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* *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 é impreciso, considera-se que ele pertence a um intervalo , conhecido como **sobrevivência intervalar**. Casos especiais incluem tempos de falha exatos, em que , sendo para censura à direita e 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 . O -ésimo indivíduo no estudo é geralmente representado pelo par , onde é o tempo de falha ou censura, indicado pela variável binária , definida como:

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 . Caso a censura seja intervalar, a representação é .

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 uma variável aleatória (v.a.), na maioria dos casos contínua, que representa o tempo de falha. Assim, o suporte de é definido nos reais positivos . 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 , ou seja a probabilidade de uma observação sobreviver ao tempo . Em probabilidade, isso pode ser escrito como:

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

### 1.6.2 Função de Taxa de Falha ou de Risco

A probabilidade da falha ocorrer em um intervalo de tempo pode ser expressa em termos da função de sobrevivência como:

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

De forma geral, redefinindo o intervalo como a expressão assume a seguinte forma:

Assumindo bem pequeno, representa a taxa de falha instantânea no tempo condicional à sobrevivência até o tempo . Observe que as taxas de falha são números positivos, mas sem limite superior. A função de taxa de falha 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 é, então, definida como:

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:

A função de taxa de falha acumulada, , não têm uma interpretação direta, mas pode ser útil na avaliação da função de maior interesse que é a função de taxa de falha, . Isto acontece essencialmente na estimação não-paramétrica em que apresenta um estimador com propriedades ótimas e 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,

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

sendo a função densidade de . Observe que .

## 1.7 Relações entre as Funções

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

e

Tais relações mostram que o conhecimento de uma das funções, por exemplo , implica no conhecimento das demais, isto é, , , e . Outras relações envolvendo estas funções são as seguintes:

e

# 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, . Tal estimador também é chamado de de . O Estimador de Kaplan-Meier é uma adaptação a empiríca que, na ausência de censura nos dados, é definida como:

é uma função que tem uma formato gráfico de escada com degraus nos tempos observados de falha de tamanho , onde 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 , pode ser escrito em termos de probabilidades condicionais. Suponha que existam pacientes no estudo e falhas distintas nos tempos . Considerando uma função discreta com probabilidade maior que zero somente nos tempos de falha , , tem-se que:

em que é a probabilidade de um indivíduo morrer no intervalo sabendo que ele não morreu até e considerando . Ou seja, pode se escrever como:

para .

A expressão geral do estimador de Kaplan-Meier pode ser apresentada após estas considerações preliminares, Formalmente, considere:

* , os tempos distintos e ordenados de falha;
* o número de falhas em , ;
* o número de indivíduos sob risco em , ou seja, os indivíduos que não falharam e não foram censurados até o instante imediatamente anterior a .

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

De forma intuitiva, por assim dizer, a [Equação 2.3](#eq-ESTKaplanMeier) é proveniente da [Equação 2.1](#eq-DecomposeSt), sendo está, uma decomposição de em termos ’s. Assim, a [Equação 2.3](#eq-ESTKaplanMeier) é justificada se os ’s forem estimados por , que em palavras está expresso na [Equação 2.2](#eq-FormProbQj). No artigo original de 1958, Kaplan e Meier provam que a [Equação 2.3](#eq-ESTKaplanMeier) é um *Estimador de Máxima Verossimilhança* (EMV) para . Seguindo certos passos, é possível provar que que é EMV de . Supondo que observações falham no tempo tempo , para , e observações são censuradas no intervalo , nos tempos . A probabilidade de falha no tempo é, então,

com , . Por outro lado, a contribuição para a função de verossimilhança de um tempo de sobrevivência censurado em para , é:

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

Com isso, é possível provar que que maximiza é exatamente a expressão dada pela [Equação 2.3](#eq-ESTKaplanMeier).

### 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 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 é um EMV para , como já dito.

### 2.2.2 Variância do Estimador de Kaplan-Meier

Para que se possa construir intervalos de confiança e testar hipóteses para , 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](#eq-VarKaplanMeier).

A expressão dada na [Equação 2.4](#eq-VarKaplanMeier), 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](#eq-VarKaplanMeier) estão disponíveis em Kalbfleisch e Prentice (1980, pag. 12-14).

Como , para um fixo, tem distribuição assintóticamente Normal. O intervalo de confiança com % de confiança para é expresso por:

Vale salientar que para valores extremos de , este intervalo de confiança pode apresentar limites que não condizem com a teoria de probabilidades. Para solucionar tal problema, aplica-se uma transformação em como, por exemplo, . Esta transformação foi sugerida por Kalbfleisch e Prentice (1980), tendo sua variância estimada por:

Logo, pode-se aproximar um intervalo com de confiança para desta forma:

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](#fig-SobrKM).

# -----------------------  
# [1] ATIVAÇÃO DE PACOTES  
# -----------------------  
library(survival)  
library(ggplot2)  
  
# ---------------------------------  
# [2] IMPORTAÇÃO E AJUSTE DOS DADOS  
# ---------------------------------  
  
# Caminho URL para os dados  
url <- "https://docs.ufpr.br/~giolo/asa/dados/leucemia.txt"  
  
# Leitura dos dados  
dados <- read.table(url, header = TRUE)  
  
# -----------------------------  
# [3] ESTIMADOR DE KAPLAN-MEIER  
# -----------------------------  
ekm <- survfit(Surv(tempos, cens) ~ 1, data = dados)  
  
# -----------------  
# [4] VISUALIZAÇÃO  
# -----------------  
  
# Preparando os dados para o ggplot2  
ekm\_data <- data.frame(time = ekm$time, survival = ekm$surv,  
 lower = ekm$lower, upper = ekm$upper)  
  
# Gráfico com ggplot2  
ggplot(ekm\_data, aes(x = time, y = survival)) +  
 geom\_line(color = "blue", lwd = 1.2) +  
 geom\_ribbon(aes(ymin = lower, ymax = upper), fill = "blue", alpha = 0.2) +  
 labs(x = "Tempo", y = "Probabilidade de Sobrevivência",  
 caption = "Fonte: https://docs.ufpr.br/~giolo/asa/dados/leucemia.txt") +  
 theme\_minimal(base\_size = 12) +  
 theme( plot.caption = element\_text(hjust = 0.5, size = 12))

|  |
| --- |
| 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 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 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:

em que é a função de risco acumulado apresentada na [Seção 1.6.3](#sec-TaxaAcu).

A estimativa para 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:

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

Uma alternativa para a estimativa da variância de , proposta por Klein (1991), é:

entretanto, o estimador da [Equação 2.6](#eq-VarNelsonAalen) 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:

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

Vale destacar que o estimador de Nelson-Aalen aprenseta, na maioria dos casos, estimativas próximas ao estimador de Kaplan-Meier. Bohoris (1994) mostrou que para todo , 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 e . Seja a sequência dos tempos de falha distintos observados na amostra combinada, formada pela união das duas amostras individuais. Suponha que, no tempo , ocorram falhas e que indivíduos estejam sob risco imediatamente antes de na amostra combinada. Nas amostras individuais, as quantidades correspondentes são e , onde representa o grupo e indica o tempo de falha.

No tempo , os dados podem ser organizados em uma tabela de contingência , onde representa o número de falhas e o número de sobreviventes em cada grupo . Essa disposição está ilustrada na [Tabela 2.1](#tbl-ExampleTableContig).

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Tabela 2.1: Tabela de contingência gerada no tempo .   |  | Grupo 1 | Grupo 2 |  | | --- | --- | --- | --- | | Falha |  |  |  | | Não Falha |  |  |  | |  |  |  |  | |

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

A média de é dada por . Isso significa que, na ausência de diferenças entre as duas populações no tempo , o número total de falhas () 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 obtida a partir da distribuição hipergeométrica é:

Portanto, a estatística possui média zero e variância . Se as 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:

que, sob a hipótese nula para todo no período de acompanhamento, segue aproximadamente uma distribuição qui-quadrado com 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](#fig-SobrKM). O objetivo do teste realizado foi avaliar se as curvas de sobrevivência das categorias da covariável r6 são iguais, com as seguintes hipóteses:

# -----------------------  
# [1] ATIVAÇÃO DE PACOTES  
# -----------------------  
library(survival)  
library(ggplot2)  
library(dplyr)  
  
# ----------------------------------  
# [2] IMPORTAÇÃO E AJUSTES DOS DADOS  
# ----------------------------------  
  
# Caminho URL para os dados  
url <- "https://docs.ufpr.br/~giolo/asa/dados/leucemia.txt"  
  
# Leitura dos dados  
df <- read.table(url, header = TRUE)  
  
# Decodificando a coluna r\_6  
df <- df %>%  
 mutate(grupo = ifelse(r6 == 0, "Category Zero", "Category One"))  
  
# ----------------------  
# [3] TESTE DE LOGRANK  
# ----------------------  
  
# Aplicando o Teste de Logrank  
TestLogrank <- survdiff(Surv(tempos, cens) ~ grupo, data = df, rho = 0)  
print(TestLogrank)

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 em 5% (), rejeitamos a hipótese nula. rejeitamos a hipótese nula. Essa conclusão baseia-se no valor (probabilidade de significância) obtido no teste, calculado como 0.0166441. Como o , rejeita-se . 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 funções de sobrevivência, , é direta. Utilizando a mesma notação anterior, o índice varia agora de a . Assim, os dados podem ser organizados em uma tabela de contingência , onde cada coluna contém falhas e sobreviventes. Dessa forma, a [Tabela 2.1](#tbl-ExampleTableContig) seria estendida para ter colunas em vez de apenas duas.

Condicionada à experiência de falha e censura até o tempo e ao número total de falhas no tempo , a distribuição conjunta de segue uma hipergeométrica multivariada, dada por:

A média de é , bem como a variância de e a covariância de e são, respectivamente,

e

A estatística possui média zero e matriz de variância-covariância , com dimensão . A matriz contém os termos na diagonal principal e , , fora da diagonal principal.

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

onde é um vetor de dimensão , cujos elementos correspondem às diferenças entre os totais observados e esperados de falhas.

Considerando, novamente, a independência das tabelas de contingência, a variância de é dada por . Um teste aproximado para a igualdade das funções de sobrevivência pode ser baseado na estatística:

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

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

cat("Código em R a ser preenchido")

Código em R a ser preenchido

### 2.4.1 Outros Testes

[…]

# 3. Técnicas Paramétricas - Modelos Probabilísticos

## 3.1 Introdução

No Capítulo anteriror, foi vista uma abordagem não paramétrica, onde, a estimação é feita sem se referir a uma distribuição de probabilidade específica para o tempo de sobrevivência.

Obtendo os estimadores não paramétricos diretamente do conjunto de dados. Supondo que o mecanismo gerador dessas informações opere de forma distinta em diferentes momentos no tempo. Funcionando de forma quase que independente, desta forma, conclui-se que a estimação não paramétrica têm tantos parâmetros quanto intervalos no tempo. Ao incluir covariáveis, o modelo de *Kaplan-Meier* não permite estimar o “efeito” das cováriaveis, mas apenas comparar e testar a igualdade entre duas curvas de sobrevivência.

De acordo com a distribuição de probabilidade que acredita-se descrever a variável resposta , e de acordo com a função escolhida para a relação de com as covariáveis , identifica-se o modelo de regressão como: *Linear*, *Poisson*, *Logísitico*, entre outros. Aplica-se a ideia em análise de sobrevivência, de forma que o tempo de ocorrência até um evento de interesse é a variável resposta.

Nesse contexto, neste Capítulo é vista uma abordagem paramétrica para estimar as funções básicas de sobrevivência. Onde se assume como conhecida a distribuição de probabilidade do tempo de evento e, desta forma, os parâmetros seram estimados.

## 3.2 Distribuições do Tempo de Sobrevivência

Seja uma variável aleatória que representa “tempo de sobrevivênvia”, qual a distribuição de probabilidade poderia representa-lá?

Como uma característica da variável aleatória é contínua e não negativa, pode-se a partir dessa caracater´sitica, remover algumas distribuições da lista de possíveis distribuições de probabilidades de . Desta forma, a distribuição normal já não se torna adequada, pois tal distribuição permite valores negativos. Além disso, o tempo de sobrevivência contém, frequentemente, uma forte assimetria à direita.

Entre os modelos paramétricos, utiliza-se muito a classe **tempo de vida acelerado**. Em tal classe, o tempo de sobrevivência , obdesce a seguinte relação:

onde é o parâmetro que representa a média de e sua dispersão, mas usualmente denominados, respectivamnete, parâmetros de locação e escala. é uma variável aleatória que possa representar a partir de uma distribuição de probabilidade.

### 3.2.1 Distribuição Exponencial

Se , a sua função densidade de probabilidade é expressa da seguinte forma:

Desta forma, para obtermos, por exemplo, a função de sobrevivência basta integrarmos a função densidade de probabilidade, veja:

Assim, foramalmente, a função de sobrevivência é expressa por:

Note que o parâmetro 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 a densidade de probabilidade e a função de sobrevivência:

Sendo a função risco constante para todo tempo observado , o risco acumulado é função linear no tempo com uma inclinação na reta dado por :

Afim de ilustrar para visualização e melhor aprendizado do autor e de quem for ler tal material foram simuladas as funções de sobrevivência, risco e risco acumulado variando o parâmetro .

library(ggplot2)  
set.seed(123)  
n <- 1000  
  
# ---------------------------  
# [1] DISTRIBUIÇÃO EXPONENCIAL  
# ---------------------------  
  
# -------------  
# [1.1] FUNÇÕES  
# -------------  
# As funções de sobrevivência, risco e risco acumulado são simplificadas  
Stexp <- function(t, alpha) exp(-alpha \* t)  
htexp <- function(alpha) rep(alpha, length(t))  
Ltexp <- function(t, alpha) alpha \* t  
  
# ----------------------------------------  
# [1.2] SIMULAÇÃO E VARIAÇÃO DE PARÂMETROS  
# ----------------------------------------  
tempo <- rexp(n, rate = 1) # Simulando dados de uma exponencial  
alphas <- c(1, 1.5, 2) # Valores de alpha a serem avaliados  
  
# Criando um Data Frame com valores das funções  
dados <- do.call(rbind, lapply(alphas, function(alpha) {  
 data.frame(  
 tempo = tempo,  
 St = Stexp(tempo, alpha),  
 ht = htexp(alpha),  
 Lt = Ltexp(tempo, alpha),  
 alpha = factor(alpha)  
 )  
}))  
  
# -------------  
# [1.3] GRÁFICOS  
# -------------  
  
# Criando uma função para gerar gráficos  
plot\_func <- function(data, y\_var, y\_label, color\_values, y\_expression) {  
 ggplot(data, aes(x = tempo, y = !!sym(y\_var), color = alpha)) +  
 geom\_line(stat = "summary", fun = mean, size = 1) +  
 labs(x = "Tempo", y = y\_expression,  
 caption = "Fonte: Elaborado pelo autor.",  
 color = expression(alpha)) +  
 scale\_color\_manual(values = color\_values,  
 labels = lapply(alphas, function(a) bquote(alpha == .(a)))) +  
 theme\_minimal(base\_size = 14) +  
 theme(  
 plot.caption = element\_text(hjust = 0.5, size = 10)  
 )  
}

Veja a seguir a [Figura 3.1](#fig-SobrExp). Tal Figura mostra as curvas de sobrevivência para diferentes valores do parâmetro .

# Função de Sobrevivência  
plot\_func(dados, "St", "S(t)", c("red", "blue", "green"), expression(S(t)))

|  |
| --- |
| Figura 3.1: Função de Sobrevivência segundo uma Distribuição Exponencial para diferentes valores do parâmetro de taxa. |

Veja a seguir a [Figura 3.2](#fig-RiscExp). Tal Figura mostra a função de risco para diferentes valores do parâmetro .

# Função de Risco  
plot\_func(dados, "ht", expression(lambda(t)), c("red", "blue", "green"), expression(lambda(t)))

|  |
| --- |
| Figura 3.2: Função de Risco segundo uma Distribuição Exponencial para diferentes valores do parâmetro de taxa. |

Veja a seguir a [Figura 3.3](#fig-RiscAcumulExp). Tal Figura mostra a função de risco acumulado para diferentes valores do parâmetro .

# Função de Risco Acumulado  
plot\_func(dados, "Lt", expression(Lambda(t)), c("red", "blue", "green"), expression(Lambda(t)))

|  |
| --- |
| Figura 3.3: Função de Risco segundo uma Distribuição Exponencial para diferentes valores do parâmetro de taxa. |

#### 3.2.1.1 Algumas Considerações

Note que quanto maior o valor de (risco), mas abruptamente a função de sobrevivência decresce e maior é a inclinação que representa o risco acumulado.

Como a distribuição exponencial possui um único parâmetro se torna matematicamente simples além de possuir um formato assimétrico.

O seu uso em análise de sobrevivência tem certa analogia com a presuposição de normalidade em outras técnicas e áreas da estatísticas. Porém, seu presuposto de risco constante é uma afirmação muuito forte a se fazer a respeito do risco. Por exemplo, está sendo realizado um estudo sobre o cancêr, o tempo de evento de tal experimento é o tempo até que ocorra a morte ou cura do paciente. Para aplicar a distribuição exponecial para modelar esse problema seria necessário pensar que o tempo desde o diagnóstico da doênça não afeta o tempo de ocorrência do evento. O que é delicado de se aceitar, tendo em vista que o prórprio passar do tempo afeta a probabilidade de sobrevivência, o risco, risco acumulado, etc. Tendo em vista que, isso pode ser simplismente por causas naturais como aumento da idade ao passar do tempo (envelhecimento), por exemplo. Desta forma, está consequência da distribuição exponencial, isso é denominado de **falta de memória da distribuição normal**.

Quando , diz-se que a **distribuição exponecial padrão**. A média e variância do tempo de sobrevivência, quando este seguir uma distribuição em Exponecial, são obtidas a partir da inversa do risco (). Quanto maior o risco, menor o tempo médio de sobrevivência e menor variabilidade deste em torno na média.

Ao afirmar que o tempo de sobrevivência segue uma distribuição de exponencial equivale a dizer que na [Equação 3.1](#eq-TempVidaAcel), segue uma distribuição valor extremo padrão, . Assim para cada tempo , a [Equação 3.1](#eq-TempVidaAcel) é escrita da seguinte forma: , como a na distribuição exponencial, tem-se que:

Essa é uma forma de parametrização dos modelos parâmetricos utilizada no R, isto é, o parâmetro .

Como a distribuição de 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 , tal que, , logo

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

Em suma, o modelo exponecial se torna adequado quando o período do experimento é curto para que a supocisão de risco constante possa ser antendida.

### 3.2.2 Distribuição Weibull

Na maioria do casos de análise de sobrevivência na área da saúde, se torna mais lógico supor que o risco não é constante ao longo do tempo.

Atualmente, a *Distribuição Weibull* é mais utilizada, pois permite a variação do risco ao longo do tempo. Será possível ver que a distribuição exponencial é um caso particular da distribuição weibull.

Se o tempo de sobrevivência segue uma distribuição Weibull, isto é, , sua função densidade de probabilidade é expressa por:

A partir da [Equação 3.6](#eq-densitWei) é possível chegar a função de sobrevivência da distribuição Weibull sendo está função definida como:

onde , o parâmetro taxa e parâmetro de forma. Ambos os parâmetros sempre positivos.

A função de risco, , depende do tempo de sobrevivência. Apresentando variação no tempo conforme a expressão:

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

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

* função de risco decresce;
* função de risco cresce;
* a função de risco se torna constante, caindo no caso particular da distribuição exponencial.

Afim de ilustrar para visualização e melhor aprendizado do autor e de quem for ler tal material foram simuladas as funções de sobrevivência, risco e risco acumulado variando o parâmetro .

library(ggplot2)  
set.seed(123)  
n <- 1000  
  
# ------------------------  
# [2] DISTRIBUIÇÃO WEIBULL  
# ------------------------  
  
# -------------  
# [2.1] FUNÇÕES  
# -------------  
  
# Funções para Weibull  
StWei <- function(t, alpha, gamma) exp(-(t/alpha)^gamma)  
htWei <- function(t, alpha, gamma) gamma \* (alpha^gamma) \* t^(gamma - 1)  
LtWei <- function(t, alpha, gamma) (t/alpha)^gamma  
  
# ----------------------------------------  
# [2.2] SIMULAÇÃO E VARIAÇÃO DE PARÂMETROS  
# ----------------------------------------  
  
# Simulando dados de uma Weibull  
tempo <- rweibull(n, shape = 2, scale = 1)  
alpha <- 1 # Fixo para simplificar  
gammas <- c(0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0) # Valores de gamma  
  
# Criando um Data Frame com valores das funções  
dados <- do.call(rbind, lapply(gammas, function(gamma) {  
 data.frame(  
 tempo = tempo,  
 St = StWei(tempo, alpha, gamma),  
 ht = htWei(tempo, alpha, gamma),  
 Lt = LtWei(tempo, alpha, gamma),  
 gamma = factor(gamma)  
 )  
}))  
  
# --------------  
# [2.3] GRÁFICOS  
# --------------  
  
# Função genérica para gráficos  
plot\_func <- function(data, y\_var, y\_label, color\_values, y\_expression) {  
 ggplot(data, aes(x = tempo, y = !!sym(y\_var), color = gamma)) +  
 geom\_line(stat = "summary", fun = mean, size = 1) +  
 labs(x = "Tempo", y = y\_expression,   
 caption = "Fonte: Elaborado pelo autor.", color = expression(gamma)) +  
 scale\_color\_manual(values = color\_values,  
 labels = lapply(gammas, function(g) bquote(gamma == .(g)))) +  
 theme\_minimal(base\_size = 14) +  
 theme(  
 plot.caption = element\_text(hjust = 0.5, size = 10)  
 )  
}  
  
# Paleta de cores  
color\_values <- c("red", "blue", "green", "purple", "orange", "brown")

Veja a seguir a [Figura 3.4](#fig-SobrWei). Tal Figura mostra as curvas de sobrevivência para diferentes valores do parâmetro .

# Função de Sobrevivência  
plot\_func(dados, "St", expression(S(t)), color\_values, expression(S(t)))

|  |
| --- |
| Figura 3.4: Função de Sobrevivência segundo uma Distribuição Weibull para diferentes valores do parâmetro de forma. |

Veja a seguir a [Figura 3.5](#fig-RiscWei). Tal Figura mostra a função de risco para diferentes valores do parâmetro .

# Função de Risco  
plot\_func(dados, "ht", expression(lambda(t)), color\_values, expression(lambda(t)))

|  |
| --- |
| Figura 3.5: Função de Risco segundo uma Distribuição Weibull para diferentes valores do parâmetro de forma. |

Veja a seguir a [Figura 3.6](#fig-RiscAcumWei). Tal Figura mostra a função de risco acumulado para diferentes valores do parâmetro .

# Função de Risco Acumulado  
plot\_func(dados, "Lt", expression(Lambda(t)), color\_values, expression(Lambda(t)))

|  |
| --- |
| Figura 3.6: Função de Risco Acumulado segundo uma Distribuição Weibull para diferentes valores do parâmetro de forma. |

#### 3.2.2.1 Algumas Considerações

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

sendo a função gama , expressa por .

Afim de se obter o tempo mediano de sobrevivência, igualamos a probabilidade de sobrevivência a 0,5. Desta forma:

Logo,

#### 3.2.2.2 Distribuição do valor extremo ou de Gambel

Um ponto que deve ser chamada atenção é a relação da distribuição Weibull com outra distribuição. Esta outra distribuição é chamada de *distribuição do valor extremo* ou de *Gambel*. Tal distribuição surge ao se tomar o logaritmo de uma variável com distribuição de Weibull com dada por [Equação 3.6](#eq-densitWei), desta forma, tem distribuição do valor extremo com densidade da forma:

### 3.2.3 Distribuição lognormal

Uma outra possibilidade para modelar o tempo de sobrevivência é a *distribuição Log-normal*. Dizer que implica em dizer que em que é a média do logaritmo do tempo de falha e 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:

Assim, quando o tempo de sobrevivência segue uma distribuição log-normal, sua função de sobrevivência e as demais não tem uma forma análitica 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:

em que é a função de distribuição acumulada da normal padrão.

Afim de ilustrar para visualização e melhor aprendizado do autor e de quem for ler tal material foram simuladas as funções de sobrevivência, risco e risco acumulado variando o parâmetro .

library(ggplot2)  
library(dplyr)  
  
set.seed(123)  
n <- 1000  
  
# --------------------------  
# [4] DISTRIBUIÇÃO LOG-NORMAL  
# --------------------------  
  
# -------------  
# [4.1] FUNÇÕES  
# -------------  
  
# Função densidade (f)  
ftLogNormal <- function(t, mu, sigma) {  
 (1 / (t \* sigma \* sqrt(2 \* pi))) \* exp(-0.5 \* ((log(t) - mu) / sigma)^2)  
}  
  
# Função de Sobrevivência (S)  
StLogNormal <- function(t, mu, sigma) {  
 pnorm(-(log(t) - mu) / sigma, lower.tail = TRUE)  
}  
  
# Função de Risco (h)  
htLogNormal <- function(t, mu, sigma) {  
 ftLogNormal(t, mu, sigma) / StLogNormal(t, mu, sigma)  
}  
  
# Função de Risco Acumulado (Lambda)  
LtLogNormal <- function(t, mu, sigma) {  
 -log(StLogNormal(t, mu, sigma))  
}  
  
# ----------------------------------------  
# [4.2] SIMULAÇÃO E VARIAÇÃO DE PARÂMETROS  
# ----------------------------------------  
  
# Simulando dados da distribuição log-normal  
tempo <- rlnorm(n, meanlog = 0, sdlog = 1)  
mus <- c(0, 0.5, 1) # Valores de mu  
sigma <- 1 # Valor fixo de sigma  
  
# Criando um Data Frame com valores das funções  
dados <- do.call(rbind, lapply(mus, function(mu) {  
 data.frame(  
 tempo = tempo,  
 ft = ftLogNormal(tempo, mu, sigma),  
 St = StLogNormal(tempo, mu, sigma),  
 ht = htLogNormal(tempo, mu, sigma),  
 Lt = LtLogNormal(tempo, mu, sigma),  
 mu = factor(mu)  
 )  
}))  
  
# -------------  
# [4.3] GRÁFICOS  
# -------------  
  
# Função genérica para gráficos  
plot\_func <- function(data, y\_var, y\_label, color\_values, y\_expression) {  
 ggplot(data, aes(x = tempo, y = !!sym(y\_var), color = mu)) +  
 geom\_line(stat = "summary", fun = mean, size = 1) +  
 labs(x = "Tempo", y = y\_expression,   
 caption = "Fonte: Elaborado pelo autor", color = expression(mu)) +  
 scale\_color\_manual(values = color\_values,  
 labels = lapply(mus, function(m) bquote(mu == .(m)))) +  
 theme\_minimal(base\_size = 14) +  
 theme(  
 plot.caption = element\_text(hjust = 0.5, size = 10)  
 )  
}  
  
# Paleta de cores  
color\_values <- c("red", "blue", "green")

Veja a seguir a [Figura 3.7](#fig-SobrLognormal). Tal Figura mostra as curvas de sobrevivência para diferentes valores do parâmetro .

# Função de Sobrevivência  
plot\_func(dados, "St", expression(S(t)), color\_values, expression(S(t)))

|  |
| --- |
| Figura 3.7: Função de Sobrevivência segundo uma Distribuição Log-Normal para diferentes valores do parâmetro de locação. |

Veja a seguir a [Figura 3.8](#fig-RiscLognormal). Tal Figura mostra a função de risco para diferentes valores do parâmetro .

# Função de Risco  
plot\_func(dados, "ht", expression(lambda(t)), color\_values, expression(lambda(t)))

|  |
| --- |
| Figura 3.8: Função de Risco segundo uma Distribuição Log-Normal para diferentes valores do parâmetro de locação. |

Veja a seguir a [Figura 3.9](#fig-RiscAcumLognormal). Tal Figura mostra a função de risco acumulado para diferentes valores do parâmetro .

# Função de Risco Acumulado  
plot\_func(dados, "Lt", expression(Lambda(t)), color\_values, expression(Lambda(t)))

|  |
| --- |
| Figura 3.9: Função de Risco Acumulado segundo uma Distribuição Log-Normal para diferentes valores do parâmetro de locação. |

#### 3.2.3.1 Algumas Considerações

A média de é dada por:

e a variância de definida como:

## 3.3 Estimação

Foi mostrado alguns modelos probabilísticos. Porém, tais modelos apresentam quantidades desconhecidas denominadas de parâmetros ou parâmetro quando o modelo de probabilidade depende apenas de uma quantidade desconhecida, por exemplo, a distribuição exponencial.

### 3.3.1 Método de Máxima Verossimilhança

O *Método de Máxima Verossimilhança* se baseia na ideia de que, a partir de uma amostra aleatória, a estimativa para o parâmetro de interesse maximiza a probabilidade de tal amostra aleatória ser obtida.

Em termos simples, o método de máxima verossimilhança condensa toda informação contida, através da função de verossimilhança, na amostra. Afim de encontrar o(s) parâmetro(s) da distribuição que melhor expliquem essa amostra é realizado o produtório da densidade () para cada observação amostral , . Em livros de estatística básica, a seguinte definição da função verossimilhança é adotada, para um parâmetro (ou conjunto de parâmetros) qualquer:

Perceba que é função de , sendo este um único parâmetro ou um conjunto de parâmetros, como na distribuição log-normal, onde . Entretanto, nota-se que para qualquer observação não censurada, sua contribuição para é a sua densidade, o que na análise de sobrevivência não é o suficiente, já que os dados apresentam censura, implicando no tempo de falha ser na verdade superior ao tempo de censura observado.

Desta forma, faz-se uso da variável indicadora , apresentada na [Seção 1.5](#sec-ReprDados), que nos diz se o -ésimo tempo é tempo de falha ou de censura. Logo, são feitos alguns ajustes na função de verossimilhança. Tais ajustes fazem com que para , o -ésimo tempo é tempo de falha e a contribução para é a própria função densidade de probabilidade, em contraste a isso, se , o -ésimo tempo é tempo de censura e a contribuição dessa observação é a função de sobrevivência. Assim, a função de verossimilhança para um parâmetro ou um conjunto de parâmetros pode ser escrita como:

A partir da deriva do log da verossimilhança igualada a zero,

é possível encontrar um valor para que maximize , portanto, maximize .

#### 3.3.1.1 Aplicações

Será mostrado nessa seção como encontrar o estimador ou estimadores de máxima verossimilhança para os parâmetros das disitribuições citadas.

##### 3.3.1.1.1 Distribuição Exponecial

Para uma distribuição exponencial conforme descrita na [Seção 3.2.1](#sec-DistExp). O *Estimador de Máxima Verossimilhança* do parâmetro pode ser obtido de acordo com os seguintes passos:

1. Determinar a função verossimilhança :
2. Tomar o logaritmo da função verossimilhança :
3. Derivar a função do log da verossimilhança :

Ao igualar a derivada a zero e isolando em um dos lados da igualdade e assuminado que a forma análitica de obtida é um estimador de máxima verossimilhança temos:

Note que, para o caso em que não se tem censura o numerador, , equivale ao tamanho da amostra .

A seguir, temos um exemplo computacional. Simulou-se uma amostra proveniente de uma distribuição exponecial e a partir de tal amostra se obteve a estimativa de máxima verossimilhança do parâmetro de tal amostra.

set.seed(123)  
n <- 1000  
  
# -------------  
# [2.1] FUNÇÕES  
# -------------  
# Função de Sobrevivência  
Stexp <- function(t, alpha) exp(-alpha \* t)  
  
# ----------------------------------------  
# [2.2] SIMULAÇÃO E VARIAÇÃO DE PARÂMETROS  
# ----------------------------------------  
  
alpha <- 1.5 # Parâmetro de taxa (escala) populacional  
tempo <- rexp(n, rate = alpha) # Simulando dados de uma exponencial  
  
emvExp <- n / sum(tempo) # EMV  
  
# Criando um Data Frame com valores das funções  
dados <- data.frame(  
 Tempo = tempo,  
 St = Stexp(tempo, alpha),  
 emvSt = Stexp(tempo, emvExp)  
)

O valor de verdadeiro do parâmetro 1.5. A estimativa de máxima verossimilhança obtida foi 1.46.

Veja a [Tabela 3.1](#tbl-EMVexpSt) que mostra as dez primeiras observações e suas respectivas funções de sobrevivência, sobrevivência real e sobrevivência estimada.

library(kableExtra)

Anexando pacote: 'kableExtra'

O seguinte objeto é mascarado por 'package:dplyr':  
  
 group\_rows

knitr::kable(  
 head(dados),   
 col.names = c("Tempo", "S(t)", "S(t) EMV"),  
 escape = FALSE,  
 align = 'c',  
 booktabs = TRUE  
)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Tabela 3.1: Real e Estimado para as Funções de Sobrevivência   | Tempo | S(t) | S(t) EMV | | --- | --- | --- | | 0.5623048 | 0.4302206 | 0.4409133 | | 0.3844068 | 0.5617995 | 0.5713079 | | 0.8860366 | 0.2647273 | 0.2751688 | | 0.0210516 | 0.9689160 | 0.9698070 | | 0.0374740 | 0.9453397 | 0.9468876 | | 0.2110008 | 0.7286941 | 0.7354381 | |

Temos também a comparação dessas duas curvas de sobrevivência, ilustradas na [Figura 3.10](#fig-CompEMVexp).

ggplot(dados, aes(x = Tempo)) +  
 geom\_line(aes(y = St, color = "alpha"), lwd = 1.5) +  
 geom\_line(aes(y = emvSt, color = "emvAlpha"), lwd = 1, lty = 4) +  
 scale\_color\_manual(  
 values = c("alpha" = "black", "emvAlpha" = "red"),  
 labels = c(expression(alpha), expression(hat(alpha)))) +  
 labs(  
 x = "Tempo",  
 y = expression(S(t)),   
 color = "Parâmetro") +   
 theme\_minimal()

|  |
| --- |
| Figura 3.10: Comparação do verdadeiro valor do parâmetro α com sua estimativa de máxima verossimilhança. |

##### 3.3.1.1.2 Distribuição Weibull

Para uma distribuição Weibull, descrita na [Seção 3.2.2](#sec-DistWeibull) não há uma forma análitica para e . Logo, para obter a sua estimativa de máxima verossimilhança se usa um método de aproximação numérica, será introduzido aqui o *Método Iterativo de Newton-Raphson*.

O **Método de Newton-Raphson** é uma abordagem iterativa eficiente para resolver equações não lineares, sendo amplamente utilizado na estimação de parâmetros de distribuições estatísticas. Quando aplicado ao 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:

onde:

* é o vetor de parâmetros estimados na iteração ;
* é a função log-verossimilhança;
* é o vetor gradiente (derivadas parciais de );
* é a matriz Hessiana (segunda derivada de ).

**Vantagens no ajuste de distribuições:**

* **Eficiência**: O método converge rapidamente quando o ponto inicial está próximo dos valores reais dos parâmetros.
* **Flexibilidade**: Adequa-se a diferentes modelos, como a distribuição Weibull, usada para modelar tempos de vida ou sobrevivência.

**Cuidados na aplicação:**

* **Convergência**: Garantida apenas se o ponto inicial estiver próximo da solução e as condições de regularidade forem atendidas.
* **Cálculo da Hessiana**: Pode ser computacionalmente intensivo para distribuições complexas.

No caso da distribuição Weibull, a aplicação do método Newton-Raphson envolve derivadas em relação aos parâmetros de forma () e escala (), permitindo ajustar o modelo aos dados observados de tempos de sobrevivência de forma precisa e eficiente.

Para utilizar o Método Iterativo de Newton-Raphson, pode-se escrever o algoritmo passo a passo. Outra forma, é usar a função do R optim. Será aprensatado as duas formas e seus detalhes serão comentados.

Começando pela construção do algoritmo passo a passo, precisamos definir algumas funções. A primeira é a função de verossimilhança da distribuição Weibull, que pode ser obtida a partir da [Equação 3.12](#eq-verossilGeneric) ao substituir respectivamente a função densidade e sobrevivência da distribuição Weibull respectivamente. Assim:

Toma-se o logaritmo de , logo:

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

Toma-se agora as derivadas de segunda ordem.

Com todas as derivadas definidas, é possível definirmos algumas funções e variáveis que iremos precisar para utilizar o algoritmo de Newton-Raphson.

cat("Era para ser um bloco de código. Porém, tal código está em manutenção")

Era para ser um bloco de código. Porém, tal código está em manutenção

O bloco de código abaixo contém o algoritmo de Newton-Raphson.

cat("Era para ser um bloco de código. Porém, tal código está em manutenção")

Era para ser um bloco de código. Porém, tal código está em manutenção

O bloco abaixo mostra o uso da função optim para otimização.

# ----------  
# Otimização  
# ----------  
  
# Semente  
set.seed(123)  
  
# ---------------------------------  
# Simulação e Visualização do Dados  
# ---------------------------------  
# Tamanho da amostra  
n <- 1000  
  
# Parâmetros da distribuição  
wShape <- 2  
wScale <- 1.5  
  
# Simulação  
dadosWeibull <- rweibull(n, shape = wShape, scale = wScale)  
  
# --------------------------  
# Função Log-verossimilhança  
# --------------------------  
  
logWeibull <- function(theta, dados){  
 gamma <- theta[1] # Parâmetro de forma  
 alpha <- theta[2] # Parâmetro de escala  
 n <- length(dados)  
 t <- dados  
  
logverossimil <- (n \* log(gamma)) - (gamma \* log(alpha) \* n) + (gamma - 1) \* sum(log(t)) - sum((t/alpha)^gamma)  
return(-logverossimil)  
}  
  
# ------------------------  
# Aplicando a função optim  
# ------------------------  
  
theta0 <- c(1.5, 1) # Chute inicial  
estimate <- optim(par = theta0, fn = logWeibull, gr = NULL , method = "BFGS" ,  
 hessian = TRUE, dados=dadosWeibull)  
estimate

$par  
[1] 2.015515 1.507207  
  
$value  
[1] 999.1172  
  
$counts  
function gradient   
 52 9   
  
$convergence  
[1] 0  
  
$message  
NULL  
  
$hessian  
 [,1] [,2]  
[1,] 451.7492 -281.952  
[2,] -281.9520 1788.248

Assim como na distribuição exponencial, será feita uma comparação entre o real e estimado.

# ---------------------  
# AJUSTES DE FORMATAÇÃO  
# ---------------------  
  
# Função de Sobrevivência  
StWeibull <- function(t, gamma, alpha) exp(-(t/alpha)^gamma)  
  
# Data Frame  
dfWeibull <- data.frame(  
 Tempo = dadosWeibull,  
 St = StWeibull(dadosWeibull, wShape, wScale),  
 EMVSt = StWeibull(dadosWeibull, estimate$par[1], estimate$par[2])  
)

Veja a [Tabela 3.2](#tbl-EMVweibullSt) que mostra as dez primeiras observações e suas respectivas funções de sobrevivência, sobrevivência real e sobrevivência estimada.

library(knitr)  
library(kableExtra)  
  
knitr::kable(  
 head(dfWeibull),   
 col.names = c("Tempo", "S(t)", "S(t) EMV"),  
 escape = FALSE,  
 align = 'c',  
 booktabs = TRUE  
)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Tabela 3.2: Real e Estimado para as Funções de Sobrevivência da Distribuição Weibull   | Tempo | S(t) | S(t) EMV | | --- | --- | --- | | 1.6745421 | 0.2875775 | 0.2904304 | | 0.7315788 | 0.7883051 | 0.7921747 | | 1.4183502 | 0.4089769 | 0.4128247 | | 0.5290778 | 0.8830174 | 0.8858229 | | 0.3716200 | 0.9404673 | 0.9422483 | | 2.6362482 | 0.0455565 | 0.0456849 | |

Temos também a comparação dessas duas curvas de sobrevivência, ilustradas na [Figura 3.11](#fig-CompEMVWeibull).

library(ggplot2)  
  
ggplot(dfWeibull, aes(x = Tempo)) +  
 geom\_line(aes(y = St, color = "Verdadeiro"), lwd = 2) +  
 geom\_line(aes(y = EMVSt, color = "EMV"), lwd = 1, lty = 4) +  
 scale\_color\_manual(  
 values = c("Verdadeiro" = "black", "EMV" = "red"),  
 labels = c(  
 "Verdadeiro" = expression(paste("Verdadeiro: ", gamma, ", ", alpha)),  
 "EMV" = expression(paste("EMV: ", hat(gamma), ", ", hat(alpha)))  
 )) +  
 labs(  
 x = "Tempo",  
 y = expression(S(t)),   
 color = "Parâmetros") +   
 theme\_minimal()

|  |
| --- |
| Figura 3.11: Comparação do verdadeiro valor dos parâmetros γ e α com suas estimativas de máxima verossimilhança. |

##### 3.3.1.1.3 Distribuição Log-Normal

#### 3.3.1.2 Aplicações com Censura

Podemos utilizar os conhecimentos até aqui obtidos para modelar e estimar parâmetros, e consequentemente, curvas de sobrevivência onde exista censura. Vejamos os blocos de códigos a seguir.

1. Ativamos os pacotes necessários:

# -----------------------  
# [1] Ativação de Pacotes  
# -----------------------  
  
library(survival)  
library(ggplot2)

1. Simulamos os dados com censura:

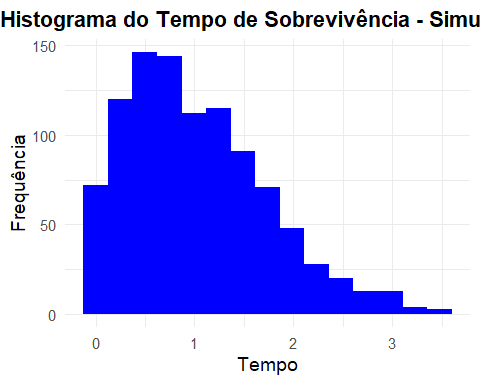
# -----------------------  
# [2] Simulação dos Dados  
# -----------------------  
  
# Definindo Semente  
set.seed(123)  
  
# Parâmetros  
n <- 1000 # Número total de observações  
gamma <- 2 # Parâmetro shape da Weibull  
alpha <- 1.5 # Parâmetro scale da Weibull  
TaxaExp <- 1 # Taxa da distribuição exponencial  
propCens <- 1/3 # Proporção desejada de censuras  
  
# Vetores para armazenar os resultados  
Tobservado <- numeric(n)  
indCensura <- numeric(n)  
  
# Contadores  
nFalhas <- 0  
nCensuras <- 0  
  
# Loop para gerar os tempos  
for (i in 1:n) {  
 # Gerar um tempo de falha e um tempo de censura  
 Tfalha <- rweibull(1, shape = gamma, scale = alpha)  
 Tcensu <- rexp(1, rate = TaxaExp)  
   
 # Verificar qual é o menor tempo  
 if (Tfalha <= Tcensu) {  
 Tobservado[i] <- Tfalha  
 indCensura[i] <- 1 # Falha  
 nFalhas <- nFalhas + 1  
 } else {  
 if (nCensuras < propCens \* n) {  
 Tobservado[i] <- Tcensu  
 indCensura[i] <- 0 # Censura  
 nCensuras <- nCensuras + 1  
 } else {  
 Tobservado[i] <- Tfalha  
 indCensura[i] <- 1 # Falha  
 nFalhas <- nFalhas + 1  
 }  
 }  
}  
  
# Verificar as proporções  
cat("Proporção de falhas:", nFalhas / n, "\n")

Proporção de falhas: 0.666

cat("Proporção de censuras:", nCensuras / n, "\n")

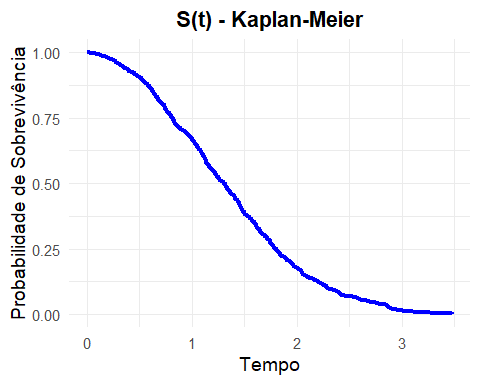
Proporção de censuras: 0.334

# Dados simulados  
dados <- data.frame(Tempo = Tobservado, Censura = indCensura)  
  
# Histograma  
ggplot(data = dados, aes(x = Tempo)) +  
 geom\_histogram(bins = 15, fill = "blue") +  
 labs(title = "Histograma do Tempo de Sobrevivência - Simulação",  
 x = "Tempo", y = "Frequência") +  
 theme\_minimal(base\_size = 14) +  
 theme(plot.title = element\_text(hjust = 0.5, face = "bold"))



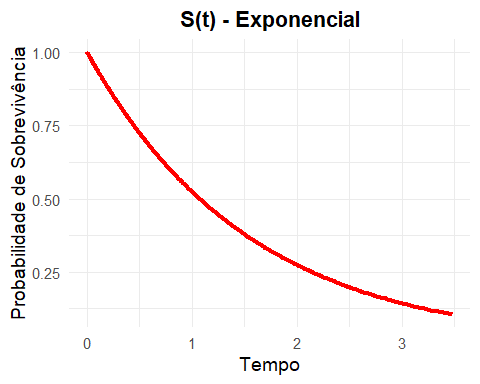
1. Estimação Não Paramétrica.

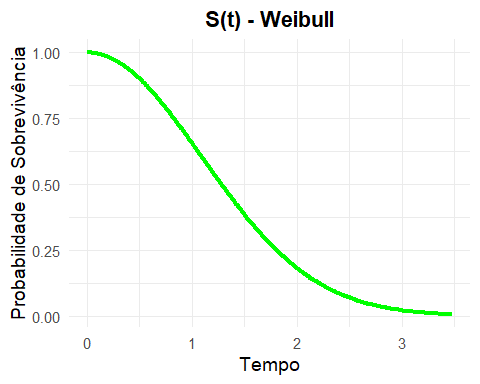
# -------------  
# [3] Estimação  
# -------------  
  
# -------------------------------  
# [3.1] Estimação Não Paramátrica  
# -------------------------------  
# ---------------------------------  
# [3.1.1] Estimador de Kaplan-Meier  
# ---------------------------------  
  
# Modelo de Kaplan-Meier  
ekm <- survfit(Surv(Tempo, Censura) ~ 1, data = dados)  
  
# Formatando como DataFrame  
DataEKM <- data.frame(Time = ekm$time, Survival = ekm$surv, Type = "Kaplan-Meier")  
  
# Visualização da curva  
ggplot(data = DataEKM, aes(x = Time, y = Survival)) +  
 geom\_line(color = "blue", lwd = 1.5) +  
 labs(title = "S(t) - Kaplan-Meier",  
 x = "Tempo", y = "Probabilidade de Sobrevivência") +  
 theme\_minimal(base\_size = 14) +  
 theme(plot.title = element\_text(hjust = 0.5, face = "bold"))



1. Estimação Não Paramétrica - Distribuição Exponencial.

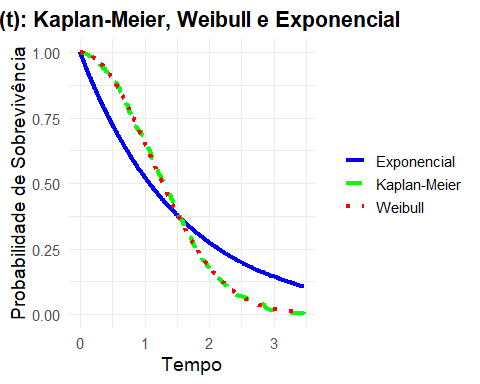
# ---------------------------  
# [3.2] Estimação Paramátrica  
# ---------------------------  
# --------------------------------  
# [3.2.1] Distribuição Exponencial  
# --------------------------------  
  
# Função de Sobrevivência  
Stexp <- function(t, alpha) exp(-alpha \* t)  
  
# EMV de α  
emvExp <- sum(dados$Censura) / sum(dados$Tempo)  
  
# EMV da Sobrevivência  
EMVSurvExp <- Stexp(dados$Tempo, emvExp)  
  
# Formatando como DataFrame  
DataExp <- data.frame(Time = dados$Tempo, Survival = EMVSurvExp, Type = "Exponencial")  
  
# Visualização da curva  
ggplot(data = DataExp, aes(x = Time, y = Survival)) +  
 geom\_line(color = "red", lwd = 1.5) +  
 labs(title = "S(t) - Exponencial",  
 x = "Tempo", y = "Probabilidade de Sobrevivência") +  
 theme\_minimal(base\_size = 14) +  
 theme(plot.title = element\_text(hjust = 0.5, face = "bold"))



* 1. Estimação Não Paramétrica - Distribuição Weibull.
* ::: {.cell}
* # ----------------------------  
  # [3.2.1] Distribuição Weibull  
  # ----------------------------  
    
  # Função de Sobrevivência  
  StWeibull <- function(t, gamma, alpha) exp(-(t / alpha)^gamma)  
    
  # EMV de γ e α  
  # 1. Função Log-verossimilhança  
  logWeibull <- function(theta, dados){  
   gamma <- theta[1] # Parâmetro de forma  
   alpha <- theta[2] # Parâmetro de escala  
    
   t <- dados$Tempo # Tempo de falha  
   c <- dados$Censura # Variável indicadora  
    
   logv <- (sum(c) \* log(gamma)) - (gamma \* log(alpha) \* sum(c)) +  
  (gamma - 1) \* sum(c \* log(t)) - sum((t / alpha)^gamma)  
   return(-logv)  
  }  
    
  # 2. Otimizando  
  Theta0 <- c(1.5, 1)  
  estimate <- optim(par = Theta0, fn = logWeibull,  
   gr = NULL, method = "BFGS", hessian = TRUE, dados = dados)
* ::: {.cell-output .cell-output-stderr}
* Warning in log(gamma): NaNs produzidos  
  Warning in log(gamma): NaNs produzidos  
  Warning in log(gamma): NaNs produzidos
* :::
* ::: {.cell-output .cell-output-stderr}
* Warning in log(alpha): NaNs produzidos  
  Warning in log(alpha): NaNs produzidos  
  Warning in log(alpha): NaNs produzidos  
  Warning in log(alpha): NaNs produzidos  
  Warning in log(alpha): NaNs produzidos  
  Warning in log(alpha): NaNs produzidos
* :::
* estimate
* ::: {.cell-output .cell-output-stdout}
* $par  
  [1] 2.013314 1.535915  
    
  $value  
  [1] 745.9756  
    
  $counts  
  function gradient   
   31 9   
    
  $convergence  
  [1] 0  
    
  $message  
  NULL  
    
  $hessian  
   [,1] [,2]  
  [1,] 304.76432 -96.91392  
  [2,] -96.91392 1144.24624
* :::
* # EMV da Sobrevivência  
  EMVSurvWeib <- StWeibull(dados$Tempo, estimate$par[1], estimate$par[2])  
    
  # Formatando como DataFrame  
  DataWeib <- data.frame(Time = dados$Tempo, Survival = EMVSurvWeib, Type = "Weibull")  
    
  # Visualização da curva  
  ggplot(data = DataWeib, aes(x = Time, y = Survival)) +  
   geom\_line(color = "green", lwd = 1.5) +  
   labs(title = "S(t) - Weibull",  
   x = "Tempo", y = "Probabilidade de Sobrevivência") +  
   theme\_minimal(base\_size = 14) +  
   theme(plot.title = element\_text(hjust = 0.5, face = "bold"))
* ::: {.cell-output-display}  ::: :::

Por fim, com o objetivo de fazer uma comparação, visual, temos a Figura abaixo.

# --------------------  
# [4] Análise Conjunta  
# --------------------  
  
# Unindo os dados para visualização  
AllData <- rbind(DataEKM, DataExp, DataWeib)  
  
# Gráfico com ggplot2  
ggplot(AllData, aes(x = Time, y = Survival)) +  
 geom\_line(aes(color = Type, linetype = Type), lwd = 1.5) +  
 labs(title = "S(t): Kaplan-Meier, Weibull e Exponencial",  
 x = "Tempo", y = "Probabilidade de Sobrevivência") +  
 theme\_minimal(base\_size = 14) +  
 theme(plot.title = element\_text(hjust = 0.5, face = "bold"),  
 legend.title = element\_blank()) +  
 scale\_color\_manual(values = c("blue", "green", "red")) +  
 scale\_linetype\_manual(values = c(1, 2, 3)) # c("solid", "dashed", "dotted")



# 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>.

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<219::AID-SIM735>3.0.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>.