Trabalho de Inferência

Estimação dos Parâmetros de um Modelo de Regressão Exponencial com Censura Intervalar

Jayme Gomes dos Santos Junior
Luciana Helena Kowalski

11/novembro/2018

Introdução

Censura intervalar ocorre quando o objeto de estudo é inspecionado em períodos de tempo distintos U e V e ocorre um evento de interesse neste intervalo de tal maneira que o exato momento do evento é desconhecido, e.g., $U <$ t $\leq V$.

Existem três principais tipos de censura:

1. $U = 0$, chamamos de censura à esquerda;
2. $V = \infty$, censura à direita;
3. $0 < U < V =$ a, onde a $\in \mathbb{R}$, ou seja, sabe-se o início e fim do intervalo, a **censura intervalar**(CI) que será tratada neste trabalho.

Censura intervalar ocorre com mais frequência em análises longitudinais e experimentações clínicas. Acontecendo mais em virtude do crescimento de dados envolvendo estudos sobre o vírus HIV.

Este tipo de dados eram analisados com técnicas tradicionais de sobrevivência, onde se assumia que o evento de interesse ocorreu no fim ou na metade do intervalo, o que gerava erros de estimação e viés nos resultados LINDSEY; RYAN (1998). Após investigações a distribuição exponencial se mostrou mais eficaz quando se sabe o momento das inspeções AL-TAWARAH; MACKENZIE (2002).

Para estimar os parâmetros da Regressão Exponencial com Censura Intervalar será utilizado o método da **Máxima Verissimilhança**(MV), assim como PENG (2009), mas com a utilização do software **R**(R CORE TEAM (2015)) para todas as simulações e análises.

Os objetivos do presente trabalho são: *i)* simular uma base de dados e os resultados com parâmetros fixos; *ii)* estimar os parâmetros usando o método (MV); *iii)* comparar os resultados dos parâmetros estimados com os da simulação utilizando intervalo de confiança com $\boldsymbol{\alpha}$=0,05.

Modelo

Regressão Exponencial com Censura Intervalar consiste em um conjunto de intervalos independentes $\boldsymbol{Y_i}$ que seguem uma distribuição exponencial de parâmetros $\boldsymbol{\lambda_i}$, , com $\mathbf{i}$ = {1, . . . , n}, logo:

$$\underline{\boldsymbol{Y}} \sim Exp(\underline{\boldsymbol{\lambda}})$$

Onde cada $\boldsymbol{Y_i}$ é um intervalo que contêm o evento de interesse $\boldsymbol{Y_i} = (\boldsymbol{Y_{iu}}\ ;\ \boldsymbol{Y_{iv}})$, sendo u o limite inferior e v o limite superior do intervalo, u e v > 0, pois se trata de intervalos de tempo, logo $\underline{\boldsymbol{Y}}$ é um vetor positivo.

O parâmetro $\boldsymbol{\lambda_i} = \boldsymbol{\beta_0} + \boldsymbol{\beta_1 x_i}$ com $\underline{X} = \{\boldsymbol{x_i} =$ [0 ; p]|i = {1, . . . , n}, p $\in \mathbb{R}\}$ sendo um vetor de coeficientes de regressão.

Logo:

$$f(\underline{y}; \underline{\lambda}) = (\beta_0 + \beta_1 x_i)e^{-(\beta_0+\beta_1 x_i)y_i}, (\beta_0 + \beta_1 x_i) > 0, y_i > 0$$

Simulação

Como o objetivo é estimar os parâmetros β_0 e β_1, primeiro serão fixados seus valores e os valores do vetor dos coeficientes de regressão ($\underline{X}$) como uma sequência de cem valores entre 0 e 2 igualmente espaçados. Então criar $\underline{\boldsymbol{\lambda}} = \exp(\boldsymbol{\beta_0} + \boldsymbol{\beta_1 x_i})$ para garantir que todos os valores sejam positivos e pequenos, como mostrado pela função `summary()`.

```
b0 = log(1)
b1 = -2
x <- seq(0, 2, l = 100)
lambda = exp(b0 +b1*x)
summary(lambda)
```

```
##    Min. 1st Qu.  Median    Mean 3rd Qu.    Max.
## 0.01832 0.04979 0.13540 0.24810 0.36790 1.00000
```

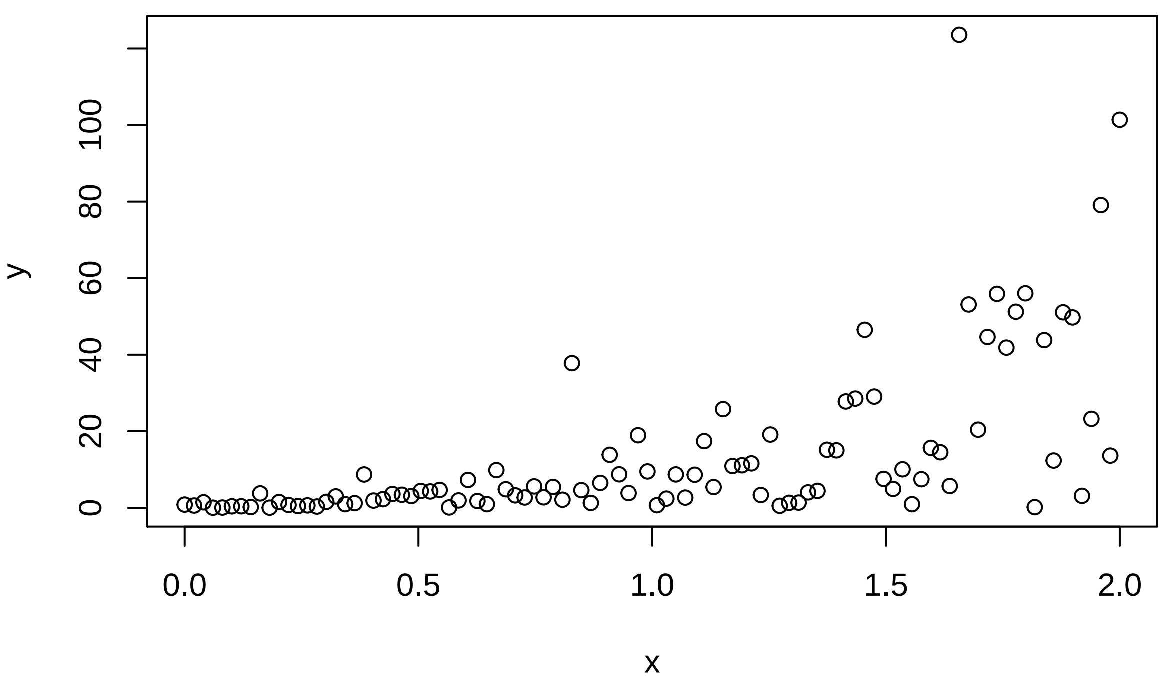
A maneira de simular os intervalos $\underline{\boldsymbol{Y}}$ foi primeiramente simular cem observações de variáveis aleatórias que sigam uma exponencial com os parâmetros calculados anteriormente utilizando a função `rexp()` que retorna valores que seguem a exponencial dado o parâmetro passado. Novamente foi usada a função `summary()` mostrando que todas as observações são positivas.

```
set.seed(123)
y = rexp(100, rate = lambda)
summary(y)
```

```
##      Min.    1st Qu.    Median      Mean    3rd Qu.      Max.
##   0.03565    1.54500    4.76500  14.01000  15.05000 123.60000
```

Para mostrar que as observações condizem com a distribuição exponencial, será usada a função `plot()` das observações dado os valores dos coeficientes de regressão($\underline{X}$).

```
plot(y ~ x)
```



Simulando agora a (**CI**), ciando $\underline{\boldsymbol{U}}$(limites inferiores) e $\underline{\boldsymbol{V}}$(limites superiores), usando as observações criadas anteriormente, subtraindo e somando 0.03 a cada uma delas. Este valor foi escolhido para garantir que $\underline{\boldsymbol{Y}}$

> 0 como estipulado anteriormente. E criando uma base de dados com a função `data.frame()`, pois agora cada observação tem dois valores que são as inspeções dos objetos de estudo ao longo do tempo.

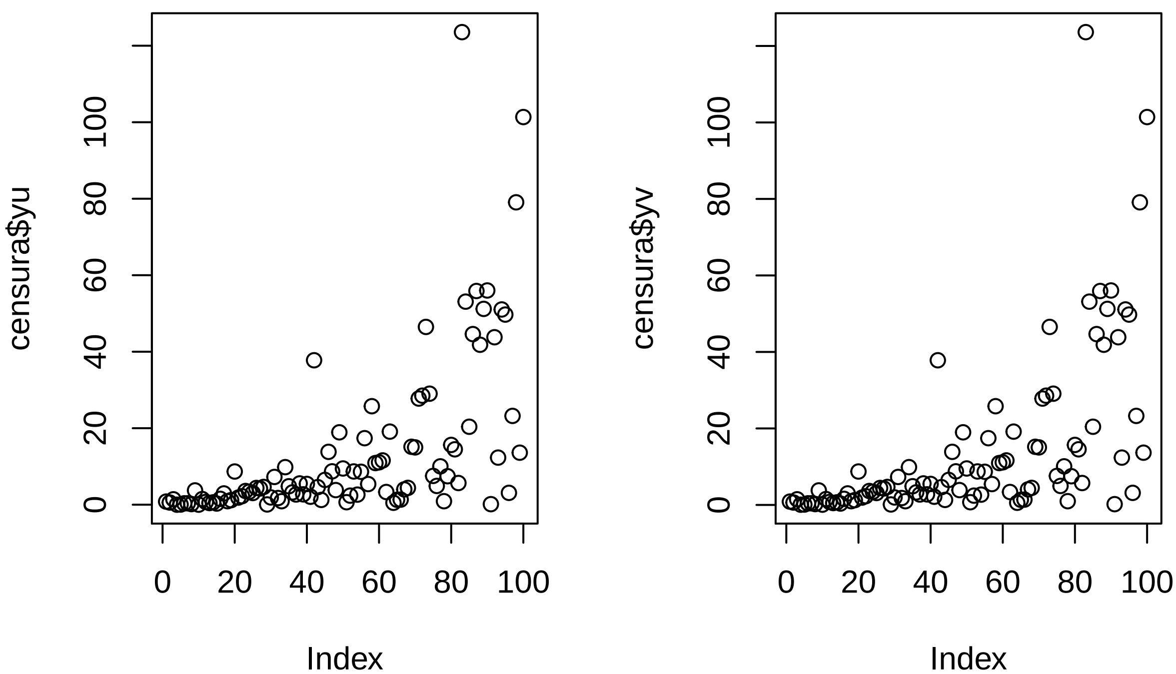
```
yu <- y - 0.03
yv <- y + 0.03
censura <- data.frame(yu, yv)
summary(censura)
```

```
##        yu                  yv
##  Min.   :  0.00565   Min.   :  0.06565
##  1st Qu.:  1.51464   1st Qu.:  1.57464
##  Median :  4.73528   Median :  4.79528
##  Mean   : 13.98039   Mean   : 14.04039
##  3rd Qu.: 15.02242   3rd Qu.: 15.08242
##  Max.   :123.55311   Max.   :123.61311
```

Novamente a função `summary()` mostra que todos os intervalos são positivos como estipulado anteriormente.

Através dos gráficos é possível ver que os intervalos seguem uma distribuição exponencial.

```
par(mfrow = c(1,2))
plot(censura$yu)
plot(censura$yv)
```



Verossimilhança

Existe mais de uma maneira de chegar a função de verossimilhança deste modelo, portanto para este trabalho será utilizado um dos métodos utilizados na tese PENG (2009), onde:

$$L(\underline{y};\underline{\lambda}) = \prod_{i=1}^{n} \int_{y_{iu}}^{y_{iv}} f(y_i;\lambda_i)dy,$$

$$= \prod_{i=1}^{n} \Big[F(y_{iv};\lambda_i) - F(y_{iu};\lambda_i) \Big]$$

Portanto a verossimilhança é subtrair da função acumulada da exponencial em y_v a função acumulada em y_u para cada y_i e depois multiplicar os resultados.

Log-Verossimilhança

$$l(\underline{y};\underline{\lambda}) = \sum_{i=1}^{n} \Bigg[log\Big(F(y_{iv};\lambda_i) - F(y_{iu};\lambda_i) \Big) \Bigg]$$

Estimador de Máxima Verossimilhança

Como as derivadas se tornam impossíveis analiticamente, a partir deste ponto os estimadores de máxima verossimilhança(EMV) para β_0 e β_1 serão feitos computacionalmente através de um maximizador numérico da função $l(\underline{y};\underline{\lambda})$ usando a função `optim()` que é usada para minimizar funções com dois ou mais parâmetros, logo a função $l(\underline{y};\underline{\lambda})$ será multiplicada por -1 para que a função funcione.

Função de Verossimilhança, Log-Verossimilhança e Cálculo da Verossimilhança da Simulação

```
# Verossimilhança
L_censura <- c()
for(i in 1:100){
  L_censura[i] <- pexp(censura$yv[i], rate = lambda[i]) - pexp(censura$yu[i], rate = lambda[i])
}
# Log-Verossimilhança
ll_censura <- log(L_censura)
# Cálculo da Verossimilhança
vero <- sum(-ll_censura)
```

Acima estão descritas computacionalmente as funções $L(\underline{y};\underline{\lambda})$ e $l(\underline{y};\underline{\lambda})$ respectivamente com o detalhe de que os produtórios e somatórios estarem omitidos, pois estão contemplados no cálculo da verossimilhança(estas funções executadas nessa ordem resultam exatamente na função de log-verossimilhança mostrada anteriormente), que é o número que representa a verossimilhança da simulação.

Como resultado temos que com $\beta_0 = 0$, $\beta_1 =$ -2, temos uma verossimilhança = 585.9110111.

Agora deve ser criada uma função para calcular a verossimilhança com β_0 e β_1 desconhecidos, para testar o EMV.

```
#log-verossimilhança
ll <- function(theta, inferior, superior, x){
  lambda = exp(theta[1] + theta[2]*x)
  output <- -sum(log(pexp(superior, rate = lambda) - pexp(inferior, rate = lambda)))
  return(output)
}
# Avaliandolog(0.5), -0.5
ll(theta = c(log(1), -2), inferior = censura$yu, superior = censura$yv, x = x)
```

```
## [1] 585.911
```

```r
ll(theta = c(log(0.5), -0.5), inferior = censura$yu, superior = censura$yv, x = x)
```

```
## [1] 734.1352
```

Depois de pronta, a função foi avaliada usando os parâmetros β_0 e β_1 da simulação e depois com valores diferentes para mostrar que funciona corretamente.

Para calcular o EMV para os betas, será usada a função `optim()` para maximizar a $l(\underline{y}; \underline{\lambda})$

```r
# Encontrando EMV Numericamente
oo <- optim(par = c(1, -3), fn = ll, inferior = censura$yu,
            superior = censura$yv, x = x, hessian = TRUE)
str(oo)
```

```
## List of 6
##  $ par        : num [1:2] 0.0158 -2.0599
##  $ value      : num 586
##  $ counts     : Named int [1:2] 51 NA
##   ..- attr(*, "names")= chr [1:2] "function" "gradient"
##  $ convergence: int 0
##  $ message    : NULL
##  $ hessian    : num [1:2, 1:2] 100 100 100 130
```

```r
inv_Io <- solve(oo$hessian)
inv_Io
```

```
##             [,1]        [,2]
## [1,]  0.04343695 -0.03342970
## [2,] -0.03342970  0.03342323
```

Comparando os resultados do EMV com os da simulação temos que:

β_0 e β_1 simulados = 0 e-2, já os estimados = 0.0157913 e -2.0599495.

A verossimilhança simulada = 585.9110111 e a estimada = 585.7549285.

Para construir os intervalos de confiança para β_0 e β_1, é preciso achar a matriz de informação de Fisher(matriz de informação esperada) $I_e(\beta_0, \beta_1)$ = -E[$I_o(\beta_0, \beta_1)$]. Partindo da Matriz de informação observada $I_o(\beta_0, \beta_1)$.

```r
# Matriz de Informação Observada
oo$hessian
```

```
##           [,1]     [,2]
## [1,]  99.99226 100.0116
## [2,] 100.01162 129.9503
```

```r
# Utilizando a função 'solve()' chega-se na matriz de informação esperada
Ie <- solve(oo$hessian)
Ie
```

```
##             [,1]        [,2]
## [1,]  0.04343695 -0.03342970
## [2,] -0.03342970  0.03342323
```

Intervalo de Confiança

Construindo os intervalos de confiança para β_0 e β_1 com $\boldsymbol{\alpha}$=0,05:

```
ic_Max <- oo$par + qnorm(0.975)*sqrt(diag(inv_Io))
ic_Min <- oo$par - qnorm(0.975)*sqrt(diag(inv_Io))
cbind(ic_Min, oo$par, ic_Max)
```

```
##          ic_Min                 ic_Max
## [1,] -0.3926952  0.01579134  0.4242779
## [2,] -2.4182705 -2.05994948 -1.7016284
```

Com base nos intervalos de confiança é possível dizer que o EMV para β_0 e β_1 do modelo de regressão exponencial com censura intervalar funciona de forma satisfatória.

Referências

AL-TAWARAH, Y.; MACKENZIE, G. A logistic ph regression model for interval censored survival data., 2002.

LINDSEY, J. C.; RYAN, L. M. Methods for interval-censored data. **Statistics in Medicine**, v. 17, n. 2, p. 219–238, 1998. Wiley. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0258(19980130)17:2<219::aid-sim735>3.0.co;2-o>..

PENG, D. **Inferences in the Interval Censored Exponential Regression Model**. 2009.

R CORE TEAM. **R: A language and environment for statistical computing**. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2015.