Inferência para os parâmetros do modelo poli-log-logístico

Cleber Giugioli Carrasco e Franscisco Louzada-Neto*

*Departamento de Estatística, Universidade Federal de São Carlos, Rodovia Washington Luís, km 235, 13565-905, São Carlos, São Paulo, Brasil. *Autor para correspondência. e-mail: dfln@power.ufscar.br*

RESUMO. Consideremos inferência para o modelo poli-log-logístico, o qual surge no cenário de riscos competitivos, quando estes têm distribuição log-logística independente, e não conhecemos qual foi a causa responsável pela falha ou morte do indivíduo, e em particular se a função de risco for mulltimodal. O objetivo deste artigo é apresentar a técnica *bootstrap* como um procedimento de simulação que verifica empiricamente a validade do método usual de inferência e que se apresenta como um método alternativo de inferência, uma vez que os procedimentos usuais podem não ser válidos. E também possibilitar na presença de censuras, a construção de intervalos de confiança apropriados para os parâmetros do modelo.

Palavras-chave: análise de sobrevivência e confiabilidade, estimação de máxima verossimilhança, função de risco, modelo poli-log-logístico, riscos competitivos latentes, técnica *bootstrap*.

ABSTRACT. Inference for the parameter of poli-log-logistic model. The Poly-log-logistic model arises in competing risk scenarios when risks have an independent log-logistic distribution and the cause of failure or death of individual remains unknown, especially if the hazard function is multimodal. The bootstrap technique is used as a simulation procedure to verify empirically the validity of the usual inference model. It is an alternative inference method since usual procedures may not be valid. The construction of appropriate confidence intervals is undertaken in the presence of censored data.

Key words: reliability and survival analysis, maximum likelihood estimation, hazard function, poly-log-logistic model, latent competing risks, bootstrap techniques.

Além de estudos que englobam apenas uma causa de falha, em análise de sobrevivência e confiabilidade, são comuns pesquisas em áreas médicas e industriais centradas em causas que competem entre si para causarem a ocorrência do evento de interesse, como o óbito do paciente ou a falha de um determinado componente. Entretanto, em muitos experimentos, a causa de morte do paciente ou a falha do componente pode ser desconhecida, dando origem aos chamados riscos competitivos latentes (Louzada-Neto, 1999). Neste tipo de estudo, observa-se apenas o tempo mínimo entre os tempos de falhas relacionados a cada fator de risco. Em muitas situações, é impossível para um especialista especificar a real causa de falha do indivíduo, ou esta informação não está disponível. Uma possível formulação para esse problema é assumir que os riscos afetam os indivíduos independentemente (Tsiat, 1975), ou seja, se for assumido que o tempo de vida relacionado a um particular fator de risco tem um modelo log-logístico, logo, o mínimo tempo de vida entre todos os tempos de vida terá um modelo poli-log-logístico. Este modelo é muito útil para a modelagem de dados com funções de riscos multimodais.

Um problema que surge em análise de sobrevivência e confiabilidade é a possibilidade de que o evento de interesse não ocorra, devido a diversas peculiaridades como, por exemplo, o abandono de pacientes antes do término da pesquisa ou a falha de um determinado componente, devido a outras causas não consideradas em estudo. Portanto, a introdução de um variável que indique se o tempo de sobrevivência foi observado ou não se faz necessária. Essa variável é definida na literatura como variável indicadora de censura ou simplesmente censura. Neste artigo, trabalhar-se-á com censura do tipo aleatória, a qual mais ocorre na prática médica. Isto ocorre quando um paciente é retirado no decorrer do experimento, sem ter ocorrido falecimento, e também, por exemplo, se o paciente falecer por uma razão diferente da estudada.

Neste artigo, é proposta uma metodologia de estimação intervalar baseada em reamostragem, que também checa a validade da utilização da teoria assintótica usual. Também são introduzidos censuras aleatórias, verificando seu efeito na inferência para os parâmetros do modelo. Na Seção 2 (Formulação do modelo) é apresentado o modelo poli-log-logístico, e discutido brevemente o procedimento de estimação via máxima verossimilhança. Na Seção 3, apresentamos os intervalos assintóticos e os intervalos percentis bootstrap paramétricos e não-parmétricos (Inferência). Os resultados e discussão são apresentados na Seção 4, onde dados foram gerados juntamente com as censuras aleatórias, considerando somente a presença de dois riscos competitivos.

Material e métodos

Formulação do modelo

Supondo que um indivíduo está sujeito a *m* (≥2) causas de falhas diferentes, e assumindo que o tempo de vida x_j relacionado a *j*-ésima causa de falha são independentes, com uma função de risco $h_j(t)$, e que somente o tempo mínimo entre os vários riscos, $t_i = min(x_1,...,x_m)$ é observado para cada indivíduo, o qual tem uma distribuição poli-log-logística (Louzada-Neto, 1999). Então a função de risco é dada por,

$$h(t) = \sum_{j=1}^{m} h_j(t) = \sum_{j=1}^{m} \frac{\beta_j t^{\beta_{j-1}}}{\mu_j^{\beta_j} + t^{\beta_j}}, \ t > 0, \qquad (1)$$

onde $\mu_j, \beta_j > 0$ são parâmetros associados com a j-ésima causa de falha. Neste trabalho, vamos considerar somente dois riscos (*m=2*) para cada indivíduo para facilitar os cálculos futuramente. Dessa forma, a função de risco passa assumir a seguinte forma:

$$h(t) = \frac{\beta_1 t^{\beta_1 - 1}}{\mu_1^{\beta_1} + t^{\beta_1}} + \frac{\beta_2 t^{\beta_2 - 1}}{\mu_2^{\beta_2} + t^{\beta_2}}. \qquad (2)$$

O modelo (2) pode acomodar funções de riscos bi-modais (Klein e Moeschberger, 1997), sendo essa outra motivação para o seu uso no contexto de riscos competitivos latentes.

Inferência

Considere uma amostra de variáveis aleatórias independentes $t_1, t_2, \ldots, t_n$ com uma função de risco $h(t_i)$, e a cada t_i uma variável indicadora de censura δ_i, onde $\delta_i = 1$ se t_i é uma observação do tempo de falha, e $\delta_i = 0$ se t_i é uma observação censurada. O logaritmo da função de verossimilhança, baseado nos dados (t_1, δ_1), (t_2, δ_2), ... ,(t_n, δ_n), é dado por

$$\sum_{i=1}^{n} \delta_i \log\{h(t_i)\} - H(t_i), \qquad (3)$$

onde $H(t_i) = \int_0^t h(u)du$. Substituindo o modelo poli-log-logístico (1) na expressão (3) temos

$$l(\mu, \beta) = \sum_{i=1}^{n} \left\{ \delta_i \log\left(\sum_{j=1}^{m} \frac{\beta_j t_i^{\beta_j - 1}}{\mu_j^{\beta_j} + t_i^{\beta_j}} \right) - \sum_{j=1}^{m} \frac{\mu_j^{\beta_j}}{\mu_j^{\beta_j} + t_i^{\beta_j}} \right\}. \qquad (4)$$

onde $\mu = (\mu_1, \mu_2, \ldots, \mu_m)$ e $\beta = (\beta_1, \beta_2, \ldots, \beta_m)$.

Os estimadores de máxima verossimilhança (EMV) para μ_j e β_j, em (2) podem ser obtidos através da maximização do logaritmo da função de verossimilhança (4), com $j = 1, 2$. Este procedimento pode ser feito diretamente no software estatístico ***S-Plus***, usando a função *nlmin*. Uma observação a ser feita é o fato de a função de verosimilhança (4) ser permutável, isto é, considerando o modelo (2), o valor de (4) será o mesmo se os EMV de μ_1 e β_1 forem trocados pelos EMV de μ_2 e β_2 e vice-versa. Para se evitar este problema, foi considerada a restrição usual, $\beta_1 < \beta_2$ (Louzada-Neto, 1999). Esta restrição pode ser generalizada para o caso *m* causas de falha.

Intervalos de confiança para os parâmetros do modelo (2) podem ser baseados nos EMV e em suas variâncias estimadas, utilizando a distribuição normal assintótica (Cox e Hinkley, 1974) dos EMV, dada por,

$$\hat{\theta} \sim N_{2j}\left(\theta, I^{-1}(\theta)\right), \qquad (5)$$

onde N_{2j} denota uma distribuição normal *2j*-variada e $I(\theta)$ é a matriz de informação observada, cujos elementos são dados por $I_{ju}(\theta) = E\left(-(\partial l / \partial \theta_j)(\partial l / \partial \mu_u)\right) = -E\left(\partial^2 l / \partial \theta_j \partial \mu_u\right)$, $j = 1, 2$ e $u = 1, 2$.

Observe que o tamanho da amostra deve ser suficientemente grande para a utilização de (5). Para contornar esse problema, foi proposta a utilização de simulação paramétrica e/ou não-paramétrica, através da técnica *bootstrap* (Davison e Hinkley, 1997).

Seja m_1 o parâmetro de interesse, através da geração de R conjuntos de dados do modelo ajustado, com os valores dos parâmetros fixos nos EMV da amostra original (*bootstrap* paramétrico), ou de R reamostragem com reposição dos dados originais (*bootstrap* não-paramétrico), calculamos para cada nova amostra o EMV para μ_1 e temos no final de R reamostragens, $\hat{\mu}^*_{1,1} < \ldots < \hat{\mu}^*_{1,R}$ valores dos EMV ordenados. Então utilizamos,

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

como os limites inferiores e superiores do intervalo $100(1-\alpha)\%$ de confiança para μ_1. Maiores detalhes sobre a técnica *bootstrap* podem ser obtidos em Davison e Hinkley (1997).

Resultados e discussão

Estudos foram feitos através de simulação de dados com $m = 2$ e $R = 999$. Amostras de tamanhos 40, 80 e 200 foram geradas com os parâmetros do modelo fixados em $\mu_1 = 1650$, $\mu_2 = 4500$, $\beta_1 = 1.9$ e $\beta_2 = 8$. Também, através de simulação, geramos aleatoriamente três variáveis indicadoras de censuras, com 0%, 10% e 30% de censuras respectivamente.

Na Tabela 1, são mostrados os resultados das variâncias, desvios padrões e vícios, obtidos através dos conjuntos de dados simulados, através da técnica *bootstrap* paramétrica e não-paramétrica. É visível que, quanto menor a amostra, maior as variâncias e seus desvios. Por outro lado, a presença de censuras age de modo inverso aumentando as variâncias e os desvios padrões das mesmas, ou seja, quanto mais censuras possuir a amostra, maiores serão as variâncias e seus desvios padrões. Este fato também ocorre para os vícios dos estimadores obtidos pelo método de reamostragem apresentados na Seção 3.

A técnica de reamostragem *bootstrap* possibilitou checar a normalidade dos EMV dado em (5), através de testes estatísticos implementados no software ***SAS***, que inclui os testes de Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov, Cramer-von Mises e Anderson Darling. O nível de significância α foi estabelecido em 0.10, ou seja a probabilidade de rejeitar a hipótese de normalidade quando a hipótese é verdadeira é 0.10. Os resultados são apresentados na Tabela 2, onde foi rejeitada a hipótese de normalidade dos EMV obtidos via *bootstrap* paramétrico e não-paramétrico ao nível de significância α em todos os testes aqui descritos. Isto para todos os parâmetros do modelo, em todos os conjuntos de dados, exceto para o parâmetro μ_2 considerando a amostra com 200 elementos e 30% de censuras no caso paramétrico, para o teste de Cramer-von Mises. Quando são consideradas a amostra com 40 elementos, todos os testes rejeitaram a normalidade dos EMV ao nível de 0.05.

Portanto, verificou-se que a utilização dos intervalos assintóticos não é válida, visto que a normalidade dos EMV dado em (5) não é satisfeita, principalmente para amostras pequenas e moderadas.

Tabela 1. Variâncias, desvios padrões e vícios estimados via *bootstrap* para os parâmetros do modelo log-logístico duplo, respectivamente

Parâmetros	Bootstrap Paramétrico			Bootstrap Não-Paramétrico		
μ_1	0%	10%	30%	0%	10%	30%
	107394	180218	636771	94212	161959	217803
40	(327.71)	(424.52)	(797.97)	(306.94)	(402.44)	(466.69)
	0.0315	0.1134	0.6523	0.0093	0.0559	0.0649
	33687	65843	116267	31930	45388	108009
80	(183.54)	(256.60)	(340.98)	(178.69)	(213.04)	(328.64)
	0.0051	0.1002	0.3343	0.0069	0.0125	0.0329
	22298	36221	89166	21446	26174	43242
200	(149.32)	(190.32)	(298.60)	(146.44)	(161.78)	(207.94)
	0.0094	-0.0745	-0.2473	0.0059	0.0060	0.0131
β_1	0%	10%	30%	0%	10%	30%
	0.0603	0.0670	0.1014	0.0459	0.0541	0.0572
40	(0.2456)	(0.2589)	(0.3185)	(0.2142)	(0.2327)	(0.2391)
	-0.0025	-0.0352	-0.0491	-0.0031	-0.0328	-0.0401
	0.0469	0.0521	0.0639	0.0297	0.0304	0.0418
80	(0.2167)	(0.2283)	(0.2529)	(0.1725)	(0.1746)	(0.2045)
	0.0029	-0.0059	0.0756	0.0076	0.0146	0.0221
	0.0184	0.0206	0.0247	0.0151	0.0165	0.0194
200	(0.1358)	(0.1435)	(0.1573)	(0.1230)	(0.1286)	(0.1393)
	-0.0014	0.0157	0.0216	0.0082	0.0067	0.0665
μ_2	0%	10%	30%	0%	10%	30%
	94160	112652	239180	81385	128168	230267
40	(306.85)	(335.63)	(489.06)	(285.28)	(358.00)	(479.86)
	-0.0129	0.0166	0.0912	-0.0200	-0.0304	-0.0404
	88618	111468	213080	80022	105229	115884
80	(297.68)	(333.86)	(461.60)	(282.88)	(324.39)	(340.41)
	-0.0054	0.0233	0.1072	-0.0063	0.0064	-0.0074
	54455	61839	71068	52241	65148	75085
200	(233.35)	(248.67)	(266.58)	(228.56)	(255.24)	(274.01)
	-0.0048	-0.0370	-0.0787	0.0005	0.0015	-0.0280
β_2	0%	10%	30%	0%	10%	30%
	43.212	52.835	59.336	29.681	35.003	43.522
40	(6.5736)	(7.2688)	(7.7030)	(5.4480)	(5.9163)	(6.5971)
	0.1972	0.2103	0.2550	-0.0624	0.0910	0.2677
	20.686	28.858	48.644	12.732	17.711	38.207
80	(4.5482)	(5.3720)	(6.9745)	(3.5682)	(4.2084)	(6.1812)
	0.2099	0.2195	0.3264	0.1544	0.2280	0.2641
	2.6459	3.5924	3.9955	2.7087	7.0405	18.486
200	(1.6266)	(1.8953)	(1.9988)	(1.6458)	(2.6534)	(4.2995)
	0.0278	0.0354	0.0564	0.0689	0.0932	0.1383

Tabela 2. Testes de normalidade de Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Sminorv, Cramer-von Mises e Anderson-Darling, respectivamente, para os parâmetros do modelo log-logístico duplo

Parâmetros	Bootstrap Paramétrico			Bootstrap Não-Paramétrico		
μ_1	0%	10%	30%	0%	10%	30%
	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
	<0.0100	<0.0100	<0.0100	<0.0100	<0.0100	<0.0100
40	<0.0050	<0.0050	<0.0050	<0.0050	<0.0050	<0.0050
	<0.0050	<0.0050	<0.0050	<0.0050	<0.0050	<0.0050
	0.0004	<0.0001	<0.0001	0.0079	<0.0001	<0.0001
	0.0578	<0.0100	<0.0100	0.0650	<0.0100	<0.0100
80	0.0066	<0.0050	<0.0050	0.0255	<0.0050	<0.0050
	<0.0050	<0.0050	<0.0050	0.0203	<0.0050	<0.0050
	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
	<0.0100	<0.0100	<0.0100	<0.0100	<0.0100	<0.0100
200	<0.0050	<0.0050	<0.0050	<0.0050	<0.0050	<0.0050
	<0.0050	<0.0050	<0.0050	<0.0050	<0.0050	<0.0050
β_1	0%	10%	30%	0%	10%	30%
	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
	<0.0100	<0.0100	<0.0100	<0.0100	<0.0100	<0.0100
40	<0.0050	<0.0050	<0.0050	<0.0050	<0.0050	<0.0050
	<0.0050	<0.0050	<0.0050	<0.0050	<0.0050	<0.0050
	0.0428	0.0020	0.0002	<0.0004	<0.0001	<0.0001
	0.0131	<0.0100	<0.0100	<0.0100	<0.0100	<0.0100
80	0.0709	0.0086	<0.0050	<0.0050	<0.0050	<0.0050
	0.0790	<0.0050	<0.0050	<0.0050	<0.0050	<0.0050
	0.0105	0.0023	<0.0001	0.0052	0.0023	<0.0001
	<0.0100	<0.0100	<0.0100	<0.0100	<0.0100	<0.0100
200	<0.0050	<0.0050	<0.0050	0.0126	0.0210	<0.0050
	<0.0050	<0.0050	<0.0050	0.0082	0.0095	<0.0050
μ_2	0%	10%	30%	0%	10%	30%
	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
	<0.0100	<0.0100	<0.0100	<0.0100	<0.0100	<0.0100
40	<0.0050	<0.0050	<0.0050	<0.0050	<0.0050	<0.0050
	<0.0050	<0.0050	<0.0050	<0.0050	<0.0050	<0.0050
	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
	<0.0100	<0.0100	<0.0100	<0.0100	<0.0100	<0.0100
80	<0.0050	<0.0050	<0.0050	<0.0050	<0.0050	<0.0050
	<0.0050	<0.0050	<0.0050	<0.0050	<0.0050	<0.0050
	<0.0007	0.0041	0.0173	0.0031	<0.0001	<0.0001
	<0.0100	0.0420	0.0247	0.0913	<0.0100	<0.0100
200	<0.0050	0.0409	0.1353	0.0673	<0.0050	<0.0050
	<0.0050	0.0112	0.0953	0.0219	<0.0050	<0.0050
β_2	0%	10%	30%	0%	10%	30%
	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
	<0.0100	<0.0100	<0.0100	<0.0100	<0.0100	<0.0100
40	<0.0050	<0.0050	<0.0050	<0.0050	<0.0050	<0.0050
	<0.0050	<0.0050	<0.0050	<0.0050	<0.0050	<0.0050
	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
	<0.0100	<0.0100	<0.0100	<0.0100	<0.0100	<0.0100
80	<0.0050	<0.0050	<0.0050	<0.0050	<0.0050	<0.0050
	<0.0050	<0.0050	<0.0050	<0.0050	<0.0050	<0.0050
	0.0005	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
	0.0204	<0.0100	<0.0100	<0.0100	<0.0100	<0.0100
200	0.0093	<0.0050	<0.0050	<0.0050	<0.0050	<0.0050
	<0.0050	<0.0050	<0.0050	<0.0050	<0.0050	<0.0050

Concluiu-se, que o modelo poli-log-logístico pode ser utilizado no cenário de riscos competitivos latentes, ou seja, quando não se tem informação de qual fator de risco foi responsável pela causa de falha do indivíduo, e em particular para ajuste de dados com funções de riscos multimodais. Contudo, é necessário tomar cautela na estimação intervalar para os parâmetros do modelo, já que os testes de normalidade verificaram que a teoria usual de verossimilhança não é valida. Dessa forma, o método de reamostragem considerado possibilita a verificação empírica da validade dos procedimentos usuais de inferência e se apresenta como método alternativo na obtenção de intervalos de confiança apropriados para os parâmetros do modelo, inclusive na presença de censuras.

Agradecimentos

Os autores agradecem o apoio da CAPES e CNPq, que financiaram parcialmente este trabalho.

Referências

COX, D.R.; HINKLEY, D.V. *Theoretical statistics*. London: Chapman and Hall, 1974.

DAVISON, A.C.; HINKLEY, D.V. *Bootstrap methods and their application*. Cambridge: Cambridge University Press, 1997.

KLEIN, J.P.; MOESCHBERGER, L.M. *Survival analisys* - techniques for censored and truncated data. New York: Springer, 1997.

LOUZADA-NETO, F. Poly-hazard regression models for lifetime data. *Biometrics*, Washington, D.C., v.55, p.1121-1125, 1999.

TSIAT, A. A. A nonidentifiability aspect of the problem of competing risks. *Proc. Nath. Acad. Sci U.S.A.*, Washington, D.C., v.72, p. 20-2, 1975.

Received on August 01, 2001.

Accepted on October 18, 2001.