**Estimação e comparação de curvas de
sobrevivência sob censura informativa**

Raony Cassab Castro Cesar

DISSERTAÇÃO APRESENTADA
AO
INSTITUTO DE MATEMÁTICA E ESTATÍSTICA
DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
PARA
OBTENÇÃO DO TÍTULO
DE
MESTRE EM CIÊNCIAS

Programa: Estatística

Orientador: Prof^a. Dr^a. Gisela Tunes da Silva

Durante o desenvolvimento deste trabalho o autor recebeu auxílio financeiro do CNPq

São Paulo, agosto de 2013

Estimação e comparação de curvas de sobrevivência sob censura informativa

Esta é a versão original da dissertação elaborada pelo
candidato Raony Cassab Castro Cesar, tal como
submetida à Comissão Julgadora.

Agradecimentos

Meus sinceros agradecimentos aos professores doutores Gisela Tunes da Silva e Antonio Carlos Pedroso de Lima pela orientação; ao Instituto de Câncer do Estado de São Paulo por intermédio do Dr. Alexandre Biasi pela disponibilização do conjunto de dados; aos professores doutores Airlane Pereira Alencar e Mario de Castro Andrade Filho pelas contribuições e arguições durante a defesa; aos meus amigos da sala 250 pelas discussões acadêmicas e momentos de descontração durante o desenvolvimento deste trabalho e, por fim, agradeço ao CNPq e IME-USP pelo suporte financeiro durante o desenvolvimento desta dissertação.

Raony Cassab Castro Cesar

Resumo

Cesar, R. C. C. **Estimação e comparação de curvas de sobrevivência sob censura informativa**. 2013. 70 f. Dissertação de Mestrado - Instituto de Matemática e Estatística, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

A principal motivação desta dissertação é um estudo realizado pelo Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), envolvendo oitocentos e oito pacientes com câncer em estado avançado. Cada paciente foi acompanhado a partir da primeira admissão em uma unidade de terapia intensiva (UTI) pelo motivo de câncer, por um período de no máximo dois anos. O principal objetivo do estudo é avaliar o tempo de sobrevivência e a qualidade de vida desses pacientes através do uso de um tempo ajustado pela qualidade de vida (TAQV). Segundo [Gelber *et al.* \(1989\)](#), a combinação dessas duas informações, denominada TAQV, induz a um esquema de censura informativa; consequentemente, os métodos tradicionais de análise para dados censurados, tais como o estimador de Kaplan-Meier ([Kaplan e Meier, 1958](#)) e o teste de log-rank ([Peto e Peto, 1972](#)), tornam-se inapropriados. Visando sanar essa deficiência, [Zhao e Tsiatis \(1997\)](#) e [Zhao e Tsiatis \(1999\)](#) propuseram novos estimadores para a função de sobrevivência e, em [Zhao e Tsiatis \(2001\)](#), foi desenvolvido um teste análogo ao teste log-rank para comparar duas funções de sobrevivência. Todos os métodos considerados levam em conta a ocorrência de censura informativa. Neste trabalho avaliamos criticamente esses métodos, aplicando-os para estimar e testar curvas de sobrevivência associadas ao TAQV no estudo do ICESP. Por fim, utilizamos um método empírico, baseado na técnica de reamostragem *bootstrap*, a fim de propor uma generalização do teste de Zhao e Tsiatis para mais do que dois grupos.

Palavras-chave: Análise de sobrevivência, censura informativa, estatística não paramétrica, estimação, qualidade de vida.

Abstract

Cesar, R. C. C. **Estimation and comparison of survival curves with informative censoring.** 2013. 70 f. MSc thesis - Institute of Mathematics and Statistics, University of São Paulo, São Paulo, 2013.

The motivation for this research is related to a study undertaken at the Cancer Institute at São Paulo (ICESP), which comprises the follow up of eight hundred and eight patients with advanced cancer. The patients are followed up from the first admission to the intensive care unit (ICU) for a period up to two years. The main objective is to evaluate the quality-adjusted lifetime (QAL). According to Gelber et al. (1989), the combination of both this information leads to informative censoring; therefore, traditional methods of survival analysis, such as the Kaplan-Meier estimator (Kaplan and Meier, 1958) and log-rank test (Peto and Peto, 1972) become inappropriate. For these reasons, Zhao and Tsiatis (1997) and Zhao and Tsiatis (1999) proposed new estimators for the survival function, and Zhao and Tsiatis (2001) developed a test similar to the log-rank test to compare two survival functions. In this dissertation we critically evaluate and summarize these methods, and employ them in the estimation and hypotheses testing to compare survival curves derived for QAL, the proposed methods to estimate and test survival functions under informative censoring. We also propose an empirical method, based on the bootstrap resampling method, to compare more than two groups, extending the proposed test by Zhao and Tsiatis.

Keywords: Survival analysis, informative censoring, nonparametric statistics, estimation, quality of life.

Sumário

Lista de Figuras	ix
Lista de Tabelas	xi
1 Introdução	1
1.1 Motivação	1
1.2 Tempo Ajustado pela Qualidade de Vida	2
1.2.1 Censura Informativa	4
1.3 Revisão Bibliográfica	5
1.4 Organização do Trabalho	6
2 Estimação das Curvas de Sobrevida	9
2.1 Estimador Zhao e Tsiatis	9
2.2 Função de Influência	11
2.3 Estimador Zhao e Tsiatis Melhorado	14
3 Comparação de Curvas de Sobrevida	19
3.1 Log-Rank Ponderado	19
3.2 Teste de Zhao e Tsiatis	21
3.3 Teste de Zhao e Tsiatis para k Grupos	23
4 Aplicação - Pacientes com Câncer Admitidos em UTIs	27
4.1 Motivação	27
4.2 Amostra de Pacientes do ICESP	28
4.2.1 Adaptações e Suposições Sobre a Amostra	31
4.3 Resultados e Discussão	33
5 Conclusões	39
5.1 Sugestões para Pesquisas Futuras	41
A Escala de qualidade de vida - EQ-5D	43
B Demonstração de que o teste de Zhao e Tsiatis é igual ao teste Log-Rank quando os coeficientes de qualidade de vida são iguais a um	45
C Figuras	47

Referências Bibliográficas

55

Lista de Figuras

4.1	Gráfico de Kaplan-Meier para o tempo de sobrevivência dos 801 pacientes em estudo.	30
4.2	Perfis de qualidade de vida dos pacientes.	31
4.3	Exemplo de como consideramos o escore de qualidade de vida com relação ao tempo de sobrevivência para um paciente qualquer.	33
4.4	Comparação entre os métodos de estimação do TAQV para os três cenários propostos: mantendo os valores de TAQV iguais a zero na amostra (n=801) (a) e (b); somando um valor ínfimo aos valores de TAQV iguais a zero (n=801) (c) e (d); e excluindo da amostra os pacientes cujos TAQV são iguais a zero (n=715) (e) e (f).	35
4.5	Curvas de sobrevivência, por pacientes com tabagismo durante a vida ou não, do tempo (a) e do TAQV (b),(c) e (d).	37
4.6	Curvas de sobrevivência, por IMC dos pacientes, do tempo (a) e do TAQV (b),(c) e (d).	38
C.1	Curvas de sobrevivência, por gênero dos pacientes, do tempo (a) e do TAQV (b),(c) e (d).	47
C.2	Curvas de sobrevivência, por idade dos pacientes, do tempo (a) e do TAQV (b),(c) e (d).	48
C.3	Curvas de sobrevivência, por tipo de tumor dos pacientes, do tempo (a) e do TAQV (b),(c) e (d).	49
C.4	Curvas de sobrevivência, por pacientes submetidos a cirurgia ou não, do tempo (a) e do TAQV (b),(c) e (d).	50
C.5	Curvas de sobrevivência, por pacientes submetidos a radioterapia ou não, do tempo (a) e do TAQV (b),(c) e (d).	51
C.6	Curvas de sobrevivência, por pacientes submetidos a quimioterapia ou não, do tempo (a) e do TAQV (b),(c) e (d).	52
C.7	Curvas de sobrevivência, por pacientes com alcoolismo ou não, do tempo (a) e do TAQV (b),(c) e (d).	53

Lista de Tabelas

1.1	Exemplo de censura induzida (número de meses desde o começo do tratamento). . . .	5
1.2	Curvas de sobrevivência baseadas nos dados da Tabela 1.1	5
3.1	Comparação entre as variância estimadas por <i>bootstrap</i> e pela expressão 3.10.	25
4.1	Descrição da amostra geral (n=801).	29
A.1	Escala de qualidade de vida - EQ-5D.	43

Capítulo 1

Introdução

Neste capítulo introduziremos o leitor aos temas que serão abordados nesta dissertação. Primeiramente apresentaremos o problema que a motivou, seguido de uma revisão sobre o conceito de tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida e o problema da censura informativa, que está presente quando utilizamos o tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida como medida de interesse. Por fim, faremos uma revisão bibliográfica dos principais trabalhos sobre o tema em geral e um escopo dos tópicos que serão abordados nos próximos capítulos.

1.1 Motivação

Este trabalho é motivado por um estudo iniciado no ano de 2009 pelo Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), no qual oitocentos e oito pacientes com câncer são acompanhados desde a admissão na unidade de terapia intensiva (UTI) por um período de até dois anos e têm o óbito por qualquer motivo como evento de interesse. Esse estudo faz parte de um projeto de pesquisa financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) cujo título é “QALY - Modelo para prever sobrevida ajustada para a qualidade de vida em pacientes com câncer admitidos em unidade de terapia intensiva”. O principal objetivo é prever a sobrevida ajustada pela qualidade de vida de pacientes oncológicos graves, a fim de melhor assisti-los na fase avançada da doença. O estudo encontra-se em fase de coleta de dados e a informação disponibilizada é, portanto, preliminar.

No delineamento do estudo, os pacientes devem ser acompanhados por até dois anos através de avaliações feitas presencialmente ou por telefone. Em cada avaliação são coletadas diversas informações sobre os pacientes, entre elas a qualidade de vida em sete momentos: admissão na UTI, quinze dias, três meses, seis meses, doze meses, dezoito meses e vinte e quatro meses após a admissão na UTI. Pacientes podem vir a óbito ou ser censurados a partir do momento em que não é mais possível fazer o acompanhamento, seja por perda de contato ou pelo término do estudo. Como o período de coleta dos dados ainda não havia terminado, faremos uma análise dos dados preliminares disponíveis. Para viabilizar a análise, fixamos o término do período de acompanhamento de cada paciente na avaliação de dezoito meses e, consequentemente, os pacientes que permanecerem vivos nessa avaliação serão censurados. Como o evento de interesse é o óbito por qualquer causa, não há a presença de indivíduos *curados* nessa população.

O tempo ajustado pela qualidade de vida (TAQV) foi escolhido como a principal característica de interesse uma vez que, em uma única medida, combina informações sobre tempo de sobrevivência

com a qualidade de vida dos pacientes. O uso do TAQV em vez do tempo de vida original pode levar a resultados diferentes tanto na estimação quanto na comparação de curvas de sobrevivência para dois ou mais grupos de pacientes. Por esses motivos, é de suma importância estimar as curvas de sobrevivência do TAQV em diferentes grupos de pacientes e verificar, por meio de testes estatísticos adequados, a igualdade dessas curvas. Por exemplo, é de grande interesse comparar as curvas de sobrevivência do TAQV para pacientes que realizaram ou não o tratamento quimioterápico, de modo a saber se um paciente vive mais e com melhor qualidade de vida se submetido ao tratamento. Dessa forma, temos condições de municiar o médico na discussão com o paciente e seus familiares no processo de decisão a respeito da adequabilidade de um determinado tratamento, considerando uma estimativa do tempo que o paciente sobreviverá juntamente com as possíveis limitações em sua qualidade de vida devido aos efeitos colaterais do tratamento.

Todavia, é importante primar que ao utilizarmos o TAQV nos deparamos com o problema de censura informativa, que é amplamente discutido em [Gelber *et al.* \(1989\)](#). A censura informativa deve-se ao fato de que, ao combinarmos o tempo com a qualidade de vida, o TAQV censurado é dependente tanto dos escores de qualidade de vida quanto da função escolhida para combinar o tempo de vida com os escores. As técnicas tradicionais de análise de sobrevivência, tais como o estimador de [Kaplan e Meier \(1958\)](#) e teste de log-rank ([Peto e Peto, 1972](#)), por dependerem da suposição de censura não informativa, podem não ser válidas e, portanto, não devem ser utilizadas em situações como esta. Em [Gelber *et al.* \(1989\)](#) é apresentado um exemplo em que o estimador de Kaplan-Meier para a função de sobrevivência, sob censura informativa, é viesado e inconsistente, como alternativa foi proposto o uso de um limitante L aos tempos de falha, o qual diminui o viés do estimador para o tempo médio de sobrevivência e permite analisar a evolução da curva de sobrevivência, estimada por Kaplan-Meier, conforme aumentamos o limitante superior L . Métodos alternativos para estimar as curvas de sobrevivência na presença de censura informativa são apresentados em [Zhao e Tsiatis \(1997\)](#) e [Zhao e Tsiatis \(1999\)](#), nos quais são desenvolvidos estimadores consistentes para as curvas de sobrevivência do TAQV. É importante frisar que no segundo artigo os autores apresentam uma classe de estimadores consistentes que, por definição, possuem menor variância do que o primeiro. Em [Zhao e Tsiatis \(2001\)](#) é desenvolvido um teste para a comparação de duas curvas de sobrevivência sob a presença de censura informativa.

A fim de analisarmos o conjunto de dados cedido pelo ICESP, fizemos um estudo dos estimadores propostos por [Zhao e Tsiatis \(1997\)](#) e [Zhao e Tsiatis \(1999\)](#), e do teste proposto por [Zhao e Tsiatis \(2001\)](#). Como em alguns casos necessitamos comparar mais do que dois grupos, desenvolvemos um método empírico para generalizar o teste de [Zhao e Tsiatis \(2001\)](#), através do procedimento de reamostragem *bootstrap*. Todos os testes e estimadores foram implementados em funções da linguagem de programação R ([R Core Team, 2012](#)).

1.2 Tempo Ajustado pela Qualidade de Vida

O tempo ajustado pela qualidade de vida (TAQV) é uma função que combina o tempo de sobrevivência com a qualidade de vida dos pacientes. Em geral o TAQV é escrito como uma combinação linear entre os tempos e os escores de qualidades de vida, ou seja,

$$\text{TAQV}_i = \text{QV}_{i0}t_{i0} + \text{QV}_{i1}t_{i1} + \cdots + \text{QV}_{ik}t_{ik}, \quad (1.1)$$

em que QV_{ij} e t_{ij} são o escore de qualidade de vida e o tempo que o i -ésimo paciente viveu sob a j -ésima qualidade de vida respectivamente, sendo $j = 0$ o momento de admissão e $j = k$ o último retorno antes que o i -ésimo paciente seja censurado ou apresente o óbito. O escore da qualidade de vida é um valor conhecido que deve pertencer ao intervalo $[0,1]$, no qual um escore igual a zero significa o óbito e um escore igual a um significa que o paciente está em condições normais de saúde.

Para desenvolvermos os estimadores de Zhao e Tsiatis (1997) e Zhao e Tsiatis (1999), e o teste de Zhao e Tsiatis (2001), é necessário utilizar uma notação mais geral para o TAQV. Considere n o número de indivíduos em acompanhamento. Assumimos que o i -ésimo indivíduo possui um estado de saúde descrito por um processo estocástico contínuo no tempo e com estados discretos. Represente esse processo por $\{V_i(t), t \geq 0\}$, no qual $V_i(t)$ é uma função que leva um determinado tempo t a um espaço de estados $S = \{0, 1, \dots, k\}$. Assumiremos que o estado de óbito, denotado por 0, é absorvente e que os estados $1, \dots, k$ são transientes. Então, se $V_i(s) = 0$ temos que, para qualquer $t \geq s$, $V_i(t) = 0$. Seja T_i^* uma variável aleatória não negativa que corresponde ao tempo que o i -ésimo indivíduo leva até atingir o estado absorvente, $T_i^* = \inf\{t : V_i(t) = 0\}$, Q uma função qualquer da qualidade de vida que leva um estado de saúde s ao intervalo $[0,1]$, isto é, $Q\{V_i(t)\} \in [0,1]$ e, assumindo que a função Q é conhecida, com $Q\{0\} \equiv 0$, o TAQV do i -ésimo indivíduo pode ser expresso por

$$U_i = \int_0^{T_i^*} Q\{V_i(t)\} dt. \quad (1.2)$$

Assumiremos que o i -ésimo indivíduo tem um tempo potencial de censura, representado por uma variável aleatória não negativa C_i e, neste trabalho, consideraremos apenas censura à direita, ou seja, os pacientes podem ser censurados tanto pela perda de acompanhamento quanto pela não observação do evento de interesse (óbito) até o término do estudo. O mecanismo de censura será assumido como independente do estado de saúde $V_i(\cdot)$. Essa suposição é necessária para o desenvolvimento dos métodos abordados nesta dissertação, porém acreditamos que, em alguns casos, os pacientes possam ser censurados por motivos relacionados ao seu estado de saúde. Por exemplo, um paciente pode abandonar o tratamento porque está com uma qualidade de vida boa e, portanto, julga que o tratamento e/ou o acompanhamento não é mais necessário.

Em Gelber *et al.* (1989) é utilizado um tempo de vida limitado superiormente por L que, intuitivamente, está relacionado com o período em que os dados são observados. O uso desse limitante faz com que o maior tempo observado seja uma falha e, portanto, seja possível calcular os estimadores de Zhao e Tsiatis (1997) e Zhao e Tsiatis (1999), assim como o teste de Zhao e Tsiatis (2001). Ao incluir um limite superior (L) em cada tempo (T_i^*), obtemos um novo tempo $T_i^{*L} = \min(T_i^*, L)$; mais detalhes sobre o uso do limitante L podem ser encontrados no Capítulo 2. Portanto, o TAQV deve ser definido como $U_i^L = \int_0^{T_i^{*L}} Q\{V_i(t)\} dt$. Entretanto, para simplificar a notação continuaremos utilizando T_i^* para denotar T_i^{*L} e U_i para U_i^L , lembrando que essas medidas possuem um limitante superior igual a L .

Em situações reais, é comum observarmos apenas uma medida de tempo para cada paciente, composta pelo tempo até a morte ou pelo tempo até a censura. Dessa maneira, para cada indivíduo, obtemos o seguinte conjunto de dados observados:

$$\{X_i^* = \min(T_i^*, C_i), \Delta_i^* = I(T_i^* \leq C_i), V_i(u) : 0 \leq u \leq X_i^*, i = 1, \dots, n\} \quad (1.3)$$

e, a partir dessas informações, queremos estimar a curva de sobrevivência do TAQV, denotada como $S_U(x) = \Pr(U > x)$, para $x \geq 0$. Para isso, utilizaremos o TAQV observado, que é o tempo ajustado pela qualidade de vida até o óbito ou censura do paciente, definido como

$$U_i^* = \int_0^{X_i^*} Q\{V_i(t)\}dt. \quad (1.4)$$

1.2.1 Censura Informativa

Segundo Gelber *et al.* (1989), ao utilizarmos o TAQV nos deparamos com o problema de censura informativa. Os métodos tradicionais de análise de sobrevivência, tais como o estimador de Kaplan e Meier (1958) e o teste de log-rank (Peto e Peto, 1972), por terem como suposições básicas censuras independentes e não informativas, podem não ser válidos, apresentando problemas de vício e controle do erro tipo I, além de perderem precisão e poder. A definição de censura informativa a ser considerada nesta dissertação será a de Lagakos (1979), na qual a não informatividade da censura implica em censura não prognóstica e independente. Em Williams e Lagakos (1977) foi desenvolvido um teste estatístico para testar a não informatividade da censura. Entretanto, como já sabemos *a priori* que existe um padrão de informatividade na censura do TAQV, o teste de Williams e Lagakos (1977) não será utilizado nesta dissertação.

A fim de ilustrarmos o motivo do padrão informativo da censura ao utilizarmos o TAQV, repetiremos o exemplo de Gelber *et al.* (1989). Suponhamos que um paciente possui três tempos: TR_i , tempo que o i -ésimo paciente foi acompanhado até a morte; TOX_i , tempo que o i -ésimo paciente viveu sob o efeito de toxicidades causadas pelo tratamento e, por fim, $TWiST_i$, tempo que o i -ésimo paciente viveu sem o efeito de sintomas ou toxidades. O interesse é estudar o $TWiST_i$ que pode ser obtido por $TWiST_i = TR_i - TOX_i$. Seja C_i o tempo que o i -ésimo paciente foi acompanhado (censura), $OTR_i = \min(TR_i, C_i)$ é o tempo de acompanhamento observado para o i -ésimo paciente e $OTOX_i = \min(TOX_i, C_i)$ é o tempo de toxicidade observado para o i -ésimo paciente. Então $OTWiST_i = OTR_i - OTOX_i$ é o tempo observado que o i -ésimo paciente passou sem efeitos de toxicidades, com $\delta_i = I(TR_i \leq C_i)$ indicando se o i -ésimo paciente faleceu (1) ou foi censurado (0). Observe que mesmo se C_i , TR_i e TOX_i forem independentes, a subtração entre TR_i e TOX_i causa dependência entre $TWiST_i$ e o mecanismo de censura. Por exemplo, considere uma situação com oito pacientes em estudo na Tabela 1.1. Assuma que metade desses pacientes têm $TR_i = 12$ e a outra $TR_i = 18$. Para cada valor de TR_i , metade possui $TOX_i = 0$ e a outra $TOX_i = 12$. Finalmente, para cada possível combinação de TR_i e TOX_i , metade possui $C_i = 9$ e a outra metade, $C_i = 18$. Desse modo temos C_i , TR_i e TOX_i independentes. A última coluna da Tabela 1.1 refere-se à “censura induzida” (CI), ou seja, os valores de censura obtidos por meio dos dados observados. Portanto, se $OTWiST_i$ for censurado (+), então $CI_i = OTWiST_i$, senão $CI_i \geq OTWiST_i$. Ainda neste exemplo, é possível notar que valores baixos de $TWiST$ induzem a valores baixos de censura (CI) e valores altos de $TWiST$ levam a valores altos de censura (CI). Isso é confirmado pelos resultados da Tabela 1.2, na qual a estimativa de Kaplan-Meier superestima a verdadeira distribuição do $TWiST$, ao passo que estima corretamente o tempo de morte dos pacientes (TR_i). Portanto, o estimador de Kaplan-Meier não é adequado para estimar curvas de sobrevivência quando a medida de interesse é o $TWiST$, que é um caso particular de TAQV.

Tabela 1.1: *Exemplo de censura induzida (número de meses desde o começo do tratamento).*

TR	TOX	C	TwIST	OTR	OTOX	OTWIST	CI
12	0	9	12	9+	0	9+	9
12	0	18	12	12	0	12	≥ 12
12	12	9	0	9+	9+	0+	0
12	12	18	0	12	12	0	≥ 0
18	0	9	18	9+	0	9+	9
18	0	18	18	18	0	18	≥ 18
18	12	9	6	9+	9+	0+	0
18	12	18	6	18	12	6	≥ 6

Fonte: Gelber *et al.* (1989)

Tabela 1.2: *Curvas de sobrevivência baseadas nos dados da Tabela 1.1*

Tempo	Dist. real do TR	Estimativa de Kaplan-Meier do TR	Dist. real do TwIST	Estimativa de Kaplan-Meier do TwIST
0	1	1	0,75	0,875
6	1	1	0,5	0,7
12	0,5	0,5	0,25	0,35
18	0	0	0	0

Fonte: Gelber *et al.* (1989)

1.3 Revisão Bibliográfica

O tempo ajustado pela qualidade de vida é um tópico em ascensão no âmbito da metodologia de análise de sobrevivência. Usualmente o TAQV é calculado como a soma dos tempos de sobrevivência ponderados pelos coeficientes de qualidade de vida, assim como em (1.1). Em Goldhirsch *et al.* (1989) o conceito de TAQV foi aplicado a uma amostra de 463 mulheres com câncer de mama, porém as curvas de sobrevivência do TAQV foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier, obtendo assim estimativas inconsistentes que, de maneira geral, superestimam as verdadeiras curvas de sobrevivência do TAQV. Em vista disso, o trabalho de Gelber *et al.* (1989) faz uma discussão sobre o problema da censura informativa, presente em TAQVs, e sobre a imposição de limitantes superiores (L) aos tempos de vida a fim de reduzir o viés causado pela censura informativa em estimativas pontuais, como do tempo médio de sobrevivência. A partir desses dois trabalhos o TAQV ganhou maior visibilidade dentro da ciência estatística e, em função disto, Cox *et al.* (1992) fazem uma revisão geral sobre o tempo ajustado pela qualidade de vida, tornando o tópico ainda mais conhecido.

A estimação do TAQV médio tem maior ênfase na literatura quando comparada com a estimação das curvas de sobrevivência do TAQV. Em Zhao e Tsiatis (2000), Tunes-da Silva *et al.* (2008) e Rotnitzky *et al.* (2009) foram desenvolvidos alguns métodos para estimar o tempo médio na presença de censura informativa. No artigo de Wang e Zhao (2007) foi desenvolvido um modelo de regressão para médias do TAQV, possibilitando relacionar o TAQV médio com uma ou mais covariáveis. Entretanto, no contexto de estimação das curvas de sobrevivências do TAQV, podemos citar os trabalhos de Zhao e Tsiatis (1997), Zhao e Tsiatis (1999) e Laan e Hubbard (2004). O primeiro desenvolve um estimador consistente para a curva de sobrevivência do TAQV, o se-

gundo melhora o primeiro estimador deixando-o mais preciso e o terceiro é uma generalização do primeiro que engloba os casos em que o mecanismo de censura é dependente do estado de saúde. Para comparar duas curvas de sobrevivência do TAQV, em Zhao e Tsiatis (2001) é desenvolvido um teste não paramétrico, semelhante ao teste log-rank (Peto e Peto, 1972), que pode ser utilizado na presença de censura informativa. Até o momento não encontramos registros na literatura sobre um modelo de regressão, semelhante ao modelo de riscos proporcionais de Cox (Cox, 1972), para relacionar o TAQV com várias covariáveis tanto contínuas quanto categorizadas, na presença de censura informativa.

Historicamente, os métodos TWiST e o Q-TWiST deram origem a abordagens que utilizam o TAQV como medida de interesse, podendo ser vistos como casos particulares de (1.2). Ambos os métodos partem do pressuposto de que o tempo de vida pode ser dividido em três períodos diferentes, denominados por TOX_i (*toxicity*), $TWiST_i$ (*time without symptoms of disease and toxicity*) e REL (*time after systemic relapse*). O tempo total de vida de um paciente é a soma dos três tempos, TOX , $TWiST$ e REL . O método TWiST é baseado apenas no tempo sem sintomas da doença ou de toxicidade, e é apresentado com mais detalhes na Seção 1.2.1 através do exemplo de Gelber *et al.* (1989). Já o método Q-TWiST pode ser escrito como uma combinação linear de TOX , $TWiST$ e REL que utiliza escores de qualidade de vida iguais a meio para os períodos TOX e REL , e escore igual a um para o $TWiST$, ou seja, $TAQV_i = 0,5TOX_i + 1TWiST_i + 0,5REL_i$. Também é possível obter o TWiST de um paciente atribuindo escores iguais a zero para os períodos de TOX e REL , e escore igual a um para o $TWiST$, isto é, $TAQV_i = 0TOX_i + 1TWiST_i + 0REL_i$. Em Goldhirsch *et al.* (1989) tanto o TWiST quanto o Q-TWiST são utilizados como medidas de interesse para analisar o TAQV de mulheres com câncer de mama.

Para calcular o TAQV no banco de dados cedido pelo ICESP nós utilizamos um método diferente do TWiST e Q-TWiST. Como cada paciente possui até k escores de qualidade de vida, medidos através da escala de qualidade de vida EQ-5D (Apêndice A), calculamos o TAQV pela expressão (1.1), na qual os tempos e escores de qualidade de vida são conhecidos e variam de paciente para paciente. Note que todos os métodos descritos anteriormente para estimar e testar as curvas de sobrevivência do TAQV são independentes da função (Q) utilizada para calcular o tempo ajustado pela qualidade de vida, que no nosso caso é a função que calcula o escore de qualidade de vida EQ-5D.

1.4 Organização do Trabalho

No presente trabalho introduzimos o leitor às metodologias propostas para estimar e comparar curvas de sobrevivência na presença de censura informativa, além de analisar os dados do ICESP utilizando esses métodos. No Capítulo 2 fazemos uma revisão dos estimadores propostos por Zhao e Tsiatis (1997) e Zhao e Tsiatis (1999), com uma breve introdução ao conceito de função de influência, que é utilizado para desenvolver o segundo estimador e provar as suas propriedades assintóticas. No Capítulo 3 é apresentado o método de Zhao e Tsiatis (2001) para comparar duas curvas de sobrevivência do TAQV e também proporemos um método computacional baseado em reamostragem *bootstrap* para estender o teste para $k > 2$ curvas. Em seguida, as técnicas apresentadas nos Capítulos 2 e 3 são utilizadas para analisar um conjunto de dados reais cedido pelo ICESP, no qual foi medido TAQV de pacientes oncológicos graves a partir do momento em que são

admitidos na UTI até o óbito. Por fim, fazemos uma discussão sobre as metodologias e resultados apresentados, indicando alguns tópicos para pesquisas futuras.

Capítulo 2

Estimação das Curvas de Sobrevivência

Neste capítulo serão apresentados os métodos propostos por Zhao e Tsiatis (1997) e Zhao e Tsiatis (1999) para estimação de curvas de sobrevivência na presença de censura informativa, além de uma breve introdução sobre funções de influência, que são utilizadas como ferramenta para encontrar estimadores melhorados e também para verificar as propriedades assintóticas dos estimadores aqui apresentados. A notação utilizada será basicamente a mesma de Zhao e Tsiatis (1997) com algumas pequenas modificações.

2.1 Estimador Zhao e Tsiatis

Sejam T_i^* e C_i variáveis aleatórias não negativas, definidas na Seção 1.2, com T_i^* limitado por L . O indicador de falha é definido por $\Delta_i^* = I(T_i^* \leq C_i)$, o tempo de vida observado é $X_i^* = \min(T_i^*, C_i)$, e o tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida é dado pela expressão (1.4). Nesta seção utilizaremos os dados observados, expressão (1.3), para fazer inferência sobre os parâmetros de interesse, mais especificamente, faremos estimativas acerca da função de sobrevivência do TAQV, denotada por $S_U(x) = \Pr(U > x)$.

Como, na presença de censura informativa, o estimador de Kaplan-Meier é viesado para estimar curvas de sobrevivência, Zhao e Tsiatis (1997) desenvolveram um estimador consistente para $S_U(x)$, baseando-se na teoria de equações de estimações ponderadas de Robins e Rotnitzky (1992) e Robins *et al.* (1994) para tempos completos (não censurados) e no estimador ponderado, que será discutido a seguir.

Para encontrar um estimador para $S_U(x)$ podemos utilizar o conceito de equações de estimações ponderadas (Liang e Zeger, 1986). Considere uma equação de estimação ponderada expressa por $\sum_{i=1}^n W_i \{B_i - \hat{S}_U(x)\} = 0$, em que $\hat{S}_U(x)$ é o estimador da função de sobrevivência, B_i é uma função dos dados e W_i é uma ponderação adequada. Se não tivermos censura, é razoável supor que todas as observações têm peso igual a um, isto é, $W_i = 1$, para $i = 1, \dots, n$. Ou seja, utilizaremos toda a informação contida na amostra para construirmos a equação de estimação, sem fazer nenhuma distinção entre os indivíduos. Sabemos que uma propriedade importante de equações de estimação $S(\theta)$ é que elas são não viciadas, ou seja, $E[S(\theta)] = 0$ (Liang e Zeger, 1986; Qin e Lawless, 1994). No exemplo considerado observe que para $U_1, U_2, \dots, U_n$ variáveis aleatórias independentes e identicamente distribuídas, se $B_i = I(U_i > x)$, vemos que $E[\sum_{i=1}^n B_i - \hat{S}_U(x)] = 0$. Então, resolvendo a equação $\sum_{i=1}^n \{B_i - \hat{S}_U(x)\} = 0$, com $B_i = I(U_i > x)$, temos que um possível estimador da função de sobrevivência de U , para x fixado, é dado pela função de sobrevivência empírica dos dados,

denotada por $\hat{S}_U(x) = n^{-1} \sum I(U_i > x)$. Já no caso em que temos censura podemos utilizar a teoria de equações de estimação ponderadas para tempos completos, desenvolvida por [Robins e Rotnitzky \(1992\)](#) e [Robins et al. \(1994\)](#), para estimar $S_U(x)$. Essa metodologia faz inferência baseada na amostra de tempos completos (não censurados) e utiliza a informação contida na amostra de tempos não completos (censuras) para a construção de uma ponderação adequada (W_i) nas equações de estimação. Os autores utilizam o peso $W_i = \frac{\Delta_i^*}{\hat{K}(T_i^*)}$, no qual Δ_i^* é um indicador de falha e $\hat{K}(T_i^*)$ é a função de sobrevivência da censura, $\Pr(C_i > x)$, que pode ser estimada com o estimador de Kaplan-Meier que, para os dados $\{X_i^*, \Delta_i^*, i = 1, \dots, n\}$, é dado por

$$\hat{K}(x) = \prod_{u \leq x} \left\{ 1 - \frac{dN^c(u)}{Y(u)} \right\},$$

com

$$N^c(u) = \sum_{i=1}^n I(X_i^* \leq u, \Delta_i^* = 0) \quad e \quad Y(u) = \sum_{i=1}^n I(X_i^* \geq u).$$

Assim, podemos escrever a equação de estimação ponderada como $\sum_{i=1}^n \frac{\Delta_i^*}{\hat{K}(T_i^*)} \{I(U_i > x) - \hat{S}_{WT}(x)\} = 0$, que é não viesada, isto é

$$\begin{aligned} E \left[\frac{\Delta_i^*}{\hat{K}(T_i^*)} \{I(U_i > x) - S_U(x)\} \right] &= E \left\{ E \left[\frac{\Delta_i^*}{\hat{K}(T_i^*)} \{I(U_i > x) - S_U(x)\} \mid T_i^*, V_i(\cdot) \right] \right\} \\ &= E \{I(U_i > x) - S_U(x)\} = 0. \end{aligned}$$

Portanto, na presença de censura, $S_U(x)$ pode ser estimada por

$$\hat{S}_{WT}(x) = n^{-1} \sum_{i=1}^n \frac{\Delta_i^*}{\hat{K}(T_i^*)} I(U_i > x), \quad (2.1)$$

denominado estimador ponderado. O motivo de T_i^* ser limitado superiormente por L é para que o maior valor de X_i^* seja não censurado e, conseqüentemente, o estimador de Kaplan-Meier da função de sobrevivência da censura seja sempre maior que zero, ou seja, $\hat{K}(t) > 0$ para $t \geq 0$. Desse modo, é possível calcular os pesos, $W_i = \frac{\Delta_i^*}{\hat{K}(T_i^*)}$, para $i = 1, \dots, n$, do estimador ponderado (2.1) e a soma desses pesos passa a ser igual ao número de pacientes, isto é, $\sum_{i=1}^n \frac{\Delta_i^*}{\hat{K}(T_i^*)} = n$ ([Zhao e Tsiatis, 1997](#)).

O estimador ponderado (2.1) é consistente ([Zhao e Tsiatis, 1999](#)), ou seja, $E[\hat{S}_{WT}] \rightarrow S_U$ quando $n \rightarrow \infty$, e fácil de ser calculado. No entanto, ao estimar $S(x)$, para um x fixado, o estimador ponderado (2.1) não utiliza a informação dos indivíduos que foram censurados mas possuem um TAQV observado (1.4) maior que x . Para incorporar essa informação ao estimador, [Zhao e Tsiatis \(1997\)](#) criaram uma nova definição para o tempo de falha considerando cada instante x fixado e, conseqüentemente, alguns pacientes que eram censurados passam a ser considerados como observações completas para aquele x fixado. Na presença de censura, notamos que para um valor x fixado, saberíamos se $U_i^* > x$ a qualquer momento de tempo $s \geq s_i^*(x)$, tal que

$$s_i^*(x) = \inf \left\{ s : \int_0^s Q\{V_i(t)\} dt \geq x \right\}. \quad (2.2)$$

Então, para incorporar a informação de que o paciente censurado permaneceu vivo até o tempo

$s^*(x)$, para um x fixado, temos que criar uma nova variável aleatória que represente o tempo de vida em cada instante de tempo x , dada por $T_i(x) = \min(T_i^*, s_i^*(x))$. Consequentemente, teremos um novo indicador de falha para cada instante x fixado, dado por $\Delta_i(x) = I(T_i(x) < C_i)$. Como $T_i(x) \leq T_i^*$, então algumas observações que anteriormente eram censuradas passam a ser falhas para alguns valores de x . Com essa nova definição tanto o tempo de vida quanto o indicador de falha são indexados por x . Porém, para simplificar a notação utilizaremos T_i no lugar de $T_i(x)$ e Δ_i invés de $\Delta_i(x)$. Assim, o estimador de Zhao e Tsiatis, para um x fixado, é definido como

$$\hat{S}_{ZT}(x) = n^{-1} \sum_{i=1}^n \frac{\Delta_i I(U_i > x)}{\hat{K}(T_i)}, \quad (2.3)$$

que é semelhante ao estimador ponderado (2.1), mas utilizando os dados com as novas definições para o tempo e para o indicador de falha,

$$\{X_i = \min(T_i, C_i), \Delta_i = I(T_i \leq C_i), V_i(u) : 0 \leq u \leq X_i, i = 1, \dots, n\}.$$

No caso especial em que $U_i = T_i^*$, ou seja, a função Q é igual a 1 para qualquer estado de saúde, o estimador de $\hat{S}_{ZT}(\cdot)$ é igual ao estimador de Kaplan-Meier do tempo ajustado pela qualidade de vida (Zhao e Tsiatis, 1997).

Em Zhao e Tsiatis (1997) é provado que o estimador $\hat{S}_{ZT}$ é consistente, assintoticamente normal e sua variância assintótica pode ser estimada por

$$\widehat{\text{Var}}_{ZT}(x) = n^{-1} \left\{ \hat{S}_{ZT}(x)[1 - \hat{S}_{ZT}(x)] + n^{-1} \int_0^\infty \hat{G}(B, u)[1 - \hat{G}(B, u)] \frac{dN^c(u)}{[\hat{K}(u)]^2} \right\}, \quad (2.4)$$

com

$$\hat{G}(B, u) = \frac{1}{n\hat{S}(u)} \sum_{i=1}^n \frac{\Delta_i B_i I(T_i \geq u)}{\hat{K}(T_i)}, \quad B_i = I(U_i > x), \quad (2.5)$$

e $\hat{S}(u)$ sendo o estimador de Kaplan-Meier para $\Pr(T > u)$. Note que B_i é uma função de x e B é um vetor composto por $B_1, \dots, B_n$. Na Seção 2.3 mostraremos como chegar à expressão da variância assintótica do estimador ponderado, demonstração que pode ser facilmente adaptada para chegarmos à expressão da variância assintótica do estimador de Zhao e Tsiatis e, consequentemente, ao seu estimador (2.4). Antes de iniciar a discussão sobre a demonstração das propriedades assintóticas e de como melhorar o estimador de Zhao e Tsiatis, é necessário introduzir o leitor ao conceito de função de influência.

2.2 Função de Influência

A teoria de função de influência de um estimador foi utilizada em Zhao e Tsiatis (1999) para construir uma classe de estimadores mais precisos, isto é, com menor variância, que o de Zhao e Tsiatis (1997) e também para demonstrar algumas propriedades assintóticas desses estimadores.

A função de influência nos proporciona uma ideia aproximada de como um estimador responde a uma pequena variação em um ponto qualquer da amostra. Os livros de Hampel *et al.* (1986),

Staudte e Sheather (1990) e Sen *et al.* (2010) são importantes referências no assunto e a notação utilizada nesta seção será a mesma de Staudte e Sheather (1990).

Seja F a função de distribuição acumulada de uma variável aleatória X . Podemos perturbá-la em um ponto qualquer da amostra, denotado por x , através de uma mistura de distribuições $F_{x,\epsilon} = (1-\epsilon)F + \epsilon\Delta_x$, em que Δ_x é uma função que tem massa 1 no ponto x , e $\epsilon \in (0, 1)$. Considere $T(F)$ um estimador qualquer de F ; então a função de influência para um ponto x é definida por

$$\text{IF}(x) = \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \frac{T(F_{x,\epsilon}) - T(F)}{\epsilon}. \quad (2.6)$$

Assim, a função de influência nada mais é que uma derivada direcional de T em F , $T'(F)$, na direção de $\Delta_x - F$.

Além do uso como ferramenta de diagnóstico, a função de influência pode ser utilizada para calcular a variância assintótica e verificar algumas propriedades dos estimadores, tais como a consistência e a normalidade assintótica. Mostraremos a seguir como utilizar as funções de influência para mostrar essas propriedades, que são desejáveis em um estimador.

Seja $T(F_n)$ um estimador baseado nos dados empíricos. No contexto de funcionais lineares, isto é, $T(aF + bG) = aT(F) + bT(G)$, podemos reescrever este estimador como $T(F_n) = \int k(x)dF_n(x) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n k(X_i)$, em que $k(\cdot)$ é chamado de *kernel* de T . Se existir uma derivada forte, isto é, um funcional linear contínuo que é uma boa aproximação de $T(F_n) - T(F)$ para toda F_n próxima a F , então o *kernel* dessa derivada concordará com a função de influência em $\Delta_x - F$. Por esse motivo, fazendo uma expansão em série de $T(F_n)$ para F_n na vizinhança de F , a função de influência aparece na primeira derivada da expansão

$$T(F_n) = T(F) + \int \text{IF}(x)d(F_n - F)(x) + R_n, \quad (2.7)$$

com R_n representando a soma dos termos restantes desta expansão. Esta expansão é conhecida como decomposição de Hoeffding (Sen *et al.*, 2010), da qual sabemos que $n^{\frac{1}{2}}R_n \xrightarrow{P} 0$ e $E_F[\text{IF}(X)] = 0$. Logo, podemos verificar que

$$\begin{aligned} R_n &= \left\{ [T(F_n) - T(F)] - \int \text{IF}(x)d(F_n)(x) + \int \text{IF}(x)d(F)(x) \right\} \\ &= \left\{ [T(F_n) - T(F)] - \int \text{IF}(x)d(F_n)(x) + E_F[\text{IF}(X)] \right\} \\ &= \left\{ [T(F_n) - T(F)] - \int \text{IF}(x)d(F_n)(x) \right\} \end{aligned}$$

e, se multiplicarmos os dois lados da equação acima por $n^{\frac{1}{2}}$, temos que

$$n^{\frac{1}{2}} \left\{ [T(F_n) - T(F)] - \int \text{IF}(x)d(F_n)(x) \right\} \xrightarrow{P} 0. \quad (2.8)$$

De (2.8) é possível fazer a aproximação

$$n^{\frac{1}{2}} [T(F_n) - T(F)] \approx n^{-\frac{1}{2}} \sum_{i=1}^n \text{IF}(X_i), \quad (2.9)$$

e aplicando o teorema central do limite (Sen *et al.*, 2010) ao lado direito da expressão (2.9) temos que a média de variáveis aleatórias identicamente distribuídas, denotadas pelas funções de influência ($\text{IF}(X_i)$), é assintoticamente normal com parâmetros

$$\mu = E_F[\text{IF}(X)] = 0 \quad e \quad \sigma^2 = \text{Var}_F[\text{IF}(X)].$$

Podemos reescrever $n^{\frac{1}{2}}[T(F_n) - T(F)]$ como

$$n^{\frac{1}{2}}[T(F_n) - T(F)] = n^{\frac{1}{2}}[T(F_n) - T(F)] - n^{-\frac{1}{2}} \sum_{i=1}^n \text{IF}(X_i) + n^{-\frac{1}{2}} \sum_{i=1}^n \text{IF}(X_i).$$

Da expressão (2.8) sabemos que os dois primeiros termos da expressão acima convergem em probabilidade para zero e o terceiro converge em distribuição para uma $N(0, E_F[\text{IF}(X)]^2)$. Então, pelo Teorema de Slutsky (Sen *et al.*, 2010), temos que $n^{\frac{1}{2}}[T(F_n) - T(F)]$ converge em distribuição para uma normal com média 0 e variância $E_F[\text{IF}(X)]^2$. Podemos facilmente estender o resultado de convergência acima para o estimador $T(F_n)$, consequentemente $T(F_n)$ é assintoticamente normal com média $T(F)$ e variância $n^{-1}E_F[\text{IF}(X)]^2$.

Para ilustrarmos o método, calcularemos a função de influência para o estimador da média de uma variável aleatória X com função de distribuição F , que pode ser expresso como

$$T(F) = \int x dF(x) = \mu.$$

Se X for uma variável aleatória absolutamente contínua, então a média é definida como $T(F) = \int x f(x) dx$, e se X for uma variável aleatória discreta, $T(F) = \sum x P_F(X = x)$. Um estimador para a média, baseado nos dados empíricos, pode ser escrito como

$$T(F_n) = \int x dF_n = \sum_{i=1}^n \frac{X_i}{n} = \bar{X}.$$

Podemos mostrar facilmente que $T(F_{x,e}) - T(F) = \epsilon(x - T(F))$ e, consequentemente, a função de influência para a média é $\text{IF}(x) = x - T(F) = x - \mu$, para $x > 0$. Fazendo a decomposição de $T(F_n)$, para F_n na vizinhança de F , temos

$$\begin{aligned} \bar{X}_n &= \mu + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \text{IF}(X_i) + R_n \\ &= \mu + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n X_i - \mu + R_n \\ &= \bar{X}_n + R_n, \end{aligned}$$

em que $R_n = 0$, então a “aproximação” é exata, e $n^{-\frac{1}{2}}[\bar{X}_n - \mu]$ é assintoticamente normal com média $E_F[\text{IF}(X)] = 0$ e variância $\text{Var}_F[\text{IF}(X)] = E_F[X - \mu]^2$.

Para desenvolvermos estimadores mais eficientes podemos melhorar as funções de influência, de forma a obter um novo estimador com menor variância assintótica. Por exemplo, em Zhao e Tsiatis (1999) foi adicionado um termo apropriado à função de influência do estimador de Zhao e Tsiatis (2.3), de modo que as propriedades de normalidade assintótica e consistência permaneceram pre-

sententes no novo estimador, e que a variância assintótica desse novo estimador fosse sempre menor ou igual a variância do estimador de Zhao e Tsiatis (2.4). Na Seção 2.3 explicaremos melhor esse procedimento.

2.3 Estimador Zhao e Tsiatis Melhorado

Nesta seção mostraremos como, baseados na metodologia de função de influência (Seção 2.2), Zhao e Tsiatis (1999) desenvolveram uma classe de estimadores consistentes e mais precisos do que o estimador de Zhao e Tsiatis (1997), isto é, com menor variância. Para isso, encontraremos a função de influência do estimador ponderado (2.1) e adicionaremos um termo apropriadamente padronizado para obter uma nova função de influência que represente uma classe de estimadores com menor variância do que a anterior. Então aplicaremos o conceito de observação completa, para um x fixado, à classe de estimadores melhorados para obter uma classe de estimadores de Zhao e Tsiatis com maior precisão do que (2.3).

Utilizando uma abordagem semelhante à de Zhao e Tsiatis (1997), podemos estudar as propriedades do estimador ponderado, apresentado em (2.1). Os autores mostram que

$$n^{\frac{1}{2}}\{\hat{S}_{WT}(x) - S_U(x)\} = n^{-\frac{1}{2}} \sum_{i=1}^n \{B_i - S_U(x)\} - n^{-\frac{1}{2}} \sum_{i=1}^n \int_0^\infty \{B_i - \hat{G}(B, u)\} \frac{dM_i^c(u)}{K(u)}, \quad (2.10)$$

com $\hat{G}(B, u)$ e B_i semelhantes as expressões apresentadas em (2.5), substituindo $\hat{S}(u)$ por $\hat{S}(u^-)$, T_i por T_i^* e Δ_i por Δ_i^* . Para facilitar os cálculos da variância assintótica e das propriedades do estimador ponderado, podemos reescrever o lado direito da expressão (2.10) como

$$\begin{aligned} & n^{-\frac{1}{2}} \sum_{i=1}^n \{B_i - S_U(x)\} - n^{-\frac{1}{2}} \sum_{i=1}^n \int_0^\infty \{B_i - G(B, u)\} \frac{dM_i^c(u)}{K(u)} \\ & - n^{-\frac{1}{2}} \sum_{i=1}^n \int_0^\infty \{G(B, u) - G^*(B, u)\} \frac{dM_i^c(u)}{K(u)} \\ & + n^{-\frac{1}{2}} \sum_{i=1}^n \{\hat{S}_{WT}(x) - S_U(x)\} \int_0^\infty \frac{dM_i^c(u)}{K(u)\hat{S}(u^-)}, \end{aligned} \quad (2.11)$$

com

$$G(B, u) = \frac{E[B_i I(T_i^* \geq u)]}{S_{T^*}(u)}$$

e

$$G^*(B, u) = \frac{1}{\hat{S}(u^-)} \left\{ S_U(x) - n^{-1} \sum_{i=1}^n \frac{\Delta_i^* B_i I(T_i^* < u)}{\hat{K}(T_i^*)} \right\}, \quad (2.12)$$

que converge em probabilidade para $G(B, u)$. Note que $M_i^c(u)$ é um processo martingal definido por $M_i^c(u) = N_i^c(u) - \int_0^u \lambda^c(t) Y_i(t) dt$ e $\lambda^c(\cdot)$ é a função de taxa de falha para a censura C_i . A função G é dada por $G(Y, u) = \frac{E[Y_i I(T_i^* \geq u)]}{S_{T^*}(u)}$, podendo ser definida para qualquer variável aleatória Y em um

instante de tempo fixado u .

No apêndice de Zhao e Tsiatis (1997) é mostrado que o terceiro e quarto termos de (2.11) convergem em probabilidade para zero. Então, para n grande, a expressão (2.10) pode ser aproximada por

$$n^{\frac{1}{2}}\{\hat{S}_{WT}(x) - S_U(x)\} \approx n^{-\frac{1}{2}} \sum_{i=1}^n \{B_i - S_U(x)\} - n^{-\frac{1}{2}} \sum_{i=1}^n \int_0^\infty \{B_i - G(B, u)\} \frac{dM_i^c(u)}{K(u)}. \quad (2.13)$$

Ainda do artigo de Zhao e Tsiatis (1997) sabemos que, para x fixado, o primeiro termo da aproximação (2.13), pelo teorema central do limite, converge para uma distribuição normal com média 0 e variância $S_U(x)[1 - S_U(x)]$; o segundo, pelo teorema central do limite para martingais (Andersen, 1993), converge para uma distribuição normal com média 0 e variância

$$\int_0^\infty \frac{S_{T^*}(u)}{K(u)} G(B, u)[1 - G(B, u)] \lambda^c(u) du,$$

e os dois termos da expressão (2.13) não são correlacionados. Consequentemente, o estimador ponderado (2.1) é consistente e assintoticamente normal, com média $S_U(x)$ e variância assintótica

$$n^{-1} \left\{ S_U(x)[1 - S_U(x)] + \int_0^\infty \frac{S_{T^*}(u)}{K(u)} G(B, u)[1 - G(B, u)] \lambda^c(u) du \right\}. \quad (2.14)$$

De (2.9) e (2.13), considerando $T(F) = S_U(x)$ e $T(F_n) = \hat{S}_{WT}(x)$, a função de influência da i -ésima observação é igual ao i -ésimo elemento do somatório que aparece no lado direito de (2.13). Portanto, a função de influência para a i -ésima observação do estimador $\hat{S}_{WT}(x)$ de $S_U(x)$ pode ser escrita como

$$B_i - S_U(x) - \int_0^\infty \{B_i - G(B, u)\} \frac{dM_i^c(u)}{K(u)}, \quad (2.15)$$

cujas variância assintótica, como já esperado, é igual à variância assintótica de $n^{\frac{1}{2}}\{\hat{S}_{WT}(x) - S_U(x)\}$. Note que, para o caso em que não existem censuras, a função de influência é dada pelo primeiro termo de (2.15), $B_i - S_U(x)$.

A seguir mostraremos como a função de influência do estimador ponderado pode ser utilizada como motivação para construir uma classe de estimadores ponderados mais precisos, ou seja, com menor variância.

Seja $T(F_n)$ um estimador assintoticamente linear qualquer, então a soma desse estimador menos o seu estimando $T(F)$ pode ser aproximada pela soma de suas funções de influência (2.9). Dessa maneira, podemos utilizar a expressão (2.11) como ponto de partida para chegarmos a uma nova função de influência que resulte em um novo estimador para $S_U(x)$. Para isso, podemos utilizar os dois primeiros termos da expressão (2.11) e substituir $G^*(B, u)$ por $e\{V_i^H(u)\}$, que é uma função qualquer do histórico de saúde do paciente, e $G(B, u)$ por $G(e, u)$, no terceiro termo de (2.11), obtendo uma nova classe de funções de influência que representa uma classe de estimadores de $S_U(x)$, dada por

$$B_i - S(x) - \int_0^\infty \{B_i - G(B, u)\} \frac{dM_i^c(u)}{K(u)} + \int_0^\infty [e\{V_i^H(u)\} - G(e, u)] \frac{dM_i^c(u)}{K(u)}. \quad (2.16)$$

Os termos “classe de funções de influência” e “classe de estimadores” são utilizados porque conforme a escolha da função $e\{V_i^H(u)\}$ teremos um estimador diferente para a função de sobrevivência. Ao adicionar um termo apropriadamente padronizado (Zhao e Tsiatis, 1999) ao terceiro termo da função de influência (2.16), teremos uma classe de funções de influência que representa uma nova classe de estimadores ponderados cuja variância é menor ou igual à do estimador ponderado (2.1). A nova classe de funções de influência obtida para o i -ésimo paciente é portanto, expressa como

$$B_i - S(x) - \int_0^\infty \{B_i - G(B, u)\} \frac{dM_i^c(u)}{K(u)} + C \int_0^\infty [e\{V_i^H(u)\} - G(e, u)] \frac{dM_i^c(u)}{K(u)}, \quad (2.17)$$

com

$$C = \frac{\text{Cov} \left\{ \int_0^\infty [B_i - G(B, u)] \frac{dM_i^c(u)}{K(u)}, \int_0^\infty [e\{V_i^H(u)\} - G(e, u)] \frac{dM_i^c(u)}{K(u)} \right\}}{\text{Var} \left\{ \int_0^\infty [e\{V_i^H(u)\} - G(e, u)] \frac{dM_i^c(u)}{K(u)} \right\}}.$$

O motivo da escolha da classe de funções de influência (2.17) para representar a nova classe de estimadores de $S_U(x)$ será explicado a seguir. A variância da função de influência (2.17) é

$$\begin{aligned} & \text{Var}\{B_i - S(x)\} + \text{Var} \left\{ \int_0^\infty [B_i - G(B, u)] \frac{dM_i^c(u)}{K(u)} \right\} + C^2 \text{Var} \left\{ \int_0^\infty [e\{V_i^H(u)\} - G(e, u)] \frac{dM_i^c(u)}{K(u)} \right\} \\ & - 2\text{Cov} \left\{ B_i - S(x), \int_0^\infty [B_i - G(B, u)] \frac{dM_i^c(u)}{K(u)} \right\} \\ & + 2C \text{Cov} \left\{ B_i - S(x), \int_0^\infty [e\{V_i^H(u)\} - G(e, u)] \frac{dM_i^c(u)}{K(u)} \right\} \\ & - 2C \text{Cov} \left\{ \int_0^\infty [B_i - G(B, u)] \frac{dM_i^c(u)}{K(u)}, \int_0^\infty [e\{V_i^H(u)\} - G(e, u)] \frac{dM_i^c(u)}{K(u)} \right\}. \end{aligned}$$

Sabemos que o primeiro termo de (2.17) é não correlacionado com os outros, então podemos reescrever a variância acima como

$$\begin{aligned} & \text{Var}\{B_i - S(x)\} + \text{Var} \left\{ \int_0^\infty [B_i - G(B, u)] \frac{dM_i^c(u)}{K(u)} \right\} \\ & + \frac{\text{Cov}^2 \left\{ \int_0^\infty [B_i - G(B, u)] \frac{dM_i^c(u)}{K(u)}, \int_0^\infty [e\{V_i^H(u)\} - G(e, u)] \frac{dM_i^c(u)}{K(u)} \right\}}{\text{Var} \left\{ \int_0^\infty [e\{V_i^H(u)\} - G(e, u)] \frac{dM_i^c(u)}{K(u)} \right\}} \\ & - 2 \times \frac{\text{Cov}^2 \left\{ \int_0^\infty [B_i - G(B, u)] \frac{dM_i^c(u)}{K(u)}, \int_0^\infty [e\{V_i^H(u)\} - G(e, u)] \frac{dM_i^c(u)}{K(u)} \right\}}{\text{Var} \left\{ \int_0^\infty [e\{V_i^H(u)\} - G(e, u)] \frac{dM_i^c(u)}{K(u)} \right\}}, \end{aligned}$$

que pode ser simplificada por

$$\begin{aligned} & \text{Var}\{B_i - S(x)\} + \text{Var} \left\{ \int_0^\infty [B_i - G(B, u)] \frac{dM_i^c(u)}{K(u)} \right\} \\ & - \frac{\text{Cov}^2 \left\{ \int_0^\infty [B_i - G(B, u)] \frac{dM_i^c(u)}{K(u)}, \int_0^\infty [e\{V_i^H(u)\} - G(e, u)] \frac{dM_i^c(u)}{K(u)} \right\}}{\text{Var} \left\{ \int_0^\infty [e\{V_i^H(u)\} - G(e, u)] \frac{dM_i^c(u)}{K(u)} \right\}}, \end{aligned} \quad (2.18)$$

na qual $V_i^H(u)$ é o histórico de saúde do i -ésimo indivíduo até o momento u ($V_i^H(u) = \{V_i(t) : t \leq u\}$) e $e\{V_i^H(u)\}$ é uma função qualquer deste estado de saúde.

Fica claro que a variância da nova função de influência (2.17) é igual à variância da antiga função de influência (2.15) menos uma quantidade positiva. Consequentemente, estimadores baseados na função de influência (2.17) são mais eficientes que os baseados em (2.15).

Então, a partir da função de influência melhorada (2.17) e da aproximação (2.13), podemos encontrar uma classe de estimadores melhorados, chamada de $\hat{S}_{WT.imp}(x)$. Seja

$$\begin{aligned} \hat{S}_{WT.imp}(x) - S_U(x) &\approx n^{-1} \sum_{i=1}^n B_i - S(x) - n^{-1} \sum_{i=1}^n \int_0^\infty \{B_i - G(B, u)\} \frac{dM_i^c(u)}{K(u)} \\ &\quad + n^{-1} \hat{C} \sum_{i=1}^n \int_0^\infty [e\{V_i^H(u)\} - \hat{G}(u, e)] \frac{dN_i^c(u)}{\hat{K}(u)} \\ &= \hat{S}_{WT}(x) - S_U(x) + n^{-1} \hat{C} \sum_{i=1}^n \int_0^\infty [e\{V_i^H(u)\} - \hat{G}(u, e)] \frac{dN_i^c(u)}{\hat{K}(u)}. \end{aligned}$$

Então, chegamos a

$$\begin{aligned} \hat{S}_{WT.imp}(x) &\approx \hat{S}_{WT}(x) + n^{-1} \hat{C} \sum_{i=1}^n \int_0^\infty [e\{V_i^H(u)\} - \hat{G}(u, e)] \frac{dN_i^c(u)}{\hat{K}(u)} \\ &= n^{-1} \sum_{i=1}^n \frac{\Delta_i^* I(U_i > x)}{\hat{K}(T_i^*)} + n^{-1} \hat{C} \sum_{i=1}^n \int_0^\infty [e\{V_i^H(u)\} - \hat{G}(u, e)] \frac{dN_i^c(u)}{\hat{K}(u)}, \end{aligned} \quad (2.19)$$

em que

$$\hat{C} = \frac{\int_0^\infty \sum_{i=1}^n \frac{\Delta_i^* I(U_i > x)}{\hat{K}(T_i^*)} [e\{V_i^H(u)\} - \hat{G}(u, e)] I(T_i^* \geq u) \frac{dN_i^c(u)}{Y(u) \hat{K}(u)}}{\int_0^\infty \sum_{i=1}^n [e\{V_i^H(u)\} - \hat{G}(u, e)]^2 Y_i(u) \frac{dN_i^c(u)}{Y(u) \hat{K}(u)^2}}$$

e

$$\hat{G}(e, u) = \frac{\sum_{i=1}^n e\{V_i^H(u)\} Y_i(u)}{Y(u)}$$

são estimadores consistentes de C e $G(e, u)$, respectivamente (Zhao e Tsiatis, 1999). Note que a expressão (2.19) depende da escolha da função $e\{V_i^H(u)\}$; por essa razão falamos sempre de uma classe e não de um único estimador.

Enfim, o estimador da variância assintótica da classe de estimadores $\hat{S}_{WT.imp}(x)$ é

$$\widehat{\text{Var}}[\hat{S}_{WT.imp}(x)] = n^{-1} \left\{ \hat{S}_{WT.imp}(x) \{1 - \hat{S}_{WT.imp}(x)\} + n^{-1} \int_0^\infty \hat{G}(B, u) \{1 - \hat{G}(B, u)\} \frac{dN^c(u)}{\{\hat{K}(u)\}^2} \right. \\ \left. - n^{-1} \frac{\left[\int_0^\infty \sum_{i=1}^n \left[\frac{\Delta_i^* I(U_i > x)}{\hat{K}(T_i^*)} e\{V_i^H(u)\} - \hat{G}(u, e) \right] I(T_i^* \geq u) \frac{dN^c(u)}{Y(u)\hat{K}(u)} \right]^2}{\int_0^\infty \sum_{i=1}^n [e\{V_i^H(u)\} - \hat{G}(u, e)]^2 Y_i(u) \frac{dN^c(u)}{Y(u)\hat{K}(u)^2}} \right\}. \quad (2.20)$$

Neste trabalho usaremos o TAQV acumulado até o tempo u como aproximação para a função $e\{V_i^H(u)\}$, definido por $e\{V_i^H(u)\} = \int_0^u Q_i\{V_i(t)\}dt$, que é a aproximação sugerida por Zhao e Tsiatis (1999) por ser facilmente calculada.

Para melhorarmos o estimador Zhao e Tsiatis (1997) temos que incorporar o novo conceito de observação completa, para um x fixado, conforme visto na Seção 2.1, na classe de estimadores ponderados (2.19), ou seja, temos que substituir T_i^* por T_i e Δ_i^* por Δ_i . Dessa maneira, a classe de estimadores de Zhao e Tsiatis melhorados é

$$\hat{S}_{ZT.imp}(x) = n^{-1} \sum_{i=1}^n \frac{\Delta_i I(U_i > x)}{\hat{K}(T_i)} + n^{-1} \hat{C} \sum_{i=1}^n \int_0^\infty [e\{V_i^H(u)\} - \hat{G}(u, e)] \frac{dN_i^c(u)}{\hat{K}(u)}, \quad (2.21)$$

com

$$\hat{C} = \frac{\int_0^\infty \sum_{i=1}^n \frac{\Delta_i I(U_i > x)}{\hat{K}(T_i)} [e\{V_i^H(u)\} - \hat{G}(u, e)] I(T_i \geq u) \frac{dN^c(u)}{Y(u)\hat{K}(u)}}{\int_0^\infty \sum_{i=1}^n [e\{V_i^H(u)\} - \hat{G}(u, e)]^2 Y_i(u) \frac{dN^c(u)}{Y(u)\hat{K}(u)^2}},$$

e o estimador da variância assintótica do estimador de Zhao e Tsiatis melhorado é semelhante à equação (2.20), isto é,

$$\widehat{\text{Var}}[\hat{S}_{ZT.imp}(x)] = n^{-1} \left\{ \hat{S}_{ZT.imp}(x) \{1 - \hat{S}_{ZT.imp}(x)\} + n^{-1} \int_0^\infty \hat{G}(B, u) \{1 - \hat{G}(B, u)\} \frac{dN^c(u)}{\{\hat{K}(u)\}^2} \right. \\ \left. - n^{-1} \frac{\left[\int_0^\infty \sum_{i=1}^n \left[\frac{\Delta_i I(U_i > x)}{\hat{K}(T_i)} e\{V_i^H(u)\} - \hat{G}(u, e) \right] I(T_i \geq u) \frac{dN^c(u)}{Y(u)\hat{K}(u)} \right]^2}{\int_0^\infty \sum_{i=1}^n [e\{V_i^H(u)\} - \hat{G}(u, e)]^2 Y_i(u) \frac{dN^c(u)}{Y(u)\hat{K}(u)^2}} \right\}. \quad (2.22)$$

Em Zhao e Tsiatis (1999) é provado que o estimador (2.21) é consistente, portanto, quando n é grande ele é não viesado. Note que, quando n aumenta, o segundo e terceiro termos da expressão (2.22) convergem mais rapidamente para zero que o primeiro e, portanto, a variância de $\hat{S}_{ZT.imp}(x)$ é aproximadamente a variância de uma proporção. Por esse motivo, a variância do nosso estimador é aproximadamente igual a zero quando $\hat{S}_{ZT.imp}(x) = 0$ e $\hat{S}_{ZT.imp}(x) = 1$.

No Capítulo 3 apresentaremos um teste adequado para verificar a igualdade de curvas de sobrevivência quando temos censura informativa. Os estimadores para as curvas de sobrevivência apresentados neste capítulo serão aplicados a um conjunto de pacientes oncológicos graves no Capítulo 4.

Capítulo 3

Comparação de Curvas de Sobrevivência

Em pesquisas na área da saúde é comum o interesse em comparar tempos de sobrevivência para diferentes grupos de pacientes. Os grupos podem ser definidos com base em variáveis sociodemográficas (tais como gênero, faixa etária e etnia) ou por variáveis clínicas (local do câncer, gravidade da doença e tratamento utilizado). Geralmente temos maior interesse em variáveis clínicas, por exemplo, testar qual tratamento aumenta a longevidade do paciente ou qual o tipo de câncer é mais grave com relação à sobrevivência dos pacientes. Um dos testes mais utilizados para comparar curvas de sobrevivência é o teste de log-rank (Peto e Peto, 1972), que é o teste mais poderoso quando os riscos são proporcionais. Entretanto, esse teste assume que as censuras são independentes dos tempos de falha e não informativas. Com relação à suposição de risco proporcionais, a alternativa usual para contornar o problema é o teste log-rank ponderado e, para o problema de censura informativa, Zhao e Tsiatis (2001) desenvolveram um teste que mantém o erro tipo I para comparar dois grupos de pacientes.

Antes de explicarmos os testes log-rank ponderado e de Zhao e Tsiatis, temos que introduzir alguma notação. Seja U_i uma variável aleatória não negativa que representa o TAQV do i -ésimo paciente e Z_i uma variável aleatória dicotômica que indica se o i -ésimo paciente pertence ao grupo 1 ($Z_i = 1$) ou ao grupo 0 ($Z_i = 0$). Então, a função de sobrevivência do i -ésimo paciente pertencente ao k -ésimo grupo é dada por $S_U(x, k) = \Pr(U_i > x | Z_i = k)$. A hipótese de interesse é se as curvas de sobrevivência do TAQV para os dois grupos de pacientes são iguais ou diferentes, isto é, $H_0 : S_U(x, 0) = S_U(x, 1)$ versus $H_a : S_U(x, 0) \neq S_U(x, 1)$ para todo $x \geq 0$.

Neste capítulo faremos uma revisão sobre o teste log-rank ponderado e o teste de Zhao e Tsiatis (2001) e, em seguida, proporemos uma forma de generalizar o segundo para $k > 2$ grupos.

3.1 Log-Rank Ponderado

Nesta seção apresentaremos o teste log-rank ponderado que, além de servir como alternativa ao teste log-rank quando não temos riscos proporcionais, será utilizado como motivação para a construção de um teste adequado para comparar curvas de sobrevivência quando temos censuras informativas.

Para testarmos a suposição de igualdade entre duas curvas de sobrevivências na ausência de riscos proporcionais, $H_0 : S_T(x, 0) = S_T(x, 1)$ versus $H_a : S_T(x, 0) \neq S_T(x, 1)$ para todo $x \geq 0$,

podemos utilizar o teste de log-rank ponderado, que é baseado em

$$\sum_{i=1}^d w_i(d_{1i} - \hat{e}_{1i}), \quad (3.1)$$

em que w_i é uma ponderação para o i -ésimo instante de falha, d é o número total de falhas, d_{ji} é o número de falhas no grupo j para o i -ésimo instante de falha e $\hat{e}_{1j}$ é o número esperado de falhas no grupo 1 para o i -ésimo instante de falha, podendo ser estimado por

$$\frac{d_i Y_{1i}}{Y_{0i} + Y_{1i}}, \quad (3.2)$$

com Y_{ji} o total de pacientes em risco no grupo j para o i -ésimo instante de falha e $d_i = d_{0i} + d_{1i}$. Note que se escolhermos a ponderação $w_i = 1$, para $i = 1, \dots, d$, na expressão (3.1), teremos o teste de log-rank (Peto e Peto, 1972).

Considere os tempos de vida observados $X_i^* = \min(T_i^*, C_i)$ e os indicadores de falha $\Delta_i^* = I(T_i^* \leq C_i)$, para $i = 1, \dots, n$. Podemos utilizar a notação de processos de contagem para reescrever a estatística de teste log-rank ponderado (3.1) como

$$\sum_{Z_i=1} w(s) \frac{Y_0(s)}{Y(s)} dN_i(s) - \sum_{Z_i=0} w(s) \frac{Y_1(s)}{Y(s)} dN_i(s),$$

em que $Y_j(s) = \sum_{Z_i=j} I(X_i^* \geq s)$, $Y(s) = Y_1(s) + Y_0(s)$ e $N_i(s) = I(X_i^* \leq s, \Delta_i^* = 1)$.

Sob a hipótese de que as duas curvas de sobrevivência são iguais, a estatística de teste log-rank ponderado (TLRP) pode ser reescrita como

$$\text{TLRP} = \sum_{i=1}^n \int_0^\infty w(s) \left\{ Z_i - \frac{\sum_{j=1}^n Z_j I(X_j \geq s)}{\sum_{j=1}^n I(X_j \geq s)} \right\} dM_i(s), \quad (3.3)$$

em que a taxa de variação do martingal é definida como $dM_i(s) = dN_i(s) - I(X_i \geq s)\lambda(s)ds$, com $\lambda(s)$ denotando a função de taxa de falha, sob a hipótese nula, para um tempo s .

A estatística de teste (3.3) pode ser aproximada pela soma de n variáveis aleatórias (ϕ_i) independentes e identicamente distribuídas com média zero. Mais especificamente, de Zhao e Tsiatis (2001) temos o seguinte resultado de convergência:

$$n^{-\frac{1}{2}} \{ \text{TLRP} - \sum_{i=1}^n \phi_i \} \xrightarrow{P} 0, \quad (3.4)$$

em que

$$\phi_i = \int_0^\infty w(s) \left\{ Z_i - \frac{E[Z_j I(X_j \geq s)]}{E[I(X_j \geq s)]} \right\} dM_i(s) \quad (3.5)$$

é a função de influência para a i -ésima observação da estatística de teste TLRP. Portanto, temos a equivalência assintótica $n^{-\frac{1}{2}} \text{TLRP} \approx n^{-\frac{1}{2}} \sum_{i=1}^n \phi_i$, da qual sabemos que a soma das funções de influência é assintoticamente normal com média zero e variância $E[\phi_i^2]$ (Seção 2.2). Para encontrarmos a distribuição assintótica da estatística de teste TLRP podemos reescrevê-la como $n^{-\frac{1}{2}} \text{TLRP} = n^{-\frac{1}{2}} \sum_{i=1}^n \phi_i + n^{-\frac{1}{2}} \text{TLRP} - n^{-\frac{1}{2}} \sum_{i=1}^n \phi_i$ e, pelo resultado de convergência (3.4) e

da normalidade assintótica de $n^{-\frac{1}{2}} \sum_{i=1}^n \phi_i$, podemos utilizar os resultados do Teorema de Slutsky (Sen *et al.*, 2010) para mostrar que $n^{-\frac{1}{2}} \text{TLRP}$ também é assintoticamente normal. Isto é, como $n^{-\frac{1}{2}} \text{TLRP} - n^{-\frac{1}{2}} \sum_{i=1}^n \phi_i$ converge em probabilidade para zero e $n^{-\frac{1}{2}} \sum_{i=1}^n \phi_i$ converge em distribuição para $N(0, E[\phi_i^2])$, pelo Teorema de Slutsky, temos que $n^{-\frac{1}{2}} \text{TLRP}$ é assintoticamente normal com média 0 e variância $E[\phi_i^2]$.

Usualmente, para testarmos a hipótese de igualdade de duas curvas de sobrevivência, calcula-se a estatística de teste $\frac{(n^{-\frac{1}{2}} \text{TLRP})^2}{\hat{\text{Var}}[\text{TRLRP}]}$ que assintoticamente converge para uma distribuição χ_1^2 . Portanto, rejeitamos a hipótese nula se $\frac{(n^{-\frac{1}{2}} \text{TLRP})^2}{\hat{\text{Var}}[\text{TRLRP}]} > \chi_1^2$.

3.2 Teste de Zhao e Tsiatis

O teste log-rank ponderado passa a ser viciado na presença de censura informativa, presente quando fazemos inferência para o TAQV em vez do tempo de sobrevivência, com exceção do caso em que todos os coeficientes de qualidade de vida são iguais a um e, portanto, $U_i = T_i^*$ para $i = 1, \dots, n$. Em Zhao e Tsiatis (2001) é feito um estudo de simulação para avaliar o comportamento do teste log-rank e do teste de Zhao e Tsiatis (2001) quando utilizados para verificar a igualdade de duas curvas de sobrevivência sob censura informativa. Nesse estudo é constatado que as taxas de rejeição da hipótese de igualdade das curvas de sobrevivência quando na verdade elas são iguais (erro tipo I) são maiores do que o nível de significância do teste α se utilizamos o teste logrank usual e próximas de α se utilizarmos o teste de Zhao e Tsiatis. Portanto, o teste proposto por Zhao e Tsiatis (2001) é uma boa alternativa para compararmos duas curvas de sobrevivência quando temos o problema da censura ser informativa. Nesta seção mostraremos qual foi a motivação e, em seguida, faremos o desenvolvimento do teste de Zhao e Tsiatis (2001).

Considere o caso em que não temos censura, ou seja, $X_i = \min(T_i^*, C_i) = T_i^*$ para $i = 1, \dots, n$. Então, podemos substituir U_i por X_i na expressão (3.3) de forma que o teste log-rank ponderado para as curvas de sobrevivência do TAQV continuará sendo não viesado. A função de influência da estatística de teste para o i -ésimo paciente é dada por

$$\psi_i = \int_0^\infty w(u) \left[Z_i - \frac{E[Z_i I(U_i \geq u)]}{E[I(U_i \geq u)]} \right] dM_i^U(u), \quad (3.6)$$

com $w(u)$ definido como qualquer função de ponderação pertencente ao intervalo $[0, 1]$. O martingal $M_i^U(u)$, baseado no processo de contagem do TAQV (U), é definido por $M_i^U(u) = I(U_i \leq u) - \int_0^u \lambda^U(t) I(U_i \geq t) dt$, em que $\lambda^U(t)$ é a função de taxa de falha para U que, sob H_0 , assume o mesmo valor tanto para $Z_i = 0$ quanto para $Z_i = 1$.

No caso em que temos censura independente e existe uma probabilidade positiva de observar dados completos (não censurados), podemos utilizar o método de ponderação pela probabilidade inversa, desenvolvido por Robins e Rotnitzky (1992) e Robins *et al.* (1994), para criar um teste baseado nos tempos completos ponderados pelo inverso da função de sobrevivência da censura, semelhante aos métodos de estimação propostos no Capítulo 2. Podemos adicionar um peso às funções de influência (3.6) dos pacientes com o TAQV não censurados e, portanto, sob H_0 , teremos

uma estatística de teste assintoticamente normal com média zero, que pode ser escrita como

$$n^{-\frac{1}{2}} \sum_{i=1}^n \frac{\Delta_i^* \psi_i}{\hat{K}(T_i^*, Z_i)}, \quad (3.7)$$

em que $\hat{K}(T_i^*, Z_i)$ é o estimador de Kaplan-Meier da censura condicionado ao grupo Z_i . Neste trabalho adotaremos que, para qualquer grupo, se um tempo u for maior que o último tempo de censura (C_{max}), então o valor do estimador de Kaplan-Meier da censura será fixado em $K(u, Z_i) = K(C_{max}, Z_i)$ que, devido à presença do limitante L , é sempre maior do que zero.

Note que a estatística de teste (3.7) é semelhante à TRLP, porém é adaptada para dados com censura informativa através de uma ponderação nas funções de influência dos tempos não censurados. A razão de utilizarmos a ponderação proposta é que

$$E \left[\frac{\Delta_i^* \psi_i}{K(T_i^*, Z_i)} \right] = E \left\{ E \left[\frac{\Delta_i^* \psi_i}{K(T_i^*, Z_i)} \middle| T_i^*, Z_i \right] \right\} = E \left\{ \psi_i E \left[\frac{\Delta_i^*}{K(T_i^*, Z_i)} \middle| T_i^*, Z_i \right] \right\} = E[\psi_i],$$

e a escolha do peso $w(u)$ da função de influência (3.6) como

$$w(u) = \frac{K(u, 1)K(u, 0)}{E[K(u, Z_i)]} \quad (3.8)$$

é feita de modo que a estatística de teste resultante, quando $U_i = T_i^*$, seja assintoticamente equivalente ao teste log-rank padrão. A demonstração deste resultado pode ser encontrada no Apêndice B.

Assim, substituindo $w(u)$ por (3.8) na expressão (3.7), temos

$$n^{-\frac{1}{2}} \sum_{i=1}^n \frac{\Delta_i^*}{\hat{K}(T_i^*, Z_i)} \int_0^\infty \frac{K(u, 1)K(u, 0)}{E[K(u, Z_i)]} \left[Z_i - \frac{E[Z_i I(U_i \geq u)]}{E[I(U_i \geq u)]} \right] dM_i^U(u).$$

Para obtermos o teste de Zhao e Tsiatis precisamos estimar os parâmetros desconhecidos da expressão acima. Podemos substituir $K(u, Z_i)$ pelo estimador de Kaplan-Meier da censura para o grupo Z_i ($\hat{K}(u, Z_i)$) e a esperança $E[K(u, Z_i)]$ pelo estimador de Kaplan-Meier dos grupos combinados ($\hat{K}(u)$). As esperanças, $E[Z_i I(U_i \geq u)]$ e $E[I(U_i \geq u)]$, podem ser substituídas por suas respectivas funções empíricas dos tempos completos, ponderadas pelo inverso do estimador de Kaplan-Meier da censura. Desse modo, substituindo os valores desconhecidos por suas respectivas estimativas, obtemos a seguinte expressão

$$n^{-\frac{1}{2}} \sum_{i=1}^n \frac{\Delta_i^*}{\hat{K}(T_i^*, Z_i)} \int_0^\infty \frac{\hat{K}(u, 1)\hat{K}(u, 0)}{\hat{K}(u)} \left[Z_i - \frac{\sum_{j=1}^n \frac{\Delta_j^*}{\hat{K}(T_j^*, Z_j)} Z_j I(U_j \geq u)}{\sum_{j=1}^n \frac{\Delta_j^*}{\hat{K}(T_j^*, Z_j)} I(U_j \geq u)} \right] dM_i^U(u).$$

Ao definir $N_i^U(u) = I(U_i \geq u)$ podemos mostrar que, se substituirmos $dM_i^U(u)$ por $dN_i^U(u)$ na expressão acima, a expressão permanece a mesma sob a hipótese nula (Zhao e Tsiatis, 2001). Então,

temos que a estatística de teste de Zhao e Tsiatis pode ser escrita como

$$\text{TZT} = n^{-\frac{1}{2}} \sum_{i=1}^n \frac{\Delta_i^*}{\hat{K}(T_i^*, Z_i)} \frac{\hat{K}(U_i, 1) \hat{K}(U_i, 0)}{\hat{K}(U_i)} \left[Z_i - \frac{\sum_{j=1}^n \frac{\Delta_j^*}{\hat{K}(T_j^*, Z_j)} Z_j \mathbf{I}(U_j \geq U_i)}{\sum_{j=1}^n \frac{\Delta_j^*}{\hat{K}(T_j^*, Z_j)} \mathbf{I}(U_j \geq U_i)} \right]. \quad (3.9)$$

Usando o teorema central do limite para martingais, Zhao e Tsiatis (2001) obtêm a distribuição assintótica normal para a estatística de teste (3.9) e, consequentemente, a sua variância assintótica, que é dada por

$$\begin{aligned} \hat{\text{Var}}(\text{TZT}) = & n^{-1} \sum_{i=1}^n \frac{\Delta_i^* \hat{w}(U_i)^2}{\hat{K}(T_i^*, Z_i)} \frac{\sum_{j=1}^n \frac{\Delta_j^*}{\hat{K}(T_j^*, Z_j)} [Z_j - \hat{\mu}(U_i)]^2 \mathbf{I}(U_j \geq U_i)}{\sum_{j=1}^n \frac{\Delta_j^*}{\hat{K}(T_j^*, Z_j)} \mathbf{I}(U_j \geq U_i)} \\ & + n^{-1} \sum_{i=1}^n \frac{\Delta_i^*}{\hat{K}(T_i^*, Z_i)} \sum_{j: Z_j = Z_i} \frac{[\hat{\psi}_i - \hat{G}(C_j, Z_i)]^2 \mathbf{I}(T_i^* \geq C_j)}{\hat{K}(C_j, Z_i) Y(C_j, Z_i)}, \end{aligned} \quad (3.10)$$

em que

$$\hat{\psi}_i = \hat{w}_i(U_i) [Z_i - \hat{\mu}(U_i)] - \sum_{j=1}^n \frac{\Delta_j^*}{\hat{K}(T_j^*, Z_j)} \frac{\hat{w}(U_j) [Z_i - \mu(U_j)] \mathbf{I}(U_i \geq U_j)}{\sum_{k=1}^n \frac{\Delta_k^* \mathbf{I}(U_k \geq U_j)}{\hat{K}(T_k^*, Z_k)}},$$

$$\hat{w}(U_i) = \frac{\hat{K}(U_i, 1) \hat{K}(U_i, 0)}{\hat{K}(U_i)},$$

$$\hat{\mu}(U_i) = \frac{\sum_{j=1}^n \frac{\Delta_j^*}{\hat{K}(T_j^*, Z_j)} Z_j \mathbf{I}(U_j \geq U_i)}{\sum_{j=1}^n \frac{\Delta_j^*}{\hat{K}(T_j^*, Z_j)} \mathbf{I}(U_j \geq U_i)},$$

e

$$\hat{G}(u, k) = \frac{1}{n_k \hat{S}_{T^*}(u, k)} \sum_{i: Z_i = k} \frac{\Delta_i^* \hat{\psi}_i \mathbf{I}(T_i^* \geq u)}{\hat{K}(T_i^*, k)}.$$

De maneira análoga ao teste log-rank ponderado (Seção 3.1) podemos utilizar a distribuição qui-quadrado para testarmos a igualdade entre duas curvas de sobrevivência. Neste caso, a estatística do teste é denotada por $\frac{(n^{-\frac{1}{2}} \text{TZT})^2}{\hat{\text{Var}}(\text{TZT})}$, que assintoticamente apresenta uma distribuição χ_1^2 .

3.3 Teste de Zhao e Tsiatis para k Grupos

Conforme já mencionado, muitas vezes é necessário comparar mais que duas curvas de sobrevivência simultaneamente. Em pesquisas na área da saúde é comum termos fatores que dividem os pacientes em três ou mais grupos, que podem ser tanto sociodemográficos quanto clínicos. Consequentemente, é de grande interesse saber se esses grupos são iguais (hipótese nula) ou diferentes (hipótese alternativa). Na discussão final de Zhao e Tsiatis (2001) os autores apresentam uma ideia

de como a estatística de teste (3.9) pode ser generalizada para $k > 2$ grupos. Entretanto, até a presente data não existem trabalhos que façam esta generalização. Nesta seção faremos uma proposta de generalização do teste de Zhao e Tsiatis para $k > 2$ grupos utilizando o método de reamostragem *bootstrap*.

Suponha que temos $k > 2$ grupos e queremos verificar se a curva de sobrevivência do TAQV de pelo menos um dos grupos difere dos outros. A hipótese nula para essa questão é $H_0 : S_U(x, 1) = \dots = S_U(x, k)$, para todo $x \geq 0$. Para verificarmos se a hipótese nula é verdadeira são necessárias $k - 1$ comparações duas a duas. Considere $\text{TZT}_1, \dots, \text{TZT}_{k-1}$ as estatísticas de teste de Zhao e Tsiatis não padronizadas (3.9) entre dois grupos, e Σ a matriz de variâncias e covariâncias dessas estatísticas. De Zhao e Tsiatis (2001) sabemos que a estatística de teste para k grupos pode ser escrita como

$$\text{TZT}_{k-\text{grupos}} = (\text{TZT}_1, \dots, \text{TZT}_{k-1}) \Sigma^{-1} (\text{TZT}_1, \dots, \text{TZT}_{k-1})^T, \quad (3.11)$$

que assintoticamente apresenta uma distribuição χ^2_{k-1} . Os valores de $\text{TZT}_1, \dots, \text{TZT}_{k-1}$ podem ser facilmente obtidos através da expressão (3.9) e a diagonal principal de Σ pela expressão da variância da estatística de teste (3.10). Logo, nosso problema se resume em calcular as covariâncias de $(\text{TZT}_1, \dots, \text{TZT}_{k-1})$. Como desenvolver uma forma analítica para o cálculo da covariância entre duas estatísticas de teste não é trivial, utilizaremos o método de reamostragem *bootstrap* (Efron, 1979) para estimar a matriz de variâncias e covariâncias Σ .

A metodologia de *bootstrap* foi inicialmente desenvolvida por Efron (1979) e posteriormente estendida para dados censurados em Efron (1981). No artigo de Efron (1981) temos que, para (x_i, d_i) , $i = 1, \dots, n$, pares independentemente observados de uma mesma distribuição, em que x_i é o tempo mínimo observado entre falha e censura do i -ésimo indivíduo da amostra e d_i o indicador de falha no tempo x_i , as estimativas de *bootstrap* para dados com censura à direita são semelhantes as estimativas de *bootstrap* usuais. A única diferença é que para dados censurados amostramos o par (x_i, d_i) e não apenas x_i .

Para calcularmos as estatísticas de teste (3.9) precisamos saber a qual grupo o i -ésimo paciente pertence. Seja $Z_i \in \{1, 2, \dots, k\}$ uma variável aleatória discreta que indica qual é o grupo ao qual o i -ésimo paciente pertence e suponha uma amostra de pacientes com censura à direita, $\{(x_1, d_1, z_1), \dots, (x_n, d_n, z_n)\}$, na qual todos os n pacientes têm a mesma probabilidade de serem amostrados. Como o nosso interesse é estimar a matriz de variâncias e covariâncias (Σ) das estatísticas de teste $(\text{TZT}_1, \dots, \text{TZT}_{k-1})$, o algoritmo de *bootstrap* proposto para estimar a matriz Σ é

- 1) Selecionar B amostras de tamanho n com reposição de $\{(x_1, d_1, z_1), \dots, (x_n, d_n, z_n)\}$;
- 2) Calcular as estatísticas de teste, $\{\text{TZT}_1, \dots, \text{TZT}_{k-1}\}$, para cada uma das B amostras;
- 3) Calcular a matriz de variâncias e covariâncias baseada nos valores das estatísticas de teste das B amostras.

Para garantirmos que todos os k grupos estejam presentes nas B amostras da fase 1 e que seja possível calcular a variância dos grupos, adicionamos a condição de que sejam amostrados pelo menos dois pacientes por grupo.

Tabela 3.1: Comparação entre as variância estimadas por *bootstrap* e pela expressão 3.10.

	$\hat{\sigma}_{\text{TZT}}$	B=100		B=200		B=500	
		$\hat{\Sigma}_{\text{boots}}$	$\hat{\sigma}_{\text{TZT}} - \hat{\sigma}_{\text{boots}}$	$\hat{\Sigma}_{\text{boots}}$	$\hat{\sigma}_{\text{TZT}} - \hat{\sigma}_{\text{boots}}$	$\hat{\Sigma}_{\text{boots}}$	$\hat{\sigma}_{\text{TZT}} - \hat{\sigma}_{\text{boots}}$
TZT ₁	0,1210	0,1329	-0,0120	0,1373	-0,0163	0,1301	-0,0091
TZT ₂	0,1937	0,1912	0,0025	0,2097	-0,0160	0,2119	-0,0182
TZT ₁ , TZT ₂		0,0269		0,0422		0,0186	
	$\hat{\sigma}_{\text{TZT}}$	B=1.000		B=5.000		B=10.000	
		$\hat{\Sigma}_{\text{boots}}$	$\hat{\sigma}_{\text{TZT}} - \hat{\sigma}_{\text{boots}}$	$\hat{\Sigma}_{\text{boots}}$	$\hat{\sigma}_{\text{TZT}} - \hat{\sigma}_{\text{boots}}$	$\hat{\Sigma}_{\text{boots}}$	$\hat{\sigma}_{\text{TZT}} - \hat{\sigma}_{\text{boots}}$
TZT ₁	0,1210	0,1214	-0,0004	0,1254	-0,0044	0,1280	-0,0070
TZT ₂	0,1937	0,2221	-0,0285	0,2134	-0,0197	0,2095	-0,0159
TZT ₁ , TZT ₂		0,0316		0,0271		0,0252	

Para verificar a validade da estimativa *bootstrap* de Σ , comparamos a diagonal principal de $\hat{\Sigma}$ obtida pelo método *bootstrap* ($\hat{\sigma}_{\text{boots}}$) com a obtida pela expressão (3.10) ($\hat{\sigma}_{\text{TZT}}$). As comparações foram feitas com base nos dados do ICESP, Tabela 4.1, utilizando o IMC como discriminante dos grupos. Os resultados dessa comparação para diferentes números de reamostragens (B) são apresentados na Tabela 3.1. Nesta tabela notamos que não existem ganhos significativos na precisão das estimativas da diagonal principal de Σ obtidas pelo método de reamostragem *bootstrap* quando utilizamos maiores números de reamostragens (B) se comparadas com as estimativas obtidas através da expressão (3.10). Neste trabalho seremos um pouco conservadores e recomendaremos o uso de pelo menos 500 amostras *bootstrap* ($B \geq 500$) para estimar a matriz de variâncias e covariâncias Σ . Para calcular a estatística de teste (3.11) utilizaremos a matriz $\hat{\Sigma}_{\text{boots}}$ no lugar de Σ .

Capítulo 4

Aplicação - Pacientes com Câncer Admitidos em Unidades de Terapia Intensiva

Neste Capítulo analisaremos o conjunto de dados reais cedido pelo Instituto de Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), que serviu de motivação para esta dissertação. O principal objetivo é estudar o comportamento do tempo ajustado pela qualidade de vida de pacientes oncológicos graves admitidos em unidades de terapia intensiva (UTI). Iniciaremos o capítulo com uma breve introdução sobre os motivos pelos quais esse estudo foi realizado, seguida por uma descrição detalhada da amostra e das suposições e/ou ajustes que fizemos e, finalmente, fazemos uma aplicação das técnicas estudadas ao conjunto de dados.

4.1 Motivação

Na área da saúde, são inúmeras as possibilidades de aplicação que sugerem o uso do tempo ajustado pela qualidade de vida como medida de interesse. Por exemplo, de [Fried *et al.* \(2002\)](#) sabemos que, entre pacientes com idade maior ou igual a 60 anos e com limitações em suas expectativas de vida devido à doenças pulmonares, câncer ou insuficiência cardíaca, cerca de 74% a 89% optariam por não receber um tratamento específico para a doença se o resultado deste fosse uma maior sobrevida acrescida de uma grave limitação funcional, mesmo que os pacientes tivessem a certeza do óbito caso não optassem pelo tratamento. Em um estudo multicêntrico realizado no Brasil ([Soares *et al.*, 2010](#)) estimou-se que 22% dos pacientes admitidos em UTIs apresentam algum tipo de câncer. Se fizermos uma mistura desses dois trabalhos e adicionarmos uma medida de qualidade de vida, chegamos a um consenso de que um quinto dos pacientes em UTIs no Brasil possuem câncer e por inúmeros motivos eles podem se recusar ao tratamento, o que pode acarretar ao óbito precoce. O que reforça a importância do uso do TAQV como medida de interesse em alguns estudos.

A amostra de pacientes do ICESP é composta por pacientes oncológicos em estado grave, que acabaram de ingressar na UTI e, como esses pacientes possuem um alto índice de mortalidade combinado com uma qualidade de vida muito baixa, é de grande interesse estimar a sobrevida destes pacientes considerando a qualidade de vida no período analisado, que é desde a admissão a UTI até o óbito ou abandono (censura) em um período de até dois anos. Com esse estudo pretendemos

entender como e quanto estes pacientes vivem após a admissão na UTI, a fim de melhor orientá-los sobre algum tratamento específico e planejar aspectos operacionais das unidades de terapias intensivas, tais como o custo e a ocupação dos leitos. Uma medida que vem sendo amplamente utilizada nesse contexto é o tempo ajustado pela qualidade de vida (TAQV), que permite que, em uma única medida, tenhamos informações tanto da sobrevida quanto da qualidade de vida dos pacientes (Cox *et al.*, 1992).

Neste trabalho optaremos pelo uso do TAQV como medida de interesse, calculado a partir da expressão (1.1). O uso dessa métrica leva ao problema de censura informativa, Seção 1.2.1. Por esse motivo, todas as inferências e comparações entre os diferentes grupos de pacientes devem ser feitas utilizando os métodos discutidos nos Capítulos 2 e 3. Com base nos resultados obtidos, esperamos ter maior embasamento na tomada de decisões importantes, por exemplo, na escolha do melhor tipo de tratamento para pacientes oncológicos graves admitidos em unidades de terapia intensiva.

4.2 Amostra de Pacientes do ICESP

A amostra do estudo realizado pelo ICESP é composta por oitocentos e oito pacientes oncológicos graves admitidos na UTI, no período de 22/03/2010 a 25/08/2011. Neste estudo, trabalharemos apenas com os pacientes que possuem informações consistentes acerca da qualidade de vida, restando uma amostra de oitocentos e um pacientes. Conforme já mencionado na introdução, foram coletadas informações sobre os pacientes em sete momentos: admissão na UTI; quinze dias; três meses; seis meses; doze meses; dezoito meses e vinte e quatro meses após a admissão na UTI. Porém, como o estudo ainda se encontra em fase de coleta de dados e, portanto, as informações são preliminares, as análises foram feitas com base no tempo e qualidade de vida coletados até dezoito meses após a admissão na UTI. Em todos esses momentos foram coletadas informações sociodemográficas e clínicas, além da qualidade de vida, mensurada através da escala de qualidade de vida EQ-5D (EuroQol Group, 1990). As variáveis que são fixas ao longo do tempo, tais como gênero, data de nascimento e tipo de tumor, foram coletadas apenas no momento de admissão na UTI (tempo igual a zero dias).

As variáveis de maior interesse são os escores de qualidade de vida e o tempo desde a entrada do paciente na UTI até o óbito, em que óbito é definido como morte por qualquer motivo. O tempo até o óbito foi limitado superiormente pelo tempo limite de acompanhamento dos pacientes que, arbitrariamente, coincide com a avaliação de dezoito meses. Os pacientes podem vir a óbito ou ser censurados a partir do momento em que não é mais possível fazer o acompanhamento, seja por perda de contato ou término do estudo (censura à direita). Como os pacientes podem entrar na amostra em instantes de tempo diferentes, existe um grande número de pacientes que não completaram os dezoito meses de acompanhamento e, portanto, são censurados precocemente. Neste trabalho não faremos distinção entre os tipos de censura, isto é, um paciente que abandonou o tratamento e outro que continuou vivo na avaliação de dezoito meses serão tratados da mesma maneira.

Como no banco de dados original cedido pelo ICESP existem muitas variáveis coletadas, fizemos uma seleção das variáveis que julgamos ser mais interessantes para este trabalho, que são:

- **Tempo:** tempo de sobrevivência desde a admissão na UTI, limitado pela avaliação de dezoito meses;
- **Censura:** indicador de óbito observado ou censura;

- **Gênero:** gênero do paciente (masculino ou feminino);
- **Idade:** idade dos pacientes categorizada pelos tercís;
- **IMC:** índice de massa corpórea categorizado, com base na tabela da organização mundial de saúde, em; baixo ($\leq 18,5$), normal ($> 18,5$ & ≤ 25), e sobrepeso/obeso (> 25);
- **Tipo de tumor:** os tipos de tumores foram divididos em dois grupos; hematológicos, tumores relacionados com o sangue (leucemia, linfoma e desordens relacionadas) e sólidos, tumores não relacionados ao sangue;
- **Cirurgia:** se o paciente fez ou não alguma cirurgia antes de entrar na UTI;
- **Radioterapia:** se houve ou não tratamento prévio de radioterapia;
- **Quimioterapia:** se houve ou não tratamento prévio de quimioterapia;
- **Alcoolismo:** se o paciente sofre de alcoolismo ou não;
- **Tabagismo:** se o paciente já fumou e/ou fuma tabaco atualmente.

Na Tabela 4.1 temos as variáveis mais relevantes para o estudo, além de algumas medidas resumo tais como as suas médias, frequências e porcentagens amostrais. O tempo mediano de sobrevida para os pacientes após a entrada na UTI ($T_i^* : S_{T^*}(T_i^*) = 0,50$) é de 203 dias, isto é, metade dos pacientes sobrevivem pelo menos duzentos e três dias. O número de pacientes censurados é razoavelmente alto, em torno de 42%. Isso acontece principalmente pela entrada constante de novos pacientes na UTI, não havendo tempo suficiente para observar o óbito de alguns pacientes que ingressaram recentemente na UTI. Porém, como este estudo ainda está na fase de coleta de dados, esperamos que este percentual diminua se acompanharmos todos os pacientes pelo período inicialmente proposto, que é de dois anos. Note que a amostra é predominantemente composta por homens (57%) e idosos, sendo 75% dos pacientes maiores de 53 anos, com as idades variando de 17 a 91 anos. Maiores informações sobre as variáveis restantes podem ser obtidas na Tabela 4.1. É importante lembrar que todas variáveis em estudos são ou foram categorizadas para podermos estimar e testar a igualdade das curvas de sobrevivência dessas categorias (grupos).

Tabela 4.1: Descrição da amostra geral ($n=801$).

Variáveis	Frequência (%)
Tempo	Tempo mediano: 203 dias; IC 95%: [153,260].
Censura	Cens: 334(42); Morte: 467(58).
Gênero	F: 341(43) ; M: 460(57).
Idade	até 57 anos: 252(33); de 58 a 69 anos: 278(35); acima de 70 anos: 261(32).
IMC	baixo: 103(13); normal: 389(48); sobrepeso/obeso: 309(39).
Tipo de Tumor	Hematológico: 48(6); Sólido: 753(94).
Cirurgia	Não: 318(40); Sim: 483(60).
Radioterapia	Não: 628(78); Sim: 173(22).
Quimioterapia	Não: 494(62); Sim: 307(38).
Alcoolismo	Não: 708(88); Sim: 93(12).
Tabagismo	Não: 377(47); Sim: 424(53).

O gráfico de Kaplan-Meier para o tempo de vida dos pacientes, Figura 4.1, é o ideal quando estamos interessados em estimar apenas a curva de sobrevivência dos pacientes sem considerar a qualidade de vida e também quando não temos censura informativa. Nesse caso não existe a necessidade de utilizar os estimadores discutidos no Capítulo 2 e consequentemente de limitar o tempo de vida por L . Nesse gráfico, notamos que cerca de 42% dos pacientes permaneceram vivos no final do período de acompanhamento, além das informações sobre as proporções de sobreviventes em diferentes instantes de tempo.

Figura 4.1: Gráfico de Kaplan-Meier para o tempo de sobrevivência dos 801 pacientes em estudo.

Para mensurar a qualidade de vida dos pacientes do ICESP foi utilizado o escore de qualidade de vida da escala EQ-5D. Esse escore é geralmente utilizado para quantificar a qualidade de vida de pacientes em estados de saúde graves e é baseado em cinco perguntas a respeito de quesitos básicos para a sobrevivência e bem estar dos pacientes, tais como: mobilidade; cuidados pessoais; atividades habituais; dor/mal estar e ansiedade/depressão. As perguntas possuem uma escala ordinal com três níveis de respostas: ausência de problemas (1), problemas moderados (2) e problemas extremos (3), cada qual com uma ponderação específica. O questionário EQ-5D é fácil e rápido de ser aplicado, não necessitando que a entrevista seja feita pessoalmente e nem que o próprio paciente seja o respondedor, o questionário é reproduzido por completo no apêndice A. Para chegarmos ao escore de qualidade de vida existe uma série de ponderações que devem ser feitas para cada questão/item, maiores detalhes podem ser encontrados em [EuroQol Group \(1990\)](#). Como as ponderações foram obtidas através de um modelo de regressão realizado em uma amostra de pacientes ingleses, não sabemos se essas ponderações permanecem válidas para uma amostra de pacientes brasileiros. Como resultado dessa escala temos escores de qualidade de vida que variam no intervalo $[-0,56; 1]$, em que 0 representa o estado de óbito, 1 representa que os pacientes estão em condições normais de saúde e valores menores que 0 indicam estados de saúde piores que a morte.

Apesar das facilidades de aplicação dessa escala, ao utiliza-la para cálculos do TAQV nos deparamos com alguns problemas. Note que os escores de qualidade desta escala podem ser menores

que 0, então é possível que, ao ponderarmos o tempo pela qualidade de vida (expressão (1.1)), alguns valores de TAQV sejam negativos. Como as metodologias de análise de sobrevivência até então consolidadas dependem da suposição de que o tempo ou o TAQV sejam maiores ou iguais a zero, algumas suposições importantes são violadas ao analisarmos valores de TAQV menores que zero e, portanto, nossos resultados não serão confiáveis. Para contornarmos esse problema, após conversarmos com os pesquisadores do ICESP, decidimos por limitar os valores de qualidade de vida no intervalo $[0, 1]$. Portanto, os indivíduos que viveram em condições piores que a morte terão seus escores de qualidade de vida igualados à zero, isto é, quando calcularmos o TAQV (1.1) não consideraremos o período que o paciente sobreviveu sob escores de qualidade de vida menores que zero.

Para entendermos melhor como os escores de qualidade de vida dos pacientes variam na amostra, construímos a Figura 4.2, que ilustra os escores de qualidade de vida ao longo dos seis momentos de avaliação. Na Figura 4.2(a) temos os perfis de qualidade de vida dos oitocentos e um pacientes nas avaliações de 0, 15, 90, 180, 365 e 540 dias. A partir desse gráfico é possível identificar uma maior aglomeração de pacientes que possuem medidas de qualidade de vida até o quarto instante de tempo (180 dias). Na Figura 4.2(b) escolhemos alguns pacientes ao acaso, apenas para facilitar a visualização da trajetória do escore de qualidade de vida ao longo do tempo, e na Figura 4.2(c) temos os escores médios ao longo do tempo, com seus respectivos intervalos de 95% de confiança para a média. Os intervalos de confiança foram medidos supondo normalidade, através da expressão $\bar{X} \pm 1.96\sqrt{\widehat{\text{Var}}(X)/n}$. É possível notar que a média de qualidade de vida fica em torno de 0,5 para os seis instantes de avaliação e o intervalo de confiança indica uma grande variabilidade desses escores. Assim, em qualquer instante de tempo é comum termos pacientes com todos os possíveis escores de qualidade de vida.

Figura 4.2: Perfis de qualidade de vida dos pacientes.

4.2.1 Adaptações e Suposições Sobre a Amostra

Em análises de bancos de dados reais é comum a utilização de pequenas adaptações e/ou suposições sobre a amostra para viabilizar as análises. Nesta subseção, serão descritas todas as mudanças que foram realizadas no banco de dados original do ICESP.

Primeiramente, pelo excesso de dados faltantes em variáveis importantes, tais como o tempo e/ou a qualidade de vida, foram excluídos sete pacientes da amostra inicial de oitocentos e oito pacientes. Outros sete pacientes que não possuíam informações sobre os escores de qualidade de

vida em apenas um instante de tempo tiveram esses valores preenchidos através do método de imputação pelo último escore de qualidade de vida observado (Rubin, 1976). O problema com os escores de qualidade de vida negativos foi resolvido pela substituição desses escores por 0, assim os períodos de tempo que os pacientes viveram sob condições piores que a morte não contribuirão em nada no cálculo do TAQV.

Os programas desenvolvidos para o cálculo dos estimadores de Zhao e Tsiatis (1997) e Zhao e Tsiatis (1999) podem não funcionar corretamente devido à empates nos tempos de falha ou de censura. Então, para facilitarmos a implementação e evitarmos problemas com empates somamos uma quantidade ínfima, $\epsilon \sim \text{Uniforme}(10^{-6}, 20^{-6})$, ao tempo de falha ou censura de cada paciente. O mecanismo de censura é assumido independente do estado de saúde do paciente, ou seja, os pacientes são censurados independentemente de seus escores de qualidade de vida.

O TAQV será calculado com base nos escores de qualidade de vida no momento da admissão na UTI, quinze dias, três meses, seis meses e doze meses após a admissão. O escore de qualidade de vida no momento da avaliação de dezoito meses não foi utilizado porque consideramos essa avaliação como o limite superior para o acompanhamento e, portanto, não temos informações de quanto tempo os pacientes sobreviveram com esse escore. Ou seja, os pacientes que permaneceram vivos na avaliação de dezoito meses foram censurados. Assim, o TAQV do i -ésimo paciente será calculado da seguinte maneira

$$U_i^{obs} = QV_{i0}t_{i0} + QV_{i1}t_{i1} + QV_{i2}t_{i2} + QV_{i3}t_{i3} + QV_{i4}t_{i4}, \quad (4.1)$$

em que QV_{ij} é o escore de qualidade de vida medido pela escala EQ-5D, com valores negativos substituídos por 0, e t_{ij} é o tempo em que o i -ésimo paciente viveu sob a j -ésima qualidade de vida, sendo $j = 0$ o momento de admissão, $j = 1$ a avaliação de quinze dias, $j = 2$ a avaliação de três meses, $j = 3$ a avaliação de seis meses e $j = 4$ a avaliação de doze meses. Portanto, ponderamos o tempo de sobrevivência de cada paciente pelo último escore de qualidade de vida medido (Figura 4.3). Por exemplo, se um paciente possui um escore inicial de qualidade (QV_{i0}) igual a 0,5, então o tempo que este paciente sobreviveu antes da avaliação de quinze dias (t_{i0}) será dividido pela metade ($0,5t_{i0}$) e assim por diante. A Figura 4.3 mostra como assumimos que o tempo de um paciente qualquer se comporta com relação ao escore de qualidade de vida. Neste trabalho nós mantivemos o escore de qualidade de vida constante até a próxima avaliação, porém existem outras formas de ponderarmos o tempo pela qualidade de vida. Por exemplo, podemos ponderar o tempo que o paciente sobreviveu entre um avaliação e outra pela média entre os escores no início e no final deste período, ou seja, se $QV_{i0} = 0,5$ e $QV_{i1} = 1$ então o tempo que este paciente sobreviveu antes da avaliação de quinze dias será multiplicado pela média entre esses dois escores de qualidade de vida ($0,75t_{i0}$).

Vale lembrar que, para estudar o TAQV através das técnicas apresentadas, temos que limitar o tempo de vida (T^*) por um limitante superior $L \in (0, \max(T_i^*)]$, para $i = 1, \dots, n$ (Seção 1.2). Para utilizarmos o máximo de informação possível, definimos um L tal que T_i^{*L} seja o valor de tempo que, quando combinado com suas qualidades de vida (4.1), resulte no maior valor de TAQV observado possível, $TAQV_i = \max(U_i^{obs})$. Consequentemente, temos que o maior valor de tempo observado é sempre menor ou igual ao máximo dos tempos de censura e, como $\Delta_i^* = I(T_i^{*L} \leq C_i)$, o maior valor de tempo é sempre não censurado. Note que, ao limitarmos o tempo de vida por L , é necessário recalcular os TAQV observados para os novos tempos (T_i^{*L}), obtendo valores de U_i

Figura 4.3: Exemplo de como consideramos o escore de qualidade de vida com relação ao tempo de sobrevivência para um paciente qualquer.

menores ou iguais aos anteriores, para todo $i = 1, \dots, n$.

Por fim, ao substituírmos os escores de qualidade de vida negativos por zero, como oitenta e seis pacientes viveram durante todo o período de acompanhamento sob condições de vida piores que a morte, o TAQV observado desses pacientes é igual a zero. Por esse motivo, a função de sobrevivência do TAQV no instante de tempo igual a zero é menor que um, não satisfazendo a suposição básica da metodologia de análise de sobrevivência que diz que a função de sobrevivência no instante de tempo igual a zero deve ser igual a um ($S_U(0) = 1$). Com o intuito de contornar esse problema, nós sugerimos três alternativas para analisar as curvas de sobrevivência do TAQV. A primeira é trabalhar com a amostra de oitocentos e um pacientes da maneira como ela está ignorando a suposição de que $S_U(0) = 1$, a segunda é somarmos um valor ínfimo ($\epsilon \sim \text{Uniforme}(10^{-6}, 20^{-6})$) aos valores de TAQV que são iguais a zero, a terceira é retirarmos os pacientes com TAQV iguais a zero do estudo e, portanto, a amostra final seria composta por setecentos e quinze pacientes.

Na Seção 4.3, faremos uma discussão sobre como lidar com o problema dos TAQVs iguais a zero e, então, utilizaremos as suposições e mudanças realizadas na amostra para construir e testar as curvas de sobrevivência do TAQV.

4.3 Resultados e Discussão

Nesta Seção faremos inicialmente um estudo geral sobre qual dentre os três métodos propostos na Subseção 4.2.1 é o mais conveniente para tratar os valores de TAQV iguais a zero nos estimadores e testes discutidos anteriormente. Em seguida faremos uma análise estatística dos dados utilizando como medida de interesse o TAQV dos pacientes desde o momento da admissão na UTI até o óbito ou final do acompanhamento, com as devidas adaptações mencionadas na Subseção 4.2.1.

Antes de analisarmos os dados, temos que escolher como tratar o problema dos TAQV iguais a zero (Subseção 4.2.1). Para isso, faremos os gráficos das curvas de sobrevivência do TAQV para

os pacientes utilizando o estimador de Kaplan-Meier e as técnicas de estimação do Capítulo 2, considerando os três tipos de abordagem propostos: manter os TAQVs iguais a zero, somar um valor ínfimo aos TAQVs iguais a zero e remover os TAQVs que forem iguais a zero da amostra.

A Figura 4.4 ilustra as curvas de sobrevivência estimadas do TAQV, bem como o erro padrão para os quatro métodos de estimação: Kaplan-Meier, Ponderado, Zhao e Tsiatis e Zhao e Tsiatis melhorado, além de possibilitar uma comparação entre os três tipos de abordagens propostas para lidar com os valores de TAQV iguais a zero. Ao analisar os três cenários propostos, notamos que quando trabalhamos com os dados da maneira como eles são (Figuras 4.4(a) e 4.4(b)) nos deparamos com o problema de $S_U(0) < 1$, entretanto a curva de sobrevivência e o erro padrão são estimados normalmente pelos quatro métodos. As Figuras 4.4(c) e 4.4(d) referem-se a situação em que somamos um valor ínfimo aos TAQVs iguais a zero, a partir dessas notamos que a suposição $S_U(0) = 1$ passa a ser satisfeita e que o comportamento das estimativas da curva de sobrevivência e dos erros padrão são muito semelhantes aos comportamentos das estimativas obtidos sem a adição desse valor (Figuras 4.4(a) e 4.4(b)). A última abordagem é a retirada dos valores de TAQV iguais a zero da amostra (Figuras 4.4(e) e 4.4(f)). Nessa, a suposição $S_U(0) = 1$ é satisfeita, porém deixamos de incorporar ao estimador a informação sobre oitenta e seis pacientes com TAQV iguais a zero. Essa perda de informação faz com que exista uma superestimação das curvas de sobrevivência quando comparadas com as outras abordagens.

Os três tipos de abordagens propostos fornecem estimativas muito parecidas e coerentes, portanto, para não violarmos a suposição de que a sobrevivência no instante zero deve ser igual a um e ao mesmo tempo não ignorarmos os pacientes cujos TAQVs são iguais a zero nas análises, optaremos pela segunda abordagem que é a de adicionarmos um valor ínfimo aos TAQVs iguais a zero. Então, todas as análises de agora em diante serão feitas de acordo com essa abordagem.

A Figura 4.4(c) faz uma comparação entre os quatro estimadores das curvas de sobrevivência do TAQV e a Figura 4.4(d) entre os erros padrão desses estimadores, que são: estimador ponderado (2.1), de Zhao e Tsiatis (2.3) e de Zhao e Tsiatis melhorado (2.21).

Ao estimarmos as curvas de sobrevivências do TAQV pelos quatro métodos mencionados no Capítulo 2, Figura 4.4(c), confirmamos o que a literatura diz sobre o estimador de Kaplan-Meier superestimar a curva de sobrevivência na presença de censura informativa, presente quando ponderamos o tempo pela qualidade de vida (Seção 1.2.1).

A seguir faremos uma análise dos três estimadores, discutidos no Capítulo 2, utilizados para estimar curvas de sobrevivência sob censura informativa. Os estimadores ponderado, de Zhao e Tsiatis e Zhao e Tsiatis melhorado são consistentes na presença de censura informativa (Zhao e Tsiatis, 1999) e, pela Figura 4.4(c), apresentam estimativas semelhantes. No entanto, apenas o estimador ponderado é monótono decrescente, isto é, a estimativa da sobrevivência para um tempo t é sempre maior ou igual que a de $t + \epsilon$, para um $\epsilon > 0$, enquanto que os estimadores de Zhao e Tsiatis e Zhao e Tsiatis melhorado não possuem essa propriedade. Todavia, o estimador de Zhao e Tsiatis melhorado se comporta razoavelmente melhor que o estimador ponderado e o de Zhao e Tsiatis diminuindo os picos de subida nas estimativas da curva de sobrevivência e apresentando menor erro padrão. Ao analisarmos o erro padrão dos estimadores, Figura 4.4(d), temos um grande ganho ao utilizarmos os estimadores de Zhao e Tsiatis e Zhao e Tsiatis melhorado comparados com o estimador ponderado, lembrando que o erro padrão do estimador de Zhao e Tsiatis melhorado é sempre menor ou igual ao do estimador de Zhao e Tsiatis. Ainda na Figura 4.4(d), notamos que existem alguns picos nos erros

padrão dos estimadores de Zhao e Tsiatis e Zhao e Tsiatis melhorado. Isso pode acontecer quando o terceiro termo da expressão (2.22) é relativamente grande e também por termos muita variabilidade nos escores de qualidade de vida (Figura 4.2) assim como uma quantidade significativa de escores iguais a zero e um.

(a) Sobrevivências TAQV

(b) Erro Padrão TAQV

(c) Sobrevivências TAQV - epsilon

(d) Erro Padrão TAQV - epsilon

(e) Sobrevivências TAQV - excluindo valores de TAQV=0

(f) Erro Padrão TAQV - excluindo valores de TAQV=0

Figura 4.4: Comparação entre os métodos de estimação do TAQV para os três cenários propostos: mantendo os valores de TAQV iguais a zero na amostra ($n=801$) (a) e (b); somando um valor ínfimo aos valores de TAQV iguais a zero ($n=801$) (c) e (d); e excluindo da amostra os pacientes cujos TAQV são iguais a zero ($n=715$) (e) e (f).

Para exemplificar os métodos propostos escolhemos apenas duas entre as nove variáveis descritoras de grupos. As variáveis escolhidas foram o índice de massa corporal (IMC) e o uso de tabaco em algum período de sua vida (Tabagismo), por apresentarem características interessantes de serem discutidas ao utilizarmos os estimadores e testes estudados nos Capítulos 2 e 3. Contudo, os gráficos referentes as sete variáveis restantes podem ser encontrados no apêndice C.

As Figuras 4.5 e 4.6 possuem quatro gráficos sendo (a) o Kaplan-Meier do tempo de vida, (b) o estimador ponderado do TAQV, (c) o estimador de Zhao e Tsiatis do TAQV e (d) o estimador de Zhao e Tsiatis melhorado do TAQV. Todos os gráficos possuem o respectivo teste para verificar a hipótese de igualdade das curvas de sobrevivência do TAQV dos grupos. Em (a), nós utilizamos o teste de log-rank e em (b), (c) e (d), pela presença de censura informativa, o teste utilizado foi o de Zhao e Tsiatis para o caso de dois grupos (Tabagismo) e a nossa expansão do teste para o caso de três grupos (IMC).

Para a realização do teste de Zhao e Tsiatis limitamos os tempos (T_i^*) de cada grupo por um valor comum L , que é o tempo de vida observado correspondente ao menor limitante L_j entre os k grupos, isto é $L = \min(L_1, \dots, L_k)$. Entretanto, para a construção dos gráficos (b), (c) e (d), das Figuras 4.5 e 4.6, foram utilizados os valores de L_j referentes ao j -ésimo grupo para traçar as curvas de sobrevivência. Dessa maneira a curva de sobrevivência do j -ésimo grupo possui um limitante L_j , de forma que o máximo possível de informação sobre o TAQV de cada grupo fosse mostrada nos gráficos. Para ilustrar o valor de TAQV até o qual os grupos foram considerados na realização do teste de Zhao e Tsiatis, traçamos uma linha vertical identificando qual o menor TAQV (L_U) resultante do menor limitante L entre os k grupos.

Na Figura 4.5(a) notamos que a curva de sobrevivência do TAQV dos pacientes que utilizam ou que já utilizaram tabaco alguma vez na vida é muito parecida com a curva dos que nunca o utilizaram, o que é confirmado pelo teste log-rank (valor $p = 0,6812$), que não rejeita a hipótese de que a sobrevida dos dois grupos de pacientes são diferentes. Ao analisarmos o tempo ajustado pela qualidade de vida através do teste de Zhao e Tsiatis, continuamos não tendo evidências o suficiente para dizer que as curvas de sobrevivência do TAQV de pacientes que já fizeram o uso do tabaco ou não são diferentes (valor $p = 0,1423$). Entretanto, notamos que houve uma diminuição de 0,6812 para 0,1423 no valor p quando utilizamos o TAQV e não o tempo de sobrevivência como medida de interesse. Notamos ainda que os pacientes que já fizeram ou fazem o uso de tabaco tendem a ter uma maior probabilidade de sobrevivência, por exemplo, se considerássemos um nível de significância de 0,15, teríamos evidências suficientes para dizer que o uso de tabaco alguma vez na vida faz com que os pacientes sobrevivam mais e com melhor qualidade de vida após a entrada na UTI por motivos de câncer. É importante lembrar que, apesar das curvas de sobrevivência para os estimadores: ponderado, Zhao e Tsiatis e Zhao e Tsiatis melhorado, Figuras 4.5(b), 4.5(c) e 4.5(d) respectivamente, serem muito semelhantes, a curva que melhor representa a sobrevivência do TAQV é a de Zhao e Tsiatis melhorado.

A Figura 4.6 é um exemplo de como proceder com análises do TAQV quando temos mais de 2 grupos. A variável de interesse IMC foi categorizada em três grupos segundo os valores propostos pela Organização Mundial da Saúde (OMS): o primeiro composto por pacientes abaixo do peso (IMC menor ou igual a 18,5); o segundo por pacientes normais (IMC entre 18,5 e 25) e o terceiro por pacientes com sobrepeso ou obesos (IMC maior que 25). O nosso interesse é verificar se a hipótese de igualdade das curvas de sobrevivência para o TAQV dos pacientes pertencentes aos três

grupos de IMC são estatisticamente iguais. Se analisarmos apenas o tempo de vida dos pacientes, Figura 4.6(a), notamos uma grande diferença entre os três grupos, que é confirmada pelo alto grau de significância do teste de log-rank (valor $p < 0,0001$). Então, quanto maior a faixa de IMC a qual um paciente pertence maior será a sobrevida desse paciente. Se utilizarmos o TAQV como medida de interesse, a diferença entre as curvas de sobrevivência entre os três grupos é mantida, note que o valor p obtido pelo teste de Zhao e Tsiatis continua muito baixo (valor $p < 0,0001$). Entretanto, a diferença é menos acentuada entre os grupos de pacientes normais e com sobrepeso/obesos. Portanto, a rejeição da igualdade das curvas de sobrevivência do TAQV para os três grupos acontece por causa da grande diferença entre a sobrevida ajustada pela qualidade de vida dos pacientes que estão abaixo do peso com relação a dos pacientes que são normais ou com sobrepeso/obesos.

Através dos resultados apresentados nesse capítulo, juntamente com os gráficos do apêndice C, é possível compreender melhor como é o comportamento da sobrevida e da sobrevida ajustada pela qualidade de vida de pacientes oncológicos graves, a partir do momento de admissão na UTI. Também foi possível identificar alguns fatores que diminuem o TAQV dos pacientes, tais como o baixo IMC, não fazer cirurgia para remoção do câncer (Figura C.4), tratamento de radioterapia (Figura C.5) e tratamento de quimioterapia (Figura C.6). Fatores como gênero, idade, alcoolismo e tabagismo não forneceram evidências suficientes para dizermos que influenciam a sobrevida ou TAQV de pacientes oncológicos graves a partir da admissão na UTI.

Figura 4.5: Curvas de sobrevivência, por pacientes com tabagismo durante a vida ou não, do tempo (a) e do TAQV (b),(c) e (d).

(a) Kaplan-Meier

(b) Estimador Ponderado

(c) Zhao e Tsiatis

(d) Zhao e Tsiatis Melhorado

Figura 4.6: Curvas de sobrevivência, por IMC dos pacientes, do tempo (a) e do TAQV (b), (c) e (d).

Capítulo 5

Conclusões

Neste trabalho discutimos como estimar e comparar curvas de sobrevivência sob censura informativa, problema presente quando utilizamos o tempo ajustado pela qualidade de vida como medida de interesse. No Capítulo 1 introduzimos o leitor ao problema que motivou esta dissertação e ao conceito de TAQV, no Capítulo 2 foi feita uma revisão dos estimadores ponderado, Zhao e Tsiatis (1997) e Zhao e Tsiatis (1999) utilizados para estimar as curvas de sobrevivências sob censura informativa. O Capítulo 3 apresenta o teste de Zhao e Tsiatis (2001) que pode ser utilizado para compararmos duas curvas de sobrevivência na presença de censura informativa. Pela necessidade de comparar três ou mais grupos, desenvolvemos um método computacional, utilizando o algoritmo de reamostragem *bootstrap*, para estender o teste de Zhao e Tsiatis (2001) para testar três ou mais grupos. Enfim, no Capítulo 4 fazemos inferência em uma base de dados reais utilizando os estimadores e testes propostos.

O conjunto de dados que motivou este trabalho estuda o tempo de sobrevivência e a qualidade de vida de pacientes oncológicos graves desde o momento que eles são admitidos a UTI por até dois anos e foi cedido pelo ICESP. A partir deste trabalho, esperamos melhorar o entendimento de como estes estimadores e testes funcionam, mostrar quais são as suas vantagens e limitações em uma situação real e ampliar o uso dessa técnica para situações diferentes das usuais, que são o TWiST e Q-TWiST.

Ao utilizarmos o TAQV ao invés do tempo de vida como medida de interesse podemos inferir sobre a sobrevida dos pacientes considerando a qualidade de vida com a qual eles sobreviveram. Quando aplicamos esse conceito aos dados do ICESP pudemos notar que, ao utilizarmos o TAQV como medida de interesse, as curvas de sobrevivência entre os diferentes grupos tendem a se aproximar e com isso há uma tendência a não rejeitar a hipótese de igualdade dessas. Em alguns casos pode haver uma inversão do resultado do teste, por exemplo, não rejeitar a hipótese de igualdade das curvas de sobrevivência entre os pacientes que já fizeram uso do tabaco ou não e rejeitar essa hipótese igualdade das curvas de sobrevivência do TAQV. Fato que mostra a importância do planejamento do estudo e a escolha das métricas e hipóteses a serem testadas antes da coleta dos dados e da realização do experimento.

O aumento ou diminuição das diferenças entre as curvas de sobrevivência do TAQV depende diretamente dos escores de qualidade de vida e da forma que o TAQV é calculado. Ao utilizarmos o TAQV como uma combinação linear entre os tempos e as qualidades de vida (1.1) temos que, se os escores de qualidade de vida forem iguais a um, as curvas de sobrevivência permanecem as mesmas. Para o caso em que os escores de um determinado grupo são próximos a um e do outro são próximos

de zero, as curvas de sobrevivência do TAQV tendem a ficar ou mais próximas ou mais distantes e pode haver uma mudança no resultado do teste de hipótese. Se os escores de qualidade de vida variam muito entre os grupos, então as curvas de sobrevivência do TAQV tendem a manter as diferenças entre si, por exemplo, no conjunto de dados do ICESP não houve praticamente nenhuma inversão do resultado dos testes de hipótese. Portanto, um dos maiores ganhos em analisar o TAQV está em verificar o comportamento do tempo de vida dos pacientes antes e depois de adicionarmos a informação sobre a qualidade de vida com a qual os pacientes sobreviveram e verificar se existem mudanças significativas entre utilizar ou não a qualidade de vida, tanto no comportamento das curvas de sobrevivência quanto no resultado dos testes de hipóteses.

A principal limitação desse estudo é que a escala de qualidade de vida EQ-5D pode assumir valores negativos e, conseqüentemente, tivemos que substituí-los por zero. As técnicas aqui estudadas não se aplicam para TAQVs negativos, que podem acontecer se os escores de qualidade de vida assumirem valores menores que zero, e podem não atender a suposição $S_U(0) = 1$, caso exista TAQVs iguais a zero. Alguns pacientes que sobreviveram a maior parte do tempo sob escores negativos de qualidade de vida tiveram seu TAQV igualado a zero e, como a função de sobrevivência no instante zero deve ser igual a um, tivemos que optar entre um dos três tipos de cenários diferentes: manter os pacientes que possuem TAQVs iguais a zero na amostra, mantê-los na amostra adicionando um valor ínfimo a eles ou excluir esses pacientes. Após uma comparação entre os três tipos de cenários ficou decidido por somarmos um valor ínfimo aos TAQVs iguais a zero, mantendo todos os pacientes na amostra e satisfazendo a suposição de $S_U(0) = 1$.

Como as técnicas estatísticas desenvolvidas até o momento necessitam que, no planejamento de um estudo que utilize o TAQV como medida de interesse, a escala do escore de qualidade de vida pertença originalmente ao intervalo de zero a um, com zero representando o pior estado possível (morte), e um significando que o paciente está em condições normais de saúde. Caso exista alguma interpretação razoável para manter os pacientes com TAQV iguais a zero na amostra tornando a sobrevivência no instante zero menor que um, ainda assim podemos utilizar as técnicas propostas nesta dissertação. Um exemplo no qual manter os indivíduos com TAQV iguais a zero na amostra é razoável é o método TWiST. Considere que um paciente veio a óbito ainda no período de toxicidade, cuja qualidade de vida recebe um peso igual a zero, então seu tempo ajustado pela qualidade de vida será igual a zero ($\text{TAQV}_i = 0\text{TOX}_i + 1\text{TWiST}_i = 0$). Nesse caso teremos um conjunto de pacientes que faleceram antes do período TWiST que é a nossa medida de interesse e, portanto, é importante considerá-los na análise.

Outro ponto importante é a escolha do limitante para a o tempo (L). A escolha desse limitante se deve ao fato que, para calcular os estimadores e testes propostos é necessário que o último TAQV seja não censurado e, portanto, as estimativas de Kaplan-Meier da censura $\hat{K}(\cdot)$ sejam sempre maiores que zero. Em Gelber *et al.* (1989) é discutido que, ao estimarmos as curvas de sobrevivência do TAQV para diferentes valores de L podemos prover informações importantes de como o TAQV evolui ao longo do tempo. Note que para qualquer $t > L$ temos que $S(t) = 0$, então a curva de sobrevivência será sempre igual a zero em L . Quando aplicamos o limitante L aos dados do ICESP optamos pela escolha de um único limitante, de modo que o máximo de informação sobre o TAQV seja utilizada para estimar as curvas de sobrevivência. Entretanto, para fazermos comparações entre as curvas de sobrevivência do TAQV para diferentes grupos de pacientes utilizamos o menor L entre os grupos e fixamos-o como limitante superior em todos os k grupos. Assim, o maior TAQV de todos

os grupos é não censurado. Para uma representação gráfica, utilizamos L_U que é o menor valor de TAQV entre os grupos gerado pela escolha do menor L , note que nem sempre o grupo com o menor L é o que possui o menor L_U .

A hipótese de que o estimador de Kaplan e Meier (1958) superestima os valores das curvas de sobrevivência sob censura informativa, levantada por Gelber *et al.* (1989), é reforçada através do gráfico dos diferentes métodos de estimação para as curvas de sobrevivência do TAQV (Figura 4.4(c)). É difícil saber qual é o melhor entre os três métodos restantes: ponderado, Zhao e Tsiatis e Zhao e Tsiatis melhorado. Se considerarmos o erro padrão das estimativas, o melhor método é o de Zhao e Tsiatis melhorado, porém o custo computacional é elevado. O estimador de Zhao e Tsiatis melhorado suaviza os pontos de subida que existem no estimador de Zhao e Tsiatis, entretanto, ambos os estimadores não são monótonos decrescentes, propriedade que é encontrada no estimador ponderado. Se considerarmos todos os prós e contras dos estimadores, apesar do maior custo computacional, recomendamos o uso do estimador de Zhao e Tsiatis melhorado por sua melhor eficiência (Zhao e Tsiatis, 1999) em comparação aos outros.

O teste de Zhao e Tsiatis (2001) é uma alternativa ao teste de log-rank para compararmos curvas de sobrevivência sob censura informativa, e deve ser utilizado sempre que o TAQV for escolhido como medida de interesse. No entanto, o teste de Zhao e Tsiatis (2001) foi desenvolvido para comparar apenas duas curvas de sobrevivência. Para compararmos três ou mais curvas de sobrevivência do TAQV desenvolvemos, utilizando reamostragem *bootstrap*, um método para generalizar o teste de Zhao e Tsiatis (2001). Como as variâncias dos testes de Zhao e Tsiatis para dois grupos estimadas pelo método *bootstrap* são semelhantes às variâncias estimadas pela expressão fechada da variância (3.10), esperamos que a nossa expansão do teste de Zhao e Tsiatis seja razoável.

Em suma, esta dissertação faz uma discussão geral sobre o problema da censura informativa em tempos de sobrevivência e algumas alternativas encontradas na literatura para fazer inferência neste contexto. Também enfatiza a importância de medirmos a qualidade de vida e combina-la com o tempo de sobrevivência, metodologia que vem ganhando espaço na área da saúde e carece de métodos e pacotes estatísticos para a análise.

5.1 Sugestões para Pesquisas Futuras

Apesar da ênfase que análises e técnicas utilizando o tempo ajustado pela qualidade de vida obtiveram nos últimos anos, ainda há muito a ser feito. Neste trabalho notamos que existe uma carência de teorias consolidadas dentro da análise de sobrevivência para tratar dados dessa natureza. Futuramente pretendemos fazer um estudo de poder do teste proposto para comparar as curvas de sobrevivência sob censura informativa de três ou mais grupos e disponibilizar um pacote no R (R Core Team, 2012) com os métodos de estimação e testes estatísticos presentes nesta dissertação. Ainda com relação à generalização do teste de Zhao e Tsiatis (2001) podemos desenvolver analiticamente os cálculos da covariância entre duas estatísticas de teste (3.9) e comparar com os resultados obtidos pelo método aqui apresentado, via algoritmo de *bootstrap*. Com isso, pretendemos tornar as análises de tempos ajustados pela qualidade de vida mais acessíveis tanto para estatísticos quanto para o público em geral.

Existem ainda inúmeras subáreas da análise de sobrevivência nas quais podemos desenvolver e/ou melhorar de forma que englobe o uso do tempo ajustado pela qualidade de vida. Uma área de

pesquisa que pode e deve ser melhorada visando esse tipo de dados é o uso da análise de sobrevivência de modo que seja possível analisar tempos de vidas negativos, que surge quando utilizamos escores de qualidades de vida menores que zero para calcular o TAQV, assim como os da escala EQ-5D. Outro possível tópico de pesquisas futuras é o desenvolvimento de métodos de regressão semi-paramétricos, assim como a regressão de Cox, para relacionar tanto variáveis contínuas quanto variáveis categóricas e/ou dependentes do tempo na presença de censura informativa.

Apêndice A

Escala de qualidade de vida - EQ-5D

Tabela A.1: *Escala de qualidade de vida - EQ-5D.*

Mobilidade
1. Sem problemas para andar
2. Alguns problemas para andar
3. Confinado em uma cama
Cuidados Pessoais
1. Sem problemas para se cuidar
2. Alguns problemas ao se lavar ou se vestir
3. Não consegue se lavar ou se vestir
Atividades Usuais
(<i>e.g.</i> trabalhar, estudar, atividade do lar, família ou atividades de lazer)
1. Sem problemas para realizar atividades do dia-a-dia
2. Alguns problemas em exercer atividades usuais
3. Não consegue exercer atividades usuais
Dor/desconforto
1. Não sente dor ou desconforto
2. Dor ou desconforto moderado
3. Dor ou desconforto extremo
Emocional
1. Não tem ansiedade ou depressão
2. Ansiedade ou depressão moderada
3. Ansiedade ou depressão extrema

Apêndice B

Demonstração de que o teste de Zhao e Tsiatis é igual ao teste Log-Rank quando os coeficientes de qualidade de vida são iguais a um

A seguir faremos a demonstração de que a estatística do teste (3.9) é igual a (3.3) quando todos os pacientes possuem coeficientes de qualidade de vida iguais a um, ou seja, $U_i = T_i^*$ para $i = 1, \dots, n$. Neste caso, o teste (3.9), para $U_i = T_i^*$, é igual a

$$n^{-\frac{1}{2}} \sum_{i=1}^n \frac{\Delta_i^*}{\hat{K}(T_i^*, Z_i)} \frac{\hat{K}(T_i^*, 1) \hat{K}(T_i^*, 0)}{\hat{K}(T_i^*)} \left[Z_i - \frac{\sum_{j=1}^n \frac{\Delta_j^*}{\hat{K}(T_j^*, Z_j)} Z_j I(T_j^* \geq T_i^*)}{\sum_{j=1}^n \frac{\Delta_j^*}{\hat{K}(T_j^*, Z_j)} I(T_j^* \geq T_i^*)} \right]. \quad (\text{B.1})$$

De Zhao e Tsiatis (1997) temos que os seguintes resultados são válidos:

$$\frac{1}{n_k} \sum_{Z_j=k} \frac{\Delta_j^*}{\hat{K}(T_j^*, Z_j)} I(T_j^* \geq T_i^*) = \hat{S}_T^*(T_i^*, k),$$

$$\frac{1}{n} \sum_{j=1}^n \frac{\Delta_j^*}{\hat{K}(T_j^*, Z_j)} I(T_j^* \geq T_i^*) = \hat{S}_{T^*}^*(T_i^*),$$

$$\hat{K}(T_i^*, k) \hat{S}_{T^*}^*(T_i^*, k) = \frac{1}{n_k} \sum_{Z_j=k} I(X_j^* \geq T_i^*),$$

e

$$\hat{K}(T_i^*) \hat{S}_{T^*}^*(T_i^*) = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n I(X_j^* \geq T_i^*).$$

Então podemos reescrever (B.1) como

$$\begin{aligned} T_{ZT} &= n^{-\frac{1}{2}} \sum_{i=1}^n \frac{\Delta_i^*}{\hat{K}(T_i^*, Z_i)} \frac{\hat{K}(T_i^*, 1) \hat{K}(T_i^*, 0)}{\hat{K}(T_i^*)} \left[Z_i - \frac{n_1 \hat{S}_{T^*}(T_i^*, 1)}{n \hat{S}_{T^*}(T_i^*)} \right] \\ &= n^{-\frac{1}{2}} \sum_{i=1}^n \Delta_i^* \left[\frac{\hat{K}(T_i^*, 1) \hat{K}(T_i^*, 0)}{\hat{K}(T_i^*, Z_i) \hat{K}(T_i^*)} Z_i - \frac{\hat{K}(T_i^*, 0)}{\hat{K}(T_i^*, Z_i)} \frac{n_1 \hat{S}_{T^*}(T_i^*, 1) \hat{K}(T_i^*, 1)}{n \hat{S}_{T^*}(T_i^*) \hat{K}(T_i^*)} \right], \end{aligned}$$

Se $Z_i = 0$, a estatística de teste é dada por

$$T_{ZT} = n^{-\frac{1}{2}} \sum_{i=1}^n \Delta_i^* \left[-\frac{\sum_{j=1}^n Z_j \mathbf{I}(X_j \geq T_i^*)}{\sum_{j=1}^n \mathbf{I}(X_j \geq T_i^*)} \right],$$

e para $Z_i = 1$ temos

$$\begin{aligned} T_{ZT} &= n^{-\frac{1}{2}} \sum_{i=1}^n \Delta_i^* \left\{ \frac{\hat{K}(T_i^*, 0)}{\hat{K}(T_i^*)} - \hat{K}(T_i^*, 0) \frac{n_1 \hat{S}_{T^*}(T_i^*, 1)}{n \hat{S}_{T^*}(T_i^*) \hat{K}(T_i^*)} \right\} \\ &= n^{-\frac{1}{2}} \sum_{i=1}^n \Delta_i^* \left\{ \frac{\hat{K}(T_i^*, 0) [n \hat{S}_{T^*}(T_i^*) - n_1 \hat{S}_{T^*}(T_i^*, 1)]}{n \hat{K}(T_i^*) \hat{S}_{T^*}(T_i^*)} \right\} \\ &= n^{-\frac{1}{2}} \sum_{i=1}^n \Delta_i^* \left\{ \frac{n_0 \hat{K}(T_i^*, 0) \hat{S}_{T^*}(T_i^*, 0)}{n \hat{K}(T_i^*) \hat{S}_{T^*}(T_i^*)} \right\} \\ &= n^{-\frac{1}{2}} \sum_{i=1}^n \Delta_i^* \left\{ \frac{\sum_{j=1}^n (1 - Z_j) \mathbf{I}(X_j^* \geq T_i^*)}{\sum_{j=1}^n \mathbf{I}(X_j^* \geq T_i^*)} \right\} \\ &= n^{-\frac{1}{2}} \sum_{i=1}^n \Delta_i^* \left\{ 1 - \frac{\sum_{j=1}^n Z_j \mathbf{I}(X_j^* \geq T_i^*)}{\sum_{j=1}^n \mathbf{I}(X_j^* \geq T_i^*)} \right\}. \end{aligned}$$

Portanto, se $U_i = T_i^*$ a estatística de teste (3.9) é igual à estatística do teste log-rank, dado por

$$TLR = n^{-\frac{1}{2}} \sum_{i=1}^n \Delta_i^* \left\{ Z_i - \frac{\sum_{j=1}^n Z_j \mathbf{I}(X_j^* \geq T_i^*)}{\sum_{j=1}^n \mathbf{I}(X_j^* \geq T_i^*)} \right\}. \quad (\text{B.2})$$

Apêndice C

Figuras

(a) Kaplan-Meier

(b) Estimador Ponderado

(c) Zhao e Tsiatis

(d) Zhao e Tsiatis Melhorado

Figura C.1: Curvas de sobrevivência, por gênero dos pacientes, do tempo (a) e do TAQV (b),(c) e (d).

(a) Kaplan-Meier

(b) Estimador Ponderado

(c) Zhao e Tsiatis

(d) Zhao e Tsiatis Melhorado

Figura C.2: Curvas de sobrevivência, por idade dos pacientes, do tempo (a) e do TAQV (b),(c) e (d).

(a) Kaplan-Meier

(b) Estimador Ponderado

(c) Zhao e Tsiatis

(d) Zhao e Tsiatis Melhorado

Figura C.3: Curvas de sobrevivência, por tipo de tumor dos pacientes, do tempo (a) e do TAQV (b),(c) e (d).

(a) Kaplan-Meier

(b) Estimador Ponderado

(c) Zhao e Tsiatis

(d) Zhao e Tsiatis Melhorado

Figura C.4: Curvas de sobrevivência, por pacientes submetidos a cirurgia ou não, do tempo (a) e do TAQV (b),(c) e (d).

(a) Kaplan-Meier

(b) Estimador Ponderado

(c) Zhao e Tsiatis

(d) Zhao e Tsiatis Melhorado

Figura C.5: Curvas de sobrevivência, por pacientes submetidos a radioterapia ou não, do tempo (a) e do TAQV (b),(c) e (d).

(a) Kaplan-Meier

(b) Estimador Ponderado

(c) Zhao e Tsiatis

(d) Zhao e Tsiatis Melhorado

Figura C.6: Curvas de sobrevivência, por pacientes submetidos a quimioterapia ou não, do tempo (a) e do TAQV (b), (c) e (d).

(a) Kaplan-Meier

(b) Estimador Ponderado

(c) Zhao e Tsiatis

(d) Zhao e Tsiatis Melhorado

Figura C.7: Curvas de sobrevivência, por pacientes com alcoolismo ou não, do tempo (a) e do TAQV (b), (c) e (d).

Referências Bibliográficas

- Andersen, P. (1993). *Statistical models based on counting processes*. Springer Verlag. 15
- Cox, D. (1972). Regression models and life-tables. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B* 34(2), 187–220. 6
- Cox, D. , Fitzpatrick, R. , Fletcher, A. , Gore, S. , Spiegelhalter, D. and Jones, D. (1992). Quality-of-life assessment: can we keep it simple? *Journal of the Royal Statistical Society. Series A (Statistics in Society)* 155, 353–393. 5, 28
- Efron, B. (1979). Bootstrap methods: another look at the jackknife. *The Annals of Statistics* 7(1), 1–26. 24
- Efron, B. (1981). Censored data and the bootstrap. *Journal of the American Statistical Association* 76(374), 312–319. 24
- EuroQol Group (1990). EuroQol - a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 16(3), 199–208. 28, 30
- Fried, T. , Bradley, E. , Towle, V. and Allore, H. (2002). Understanding the treatment preferences of seriously ill patients. *New England Journal of Medicine* 346(14), 1061–1066. 27
- Gelber, R. , Gelman, R. and Goldhirsch, A. (1989). A quality-of-life-oriented endpoint for comparing therapies. *Biometrics* 45, 781–795. iii, 2, 3, 4, 5, 6, 40, 41
- Goldhirsch, A. , Gelber, R. , Simes, R. , Glasziou, P. and Coates, A. (1989). Costs and benefits of adjuvant therapy in breast cancer: a quality-adjusted survival analysis. *Journal of Clinical Oncology* 7(1), 36–44. 5, 6
- Hampel, F. , Ronchetti, E. , Rousseeuw, P. and Stahel, W. (1986). *Robust statistics: The approach based on influence functions*. Wiley, New York. 11
- Kaplan, E. and Meier, P. (1958). Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association* 53(282), 457–481. iii, 2, 4, 41
- Laan, M. and Hubbard, A. (2004). Locally efficient estimation of the quality-adjusted lifetime distribution with right-censored data and covariates. *Biometrics* 55(2), 530–536. 5
- Lagakos, S. (1979). General right censoring and its impact on the analysis of survival data. *Biometrics* 35(1), 139–156. 4
- Liang, K. Y. and Zeger, S. (1986). Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika* 73, 13–22. 9
- Peto, R. and Peto, J. (1972). Asymptotically efficient rank invariant test procedures. *Journal of the Royal Statistical Society. Series A (General)* 135(2), 185–207. iii, 2, 4, 6, 19, 20
- Qin, J. and Lawless, J. (1994). Empirical likelihood and general estimating equations. *The Annals of Statistics* 22(1), 300–325. 9

- R Core Team (2012). *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. ISBN 3-900051-07-0. [2](#), [41](#)
- Robins, J. and Rotnitzky, A. (1992). Recovery of information and adjustment for dependent censoring using surrogate markers. *Aids Epidemiology, Methodological issues*. N. Jewell, K. Dietz, and V. Farewell (eds), 297–331. [9](#), [10](#), [21](#)
- Robins, J. , Rotnitzky, A. and Zhao, L. (1994). Estimation of regression coefficients when some regressors are not always observed. *Journal of the American Statistical Association* 89(427), 846–866. [9](#), [10](#), [21](#)
- Rotnitzky, A. , Bergesio, A. and Farall, A. (2009). Analysis of a quality-of-life adjusted failure time data in the presence of competing, possibly informative, censoring mechanisms. *Lifetime data analysis* 15(1), 1–23. [5](#)
- Rubin, D. B. (1976). Inference and missing data. *Biometrika* 63, 581–592. [32](#)
- Sen, P. , da Motta Singer, J. and de Lima, A. (2010). *From finite sample to asymptotic methods in Statistics*. Cambridge University Press. [12](#), [13](#), [21](#)
- Soares, M. , Caruso, P. , Silva, E. , Teles, J. , Lobo, S. , Friedman, G. , Dal Pizzol, F. , Mello, P. , Bozza, F. , Silva, U. et al. (2010). Characteristics and outcomes of patients with cancer requiring admission to intensive care units: A prospective multicenter study. *Critical Care Medicine* 38(1), 9. [27](#)
- Staudte, R. and Sheather, S. (1990). *Robust estimation and testing*. Wiley, New York. [12](#)
- Tunes-da Silva, G. , Sen, P. and Pedroso-de Lima, A. (2008). Estimation of the mean quality-adjusted survival using a multistate model for the sojourn times. *Journal of Statistical Planning and Inference* 138(8), 2267–2282. [5](#)
- Wang, H. and Zhao, H. (2007). Regression analysis of mean quality-adjusted lifetime with censored data. *Biostatistics* 8(2), 368–382. [5](#)
- Williams, J. and Lagakos, S. (1977). Models for censored survival analysis: Constant-sum and variable-sum models. *Biometrika* 64(2), 215–224. [4](#)
- Zhao, H. and Tsiatis, A. (2000). Estimating mean quality adjusted lifetime with censored data. *Sankhyā: The Indian Journal of Statistics, Series B* 62, 175–188. [5](#)
- Zhao, H. and Tsiatis, A. (2001). Testing equality of survival functions of quality-adjusted lifetime. *Biometrics* 57(3), 861–867. [iii](#), [2](#), [3](#), [6](#), [19](#), [20](#), [21](#), [22](#), [23](#), [24](#), [39](#), [41](#)
- Zhao, H. and Tsiatis, A. A. (1997). A consistent estimator for the distribuion of quality adjusted survival time. *Biometrika* 84, 339–348. [iii](#), [2](#), [3](#), [5](#), [6](#), [9](#), [10](#), [11](#), [14](#), [15](#), [18](#), [32](#), [39](#), [45](#)
- Zhao, H. and Tsiatis, A. A. (1999). Efficient estimation of the distribution of quality-adjusted survival time. *Biometrics* 55, 1101–1107. [iii](#), [2](#), [3](#), [5](#), [6](#), [9](#), [10](#), [11](#), [13](#), [14](#), [16](#), [17](#), [18](#), [32](#), [34](#), [39](#), [41](#)