Análise de Sobrevivência

Iniciação Ciêntifica - PIBIC 2024/2025 (UFPA)

Breno Cauã Rodrigues da Silva

2024-01-25

Índice

Prefácio

Este é um projeto desenvolvido...

1 Conceitos Básicos e Exemplos

1.1 Introdução

O objetivo deste capítulo inicial é apresentar alguns *conceitos* e *fundamentos* de 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, até a cura de uma doença ou até a recidiva de uma condição clínica.

Uma questão frequentemente levantada é: por que não utilizar outras técnicas estatísticas? Métodos tradicionais não são adequados 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.

1.2 Tempo de Falha

Na 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. Colosimo e Giolo (2006) apresentam exemplos práticos, como medidas de carga para equipamentos.

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."*

1.3 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."*

1.4 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.

1.5 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).

1.6 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.

1.6.1 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:

$$S(t) = P(T > t), \tag{1.1}$$

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,

$$F(t) = 1 - S(t). \tag{1.2}$$

1.6.2 Função de Taxa de Falha ou de 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:

$$\lambda(t) = \lim_{\Delta t \to 0} \frac{P(t \leq T \leq t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t} \tag{1.3}$$

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.

1.6.3 Função de Taxa de Falha Acumulada

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:

$$\Lambda(t) = \int_0^t \lambda(u) du. \tag{1.4}$$

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.

1.6.4 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,

$$t_m = \int_0^\infty S(t) dt. \tag{1.5}$$

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,

$$\text{vmr}(t) = \frac{\int_0^\infty (u-t) f(u) du}{S(t)} = \frac{\int_0^\infty S(u) du}{S(t)}, \tag{1.6}$$

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

1.7 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:

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

$$\Lambda(t) = \int_0^t \lambda(u) du = -\log S(t)$$

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:

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

e

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

2 Técnicas Não Paramétricas

2.1 Introdução

Este capítulo apresenta as técnicas não-paramétricas utilizadas para a análise de dados de sobrevivência. Essas técnicas são empregadas quando não se faz suposições sobre a forma específica da distribuição dos tempos de falha, sendo particularmente úteis para dados censurados.

2.2 O Estimador de Kaplan-Meier

Proposto por Kaplan e Meier (1958). É um estimador não-paramétrico utilizado para estimar a função de sobrevivência, $S(t)$. 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 uma 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:

$$S(t_j) = (1 - q_1)(1 - q_2)\cdots(1 - q_j), \tag{2.1}$$

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

$$q_j = P(T \in [t_{j-1}, tj) | T \geq t_{j-1}), \tag{2.2}$$

para $j = 1, \cdots, k$.

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

$$\hat{S}_{KM}(t) = \prod_{j\,:\,t_j<t} \left(\frac{n_j - d_j}{n_j}\right) = \prod_{j\,:\,t_j<t} \left(1 - \frac{d_j}{n_j}\right) \tag{2.3}$$

De forma intuitiva, por assim dizer, a Equação 2.3 é proveniente da Equação 2.1, sendo está, uma decomposição de $S(t)$ em termos q_j's. Assim, a Equação 2.3 é justificada se os q_j's forem estimados por d_j/n_j, que em palavras está expresso na Equação 2.2. No artigo original de 1958, Kaplan e Meier provam que a Equação 2.3 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 $[tj, t_{j+1})$, nos tempos $t_{j1}, \cdots, t_{jm_j}$. A probabilidade de falha no tempo t_j é, então,

$$S(t_j) - S(t_j+),$$

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

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

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

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

Com isso, é possível provar que $S(t)$ que maximiza $L(S(\cdot))$ é exatamente a expressão dada pela Equação 2.3.

2.2.1 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) e, no artigo original, Kaplan e Meier (1958) mostram que $\hat{S}_{KM}(t)$ é um EMV para $S(t)$, como já dito.

2.2.2 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 assintótica do estimador de Kaplan-Meier é dada pela Equação 2.4.

$$\hat{Var}[\hat{S}_{KM}(t)] = [\hat{S}_{KM}(t)]^2 \sum_{j\,:\,t_j<t} \frac{d_j}{n_j(n_j - d_j)} \tag{2.4}$$

A expressão dada na Equação 2.4, 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 2.4 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:

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

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 $S(t)$ como, por exemplo, $\hat{U}(t) = \log[-\log(\hat{S}_{KM}(t))]$. Esta transformação foi sugerida por Kalbfleisch e Prentice (1980), tendo sua variância estimada por:

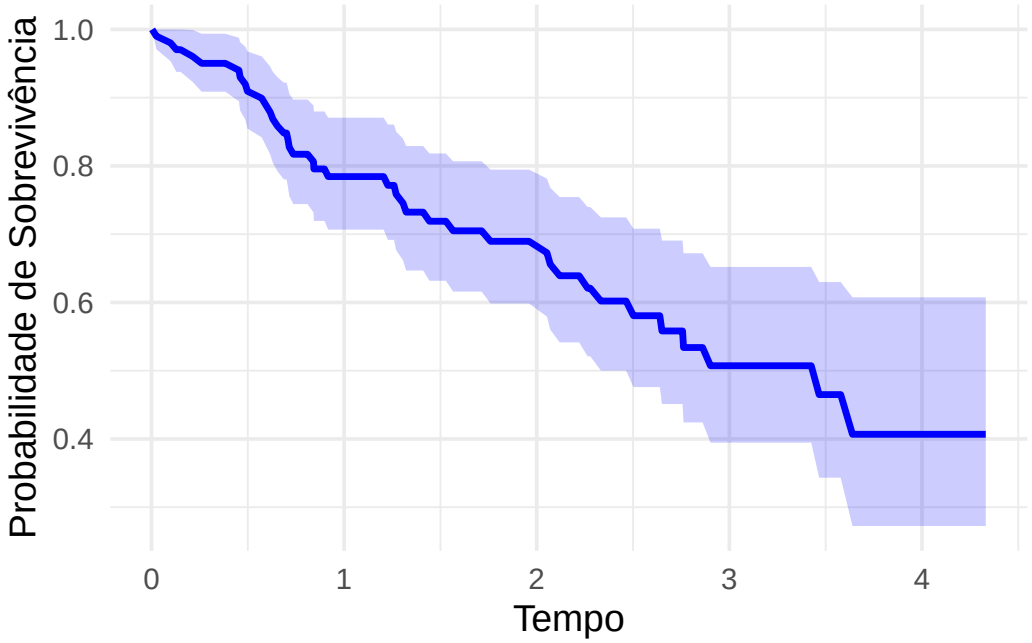
$$\hat{Var}[\hat{U}(t)] = \frac{\sum_{j\,:\,t_j<t} \frac{d_j}{n_j(n_j-d_j)}}{\left[\sum_{j\,:\,t_j<t} \log\left(\frac{n_j - d_j}{n_j}\right)\right]^2} = \frac{\sum_{j\,:\,t_j<t} \frac{d_j}{n_j(n_j-d_j)}}{\left[\log \hat{S}_{KM}(t)\right]^2}$$

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

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

Veja uma aplicação do Estimador de Kaplan-Meier. 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 2.1.

Figura 2.1: Curva de Sobrevivência de Kaplan-Meier com IC de 95%



2.3 Outros Estimadores Não Parâmetricos

O estimador de Kaplan-Meier é, indiscutivelmente, o mais utilizado para estimar $S(t)$ em análises de sobrevivência. Ele é amplamente disponibilizado em diversos pacotes estatísticos e abordado em inúmeros textos de estatística básica. Entretanto, outros dois estimadores de $S(t)$ também possuem relevância significativa na literatura especializada: o estimador de Nelson-Aalen e o estimador da tabela de vida.

O estimador de Nelson-Aalen, mais recente que o de Kaplan-Meier, apresenta propriedades similares às deste último. Já o estimador da tabela de vida possui importância histórica, tendo sido utilizado em informações derivadas de censos demográficos para estimar características associadas ao tempo de vida humano. Este estimador foi inicialmente proposto por

demógrafos e atuários no final do século XIX, sendo empregado principalmente em grandes amostras.

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).

2.3.1 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 1.6.3.

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:

$$\hat{\Lambda}(t) = \sum_{j:t_j<t} \left(\frac{d_j}{n_j}\right), \tag{2.5}$$

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:

$$\hat{Var}(\hat{\Lambda}(t)) = \sum_{j:t_j<t} \left(\frac{d_j}{n_j^2}\right). \tag{2.6}$$

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

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

entretanto, o estimador da Equação 2.6 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:

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

Vale destacar que o estimador de Nelson-Aalen aprenseta, 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.

2.4 Comparação de Curvas de Sobrevivência

Considere um problema na área da saúde em que se deseja comparar dois grupos: um que receberá tratamento com uma determinada droga e outro que será o grupo controle. Estatísticas amplamente utilizadas para esse fim podem ser vistas como generalizações, para dados censurados, de testes não paramétricos bem conhecidos. Entre esses, o teste *logrank* (Mantel 1966) é o mais empregado em análises de sobrevivência. Gehan (1965) propôs uma generalização para a estatística de Wilcoxon. Outras generalizações foram introduzidas por autores como Peto e Peto (1972) e Prentice (1978), enquanto Latta (1981) utilizou simulações de Monte Carlo para comparar diversos testes não-paramétricos.

Nesta seção, será dada ênfase ao teste *logrank*, amplamente utilizado em análises de sobrevivência e particularmente adequado quando a razão entre as funções de risco dos grupos a serem comparados é aproximadamente constante. Ou seja, quando as populações apresentam a propriedade de riscos proporcionais.

A estatística do teste *logrank* baseia-se na diferença entre o número observado de falhas em cada grupo e o número esperado de falhas sob a hipótese nula. Essa abordagem é semelhante à do teste de Mantel e Haenszel (1959), que combina tabelas de contingência. Além disso, o teste *logrank* possui a mesma expressão do teste de escore para o modelo de regressão de Cox, que será apresentado no [...]. Outros testes também serão discutidos nesta seção.

Considere, inicialmente, o teste de igualdade entre duas funções de sobrevivência $S_1(t)$ e $S_2(t)$. Seja $t_1 < t_2 < ... < t_k$ a sequência dos tempos de falha distintos observados na amostra combinada, formada pela união das duas amostras individuais. Suponha que, no tempo t_j, ocorram d_j falhas e que n_j indivíduos estejam sob risco imediatamente antes de t_j na amostra combinada. Nas amostras individuais, as quantidades correspondentes são d_{ij} e n_{ij}, onde $i = 1, 2$ representa o grupo e $j = 1, \cdots, k$ indica o tempo de falha.

No tempo t_j, os dados podem ser organizados em uma tabela de contingência 2×2, onde d_{ij} representa o número de falhas e $n_{ij} - d_{ij}$ o número de sobreviventes em cada grupo i. Essa disposição está ilustrada na Tabela 2.1.

Tabela 2.1: Tabela de contingência gerada no tempo t_j.

	Grupo 1	Grupo 2	
Falha	d_{1j}	d_{2j}	d_j
Não Falha	$n_{1j} - d_{1j}$	$n_{2j} - d_{2j}$	$n_j - d_j$
	n_{1j}	n_{2j}	n_j

Condicionado à ocorrência de falhas e censuras até o tempo t_j (fixando as marginais das colunas) e ao número total de falhas no tempo t_j (fixando as marginais das linhas), a distribuição de d_{2j} é, então, uma hipergeométrica:

$$\frac{\binom{n_{1j}}{d_{1j}}\binom{n_{2j}}{d_{2j}}}{\binom{n_j}{d_j}}.$$

A média de d_{2j} é dada por $w_{2j} = n_{2j}d_j n_j^{-1}$. Isso significa que, na ausência de diferenças entre as duas populações no tempo t_j, o número total de falhas (d_j) pode ser alocado entre as duas amostras proporcionalmente à razão entre o número de indivíduos sob risco em cada amostra e o número total sob risco.

A variância de d_{2j} obtida a partir da distribuição hipergeométrica é:

$$(V_j)_2 = n_{2j}(n_j - n_{2j})d_j(n_j - d_j)n_j^{-2}(n_j - 1)^{-1}.$$

Portanto, a estatística $d_{2j} - w_{2j}$ possui média zero e variância $(V_j)_2$. Se as k tabelas de contingência forem independentes, um teste aproximado para avaliar a igualdade entre as duas funções de sobrevivência pode ser construído com base na seguinte estatística:

$$T = \frac{\left[\sum_{j=1}^{k}(d_{2j} - w_{2j})\right]^2}{\sum_{j=1}^{k}(V_j)_2}, \tag{2.7}$$

que, sob a hipótese nula $H_0 : S_1(t) = S_2(t)$ para todo t no período de acompanhamento, segue aproximadamente uma distribuição qui-quadrado com 1 grau de liberdade para amostras grandes.

Para exemplificar a aplicação do teste de *logrank* em dados reais, utilizou-se o conjunto de dados sobre Leucemia Pediátrica, disponível no Apêndice (A) do livro *Análise de Sobrevivência Aplicada* de Colosimo e Giolo (2006). Esses mesmos dados foram usados para gerar a Figura 2.1. O objetivo do teste realizado foi avaliar se as curvas de sobrevivência das categorias da covariável `r6` são iguais, com as seguintes hipóteses:

$$\begin{cases} H_0 : \text{As curvas de sobrevivência dos grupos são iguais ao longo do tempo} \\ H_1 : \text{As curvas de sobrevivência dos grupos são diferentes ao longo do tempo.} \end{cases}$$

Veja a saída resultante do teste realizado no software R:

```
Call:
survdiff(formula = Surv(tempos, cens) ~ grupo, data = df, rho = 0)

                      N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
grupo=Category One   95       34    37.16     0.269      5.73
grupo=Category Zero   8        5     1.84     5.429      5.73

 Chisq= 5.7  on 1 degrees of freedom, p= 0.02
```

Ao fixar o nível de significância em 5% ($\alpha = 0,05$), rejeitamos a hipótese nula. Essa conclusão baseia-se no valor p (probabilidade de significância) obtido no teste, calculado como $p - valor = 0.0166441$. Como o $p - valor < \alpha$, rejeita-se H_0. Assim, conclui-se que as curvas de sobrevivência dos grupos são diferentes ao longo do tempo, ao nível de significância de 5%.

A generalização do teste *logrank* para a comparação de $r > 2$ funções de sobrevivência, $S_1(t), S_2(t), \ldots, S_r(t)$, é direta. Utilizando a mesma notação anterior, o índice i varia agora de 1 a r. Assim, os dados podem ser organizados em uma tabela de contingência $2 \times r$, onde cada coluna i contém d_{ij} falhas e $n_{ij} - d_{ij}$ sobreviventes. Dessa forma, a Tabela 2.1 seria estendida para ter r colunas em vez de apenas duas.

Condicionada à experiência de falha e censura até o tempo t_j e ao número total de falhas no tempo t_j, a distribuição conjunta de $d_{2j}, \ldots, d_{rj}$ segue uma hipergeométrica multivariada, dada por:

$$\frac{\prod_{i=1}^{r} \binom{n_{ij}}{d_{ij}}}{\binom{n_j}{d_j}}.$$

A média de d_{ij} é $w_{ij} = n_{ij} d_j n_j^{-1}$, bem como a variância de d_{ij} e a covariância de d_{ij} e d_{lj} são, respectivamente,

$$(V_j)_{ii} = n_{ij}(n_j - n_{ij}) d_j (n_j - d_j) n_j^{-2} (n_j - 1)^{-1}$$

e

$$(V_j)_{il} = -n_{ij} n_{lj} d_j (n_j - d_j) n_j^{-2} (n_j - 1)^{-1}.$$

A estatística $v_j' = (d_{2j} - w_{2j}, \ldots, d_{rj} - w_{rj})$ possui média zero e matriz de variância-covariância V_j, com dimensão $r - 1$. A matriz V_j contém os termos $(V_j)ii$ na diagonal principal e $(V_j)_{il}$, $i, l = 2, \ldots, r$, fora da diagonal principal.

A estatística v, que agrega as contribuições de todos os tempos distintos de falha, é definida como:

$$v = \sum_{j=1}^{k} v_j,$$

onde v é um vetor de dimensão $(r-1) \times 1$, cujos elementos correspondem às diferenças entre os totais observados e esperados de falhas.

Considerando, novamente, a independência das k tabelas de contingência, a variância de v é dada por $V = V_1 + ... + V_k$. Um teste aproximado para a igualdade das r funções de sobrevivência pode ser baseado na estatística:

$$T = v' V^{-1} v, \tag{2.8}$$

que, sob a hipótese nula H_0 (igualdade das curvas de sobrevivência), segue uma distribuição qui-quadrado com $r-1$ graus de liberdade para amostras grandes. Os graus de liberdade são $r-1$ em vez de r, pois os elementos de v somam zero.

Uma aplicação para a comparação de r curvas de sobrevivência [...].

```
Código em R a ser preenchido
```

2.4.1 Outros Testes

[...]

3 Técnicas Paramétricas - Modelos Probabilísticos

3.1 Introdução

No capítulo anterior, foi apresentada uma abordagem não paramétrica para a análise de dados de sobrevivência, na qual a estimação é realizada sem assumir uma distribuição de probabilidade específica para o tempo de sobrevivência.

Os estimadores não paramétricos são derivados diretamente do conjunto de dados, pressupondo que o mecanismo gerador das informações opera de maneira distinta em diferentes momentos no tempo, funcionando de forma quase independente. Assim, conclui-se que a abordagem não paramétrica possui tantos parâmetros quanto intervalos de tempo considerados. Contudo, ao incluir covariáveis, o modelo de Kaplan-Meier não permite estimar diretamente o "efeito" dessas covariáveis, limitando-se a comparar e testar a igualdade entre diferentes curvas de sobrevivência.

Por outro lado, nos modelos de regressão tradicionais, como os modelos *linear*, *Poisson* ou *logístico*, a escolha de uma distribuição de probabilidade para a variável resposta Y e de uma função para a relação entre Y e as covariáveis $x_1, x_2, \ldots, x_p$ é essencial para identificar o modelo. Ao aplicar esse conceito na análise de sobrevivência, o tempo até a ocorrência de um evento de interesse é tratado como a variável resposta.

Nesse contexto, este capítulo introduz uma abordagem paramétrica para estimar as funções básicas de sobrevivência. Assume-se que a distribuição de probabilidade do tempo de ocorrência do evento é conhecida, permitindo a estimação dos parâmetros associados ao modelo de forma mais estruturada e eficiente.

3.2 Distribuições do Tempo de Sobrevivência

Seja T uma variável aleatória que representa o "tempo de sobrevivência". Qual seria a distribuição de probabilidade mais adequada para representá-la?

Uma característica fundamental da variável aleatória T é que ela é contínua e não negativa. Com base nessa propriedade, é possível eliminar algumas distribuições como candidatas adequadas para modelar T. Por exemplo, a distribuição normal não é apropriada, pois admite

valores negativos, o que contradiz a natureza do tempo de sobrevivência. Além disso, os tempos de sobrevivência frequentemente apresentam uma forte assimetria à direita, reforçando a inadequação da distribuição normal para esse contexto.

3.2.1 Distribuição Exponencial

Se $T \sim Exp(\alpha)$, a sua função densidade de probabilidade é expressa da seguinte forma:

$$f(t) = \alpha \exp\{-\alpha t\},\ t \geq 0 \text{ e } \alpha > 0. \tag{3.1}$$

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

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

Assim definimos, formalmente, a função de sobrevivência como:

$$S(t) = \exp\{-\alpha t\}. \tag{3.2}$$

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 de sobrevivência:

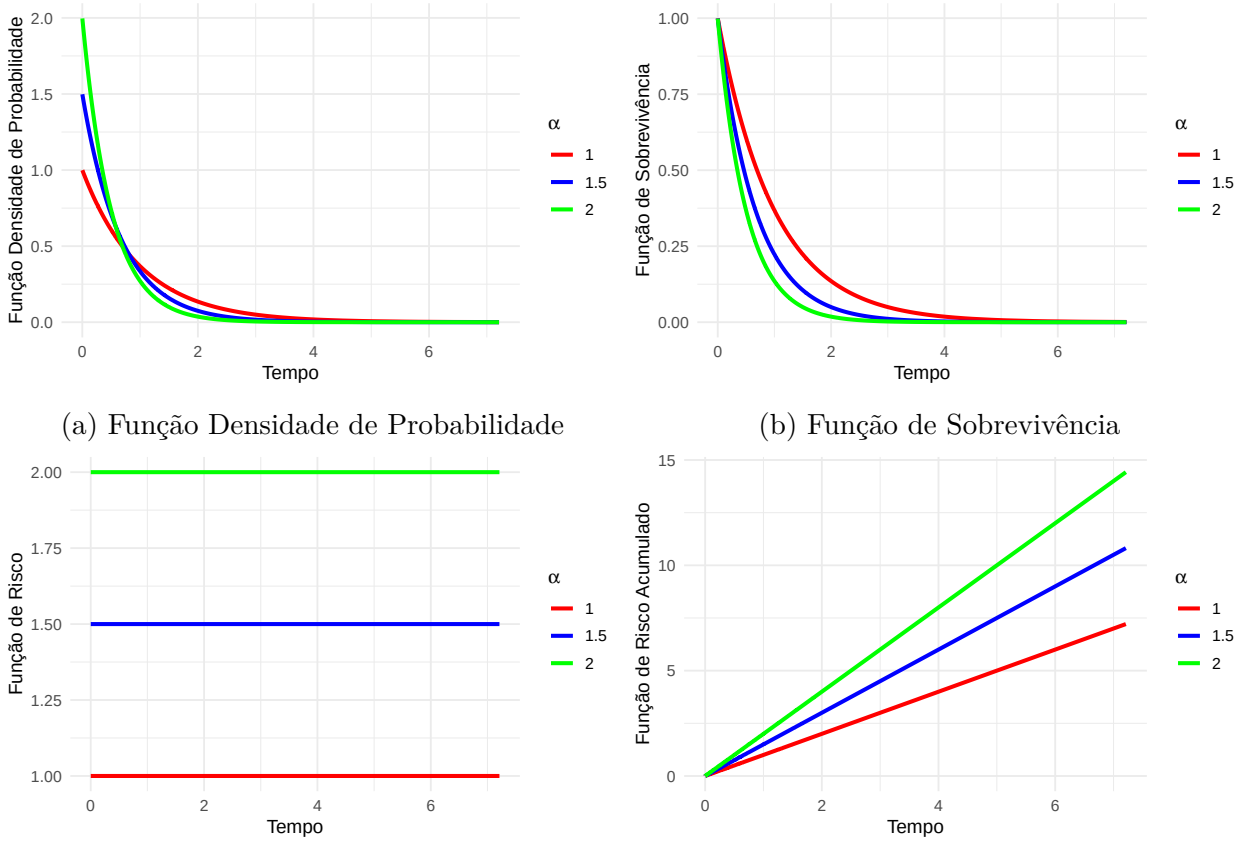
$$\lambda(t) = \frac{f(t)}{S(t)} = \frac{\alpha \exp\{-\alpha t\}}{\exp\{-\alpha t\}} = \alpha = \text{constante}. \tag{3.3}$$

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

$$\Lambda(t) = -\ln[S(t)] = -\ln[\exp\{-\alpha t\}] = -(-\alpha t) = \alpha t \tag{3.4}$$

Veja, a seguir, a Figura 3.1 que mostra as curvas de densidade de probabilidade, de sobrevivência, risco e risco acumulado para diferentes valores do parâmetro α.

Figura 3.1: Funções Densidade de Probabilidade, Sobrevivência, Risco e Risco Acumulado segundo uma Distribuição Exponencial para diferentes valores do parâmetro de taxa.



(a) Função Densidade de Probabilidade

(b) Função de Sobrevivência

(c) Função de Risco

(d) Função de Risco Acumulado

3.2.1.1 Algumas considerações

Note que, quanto maior o valor de α (risco), mais abruptamente a função de sobrevivência $S(t)$ decresce, e maior é a inclinação da função de risco acumulado.

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.

Por exemplo, considere um estudo sobre câncer, em que o tempo até o evento de interesse é definido como o período até a morte ou a cura do paciente. Para aplicar a distribuição exponencial nesse contexto, seria necessário assumir que o tempo desde o diagnóstico da doença não afeta a probabilidade de ocorrência do evento. Essa suposição é delicada, pois o próprio passar do tempo afeta naturalmente a probabilidade de sobrevivência, o risco e o risco acumulado, entre outros fatores. Isso pode ocorrer por causas naturais, como o envelhecimento,

que aumenta o risco com o avanço da idade. Essa característica da distribuição exponencial é conhecida como falta de memória, o que significa que o risco futuro é independente do tempo já decorrido.

Quando $\alpha = 1$, a distribuição é denominada exponencial padrão. 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 risco (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:

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

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

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,

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

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.

3.2.2 Distribuição Weibull

Na maioria dos casos de análise de sobrevivência 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, ou seja, $T \sim Weibull(\gamma, \alpha)$, sua função densidade de probabilidade é dada por:

$$f(t) = \frac{\gamma}{\alpha^{\gamma}} t^{\gamma-1} \exp\left\{-\left(\frac{t}{\alpha}\right)^{\gamma}\right\}. \tag{3.5}$$

A partir da Equação 3.5 é possível chegar a função de sobrevivência da distribuição Weibull sendo está função definida como:

$$S(t) = \exp\left\{-\left(\frac{t}{\alpha}\right)^{\gamma}\right\}, \tag{3.6}$$

onde $t \geq 0$, α o parâmetro escala (ou taxa) e γ parâmetro de forma. Ambos os parâmetros sempre positivos.

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

$$\lambda(t) = \frac{f(t)}{S(t)} = \frac{\gamma}{\alpha^{\gamma}} t^{\gamma-1} \tag{3.7}$$

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

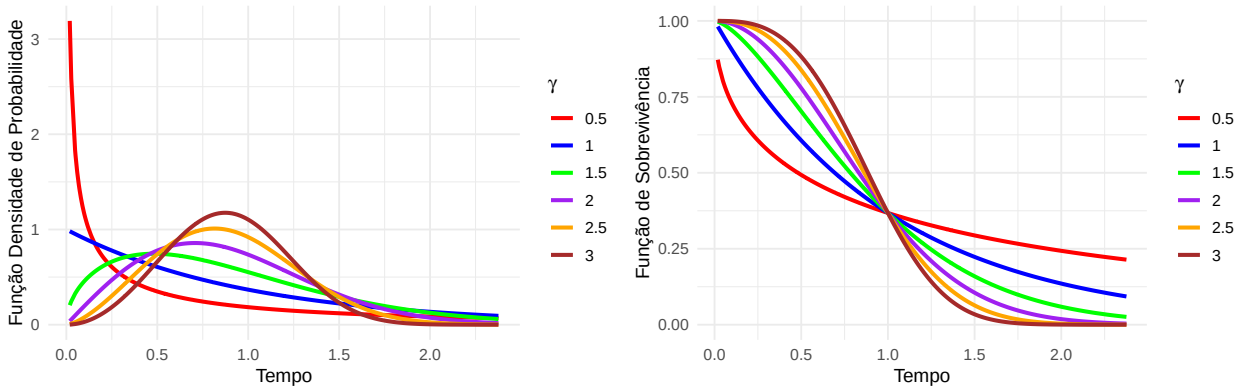
$$\Lambda(t) = -\ln[S(t)] = -\ln\left[\exp\left\{-\left(\frac{t}{\alpha}\right)^{\gamma}\right\}\right] = \left(\frac{t}{\alpha}\right)^{\gamma}. \tag{3.8}$$

Note que, o parâmetro γ determina a forma função de 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.

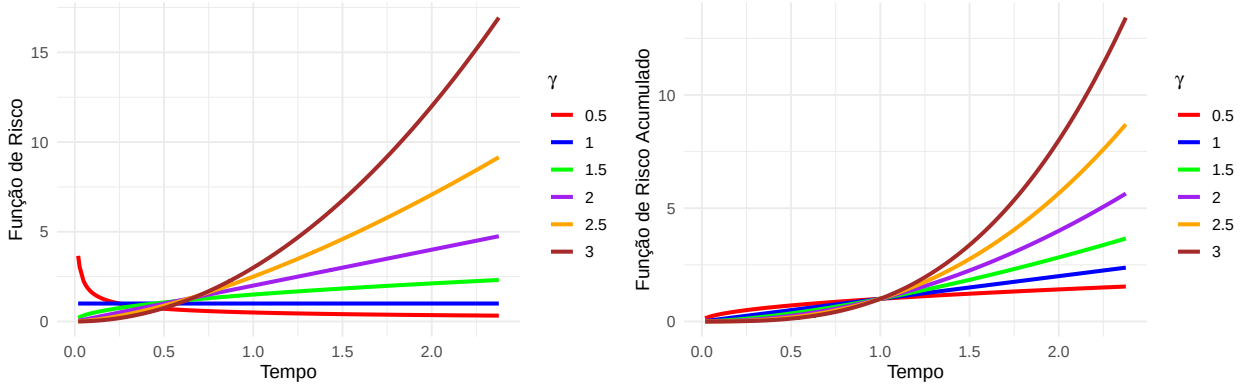
Veja, a seguir, a Figura 3.2 que mostra as curvas de densidade, sobrevivência, risco e risco acumulado para diferentes valores do parâmetro de forma γ e o de escala $\alpha = 1$.

Figura 3.2: Funções Densidade de Probabilidade, Sobrevivência, Risco e Risco Acumulado segundo uma Distribuição Weibull para diferentes valores do parâmetro de forma.



(a) Função Densidade de Probabilidade

(b) Função de Sobrevivência



(c) Função de Risco

(d) Função de Risco Acumulado

3.2.2.1 Algumas considerações

É incluso a função gama na média e variância da distribuição Weibull, assim,

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

e

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

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:

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

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

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

3.2.3 Distribuição Log-normal

Uma outra possibilidade para modelar o tempo de sobrevivência é a *distribuição Log-normal*. Dizer que $T \sim Normal(\mu, \sigma^2)$ implica em dizer que $\ln(T) \sim Log - normal(\mu, \sigma^2)$ em que μ é a média do logaritmo do tempo de falha e σ^2 sua variância. Pode-se fazer uso desta relação para modelar o tempo de sobrevivência conforme uma distribuição normal, desde que, se aplique o logaritmo aos dados observados. A função densidade para tal distribuição é dada por:

$$f(t) = \frac{1}{t\sigma\sqrt{2\pi}} \exp\left\{-\frac{1}{2}\left(\frac{\ln(t) - \mu}{\sigma}\right)^2\right\}. \tag{3.9}$$

Assim, quando o tempo de sobrevivência segue uma distribuição log-normal, sua função de sobrevivência e as demais não tem uma forma análiticа explícita, desde modo, deve-se fazer uso das relações entre as funções para se obter a função taxa de falha e taxa de falha acumulada. Desta forma, essas funções são expressas, respectivamente, por:

$$S(t) = \Phi\left(\frac{-\ln(t) + \mu}{\sigma}\right), \tag{3.10}$$

$$\lambda(t) = \frac{f(t)}{S(t)}$$

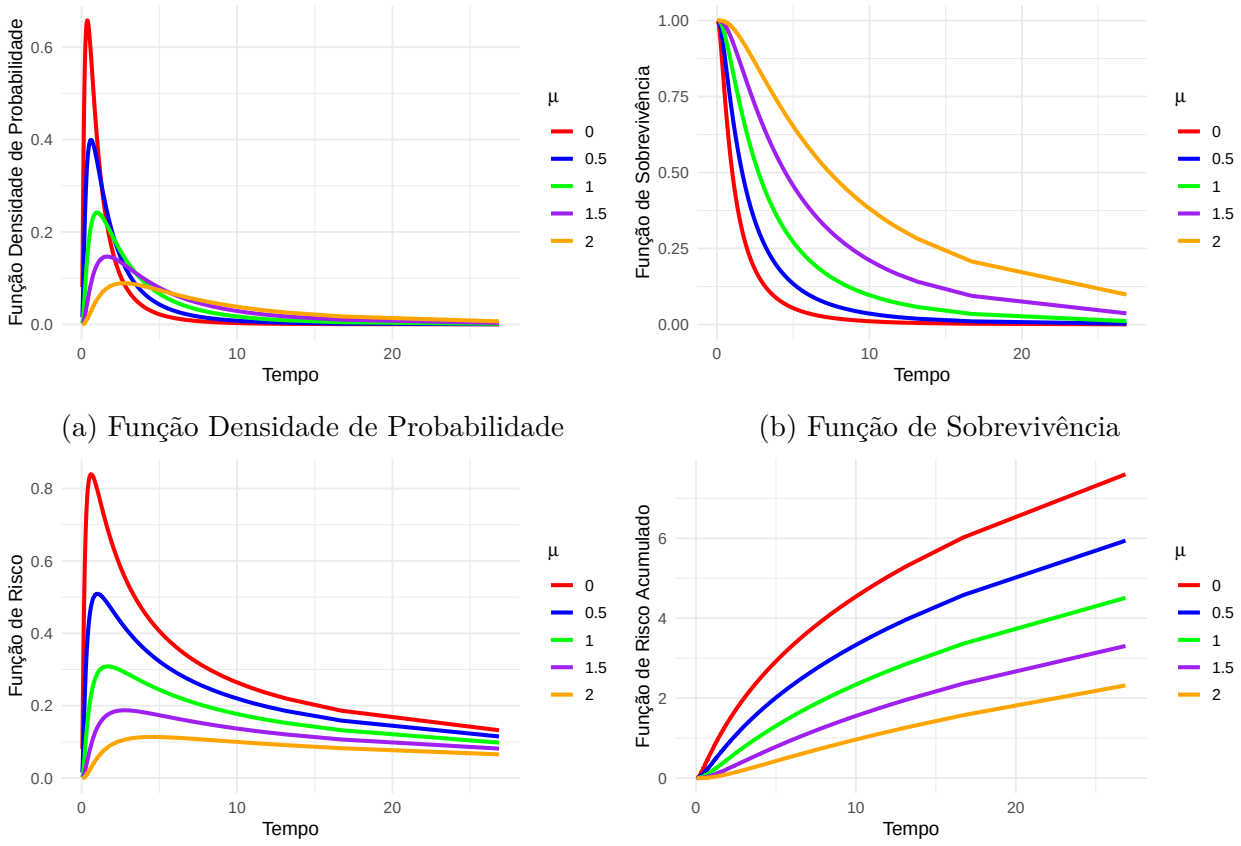
e

$$\Lambda(t) = -\ln[S(t)]$$

em que $\Phi(\cdot)$ é a função de distribuição acumulada da normal padrão.

Veja a Figura 3.3 que 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 $\sigma = 1$.

Figura 3.3: Funções Densidade de Probabilidade, Sobrevivência, Risco e Risco Acumulado segundo uma Distribuição Log-normal para diferentes valores do parâmetro de média.



(a) Função Densidade de Probabilidade

(b) Função de Sobrevivência

(c) Função de Risco

(d) Função de Risco Acumulado

3.2.3.1 Algumas considerações

A média e a variância da distribuição log-normal são, respectivamente, dadas por:

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

e

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

3.3 Estimação de Parâmetros

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.

3.3.1 Método de Máxima Verossimilhança

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 observada ter sido observada (Bussab e Morettin 2010).

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, $i = 1, 2, \dots, n$. 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 verossimilhança é insuficiente, pois os dados frequentemente apresentam **censura**, o que implica que o tempo de falha pode ser apenas parcialmente observado.

Para lidar com essa característica, utiliza-se a variável indicadora δ_i, apresentada na Seção 1.5, que identifica se o i-ésimo tempo é um tempo de falha 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 falha, 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 $S(t_i)$.

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

$$L(\theta) = \prod_{i=1}^{n} \left[f(t_i, \theta)\right]^{\delta_i} \left[S(t_i, \theta)\right]^{1-\delta_i}. \tag{3.11}$$

Para encontrar o valor de θ que maximiza $L(\theta)$, utiliza-se a derivada do logaritmo da verossimilhança, igualando-a 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, $L(\theta)$.

3.3.2 Aplicações no Caso de Não Haver Censura

Nesta seção, será demonstrado como determinar o estimador ou os estimadores de máxima verossimilhança para os parâmetros das distribuições discutidas.

3.3.2.1 Distribuição Exponencial

Considere a distribuição exponencial conforme descrita na Seção 3.2.1. O **Estimador de Máxima Verossimilhança (EMV)** do parâmetro α pode ser obtido seguindo os passos descritos a seguir:

1. Definir a Função de Verossimilhança $L(\alpha)$:

$$\begin{aligned} L(\alpha) &= \prod_{i=1}^{n} [\alpha \exp\{-\alpha t_i\}]^{\delta_i} [\exp\{-\alpha t_i\}]^{1-\delta_i} \\ &= \prod_{i=1}^{n} \alpha^{\delta_i} \exp\{-\alpha t_i\}. \end{aligned}$$

2. Tomar o logaritmo da função verossimilhança $\ln[L(\alpha)]$:

$$\begin{aligned} \ln[L(\alpha)] &= \sum_{i=1}^{n} \ln\left[\alpha^{\delta_i} \exp\{-\alpha t_i\}\right] = \sum_{i=1}^{n} \ln\left[\alpha^{\delta_i}\right] + \sum_{i=1}^{n} \ln\left[\exp\{-\alpha t_i\}\right] \\ &= \sum_{i=1}^{n} \delta_i \ln[\alpha] + \sum_{i=1}^{n} -\alpha t_i = \ln[\alpha] \sum_{i=1}^{n} \delta_i - \alpha \sum_{i=1}^{n} t_i. \end{aligned}$$

3. Derivar a função do log da verossimilhança $\dfrac{\partial \ln L(\theta)}{\partial \theta} = 0$:

$$\frac{\partial \ln L(\theta)}{\partial \theta} = \frac{1}{\alpha}\sum_{i=1}^{n}\delta_i - \sum_{i=1}^{n} t_i.$$

4. Igualar a derivada a zero e resolver para α:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \ln L(\theta)}{\partial \theta} &= 0 \\ \frac{1}{\hat{\alpha}}\sum_{i=1}^{n}\delta_i - \sum_{i=1}^{n} t_i &= 0 \\ \hat{\alpha} &= \frac{\sum_{i=1}^{n}\delta_i}{\sum_{i=1}^{n} t_i} \end{aligned}$$

Note que, para o caso em que não se tem censura o numerador, $\sum_{i=1}^{n}\delta_i$, equivale ao tamanho da amostra n. Logo, o EMV para α no caso de não haver censura nos dados é:

$$\hat{\alpha} = \frac{n}{\sum_{i=1}^{n} t_i}$$

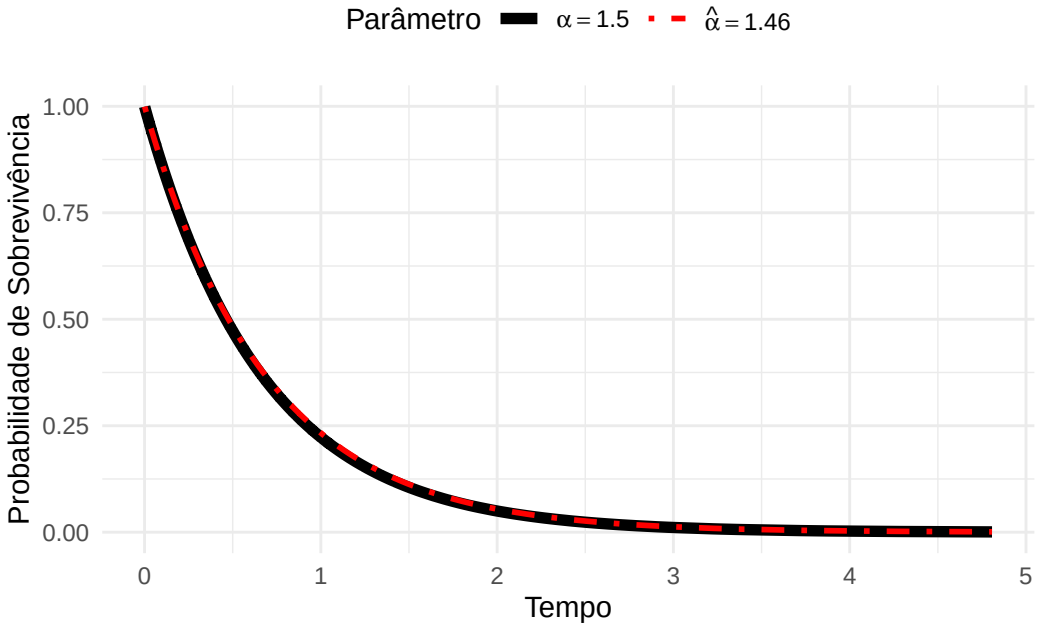
Simulou-se uma amostra proveniente de uma distribuição exponencial e, a partir dessa amostra, obteve-se a estimativa de máxima verossimilhança (EMV) para o parâmetro α. Veja a Tabela 3.1, que apresenta as dez primeiras observações e suas respectivas funções de sobrevivência real e estimada.

Tabela 3.1: Comparação da dez primeiras observações entre o valor Real e Estimado da Função de Sobrevivência.

Tempo	$S(t)$	$\hat{S}(t)$
0.0006	0.9992	0.9992
0.0009	0.9987	0.9987
0.0029	0.9956	0.9958
0.0031	0.9954	0.9955
0.0032	0.9952	0.9953
0.0038	0.9944	0.9946
0.0039	0.9942	0.9944
0.0042	0.9937	0.9938
0.0053	0.9921	0.9924
0.0060	0.9910	0.9913

O valor verdadeiro do parâmetro é $\alpha = 1.5$. A estimativa de máxima verossimilhança obtida foi $\hat{\alpha} = 1.46$. Na Figura 3.4, comparamos graficamente as duas curvas de sobrevivência, ilustrando o valor real do parâmetro α e sua estimativa $\hat{\alpha}$.

Figura 3.4: Comparação do verdadeiro valor do parâmetro α com sua estimativa de máxima verossimilhança.



3.3.2.2 Distribuição Weibull

Para a distribuição Weibull, apresentada na Seção 3.2.2, não há uma forma analítica para as estimativas de máxima verossimilhança dos parâmetros γ (forma) e α (escala). Assim, a obtenção dessas estimativas 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 estatísticos. No ajuste de distribuições, como a Weibull no contexto de análise de sobrevivência, o método busca maximizar a função de verossimilhança resolvendo o sistema de equações derivado das condições de otimalidade (gradiente nulo).

A fórmula iterativa é:

$$\theta_{n+1} = \theta_n - \mathbf{H}^{-1}(\theta_n)\nabla L(\theta_n),$$

onde:

- θ_n é o vetor de parâmetros estimados na iteração n;
- $L(\theta)$ é a função log-verossimilhança;
- $\nabla L(\theta)$ é o vetor gradiente, contendo as derivadas parciais de $L(\theta)$ em relação aos parâmetros;
- $\mathbf{H}(\theta)$ é a matriz Hessiana, composta pelas segundas derivadas de $L(\theta)$.

Vantagens no ajuste de distribuições:

- **Eficiência**: O método apresenta convergência rápida quando o ponto inicial θ_0 está próximo dos valores reais dos parâmetros.
- **Flexibilidade**: Pode ser aplicado a diversos modelos probabilísticos, incluindo a Weibull, que é amplamente utilizada para modelar tempos de vida e dados de sobrevivência.

Cuidados na aplicação:

- **Convergência**: 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.
- **Cálculo da Hessiana**: O cálculo da matriz Hessiana pode ser computacionalmente custoso, especialmente em distribuições com maior complexidade.

No caso da distribuição Weibull, a aplicação do método Newton-Raphson requer o cálculo das derivadas em relação aos parâmetros γ e α, permitindo ajustar o modelo aos dados observados de tempos de sobrevivência de forma precisa e eficiente.

O Método Iterativo de Newton-Raphson pode ser implementado de duas formas principais:

1. **Construção Algorítmica Manual:** Consiste na definição e cálculo explícito das funções necessárias, como a função de verossimilhança, o gradiente e a Hessiana.
2. **Uso da Função `optim` no R:** Esta função automatiza o processo de otimização e oferece uma implementação flexível e eficiente.

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).

A seguir, será apresentada a construção do algoritmo passo a passo. Começa-se definindo a função de verossimilhança para a distribuição Weibull, que pode ser obtida a partir da Equação 3.11 substituindo a função densidade e a função de sobrevivência específicas da distribuição Weibull. Assim:

$$\begin{aligned} L(\gamma,\alpha) &= \prod_{i=1}^{n}\left[\frac{\gamma}{\alpha^{\gamma}}t_i^{\gamma-1}\exp\left\{-\left(\frac{t_i}{\alpha}\right)^{\gamma}\right\}\right]^{\delta_i}\left[\exp\left\{-\left(\frac{t_i}{\alpha}\right)^{\gamma}\right\}\right]^{1-\delta_i} \\ &= \prod_{i=1}^{n}\left[\frac{\gamma}{\alpha^{\gamma}}t_i^{\gamma-1}\right]^{\delta_i}\exp\left\{-\left(\frac{t_i}{\alpha}\right)^{\gamma}\right\}. \end{aligned}$$

Toma-se o logaritmo de $L(\gamma,\alpha)$, logo:

$$\begin{aligned} \ln[L(\gamma,\alpha)] &= \sum_{i=1}^{n}\delta_i\ln[\gamma] - \sum_{i=1}^{n}\delta_i\gamma\ln[\alpha] + \sum_{i=1}^{n}\delta_i(\gamma-1)\ln[t_i] + \sum_{i=1}^{n}-(\alpha^{-1}t_i)^{\gamma} \\ &= \ln[\gamma]\sum_{i=1}^{n}\delta_i - \gamma\ln[\alpha]\sum_{i=1}^{n}\delta_i + (\gamma-1)\sum_{i=1}^{n}\delta_i\ln[t_i] + \sum_{i=1}^{n}-(\alpha^{-1}t_i)^{\gamma}. \end{aligned}$$

Agora, aplica-se as derivadas de primeira ordem em relação a γ e α.

$$\frac{\partial \ln[L(\gamma,\alpha)]}{\partial \gamma} = \frac{1}{\gamma}\sum_{i=1}^{n}\delta_i - \ln[\alpha]\sum_{i=1}^{n}\delta_i + \sum_{i=1}^{n}\delta_i \ln[t_i] - \sum_{i=1}^{n}(\alpha^{-1}t_i)^{\gamma}\ln[\alpha^{-1}t_i]$$

$$\frac{\partial \ln[L(\gamma,\alpha)]}{\partial \alpha} = -\frac{\gamma}{\alpha}\sum_{i=1}^{n}\delta_i + \gamma\alpha^{-\gamma-1}\sum_{i=1}^{n}t_i^{\gamma}$$

Toma-se agora as derivadas de segunda ordem.

$$\frac{\partial^2 \ln[L(\gamma,\alpha)]}{\partial \gamma^2} = -\frac{1}{\gamma^2}\sum_{i=1}^{n}\delta_i - \sum_{i=1}^{n}(\alpha^{-1}t_i)^{\gamma}(\ln[\alpha^{-1}t_i])^2$$

$$\frac{\partial^2 \ln[L(\gamma,\alpha)]}{\partial \alpha^2} = -\frac{\gamma}{\alpha^2}\sum_{i=1}^{n}\delta_i - \gamma(\gamma+1)\alpha^{-\gamma-2}\sum_{i=1}^{n}t_i^{\gamma}$$

$$\frac{\partial^2 \ln[L(\gamma,\alpha)]}{\partial \gamma \partial \alpha} = \frac{\partial^2 \ln[L(\gamma,\alpha)]}{\partial \alpha \partial \gamma} = -\frac{1}{\alpha}\sum_{i=1}^{n}\delta_i + \alpha^{-\gamma-1}\sum_{i=1}^{n}t_i^{\gamma}\left(\gamma\ln\left[\frac{t_i}{\alpha}\right]+1\right)$$

Com todas as derivadas definidas, pode-se construir o algoritmo iterativo de Newton-Raphson. Veja a saída obtida à implementação do algoritmo de Newton-Raphson escrito pelo autor.

```
Número de Iterações Necessárias: 46

Estimativa para o parâmetro de forma: 2.015515

Estimativa para o parâmetro de forma: 1.507206
```

O mesmo resultado, ou bem próximo, pode ser obtido de uma forma mais direta por meio do uso da função `optim` para otimização. Veja a saída obtida de tal função.

```
O método convergiu? TRUE

Estimativa para o parâmetro de forma: 2.015526

Estimativa para o parâmetro de escala: 1.507207
```

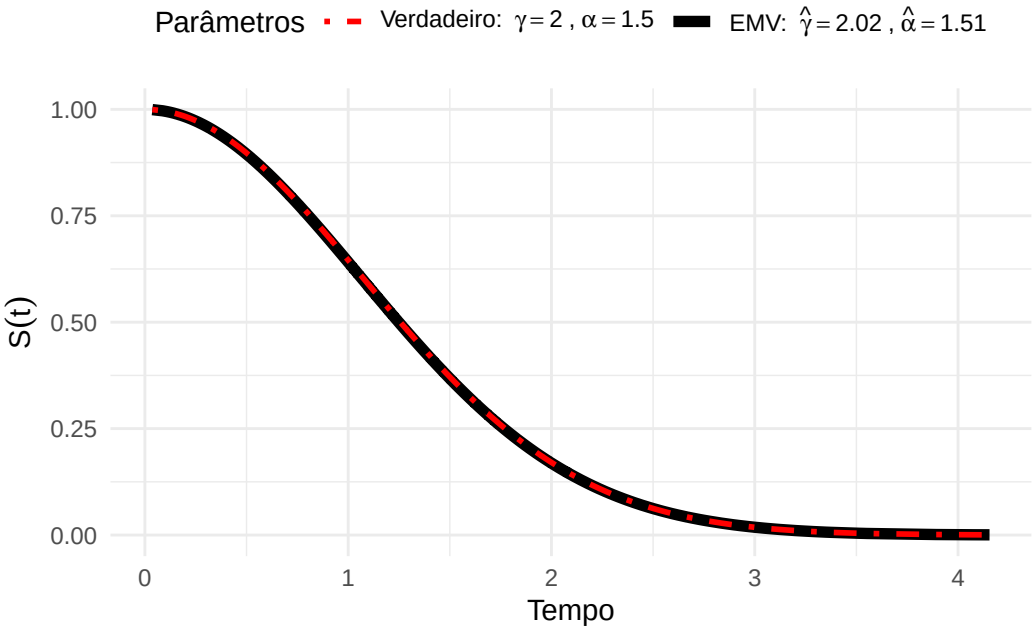
Assim como na distribuição exponencial, será feita uma comparação entre o real e estimado. Veja a Tabela 3.2 que mostra as dez primeiras observações e suas respectivas funções de sobrevivência, sobrevivência real e sobrevivência estimada.

Tabela 3.2: Real e Estimado para as Funções de Sobrevivência da Distribuição Weibull

Tempo	$S(t)$	$\hat{S}(t)$
0.0006	0.9992	0.9992
0.0009	0.9987	0.9987
0.0029	0.9956	0.9958
0.0031	0.9954	0.9955
0.0032	0.9952	0.9953
0.0038	0.9944	0.9946
0.0039	0.9942	0.9944
0.0042	0.9937	0.9938
0.0053	0.9921	0.9924
0.0060	0.9910	0.9913

Temos também a comparação dessas duas curvas de sobrevivência, ilustradas na Figura 3.5.

Figura 3.5: Comparação do verdadeiro valor dos parâmetros γ e α com suas estimativas de máxima verossimilhança.



3.3.3 Aplicação caso haja Censura

Amostras aleatórias foram geradas simultaneamente a partir das distribuições Weibull e Exponencial, com o objetivo de modelar tempos de falha e censura, respectivamente. Para cada unidade amostral, o tempo observado foi definido como a menor realização entre as duas distribuições, ou seja:

$$t_i = min(T_i, C_i),$$

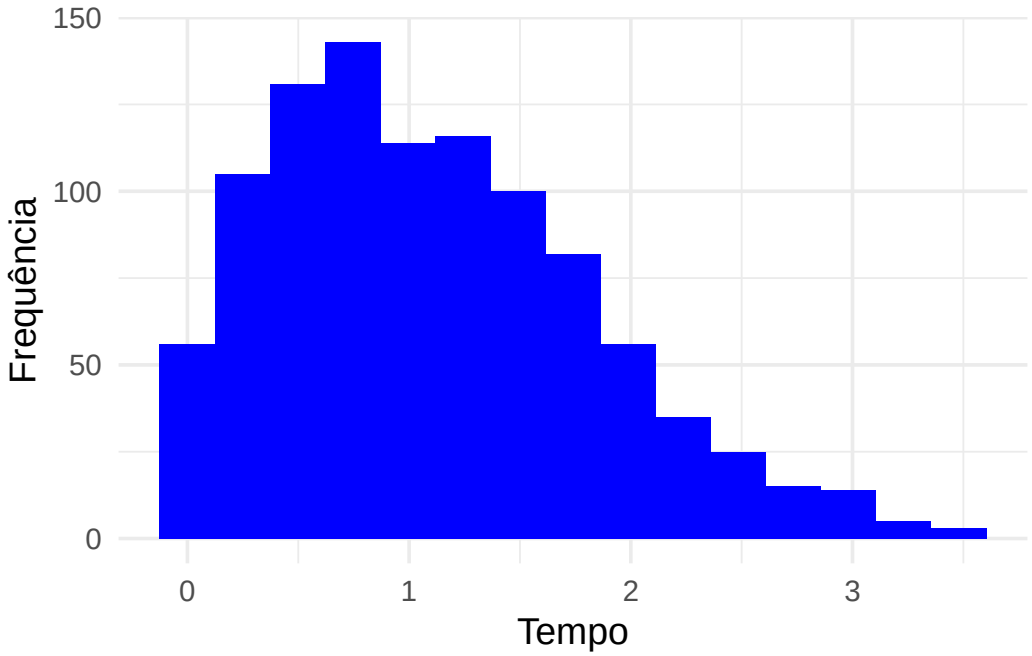
onde

- $T \sim Weibull(\gamma, \alpha)$ representa o tempo real de falha, assumindo uma distribuição Weibull parametrizada por forma ($\gamma = 2$) e escala ($\alpha = 1.5$);
- $C \sim Exp(\alpha)$ corresponde ao tempo de censura, assumindo uma distribuição Exponencial com parâmetro de taxa $\alpha = 1$.

A censura ocorre quando o tempo de observação não corresponde ao tempo real de falha, ou seja, quando $C_i < T_i$. Nesse caso, o evento de interesse não foi completamente observado, sendo conhecido apenas que o verdadeiro tempo de falha excede o valor registrado. Essa característica, fundamental na análise de sobrevivência, requer métodos estatísticos específicos para garantir inferências adequadas a partir de dados censurados.

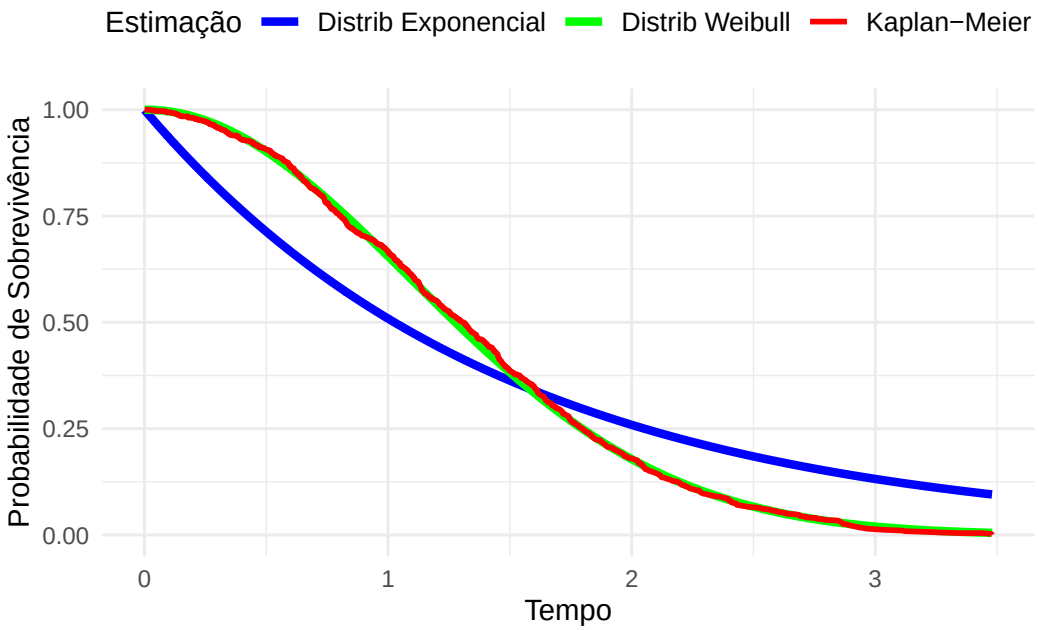
Foram simulados 1000 tempos de falha, dentre eles, 250 são tempos de falha censurados. Deixa-se uma sugestão de variar essa proporção e avaliar a qualidade das estimativas. De posse dos dados simulados, gerou-se a Figura 3.6.

Figura 3.6: Histograma dos dados simulados.



Estimou-se a curva de sobrevivência pelo estimador de Kaplan-Meier, segundo uma distribuição exponencial e segundo uma distribuição Weibull. A Figura 3.7 mostra a comparação dessas estimativas.

Figura 3.7: Comparação das curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier, Distribuição Exponencial e Distribuição Weibull.



[...]

Referêcias

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*. 1.ª ed. São Paulo, Brasil: Blucher.

Gehan, Edmund A. 1965. «A Generalized Wilcoxon Test for Comparing Arbitrarily Singly-Censored Samples». *Biometrika* 52 (1-2): 203–24. https://doi.org/10.2307/2333825.

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.

Latta, Robert B. 1981. «A Monte Carlo Study of Some Two-Sample Rank Tests with Censored Data». *Journal of the American Statistical Association* 76 (375): 713–19. https://doi.org/10.2307/2287572.

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.

Mantel, Nathan. 1966. «Evaluation of Survival Data and Two New Rank Order Statistics Arising in Its Consideration». *Cancer Chemotherapy Reports* 50 (3): 163–70.

Mantel, Nathan, e William Haenszel. 1959. «Statistical Aspects of the Analysis of Data from Retrospective Studies of Disease». *Journal of the National Cancer Institute* 22 (4):

719–48.
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.
Peto, Richard, e Julian Peto. 1972. «Asymptotically Efficient Rank Invariant Test Procedures». *Journal of the Royal Statistical Society: Series A (General)* 135 (2): 185–98. https://doi.org/10.2307/2344317.
Prentice, Ross L. 1978. «Linear Rank Tests with Right Censored Data». *Biometrika* 65 (1): 167–79. https://doi.org/10.2307/2335206.
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.