Universidade Federal do Pará
Instituto de Ciências Exatas e Naturais
Faculdade de Estatística

Breno Cauã Rodrigues da Silva

Modelo Exponencial por Partes & Modelo Exponencial por Partes Potência

Belém/PA

2025

Breno Cauã Rodrigues da Silva

Modelo Exponencial por Partes & Modelo Exponencial por Partes Potência

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Estatística, pela Universidade Federal do Pará.

Área de concentração: Análise de Sobrevivência

Linha de pesquisa: Modelos semiparamétricos para dados de sobrevivência

Orientador: Prof. Dr. Paulo Cerqueira dos Santos Júnior

Belém/PA
2025

Breno Cauã Rodrigues da Silva

Modelo Exponencial por Partes & Modelo Exponencial por Partes Potência

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Estatística, pela Universidade Federal do Pará.

Data de aprovação: DD/MM/AAAA
Conceito: E[Conceito] = Excelente

Prof. Dr. Paulo Cerqueira dos Santos Júnior
Orientador - FAEST/ICEN/UFPA

Professor (a)
Membro - FAEST/ICEN/UFPA

Professor (a)
Membro - FAEST/ICEN/UFPA

Belém/PA
2025

Agradecimentos

[...].

Resumo

[...].

Palavras-chave: [...]; [...].

Abstract

[...].

Keywords: [...]; [...].

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

Índice

1 Introdução

2 Revisão Bibliográfica

3 Fundamentação Teórica

3.1 Conceitos Básicos

A *Análise de Sobrevivência* é uma das áreas da *Estatística* e *Análise de Dados* que mais se desenvolveram nas últimas duas décadas do século XX. Esse avanço foi impulsionado pela evolução das técnicas estatísticas aliada ao progresso computacional.

Na Análise de Sobrevivência, a variável resposta é, em geral, o *tempo até a ocorrência de um evento de interesse*. Especificamente, essa área se concentra em modelar e compreender o tempo necessário para que um evento significativo ocorra, sendo este denominado **tempo de falha**. Como exemplo, Colosimo e Giolo (2006) mencionam casos como o tempo até a morte de um paciente; tempo até a cura de uma doença ou até a recidiva de uma condição clínica.

É comum, surgir entre os pesquisadores que iniciam os estudos em análise de sobrevivência, a dúvida de: por que não utilizar outras técnicas estatísticas? Outros métodos convencionais acabam por se tornar inadequados para dados de sobrevivência devido a uma característica única: a **censura**. Esse conceito refere-se à observação parcial do tempo de falha, como ocorre quando o acompanhamento de um paciente é interrompido antes do evento de interesse. A censura, sendo um elemento essencial da Análise de Sobrevivência, caracteriza situações em que o tempo de falha real é desconhecido, sabendo-se apenas que ele excede determinado ponto.

3.1.1 Tempo de Falha

Em análise de sobrevivência, é fundamental estabelecer alguns pontos iniciais para o estudo. O primeiro deles é o **tempo inicial do estudo**, que deve ser claramente definido para garantir que os indivíduos sejam comparáveis no ponto de partida, diferenciando-se apenas pelas covariáveis medidas. Existem diversas maneiras de definir o tempo inicial, sendo o mais comum o **tempo cronológico**. Contudo, em áreas como Engenharia, outras métricas, como número de ciclos ou quilometragem, também podem ser utilizadas.

Outro aspecto essencial é a **definição do evento de interesse**, frequentemente associado a falhas ou situações indesejáveis. Para garantir resultados consistentes, a definição do evento deve ser clara e objetiva. Um exemplo elucidativo é fornecido por Colosimo e Giolo (2006):

> *"Em algumas situações, a definição de falha já é clara, como morte ou recidiva, mas em outras pode assumir termos ambíguos. Por exemplo, fabricantes de produtos alimentícios desejam saber o tempo de vida de seus produtos expostos em balcões frigoríficos de supermercados. O tempo de falha vai do momento de exposição (chegada ao supermercado) até o produto se tornar 'inapropriado para consumo'. Esse evento deve ser claramente definido antes do início do estudo. Por exemplo, o produto é considerado inapropriado para consumo quando atinge uma concentração específica de microrganismos por mm^2 de área."*

3.1.2 Censura

Estudos clínicos que tratam a resposta como uma variável temporal geralmente são prospectivos e de longa duração. No entanto, mesmo sendo extensos, esses estudos frequentemente se encerram antes que todos os indivíduos passem pelo evento de interesse.

Uma característica comum nesses estudos é a **censura**, que corresponde a observações incompletas ou parciais. Apesar disso, tais observações fornecem informações valiosas para a análise. Colosimo e Giolo (2006) destacam a relevância de incluir dados censurados na análise:

> *"Ressalta-se que, mesmo censurados, todos os resultados provenientes de um estudo de sobrevivência devem ser incluídos na análise estatística. Duas razões justificam esse procedimento: (i) mesmo sendo incompletas, as observações censuradas fornecem informações sobre o tempo de vida dos pacientes; (ii) a exclusão das censuras no cálculo das estatísticas pode levar a conclusões enviesadas."*

Existem três tipos principais de censura:

- **Censura Tipo I:** O estudo é encerrado após um período de tempo previamente definido.
- **Censura Tipo II:** O estudo termina quando um número específico de indivíduos passa pelo evento de interesse.
- **Censura Aleatória:** Ocorre quando um indivíduo é retirado do estudo antes do evento de interesse.

A censura mais comum é a **censura à direita**, em que o evento ocorre após o tempo registrado. Entretanto, outros tipos de censura, como **à esquerda** e **intervalar**, também são possíveis.

Censura à esquerda ocorre quando o evento já aconteceu antes do início da observação. Um exemplo é um estudo sobre a idade em que crianças aprendem a ler:

> *"Quando os pesquisadores começaram a pesquisa, algumas crianças já sabiam ler e não se lembravam com que idade isso ocorreu, caracterizando observações censuradas à esquerda."*

No mesmo estudo, observa-se censura à direita para crianças que ainda não sabiam ler no momento da coleta de dados. Nesse caso, os tempos de vida são classificados como **duplamente censurados** (Turnbull 1974).

A censura intervalar ocorre em estudos com visitas periódicas espaçadas, onde só se sabe que o evento ocorreu dentro de um intervalo de tempo. Quando o tempo de falha T é impreciso, considera-se que ele pertence a um intervalo $T \in (L, U]$, conhecido como **sobrevivência intervalar**. Casos especiais incluem tempos de falha exatos, em que $L = U$, sendo $U = 0$ para censura à direita e $L = 0$ para censura à esquerda (Lindsey e Ryan 1998). Destaca-se a seguinte observação de Colosimo e Giolo (2006):

> *"A presença de censura traz desafios para a análise estatística. A censura do Tipo II é, em princípio, mais tratável que os outros tipos, mas para situações simples, que raramente ocorrem em estudos clínicos (Lawless 1982). Na prática, utiliza-se resultados assintóticos para a análise dos dados de sobrevivência."*

Ao analisar dados de sobrevicência pode ocorrer a confução entre os conceitos de *censura* e *dados truncados*. O truncamento é uma característica de alguns estudos de sobrevivência que, muitas vezes, é confundida com a censura. Ele ocorre quando certos indivíduos são excluídos do estudo devido a uma condição específica. Nesse caso, os pacientes só são incluídos no acompanhamento após passarem por um determinado evento, em vez de serem acompanhados desde o início do processo.

3.1.3 Representação dos Dados de Sobrevivência

Considere uma amostra aleatória de tamanho n. O i-ésimo indivíduo no estudo é geralmente representado pelo par (t_i, δ_i), onde t_i é o tempo de falha ou censura, indicado pela variável binária δ_i, definida como:

$$\delta_i = \begin{cases} 1, & \text{se } t_i \text{ é um tempo de falha} \\ 0, & \text{se } t_i \text{ é um tempo de censura.} \end{cases}$$

Portanto, a variável resposta na análise de sobrevivência é representada por duas colunas no conjunto de dados. Se o estudo também incluir covariáveis, os dados são representados por $(t_i, \delta_i, \mathbf{x}_i)$. Caso a censura seja intervalar, a representação é $(li, u_i, \delta_i, \mathbf{x}_i)$. Para exemplos de dados de sobrevivência, veja a Seção 1.5 do livro de Colosimo e Giolo (2006).

3.1.4 Especificando o Tempo de Sobrevivência

Seja T uma variável aleatória (v.a.), na maioria dos casos contínua, que representa o tempo de falha. Assim, o suporte de T é definido nos reais positivos $\mathbb{R}^+$. Tal variável é geralmente representada pela sua *função risco* ou pela *função de taxa de falha* (ou taxa de risco). Tais funções, e outras relacionadas, são usadas ao longo do processo de análise de dados de sobrevivência. A seguir, algumas dessas funções e as relações entre elas serão definidas.

3.1.4.1 Função de Sobrevivência

Esta é uma das principais funções probabilísticas usadas em análise de sobrevivência. A função sobrevivência é definida como a probabilidade de uma observação não falhar até certo ponto t, ou seja a probabilidade de uma observação sobreviver ao tempo t. Em probabilidade, isso pode ser escrito como:

$$S(t) = P(T > t), \tag{3.1}$$

uma conclusão a qual podemos chegar, é que a probabilidade de uma observação não sobreviver até o tempo t, é a acumulada até o ponto t, logo,

$$F(t) = 1 - S(t). \tag{3.2}$$

3.1.4.2 Função Taxa de Falha ou Função Risco

A probabilidade da falha ocorrer em um intervalo de tempo $[t_1, t_2)$ pode ser expressa em termos da função de sobrevivência como:

$$S(t_1) - S(t_2).$$

A taxa de falha no intervalo $[t_1, t_2)$ é definida como a probabilidade de que a falha ocorra neste intervalo, dado que não ocorreu antes de t_1, dividida pelo comprimento do intervalo. Assim, a taxa de falha no intervalo $[t_1, t_2)$ é expressa por

$$\frac{S(t_1) - S(t_2)}{(t_2 - t_1) S(t_1)}.$$

De forma geral, redefinindo o intervalo como $[t, t+\Delta t)$ a expressão assume a seguinte forma:

$$\lambda(t) = \frac{S(t) - S(t+\Delta_t)}{\Delta t\ S(t)}.$$

Assumindo Δt bem pequeno, $\lambda(t)$ representa a taxa de falha instantânea no tempo t condicional à sobrevivência até o tempo t. Observe que as taxas de falha são números positivos, mas sem limite superior. A função de taxa de falha $\lambda(t)$ é bastante útil para descrever a distribuição do tempo de vida de pacientes. Ela descreve a forma em que a taxa instantânea de falha muda com o tempo. A função de taxa de falha de T é, então, definida como:

$$\lambda(t) = \lim_{\Delta t \to 0} \frac{P(t \leq T \leq t+\Delta t | T \geq t)}{\Delta t}. \tag{3.3}$$

A função de taxa de falha é mais informativa do que a função de sobrevivência. Diferentes funções de sobrevivência podem ter formas semelhantes, enquanto as respectivas funções de taxa de falha podem diferir drasticamente. Desta forma, a modelagem da função de taxa de falha é um importante método para dados de sobrevivência.

3.1.4.3 Função Taxa de Falha Acumulada ou Função Risco Acumulado

Outra função útil em análise de dados de sobrevivência é a função taxa de falha acumulada. Esta função, como o próprio nome sugere, fornece a taxa de falha acumulada do indivíduo e é definida por:

$$\Lambda(t) = \int_0^t \lambda(u)\, du. \tag{3.4}$$

A função de taxa de falha acumulada, $\Lambda(t)$, não têm uma interpretação direta, mas pode ser útil na avaliação da função de maior interesse que é a função de taxa de falha, $\lambda(t)$. Isto acontece essencialmente na estimação não paramétrica em que $\Lambda(t)$ apresenta um estimador com propriedades ótimas e $\lambda(t)$ é difícil de ser estimada.

3.1.4.4 Tempo Médio e Vida Média Residual

Outras duas quantidades de interesse em análise de sobrevivência são: o tempo médio de via e a vida média residual. A primeira é obtida pela área sob a função de sobrevivência. Isto é,

$$t_m = \int_0^\infty S(t)\, dt. \tag{3.5}$$

Já a vida média residual é definida condicional a um certo tempo de vida t. Ou seja, para indivíduos com idade t está quantidade mede o tempo médio restante de vida e é, então, a área sob a curva de sobrevivência à direita do tempo t dividida por $S(t)$. Isto é,

$$\text{vmr}(t) = \frac{\int_0^\infty (u-t)\, f(u)\, du}{S(t)} = \frac{\int_0^\infty S(u)\, du}{S(t)}, \tag{3.6}$$

sendo $f(\cdot)$ a função densidade de T. Observe que $\text{vmr}(0) = t_m$.

3.1.5 Relações entre as Funções

Para T uma variável aleatória contínua e não-negativa, tem-se, em termos das funções definidas anteriormente, algumas relações matemáticas importantes entre elas, a saber:

$$\lambda(t) = \frac{f(t)}{S(t)} = -\frac{d}{dt}\left[\ln\left\{S(t)\right\}\right]$$

$$\Lambda(t) = \int_0^t \lambda(u)\,du = -\ln\left\{S(t)\right\}$$

e

$$S(t) = \exp\left\{-\Lambda(t)\right\} = \exp\left\{-\int_0^t \lambda(u)\,du\right\}$$

Tais relações mostram que o conhecimento de uma das funções, por exemplo $S(t)$, implica no conhecimento das demais, isto é, $F(t)$, $f(t)$, $\lambda(t)$ e $\Lambda(t)$. Outras relações envolvendo estas funções são as seguintes:

$$S(t) = \frac{\mathrm{vmr}(0)}{\mathrm{vmr}(t)} \exp\left\{-\int_0^t \frac{du}{\mathrm{vmr}(u)}\right\}$$

e

$$\lambda(t) = \left(\frac{d\left[\mathrm{vmr}(t)\right]}{dt} + 1\right) / \mathrm{vmr}(t)$$

3.2 Técnicas Não Paramétricas

As técnicas não paramétricas desempenham um importante papel na análise de sobrevivência, pois permitem a estimativa da função de sobrevivência sem a necessidade de pressupor uma distribuição específica dos tempos até a ocorrência do evento de interesse. Essa abordagem é especialmente útil em estudos onde a distribuição dos tempos de falha é desconhecida ou onde se deseja evitar suposições rígidas sobre sua forma.

Diferentemente dos métodos paramétricos, que assumem distribuições predefinidas (como Weibull ou exponencial), as técnicas não paramétricas operam apenas com a ordenação dos eventos observados, tornando-se mais flexíveis e robustas e particularmente úteis na presença de dados censurados.

3.2.1 O Estimador de Kaplan-Meier

Proposto por Kaplan e Meier (1958). É um estimador não paramétrico utilizado para estimar a função de sobrevivência. Tal estimador também é chamado de de *estimador limite-produto*. O Estimador de Kaplan-Meier é uma adaptação a $S(t)$ empiríca que, na ausência de censura nos dados, é definida como:

$$\hat{S}(t) = \frac{\text{nº de observações que não falharam até o tempo } t}{\text{nº total de observações no estudo}}.$$

$\hat{S}(t)$ é uma função que tem um formato gráfico de escada com degraus nos tempos observados de falha de tamanho $1/n$, onde n é o tamanho amostral.

O processo utilizado até se obter a estimativa de Kaplan-Meier é um processo passo a passo, em que o próximo passo depende do anterior. De forma suscetível, para qualquer t, $S(t)$ pode ser escrito em termos de probabilidades condicionais. Suponha que existam n pacientes no estudo e $k\,(\leq n)$ falhas distintas nos tempos $t_1 \leq t_2 \leq \cdots \leq t_k$. Considerando $S(t)$ uma função discreta com probabilidade maior que zero somente nos tempos de falha t_j, $j = 1, \cdots, k$, tem-se que:

$$S\left(t_j\right) = \left(1 - q_1\right)\left(1 - q_2\right)\cdots\left(1 - q_j\right), \tag{3.7}$$

em que q_j é a probabilidade de um indivíduo morrer no intervalo $\left[t_{j-1}, tj\right)$ sabendo que ele não morreu até t_{j-1} e considerando $t_0 = 0$. Ou seja, pode se escrever q_j como:

$$q_j = P\left(T \in \left[t_{j-1}, t_j\right) | T \geq t_{j-1}\right), \tag{3.8}$$

para $j = 1, \cdots, k$. A expressão geral do estimador de Kaplan-Meier pode ser apresentada após estas considerações preliminares. Considere:

- $t_1 \leq t_2 \leq \cdots \leq t_k$ os k tempos distintos e ordenados de falha;
- d_j o número de falhas em t_j, com $j = 1, \cdots, k$;
- n_j o número de indivíduos sob risco em t_j, ou seja, os indivíduos que não falharam e não foram censurados até o instante imediatamente anterior a t_j.

Com isso, pode-se definir o estimador de Kaplan-Meier como:

$$\hat{S}_{KM}(t) = \prod_{j\,:\,t_j<t}\left(\frac{n_j - d_j}{n_j}\right) = \prod_{j\,:\,t_j<t}\left(1 - \frac{d_j}{n_j}\right) \tag{3.9}$$

De forma intuitiva, por assim dizer, a Equação 3.9 é proveniente da Equação 3.7, sendo está, uma decomposição de $S(t)$ em termos q_j's. Assim, a Equação 3.9 é justificada se os q_j's forem estimados por d_j/n_j, expresso em termos de probabilidade na Equação 3.8. No artigo original de 1958, Kaplan e Meier provam que a Equação 3.9 é um *Estimador de Máxima Verossimilhança* (EMV) para $S(t)$. Seguindo certos passos, é possível provar que que $\hat{S}_{KM}(t)$ é EMV de $S(t)$. Supondo que d_j observações falham no tempo tempo t_j, para $j = 1, \cdots, k$, e m_j observações são censuradas no intervalo $\left[t_j, t_{j+1}\right)$, nos tempos $t_{j1}, \ldots, t_{jm_j}$. A probabilidade de falha no tempo t_j é, então,

$$S\left(t_j\right) - S\left(t_j+\right),$$

com $S\left(t_j+\right) = \lim_{\Delta t \to 0+} S\left(t_j + \Delta t\right)$, $j = 1, \cdots, k$. Por outro lado, a contribuição para a função de verossimilhança de um tempo de sobrevivência censurado em t_{jl} para $l = 1, \ldots, m_j$, é:

$$P\left(T > t_{jl}\right) = S\left(t_{jl}+\right).$$

A função de verossimilhança pode, então, ser escrita como:

$$L\left(S\left(\cdot\right)\right) = \prod_{j=0}^{k}\left\{\left[S\left(t_j\right) - S\left(t_j+\right)\right]^{d_j}\prod_{l=1}^{m_j} S\left(t_{jl}+\right)\right\}$$

Com isso, é possível provar que $S(t)$ que maximiza $L\left(S\left(\cdot\right)\right)$ é exatamente a expressão dada pela Equação 3.9.

3.2.1.1 Propriedades do Estimador de Kaplan-Meier

Como um estimador de máxima verossimilhança, o estimador de Kaplan-Meier têm interessantes propriedades. As principais são:

- É não-viciado para grandes amostras;
- É fracamente consistente;
- Converge assintoticamente para um processo gaussiano.

A consistência e normalidade assintótica de $\hat{S}_{KM}(t)$ foram provadas sob certas condições de regularidade, por Breslow e Crowley (1974) e Meier (1975).

3.2.1.2 Variância do Estimador de Kaplan-Meier

Para que se possa construir intervalos de confiança e testar hipóteses para $S(t)$, se faz necessário ter conhecimento quanto variabilidade e precisão do estimador de Kaplan-Meier. Este estimador, assim como outros, está sujeito a variações que devem ser descritas em termos de estimações intervalares. A expressão da variância assintótica do estimador de Kaplan-Meier é dada pela Equação 3.10.

$$\widehat{Var}\left[\hat{S}_{KM}(t)\right] = \left[\hat{S}_{KM}(t)\right]^2 \sum_{j\,:\,t_j<t} \frac{d_j}{n_j\left(n_j - d_j\right)} \tag{3.10}$$

A expressão dada na Equação 3.10, é conhecida como fórmula de Greenwood e pode ser obtida a partir de propriedades do estimador de máxima verossimilhança. Os detalhes da obtenção da Equação 3.10 estão disponíveis em Kalbfleisch e Prentice (1980).

Como $\hat{S}_{KM}(t)$, para um t fixo, tem distribuição assintóticamente Normal. O intervalo de confiança com $100(1-\alpha)\%$ de confiança para $\hat{S}_{KM}(t)$ é expresso por:

$$\hat{S}_{KM}(t) \pm z_{\alpha/2}\sqrt{\widehat{Var}\left[\hat{S}_{KM}(t)\right]}.$$

Vale salientar que para valores extremos de t, este intervalo de confiança pode apresentar limites que não condizem com a teoria de probabilidades. Para solucionar tal problema, aplica-se uma transformação em $\hat{S}_{KM}(t)$ como, por exemplo, $\hat{U}(t) = \ln\left\{-\ln\left\{\hat{S}_{KM}(t)\right\}\right\}$. Esta transformação foi sugerida por Kalbfleisch e Prentice (1980), tendo sua variância estimada por:

$$\widehat{Var}\left[\hat{U}(t)\right] = \frac{\sum_{j:t_j<t} \frac{d_j}{n_j(n_j-d_j)}}{\left[\sum_{j:t_j<t} \ln\left\{\frac{n_j-d_j}{n_j}\right\}\right]^2} = \frac{\sum_{j:t_j<t} \frac{d_j}{n_j(n_j-d_j)}}{\left[\ln\left\{\hat{S}_{KM}(t)\right\}\right]^2}.$$

Logo, pode-se aproximar um intervalo com $100(1-\alpha)\,\%$ de confiança para $S(t)$ desta forma:

$$\left[\hat{S}_{KM}(t)\right]^{\exp\left\{\pm z_{\alpha/2}\sqrt{\widehat{Var}\left[\hat{U}(t)\right]}\right\}}.$$

Veja uma aplicação do estimador de Kaplan-Meier para os dados de *Leucemia Pediátrica* dispostos no Apêndice (A) do livro *Análise de Sobrevivência Aplicada* de Colosimo e Giolo (2006). De posse do conjunto de dados, pode-se estimar a curva de sobrevivência, tal curva foi ilustrada na Figura 3.1.

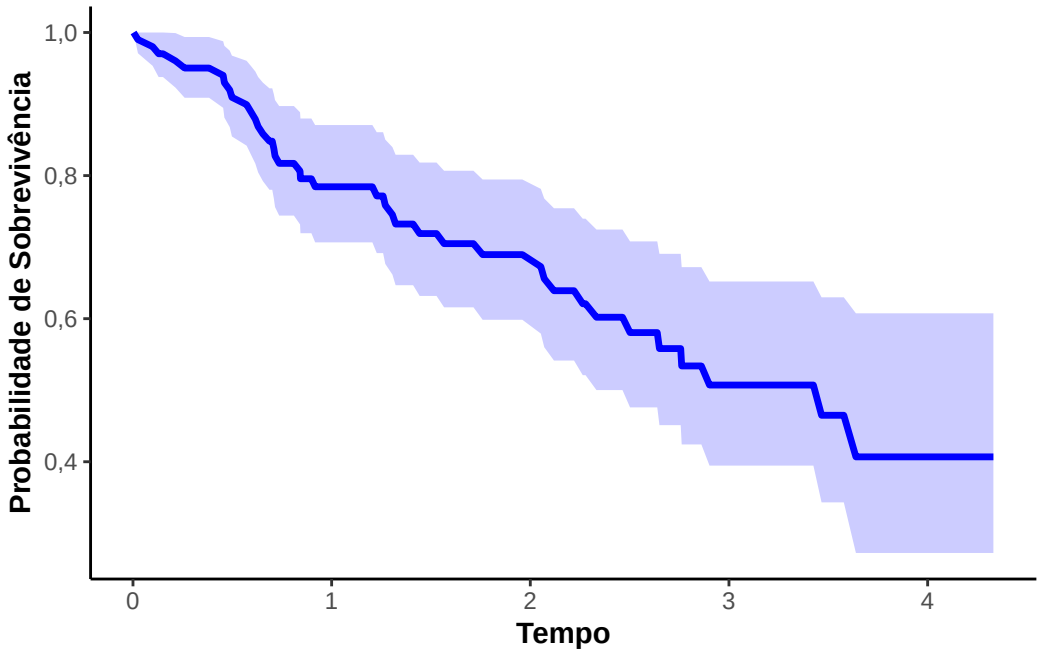


Figura 3.1: Curva de Sobrevivência de Kaplan-Meier com IC de 95%

3.2.2 Outros Estimadores Não Parâmetricos

O estimador de Kaplan-Meier é amplamente utilizado para estimar a função de sobrevivência $S(t)$. Ele está disponível em diversos pacotes estatísticos e é frequentemente abordado em materiais introdutórios de estatística. No entanto, dois outros estimadores também possuem relevância na literatura: o estimador de Nelson-Aalen e o estimador de Tabela de Vida.

O estimador de Nelson-Aalen, desenvolvido posteriormente, apresenta similaridades com Kaplan-Meier em termos de propriedades, mas adota uma abordagem diferente ao focar na função risco acumulado $\Lambda(t)$.

Já o estimador da Tabela de Vida, também chamado de tabela atuarial, tem um importante valor histórico, sendo amplamente utilizado por demógrafos e atuários desde o século XIX sendo empregado principalmente em grandes amostras. Seu uso é especialmente relevante em contextos demográficos e atuariais, como estudos de expectativa de vida e análise de dados censitários.

Nesta seção será abordado apenas o estimador de Nelson-Aalen. Para conhecer mais sobre o estimador da Tabela de Vida ou Tabela Atuarial, consulte a Seção 2.4.2 do livro *Análise de Sobrevivência Aplicada* de Colosimo e Giolo (2006).

3.2.2.1 Estimador de Nelson-Aalen

Mais recente que o estimador de Kaplan-Meier, este estimador se baseia na função de sobrevivência expressa da seguinte forma:

$$S(t) = \exp\{-\Lambda(t)\},$$

em que $\Lambda(t)$ é a função de risco acumulado apresentada na Seção 3.1.4.3.

A estimativa para $\Lambda(t)$ foi inicialmente proposta por Nelson (1972) posteriormente retomada por Aalen (1978) que demonstrou suas propriedades assintóticas utilizando

processos de contagem. Na literatura, esse estimador é amplamente conhecido como o estimador de Nelson-Aalen e é definido pela seguinte expressão:

$$\hat{\Lambda}(t) = \sum_{j:t_j<t} \left(\frac{d_j}{n_j}\right), \tag{3.11}$$

onde d_j e n_j são as mesmas definições usadas no estimador de Kaplan-Meier. A variância do estimador, conforme proposta por Aalen (1978), é dada por:

$$\widehat{Var}\left[\hat{\Lambda}(t)\right] = \sum_{j:t_j<t} \left(\frac{d_j}{n_j^2}\right). \tag{3.12}$$

Uma alternativa para a estimativa da variância de $\hat{\Lambda}(t)$, proposta por Klein (1991), é:

$$\widehat{Var}\left[\hat{\Lambda}(t)\right] = \sum_{j:t_j<t} \frac{(n_j - d_j)d_j}{n_j^3},$$

entretanto, o estimador da Equação 3.12 apresenta menor vício, tornando-o mais preferível que o proposto por Klein (1991).

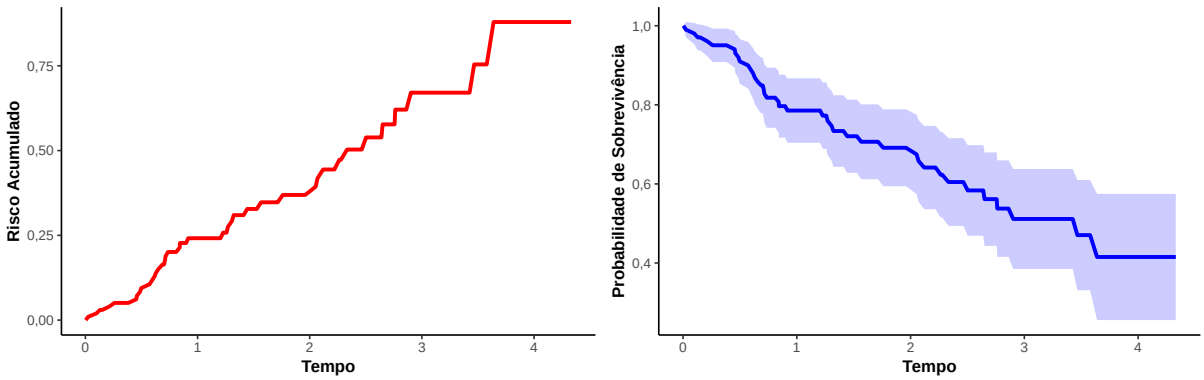
Desta forma, podemos definir, com base no estimador de Nelson-Aalen, um estimador para a função de sobrevivência, podendo ser expressa por:

$$\hat{S}_{NA}(t) = \exp\left\{-\hat{\Lambda}(t)\right\}.$$

Deve-se, a variância deste estimador, a Aalen e Johansen (1978). Podendo ser mensurada pela expressão:

$$\widehat{Var}\left[\hat{S}_{NA}(t)\right] = \left[\hat{S}_{NA}(t)\right]^2 \sum_{j:t_j<t} \left(\frac{d_j}{n_j^2}\right).$$

Uma aplicação do estimador de Nelson-Aalen foi desenhada na Figura 3.2 em dois subgráficos. O primeiro apresenta a função de risco acumulado $\Lambda(t)$ estimada conforme a Equação 3.11. O segundo mostra a curva de sobrevivência de Nelson-Aalen através das relações entre as funções de análise de sobrevivência.



(a) Função Risco Acumulado

(b) Função Sobrevivência

Figura 3.2: Função Risco Acumulado e Função Sobrevivência com IC de 95% segundo o Estimador de Nelson-Aalen.

Vale destacar que o estimador de Nelson-Aalen apresenta, na maioria dos casos, estimativas próximas ao estimador de Kaplan-Meier. Bohoris (1994) mostrou que $\hat{S}_{NA}(t) \geq \hat{S}_{KM}(t)$ para todo t, isto é, as estimativas obtidas pelo estimador de Nelson-Aalen são maiores ou iguais às estimativas obtidas pelo estimador de Kaplan-Meier.

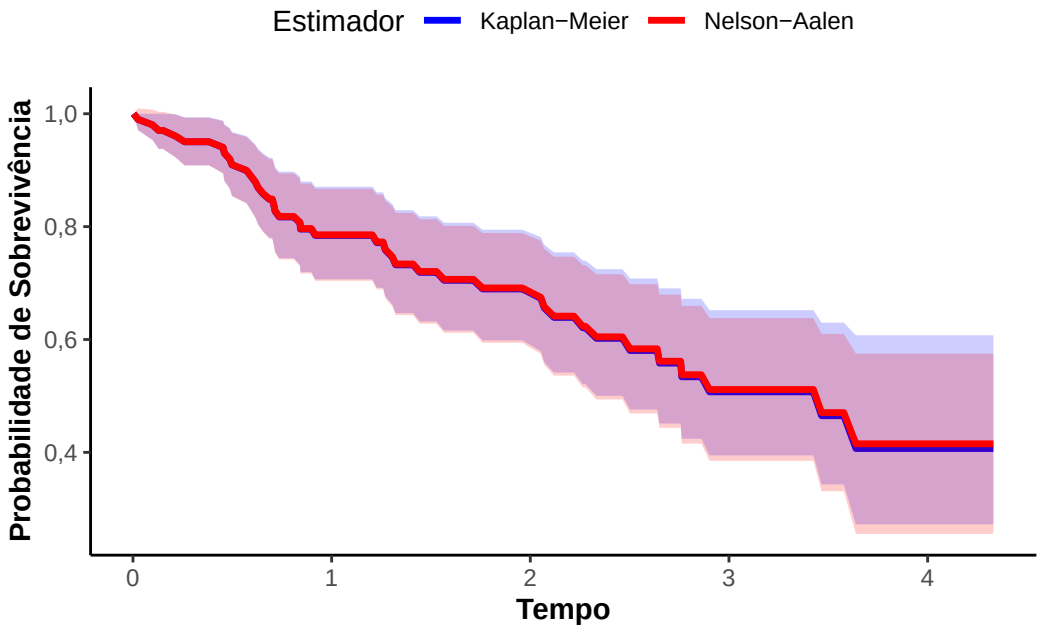


Figura 3.3: Comparação Entre as Curvas de Sobrevivência de Kaplan-Meier Nelson-Aalen.

3.3 Técnicas Paramétricas

Na análise de sobrevivência, métodos não paramétricos estimam funções sem assumir uma distribuição prévia para o tempo de falha. O estimador de Kaplan-Meier, por exemplo, calcula probabilidades diretamente dos dados, sendo útil para comparar curvas de sobrevivência entre grupos. No entanto, essa abordagem não permite avaliar diretamente o impacto de covariáveis, como idade ou tipo de tratamento, sobre a sobrevivência.

Os modelos paramétricos, por outro lado, assumem uma distribuição específica para o tempo de ocorrência do evento, permitindo estimativas mais estruturadas e eficientes. Assim como ocorre em modelos de regressão (linear, Poisson, logístico), esses métodos possibilitam relacionar covariáveis diretamente ao tempo de sobrevivência, garantindo uma análise mais detalhada e interpretável.

Entretanto, quais distribuições de probabilidade são adequadas para representar o tempo até a ocorrência do evento de interesse? Como o tempo de sobrevivência T é uma variável contínua e não negativa, algumas distribuições comuns — como a normal — não são apropriadas, pois permitem valores negativos. Além disso, dados de sobrevivência frequentemente apresentam assimetria à direita, indicando que poucos indivíduos sobrevivem por períodos longos enquanto a maioria tem eventos precoces. Reforçando a inadequação de algumas distribuições para representação probabilística do tempo de sobrevivência.

3.3.1 Distribuição Exponencial

Se $T \sim$ Exponencial(α). Sua função densidade de probabilidade é expressa da seguinte forma:

$$f(t) = \alpha \exp\{-\alpha t\}. \tag{3.13}$$

Desta forma, podemos obter a função sobrevivência com base no completar da distribuição acumulada de T:

$$\begin{aligned} S(t) &= P(T > t) = 1 - P(T \leq t) = 1 - F(t) \\ &= 1 - [1 - \exp\{-\alpha t\}]. \end{aligned}$$

Assim definimos, formalmente, a função sobrevivência como:

$$S(t) = \exp\{-\alpha t\}. \tag{3.14}$$

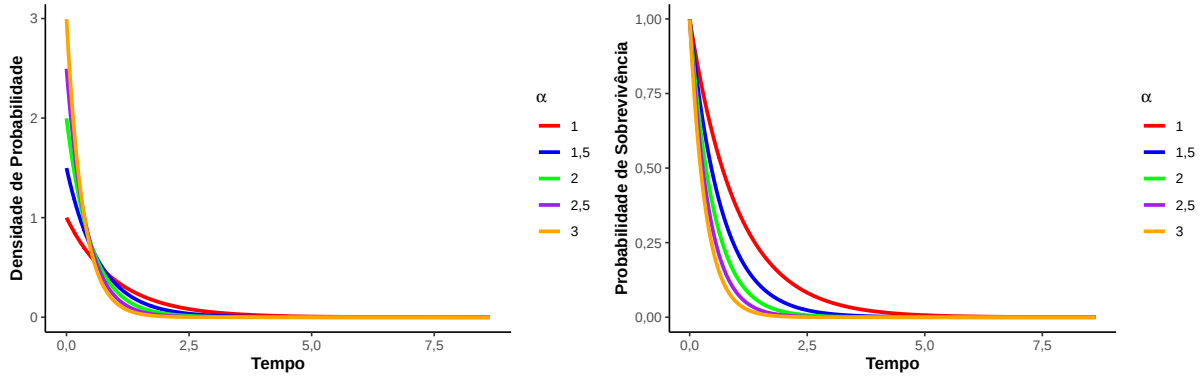
Note que o parâmetro α é a velocidade de queda da função sobrevivência. Através das relações entre as funções em análise de sobrevivência, temos a função risco ou taxa de falha. Obtida pela razão entre da função densidade de probabilidade e a função sobrevivência:

$$\lambda(t) = \frac{f(t)}{S(t)} = \frac{\alpha \exp\{-\alpha t\}}{\exp\{-\alpha t\}} = \alpha. \tag{3.15}$$

Sendo a função risco constante para todo tempo observado t, o risco acumulado é função linear no tempo com inclinação da reta dada por α:

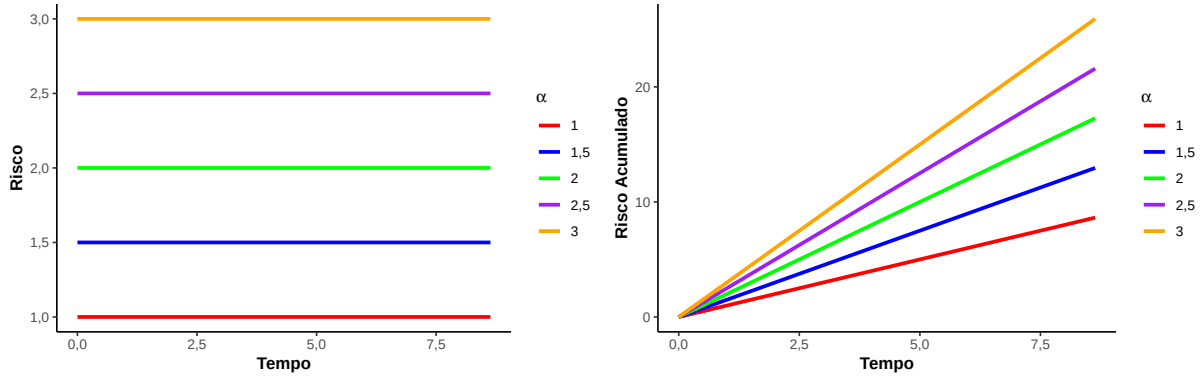
$$\Lambda(t) = -\ln\{S(t)\} = -\ln\{\exp\{-\alpha t\}\} = -(-\alpha t) = \alpha t \tag{3.16}$$

Veja, a seguir, a Figura 3.4 que mostra as curvas de densidade de probabilidade, de sobrevivência, risco e risco acumulado para diferentes valores do parâmetro α.



(a) Função Densidade de Probabilidade

(b) Função Sobrevivência



(c) Função Risco

(d) Função Risco Acumulado

Figura 3.4: Funções Densidade de Probabilidade, Sobrevivência, Risco e Risco Acumulado segundo uma Distribuição Exponencial para diferentes valores do Parâmetro de Taxa.

Note que, o parâmetro α deve ser sempre positivo e quanto maior o valor de α (taxa), mais abruptamente a função sobrevivência $S(t)$ decresce, e maior é a inclinação da função de risco acumulado. Quando $\alpha = 1$, a distribuição é denominada exponencial padrão.

A distribuição exponencial, por possuir um único parâmetro, é matematicamente simples e apresenta um formato assimétrico. Seu uso em análise de sobrevivência tem uma analogia com a suposição de normalidade em outras técnicas e áreas da estatística. Entretanto, a suposição de risco constante associada a essa distribuição é bastante restritiva e, em muitos casos, pode não ser realista. Essa característica da distribuição exponencial é conhecida como falta de memória, o que significa que o risco futuro é independente do tempo já decorrido.

A média e a variância do tempo de sobrevivência, para uma variável que segue a distribuição exponencial, são expressas como funções inversas do parâmetro de taxa (α). Assim, quanto maior o risco, menor o tempo médio de sobrevivência e menor a variabilidade em torno da média. As expressões são dadas por:

$$E\left[T\right] = \frac{1}{\alpha},$$

$$Var\left[T\right] = \frac{1}{\alpha^2}.$$

Como a distribuição de T é assimétrica, se torna mais usual utilizar o *tempo mediano de sobrevivência* ao invés de tempo médio. Pode-se obter o tempo mediano de sobrevivência a partir de um tempo t, tal que, $S(t) = 0,5$, logo,

$$S(t) = 0,5 \Leftrightarrow \exp\{-\alpha t\} = 0,5 \Leftrightarrow -\alpha t = \ln\{2^{-1}\}$$
$$\alpha t = -(-\ln\{2\}) \Leftrightarrow \alpha t = \ln\{2\}.$$

Desta forma, o tempo mediano de sobrevivência é definido como:

$$T_{mediano} = \frac{\ln\{2\}}{\alpha}.$$

Em resumo, o modelo exponencial é apropriado para situações em que o período do experimento é curto o suficiente para que a suposição de risco constante seja plausível.

3.3.2 Distribuição Weibull

Na maioria dos casos de análise de sobrevivência - principalmente na área da saúde - é mais razoável supor que o risco varia ao longo do tempo, em vez de permanecer constante. Atualmente, a Distribuição Weibull é amplamente utilizada, pois permite modelar essa variação do risco ao longo do tempo. Como será demonstrado, a distribuição exponencial é um caso particular da distribuição Weibull.

Se o tempo de sobrevivência T segue uma distribuição Weibull, isto é, $T \sim$ Weibull(γ, α), sua função densidade de probabilidade é dada por:

$$f(t) = \frac{\gamma}{\alpha^{\gamma}} t^{\gamma-1} \exp\left\{-\left(\frac{t}{\alpha}\right)^{\gamma}\right\}. \tag{3.17}$$

A partir da Equação 3.17 é possível chegar a função sobrevivência da distribuição Weibull sendo está função definida como:

$$S(t) = \exp\left\{-\left(\frac{t}{\alpha}\right)^{\gamma}\right\}, \tag{3.18}$$

A função risco, $\lambda(t)$, depende do tempo de sobrevivência. Apresentando variação no tempo conforme a expressão:

$$\lambda(t) = \frac{f(t)}{S(t)} = \frac{\gamma}{\alpha^{\gamma}} t^{\gamma-1} \tag{3.19}$$

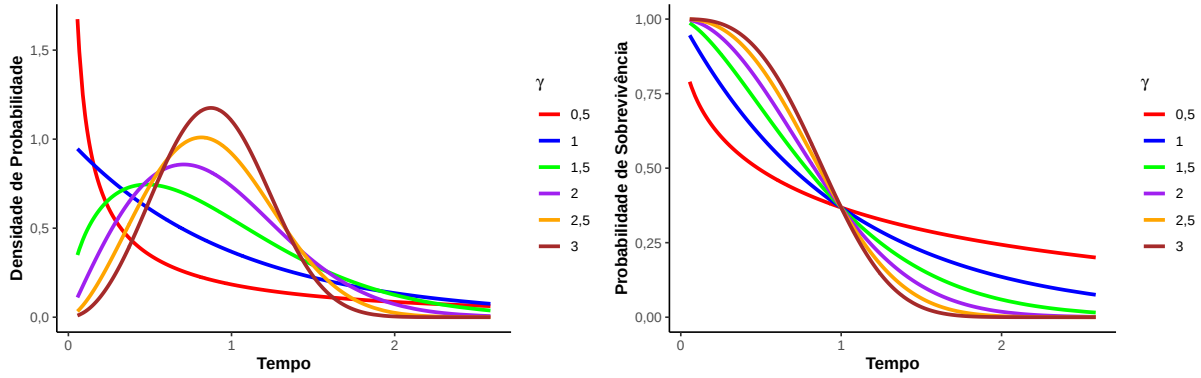
e a função risco acumulado da distribuição Weibull é dada por:

$$\Lambda(t) = -\ln\{S(t)\} = -\ln\left\{\exp\left\{-\left(\frac{t}{\alpha}\right)^{\gamma}\right\}\right\} = \left(\frac{t}{\alpha}\right)^{\gamma}. \tag{3.20}$$

Note que, o parâmetro γ determina a forma função risco da seguinte maneira:

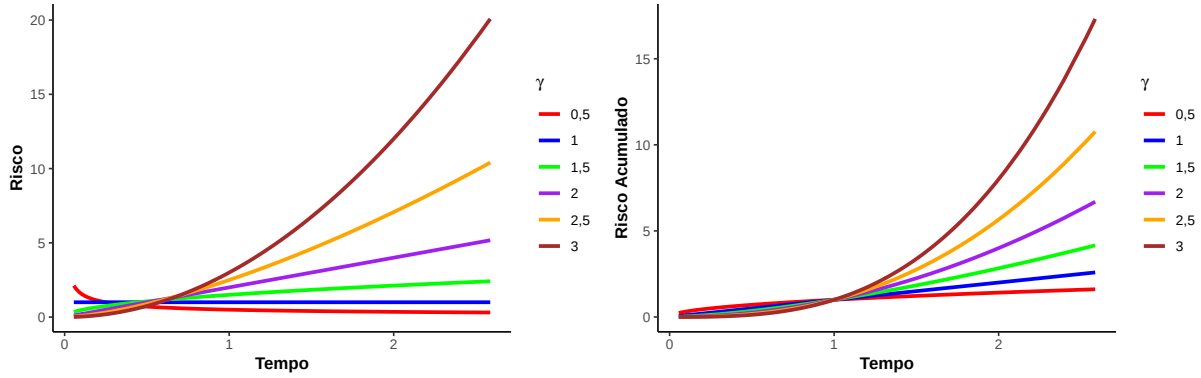
- $\gamma < 1 \rightarrow$ função de risco decresce;
- $\gamma > 1 \rightarrow$ função de risco cresce;
- $\gamma = 1 \rightarrow$ função de risco constante, caindo no caso particular da distribuição exponencial.

Veja, a seguir, a Figura 3.5 que mostra as curvas de densidade, sobrevivência, risco e risco acumulado para diferentes valores do parâmetro de forma γ e o de escala $\alpha = 1$.



(a) Função Densidade de Probabilidade

(b) Função Sobrevivência



(c) Função Risco

(d) Função Risco Acumulado

Figura 3.5: Funções Densidade de Probabilidade, Sobrevivência, Risco e Risco Acumulado segundo uma Distribuição Weibull para diferentes valores do Parâmetro de Forma e um valor fixo para o Parâmetro de Escala.

Perceba que α - parâmetro escala - e γ - parâmetro de forma - são definidos dentro dos $\mathbb{R}^+$. É incluso a função Gama na média e variância da distribuição Weibull, assim,

$$E[T] = \alpha\Gamma\left[1 + (1/\gamma)\right]$$

e

$$Var[T] = \alpha^2\left[\Gamma\left[1 + (2/\gamma)\right] - \Gamma\left[1 + (1/\gamma)\right]^2\right]$$

sendo a função Gama $\Gamma[k]$ expressa por $\Gamma[k] = \int_0^\infty t^{k-1}\exp\{t\}dt$. Afim de se obter o tempo mediano de sobrevivência, igualamos a probabilidade de sobrevivência a $0,5$. Desta forma:

$$S(t) = 0,5 \Leftrightarrow \exp\left\{-\left(\frac{t}{\alpha}\right)^\gamma\right\} = 0,5$$
$$-\left(\frac{t}{\alpha}\right)^\gamma = \ln\left\{2^{-1}\right\} \Leftrightarrow \left(\frac{t}{\alpha}\right)^\gamma = \ln\{2\}$$
$$\frac{t}{\alpha} = \left[\ln\{2\}\right]^{1/\gamma}.$$

Logo, definimos o tempo mediano de sobrevivência da distribuição Weibull como:

$$T_{mediano} = \alpha[\ln(2)]^{1/\gamma}.$$

3.3.3 Distribuição Log-normal

Uma alternativa para modelar o tempo de sobrevivência é a distribuição log-normal. Dizemos que uma variável aleatória T tem distribuição log-normal com parâmetros μ e σ^2, denotado por $T \sim \text{Log-normal}(\mu, \sigma^2)$, quando o logaritmo natural de T, ou seja, $T^* = \ln\{T\}$, segue uma distribuição normal, isto é, $T^* \sim \text{Normal}(\mu, \sigma^2)$. Nesse caso, μ e σ^2 correspondem à média e variância de $\ln\{T\}$. De forma equivalente, pode-se dizer que se $T^* \sim \text{Normal}(\mu, \sigma^2)$, então $T = \exp\{T^*\} \sim \text{Log-normal}(\mu, \sigma^2)$. A função densidade de probabilidade da distribuição log-normal é dada por:

$$f(t) = \frac{1}{t\sigma\sqrt{2\pi}} \exp\left\{-\frac{1}{2}\left(\frac{\ln(t) - \mu}{\sigma}\right)^2\right\}. \tag{3.21}$$

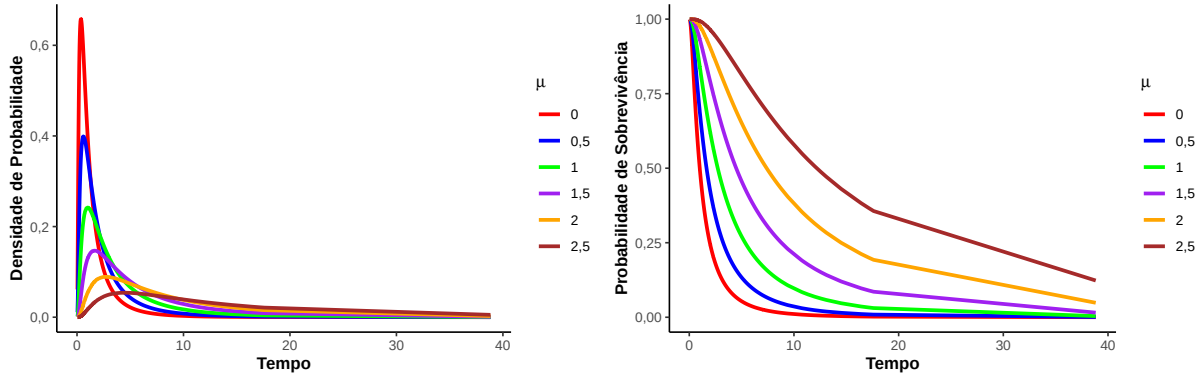
Quando o tempo de sobrevivência segue essa distribuição, a função sobrevivência $S(t)$ é expressa por meio da função de distribuição da normal padrão:

$$S(t) = \Phi\left(\frac{-\ln\{t\} + \mu}{\sigma}\right). \tag{3.22}$$

Já as funções risco e risco acumulado não têm formas analíticas simples. Porém, podem ser obtidas por meio das relações entre as funções de análise de sobrevivência. Com isso, definimos, respectivamente, a função risco e a função risco acumulado pela expressão:

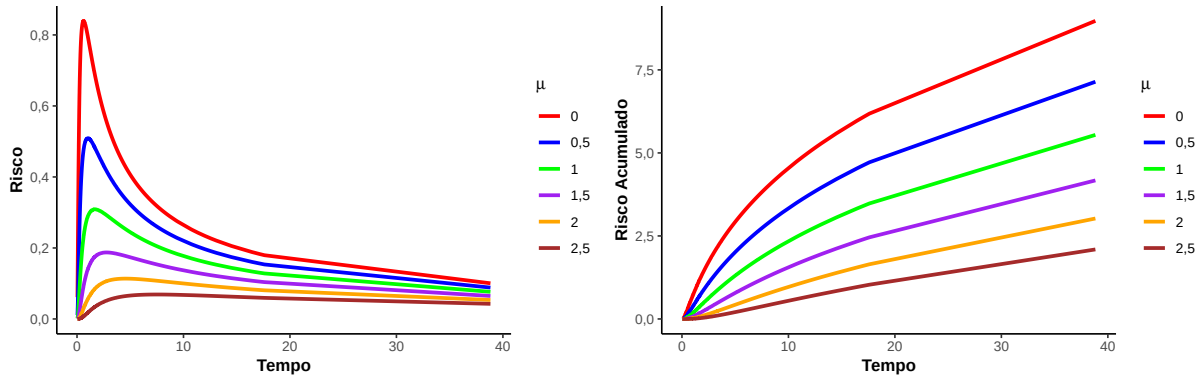
$$\lambda(t) = \frac{f(t)}{S(t)}, \quad \Lambda(t) = -\ln\{S(t)\}.$$

A Figura 3.6 ilustras as curvas usadas na análise de sobrevivência segundo uma distribuição log-normal, variando o parâmetro de locação μ e fixando o parâmetro de escala $\sigma = 1$.



(a) Função Densidade de Probabilidade

(b) Função Sobrevivência



(c) Função Risco

(d) Função Risco Acumulado

Figura 3.6: Funções Densidade de Probabilidade, Sobrevivência, Risco e Risco Acumulado segundo uma Distribuição Log-normal para diferentes valores do Parâmetro de Locação e um valor fixo para o Parâmetro de Escala.

O valor esperado e a variância da distribuição log-normal podem ser expressas em termos da distribuição normal. Desta forma, o valor esperado de T é expresso por:

$$E[T] = \exp\left\{\mu + \sigma^2/2\right\}.$$

Já a variância de T é dada por:

$$Var[T] = \exp\left\{2\mu + \sigma^2\right\} \cdot (\exp\left\{\sigma^2\right\} - 1).$$

3.3.4 Distribuição Exponencial por Partes

3.3.5 Distribuição Exponencial por Partes Potência

3.3.6 Estimação de Parâmetros - Método de Máxima Verossimilhança

Foram apresentados alguns modelos probabilísticos. Esses modelos possuem quantidades desconhecidas, denominadas **parâmetros**, ou **parâmetro**, quando o modelo depende de uma única quantidade desconhecida, como no caso da distribuição exponencial.

O *Método de Máxima Verossimilhança* baseia-se no princípio de que, a partir de uma amostra aleatória, a melhor estimativa para o parâmetro de interesse é aquela que maximiza a probabilidade daquela amostra ter sido observada (Bussab e Morettin 2010), tornando a amostra mais verossímil.

De forma simples, o método de máxima verossimilhança condensa toda a informação contida na amostra, por meio da *função de verossimilhança*, para encontrar o(s) parâmetro(s) da distribuição que melhor expliquem os dados. Essa abordagem utiliza o produtório das densidades $f(t)$ para cada observação t_i, $i = 1, 2, \ldots, n$. Em livros introdutórios de estatística, a função de verossimilhança é definida da seguinte maneira, para um parâmetro ou vetor de parâmetros θ:

$$L(\theta) = \prod_{i=1}^{n} f(t_i|\theta).$$

Observe que L é uma função de θ, que pode ser um único parâmetro ou um vetor de parâmetros, como ocorre na distribuição log-normal, onde $\theta = (\mu, \sigma^2)$. No entanto, em análise de sobrevivência, essa definição tradicional de função de verossimilhança é insuficiente, pois os dados frequentemente apresentam **censura**, o que implica que o tempo de evento pode ser apenas parcialmente observado.

Para lidar com essa característica, utiliza-se a variável indicadora δ_i, apresentada na Seção 3.1.3, que identifica se o i-ésimo tempo é um tempo de evento ou de censura. Com base nessa informação, a função de verossimilhança é ajustada da seguinte forma:

- Para $\delta_i = 1$, o i-ésimo tempo é um tempo de evento, e sua contribuição para $L(\theta)$ é a densidade de probabilidade $f(t_i|\theta)$;
- Para $\delta_i = 0$, o i-ésimo tempo é um tempo censurado, e sua contribuição para $L(\theta)$ é a função de sobrevivência $S(t_i|\theta)$.

Assim, a função de verossimilhança ajustada, que incorpora dados censurados, é expressa como:

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

$$L(\theta) = \prod_{i=1}^{n} \left[\lambda(t_i|\theta)\right]^{\delta_i} S(t_i|\theta). \tag{3.23}$$

Para encontrar o valor de θ que maximiza $L(\theta)$, utiliza-se a derivada do logaritmo de base neperiana da verossimilhança igualada a zero:

$$\frac{\partial \ln[L(\theta)]}{\partial \theta} = 0.$$

A solução dessa equação fornece o valor de θ que maximiza $\ln[L(\theta)]$, e consequentemente, $L(\theta)$.

3.3.6.1 Método Iterativo de Newton-Raphson

Para algumas distribuições, apresentadas na seção anterior, e outras denifidas na literatura, não há forma analítica para as estimativas de máxima verossimilhança. Assim, as estimativas de tais parâmetros depende de métodos numéricos, sendo o **Método Iterativo de Newton-Raphson** uma abordagem amplamente utilizada.

O Método de Newton-Raphson é um procedimento iterativo eficiente para resolver equações não lineares, muito empregado na estimação de parâmetros de modelos estatísticos. No ajuste de distribuições o método busca maximizar a função de

verossimilhança resolvendo o sistema de equações derivado das condições de otimalidade (gradiente nulo). A fórmula iterativa é:

$$\theta_{n+1} = \theta_n - \mathbf{H}^{-1}(\theta_n)\nabla \ln[L(\theta_n)], \tag{3.24}$$

onde:

- θ_n é o vetor de parâmetros estimados na iteração n;
- $\ln[L(\theta_n)]$ é o vetor gradiente, contendo as derivadas parciais de $\ln[L(\theta_n)]$ em relação as coordenadas do vetor θ (parâmetros);
- $\mathbf{H}(\theta)$ é a matriz Hessiana, composta pelas segundas derivadas de $\ln[L(\theta_n)]$.

O método apresenta vantagens convenientes no ajuste de parâmetros de modelos estatísticos. Uma das vantagens é a *eficiência* do método, que apresenta convergência rápida quando o ponto inicial θ_0 está próximo dos valores reais dos parâmetros. Outra vantagem, é *flexibilidade*, pois pode ser aplicado a diversos modelos probabilísticos, como o modelo Weibull, que é amplamente utilizada para modelar tempos de vida e dados de sobrevivência.

Entretanto, deve-se, também, atentar-se aos cuidados na aplicação do método. Pois, a *convergência* do método não é garantida caso o ponto inicial esteja muito distante da solução ou se as condições de regularidade do modelo não forem atendidas. Outro ponto que merece atenção é o cálculo da *matriz Hessiana*, que pode ser computacionalmente custoso, especialmente em modelos com maior complexidade.

Para um melhor entendimento do Método Iterativo de Newton-Raphson veja o Apêndice (D) do livro *Análise de Sobrevivência Aplicada* de Colosimo e Giolo (2006).

3.4 Modelos de Tempo de Vida Acelerados

Na seção anterior, foram apresentados modelos paramétricos para dados de sobrevivência. Entretanto, esses modelos não contemplam a inclusão de covariáveis na análise do tempo de sobrevivência. Neste capítulo, exploraremos esse método.

No modelo de regressão linear clássico, a relação entre a variável resposta Y e as covariáveis $\mathbf{x}^\top$ é aditiva, ou seja, mudanças nas covariáveis alteram Y de maneira linear. O modelo de regressão linear clássico é expresso como:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + ... + \beta_p X_p + \varepsilon, \tag{3.25}$$

onde ε é a parte estocástica (erro) que segue uma distribuição Normal$(0; \sigma^2)$.

No entanto, em análise de sobrevivência, essa suposição não se sustenta, pois o efeito das covariáveis geralmente acelera ou retarda o tempo de falha, tornando necessária uma abordagem multiplicativa. Este modelo de regressão é chamado de Modelo de *Tempo de Vida Acelerado* (Accelerated Failure Time - AFT).

No modelo AFT, assume-se que o tempo de falha T é afetado por um fator de aceleração exponencial das covariáveis. Esse fator multiplicativo indica se o tempo até o evento será prolongado ou encurtado. Assim, o modelo é definido como:

$$T = \exp\{\mathbf{x}^\top \beta\}\varepsilon = \exp\{\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 ... + \beta_p X_p\}\varepsilon, \tag{3.26}$$

onde ε é um termo de erro multiplicativo que captura a variabilidade não explicada pelas covariáveis. Aplicando a transformação logarítmica em T obtém-se a forma linearizável da Equação 3.26 que aproxima-se da Equação 3.25, de forma que

$$\ln[T] = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 ... + \beta_p X_p + v,$$

onde $v = \ln[\varepsilon]$ segue uma distribuição de valor extremo. Essa escolha para a distribuição dos erros decorre do fato de que os tempos de sobrevivência frequentemente apresentam forte assimetria à direita. Portanto, os erros não podem ser adequadamente representados por uma distribuição normal, sendo mais apropriado assumir distribuições como Log-normal, Weibull ou Exponencial.

Nos modelos AFT, a função de sobrevivência sofre um ajuste devido ao efeito das covariáveis, que podem acelerar ou retardar o tempo de falha. Assim, a função de sobrevivência condicional às covariáveis é expressa como:

$$S(t|\mathbf{x}) = P(T > t/\exp\{\mathbf{x}^\top \beta\}). \tag{3.27}$$

Como o tempo de falha é ajustado pelo fator de aceleração, a função de risco também precisa ser reformulada para incorporar o efeito das covariáveis. A forma geral da função de risco em modelos AFT é dada por:

$$\lambda(t|\mathbf{x}) = \lambda_0(t) g(\mathbf{x}). \tag{3.28}$$

Nesta expressão, $\lambda_0(t)$, representa a função de risco basal, isto é, representa o risco no tempo t quando todas as covariáveis são iguais a zero, ou seja, na ausência de efeitos das covariáveis. Já o termo $g(\mathbf{x}) = \exp\{-\mathbf{x}^\top \beta\}$ age como um fator de ajuste, mensurando o impacto das covariáveis na taxa de falha.

3.5 Censura Intervalar

3.5.1 O Estimador de Turnbull

3.5.2 Estimação de Parâmetros

Referências

Aalen, Odd O. 1978. "Nonparametric Inference for a Family of Counting Processes". *Annals of Statistics* 6 (4): 701–26. https://doi.org/10.1214/aos/1176344247.

Aalen, Odd O., e Søren Johansen. 1978. "An Empirical Transition Matrix for Non-Homogeneous Markov Chains Based on Censored Observations". *Scandinavian Journal of Statistics* 5 (3): 141–50.

Bohoris, G. A. 1994. "Comparison of the Cumulative-Hazard and Kaplan-Meier Estimators of the Survivor Function". *IEEE Transactions on Reliability* 43 (2): 230–32. https://doi.org/10.1109/24.293488.

Breslow, Norman, e John Crowley. 1974. "A Large Sample Study of the Life Table and Product Limit Estimates under Random Censorship". *The Annals of Statistics* 2 (3): 437–53. https://doi.org/10.1214/aos/1176342705.

Bussab, Wilton de Oliveira, e Pedro Alberto Morettin. 2010. *Estatística Básica*. 6ª ed. São Paulo: Saraiva.

Colosimo, Enrico Antonio, e Suely Ruiz Giolo. 2006. *Análise de Sobrevivência Aplicada*. 1º ed. São Paulo, Brasil: Blucher.

Kalbfleisch, John D., e Ross L. Prentice. 1980. *The Statistical Analysis of Failure Time Data*. Wiley Series em Probability e Mathematical Statistics. New York: Wiley.

Kaplan, Edward L., e Paul Meier. 1958. "Nonparametric Estimation from Incomplete Observations". *Journal of the American Statistical Association* 53 (282): 457–81. https://doi.org/10.1080/01621459.1958.10501452.

Klein, John P. 1991. "Small Sample Moments of Some Estimators of the Variance of the Kaplan-Meier and Nelson-Aalen Estimators". *Scandinavian Journal of Statistics* 18 (4): 333–40. https://doi.org/10.2307/4616203.

Lawless, J. F. 1982. *Statistical Models and Methods for Lifetime Data*. Wiley Series em Probability e Statistics. New York: John Wiley & Sons.

Lindsey, Jane C., e Louise M. Ryan. 1998. "Methods for Interval-Censored Data". *Statistics in Medicine* 17 (2): 219–38. https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0258(19980130)17:2%3C219::AID-SIM735%3E3.0.CO;2-D.

Meier, Paul. 1975. "Estimation of a Survival Curve from Incomplete Data". *Journal of the American Statistical Association* 70 (351): 607–10. https://doi.org/10.1080/01621459.1975.10479872.

Nelson, Wayne. 1972. "Theory and Applications of Hazard Plotting for Censored Failure Data". *Technometrics* 14 (4): 945–66. https://doi.org/10.1080/00401706.1972.10488981.

Turnbull, Bruce W. 1974. "Nonparametric Estimation of a Survivorship Function with Doubly Censored Data". *Journal of the American Statistical Association* 69 (345): 169–73. https://doi.org/10.1080/01621459.1974.10480146.