

ESTUDO POR SIMULAÇÃO DA DISTRIBUIÇÃO DO TESTE DE RAZÃO DE VEROSSIMILHANÇAS PARA AMOSTRAS DA DISTRIBUIÇÃO DE WEIBULL NA PRESENÇA DE CENSURA

Almir MANTOVANI¹

Maria Aparecida de Paiva FRANCO²

- RESUMO: Para testar a hipótese de igualdade de duas funções de sobrevivência, S_1 e S_2 , dentro de uma mesma família paramétrica de distribuições de probabilidades, uma estatística bastante usada é a da razão de verossimilhanças (RV) cuja distribuição assintótica sob a hipótese $H_0: S_1=S_2$ e sob condições de regularidade é uma distribuição Qui-quadrado. Realizamos um estudo por simulação da distribuição da estatística RV sob H_0 quando os dados provêm de uma distribuição de Weibull sujeitos à censura aleatória. O objetivo foi avaliar se os resultados assintóticos, válidos para a distribuição da estatística RV no caso da distribuição de Weibull, são verificados também na presença de censura. Observou-se que à medida que se aumenta o tamanho da amostra, a aproximação por uma distribuição $\chi^2(2)$ mostra-se adequada para a distribuição empírica da estatística RV, mesmo na presença de censuras.
- PALAVRAS-CHAVE: Análise de sobrevivência; censuras; simulação; máxima verossimilhança; teste de hipótese.

1 Introdução

A análise de dados de sobrevivência ou confiabilidade refere-se a observações do tempo aleatório, decorrido desde um instante em que se começa a medi-lo (evento inicial), até o momento em que um evento de interesse ocorra. Este evento de interesse pode ser a falha ou quebra de um equipamento, o desenvolvimento de uma doença, a morte ou resposta de um paciente submetido a um determinado tratamento (MANTOVANI, 2000). Em muitos casos, só é possível observar parte do tempo até a ocorrência do evento de interesse. Este tipo de observação incompleta sobre um tempo de vida (ou tempo de duração) é denominado de observação censurada, ou seja, o tempo de falha é censurado em decorrência de uma causa diferente daquela de interesse.

O interesse nesse tipo de dados ocorre devido a informação contida nos tempos censurados que, ao serem incorporadas aos modelos, adicionam informações relevantes aos

¹ Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho” – UNESP, Faculdade de Ciências Humanas e Sociais, Departamento de Educação, Ciências Sociais e Políticas Públicas, CEP:14409-160, Franca, SP, Brasil, E-mail: a_almirr@yahoo.com.br

² Universidade Federal de São Carlos – UFSCar, Departamento de Estatística, CEP: 13565-905, São Carlos, SP, Brasil, E-mail: mapfranco@ufscar.br

resultados esperados do fenômeno em estudo. Comumente, procura-se estimar a forma ou característica da distribuição dos tempos de vida ou a qualificação do relacionamento entre os tempos e as variáveis explicativas envolvidas no processo, conforme pode ser visto, por exemplo, em Kalbfleisch e Prentice, 1980; Miller, 1981; Lee, 1992.

A comparação do tempo de vida ou sobrevivência (T) em duas ou mais populações, pode ser obtida utilizando de um teste de hipóteses com uma abordagem paramétrica ou não paramétrica. No contexto paramétrico, a estimação da função de sobrevivência é obtida por meio da estimação dos parâmetros do modelo específico usualmente pelo método de máxima verossimilhança, considerando a ocorrência de censuras nas observações. A contribuição relativa à comparação de duas populações, utilizando de teste de hipóteses e dados censurados, no contexto paramétrico, inicialmente foi dada por Epstein e Sobel (1953) valendo-se da distribuição exponencial. Autores como Kalbfleisch e Prentice (1980), Lee (1992), abordaram a estimação dos parâmetros num contexto mais amplo de Modelos Paramétricos de Regressão empregando o método de máxima verossimilhança. Neste trabalho, o teste da razão de verossimilhanças e a distribuição de Weibull são considerados na estimação dos parâmetros do modelo.

Para testar se um conjunto de dados provém de um modelo paramétrico encaixado em um modelo mais geral (hipótese H_0) ou vem desse modelo mais geral (hipótese H_1), pode-se usar a estatística teste da razão de verossimilhanças (RV) cuja distribuição assintótica sob H_0 é uma distribuição Qui-quadrado quando a família de distribuições envolvidas satisfaz certas condições de regularidade (CORDEIRO, 1992).

Um teste de igualdade (hipótese H_0) das distribuições de uma variável T em duas populações contra a hipótese de diferença (H_1) nas distribuições é um teste de um modelo restrito versus um modelo não restrito. No caso particular que consideramos, T tem distribuição de Weibull com função de sobrevivência $S_1(t)$ para uma população 1 e $S_2(t)$ para uma população 2. A hipótese H_0 é a de que $S_1 = S_2$ e a hipótese H_1 a de que $S_1 \neq S_2$. Para observações completas de T com distribuição de Weibull com dois parâmetros, as condições de regularidade estão satisfeitas (KOTZ e JOHNSON, 1988).

Devido a presença de censura nas observações, muitas vezes, só é possível observar parte da variável T . Assim, a proposta deste trabalho foi a de avaliar se a presença de censura pode invalidar o resultado assintótico sobre a distribuição da estatística da razão de verossimilhanças no caso da distribuição de Weibull. Com esse objetivo, realizou-se um estudo por simulação da distribuição da estatística RV sob H_0 , quando os dados provêm da distribuição de Weibull sujeitos, porém, à censura aleatória por uma variável C com distribuição Uniforme, isto é, quando os valores observados eram $X = \text{mínimo}(T, C)$ e $\delta =$ Indicadora de ocorrência do evento.

A organização deste trabalho inicia-se na seção 2 com o esquema de censura adotado, a parametrização usada para representar a distribuição de Weibull e a expressão para calcular a probabilidade de se obter um valor censurado, como função dos parâmetros da Weibull e da Uniforme, quando T e C são independentes. Na seção 3, descrevem-se os detalhes do estudo por simulação de Monte Carlo da distribuição da estatística da razão de verossimilhanças. Os valores escolhidos para os parâmetros das distribuições de Weibull e Uniforme e os resultados relativos ao estudo empírico das propriedades do teste RV, encontram-se na seção 4, e as seções 5 e 6 apresentam a conclusão e as referências bibliográficas, respectivamente.

2 Estudo dos parâmetros da distribuição de Weibull e porcentagem esperadas de censuras

Comumente na literatura observam-se três tipos de censura – censura tipo I, tipo II e censura aleatória (KALBFLEISCH e PRENTICE, 1980; MILLER, 1981; LEE, 1992; CHIOU, 2006; STØTVIG, 2014). No presente trabalho, convencionou-se que o único tipo de censura que pode afetar as observações seja a censura aleatória à direita. Nesse tipo de censura a observação censurada de um tempo de vida T é obtido quando existe uma variável aleatória C que, quando ocorrer antes de T , impede a observação desta última variável. Por exemplo, em um estudo de sobrevivência de pacientes, a informação do valor de T (tempo até a remissão de sintomas de uma doença) em um paciente pode ser incompleta, devido a ocorrência de sua morte por uma causa não ligada à doença.

Formalmente, se T e C são variáveis aleatórias não negativas, representando o tempo de vida real e o tempo de censura, respectivamente, admite-se que só é possível observar (X, δ) , onde, $X_i = \min(T, C)$ e δ é a indicadora de falha dada por $\delta = 1$ se $X = T$ e $\delta = 0$ caso contrário. Assim, uma observação é censurada se o valor de T for maior do que de C . Nesse trabalho, considera-se o tempo de vida com distribuição de Weibull e C com distribuição Uniforme.

2.1 Distribuição de Weibull

A distribuição do tempo de vida T pertence à família Weibull com parâmetros de forma p e de escala λ , se as funções densidade de probabilidade e de sobrevivência são dadas respectivamente por (MILLER, 1981)

$$f_T(t) = p \left(\frac{1}{\lambda} \right)^p t^{p-1} \exp \left\{ - \left(\frac{t}{\lambda} \right)^p \right\} \quad t \geq 0, \lambda, p > 0$$

$$S_T(t) = \exp \left\{ - \left(\frac{t}{\lambda} \right)^p \right\}. \quad (1)$$

A probabilidade de se obter um valor censurado de T , como função dos parâmetros da Weibull e da Uniforme, considerando censura aleatória tipo I e T e C variáveis não negativas e independentes, pode ser calculada por (MANTOVANI, 2000):

$$P[T > C] = \int_0^{\infty} \int_0^t f_T(t) \times f_C(c) dc dt = \int_0^{\infty} f_T(t) dt - \int_0^{\infty} f_T(t) S_C(t) dt. \quad (2)$$

Para o caso em que T tenha distribuição de Weibull (p, λ) e C tem distribuição Uniforme em $[0, c]$, a porcentagem esperada de censuras em amostras casuais de T e C , utilizando as expressões (1) e (2), pode ser dada por

$$P[T > C] = \exp\left\{-\left(\frac{C}{\lambda}\right)^p\right\} + \frac{\lambda}{C} \left(\Gamma\left(1 + \frac{1}{p}\right) - \Gamma\left(1 + \frac{1}{p}; \left(\frac{C}{\lambda}\right)^p\right)\right), \quad (3)$$

em que $\Gamma(\mathbf{x}) = \int_0^{\infty} t^{\mathbf{x}-1} e^{-t} dt$ é a Função Gama e $\Gamma(\mathbf{x}, \mathbf{z}) = \int_{\mathbf{z}}^{\infty} t^{\mathbf{x}-1} e^{-t} dt$ é a Função

Gama incompleta.

Na expressão (3), fixando o valor do parâmetro de escala λ e o valor de C da distribuição Uniforme, pode-se obter o valor do parâmetro de forma p , tal que $P[T > C]$ seja igual a um valor P desejado (como, por exemplo, $P = 0,50$).

2.2 Comparação de duas funções de sobrevivência com tempos de vida Weibull

Se os tempos de vida seguem a distribuição de Weibull com função de sobrevivência dada por (1), e algumas das n observações são censuradas em uma amostra de n indivíduos observados sob um esquema de censura aleatória tipo I, a função de verossimilhança pode ser escrita em termos apenas das funções de risco e sobrevivência da seguinte forma

$$L(\lambda, p) = \left\{ \prod_{i=1}^n \left(p \left(\frac{1}{\lambda} \right)^p t_i^{p-1} \right)^{\delta_i} \right\} \prod_{i=1}^n \exp\left\{-\left(\frac{t_i}{\lambda}\right)^p\right\},$$

e a função logverossimilhança dos parâmetros λ e p dada por

$$\log[L(\lambda, p)] = r \log(p) - r p \log(\lambda) + (p-1) r \log(t_i) - \sum_1^n \left(\frac{t_i}{\lambda}\right)^p, \quad (4)$$

em que $r = \sum_{i=1}^n \delta_i$ é o número de observações não censuradas (LAWLESS, 1982).

Neste trabalho, a expressão da função de logverossimilhança (4) foi utilizada para calcular as estimativas de máxima verossimilhança dos parâmetros da distribuição de Weibull e o valor da razão de verossimilhanças sob H_0 e H_1 no teste de comparação de funções de sobrevivência, utilizando-se de um programa escrito em S-Plus.

Considerando a ocorrência de censuras nas observações, a estatística teste da razão de verossimilhanças, cuja distribuição assintótica sob H_0 é uma distribuição Qui-quadrado quando a família de distribuições envolvidas satisfaz certas condições de regularidade, pode ser utilizado na estimação dos parâmetros do modelo (COX e HINKLEY, 1974; CORDEIRO, 1992; ZHOU e JEONG, 2011; QIN e PRIEBE, 2016).

A estatística da razão de (máxima) verossimilhanças para duas hipóteses H_0 e H_1 é dada por:

$$RV = -2\log(\Lambda) = -2(\log L(\hat{\theta}_0) - \log L(\hat{\theta}_1)), \quad (5)$$

em que $\Lambda = \frac{L(\hat{\theta}_0)}{L(\hat{\theta}_1)}$ e $\hat{\theta}_i$ é o estimador de máxima verossimilhança do parâmetro θ sob H_i

para $i = 0, 1$.

Supondo que as duas distribuições dos tempos de sobrevivência pertençam à família Weibull, com parâmetros p_i e λ_i ($i = 1, 2$), para testar a hipótese de que essas duas distribuições Weibull são iguais, a partir de uma amostra de tamanho n_i de tempos de sobrevivência na i -ésima população ($i = 1, 2$), determina-se, primeiramente, o valor maximizado da função de verossimilhança sob H_0 , utilizando-se as $n_1 + n_2$ observações para estimar os parâmetros de uma única distribuição de Weibull de parâmetros (p_0, λ_0) e substitui-se estes valores em $L(\lambda, p)$. Em seguida, determina-se as estimativas dos parâmetros sob H_1 ,³ encontrando-se estimativas separadas dos parâmetros da Weibull para cada população. Os valores maximizados das verossimilhanças são:

$$L_0(\hat{\theta}_{10}, \hat{\theta}_{20}) = \prod_{i=1}^{n_1+n_2} \left(\hat{\theta}_{10} \left(\frac{1}{\hat{\theta}_{20}} \right)^{\hat{\theta}_{10}} t_i^{\hat{\theta}_{10}-1} \right)^{\delta_i} \prod_{i=1}^{n_1+n_2} e^{-\left(\frac{t_i}{\hat{\theta}_{20}} \right)^{\hat{\theta}_{10}}}$$

$$L_{11}(\hat{\theta}_1, \hat{\theta}_2) = \prod_{i=1}^{n_1} \left(\hat{\theta}_1 \left(\frac{1}{\hat{\theta}_2} \right)^{\hat{\theta}_1} t_i^{\hat{\theta}_1-1} \right)^{\delta_i} \prod_{i=1}^{n_1} e^{-\left(\frac{t_i}{\hat{\theta}_2} \right)^{\hat{\theta}_1}}$$

$$L_{12}(\hat{\theta}_3, \hat{\theta}_4) = \prod_{i=n_1+1}^{n_1+n_2} \left(\hat{\theta}_3 \left(\frac{1}{\hat{\theta}_4} \right)^{\hat{\theta}_3} t_i^{\hat{\theta}_3-1} \right)^{\delta_i} \prod_{i=n_1+1}^{n_1+n_2} e^{-\left(\frac{t_i}{\hat{\theta}_4} \right)^{\hat{\theta}_3}}$$

O numerador e denominador da razão de verossimilhanças Λ são, respectivamente,

³ Sob esta hipótese, a função de verossimilhança é o produto de dois fatores do tipo $L(\lambda, p)$, um para cada amostra, num total de 4 parâmetros. Assim, a estatística $RV = -2\log(\Lambda)$ onde $\Lambda = \frac{L(\hat{\theta}_0)}{L(\hat{\theta}_1)}$, $\theta = (\theta_1, \theta_2, \theta_3, \theta_4) = (p_1, \lambda_1, p_2, \lambda_2)$ e $\theta_0 = (\theta_{10}, \theta_{20}, \theta_{10}, \theta_{20}) = (p, \lambda, p, \lambda)$.

$$L(\hat{\theta}_0) = L_0(\hat{\theta}_{10}, \hat{\theta}_{20})$$

$$L(\hat{\theta}_1) = L_{11}(\hat{\theta}_1, \hat{\theta}_2)L_{12}(\hat{\theta}_3, \hat{\theta}_4).$$

3 Metodologia

Com o objetivo de avaliar se os resultados assintóticos, válidos para a distribuição da estatística RV no caso da distribuição de Weibull, são verificados também na presença de censura e considerando o descrito na seção 2, o estudo consistiu na simulação de observações independentes de variáveis T_i ($i = 1, 2$) de tempos de sobrevivência em duas populações, e de tempos C_i ($i = 1, 2$) de tempos potenciais de censura, em cada uma das populações. Cada par (T_i, C_i) foi transformado em (X_i, δ_i) onde $X_i = \min(T_i, C_i)$. Foram simuladas $ns=1000$ observações independentes de amostras de tamanho n_1 de (T_1, C_1) e de tamanho n_2 de (T_2, C_2) . Os parâmetros das distribuições de T_i e C_i , para $i = 1, 2$ foram escolhidos de forma que as amostras apresentassem diversos padrões pré-estabelecidos de porcentagem de observações censuradas.

3.1 Detalhes do estudo por simulação: estimação e teste de hipótese

Especificamente, para avaliar a adequabilidade de se usar uma aproximação Qui-quadrado ($\chi^2_{(2)}$) para a distribuição da estatística RV sob a hipótese H_0 , realizou-se simulações de Monte Carlo de valores da estatística RV, sob H_0 , para diversos casos de escolhas de parâmetros.

Em cada caso, foram observadas 1000 amostras independentes de mesmo tamanho n de pares (T, C) para cada uma de duas populações onde T tem distribuição de Weibull e é independente de C que tem distribuição Uniforme. Cada par (T, C) foi transformado no par (X, δ) sendo $X = \min(T, C)$ e δ a variável indicadora de censura. Foram escolhidos os mesmos parâmetros para a distribuição (Weibull) de T para as duas populações e variando-se o limite superior c da distribuição de censura $U(0, c)$, obteve-se diversos padrões de censura, isto é, diversas combinações de porcentagem esperada de censuras nas amostras retiradas de cada população. Para isto, determinou-se, inicialmente, a função dos parâmetros de T e C (3), que fornece a probabilidade de um valor de T ser censurado por C . Os parâmetros para a distribuição dos tempos de vida T e tempos de censura C , foram escolhidos de modo que o coeficiente de variação assumisse os valores 0,25, 0,33, 0,4, 0,5, 1 e 2 e, as proporções esperadas de observações censuradas de (X, δ) fossem iguais a 0,25, 0,50 ou 0,75 em amostras de tamanho $n = 10, 20$ e 50.

Em cada uma das 1000 amostras aleatórias independentes de pares de (X_{ij}, δ_{ij}) , foram calculadas as estimativas de máxima verossimilhança dos parâmetros da distribuição de T e o valor da razão de verossimilhanças sob H_0 e H_1 , utilizando-se de um programa escrito em S-Plus, com as estimativas de máxima verossimilhança dos parâmetros fornecidas através do procedimento NLMIN, cujo o otimizador é baseado em um método quasi-Newton usando o passo duplo dogleg com a atualização secante do BFGS para o Hessiano. Veja Dennis; Gay e Welsch (1981), Dennis e Mei (1979) e Sueselbeck (2017) para detalhes.

A seguir, foi analisada a distribuição empírica dos valores da estatística RV, sendo calculada, em cada caso, a porcentagem de valores observados da estatística RV que são inferiores a determinados quantis da $\chi^2_{(2)}$ (ver Tabelas 1 e 2) e traçados os gráficos dos quantis destas distribuições versus os quantis da distribuição $\chi^2_{(2)}$.

4 Resultados

A comparação da distribuição $\chi^2_{(2)}$ com a distribuição empírica da estatística da razão de verossimilhanças para testar H_0 em cerca de 1000 simulações de Monte Carlo para 42 diferentes casos combinados de parâmetros de T e C, pode ser observada nas Tabelas 1 e 2, que mostram as comparações de alguns quantis da distribuição Qui-quadrado, com as proporções de valores da estatística RV inferiores a determinados quantis $\alpha 100\%$ denotados por Q_α da distribuição Qui-quadrado com 2 graus de liberdade que é a distribuição assintótica da estatística da razão de verossimilhanças sob condições de regularidade.

Na primeira coluna da tabela, estão anotados o número de casos (NC) em cada simulação em que não foi conseguida a convergência do processo.

Os dados da Tabela 1 mostram que para amostras de tamanho 10, os quantis 0,75, 0,90 e 0,95 da distribuição empírica do teste RV ficam à direita dos respectivos quantis da distribuição $\chi^2_{(2)}$, indicando que a distribuição de RV deva ter caudas mais pesadas que a da distribuição $\chi^2_{(2)}$. Os quantis empíricos, para 0,975 e 0,99, estão mais próximos que os demais dos respectivos quantis da $\chi^2_{(2)}$.

Várias outras combinações de parâmetros, porcentagem de censuras e tamanhos de amostra foram consideradas. No entanto, só será apresentada a Tabela 2 referente ao tamanho de amostra 50, com mesma porcentagem de censura nas duas amostras. Os demais casos serão reportados apenas graficamente.

Na Tabela 2, observa-se que os quantis da distribuição empírica da estatística da razão de verossimilhança (RV) estão, para amostra de tamanho $n=50$, bastante próximos dos respectivos quantis da distribuição Qui-quadrado ($\chi^2_{(2)}$) e que a distribuição $\chi^2_{(2)}$ pode ser considerada uma distribuição limite para a distribuição da estatística de RV quando o tamanho da amostra aumenta, mesmo na presença de censura.

Tabela 1 - Porcentagem observada de valores da distribuição empírica de RV inferiores aos quantis (Q_{α}) da $\chi^2_{(2)}$ quando C tem distribuição Uniforme (0, c) e T tem distribuição de Weibull (p, λ) para tamanho de amostra $n = 10$

NC	Parâmetros distribuição T		Parâmetros distribuição C		% esperada de censuras		% observada				
	p	λ	Amostra		1 ^a	2 ^a	$Q_{0,75}$	$Q_{0,90}$	$Q_{0,95}$	$Q_{0,975}$	$Q_{0,99}$
			1 ^a	2 ^a							
47	2	1,42	5	5	25%	25%	0,676	0,857	0,928	0,962	0,983
16	1	1,28	5	5	25%	25%	0,706	0,860	0,922	0,958	0,981
27	0,5	0,95	5	5	25%	25%	0,688	0,868	0,920	0,954	0,978
198	2	0,57	2	2	25%	25%	0,657	0,838	0,910	0,949	0,976
122	1	0,51	2	2	25%	25%	0,708	0,862	0,923	0,956	0,979
52	0,5	0,37	2	2	25%	25%	0,705	0,857	0,942	0,965	0,991
37	2	2,87	5	5	50%	50%	0,683	0,837	0,916	0,956	0,985
14	1	3,15	5	5	50%	50%	0,701	0,865	0,922	0,957	0,983
8	0,5	4,22	5	5	50%	50%	0,728	0,888	0,947	0,970	0,981
72	2	1,15	2	2	50%	50%	0,707	0,858	0,927	0,950	0,974
26	1	1,26	2	2	50%	50%	0,708	0,870	0,928	0,957	0,980
38	0,5	1,70	2	2	50%	50%	0,718	0,869	0,932	0,969	0,992
70	2	5,05	5	5	75%	75%	0,722	0,876	0,935	0,959	0,982
34	1	8,26	5	5	75%	75%	0,769	0,909	0,955	0,976	0,988
24	0,5	26,00	5	5	75%	75%	0,773	0,916	0,958	0,974	0,990
79	2	2,02	2	2	75%	75%	0,727	0,865	0,931	0,965	0,984
36	1	3,25	2	2	75%	75%	0,747	0,889	0,939	0,966	0,977
28	0,5	10,35	2	2	75%	75%	0,742	0,901	0,955	0,975	0,992
54	2	1,42	5	2,45	25%	50%	0,717	0,857	0,913	0,956	0,977
23	1	1,28	5	2,04	25%	50%	0,696	0,856	0,917	0,952	0,976
36	0,5	0,95	5	1,1	25%	50%	0,711	0,877	0,928	0,957	0,984
74	2	1,15	2	4,05	50%	25%	0,689	0,869	0,924	0,962	0,976
24	1	1,26	2	4,94	50%	25%	0,703	0,869	0,927	0,958	0,989
17	0,5	1,70	2	9,15	50%	25%	0,686	0,868	0,919	0,952	0,980
90	2,5	4,22	15	7,45	25%	50%	0,667	0,846	0,916	0,951	0,980
63	3	3,15	11,25	5,6	25%	50%	0,638	0,825	0,903	0,948	0,975
94	4	2,87	10,4	5,2	25%	50%	0,671	0,841	0,908	0,945	0,970

Tabela 1 (continuação) - Porcentagem observada de valores da distribuição empírica de RV inferiores aos quantis (Q_α) da $\chi^2_{(2)}$ quando C tem distribuição Uniforme (0, c) e T tem distribuição de Weibull (p, λ) para tamanho de amostra $n = 10$

NC	Parâmetros distribuição T		Parâmetros distribuição C		% esperada de censuras		% observada				
	p	λ	Amostra		Amostra		Q _{0,75}	Q _{0,90}	Q _{0,95}	Q _{0,975}	Q _{0,99}
			1 ^a	2 ^a	1 ^a	2 ^a					
99	2,5	1,15	4,08	2	25%	50%	0,670	0,850	0,920	0,950	0,968
117	3	1,26	4,5	2,24	25%	50%	0,655	0,838	0,913	0,952	0,976
120	4	1,70	6,16	3,08	25%	50%	0,685	0,855	0,919	0,949	0,968
62	2	1,42	5	1,4	25%	75%	0,719	0,859	0,924	0,961	0,983
36	1	1,28	5	0,77	25%	75%	0,697	0,890	0,943	0,966	0,991
56	0,5	0,95	5	0,18	25%	75%	0,739	0,888	0,935	0,962	0,986
75	2	1,15	4,05	1,14	25%	75%	0,728	0,870	0,928	0,959	0,982
37	1	1,26	4,94	0,76	25%	75%	0,701	0,860	0,924	0,961	0,981
30	0,5	1,70	9,15	0,33	25%	75%	0,724	0,897	0,944	0,968	0,984
62	2	1,42	2,45	1,4	50%	75%	0,708	0,873	0,930	0,961	0,985
45	1	1,28	2,04	0,77	50%	75%	0,741	0,894	0,938	0,963	0,986
47	0,5	0,95	1,1	0,18	50%	75%	0,750	0,909	0,961	0,979	0,991
85	2	1,15	2	1,14	50%	75%	0,685	0,847	0,916	0,945	0,966
58	1	1,26	2	0,76	50%	75%	0,723	0,889	0,944	0,972	0,988
36	0,5	1,70	2	0,33	50%	75%	0,746	0,894	0,939	0,968	0,983

Tabela 2 - Porcentagem observada de valores da distribuição empírica de RV inferiores aos quantis (Q_α) da $\chi^2_{(2)}$ quando C tem distribuição Uniforme $(0, c)$ e T tem distribuição de Weibull (p, λ) para tamanho de amostra $n = 50$

NC	Parâmetros distribuição T		Parâmetros distribuição C		% esperada de Censuras		% observada				
	p	λ	Amostra		Amostra		$Q_{0,75}$	$Q_{0,90}$	$Q_{0,95}$	$Q_{0,975}$	$Q_{0,99}$
			1 ^a	2 ^a	1 ^a	2 ^a					
47	2	1,42	5	5	25%	25%	0,739	0,889	0,945	0,973	0,987
1	1	1,28	5	5	25%	25%	0,744	0,897	0,949	0,977	0,991
13	0,5	0,95	5	5	25%	25%	0,739	0,887	0,939	0,970	0,982
187	2	0,57	2	2	25%	25%	0,761	0,897	0,956	0,976	0,990
105	1	0,51	2	2	25%	25%	0,754	0,904	0,946	0,973	0,991
72	0,5	0,37	2	2	25%	25%	0,741	0,899	0,945	0,975	0,992
51	2	2,87	5	5	50%	50%	0,738	0,897	0,941	0,975	0,991
6	1	3,15	5	5	50%	50%	0,749	0,897	0,946	0,967	0,984
8	0,55	4,22	5	5	50%	50%	0,745	0,897	0,943	0,981	0,992
53	2	1,15	2	2	50%	50%	0,741	0,890	0,932	0,960	0,986
11	1	1,26	2	2	50%	50%	0,745	0,896	0,945	0,973	0,988
17	0,5	1,70	2	2	50%	50%	0,733	0,894	0,940	0,972	0,984
33	2	5,05	5	5	75%	75%	0,750	0,909	0,956	0,977	0,991
16	1	8,26	5	5	75%	75%	0,760	0,913	0,959	0,982	0,992
30	0,5	26,00	5	5	75%	75%	0,747	0,902	0,960	0,969	0,990
26	2	2,02	2	2	75%	75%	0,763	0,905	0,954	0,977	0,985
17	1	3,25	2	2	75%	75%	0,739	0,886	0,951	0,977	0,992
28	0,5	10,35	2	2	75%	75%	0,749	0,895	0,953	0,968	0,983
43	2	1,42	5	2,45	25%	50%	0,714	0,879	0,940	0,972	0,990
5	1	1,28	5	2,04	25%	50%	0,759	0,884	0,936	0,972	0,993
24	0,5	0,95	5	1,1	25%	50%	0,754	0,895	0,949	0,975	0,986
64	2	1,15	2	4,05	50%	25%	0,752	0,899	0,940	0,967	0,990
2	1	1,26	2	4,94	50%	25%	0,720	0,901	0,954	0,976	0,992
10	0,5	1,70	2	9,15	50%	25%	0,736	0,894	0,944	0,969	0,989
76	2,5	4,22	15	7,45	25%	50%	0,731	0,896	0,950	0,969	0,986
70	3	3,15	11,25	5,6	25%	50%	0,729	0,892	0,946	0,973	0,985
68	4	2,87	10,4	5,2	25%	50%	0,727	0,889	0,931	0,959	0,985

Tabela 2 (continuação) - Porcentagem observada de valores da distribuição empírica de RV inferiores aos quantis (Q_α) da $\chi^2_{(2)}$ quando C tem distribuição Uniforme $(0, c)$ e T tem distribuição de Weibull (p, λ) para tamanho de amostra $n = 50$

NC	Parâmetros distribuição T		Parâmetros distribuição C		% esperada de censuras		% observada				
	p	λ	Amostra		Amostra		$Q_{0,75}$	$Q_{0,90}$	$Q_{0,95}$	$Q_{0,975}$	$Q_{0,99}$
			1 ^a	2 ^a	1 ^a	2 ^a					
76	2,5	1,15	4,08	2	25%	50%	0,738	0,897	0,961	0,985	0,995
79	3	1,26	4,5	2,24	25%	50%	0,752	0,891	0,945	0,967	0,956
63	4	1,70	6,16	3,08	25%	50%	0,742	0,874	0,936	0,967	0,991
49	2	1,42	5	1,4	25%	75%	0,725	0,881	0,942	0,971	0,989
8	1	1,28	5	0,77	25%	75%	0,733	0,897	0,949	0,974	0,988
41	0,5	0,95	5	0,18	25%	75%	0,726	0,900	0,947	0,974	0,987
61	2	1,15	4,05	1,14	25%	75%	0,771	0,909	0,957	0,980	0,991
20	1	1,26	4,94	0,76	25%	75%	0,734	0,874	0,935	0,969	0,990
26	0,5	1,70	9,15	0,33	25%	75%	0,749	0,887	0,944	0,974	0,992
50	2	1,42	2,45	1,4	50%	75%	0,741	0,905	0,953	0,981	0,992
19	1	1,28	2,04	0,77	50%	75%	0,748	0,905	0,958	0,981	0,994
37	0,5	0,95	1,1	0,18	50%	75%	0,762	0,912	0,947	0,979	0,990
54	2	1,15	2	1,14	50%	75%	0,725	0,889	0,932	0,968	0,992
20	1	1,26	2	0,76	50%	75%	0,748	0,897	0,952	0,980	0,995
34	0,5	1,70	2	0,33	50%	75%	0,761	0,892	0,953	0,979	0,995

Outra forma de se analisar a distribuição é através de gráficos de quantis teóricos da $\chi^2_{(2)}$ versus quantis empíricos de valores de RV.

As Figuras 1, 2 e 3 a seguir, ilustram o estudo realizado para o caso em que T tem distribuição de Weibull de parâmetros de forma $p=1$ e de escala $\lambda=1,28$, com censura Uniforme em $(0,5)$ correspondendo a 25% de censura em ambas as amostras e visam a comparação dos resultados obtidos por simulação, relativos aos quantis das distribuições empíricas da estatística da razão de verossimilhanças (RV) com os quantis da distribuição Qui-quadrado ($\chi^2_{(2)}$), para amostras de tamanho 10, 20 e 50 respectivamente.

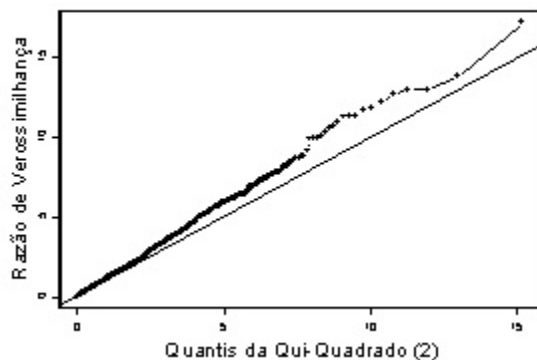


Figura 1 - Quantis da distribuição empírica de RV de H_0 versus quantis da distribuição $\chi^2_{(2)}$ a partir de 1000 pares de amostras de (X, δ) , onde $X = \min(T, C)$, $T \sim \text{Weibull}(1; 1,28)$ e $C \sim U(0, 5)$ sob H_0 e porcentagem esperada de censura de 25% nas duas amostras, para $n=10$.

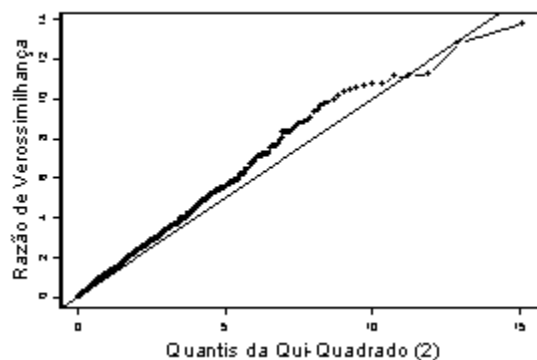


Figura 2 - Quantis da distribuição empírica de RV de H_0 versus quantis da distribuição $\chi^2_{(2)}$ a partir de 1000 pares de amostras de (X, δ) , onde $X = \min(T, C)$, $T \sim \text{Weibull}(1; 1,28)$ e $C \sim U(0,5)$ sob H_0 e porcentagem esperada de censura de 25% nas duas amostras, para $n=20$.

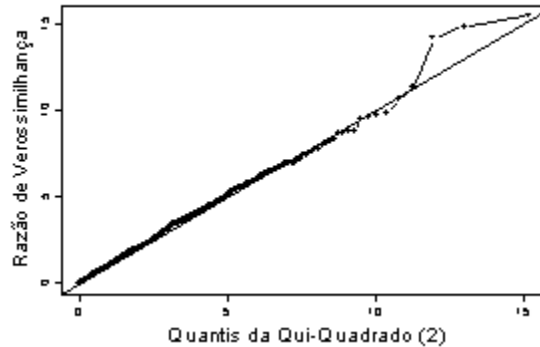


Figura 3 - Quantis da distribuição empírica de RV de H_0 versus quantis da distribuição $\chi^2_{(2)}$ a partir de 1000 pares de amostras de (X, δ) , onde $X = \min(T, C)$, $T \sim \text{Weibull}(1; 1,28)$ e $C \sim U(0,5)$ sob H_0 e porcentagem esperada de censura de 25% nas duas amostras, para $n = 50$.

As Figuras 1, 2 e 3, sugerem que a distribuição empírica da estatística da razão de verossimilhanças se afasta da distribuição $\chi^2_{(2)}$ para amostras de tamanho 10 e 20 com porcentagem esperada de censura de 25% em ambas as amostras. Porém, para amostras de tamanho 50 a aproximação $\chi^2_{(2)}$ mostra-se adequada.

Nas Figuras 4, 5 e 6, o estudo realizado para o caso onde T tem distribuição de Weibull de parâmetros de forma $p = 2,5$ e de escala $\lambda = 4,22$ e C tem distribuição Uniforme em $(0, c)$ são apresentados. O valor do parâmetro da distribuição de C para uma porcentagem esperada de censura da ordem de 25% para a primeira amostra é $c = 15$ e $c = 7,45$ para a segunda amostra e uma porcentagem esperada de censura da ordem de 50%.

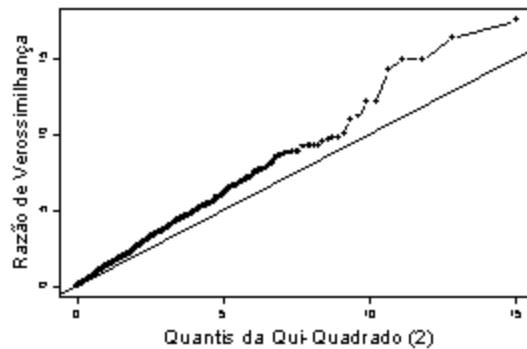


Figura 4 - Quantis da distribuição empírica de RV de H_0 versus quantis da distribuição $\chi^2_{(2)}$ a partir de 1000 pares de amostras de (X, δ) , em que $X = \min(T, C)$, $T \sim \text{Weibull}(2,5; 4,22)$ e $C \sim U(0, c)$ sob H_0 , com $c = 15$ e 25% de censura na 1ª amostra e $c = 7,45$ com 50% de censura na 2ª amostra, para $n=10$.

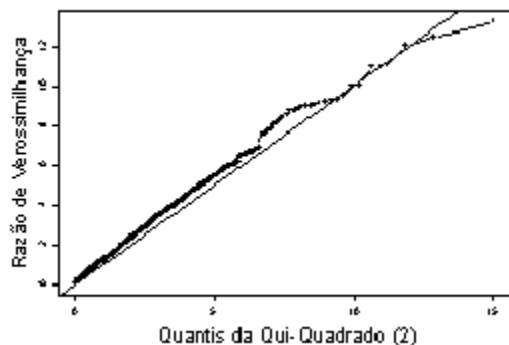


Figura 5 - Quantis da distribuição empírica de RV de H_0 versus quantis da distribuição $\chi^2_{(2)}$ a partir de 1000 pares de amostras de (X, δ) , onde $X = \min(T, C)$, $T \sim \text{Weibull}(2,5; 4,22)$ e $C \sim U(0, c)$ sob H_0 , com $c=15$ e 25% de censura na 1ª amostra e $c=7,45$ com 50% de censura na 2ª amostra, para $n=20$.

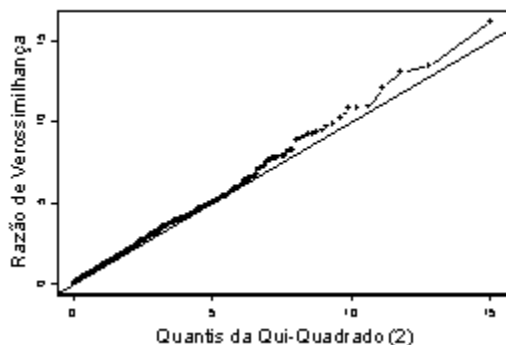


Figura 6 - Quantis da distribuição empírica de RV de H_0 versus quantis da distribuição $\chi^2_{(2)}$ a partir de 1000 pares de amostras de (X, δ) , onde $X = \min(T, C)$, $T \sim \text{Weibull}(2,5; 4,22)$ e $C \sim U(0, c)$ sob H_0 , com $c = 15$ e 25% de censura na 1ª amostra e $c = 7,45$ com 50% de censura na 2ª amostra, para $n = 50$.

Nota-se, que a distribuição empírica do teste RV se afasta da distribuição $\chi^2_{(2)}$ para amostras de tamanho 10 e 20 com porcentagem esperada de censura da ordem de 25% para a primeira amostra e 50% para a segunda amostra. Porém, a aproximação $\chi^2_{(2)}$ mostra-se adequada, principalmente na cauda esquerda da curva para amostras de tamanho 50.

Nos dois casos ilustrados anteriormente, a distribuição empírica da estatística da razão de verossimilhanças sugere que a aproximação $\chi^2_{(2)}$ não é adequada na cauda direita da curva para amostras de tamanho 10 e 20 com porcentagem esperada de censura da ordem

de 25% em ambas as amostras ou 25% e 50% para a primeira e segunda amostras respectivamente. Para amostras de tamanho 50, a distribuição empírica de RV, sob H_0 , sugere que a aproximação $\chi^2_{(2)}$ é adequada, visto que poucos pontos, em relação ao total de simulações, divergem somente na cauda direita da curva. Esta observação pode ser evidenciada pela porcentagem de valores de RV que superam o quantil 0,95 da $\chi^2_{(2)}$, como por exemplo, para o caso em que $p=1$ e $\lambda=1,28$, com 5,1% conforme mostra a Tabela 2.

Para a maioria dos casos estudados, observou-se que os resultados obtidos para a distribuição empírica do teste RV, eram semelhantes aos casos aqui descritos. Decidiu-se, então, realizar um estudo dos quantis da distribuição empírica de RV de H_0 versus quantis da distribuição $\chi^2_{(2)}$ para todos os casos estudados, agrupando-se alguns casos de modo que a porcentagem de censura para a distribuição de C fosse a mesma para as duas amostras ou a mesma para uma das duas amostras.

As Figuras 7, 8 e 9 ilustram os resultados obtidos para os casos onde a porcentagem esperada de censura para a distribuição de C é da ordem de 25% nas duas amostras de tamanhos 10, 20 e 50.

Para os casos onde a porcentagem esperada de censura para a distribuição de C foi da ordem de 50% ou 75% em ambas as amostras, as representações gráficas obtidas para a distribuição empírica do teste RV, foram similares àquelas em que foi considerado 25% de censura em ambas as amostras e tamanhos 10, 20 e 50. O aumento das porcentagens esperadas de censura em conjunto com o aumento do tamanho da amostra, não invalidou os resultados anteriores, isto é, a aproximação $\chi^2_{(2)}$ mostrou-se adequada principalmente na cauda esquerda da curva para amostras de tamanho 50.

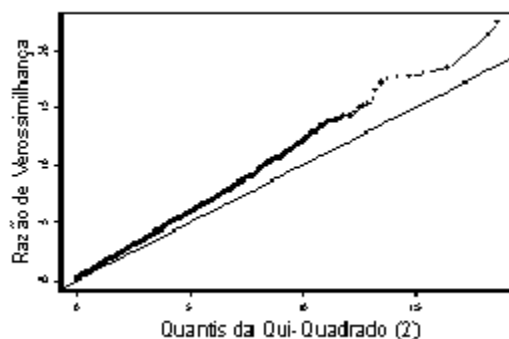


Figura 7 - Quantis da distribuição empírica de RV de H_0 versus quantis da distribuição $\chi^2_{(2)}$ de 5489 pares de amostras de (X, δ) , onde $X = \min(T, C)$, $T \sim$ Weibull, $C \sim$ Uniforme e porcentagem esperada de censura de 25% nas duas amostras, para $n = 10$.

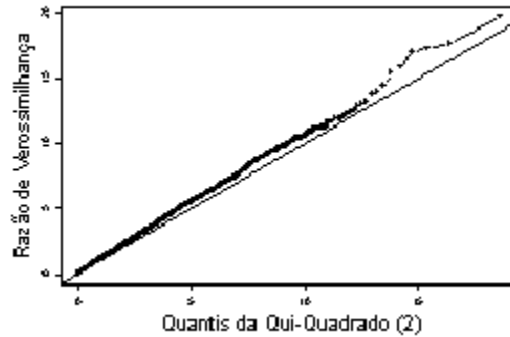


Figura 8 - Quantis da distribuição empírica de RV de H_0 versus quantis da distribuição $\chi^2_{(2)}$ de 5483 pares de amostras de (X, δ) , onde $X = \min(T, C)$, $T \sim \text{Weibull}$, $C \sim \text{Uniforme}$ e porcentagem esperada de censura de 25% nas duas amostras, para $n = 20$.

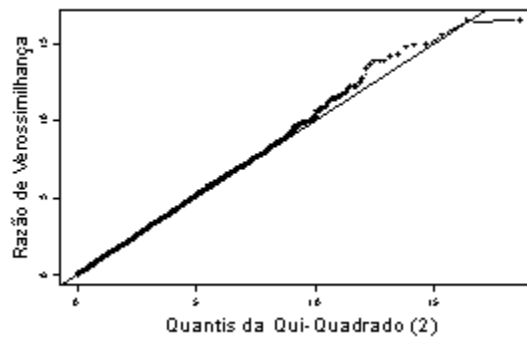


Figura 9 - Quantis da distribuição empírica de RV de H_0 versus quantis da distribuição $\chi^2_{(2)}$ de 5528 pares de amostras de (X, δ) , onde $X = \min(T, C)$, $T \sim \text{Weibull}$, $C \sim \text{Uniforme}$ e porcentagem esperada de censura de 25% nas duas amostras, para $n=50$.

Os resultados obtidos para os casos em que a porcentagem esperada de censura da distribuição de C foi da ordem de 25% em uma das amostras e 50% para a outra, são apresentados nas Figuras 10, 11 e 12, para amostras de tamanho 10, 20 e 50 respectivamente.

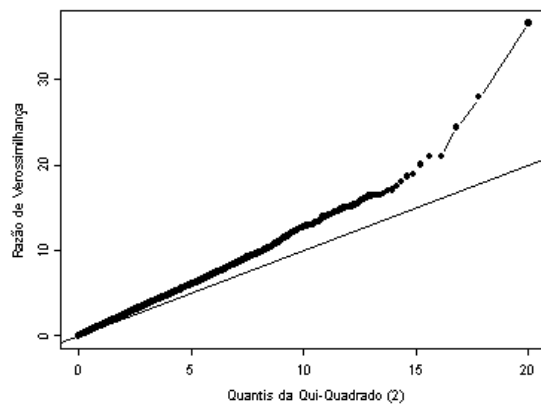


Figura 10 - Quantis da distribuição empírica de RV de H_0 versus quantis da $\chi^2_{(2)}$ de 11189 pares de amostras de (X, δ) , onde $X = \min(T, C)$, $T \sim \text{Weibull}$, $C \sim \text{Uniforme}$ e porcentagem esperada de censura de 25% para uma das amostras e de 50% para a outra, para $n=10$.

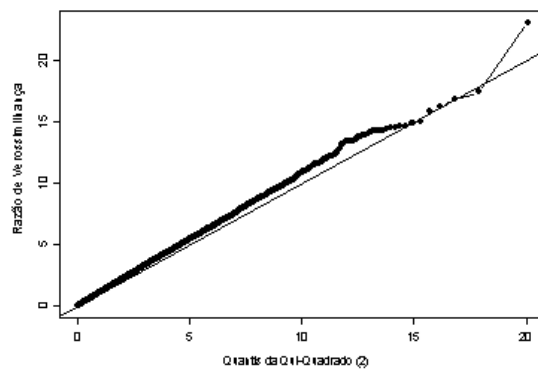


Figura 11 - Quantis da distribuição empírica de RV de H_0 versus quantis da $\chi^2_{(2)}$ de 11363 pares de amostras de (X, δ) , onde $X = \min(T, C)$, $T \sim \text{Weibull}$, $C \sim \text{Uniforme}$ e porcentagem esperada de censura de 25% para uma das amostras e de 50% para a outra, para $n=20$.

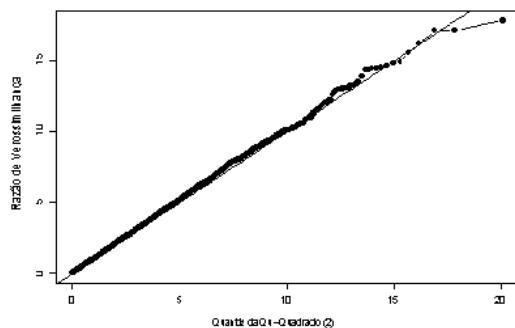


Figura 12 - Quantis da distribuição empírica de RV de H_0 versus quantis da $\chi^2_{(2)}$ de 11420 pares de amostras de (X, δ) , onde de $X = \min(T, C)$, $T \sim \text{Weibull}$, $C \sim \text{Uniforme}$ e porcentagem esperada de censura de 25% para uma das amostras e de 50% para a outra, para $n=50$.

Nota-se com os casos apresentados acima, que a distribuição empírica da estatística da razão de verossimilhanças indica que a aproximação $\chi^2_{(2)}$ não é adequada para amostras de tamanho 10, principalmente, na cauda direita da curva. À medida que se aumenta o tamanho das amostras, a aproximação $\chi^2_{(2)}$ torna-se mais adequada mesmo com a presença de censuras, como pode ser observado nos casos ilustrados para amostras de tamanho 20 e 50.

5 Conclusões

Nos casos apresentados, a aproximação pela distribuição $\chi^2_{(2)}$ para a distribuição empírica da estatística da razão de verossimilhanças, relativa ao teste da hipótese H_0 de igualdade de duas funções de Sobrevivência, mostrou não ser adequada para amostras (pequenas) de tamanho 10 na presença de censura. Entretanto, à medida que se aumenta a representatividade dos dados, ao aumentar o tamanho da amostra ($n=20$ e $n=50$), a aproximação $\chi^2_{(2)}$ mostra-se adequada para a distribuição da estatística RV mesmo na presença de censuras. Esta observação pode ser evidenciada através do gráfico de quantis versus quantis para amostras de tamanho 50 e pela Tabela 2 em que se verifica que a porcentagem de valores da estatística RV inferiores a um determinado quantil Q_α da $\chi^2_{(2)}$, é bastante próxima de α .

Portanto, a presença de censura nos dados não comprometeu os resultados sobre a distribuição empírica da estatística da razão de verossimilhança e a aproximação $\chi^2_{(2)}$ à medida que se aumenta o tamanho da amostra. Ou seja, mesmo alterando o percentual esperado de censuras para a distribuição de C, este estudo sugere que, a censura tipo I não afeta os resultados referentes às propriedades assintóticas (amostra de tamanho 20 e 50) da distribuição da estatística da razão de verossimilhanças no caso de amostras da distribuição de Weibull censuradas por uma distribuição Uniforme.

Agradecimentos

Os autores agradem aos editores e revisores pelos comentários e sugestões.

MANTOVANI, A.; FRANCO, M. A. P. Study on simulation of the likelihood ratio test distribution for samples of the Weibull distribution in the presence of censorship. *Rev. Bras. Biom.*, Lavras, v.36, n.3, p.543-562, 2018.

- **ABSTRACT:** *A statistical method widely used to test the hypothesis of equality of two survival functions (S_1 and S_2 within the same family of parametric probability distributions) is the likelihood ratio (LR) whose asymptotic distribution under the hypothesis $H_0: S_1 = S_2$ and under regular conditions is a Chi-square distribution. We conducted a study by simulating LR statistical distribution under H_0 when the data come from a Weibull distribution subject to random censorship. The objective was to assess whether or not the asymptotic results, valid for the LR statistical distribution in the case of Weibull distribution, are also valid in the presence of censorship. It was observed that as the sample size increases, the approximation by a distribution $\chi^2_{(2)}$ shows adequate for empirical statistical distribution of LR, even in the presence of cure.*
- **KEYWORDS:** *Survival analysis; censorship; simulation; maximum likelihood, hypothesis tests.*

Referências

- CHIOU, K-C. *A study on imputing censored observations for exponential distribution based on random Censoring*. Disponível em: <<https://www.semanticscholar.org/paper/A-Study-on-Imputing-Censored-Observations-for-hiou/808360cc1944bfad6b9caa09c3f6b43a19e0d647>>. Acesso em: 28 ago. 2016.
- CORDEIRO, G. M. *Introdução à teoria de verossimilhança*.: 10º Simpósio Nacional de Probabilidade e Estatística. Rio de Janeiro, 1992. 174p.
- COX, D. R., HINKLEY, D. V. *Theoretical statistics*. Londres: Chapman and Hall, 1974.
- EPSTEIN, B., SOBEL, M. *Life testing*. 3.ed. Journal of the American Statistical Association, v.48, p.486-502, 1953.
- KALBFLEISCH, J. D.; PRENTICE, R. L. *The statistical analysis of failure time data*. New York: John Wiley, 1980. 321p.
- KOTZ, S.; JOHNSON, N. L. *Encyclopedia of statistical sciences*. v.9, New York: John Wiley, 1988. 762 p.
- LAWLESS, J. F. *Statistical models and methods for lifetime data*. New York: John Wiley, 1982. 580 p.
- LEE, E. T. *Statistical methods for survival data analysis*. 2.ed. New York: John Wiley, 1992. 482p.
- MANTOVANI, A. *Estudo do tamanho e do poder de testes de hipóteses para comparação de funções de sobrevivência*. São Carlos, 2000. 132 f. Dissertação (Mestrado em Estatística) – Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2000.
- MILLER, R. G. *Survival analysis*. New York: John Wiley, 1981. 238p.

QIN, Y.; PRIEBE, C. E. *Robust Hypothesis Testing via Lq-Likelihood*. 2016. Disponível em: <<https://arxiv.org/pdf/1310.7278.pdf>>. Acesso em: 09 fev. 2017.

STOTVIG, J. G. *Censored Weibull distributed data in experimental design*. Disponível em: <<http://www.diva-portal.org/smash/get/diva2:709724/FULLTEXT01.pdf>>. Acesso em: 28 ago. 2016.

SUESELBECK, B. Disponível em: <<http://www.uni-muenster.de/ZIV.BennoSueselbeck/s-html/helpfiles/nlmin.html>>. Acesso em: 05 fev. 2017.

ZHOU M, JEONG J-H. Empirical likelihood ratio test for median and mean residual lifetime. *Statistics in Medicine*, v.30, n.2, p.152-159, 2011.

Recebido em 14.11.2016

Aprovado após revisão em 31.08.2017