconsistências. Nessa análise, foram encontradas 18 pacientes com estadiamento indefinido e 112 com estadiamento 0, o que não caracterizou neoplasia. Os dados inconsistentes (pacientes com estadiamento indefinido) foram reportados ao setor responsável e retirados do banco de dados. As mulheres com estadiamento 0 tiveram seus registros retirados do banco de dados por serem consideradas como sem diagnóstico.

Para obtenção do tempo de sobrevida, foi calculado o tempo entre a data do diagnóstico e a data do óbito para aquelas mulheres que foram a óbito, e tempo entre o diagnóstico e a data de última informação para aquelas mulheres que não foram a óbito. Como o interesse principal é avaliar fatores associados à sobrevida por câncer de mama, tempos relativos a não óbito e óbito por outras causas que não neoplasia mamária foram considerados censuras.

Abreu e Koifman (2002) retomam, em seu artigo, os principais fatores prognósticos para câncer de mama. Entre os fatores listados por Abreu e Koifman (2002), estão disponíveis nos registros do RHC: Estádio TNM, Ano de diagnóstico e Idade. O estadiamento é um fator prognóstico clássico e contempla prioritariamente a extensão anatômica da doença (SOBIN et al., 2004). Ainda segundo Abreu e Koifman (2002), estudos apontam que mulheres entre 35 e 75 anos apresentam maior sobrevida, fato fortemente atribuído à maior procura por exames preventivos nessa faixa etária. Do ponto de vista histórico, em 2004 houve uma intensificação das políticas de rastreamento de câncer de mama (PORTO; TEIXEIRA; SILVA, 2013), o que poderia ter influência na sobrevida das mulheres atendidas após esse ano. Nos registros do RHC, estão disponíveis, também, os tratamentos realizados, os quais também podem ser avaliados como fatores associados à sobrevida e ao risco de óbito.

6.2 Panorama dos registros do RHC/HCFMRP-USP entre 2000 e 2010

A Tabela 6.1 apresenta as frequências absolutas e percentuais para os potenciais fatores associados à sobrevida disponíveis no banco de dados: Estadiamento, Faixa etária, Ano de diagnóstico e Tratamentos realizados. A maioria (83,15%) das mulheres tem entre 35 e 75 anos. Em relação ao estadiamento, 213 (18,22%) pacientes foram diagnosticadas com estágio I, 496 (42,43%), no estágio II, 364 (31,14%), no estadiamento III e 96 (8,21%) no estágio IV. O tratamento mais frequente foi a cirurgia, feito por 82,6% das pacientes, seguido de quimioterapia e radioterapia.

Na Tabela 6.2, são apresentadas as frequências para as combinações dos três tratamentos mais frequentes. Foram registradas 28 pacientes que não passaram por tratamentos. Entre as pacientes submetidas a apenas um tratamento, a maioria realizou quimioterapia, seguida de cirurgia. A combinação quimio-radioterapia-cirurgia foi a mais frequente para as que pas-

saram por três tratamentos, assim como para aquelas que fizeram mais de três tratamentos. Dada a diversidade de combinações possíveis para tratamentos, optamos por considerar a quantidade de tratamentos para avaliar o impacto da realização de tratamentos associados na sobrevida das mulheres.

Tabela 6.1: Frequências absolutas e percentuais para potenciais fatores associados

	N	%
Idade		
Idade $\leq$ 35 anos	64	5,47%
35 < Idade < 75 anos	972	83,15%
Idade $\geq$ 75 anos	133	11,38%
Estadiamento no diagnóstico		
I	213	18,22%
II	496	42,43%
III	364	31,14%
IV	96	8,21%
Tratamentos realizados		
Cirurgia	966	82,60%
Radioterapia	524	44,80%
Quimioterapia	745	63,70%
Hormonioterapia	452	38,70%
Imunoterapia	2	0,20%
Outros	228	19,50%
Ano de diagnóstico		
2000 a 2003	447	38,24%
2004 a 2010	722	61,76%

Tabela 6.2: Distribuição de frequências do tipo de tratamento (Cirurgia, Radioterapia e Quimioterapia) e a quantidade de tratamentos realizados

CIRURGIA	RADIO	QUIMIO	Qte de Tratamentos Realizados						N	%
			0	1	2	3	4	5		
Não	Não	Não	28	43	3				74	6,33
		Sim		50	13	4			67	5,73
	Sim	Não		1	15	1			17	1,45
		Sim			28	16	1		45	3,85
Sim	Não	Não		44	148	5			197	16,85
		Sim			198	90	19		307	26,26
	Sim	Não			23	103	10		136	11,63
		Sim				180	124	22	326	27,89
Total			28	138	428	399	154	22	1169	
%			2,40	11,80	36,61	34,13	13,17	1,88		100

Na Figura 6.1, são apresentados os gráficos de KM e TTT para as pacientes em estudo. A sobrevida estimada via KM em seis meses foi de 97,3 %, decaindo para 95,5% em um ano, 75,7% em 5 anos e 63,4% em dez anos. O tempo de acompanhamento médio foi de 3,44

anos, com máximo de 10,21 anos. Para os pacientes que foram a óbito, essa média foi de 3,04 anos e para os pacientes que não foram a óbito, 3,55 anos.

O Gráfico TTT (6.1(b)) indica que a função de risco para os pacientes não imunes é crescente, o que reflete um risco global, de pacientes imunes e não imunes, com forma unimodal, como descrito na seção 3.4.3.

Figura 6.1: Gráficos de Kaplan Meier (a) e TTT (b) para amostra global.

Na Figura 6.2, constam os gráficos de KM por estadiamento, quantidade de tratamentos realizados, faixa etária e ano de diagnóstico. As estimativas de sobrevida são expostas na Tabela 6.3. Utilizando o teste de log-rank para avaliar a diferença entre as curvas, rejeitou-se a hipótese de igualdade das curvas de KM para a faixa etária, o estadiamento e a quantidade de tratamentos, não sendo identificada diferença entre as curvas de sobrevida em relação ao ano de diagnóstico.

As pacientes com menor estadiamento têm maior sobrevida em longo prazo, sendo a sobrevida em oito anos de pacientes com estadiamento I de 97,9% e para estadiamento II, 69,6%, reduzindo para 58,3% e 21,8% nos estadiamentos III e IV. As curvas de sobrevida por idade têm comportamento semelhante entre si nos dois primeiros anos de acompanhamento. Entre dois e seis anos, as pacientes mais jovens (menos de 35 anos) e mais idosas (75 anos ou mais) apresentaram decaimento da sobrevida mais acelerado, e a partir de seis anos, a sobrevida das pacientes mais novas continua decrescendo, enquanto a das mais idosas se estabiliza, ficando mais próxima da observada para pacientes com 35 a 75 anos. Observa-se, ainda, que as pacientes que realizaram dois ou mais tratamentos apresentam sobrevida em oito anos de 69,8%, superior à de pacientes que se submeteram a apenas um (52,6%) ou nenhum tratamento (29,1%).

(a) Ano de diagnóstico

(b) Estadiamento Clínico

(c) Quantidade de tratamentos

(d) Faixa etária

Figura 6.2: Gráficos de Kaplan Meier para amostra global por Ano de diagnóstico (a), Estadiamento clínico (b), Quantidade de tratamentos (c) e Faixa etária (d).

Tabela 6.3: Estimativa de KM para sobrevida por Ano de diagnóstico, Estadiamento, Quantidade de tratamentos e Faixa etária

		Tempo			
		6 meses	1 ano	5 anos	8 anos
Ano de diagnóstico	2000 a 2003	96,4%	94,8%	76,4%	67,6%
	2004 a 2010	97,8%	96,0%	68,2%	60,6%
Estadiamento	I	100,0%	99,5%	97,9%	97,9%
	II	99,4%	98,6%	84,9%	69,6%
	III	97,5%	96,0%	63,4%	58,3%
	IV	78,9%	68,9%	26,1%	21,8%
Quantidade tratamentos	0	63,5%	56,0%	43,6%	29,1%
	1	90,5%	85,1%	62,3%	52,6%
	2 ou mais	99,1%	98,0%	78,4%	69,8%
Faixa etária	idade ≤ 35 anos	96,9%	96,9%	53,1%	41,3%
	idade entre 35 e 75 anos	97,4%	95,8%	78,2%	69,0%
	idade ≥ 75 anos	96,2%	93,0%	64,8%	64,8%

Fitzgibbons et al. (2000) classificam os fatores associados (prognósticos e/ou preditivos) em categorias de acordo com a força da evidência de sua relação com o prognóstico da paciente com câncer de mama. Entre os potenciais fatores disponíveis no banco de dados do RHC, aqueles que compõem a classificação do estadiamento TNM (tamanho do tumor, status nodal e presença de metástases) são os únicos que estão na categoria 1, a qual contempla fatores de prognóstico largamente comprovados e já utilizados na definição de terapêuticas. Optamos pela segmentação da base de dados de acordo com as categorias do estadiamento para a análise neste trabalho, de modo que o modelo WMELD foi ajustado em cada um dos estratos e os resultados comparados. Em contrapartida, existem menos evidências em relação aos fatores faixa etária e quantidade de tratamentos, o que nos levou a inseri-los posteriormente, como covariáveis no modelo, mantendo a segmentação inicial, objetivando o conhecimento de novas ferramentas que possibilitem a individualização de terapias e tratamentos mais eficientes (EISENBERG; KOIFMAN, 2001).

6.3 Segmentação por estadiamento

Foi observado que, em todos os estadiamentos, existe uma proporção de pacientes que não vão a óbito por câncer de mama mesmo após oito anos ou mais de seguimento, o que caracteriza dados com longa duração. A fim de avaliar o comportamento da função de risco, a Figura 6.3 apresenta o gráfico TTT para os pacientes não imunes em cada um dos estadiamentos.

Os pacientes com estadiamento de I a III têm função de risco crescente, indicando que se o parâmetro p for diferente de 1, o risco global, ou seja, de pacientes imunes e não imunes, é inicialmente crescente e passa a ser decrescente em dado momento, resultando em risco com

Figura 6.3: Gráfico TTT por estadiamento clínico.

forma unimodal. Já os pacientes não imunes do estadiamento IV apresentam forma de risco de banheira, o que indica que o risco global tem forma de Pseudo-U.

Com base na flexibilidade de formas de função de risco contempladas pelo modelo WMELD, é natural supor que a sobrevida e o risco das pacientes possam ser estudados com base nesse modelo ou em um de seus casos particulares.

Para escolha do melhor modelo, optamos pela seguinte estratégia de análise para cada estadiamento:

- Primeiramente obtemos os resultados das estimativas considerando Modelo WMELD, bem como suas variâncias e os intervalos bootstrap paramétrico, não paramétrico e valor logaritmo da verossimilhança e AIC;
- Se algum dos correspondentes intervalos contivesse o valor de nulidade do parâmetro no modelo, $\theta = 1$ e $\lambda = 0^1$, modelos representando os casos particulares apropriados eram ajustados;
- Para a decisão final sobre o melhor modelo, foram avaliados o AIC (3.30) e o TRV (3.29) com nível de significância de 5%. Além disso, um último critério compõe a decisão final: o melhor modelo é aquele em que as bandas de confiança bootstrap do TTT ajustado englobam o maior número de casos.

Ao final da análise por estadiamento, os resultados obtidos serão comparados em termos de risco e sobrevida.

¹Para a decisão de nulidade do parâmetro λ , o limite inferior dos intervalos bootstrap paramétrico ou não paramétrico foi considerado zero se fosse menor que 0,05.

6.3.1 Estadiamento I

O registro das mulheres com tumor em estadiamento I à época do diagnóstico é composto do seguimento de 213 pacientes, três das quais foram a óbito por neoplasia mamária, o que resulta em 98,59% dos tempos censurados. O tempo médio de sobrevida foi de 3,63 anos, sendo a média dos tempos censurados de 3,63 anos e dos óbitos, 1,75 anos. Na Tabela 6.4, podem ser vistos os resultados dos modelos estimados para esse estrato.

Tabela 6.4: EMV, Variância e IC BPar e IC BNPar para os parâmetros, Log verossimilhança e AIC dos modelos WMELD e WLD - Estadiamento I

Modelo	Parâmetro	EMV	Var	IC BNPar		IC BPar		LV	AIC
				LI	LS	LI	LS		
WMELD	α	0,003	$3,16 \cdot 10^{-05}$	$7,36 \cdot 10^{-07}$	39,75	0,002	0,261	-18,66	47,32
	β	2,998	92,066	0,67	129,32	0,474	6,267		
	λ	0,996	11,618	0,09	21,82	0,000	2,932		
	p	0,021	$1,56 \cdot 10^{-04}$	$1,42 \cdot 10^{-11}$	0,047	0,010	0,049		
	θ	0,500	0,423	0,18	122,56	0,290	13,394		
WLD	α	0,011	0,001	$1,30 \cdot 10^{-09}$	0,47	0,002	0,123	-20,54	47,08
	β	4,964	3,978	1,81	48,44	2,852	7,272		
	p	0,023	$1,70 \cdot 10^{-04}$	$3,24 \cdot 10^{-11}$	0,05	0,011	0,051		

p-valor TRV: 0,15

Para o modelo WMELD, foram obtidas as estimativas de máxima verossimilhança, tal que $\hat{\alpha} = 0,003$, $\hat{\beta} = 2,998$, $\hat{\lambda} = 0,996$, $\hat{p} = 0,021$ e $\hat{\theta} = 0,50$, de maneira que tanto o intervalo bootstrap paramétrico quanto o não paramétrico para θ englobaram o valor 1, assim como o intervalo bootstrap paramétrico para λ apresenta limite inferior menor do que 0,05. Observa-se que, devido à grande proporção de censuras, os intervalos para β e θ revelaram-se amplos, principalmente na abordagem não paramétrica.

Com base nos resultados obtidos no modelo WMELD, foram estimados também os parâmetros considerando o caso particular para $\lambda = 0$ e $\theta = 1$, o modelo WLD, que resultou em EMV, tais que $\hat{\alpha} = 0,011$, $\hat{\beta} = 4,96$ e $\hat{p} = 0,023$.

Os gráficos de sobrevida e TTT apresentados na Figura 6.4 permitem a visualização da sobrevida e TTT estimados em comparação aos empíricos. As curvas de sobrevida estimadas por ambos os modelos são bastante próximas, não indicando ganho na utilização do modelo mais complexo para esse estrato. Analogamente, os gráficos de TTT teóricos feitos com base nas estimativas de máxima verossimilhança dos dois modelos têm comportamento semelhante entre si. Adicionalmente, o p-valor para o TRV foi de 0,15 e o menor AIC foi obtido para o modelo WLD.

Consideraremos, então, que não há indícios suficientes para que se utilize o modelo WMELD para a sobrevida dessas pacientes, sendo escolhido o modelo WLD, que se destaca pelo baixo valor estimado para α e alto valor estimado para β , o que caracteriza grupos com alto tempo médio de sobrevida. Além disso, a proporção de longa duração estimada foi de 97,7%, com intervalo de confiança para p dado por (0,011;0,051). Destaca-se que, sendo

o modelo WLD um caso particular do modelo WMELD, podemos compará-lo com outros modelos da mesma família, considerando que os valores de θ e λ são conhecidos.

Figura 6.4: Gráficos TTT (à esquerda) e de sobrevida (à direita) empíricos e estimados via WMELD (a,b) e WLD (c,d) - Estadiamento I.

6.3.2 Estadiamento II

O grupo de pacientes com estadiamento II no diagnóstico é o mais prevalente entre os quatro grupos analisados, já que é composto do registro de 496 mulheres, traduzindo-se em 42,43% do total. Foram registrados, nesse grupo, 65 óbitos por câncer de mama, o que significa 13,10% de óbitos em um tempo médio de seguimento de 3,86 anos, sendo os tempos médios de óbito e não óbito de 3,46 e 3,92, respectivamente.

A Tabela 6.5 contém os resultados para os modelos estimados. Para o modelo WMELD, foram obtidas as estimativas de máxima verossimilhança, tal que $\hat{\alpha} = 0,002$, $\hat{\beta} = 3,00$,

$\hat{\lambda} = 0,09$, $\hat{p} = 0,35$ e $\hat{\theta} = 0,70$, sendo que os intervalos paramétricos e não paramétricos para λ têm limite inferior menor do que 0,05 e o intervalo não paramétrico para θ engloba o valor 1. Assim, foi estimado também o caso particular com $\lambda = 0$ e $\theta = 1$, o modelo Weibull de Longa Duração.

Tabela 6.5: EMV, Variância e IC BPar e IC BNPar para os parâmetros, Log verossimilhança e AIC dos modelos WMELD e WLD - Estadiamento II

Modelo	Parâmetro	EMV	Var	IC BNPar		IC BPar		LV	AIC
				LI	LS	LI	LS		
WMELD	α	$2,24 \cdot 10^{-03}$	$1,73 \cdot 10^{-07}$	$1,41 \cdot 10^{-05}$	0,11	$2,03 \cdot 10^{-03}$	0,01	-288,323	586,64
	β	3,00	0,35	0,85	3,61	2,04	3,46		
	λ	0,09	0,02	0,01	0,45	$1,00 \cdot 10^{-03}$	0,28		
	p	0,35	0,00	0,25	0,93	0,30	0,40		
	θ	0,70	0,01	0,29	1,48	0,61	0,97		
WLD	α	0,01	$5,53 \cdot 10^{-06}$	$2,91 \cdot 10^{-07}$	0,12	$2,53 \cdot 10^{-03}$	0,01	-300,1331	606,27
	β	3,00	0,06	1,28	9,31	2,63	3,51		
	p	0,34	0,00	0,02	0,30	0,29	0,40		

p-valor TRV: $7,42 \cdot 10^{-6}$

As Figuras 6.5(b) e (d) apresentam as curvas de sobrevida estimadas para os dois modelos sobrepostas ao gráfico de KM, as quais têm comportamento semelhante entre si, com ligeira vantagem para o modelo WMELD. Porém, ao avaliar os gráficos TTT (6.5(a) e (c)), ambos os modelos apresentam problemas de ajuste no risco para tempos a partir de $u = 0,02$. Para tempos com u entre 0 e 0,02, o modelo WMELD mostra grande vantagem, visto que seu intervalo de confiança engloba todos os pontos, o que não ocorre para o caso particular. O modelo WMELD obteve, ainda, AIC inferior ao modelo WLD, com p-valor para o TRV de $7,42 \cdot 10^{-6}$, indicando ganho do ponto de vista de verossimilhança para o modelo completo.

Optamos então por considerar o modelo WMELD para o estadiamento II, visto que o mesmo permite uma melhora no ajuste do risco e apresenta resultados de AIC e TRV favoráveis a ele.

Figura 6.5: Gráficos TTT (à esquerda) e de sobrevida (à direita) empíricos e estimados via WMELD (a,b) e WLD (c,d) - Estadiamento II.

6.3.3 Estadiamento III

O grupo de mulheres com tumor em estadiamento III à época do diagnóstico é composto de 364 registros, sendo 23,63% de óbitos em um tempo médio de acompanhamento de 3,1 anos, com o tempo médio de óbito de 2,38 anos e o de censuras, 3,32 anos. Na Tabela 6.6, são expostos os resultados do modelo estimados para esse grupo.

Para o modelo WMELD, foram obtidas as estimativas de máxima verossimilhança, tal que $\hat{\alpha} = 0,95$, $\hat{\beta} = 0,31$, $\hat{\lambda} = 0,11$, $\hat{p} = 0,47$ e $\hat{\theta} = 4,91$, sendo que apenas o intervalo bootstrap não paramétrico para λ apresentou limite inferior do intervalo de confiança menor do que 0,05. Desta forma, foi ajustado também o modelo para $\lambda = 0$, WMELD.

Tabela 6.6: EMV, Variância e IC BPar e IC BNPar para os parâmetros do modelo WMELD e WELD- Estadiamento III

Modelo	Parâmetro	Estimativa	Variância	IC BNPar		IC BPar		LL	AIC
				LI	LS	LI	LS		
WMELD	α	0,95	0,73	0,23	1,38	0,66	1,15	-304,824	619,648
	β	0,31	0,08	0,16	0,96	0,20	0,48		
	λ	0,11	0,16	0,02	0,28	0,07	0,16		
	p	0,47	$3,61 \cdot 10^{-3}$	0,35	0,68	0,40	0,54		
	θ	4,91	34,00	1,52	8,69	3,31	6,39		
WELD	α	0,31	0,25	0,002	0,58	0,04	1,27	-305,330	618,6596
	β	0,85	0,71	0,67	3,81	0,41	1,66		
	p	0,61	0,11	0,35	0,86	0,53	0,70		
	θ	1,75	4,61	0,31	3,09	0,70	6,90		

p-valor TRV: 0,31

Na Figura 6.6, constam os gráficos TTT estimados com IC bootstrap para o modelo WMELD (painel (a)) e para o modelo WELD (painel(c)). São apresentadas também as curvas de sobrevida empíricas e ajustadas para os dois modelos (painéis (b) e (d)). O modelo WMELD apresenta resultados bastante próximos do observado empiricamente e superiores aos obtidos pelo modelo WELD, visto que nos gráficos TTT, o intervalo de confiança para o modelo completo engloba a maioria dos pontos, o que não ocorre no modelo mais simples. Observa-se ainda, que, no ajuste da sobrevida, o modelo WMELD apresenta melhor ajuste do que o modelo WELD para tempos maiores. Em contrapartida, o modelo WELD obteve menor AIC e a hipótese nula $H_0 : \lambda = 0$ não foi rejeitada pelo TRV, com um p-valor de 0,31.

Considerando os resultados gráficos obtidos para o Modelo WMELD, optamos por mantê-lo como modelo para estimação de risco e sobrevida para pacientes com estadiamento III.

Figura 6.6: Gráficos TTT (à esquerda) e de sobrevida (à direita) empíricos e estimados via WMELD (a,b) e WELD (c,d)- Estadiamento III.

6.3.4 Estadiamento IV

O grupo de pacientes com estadiamento IV, o mais avançado, é o menor dentre os quatro grupos analisados, sendo composto de registros de 96 mulheres, o que representa 8,21% do total. Foram registrados 54 óbitos por câncer de mama, significando 56,25% de óbitos em um tempo médio de seguimento de 2,14 anos. De maneira que o tempo médio de óbitos foi de 1,59 anos e o de censuras, 2,84 anos. Na Tabela 6.7, são apresentados os resultados dos modelos estimados para esse grupo.

As estimativas pontuais de máxima verossimilhança obtidas para o modelo WMELD são: $\hat{\alpha} = 0,02$, $\hat{\beta} = 1,63$, $\hat{\lambda} = 0,30$, $\hat{p} = 0,79$ e $\hat{\theta} = 0,30$, sendo que os intervalos de confiança bootstrap paramétrico e não paramétrico de λ alcançaram limite inferior menor do que 0,05.

Dessa forma, foi estimado também o caso particular para $\lambda = 0$, o modelo WELD.

Tabela 6.7: EMV, Variância e IC BPar e IC BNPar para os parâmetros, Log verossimilhança e AIC dos modelos WMELD e WELD - Estadiamento IV

Modelo	Parâmetro	Estimativa	Var	IC BNPar		IC BPar		LV	AIC
				LI	LS	LI	LS		
WMELD	α	0,02	0,01	6,71	10^{-05}	0,04	2,79	10^{-03}	0,10
	β	1,63	3,09			1,31	4,38	1,05	2,44
	λ	0,30	0,049			0,04	1,12	0,03	0,65
	p	0,793	0,005			0,65	0,904	0,685	0,893
	θ	0,30	0,10			0,11	0,39	0,19	0,50
WELD	α	0,02	0,04	3,31	10^{-05}	0,05	2,50	10^{-03}	0,60
	β	2,04	31,93			1,89	6,48	0,71	3,19
	p	0,861	0,35			0,646	0,931	0,776	0,950
	θ	0,29	0,65			0,10	0,31	0,17	0,99

p-valor TRV: 0,19

Comparando os dois modelos estimados graficamente (Figura 6.7), o modelo WMELD presta-se claramente a melhor ajuste, tanto na sobrevida quanto no risco. Na sobrevida ajustada, o modelo com $\lambda = 0$ perde em flexibilidade para o modelo completo, principalmente para quatro anos ou mais de seguimento. Analogamente, o intervalo de confiança para o gráfico TTT do modelo WMELD engloba todos os pontos do TTT empírico; o mesmo não ocorre para o modelo WELD, no qual o intervalo de confiança desvia-se dos valores empíricos a partir de $u = 0,4$. Em contrapartida, o AIC do modelo WMELD é superior ao do modelo WELD e o p-valor do do TRV foi de 0,19, o que sugere a não rejeição do modelo mais simples.

Com base nos resultados alcançados, particularmente pela vantagem obtida do ponto de vista de ajuste na sobrevida e risco, optamos pelo modelo WMELD como modelo para estimativa da sobrevida e risco das mulheres com diagnóstico de neoplasia mamária em estadiamento IV.

Figura 6.7: Gráficos TTT (à esquerda) e de sobrevivência (à direita) empíricos e estimados via WMELD (a,b) e WELD (c,d) - Estadiamento IV.

6.3.5 Comparação entre estadiamentos

Os resultados obtidos possibilitam comparações importantes do ponto de vista de risco de óbito e sobrevida das pacientes atendidas no HCFMRP de acordo com o estadiamento à época do diagnóstico. A Tabela 6.8 contém os valores das estimativas pontuais dos modelos selecionados para cada estadiamento nas seções 6.3.1, 6.3.2, 6.3.3 e 6.3.4.

Tabela 6.8: Estimativas pontuais de máxima verossimilhança para os parâmetros do modelo WMELD para estadiamentos I, II, III e IV

Parâmetro	Estadiamento			
	I	II	III	IV
α	0,01	0,002	0,95	0,02
β	4,96	3,00	0,31	1,63
λ	0,00	0,09	0,11	0,30
p	0,02	0,35	0,47	0,79
θ	1,00	0,70	4,91	0,30

A estimativa pontual de λ é maior quanto maior o estadiamento, indo de 0 no estadiamento I; 0,09 no estadiamento II; 0,11 no estadiamento III e 0,30 no estadiamento IV, o que reflete num decaimento da sobrevida mais acelerado para estadiamentos mais avançados, ou ainda, maior risco de óbito em curto prazo para estadiamentos mais avançados, de modo que os óbitos observados nos estadiamentos III e IV ocorrem em um menor espaço de tempo do que nos I e II. A Tabela 6.9 apresenta os valores estimados de sobrevida por estadiamento em seis meses, um ano, cinco e oito anos de acompanhamento e exemplifica, em conjunto com a Figura 6.8, o declínio da sobrevida em cada grupo. Em seis meses, a sobrevida estimada para o grupo de estadiamento I é de 100%, caindo para 99,89% em um ano, e 98% em cinco e oito anos. Em contrapartida, a sobrevida em seis meses para pacientes com estadiamento IV é de 81,81%, decaindo para 73,38% em um ano, 28,74% em cinco anos e 21% em oito anos. Tais resultados reforçam a interpretação de λ apresentada na Seção 2.2.

Tabela 6.9: Sobrevida estimada em diferentes tempos por estadiamento

Estadiamento	Tempo			
	6 meses	1 ano	5 anos	8 anos
I	100,00%	99,98%	98,00%	98,00%
II	99,89%	99,52%	84,09%	68,05%
II	97,39%	94,17%	66,46%	55,87%
IV	81,81%	73,38%	28,74%	21,03%

Figura 6.8: Funções de sobrevivência estimadas para estadiamento I, II, III e IV.

As curvas de risco estimadas para cada um dos estadiamentos (Figura 6.9) permitem observar a dinâmica do risco ao longo do tempo em cada um dos estadiamentos. Como era esperado pelos gráficos TTT empíricos, as curvas de risco para os três estadiamentos iniciais assumem forma Unimodal e, para o estadiamento IV, forma Pseudo-U. O risco para pacientes com estadiamento I no diagnóstico é sempre menor do que para os outros pacientes, ficando sempre muito próximo de zero. Além disso, o risco estimado para pacientes com estadiamento III é maior do que o estimado para pacientes com Estadiamento II entre 0 e 5 anos, havendo um cruzamento das curvas entre cinco e seis anos, de maneira que o risco para pacientes em estadiamento II passa a ser maior. Similarmente, o risco estimado para pacientes diagnosticados em estadiamento IV é superior aos demais entre 0 e 7 anos e, a partir de sete anos passa a ser menor do que o risco estimado para pacientes com estadiamento II e III, de modo que, entre 0 e 6 anos, os maiores riscos foram observados nos tumores mais avançados e, depois desse período, o risco dos estadiamento II e III passa a ser maior do que o do estadiamento IV.

O cruzamento entre as curvas de risco ocorre porque, como vimos acima, a maioria dos óbitos de pacientes com diagnóstico tardio acontecem em um período de tempo mais curto após o diagnóstico, e consequentemente, a sobrevivência para esses pacientes se estabiliza mais rapidamente; a estabilização da sobrevivência resulta em diminuição do risco. Na prática, existem períodos, como por exemplo entre sete e oito anos, em que não são observados mais óbitos de pacientes de estadiamento IV, mas ainda são constatados óbitos de pacientes com estadiamento II e III, o que faz com que o risco dos últimos seja maior nesse período.

Figura 6.9: Funções de risco estimadas para estadiamento I, II, III e IV.

Adicionalmente, são descritos na Tabela 6.10 os valores do risco estimado em seis meses, um, cinco e oito anos. As estimativas do risco no estadiamento I não ultrapassam valores de 0,0001, enquanto no estadiamento IV, tais taxas ficam acima de 0,2 na maioria dos tempos.

Em seis meses, por exemplo, o risco de pacientes com estadiamento I é de $6,3710^{-5}$ e de 0,237 para pacientes com estadiamento IV, indicando que o risco de óbito de pacientes com estadiamento IV aos seis meses é mais de três mil vezes maior do que o risco no mesmo tempo para pacientes de estadiamento inicial. Ainda em seis meses, o risco do estadiamento IV é 47,4 e 12,4 vezes maior do que dos estadiamentos II e III, respectivamente. Em um ano, as razões entre os riscos diminuem devido à queda no risco do estadiamento IV e ao aumento para os outros estadiamentos. O panorama em cinco anos é mais próximo ao observado em seis meses, visto que o risco dos estadiamentos I e II chegam à casa de 10^{-13} e 0,236. Em oito anos, o risco de maneira geral é baixo, sendo maior nos estadiamentos II e III.

Tabela 6.10: Risco estimado em diferentes tempos por estadiamento

Estadiamento	Tempo			
	6 meses	1 ano	5 anos	8 anos
I	$6,37 \cdot 10^{-05}$	$9,82 \cdot 10^{-04}$	0	0
II	0,005	0,010	0,075	0,045
III	0,062	0,072	0,082	0,032
IV	0,237	0,207	0,236	0,005

Por fim, a estimativa pontual do parâmetro p , assim como em λ , é maior quanto maior o estadiamento, sendo que $\hat{p} = 0,02$ no estadiamento I, $\hat{p} = 0,35$ no estadiamento III, $\hat{p} = 0,47$ no estadiamento III e $\hat{p} = 0,79$ no estadiamento IV. A tendência crescente do parâmetro p pode ser visualizada na Figura 6.10, em que são apresentados os intervalos de confiança bootstrap paramétrico para o parâmetro p em cada um dos estadiamentos. Observa-se que não há interseção entre os intervalos e que os intervalos para p nos estadiamentos I e IV

são os que mais se distanciam entre si e dos demais. Como a proporção de pacientes imunes é dada pelo valor de $1 - p$, temos uma menor proporção de longa duração quanto maior o estadiamento, o que corrobora a hipótese de que para tumores diagnosticados em fases mais avançadas, a sobrevida em longo prazo é menor.

Figura 6.10: Intervalos de Confiança BPar para o parâmetro p por estadiamento clínico.

6.4 Segmentação por estadiamento considerando a covariável faixa etária

Nesta etapa do estudo, os modelos escolhidos para cada estadiamento clínico na Seção 6.3 foram ajustados novamente considerando a introdução da covariável faixa etária em cada um deles. Pela Tabela 6.11, podem ser vistas as frequências de pacientes que foram a óbito por câncer de mama em cada estadiamento e faixa etária. Nas Figuras 6.11 e 6.12 veem-se as curvas de sobrevida de KM e gráfico TTT, respectivamente, por faixa etária, em cada estadiamento. Como no estadiamento I ocorreram apenas três óbitos, um na faixa etária entre 35 e 75 anos e dois para as mulheres mais idosas, o gráfico TTT não é apresentado, pois sua interpretação não seria possível.

Observando os gráficos de KM, nota-se que as curvas por faixa etária sinalizam maior distanciamento em cinco anos ou mais após o diagnóstico, particularmente para os estadiamentos II e III. Não há modificação nas formas da função de risco em cada estadiamento observadas na Seção 6.3, de maneira que as funções de risco para os não imunes são crescentes nos estadiamentos II e III e têm forma de banheira no estadiamento IV.

Tabela 6.11: Frequência absoluta e percentual de óbitos e não óbitos por faixa etária e estadiamento clínico

Idade \ Óbito	Estadiamento Clínico							
	I		II		III		IV	
	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim
-35	4 (1,9%)	0 (0,0%)	15 (3,0%)	7 (1,4%)	23 (6,3%)	9 (2,5%)	3 (3,1%)	3 (3,1%)
35-75	190 (89,2%)	1 (0,5%)	369 (74,4%)	55 (11,1%)	214 (58,8%)	62 (17,0%)	36 (37,5%)	45 (46,9%)
75+	16 (7,5%)	2 (0,9%)	47 (9,5%)	3 (0,6%)	41 (11,3%)	15 (4,1%)	3 (3,1%)	6 (6,3%)

* Percentual calculado com base no total por estadiamento

(a) I

(b) II

(c) III

(d) IV

Figura 6.11: Sobrevida KM por faixa etária nos estadiamentos I (a), II (b), III (c) e IV (d).

(a) II

(b) III

(c) IV

Figura 6.12: Gráficos TTT empírico por faixa etária nos estádios II(a), III(b) e IV(c).

Consideraremos então o ajuste do modelo WMELD com covariável no parâmetro de longa duração para os estadiamentos II, III e IV e o modelo WLD para o estadiamento I. Como Abreu e Koifman (2002) afirmam que, de maneira geral, a sobrevida de pacientes com faixa etária intermediária (35 a 75 anos) é superior à de pacientes mais idosas e mais jovens, a inserção da covariável no parâmetro p foi feita por meio duas variáveis *dummy*, sendo a categoria de referência a idade entre 35 e 75 anos, de maneira que p é dado por

$$p = \frac{e^{p_0 + p_1 * Dummy_1 + p_2 * Dummy_2}}{1 + e^{p_0 + p_1 * Dummy_1 + p_2 * Dummy_2}} \quad (6.1)$$

onde $Dummy_1$ é variável indicadora para pacientes com idade inferior a 35 anos, $Dummy_2$, a variável indicadora para pacientes com mais do que 75 anos, p_0 , p_1 e p_2 são os parâmetros relacionados à inserção da covariável. Quanto mais próximos p_1 e p_2 estiverem de zero, menores os indícios de que a faixa etária explique a longa duração e o tempo mediano das pacientes.

A Tabela 6.12 mostra as EMV para os parâmetros dos modelos e as variâncias de cada estimativa, assim como os IC bootstrap não paramétrico e paramétrico e o valor de log verossimilhança em cada um dos estadiamentos. Os IC bootstrap para os parâmetro p_1 e p_2 que não contêm o valor zero estão marcados em negrito.

No estadiamento I, apenas as faixas etárias de pacientes com idade intermediária e idosas apresentaram óbitos; assim, no modelo para esse estadiamento, apenas as duas categorias foram consideradas. Os IC bootstrap paramétrico e não paramétrico para o coeficiente relativo à idade maior do que 75 anos englobam o valor zero, indicando que não há diferença entre as duas faixas etárias para o estadiamento I. Ambos os intervalos para p_0 apresentam limites negativos. Como $p = \frac{\exp(p_0)}{1 + \exp(p_0)}$, valores negativos de p_0 fazem com que o parâmetro de longa duração seja menor do que 0,5, o que significa dizer que no estadiamento I, a sobrevida em longo prazo é estatisticamente superior a 50%. Como p_0 foi estimado em -4,87, temos o parâmetro de longa duração estimado em $p = 0,008$, ou seja, 99,2% de longa duração.

No estadiamento II, os IC para o coeficiente relativo à idade inferior a 35 anos são estritamente positivos, demonstrando que existe um acréscimo no parâmetro p para pacientes nessa faixa etária, o mesmo não ocorre para a faixa etária de pacientes mais idosas. Assim, pode-se afirmar que existe diferença relevante na sobrevida em longo prazo das pacientes mais jovens comparada à sobrevida das pacientes de maior idade, sendo a última superior. Como p_0 e p_1 foram estimados em -0,51 e 5,78, temos 62,5% de longa duração para pacientes com faixa etária intermediária 0,51% para pacientes mais jovens.

No estadiamento III, ambos os IC para o parâmetro relativo à idade inferior a 35 anos, p_1 , são estritamente positivos, assim como o intervalo paramétrico para o coeficiente relativo à idade superior a 75 anos, p_2 , o que indica que ambas as faixas etárias apresentam sobrevida inferior à de pacientes com idade entre 35 a 75 anos. Os IC para o p_0 englobam o valor zero, apontando que a sobrevida nesse estadiamento para pacientes com faixa etária intermediária está em torno de 50%. Considerando os valores estimados: $p_0 = -0,18, p_1 = 0,98$

e $p_2 = 1,32$, temos proporções estimadas de imunes de 54,5%, 31% e 24,23% para pacientes intermediárias, jovens e idosas, respectivamente.

No estadiamento IV, os intervalos para p_1 e p_2 englobam o zero e os intervalos para p_0 são estritamente positivos, o que mostra que não foi possível identificar diferença entre as faixas etárias nesse estadiamento, de modo que todas elas apresentam a estimativa do parâmetro p superior a 0,5, ou ainda, sobrevida ao final do seguimento inferior a 50%. Como p_0 foi estimado em 1,31, temos uma proporção estimada de 21,25% de imunes.

Tabela 6.12: EMV, Variância e IC BPar e IC BNPar para os parâmetros dos modelos ajustados por faixa etária nos estadiamentos I, II, III e IV

Estadiamento	Parâmetro	EMV	Var	IC BPar		IC BNPar		LV			
				LI	LS	LI	LS				
I	α	0,17	0,03	1,15	10^{-06}	479,00	0,01	110,90	-15,07		
	β	2,23	1,05		2,69	15,26	1,88	38,45			
	p_0	-4,87	1,04		-47,37	-3,43	-40,77	-3,11			
	p_{75+}	3,26	1,62		-740,59	12,39	-133,66	8,16			
II	α	0,01	0,00	3,26	10^{-04}	0,03	6,73	10^{-04}	0,02	-275,18	
	β	2,24	0,41		1,56	3,39	1,62	3,49			
	λ	0,03	0,02		0,02	0,05	0,01	0,20			
	θ	0,64	0,02		0,37	1,15	0,43	0,89			
	p_0	-0,51	0,16		-0,79	-0,23	-0,93	0,79			
	p_{-35}	5,78	175,34		2,24	21,52	4,56	7,36			
	p_{75+}	-0,66	0,55		-2,02	0,22	-2,44	0,69			
III	α	0,08	0,02		0,03	0,25	0,03	0,18	-302,45		
	β	1,56	1,06		0,94	1,97	0,98	2,14			
	λ	0,00	0,03		-0,03	0,13	0,00	0,30			
	θ	0,84	0,28		0,61	1,47	0,61	1,24			
	p_0	-0,18	0,19		-0,46	0,11	-0,72	0,93			
	p_{-35}	0,98	0,72		0,04	2,41	-0,48	2,44			
	p_{75+}	1,32	1,05		0,51	2,53	0,20	3,63			
IV	α	0,01	7,51	10^{-5}	1,50	10^{-04}	0,06	4,81	10^{-05}	0,03	-118,80
	β	2,28	0,96		0,96	4,62	1,68	4,77			
	λ	0,32	0,05		0,01	0,92	0,01	1,01			
	θ	0,22	0,01		0,12	0,48	0,11	0,33			
	p_0	1,31	0,19		0,68	1,86	0,58	4,26			
	p_{-35}	1,10	10,82		-1,07	16,58	-4,12	12,66			
	p_{75+}	-0,10	1,01		-1,73	16,99	-3,15	8,06			

Na Figura 6.13 são apresentadas as curvas de sobrevida ajustadas em cada estadiamento. Adicionalmente, as sobrevidas estimadas são apresentadas na Tabela 6.13. O grupo de mulheres com estadiamento I e idade entre 35 e 75 anos apresentou maior sobrevida estimada em todos os tempos observados e o grupo de mulheres com menos de 35 anos e estágio IV apresentou menor sobrevida.

Tabela 6.13: Sobrevida estimada via modelo WMELD e casos particulares por faixa etária e estadiamento

Tempo \ Idade	Estadiamento											
	I			II			III			IV		
	35-75	75+		-35	35-75	75+	-35	35-75	75+	-35	35-75	75+
6 meses	99,97%	99,42%		98,52%	99,44%	99,64%	96,79%	97,88%	96,48%	78,74%	81,76%	82,14%
1 ano	99,88%	97,45%		95,95%	98,47%	99,03%	92,22%	94,87%	91,47%	68,73%	73,17%	73,73%
5 anos	99,24%	83,39%		59,38%	84,64%	90,27%	54,20%	69,79%	49,75%	16,10%	28,00%	29,51%
8 anos	99,24%	83,35%		28,97%	73,15%	82,99%	39,00%	59,76%	33,08%	8,27%	21,28%	22,93%

(a) I

(b) II

(c) III

(d) IV

Figura 6.13: Sobrevida KM e ajustada por faixa etária nos estadiamentos I (a), II(b), III(c) e IV(d).

A Tabela 6.14 expõe os riscos estimados por estadiamento e faixa etária em seis meses, um, cinco e oito anos. Comparando os estadiamentos onde houve diferenças por faixa etária, tanto no estadiamento II como no III, o risco das pacientes com 35 a 75 anos é menor do que o risco das pacientes mais novas em todos os tempos observados. No estadiamento III, o risco das mulheres com idade intermediária também é menor do que o risco das mais idosas.

Em termos de razão de riscos, no estadiamento II, o risco de óbito para mulheres mais jovens em seis meses é 2,66 vezes maior do que aquele para faixa etária intermediária; essa razão é maior com o aumento do tempo, chegando a 6,67 em oito anos. De forma similar, no estadiamento III, o risco em seis meses e um ano das pacientes com idade intermediária é em torno de 1,5 vez menor do que o risco para faixas etárias mais extremas, aumentando para duas a três vezes em cinco e oito anos.

Tabela 6.14: Risco estimado via modelo WMELD e casos particulares por faixa etária e estadiamento

		Estadiamento										
Tempo	Idade	I		II			III			IV		
		35-75	75+	-35	35-75	75+	-35	35-75	75+	-35	35-75	75+
6 meses		0,001	0,026	0,044	0,016	0,010	0,086	0,056	0,094	0,293	0,242	0,236
1 ano		0,002	0,054	0,061	0,023	0,014	0,106	0,068	0,117	0,262	0,211	0,205
5 anos	5,18 10^{-05}		0,001	0,182	0,048	0,029	0,133	0,068	0,159	0,490	0,242	0,224
8 anos	1,47 10^{-09}	3,82 10^{-08}		0,303	0,045	0,025	0,082	0,035	0,105	0,003	0,001	0,001

Observamos que a faixa etária contribui para explicar risco e sobrevida em pacientes com estadiamento clínico II e III. No estadiamento II, pacientes com 35 anos ou mais têm sobrevida maior do que pacientes com idade inferior a 35 anos. Já no estadiamento III, encontramos o panorama descrito por Abreu e Koifman (2002), de maneira que tanto as pacientes mais jovens quanto as mais idosas têm sobrevida inferior à de pacientes com idade entre 35 e 75 anos.

6.5 Segmentação por estadiamento considerando a covariável quantidade de tratamentos

Nesta etapa do estudo, os modelos escolhidos para cada estadiamento clínico na Seção 6.3 foram ajustados novamente considerando a introdução da covariável quantidade de tratamentos em cada um deles. Em razão da baixa frequência de pacientes com 0 tratamento, as análises foram realizadas considerando duas categorias: 0 ou 1 tratamento e 2 ou mais tratamentos. A Tabela 6.15 apresenta as frequências de pacientes que foram e que não foram a óbito em cada categoria de quantidade de tratamentos e estadiamento.

Tabela 6.15: Frequência absoluta e percentual de óbitos e não óbitos por faixa etária e estadiamento clínico

Qt. Tratamentos	Estadiamento							
	I		II		III		IV	
	Óbito							
	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim
0-1	20 (9,4%)	1 (0,5%)	38 (7,7%)	12 (2,4%)	40 (11,0%)	19 (5,2%)	11(11,5%)	25 (26,0%)
2+	190 (89,2%)	2 (0,9%)	393 (79,2%)	53(10,7%)	238 (65,4%)	67 (18,4%)	31(32,3%)	29(30,2%)

* Percentual calculado com base no total por estadiamento

As Figuras 6.14 e 6.15 apresentam curvas de sobrevida de Kaplan-Meier e gráfico TTT empírico, respectivamente, por quantidade de tratamentos, em cada estadiamento. Analogamente à seção anterior, em decorrência do baixo número de óbitos, não é apresentado o gráfico TTT para o estadiamento I.

(a) I

(b) II

(c) III

(d) IV

Figura 6.14: Sobrevida KM por quantidade de tratamentos nos estadiamentos I (a), II(b), III(c) e IV(d).

Figura 6.15: Gráficos TTT empírico por quantidade de tratamentos nos estadiamentos II(a), III(b) e IV(c).

Observando os gráficos de KM, a quantidade de tratamentos aparenta explicar o tempo mediano das pacientes de forma mais efetiva do que a sobrevivência em dez anos, além de explicar a forma da função de risco no estadiamento IV. Tais características justificam a utilização da covariável em outro parâmetro além do parâmetro de longa duração; então consideramos a presença da covariável nos parâmetros p e α , de tal forma que os parâmetros são dados por

$$p = \frac{e^{p_0 + p_1 * Dummy_1}}{1 + e^{p_0 + p_1 * Dummy_1}} \quad (6.2)$$

e

$$\alpha = e^{p_0 + p_1 * Dummy_1} \quad (6.3)$$

onde $Dummy_1$ é uma variável indicadora de realização de dois ou mais tratamentos, a_0 , p_0 , p_1 e a_1 são os parâmetros referentes à inserção da covariável em p e α . Quanto mais próximos de zero p_1 e a_1 se apresentarem, maiores os indícios de que não há efeito da quantidade de

tratamentos sobre os parâmetros p e α , respectivamente.

A Tabela 6.16 possibilita visualizar as EMV para os parâmetros dos modelos e as variâncias de cada estimativa, assim como os intervalos bootstrap não paramétrico e paramétrico e o valor de log verossimilhança em cada um dos estadiamentos. Os intervalos bootstrap para os parâmetros a_1 e p_1 que não contêm o valor zero estão marcados em negrito.

Tabela 6.16: EMV, Variância e IC bootstrap paramétrico (BP) e não paramétrico (BNP) para os parâmetros dos modelos ajustados por quantidade de tratamentos nos estadiamentos I, II, III e IV

	Parâmetros	EMV	Var	IC BP		IC BNP		LV
				LI	LS	LI	LS	
I	β	7,68	14,86	4,56	21,54	5,03	45,54	
	p_0	-2,26	1,17	-37,94	-1,11	-40,66	-0,86	
	p_1	-2,07	1,67	-35,89	14,40	-27,00	36,37	
	a_0	-8,60	18,61	-30,41	-2,20	-34,19	3,99	
	a_1	6,81	10,97	1,49	42,70	-9,52	38,78	
II	β	0,53	0,42	0,32	0,91	0,28	1,01	
	λ	0,05	0,01	0,01	0,09	0,04	0,17	
	θ	3,31	28,85	1,98	4,61	1,59	6,50	
	p_0	-0,11	0,69	-1,05	0,70	-1,04	5,07	
	p_1	0,07	2,22	-0,80	1,11	-3,49	4,60	
	a_0	-0,56	3,46	-1,31	-0,13	-2,10	0,05	
	a_1	-0,37	0,26	-0,70	0,004	-1,42	0,39	
III	β	0,42	0,11	0,28	0,63	0,18	0,57	
	λ	0,08	0,003	0,04	0,14	0,01	0,23	
	θ	5,31	35,74	3,16	7,60	3,67	16,45	
	p_0	-0,07	0,17	-0,75	0,49	-0,88	1,42	
	p_1	-0,16	0,24	-0,81	0,58	-1,26	3,19	
	a_0	0,54	0,35	0,16	0,90	0,01	1,23	
	a_1	-0,63	0,11	-0,99	-0,41	-1,02	-0,28	
IV	β	0,33	0,02	0,20	0,84	0,15	0,47	
	λ	0,19	0,01	0,10	0,34	0,05	0,29	
	θ	2,44	2,02	0,75	5,53	2,23	13,54	
	p_0	1,43	0,28	0,66	2,98	0,58	7,67	
	p_1	-0,28	0,58	-1,96	1,16	-4,47	13,51	
	a_0	0,51	0,15	-0,29	1,05	0,31	1,32	
	a_1	-1,12	0,12	-2,08	-0,68	-1,65	-0,50	

Nos estadiamentos iniciais, I e II, não houve evidências de que a presença da covariável quantidade de tratamentos explique os parâmetros α e p . Em contrapartida, nos estadiamentos III e IV, os IC bootstrap paramétrico e não paramétrico para a_1 são estritamente negativos, o que indica uma diminuição no parâmetro α para pacientes que realizam dois ou mais tratamentos, ou ainda, um aumento da sobrevida mediana para essas pacientes. Ainda sobre os dois estadiamentos mais avançados, os IC a para o coeficiente referente à covariável no parâmetro p englobaram o valor zero, revelando que, mesmo que para esses

estadiamentos, a sobrevida seja inicialmente maior para pacientes que fazem dois ou mais tratamentos, não há indícios de que a sobrevida em longo prazo seja diferente.

As Figuras 6.16 e 6.17 apresentam os ajustes sobrepostos aos gráficos de sobrevida e TTT, respectivamente, em cada estadiamento e permitem observar a aderência dos modelos aos dados. Os modelos apresentaram bons ajustes tanto em relação a risco quanto à sobrevida, particularmente no estadiamento IV, onde a presença da covariável quantidade de tratamentos no parâmetro α foi efetiva no objetivo de diferenciar as curvas de risco. No estadiamento II, o ajuste no risco para quantis maiores não conseguiu atingir os valores empíricos do TTT, a exemplo do que ocorreu no ajuste do estadiamento II na Seção 6.3.2.

(a) I

(b) II

(c) III

(d) IV

Figura 6.16: Sobrevida KM e ajustada por quantidade de tratamentos nos estadiamentos I (a), II(b), III(c) e IV(d).

Figura 6.17: Gráfico TTT empírico (linha tracejada) e ajustado (linha cheia) por quantidade de tratamentos nos estadiamentos I(a), II(b), III(c) e IV(d).

As Tabelas 6.17 e 6.18 demonstram sobrevida e risco estimados pelo modelo WMELD ou casos particulares. No estadiamento III, o risco de pacientes que fizeram um ou nenhum tratamento chega a 0,246 e 0,241 em seis meses e um ano, valor visto, até o momento, apenas para pacientes do estadiamento IV na Seção 6.3. A sobrevida dessas pacientes em um ano é de 80,26%, 16% menor do que a de pacientes no mesmo estadiamento que fizeram dois ou mais tratamentos. Em oito anos o risco de pacientes submetidas a menos tratamentos passa a ser menor, com sobrevida de 51,91%.

No estadiamento IV, o risco em seis meses das pacientes com apenas um tratamento chega a 0,672, 5,4 vezes maior do que o risco de pacientes que realizaram tratamentos associados. A razão entre os riscos em um ano diminui para 3,9, e passa a ser inferior a 1 depois de cinco anos, o que mostra que, nesse período, o risco das pacientes com dois ou mais tratamentos passa a ser maior. Em termos de sobrevida, 57,91% dos pacientes submetidos a um ou

nenhum tratamento não foram a óbito em seis meses, 35% menos do que o percentual no mesmo tempo observado para pacientes submetidos a dois ou mais tratamentos. Em um ano, a diferença entre as sobrevidas dos dois grupos aumenta para 44%, decaindo para 20% e 6% em cinco e oito anos.

Tabela 6.17: Sobrevida estimada via modelo WMELD e casos particulares por quantidade de tratamentos e estadiamento

Tempo	Estadiamento							
	I		II		III		IV	
	0-1	2+	0-1	2+	0-1	2+	0-1	2+
6 meses	100,00%	100,00%	98,76%	99,54%	90,33%	98,77%	57,91%	92,95%
1 ano	100,00%	99,84%	96,60%	98,63%	80,26%	96,26%	43,22%	87,25%
5 anos	90,58%	98,93%	75,29%	85,19%	53,47%	69,96%	19,50%	39,86%
8 anos	90,59%	98,93%	63,68%	73,47%	51,91%	59,57%	19,38%	25,40%

Tabela 6.18: Risco estimado via modelo WMELD e casos particulares por quantidade de tratamentos e estadiamento

Tempo	Estadiamento							
	I		II		III		IV	
	0-1	2+	0-1	2+	0-1	2+	0-1	2+
6 meses	1,30E-06	1,33E-04	0,038	0,015	0,246	0,041	0,672	0,124
1 ano	$1,33 \cdot 10^{-04}$	0,012	0,050	0,022	0,221	0,060	0,520	0,132
5 anos	$1,73 \cdot 10^{-18}$	0	0,063	0,047	0,025	0,074	0,012	0,227
8 anos	0	0	0,047	0,050	0,002	0,033	$8,91 \cdot 10^{-06}$	0,058

Conclui-se que a quantidade de tratamentos não explica o risco de óbito e a sobrevida de pacientes com estadiamento inicial. Para os estadiamentos mais avançados, a quantidade de tratamentos explica significativamente a sobrevida e o risco nos primeiros meses após o diagnóstico. De modo que a sobrevida até ano ano de pacientes que realizam menos tratamentos chega a ser 44% menor e o risco quatro vezes maior. No estadiamento IV, a quantidade de tratamentos altera, inclusive, a dinâmica de ocorrências do óbitos, com risco global decrescente para 0 ou 1 tratamento e unimodal para dois ou mais tratamentos. Porém, em longo prazo, em cinco e oito anos, a diferença entre as sobrevidas diminui, fazendo com que o risco dos pacientes submetidos a menor quantidade de tratamentos seja menor.

CAPÍTULO 7

CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta dissertação teve como objeto a proposição de um estudo das propriedades do modelo Weibull Modificado Exponenciado de Longa Duração (WMELD) como ferramenta para avaliação de risco e sobrevida de mulheres diagnosticadas com câncer de mama, atendidas no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto.

O câncer de mama é a neoplasia mundialmente mais incidente em mulheres, representando a causa mais frequente de morte feminina por câncer, excetuando-se os tumores de pele não melanoma. Na região de Ribeirão Preto, as taxas de mortalidade em 2011 e 2012 superaram a média da Região Sudeste. O estudo de fatores associados à sobrevida das pacientes é de grande importância para auxílio na definição de políticas de prevenção e tratamento. Para tanto, o modelo WMELD, que é um caso particular do modelo proposto por Perdoná e Louzada-Neto (2011b), pode ser utilizado por apresentar três características que o diferenciam de outros modelos: a presença do parâmetro de longa duração, a flexibilidade da função de risco e a generalização de diversos casos particulares.

Portanto, o modelo WMELD garante que uma proporção de indivíduos que não vão a óbito seja estudada e considerada na modelagem, o que é cada vez mais necessário, devido aos progressivos avanços nos tratamentos em oncologia. Além disso, no que se refere à função de risco, o modelo comporta funções com formas monótonas (Crescente e Decrescente) e não monótonas (Unimodal, Forma de U e Pseudo-U), o que torna possível que diferentes dinâmicas na ocorrência de óbitos sejam estudadas. Adicionalmente, a gama de casos particulares que o modelo abrange possibilita que ele seja utilizado como um algoritmo único na busca pelo modelo que melhor se ajuste aos dados.

Outra vantagem desse modelo está na descoberta/associação encontrada em relação à interpretação dos parâmetros do modelo na predição do risco de óbito e da sobrevida de pacientes com câncer de mama. Encontramos que os parâmetros α , β e p levam, principalmente, informações sobre o tempo mediano de vida e os parâmetros λ e θ , conjuntamente com o parâmetro β , carregam informação sobre forma da função de risco. O parâmetro λ influencia diretamente na aceleração do decréscimo da sobrevida, de modo que quanto maior o seu valor, maior o risco de óbito logo após o diagnóstico. O conhecimento da influência de cada parâmetro do modelo no comportamento do risco é muito importante no contexto da clínica médica, pois permite programar intervenções em períodos pós-diagnóstico, por exemplo, tempos que apresentem maior risco de óbito para o paciente. Outra informação importante que o modelo traz é em relação à sobrevida. Nesse caso, o interesse está, por exemplo, na investigação de quais fatores estariam associados às pacientes imunes, o que é contemplado no modelo com o parâmetro p . Esse conhecimento possibilitaria subsídios para que os órgãos responsáveis definissem políticas de saúde direcionadas ao aumento da sobrevida em longo prazo.

Além das vantagens de interpretação encontradas, é importante que se avaliem algumas propriedades de inferência do modelo. Neste contexto, optamos pela utilização de métodos de simulação de Monte Carlo, considerando diferentes formas de risco do modelo WMLD (Capítulo 4) e do modelo WMELD (Capítulo 5), com base nas medidas de Vício, Erro Qua-

drático Médio e Custo dos estimadores pontuais e Probabilidade de Cobertura e Amplitude Média dos intervalos de confiança. Para a geração de amostras com distribuição WMELD e casos particulares, foi utilizada a função Quantílica do modelo, a qual foi demonstrada como uma função composta pela função W de Lambert, viabilizando a geração de amostras pelo método da inversão da função densidade acumulada.

Para avaliação da qualidade de ajuste do modelo WMELD e de seus casos particulares, foi proposta a comparação do gráfico TTT empírico com o gráfico TTT ajustado e seu intervalo bootstrap paramétrico. Para a construção do gráfico TTT empírico na presença de censuras, foi apresentado o método *Mean Order Number*. A avaliação da qualidade de ajuste por meio do gráfico TTT é importante devido ao fato de que algumas mudanças na dinâmica dos óbitos podem ser imperceptíveis pela observação apenas da função de sobrevida, sendo necessária a utilização de métodos que avaliem a qualidade de ajuste também na função de risco.

No estudo de simulação do modelo WMLD, foram consideradas quatro formas de risco obtidas por diferentes combinações dos parâmetros: Unimodal, Pseudo-U I, Decrescente e Pseudo-U II, com três tamanhos de amostra ($n = 50, 100, 300$) e três proporções de longa duração ($p = 0,9; 0,5; 0,3$). As estimativas pontuais de máxima verossimilhança apresentaram vício e EQM baixos e mais próximos de zero quanto maior o tamanho amostral e menor a proporção de pacientes imunes. A forma de risco Pseudo-U I apresentou menores valores de vício para todos os parâmetros, quando comparada às outras formas estudadas, sendo que as formas Decrescente e Pseudo-U II obtiveram maiores vício e EQM para α e λ , e a forma Unimodal, para λ e β . O custo de estimação dos parâmetros na presença de λ foi menor para o parâmetro p , em que resultou em valores próximos de 1, aumentando para os parâmetros β e α , particularmente na forma Unimodal, onde foram observados os maiores custos, mesmo com pequenos tamanhos amostrais e baixa proporção de longa duração.

Em relação à estimação intervalar assintótica para o modelo WMLD, os intervalos de confiança *Original* e *Transformado* mostraram-se bastante amplos em média, particularmente para os parâmetros λ e α , sendo o *Original* menos amplo do que o *Transformado* para todos os parâmetros. Em ambos os intervalos assintóticos, as PC convergem para o intervalo nominal apenas quando $n = 300$ na maioria das formas de risco estudadas, exceto na forma Unimodal, na qual as PC são subestimadas. De maneira geral, as PC apresentaram maior proximidade da nominal no IC *Transformado* para parâmetros α e p , e no IC *Original* para β e λ . Em contrapartida, os intervalos bootstrap paramétrico e não paramétrico resultaram em PC dentro do intervalo nominal, ainda que para pequenos tamanhos amostrais na maioria das situações estudadas, o que representa um ganho em relação aos intervalos assintóticos, principalmente para a forma Unimodal. Adicionalmente, os intervalos bootstrap registram menor amplitude média do que os intervalos assintóticos, inclusive para os parâmetros α e λ , os quais se revelaram muito amplos na abordagem assintótica. Todos os intervalos estudados tiveram menor amplitude média para maiores tamanhos amostrais e menores proporções de longa duração. Não foi possível obter o IC perfilado para λ nas situações em que o valor

de geração do parâmetro estava fixado próximo de zero, como é o caso das formas Unimodal, Pseudo-U I e Decrescente, particularmente para pequenos tamanhos amostrais. Nessas situações, a curva da ERV padronizada não atingia o valor necessário para a obtenção do limite inferior do intervalo. Desta forma, não foram realizados estudos de simulação para o IC perfilado.

No estudo sobre critérios de seleção de modelos, encontramos que, na comparação entre o modelo WMLD e WLD, a frequência percentual de vezes em que os métodos indicam a escolha do modelo WMLD aumenta quanto maior o valor de geração de λ . Para $\lambda = 0$, em todos os tamanhos amostrais e proporções de longa duração, o TRV tem proporções de rejeição de H_0 em torno de 5%, indo ao encontro do nível de significância pré-especificado. Na mesma situação, BIC e AIC apresentam proporções em torno de 5% e 15%, respectivamente. Para valores de $\lambda > 0$, as frequências percentuais de vezes em que os critérios e o TRV indicam a escolha do modelo WMLD são maiores do que 80% para todas as proporções de longa duração com $\lambda = 0,5$ e $n = 300$ e com $\lambda = 1,5$ e $\lambda = 3$ com $n = 100$ e $n = 300$.

Ainda para o modelo WMLD, foi desenvolvido um pequeno estudo de simulação para quatro casos com a presença de covariáveis. Nos três primeiros casos, uma covariável dicotômica foi inserida nos parâmetros α e p e, no último caso, nos parâmetros λ e p . Além das medidas de vício, EMQ, PC e amplitude média, foi observado o percentual de vezes em que os intervalos para parâmetros relativos à presença da covariável não englobaram o valor zero.

As estimativas pontuais de máxima verossimilhança apresentaram vício e EQM próximos de zero na maioria das situações estudadas, exceto no Caso 4, onde os parâmetros α e β mostraram EQM entre 5 e 10.

Em relação à estimação intervalar assintótica, as PC estiveram dentro do limite nominal para os parâmetros associados à covariável e acima do limite nominal para os outros parâmetros. A amplitude média foi pequena de maneira geral, exceto para os parâmetros α e β no Caso 4. A identificação da presença de covariável, avaliada pelo percentual de amostras em que os respectivos intervalos não englobavam o zero, foi maior quanto maior o tamanho amostral, chegando a 100% em todos os casos, quando $n = 300$, exceto para α_1 no Caso 1 e para p_1 no Caso 3, nos quais as proporções são de 26,2% e 35,2%, respectivamente. Os intervalos de confiança bootstrap não paramétricos apresentam amplitude média igual ou menor às observadas na abordagem assintótica, o que representou um ganho para o parâmetro α no Caso 4. A identificação da presença da covariável foi semelhante à observada na abordagem assintótica, sendo que, para α_1 no Caso 1 e para p_1 no Caso 3, os percentuais foram de 16% e 28,2%, respectivamente, com $n = 200$. Os intervalos de confiança bootstrap paramétrico apresentam amplitudes médias inferiores às demais estimativas intervalares. A identificação da presença da covariável seguiu o comportamento observado nas demais abordagens, de modo que, para α_1 no Caso 1 e para p_1 no Caso 3, os percentuais aumentaram em relação ao não paramétrico para 24% e 33%, respectivamente, com $n = 200$.

No estudo de simulação realizado para o modelo WMELD, foram consideradas três formas de risco: Unimodal, Pseudo-U I e Pseudo-U II, também com três tamanhos de amostra

($n = 50, 100, 300$) e três proporções de longa duração ($p = 0,9; 0,5; 0,3$). As estimativas pontuais de máxima verossimilhança apresentaram vício e EQM baixos e mais próximos de zero quanto maior o tamanho amostral e menor a proporção de pacientes imunes. O parâmetro p é o que apresenta menores valores de vício e EQM em todos os casos estudados. Para os outros parâmetros, vício e EQM ficam entre 0,1 e 1, passando de 1 apenas em casos isolados como para θ na forma Unimodal quando $n = 50$ e $p=0,3$. Quanto ao custo de estimação dos parâmetros na presença de θ , o custo médio de estimação de p ficou em torno de 1 para todas as formas de risco. Para os demais parâmetros, a forma Unimodal teve os menores custos, todos iguais ou menores do que 1; o mesmo não acontece para as formas Pseudo-U, nas quais os custos médios são maiores do que 1, sendo que o custo médio de λ atinge valores em torno de 100, quando $n = 300$.

Do ponto de vista de estimação intervalar para o modelo WMELD, os IC assintóticos *Transformado* e *Original* para p apresentam PC dentro do limite nominal para $n = 100$ e $n = 300$. Para os outros parâmetros, a PC ficou acima do limite nominal em todos os casos estudados. Adicionalmente, o IC *Transformado* foi, em média, mais amplo do que o IC *Original*, particularmente para os parâmetros α e θ , que tiveram maiores amplitudes em todas as formas estudadas. Os intervalos bootstrap não paramétricos registram convergência para o limite nominal para β e θ quando $n = 300$ e para α e λ a partir de $n = 100$, com exceção da forma Unimodal, em que as PC ficam acima do limite nominal, assim como ocorreu na abordagem assintótica; já as PC do parâmetro p estão dentro do limite nominal, inclusive para $n = 50$. A forma Unimodal foi a que apresentou intervalos mais amplos em média. Em comparação com os intervalos assintóticos, o IC não paramétrico alcançou amplitudes médias semelhantes ao IC assintótico *Original* para todos os parâmetros, exceto para θ , para o qual as amplitudes mostraram-se tão altas quanto as observadas no IC assintótico *Transformado*. A maioria dos intervalos de confiança bootstrap paramétricos revelaram PC convergentes para o limite nominal, inclusive para tamanhos amostrais menores. Em todas as situações estudadas, o IC bootstrap paramétrico é menos amplo do que os intervalos não paramétricos e assintóticos e tem PC mais próximas da nominal.

No estudo sobre critérios de seleção de modelos para a comparação entre o modelo WMELD e WMLD, a frequência percentual de vezes em que os métodos indicam a escolha do modelo WMELD aumenta quanto maior o valor de geração de θ . Quando $\theta = 1$, tais proporções são muito próximas de zero no TRV e BIC em todos os cenários estudados, ficando entre 0 e 5% para o AIC. Para valores de $\theta \neq 1$, os percentuais de escolha pelo WMELD no TRV e AIC são inferiores a 30% para todos os tamanhos amostrais, quando $\theta = 0,5$ ou $\theta = 1,5$, atingindo valores acima de 80% apenas para $n = 300$ e $p = 0,90$, quando $\theta = 2,5$ e para $n = 300$ e $p = 0,5$ e $p = 0,9$, quando $\theta = 5$. O BIC revela-se altamente defasado em todas as situações consideradas, com percentuais inferiores a 80% na maioria delas.

Com base nos resultados obtidos nos capítulos 4 e 5, conclui-se que, nas situações estudadas, tanto para o modelo WMELD quanto para seu caso particular, as estimativas pontuais

de MV apresentam vício e EQM menores quanto maior o tamanho amostral e quanto menor a proporção de longa duração, o que dá indícios de que os estimadores são não viesados assintoticamente e menos precisos quando o nível de censuras é alto. Para estimação intervalar, todos os intervalos estudados são menos amplos em média quanto maior o tamanho amostral e quanto menor a proporção de longa duração, indicando que a estimação intervalar é mais precisa em amostras maiores e com menor nível de censuras. Os intervalos obtidos com base em procedimentos bootstrap apresentam menores amplitudes e PC mais próximas da nominal, inclusive para pequenas amostras, o que não acontece na abordagem assintótica. Seguindo a definição de Casella e Berger (2002), os quais afirmam que o intervalo ideal é aquele com menor amplitude e maior PC, os intervalos bootstrap paramétrico e não paramétrico são mais adequados para estimação intervalar nos modelos WMELD e WMLD, devendo estes serem priorizados em relação aos assintóticos.

Em relação aos critérios de seleção de modelos verificamos que os três métodos estão defasados na identificação do modelo adequado para as situações estudadas. De modo que, dentre os três métodos, os melhores resultados foram observados para AIC e TRV, porém ainda não há evidências suficientes para utilizar os dois métodos como decisórios na escolha de um modelo. Para que isso seja possível, um estudo de simulação que leve em conta outras situações deve ser realizado. Adicionalmente, o estudo de outros métodos de comparação também é importante.

Finalmente, os resultados com melhor desempenho foram utilizados para avaliação de fatores associados à sobrevida e ao risco de óbito de mulheres com diagnóstico de câncer de mama atendidas no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto entre 2000 e 2010.

Para os estadiamentos II, III e IV, foi escolhido o modelo WMELD e, para o Estadiamento I, o modelo WLD. Comparativamente, os óbitos ocorreram de maneira mais acelerada em estadiamentos avançados, o que pode ser deduzido principalmente pelo fato de que o parâmetro λ foi maior quanto maior o estadiamento. Em seis meses, a sobrevida estimada para o estadiamento I é de 100%, caindo para 98% em cinco e oito anos; em contrapartida, a sobrevida em seis meses para pacientes com estadiamento IV é de 81,81%, decaindo para 21% em oito anos. O risco de óbito nos pacientes com estadiamento de I a III apresentou forma Unimodal, enquanto no estadiamento IV, a forma foi de Pseudo-U. Do ponto de vista de razão de riscos, pacientes com estadiamento IV em seis meses, por exemplo, têm risco de óbito três mil vezes maior do que pacientes de estadiamento inicial, sendo 47,4 e 12,4 vezes maior do que o risco de pacientes em estadiamentos II e III, respectivamente. Adicionalmente, a estimativa do parâmetro p também apresentou valores mais altos quanto maior o estadiamento, indicando que a proporção de longa duração é menor quanto maior o estadiamento, o que fortalece a hipótese de que, para tumores diagnosticados em fases mais avançadas, a sobrevida em longo prazo é menor.

Em seguida, os modelos finais de cada estadiamento foram ajustados novamente, considerando a inserção covariável faixa etária no parâmetro p . Foram apresentadas as EMV para os parâmetros dos modelos e suas variâncias, assim como os IC bootstrap não paramétrico e

paramétrico. Com base nas estimativas intervalares dos parâmetros relacionados à presença da covariável, foi possível identificar que as faixas etárias diferenciam a proporção de longa duração nos Estadiamentos II e III. Pacientes com idade inferior a 35 anos têm sobrevida menor do que pacientes com idade entre 35 e 75 anos em ambos os estadiamentos. No estadiamento III, foi observado que pacientes com mais de 75 anos também têm a sobrevida inferior a pacientes com faixa etária intermediária. O panorama observado no estadiamento III coincide com os achados da revisão de fatores prognósticos apresentada por Abreu e Koifman (2002).

Analogamente ao realizado para as faixas etárias, os modelos finais de cada estadiamento foram ajustados novamente considerando a inserção covariável quantidade de tratamentos nos parâmetros α e p . Observou-se que a quantidade de tratamentos não explica o risco de óbito e a sobrevida de pacientes com estadiamento I e II; já para os estadiamentos mais avançados, a quantidade de tratamentos explica significativamente a sobrevida e o risco nos primeiros meses após o diagnóstico. A sobrevida até um ano de pacientes que realizam menos tratamentos chega a ser 44% menor e o risco quatro vezes maior. No estadiamento IV, a quantidade de tratamentos altera também a dinâmica de ocorrências do óbitos, com risco global decrescente para 0 ou 1 tratamento e unimodal para 2 ou mais tratamentos. Porém, em longo prazo, em cinco e oito anos, a diferença entre as sobrevidas diminui, fazendo com que o risco de óbito nos pacientes submetidos a menor quantidade de tratamentos seja menor.

Neste trabalho, mostramos que o modelo WMELD é uma ferramenta valiosa na análise de dados de câncer de mama, sendo capaz de estimar os efeitos quantidade de tratamentos e faixa etária no risco e na sobrevida das mulheres acometidas em cada estadiamento.

Outras variáveis (fatores de risco e/ou preditivos) poderiam ser incluídas no modelo, se fossem coletadas e armazenadas no banco de dados do RHC/FMRP-USP, muito provavelmente enriquecendo a predição da sobrevida. Variáveis como detalhamento dos tipos de tratamentos com: doses e tipo de medicamentos utilizados na quimioterapia, número de linfonodos positivos, quantidades/doses de radioterapia, expressões de marcadores biológicos, entre outros fatores emergentes (BUITRAGO; UEMURA; SENA, 2011).

7.1 Perspectivas futuras

Este trabalho cumpriu seu objetivo de avaliar questões sobre o modelo WMELD que ainda não haviam sido exploradas; entretanto, outros aspectos ainda podem ser estudados.

Em relação aos procedimentos de inferência, é necessário que seja realizado um estudo mais detalhado de simulação na presença de covariáveis para o modelo WMELD, assim como uma avaliação sobre possíveis reparametrizações para o modelo, que permitam melhorar os resultados obtidos para procedimentos baseados em teoria assintótica.

Do ponto de vista de teste de hipóteses, é necessário que estudos de simulação que avaliem as propriedades do teste de razão de verossimilhanças para o parâmetro p (MALLER; ZHOU,

1995) sejam desenvolvidos.

Outras ferramentas podem ser consideradas com a finalidade de avaliação de qualidade de ajuste, além do gráfico TTT utilizado. Por exemplo, medidas que quantifiquem as distâncias entre resíduos e valores ajustados.

Otimização na programação para utilização de um algoritmo único considerando o modelo WMELD deve ser promovida, possibilitando aos usuários a obtenção de estimativas pontuais e intervalares, comparação de modelos e construção de gráficos de qualidade de ajuste, de maneira gratuita.

ANEXO I: DERIVADAS PARCIAIS DE PRIMEIRA ORDEM DE (3.4)

$$\frac{\partial l(t)}{\partial p} = \sum_{i=1}^n \frac{\delta_i}{p} - \frac{(1 - \delta_i) (1 - g(t_i))^\theta}{1 - p (1 - g(t_i))^\theta}$$

$$\frac{\partial l(t)}{\partial \alpha} = \sum_{i=1}^n \delta_i \left(\alpha^{-1} - t_i^\beta e^{\lambda t_i} + \frac{(\theta - 1) t_i^\beta e^{\lambda t_i} g(t_i)}{1 - g(t_i)} \right) - \frac{(1 - \delta_i) p (1 - g(t_i))^\theta \theta t_i^\beta e^{\lambda t_i} g(t_i)}{(1 - g(t_i)) (1 - p (1 - g(t_i))^\theta)}$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial l(t)}{\partial \beta} = \sum_{i=1}^n \delta_i \left(\ln(t_i) + t_i^{-1} \left(\frac{\beta}{t_i} + \lambda \right)^{-1} - \alpha t_i^\beta \ln(t_i) e^{\lambda t_i} + \frac{(\theta - 1) \alpha t_i^\beta \ln(t_i) e^{\lambda t_i} g(t_i)}{1 - g(t_i)} \right) \\ - \frac{(1 - \delta_i) p (1 - g(t_i))^\theta \theta \alpha t_i^\beta \ln(t_i) e^{\lambda t_i} g(t_i)}{(1 - g(t_i)) (1 - p (1 - g(t_i))^\theta)} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial l(t)}{\partial \lambda} = \sum_{i=1}^n \delta_i \left(\left(\frac{\beta}{t_i} + \lambda \right)^{-1} - \alpha t_i^\beta t_i e^{\lambda t_i} + t_i + \frac{(\theta - 1) \alpha t_i^\beta t_i e^{\lambda t_i} g(t_i)}{1 - g(t_i)} \right) \\ - \frac{(1 - \delta_i) p (1 - g(t_i))^\theta \theta \alpha t_i^\beta t_i e^{\lambda t_i} g(t_i)}{(1 - g(t_i)) (1 - p (1 - g(t_i))^\theta)} \end{aligned}$$

$$\frac{\partial l(t)}{\partial \theta} = \sum_{i=1}^n \delta_i (\theta^{-1} + \ln(1 - g(t_i))) - \frac{(1 - \delta_i) p (1 - g(t_i))^\theta \ln(1 - g(t_i))}{1 - p (1 - g(t_i))^\theta}$$

ANEXO II: DERIVADAS PARCIAIS DE SEGUNDA ORDEM DE (3.4)

$$\begin{aligned} \frac{\partial l(t)}{\partial \alpha^2} = & \sum_{i=1}^n \delta_i \left(-\alpha^{-2} - \frac{(\theta-1) (t_i^\beta)^2 (e^{\lambda t_i})^2 g(t)}{1-g(t)} \left(1 - \frac{g(t)}{1-g(t)} \right) \right) \\ & + \frac{(1-\delta_i) p(1-g(t))^\theta \theta (t_i^\beta)^2 (e^{\lambda t_i})^2 g(t)}{(1-g(t)) (1-p(1-g(t))^\theta)} \left[\frac{-\theta g(t)}{1-g(t)} + 1 + \frac{g(t)}{1-g(t)} - \frac{p(1-g(t))^\theta \theta g(t)}{1-g(t)} \right] \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial l(t)}{\partial \alpha \partial \beta} = & \sum_{i=1}^n \delta_i \left(-t_i^\beta \ln(t_i) e^{\lambda t_i} + \frac{(\theta-1) t_i^\beta \ln(t_i) e^{\lambda t_i} g(t)}{1-g(t)} \left[1 - t_i^\beta e^{\lambda t_i} \alpha - \frac{t_i^\beta e^{\lambda t_i} \alpha g(t)}{1-g(t)} \right] \right) \\ & + \left(\frac{(1-\delta_i) p(1-g(t))^\theta \theta t_i^\beta \ln(t_i) e^{\lambda t_i} g(t)}{(1-g(t))(1-p(1-g(t))^\theta)} \right) \times \\ & \left[-\frac{\theta \alpha t_i^\beta e^{\lambda t_i} g(t)}{1-g(t)} - 1 + t_i^\beta e^{\lambda t_i} \alpha + \frac{t_i^\beta e^{\lambda t_i} \alpha g(t)}{1-g(t)} - \frac{p(1-g(t))^\theta \theta t_i^\beta e^{\lambda t_i} \alpha}{(1-g(t))(1-p(1-g(t))^\theta)} \right] \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial l(t)}{\partial \alpha \partial \lambda} = & \sum_{i=1}^n \delta_i \left[-t_i^{\beta+1} e^{\lambda t_i} + \frac{(\theta-1) t_i^{\beta+1} e^{\lambda t_i} g(t)}{1-g(t)} \right] \left[1 - t_i^\beta e^{\lambda t_i} \alpha - \frac{t_i^\beta e^{\lambda t_i} \alpha g(t)}{1-g(t)} \right] \\ & + \left[\frac{(1-\delta_i) p(1-g(t))^\theta \theta t_i^{\beta+1} e^{\lambda t_i} g(t)}{(1-g(t))(1-p(1-g(t))^\theta)} \right] \\ & \left[-\frac{\theta \alpha t_i^\beta e^{\lambda t_i} g(t)}{1-g(t)} - 1 + \alpha t_i^\beta e^{\lambda t_i} + \frac{\alpha t_i^\beta e^{\lambda t_i} g(t)}{1-g(t)} - \frac{p(1-g(t))^\theta \theta t_i^\beta e^{\lambda t_i} g(t)}{(1-g(t))(1-p(1-g(t))^\theta)} \right] \end{aligned}$$

$$\frac{\partial l(t)}{\partial \alpha \partial \theta} = \sum_{i=1}^n \frac{\delta_i t_i^\beta e^{\lambda t_i} g(t)}{1 - g(t)} + \frac{(1 - \delta) p (1 - g(t))^\theta t_i^\beta e^{\lambda t_i} g(t)}{(1 - g(t))(1 - p(1 - g(t))^\theta)} \times \left[-\ln(1 - g(t))\theta - 1 - \frac{p(1 - g(t))^\theta \ln(1 - g(t))\theta}{1 - (1 - g(t))^\theta} \right]$$

$$\frac{\partial l(t)}{\partial \alpha \partial p} = \sum_{i=1}^n \frac{(1 - \delta_i)(1 - g(t))^\theta \theta t_i^\beta e^{\lambda t_i} g(t)}{(1 - g(t))(1 - p(1 - g(t))^\theta)} \left[-1 - \frac{p(1 - g(t))^\theta}{1 - p(1 - g(t))^\theta} \right]$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial l(t)}{\partial \beta \partial \beta} &= \sum_{i=1}^n \delta_i \left(-t_i^{-2} \left(\frac{\beta}{t_i} + \lambda \right)^{-2} - \alpha t_i^\beta \ln(t_i)^2 e^{\lambda t_i} \right) + \\ &\delta_i \frac{(\theta - 1) \alpha t_i^\beta \ln(t_i)^2 e^{\lambda t_i} g(t)}{1 - g(t)} \left[1 - \alpha t_i^\beta - \frac{\alpha t_i^\beta e^{\lambda t_i} g(t)}{1 - g(t)} \right] + \\ &\frac{(1 - \delta) p (1 - g(t))^\theta \theta \alpha t_i^\beta (\ln(t_i))^2 e^{\lambda t_i} g(t)}{(1 - g(t))(1 - p(1 - g(t))^\theta)} \times \\ &\left[-\theta \alpha t_i^\beta e^{\lambda t_i} g(t) - 1 + \alpha t_i^\beta e^{\lambda t_i} + \frac{\alpha t_i^\beta e^{\lambda t_i} g(t)}{1 - g(t)} - \frac{p(1 - g(t))^\theta \theta \alpha t_i^\beta e^{\lambda t_i} g(t)}{(1 - g(t))(1 - p(1 - g(t))^\theta)} \right] \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial l(t)}{\partial \beta \partial \lambda} &= \sum_{i=1}^n \delta_i \left(-t_i^{-1} \left(\frac{\beta}{t_i} + \lambda \right)^{-2} - \alpha t_i^\beta \ln(t_i) t_i e^{\lambda t_i} \right) + \\ &\delta_i \frac{(\theta - 1) \alpha t_i^{\beta+1} \ln(t_i) e^{\lambda t_i} g(t)}{1 - g(t)} \left[1 - \alpha t_i \beta e^{\lambda t_i} - \frac{\alpha t_i \beta e^{\lambda t_i} g(t)}{1 - g(t)} \right] + \\ &\frac{(1 - \delta_i) p (1 - g(t))^\theta \theta \alpha t_i^{\beta+1} e^{\lambda t_i} g(t) \ln(t_i)}{(1 - g(t))(1 - p(1 - g(t))^\theta)} \times \\ &\left[-\frac{\theta \alpha t_i^\beta e^{\lambda t_i} g(t)}{1 - g(t)} - 1 + \alpha t_i^\beta e^{\lambda t_i} + \frac{\alpha t_i^\beta e^{\lambda t_i} g(t)}{1 - g(t)} - \frac{p(1 - g(t))^\theta \alpha t_i^\beta e^{\lambda t_i} g(t)}{(1 - g(t))(1 - p(1 - g(t))^\theta)} \right] \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial l(t)}{\partial \beta \partial \theta} &= \sum_{i=1}^n \frac{\delta_i \alpha t_i^\beta \ln(t_i) e^{\lambda t_i} g(t)}{1 - g(t)} + \frac{(1 - \delta_i) p (1 - g(t))^\theta \alpha t_i^\beta \ln(t_i) e^{\lambda t_i} g(t)}{(1 - g(t))(1 - p(1 - g(t))^\theta)} \times \\ &\left[-\ln(1 - g(t))\theta - 1 - \frac{p\theta(1 - g(t))^\theta \ln(1 - g(t))}{(1 - p(1 - g(t))^\theta)} \right] \end{aligned}$$

$$\frac{\partial l(t)}{\partial \beta \partial p} = \sum_{i=1}^n (1 - \delta_i) \frac{(1 - g(t))^\theta \theta \alpha \ln(t_i) t_i^\beta e^{\lambda t_i} g(t)}{(1 - g(t))(1 - p(1 - g(t))^\theta)} \left[-1 - \frac{p(1 - g(t))^\theta}{(1 - p(1 - g(t))^\theta)} \right]$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial l(t)}{\partial \lambda \partial \lambda} = & \sum_{i=1}^n \delta_i \left(- \left(\frac{\beta}{t_i} + \lambda \right)^{-2} - \alpha t_i^\beta t_i^2 e^{\lambda t_i} + \frac{(\theta - 1) \alpha t_i^\beta t_i^2 e^{\lambda t_i} g(t)}{1 - g(t)} \left[1 - \alpha t_i^\beta e^{\lambda t_i} - \frac{\alpha t_i^\beta e^{\lambda t_i} g(t)}{1 - g(t)} \right] \right) \\ & \frac{(1 - \delta) p (1 - g(t))^\theta \theta \alpha (t_i^\beta) t_i^2 (e^{\lambda t_i} g(t))}{(1 - g(t)) (1 - p(1 - g(t))^\theta)} \times \\ & \left[- \frac{\theta \alpha t_i^\beta e^{\lambda t_i} g(t)}{1 - g(t)} - 1 + \alpha t_i^\beta e^{\lambda t_i} + \frac{\alpha t_i^\beta e^{\lambda t_i} g(t)}{1 - g(t)} - \frac{p(1 - g(t))^\theta \theta \alpha t_i^\beta e^{\lambda t_i} g(t)}{(1 - g(t)) (1 - p(1 - g(t))^\theta)} \right] \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial l(t)}{\partial \lambda \partial \theta} = & \sum_{i=1}^n \frac{\delta \alpha t_i^\beta t_i e^{\lambda t_i} g(t)}{1 - g(t)} + (1 - \delta_i) \frac{p(1 - g(t))^\theta \alpha t_i^{\beta+1} e^{\lambda t_i} g(t)}{(1 - g(t)) (1 - p(1 - g(t))^\theta)} \times \\ & \left[-\theta \ln(1 - g(t)) - 1 - \frac{\theta p(1 - g(t))^\theta \ln(1 - g(t))}{(1 - p(1 - g(t))^\theta)} \right] \end{aligned}$$

$$\frac{\partial l(t)}{\partial \lambda \partial p} = \sum_{i=1}^n \frac{(1 - \delta) (1 - g(t))^\theta \theta \alpha t_i^{\beta+1} e^{\lambda t_i} g(t)}{(1 - g(t)) (1 - p(1 - g(t))^\theta)} \left[-1 - \frac{(1 - g(t))^\theta}{1 - p(1 - g(t))^\theta} \right]$$

$$\frac{\partial l(t)}{\partial \theta \partial \theta} = \sum_{i=1}^n -\frac{\delta}{\theta^2} + \frac{(1 - \delta) p (1 - g(t))^\theta (\ln(1 - g(t)))^2}{1 - p(1 - g(t))^\theta} \left[-1 - \frac{p(1 - g(t))^\theta}{1 - p(1 - g(t))^\theta} \right]$$

$$\frac{\partial l(t)}{\partial \theta \partial p} = \sum_{i=1}^n \frac{(1 - \delta) (1 - g(t))^\theta \ln(1 - g(t))}{1 - p(1 - g(t))^\theta} \left[-1 - \frac{p(1 - g(t))^\theta}{1 - p(1 - g(t))^\theta} \right]$$

$$\frac{\partial l(t)}{\partial p \partial p} = \sum_{i=1}^n -\frac{\delta}{p^2} - \frac{(1 - \delta) \left(\left(1 - e^{-\alpha t_i^\beta e^{\lambda t_i}} \right)^\theta \right)^2}{\left(1 - p(1 - e^{-\alpha t_i^\beta e^{\lambda t_i}})^\theta \right)^2}$$

ANEXO III: FICHAS DE ADMISSÃO E SEGUIMENTO FOSP

Secretaria de Estado da Saúde
Fundação Oncocentro de São Paulo
Registro Hospitalar de Câncer

FICHA DE ADMISSÃO

Instituição:

Nº RHC: -

IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

Prontuário:

Documento: ☐ 1. PIS/PASEP / 2. RG / 3. Certidão de Nascimento / 4. CPF / 5. Cartão SUS Nº:

Data de nascimento: / / Sexo: ☐ 1. Masculino / 2. Feminino

Nome:

Escolaridade: ☐ 1. Analfabeto / 2. Primeiro Grau Incompleto / 3. Primeiro Grau Completo / 4. Segundo Grau / 5. Superior / 9. Ignorado

Estado / País de nascimento:

Residência Atual - Logradouro:

Nº: Complemento: Tel: CEP: -

Cidade: UF:

SITUAÇÃO DO PACIENTE À ADMISSÃO

Data 1ª Consulta: / / Clínica do Atendimento:

Diag. Trat. Anterior: ☐ 1. sem diagnóstico/sem tratamento / 2. com diagnóstico/sem tratamento / 3. com diagnóstico/com tratamento / 4. outros

INFORMAÇÕES SOBRE A DOENÇA

Data 1º diagnóstico: / /

Base diagnóstico: ☐ 1. exame clínico / 2. recursos auxiliares não microscópicos / 3. confirmação microscópica / 9. sem informação

Caracterização do tumor principal

Localização primária:

Tipo histológico:

Estádio clínico: T: N: M: Outro estadiamento:

Estádio pTNM: pT: pN: pM:

Metástase:

EVENTOS DESSE ATENDIMENTO

Data Início do Tratamento: / /

Tratamento Recebido: ☐ 1. Nenhum ☐ 2. Cirurgia ☐ 3. Radioterapia ☐ 4. Quimioterapia ☐ 5. Hormonioterapia
☐ 6. TMO ☐ 7. Imunoterapia ☐ 8. Outros ☐ 9. Sem Informação

Razão para não realização do tratamento: ☐ 1. Recusa do tratamento/ 2. Doença avançada, Falta de condições clínicas/ 3. Outras doenças associadas/ 4. Abandono tratamento/ 5. Óbito por câncer/ 6. Óbito por outras causas/ SOE/ 7. Outras / 8. Não se aplica / 9. Sem informação

Estado da doença ao final do tratamento: ☐ 1. Sem evidência da doença / 2. Remissão parcial / 3. Doença estável / 4. Doença em progressão / 5. Fora de possibilidade / 6. Óbito por câncer / 7. Óbito por outras causas, SOE / 8. Tratamento não concluído / 9. Não se aplica / 10. Sem informação

Data Do Óbito: / /

Data De Preenchimento: / / Registrador:

OBSERVAÇÕES

FICHA DE SEGUIMIENTO

N° RHC:

--	--	--	--	--	--	--

 -

--	--

Prontuário:

Documento: ☐ 1. PIS/PASEP / 2. RG / 3. Cartão de Nascimento / 4. CPF / 5. Cartão SUS Nº

Data de nascimento: // Sexo: ☐ 1. Masculino / 2. Feminino

Nome:

Data: / /

Tratamento Realizado: ☐ 1.Nenhum ☐ 2.Cirurgia ☐ 3.Radioterapia ☐ 4.Quimioterapia ☐ 5.Hormonioterapia
☐ 6.TMO ☐ 7.Imunoterapia ☐ 8.Outros ☐ 9.Sem Informação

Recidiva: ☐ 1.Local / 2.Regional / 3.Não / 9.Sem Informação

Metástase: _____ _____
 _____ _____

Data da Recidiva/Metástase: / /

Situação Atual: ☐ 1.Vivo com câncer / 2.Vivo, SOE / 3.Óbito por câncer / 4.Óbito por outras causas, SOE / 5. Liberado de seguimento / 9.Sem Informação

Data do Óbito: / /

Data de Preenchimento: / / Registrador: _____

[illegible]

ANEXO IV: APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HCFMRP-USP

Ribeirão Preto, 30 de março de 2011

Ofício nº 1093/2011
CEP/MGV

Prezada Senhora,

O trabalho intitulado **“MODELOS DE RISCO PARA DADOS DE LONGA DURAÇÃO APLICADOS A SOBREVIVÊNCIA DO CÂNCER DE MAMA”** foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 320ª Reunião Ordinária realizada em 28/03/2011 e enquadrado na categoria: **APROVADO**, de acordo com o Processo HCRP nº 14834/2010.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (ICH-GCP), bem como a Resolução nº 196/96 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente.

DR^a MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Coordenadora do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssima Senhora
GLEICI DA SILVA CASTRO PERDONÁ
Depto. de Medicina Social

Comitê de Ética em Pesquisa HCRP e FMRP-USP - Campus Universitário
FWA – 0000 2733; IRB – 0000 2186 e Registro SISNEP/CONEP nº 4
Fone (16) 3602-2228 - E-mail : cep@hcrp.usp.br
Monte Alegre 14048-900 Ribeirão Preto SP

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AALEN, O. O. Heterogeneity in survival analysis. *Statistics in medicine*, Wiley Online Library, v. 7, n. 11, p. 1121–1137, 1988.
- ABREU, E. de; KOIFMAN, S. Fatores prognósticos no câncer da mama feminina. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 48, n. 1, p. 113–31, 2002.
- AKAIKE, H. A new look at the statistical model identification. *Automatic Control, IEEE Transactions on*, Ieee, v. 19, n. 6, p. 716–723, 1974.
- ASSIS, E. M. de; BORGES, E. P.; MELO, S. A. B. V. de. Generalized q-weibull model and the bathtub curve. *International Journal of Quality & Reliability Management*, Emerald Group Publishing Limited, v. 30, n. 7, p. 1–1, 2013.
- BARLOW, R. E.; CAMPO, R. A. *Total Time on Test Processes and Applications to Failure Data Analysis*. [S.l.], 1975.
- BEBBINGTON, M.; LAI, C.-D.; ZITIKIS, R. A flexible weibull extension. *Reliability Engineering & System Safety*, Elsevier, v. 92, n. 6, p. 719–726, 2007.
- BERGER, J. O.; SUN, D. Bayesian analysis for the poly-weibull distribution. *Journal of the American Statistical Association*, Taylor & Francis Group, v. 88, n. 424, p. 1412–1418, 1993.
- BERKSON, J.; GAGE, R. P. Survival curve for cancer patients following treatment. *Journal of the American Statistical Association*, Taylor & Francis Group, v. 47, n. 259, p. 501–515, 1952.
- BHAT, H.; KUMAR, N. On the derivation of the bayesian information criterion. *School of Natural Sciences, University of California*, 2010.
- BOAG, J. W. Maximum likelihood estimates of the proportion of patients cured by cancer therapy. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, JSTOR, v. 11, n. 1, p. 15–53, 1949.
- BOLFARINE, H.; SANDOVAL, M. C. *Introdução à inferência estatística*. [S.l.]: SBM, 2001.

BUITRAGO, F.; UEMURA, G.; SENA, M. C. F. Fatores prognósticos em câncer de mama; prognostic factors in breast cancer. *Comun. ciênc. saúde*, v. 22, n. sup. esp. 1, p. 69–81, 2011.

BURNHAM, K. P.; ANDERSON, D. R. Multimodel inference understanding aic and bic in model selection. *Sociological methods & research*, Sage Publications, v. 33, n. 2, p. 261–304, 2004.

CANCHO, V. G.; BOLFARINE, H. Modeling the presence of immunes by using the exponentiated-weibull model. *Journal of Applied Statistics*, Taylor & Francis, v. 28, n. 6, p. 659–671, 2001.

CANCHO, V. G.; LOUZADA, F.; BARRIGA, G. D. The geometric birnbaum–saunders regression model with cure rate. *Journal of Statistical Planning and Inference*, Elsevier, v. 142, n. 4, p. 993–1000, 2012.

CASELLA, G.; BERGER, R. L. *Statistical inference*. [S.l.]: Duxbury Pacific Grove, CA, 2002.

CHATTERJEE, N.; SHIH, J. A bivariate cure-mixture approach for modeling familial association in diseases. *Biometrics*, Wiley Online Library, v. 57, n. 3, p. 779–786, 2001.

CHEN, M.-H.; IBRAHIM, J. G.; SINHA, D. A new bayesian model for survival data with a surviving fraction. *Journal of the American Statistical Association*, Taylor & Francis Group, v. 94, n. 447, p. 909–919, 1999.

CIANFROCCA, M.; GOLDSTEIN, L. J. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *The Oncologist*, AlphaMed Press, v. 9, n. 6, p. 606–616, 2004.

CLARK, G. M. Do we really need prognostic factors for breast cancer? *Breast cancer research and treatment*, Springer, v. 30, n. 2, p. 117–126, 1994.

COLEMAN, M. P. et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (concord). *The lancet oncology*, Elsevier, v. 9, n. 8, p. 730–756, 2008.

COLOSIMO, E. A.; GIOLO, S. R. *Análise de sobrevivência aplicada; Survival analysis applied*. [S.l.]: Edgard Blücher, 2006.

COORAY, K. Generalization of the weibull distribution: the odd weibull family. *Statistical Modelling*, SAGE Publications, v. 6, n. 3, p. 265–277, 2006.

CORDEIRO, G. M.; ORTEGA, E. M.; NADARAJAH, S. The kumaraswamy weibull distribution with application to failure data. *Journal of the Franklin Institute*, Elsevier, v. 347, n. 8, p. 1399–1429, 2010.

CORLESS, R. M. et al. On the lambertw function. *Advances in Computational mathematics*, Springer, v. 5, n. 1, p. 329–359, 1996.

COX, D. R. et al. Regression models and life tables. *JR stat soc B*, v. 34, n. 2, p. 187–220, 1972.

DAVISON, A. C.; HINKLEY, D. V. *Bootstrap methods and their application*. [S.l.]: Cambridge university press, 1997.

- EFRON, B.; TIBSHIRANI, R. Bootstrap methods for standard errors, confidence intervals, and other measures of statistical accuracy. *Statistical science*, JSTOR, p. 54–75, 1986.
- EISENBERG, A. L. A.; KOIFMAN, S. Câncer de mama: marcadores tumorais (revisão da literatura). *Rev Bras Cancerol*, v. 47, n. 4, p. 377–88, 2001.
- ETEZADI-AMOLI, J. Extended hazard regression for censored survival data with covariates: a spline approximation for the baseline hazard function. *Biometrics*, v. 43, p. 181–192, 1987.
- FAREWELL, V. The combined effect of breast cancer risk factors. *Cancer*, Wiley Online Library, v. 40, n. 2, p. 931–936, 1977.
- FAREWELL, V. T. A model for a binary variable with time-censored observations. *Biometrika*, Biometrika Trust, v. 64, n. 1, p. 43–46, 1977.
- FAREWELL, V. T. The use of mixture models for the analysis of survival data with long-term survivors. *Biometrics*, v. 38, n. 4, p. 1041, 1982.
- FAREWELL, V. T. Mixture models in survival analysis: Are they worth the risk? *Canadian Journal of Statistics*, Wiley Online Library, v. 14, n. 3, p. 257–262, 1986.
- FITZGIBBONS, P. L. et al. Prognostic factors in breast cancer: College of american pathologists consensus statement 1999. *Archives of pathology & laboratory medicine*, v. 124, n. 7, p. 966–978, 2000.
- FOSP. Registro hospitalar de câncer: Conceitos, rotinas e instruções de preenchimento. FOSP, 2013.
- GAMEL, J. W. et al. Parametric cure models of relative and cause-specific survival for grouped survival times. *Computer methods and programs in biomedicine*, Elsevier, v. 61, n. 2, p. 99–110, 2000.
- GHITANY, M.; MALLER, R.; ZHOU, S. Exponential mixture models with long-term survivors and covariates. *Journal of multivariate Analysis*, Elsevier, v. 49, n. 2, p. 218–241, 1994.
- GOLDHIRSCH, A. et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Annals of oncology*, Eur Soc Med Oncology, v. 18, n. 7, p. 1133–1144, 2007.
- GOLDMAN, A. I. Survivorship analysis when cure is a possibility: a monte carlo study. *Statistics in Medicine*, Wiley Online Library, v. 3, n. 2, p. 153–163, 1984.
- GONZALES, J. F. B.; TOMAZELLA, V. L. D.; TACONELLI, J. P. Estimacão paramétrica do modelo de mistura com fragilidade gama na presença de covariáveis. *Rev. Bras. Biom*, v. 31, n. 2, p. 233–247, 2013.
- GREENHOUSE, J. B.; WOLFE, R. A. A competing risks derivation of a mixture model for the analysis of survival data. *Communications in Statistics-Theory and Methods*, Taylor & Francis, v. 13, n. 25, p. 3133–3154, 1984.
- GUSMÃO, F. R. de; ORTEGA, E. M.; CORDEIRO, G. M. The generalized inverse weibull distribution. *Statistical Papers*, Springer, v. 52, n. 3, p. 591–619, 2011.

HALLORAN, M. E.; LONGINI, I. M.; STRUCHINER, C. J. Estimability and interpretation of vaccine efficacy using frailty mixing models. *American Journal of Epidemiology*, Oxford Univ Press, v. 144, n. 1, p. 83–97, 1996.

HAYBITTLE, J. A two-parameter model for the survival curve of treated cancer patients. *Journal of the American Statistical Association*, Taylor & Francis Group, v. 60, n. 309, p. 16–26, 1965.

HUTTON, J.; SOLOMON, P. J. Parameter orthogonality in mixed regression models for survival data. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology)*, Wiley Online Library, v. 59, n. 1, p. 125–136, 1997.

IARC et al. Globocan 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. *World Health Organization*, v. 9, 2014.

INCA, M. d. S. d. B. Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço. *Rio de Janeiro: INCA. Ministério de Saúde do Brasil*, 2008.

INCA, M. d. S. d. B. *Atlas de Mortalidade*. 2013. "Último acesso : 01/10/2013". Disponível em: <<https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/>>.

INCA, M. d. S. d. B. Estimativa 2014: Incidência de câncer no Brasil. *Rio de Janeiro: INCA. Ministério de Saúde do Brasil*, 2013.

KANNAN, N. et al. The generalized exponential cure rate model with covariates. *Journal of Applied Statistics*, Taylor & Francis, v. 37, n. 10, p. 1625–1636, 2010.

KAPLAN, E. L.; MEIER, P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American statistical association*, Taylor & Francis, v. 53, n. 282, p. 457–481, 1958.

KUK, A. Y.; CHEN, C.-H. A mixture model combining logistic regression with proportional hazards regression. *Biometrika*, Biometrika Trust, v. 79, n. 3, p. 531–541, 1992.

LAI, C.; XIE, M.; MURTHY, D. A modified weibull distribution. *Reliability, IEEE Transactions on*, IEEE, v. 52, n. 1, p. 33–37, 2003.

LAWLESS, J. F. *Statistical models and methods for lifetime data*. [S.l.]: John Wiley & Sons, 2011.

LEE, B. L. et al. Breast cancer in Brazil: present status and future goals. *The lancet oncology*, Elsevier, v. 13, n. 3, p. e95–e102, 2012.

LEE, C.; FAMOYE, F.; OLUMOLADE, O. Beta-weibull distribution: some properties and applications to censored data. *Journal of modern applied statistical methods*, v. 6, n. 1, p. 17, 2007.

LIEDKE, P. E. et al. Outcomes of breast cancer in Brazil related to health care coverage: A retrospective cohort study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, AACR, v. 23, n. 1, p. 126–133, 2014.

LOUZADA-NETO, F. Polyzahazard models for lifetime data. *Biometrics*, Wiley Online Library, v. 55, n. 4, p. 1281–1285, 1999.

- MALLER, R.; ZHOU, S. Estimating the proportion of immunes in a censored sample. *Biometrika*, Biometrika Trust, v. 79, n. 4, p. 731–739, 1992.
- MALLER, R.; ZHOU, X. *Survival Analysis with Long-term Survivors*. [S.l.]: John Wiley & Sons, 1996.
- MALLER, R. A.; ZHOU, S. Testing for the presence of immune or cured individuals in censored survival data. *Biometrics*, JSTOR, p. 1197–1205, 1995.
- MCPHERSON, K.; STEEL, C.; DIXON, J. Abc of breast diseases: breast cancerâ€™epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ: British Medical Journal*, BMJ Group, v. 321, n. 7261, p. 624, 2000.
- MEEKER, W. Q.; ESCOBAR, L. A. *Statistical methods for reliability data*. [S.l.]: Wiley.com, 1998.
- MUDHOLKAR, G. S.; SRIVASTAVA, D. K. Exponentiated weibull family for analyzing bathtub failure-rate data. *IEEE Transactions on Reliability*, Institute of Electrical and Electronics Engineers, v. 42, n. 2, p. 299–302, 1993.
- NELDER, J. A.; MEAD, R. A simplex method for function minimization. *The computer journal*, Br Computer Soc, v. 7, n. 4, p. 308–313, 1965.
- NG, H. Parameter estimation for a modified weibull distribution, for progressively type-ii censored samples. *Reliability, IEEE Transactions on*, IEEE, v. 54, n. 3, p. 374–380, 2005.
- OEHLERT, G. W. A note on the delta method. *The American Statistician*, Taylor & Francis, v. 46, n. 1, p. 27–29, 1992.
- ORTEGA, E. M. et al. The log-generalized modified weibull regression model. *Brazilian Journal of Probability and Statistics*, Brazilian Statistical Association, v. 25, n. 1, p. 64–89, 2011.
- OTHUS, M. et al. Cure models as a useful statistical tool for analyzing survival. *Clinical Cancer Research*, AACR, v. 18, n. 14, p. 3731–3736, 2012.
- PENG, Y. et al. A generalized f mixture model for cure rate estimation. *Statistics in medicine*, v. 17, n. 8, p. 813–830, 1998.
- PERDONÁ, G.; LOUZADA-NETO, F. Interval estimation for the parameters of the modified weibull distribution model with censored data: a simulation study doi: 10.5540/tema. 2008.09. 03.0437. *Trends in Applied and Computational Mathematics*, v. 9, n. 3, p. 437–446, 2011.
- PERDONÁ, G. C.; LOUZADA-NETO, F. A general hazard model for lifetime data in the presence of cure rate. *Journal of Applied Statistics*, Taylor & Francis, v. 38, n. 7, p. 1395–1405, 2011.
- PHAM, H.; LAI, C.-D. On recent generalizations of the weibull distribution. *IEEE Transactions on Reliability*, v. 56, n. 3, p. 454–458, 2007.
- PORTO, M. A. T.; TEIXEIRA, L. A.; SILVA, R. C. F. da. Aspectos históricos do controle do câncer de mama no brasil. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 59, n. 3, p. 331–339, 2013.

- PRENTICE, R. L. Linear rank tests with right censored data. *Biometrika*, Biometrika Trust, v. 65, n. 1, p. 167–179, 1978.
- PRICE, D. L.; MANATUNGA, A. K. Modelling survival data with a cured fraction using frailty models. *Statistics in medicine*, Wiley Online Library, v. 20, n. 9-10, p. 1515–1527, 2001.
- RODRIGUES, J. et al. On the unification of long-term survival models. *Statistics & Probability Letters*, Elsevier, v. 79, n. 6, p. 753–759, 2009.
- ROMAN, M. et al. A new long-term survival distribution for cancer data. *Journal of Data Science*, v. 10, n. 4, p. 241–258, 2012.
- RONDEAU, V. et al. Cure frailty models for survival data: Application to recurrences for breast cancer and to hospital readmissions for colorectal cancer. *Statistical methods in medical research*, SAGE Publications, v. 22, n. 3, p. 243–260, 2013.
- ROSS, S. M. Introduction to probability models. 2007.
- SAÚDE, O. M. da. *CID-10: Classificação Estatística Internacional de Doenças com disquete Vol. 1*. [S.l.]: Edusp, 1994.
- SCHNEIDER, I. J. C.; DORSI, E. Sobrevida em cinco anos e fatores prognósticos em mulheres com câncer de mama em santa catarina, brasil five-year survival and prognostic factors in women with breast cancer in santa catarina state, brazil. *Cad. Saúde Pública*, SciELO Brasil, v. 25, n. 6, p. 1285–1296, 2009.
- SILVA, G. O.; ORTEGA, E. M.; CORDEIRO, G. M. The beta modified weibull distribution. *Lifetime data analysis*, Springer, v. 16, n. 3, p. 409–430, 2010.
- SOBIN, L. H. et al. Tnm: classificação de tumores malignos. In: . [S.l.]: INCA, 2004.
- SUN, F.-B.; KECECLOGLU, D. A new method for obtaining the ttt plot for a censored sample. In: IEEE. *Reliability and Maintainability Symposium, 1999. Proceedings. Annual*. [S.l.], 1999. p. 112–117.
- TAYLOR, J. M.; SIQUEIRA, A. L.; WEISS, R. T. The cost of adding parameters to a model. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, JSTOR, p. 593–607, 1996.
- THULER, L. C. Considerações sobre a prevenção do câncer de mama feminino. *Rev Bras Cancerol*, v. 49, n. 4, p. 227–38, 2003.
- VENZON, D.; MOOLGAVKAR, S. A method for computing profile-likelihood-based confidence intervals. *Applied Statistics*, JSTOR, p. 87–94, 1988.
- VOGEL, V. G. Breast cancer prevention: a review of current evidence. *CA: a cancer journal for clinicians*, Wiley Online Library, v. 50, n. 3, p. 156–170, 2000.
- WIENKE, A.; LICHTENSTEIN, P.; YASHIN, A. I. A bivariate frailty model with a cure fraction for modeling familial correlations in diseases. *Biometrics*, Wiley Online Library, v. 59, n. 4, p. 1178–1183, 2003.

- XIE, M.; LAI, C. D. Reliability analysis using an additive weibull model with bathtub-shaped failure rate function. *Reliability Engineering & System Safety*, Elsevier, v. 52, n. 1, p. 87–93, 1995.
- XIE, M.; TANG, Y.; GOH, T. A modified weibull extension with bathtub-shaped failure rate function. *Reliability Engineering & System Safety*, Elsevier, v. 76, n. 3, p. 279–285, 2002.
- YU, B.; PENG, Y. Mixture cure models for multivariate survival data. *Computational Statistics & Data Analysis*, Elsevier, v. 52, n. 3, p. 1524–1532, 2008.
- YU, B.; TIWARI, R. C. A bayesian approach to mixture cure models with spatial frailties for population-based cancer relative survival data. *Canadian Journal of Statistics*, Wiley Online Library, v. 40, n. 1, p. 40–54, 2012.
- YU, B. et al. Cure fraction estimation from the mixture cure models for grouped survival data. *Statistics in medicine*, Wiley Online Library, v. 23, n. 11, p. 1733–1747, 2004.