
Testes de superioridade para modelos de chances
proporcionais com e sem fração de cura

Juliana Cecília da Silva Teixeira

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA
PROGRAMA INTERINSTITUCIONAL DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ESTATÍSTICA UFSCar-USP

JULIANA CECÍLIA DA SILVA TEIXEIRA

**TESTES DE SUPERIORIDADE PARA MODELOS DE CHANCES PROPORCIONAIS COM E
SEM FRAÇÃO DE CURA**

Dissertação apresentada ao Departamento de Estatística – DEs/UFSCar e ao Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação – ICMC-USP, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestra em Estatística - Programa Interinstitucional de Pós-Graduação em Estatística UFSCar-USP.

Orientadora: Profa. Dra. Juliana Cobre

**São Carlos
Novembro de 2017**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA
PROGRAMA INTERINSTITUCIONAL DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ESTATÍSTICA UFSCar-USP

JULIANA CECÍLIA DA SILVA TEIXEIRA

SUPERIORITY TESTS FOR PROPORTIONAL ODDS MODELS WITH AND WITHOUT CURE

Master dissertation submitted to the Departamento de Estatística – DEs/UFSCar and to the Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação – ICMC-USP, in partial fulfillment of the requirements for the degree of the Master joint Graduate Program in Statistics UFSCar-USP.

Avisor: Profa. Dra. Juliana Cobre

**São Carlos
November 2017**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia
Programa Interinstitucional de Pós-Graduação em Estatística

Folha de Aprovação

Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a defesa de dissertação de mestrado da candidata Juliana Cecília da Silva Teixeira realizada em 24/10/2017:

Profa. Dra. Juliana Cobre
ICMC-USP

Prof. Dr. André Rogatko
Cedars-Sinai

Prof. Dr. Victor Fossaluza
IME-USP

Certifico que a sessão de defesa foi realizada com a participação à distância do membro Prof. Dr. André Rogatko e, depois das arguições e deliberações realizadas, o participante à distância está de acordo com o conteúdo do parecer da comissão examinadora redigido no relatório de defesa do(a) aluno(a) Juliana Cecília da Silva Teixeira.

Profa. Dra. Juliana Cobre
Presidente da Comissão Examinadora
ICMC-USP

*Dedico este trabalho aos meus pais Ivone e Paulo
e ao André,
meus alicerces.*

AGRADECIMENTOS

"Cada um que passa em nossa vida passa sozinho, mas não vai só, nem nos deixa sós. Leva um pouco de nós mesmos, deixa um pouco de si mesmo. Há os que levam muito; mas não há os que não levam nada. Há os que deixam muito; mas não há os que não deixam nada. Esta é a maior responsabilidade de nossa vida e a prova evidente que duas almas não se encontram ao acaso."
- Antoine de Saint-Exupéry

Apresento meus sinceros agradecimentos à todas as boas almas que cruzaram meu caminho nessa andança, contribuindo direta ou indiretamente com essa pesquisa.

Primeiramente agradeço à Deus, por me guiar colocando as pessoas certas em meu caminho e por me dar forças para sempre seguir em frente.

Aos meus queridos pais, minhas jóias, que sempre me incentivaram e apoiaram em minhas decisões não medindo esforços para que eu realizasse meus sonhos.

Às amigas-irmãs que a vida me deu, Ana Carolina (Simpatia), Danielle, Francielle e Grazielle (Espeto), por estarem sempre presentes em minha vida, mesmo que à distância, torcendo para que tudo corresse bem.

Aos amigos que fiz no Alojamento de São Carlos, por terem me acolhido tão bem desde que cheguei, por fazerem parte do meu dia-a-dia, pelos incentivos, conselhos e sobretudo por me ouvirem sempre. Sem este admirável lugar nada teria sido possível.

Aos amigos que cursaram disciplinas comigo e os que conheci no laboratório de estatística, com quem pude trocar muitas ideias, estudar nas madrugadas, compartilhar as experiências e tirar dúvidas, todos foram essenciais no meu processo de aprendizagem e adaptação.

Aos funcionários do ICMC e do Departamento da Estatística da UFSCar por terem sido tão atenciosos, solucionando minhas dúvidas e me ajudando com as burocracias.

Aos professores dos dois institutos por terem me iniciado neste novo mundo estatístico com suas aulas, em especial ao Mário de Castro, por ter me direcionado logo no início, ao Adriano Suzuki, André Rogatko e Victor Fossaluzza por terem aceitado meu convite para ser banca, dando contribuições enriquecedoras e fazendo com que a pesquisa avançasse.

Agradeço aos parceiros Unespianos, professores, amigos do curso de Matemática, do PET e da Moradia de Rio Claro, por terem ajudado a me tornar muito do que sou hoje.

À minha orientadora Prof^a Dr^a Juliana Cobre, por toda paciência desde o início do

meu mestrado, pelos valiosos ensinamentos e compartilhamento de conhecimento, por toda a confiança que depositou em mim e principalmente por toda a motivação que sempre me deu ao decorrer do processo. Suas contribuições foram fundamentais na realização deste trabalho.

Por fim, agradeço ao meu namorado André por toda sua compreensão e companheirismo durante a confecção desta dissertação. Por ter estado sempre ao meu lado ensinando lições da vida que não encontramos nos livros. Agradeço também à seus pais pela torcida.

À todos estes e outros maravilhosos amigos que cultivei ao longo da minha vida, muito obrigada!

“De tudo, ficaram três coisas: a certeza de que ele estava sempre começando, a certeza de que era preciso continuar e a certeza de que seria interrompido antes de terminar. Fazer da interrupção um caminho novo. Fazer da queda um passo de dança, do medo uma escada, do sono uma ponte, da procura um encontro.”
(SABINO, F. "III – O Escolhido" em "O Encontro Marcado")

RESUMO

TEIXEIRA, J. C. S.. **Testes de superioridade para modelos de chances proporcionais com e sem fração de cura.** 2017. 71 f. Dissertação (Mestrado em em Estatística – Programa Interinstitucional de Pós-Graduação em Estatística) – Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação (ICMC/USP), São Carlos – SP.

Estudos que comprovem a superioridade de um fármaco em relação a outros já existentes no mercado são de grande interesse na prática clínica. Através deles a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) concede registro a novos produtos, que podem curar mais rápido ou aumentar a probabilidade de cura dos pacientes, em comparação ao tratamento padrão. É de suma importância que os testes de hipóteses controlem a probabilidade do erro tipo I, ou seja, controlem a probabilidade de que um tratamento não superior seja aprovado para uso; e também atinja o poder de teste regulamentado com o menor número de indivíduos possível. Os testes de hipóteses existentes para esta finalidade ou desconsideram o tempo até que o evento de interesse ocorra (reação alérgica, efeito positivo, etc) ou são baseados no modelo de riscos proporcionais. No entanto, na prática, a hipótese de riscos proporcionais pode nem sempre ser satisfeita, como é o caso de ensaios cujos riscos dos diferentes grupos em estudo se igualam com o passar do tempo. Nesta situação, o modelo de chances proporcionais é mais adequado para o ajuste dos dados. Neste trabalho desenvolvemos e investigamos dois testes de hipóteses para ensaios clínicos de superioridade, baseados na comparação de curvas de sobrevivência sob a suposição de que os dados seguem o modelo de chances de sobrevivências proporcionais, um sem a incorporação da fração de cura e outro com esta incorporação. Vários estudos de simulação são conduzidos para analisar a capacidade de controle da probabilidade do erro tipo I e do valor do poder dos testes quando os dados satisfazem ou não a suposição do teste para diversos tamanhos amostrais e dois métodos de estimação das quantidades de interesse. Concluímos que a probabilidade do erro tipo I é subestimada quando os dados não satisfazem a suposição do teste e é controlada quando satisfazem, como esperado. De forma geral, concluímos que é imprescindível satisfazer as suposições dos testes de superioridade.

Palavras-chave: Teste de hipóteses, superioridade, sobrevivência, chances proporcionais, fração de cura.

ABSTRACT

TEIXEIRA, J. C. S.. **Superiority tests for proportional odds models with and without cure.** 2017. 71 f. Dissertação (Mestrado em em Estatística – Programa Interinstitucional de Pós-Graduação em Estatística) – Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação (ICMC/USP), São Carlos – SP.

Studies that prove the superiority of a drug in relation to others already existing in the market are of great interest in clinical practice. Based on them the Brazilian National Agency of Sanitary Surveillance (ANVISA) grants superiority drugs registers which can cure faster or increase the probability of cure of patients, compared to standard treatment. It is of the utmost importance that hypothesis tests control the probability of type I error, that is, they control the probability that a non-superior treatment is approved for use; and also achieve the test power regulated with as few individuals as possible. Tests of hypotheses existing for this purpose or disregard the time until the event of interest occurrence (allergic reaction, positive effect, etc.) or are based on the proportional hazards model. However, in practice, the hypothesis of proportional hazards may not always be satisfied, as is the case of trials whose risks of the different study groups become equal over time. In this situation, the proportional odds survival model is more adequate for the adjustment of the data. In this work we developed and investigated two hypothesis tests for clinical trials of superiority, based on the comparison of survival curves under the assumption that the data follow the proportional survival odds model, one without the incorporation of cure fraction and another considering cure fraction. Several simulation studies are conducted to analyze the ability to control the probability of type I error and the value of the power of the tests when the data satisfy or not the assumption of the test for different sample sizes and two estimation methods of the quantities of interest. We conclude that the probability of type I error is underestimated when the data do not satisfy the assumption of the test and it is controlled when they satisfy, as expected. In general, we conclude that it is indispensable to satisfy the assumptions of superiority tests.

Key-words: Hypothesis test, superiority, survival, proportional odds, cure fraction.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Delineamento típico de um ECR.	24
Figura 2 – Margens de não inferioridade, equivalência e superioridade.	27
Figura 3 – Forma típica das funções de risco, densidade de probabilidade e de sobrevivência da distribuição log-normal.	32
Figura 4 – Curvas de sobrevivência estimadas pelo modelo de chances proporcionais <i>versus</i> curvas de sobrevivência estimadas por Kaplan-Meier para $m = 0$, $m = 0,15$ e $m = 0,3$, em que $m = \max_t \{S_1(t) - S_0(t)\}$	49
Figura 5 – Curvas de sobrevivência estimadas pelo modelo de chances proporcionais <i>versus</i> curvas de sobrevivência estimadas por Kaplan-Meier para $m = 0$, $m = 0,15$ e $m = 0,3$, em que $m = \max_t \{S_{p_1}(t) - S_{p_0}(t)\}$ (dados com cura).	56
Figura 6 – Curvas de sobrevivência estimadas pelo modelo de chances proporcionais com fração de cura <i>versus</i> curvas de sobrevivência estimadas por Kaplan-Meier para $m = 0$, $m = 0,15$ e $m = 0,3$, em que $m = \max_t \{S_{p_1}(t) - S_{p_0}(t)\}$	60
Figura 7 – Curvas de sobrevivência para o modelo de riscos proporcionais com fração de cura e para o modelo de chances proporcionais com fração de cura (usando θ^*).	63
Figura 8 – Diferença entre as curvas de sobrevivência dos grupos 0 e 1 para o modelo de riscos proporcionais com fração de cura e para o modelo de chances proporcionais com fração de cura (usando θ^*).	63
Figura 9 – Fluxograma resumo da trajetória e resultados obtidos com trabalho.	68

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	– Pr(Rejeitar H_0) usando o teste de superioridade para o MCP com $\hat{\beta}$ obtido via iteração, para diferentes valores de $m = \max_t \{S_1(t) - S_0(t)\}$ (tamanho amostral $n = n_1 + n_2$ com $n_1 = n_2$); média de $\hat{\beta}$; variância estimada de $\hat{\beta}$; EQM.	47
Tabela 2	– Pr(Rejeitar H_0) usando o teste de superioridade para o MCP com o EMV de β , para diferentes valores de $m = \max_t \{S_1(t) - S_0(t)\}$ (tamanho amostral $n = n_1 + n_2$ com $n_1 = n_2$); média de $\hat{\beta}$; variância estimada de $\hat{\beta}$; EQM.	48
Tabela 3	– Pr(Rejeitar H_0) usando o teste de superioridade para o MCP com $\hat{\beta}$ obtido via iteração, para diferentes valores de $m = \max_t \{S_{p_1}(t) - S_{p_0}(t)\}$ quando o verdadeiro modelo é o MCP com cura (tamanho amostral $n = n_1 + n_2$ com $n_1 = n_2$); média de $\hat{\beta}$; variância estimada de $\hat{\beta}$; EQM.	55
Tabela 4	– Pr(Rejeitar H_0) usando o teste de superioridade para o MCP com o EMV de β , para diferentes valores de $m = \max_t \{S_{p_1}(t) - S_{p_0}(t)\}$ quando o verdadeiro modelo é o MCP com cura (tamanho amostral $n = n_1 + n_2$ com $n_1 = n_2$); média de $\hat{\beta}$; variância estimada de $\hat{\beta}$; EQM.	55
Tabela 5	– Pr(Rejeitar H_0) usando o teste de superioridade para o MCP com cura usando o EMV de β , para diferentes valores de $m = \max_t \{S_{p_1}(t) - S_{p_0}(t)\}$ quando o verdadeiro modelo é MCP com cura (tamanho amostral $n = n_1 + n_2$ com $n_1 = n_2$); média de $\hat{\beta}$; variância estimada de $\hat{\beta}$; EQM.	59
Tabela 6	– Pr(Rejeitar H_0) usando o teste de superioridade para o MCP com cura com o EMV de β , para diferentes valores de $m = \max_t \{S_{p_1}(t) - S_{p_0}(t)\}$ quando o verdadeiro modelo é o MRP com cura (tamanho amostral $n = n_1 + n_2$ com $n_1 = n_2$); média de $\hat{\beta}$; variância estimada de $\hat{\beta}$; EQM.	64

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	23
1.1	Ensaio clínico	23
1.2	Teste de superioridade	26
1.2.1	<i>Roteiro usual de um teste de superioridade</i>	27
1.3	Análise de sobrevivência	27
1.3.1	<i>Modelos probabilísticos</i>	30
1.3.1.1	<i>Distribuição log-normal</i>	30
1.3.2	<i>Método de máxima verossimilhança</i>	31
1.3.3	<i>Considerando regressores</i>	33
1.3.4	<i>Modelo de chances proporcionais (MCP)</i>	35
1.4	Proposta do trabalho	37
1.5	Organização do trabalho	38
2	TESTE DE SUPERIORIDADE PARA O MCP	39
2.1	Formulação das hipóteses sob MCP	40
2.2	Implementação do teste	42
2.2.1	<i>Método Chen, Jin e Ying</i>	43
2.2.2	<i>Método máxima verossimilhança</i>	45
2.3	Simulações - Parte I	46
2.3.1	<i>Resultados</i>	47
2.3.2	<i>Explicações</i>	47
3	INCORPORAÇÃO DA FRAÇÃO DE CURA	51
3.1	Modelo de chances proporcionais com fração de cura	52
3.2	Desconsideração da fração de cura	53
3.2.1	<i>Simulações - Parte II</i>	53
3.2.1.1	<i>Resultados</i>	55
3.2.1.2	<i>Explicações</i>	56
3.3	Teste de superioridade para o MCP com fração de cura (TS-MCP-Cura)	57
3.3.1	<i>Simulações - Parte III</i>	58
3.3.1.1	<i>Resultados</i>	58
3.3.1.2	<i>Explicações</i>	58

3.4	TS-MCP-Cura aplicado ao modelo de riscos proporcionais com fra- ção de cura	59
3.4.1	<i>Simulações - Parte IV</i>	64
3.4.1.1	<i>Resultados</i>	64
3.4.1.2	<i>Explicações</i>	65
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS	67
4.1	Perspectivas futuras	67
	REFERÊNCIAS	69

INTRODUÇÃO

A estatística é uma ciência que está presente em diversas áreas, atuando como uma valiosa ferramenta de análise e interpretação de dados. Na modelagem e estruturação de fenômenos clínicos, fornece a fundamentação teórica necessária para embasar a prática clínica, auxiliando os profissionais da saúde em suas tomadas de decisões.

Mesmo que a aplicação da estatística não se limite à área da saúde, torna-se bastante motivante o estudo nesta área com a finalidade de se introduzir novas drogas na prática médica e avançar no tratamento das doenças.

1.1 Ensaios clínicos

O estudo/ensaio clínico randomizado (ECR) é uma valiosa ferramenta de auxílio na prática clínica, que tem por objetivo comparar intervenções medicamentosas de maneira que os participantes são escolhidos de forma aleatória para receberem as intervenções (por sorteio), sem levar em consideração sua preferência de grupo (SOUZA, 2009). O fato de o paciente ter conhecimento de qual intervenção está recebendo ou a que grupo de estudo é pertencente pode influenciar no resultado dos testes, uma vez que a resposta dos pacientes ao medicamento depende tanto de mecanismos neurobiológicos como psicológicos (PARENTE; OLIVEIRA; CELESTE, 2011).

De acordo com Hulley *et al.* (2015) podemos observar o delineamento típico de um ECR na Figura 1, em que no primeiro momento é selecionada uma amostra proveniente de uma população alvo. Em seguida os participantes serão randomizados para dois grupos distintos nos quais receberão diferentes tratamentos. Depois de receberem o tratamento, os pacientes serão analisados a fim de concluir se apresentaram ou não o desfecho esperado no ensaio (obtiveram sucesso ou insucesso).

Os primeiros estudos de novas intervenções iniciam-se em animais. Se nesta fase a

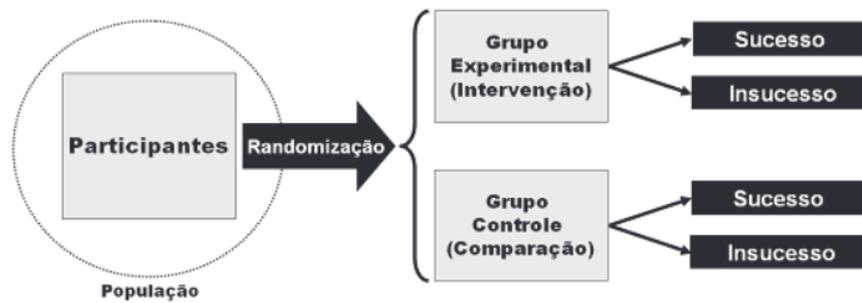


Figura 1 – Delineamento típico de um ECR.

Fonte – Souza (2009), p.4.

ntervenção se mostrar confiável e apresentar os resultados esperados nos animais, então a mesma poderá ser utilizada para estudos com seres humanos com o propósito de se introduzir novos medicamentos na prática médica (FITTIPALDI; JÚNIOR, 2002).

O processo de estudo de um novo medicamento é dividido em quatro fases distintas, cada fase possui um direcionamento específico e para passar para a próxima fase o medicamento deve ter sido aprovado em todas as fases anteriores, devendo atender aos padrões de segurança pré-estabelecidos por convenções de seu país como como FDA (*Food and Drug Administration*), nos Estados Unidos, EMA (*European Medicines Agency*), na União Europeia, ou a ANVISA (*Agência Nacional de Vigilância Sanitária*), no Brasil. Se o medicamento foi aprovado em todas as fases é porque há indícios de ele ser seguro e eficaz, portanto o mesmo poderá ser devidamente registrado pelas agências regulatórias para ser comercializado e prescrito pelos médicos (PATUSSI; FREIRE, 2001).

Segundo Fittipaldi e Júnior (2002) e Patussi e Freire (2001), as fases de um ensaio clínico em seres humanos são quatro, Fase I, II, III e IV, e estão descritas a seguir.

Fase I: Nesta fase o medicamento tem seu primeiro contato com seres humanos, são utilizados cerca de 50 indivíduos. Os pesquisadores buscam neste momento avaliar se o fármaco é seguro para administração e qual sua dose de toxicidade.

Fase II: Esta fase envolve de 50 a 300 indivíduos em média. Aqui querem estudar a melhor dosagem do medicamento, o esquema terapêutico e os efeitos colaterais da droga.

Fase III: Esta é uma fase definitiva para o medicamento, pois ele será comparado com o placebo ou com um tratamento padrão já existente, a fim de garantir sua segurança e eficácia. Envolve no mínimo 250 indivíduos. O procedimento padrão de comparação é realizado a partir da randomização dos pacientes, sendo que um dos grupos, denominado grupo controle,

receberá o tratamento padrão e o outro, denominado grupo experimental (ou tratamento), receberá o tratamento que está em teste.

Fase IV: Esta é a fase que ocorre pós-comercialização do medicamento, aqui querem averiguar na prática as reações adversas que o fármaco provocou a longo prazo, pensar em novas estratégias para sua manipulação, repensar dosagens e estabelecer seu valor terapêutico.

Neste trabalho estudaremos apenas a Fase III, em que o ensaio clínico aleatorizado é conduzido com o objetivo inicial de comparar a eficácia de dois tratamentos e com o objetivo específico de demonstrar a superioridade de um tratamento em relação a outro. A não inferioridade de um tratamento com respeito ao outro e a equivalência de dois tratamentos são outros dois objetivos específicos estudados nesta fase e muito presentes na literatura, mas que não aprofundaremos neste trabalho.

Antes de começar um ensaio clínico é preciso ter os objetivos da pesquisa bem claros e estabelecer alguns fatores, como

- formular as hipóteses nula (H_0) e alternativa (H_1);
- decidir qual nível de significância (probabilidade do erro tipo I, denotada por α) será adotado para o teste; e
- decidir qual poder do teste (complementar da probabilidade do erro tipo II) pretendemos atingir.

A probabilidade do erro tipo I traduz-se como a probabilidade de rejeitar a hipótese nula quando ela é verdadeira (usualmente adota-se 5%), a do erro tipo II traduz-se como a de não rejeitar a hipótese nula quando ela é falsa e o poder do teste trata-se da probabilidade de rejeitar a hipótese nula para cada valor de θ .

O poder do teste é um componente muito importante, pois nos traz a probabilidade de rejeitar a hipótese nula quando ela é de fato falsa e o tamanho da amostra será calculado com base nele. Para diminuir a probabilidade dos erros, podemos aumentar o tamanho da amostra, porém temos que ter em mente que amostras muito grandes aumentam o custo do estudo e colocam mais seres vivos em risco na análise, fato que pode tornar o estudo muitas vezes inviável. Assim, o objetivo é que a amostra seja grande o suficiente para alcançar um certo poder para algum valor específico do efeito do tratamento, a fim de reconhecermos quando a hipótese nula deva ser rejeitada. É recomendado que o poder sob H_1 seja o maior possível, mas convencionalmente a ANVISA o estipula em torno de 80% ou 90%.

Para a análise dos dados, nós fazemos uso da inferência estatística (frequentista), com a qual podemos calcular estimativas pontuais, valores- p e intervalos de confiança. Apoiamo-nos

na teoria de testes de hipóteses sistematizada por [Neyman e Pearson \(1933\)](#), que se baseia em definir uma região crítica tal que, se a amostra obtida estiver contida nesta região, a hipótese nula é rejeitada. Determinamos no planejamento do ensaio o tamanho dos erros tipo I e tipo II. A justificativa para esta teoria é o princípio frequentista, que nos diz que “*Quando um experimento é repetido indefinidamente nas mesmas condições, o erro médio real não deve ser maior que a média dos erros obtidos nos experimentos*” ([BERGER et al., 2003](#)).

Estudos que têm como interesse comprovar que uma nova droga é superior à terapia padrão (ou ao placebo) em termos de segurança e eficácia vêm ganhando espaço. Estão, em sua maioria, intencionados em demonstrar que o fármaco estudado cura mais rápido ou aproxima mais os pacientes de uma possível cura (para doenças que ainda não possuem cura) em comparação a drogas já existentes no mercado. Motivado por esses fatores é que damos início a um estudo mais detalhado do teste de superioridade.

1.2 Teste de superioridade

Em um estudo de superioridade, as seguintes hipóteses estão em teste ([PATUSSI; FREIRE, 2001](#))

H_0 : O tratamento em teste possui uma eficácia abaixo do limite superior do intervalo que representa a equivalência clínica.

H_1 : O tratamento em teste possui uma eficácia acima do limite superior do intervalo que representa a equivalência clínica.

Se optamos por rejeitar a hipótese nula H_0 é porque temos evidências de que o novo tratamento é superior ao padrão. O erro tipo I neste caso poderia implicar na aprovação de um novo medicamento (dito superior), que na realidade pode não ser superior ao tratamento padrão, podendo inclusive ser inferior.

Para realizar a comparação entre os diferentes tratamentos, diversos fatores podem ser levados em consideração, dentre eles: a diferença entre médias, proporções, medianas e **curvas de sobrevivência** - que será o meio utilizado neste trabalho. Denotaremos por m a diferença máxima observada entre as curvas de sobrevivência.

A margem de superioridade Δ é o grau de superioridade da droga em teste em comparação com o controle. Esta margem é pré-estipulada pelos órgãos reguladores e representa a menor diferença clinicamente aceitável para se declarar a superioridade, devendo ser sempre menor do que as diferenças observadas nos estudos de superioridade. A escolha de Δ deve levar em consideração os dados históricos e informações prévias sobre os casos.

1.2.1 Roteiro usual de um teste de superioridade

Descrevemos abaixo a maneira usual de construção de um teste de superioridade, segundo Patussi e Freire (2001)

1. Estabelecer a margem de superioridade clínica aceitável (Δ);
2. Formular as hipóteses nula (H_0) e alternativa (H_1)
 $H_0 : m \leq \Delta$ (A diferença amostral é menor ou igual à margem de superioridade)
 $H_1 : m > \Delta$ (A diferença amostral é maior do que a margem de superioridade);
3. Escolher α ;
4. Buscar o valor crítico $t_{1-\alpha}$ na tabela apropriada;
5. Calcular a estatística de teste

$$t = \frac{\Delta - m}{s}$$

em que s é o desvio padrão;

6. Decidir por rejeitar H_0 caso o valor da estatística calculada seja maior do que o valor crítico encontrado na tabela, ou, equivalentemente, se o valor p for menor do que o nível de significância adotado.

A Figura 2 ilustra a hipótese alternativa dos testes de equivalência, superioridade e não inferioridade, explicitando sua relação com a margem Δ pré-especificada.

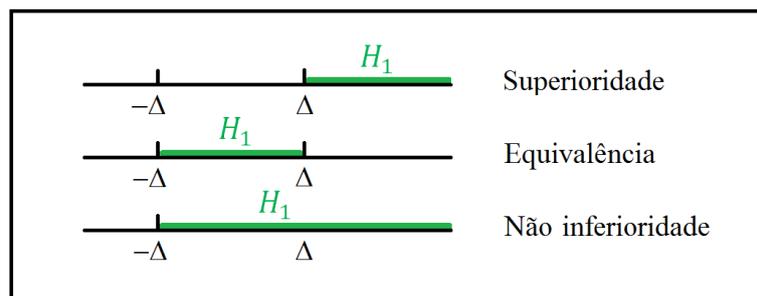


Figura 2 – Margens de não inferioridade, equivalência e superioridade.

Fonte – Adaptada de Patussi e Freire (2001), p.116.

1.3 Análise de sobrevivência

A análise de sobrevivência é um conjunto de procedimentos estatísticos utilizados para analisar dados em que o foco do estudo está no tempo até a ocorrência de um determinado

evento. Podemos estar interessados em observar o tempo que uma máquina leva para apresentar problemas; o tempo de vida de um paciente que foi submetido a um novo tratamento; o tempo que um cliente leva para abandonar uma empresa, por exemplo. Estes desfechos que queremos observar são geralmente definidos como *falhas*. Na área médica a falha pode representar a morte ou a recuperação do indivíduo e o tempo é muitas vezes referido como tempo de sobrevivência, porque designa a quantidade de tempo que o indivíduo “sobreviveu” sem apresentar o evento durante um período específico de acompanhamento. (*follow-up*) (KLEINBAUM; KLEIN, 2006).

Na prática nem sempre é possível observar esses desfechos, seja por motivo de perda do indivíduo, necessidade de encerramento do estudo, ou mesmo pela ocorrência de outros eventos que não o de interesse que possam atrapalhar tal observação. Quando observamos parcialmente a resposta de interesse damos o nome de *censura*.

Segundo Colosimo e Giolo (2006) a presença de censura é a principal característica dos dados de sobrevivência e o que supomos para os dados censurados é que seu tempo de falha será superior ao tempo observado. Mesmo sendo incompletas, estas observações censuradas fornecem informações sobre o tempo de vida dos pacientes e não considerá-las nos cálculos pode acarretar conclusões viciadas, por isso são necessários procedimentos estatísticos que incorporem os dados com essa característica na análise.

Um dado censurado à direita indica que o tempo de ocorrência do evento de interesse está à direita do tempo de censura observado. Os mecanismos de censura à direita subdividem-se em

- **tipo I:** ocorre quando o término do *follow-up* é previamente estipulado. As observações que não apresentam a falha neste período são censuradas no último instante de acompanhamento.
- **tipo II:** acontece quando uma quantidade de falhas a ser observada é previamente fixada. Encerra-se o estudo após sua ocorrência, censurando as demais observações que não falharam.
- **Aleatória:** ocorre pela saída do indivíduo no decorrer do estudo antes mesmo de apresentar a falha. Este tipo de censura é a que mais aparece na prática, comumente acontece de o paciente mudar de endereço, se recusar a continuar no estudo, ou morrer por outra causa que não seja a estudada, etc.

Existem outros tipos de censura: censura à esquerda (quando o evento de interesse ocorre antes do tempo de observação do indivíduo) e censura intervalar (quando não se sabe o momento exato, apenas se conhece o intervalo de tempo que o evento ocorre). Estes tipos de censura não serão considerados neste trabalho.

Existe ainda uma outra classificação para a censura: censura informativa ou censura não informativa. A censura informativa recebe este nome por ter relação com algum tipo de

informação vinculada ao evento de interesse, por exemplo, o surgimento de reações adversas por causa do novo medicamento em estudo, enquanto que a não informativa é assumida quando a ocorrência da censura não está associada a nenhum dos fatores relacionados ao evento de interesse.

A partir deste ponto, consideraremos como censura neste trabalho a censura à direita não informativa.

Representamos por T o tempo de falha de um determinado indivíduo e por C o tempo de censura associado a esse indivíduo, sendo T uma variável aleatória não negativa, contínua e independente de C . Definimos por $\tilde{T} = \min\{T, C\}$ o tempo observado para o indivíduo e usamos $\delta = I(T \leq C)$ para denotar a função indicadora de falha/censura, sendo $\delta = 1$ se ocorre a falha e $\delta = 0$ se ocorre a censura.

Comumente especificamos a variável aleatória \tilde{T} por meio de duas funções que estão relacionadas: sua função de sobrevivência ou sua função de risco. Podemos definir a função de sobrevivência para este indivíduo como sendo a probabilidade de ele sobreviver (não falhar) além de um instante de tempo t e a representamos por

$$S(t) = P(\tilde{T} \geq t), t \geq 0$$

em que $S(t)$ é uma função monótona, não crescente e contínua, possuindo as seguintes propriedades

- i) $S(0) = 1$;
- ii) $S(+\infty) = \lim_{t \rightarrow +\infty} S(t) = 0$.

Podemos também expressar a função de sobrevivência em termos da função de distribuição acumulada

$$S(t) = 1 - P(\tilde{T} < t) = 1 - F(t),$$

lembrando também que $F(t) = \int_0^t f(x)dx$, com $f(t)$ sendo a função densidade de probabilidade num instante t . Em análise de sobrevivência a densidade pode ser interpretada como sendo a probabilidade instantânea de falha do indivíduo, isto é

$$f(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq \tilde{T} < t + \Delta t)}{\Delta t}.$$

Assim, podemos pensar a função de risco ou função de taxa de falha como sendo a probabilidade instantânea do indivíduo falhar no tempo t dado que o mesmo sobreviveu até o tempo imediatamente anterior a t , matematicamente

$$\lambda(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq \tilde{T} < t + \Delta t | \tilde{T} \geq t)}{\Delta t}.$$

A função de risco é bastante utilizada para descrever a distribuição do tempo de vida de pacientes e, segundo Lin (2003), é a mais conveniente de se lidar, quando há a presença de censuras.

Outra função útil é a função de risco acumulada, que é uma função não negativa, monótona e crescente, definida por

$$\Lambda(t) = \int_0^t \lambda(x)dx.$$

A função de risco acumulada não possui uma interpretação direta, mas pode ser útil para avaliar a função de risco, $\lambda(t)$ (COLOSIMO; GIOLO, 2006).

A partir destas definições é possível estabelecer algumas relações importantes, tais como

$$\lambda(t) = \frac{f(t)}{S(t)} = -\frac{d}{dt}(\log S(t)), \quad (1.1)$$

$$\Lambda(t) = -\log S(t) \quad (1.2)$$

e

$$S(t) = \exp(-\Lambda(t)) = \exp\left(-\int_0^t \lambda(x)dx\right). \quad (1.3)$$

1.3.1 Modelos probabilísticos

Um problema fundamental em análise de sobrevivência é a estimação da função de risco $\lambda(t)$ e da função de sobrevivência $S(t)$. Para estimar estas funções podemos usar procedimentos paramétricos, semiparamétricos e não paramétricos. Dentre os não paramétricos estão o estimador de Kaplan-Meier (KAPLAN; MEIER, 1958), o estimador da Tabela de Vida, utilizados para estimar a função de sobrevivência, e o estimador Nelson-Aalen proposto por Nelson (1972) e retomado por Aalen (1978) para estimar a função de risco acumulada. Quando supomos que os dados provêm de uma família de distribuições temos os modelos paramétricos ou probabilísticos. Muitos modelos paramétricos estão disponíveis, porém na prática médica os mais comuns a serem utilizados são os modelos: exponencial, Weibull e log-normal (COLOSIMO; GIOLO, 2006). Para alguns exemplos de aplicações desses modelos veja Davis (1952), Feigl e Zelen (1965), Weibull *et al.* (1951), Pike (1966), Boag (1949), Glasser (1965) e Kondo (1977). Como trabalharemos com a distribuição log-normal neste trabalho, vamos entender um pouco mais sobre ela a seguir.

1.3.1.1 Distribuição log-normal

O modelo log-normal possui dois parâmetros em sua estrutura (μ, σ) , que representam a média do logaritmo do tempo e o desvio-padrão respectivamente. Um fato interessante é que se os dados são provenientes de uma distribuição log-normal, então o logaritmo dos dados pode ser analisado segundo uma distribuição normal de média μ e variância σ^2 (COLOSIMO; GIOLO, 2006).

A distribuição log-normal tem desempenhado um papel importante nas ciências biológicas e médicas, por exemplo, a distribuição do período de incubação (latente) de doenças

infeciosas tem sido frequentemente aproximada pela distribuição log-normal (CAN; LOG, 2001).

A função densidade de probabilidade de uma variável aleatória T com distribuição log-normal é dada por

$$f(t; \mu, \sigma) = \frac{1}{(2\pi)^{\frac{1}{2}} t \sigma} \exp \left\{ -\frac{1}{2} \left(\frac{\log(t) - \mu}{\sigma} \right)^2 \right\}, \quad t > 0.$$

Segundo Colosimo e Giolo (2006) as funções de sobrevivência e de risco de uma variável aleatória log-normal não possuem forma analítica explícita, mas podem ser expressadas como

$$S(t) = \Phi \left(\frac{-\log(t) + \mu}{\sigma} \right) \quad \text{e} \quad \lambda(t) = \frac{f(t)}{S(t)},$$

em que $\Phi(\cdot)$ é a função de distribuição acumulada de uma normal padrão.

Na Figura 3 podemos observar o comportamento típico das funções de risco, densidade de probabilidade e de sobrevivência da distribuição log-normal para alguns valores dos parâmetros (μ, σ) .

O uso de um modelo paramétrico implica na estimação de seus respectivos parâmetros. Os parâmetros serão estimados pelo método de Máxima Verossimilhança, uma vez que o método dos Mínimos Quadrados torna-se inadequado na presença de censuras (COLOSIMO; GIOLO, 2006).

1.3.2 Método de máxima verossimilhança

O método de Máxima Verossimilhança consiste em maximizar a função de verossimilhança, que, na ausência de censuras, pode ser representada pela função

$$L(\xi) = \prod_{i=1}^n f(t_i; \xi), \quad (1.4)$$

em que $f(t_i; \xi)$ é a função densidade de probabilidade e ξ é o vetor de parâmetros a ser estimado.

Quando há a presença de censuras, a função de verossimilhança é constituída pela função densidade (ou a de risco), que representa as observações não censuradas, pela função de sobrevivência, que representa as observações censuradas e pela variável indicadora de censura δ_i , enunciada anteriormente, e é dada por

$$L(\xi) \propto \prod_{i=1}^n [f(t_i; \xi)]^{\delta_i} [S(t_i; \xi)]^{1-\delta_i} = \prod_{i=1}^n [\lambda(t_i; \xi)]^{\delta_i} S(t_i; \xi). \quad (1.5)$$

Muitas vezes é conveniente trabalhar com o logaritmo da $L(\xi)$ para facilitar o cálculo das derivadas. Tal procedimento é admissível uma vez que a função logarítmica é uma função contínua e monótona, que preservará portanto os pontos críticos da função de verossimilhança.

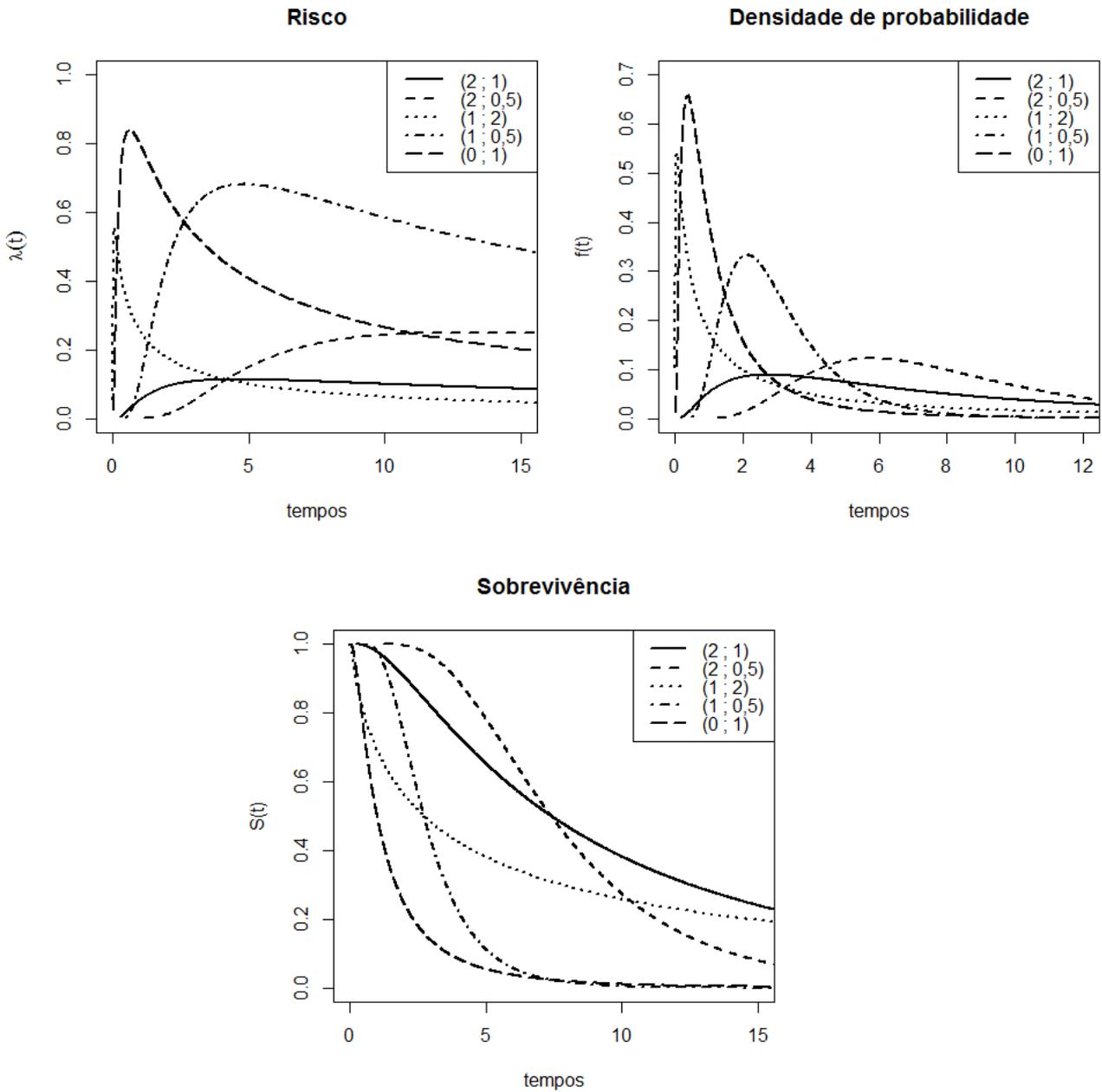


Figura 3 – Forma típica das funções de risco, densidade de probabilidade e de sobrevivência da distribuição log-normal.

Os valores de ξ que maximizam $L(\xi)$ (ou a $\log L(\xi)$) são conhecidos como estimadores de máxima verossimilhança (EMV) e são encontrados resolvendo o seguinte sistema de equações

$$U(\xi) = \frac{\partial \log L(\xi)}{\partial \xi} = 0.$$

Em geral, esses parâmetros são estimados por meio de algoritmos numéricos, já que na maioria das vezes não é possível encontrar suas estimativas analiticamente.

1.3.3 Considerando regressores

O interesse em análise de sobrevivência nem sempre se concentra apenas em estimar a função de sobrevivência para uma amostra, às vezes o interesse está em relacionar algumas variáveis que supomos afetar o tempo de vida dos indivíduos, com tempo de sobrevivência dos indivíduos, para isso fazemos uso dos modelos de regressão. No modelo de regressão definimos o tempo de vida como sendo a variável resposta e as covariáveis como variáveis explicativas, que para p covariáveis podemos denotar pelo vetor $\mathbf{Z} = (Z_1, \dots, Z_p)'$. Nesta dissertação trabalharemos apenas com a covariável indicadora de grupo, dada por

$$Z = \begin{cases} 0, & \text{se grupo 0} \\ 1, & \text{se grupo 1} \end{cases}$$

em que os grupos 0 e 1 indicam que o participante pertence ao grupo controle ou experimental, respectivamente.

Um dos modelos de regressão mais utilizados em análise de sobrevivência é modelo de riscos proporcionais de Cox (1972), que, nos ensaios clínicos, pode ser usado para comparar os tempos de sobrevivência de dois grupos de pacientes. Neste modelo a razão entre as funções de risco para os dois grupos comparados permanece constante ao longo do tempo. Se duas funções de risco são proporcionais, as funções de sobrevivência para os dois grupos não se interseptam.

A representação do modelo de regressão de Cox para um única covariável é dada por

$$\lambda(t|Z) = \lambda_0(t) \exp\{\beta Z\}, \quad (1.6)$$

em que $\lambda_0(t)$ é chamada de função de risco de base, e β é o parâmetro associado à covariável, no caso, o grupo do paciente. Também é possível que β seja um vetor de parâmetros associados à um vetor de covariáveis \mathbf{Z} , o que não abordaremos neste trabalho.

Para estimar os parâmetros deste modelo, não podemos fazer uso do método de máxima verossimilhança tradicional, devido à presença do componente não paramétrico $\lambda_0(t)$ no modelo. A grande popularidade deste modelo justamente está ligada ao fato de se utilizar um método alternativo amplamente aceito para a estimação destes parâmetros, denominado método de máxima verossimilhança parcial, formalizado em Cox (1975).

Apesar da grande popularidade, a utilização do modelo de Cox não é adequada para todos os casos, uma vez que a hipótese de razão de riscos constante pode não ser satisfeita em algumas situações. Motivados por estas situações é que damos início ao estudo de modelos alternativos ao de Cox.

Com base em Cheng, Wei e Ying (1995) e Chen, Jin e Ying (2002) podemos formular os modelos de transformação linear (MTL) semiparamétricos como segue

$$H(T) = -\beta' \mathbf{Z} + \varepsilon, \quad (1.7)$$

em que ε é o erro aleatório com uma certa distribuição F e H é uma função não especificada.

A seguir provamos alguns resultados importantes sobre o MTL que encontramos enunciados em [Cheng, Wei e Ying \(1995\)](#), [Chen, Jin e Ying \(2002\)](#) e [Lin \(2003\)](#).

Proposição 1. Se F é a distribuição de valor extremo padrão então o MTL é equivalente ao modelo de riscos proporcionais.

Demonstração. Do MTL segue que

$$\varepsilon = H(T) + \beta Z \Rightarrow \exp\{\varepsilon\} = \exp\{H(T)\} \exp\{\beta Z\}. \quad (1.8)$$

Se T é uma variável aleatória que segue a distribuição de valor extremo padrão então sua função de risco é dada por

$$\lambda(t) = \exp\{t\}. \quad (1.9)$$

Como a distribuição do erro é a de valor extremo, segue que

$$\lambda(\varepsilon) = \exp\{\varepsilon\}. \quad (1.10)$$

Mas de (1.8) sabemos também que

$$\exp\{\varepsilon\} = \exp\{H(T)\} \exp\{\beta Z\}. \quad (1.11)$$

Assim,

$$\lambda(\varepsilon) = \exp\{H(T)\} \exp\{\beta Z\}. \quad (1.12)$$

Como Z representa a covariável grupo (assumindo 0 ou 1), o risco em cada grupo é dado por

$$\lambda_1(t) = \exp\{H(T)\} \exp\{\beta\} \Rightarrow \exp\{H(T)\} = \frac{\lambda_1(t)}{\exp\{\beta\}} \quad (1.13)$$

e

$$\lambda_0(t) = \exp\{H(T)\}. \quad (1.14)$$

Igualando (1.13) a (1.14) temos

$$\frac{\lambda_1(t)}{\exp\{\beta\}} = \lambda_0(t) \Rightarrow \frac{\lambda_1(t)}{\lambda_0(t)} = \exp\{\beta\},$$

que equivale ao modelo de riscos proporcionais visto anteriormente. \square

Proposição 2. Se F é a distribuição logística padrão, então o MTL será equivalente ao modelo de chances proporcionais.

Demonstração. Do MTL segue que

$$\varepsilon = H(T) + \beta Z \Rightarrow \exp\{\varepsilon\} = \exp\{H(T)\} \exp\{\beta Z\}. \quad (1.15)$$

Se T é uma variável aleatória que segue uma distribuição logística padrão então sua função de sobrevivência é dada por

$$S(t) = \frac{1}{1 + \exp\{t\}}. \quad (1.16)$$

Como a distribuição do erro é a logística, segue que

$$S(\varepsilon) = \frac{1}{1 + \exp\{\varepsilon\}}. \quad (1.17)$$

Mas de (1.15) sabemos que

$$\exp\{\varepsilon\} = \exp\{H(T)\} \exp\{\beta Z\}. \quad (1.18)$$

Assim,

$$S(t) = \frac{1}{1 + \exp\{\varepsilon\}} = \frac{1}{1 + \exp\{H(T)\} \exp\{\beta Z\}}. \quad (1.19)$$

Como Z representa a covariável grupo, a função de sobrevivência para cada grupo será dada por

$$S_1(t) = \frac{1}{1 + \exp\{H(T)\} \exp\{\beta\}} \Rightarrow \exp\{H(T)\} = \frac{1 - S_1(t)}{\exp\{\beta\} S_1(t)} \quad (1.20)$$

e

$$S_0(t) = \frac{1}{1 + \exp\{H(T)\}} \Rightarrow \exp\{H(T)\} = \frac{1 - S_0(t)}{S_0(t)}. \quad (1.21)$$

Igualando (1.20) a (1.21) temos

$$\begin{aligned} \frac{1 - S_1(t)}{\exp\{\beta\} S_1(t)} &= \frac{1 - S_0(t)}{S_0(t)} \Rightarrow \frac{S_1(t) \exp\{\beta\}}{1 - S_1(t)} = \frac{S_0(t)}{1 - S_0(t)} \Rightarrow \\ &\Rightarrow \frac{S_1(t)}{1 - S_1(t)} = \exp\{-\beta\} \frac{S_0(t)}{1 - S_0(t)}, \end{aligned}$$

que representa o modelo de chances proporcionais, como veremos a seguir. \square

1.3.4 Modelo de chances proporcionais (MCP)

O modelo de chances proporcionais é um modelo menos utilizado do que o modelo de Cox. Uma explicação para isso é que sua interpretação não é tão diretamente compreendida por profissionais de áreas diversas. O modelo foi inicialmente proposto por McCullagh (1980), que na época não incorporou censura ao mesmo e sua aplicabilidade era voltada para as ciências sociais. O trabalho de McCullagh foi estendido por Bennett (1983), que adaptou o modelo para o contexto médico incluindo as censuras.

No modelo de chances proporcionais as funções de risco dos dois grupos não são proporcionais, porém o modelo é bastante indicado para modelar dados de sobrevivência em que as funções de risco dos dois grupos convergem para um mesmo valor com o passar do tempo. Em ensaios clínicos essa noção pode ser mais útil segundo Bennett (1983), pois pode ser usada

no acompanhamento de doentes quando ocorre dos efeitos iniciais do tratamento desaparecem com o passar do tempo, ou para demonstrar uma cura efetiva, quando a função de risco do grupo tratamento se aproxima do grupo controle.

Para o caso particular em que estudamos dois grupos de pacientes, a chance de sobrevivência do i -ésimo indivíduo, que recebe o tratamento padrão ou o novo tratamento, satisfaz

$$\frac{S_i(t)}{1 - S_i(t)} = \exp\{-\beta Z_i\} \frac{S_b(t)}{1 - S_b(t)}, \quad (1.22)$$

em que Z_i é a variável indicadora de grupo para o i -ésimo indivíduo e S_i sua função de sobrevivência, $i = 1, \dots, n$, $S_b(t)$ é a função de sobrevivência base e β o parâmetro associado à covariável.

Assim, se denotarmos por $S_0(t)$ e $S_1(t)$ as funções de sobrevivência para indivíduos dos grupos 0 e 1, respectivamente, temos que

$$\frac{S_1(t)}{1 - S_1(t)} = \exp\{-\beta\} \frac{S_0(t)}{1 - S_0(t)}, \quad (1.23)$$

ou equivalentemente,

$$\frac{S_1(t)}{1 - S_1(t)} = \theta \frac{S_0(t)}{1 - S_0(t)}. \quad (1.24)$$

em que θ pode ser usado para representar a razão das chances constante ao longo do tempo.

A seguir destacamos e provamos algumas propriedades interessantes que se aplicam ao modelo de chances proporcionais, enunciadas por Collett (2015).

Propriedade 1. A razão das funções de risco para os grupos 0 e 1 converge monotonicamente para θ^{-1} em $t = 0$ e para 1 quando t tende a infinito.

Demonstração. Rearranjando a expressão (1.24), obtemos

$$S_1(t) = \frac{\theta S_0(t)}{1 + (\theta - 1)S_0(t)}. \quad (1.25)$$

Aplicando o logaritmo e derivando com respeito a t para obter a função de risco, temos

$$\begin{aligned} \log S_1(t) &= \log \theta + \log S_0(t) - \log(1 + (\theta - 1)S_0(t)) \Rightarrow \\ \Rightarrow \lambda_1(t) &= -\frac{S_1'(t)}{S_1(t)} = -\left(\frac{S_0'(t)}{S_0(t)} - \frac{(\theta - 1)S_0'(t)}{1 + (\theta - 1)S_0(t)}\right). \end{aligned} \quad (1.26)$$

Como buscamos a razão dos riscos, dividimos a expressão (1.26) por $\lambda_0(t) = -\frac{S_0'(t)}{S_0(t)}$, obtendo

$$\frac{\lambda_1(t)}{\lambda_0(t)} = 1 - \frac{(\theta - 1)S_0(t)}{1 + (\theta - 1)S_0(t)} = \frac{1}{1 + (\theta - 1)S_0(t)}. \quad (1.27)$$

Assim, como a função de sobrevivência $S_0(t)$ decresce de 1 para zero quando t cresce de zero a infinito, concluímos que

$$\lim_{t \rightarrow 0} \left[\frac{\lambda_1(t)}{\lambda_0(t)} \right] = \lim_{t \rightarrow 0} \left[\frac{1}{1 + (\theta - 1)S_0(t)} \right] = \theta^{-1} \quad (1.28)$$

e

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} \left[\frac{\lambda_1(t)}{\lambda_0(t)} \right] = \lim_{t \rightarrow +\infty} \left[\frac{1}{1 + (\theta - 1)S_0(t)} \right] = 1. \quad (1.29)$$

□

Propriedade 2. A razão das funções de sobrevivência converge de 1 para θ com o tempo.

Demonstração. Como já dito anteriormente, rearranjando a expressão (1.24), obtemos

$$S_1(t) = \frac{\theta S_0(t)}{1 + (\theta - 1)S_0(t)}. \quad (1.30)$$

Dividindo toda a equação por $S_0(t)$ obtemos

$$\frac{S_1(t)}{S_0(t)} = \frac{\theta}{1 + (\theta - 1)S_0(t)}. \quad (1.31)$$

Já que a função de sobrevivência $S_0(t)$ decresce de 1 para zero quando t cresce de zero a infinito, concluímos que

$$\lim_{t \rightarrow 0} \left[\frac{S_1(t)}{S_0(t)} \right] = \lim_{t \rightarrow 0} \left[\frac{\theta}{1 + (\theta - 1)S_0(t)} \right] = 1 \quad (1.32)$$

e

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} \left[\frac{S_1(t)}{S_0(t)} \right] = \lim_{t \rightarrow +\infty} \left[\frac{\theta}{1 + (\theta - 1)S_0(t)} \right] = \theta. \quad (1.33)$$

□

Como resumido em [Murphy, Rossini e Vaart \(1997\)](#), muitos autores pensaram em estimadores para β no modelo de chances proporcionais, pois a verossimilhança parcial para o modelo não possui forma fechada. Por exemplo, [Chen, Jin e Ying \(2002\)](#) usaram a equivalência do modelo para com o de transformação linear e introduziram um procedimento baseado em equações de estimação, que estudaremos no próximo capítulo.

1.4 Proposta do trabalho

Nosso objetivo no presente trabalho será: estudar o modelo de chances proporcionais (MCP) de [Bennett \(1983\)](#); propor um teste de hipóteses para ensaios clínicos de superioridade sob a suposição de que os dados seguem o MCP, baseando-nos apenas no parâmetro de chances de sobrevivência; analisar a taxa do erro tipo I e o poder do teste; pretendemos verificar se o teste criado também controla a taxa do erro tipo I e atinge um poder do teste pretendido quando

os dados apresentarem fração de curados, ainda sob a hipótese de chances proporcionais. Caso não haja controle do erro, pretendemos criar um teste específico para o modelo de chances proporcionais com fração de cura, que considere a existência de cura no modelo para sua formulação, como uma tentativa de melhoria das taxas dos erros obtidas anteriormente.

1.5 Organização do trabalho

Esta dissertação apresenta mais 3 capítulos que estão dispostos da seguinte maneira: No Capítulo 2 construímos as hipóteses do teste de superioridade sob o MCP e descrevemos a implementação do teste, analisando a taxa do erro tipo I e o alcance desejado para o poder do teste. No Capítulo 3 abordamos os modelos com fração de cura, o MCP com fração de cura, e trazemos a aplicação do teste do capítulo anterior para quando os dados seguem o MCP com fração de cura, analisamos o erro tipo I e o poder do teste obtidos nesta parte e comparamos com os resultados obtidos no caso sem cura. O passo seguinte, ainda nesse capítulo, foi o de implementação do teste para o MCP com fração de cura, analisando mais uma vez erro e poder obtidos, e por fim o mesmo teste foi aplicado ao modelo de riscos proporcionais com fração de cura a fim de investigar suas implicações. No Capítulo 4 apresentamos nossas considerações finais, em que ilustramos através de um fluxograma todos os resultados obtidos no decorrer dos capítulos e apontamos as futuras propostas de trabalho.

TESTE DE SUPERIORIDADE PARA O MCP

Com o passar dos anos o conhecimento humano só tem avançado, o que possibilitou uma grande evolução nas tecnologias e disponibilidade de informações. O avanço do conhecimento tem sido bastante refletido na área médica, que se preocupa a cada dia em buscar a cura para novas doenças e aperfeiçoar os tratamentos já existentes. Estudos que comprovem a superioridade de um fármaco em relação a outros já existentes no mercado são de grande interesse na prática clínica, pois através deles a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) concede registro a novos produtos, aumentando os benefícios para a população. Novos medicamentos não só criam novas alternativas para médicos e pacientes, como também estabelecem uma concorrência de mercado, que proporciona muitas vezes um preço mais baixo para o consumidor.

Para estabelecer a eficácia de um novo tratamento em comparação com um tratamento padrão, é preciso estabelecer uma comparação entre as curvas de sobrevivência dos grupos experimental e controle. A literatura existente sobre ensaios clínicos de equivalência, não inferioridade e superioridade é basicamente dominada pelo teste *log-rank* e suas extensões, baseado no pressuposto de que os dados seguem o modelo de riscos proporcionais de Cox. Em [Wellek \(1993\)](#) e [Wellek \(2010\)](#) podemos encontrar mais detalhes da formulação do teste *log-rank* para equivalência e não inferioridade sob o modelo de Cox. [Chow, Wang e Shao \(2007\)](#) apresentam uma extensão do teste *log-rank* para superioridade de curvas de sobrevivência também sob a suposição de riscos proporcionais.

Ressaltamos a importância de realizarmos novos testes baseados em outros modelos semiparamétricos, uma vez que a hipótese de riscos proporcionais pode não ser satisfeita na prática e, comumente na área médica, os riscos dos grupos em estudo podem se aproximar com o passar do tempo, ou seja, podem convergir para um mesmo valor. Neste caso, o modelo de chances proporcionais de [Bennett \(1983\)](#) seria mais apropriado do que o de riscos proporcionais para o ajuste dos dados.

[Martinez et al. \(2014\)](#) mostraram que o teste *log-rank* para equivalência quando aplicado a

dados que seguem o MCP inflaciona a probabilidade do erro tipo I. A partir disso, propuseram um teste de equivalência para o MCP, envolvendo apenas o parâmetro de chances de sobrevivência, e acabaram concluindo que o teste proposto se tornou uma ótima alternativa ao *log-rank* para dados que seguem o modelo de riscos proporcionais, uma vez que este controla a taxa de erro tipo I.

É intuitivo definir a superioridade exigindo que a distância entre as curvas de sobrevivência $S_1(t)$ e $S_0(t)$ seja suficientemente grande, ou pelo menos, maior do que uma quantidade mínima permitida. No entanto, para implementarmos uma estatística de teste para a superioridade de dois tratamentos sob o MCP dado em (1.24), assim como em [Martinez et al. \(2014\)](#) para o caso de equivalência, a hipótese alternativa H_1 deve se basear em um intervalo de θ , que dependa da superioridade prática pretendida de $S_1(t)$ e $S_0(t)$.

Assim, nossa proposta aqui é desenvolver pioneiramente um teste estatístico de superioridade para o MCP que expresse a hipótese alternativa do teste de hipóteses em termos da razão das chances de sobrevivência, tomando como ponto de partida o caso de equivalência estudado por [Martinez et al. \(2014\)](#).

2.1 Formulação das hipóteses sob MCP

Um tratamento experimental, grupo 1, é considerado superior ao de referência, grupo 0, se, e somente se, $S_1(t) - S_0(t) > \Delta$ para algum $t > 0$.

Tendo em vista que estamos trabalhando com o modelo de chances proporcionais (1.24), podemos rearranjar a expressão do modelo a fim de obter

$$S_1(t) = \frac{\theta S_0(t)}{1 + (\theta - 1)S_0(t)}. \quad (2.1)$$

Assim, a diferença das funções de sobrevivência pode inicialmente ser expressa por

$$g(t) = S_1(t) - S_0(t) = \frac{\theta S_0(t)}{1 + (\theta - 1)S_0(t)} - S_0(t). \quad (2.2)$$

Para descobrirmos para qual valor de t a diferença das curvas é máxima, derivamos $g(t)$ e igualamos a zero. A derivada resulta em

$$\frac{dg(t)}{dt} = \frac{-\theta f_0(t)}{[1 - S_0(t) + \theta S_0(t)]^2} + f_0(t). \quad (2.3)$$

Ao igualar a derivada a zero, obtemos a seguinte equação de segundo grau em $S_0(t)$

$$S_0^2(t)(\theta - 1)^2 + 2S_0(t)(\theta - 1) - (\theta - 1) = 0, \quad (2.4)$$

cujas raízes são

$$S_0(t) = \frac{-(\theta - 1) \pm |\theta - 1|\theta^{\frac{1}{2}}}{(\theta - 1)^2} = \frac{-(\theta - 1) \pm (\theta - 1)\theta^{\frac{1}{2}}}{(\theta - 1)^2} = \frac{-1 \pm \theta^{\frac{1}{2}}}{\theta - 1}. \quad (2.5)$$

Como estamos trabalhando com a hipótese de superioridade, então $\theta > 1$ e $S_0(t)$ deverá ser sempre não negativa, o que nos faz descartar uma das raízes e concluir que $g(t)$ atinge seu máximo quando

$$S_0(t) = \frac{-1 + \theta^{\frac{1}{2}}}{\theta - 1} = \frac{\theta^{\frac{1}{2}} - 1}{(\theta^{\frac{1}{2}} - 1)(\theta^{\frac{1}{2}} + 1)} = \frac{1}{\theta^{\frac{1}{2}} + 1}. \quad (2.6)$$

Portanto, como buscamos a diferença máxima para a construção das hipóteses do teste, substituímos o valor encontrado em $g(t)$ obtendo

$$\begin{aligned} g(t) &= \frac{\theta S_0(t)}{1 + (\theta - 1)S_0(t)} - S_0(t) = \frac{\frac{\theta}{\theta^{\frac{1}{2}} + 1}}{1 + \frac{\theta - 1}{\theta^{\frac{1}{2}} + 1}} - \frac{1}{\theta^{\frac{1}{2}} + 1} = \frac{\theta}{\theta^{\frac{1}{2}} + \theta} - \frac{1}{\theta^{\frac{1}{2}} + 1} \Rightarrow \\ g(t) &= \frac{\theta}{\theta(\theta^{-\frac{1}{2}} + 1)} - \frac{1}{\theta^{\frac{1}{2}} + 1} = \frac{1}{\theta^{-\frac{1}{2}} + 1} - \frac{1}{\theta^{\frac{1}{2}} + 1}. \end{aligned} \quad (2.7)$$

Para a construção da hipótese alternativa pretendemos que a função (2.7) seja sempre maior do que a diferença clinicamente aceitável (margem de superioridade Δ), isto é,

$$\frac{1}{\theta^{-\frac{1}{2}} + 1} - \frac{1}{\theta^{\frac{1}{2}} + 1} > \Delta, \text{ para algum } \Delta \text{ apropriado.} \quad (2.8)$$

Podemos reescrever (2.8) isolando o parâmetro de chances de sobrevivência θ como segue

$$\begin{aligned} \frac{1}{\theta^{-\frac{1}{2}} + 1} - \frac{1}{\theta^{\frac{1}{2}} + 1} &= \frac{\theta^{\frac{1}{2}} - \theta^{-\frac{1}{2}}}{(\theta^{-\frac{1}{2}} + 1)(\theta^{\frac{1}{2}} + 1)} = \frac{\theta^{\frac{1}{2}} - \theta^{-\frac{1}{2}}}{\left(\frac{1 + \theta^{\frac{1}{2}}}{\theta^{\frac{1}{2}}}\right)(\theta^{\frac{1}{2}} + 1)} = \frac{(\theta^{\frac{1}{2}} - \theta^{-\frac{1}{2}})\theta^{\frac{1}{2}}}{(1 + \theta^{\frac{1}{2}})^2} = \frac{\theta - 1}{(1 + \theta^{\frac{1}{2}})^2} \\ &= \frac{(\theta^{\frac{1}{2}} + 1)(\theta^{\frac{1}{2}} - 1)}{(\theta^{\frac{1}{2}} + 1)^2} = \frac{\theta^{\frac{1}{2}} - 1}{\theta^{\frac{1}{2}} + 1} > \Delta \Rightarrow \theta^{\frac{1}{2}} - 1 > \Delta\theta^{\frac{1}{2}} + \Delta \Rightarrow \theta^{\frac{1}{2}}(1 - \Delta) > \Delta + 1 \Rightarrow \theta^{\frac{1}{2}} > \frac{1 + \Delta}{1 - \Delta}. \end{aligned}$$

Portanto

$$\theta > \left[\frac{1 + \Delta}{1 - \Delta} \right]^2. \quad (2.9)$$

Dessa forma, sob o MCP descrito em (1.24), o problema de testar

$$\begin{aligned} H_0 : S_1(t) - S_0(t) &\leq \Delta, \text{ para todo } t > 0 \\ \text{versus } H_1 : S_1(t) - S_0(t) &> \Delta, \text{ para pelo menos um } t > 0 \end{aligned} \quad (2.10)$$

é equivalente ao problema de testar

$$\tilde{H}_0 : \theta \leq \left[\frac{1 + \Delta}{1 - \Delta} \right]^2 \text{ versus } \tilde{H}_1 : \theta > \left[\frac{1 + \Delta}{1 - \Delta} \right]^2 \quad (2.11)$$

que por sua vez é logicamente equivalente a

$$\tilde{H}_0 : \beta \geq -\log \left[\frac{1 + \Delta}{1 - \Delta} \right]^2 = \beta_0 \text{ versus } \tilde{H}_1 : \beta < -\log \left[\frac{1 + \Delta}{1 - \Delta} \right]^2 = \beta_0. \quad (2.12)$$

Concluimos assim que após a especificação de Δ por especialistas, sob o MCP podemos reformular a hipótese alternativa estatística baseando-nos na razão de chances de sobrevivência θ constante no tempo. Logo, a nova hipótese poderá ser testada usando ferramentas estatísticas comuns de testes de hipóteses, o que é uma grande vantagem para um teste de hipótese (MARTINEZ *et al.*, 2014).

2.2 Implementação do teste

Para construirmos o teste estatístico para a superioridade das curvas de sobrevivência sob o MCP, supomos que n pacientes foram aleatorizados para os dois grupos de tratamento. Neste trabalho consideraremos as seguintes notações para as variáveis:

- T : tempo de falha;
- C : tempo de censura (aleatória à direita e não informativa);
- Z : indicador de grupo (assume 0 se grupo controle, 1 se grupo experimental);
- $\delta = I(T \leq C)$: indicador de censura;
- $\tilde{T} = \min\{T, C\}$: tempo observado;
- $0 < t_1 < \dots < t_K < \infty$: tempo falha observado em n observações;
- $Y(t) = I(\tilde{T} \geq t)$: indicador de sobrevivência do indivíduo além do tempo t ;
- $N(t) = \delta I(\tilde{T} \leq t)$: igual ao indicador de sobrevivência até o tempo t para os não censurados, e a zero para os censurados;
- $(T_i, C_i, \tilde{T}_i, \delta_i, Z_i, Y_i, N_i)$: réplicas independentes de $(T, C, \tilde{T}, \delta, Z, Y, N)$, para $i = 1, \dots, n$.

Como já apresentado em (1.7), modelos de transformação linear (MTL) assumem a forma

$$H(T) = -\beta'Z + \varepsilon,$$

em que ε é o erro aleatório com distribuição F conhecida e H é uma função monótona não especificada.

O MTL, como já visto, inclui como casos especiais o modelo de risco proporcionais e o de chances proporcionais. Chen, Jin e Ying (2002) propõem um procedimento iterativo de estimação de (β, H) no MTL para análise de dados com a presença de censura, que não depende da suposição de independência entre as covariáveis e a variável censura.

Na prática, a superioridade terapêutica de um tratamento em relação a outro de referência se dá por meio do teste de hipóteses (2.10), que vimos ser equivalente ao teste (2.12). Assim,

para concluir sobre as hipóteses podemos usar a estatística de teste também sugerida por [Chen, Jin e Ying \(2002\)](#) que introduziremos a seguir juntamente com informações importantes para a construção do algoritmo de estimação de (β, H) .

Como estamos trabalhando com o modelo de chances proporcionais, a distribuição de ε será a logística padrão cuja função densidade de probabilidade é dada por

$$f(x) = \frac{\exp(x)}{(1 + \exp(x))^2}, \text{ com } x \in \mathbb{R}. \quad (2.13)$$

As funções de risco acumulado e de risco são dadas, respectivamente, por

$$\Lambda(x) = \log(1 + \exp(x)) \quad (2.14)$$

e

$$\lambda(x) = \frac{\exp(x)}{1 + \exp(x)}, \quad (2.15)$$

cuja derivada é dada por

$$\dot{\lambda} = \frac{\exp(x)}{(1 + \exp(x))^2}. \quad (2.16)$$

Em [Chen, Jin e Ying \(2002\)](#) foi obtido que

$$\hat{\beta} \xrightarrow{D} N\left(\beta_0, \frac{V^2(\hat{\beta})}{n}\right) \quad (2.17)$$

isto é,

$$\frac{\sqrt{n}(\hat{\beta} - \beta_0)}{V(\hat{\beta})} \xrightarrow{D} N(0, 1) \quad (2.18)$$

quando $n \rightarrow \infty$, em que $V^2(\hat{\beta})$ será obtida mais adiante em (2.19).

2.2.1 Método Chen, Jin e Ying

A seguir descrevemos o procedimento iterativo de estimação de (β, H) proposto por [Chen, Jin e Ying \(2002\)](#), que não depende da suposição de uma distribuição prévia para os dados.

Passo a passo do algoritmo via equações de estimação

Passo 1 Primeiramente construir um contador de iteração j , que na primeira iteração do algoritmo terá valor igual a 1.

Passo 2 Dar um chute inicial para β , que denotaremos por $\beta^{(0)}$.

Passo 3 Utilizar $\beta^{(0)}$ na obtenção de $H(t_1)$ resolvendo a equação

$$\sum_{i=1}^n Y_i(t_1) \Lambda(\beta^{(0)} Z_i + H(t_1)) = 1.$$

Passo 4 Obter cada $H(t_k)$ posterior, para $k = 2, \dots, K$, resolvendo a equação

$$\sum_{i=1}^n Y_i(t_k) [\Lambda(\beta^{(0)} Z_i + H(t_k)) - \Lambda(\beta^{(0)} Z_i + H(t_{k-1}))] = 1.$$

Passo 5 Utilizar a primeira estimativa da função $H(t_k)$, para $k = 1, \dots, K$ na obtenção da nova estimativa de $\hat{\beta}$ ao resolver a equação

$$\sum_{i=1}^n \int_0^{\infty} Z_i [dN_i(t) - Y_i(t) d\Lambda(\beta^{(1)} Z_i + H(t))] = 0,$$

satisfazendo $H(0) = -\infty$ e $\Lambda(a + H(0)) = 0$ para todo a finito. Calculamos a integral apenas para os t_k 's tempos de falha, para $k = 1, \dots, K$.

Passo 6 Substituir $\beta^{(0)}$ do Passo 2 pelo $\beta^{(1)}$ obtido no Passo 5. O critério de parada adotado foi: $\beta^{(0)} - \beta^{(1)} \leq 0,001$. Assim, se a diferença anterior for menor ou igual a 0,001 assumir a convergência do algoritmo, caso contrário incrementar o contador do Passo 1 fazendo $j = j + 1$ e voltar ao Passo 2.

O estimador da variância $V^2(\hat{\beta})$ proposto pelos autores possui expressão de forma fechada e aproximamos numericamente as integrais usadas em sua obtenção. A expressão da variância proposta depende do β e da função H do MTL, que estimamos pelo método anterior.

Segundo os autores podemos expressar a variância por

$$V^2(\hat{\beta}) = \frac{\Sigma_1}{(\Sigma_2)^2}, \quad (2.19)$$

em que Σ_1 e Σ_2 podem ser estimados de forma consistente, respectivamente, por

$$\hat{\Sigma}_1 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \int_0^{\tau} \{Z_i - \bar{Z}(t)\}^2 \lambda \{\hat{\beta} Z_i + \hat{H}(t)\} Y_i(t) d\hat{H}(t)$$

e

$$\hat{\Sigma}_2 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \int_0^{\tau} \{Z_i - \bar{Z}(t)\} Z_i \dot{\lambda} \{\hat{\beta} Z_i + \hat{H}(t)\} Y_i(t) d\hat{H}(t),$$

com

$$\bar{Z}(t) = \frac{\sum_{i=1}^n Z_i \lambda \{\hat{\beta} Z_i + \hat{H}(t)\} Y_i(t) \hat{B}(t, \tilde{T}_i)}{\sum_{i=1}^n \lambda \{\hat{\beta} Z_i + \hat{H}(t)\} Y_i(t)}$$

e

$$\hat{B}(t, \tilde{T}_i) = \exp \left(\int_{\tilde{T}_i}^t \frac{\sum_{j=1}^n \dot{\lambda} \{\hat{\beta} Z_j + \hat{H}(x)\} Y_j(x)}{\sum_{j=1}^n \lambda \{\hat{\beta} Z_j + \hat{H}(x)\} Y_j(x)} d\hat{H}(x) \right),$$

em que $\dot{\lambda}$ denota a derivada da função λ e $\tau = \inf\{t : P(\tilde{T} > t) = 0\}$.

Para mais detalhes sobre consistência, normalidade assintótica de $\hat{\beta}$ e prova das condições de regularidades veja a Seção 2 e o Apêndice de [Chen, Jin e Ying \(2002\)](#).

2.2.2 Método máxima verossimilhança

Além de obtermos $\hat{\beta}$ pelo método sugerido por [Chen, Jin e Ying \(2002\)](#), propusemo-nos a obter $\hat{\beta}$ via máxima verossimilhança e obter sua variância por meio da inversa da matriz hessiana observada. Com isso podemos realizar uma comparação entre os estimadores e concluir qual se mostra menos enviesado. Denotamos por $f(t_i|Z_i = 0) = f_0(t_i)$ e $f(t_i|Z_i = 1) = f_1(t_i)$ as funções densidade de probabilidade dos grupos 0 e 1 respectivamente, e por $S(t_i|Z_i = 0) = S_0(t_i)$ e $S(t_i|Z_i = 1) = S_1(t_i)$ as funções de sobrevivência dos mesmos grupos na mesma ordem. Para a construção da função de verossimilhança nos baseamos na verossimilhança usual citada em (1.5) adicionando o Z_i para indicar os grupos. Dessa forma, quando estivermos com um indivíduo do grupo 0 a contribuição para a função de verossimilhança será dada pelas funções densidade e sobrevivência do grupo 0, analogamente para o grupo 1.

A expressão da função de verossimilhança para o estudo de dois grupos de tratamento com a presença de censuras é dada por

$$\begin{aligned} L(\xi) &= \prod_{i=1}^n [f_0(t_i)]^{\delta_i(1-Z_i)} \times [S_0(t_i)]^{(1-\delta_i)(1-Z_i)} \times \prod_{i=1}^n [f_1(t_i)]^{\delta_i Z_i} \times [S_1(t_i)]^{(1-\delta_i)Z_i} = \\ &= \prod_{i=1}^n [f_0(t_i)]^{\delta_i(1-Z_i)} \times [S_0(t_i)]^{(1-\delta_i)(1-Z_i)} \times \prod_{i=1}^n \left[\frac{\theta f_0(t_i)}{(1-S_0(t_i) + \theta S_0(t_i))^2} \right]^{\delta_i Z_i} \times \\ &\quad \times \left[\frac{\theta S_0(t_i)}{(1-S_0(t_i) + \theta S_0(t_i))} \right]^{(1-\delta_i)Z_i}, \end{aligned}$$

ou, a fim de facilitar os cálculos, pode-se tomar o logaritmo da $L(\xi)$

$$\begin{aligned} l(\xi) = \log L(\xi) &= \sum_{i=1}^n \{ \delta_i(1-Z_i) \log f_0(t_i) + (1-\delta_i)(1-Z_i) \log S_0(t_i) \} + \\ &+ \sum_{i=1}^n \{ \delta_i Z_i [\log \theta + \log f_0(t_i) - 2 \log(F_0(t_i) + \theta S_0(t_i))] + \\ &+ (1-\delta_i) Z_i [\log \theta + \log S_0(t_i) - \log(F_0(t_i) + \theta S_0(t_i))] \}, \end{aligned}$$

em que $S_0(t)$, $F_0(t)$ e $f_0(t)$ são as funções de sobrevivência, acumulada e densidade de probabilidade bases do MCP que assumimos ser uma log-normal de média μ e variância σ , e ξ o vetor de parâmetros a ser estimado.

Se calcularmos as derivadas parciais da função log-verossimilhança com respeito a β , μ e σ e igualarmos estas derivadas a zero, obtemos os estimadores de máxima verossimilhança para os parâmetros. Porém, como a solução desse sistema de equações não pode ser obtida analiticamente, utilizamos o método numérico *optim (BFGS)* implementado no sistema R ([R Development Core Team, 2009](#)).

A partir da normalidade assintótica assumida para os estimadores de máxima verossimilhança, podemos obter a variância desses estimadores por meio da diagonal principal do inverso da matriz de informação de Fisher ([GHITANY; MALLER, 1992](#)). Porém, na prática,

trabalha-se com o inverso da matriz de informação observada, que corresponde à matriz de segundas derivadas da função de log-verossimilhança (hessiana) calculada numericamente na obtenção do estimador de máxima verossimilhança. A matriz inversa também foi obtida de forma numérica via R ([R Development Core Team, 2009](#)).

2.3 Simulações - Parte I

Para o estudo de simulação utilizamos como função de sobrevivência base do MCP uma distribuição log-normal com média 2 e variância igual a 1 dada por $S_0(t) = \Phi(2 - \log(t))$, em que $\Phi(\cdot)$ denota a função distribuição acumulada de uma distribuição normal padrão. Para a geração dos dados com censura fizemos uso do algoritmo a seguir.

1. Gerar $y_{0i} \sim \text{log-normal}(\mu, \sigma)$ para representar os tempos de falha do grupo 0, com $\mu = 2$ e $\sigma = 1$.
2. Gerar $u_j \sim U(0,1)$ para representar os valores assumidos por uma função de sobrevivência.
3. Fazer $u_j - \frac{\theta S_0(t)}{1 + (\theta - 1)S_0(t)} = 0$, em que $S_0(t)$ é uma log-normal(2,1) e $\theta = \left(\frac{1+m}{1-m}\right)^2$, m é a diferença máxima suposta entre as curvas.
4. Fazer $y_{1j} = t_j$ (encontrado no passo anterior) para representar os tempos de falha do grupo 1.
5. Construir o vetor de tempos de falha $y = (y_0, y_1)$.
6. Gerar $c_{0i} \sim U(0, \tau_0)$ e $c_{1j} \sim U(0, \tau_1)$, com τ_0 e τ_1 escolhidos de forma a alcançar a porcentagem de censura pretendida para cada grupo (foram escolhidos $\tau_0 = 60$ e $\tau_1 = 80$ para obter 20% de censura em cada grupo).
7. Construir o vetor de censuras $c = (c_0, c_1)$.
8. Fazer $t_k = \min\{y_k, c_k\}$ para obter os tempos observados.
9. Se $y_k < c_k$ então $\delta_k = 1$, caso contrário $\delta_k = 0$, com $i = 1, \dots, n_0$, $j = 1, \dots, n_1$ e $k = 1, \dots, n$.

Tomamos a diferença máxima permitida entre as curvas de sobrevivência para os dois tratamentos como sendo $\Delta = 0,15$, o mesmo usado por [Wellek \(1993\)](#) e [Martinez et al. \(2014\)](#). Sabendo que β_0 dado em (2.12) é igual a $-2\log[(1+\Delta)/(1-\Delta)]$ e assumindo $\Delta = 0,15$, obtemos $\beta_0 = -0,6$ como limite para o teste de superioridade. Geramos 500 amostras sob o MCP para cada tamanho de amostra escolhido, determinamos a região de rejeição do teste a partir da margem de superioridade $\Delta = 0,15$, adotamos um nível de significância de $\alpha = 0,05$ para o estudo, e temos de antemão a pretensão de atingir um poder para o teste de no mínimo 0,8.

2.3.1 Resultados

Apresentamos nas Tabelas 1 e 2 as taxas do erro tipo I e do poder do teste de hipóteses estimados para cada valor de m suposto para diferença entre as curvas, a média dos valores de β estimados, a média da variância estimada de $\hat{\beta}$ e o erro quadrático médio obtidos para cada tamanho amostral, quando a estimação de β é feita pelo método de Chen, Jin e Ying (2002) e por máxima verossimilhança, respectivamente.

Os valores da coluna Prob. Rejeitar H_0 quando $m = \max_t \{S_1(t) - S_0(t)\} = 0,3$ representam a taxa do poder do teste quando estamos sob H_1 , uma vez que quando a diferença das curvas é de 0,3 estamos no caso de superioridade e portanto queremos rejeitar H_0 o máximo de vezes possível (pelo menos 80% das vezes testadas). Os valores da coluna Prob. Rejeitar H_0 quando $m = 0$ e $m = 0,15$ representam as taxas do erro tipo I obtidas no teste, no caso $m = 0$ estamos sob H_0 (caso de equivalência) e queremos rejeitar esta hipótese o mínimo de vezes possível (ideal que seja 0), e no caso $m = 0,15$ estamos no limite do espaço paramétrico de H_0 e queremos portanto rejeitar esta hipótese 5% das vezes que realizarmos o teste.

Tabela 1 – Pr(Rejeitar H_0) usando o teste de superioridade para o MCP com $\hat{\beta}$ obtido via iteração, para diferentes valores de $m = \max_t \{S_1(t) - S_0(t)\}$ (tamanho amostral $n = n_1 + n_2$ com $n_1 = n_2$); média de $\hat{\beta}$; variância estimada de $\hat{\beta}$; EQM.

m	β	n	Prob. Rejeitar H_0	$\hat{\beta}$	$\widehat{\text{Var}}(\hat{\beta})$	EQM
0	0	50	0,014	-0,114	0,159	0,200
		100	0,007	-0,085	0,079	0,099
0,15	-0,60	50	0,070	-0,562	0,158	0,233
		100	0,130	-0,626	0,079	0,150
0,3	-1,24	50	0,150	-0,621	0,157	0,155
		100	0,670	-1,265	0,079	0,172

A Figura 4 traz as curvas de sobrevivência estimadas por meio do ajuste do modelo de chances proporcionais *versus* as curvas de sobrevivência estimadas por Kaplan-Meier para diferentes valores de diferença entre as curvas, em que a razão de chances é estimada via máxima verossimilhança. Note, a partir desta figura, que o modelo apresenta ajuste satisfatório.

2.3.2 Explicações

A motivação para a estimação de β via máxima verossimilhança se deu logo após as primeiras realizações de simulações utilizando o método iterativo, por percebermos que as estimativas se mostravam enviesadas. Simulamos dados tal que a diferença entre as curvas fosse $m = 0$, $m = 0,15$ e $m = 0,3$ a fim de termos uma ideia do comportamento das estimativas quando estamos no limite do espaço paramétrico ou quando nos distanciamos dele. Para esses casos as estimativas de β deveriam estar em torno de 0, -0,6 e -1,24 respectivamente, já que
$$\beta = -2 \log \left(\frac{1+m}{1-m} \right).$$

Tabela 2 – Pr(Rejeitar H_0) usando o teste de superioridade para o MCP com o EMV de β , para diferentes valores de $m = \max_t \{S_1(t) - S_0(t)\}$ (tamanho amostral $n = n_1 + n_2$ com $n_1 = n_2$); média de $\hat{\beta}$; variância estimada de $\hat{\beta}$; EQM.

m	β	n	Prob. Rejeitar H_0	$\hat{\beta}$	$\widehat{\text{Var}}(\hat{\beta})$	EQM
0	0	50	0,004	-0,022	0,254	0,295
		100	0,002	0,004	0,125	0,132
		150	0,000	-0,007	0,083	0,086
		200	0,000	0,011	0,062	0,062
		400	0,000	-0,001	0,031	0,030
		1000	0,000	0,003	0,012	0,013
0,15	-0,60	50	0,066	-0,651	0,266	0,306
		100	0,050	-0,614	0,130	0,137
		150	0,056	-0,619	0,086	0,091
		200	0,040	-0,598	0,065	0,063
		400	0,046	-0,609	0,032	0,032
		1000	0,044	-0,604	0,013	0,013
0,3	-1,24	50	0,380	-1,316	0,295	0,337
		100	0,522	-1,261	0,143	0,150
		150	0,704	-1,260	0,095	0,099
		200	0,780	-1,234	0,071	0,069
		400	0,962	-1,244	0,035	0,035
		1000	0,988	-1,239	0,014	0,014

Ao analisarmos a Tabela 1, em que a estimação é feita via equações de estimação, percebemos que o viés das estimativas de β , a variância do estimador e o erro quadrático médio estão diminuindo e o poder está aumentando à medida que aumentamos o tamanho amostral. Além disso a probabilidade do erro tipo I está indo para zero quando não há diferença entre as curvas, ou seja, $m = 0$. Contudo, quando a diferença entre as curvas é de 0,15 o erro tipo I não está controlado em torno de 5%, pelo contrário, demonstra estar crescendo quando aumentamos o tamanho da amostra.

Quando observamos a Tabela 2, em que a estimação é feita via máxima verossimilhança, percebemos que as estimativas de β estão bem próximas do valor pretendido e que a variância e o erro quadrático médio estão diminuindo, ao passo que o poder está aumentando conforme o tamanho amostral aumenta, no caso $m = 0,3$, como era esperado. A diferença principal está no fato da taxa do erro tipo I estar controlada para esse caso, estando bem próxima do nível de significância pré-estabelecido de 0,05, quando a diferença entre as curvas é de 0,15.

Os resultados prévios apontados pelo método iterativo e o tempo de espera para os cálculos envolvendo matrizes $n \times n$ na estimação de β e sua variância fizeram com que não prolongássemos os estudos para tamanhos amostrais maiores, optando seguir com o EMV.

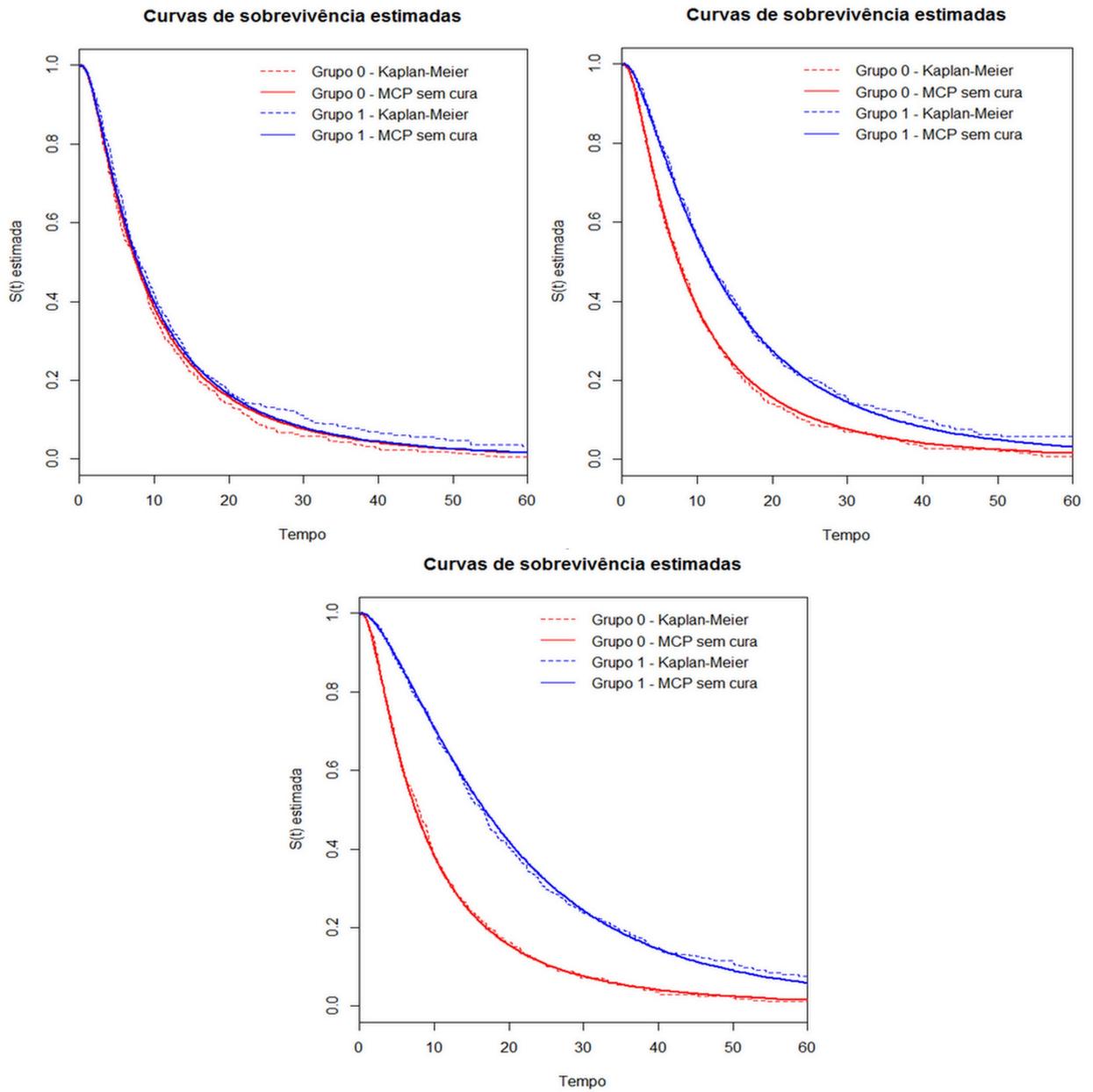


Figura 4 – Curvas de sobrevivência estimadas pelo modelo de chances proporcionais *versus* curvas de sobrevivência estimadas por Kaplan-Meier para $m = 0$, $m = 0,15$ e $m = 0,3$, em que $m = \max_t \{S_1(t) - S_0(t)\}$.

INCORPORAÇÃO DA FRAÇÃO DE CURA

A teoria tradicional de análise de sobrevivência pressupõe que todos os indivíduos vão falhar em algum momento se forem acompanhados por um período suficientemente grande de tempo. Porém, na prática, o evento de interesse pode nunca ser observado para alguns indivíduos independente do tamanho do *follow-up*, pois estes podem não ser suscetíveis a tal evento, isto é, serem imunes (ou curados).

Quando pacientes que apresentam uma determinada doença (que possua cura) são submetidos a um tratamento indicado, é intuitivo supor que com o avanço da medicina alguns deles possam ser curados da doença, tornando-se imunes ao evento de interesse. O evento de interesse nestes casos poderá ser a morte ou mesmo a recorrência da doença. Como os modelos estatísticos usuais não levavam em consideração esses casos, alguns pesquisadores, tais como [Boag \(1949\)](#), [Berkson e Gage \(1952\)](#), [Chen, Ibrahim e Sinha \(1999\)](#), entre outros, dedicaram-se ao desenvolvimento de novos modelos que distinguissem esses casos dos demais, dando origem assim aos modelos com fração de cura (ou modelos de longa duração).

Ainda que sutil, há uma importante distinção entre os conceitos de censura e cura, e muitas vezes esses conceitos são confundidos. Um indivíduo é considerado censurado se não apresentar o evento de interesse dentro de alguma janela de tempo de monitoramento, ao passo que um indivíduo é dito curado se não apresentar o evento de interesse dentro de qualquer janela de tempo de monitoramento razoável, ou seja apresentar indícios de nunca sofrer a falha. Segundo [Maller e Zhou \(1996\)](#) estes indícios podem ser a ocorrência de um alto percentual de censura à direita ao final do estudo. A fração de curados pode ser evidenciada quando há uma probabilidade não nula da cauda da função de sobrevivência, tal fato pode ser verificado graficamente quando há um nivelamento da curva de sobrevivência estimada num valor superior a zero por um período razoável de tempo (teoricamente com t tendendo a infinito).

Na literatura os modelos de cura mais comuns são os de mistura padrão que foram propostos por [Boag \(1949\)](#) e [Berkson e Gage \(1952\)](#) e são detalhados em [Maller e Zhou \(1996\)](#).

Em tais modelos considera-se que a população pode ser dividida em duas subpopulações: de indivíduos imunes (curados) e suscetíveis (não curados) ao evento de interesse. O modelo de mistura padrão leva este nome por misturar duas distribuições: uma para os indivíduos suscetíveis ao evento de interesse, representada pela função de sobrevivência $S(t)$ própria (isto é, $\lim_{t \rightarrow \infty} S(t) = 0$), e uma outra função de sobrevivência para os indivíduos que são imunes ao evento (para os imunes a função de sobrevivência é igual a 1 para todo $t \geq 0$).

A função de sobrevivência populacional para os modelos de mistura padrão de [Boag \(1949\)](#) e [Berkson e Gage \(1952\)](#) pode ser expressa por

$$S_p(t) = \pi + (1 - \pi)S(t) \quad (3.1)$$

em que $S(t)$ é a função de sobrevivência para os indivíduos suscetíveis ao evento e π ($0 < \pi < 1$) a proporção de indivíduos imunes (curados) na população. Como $\lim_{t \rightarrow \infty} S(t) = 0$ então $\lim_{t \rightarrow \infty} S_p(t) = \pi$, isto é, a fração de cura corresponde ao limite da função de sobrevivência populacional, que é imprópria.

Uma nova classe de modelos com fração de cura foi proposta na literatura por [Gu, Sinha e Banerjee \(2011\)](#) como uma alternativa ao modelo de mistura padrão. Esta classe de modelos possui uma estrutura de chances proporcionais. Desse modo, a Seção 3.1 tem como objetivo dar início ao estudo do modelo de chances proporcionais de [Bennett \(1983\)](#) com fração de cura a partir do modelo proposto por [Gu, Sinha e Banerjee \(2011\)](#).

3.1 Modelo de chances proporcionais com fração de cura

Atualmente a maioria dos modelos de cura presentes na literatura são modificações dos modelos de mistura padrão. [Gu, Sinha e Banerjee \(2011\)](#) desenvolveram uma outra classe de modelos de fração de cura, em que a função sobrevivência populacional $S_p(t|Z)$ possui uma estrutura de chances proporcionais.

Ainda segundo os autores, a fração de cura do modelo de chances proporcionais pode ser caracterizada pelo modelo de fatores latentes de [Cooner et al. \(2007\)](#) com uma distribuição Geométrica para o número de fatores latentes.

Seguem abaixo a função de sobrevivência populacional e algumas informações importantes adaptadas de [Gu, Sinha e Banerjee \(2011\)](#)

$$S_p(t) = \frac{1}{1 + \psi F(t)}. \quad (3.2)$$

Quando a covariável Z é modelada por meio de $\psi(Z)$ a função de sobrevivência (3.2) tem estrutura de chances proporcionais e a sobrevivência $S(t) = 1 - F(t)$ não depende de Z , uma vez que

$$\frac{S_p(t|Z)}{1 - S_p(t|Z)} = \frac{1}{\psi(Z)F(t)}. \quad (3.3)$$

Assim, para $Z = 0$ e $Z = 1$ temos respectivamente

$$\frac{S_p(t|Z=0)}{1-S_p(t|Z=0)} = \frac{1}{\psi(0)F(t)} \quad (3.4)$$

e

$$\frac{S_p(t|Z=1)}{1-S_p(t|Z=1)} = \frac{1}{\psi(1)F(t)}. \quad (3.5)$$

Com base nos resultados citados obtemos

$$\frac{S_p(t|Z=1)}{1-S_p(t|Z=1)} = \left[\frac{\psi(0)}{\psi(1)} \right] \cdot \left[\frac{S_p(t|Z=0)}{1-S_p(t|Z=0)} \right] = \theta \left[\frac{S_p(t|Z=0)}{1-S_p(t|Z=0)} \right], \quad (3.6)$$

em que $\theta = \frac{\psi(0)}{\psi(1)}$ é a razão das chances de sobrevivência do MCP e $F(t)$ é distribuição acumulada dos indivíduos suscetíveis ao evento de interesse.

De (3.2) concluímos que a fração de cura será dada por $\pi = \lim_{t \rightarrow \infty} S_p(t) = \frac{1}{1 + \psi}$, já que $\lim_{t \rightarrow \infty} F(t) = 1$. Portanto,

$$\text{para } Z = 0 : \pi_0 = \frac{1}{1 + \psi(0)} = \frac{1}{1 + \theta \psi(1)} \quad (3.7)$$

e

$$\text{para } Z = 1 : \pi_1 = \frac{1}{1 + \psi(1)} = \frac{1}{1 + \frac{\psi(0)}{\theta}} = \frac{\theta}{\theta + \psi(0)}. \quad (3.8)$$

Segundo Gu, Sinha e Banerjee (2011) a razão de riscos para o modelo chances proporcionais com fração de cura não tende a um quando t tende a infinito, nem tende a θ^{-1} quando t tende a zero, como demonstramos na Seção 1.3.4 acontecer no modelo sem cura.

3.2 Desconsideração da fração de cura

Direcionados pelo seguinte questionamento: “o que acontece se aplicarmos o teste construído na Seção 2.2 quando os dados apresentam fração de cura” é que damos início aos estudos dessa seção. O intuito aqui é concluir se o teste proposto continua funcionando quando se está trabalhando com dados que seguem o MCP com fração de cura, mas ignora-se a existência de cura na formulação do modelo e na estimação de seus parâmetros.

3.2.1 Simulações - Parte II

Na implementação do teste desta seção, geramos os dados a partir do modelo de chances proporcionais com fração de cura utilizando mais uma vez a log-normal com média 2 e variância igual a 1 como função de sobrevivência base. Supusemos para o grupo controle uma fração de cura de $\pi_0 = \frac{1}{1 + \psi_0} = 0,4$, ou seja, $\psi_0 = 1,5$ e para o grupo experimental $\pi_1 = \frac{1}{1 + \psi_1}$ em que

$\psi_1 = \frac{\psi_0}{\theta}$, isto é, a fração de cura do grupo 1 depende da diferença máxima suposta entre as curvas de sobrevivência. O algoritmo de geração dos dados será descrito a seguir.

Algoritmo para geração dos dados do grupo 0

1. Gerar $u_i \sim U(0,1)$ para representar os valores assumidos pela função de sobrevivência.
2. Se $u_i > \pi_0$ então $y_{0i} = x$, que será obtido fazendo $1/u_i - 1 - \psi_0 F(x) = 0$, em que π_0 é a fração de curados no grupo 0, $F(t)$ é a função acumulada da log-normal(2,1) e y_{0i} representa os tempos de falha do grupo 0.
3. Se os valores gerados para a sobrevivência forem menores ou iguais a fração de cura do grupo 0 fazer com que os tempos de falha para esses casos seja infinito, ou seja, se $u_i \leq \pi_0$ então $y_{0i} = \infty$.
4. Gerar $c_{0i} \sim U(0, \tau_0)$, em que τ_0 foi escolhido de forma a obter aproximadamente $(\pi_0 + 0,05)100\%$ de dados censurados para o grupo 0.
5. Fazer $t_{0i} = \min\{y_{0i}, c_{0i}\}$ para representar os tempos observados no grupo 0.
6. Se $y_{0i} < c_{0i}$ então $\delta_{0i} = 1$, caso contrário $\delta_{0i} = 0$, com $i = 1, \dots, n_0$.

Algoritmo para geração dos dados do grupo 1

1. Gerar $u_{1i} \sim U(0,1)$ para representar os valores assumidos pela função de sobrevivência.
2. Se $u_{1i} > \pi_1$ então $y_{1i} = x_1$, que será obtido fazendo $1/u_{1i} - 1 - \psi_1 F(x_1) = 0$, em que π_1 é a fração de curados no grupo 1, $F(t)$ é a função acumulada da log-normal(2,1) e y_{1i} representa os tempos de falha do grupo 1.
3. Se os valores gerados para a sobrevivência forem menores ou iguais a fração de cura do grupo 1 fazer com que os tempos de falha para esses casos seja infinito, ou seja, se $u_{1i} \leq \pi_1$ então $y_{1i} = \infty$.
4. Gerar $c_{1i} \sim U(0, \tau_1)$, em que τ_1 foi escolhido de forma a obter aproximadamente $(\pi_1 + 0,05)100\%$ de dados censurados para o grupo 1.
5. Fazer $t_{1i} = \min\{y_{1i}, c_{1i}\}$ para representar os tempos observados no grupo 1.
6. Se $y_{1i} < c_{1i}$ então $\delta_{1i} = 1$, caso contrário $\delta_{1i} = 0$, com $i = 1, \dots, n_1$.

Em todo o processo de construção do teste após geração dos dados ignoramos a possibilidade de cura, fazendo com que o procedimento fosse análogo ao descrito na Seção 2.2.

3.2.1.1 Resultados

Nas Tabelas 3 e 4 apresentamos as taxas do poder, do erro tipo I, a média dos valores de β estimados, a média da variância de $\hat{\beta}$ estimada e o erro quadrático médio aproximados obtidos para cada tamanho amostral, quando a estimação de β é feita por equações de estimação e por máxima verossimilhança, respectivamente. A coluna Prob. Rejeitar H_0 quando $m = \max_t \{S_{p_1}(t) - S_{p_0}(t)\} = 0,3$ representa o poder aproximado do teste e a mesma coluna quando $m = 0$ e $m = 0,15$ representa as taxas do erro tipo I obtidas no teste, como no capítulo anterior.

Tabela 3 – Pr(Rejeitar H_0) usando o teste de superioridade para o MCP com $\hat{\beta}$ obtido via iteração, para diferentes valores de $m = \max_t \{S_{p_1}(t) - S_{p_0}(t)\}$ quando o verdadeiro modelo é o MCP com cura (tamanho amostral $n = n_1 + n_2$ com $n_1 = n_2$); média de $\hat{\beta}$; variância estimada de $\hat{\beta}$; EQM.

m	β	n	Prob. Rejeitar H_0	$\hat{\beta}$	$\widehat{\text{Var}}(\hat{\beta})$	EQM
0	0	50	0,000	-0,047	0,096	0,041
		100	0,000	-0,044	0,050	0,027
0,15	-0,60	50	0,110	-0,695	0,101	0,111
		100	0,144	-0,663	0,054	0,090
0,3	-1,24	50	0,772	-1,315	0,113	0,052
		100	0,910	-1,283	0,061	0,046

Tabela 4 – Pr(Rejeitar H_0) usando o teste de superioridade para o MCP com o EMV de β , para diferentes valores de $m = \max_t \{S_{p_1}(t) - S_{p_0}(t)\}$ quando o verdadeiro modelo é o MCP com cura (tamanho amostral $n = n_1 + n_2$ com $n_1 = n_2$); média de $\hat{\beta}$; variância estimada de $\hat{\beta}$; EQM.

m	β	n	Prob. Rejeitar H_0	$\hat{\beta}$	$\widehat{\text{Var}}(\hat{\beta})$	EQM
0	0	50	0,000	0,031	0,272	0,138
		100	0,000	0,202	0,137	0,095
		150	0,000	0,218	0,091	0,089
		200	0,000	0,207	0,068	0,076
		400	0,000	0,203	0,034	0,063
		1000	0,000	0,210	0,014	0,058
0,15	-0,60	50	0,002	-0,599	0,301	0,121
		100	0,004	-0,519	0,149	0,104
		150	0,010	-0,537	0,100	0,079
		200	0,022	-0,535	0,074	0,071
		400	0,024	-0,477	0,037	0,055
		1000	0,002	-0,475	0,015	0,033
0,3	-1,24	50	0,118	-1,327	0,365	0,076
		100	0,464	-1,281	0,182	0,065
		150	0,740	-1,317	0,122	0,051
		200	0,810	-1,290	0,091	0,051
		400	0,980	-1,274	0,045	0,036
		1000	1,00	-1,230	0,018	0,018

A Figura 5 apresenta as curvas de sobrevivência estimadas por meio do ajuste do modelo de chances proporcionais *versus* as curvas de sobrevivência estimadas por Kaplan-Meier para

diferentes valores de diferença entre as curvas, em que a razão de chances é estimada via máxima verossimilhança. Observe, a partir desta figura, que o modelo não apresenta ajuste satisfatório, ilustrando não considerar cura para os dados quando os mesmos sugerem.

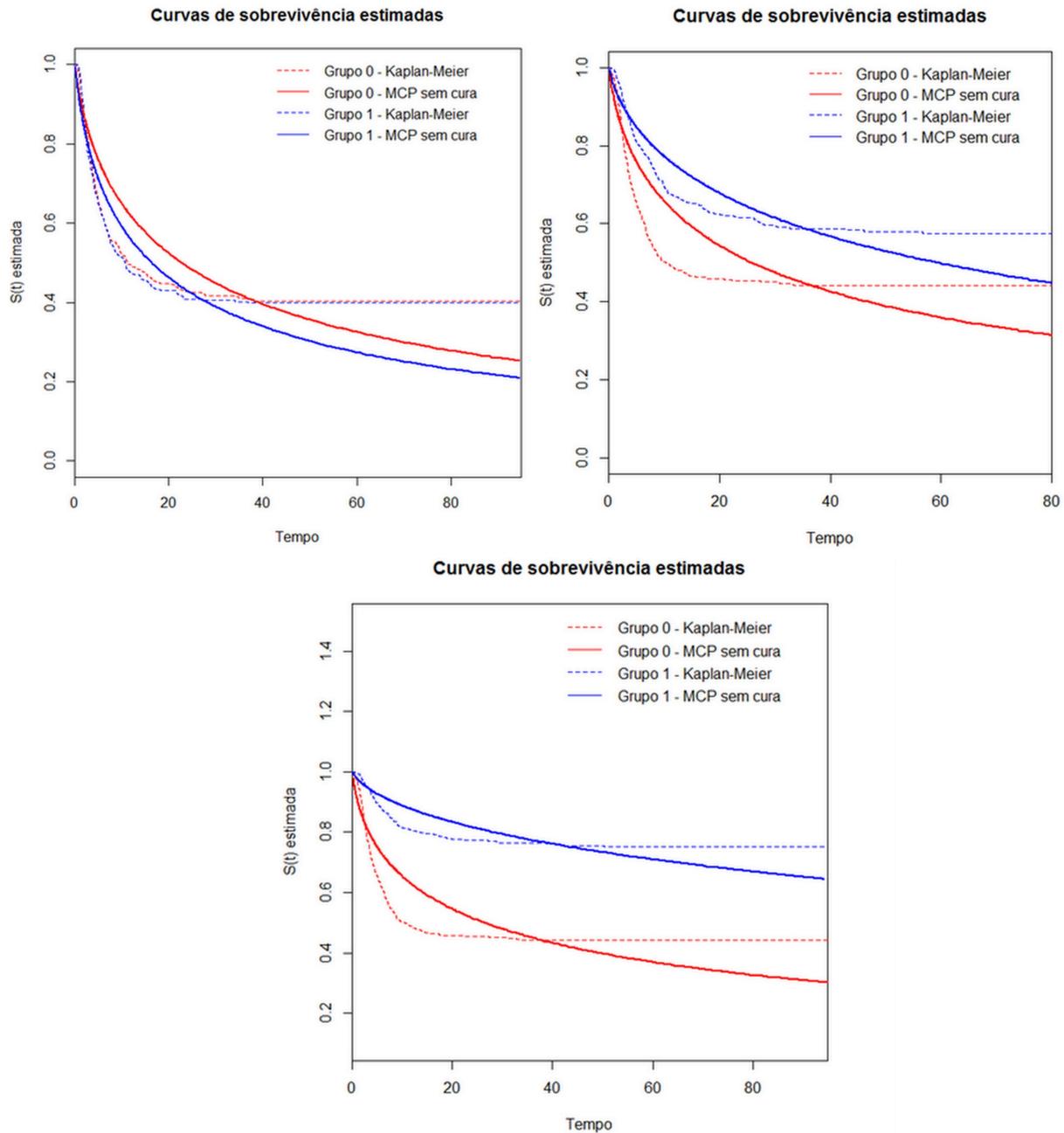


Figura 5 – Curvas de sobrevivência estimadas pelo modelo de chances proporcionais *versus* curvas de sobrevivência estimadas por Kaplan-Meier para $m = 0$, $m = 0,15$ e $m = 0,3$, em que $m = \max_t \{S_{p_1}(t) - S_{p_0}(t)\}$ (dados com cura).

3.2.1.2 Explicações

Analisando a Tabela 3, que possui a estimação feita por equações de estimação, percebemos que não houveram mudanças significativas em comparação ao caso sem cura. As estimativas

de β , a variância do estimador e o erro quadrático médio continuam diminuindo e o poder continua aumentando. O erro tipo I continua não se mostrando controlado e tendencioso a crescer à medida que aumentamos o tamanho amostral. Isso significa que a proporção de tratamentos que não são superiores aprovados seria maior do que a permitida, o que é bastante grave.

Examinando a Tabela 4, cuja estimação foi feita via máxima verossimilhança, notamos que o poder segue aumentando e a variância e o erro quadrático médio seguem diminuindo à medida em que aumentamos o tamanho amostral, análogo ao caso sem cura. Porém, as estimativas de β estão ligeiramente mais enviesadas, o que parece as impossibilitar de chegar ao valor pretendido mesmo quando aumentamos o tamanho amostral, para os tamanhos amostrais estudados. A taxa do erro tipo I está abaixo do nível de significância pré-estabelecido de 0,05 quando $m = 0,15$. Neste caso, o erro parece não ser grave, pois erraríamos menos do que o permitido. No entanto, isso pode acarretar a não aprovação de um tratamento que é realmente superior, quando seu limite de superioridade está no limite do permitido, e também aumenta a quantidade de pacientes necessários no estudo, já que o poder demora para atingir o valor desejado.

Em suma, concluímos com base nas simulações realizadas, que o teste criado não funciona tão bem quando os dados apresentam longa duração, ou seja, a proporção de cura não deve ser ignorada.

3.3 Teste de superioridade para o MCP com fração de cura (TS-MCP-Cura)

Motivados pelo fato de o teste de superioridade pensado para o modelo de chances proporcionais não funcionar bem quando o modelo apresenta fração de curados é que damos início ao estudo de um novo teste que se comporte melhor para o caso com cura. A construção desse teste será similar à construção do teste da Seção 3.2, com o diferencial de se levar em consideração a fração de curados.

Denotamos por $S_p(t|Z=0) = S_{p_0}(t)$ e $S_p(t|Z=1) = S_{p_1}(t)$ as funções de sobrevivência populacionais dos grupos 0 e 1 respectivamente, e por $f_p(t|Z=0) = f_{p_0}(t)$ e $f_p(t|Z=1) = f_{p_1}(t)$ as funções densidade de probabilidade populacionais obtidas a partir das sobrevivências. Análogo ao que foi feito na Seção 2.2.2, obtemos que a função de verossimilhança neste caso é dada por

$$L(\xi) = \prod_{i=1}^n [f_{p_0}(t_i)]^{\delta_i(1-Z_i)} \times [S_{p_0}(t_i)]^{(1-\delta_i)(1-Z_i)} \times \prod_{i=1}^n [f_{p_1}(t_i)]^{\delta_i Z_i} \times [S_{p_1}(t_i)]^{(1-\delta_i)Z_i}.$$

A log-verossimilhança por sua vez é dada por

$$l(\xi) = \log L(\xi) = \sum_{i=1}^n \{ \delta_i(1-Z_i) \log f_{p_0}(t_i) + (1-\delta_i)(1-Z_i) \log S_{p_0}(t_i) \} +$$

$$+ \sum_{i=1}^n \{ \delta_i Z_i \log f_{p_1}(t_i) + (1 - \delta_i) Z_i \log S_{p_1}(t_i) \},$$

em que $S_{p_0}(t) = \frac{1}{1 + \psi_0 F(t)}$, $S_{p_1}(t) = \frac{1}{1 + \frac{\psi_0}{\theta} F(t)}$ e por consequência $f_{p_0}(t) = \frac{\psi_0 f(t)}{(1 + \psi_0 F(t))^2}$ e $f_{p_1}(t) = \frac{\frac{\psi_0}{\theta} f(t)}{(1 + \frac{\psi_0}{\theta} F(t))^2}$.

3.3.1 Simulações - Parte III

Na implementação do teste desta seção, continuamos a gerar os dados a partir do modelo de chances proporcionais com fração de cura utilizando a log-normal com média 2 e variância igual a 1 como função de sobrevivência base. Supusemos para o grupo 0 uma fração de cura $\pi_0 = \frac{1}{1 + \psi_0} = 0,4$, ou seja, $\psi_0 = 1,5$, e para o grupo 1 a fração $\pi_1 = \frac{1}{1 + \psi_1}$ em que $\psi_1 = \frac{\psi_0}{\theta}$, sendo $\theta = \exp\{-\beta\}$ a razão de chances de sobrevivência, e $\beta = -2 \log\left(\frac{1+m}{1-m}\right)$ representando as diversas situações de interesse neste trabalho. O algoritmo de geração dos dados com censura continua sendo análogo ao descrito em 3.2.1.

3.3.1.1 Resultados

A Tabela 5 apresenta os valores aproximados para as taxas do poder, do erro tipo I, a média da variância de $\hat{\beta}$ estimada e o erro quadrático médio obtidos para cada tamanho amostral, quando a estimação de β é feita por máxima verossimilhança. A coluna Prob. Rejeitar H_0 quando $m = \max_t \{S_{p_1}(t) - S_{p_0}(t)\} = 0,3$ representa o poder e a mesma coluna quando $m = 0$ e $m = 0,15$ representa as taxas do erro tipo I obtidas no teste, como já explicado nas simulações anteriores.

A Figura 6 traz as curvas de sobrevivência estimadas por meio do ajuste do modelo de chances proporcionais com fração de cura *versus* as curvas de sobrevivência estimadas por Kaplan-Meier para diferentes valores de diferença entre as curvas. Podemos observar, a partir desta figura, que o modelo apresenta ajuste satisfatório.

3.3.1.2 Explicações

A estudar a Tabela 5 concluímos que as estimativas de β estão muito próximas do esperado. Quando a diferença máxima entre as curvas é igual a $m = 0,15$ e $m = 0,3$, as estimativas devem resultar em 0, -0,6 e -1,24 respectivamente, e o fazem. A variância e o erro quadrático médio estão tendendo a 0, o poder chega a 100% conforme aumentamos o tamanho amostral e o erro tipo I está controlado em torno de 5%.

Tais resultados sugerem que o teste criado especificamente para o modelo de chances proporcionais com fração de cura se adequou bem mais à realidade dos dados em comparação ao teste que não considera cura no modelo. Evidenciam que a desconsideração da fração de cura reflete diretamente no viés das estimativas e no controle da taxa dos erros.

Tabela 5 – Pr(Rejeitar H_0) usando o teste de superioridade para o MCP com cura usando o EMV de β , para diferentes valores de $m = \max_t \{S_{p_1}(t) - S_{p_0}(t)\}$ quando o verdadeiro modelo é MCP com cura (tamanho amostral $n = n_1 + n_2$ com $n_1 = n_2$); média de $\hat{\beta}$; variância estimada de $\hat{\beta}$; EQM.

m	β	n	Prob. Rejeitar H_0	$\hat{\beta}$	$\widehat{\text{Var}}(\hat{\beta})$	EQM
0	0	50	0,000	0,044	0,164	0,053
		100	0,000	-0,006	0,082	0,029
		150	0,000	0,011	0,054	0,022
		200	0,000	-0,003	0,040	0,018
		400	0,000	-0,002	0,020	0,012
		1000	0,000	0,001	0,008	0,007
0,15	-0,60	50	0,000	-0,628	0,176	0,068
		100	0,010	-0,606	0,087	0,053
		150	0,028	-0,626	0,058	0,043
		200	0,048	-0,627	0,043	0,039
		400	0,058	-0,596	0,022	0,023
		1000	0,040	-0,606	0,009	0,008
0,3	-1,24	50	0,320	-1,293	0,216	0,027
		100	0,816	-1,295	0,109	0,031
		150	0,988	-1,320	0,073	0,027
		200	0,998	-1,295	0,054	0,026
		400	1,000	-1,287	0,027	0,020
		1000	1,000	-1,247	0,010	0,008

3.4 TS-MCP-Cura aplicado ao modelo de riscos proporcionais com fração de cura

Uma outra questão que permeia nossos estudos é: “o que acontece se aplicarmos o teste construído na Seção 3.3 quando $S_{p_0}(t)$ e $S_{p_1}(t)$ não seguem o modelo de chances proporcionais com fração de cura?”

Para investigarmos tal fato vamos considerar que $S_{p_0}(t)$ e $S_{p_1}(t)$ seguem o modelo de riscos proporcionais com fração de cura, que enunciaremos a seguir, com $S_0(t)$ sendo uma log-normal.

As funções de sobrevivência, densidade de probabilidade e risco populacionais para o modelo de riscos proporcionais com fração de cura (MRP com cura) pode ser expressa, respectivamente, por (RODRIGUES *et al.*, 2009)

$$S_p(t) = \exp\{-\rho(1 - S(t))\} = \exp\{-\rho F(t)\}, \quad (3.9)$$

$$f_p(t) = \rho f(t) \exp\{-\rho F(t)\} \quad (3.10)$$

e

$$\lambda_p(t) = \rho f(t), \quad (3.11)$$

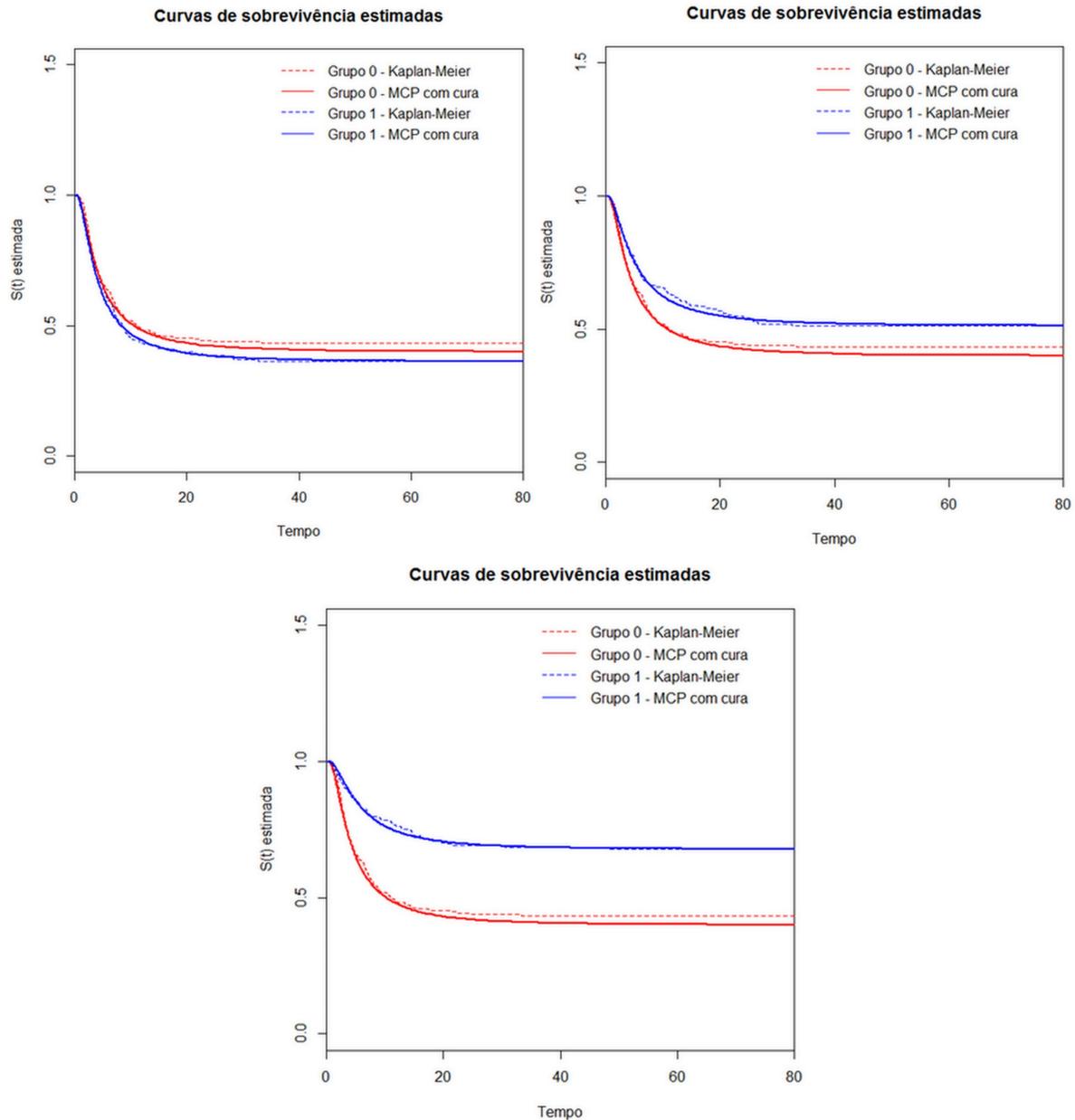


Figura 6 – Curvas de sobrevivência estimadas pelo modelo de chances proporcionais com fração de cura *versus* curvas de sobrevivência estimadas por Kaplan-Meier para $m = 0$, $m = 0,15$ e $m = 0,3$, em que $m = \max_t \{S_{p_1}(t) - S_{p_0}(t)\}$.

em que $\rho = \frac{\lambda_{p_1}(t)}{\lambda_{p_0}(t)}$ é a razão de riscos, $F(t)$ e $f(t)$ são as funções acumulada e densidade de probabilidade, respectivamente, dos indivíduos suscetíveis ao evento de interesse.

O estimador de máxima verossimilhança converge para θ^* quando $n \rightarrow \infty$, sendo θ^* solução de $E_{M^*} \left[\frac{d}{d\theta} \log f(T|\theta, S_{p_0}) \right] = 0$, em que $E_{M^*}(\cdot)$ denota o valor esperado com relação ao verdadeiro modelo e $f(\cdot)$ é a função densidade do modelo adotado. Criamos assim o Teorema 1 para demonstrar que a máxima diferença das curvas quando os dados seguem o MRP com cura

tende a ser subestimada ao adotarmos um MCP com cura.

Teorema 1.¹ Quando $S_{p_0}(t)$ e $S_{p_1}(t)$ seguem o MRP com cura, dado em (3.9), mas adotamos um MCP com cura, dado em (3.2), para estimarmos a máxima diferença entre as curvas, então a diferença máxima entre as curvas é subestimada, ou seja,

$$\max_t \{S_{p_1}(t) - S_{p_0}(t)\} > \max_t \{S_{p_1}^*(t) - S_{p_0}^*(t)\}, \quad (3.12)$$

em que $S_{p_1}^*(t) = \frac{\theta^* S_{p_0}(t)}{(\theta^* - 1)S_{p_0}(t) + 1}$ com θ^* sendo a razão de chances de sobrevivência, $\hat{\theta} \rightarrow \theta^*$ quando $n \rightarrow \infty$ sendo $\hat{\theta}$ o estimador de máxima verossimilhança de θ , e $S_0(t)$ é a função de sobrevivência de uma log-normal com média 2 e variância igual a 1.

Demonstração. No MCP com fração de cura temos que

$$S_{p_1}(t) = \frac{\theta S_{p_0}(t)}{(\theta - 1)S_{p_0}(t) + 1}$$

e

$$f_{p_1}(t) = \frac{\theta f_{p_0}(t)}{[(\theta - 1)S_{p_0}(t) + 1]^2}.$$

Assim,

$$\frac{d}{d\theta} \log f(T|\theta, S_{p_0}) = \frac{d}{d\theta} [\log(\theta f_{p_0}(t)) - 2 \log(1 + (\theta - 1)S_{p_0}(t))] = \frac{1}{\theta} - \frac{2S_{p_0}(t)}{(\theta - 1)S_{p_0}(t) + 1}.$$

Portanto,

$$\begin{aligned} E_{M^*} \left[\frac{d}{d\theta} \log f(T|\theta, S_{p_0}) \right] &= \int_0^\infty \left[\frac{1}{\theta} - \frac{2S_{p_0}(t)}{(\theta - 1)S_{p_0}(t) + 1} \right] f_{M^*}(t) dt = \\ &= \frac{1 - \pi_1}{\theta} - 2 \int_0^\infty \frac{S_{p_0}(t) f_{M^*}(t)}{(\theta - 1)S_{p_0}(t) + 1} dt = \frac{1 - \pi_1}{\theta} - 2 \int_0^\infty \frac{f_{M^*}(t)}{\psi_0 F(t) + \theta} dt, \end{aligned}$$

já que $S_{p_0}(t) = (1 + \psi_0 F(t))^{-1}$ e π_1 é a fração de cura do grupo 1. Logo, θ^* é solução de

$$\frac{1 - \pi_1}{\theta} - 2\rho \int_0^\infty \frac{f(t) \exp\{-\rho F(t)\}}{\psi_0 F(t) + \theta} dt = 0, \quad (3.13)$$

em que $f(t)$ e $F(t)$ são função densidade e acumulada, respectivamente, da distribuição log-normal com média igual a 2 e variância igual a 1.

Para podermos comparar o modelo ajustado com o modelo verdadeiro, devemos tomar a mesma função para o grupo 0, ou seja, para o grupo referência. Como no MRP com cura $S_{p_0}(t) = \exp\{-\rho_0 F(t)\}$ e no MCP com cura $S_{p_0}(t) = (1 + \psi_0 F(t))^{-1}$ obtemos que

$$-\rho F(t) = -\log(1 + \psi_0 F(t)) \Rightarrow F(t) = \frac{-\log(1 + \psi_0 F(t))}{\rho_0}.$$

¹ Teorema similar já proposto pela orientadora, Profa. Dra. Juliana Cobre, para o caso de não inferioridade.

Assim,

$$\begin{aligned} S_{p_1MRP}(t) &= \exp\{-\rho_1 F(t)\} = \exp\left\{\frac{-\rho_1 \log(1 + \psi_0 F(t))}{\rho_0}\right\} = \\ &= \exp\{\log(1 + \psi_0 F(t))^{-\rho}\} = \frac{1}{(1 + \psi_0 F(t))^\rho}. \end{aligned}$$

A diferença máxima entre as curvas de sobrevivência sob o MRP com fração de cura é dada por

$$\max_t \{S_{p_1}(t) - S_{p_0}(t)\} = \max_t \left\{ \frac{1}{(1 + \psi_0 F(t))^\rho} - \frac{1}{1 + \psi_0 F(t)} \right\}. \quad (3.14)$$

Derivando com respeito a t a diferença entre as curvas e igualando a 0, descobrimos que a diferença é máxima quando $F(t) = \frac{1 - \rho^{\frac{1}{1-\rho}}}{\psi_0 \rho^{\frac{1}{1-\rho}}}$. Substituindo em (3.14) obtemos

$$\max_t \{S_{p_1}(t) - S_{p_0}(t)\} = \rho^{\frac{\rho}{1-\rho}} - \rho^{\frac{1}{1-\rho}}. \quad (3.15)$$

No caso do MCP com cura a diferença máxima entre as curvas de sobrevivência é dada por

$$\max_t \{S_{p_1}(t) - S_{p_0}(t)\} = \max_t \left\{ \frac{1}{1 + \psi_1 F(t)} - \frac{1}{1 + \psi_0 F(t)} \right\}. \quad (3.16)$$

Derivando com respeito a t a diferença entre as curvas e igualando a 0, descobrimos que a diferença máxima é atingida quando $F(t) = \frac{\theta^{\frac{1}{2}}}{\psi_0}$. Substituindo em (3.16) obtemos

$$\max_t \{S_{p_1}(t) - S_{p_0}(t)\} = \frac{1}{1 + \theta^{-\frac{1}{2}}} - \frac{1}{1 + \theta^{\frac{1}{2}}}. \quad (3.17)$$

Numericamente mostramos que

$$\begin{aligned} &\max_t \{S_{p_1}(t) - S_{p_0}(t)\} - \max_t \{S_{p_1}^*(t) - S_{p_0}^*(t)\} = \\ &= \rho^{\frac{\rho}{1-\rho}} - \rho^{\frac{1}{1-\rho}} - (1 + \theta^{*\frac{-1}{2}})^{-1} + (1 + \theta^{*\frac{1}{2}})^{-1} > 0. \end{aligned}$$

□

A Figura 7 nos ajuda a entender que o modelo ajustado $S_{p_1}^*(t) = \frac{\theta^* S_{p_0}(t)}{(\theta^* - 1)S_{p_0}(t) + 1}$ com dados que seguem o modelo de riscos proporcionais com fração de cura tornou a curva de sobrevivência para o grupo tratamento inferior a do grupo controle. Elucidando a diferença entre as curvas a partir da Figura 8, percebemos que o modelo ajustado dessa forma subestima a verdadeira diferença $\max_t \{S_{p_1}(t) - S_{p_0}(t)\}$ quando $n \rightarrow \infty$, fazendo com que $\max_t \{S_{p_1}(t) - S_{p_0}(t)\} - \max_t \{S_{p_1}^*(t) - S_{p_0}^*(t)\}$ seja maior que 0.

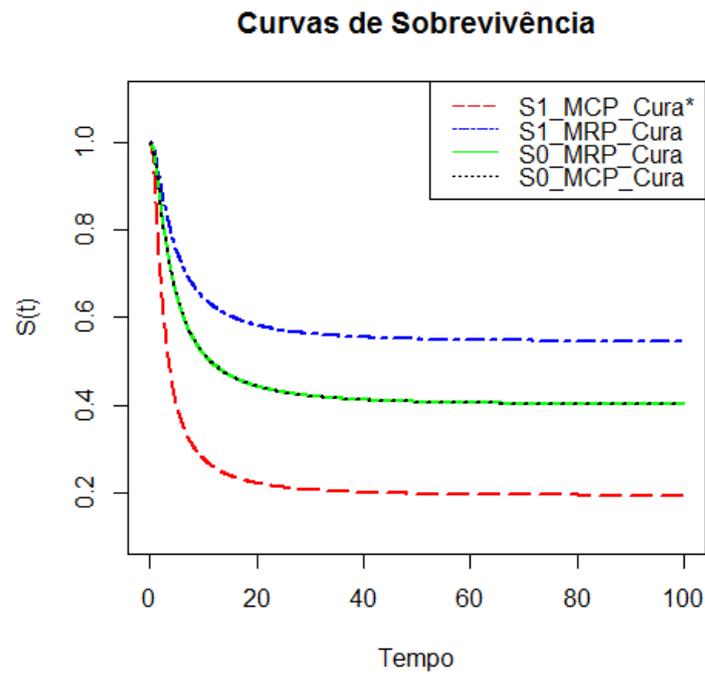


Figura 7 – Curvas de sobrevivência para o modelo de riscos proporcionais com fração de cura e para o modelo de chances proporcionais com fração de cura (usando θ^*).

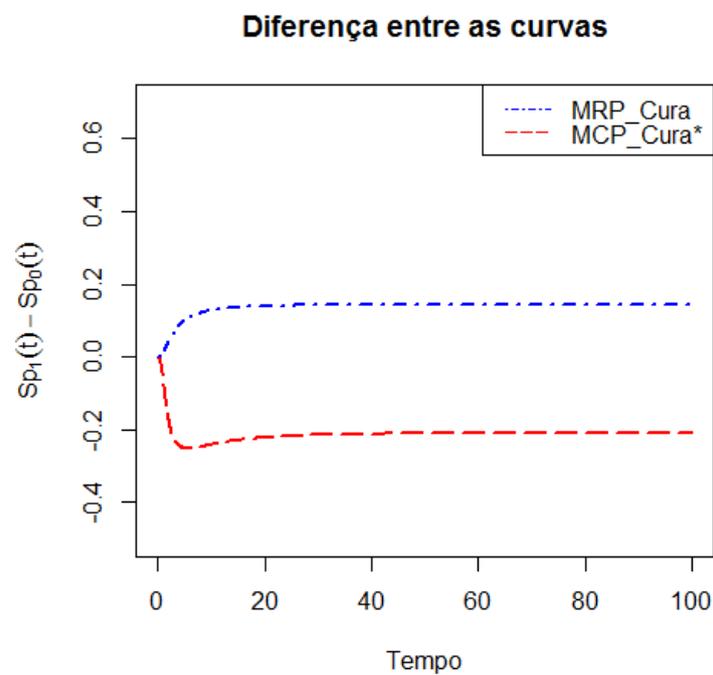


Figura 8 – Diferença entre as curvas de sobrevivência dos grupos 0 e 1 para o modelo de riscos proporcionais com fração de cura e para o modelo de chances proporcionais com fração de cura (usando θ^*).

3.4.1 Simulações - Parte IV

Após o estudo prévio sobre o MRP com cura damos início à aplicação do teste. Para isso geramos os dados a partir do modelo de riscos proporcionais com fração de cura utilizando mais uma vez a log-normal com média 2 e variância igual a 1 como função de sobrevivência base. Supusemos para o grupo controle uma fração de cura de $\pi_0 = 0,4$, e para o grupo experimental $\pi_1 = \frac{1}{(1 + \psi_1)^\rho}$ em que $\rho = \frac{\lambda_{p_1}(t)}{\lambda_{p_0}(t)}$ é a razão de riscos, calculada a partir da diferença máxima $\max_t \{S_{p_1}(t) - S_{p_0}(t)\} = \rho^{\frac{\rho}{1-\rho}} - \rho^{\frac{1}{1-\rho}} = m$. Depois de construir as frações de cura e gerar os dados para os dois grupos, a construção do teste segue análoga à Seção 3.3.1, em que estimamos θ por máxima verossimilhança considerando o modelo de chances proporcionais com fração de cura.

3.4.1.1 Resultados

A Tabela 6 apresenta os valores aproximados para as taxas do poder, do erro tipo I, a média da variância de $\hat{\beta}$ estimada e o erro quadrático médio obtidos para cada tamanho amostral, quando a estimação de β é feita por máxima verossimilhança. A coluna Prob. Rejeitar H_0 quando $m = \max_t \{S_{p_1}(t) - S_{p_0}(t)\} = 0,3$ representa mais uma vez o poder e a mesma coluna quando $m = 0$ e $m = 0,15$ representa as taxas do erro tipo I obtidas no teste.

Tabela 6 – Pr(Rejeitar H_0) usando o teste de superioridade para o MCP com cura com o EMV de β , para diferentes valores de $m = \max_t \{S_{p_1}(t) - S_{p_0}(t)\}$ quando o verdadeiro modelo é o MRP com cura (tamanho amostral $n = n_1 + n_2$ com $n_1 = n_2$); média de $\hat{\beta}$; variância estimada de $\hat{\beta}$; EQM.

m	β	n	Prob. Rejeitar H_0	$\hat{\beta}$	$\widehat{\text{Var}}(\hat{\beta})$	EQM
0	0	50	0,000	-0,027	0,164	0,042
		100	0,000	-0,034	0,082	0,026
		150	0,000	-0,007	0,054	0,018
		200	0,000	-0,013	0,041	0,018
		400	0,000	-0,005	0,020	0,012
		1000	0,000	0,003	0,008	0,007
0,15	-0,60	50	0,000	-0,607	0,176	0,040
		100	0,000	-0,594	0,088	0,025
		150	0,000	-0,579	0,058	0,021
		200	0,000	-0,583	0,043	0,019
		400	0,004	-0,559	0,022	0,015
		1000	0,006	-0,557	0,009	0,009
0,3	-1,24	50	0,194	-1,169	0,208	0,047
		100	0,588	-1,169	0,104	0,029
		150	0,816	-1,164	0,068	0,026
		200	0,942	-1,177	0,051	0,025
		400	1,000	-1,137	0,025	0,027
		1000	1,000	-1,108	0,010	0,025

3.4.1.2 Explicações

Analisando a Tabela 6, notamos que o poder segue aumentando e a variância e o erro quadrático médio seguem diminuindo à medida que aumentamos o tamanho amostral, análogo ao caso que geramos os dados a partir do MCP com cura. No entanto, as estimativas de β possuem viés e seguem se distanciando do valor pretendido para os casos $m = 0,15$ e $m = 0,3$, com o aumento do tamanho da amostra. A taxa do erro tipo I está abaixo do nível de significância pré-estipulado de 5% quando a máxima diferença entre as curvas é $m = 0,15$.

Concluindo, o teste criado supondo que os dados seguem o MCP com cura aplicado a dados que seguem MRP com cura faz com que β seja superestimado, ou seja $\theta = \exp\{-\beta\}$ acaba sendo subestimado. Tal fato faz com que deixemos algumas vezes de apontar a superioridade de um tratamento quando ela existe, porém garante que a probabilidade de aprovar erradamente um tratamento superior seja quase nula.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com o intuito de resumir todo o caminho percorrido até aqui e as conclusões tiradas acerca dos resultados obtidos, elaboramos na Figura 9 um fluxograma explicativo contendo as diversas situações de interesse neste trabalho. Na Seção 4.1 apresentamos as futuras propostas de trabalho.

4.1 Perspectivas futuras

Os resultados obtidos com a presente dissertação e as percepções de novos caminhos que surgiram ao decorrer do estudo, sugerem outros trabalhos a serem realizados em um futuro próximo. Algumas ideias estão descritas a seguir.

- Utilizar o teste de superioridade para o modelo de chances proporcionais quando o verdadeiro modelo é o de riscos proporcionais.
- Provar analiticamente que o teste depende da fração de cura, como suspeitamos a partir das simulações realizadas.
- Aplicação do teste a uma base de dados reais.

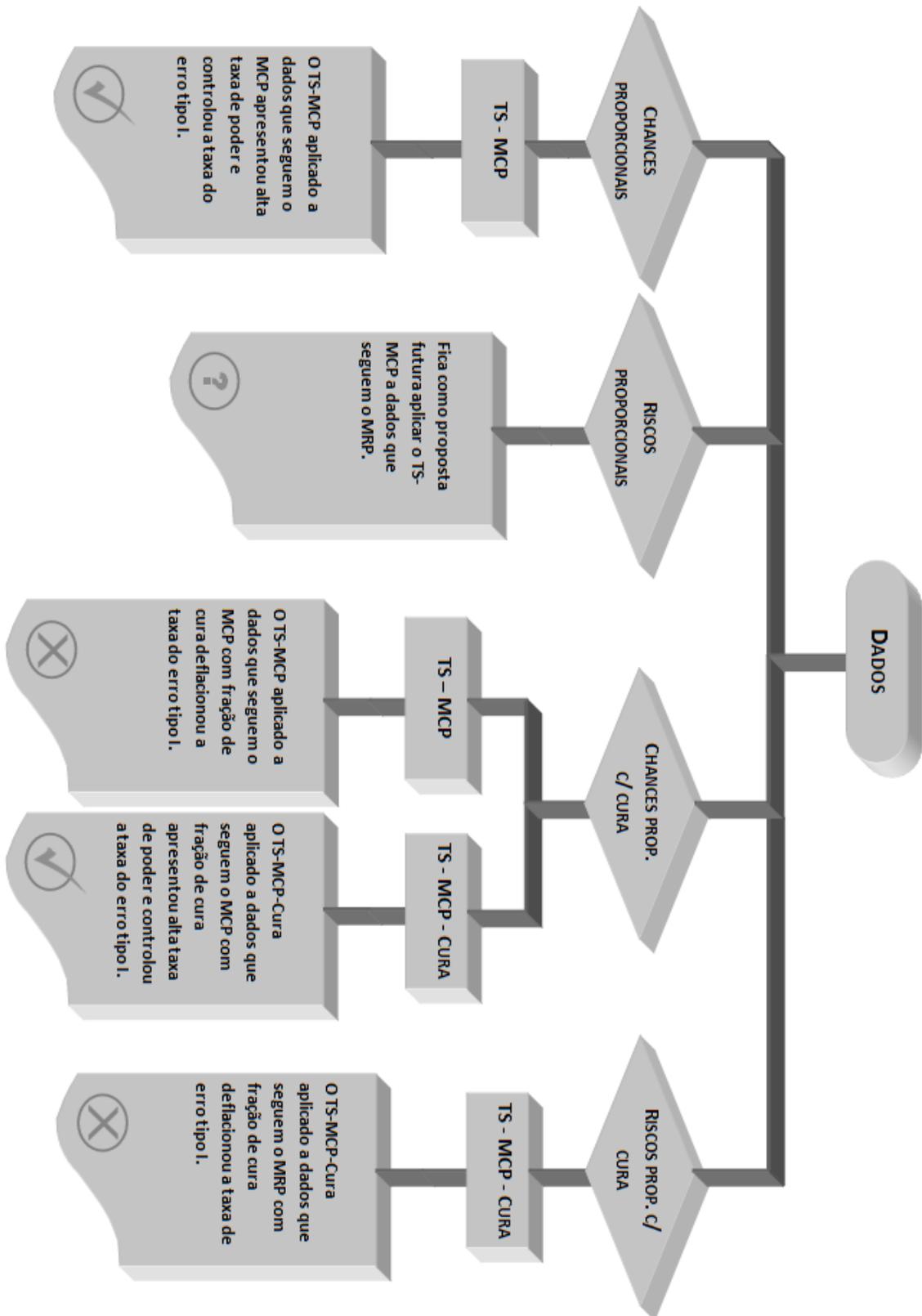


Figura 9 – Fluxograma resumo da trajetória e resultados obtidos com trabalho.

REFERÊNCIAS

- AALEN, O. Nonparametric inference for a family of counting processes. **The Annals of Statistics**, JSTOR, p. 701–726, 1978. Citado na página 30.
- BENNETT, S. Analysis of survival data by the proportional odds model. **Statistics in medicine**, Wiley Online Library, v. 2, n. 2, p. 273–277, 1983. Citado 4 vezes nas páginas 35, 37, 39 e 52.
- BERGER, J. O. *et al.* Could Fisher, Jeffreys and Neyman have agreed on testing? **Statistical Science**, Institute of Mathematical Statistics, v. 18, n. 1, p. 1–32, 2003. Citado na página 26.
- BERKSON, J.; GAGE, R. P. Survival curve for cancer patients following treatment. **Journal of the American Statistical Association**, Taylor & Francis Group, v. 47, n. 259, p. 501–515, 1952. Citado 2 vezes nas páginas 51 e 52.
- BOAG, J. W. Maximum likelihood estimates of the proportion of patients cured by cancer therapy. **Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)**, JSTOR, v. 11, n. 1, p. 15–53, 1949. Citado 3 vezes nas páginas 30, 51 e 52.
- CAN, W.; LOG, O. Log-normal distributions across the sciences: Keys and clues. **BioScience**, v. 51, n. 5, 2001. Citado na página 31.
- CHEN, K.; JIN, Z.; YING, Z. Semiparametric analysis of transformation models with censored data. **Biometrika**, Biometrika Trust, v. 89, n. 3, p. 659–668, 2002. Citado 8 vezes nas páginas 33, 34, 37, 42, 43, 44, 45 e 47.
- CHEN, M.-H.; IBRAHIM, J. G.; SINHA, D. A new Bayesian model for survival data with a surviving fraction. **Journal of the American Statistical Association**, Taylor & Francis Group, v. 94, n. 447, p. 909–919, 1999. Citado na página 51.
- CHENG, S.; WEI, L.; YING, Z. Analysis of transformation models with censored data. **Biometrika**, Biometrika Trust, v. 82, n. 4, p. 835–845, 1995. Citado 2 vezes nas páginas 33 e 34.
- CHOW, S.-C.; WANG, H.; SHAO, J. **Sample size calculations in clinical research**. [S.l.]: CRC press, 2007. Citado na página 39.
- COLLETT, D. **Modelling survival data in medical research**. [S.l.]: CRC press, 2015. Citado na página 36.
- COLOSIMO, E. A.; GIOLO, S. R. Análise de sobrevivência aplicada. In: **ABE-Projeto Fisher**. [S.l.]: Edgard Blücher, 2006. Citado 3 vezes nas páginas 28, 30 e 31.
- COONER, F.; BANERJEE, S.; CARLIN, B. P.; SINHA, D. Flexible cure rate modeling under latent activation schemes. **Journal of the American Statistical Association**, Taylor & Francis, 2007. Citado na página 52.
- COX, D. R. **Regression models and life tables**. [S.l.]: JSTOR, 1972. v. 34. 187–220 p. Citado na página 33.

_____. Partial likelihood. **Biometrika**, Biometrika Trust, v. 62, n. 2, p. 269–276, 1975. Citado na página 33.

DAVIS, D. An analysis of some failure data. **Journal of the American Statistical Association**, Taylor & Francis Group, v. 47, n. 258, p. 113–150, 1952. Citado na página 30.

FEIGL, P.; ZELEN, M. Estimation of exponential survival probabilities with concomitant information. **Biometrics**, JSTOR, p. 826–838, 1965. Citado na página 30.

FITTIPALDI, J. A. S.; JÚNIOR, J. P. **Manual de boas práticas em Biodisponibilidade/Bioequivalência - Volume I**. [S.l.]: Anvisa, 2002. Citado na página 24.

GHITANY, M.; MALLER, R. A. Asymptotic results for exponential mixture models with long-term survivors. **Statistics: A Journal of Theoretical and Applied Statistics**, Taylor & Francis, v. 23, n. 4, p. 321–336, 1992. Citado na página 45.

GLASSER, M. Regression analysis with dependent variable censored. **Biometrics**, JSTOR, p. 300–307, 1965. Citado na página 30.

GU, Y.; SINHA, D.; BANERJEE, S. Analysis of cure rate survival data under proportional odds model. **Lifetime data analysis**, Springer, v. 17, n. 1, p. 123–134, 2011. Citado 2 vezes nas páginas 52 e 53.

HULLEY, S. B.; CUMMINGS, S. R.; BROWNER, W. S.; GRADY, D. G.; NEWMAN, T. B. **Delineando a pesquisa clínica-4**. [S.l.]: Artmed Editora, 2015. Citado na página 23.

KAPLAN, E. L.; MEIER, P. Nonparametric estimation from incomplete observations. **Journal of the American statistical association**, Taylor & Francis, v. 53, n. 282, p. 457–481, 1958. Citado na página 30.

KLEINBAUM, D. G.; KLEIN, M. **Survival analysis: a self-learning text**. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 2006. Citado na página 28.

KONDO, K. The lognormal distribution of the incubation time of exogenous diseases. genetic interpretations and a computer simulation. **Jinrui idengaku zasshi. The Japanese journal of human genetics**, v. 21, n. 4, p. 217–237, 1977. Citado na página 30.

LIN, D. Survival analysis. **Advanced Medical Statistics. World Scientific Publishing, Singapore**, p. 815–835, 2003. Citado 2 vezes nas páginas 29 e 34.

MALLER, R. A.; ZHOU, X. **Survival analysis with long-term survivors**. [S.l.]: Wiley New York, 1996. Citado na página 51.

MARTINEZ, E. E.; SINHA, D.; WANG, W.; LIPSITZ, S. R.; CHAPPELL, R. J. Tests for equivalence of two survival functions: Alternative to the tests under proportional hazards. **Statistical methods in medical research**, SAGE Publications, p. 1–13, 2014. Citado 4 vezes nas páginas 39, 40, 42 e 46.

MCCULLAGH, P. Regression models for ordinal data. **Journal of the royal statistical society. Series B (Methodological)**, JSTOR, p. 109–142, 1980. Citado na página 35.

MURPHY, S.; ROSSINI, A.; VAART, A. W. van der. Maximum likelihood estimation in the proportional odds model. **Journal of the American Statistical Association**, Taylor & Francis, v. 92, n. 439, p. 968–976, 1997. Citado na página 37.

NELSON, W. Theory and applications of hazard plotting for censored failure data. **Technometrics**, Taylor & Francis Group, v. 14, n. 4, p. 945–966, 1972. Citado na página 30.

NEYMAN, J.; PEARSON, E. On the problem of the most efficient tests of statistical inference. **Biometrika A**, v. 20, p. 175–240, 1933. Citado na página 26.

PARENTE, R. C. M.; OLIVEIRA, M. A. P. de; CELESTE, R. K. Qual é o valor do placebo em pesquisas clínicas? **Femina**, v. 39, n. 4, p. 178, 2011. Citado na página 23.

PATUSSI, M.; FREIRE, M. Leitura crítica de artigos científicos. **Estrela C. Metodologia científica: ensino e pesquisa em odontologia**. São Paulo: Artes Médicas, p. 307–25, 2001. Citado 3 vezes nas páginas 24, 26 e 27.

PIKE, M. A method of analysis of a certain class of experiments in carcinogenesis. **Biometrics**, JSTOR, v. 22, n. 1, p. 142–161, 1966. Citado na página 30.

R Development Core Team. **R: A Language and Environment for Statistical Computing**. Vienna, Austria, 2009. ISBN 3-900051-07-0. Disponível em: <<http://www.R-project.org>>. Citado 2 vezes nas páginas 45 e 46.

RODRIGUES, J.; CANCHO, V. G.; CASTRO, M. de; LOUZADA-NETO, F. On the unification of long-term survival models. **Statistics & Probability Letters**, Elsevier, v. 79, n. 6, p. 753–759, 2009. Citado na página 59.

SOUZA, R. F. O que é um estudo clínico randomizado? **Medicina (Ribeirao Preto. Online)**, v. 42, n. 1, p. 3–8, 2009. Citado 2 vezes nas páginas 23 e 24.

WEIBULL, W. *et al.* A statistical distribution function of wide applicability. **Journal of applied mechanics**, Fairfield, v. 18, n. 3, p. 293–297, 1951. Citado na página 30.

WELLEK, S. A log-rank test for equivalence of two survivor functions. **Biometrics**, JSTOR, p. 877–881, 1993. Citado 2 vezes nas páginas 39 e 46.

_____. **Testing statistical hypotheses of equivalence and noninferiority**. [S.l.]: CRC Press, 2010. Citado na página 39.