

MODELANDO DADOS DE SOBREVIVÊNCIA E CONFIABILIDADE COM FUNÇÕES DE RISCOS EM FORMA DE "U" VIA MODELO WEIBULL DUPLO

Fernanda Regiane Zanforlin de ALMEIDA¹
Francisco LOUZADA-NETO¹
Christiano Santos ANDRADE¹

- RESUMO: O modelo Weibull duplo pode acomodar funções de riscos constantes, crescentes, decrescentes e em forma de "U", sendo esta a sua vantagem sobre o modelo Weibull simples. Neste trabalho uma metodologia para análise do modelo Weibull duplo baseada em técnica de simulação paramétrica é estudada. As curvas do tamanho e poder dos testes são obtidos para diferentes tamanhos amostrais e diferentes valores dos parâmetros. Uma aplicação ilustra a técnica.
- PALAVRAS-CHAVE: Bootstrap, Curva de Risco em forma de "U", Estimação de Máxima Verossimilhança, Função de Risco, Modelo Weibull Duplo, Simulação.

1 Introdução

Em estudos de sobrevivência e confiabilidade o comportamento da variável aleatória tempo de vida, T , pode ser expresso através da função densidade de probabilidade, $f(t)$, ou através da função de sobrevivência, $S(t)$, que fornece a probabilidade de um indivíduo sobreviver até certo instante t . Entretanto, uma outra função muito utilizada é a função de risco, definida

¹Departamento de Estatística, Universidade Federal de São Carlos, Caixa Postal 676, CEP: 13565-905, São Carlos, SP, E-mail: dfn@power.ufscar.br

por $h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} [\Pr(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t) / \Delta t] = f(t) / S(t)$. A vantagem de utilizar esta função está na sua capacidade de expressar como a probabilidade instantânea de morte de um indivíduo se comporta ao longo do tempo.

As funções de risco podem apresentar as mais variadas formas. O nosso interesse nesse trabalho é acomodar funções de risco em forma de "U". Fazendo um paralelo com a realidade, um recém-nascido tem no início de sua vida uma alta probabilidade de morte, que decresce até a fase adulta, quando se estabiliza, crescendo então novamente com o passar do tempo (Lawless 1982). Entretanto, o ajuste de dados que possuem função de risco em forma de "U" não pode ser feito usualmente através da utilização de distribuições de sobrevivência usuais. O modelo exponencial permite risco constante, enquanto o modelo Weibull acomoda funções de riscos monótonas crescentes e decrescentes (Lawless 1982). Sendo assim, uma maneira intuitiva de acomodar funções de risco em forma de "U" consiste em somar duas funções de risco Weibull. Este modelo é conhecido na literatura de sobrevivência como modelo de risco Weibull duplo (Louzada-Neto, 1999; Davison e Louzada-Neto, 2000) e será estudado em detalhes neste artigo.

Na Seção 2 o modelo é formulado. Procedimentos de estimação de máxima verossimilhança são apresentados na Seção 3 onde discutimos também testes de hipóteses e estimação intervalar. Um estudo de simulação para verificação do tamanho e do poder dos testes propostos é apresentado na Seção 4. Na Seção 5 a metodologia é ilustrada através de um exemplo numérico. Algumas conclusões na Seção 6 finalizam o artigo.

2 Formulação do Modelo

A variável aleatória T é dita ter função de risco Weibull dupla se sua função de risco é dada por,

$$h(t) = \frac{\beta_1}{\mu_1^{\beta_1}} t^{\beta_1-1} + \frac{\beta_2}{\mu_2^{\beta_2}} t^{\beta_2-1}, \quad (1)$$

onde $\mu_1 > 0$ e $\mu_2 > 0$ são parâmetros de escala e $\beta_1 > 0$ e $\beta_2 > 0$ são parâmetros de forma vindulados a cada componente Weibull simples.

Uma vez que a função de sobrevivência é dada por $S(t) = \Pr(T \geq t) = \int_t^\infty h(u)du$ (Lawless 1982), de (1) temos,

$$S(t) = \exp \left\{ - \left(\frac{t}{\mu_1} \right)^{\beta_1} - \left(\frac{t}{\mu_2} \right)^{\beta_2} \right\}. \quad (2)$$

A função densidade, por sua vez, é dada por $f(t) = h(t) S(t)$, assim de (1) e (2), a função densidade de probabilidade do modelo Weibull duplo é dada por,

$$f(t) = \exp \left\{ - \left(\frac{t}{\mu_1} \right)^{\beta_1} - \left(\frac{t}{\mu_2} \right)^{\beta_2} \right\} \left[\frac{\beta_1}{\mu_1^{\beta_1}} t^{\beta_1-1} + \frac{\beta_2}{\mu_2^{\beta_2}} t^{\beta_2-1} \right]. \quad (3)$$

Uma propriedade importante do modelo (1) é acomodar funções de risco não somente constantes, crescentes ou decrescentes, mas também em forma de "U", sendo esta sua vantagem sobre o modelo de Weibull simples. O Painel esquerdo da Figura 1 mostra algumas formas de (1) para determinados valores de μ_1 , β_1 , μ_2 e β_2 para amostras de tamanho 60.

Uma forma empírica de determinar o comportamento da função de risco é através da construção do gráfico do tempo total em teste (TTT Plot), definido por $G(r/n) = [(\sum_{i=1}^r T_{i:n}) + (n-r)T_{r:n}] / (\sum_{i=1}^n T_{i:n})$ contra r/n , onde $r = 1, \dots, n$ e $T_{i:n}$, $i = 1, \dots, n$ são as estatísticas de ordem da amostra (Mudholkar, Srivastava e Kollia, 1996). Este gráfico apresenta uma linha diagonal se o risco for constante, uma curva convexa se a função de risco é decrescente e côncava se o risco é crescente, e uma curvatura primeiramente convexa e depois côncava se o risco é em forma de "U". O painel direito da Figura 1 apresenta os respectivos TTT Plots relacionados às funções de risco mostradas no painel esquerdo.

3 Procedimentos de Estimação

A estimação dos parâmetros pode ser feita através da função de máxima verossimilhança. Considerando T_1, \dots, T_n tempos de vida, o log da função de verossimilhança para os parâmetros do modelo é dado por $l = \log L = \sum_{i=1}^n \{\log h(t_i) - H(t_i)\}$, onde $H(t_i) = \int_0^{t_i} h(x_i)dx_i$ (Lawless 1982).

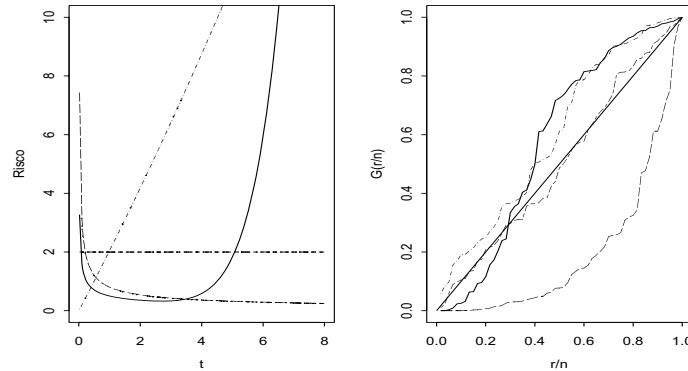


Figura - 1: Funções de risco de modelos Weibull duplo (painel esquerdo) e respectivos TTT Plot (painel direito). Parâmetros: (—): $(\mu_1, \mu_2) = (1; 8)$ e $(\beta_1, \beta_2) = (0.5; 5)$; (---): $(\mu_1, \mu_2) = (1; 4)$ e $(\beta_1, \beta_2) = (2; 4)$; (-.-): $(\mu_1, \mu_2) = (1; 1)$ e $(\beta_1, \beta_2) = (0.5; 0.3)$; (-----): $(\mu_1, \mu_2) = (1; 1)$ e $(\beta_1, \beta_2) = (1; 1)$.

Assim, de (1), o log da verossimilhança é dada por

$$l = \sum_{i=1}^n \log \left(\sum \frac{\beta_j t_i^{\beta_j-1}}{\mu_j^{\beta_j}} \right) - \sum \frac{t_i^{\beta_j-1}}{\mu_j^{\beta_j}}. \quad (4)$$

Os estimadores de máxima verossimilhança (EMV) dos parâmetros são obtidos por maximização direta de (4). Esse processo de maximização é feito através da função `nlmin` do software `S-Plus`, que encontra o mínimo local de uma função não linear usando o método Quasi-Newton (Seber and Wild 1989).

Existem outras formas para obtenção das estimativas dos parâmetros, como por exemplo utilizando o método de Newton-Raphson para resolver o sistema não linear de equações dadas pelas derivadas parciais dos parâmetros envolvidos na expressão (4).

Considerando um vetor quadridimensional de parâmetros $\mu^T = (\mu_1, \beta_1, \mu_2, \beta_2)$, seja $L(\mu)$ a correspondente função de verossimilhança com $l(\mu) = \log L(\mu)$ e $\hat{\mu}$ o estimador de máxima verossimilhança de μ . Para fazer inferências sobre μ pode-se usar a aproximação assintótica do estimador de máxima verossimilhança

dada por (Cox e Hinkley,1974),

$$\hat{\mu}^T = (\hat{\mu}_1, \hat{\beta}_1, \hat{\mu}_2, \hat{\beta}_2) \xrightarrow{d} N_2((\mu_1, \beta_1, \mu_2, \beta_2), I^{-1}(\mu_1, \beta_1, \mu_2, \beta_2)), \quad (5)$$

sendo $I(\mu_1, \beta_1, \mu_2, \beta_2)$ a matriz de informação de observada, com elementos dados por menos a esperança das segundas derivadas de (4).

Estes resultados são válidos assintoticamente e devem portanto ser utilizados quando o tamanho da amostra é grande. Se o tamanho da amostra for pequeno ou moderado estas aproximações podem não ser válidas. Por isso é sensato tomar precauções na hora de aplicá-los na prática, verificando se a distribuição dos estimadores realmente se aproxima de uma normal. Uma possibilidade consiste em considerar a técnica *bootstrap* paramétrico, que visa a obtenção de estimativas intervalares empíricas para os estimadores dos parâmetros de interesse, através da geração de conjuntos de dados (re-amostras) de um modelo Weibull duplo com os parâmetros substituídos por seus EMV baseados nos dados originais (Davison e Hinkley, 1997).

Seja μ o parâmetro de interesse. Para cada re-amostra calcula-se o EMV para μ e tem-se, ao final de R re-amostragens, $\hat{\mu}_1^* < \dots < \hat{\mu}_R^*$ valores dos EMV ordenados. Utiliza-se então

$$\hat{\mu}_{1(R+1)(\frac{\alpha}{2})}^* \text{ e } \hat{\mu}_{2(R+1)(1-\frac{\alpha}{2})}^* \quad (6)$$

como sendo os limites inferior e superior do intervalo $100(1 - \alpha)\%$ de confiança para μ . Em geral, o número de re-amostragens R é fixado em 999, o que é considerado aqui. Dessa forma, através de (6) pode-se obter os chamados intervalos de confiança percentis *bootstrap* $100(1 - \alpha)\%$ para o parâmetro de interesse.

Para testes de hipóteses pode-se considerar a estatística da razão de verossimilhança (ERV). Entretanto, quando considera-se o modelo (1), o teste de uma Weibull simples contra uma Weibull dupla é não encaixado. Sendo assim, os resultados assintóticos usuais não são válidos. Novamente, uma abordagem alternativa consiste da utilização da técnicas de simulação paramétrica com o intuito de se obter, empiricamente, a distribuição da estatística de teste (Davison e Hinkley, 1997). Neste contexto utiliza-se a técnica *bootstrap* paramétrico, considerando a ERV, definida por $w = 2(l_2 - l_1)$, onde l_1 e l_2 são o log das funções de verossimilhança referentes aos modelos Weibull e Weibull duplo, respectivamente.

Ordenados os valores estes valores w , o valor crítico do teste de tamanho α é dado por $w_{(R+1)(1-\alpha)}^*$ que deve ser comparado com o valor observado w para a conclusão do teste.

4 Estudo de Simulação

Para verificar a adequabilidade do procedimento bootstrap adotado um estudo do tamanho e poder do teste bootstrap foi realizado considerando-se 999 repetições. O tamanho empírico do teste foi obtido através da geração de amostras de uma distribuição Weibull simples para os tamanhos amostrais, $n = 30, 60$ e 100 . Também foram considerados $\mu = 100$ e $\beta = 0.5, 1$ e 5 . Para a obtenção do poder do teste, o tamanho foi fixado em 0.05 , para três diferentes tamanhos amostrais ($30, 60$ e 100 elementos). Foram geradas amostras seguindo distribuição Weibull dupla com os parâmetros $\mu_1 = \mu_2 = 100$, $\beta_1 = 0.5, 1$ e 5 , e β_2 variando no intervalo $[0.1, \dots, 10.0]$. Encontrou-se o valor crítico (c_α), e a partir dele o poder do teste. Os valores β e β_1 ($0.5, 1$ e 5) foram escolhidos de acordo com o comportamento da função de risco; decrescente, constante e crescente, respectivamente.

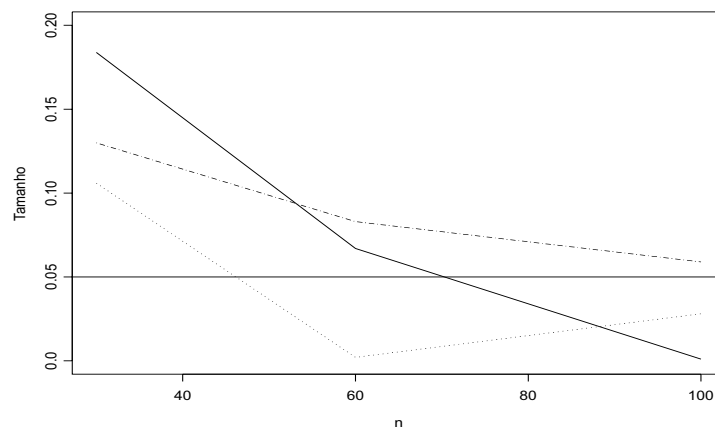


Figura - 2: Tamanhos empíricos do teste. (—): $\beta = 0.5$, (.....): $\beta = 1$ e (- - -): $\beta = 5$.

A Figura 2 apresenta os tamanhos empíricos do teste para os três tamanhos diferentes de amostras. Observa-se que o tamanho do teste diminui, convergindo para o valor 0.05, quando n cresce.

A Figura 3 apresenta o comportamento do poder do teste de acordo com os tamanhos das amostras e os valores de β_2 . Observa-se que os testes *bootstrap* apresentam baixo poder para β_2 próximo de β_1 , este poder aumenta com o aumento da distância entre os dois parâmetros. A curva do poder para $\beta_1 = 1$ tem crescimento um pouco mais rápido do que as outras duas curvas.

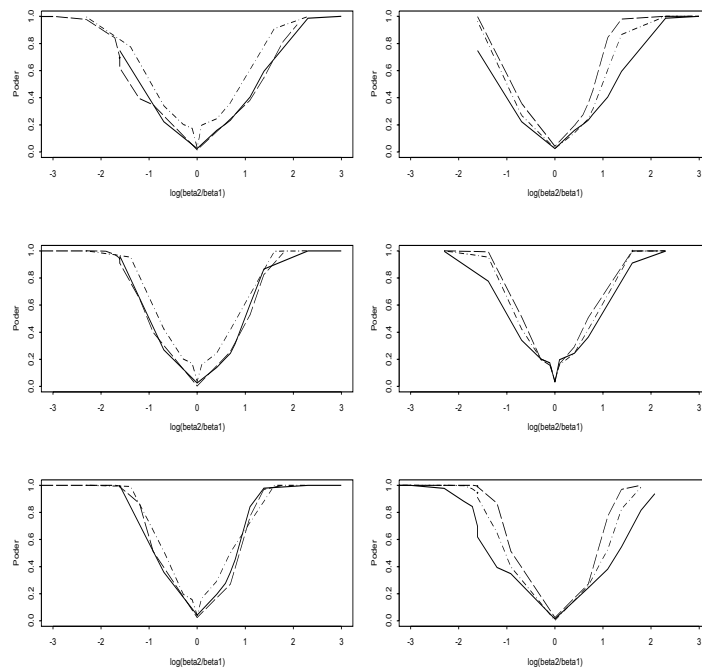


Figura - 3: Poder do teste de acordo com os tamanhos de amostras e valores de β_2 . 1º coluna de gráficos: Para $n=30, 60$ e 100 : (—) $\beta_1 = 0.5$, (---) $\beta_1 = 1$, (- - -) $\beta_1 = 5$. 2º coluna de gráficos: Para $\beta_1 = 0.5, 1$ e 5 : (—) $n = 30$, (---) $n = 60$, (- - -) $n = 100$.

5 Exemplo Numérico

A metodologia considerada nas seções anteriores foi aplicada ao conjunto de dados gerados a partir de uma distribuição Weibull dupla com parâmetros $\mu_1 = \mu_2 = 10$, $\beta_1 = 0.5$ e $\beta_2 = 7$.

O painel esquerdo da Figura 4 apresenta o TTT Plot dos dados, de onde se observa que a curva é inicialmente convexa e depois côncava, indicando que a função de risco deve ter uma forma de "U". As funções de risco estimadas via Weibull simples e Weibull dupla com bandas de confiança para a curva obtida via Weibull dupla são apresentadas no painel direito da Figura 4. Nota-se que existe diferença significativa na acomodação dos dados feita por uma distribuição Weibull Dupla ao invés de uma Weibull simples. Este fato é confirmado através da ERV do teste de uma Weibull simples versus uma Weibull dupla que é igual a 17,2 com p -valor empírico estimado igual a 0.0493, obtido de acordo com os procedimentos descritos na Seção 3.

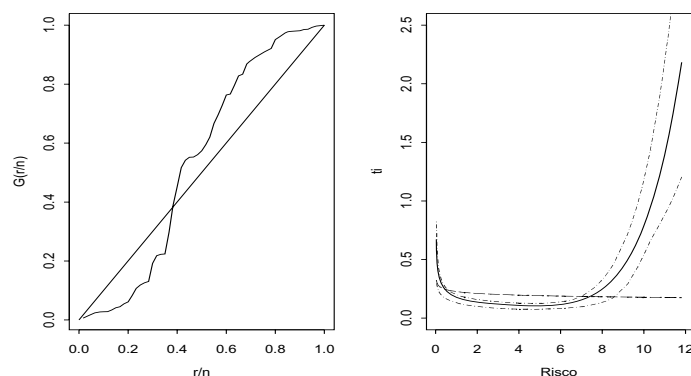


Figura - 4: Painel Esquerdo: TTT Plot para dados gerados. Painel Direito: Risco estimado Weibull(- -) e Weibull Duplo(—) com bandas de confiança para Weibull (-.-.-).

A Tabela 1 apresenta os EMV's para parâmetros da distribuição Weibull simples e Weibull dupla juntamente com os limites inferiores e superiores dos seus respectivos intervalos de

confiança 90%, calculados a partir das técnicas descritas na Seção 3. Observa-se que os intervalos obtidos considerando-se a teoria assintótica e a técnica bootstrap são próximos. Entretanto, os intervalos obtidos via técnica de reamostragem são relativamente maiores.

Tabela 1: Intervalos de Confiança via bootstrap e teoria assintótica de 90% para parâmetros estimados da Weibull e Weibull Dupla.

| Parâmetros | μ_1 | β_1 | μ_2 | β_2 |
|--------------------|--------------|-------------|--------------|--------------|
| EMV Weibull | 4.65 | 0.90 | | |
| Bootstrap | (3.49;5.75) | (0.73;1.16) | | |
| Teoria Assintótica | (3.50;5.80) | (0.73;1.06) | | |
| EMV Weibull Dupla | 7.45 | 0.62 | 10.07 | 7.52 |
| Bootstrap | (4.76;12.86) | (0.48;0.81) | (9.24;10.78) | (5.15;14.28) |
| Teoria Assintótica | (3.63;11.25) | (0.45;0.79) | (9.25;10.88) | (3.35;11.67) |

As Figuras 5 e 6 apresentam os histograma e os gráficos "qq-plot" das distribuições empíricas dos EMV's para parâmetros da distribuição Weibull dupla obtidas via bootstrap.

6 Conclusão

O modelo Weibull Duplo é eficiente para acomodar dados de sobrevivência e confiabilidade que apresentam função de risco em forma de "U". Cautela é entretanto necessária nos procedimentos de estimação intervalar e testes de hipóteses, uma vez que a teoria assintótica usual pode não ser válida, particularmente quando a amostra é pequena ou moderada. Neste caso, uma alternativa eficiente consiste da utilização de técnicas de reamostragem na obtenção de intervalos de confiança e das distribuições empíricas das estatísticas de testes. Considerando o estudo de simulação, realizado pode-se dizer que o tamanho do teste *bootstrap* apresenta bons resultados para amostras de tamanho moderado, com o poder do teste apresentando crescimento com o aumento da distância dos parâmetros β_1 e β_2 . A presença de covariáveis em análise de sobrevivência e confiabilidade é muito comum. Para acomodar covariáveis no modelo Weibull duplo podemos assumir $\mu_1 = \exp(-\gamma'_1 x_1)$ e $\mu_2 = \exp(-\gamma'_2 x_2)$, onde x_1 e x_2 são dois vetores de covariáveis e γ_1 e γ_2 dois vetores de parâmetros desconhecidos a serem estimados.

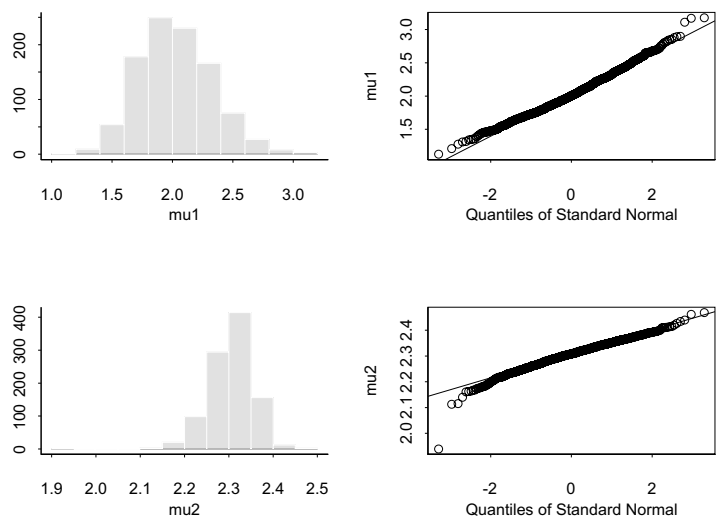


Figura - 5: Histograma e QQplot para distribuição empírica de μ_1 e μ_2 .

Neste artigo também não consideramos a presença de censuras nos dados, o que é comum em dados de sobrevivência e confiabilidade. Este problema deve ser estudado no contexto da metodologia descrita neste artigo. Uma possível dificuldade envolvida seria a possibilidade dos tempos de sobrevivência relacionados a um possível risco serem todos censurados, o que causaria grande dificuldade na estimação dos parâmetros.

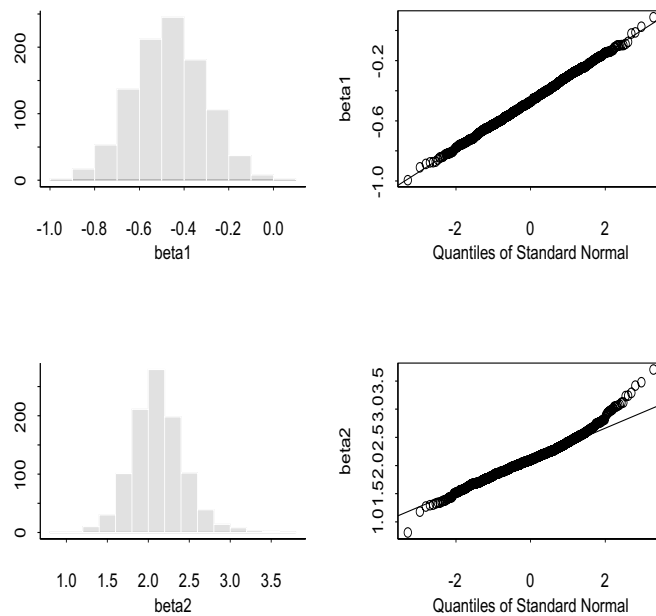


Figura - 6: Histograma e QQplot para distribuição empírica de β_1 e β_2 .

Agradecimentos

Os autores agradecem os comentários e sugestões de dois referees e o apoio financeiro parcial dos órgãos CNPq, CAPES e FAPESP.

ALMEIDA, F.R.Z.; LOUZADA-NETO, F.; ANDRADE, C.S. Modelling lifetime with bathtub hazards via bi-Weibull hazard models. *Rev. Mat. Estat.* (São Paulo), v. 20, p. 163-174, 2002.

- **ABSTRACT:** *The bi-Weibull model is a family that accommodates non-monotone hazard curves, such as bathtub-shaped ones. We describe a methodology for analysing the bi-Weibull model by considering a parametric simulation approach. The size and power curve for the tests is obtained. An example illustrates the methodology.*
- **KEYWORDS:** *Bootstrap techniques, Bathtub Hazard models, Maximum Likelihood Estimation, Bi-Weibull Model, Simulation.*

Referências

- COX, D.R., HINKLEY, D.V. *Theoretical Statistics*. London: Chapman and Hall, 1974, 563p.
- COX, D. R., OAKES, D. *Analysis of survival data*. London: Chapman and Hall, 1984, 201p
- DAVISON, A.C., HINKLEY, D.V. *Bootstrap methods and their application*. Cambridge: Cambridge University Press, 1997, 582p.
- DAVISON, A.C., LOUZADA-NETO, F. Inference for the poly-Weibull model. *Statistician*, v.49, 2000, p.189-196.
- LAWLESS, J. F. *Statistical models and methods for lifetime data*. New York: Wiley, 1982. 580p.
- LOUZADA-NETO, F. Poly-hazard regression models for lifetime data. *Biometrics*, v.55, p.1121-5, 1999.
- LOUZADA-NETO, F., PEREIRA, B.B. Uma introdução aos fundamentos da análise de sobrevivência. *Cad. Saúde Públ.*, v.8, p. 9-26, 2000.
- MUDHOLKAR, G. S., SRIVASTAVA, D. K., KOLLIA, G. D. A Generalization of the Weibull Distribution with Application to the Analysis of Survival Data. *J. Am. Stat. Assoc.*, v.91, p.1575-83, 1996.
- SEBER, G.A.F., WILD, C.J. *Nonlinear regression*. New York: Wiley, 1989, 689p.

Recebido em 21.01.2001.