Estimação da esperança do tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida por meio da modelagem de tempos de permanência

Gisela Tunes da Silva

Tese apresentada ao
Instituto de Matemática e Estatística
da Universidade de São Paulo
como requisito parcial
para a obtenção do grau de
Doutor em Estatística

Área de Concentração: **Estatística**
Orientador: **Prof. Dr. Antonio Carlos Pedroso de Lima**

Durante o curso de Doutorado e elaboração deste trabalho
a autora recebeu apoio financeiro da CAPES.

- São Paulo. agosto de 2005 -

Estimação da esperança do tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida por meio da modelagem de tempos de permanência

Este exemplar corresponde à redação
final da tese corrigida e defendida
por Gisela Tunes da Silva e
aprovada pela comissão julgadora.

São Paulo, agosto de 2005.

Banca examinadora:

- Prof. Dr. Antonio Carlos Pedroso de Lima (Orientador) - IME-USP
- Prof. Dr. Nelson Ithiro Tanaka - IME-USP
- Prof. Dr. Pranab K. Sen - University of North Carolina
- Prof. Dr. Enrico Antônio Colosimo - UFMG
- Prof. Dra. Silvia Emiko Shimakura - UFPR

À minha irmãzinha, Lalá

Agradecimentos

Ao Antonio Carlos, pela orientação, paciência e, principalmente, dedicação ao longo desses anos.

Ao Dr. Sen, pela orientação e ajuda, que foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho.

A Beti Kira, pelas discussões e dicas, que me ajudaram bastante.

Aos meus pais, que sempre me incentivaram, apoiaram e ajudaram.

Ao Daniel, pela compreensão e, principalmente, por me trazer tanta alegria.

Às amigas Ivana, Luana, Solange e Tatiana, pela amizade e companheirismo.

À Leila, pela ajuda e pelo apoio, principalmente no período em que estava nos Estados Unidos.

A todos amigos e colegas do IME que estiveram comigo e me ajudaram de alguma forma, especialmente a Iracema, a Lourdes e a Adriana.

Ao Fernando, aos amigos da capoeira e de Chapel Hill e a todos aqueles conviveram comigo nesse período.

Resumo

Em experimentos clínicos, muitas vezes é importante incluir o bem estar (tanto físico quanto emocional) dos pacientes na análise, além do tempo de sobrevivência. O tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida é uma medida que tem a vantagem de englobar informação a respeito da sobrevida e também da qualidade de vida dos pacientes. Este trabalho aborda a questão da estimação da esperança do tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida, baseada em modelos multi-estado para os tempos de permanência. São propostos estimadores para essa esperança em duas situações. No primeiro caso, considera-se que os tempos de permanência em cada estado são variáveis aleatórias independentes e identicamente distribuídas e, na segunda abordagem, a suposição de que os tempos de permanência são identicamente distribuídos é retirada. Em todas situações, considera-se tanto a modelagem paramétrica, baseada na distribuição exponencial, quanto a semiparamétrica. Foi feito também um estudo de simulação para avaliar o desempenho dos estimadores propostos, com a aplicação do Jackknife para estimação da variância.

Abstract

In clinical trials, it may be of interest taking into account physical and emotional well-being in addition to survival when comparing treatments. Quality-adjusted survival time has the advantage of incorporating information about both survival time and quality-of-life. We discuss the estimation of the expected value of the quality adjusted survival, based on multi-state models for the sojourn times in health states. The first approach considered is based on the assumption that the sojourn times in each state are independent and identically distributed random variables. In the second approach, the sojourn times in each state are no longer assumed to be identically distributed. A semi parametric and a parametric (with exponential distribution) models are considered. A simulation study is presented to evaluate the performance of the proposed estimator and the Jackknife resampling method is used to compute the variance of the estimator.

Sumário

1 Introdução 1

2 Tempo de Sobrevivência e Qualidade de Vida 3

2.1 Introdução 3

2.2 Qualidade de Vida 4

2.3 Tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida 6

2.3.1 Censuras 8

2.4 Histórico do tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida . . . 10

2.5 Alguns estimadores já existentes para a esperança do tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida 13

2.5.1 Estimação com Observações Periódicas 13

2.5.2 Estimador de Huang e Louis 18

2.5.3 Estimador de Zhao e Tsiatis 21

2.6 Estimação baseada nos tempos de permanência 23

3 Tempos Independentes e Identicamente Distribuídos **26**

3.1 Introdução 26

3.2 Modelo de três estados 27

3.2.1 Modelo paramétrico 32

3.2.2 Modelo semiparamétrico 37

3.3 Modelos com $K+1$ estados de saúde 52

3.3.1 Modelo Paramétrico 55

3.3.2 Modelo semiparamétrico 57

3.3.3 Número esperado de entradas em cada estado 61

3.3.4 Modelo de cinco estados 66

4 Tempos Independentes, mas não Necessariamente Identicamente Distribuídos **71**

4.1 Introdução 71

4.2 Modelo de três estados 72

4.2.1 Modelo paramétrico 79

4.2.2 Modelo semiparamétrico 84

4.3 Modelo de $K+1$ estados 94

4.3.1 Modelo Paramétrico 98

4.3.2 Modelo Semiparamétrico 100

4.3.3 Número esperado de entradas em cada estado 104

5 Estudo de Simulação 108

5.1 Introdução 108

5.2 Tempos independentes e identicamente distribuídos 109

5.3 Tempos independentes, mas não identicamente distribuídos 114

6 Conclusão e trabalhos futuros 120

A Distribuição Condicional do Mínimo entre Tempos de Permanência 123

A.1 Caso exponencial 123

A.2 Modelos de riscos proporcionais 124

B Resultados Algébricos para a Matriz de Transição 128

C Aplicação do Método Jackknife para Correção do Viés e Estimação da Variância 131

D Tabelas dos Resultados da Simulação 133

E Gráficos da Simulação: Modelo Paramétrico, com Tempos Identicamente Distribuídos 151

F Gráficos da Simulação: Modelo Semiparamétrico, com Tempos Identicamente Distribuídos 161

G Gráficos da Simulação: Modelo Paramétrico, com Tempos não Identicamente Distribuídos 168

H Gráficos da Simulação: Estimador Modificado do Modelo Paramétrico, com Tempos não Identicamente Distribuídos 175

I Gráficos da Simulação: Modelo Semiparamétrico, com Tempos não Identicamente Distribuídos 180

Referências Bibliográficas 185

Lista de Tabelas

D.1 Resultados para o modelo exponencial, tempos de permanência i.i.d. e tamanho de amostra $n = 200$. 136

D.2 Resultados para o modelo exponencial, tempos de permanência i.i.d. e $q_B = 0,3$ e tamanho de amostra $n = 100$. 137

D.3 Resultados para o modelo exponencial, tempos de permanência i.i.d. e tamanho de amostra $n = 30$. 138

D.4 Resultados para o modelo semiparamétrico, tempos de permanência i.i.d. e tamanho de amostra $n = 200$. 139

D.5 Resultados para o modelo semiparamétrico, tempos de permanência i.i.d. e tamanho de amostra $n = 100$. 140

D.6 Resultados para o modelo semiparamétrico, tempos de permanência i.i.d. e tamanho de amostra $n = 30$. 141

D.7 Resultados para o modelo exponencial, tempos de permanência não identicamente distribuídos, estimador com aproximação de primeira ordem e tamanho de amostra $n = 200$. 142

D.8 Resultados para o modelo exponencial, tempos de permanência não identicamente distribuídos, estimador com aproximação de primeira ordem e tamanho de amostra $n = 100$. 143

D.9 Resultados para o modelo exponencial, tempos de permanência não identicamente distribuídos, estimador com aproximação de primeira ordem e tamanho de amostra $n = 30$. 144

D.10 Resultados para o modelo exponencial, tempos de permanência não identicamente distribuídos, estimador com aproximação de segunda ordem e tamanho de amostra $n = 200$. 145

D.11 Resultados para o modelo exponencial, tempos de permanência não identicamente distribuídos, estimador com aproximação de segunda ordem e tamanho de amostra $n = 100$. 146

D.12 Resultados para o modelo exponencial, tempos de permanência não identicamente distribuídos, estimador com aproximação de segunda ordem e tamanho de amostra $n = 30$. 147

D.13 Resultados para o modelo semiparamétrico, tempos de permanência não identicamente distribuídos e tamanho de amostra $n = 200$. 148

D.14 Resultados para o modelo semiparamétrico, tempos de permanência não identicamente distribuídos e tamanho de amostra $n = 100$. 149

D.15 Resultados da simulação para o modelo semiparamétrico, tempos de permanência não identicamente distribuídos e tamanho de amostra $n = 30$. . . 150

Lista de Figuras

2.1 Observações censuradas à direita 9

2.2 Tempo de sobrevivência ajustado para observações censuradas à direita . . 10

3.1 Processo de três estados 27

3.2 Processo de cinco estados 67

E.1 Médias da simulação do estimador para o modelo exponencial, tempos de permanência i.i.d., $\beta = 0,5$, covariável $z = 0$. 152

E.2 Médias da simulação do estimador para o modelo exponencial, tempos de permanência i.i.d., $\beta = 0,5$, covariável $z = 1$. 152

E.3 Médias das estimativas das variâncias do estimador para o modelo exponencial, tempos de permanência i.i.d., $\beta = 0,5$, covariável $z = 0$. 153

E.4 Médias das estimativas das variâncias do estimador para o modelo exponencial, tempos de permanência i.i.d., $\beta = 0,5$, covariável $z = 1$. 153

E.5 Médias das estimativas Jackknife das variâncias do estimador para o modelo exponencial, tempos de permanência i.i.d., $\beta = 0,5$, covariável $z = 0$. . . . 154

E.6 Médias das estimativas Jackknife das variâncias do estimador para o modelo exponencial, tempos de permanência i.i.d., $\beta = 0,5$, covariável $z = 1$. . . . 154

E.7 Médias da simulação do estimador para o modelo exponencial, tempos de permanência i.i.d., $\beta = 2$, covariável $z = 0$. 155

E.8 Médias da simulação do estimador para o modelo exponencial, tempos de permanência i.i.d., $\beta = 2$, covariável $z = 1$. 155

E.9 Médias das estimativas das variâncias do estimador para o modelo exponencial, tempos de permanência i.i.d., $\beta = 2$, covariável $z = 0$. 156

E.10 Médias das estimativas das variâncias do estimador para o modelo exponencial, tempos de permanência i.i.d., $\beta = 2$, covariável $z = 1$. 156

E.11 Médias das estimativas Jackknife das variâncias do estimador para o modelo exponencial, tempos de permanência i.i.d., $\beta = 2$, covariável $z = 0$. 157

E.12 Médias das estimativas Jackknife das variâncias do estimador para o modelo exponencial, tempos de permanência i.i.d., $\beta = 2$, covariável $z = 1$. 157

E.13 Médias da simulação do estimador para o modelo exponencial, tempos de permanência i.i.d., $\beta = 1$, covariável $z = 0$. 158

E.14 Médias da simulação do estimador para o modelo exponencial, tempos de permanência i.i.d., $\beta = 1$, covariável $z = 1$. 158

E.15 Médias das estimativas das variâncias do estimador para o modelo exponencial, tempos de permanência i.i.d., $\beta = 1$, covariável $z = 0$. 159

E.16 Médias das estimativas das variâncias do estimador para o modelo exponencial, tempos de permanência i.i.d., $\beta = 1$, covariável $z = 1$. 159

E.17 Médias das estimativas Jackknife das variâncias do estimador para o modelo exponencial, tempos de permanência i.i.d., $\beta = 1$, covariável $z = 0$. 160

E.18 Médias das estimativas Jackknife das variâncias do estimador para o modelo exponencial, tempos de permanência i.i.d., $\beta = 1$, covariável $z = 1$. 160

F.1 Médias da simulação do estimador para o modelo semiparamétrico, tempos de permanência i.i.d., $\beta = 0,5$, covariável $z = 0$. 162

F.2 Médias da simulação do estimador para o modelo semiparamétrico, tempos de permanência i.i.d., $\beta = 0,5$, covariável $z = 1$. 162

F.3 Médias das estimativas Jackknife das variâncias do estimador para o modelo semiparamétrico, tempos de permanência i.i.d., $\beta = 0,5$, covariável $z = 0$. . 163

F.4 Médias das estimativas Jackknife das variâncias do estimador para o modelo semiparamétrico, tempos de permanência i.i.d., $\beta = 0,5$, covariável $z = 1$. . 163

F.5 Médias da simulação do estimador para o modelo semiparamétrico, tempos de permanência i.i.d., $\beta = 2$, covariável $z = 0$. 164

F.6 Médias da simulação do estimador para o modelo semiparamétrico, tempos de permanência i.i.d., $\beta = 2$, covariável $z = 1$. 164

F.7 Médias das estimativas Jackknife das variâncias do estimador para o modelo semiparamétrico, tempos de permanência i.i.d., $\beta = 2$, covariável $z = 0$. . . 165

F.8 Médias das estimativas Jackknife das variâncias do estimador para o modelo semiparamétrico, tempos de permanência i.i.d., $\beta = 2$, covariável $z = 1$. . . 165

F.9 Médias da simulação do estimador para o modelo semiparamétrico, tempos de permanência i.i.d., $\beta = 1$, covariável $z = 0$. 166

F.10 Médias da simulação do estimador para o modelo semiparamétrico, tempos de permanência i.i.d., $\beta = 1$, covariável $z = 1$. 166

F.11 Médias das estimativas Jackknife das variâncias do estimador para o modelo semiparamétrico, tempos de permanência i.i.d., $\beta = 1$, covariável $z = 0$. . . 167

F.12 Médias das estimativas Jackknife das variâncias do estimador para o modelo semiparamétrico, tempos de permanência i.i.d., $\beta = 1$, covariável $z = 1$. . . 167

G.1 Médias do estimador com aproximação de primeira ordem para o modelo exponencial, tempos de permanência não identicamente distribuídos, $\beta = 0,5$, covariável $z = 0$. 169

G.2 Médias do estimador com aproximação de primeira ordem para o modelo exponencial , tempos de permanência não identicamente distribuídos, $\beta = 0,5$, covariável $z = 1$. 169

G.3 Médias das estimativas das variâncias do estimador com aproximação de primeira ordem para o modelo exponencial, tempos de permanência não identicamente distribuídos, $\beta = 0,5$, covariável $z = 0$. 170

G.4 Médias das estimativas das variâncias do estimador com aproximação de primeira ordem para o modelo exponencial, tempos de permanência não identicamente distribuídos, $\beta = 0,5$, covariável $z = 1$. 170

G.5 Médias das estimativas Jackknife das variâncias do estimador com aproximação de primeira ordem para o modelo exponencial, tempos de permanência não identicamente distribuídos, $\beta = 0,5$, covariável $z = 0$. 171

G.6 Médias das estimativas Jackknife das variâncias do estimador com aproximação de primeira ordem para o modelo exponencial, tempos de permanência não identicamente distribuídos, $\beta = 0,5$, covariável $z = 1$. 171

G.7 Médias da simulação do estimador com aproximação de primeira ordem para o modelo exponencial , tempos de permanência não identicamente distribuídos, $\beta = 1$, covariável $z = 0$. 172

G.8 Médias da simulação do estimador com aproximação de primeira ordem para o modelo exponencial, tempos de permanência não identicamente distribuídos, $\beta = 1$, covariável $z = 1$. 172

G.9 Médias das estimativas das variâncias do estimador com aproximação de primeira ordem para o modelo exponencial, tempos de permanência não identicamente distribuídos, $\beta = 1$, covariável $z = 0$. 173

G.10 Médias das estimativas das variâncias do estimador com aproximação de primeira ordem para o modelo exponencial, tempos de permanência não identicamente distribuídos, $\beta = 1$, covariável $z = 1$. 173

G.11 Médias das estimativas Jackknife das variâncias do estimador com aproximação de primeira ordem para o modelo exponencial, tempos de permanência não identicamente distribuídos, $\beta = 1$, covariável $z = 0$. 174

G.12 Médias das estimativas Jackknife das variâncias do estimador com aproximação de primeira ordem para o modelo exponencial, tempos de permanência não identicamente distribuídos, $\beta = 1$, covariável $z = 1$. 174

H.1 Médias da simulação do estimador com aproximação de segunda ordem para o modelo exponencial, tempos de permanência não identicamente distribuídos, $\beta = 0,5$, covariável $z = 0$. 176

H.2 Médias da simulação do estimador com aproximação de segunda ordem para o modelo exponencial, tempos de permanência não identicamente distribuídos, $\beta = 0.5$, covariável $z = 1$. 176

H.3 Médias das estimativas Jackknife das variâncias do estimador com aproximação de segunda ordem para o modelo exponencial, tempos de permanência não identicamente distribuídos, $\beta = 0,5$, covariável $z = 0$. 177

H.4 Médias das estimativas Jackknife das variâncias do estimador com aproximação de segunda ordem para o modelo exponencial, tempos de permanência não identicamente distribuídos, $\beta = 0,5$, covariável $z = 1$. 177

H.5 Médias da simulação do estimador com aproximação de segunda ordem para o modelo exponencial, tempos de permanência não identicamente distribuídos, $\beta = 1$, covariável $z = 0$. 178

H.6 Médias da simulação do estimador com aproximação de segunda ordem para o modelo exponencial, tempos de permanência não identicamente distribuídos, $\beta = 1$, covariável $z = 1$. 178

H.7 Médias das estimativas Jackknife das variâncias do estimador com aproximação de segunda ordem para o modelo exponencial, tempos de permanência não identicamente distribuídos, $\beta = 1$, covariável $z = 0$. 179

H.8 Médias das estimativas Jackknife das variâncias do estimador com aproximação de segunda ordem para o modelo exponencial, tempos de permanência não identicamente distribuídos, $\beta = 1$, covariável $z = 1$. 179

I.1 Médias da simulação do estimador para o modelo semiparamétrico, tempos de permanência não identicamente distribuídos, $\beta = 0,5$, covariável $z = 0$. 181

I.2 Médias da simulação do estimador para o modelo semiparamétrico, tempos de permanência não identicamente distribuídos, $\beta = 0,5$, covariável $z = 1$. 181

I.3 Médias das estimativas Jackknife das variâncias do estimador para o modelo semiparamétrico, tempos de permanência não identicamente distribuídos, $\beta = 0,5$, covariável $z = 0$. 182

I.4 Médias das estimativas Jackknife das variâncias do estimador para o modelo semiparamétrico, tempos de permanência não identicamente distribuídos, $\beta = 0,5$, covariável $z = 1$. 182

I.5 Médias da simulação do estimador para o modelo semiparamétrico, tempos de permanência não identicamente distribuídos, $\beta = 1$, covariável $z = 0$. . . 183

I.6 Médias da simulação do estimador para o modelo semiparamétrico, tempos de permanência não identicamente distribuídos, $\beta = 1$, covariável $z = 1$. . . 183

I.7 Médias das estimativas Jackknife das variâncias do estimador para o modelo semiparamétrico, tempos de permanência não identicamente distribuídos, $\beta = 1$, covariável $z = 0$. 184

I.8 Médias das estimativas Jackknife das variâncias do estimador para o modelo semiparamétrico, tempos de permanência não identicamente distribuídos, $\beta = 1$, covariável $z = 1$. 184

Capítulo 1

Introdução

As análises mais comuns feitas em estudos que envolvem a sobrevivência de pacientes consideram apenas o tempo de vida ou o tempo até a ocorrência de um evento pré-determinado. No entanto, com a melhora dos tratamentos e das drogas, atualmente é comum encontrar casos em que as drogas a serem comparadas apresentam a mesma eficiência quando é considerada apenas a sobrevivência dos pacientes. Existem ainda os casos de doenças crônicas, mas que podem eventualmente causar a morte do indivíduo. Em todos esses casos, o simples tempo de sobrevivência não é uma medida adequada para ser usada como base na escolha de um ou outro tratamento; outros aspectos devem ser levados em consideração. Nesse contexto, tanto o bem estar do paciente quanto as conseqüências sociais da doença vêm ganhado maior importância atualmente, particularmente em estudos clínicos. Esses conceitos estão sendo bastante utilizados em diversas situações (Revicki, 1989), tais como: quando as diferenças entre tratamentos são muito pequenas; quando existem disponíveis diversos tratamentos equivalentes em termos de sobrevivência dos pacientes; quando o tratamento é eficiente para reduzir a mortalidade por causa da doença, mas é extremamente tóxico, aumentando a mortalidade por outras

causas; ou ainda quando o tratamento é muito longo, como acontece com as doenças crônicas. Também são encontrados estudos epidemiológicos em que a qualidade de vida é utilizada para, por exemplo, detectar problemas subjetivos de saúde, que dificilmente são considerados em estudos usuais (Fitzpatrick et al., 1992).

Torna-se evidente, portanto, a necessidade do desenvolvimento de metodologias estatísticas que incorporem a qualidade de vida (relacionada à saúde) na análise. Várias metodologias já foram propostas, mas ainda há necessidade do aprimoramento de algumas técnicas existentes e do desenvolvimento de novas metodologias para situações ainda não consideradas. Este trabalho concentra-se principalmente no estudo do tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida. Mais especificamente, são propostos e estudados estimadores para a esperança do tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida, tendo como base a modelagem dos tempos de permanência nas diversas fases relacionadas ao estado de saúde e à qualidade de vida dos pacientes.

No Capítulo 2, é apresentada a definição do tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida. Seu surgimento e desenvolvimento até o momento são brevemente descritos, bem como alguns dos estimadores já propostos na literatura. Nos Capítulos 3 e 4, o novo estimador para a esperança do tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida é proposto e discutido detalhadamente. Resultados de estudos de simulação são apresentados e discutidos no Capítulo 5 e, por fim, algumas considerações finais são apresentadas no Capítulo 6.

Capítulo 2

Tempo de Sobrevivência e Qualidade de Vida

2.1 Introdução

Em estudos que envolvem sobrevida de pacientes, torna-se importante analisar tanto a sobrevivência dos pacientes quanto a evolução da qualidade de vida nesse período. Além disso, é desejável que se consiga analisar esses dois aspectos simultaneamente.

Existem algumas propostas na literatura para a análise simultânea desses dois aspectos, dentre eles os modelos multi-estado (Andersen e Keiding, 2002) e a modelagem conjunta do tempo de sobrevivência e da qualidade de vida. No entanto, talvez a forma de análise mais usada atualmente seja aquela feita por meio do tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida. Além de ser uma extensão natural do tempo de sobrevivência usual, essa abordagem tem a vantagem de criar uma medida única que engloba tanto a qualidade de vida dos pacientes quanto o tempo de sobrevivência e, além disso,

pode ser facilmente estendida para situações em que não se mede especificamente a qualidade de vida dos pacientes. Assim, é uma medida que potencialmente pode ser estendida para muitos outros problemas em que se tem interesse em incluir na análise características apresentadas pelas observações a cada instante de tempo.

2.2 Qualidade de Vida

O termo *qualidade de vida* pode ser encontrado na literatura desde 1920, mas não recebeu muita atenção até o fim da Segunda Guerra Mundial (Wood-Dauphinee, 1999). Em 1958, a Organização Mundial de Saúde modificou o conceito de saúde, incluindo também o bem estar social, emocional e físico e não considerando apenas a ausência de doenças (Corless et al., 2001). Desde então, o conceito de *qualidade de vida* tem ganhado grande importância, fato que pode ser comprovado, segundo Wood-Dauphinee (1999), observando-se o número de referências relacionadas com esse conceito: entre 1966 e 1974, encontram-se 40 referências; entre 1986 e 1994, existem mais de dez mil.

Apesar da grande quantidade de trabalhos relacionados com a qualidade de vida, não existe na literatura um consenso sobre uma definição desse termo. Verifica-se, no entanto, que geralmente qualidade de vida é vista como um conceito multidimensional que envolve diferentes aspectos, como bem estar social, físico, psicológico, entre outros (Corless et al., 2001) e está muito relacionada com expectativas culturais e individuais, sendo um construto individual (Carr e Higginson, 2001). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), "*qualidade de vida é definida como a percepção do indivíduo sobre sua situação de vida no contexto da cultura e sistema de valores em que está inserido e em relação aos seus objetivos, padrões e interesses*" (OMS - Grupo QOL, 1994).

Apesar de existirem aspectos universais que são considerados na avaliação da qualidade de vida, a importância e relevância dada a cada um desses aspectos pode variar

bastante entre diferentes culturas e, principalmente, entre indivíduos. Além disso, Allison et al. (1997) ainda argumentam que a qualidade de vida é um fenômeno dinâmico, ou seja, o indivíduo altera, com o passar do tempo e com a vivência de novas experiências, o seu próprio conceito de qualidade de vida, mudando a importância dada a cada aspecto considerado, incluindo novos aspectos e excluindo outros.

Existe ainda na literatura o conceito de qualidade de vida relacionada à saúde, conhecida também como HRQL ou HRQOL, sigla derivada da expressão em inglês *Health Related Quality of Life*. Esse conceito é usado em geral quando deseja-se observar o impacto de alguma doença ou tratamento na qualidade de vida do indivíduo (Wood-Dauphinee, 1999) e envolve aspectos relacionados a sintomas de doenças ou efeitos colaterais de tratamento, como dor, apetite, sonolência, etc., e também saúde mental, estados psicológico e físico e percepção geral do estado de saúde. Para Carr et al. (2001), este conceito está intimamente ligado à diferença entre a expectativa e a experiência do estado de saúde do indivíduo. Dessa forma, como a experiência muda com o tempo e a expectativa é formada com base em experiências anteriores, é evidente que esse conceito também é um fenômeno dinâmico.

Tendo em vista a complexidade relacionada tanto à qualidade de vida quanto à qualidade de vida relacionada à saúde, a mensuração da qualidade de vida é um desafio. Existem diversos instrumentos desenvolvidos para a mensuração tanto da qualidade de vida quanto da HRQOL e a cada dia surgem novas propostas. Basicamente, existem os instrumentos específicos para cada doença, isto é, desenvolvidos para uma doença apenas ou para um número reduzido de doenças próximas, e os instrumentos genéricos, criados com o intuito de serem utilizados em um grande número de problemas (Fitzpatrick et al., 1992). Existe uma vasta literatura sobre instrumentos de mensuração de qualidade de vida e esse é, sem dúvida, um tema de extrema importância que não deve ser ignorado; no entanto, não é objetivo deste trabalho discutir os métodos de mensuração da qualidade

de vida (relacionada à saúde). É importante ressaltar, contudo, que os problemas relacionados à mensuração da qualidade de vida não podem ser relevados e a utilização de um instrumento ruim ou inadequado pode prejudicar ou até mesmo invalidar todo um estudo. Além disso, a interpretação dos resultados deve ser feita com cuidado redobrado, levando-se em consideração o instrumento de mensuração utilizado, os aspectos da qualidade de vida considerados e, principalmente, as limitações de tal instrumento.

2.3 Tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida

Será considerado que existe um instrumento adequado para a mensuração da qualidade de vida, que consegue captar de forma adequada os aspectos relevantes para o estudo em questão. A idéia intuitiva do tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida é bastante simples. Considera-se que existe um número finito de estados de saúde e, em cada instante de tempo, os pacientes se encontram em um desses estados. A cada estado de saúde é associado um coeficiente que deve refletir a qualidade de vida dos pacientes que nele se encontram. Esse coeficiente deve ser um número no intervalo $[0, 1]$, sendo que 1 representa a saúde perfeita, com a melhor qualidade de vida possível, e zero representa o pior estado possível (morte). Valores do coeficiente próximos de um indicam estados de saúde bons, com boa qualidade de vida, e valores do coeficiente próximos de zero indicam péssima qualidade de vida.

É importante ressaltar que a definição dos estados de saúde dos pacientes, bem como a atribuição do coeficiente a cada estado de saúde, não são tarefas triviais, mas são extremamente importantes, pois influenciam diretamente os resultados da análise. Em geral, são decisões tomadas conjuntamente com o pesquisador da área, com o auxílio dos

instrumentos (questionários, formulários, etc.) utilizados para a mensuração da qualidade de vida. É evidente que a quantificação de conceitos subjetivos e relacionados com valores humanos, como é o caso da qualidade de vida, não é capaz de refletir plenamente o significado do conceito envolvido ou, nesse caso específico, a experiência vivida pelo paciente, havendo perda de informação. No entanto, mesmo com essa limitação, a idéia é encontrar e desenvolver metodologias que incorporem ao máximo as informações associadas às condições de vida experimentadas pelos pacientes.

Uma vez definidos os estados de saúde e os seus respectivos coeficientes, a idéia do tempo ajustado pela qualidade de vida é obter a soma dos tempos gastos em cada estado de saúde ponderada pelos coeficientes correspondentes, ou seja,

$$U = \sum q_j S_j,$$

em que $q_1, \ldots, q_k$ são os coeficientes associados aos estados de saúde e S_j é o tempo de permanência no respectivo estado.

Vale destacar que, se existirem apenas dois estados de saúde, um correspondendo ao estado de perfeita saúde e o outro correspondendo à morte, com coeficientes iguais a um e zero, respectivamente, então o tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida se reduz ao tempo de vida usual.

Mais formalmente, supõe-se que há n indivíduos em estudo e considera-se que a história de saúde do i-ésimo indivíduo é descrita por um processo $\{V_i(t), t \geq 0\}$, em que $V_i(t)$ assume um dos $k+1$ valores do espaço de estados $\Gamma = \{0, 1, \ldots, k\}$ correspondente aos diferentes estados de saúde. Assume-se que os estados $1, 2, \ldots, k$ são transitórios e o estado 0 é absorvente, ou seja, $V_i(t) = 0$ implica $V_i(s) = 0\ \forall t \geq s$. O tempo de vida do i-ésimo indivíduo é dado por $T_i = \inf\{t : V_i(t) = 0\}$. Define-se também a função Q que associa a cada estado de saúde o seu respectivo coeficiente. Por conveniência, associa-se o coeficiente zero ao estado correspondente à morte, ou seja, $Q(0) = 0$. Com base nessa

notação, o tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida fica dado por

$$U_i = \int_0^{T_i} Q\{V_i(t)\}dt. \tag{2.1}$$

Note que essa definição é um pouco mais geral do que a idéia intuitiva apresentada inicialmente e permite considerar, por exemplo, que a função $Q\{\cdot\}$ seja uma função do estado de saúde do paciente contínua no tempo. Observe que o tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida é a área da curva da qualidade de vida em função do tempo.

2.3.1 Censuras

Como é comum em dados em análise de sobrevivência, muitas vezes os dados são censurados. Quando se trabalha com o tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida, a existência da censura representa um problema adicional.

Considere um esquema de censura bem simples, como censura tipo I à direita. Apenas para ilustrar, considere três pacientes, A, B e C, todos três censurados no mesmo instante de tempo t_C. Suponha ainda que o paciente A apresentou durante todo o tempo observado um estado de saúde muito ruim, sendo associado a ele um coeficiente $q_A = 1/10$. O paciente B, por sua vez, apresentou um estado de saúde intermediário, com coeficiente $q_B = 1/2$, durante todo o período de observação e o paciente C apresentou um estado de saúde perfeita, com coeficiente $q_C = 1$. A Figura 2.1 apresenta um desenho esquemático da situação descrita.

Calculando o tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida para cada um dos pacientes, temos que $U_A = t_C/10$, $U_B = t_C/2$ e $U_C = t_C$. A Figura 2.2 apresenta o tempo de sobrevivência ajustado para as observações censuradas.

É importante verificar nesse desenho esquemático que o tempo de censura associado

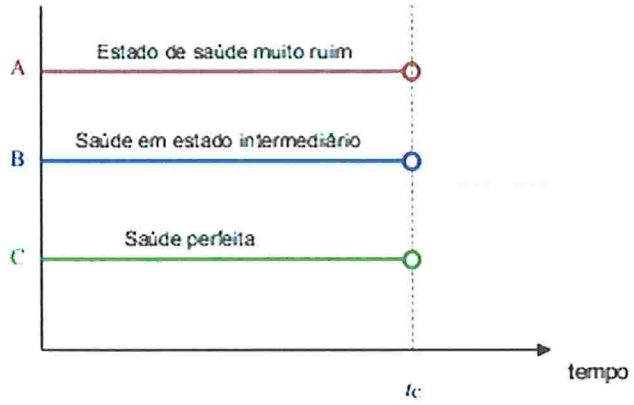

Figura 2.1: Observações censuradas à direita

ao tempo de sobrevivência ajustado é menor para o paciente com baixa qualidade de vida. Isso é uma característica sempre observada: pacientes com baixa qualidade de vida "acumulam" o tempo de sobrevivência ajustado mais lentamente e, devido a isso, tendem a apresentar tempos de censura menores na escala do tempo de sobrevivência ajustado. Assim, conforme verificado por Glasziou et al. (1990), tempos de censura pequenos podem estar relacionados com baixa qualidade de vida e a censura passa a apresentar um padrão informativo.

Sendo assim, as técnicas desenvolvidas para estimar quantidades de interesse do tempo de sobrevivência usual não podem ser aplicadas diretamente para o caso do tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida, pois podem levar a estimadores inconsistentes. Dessa forma, é preciso desenvolver (ou adaptar) técnicas para estimar quantidades de interesse (tempo médio, função de sobrevivência, etc.) para o tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida.

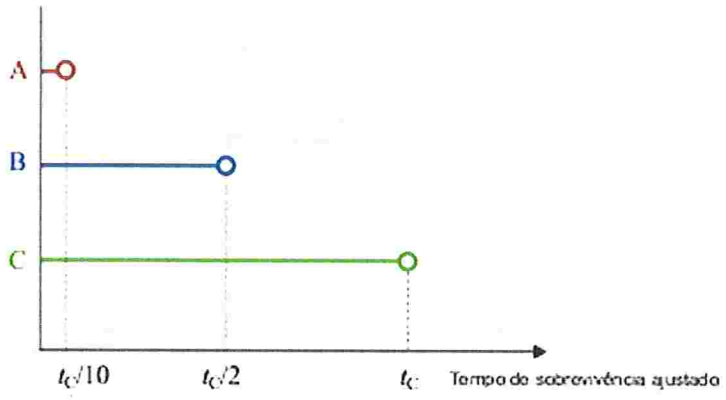

Figura 2.2: Tempo de sobrevivência ajustado para observações censuradas à direita

2.4 Histórico do tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida

Gelber e Goldhrisch (1986) introduziram a idéia de usar como variável resposta apenas o tempo em que os pacientes estavam vivos e livres da doença e de efeitos tóxicos de tratamentos. Esse método ficou conhecido como método TWiST, sigla derivada da expressão inglesa *Time Without Symptoms of disease and Toxicity of treatment.* A generalização desse método, proposta inicialmente por Goldhrisch et al. (1989), permite a inclusão do tempo gasto nos períodos de sintomas da doença e de toxidade do tratamento pelos pacientes na análise e ficou conhecida como método Q-TWiST (da expressão *Quality-adjusted Time Without Symptoms of disease and Toxicity of treatment*). Segundo Gelber et al. (1995), o método foi construído com base em duas suposições principais:

- O coeficiente associado a cada estado de saúde é independente do instante em que o paciente entra no estado;
- O tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida é diretamente proporcio-

nal ao tempo gasto naquele estado de saúde.

Em linhas gerais, o método pode ser sumarizado em três passos simples:

1. Primeiramente, definem-se os aspectos relacionados à qualidade de vida a serem considerados e os estados de saúde, que devem ser progressivos. Apesar de progressivos, é permitido que estados não sejam visitados (tempo de permanência igual a zero). Os coeficientes associados a cada estado de saúde também devem ser estabelecidos.

2. Para cada paciente, calcula-se o tempo da origem (aleatorização ou início do tratamento) até a primeira transição de estado, a segunda, terceira e assim sucessivamente. Em seguida, constróem-se as curvas de sobrevivência para cada estado de saúde por tratamento, utilizando-se o método de Kaplan-Meier. As áreas entre as curvas, restritas até um determinado instante de tempo, são estimativas da média restrita do tempo de permanência em cada estado de saúde. Variâncias e covariâncias são obtidas geralmente por meio de métodos de reamostragem, como *bootstrap*.

3. Comparam-se, então, os tratamentos em termos do tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida. Para cada tratamento, o tempo de sobrevivência ajustado médio é dado por $\mathrm{E}(U) = \sum q_j \mathrm{E}(S_j)$, em que $\mathrm{E}(S_j)$ são as médias restritas, calculadas no passo anterior. Com isso, a diferença entre tratamentos pode ser facilmente obtida e erros padrões são encontrados utilizando-se o método *bootstrap*, por exemplo.

A inclusão de covariáveis e fatores prognósticos no método Q-TWiST foi considerada para modelos acelerados de tempo de sobrevivência por Cole et al. (1994) e com a utilização do modelo semiparamétrico de Cox (Cole et al., 1993). A abordagem semiparamétrica é simples, apenas substituindo-se o método de Kaplan Meier no passo 2 descrito

anteriormente por uma estimativa da função de sobrevivência obtida com base no modelo semiparamétrico de Cox. Nesse caso, o tratamento pode ser incluído como covariável ou como estrato (se a suposição de proporcionalidade das taxas de falha não é verificada) e o tempo médio de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida é obtido para valores fixados do vetor de covariáveis.

Uma abordagem diferente é utilizada por Huang e Louis (1999) para a estimação do tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida. Eles adotam a definição de tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida apresentada na seção anterior e não fazem a restrição de que os estados tenham que ser progressivos. Além disso, cada estado pode ser visitado mais de uma vez. Reescrevendo a esperança do tempo de sobrevivência ajustado de duas maneiras diferentes, dois novos estimadores são propostos, sendo que ambos podem ser escritos como função de estimadores de Nelson-Aalen e suas propriedades assintóticas são obtidas com base na teoria de processos de contagem e martingais.

Zhao e Tsiatis (2000) também trabalham com a estimação do tempo médio de sobrevivência ajustado sem a restrição de que os estados devem ser progressivos. Uma classe de estimadores que é assintoticamente equivalente a estimadores assintoticamente normais é derivada com base na teoria de funções de influência (Robins et al., 1994). Chen e Sen (2001) derivam um estimador para o tempo de sobrevivência ajustado em um contexto um pouco diferente, isto é, em uma situação em que não se sabe exatamente os instantes em que os pacientes mudam de estado de saúde, pois as observações de cada paciente são feitas periodicamente, em instantes de tempo pré-fixados.

A estimação da função de sobrevivência do tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida $S_U = P(U > x), x \geq 0$ foi considerada por Zhao e Tsiatis (1997). Assumindo censura independente do tempo de sobrevivência usual, equações de estimação ponderadas são usadas para estimar S_U e a consistência e normalidade assintóticas são

provadas com base na teoria de processos de contagem e martingais. Posteriormente, usando a mesma abordagem, uma pequena modificação deste estimador é proposta por Zhao e Tsiatis (1999), que resulta em um estimador mais eficiente.

A comparação de curvas de sobrevivência do tempo de sobrevivência ajustado também foi abordada por Zhao e Tsiatis (2001) para o caso de dois tratamentos e com dados sujeitos à censura à direita. O estimador proposto é uma generalização do teste de log-rank, pois pode ser demonstrado que, quando existem apenas dois estados de saúde com coeficientes 1 e zero, o teste proposto é exatamente o teste de log-rank. Apesar de discutirem a extensão para o caso de mais de dois grupos, as propriedades assintóticas não foram trabalhadas.

2.5 Alguns estimadores já existentes para a esperança do tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida

Nesta seção, são apresentados mais detalhadamente alguns estimadores já propostos na literatura para a esperança do tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade.

2.5.1 Estimação com Observações Periódicas

Chen e Sen (2001) trabalham com a situação em que não se sabe exatamente os instantes em que os pacientes mudam de estado de saúde, pois as observações de cada paciente são feitas periodicamente. Por exemplo, se as observações são feitas semanalmente, sabe-se que num determinado dia o estado de saúde do paciente era bom e depois de uma semana era ruim, mas o dia exato em que tal mudança ocorreu é desconhecido. O desenvolvimento

feito pelos autores para a derivação do estimador está descrito a seguir.

A idéia é particionar o eixo do tempo, baseando-se nos instantes em que cada paciente foi avaliado. Sejam $t_{i,0}, \ldots, t_{i,m_i}$ os tempos em que o i-ésimo paciente foi submetido a uma avaliação de seu estado de saúde e $V_i(t_{i,0}), V_i(t_{i,1}), \ldots, V_i(t_{i,m_i})$ a seqüência dos estados de saúde observada para esse paciente. Considere a partição do eixo do tempo $0 = t_0 \leq t_1 \leq \ldots \leq t_m < \infty$ tal que:

1. $\{t_{i,0}, t_{i,1}, \ldots, t_{i,m_i}\} \subseteq \{t_0, t_1, \ldots, t_m\}$ para todo i;
2. $\bigcup_{1 \leq i \leq n} \{t_{i,0}, t_{i,1}, \ldots, t_{i,m_i}\} = \{t_0, t_1, \ldots, t_m\}$.

Assume-se que pacientes com o mesmo estado de saúde no mesmo intervalo de tempo $[t_{s-1}, t_s)$ apresentam a mesma qualidade de vida nesse período, ou seja, $Q\{V_i(t)\} = q_{js}$ se $V_i(t) = j$ e $t \in [t_{s-1}, t_s)$. Utilizando-se essa suposição e considerando a partição do eixo do tempo descrita, pode-se escrever o tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida para o i-ésimo paciente na forma

$$\begin{aligned} U_i &= \int_0^{T_i} Q\{V_i(t)\}dt \\ &= \sum_{s=1}^{m} \int_{t_{s-1}}^{t_s} Q\{V_i(t)\}dt \\ &= \sum_{s=1}^{m} \sum_{j=1}^{k} q_{js} l_{ijs}, \end{aligned}$$

em que l_{ijs} é o tempo de permanência do indivíduo i no estado de saúde j observado durante o intervalo de tempo $[t_{s-1}, t_s)$ e T_i é o tempo de sobrevivência usual. Com isso, tem-se que o tempo médio de sobrevivência ajustado fica dado por

$$\mu_{QAS} = \sum_{s=1}^{m} \sum_{j=1}^{k} q_{js} l_{js}.$$

em que l_{js} é o tempo médio de permanência de um indivíduo no estado de saúde j dentro do intervalo de tempo $[t_{s-1}, t_s)$. Como o tempo médio de permanência l_{js} envolve tanto o tempo de sobrevivência usual quanto o estado de saúde, é razoável supor que

$$l_{js} = w_{js} \times \mathrm{E}(L_s),$$

em que L_s é uma variável aleatória que representa o tempo de vida dentro do intervalo $[t_{s-1}, t_s)$ e w_{js} é um peso associado à chance de que o paciente fique no estado j nesse intervalo de tempo. Denotando por $S(t)$ a função de sobrevivência, tem-se

$$l_{js} = w_{js} \times \int_{t_{s-1}}^{t_s} S(t)dt = w_{js} g_s(S).$$

Matricialmente, o tempo médio de sobrevivência ajustado é dado por

$$\mu_{QAS} = \mathbf{q}'\mathbf{W}\mathbf{H}\mathbf{G}(S),$$

em que $\mathbf{q} = (q_{is})_{mk\times 1}$ é um vetor formado pelos coeficientes associados a cada estado de saúde, $\mathbf{G}(S) = (g_1(S), \ldots, g_m(S))'$, $\mathbf{W} = \mathrm{diag}(w_{11}, \ldots, w_{1m}, \ldots, w_{k1}, \ldots, w_{km})$ e $\mathbf{H} = \mathbf{I}_{m\times m} \otimes \mathbf{J}_{k\times 1}$, com $\otimes$ representando o produto de Kronecker. É claro que, para estimar μ_{QAS}, é preciso estimar as quantidades $\mathbf{W}$ e $\mathbf{G}(S)$.

A estimação de $\mathbf{G}(S)$ não é complicada: quando os dados estão sujeitos à censura, pode-se utilizar o estimador de Kaplan Meier para $S(t)$. Já foi demonstrado (Andersen et al., 1993) que, sob certas condições, $\{\hat{S}(t), t \geq 0\}$ satisfaz

$$\sqrt{n}\left[\hat{S}_n(\cdot) - S(\cdot)\right] \Rightarrow -S(\cdot)\cdot U(\cdot),$$

em que $\{U(t), t \geq 0\}$ é um martingal Gaussiano com $U(0) = 0$ e $\mathrm{cov}[U(t'), U(t'')] = \sigma^2(t' \wedge t'')$ e $\Rightarrow$ denota convergência do processo (convergência fraca). A variância $\sigma^2(t' \wedge t'')$ pode ser consistentemente estimada por

$$\hat{\sigma}^2(t_{s_1} \wedge t_{s_2}) = \int_0^{t_{s_1} \wedge t_{s_2}} J(s)[Y(s)]^{-2} dN(s),$$

em que $Y(s)$ é o número de pacientes em risco no instante imediatamente anterior a s, $N(s)$ é o número de falhas observadas até s e $J(s)$ é uma função indicadora igual a 1 se $Y(s) > 0$ e zero caso contrário.

Com isso, pode-se demonstrar que, dados $t_0, t_1, \ldots, t_m$, $n^{1/2}[\mathbf{G}(\hat{S}) - \mathbf{G}(S)]$ é assintoticamente normal, com vetor de médias $\mathbf{0}$ e matriz de covariância Ψ formada por elementos dados por

$$\psi_{s_1,s_2} = (t_{s_1+1} - t_{s_1}) \times (t_{s_2+1} - t_{s_2}) \times S(t_{s_1}) \times S(t_{s_2}) \times \sigma^2(t_{s_1} \wedge t_{s_2}).$$

Para estimar $\mathbf{W}$, supõe-se que a história de saúde de cada paciente $\{X(t)\}$ é um processo Markoviano com $(k+1)$ estados. Denote por $p_{hj}(t_{s-1}, t_s)$ a probabilidade de um indivíduo com estado de saúde h no tempo t_{s-1} estar no estado j no instante t_s. A matriz de transição para o intervalo $[t_{s-1}, t_s)$ pode ser escrita na forma

$$\mathbf{P}(\boldsymbol{\theta}_s) = \begin{pmatrix} 1 & 0 & \cdots & 0 \\ \theta_{10s} & \theta_{11s} & \cdots & \theta_{1ks} \\ \theta_{20s} & \theta_{21s} & \cdots & \theta_{2ks} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \theta_{k0s} & \theta_{k1s} & \cdots & \theta_{kks} \end{pmatrix},$$

em que $\theta_{hjs} = p_{hj}(t_{s-1}, t_s)$ para $h \neq j$ e $\theta_{jjs} = 1 - \sum_{j \neq h}^{k} p_{hj}(t_{s-1}, t_s)$. Utilizando-se os pesos w_{js} dados por

$$w_{js} = \frac{\sum_{h=1}^{k} \theta_{hjs}}{\sum_{l=1}^{k} \sum_{h=1}^{k} \theta_{hls}},$$

para $j = 1, \ldots, k$, é necessário estimar o vetor de parâmetros $\boldsymbol{\theta}$ formado pelos componentes da matriz $\mathbf{P}(\boldsymbol{\theta}_s)$. A estimação é feita por máxima verossimilhança e, segundo os autores, as estimativas podem ser obtidas pelo método scoring de Fisher. Para construir a verossimilhança, a idéia é utilizar as equações de Chapman-Kolmogorov. Denotando por $[\mathbf{P}(\boldsymbol{\theta}_s)]_{ij} = \theta_{ijs}$ o elemento (i, j) da matriz $\mathbf{P}(\boldsymbol{\theta}_s)$, cada probabilidade de transição

$p_{ij}(t_{h,r-1}, t_{h,r})$ pode ser escrita na forma

$$p_{ij}(t_{h,r-1}, t_{h,r}) = \left[\prod_{s=1}^{m} \mathbf{P}(\boldsymbol{\theta}_s)^{\Delta_{h,r}(s)}\right],$$

em que

$$\Delta_{h,r}(s) = \begin{cases} 1 & \text{se } [t_{s-1}, t_s) \subset [t_{h,r-1}, t_{h,r}) \\ 0 & \text{caso contrário} \end{cases}$$

e utiliza-se a convenção de que uma matriz elevada à potência zero é igual à matriz identidade. Pela definição de m, tem-se que $m_h \leq m$ para todo h. Defina, então, para $h = 1, \ldots, n$, os vetores aleatórios $\mathbf{y}_h = (y_{h_r ij})$ de dimensão $mk(k+1) \times 1$ tal que

$$y_{h_r ij}(s) = \begin{cases} 1 & \text{se obs. } h \text{ está em } j \text{ em } t_{h,r} \text{ e em } i \text{ em } t_{h,r-1} \\ 0 & \text{caso contrário.} \end{cases}$$

Com isso, a verossimilhança pode ser expressa como

$$L(\boldsymbol{\theta}) = \prod_{h=1}^{n} \prod_{r=1}^{m} \prod_{i,j} \left[\mathbf{P}(\boldsymbol{\theta}_s)^{\Delta_{h,r}(s)}\right]_{ij}^{y_{h_r ij}(s)}.$$

Sob certas condições de regularidade, Chen e Sen (2001) mostram que $\hat{\boldsymbol{\theta}}$ é fortemente consistente e $w_{js}(\hat{\boldsymbol{\theta}})$ é também consistente para estimar $w_{js}(\boldsymbol{\theta})$. Assim, o tempo esperado de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida pode ser estimado por

$$\hat{\mu}_{QAS}(\hat{\boldsymbol{\theta}}, \hat{S}) = \mathbf{q}'\mathbf{W}(\hat{\boldsymbol{\theta}})\mathbf{H}\mathbf{G}(\hat{S}).$$

Utilizando-se os resultados sobre a distribuição assintótica de $\mathbf{G}(\hat{S})$ e sobre a consistência do estimador de máxima verossimilhança de $\mathbf{W}(\hat{\boldsymbol{\theta}})$, pode-se aplicar o teorema de Slutsky diretamente e concluir que

$$\sqrt{n}\left[\hat{\mu}_{QAS}(\hat{\boldsymbol{\theta}}, \hat{S}) - \mu_{QAS}(\boldsymbol{\theta}, S)\right] \xrightarrow{\mathcal{D}} N(0, \zeta^2).$$

com

$$\zeta^2 = \left[\mathbf{q}^T\mathbf{W}(\boldsymbol{\theta})\mathbf{H}\right]\Psi\left[\mathbf{q}^T\mathbf{W}(\boldsymbol{\theta})\mathbf{H}\right]^T,$$

que pode ser estimado substituindo-se os parâmetros desconhecidos por seus respectivos estimadores.

2.5.2 Estimador de Huang e Louis

Huang e Louis (1999) apresentam dois outros estimadores para o tempo médio de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida. Eles propõem os estimadores para um número arbitrário de estados de saúde, sendo que cada estado pode ser visitado várias vezes, mas não consideram a inclusão de covariáveis. Os estimadores também são obtidos reescrevendo-se o tempo esperado de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida de maneiras diferentes e, com base na expressão obtida, dois outros estimadores são propostos.

Para reescrever o tempo esperado de sobrevivência ajustado, é preciso introduzir a noção de *mode*, que identifica a visita específica aos estados transitórios. Denote por Θ o espaço formado por todos os *modes*, ou seja, o conjunto de todos os eventos k que indicam o estado de saúde e o número de vezes que tal estado foi visitado anteriormente. Por exemplo, k pode representar a quinta visita ao terceiro estado de saúde pertencente ao conjunto de estados Γ. Quando um *mode* não é visitado por um paciente, considera-se que ele foi visitado no instante da morte do paciente, com um tempo de permanência no *mode* igual a zero. Dessa forma, todos os *modes* são visitados exatamente uma vez por cada paciente. A cada *mode* pertencente a Θ associam-se dois eventos: a entrada, denotada por I, e a saída, denotada por O. É preciso ainda definir $\Upsilon = \{I, O\} \times \Theta$ e $\Upsilon_D = \Upsilon \cup \{D\}$, em que $\{D\}$ representa o evento morte. Denota-se por X_k^0 o tempo até o evento k, $k \in \Upsilon_D$, e por $G_k(t) = \mathrm{P}(X_k^0 > t)$ a função de sobrevivência associada.

Denotando por q_j a qualidade de vida associada ao *mode* j, $j \in \Theta$, e usando o resultado $\mathrm{E}(X_k^0) = \int_0^\infty G_k(t)dt$, pode-se escrever o tempo esperado de sobrevivência ajustado como

$$\mu = \sum_{j\in\Theta} q_j \mathrm{E}(X_{Oj}^0 - X_{Ij}^0) = \sum_{k\in\Upsilon} \dot{q}_k \int_{[0,\infty)} G_k(t)dt,$$

com

$$\dot{q}_k = \begin{cases} -q_j, & k = Ij \\ q_j, & k = Oj \end{cases}, k \in \Upsilon, j \in \Theta.$$

Denote por $\Lambda_k(t)$ a função de taxa de falha acumulada associada ao evento k e por $\boldsymbol{\pi}$ a integral produto. Para x contínuo, tem-se que $\boldsymbol{\pi}(1 + dx) = \exp(x)$ e, portanto, pode-se escrever

$$G_k(t) = \exp\{-\Lambda_k(t)\} = \underset{[0,t]}{\boldsymbol{\pi}} \left(1 - \Lambda_k(ds)\right).$$

Dessa forma,

$$\mu = \sum_{k\in\Upsilon} \dot{q}_k \int_{[0,\infty)} G_k(t)dt = \sum_{k\in\Upsilon} \dot{q}_k \int_{[0,\infty)} \underset{[0,t]}{\boldsymbol{\pi}} \left(1 - \Lambda_k(ds)\right) dt.$$

Quando os dados estão sujeitos à censuras, em geral não é possível estimar a média acima, mas pode-se estimar o tempo médio restrito a um limite L. Assim, os autores propõem estimadores para

$$\mu_L = \sum_{k\in\Upsilon} \dot{q}_k \int_{[0,L]} G_k(t)dt = \sum_{k\in\Upsilon} \dot{q}_k \int_{[0,L]} \underset{[0,t]}{\boldsymbol{\pi}} \left(1 - \Lambda_k(ds)\right) dt.$$

Para dados censurados, observa-se as variáveis $X_k = \min(X_k^0, C)$ e $\Delta_k = I(X_k^0 \leq C)$, $k \in \Upsilon_D$. Os dados são formados por vetores aleatórios independentes e identicamente distribuídos $\{X_{ki}, \Delta_{ki} : k \in \Upsilon_D\}, i = 1, \ldots, n$. Supõe-se ainda que a censura é independente dos tempos de falhas X_k^0 e, além disso, a função de sobrevivência da censura, denotada por $G^c(t)$, não apresenta pontos de descontinuidade em comum com as funções marginais de sobrevivência $\{G_k(t) : k \in \Upsilon_D\}$.

A idéia do primeiro estimador proposto pelos autores é simples: basta substituir $G_k(t)$ pelo correspondente estimador de Kaplan-Meier ou, equivalentemente, substituir $\Lambda_k(\cdot)$ pelo estimador de Nelson-Aalen. Assim,

$$\hat{\mu}_L^{(1)} = \sum_{k\in\Upsilon} \dot{q}_k \int_{[0,L]} \hat{G}_k(t)dt = \sum_{k\in\Upsilon} \dot{q}_k \int_{[0,L]} \prod_{[0,t]} \left(1 - \hat{\Lambda}_k(ds)\right) dt,$$

em que $\hat{G}_k(t)$ é o estimador de Kaplan Meier de $G_k(t)$ e $\hat{\Lambda}_k(t)$ é o estimador de Nelson-Aalen de $\Lambda_k(t)$.

Para motivar o segundo estimador proposto, os autores escrevem o tempo esperado de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida na forma

$$\mu_L = \mathrm{E}\left[\int_{[0,L]} Q^0\{V(t)\}dt\right] = \int_{[0,L]} \mathrm{E}\left[Q^0\{V(t)\}\right] dt,$$

em que $Q^0\{V(t)\}$ é o processo de qualidade de vida, similar ao definido na Seção 2.3. Associando o coeficiente zero ao estado censurado, tem-se que o processo observado é dado por $Q\{V(t)\} = Q^0\{V(t)\}I(C > t)$. Sob a suposição de censura independente, tem-se que

$$\mathrm{E}\left(Q\{V(t)\}\right) = \mathrm{E}\left(Q^0\{V(t)\}\right)\mathrm{E}\left(I(C > t)\right) = \mathrm{E}\left(Q^0\{V(t)\}\right)\mathrm{P}(C > t)$$

e, portanto,

$$\mathrm{E}\left(Q^0\{V(t)\}\right) = \frac{\mathrm{E}\left(Q\{V(t)\}\right)}{G^c(t)},$$

$t < \tau_c$, em que $\tau_c = \sup\{t : G^c(t) > 0\}$. Com isso, pode-se escrever

$$\mu_L = \int_{[0,L]} \frac{\mathrm{E}\left(Q\{V(t)\}\right)}{G^c(t)} dt. \tag{2.2}$$

A idéia nesta abordagem é substituir $G^c(t)$ pelo seu estimador de Kaplan-Meier e $\mathrm{E}\left(Q\{V(t)\}\right)$ por um estimador $\bar{Q}(t)$ dado por

$$\begin{aligned} \bar{Q}(t) &= \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}\sum_{k\in\Upsilon} \dot{q}_k \left(\frac{\sharp(X_{ki} > t)}{n}\right) \\ &= \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}\sum_{k\in\Upsilon} \dot{q}_k \hat{S}_k^*(t), \end{aligned}$$

em que $\hat{S}_k^*(t)$ é o estimador empírico de $S_k^*(t) = \mathrm{P}(X_k > t)$. Usando o resultado $\hat{S}_k^*(t) = \hat{G}_k^c(t)\hat{G}_k(t)$, tem-se que o segundo estimador proposto fica dado por

$$\begin{aligned} \mu_L^{(2)} &= \sum_{k\in\Upsilon} \dot{q}_k \int_{[0,L]} \frac{\hat{G}_k^c(t)\hat{G}_k(t)}{\hat{G}_D(t)} dt \\ &= \sum_{k\in\Upsilon} \dot{q}_k \int_{[0,L]} \frac{\boldsymbol{\pi}_{[0,t]}\left(1-\hat{\Lambda}_k(ds)\right)\boldsymbol{\pi}_{[0,t]}\left(1-\hat{\Lambda}_k^c(ds)\right)}{\boldsymbol{\pi}_{[0,t]}\left(1-\hat{\Lambda}_D^c(ds)\right)} dt. \end{aligned} \tag{2.3}$$

As propriedades assintóticas desses estimadores são obtidas por Huang e Louis (1999) utilizando processos de contagem, martingais e a versão do método delta para funcionais. Pode-se mostrar que ambos estimadores são fortemente consistentes e apresentam distribuição assintótica normal.

2.5.3 Estimador de Zhao e Tsiatis

Zhao e Tsiatis (2000) trabalham no mesmo contexto de Huang e Louis (1999) e derivam uma classe de estimadores utilizando a teoria de funções de influência. Serão apresentadas aqui apenas as idéias básicas da derivação dos estimadores. Maiores detalhes podem ser encontrados no próprio artigo.

Como não se tem informação sobre o tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida a partir de um certo instante de tempo, é necessário restringir o tempo para o qual será feita a inferência. Em geral, utiliza-se um limite L para o qual se tenha ainda um número razoável de observações e o tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida restrito fica dado por

$$U_i = \int_0^{T_i^*} Q\{V_i(t)\}dt, \tag{2.4}$$

em que $T_i^* = \min(T_i, L)$. Para simplificar a notação, será utilizado T_i para denotar T_i^* no restante desta Seção.

Usualmente, as seguintes quantidades são observadas: $\{Z_i = \min(T_i, C_i), \Delta_i = I(T_i \leq C_i), V_i(u), 0 \leq u \leq Z_i, i = 1, \ldots, n\}$. Zhao e Tsiatis (2000) observam que

$$\begin{aligned}
\mathrm{E}\left[\frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}\frac{\Delta_i U_i}{K(T_i)}\right] &= \mathrm{E}\left[\frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}\mathrm{E}\left(\frac{\Delta_i U_i}{K(T_i)}|T_i, V_i\right)\right] \\
&= \mathrm{E}\left[\frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}\frac{U_i}{K(T_i)}\mathrm{E}\left(I(T_i \leq C_i)|T_i, V_i\right)\right] \\
&= \mathrm{E}\left[\frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}\frac{U_i}{K(T_i)}\mathrm{P}\left(C_i \geq T_i|T_i, V_i\right)\right] \\
&= \mathrm{E}\left[\frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}\frac{U_i}{K(T_i)}K(T_i)\right] = \mathrm{E}\left[\frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}U_i\right] = \mu,
\end{aligned}$$

em que $K(u) = P(C \geq u)$ é a função de sobrevivência da censura. Com base nessa igualdade, os autores propõem um estimador simples para a média μ do tempo de sobrevivência ajustado, dado por

$$\hat{\mu}_{WT} = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}\frac{\Delta_i U_i}{\hat{K}(T_i)}, \tag{2.5}$$

em que $\hat{K}(T_i)$ é o estimador de Kaplan-Meier da função de sobrevivência associada a censura, ou seja,

$$\hat{K}(t) = \prod_{u \leq t}\left[1 - \frac{dN^c(u)}{Y(u)}\right],$$

com $N^c(u) = \sum I(Z_i \leq u, \Delta_i = 0)$ e $Y(u) = \sum I(Z_i \geq u)$.

Este estimador simples é utilizado para definir uma classe de estimadores mais eficientes, baseados na teoria de funções de influência e na representação geral do teorema para processos com dados faltantes (Robins et al., 1994). Essa classe de estimadores apresenta a seguinte forma:

$$\hat{\mu}_{imp} = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}\frac{\Delta_i U_i}{\hat{K}(T_i)} + \frac{1}{n}\hat{D}\sum_{i=1}^{n}\int_0^{\infty}\frac{dN_i^c(u)}{\hat{K}(u)}\left(e\left[V_i^H(u)\right] - \hat{\bar{e}}(u)\right),$$

em que

$$\hat{D} = \frac{\int_0^\infty \sum_{i=1}^n \frac{\Delta_i U_i}{\hat{K}(T_i)} \left(e\left[V_i^H(u)\right] - \hat{\bar{e}}(u)\right) I(T_i \geq u) \frac{dN^c(u)}{Y(u)\hat{K}(u)}}{\int_0^\infty \sum_{i=1}^n \left(e\left[V_i^H\right] - \hat{\bar{e}}(u)\right)^2 Y_i(u) \frac{dN^c(u)}{Y(u)\hat{K}(u)^2}},$$

sendo $V_i^H(t) = \{V_i(u) : u \leq t\}$ a história de saúde do paciente até o instante t, $N_i^c(u) = I(Z_i \leq u, \Delta_i = 0)$, $Y_i = I(Z_i \geq u)$, $\left\{e\left[V_i^H(u)\right]\right\}$ é qualquer funcional da história de saúde $V_i^H(u)$ e

$$\hat{\bar{e}}(u) = \frac{\sum_{i=1}^n e\left[V_i^H(u)\right] Y_i(u)}{Y(u)}.$$

Pode-se verificar que essa nova classe de estimadores é derivada do estimador simples proposto inicialmente corrigido por uma quantidade que melhora sua eficiência. Qualquer funcional $e\left[V_i^H(u)\right]$ leva a um estimador mais eficiente do que o estimador $\hat{\mu}_{WT}$ dado em (2.5). Os autores sugerem usar um funcional simples, que resulta em um estimador bastante eficiente, mesmo não sendo o de maior eficiência, dado pelo tempo de sobrevivência ajustado acumulado até o instante u:

$$e\left[V_i^H(u)\right] = \int_0^u Q(V_i(t))dt.$$

A variância desses estimadores pode ser calculada utilizando-se a notação de processos de contagem e o teorema limite central para martingais, conforme detalhado em Zhao e Tsiatis (2000).

2.6 Estimação baseada nos tempos de permanência

Neste trabalho, são apresentados estimadores para a esperança do tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida com base na modelagem dos tempos de permanência nos diferentes estados de saúde. A idéia utilizada para a obtenção dos estimadores é a mesma utilizada por Chen e Sen (2001) e Huang e Louis (1999), ou seja, reescrever a expressão

do tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida em função de quantidades que podem ser estimadas com base em modelos dos tempos de permanência. A expressão obtida para a esperança do tempo de sobrevivência ajustado permite que sejam utilizados modelos paramétricos (de taxas de falha proporcionais) e o modelo semiparamétrico de Cox para a modelagem dos tempos de permanência nos estados, sendo possível a inclusão de covariáveis nos modelos.

Para a derivação da expressão da esperança do tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida, considere n indivíduos em observação, cujas histórias de saúde são descritas por processos $\{V_i(t), t \geq 0\}$, em que $V_i(t)$ assume um dos $K+1$ valores do espaço de estados $\Gamma = \{0, 1, \ldots, K\}$ correspondente aos diferentes estados de saúde, sendo que os estados $1, 2, \ldots, K$ são transitórios e o estado 0 é absorvente. Assuma que estados transitórios podem ser visitados mais de uma vez e denote por $T_j^{(k)}$ o tempo de permanência do paciente na j-ésima visita ao estado k. Considere ainda a função Q que associa a cada estado de saúde o seu respectivo coeficiente. Com base nessa notação e considerando que a qualidade de vida permanece constante para os pacientes em um mesmo estado de saúde, o tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida pode ser expresso na seguinte forma:

$$\begin{aligned} U &= \int_0^\infty Q\{V(t)\}dt \\ &= q_1 \sum_{j=1}^{N_1} T_j^{(1)} + q_2 \sum_{j=1}^{N_2} T_j^{(2)} + \ldots + q_K \sum_{j=1}^{N_K} T_j^{(K)}, \end{aligned}$$

em que q_k é o coeficiente associado ao k-ésimo estado de saúde e N_k é o número de entradas no estado k, $k = 1, 2, \ldots, K$.

Será trabalhada a expressão da esperança do tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida dado um vetor de covariáveis $\mathbf{Z}$, que não depende do tempo. Nesse

contexto, tem-se

$$\mu_Q = \mathrm{E}(U|\mathbf{Z}) = \mathrm{E}\left(\int_0^\infty Q\{V(t)\}dt \mid \mathbf{Z}\right),$$

que pode ser reescrita como

$$\begin{aligned}
\mu_Q &= \mathrm{E}(U \mid \mathbf{Z}) \\
&= q_1\mathrm{E}\left[\sum_{j=1}^{N_1} T_j^{(1)} \mid \mathbf{Z}\right] + q_2\mathrm{E}\left[\sum_{j=1}^{N_2} T_j^{(2)} \mid \mathbf{Z}\right] + \cdots + q_K\mathrm{E}\left[\sum_{j=1}^{N_K} T_j^{(K)} \mid \mathbf{Z}\right] \\
&= q_1\mathrm{E}\left[\mathrm{E}\left(\sum_{j=1}^{N_1} T_j^{(1)}|N_1\right) \mid \mathbf{Z}\right] + q_2\mathrm{E}\left[\mathrm{E}\left(\sum_{j=1}^{N_2} T_j^{(2)}|N_2\right) \mid \mathbf{Z}\right] \\
&\quad + \cdots + q_K\mathrm{E}\left[\mathrm{E}\left(\sum_{j=1}^{N_K} T_j^{(K)}|N_K\right) \mid \mathbf{Z}\right]. \qquad (2.6)
\end{aligned}$$

Note que essa expressão (2.6) é bastante geral e pode ser aplicada em diferentes situações. Os estimadores para μ_Q obtidos com base na expressão (3.8) são apresentados e estudados detalhadamente nos Capítulos 3 e 4. No Capítulo 3, é considerado o caso em que os tempos de permanência em cada estado de saúde são variáveis aleatórias independentes e identicamente distribuídas dado um vetor de covariáveis fixas. No Capítulo 4, a suposição de tempos de permanência identicamente distribuídos é um pouco relaxada e uma situação um pouco mais geral é considerada.

Capítulo 3

Tempos Independentes e Identicamente Distribuídos

3.1 Introdução

Neste capítulo, é discutida a estimação do tempo médio de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida para o caso mais simples, em que os tempos de permanência em um mesmo estado de saúde são variáveis aleatórias independentes e identicamente distribuídas. Considera-se tanto a abordagem paramétrica (modelo exponencial) quanto a semiparamétrica (modelo de Cox) para os tempos de permanência em cada estado.

Será apresentado inicialmente o estimador para um caso simples, com apenas três estados de saúde. A generalização para casos com mais estados de saúde é apresentada em seguida e o caso com cinco estados de saúde é considerado para ilustrar as dificuldades e problemas que surgem nos modelos mais complexos.

3.2 Modelo de três estados

Considere inicialmente um modelo com apenas três estados de saúde, sendo dois transitórios e um absorvente. Suponha ainda que o estado absorvente só pode ser visitado após um dos estados transitórios. Esse modelo é adequado, por exemplo, em uma situação em que se tem um estado de saúde perfeita, um estado em que o paciente está doente ou em crise e, por fim, um estado absorvente correspondente ao óbito. O processo é apresentado esquematicamente na Figura 3.1.

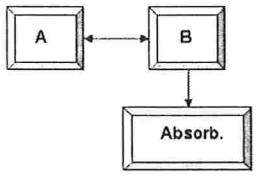

Figura 3.1: Processo de três estados

Denote por q_A o coeficiente associado ao estado de saúde perfeita, que será chamado de estado A, por q_B o coeficiente associado ao estado B (doença) e por $q_0 = 0$ o coeficiente correspondente ao estado absorvente. Seja N_A o número de entradas no estado A e $T_j^{(A)}$ o tempo de permanência na j-ésima visita a esse estado, $j = 1, \ldots, N_A$. Similarmente, será denotado por $T_j^{(B)}$ o tempo de permanência da j-ésima visita ao estado B, $j = 1, \ldots, N_B$ e N_B é o número de entradas em B.

Nesse contexto, o tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida é dado por

$$\begin{aligned} U &= \int_0^\infty Q\{V(t)\}dt \\ &= q_A \sum_{j=1}^{N_A} T_j^{(A)} + q_B \sum_{j=1}^{N_B} T_j^{(B)}. \end{aligned}$$

Supondo dado um vetor de covariáveis fixas $\mathbf{Z}$, a esperança do tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida (2.1) pode ser expressa como

$$\begin{aligned}\mu_Q &= q_A \mathrm{E}\left[\sum_{j=1}^{N_A} T_j^{(A)}\right] + q_B \mathrm{E}\left[\sum_{j=1}^{N_B} T_j^{(B)}\right] \\ &= q_A \mathrm{E}\left[\mathrm{E}\left(\sum_{j=1}^{N_A} T_j^{(A)} | N_A\right)\right] + q_B \mathrm{E}\left[\mathrm{E}\left(\sum_{j=1}^{N_B} T_j^{(B)} | N_B\right)\right]. \qquad (3.1)\end{aligned}$$

Observe que as esperanças apresentadas na fórmula (3.1) são expressões para um dado vetor de covariáveis $\mathbf{Z}$. Esse vetor não foi acrescenado na expressão das esperanças apenas para simplificar a notação e essa convenção será utilizada ao longo do texto.

Nesse capítulo, será considerada a situação em que $T_j^{(A)}$, $j = 1, \ldots, N_A$, são variáveis aleatórias independentes e identicamente distribuídas, dado o vetor de covariáveis $\mathbf{Z}$. A mesma suposição será feita para os tempos de permanência no estado B, ou seja, $T_j^{(B)}$, $j = 1, \ldots, N_B$ são variáveis aleatórias independentes e identicamente distribuídas, dado $\mathbf{Z}$.

Para qualquer variável aleatória T não negativa, será denominada *função de taxa de falha* a função definida por

$$\lambda(t) = \lim_{h \to 0^+} \frac{P(t \leq T < t + h | T \geq t)}{h},$$

que especifica a taxa instantânea de ocorrência de falhas para observações que sobreviveram até t.

Para os tempos de permanência no estado A, será associada uma função de taxa de falha dada por

$$\lambda_{A|\mathbf{Z}}(x) = \lambda_A^\circ(x) g\left(\boldsymbol{\beta}_A^T \mathbf{Z}\right),$$

em que $\lambda_A^\circ(x)$ é a função de taxa de falha basal, $g(\cdot)$ é uma função conhecida (positiva) e $\boldsymbol{\beta}_A$ é o vetor de parâmetros desconhecidos. Neste trabalho será considerado o caso em

que $g(\cdot)$ é a função exponencial, ou seja,

$$\lambda_{A|\mathbf{Z}}(x) = \lambda_A^{\circ}(x)e^{\beta_A^T \mathbf{Z}}.$$

Para o caso dos tempos de permanência no estado B, assume-se uma estrutura de taxas de falha competitivas. Assim, o tempo observado de permanência no estado B é o mínimo entre dois tempos *latentes* de permanência:

$$T_j^{(B)} = \min\{T_j^{(B)\to(A)}, T_j^{(B)\to(O)}\},$$

em que $T_j^{(B)\to(A)}$ é o tempo latente até transição para o estado A e $T_j^{(B)\to(O)}$ é o tempo até transição para o estado absorvente. Assume-se que $T_j^{(B)\to(A)}$ e $T_j^{(B)\to(O)}$ são variáveis aleatórias independentes e, a exemplo do estado A, será ainda considerado que apresentam taxas de falha dadas por

$$\lambda_{BA|\mathbf{Z}}(x) = \lambda_B^{\circ}(x)e^{\beta_{BA}^T \mathbf{Z}}$$

e

$$\lambda_{B0|\mathbf{Z}}(x) = \lambda_B^{\circ}(x)e^{\beta_{B0}^T \mathbf{Z}},$$

em que $\lambda_B^{\circ}(x)$ é a função de taxa de falha basal.

Pela expressão (3.1), é preciso obter a esperança condicional dos tempos de permanência nos estados, dado o número de entradas naquele estado. O cálculo da esperança envolvendo o estado A pode ser feito diretamente, pois só existe uma transição possível (para o estado B). Já para o estado B, devido à possibilidade de transição tanto para o estado absorvente quanto para o estado A, o cálculo é feito observando-se que, para $j = 1, \ldots, N_B - 1$, dado N_B, sabe-se que o próximo estado visitado não pode ser o estado absorvente, ou seja, sabe-se que o estado A é visitado em seguida. Assim, a distribuição condicional de $T_j^{(B)}$ dado N_B para $j = 1, \ldots, N_B - 1$ é igual à distribuição do mínimo entre $T_j^{(B)\to(A)}$ e $T_j^{(B)\to(O)}$ sabendo-se que $T_j^{(B)\to(A)} < T_j^{(B)\to(O)}$. Para simplificar a

notação, será denotado por $T_j^{*(B)}$ a variável aleatória com distribuição igual à distribuição de $\min\{T_j^{(B)\to(A)}, T_j^{(B)\to(O)}\}$ condicional a $T_j^{(B)\to(A)} < T_j^{(B)\to(O)}$ para $j = 1, \ldots, N_B - 1$.

Para a última visita ao estado B, sabe-se que o estado seguinte é o estado absorvente. Dessa forma, a distribuição condicional de $T_{N_B}^{(B)}$ dado N_B é igual à distribuição do mínimo entre $T_{N_B}^{(B)\to(A)}$ e $T_{N_B}^{(B)\to(O)}$ sabendo-se, nesse caso, que $T_{N_B}^{(B)\to(A)} > T_{N_B}^{(B)\to(O)}$. A variável aleatória com distribuição igual à distribuição de $\min\{T_{N_B}^{(B)\to(A)}, T_{N_B}^{(B)\to(O)}\}$ dado $T_{N_B}^{(B)\to(A)} > T_{N_B}^{(B)\to(O)}$ será denotada $T^{\dagger(B)}$.

Com essa notação, a esperança do tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida pode ser escrita como

$$\begin{aligned}\mu_Q &= q_A\left[\mathrm{E}(N_A)\right]\mathrm{E}\left(T_1^{(A)}\right) + q_B\left[\mathrm{E}(N_B) - 1\right]\mathrm{E}\left(T_1^{*(B)}\right) \\ &\quad + \mathrm{E}\left(T_{N_B}^{\dagger(B)}\right).\end{aligned}$$

Essa expressão pode ainda ser escrita de uma maneira bem simplificada. No Apêndice A.1 está demonstrado que as distribuições de $T_{N_B}^{\dagger(B)}$ e $T_j^{*(B)}$, $j = 1, \ldots, N_B - 1$, são iguais à distribuição não condicional do mínimo entre os tempos latentes nos casos em que esses tempos têm distribuição exponencial. O mesmo resultado vale para casos mais gerais, em que os tempos latentes apresentam taxas de falha proporcionais, e a demonstração deste resultado está apresentada no Apêndice A.2. Dessa forma, chega-se a uma expressão bastante intuitiva:

$$\mu_Q = q_A\left[\mathrm{E}(N_A)\right]\mathrm{E}\left(T_1^{(A)}\right) + q_B\left[\mathrm{E}(N_B)\right]\mathrm{E}\left(T_1^{(B)}\right),$$

em que $T_1^{(B)} = \min\{T_1^{(B)\to(A)}, T_1^{(B)\to(O)}\}$.

É necessário ainda obter expressões para o número esperado de entradas em cada estado, $\mathrm{E}(N_A)$ e $\mathrm{E}(N_B)$, o que pode ser feito com base no modelo considerado para os

tempos de permanência em cada estado. Para tanto, são definidas as variáveis binárias

$$M_{A,m} = \begin{cases} 1, & \text{se o estado } A \text{ foi visitado pelo menos } m \text{ vezes;} \\ 0, & \text{caso contrário,} \end{cases}$$

$m \geq 1$. Nesse caso, tem-se que o número de entradas no estado A é dado pela soma dessas variáveis binárias, ou seja, $N_A = \sum_m M_{A,m}$. Se for considerado o caso em que todos os pacientes entram no estudo no mesmo estado de saúde (estado A), ou seja, $P(M_{A,1} = 1) = 1$, então $N_B = N_A$, em decorrência da estrutura do processo de três estados considerada. Nessa situação, as probabilidades do estado A ser visitado pelo menos duas, três ou mais vezes ficam dadas por

$$\begin{aligned} P(M_{A,2} = 1) &= P(A \to B \to A) = \int_0^\infty \lambda_{BA|\mathbf{Z}}(u) \left(S_{BA|\mathbf{Z}}(u) S_{BO|\mathbf{Z}}(u)\right) du = p_{\mathbf{Z}} \\ &\vdots \\ P(M_{A,m} = 1) &= P(A \to B \to A \to B \to A \cdots \to A) \\ &= \int_0^\infty \lambda_{BA|\mathbf{Z}}(u) \left(S_{BA|\mathbf{Z}}(u) S_{BO|\mathbf{Z}}(u)\right) du \times \cdots \\ &\quad \times \int_0^\infty \lambda_{BA|\mathbf{Z}}(u) \left(S_{BA|\mathbf{Z}}(u) S_{BO|\mathbf{Z}}(u)\right) du = p_{\mathbf{Z}}^{m-1}, \end{aligned}$$

em que $\lambda_{BA|\mathbf{Z}}(u)$ é a função de taxa de falha associada à transição $B \to A$, dado um vetor de covariáveis fixas $\mathbf{Z}$, e$S_{BA|\mathbf{Z}}(u)$ e $S_{BO|\mathbf{Z}}(u)$ são as funções de sobrevivência das respectivas transições. Assim, segue que

$$\mathrm{E}(N_A) = \sum_m \mathrm{E}(M_{Am}) = 1 + \sum_{m=2}^{\infty} p_{\mathbf{Z}}^{m-1} = \frac{1}{1 - p_{\mathbf{Z}}},$$

em que $p_{\mathbf{Z}} = \int_0^\infty \lambda_{BA|\mathbf{Z}}(u) S_{BA|\mathbf{Z}}(u) S_{BO|\mathbf{Z}}(u) du$, e a esperança do tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida fica dada por

$$\mu_Q = q_A \left[\frac{1}{1 - p_{\mathbf{Z}}}\right] \mathrm{E}\left(T_1^{(A)}\right) + q_B \left[\frac{1}{1 - p_{\mathbf{Z}}}\right] \mathrm{E}\left(T_1^{(B)}\right). \tag{3.2}$$

A fórmula (3.2) pode ainda ser mais trabalhada com a especificação do modelo dos tempos de permanência nos estados. Além disso, propriedades assintóticas do estimador proposto podem ser derivadas a partir dos resultados assintóticos do modelo utilizado para os tempos de permanência. Na próxima seção, é considerado o modelo paramétrico com distribuição exponencial e, na seqüência, o modelo semiparamétrico de Cox.

3.2.1 Modelo paramétrico

Considere a situação em que os tempos de permanência em cada estado apresentam distribuição exponencial, isto é, $T_j^{(B)\to(A)}$ e $T_j^{(B)\to(O)}$, $j = 1, \ldots, N_B$, são exponencialmente distribuídos com funções de taxa de falha dadas por $\lambda_{BA|\mathbf{Z}}$ e $\lambda_{BO|\mathbf{Z}}$, respectivamente. Para os tempos de permanência no estado A, também será assumida distribuição exponencial com função de taxa de falha $\lambda_{A|\mathbf{Z}}$.

Conforme já discutido anteriormente, pela fórmula (3.1) é preciso encontrar a esperança dos tempos de permanência em cada estado condicional ao número total de entradas naquele estado antes do óbito. Considerando-se a estrutura de taxas de falha competitivas para o tempo de permanência no estado B, foi demonstrado que as distribuições condicionais são iguais à distribuição não condicional. Utilizando a mesma notação definida anteriormente, tem-se, portanto, que $T_j^{*(B)}$ e $T_{N_B}^{\dagger(B)}$ são exponencialmente distribuídos com taxas de falha iguais a $\lambda_{\min|\mathbf{Z}} = \lambda_{BA|\mathbf{Z}} + \lambda_{BO|\mathbf{Z}}$. Assim, a esperança dos tempos de permanência pode ser expressa em termos das taxas de falhas associadas, ou seja, $\mathrm{E}\left(T_1^{(A)}\right) = 1/\lambda_{A|\mathbf{Z}}$ e $\mathrm{E}\left(T_1^{(B)}\right) = 1/\lambda_{\min|\mathbf{Z}}$.

É necessário ainda calcular $\mathrm{E}(N_A)$ e $\mathrm{E}(N_B)$. Nesse caso, tem-se que

$$\begin{aligned} p_{\mathbf{Z}} &= \int_0^\infty \lambda_{BA|\mathbf{Z}}(u) S_{BA|\mathbf{Z}}(u) S_{BO|\mathbf{Z}}(u) du \\ &= \int_0^\infty \lambda_{BA|\mathbf{Z}} e^{-\lambda_{BA|\mathbf{Z}} u} e^{-\lambda_{BO|\mathbf{Z}} u} du \\ &= \frac{\lambda_{BA|\mathbf{Z}}}{\lambda_{BA|\mathbf{Z}} + \lambda_{BO|\mathbf{Z}}}. \end{aligned}$$

Logo,

$$\mathrm{E}(N_A) = \frac{1}{1 - p_{\mathbf{Z}}} = \frac{\lambda_{BA|\mathbf{Z}} + \lambda_{BO|\mathbf{Z}}}{\lambda_{BO|\mathbf{Z}}}.$$

Com isso, a expressão para o tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida é dada por

$$\mu_Q = q_A \frac{\lambda_{BA|\mathbf{Z}} + \lambda_{BO|\mathbf{Z}}}{\lambda_{BO|\mathbf{Z}}} \frac{1}{\lambda_{A|\mathbf{Z}}} + q_B \frac{1}{\lambda_{BO|\mathbf{Z}}}. \tag{3.3}$$

A expressão (3.3) mostra que a estimação de μ_Q pode ser feita a partir de funções de taxas de falha associadas aos tempos de permanência que podem, por sua vez, ser estimadas da maneira usual. Com a suposição de independência entre os tempos de permanência de um mesmo indivíduo, a verossimilhança, sob censura à direita, pode ser facilmente obtida e estimadores de máxima verossimilhança são encontrados utilizando-se técnicas usuais, conforme descrito brevemente a seguir.

Pela suposição feita de que os tempos de permanência no estado B não carregam informação sobre a distribuição dos tempos observados no estado A e vice-versa, pode-se considerar separadamente a modelagem dos tempos no estado A e no estado B.

Considere, primeiramente, o caso do estado A. Assuma que n pacientes são acompanhados e denote por $\mathbf{Z}_i$ o vetor de covariáveis do i-ésimo indivíduo e por $T_{i.1}^{(A)}, T_{i.2}^{(A)}, \ldots, T_{i.N_{A.i}}^{(A)}$ os tempos de permanência desse paciente no estado A, em que $N_{A.i}$ é o número de visitas observadas, $i = 1, \ldots, n$. Observe que o último tempo de permanência no estado A observado pode ser censurado. Defina então as variáveis que indicam se a

transição para outro estado de saúde foi observada após a j-ésima visita a A, dadas por

$$\delta_{i,A_j} = \begin{cases} 1, & \text{se o instante de transição e o próximo estado visitado são conhecidos;} \\ 0, & \text{caso contrário,} \end{cases}$$

$j = 1, \ldots, N_{A,i}$ e $i = 1, \ldots, n$.

Denote por $f_A(t|\boldsymbol{\beta}_A; \mathbf{Z})$ a função densidade de probabilidade associada aos tempos de permanência no estado A e por $S_A(t|\boldsymbol{\beta}_A; \mathbf{Z})$ a correspondente função de sobrevivência. Supondo um esquema de censura à direita não informativa, a função de verossimilhança fica dada por (Kalbfleisch e Prentice, 2002):

$$L(\boldsymbol{\beta}_A) \propto \prod_{i=1}^{n} \prod_{j=1}^{N_{A,i}} f_A(t_{i,j}^{(A)}|\boldsymbol{\beta}_A; \mathbf{Z}_i)^{\delta_{i,A_j}} S_A(t_{i,j}^{(A)}|\boldsymbol{\beta}_A; \mathbf{Z}_i)^{(1-\delta_{i,A_j})},$$

em que $t_{i,j}^{(A)}$ é o tempo de permanência, possivelmente censurado, observado na j-ésima visita ao estado A do paciente i.

Para o modelo exponencial com taxas de falha dadas por $\lambda_{A|\mathbf{Z}_i}$, a função de verossimilhança fica dada por

$$L(\boldsymbol{\beta}_A) \propto \prod_{i=1}^{n} \prod_{j=1}^{N_{A,i}} \lambda_{A|\mathbf{Z}_i}^{\delta_{i,A_j}} \exp\left(-\lambda_{A|\mathbf{Z}_i} t_{i,j}^{(A)}\right).$$

Os estimadores de máxima verossimilhança de $\boldsymbol{\beta}_A$ podem ser encontrados iterativamente resolvendo-se a equação $U(\boldsymbol{\beta}_A) = \mathbf{0}$, em que

$$U(\boldsymbol{\beta}_A) = \frac{\partial \ell(\boldsymbol{\beta}_A)}{\partial \boldsymbol{\beta}_A} = \frac{\partial \log\left(L(\boldsymbol{\beta}_A)\right)}{\partial \boldsymbol{\beta}_A}.$$

Denote por $n_A = \sum_{i=1}^{n} N_{A,i}$ o número total de tempos de permanência observados no estado A e assuma agora que n_A/n converge em probabilidade para uma constante c_A quando $n \to \infty$. Para o caso paramétrico, com as suposições feitas, pode-se mostrar (Kalbfleisch e Prentice, 2002) que

$$n^{1/2}(\hat{\boldsymbol{\beta}}_A - \boldsymbol{\beta}_A) \xrightarrow{\mathcal{D}} N\left(\mathbf{0}, (1/c_A)\Sigma_A(\boldsymbol{\beta}_A)\right).$$

em que $\Sigma_A(\boldsymbol{\beta}_A)$ é uma matriz positiva definida tal que

$$-\left(\frac{1}{n_A}\right)\sum_{i,j}\frac{\partial^2 \log\left(L(\boldsymbol{\beta}_A)\right)}{\partial\boldsymbol{\beta}_A\partial^T\boldsymbol{\beta}_A} \xrightarrow{\mathcal{P}} \Sigma_A(\boldsymbol{\beta}_A)^{-1},$$

que pode ser consistentemente estimada pelo inverso da matriz de informação observada, avaliada em $\hat{\boldsymbol{\beta}}$.

Considere agora os tempos de permanência no estado B. Denote por $f_{BA}(t|\boldsymbol{\beta}_{BA};\mathbf{Z})$ e $S_{BA}(t|\boldsymbol{\beta}_{BA};\mathbf{Z})$ as funções densidade de probabilidade e de sobrevivência associadas aos tempos latentes no estado B até uma transição para o estado A e por $f_{BO}(t|\boldsymbol{\beta}_{BO};\mathbf{Z})$ e $S_{BO}(t|\boldsymbol{\beta}_{BO};\mathbf{Z})$ as respectivas funções associadas aos tempos no estado B até a transição para o estado absorvente. Note que os tempos latentes não são todos conhecidos, pois observa-se apenas o mínimo entre eles. Para a j-ésima visita ao estado B da observação i, defina as variáveis indicadoras da transição

$$\delta_{i,B_jA} = \begin{cases} 1, & \text{se o estado seguinte visitado é o } A \text{ e o instante da transição é conhecido;} \\ 0, & \text{caso contrário,} \end{cases}$$

e

$$\delta_{i,B_jO} = \begin{cases} 1, & \text{se o estado seguinte é o absorvente e o instante da transição é conhecido;} \\ 0, & \text{caso contrário,} \end{cases}$$

$j = 1,\ldots,N_{B,i}$, $i = 1,\ldots,n$, em que $N_{B,i}$ é o número de visitas ao estado B.

Considerando-se que os tempos latentes $T_{i,j}^{(B\to A)}$ e $T_{i,j}^{(B\to O)}$ são variáveis aleatórias independentes e que é apenas observado o evento com o menor tempo de ocorrência, sendo o outro evento considerado censurado, a verossimilhança fica dada por

$$L(\boldsymbol{\beta}_{BA},\boldsymbol{\beta}_{BO}) \propto \prod_{i=1}^{n}\prod_{j=1}^{N_{B,i}} f_{BA}(t_{i,j}^{(B)}|\boldsymbol{\beta}_{BA};\mathbf{Z}_i)^{\delta_{i,B_jA}} S_{BA}(t_{i,j}^{(B)}|\boldsymbol{\beta}_{BA};\mathbf{Z}_i)^{(1-\delta_{i,B_jA})}$$

$$\times\, f_{BO}(t_{i,j}^{(B)}|\boldsymbol{\beta}_{BO};\mathbf{Z}_i)^{\delta_{i,B_jO}} S_{BO}(t_{i,j}^{(B)}|\boldsymbol{\beta}_{BO};\mathbf{Z}_i)^{(1-\delta_{i,B_jO})}.$$

em que $t_{i,j}^{(B)}$ é o tempo observado de permanência na j-ésima visita ao estado B pelo i-ésimo paciente, que pode ser censurado. Supondo um modelo exponencial para ambos tempos latentes com taxas de falha dadas por $\lambda_{BA|\mathbf{Z}_i}$ e $\lambda_{BO|\mathbf{Z}_i}$, a função de verossimilhança fica dada por

$$L(\boldsymbol{\beta}_{BA}, \boldsymbol{\beta}_{BO}) \propto \prod_{i=1}^{n} \prod_{j=1}^{N_{B,i}} \lambda_{BA|\mathbf{Z}_i}^{\delta_{i,B_jA}} \exp\left(-\lambda_{BA|\mathbf{Z}_i} t_{i,j}^{(B)}\right) \lambda_{BO|\mathbf{Z}_i}^{\delta_{i,B_jO}} \exp\left(-\lambda_{BO|\mathbf{Z}_i} t_{i,j}^{(B)}\right).$$

Os estimadores de máxima verossimilhança podem ser encontrados iterativamente resolvendo-se $U(\boldsymbol{\beta}_{BA}, \boldsymbol{\beta}_{BO}) = \mathbf{0}$, em que $U(\boldsymbol{\beta}_{BA}, \boldsymbol{\beta}_{BO})$ é o vetor escore. Assim como no caso dos tempos de permanência no estado A, assume-se que n_B/n converge em probabilidade para a constante c_B com $n \to \infty$, em que $n_B = \sum_{i=1}^{n} N_{B,i}$ é o número total de visitas ao estado B. Denotando por $\boldsymbol{\beta}_B = \left(\boldsymbol{\beta}_{BA}^T, \boldsymbol{\beta}_B^T\right)^T$, pode-se também mostrar (Kalbfleisch e Prentice, 2002) que

$$n^{1/2}(\hat{\boldsymbol{\beta}}_B - \boldsymbol{\beta}_B) \xrightarrow{\mathcal{D}} N\left(\mathbf{0}, (1/c_B)\Sigma_B(\boldsymbol{\beta}_B)\right),$$

em que $\Sigma_B(\boldsymbol{\beta}_B)$ é a matriz de covariância assintótica tal que

$$-\left(\frac{1}{n_B}\right)\left[\sum_{i,j} \frac{\partial^2 \log\left(L(\boldsymbol{\beta}_B)\right)}{\partial \boldsymbol{\beta}_B \partial^T \boldsymbol{\beta}_B}\right] \xrightarrow{\mathcal{P}} \Sigma_B(\boldsymbol{\beta}_B)^{-1}.$$

Considere agora o modelo exponencial com parametrização $\lambda_{A|\mathbf{Z}} = \exp\{-\mathbf{Z}^T\boldsymbol{\beta}_A\}$, $\lambda_{BA|\mathbf{Z}} = \exp\{-\mathbf{Z}^T\boldsymbol{\beta}_{BA}\}$ e $\lambda_{B0|\mathbf{Z}} = \exp\{-\mathbf{Z}^T\boldsymbol{\beta}_{B0}\}$. Denote por $\boldsymbol{\beta} = (\boldsymbol{\beta}_A^T, \boldsymbol{\beta}_{BA}^T, \boldsymbol{\beta}_{B0}^T)^T$ e por $\mathbf{Z}_A$, $\mathbf{Z}_{BA}$ e $\mathbf{Z}_{B0}$ os vetores de covariáveis fixas, construídos de maneira apropriada, tal que $\mathbf{Z}^T\boldsymbol{\beta}_A = \mathbf{Z}_A^T\boldsymbol{\beta}$, $\mathbf{Z}^T\boldsymbol{\beta}_{BA} = \mathbf{Z}_{BA}^T\boldsymbol{\beta}$ e $\mathbf{Z}^T\boldsymbol{\beta}_{B0} = \mathbf{Z}_{B0}^T\boldsymbol{\beta}$. O estimador de máxima verossimilhança de μ_Q, para um dado vetor de covariáveis $\mathbf{Z}$, fica dado por

$$\hat{\mu}_Q = q_A \frac{1}{\hat{\lambda}_{A|\mathbf{Z}}} \frac{\hat{\lambda}_{BA|\mathbf{Z}} + \hat{\lambda}_{BO|\mathbf{Z}}}{\hat{\lambda}_{BO|\mathbf{Z}}} + q_B \frac{1}{\hat{\lambda}_{BO|\mathbf{Z}}},$$

em que $\hat{\lambda}_{A|\mathbf{Z}} = \exp\{-\mathbf{Z}^T\hat{\boldsymbol{\beta}}_A\}$, $\hat{\lambda}_{BA|\mathbf{Z}} = \exp\{-\mathbf{Z}^T\hat{\boldsymbol{\beta}}_{BA}\}$ e $\hat{\lambda}_{BO|\mathbf{Z}} = \exp\{-\mathbf{Z}^T\hat{\boldsymbol{\beta}}_{BO}\}$. A distribuição assintótica de $\hat{\mu_Q}$ e sua variância assintótica podem ser obtidas pelo método

delta. Para essa específica parametrização do modelo, tem-se que

$$n^{1/2}(\hat{\mu_Q} - \mu_Q) \xrightarrow{\mathcal{D}} N\left(\mathbf{0}, \sigma(\mu_Q)\right),$$

em que

$$\sigma(\mu_Q) = \mathbf{G}^T \Sigma(\boldsymbol{\beta}) \mathbf{G},$$

$$\mathbf{G} = \frac{q_A}{\lambda_{A|\mathbf{Z}}} \mathbf{Z}_A + q_A \left(\mathbf{Z}_A + \mathbf{Z}_{B0} - \mathbf{Z}_{BA}\right) \frac{\lambda_{BA|\mathbf{Z}}}{\lambda_{A|\mathbf{Z}} \lambda_{B0|\mathbf{Z}}} + q_B \mathbf{Z}_{B0} \frac{1}{\lambda_{B0|\mathbf{Z}}},$$

$\Sigma(\boldsymbol{\beta})$ é a matriz de variância assintótica do vetor de parâmetros, dada por

$$\Sigma(\boldsymbol{\beta}) = \begin{bmatrix} (1/c_A)\Sigma_A(\boldsymbol{\beta}_A) & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & (1/c_B)\Sigma_B(\boldsymbol{\beta}_B) \end{bmatrix},$$

e n é o número de pacientes na amostra.

3.2.2 Modelo semiparamétrico

Considere agora a abordagem semiparamétrica, em que não se especifica a distribuição associada aos tempos de permanência. A idéia é utilizar o modelo semiparamétrico de Cox para modelar os tempos de permanência nos estados e obter o estimador para a esperança do tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida com base nessa modelagem.

Para os tempos de permanência no estado B, assuma que os tempos latentes $T_j^{(B)\to(A)}$ e $T_j^{(B)\to(O)}$ são variáveis aleatórias com funções de taxa de falha associadas dadas respectivamente por $\lambda_{BA|\mathbf{Z}}(t) = \lambda_B^\circ(t) e^{\mathbf{Z}^T \boldsymbol{\beta}_{BA}}$ e $\lambda_{BO|\mathbf{Z}}(t) = \lambda_B^\circ(t) e^{\mathbf{Z}^T \boldsymbol{\beta}_{BO} + \alpha_{BO}}$, em que $\lambda_B^\circ(t)$ é a função de taxa de falha basal não especificada. Observe que foi incluído o parâmetro α_{BO} na função de taxa de falha basal associada ao tempo $T_j^{(B)\to(O)}$. Esse parâmetro foi incluído porque não é necessário que as taxas de falha de $T_j^{(B)\to(A)}$ e $T_j^{(B)\to(O)}$, dado um vetor de covariáveis, sejam iguais; é preciso apenas que sejam proporcionais. Para facilitar a notação, no entanto, o vetor $\boldsymbol{\beta}_{BO}$ será redefinido de forma a conter o parâmetro

α_{BO} e o vetor de covariáveis $\mathbf{Z}$ acrescido de uma linha será denotado por $\mathbf{Z}_*$. Com base nessa suposição e no que foi discutido anteriormente, no Apêndice A.2 está demonstrado que $T_j^{(B)} = \min\{T_j^{(B)\to(A)}, T_j^{(B)\to(O)}\}$ condicional a $T_j^{(B)\to(0)} > T_j^{(B)\to(A)}$ e a variável $T_{N_B}^{\dagger(B)}$ possuem funções de taxa de falha iguais, dadas por $\lambda_{\min|\mathbf{Z}}(t) = \lambda_{BA|\mathbf{Z}}(t) + \lambda_{BO|\mathbf{Z}}(t)$.

Com relação ao tempo de permanência no estado A, assume-se que $T_j^{(A)}$, $j = 1, \ldots, N_A$ são variáveis aleatórias independentes com função de taxa de falha dada por $\lambda_{A|\mathbf{Z}}(t) = \lambda_A^\circ(t)e^{\mathbf{Z}^T\boldsymbol{\beta}_A}$, em que $\lambda_A^\circ(t)$ é a função de taxa de falha basal não especificada.

Pela expressão (3.2), é necessário calcular a esperança do número de entradas nos estados $\mathrm{E}(N_A)$ e $\mathrm{E}(N_B)$, que dependem da probabilidade $p_{\mathbf{Z}}$. Nesse caso, essa probabilidade fica dada por

$$\begin{aligned} p_{\mathbf{Z}} &= \int_0^\infty \lambda_{BA|\mathbf{Z}}(u)S_{BA|\mathbf{Z}}(u)S_{BO|\mathbf{Z}}(u)du \\ &= \int_0^\infty \lambda_B^\circ(u)e^{\mathbf{Z}^T\boldsymbol{\beta}_{BA}}S_B^\circ(u)^{e^{\mathbf{Z}^T\boldsymbol{\beta}_{BA}}}S_B^\circ(u)^{e^{\mathbf{Z}_*^T\boldsymbol{\beta}_{BO}}}du \\ &= \frac{e^{\mathbf{Z}^T\boldsymbol{\beta}_{BA}}}{e^{\mathbf{Z}^T\boldsymbol{\beta}_{BA}} + e^{\mathbf{Z}_*^T\boldsymbol{\beta}_{BO}}}. \end{aligned}$$

A expressão para a esperança do tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida fica dada por

$$\mu_Q = \frac{e^{\mathbf{Z}^T\boldsymbol{\beta}_{BA}} + e^{\mathbf{Z}_*^T\boldsymbol{\beta}_{BO}}}{e^{\mathbf{Z}_*^T\boldsymbol{\beta}_{BO}}}\left(q_A\mathrm{E}(T^{(A)}) + q_B\mathrm{E}(T^{(B)})\right). \tag{3.4}$$

Note que é necessário também estimar $\mathrm{E}(T^{(A)})$ e $\mathrm{E}(T^{(B)})$ na expressão (3.4). Para o caso do tempo de permanência no estado A, utiliza-se o resultado

$$\widehat{\mathrm{E}(T^{(A)})} = \int_0^\infty \hat{S}_{A|\mathbf{Z}}(x)dx.$$

Para o caso do tempo de permanência no estado B, a função de sobrevivência do mínimo entre os tempos latentes fica dada por

$$S_{B|\mathbf{Z}}(x) = S_{BA|\mathbf{Z}}(x)S_{BO|\mathbf{Z}}(x).$$

e, portanto,

$$\widehat{\mathrm{E}(T^{(B)})} = \int_0^\infty \hat{S}_{B|\mathbf{Z}}(x)dx.$$

Estimadores para $\boldsymbol{\beta}_{BA}$ e $\boldsymbol{\beta}_{BO}$ podem ser encontrados ajustando-se o modelo semiparamétrico apresentado por Dabrowska et al. (1994), que é uma generalização do modelo semiparamétrico de Cox (Cox, 1972) para modelos multi-estado, e as funções de sobrevivência $S_{A|\mathbf{Z}}(x)$, $S_{BA|\mathbf{Z}}(x)$ e $S_{BA|\mathbf{Z}}(x)$ podem ser estimadas utilizando-se procedimentos usuais. Para apresentar a função de verossimilhança parcial e os estimadores, é preciso introduzir a notação de processos de contagem apropriada para a situação considerada aqui.

Denote por $0 = \tau_0 < \tau_1 < \tau_2 < \tau_3 < \cdots$ os instantes de entrada nos estados $V_0, V_1, V_2, V_3, \ldots$, respectivamente. Note que, considerando-se que todos os indivíduos entram no estudo no estado A, nesse processo de três estados tem-se que $V_j = B$ para j ímpar e $V_j = A$ ou $V_j = O$ para j par. Defina os processos

$$\tilde{N}_{AB}(t) = \sum_{h\geq 1} I(\tau_h \leq t, V_{h-1} = A, V_h = B),$$

$$\tilde{N}_{BA}(t) = \sum_{h\geq 1} I(\tau_h \leq t, V_{h-1} = B, V_h = A),$$

$$\tilde{N}_{BO}(t) = \sum_{h\geq 1} I(\tau_h \leq t, V_{h-1} = B, V_h = O),$$

e

$$\tilde{N}(t) = \tilde{N}_{AB}(t) + \tilde{N}_{BA}(t) + \tilde{N}_{BO}(t).$$

Note que o processo $\tilde{N}_{AB}(t)$ conta o número de transições do estado A para o estado B ocorridas até o instante t; os processos $\tilde{N}_{BA}(t)$ e $\tilde{N}_{BO}(t)$ apresentam interpretação análoga; por fim, $\tilde{N}(t)$ conta o número total de transições observadas até o instante t. Defina também o tempo decorrido entre o instante t e a última transição observada por $L(t) = t - \tau_{\tilde{N}(t^-)}$. Está tacitamente sendo assumido que as intensidades são calculadas

com respeito à filtragem natural $\{\mathcal{F}_t, t \geq 0\}$ gerada pelos processos de contagem $\tilde{N}_{AB}(t)$, $\tilde{N}_{BA}(t)$ e $\tilde{N}_{BO}(t)$ e pela informação disponível em $t = 0$.

Dabrowska et al. (1994) constroem o modelo baseado na suposição de renovação Markoviana, ou seja,

$$P\left(\tau_{h+1} - \tau_h \leq x, V_{h+1} = k | V_0, \tau_0, V_1, \tau_1, \ldots, \tau_h\right) = P\left(\tau_{h+1} - \tau_h \leq x, V_{h+1} = k | V_h\right).$$

Isso significa que a distribuição do tempo de permanência no estado atual não depende da seqüência de estados visitados previamente. Sob a suposição de proporcionalidade das taxas de falha, o processo $\{\tilde{N}_{AB}(t) : t \geq 0\}$ é determinado pela intensidade

$$\begin{aligned} \Lambda_A(dt) &= I(V(t^-) = A)\lambda_A\left(L(t); \mathbf{Z}\right) dt \\ &= I(V(t^-) = A)\lambda_A^\circ\left(L(t)\right) e^{\boldsymbol{\beta}_A^T \mathbf{Z}} dt, \end{aligned}$$

em que $\mathbf{Z}$ é um vetor de covariáveis, $\lambda_A^\circ\left(L(t)\right)$ é a função de taxa de falha basal correspondente ao tempo de permanência no estado A e $V(t^-)$ denota o estado de saúde em que o paciente se encontra em t^-. Analogamente, os processos $\{\tilde{N}_{BA}(t) : t \geq 0\}$ e $\{\tilde{N}_{BO}(t) : t \geq 0\}$ são determinados respectivamente pelas intensidades

$$\begin{aligned} \Lambda_{BA}(dt) &= I(V(t^-) = B)\lambda_{BA}\left(L(t); \mathbf{Z}\right) dt \\ &= I(V(t^-) = B)\lambda_{BA}^\circ\left(L(t)\right) e^{\boldsymbol{\beta}_{BA}^T \mathbf{Z}} dt \end{aligned}$$

e

$$\begin{aligned} \Lambda_{BO}(dt) &= I(V(t^-) = B)\lambda_{BO}\left(L(t); \mathbf{Z}\right) \\ &= I(V(t^-) = B)\lambda_{BO}^\circ\left(L(t)\right) e^{\boldsymbol{\beta}_{BO}^T \mathbf{Z}_*} dt. \end{aligned}$$

Lembre que está sendo suposto que os tempos latentes associados às transições dos estados B para A e para o absorvente apresentam taxas de falha proporcionais. Dessa forma, será considerado que $\lambda_{BA}^\circ\left(L(t)\right) = \lambda_{BO}^\circ\left(L(t)\right) = \lambda_B^\circ\left(L(t)\right)$.

É necessário ainda definir os tempos de parada, denotados por U_h, $h \geq 1$, dados por

- $U_h = \tau_{h+1}$, se τ_h, τ_{h+1}, V_h e V_{h+1} são conhecidas;
- $\tau_h < U_h < \tau_{h+1}$, se V_h são conhecidas, V_{h+1} é desconhecida e $\tau_{h+1} - \tau_h > U_h - \tau_h$;
- $U_h = \tau_h$, se não há informação disponível sobre $\tau_{h+1} - \tau_h$, V_h e V_{h+1}.

Utilizando-se esses tempos de parada, pode-se definir os processos de contagem associados aos tempos de permanência no estado A:

$$N_A(x) = \sum_{h \geq 0} I\left(\tau_{h+1} - \tau_h \leq x, V_h = A, V_{h+1} = B, U_h = \tau_{h+1}\right), x \geq 0,$$

que é o número de transições observadas do estado A para B cujos tempos de permanência no estado A são menores ou iguais a x, e

$$Y_A(x) = \sum_{h \geq 0} I\left(\tau_{h+1} - \tau_h \geq x, V_h = A, U_h - \tau_h \geq x\right), x \geq 0,$$

que conta o número de vezes que o paciente visitou o estado A permanecendo nesse estado por um tempo maior ou igual a x. Para os tempos de permanência no estado B, são definidos, para $x \geq 0$, os processos

$$N_{BA}(x) = \sum_{h \geq 0} I\left(\tau_{h+1} - \tau_h \leq x, V_h = B, V_{h+1} = A, U_h = \tau_{h+1}\right),$$

$$N_{BO}(x) = \sum_{h \geq 0} I\left(\tau_{h+1} - \tau_h \leq x, V_h = B, V_{h+1} = O, U_h = \tau_{h+1}\right),$$

que contam o número de transições observadas do estado B para o A ou para o absorvente, cujos tempos de permanência no estado B são menores ou iguais a x, e

$$Y_B(x) = \sum_{h \geq 0} I\left(\tau_{h+1} - \tau_h \geq x, V_h = B, U_h - \tau_h \geq x\right),$$

que é o número de vezes que B foi visitado por um tempo maior ou igual a x. Para facilitar a notação posteriormente, defina ainda $N_B(x) = N_{BA}(x) + N_{BO}(x)$. Denote por

$\boldsymbol{\beta}^T = (\boldsymbol{\beta}_A^T, \boldsymbol{\beta}_{BA}^T, \boldsymbol{\beta}_{BO}^T)$ e defina os vetores de covariáveis $\mathbf{Z}_{i,A}$, $\mathbf{Z}_{i.BA}$ e $\mathbf{Z}_{i.BO}$ de maneira apropriada tal que $\boldsymbol{\beta}_A^T \mathbf{Z}_i = \boldsymbol{\beta}^T \mathbf{Z}_{i.A}$, $\boldsymbol{\beta}_{BA}^T \mathbf{Z}_i = \boldsymbol{\beta}^T \mathbf{Z}_{i.BA}$ e $\boldsymbol{\beta}_{BO}^T \mathbf{Z}_{*i} = \boldsymbol{\beta}^T \mathbf{Z}_{i,BO}$. Considere que $N_{i,A}(x)$, $N_{i,BA}(x)$, $N_{i,BO}(x)$, $Y_{i,A}(x)$ e $Y_{i,B}(x)$ são replicações de $N_A(x)$, $N_{BA}(x)$, $N_{BO}(x)$, $Y_A(x)$ e $Y_B(x)$, respectivamente, para a i-ésima observação, $i = 1, \ldots, n$. Defina agora

$$S_A^{(0)}(x, \boldsymbol{\beta}) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^{n} Y_{i,A}(x) e^{\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{Z}_{i,A}},$$

$$S_{BA}^{(0)}(x, \boldsymbol{\beta}) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^{n} Y_{i,B}(x) e^{\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{Z}_{i,BA}},$$

$$S_{BO}^{(0)}(x, \boldsymbol{\beta}) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^{n} Y_{i,B}(x) e^{\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{Z}_{i,BO}}$$

e ainda defina

$$S_B^{(0)}(x, \boldsymbol{\beta}) = S_{BA}^{(0)}(x, \boldsymbol{\beta}) + S_{BO}^{(0)}(x, \boldsymbol{\beta}).$$

Pode-se utilizar a abordagem apresentada por Dabrowska et al. (1994) nessa situação, com uma adaptação para incorporar a suposição de que os tempos latentes no estado B apresentam taxas de falha proporcionais. Assim, mostra-se que o logaritmo da verossimilhança parcial é

$$\begin{aligned} l(\boldsymbol{\beta}, \tau) = \log L(\boldsymbol{\beta}, \tau) = \sum_{i=1}^{n} \Bigg\{ & \int_0^\tau \left[\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{Z}_{i,A}(x) - \log \left(n S_A^{(0)}(x, \boldsymbol{\beta}) \right) \right] dN_{i,A}(x) + \\ & \int_0^\tau \left[\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{Z}_{i,BA}(x) - \log \left(n S_{BA}^{(0)}(x, \boldsymbol{\beta}) + n S_{BO}^{(0)}(x, \boldsymbol{\beta}) \right) \right] dN_{i,BA}(x) + \\ & \int_0^\tau \left[\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{Z}_{i,BO}(x) - \log \left(n S_{BA}^{(0)}(x, \boldsymbol{\beta}) + n S_{BO}^{(0)}(x, \boldsymbol{\beta}) \right) \right] dN_{i,BO}(x) \Bigg\}. \end{aligned}$$

Definindo as quantidades usuais

$$S_A^{(1)}(x, \boldsymbol{\beta}) = \frac{\partial S_A^{(0)}(x, \boldsymbol{\beta})}{\partial \boldsymbol{\beta}}.$$

$$S_{BA}^{(1)}(x, \boldsymbol{\beta}) = \frac{\partial S_{BA}^{(0)}(x, \boldsymbol{\beta})}{\partial \boldsymbol{\beta}}.$$

$$S_{BO}^{(1)}(x,\boldsymbol{\beta}) = \frac{\partial S_{BO}^{(0)}(x,\boldsymbol{\beta})}{\partial \boldsymbol{\beta}}$$

e

$$S_{B}^{(1)}(x,\boldsymbol{\beta}) = S_{BA}^{(1)}(x,\boldsymbol{\beta}) + S_{BO}^{(1)}(x,\boldsymbol{\beta}),$$

o vetor escore fica dado por

$$\begin{aligned} U(\boldsymbol{\beta},\tau) = \sum_{i=1}^{n} \Bigg\{ & \int_0^\tau \left[\mathbf{Z}_{i,A}(x) - \frac{S_{AB}^{(1)}(x,\boldsymbol{\beta})}{S_{AB}^{(0)}(x,\boldsymbol{\beta})} \right] dN_{i,AB}(x) + \\ & \int_0^\tau \left[\mathbf{Z}_{i,BA}(x) - \frac{S_{BA}^{(1)}(x,\boldsymbol{\beta}) + S_{BO}^{(1)}(x,\boldsymbol{\beta})}{S_{BA}^{(0)}(x,\boldsymbol{\beta}) + S_{BO}^{(0)}(x,\boldsymbol{\beta})} \right] dN_{i,BA}(x) + \\ & \int_0^\tau \left[\mathbf{Z}_{i,BO}(x) - \frac{S_{BA}^{(1)}(x,\boldsymbol{\beta}) + S_{BO}^{(1)}(x,\boldsymbol{\beta})}{S_{BA}^{(0)}(x,\boldsymbol{\beta}) + S_{BO}^{(0)}(x,\boldsymbol{\beta})} \right] dN_{i,BO}(x) \Bigg\}. \end{aligned}$$

O estimador de máxima verossimilhança parcial $\hat{\boldsymbol{\beta}}$ é a solução da equação $U(\boldsymbol{\beta},\tau) = 0$. Para estimar a função de taxa de falha acumulada basal no estado A, considera-se o estimador apresentado em Andersen et al. (1993):

$$\hat{\mathcal{A}}_A^\circ(x,\hat{\boldsymbol{\beta}}) = \sum_{i=1}^{n} \int_0^x \frac{dN_{i,AB}(u)}{nS_A^{(0)}(u,\hat{\boldsymbol{\beta}})}.$$

Para o caso dos tempos de permanência no estado B, utiliza-se a suposição de que os tempos latentes apresentam taxas de falha proporcionais e, portanto, existe apenas uma função de taxa de falha basal acumulada, que pode ser estimada por

$$\hat{\mathcal{A}}_B^\circ(x,\hat{\boldsymbol{\beta}}) = \sum_{i=1}^{n} \int_0^x \left[\frac{dN_{i,BA}(u)}{nS_{BA}^{(0)}(u,\hat{\boldsymbol{\beta}}) + nS_{BO}^{(0)}(u,\hat{\boldsymbol{\beta}})} + \frac{dN_{i,BO}(u)}{nS_{BA}^{(0)}(u,\hat{\boldsymbol{\beta}}) + nS_{BO}^{(0)}(u,\hat{\boldsymbol{\beta}})} \right].$$

Denotando por $S_A^\circ(x) = e^{-\int_0^x \lambda_A^\circ(u)du}$ a função de sobrevivência basal associada aos tempos de permanência no estado A, alguns de seus possíveis estimadores são

$$\hat{S}_A^\circ(x) = \exp\{-\hat{\mathcal{A}}_A^\circ(x,\hat{\boldsymbol{\beta}})\}$$

e

$$\tilde{S}_A^\circ(x) = \prod_{u \leq x} \left(1 - d\hat{\mathcal{A}}_A^\circ(u, \hat{\boldsymbol{\beta}})\right),$$

que, no caso do estimador de $\mathcal{A}_A^\circ(x, \boldsymbol{\beta})$ proposto, fica dado por

$$\tilde{S}_A^\circ(x) = \prod_{u \leq x} \left(1 - d\hat{\mathcal{A}}_A^\circ(u, \hat{\boldsymbol{\beta}})\right).$$

A função de sobrevivência para um dado vetor de covariáveis pode ser estimada por $\hat{S}_{A|\mathbf{Z}}(x) = \hat{S}_A^\circ(x)^{\exp(\mathbf{Z}_A^T\hat{\boldsymbol{\beta}})}$ ou $\tilde{S}_{A|\mathbf{Z}}(x) = \tilde{S}_A^\circ(x)^{\exp(\mathbf{Z}_A^T\hat{\boldsymbol{\beta}})}$, que, segundo Andersen et al. (1993), são assintoticamente equivalentes. Há ainda uma outra possibilidade apresentada por Andersen et al. (1993), também assintoticamente equivalente, para o estimador da função de sobrevivência dado um vetor de covariáveis, dada por

$$\breve{S}_{A|\mathbf{Z}}(x) = \prod_{u \leq x} \left(1 - \exp\left(\mathbf{Z}_A^T\hat{\boldsymbol{\beta}}\right) d\hat{\mathcal{A}}_A^\circ(u, \hat{\boldsymbol{\beta}})\right).$$

No caso dos tempos de permanência no estado B, expressões análogas são usadas para o estimador da função de sobrevivência, com os devidos ajustes. Observe que

$$\begin{aligned} S_{B|\mathbf{Z}}(x) &= S_{BA|\mathbf{Z}}(x) S_{B0|\mathbf{Z}}(x) \\ &= [S_B^\circ(x)]^{e^{\mathbf{Z}_{BA}^T\boldsymbol{\beta}}} [S_B^\circ(x)]^{e^{\mathbf{Z}_{BO}^T\boldsymbol{\beta}}} = [S_B^\circ(x)]^{e^{\mathbf{Z}_{BA}^T\boldsymbol{\beta}} + e^{\mathbf{Z}_{BO}^T\boldsymbol{\beta}}}, \end{aligned}$$

em que $S_B^\circ(x)$ é a função de sobrevivência basal, associada a ambos tempos latentes. Os estimadores da função de sobrevivência ficam dados por

$$\hat{S}_B^\circ(x) = \exp\{-\hat{\mathcal{A}}_B^\circ(x, \hat{\boldsymbol{\beta}})\}$$

ou

$$\tilde{S}_B^\circ(x) = \prod_{u \leq x} \left(1 - d\hat{\mathcal{A}}_B^\circ(u, \hat{\boldsymbol{\beta}})\right)$$

e os estimadores de $S_{B|\mathbf{Z}}(x)$ ficam dados por

$$\hat{S}_{B|\mathbf{Z}}(x) = \hat{S}_B^\circ(x)^{\exp(\mathbf{Z}_{BA}^T\hat{\boldsymbol{\beta}}) + \exp(\mathbf{Z}_{BO}^T\hat{\boldsymbol{\beta}})}.$$

$$\tilde{S}_{B|\mathbf{Z}}(x) = \tilde{S}_B^{\circ}(x)^{\exp(\mathbf{Z}_{BA}^T\hat{\boldsymbol{\beta}})+\exp(\mathbf{Z}_{BO}^T\hat{\boldsymbol{\beta}})}$$

e

$$\breve{S}_{B|\mathbf{Z}}(x) = \prod_{u\leq x}\left(1-\left[\exp\left(\mathbf{Z}_{BA}^T\hat{\boldsymbol{\beta}}\right)+\exp\left(\mathbf{Z}_{BO}^T\hat{\boldsymbol{\beta}}\right)\right]d\hat{\mathcal{A}}_B^{\circ}(u,\hat{\boldsymbol{\beta}})\right).$$

Dabrowska et al. (1994) mostram que as aproximações normais para o estimador de máxima verossimilhança parcial e para o estimador da função de taxa de falha basal ainda são válidas para a situação considerada aqui. Assim, os estimadores $\hat{\boldsymbol{\beta}}$, $\hat{\mathcal{A}}_A^{\circ}(x,\hat{\boldsymbol{\beta}})$ e $\hat{\mathcal{A}}_B^{\circ}(x,\hat{\boldsymbol{\beta}})$ são consistentes e, além disso, os resultados sobre a normalidade assintótica são válidos. Para o estimador de $\boldsymbol{\beta}$, tem-se que

$$n^{1/2}(\hat{\boldsymbol{\beta}}-\boldsymbol{\beta}) \xrightarrow{\mathcal{D}} N\left(\mathbf{0},\Sigma_\tau(\boldsymbol{\beta})\right),$$

em que

$$\Sigma_\tau^{-1}(\boldsymbol{\beta}) = \int_0^\tau \left[v_A(u,\boldsymbol{\beta})s_A^{(0)}(u,\boldsymbol{\beta})\lambda_A^{\circ}(u)du + v_B(u,\boldsymbol{\beta})s_B^{(0)}(u,\boldsymbol{\beta})\lambda_B^{\circ}(u)du\right],$$

sendo $S_A^{(0)}(x,\boldsymbol{\beta})$ e $S_B^{(0)}(x,\boldsymbol{\beta})$ conforme definido anteriormente, $S_A^{(1)}(x,\boldsymbol{\beta})$ e $S_B^{(1)}$ os vetores de primeiras derivadas de $S_A^{(0)}(x,\boldsymbol{\beta})$ e $S_B^{(0)}(x,\boldsymbol{\beta})$, $S_A^{(2)}(x,\boldsymbol{\beta})$ e $S_B^{(2)}(x,\boldsymbol{\beta})$ as matrizes de segundas derivadas de $S_A^{(0)}(x,\boldsymbol{\beta})$ e $S_B^{(0)}(x,\boldsymbol{\beta})$, isto é,

$$S_A^{(2)}(x,\boldsymbol{\beta}) = \frac{\partial^2 S_A^{(0)}(x,\boldsymbol{\beta})}{\partial\boldsymbol{\beta}\partial\boldsymbol{\beta}^T} = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^n \left(\mathbf{Z}_{A,i}\right)^{\otimes 2} Y_{i,A}(x)e^{\boldsymbol{\beta}^T\mathbf{Z}_{A,i}}$$

e

$$S_B^{(2)}(x,\boldsymbol{\beta}) = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^n \left[\left(\mathbf{Z}_{BA,i}\right)^{\otimes 2} Y_{i,B}(x)e^{\boldsymbol{\beta}^T\mathbf{Z}_{BA,i}} + \left(\mathbf{Z}_{BO,i}\right)^{\otimes 2} Y_{i,B}(x)e^{\boldsymbol{\beta}^T\mathbf{Z}_{BO,i}}\right],$$

$s_A^{(p)}(x,\boldsymbol{\beta})) = \mathrm{E}(S_A^{(p)}(x,\boldsymbol{\beta}))$ e $s_B^{(p)}(x,\boldsymbol{\beta})) = \mathrm{E}(S_B^{(p)}(x,\boldsymbol{\beta}))$ para $p=0,1,2$, $e_A(x,\boldsymbol{\beta}) = \frac{s_A^{(1)}(x,\boldsymbol{\beta})}{s_A^{(0)}(x,\boldsymbol{\beta})}$, $e_B(x,\boldsymbol{\beta}) = \frac{s_B^{(1)}(x,\boldsymbol{\beta})}{s_B^{(0)}(x,\boldsymbol{\beta})}$, $v_A(x,\boldsymbol{\beta}) = \frac{s_A^{(2)}(x,\boldsymbol{\beta})}{s_A^{(0)}(x,\boldsymbol{\beta})} - e_A(x,\boldsymbol{\beta})^{\otimes 2}$ e $v_B(x,\boldsymbol{\beta}) = \frac{s_B^{(2)}(x,\boldsymbol{\beta})}{s_B^{(0)}(x.\boldsymbol{\beta})} - e_B(x,\boldsymbol{\beta})^{\otimes 2}$, com $\mathbf{y}^{\otimes 2} = \mathbf{y}\mathbf{y}^T$ para qualquer vetor $\mathbf{y}$.

A normalidade assintótica do estimador da função de taxa de falha acumulada $\hat{\mathcal{A}}_A^{\circ}(x,\hat{\boldsymbol{\beta}})$ também é válida:

$$n^{1/2}(\hat{\mathcal{A}}_A^{\circ}(x,\hat{\boldsymbol{\beta}}) - \mathcal{A}_A^{\circ}(x,\boldsymbol{\beta})) \xrightarrow{\mathcal{D}} N\left(0,\Sigma_\tau^{*(A)}(\boldsymbol{\beta})\right),$$

em que a variância assintótica é dada por (Fleming e Harrington, 1991)

$$\Sigma_\tau^{*(A)}(\boldsymbol{\beta}) = \int_0^x \frac{\lambda_A^\circ(u)}{s_A^{(0)}(u,\boldsymbol{\beta})} du + \mathbf{Q}^T(x,\boldsymbol{\beta})\Sigma_\tau \mathbf{Q}(x,\boldsymbol{\beta}),$$

$$\mathbf{Q}(x,\boldsymbol{\beta}) = \int_0^x e_A(u,\boldsymbol{\beta})\lambda_A^\circ(u)du.$$

Uma expressão análoga pode ser obtida para o caso do estimador $\hat{\mathcal{A}}_B^\circ(x,\hat{\boldsymbol{\beta}})$ da função de taxa de falha basal acumulada associada ao estado B e não é necessário escrevê-la novamente. Esses resultados são importantes para a obtenção de resultados assintóticos dos estimadores das funções de sobrevivência e também da esperança do tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida.

Segundo Andersen et al. (1993), os estimadores $\hat{S}_{A|\mathbf{Z}}(x)$, $\tilde{S}_{A|\mathbf{Z}}(x)$ e $\breve{S}_{A|\mathbf{Z}}(x)$ são assintoticamente equivalentes e, além disso, $n^{1/2}\left(\breve{S}_{A|\mathbf{Z}}(x) - S_{A|\mathbf{Z}}(x)\right)$ tem a mesma distribuição assintótica de $-n^{1/2}S_{A|\mathbf{Z}}(x)\left[\hat{\mathcal{A}}_A^\circ(x,\hat{\boldsymbol{\beta}})\exp\left(\mathbf{Z}_A^T\hat{\boldsymbol{\beta}}\right) - \mathcal{A}_A^\circ(x,\boldsymbol{\beta})\exp\left(\mathbf{Z}_A^T\boldsymbol{\beta}\right)\right]$ para x fixo, sendo sua variância assintótica dada por

$$\begin{aligned} S_{A|\mathbf{Z}}(x)^2\sigma_A(x)^2 =& S_{A|\mathbf{Z}}(x)^2\left[\exp(\mathbf{Z}_A^T\boldsymbol{\beta})\right]^2 n\left\{\int_0^x \frac{\lambda_A^\circ(u)}{s_A^{(0)}(u,\boldsymbol{\beta})}du + \right. \\ & \left. \int_0^x \left(e_A(u,\boldsymbol{\beta}) - \mathbf{Z}_A\right)^T \lambda_A^\circ(u)du\Sigma_\tau(\boldsymbol{\beta}) \int_0^x \left(e_A(u,\boldsymbol{\beta}) - \mathbf{Z}_A\right)\lambda_A^\circ(u)du\right\}, \end{aligned} \tag{3.5}$$

que pode ser consistentemente estimada por

$$\begin{aligned} \hat{S}_{A|\mathbf{Z}}(x)^2\left[\exp(\mathbf{Z}_A^T\hat{\boldsymbol{\beta}})\right]^2 & \left\{\int_0^x \sum_{i=1}^n \frac{1}{\left(nS_A^{(0)}(u,\hat{\boldsymbol{\beta}})\right)^2} dN_{i.A}(u) + \right. \\ & \left. \int_0^x \left(\mathcal{E}_A(u,\hat{\boldsymbol{\beta}}) - \mathbf{Z}_A\right)^T d\hat{\mathcal{A}}_A^\circ(u,\hat{\boldsymbol{\beta}})\mathcal{I}_\tau(\hat{\boldsymbol{\beta}})^{-1} \int_0^x \left(\mathcal{E}_A(u,\hat{\boldsymbol{\beta}}) - \mathbf{Z}_A\right) d\hat{\mathcal{A}}_A^\circ(u,\hat{\boldsymbol{\beta}})\right\}, \end{aligned} \tag{3.6}$$

em que

$$\mathcal{I}_\tau(\hat{\boldsymbol{\beta}}) = \int_0^\tau \sum_{i=1}^n V_A(u,\hat{\boldsymbol{\beta}}) dN_{A,i}(u) + \int_0^\tau \sum_{i=1}^n V_B(u,\hat{\boldsymbol{\beta}}) \left(dN_{BA,i}(u) + dN_{BO,i}(u)\right),$$

$$V_A(x,\hat{\boldsymbol{\beta}}) = \frac{S_A^{(2)}(x,\hat{\boldsymbol{\beta}})}{S_A^{(0)}(x,\hat{\boldsymbol{\beta}})} - \mathcal{E}_A(x,\hat{\boldsymbol{\beta}})^{\otimes 2},$$

$$V_B(x,\hat{\boldsymbol{\beta}}) = \frac{S_B^{(2)}(x,\hat{\boldsymbol{\beta}})}{S_B^{(0)}(x,\hat{\boldsymbol{\beta}})} - \mathcal{E}_B(x,\hat{\boldsymbol{\beta}})^{\otimes 2},$$

$\mathcal{E}_A(x,\boldsymbol{\beta}) = S_A^{(1)}(x,\boldsymbol{\beta})/S_A^{(0)}(x,\boldsymbol{\beta})$ e $\mathcal{E}_B(x,\boldsymbol{\beta}) = S_B^{(1)}(x,\boldsymbol{\beta})/S_B^{(0)}(x,\boldsymbol{\beta})$.

Um desenvolvimento análogo pode ser feito para o caso dos tempos de permanência no estado B, porém com algumas modificações devido ao fato de se ter a distribuição do mínimo entre tempos latentes. Lembrando que $S_{B|\mathbf{Z}}(x) = [S_B^\circ(x)]^{e^{\mathbf{Z}_{BA}^T\boldsymbol{\beta}} + e^{\mathbf{Z}_{BO}^T\boldsymbol{\beta}}}$, em que $\mathbf{Z}_{BA}$ e $\mathbf{Z}_{BO}$ são os vetores de covariáveis devidamente construídos, tendo como base a distribuição assintótica dos estimadores de $\boldsymbol{\beta}$ e de $\mathcal{A}_B^\circ(x,\boldsymbol{\beta})$, pode-se utilizar o método delta multivariado para mostrar que, para x fixado, a variância assintótica de

$$-n^{1/2} S_{B|\mathbf{Z}}(x) \left[\left(e^{\mathbf{Z}_{BA}^T\hat{\boldsymbol{\beta}}} + e^{\mathbf{Z}_{BO}^T\hat{\boldsymbol{\beta}}}\right) \hat{\mathcal{A}}_B^\circ(x,\hat{\boldsymbol{\beta}}) - \left(e^{\mathbf{Z}_{BA}^T\boldsymbol{\beta}} + e^{\mathbf{Z}_{BO}^T\boldsymbol{\beta}}\right) \mathcal{A}_B^\circ(x,\boldsymbol{\beta})\right]$$

fica dada por

$$
\begin{aligned}
&\left[S_{B|\mathbf{Z}}(t)\right]^2 \sigma_B^2(x) = \\
&= \left[S_{B|\mathbf{Z}}(x)\right]^2 \left\{ \left[\exp(\mathbf{Z}_{BA}^T\boldsymbol{\beta})\right]^2 \left[\int_0^x \frac{\lambda_B^\circ(u)}{s_B^{(0)}(u,\boldsymbol{\beta})} du + \int_0^x \left(e_B(u,\boldsymbol{\beta}) - \mathbf{Z}_{BA}\right)^T \lambda_B^\circ(u) du \times \right.\right. \\
&\qquad\qquad \left.\left. \Sigma_\tau(\boldsymbol{\beta}) \int_0^x \left(e_B(u,\boldsymbol{\beta}) - \mathbf{Z}_{BA}\right) \lambda_B^\circ(u) du \right] \right. \\
&+ \left[\exp(\mathbf{Z}_{BO}^T\boldsymbol{\beta})\right]^2 \left[\int_0^x \frac{\lambda_B^\circ(u)}{s_B^{(0)}(u,\boldsymbol{\beta})} du + \int_0^x \left(e_B(u,\boldsymbol{\beta}) - \mathbf{Z}_{BO}\right)^T \lambda_B^\circ(u) du \times \right. \\
&\qquad\qquad \left. \Sigma_\tau(\boldsymbol{\beta}) \int_0^x \left(e_B(u,\boldsymbol{\beta}) - \mathbf{Z}_{BO}\right) \lambda_B^\circ(u) du \right] \\
&+ 2e^{(\mathbf{Z}_{BA}+\mathbf{Z}_{BO})^T\boldsymbol{\beta}} \left[\int_0^x \frac{\lambda_B^\circ(u)}{s_B^{(0)}(u,\boldsymbol{\beta})} du + \int_0^x \left(e_B(u,\boldsymbol{\beta}) - \mathbf{Z}_{BA}\right)^T \lambda_B^\circ(u) du \times \right. \\
&\qquad\qquad \left. \left. \Sigma_\tau(\boldsymbol{\beta}) \int_0^x \left(e_B(u,\boldsymbol{\beta}) - \mathbf{Z}_{BO}\right) \lambda_B^\circ(u) du \right] \right\}. \qquad (3.7)
\end{aligned}
$$

A variância σ_B^2 pode ser consistentemente estimada substituindo-se as quantidades desconhecidas por seus estimadores, o que leva a uma expressão análoga a (3.6).

Relembre que o interesse está na obtenção das propriedades assintóticas do estimador da esperança do tempo de permanência em cada um dos estados, dados por $\widehat{\mathrm{E}(T^{(A)})} = \int_0^\infty \hat{S}_{A|\mathbf{Z}}(x)dx$ e $\widehat{\mathrm{E}(T^{(B)})} = \int_0^\infty \hat{S}_{B|\mathbf{Z}}(x)dx$. Denotando por $\mu_t^{(A)} = \int_0^t S_{A|\mathbf{Z}}(x)dx$, $\hat{\mu}_t^{(A)} = \int_0^t \hat{S}_{A|\mathbf{Z}}(x)dx$, $\mu_t^{(B)} = \int_0^t S_{B|\mathbf{Z}}(x)dx$, $\hat{\mu}_t^{(B)} = \int_0^t \hat{S}_{B|\mathbf{Z}}(x)dx$ e seguindo o desenvolvimento apresentado em Andersen et al. (1993), tem-se que

$$
\begin{aligned}
n^{1/2}(\hat{\mu}_t^{(A)} - \mu_t^{(A)}) &= n^{1/2} \int_0^t \left(\hat{S}_{A|\mathbf{Z}}(x) - S_{A|\mathbf{Z}}(x)\right) dx \\
&\xrightarrow{\mathcal{D}} - \int_0^t S_{A|\mathbf{Z}}(x) W(x) dx,
\end{aligned}
$$

em que $W(\cdot)$ representa um processo com distribuição igual à distribuição assintótica de $n^{1/2}\left[\hat{\mathcal{A}}_A^\circ(t,\hat{\boldsymbol{\beta}}) \exp\left(\mathbf{Z}_A^T\hat{\boldsymbol{\beta}}\right) - \mathcal{A}_A^\circ(t,\boldsymbol{\beta}) \exp\left(\mathbf{Z}_A^T\boldsymbol{\beta}\right)\right]$, ou seja, é um processo Gaussiano com

$W(0) = 0$. Note que, de fato, $W(0) = 0$, pois $\hat{\mathcal{A}}_A^\circ(0, \hat{\boldsymbol{\beta}}) - \mathcal{A}_A^\circ(0, \boldsymbol{\beta})$ possui esperança e variância iguais a zero. Definindo $\bar{\mu}_t^{(A)}(x) = \int_x^t S_{A|\mathbf{Z}}(y)dy$, para t fixo, tem -se que

$$\begin{aligned} -\int_0^t S_{A|\mathbf{Z}}(x)W(x)dx &= \int_0^t W(x)d\bar{\mu}_t^{(A)}(x) \\ &= \bar{\mu}_t^{(A)}(t)W(t) - \bar{\mu}_t^{(A)}(0)W(0) - \int_0^t \bar{\mu}_t^{(A)}(x)dW(x) \\ &= -\int_0^t \bar{\mu}_t^{(A)}(x)dW(x), \end{aligned}$$

em que a segunda igualdade foi obtida por integração por partes e $W(\cdot)$ é um processo Gaussiano com $W(0) = 0$. Assumindo que, para essa situação, pode-se escrever os estimadores em função de martingais com respeito a uma filtragem apropriada, para t fixado, tem-se que

$$n^{1/2}(\hat{\mu}_t^{(A)} - \mu_t^{(A)}) \xrightarrow{\mathcal{D}} N(0, \mathcal{V}_t^{(A)}),$$

$$\mathcal{V}_t^{(A)} = \int_0^t \bar{\mu}_t^{(A)}(x)^2 d\sigma_A^2(x)$$

e $\sigma_A^2(t)$ é a variância de $n^{1/2}\left(\hat{\mathcal{A}}_A^\circ(t, \hat{\boldsymbol{\beta}}) \exp\left(\mathbf{Z}_A^T\hat{\boldsymbol{\beta}}\right) - \mathcal{A}_A^\circ(t, \boldsymbol{\beta}) \exp\left(\mathbf{Z}_A^T\boldsymbol{\beta}\right)\right)$. Observe que o estimador da esperança do tempo de permanência no estado A é obtido fazendo-se $t \to \infty$, ou seja, $\mu^{(A)} = \int_0^\infty S_{A|\mathbf{Z}}(x)dx$. Para generalizar o resultado da distribuição assintótica de $\hat{\mu}_t^{(A)}$ para $\mu^{(A)}$, pode-se considerar $\hat{\mu}^{(A)} = \int_0^{\tilde{\tau}} \hat{S}_{A|\mathbf{Z}}(x)dx$, em que $\tilde{\tau}$ é o maior instante em que se tem informação sobre alguma observação, ou seja, é o máximo dos tempos observados (que pode ser uma censura ou uma falha). Sob algumas suposições adicionais (Andersen et al., 1993), pode-se mostrar que

$$n^{1/2}(\hat{\mu}^{(A)} - \mu^{(A)}) \xrightarrow{\mathcal{D}} N(0, \mathcal{V}_A),$$

em que

$$\mathcal{V}_A = \int_0^{\tau_H} (\mu^{(A)} - \mu_x^{(A)})^2 d\sigma_A^2(x)$$

e τ_H é igual a $\sup\{s : P(\tilde{\tau} \leq s) < 1\}$, ou seja, é o maior valor (que pode ser infinito) tal que a probabilidade de se observar uma falha ou censura não é nula. Para o caso dos

tempos de permanência no estado B, aplica-se raciocínio análogo e chega-se a

$$n^{1/2}(\hat{\mu}^{(B)} - \mu^{(B)}) \xrightarrow{\mathcal{D}} N(0, \mathcal{V}_B),$$
$$\mathcal{V}_B = \int_0^{\tau_H} (\mu^{(B)} - \mu_x^{(B)})^2 d\sigma_B^2(x),$$

em que σ_B^2 é dado em (3.7).

Relembre que

$$\begin{aligned}\hat{\mu}_Q &= \frac{e^{\mathbf{Z}_{BA}^T\hat{\boldsymbol{\beta}}} + e^{\mathbf{Z}_{BO}^T\hat{\boldsymbol{\beta}}}}{e^{\mathbf{Z}_{BO}^T\hat{\boldsymbol{\beta}}}} \left(q_A\widehat{\mathrm{E}(T^{(A)})} + q_B\widehat{\mathrm{E}(T^{(B)})}\right) \\ &= \hat{\kappa}\left(q_A\hat{\mu}^{(A)} + q_B\hat{\mu}^{(B)}\right),\end{aligned}$$

em que $\hat{\kappa} = \frac{e^{\mathbf{Z}_{BA}^T\hat{\boldsymbol{\beta}}} + e^{\mathbf{Z}_{BO}^T\hat{\boldsymbol{\beta}}}}{e^{\mathbf{Z}_{BO}^T\hat{\boldsymbol{\beta}}}}$, e observe que

$$\begin{aligned}n^{1/2}\left(\hat{\mu}_Q - \mu_Q\right) &= n^{1/2}\left[\hat{\kappa}\left(q_A\hat{\mu}^{(A)} + q_B\hat{\mu}^{(B)}\right) - \kappa\left(q_A\mu^{(A)} + q_B\mu^{(B)}\right)\right] \\ &= n^{1/2}\left[q_A\left(\hat{\kappa}\hat{\mu}^{(A)} - \kappa\mu^{(A)}\right) + q_B\left(\hat{\kappa}\hat{\mu}^{(B)} - \kappa\mu^{(B)}\right)\right] \\ &= n^{1/2}\left[q_A\left(\hat{\kappa}(\hat{\mu}^{(A)} - \mu^{(A)}) + \mu^{(A)}(\hat{\kappa} - \kappa)\right)\right. \\ &\qquad \left. + q_B\left(\hat{\kappa}(\hat{\mu}^{(B)} - \mu^{(B)}) + \mu^{(B)}(\hat{\kappa} - \kappa)\right)\right] \\ &= \hat{\kappa}\left(q_A n^{1/2}(\hat{\mu}^{(A)} - \mu^{(A)}) + q_B n^{1/2}(\hat{\mu}^{(B)} - \mu^{(B)})\right) \\ &\quad + \left(q_A\mu^{(A)} + q_B\mu^{(B)}\right) n^{1/2}(\hat{\kappa} - \kappa).\end{aligned}$$

Sabe-se que o estimador de máxima verossimilhança parcial de $\boldsymbol{\beta}$ é consistente e, a partir disso, pode-se concluir que (James, 1996)

$$\hat{\kappa} = \frac{e^{\mathbf{Z}_{BA}^T\hat{\boldsymbol{\beta}}} + e^{\mathbf{Z}_{BO}^T\hat{\boldsymbol{\beta}}}}{e^{\mathbf{Z}_{BO}^T\hat{\boldsymbol{\beta}}}} \xrightarrow{\mathcal{P}} \frac{e^{\mathbf{Z}_{BA}^T\boldsymbol{\beta}} + e^{\mathbf{Z}_{BO}^T\boldsymbol{\beta}}}{e^{\mathbf{Z}_{BO}^T\boldsymbol{\beta}}} = \kappa.$$

Considerando as distribuições assintóticas obtidas para os estimadores das esperanças dos tempos de permanência nos estados A e B, o resultado acima torna possível a aplicação do teorema de Slutsky e, com isso, mostra-se que

$$\hat{\kappa}\left(q_A n^{1/2}(\hat{\mu}^{(A)} - \mu^{(A)}) + q_B n^{1/2}(\hat{\mu}^{(B)} - \mu^{(B)})\right)$$

converge em distribuição para uma distribuição normal e sua variância assintótica fica dada por

$$\left[\frac{e^{\mathbf{Z}_{BA}^T\boldsymbol{\beta}} + e^{\mathbf{Z}_{BO}^T\boldsymbol{\beta}}}{e^{\mathbf{Z}_{BO}^T\boldsymbol{\beta}}}\right]^2 \times \left(q_A^2\mathcal{V}_A + q_B^2\mathcal{V}_B\right).$$

Além disso, sabe-se que o estimador de máxima verossimilhança parcial $\hat{\boldsymbol{\beta}}$ tem distribuição assintótica normal, e a aplicação do método delta fornece a distribuição assintótica de $\hat{\kappa}$:

$$n^{1/2}(\hat{\kappa} - \kappa) \xrightarrow{\mathcal{D}} N\left(0, \left(\frac{e^{\mathbf{Z}_{BA}^T\boldsymbol{\beta}}}{e^{\mathbf{Z}_{BO}^T\boldsymbol{\beta}}}\right)^2 (\mathbf{Z}_{BA} - \mathbf{Z}_{BO})^T\Sigma_\tau(\boldsymbol{\beta})(\mathbf{Z}_{BA} - \mathbf{Z}_{BO})\right).$$

Esses resultados mostram que $n^{1/2}\left(\hat{\mu}_Q - \mu_Q\right)$ pode ser escrito como a soma de quantidades que apresentam distribuição assintótica normal e, portanto, pelas propriedades da distribuição normal, $n^{1/2}\left(\hat{\mu}_Q - \mu_Q\right)$ converge também em distribuição para uma variável aleatória normal com média zero e variância dada por

$$\begin{aligned}\sigma^2_{\hat{\mu}_Q} = &\left(\frac{e^{\mathbf{Z}_{BA}^T\boldsymbol{\beta}} + e^{\mathbf{Z}_{BO}^T\boldsymbol{\beta}}}{e^{\mathbf{Z}_{BO}^T\boldsymbol{\beta}}}\right)^2 \left(q_A^2\mathcal{V}_A + q_B^2\mathcal{V}_B\right) \\ &+ \left(\left(q_A\mu^{(A)} + q_B\mu^{(B)}\right)\frac{e^{\mathbf{Z}_{BA}^T\boldsymbol{\beta}}}{e^{\mathbf{Z}_{BO}^T\boldsymbol{\beta}}}\right)^2 (\mathbf{Z}_{BA} - \mathbf{Z}_{BO})^T\Sigma_\tau(\boldsymbol{\beta})(\mathbf{Z}_{BA} - \mathbf{Z}_{BO}) + 2\varrho,\end{aligned}$$

em que ϱ é a covariância entre $\hat{\kappa}\left(q_A n^{1/2}(\hat{\mu}^{(A)} - \mu^{(A)}) + q_B n^{1/2}(\hat{\mu}^{(B)} - \mu^{(B)})\right)$ e $\left(q_A\mu^{(A)} + q_B\mu^{(B)}\right) n^{1/2}(\hat{\kappa} - \kappa)$. Observe que $\hat{\mu}^{(B)}$ e $\hat{\kappa}$ dependem dos parâmetros associados aos tempos de permanência no estado B e, portanto, não são variáveis aleatórias independentes. O problema está no cálculo de ϱ, que não é simples. Desenvolvendo-se a expressão de ϱ, pode-se mostrar que

$$\varrho = \kappa \mathrm{E}\left[\sqrt{n}\left(\hat{\mu}^{(B)} - \mu^{(B)}\right)\sqrt{n}\left(\hat{\kappa} - \kappa\right)\right],$$

mas não foi possível obter uma expressão para essa esperança e, portanto, este é ainda um aspecto que precisa ser considerado futuramente.

3.3 Modelos com $K+1$ estados de saúde

Relembrando a notação utilizada anteriormente, suponha que se tenha n indivíduos em estudo e considere o processo $\{V_i(t), t \geq 0\}$, $i = 1, \ldots, n$, que descreve a história de saúde do paciente, em que $V_i(t)$ assume um dos $K+1$ valores do espaço de estados $\Gamma = \{0, 1, \ldots, K\}$ correspondente aos diferentes estados de saúde. Os estados $1, 2, \ldots, K$ são transitórios, o estado 0 é absorvente e a cada um desses estados é associado um coeficiente por meio da função Q.

Assuma que estados transitórios podem ser visitados mais de uma vez e denote por $T_j^{(k)}$ o tempo de permanência do paciente na j-ésima visita ao estado k. Com base nessa notação e considerando que a qualidade de vida permanece constante para os pacientes em um mesmo estado de saúde, o tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida pode ser expresso na seguinte forma:

$$\begin{aligned} U &= \int_0^\infty Q\{V(t)\}dt \\ &= q_1 \sum_{j=1}^{N_1} T_j^{(1)} + q_2 \sum_{j=1}^{N_2} T_j^{(2)} + \ldots + q_K \sum_{j=1}^{N_K} T_j^{(K)}, \end{aligned}$$

em que q_k é o coeficiente associado ao k-ésimo estado de saúde e N_k é o número de entradas no estado k, $k = 1, 2, \ldots, K$.

Será trabalhada a expressão da esperança do tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida dado um vetor $\mathbf{Z}$ de covariáveis que não dependem do tempo. Conforme

apresentado anteriormente, tem-se que

$$\begin{aligned}
\mu_Q &= \mathrm{E}(U) = \mathrm{E}\left(\int_0^\infty Q\{V(t)\}dt\right) \\
&= q_1\mathrm{E}\left[\sum_{j=1}^{N_1} T_j^{(1)}\right] + q_2\mathrm{E}\left[\sum_{j=1}^{N_2} T_j^{(2)}\right] + \cdots + q_K\mathrm{E}\left[\sum_{j=1}^{N_K} T_j^{(K)}\right] \\
&= q_1\mathrm{E}\left[\mathrm{E}\left(\sum_{j=1}^{N_1} T_j^{(1)}|N_1\right)\right] + q_2\mathrm{E}\left[\mathrm{E}\left(\sum_{j=1}^{N_2} T_j^{(2)}|N_2\right)\right] \\
&\quad + \cdots + q_K\mathrm{E}\left[\mathrm{E}\left(\sum_{j=1}^{N_K} T_j^{(K)}|N_K\right)\right]. \qquad (3.8)
\end{aligned}$$

Será assumida uma estrutura de taxas de falha competitivas para os tempos de permanência nos estados. Assim, o tempo de permanência observado no estado k é o mínimo entre tempos latentes, ou seja,

$$T_j^{(k)} = \min_{l \in B_{(k)}} \{T_j^{(k)\to(l)}\},$$

em que $T_j^{(k)\to(l)}$ é o tempo de permanência em k até a transição para o estado l, que nem sempre é observado, e $B_{(k)}$ é o conjunto de todos os estados que podem ser visitados logo após o estado k.

Para simplificar a expressão (3.8), é necessário calcular a esperança condicional de $T_j^{(k)}$ dado o número de entradas N_k no estado. É importante observar que, para estados que se comunicam com o estado absorvente, o próximo estado visitado após $T_j^{(k)}$ para $j = 1, \ldots, N_k - 1$ não pode ser o estado absorvente. Assim, a distribuição de $T_j^{(k)}$ dado N_k para $j = 1, \ldots, N_k - 1$ é a distribuição do mínimo entre os tempos latentes dado que $T_j^{(k)\to(0)}$ é maior que o mínimo entre os demais tempos latentes. Em outras palavras, $T_j^{(k)}$ dado N_k para $j = 1, \ldots, N_k - 1$ tem distribuição igual a $\min_{l\in B_{(k)}}\{T_j^{(k)\to(l)}\}$ dado que $T_j^{(k)\to(0)} > \min_{l\in B^*_{(k)}}\{T_j^{(k)\to(l)}\}$, em que $B^*_{(k)} = B_{(k)} \setminus \{0\}$. Para simplificar a notação, será denotado por $T_j^{*(k)}$ a variável aleatória com distribuição igual à da variável aleatória dada por $\min_{l\in B_{(k)}}\{T_j^{(k)\to(l)}\}$ condicional a $T_j^{(k)\to(0)} > \min_{l\in B^*_{(k)}}\{T_j^{(k)\to(l)}\}$.

No caso da última visita ao estado, a distribuição de $T_{N_k}^{(k)}$ dado N_k é a distribuição de $\min_{l \in B_{(k)}}\{T_j^{(k)\to(l)}\}$ dado que $T_j^{(k)\to(m)} > \min_{l \in B_{(k)}^{**}}\{T_j^{(k)\to(l)}\}$ para $m \in B_{(k)} \setminus B_{(k)}^{**}$, em que $B_{(k)}^{**}$ é o conjunto de todos os estados que podem ser visitados quando se sabe que o estado k foi visitado pela última vez. A variável aleatória com essa distribuição será denotada por $T_{N_k}^{\dagger(k)}$. É importante ressaltar que o conjunto de estados $B_{(k)}^{**}$ depende do processo considerado e das possíveis transições entre estados, que devem ser previamente especificadas. Por exemplo, no processo de doença e morte com apenas três estados em que o óbito só pode ser atingido logo após o estado correspondente à doença, $B_{(k)}^{**}$ contém apenas o estado absorvente (óbito).

Com a suposição de que os tempos de permanência são variáveis aleatórias independentes e identicamente distribuídas, (3.8) pode ser simplificada e escrita na forma

$$\begin{aligned}\mu_Q &= q_1\left[\mathrm{E}(N_1)-1\right]\mathrm{E}\left(T_1^{*(1)}\right)+q_2\left[\mathrm{E}(N_2)-1\right]\mathrm{E}\left(T_1^{*(2)}\right)\\ &\quad+\cdots+q_K\left[\mathrm{E}(N_K)-1\right]\mathrm{E}\left(T_1^{*(K)}\right)\\ &\quad+\mathrm{E}\left(T_{N_1}^{\dagger(1)}\right)+\cdots+\mathrm{E}\left(T_{N_K}^{\dagger(K)}\right).\end{aligned}$$

Considerando-se que os tempos latentes apresentam distribuição com taxas de falha proporcionais, está demonstrado no Apêndice A que a distribuição de $T_{N_k}^{\dagger k}$ e $T_1^{*(k)}$, $k = 1,\ldots,K$ são iguais e, evidentemente, suas esperanças também. Assim, com esse resultado a expressão acima pode ainda ser escrita numa forma bem intuitiva:

$$\begin{aligned}\mu_Q &= q_1\left[\mathrm{E}(N_1)\right]\mathrm{E}\left(T_1^{(1)}\right)+q_2\left[\mathrm{E}(N_2)\right]\mathrm{E}\left(T_1^{(2)}\right)\\ &\quad+\cdots+q_K\left[\mathrm{E}(N_K)\right]\mathrm{E}\left(T_1^{(K)}\right).\end{aligned}\tag{3.9}$$

Com base nessa expressão, um estimador μ_Q pode ser obtido substituindo-se as quantidades desconhecidas pelos seus respectivos estimadores, que, conforme será visto posteriormente, podem ser todos obtidos por meio da modelagem dos tempos de permanência. A seguir são apresentados detalhes da modelagem paramétrica com distribuição exponencial e, em seguida, da modelagem semiparamétrica.

3.3.1 Modelo Paramétrico

Dado um vetor de covariáveis fixas, será considerado que os tempos de permanência são variáveis aleatórias independentes e identicamente distribuídas, com distribuição que apresente a propriedade de taxas de falha proporcionais (exponencial ou Weibull). Denote por $0 = \tau_{i0} < \tau_{i1} < \tau_{i2} < \tau_{i3} < \ldots$ os instantes de entrada nos estados $V_{i0}, V_{i1}, V_{i2}, V_{i3}, \ldots$ para a i-ésima observação e por $\mathbf{Z}_i$ o vetor de covariáveis não dependentes do tempo, $i = 1, \ldots, n$. Denote por $\lambda_{kl|\mathbf{Z}}(t)$ a taxa de falha associada aos tempos de permanência no estado k até uma transição para l, $l \in B_{(k)}$ e $k = 1, \ldots, K$. No caso da distribuição exponencial, $\lambda_{kl|\mathbf{Z}}(t) = \lambda_{kl|\mathbf{Z}}$ e será utilizada a parametrização $\lambda_{kl|\mathbf{Z}} = \exp\{-\mathbf{Z}^T\boldsymbol{\beta}_{kl}\}$.

Defina o vetor $\boldsymbol{\beta}$ como sendo o vetor resultante da concatenação de todos os vetores $\boldsymbol{\beta}_{kl}$, ou seja, $\boldsymbol{\beta}$ contém todos os parâmetros desconhecidos do modelo. Construa os vetores de covariáveis $\mathbf{Z}_{i,kl}$ acrescentando-se linhas com elementos iguais a zero ao vetor $\mathbf{Z}_i$ de maneira apropriada para que $\mathbf{Z}_i^T\boldsymbol{\beta}_{kl} = \mathbf{Z}_{i,kl}^T\boldsymbol{\beta}$. Assumindo uma estrutura de taxas de falha competitivas e generalizando a idéia da seção anterior, pode-se concluir que a contribuição de uma observação para a função de verossimilhança é dada por

$$L_i(\boldsymbol{\beta}) = \prod_{k=1}^{K}\prod_{h}\left\{\left[\prod_{l\in B_k}\left(\lambda_{kl}(\tau_{i,h+1}-\tau_{i,h};\mathbf{Z}_i)\right)^{\delta_{ih}^{(l)}}\right]\times \exp\left[-\int_0^{(C_i\wedge\tau_{i,h+1})-\tau_{i,h}}\sum_{l\in B_k}\lambda_{kl}(u;\mathbf{Z}_i)du\right]\right\}^{I(V_{ih}=k)},$$

em que

$$\delta_{ih}^{(k)} = \begin{cases} 1, & \text{se } V_{i(h+1)} = k \text{ e } \delta_i = 1 \\ 0, & \text{caso contrário,} \end{cases}$$

δ_i é a variável indicadora de falha, ou seja, é igual a 1 se o paciente atinge o estado absorvente e 0 se a observação é censurada antes, C_i é o tempo de censura ($C_i = \infty$ se $\delta_i = 1$) e $(C_i \wedge \tau_{i.h+1}) = \min\{C_i, \tau_{i.h+1}\}$.

A função de verossimilhança $L(\boldsymbol{\beta})$ é obtida fazendo-se o produto das contribuições $L_i(\boldsymbol{\beta})$ de cada observação. Denote por $t_i^{(k_j)}$ o tempo de permanência da j-ésima visita ao estado k para indivíduo i, $j = 1, \ldots, N_{i,k}$ e $N_{i,k}$ é o número de visitas ao estado k. A verossimilhança $L(\boldsymbol{\beta})$ pode ser escrita como o produto de contribuições associadas a cada estado de saúde, ou seja,

$$L(\boldsymbol{\beta}) = L^{(1)}(\boldsymbol{\beta}) \times L^{(2)}(\boldsymbol{\beta}) \times \cdots \times L^{(K)}(\boldsymbol{\beta})$$

e cada parcela fica dada por

$$L^{(k)}(\boldsymbol{\beta}) = \prod_{i=1}^{n} \prod_{j=1}^{N_{i,k}} \left[\prod_{l \in B_{(k)}} \left(\lambda_{kl|\mathbf{Z}_i}(t_i^{(k_j)}) \right)^{\delta_i^{k_j l}} \right] \exp \left\{ - \int_0^{t_i^{(k_j)}} \sum_{l \in B_{(k)}} \lambda_{kl|\mathbf{Z}_i}(u) du \right\},$$

em que

$$\delta_i^{k_j l} = \begin{cases} 1, & \text{se o estado visitado após a } j \text{ -ésima visita a } k \text{ é } l; \\ 0, & \text{caso contrário.} \end{cases}$$

O logaritmo da função de verossimilhança fica dado por

$$\begin{aligned} \ell(\boldsymbol{\beta}) = \log L(\boldsymbol{\beta}) &= \sum_{k=1}^{K} \log L^{(k)}(\boldsymbol{\beta}) \\ &= \sum_{k=1}^{K} \sum_{i=1}^{n} \sum_{j=1}^{N_{i,k}} \left[\sum_{l \in B_{(k)}} \delta_i^{k_j l} \log \left(\lambda_{kl|\mathbf{Z}_i}(t_i^{(k_j)}) \right) - \int_0^{t_i^{(k_j)}} \sum_{l \in B_{(k)}} \lambda_{kl|\mathbf{Z}_i}(u) du \right]. \end{aligned}$$

Os estimadores de máxima verossimilhança são obtidos por meio da resolução das equações usuais $U(\boldsymbol{\beta}) = \mathbf{0}$, em que $U(\boldsymbol{\beta})$ é o vetor escore. Nessa situação, a convergência assintótica do estimador de máxima verossimilhança de $\boldsymbol{\beta}$ é válida, ou seja,

$$n^{1/2}(\hat{\boldsymbol{\beta}} - \boldsymbol{\beta}) \xrightarrow{\mathcal{D}} N\left(\mathbf{0}, \Sigma(\boldsymbol{\beta})\right),$$

em que $\Sigma(\boldsymbol{\beta})$ é a matriz de covariância assintótica tal que

$$-\left(\frac{1}{n}\right) \left[\sum_{i,j} \frac{\partial^2 \log\left(L(\boldsymbol{\beta})\right)}{\partial \boldsymbol{\beta} \partial^T \boldsymbol{\beta}} \right] \xrightarrow{\mathcal{P}} \Sigma(\boldsymbol{\beta})^{-1}.$$

que pode ser estimada pelo inverso da matriz de informação observada. Para que a convergência em probabilidade anterior seja válida, é necessário que se tenha a convergência de n_k/n para alguma constante, em que n_k é o número total de visitas ao estado k, ou seja, é igual à soma do número de entradas em k para todos os indivíduos.

Como exemplo, considere um modelo exponencial em que a função de taxa de falha é dada por

$$\lambda_{kl}(u; \mathbf{Z}_i) = \exp\left\{-\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{Z}_{i,kl}\right\}.$$

A log-verossimilhança nesse caso fica dada por

$$\ell(\boldsymbol{\beta}) = \sum_{k=1}^{K} \sum_{i=1}^{n} \sum_{j=1}^{N_{i,k}} \left[- \sum_{l \in B_{(k)}} \delta_i^{k_j l} \boldsymbol{\beta}^T \mathbf{Z}_{i,kl} - \sum_{l \in B_{(k)}} t_i^{(k_j)} \exp\left\{-\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{Z}_{i,kl}\right\} \right].$$

Nesse caso, tem-se que

$$\mathrm{E}\left(T_1^{(k)}\right) = \frac{1}{\sum_{l \in B_{(k)}} \exp\left\{-\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{Z}_{kl}\right\}}$$

e, dessa forma, chega-se a

$$\begin{aligned} \mu_Q =& q_1 \left[\mathrm{E}(N_1)\right] \frac{1}{\sum_{l \in B_{(1)}} \exp\left\{-\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{Z}_{1l}\right\}} + q_2 \left[\mathrm{E}(N_2)\right] \frac{1}{\sum_{l \in B_{(2)}} \exp\left\{-\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{Z}_{2l}\right\}} \\ &+ \cdots + q_K \left[\mathrm{E}(N_K)\right] \frac{1}{\sum_{l \in B_{(K)}} \exp\left\{-\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{Z}_{Kl}\right\}}. \end{aligned}$$

Para obter o estimador de μ_Q com base na expressão acima, é necessário ainda encontrar um estimador para a esperança do número de entradas em cada estado, o que será tratado na Seção 3.3.3.

3.3.2 Modelo semiparamétrico

Assim como no modelo de três estados considerado anteriormente, o modelo semiparamétrico apresentado em Dabrowska et al. (1994) pode ser aplicado diretamente nessa

situação. Nesta seção será descrito o modelo e algumas propriedades assintóticas, provadas em detalhes por Dabrowska et al. (1994).

Denote por $0 = \tau_0 < \tau_1 < \tau_2 < \tau_3 < \cdots$ os instantes de entrada nos estados $V_0, V_1, V_2, V_3, \ldots$, respectivamente. Assume-se um modelo de renovação Markoviano, ou seja,

$$P\left(\tau_{h+1} - \tau_h \leq x, V_{h+1} = k | V_0, \tau_0, V_1, \tau_1, \ldots, \tau_h\right) = P\left(\tau_{h+1} - \tau_h \leq x, V_{h+1} = k | V_h\right).$$

A formulação desse modelo pode ser feita utilizando-se a notação de processos de contagem. Analogamente ao feito anteriormente, defina os processos

$$\tilde{N}_{kl}(t) = \sum_{h \geq 1} I(\tau_h \leq t, V_{h-1} = k, V_h = l)$$

e

$$\tilde{N}(t) = \sum_{k,l} \tilde{N}_{kl}(t),$$

$k, l = 1, \ldots, K$.

Note que o processo $\tilde{N}_{kl}(t)$ conta o número de transições do estado k para o estado l; $\tilde{N}(t)$, por sua vez, conta o número total de transições observadas até t. Assume-se que as intensidades são calculadas com respeito à filtragem natural $\{\mathcal{F}_t, t \geq 0\}$ gerada pelos processos de contagem $\tilde{N}_{kl}(t)$ e pela informação disponível em $t = 0$.

Sob a suposição de proporcionalidade das taxas de falha, o processo $\{\tilde{N}_{kl}(t) : t \geq 0, k, l \leq K\}$ é especificado pela intensidade

$$\begin{aligned} \Lambda_{kl}(dt) &= I(V(t^-) = k)\lambda_{kl}\left(L(t); \mathbf{Z}_{kl}\right) dt \\ &= I(V(t^-) = k)\lambda^{\circ}_{kl}\left(L(t)\right) e^{\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{Z}_{kl}(L(t))} dt, \end{aligned}$$

em que $\mathbf{Z}_{kl}(L(t))$ é um vetor de covariáveis, λ°_{jk} é a função de taxa de falha basal correspondente à transição $k \rightarrow l$. $L(t) = t - \tau_{\tilde{N}(t^-)}$ é o tempo de recorrência e $V(t^-)$ denota o

estado de saúde em que o paciente se encontra no instante t^-. Relembre que está sendo suposto que os tempos latentes de permanência em um estado até uma transição específica para outro estado apresentam taxas de falha proporcionais, ou seja, $\lambda_{kl}^{\circ}(x)$ são iguais para todo $l \in B_{(k)}$. Essa função de taxa de falha comum a todos os tempos latentes será denotada por $\lambda_k^{\circ}(x)$.

Para definir os processos de contagem associados aos tempos de permanência nos estados, relembre que é necessário definir os tempos de parada, denotados por U_h, $h \geq 1$, dados por

- $U_h = \tau_{h+1}$ se τ_h, τ_{h+1}, V_h e V_{h+1} são conhecidas;
- $\tau_h < U_h < \tau_{h+1}$ se V_h são conhecidas, V_{h+1} é desconhecida e $\tau_{h+1} - \tau_h > U_h - \tau_h$;
- $U_h = \tau_h$ se não há informação disponível sobre $\tau_{h+1} - \tau_h$, V_h e V_{h+1}.

Os processos de contagem associados aos tempos de permanência são dados por

$$N_{kl}(x) = \sum_{h \geq 0} I\left(\tau_{h+1} - \tau_h \leq x, V_h = k, V_{h+1} = l, U_h = \tau_{h+1}\right), x \geq 0,$$

que conta o número de transições observadas do estado k para o l cujo tempo de permanência no estado k é menor ou igual a x, e

$$Y_k(x) = \sum_{h \geq 0} I\left(\tau_{h+1} - \tau_h \geq x, V_h = k, U_h - \tau_h \geq x\right), x \geq 0,$$

que conta o número de vezes que o paciente visitou o estado k permanecendo nesse estado por um tempo maior ou igual a x. Defina ainda

$$N_k(x) = \sum_{l \in B_{(k)}} N_{kl}(x), x \geq 0,$$

que contém informação sobre o número de visitas ao estado k cujo tempo de permanência foi menor ou igual a x. não importando qual o estado seguinte visitado.

Denotando por $\{N_{i,kl}(x), x \geq 0\}$ e $\{Y_{i,k}(x), x \geq 0\}$ cópias dos processos $\{N_{kl}(x), x \geq 0\}$ e $\{Y_k(x), x \geq 0\}$ para a i-ésima observação, pode-se mostrar (Dabrowska et al., 1994) que o logaritmo da função de verossimilhança é dado por

$$l(\boldsymbol{\beta}, \tau) = \log L(\boldsymbol{\beta}, \tau) = \sum_{i=1}^{n} \sum_{kl} \int_0^\tau \left[\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{Z}_{i,kl}(x) - \log \left(n S_k^{(0)}(x, \boldsymbol{\beta}) \right) \right] dN_{i,k}(x),$$

em que

$$S_{kl}^{(0)}(x, \boldsymbol{\beta}) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^{n} Y_{i,k}(x) e^{\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{Z}_{i,kl}(x)}$$

e $S_k^{(0)}(x, \boldsymbol{\beta}) = \sum_{l \in B_{(k)}} S_{kl}^{(0)}(x, \boldsymbol{\beta})$.

O estimador de máxima verossimilhança parcial $\hat{\boldsymbol{\beta}}$ é solução da equação $U(\boldsymbol{\beta}, \tau) = 0$, em que $U(\boldsymbol{\beta}, \tau)$ é o vetor escore usual. Dabrowska et al. (1994) mostram que a aproximação normal da distribuição assintótica de $\hat{\boldsymbol{\beta}}$ ainda é válida, ou seja,

$$n^{1/2}(\hat{\boldsymbol{\beta}} - \boldsymbol{\beta}) \xrightarrow{\mathcal{D}} N\left(\mathbf{0}, \Sigma_\tau(\boldsymbol{\beta})\right),$$

em que

$$\Sigma_\tau^{-1}(\boldsymbol{\beta}) = \sum_{k=1}^{K} \int_0^\tau v_k(u, \boldsymbol{\beta}) s_k^{(0)}(u, \beta) \lambda_k^\circ(u) du,$$

$S_k^{(1)}(x, \boldsymbol{\beta})$ são os vetores de primeiras derivadas de $S_k^{(0)}(x, \boldsymbol{\beta})$,

$$S_k^{(2)}(x, \boldsymbol{\beta}) = \frac{\partial^2 S_k^{(0)}(x, \boldsymbol{\beta})}{\partial \boldsymbol{\beta} \partial \boldsymbol{\beta}^T} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^{n} \left(\mathbf{Z}_{k,i}\right)^{\otimes 2} Y_{i,k}(x) e^{\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{Z}_{k,i}},$$

$s_k^{(p)}(x, \boldsymbol{\beta})) = \mathrm{E}(S_k^{(p)}(x, \boldsymbol{\beta}))$ e para $p = 0, 1, 2$, $e_k(x, \boldsymbol{\beta}) = \frac{s_k^{(1)}(x, \boldsymbol{\beta})}{s_k^{(0)}(x, \boldsymbol{\beta})}$ e $v_k(x, \boldsymbol{\beta}) = \frac{s_k^{(2)}(x, \boldsymbol{\beta})}{s_k^{(0)}(x, \boldsymbol{\beta})} - e_k(x, \boldsymbol{\beta})^{\otimes 2}$ para $k = 1, \ldots, K$.

As funções de taxas de falha basais cumulativas $\mathcal{A}_k^\circ(x, \boldsymbol{\beta})$ podem ser estimadas por

$$\hat{\mathcal{A}}_k^\circ(x, \hat{\boldsymbol{\beta}}) = \sum_{i=1}^{n} \int_0^x \frac{dN_{i,k}(u)}{n S_k^{(0)}(u, \hat{\boldsymbol{\beta}})}$$

e as funções de sobrevivência basais podem ser estimadas pelos mesmos estimadores considerados no processo de três estados. Assim, tem-se

$$\hat{S}_k^{\circ}(x) = \exp\{-\hat{\mathcal{A}}_k^{\circ}(x, \hat{\boldsymbol{\beta}})\}$$

ou

$$\tilde{S}_k^{\circ}(x) = \prod_{u \leq x} \left(1 - d\hat{\mathcal{A}}_k^{\circ}(u, \hat{\boldsymbol{\beta}})\right)$$

e os estimadores de $S_{k|\mathbf{Z}}(x)$ ficam dados por

$$\hat{S}_{k|\mathbf{Z}}(x) = \hat{S}_k^{\circ}(x)^{\sum_{l \in B_{(k)}} \exp(\mathbf{Z}_{kl}^T \hat{\boldsymbol{\beta}})},$$

$$\tilde{S}_{k|\mathbf{Z}}(x) = \tilde{S}_k^{\circ}(x)^{\sum_{l \in B_{(k)}} \exp(\mathbf{Z}_{kl}^T \hat{\boldsymbol{\beta}})}$$

e

$$\breve{S}_{k|\mathbf{Z}}(x) = \prod_{u \leq x} \left(1 - \left[\sum_{l \in B_{(k)}} \exp\left(\mathbf{Z}_{kl}^T \hat{\boldsymbol{\beta}}\right)\right] d\hat{\mathcal{A}}_k^{\circ}(u, \hat{\boldsymbol{\beta}})\right).$$

Na fórmula (3.9) é preciso, no entanto, estimar $\mathrm{E}(T^{(k)}|\mathbf{Z})$, o que pode ser feito utilizando-se

$$\widehat{\mathrm{E}(T^{(k)})} = \int_0^{\infty} \hat{S}_{k|\mathbf{Z}}(x)dx.$$

3.3.3 Número esperado de entradas em cada estado

Em (3.9), verifica-se que é necessário também estimar a esperança do número de entradas em cada estado transitório $\mathrm{E}(N_k)$, $k = 1, \ldots, K$, em que N_k denota o número de visitas ao estado k antes do estado absorvente ser atingido. Nesta seção será visto que, assim como no caso de três estados de saúde apenas, essa estimação pode ser feita com base na modelagem dos tempos de permanência. A obtenção de uma expressão fechada para $\mathrm{E}(N_k)$ depende do número de estados e das transições possíveis entre estados, sendo necessário

o cálculo caso a caso. No entanto, serão apresentadas aqui algumas idéias e maneiras de se obter tais expressões.

Seguindo as mesmas idéias do caso com três estados de saúde apenas, considere a situação com K estados de saúde transitórios e, analogamente ao feito no processo de três estados, defina as variáveis binárias

$$M_{k,m} = \begin{cases} 1, & \text{se o estado } k \text{ foi visitado pelo menos } m \text{ vezes;} \\ 0, & \text{se o estado absorvente foi visitado antes,} \end{cases}$$

$k = 1, \ldots, K$.

Nesse caso, também tem-se que $N_k = \sum_m M_{k,m}$, $\mathrm{E}(N_k) = \sum_m \mathrm{E}(M_{k,m}) = \sum_m P(M_{km} = 1)$ e a probabilidade de que uma transição do estado k para l ocorra é

$$p_{kl} = \int_0^\infty \lambda_{kl}(u) \left(\prod_{k' \in B_k} S_{kk'}(u) \right) du.$$

Essas probabilidades podem ser organizadas um uma matriz de transição $\mathbf{P}$ com elementos p_{kl}. Assumindo que o estado inicial de todos é o mesmo, pode-se obter a probabilidade de visita ao estado k pela primeira vez, denotada por f_{1k}, que é dada pela soma das probabilidades de visita a k pela primeira vez em um, dois ou mais passos. Denotando por $f_{kk}^{(h)}$ a probabilidade de, saindo do estado k, voltar a k em exatamente h passos, tem-se que a probabilidade de retorno ao estado k saindo de k é dada por

$$f_{kk} = \sum_{h=0}^{\infty} f_{kk}^{(h)}.$$

Como $P(M_{k1} = 1) = f_{1k}$ e $P(M_{kj} = 1) = f_{1k} \, (f_{kk})^{j-1}$, $j = 1, 2, \ldots$, então

$$\mathrm{E}(N_k) = f_{1k} \sum_{j=0}^{\infty} (f_{kk})^j = \frac{f_{1k}}{1 - f_{kk}}.$$

Note que $f_{kk}^{(h)}$ pode ser de difícil cálculo, pois, da forma como foi construída, é a probabilidade de, saindo de k, voltar a k em h passos sem passar por k em algum instante intermediário. Dependendo do processo considerado, essa pode ser a maneira mais simples de se obter o número esperado de entradas em cada estado de saúde, como acontece no processo de três estados apresentado anteriormente. Todavia, essa forma pode ser complicada para outras situações.

Uma outra forma de se obter o número esperado de entradas em cada estado é definindo, para uma única realização do processo, as variáveis $W_h = 0, 1, 2, \ldots, K$ que indicam o estado de saúde após a h-ésima transição. Note que $N_k = \sum_{h=1}^{\infty} I(W_h = k)$, $k = 1, \ldots, K$, e, supondo que todos os pacientes entram no estudo no mesmo estado de saúde E_i, tem-se que

$$E(N_k) = \sum_{h=1}^{\infty} p^{(h)}(E_i, k),$$

$k = 1, \ldots, K$, em que $p^{(h)}(E_i, k)$ é a probabilidade de ocupar o estado k após h passos a partir de E_i (Hoel et al., 1972). Essa probabilidade pode ser calculada por meio da matriz de transição $\mathbf{P}$.

Suponha uma situação em que o estado absorvente pode ser visitado após qualquer um dos estados transitórios, ou seja, $p_{k0} > 0$, $\forall k$. Nesse caso, o número esperado de entradas em cada estado pode ser obtido com base nos autovalores e autovetores da matriz de transição $\mathbf{P}$. Como $\mathbf{P}$ é uma matriz estocástica, é claro que $\lambda = 1$ é um dos seus autovalores. Defina a matriz $\mathbf{Q}$ como a matriz $\mathbf{P}$ com a primeira linha e a primeira coluna excluídas. Considerando-se que existem K estados transitórios, então a matriz $\mathbf{P}$ é uma matriz de dimensão $(K + 1) \times (K + 1)$ e $\mathbf{Q}$ tem dimensão $K \times K$. Além disso, a soma dos elementos das linhas de $\mathbf{Q}$ é menor do que 1, pois está sendo assumido que $p_{j0} > 0$, $\forall j$. Nessa situação, mostra-se que os autovalores de $\mathbf{Q}$ são menores do que 1 em valor absoluto (ver Apêndice B).

É importante observar também que as probabilidades $p^{(h)}(i,i)$, $i = 1, \ldots, k$ podem ser obtidas com base na matriz reduzida $\mathbf{Q}$, pois a matriz $\mathbf{P}$ apresenta na primeira linha o primeiro elemento igual a 1 e os demais iguais a 0. A matriz de transição de dois passos é dada por

$$\mathbf{P} \times \mathbf{P} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & \cdots & 0 \\ p_{10} & p_{11} & \cdots & p_{1k} \\ p_{20} & p_{21} & \cdots & p_{2k} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ p_{k0} & p_{k1} & \cdots & p_{kk} \end{pmatrix} \times \begin{pmatrix} 1 & 0 & \cdots & 0 \\ p_{10} & p_{11} & \cdots & p_{1k} \\ p_{20} & p_{21} & \cdots & p_{2k} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ p_{k0s} & p_{k1} & \cdots & p_{kk} \end{pmatrix}$$

$$= \begin{pmatrix} 1 & 0 & \cdots & 0 \\ q_{10}^{*} & & & \\ \vdots & & \mathbf{Q} \times \mathbf{Q} & \\ q_{k0}^{*} & & & \end{pmatrix}.$$

Pela decomposição espectral de $\mathbf{Q}$, tem-se

$$\mathbf{Q} = \mathbf{U}\mathbf{D}\mathbf{U}^{-1},$$

em que $\mathbf{D} = \text{diag}\{\nu_1, \ldots, \nu_k\}$, $\nu_1, \ldots, \nu_k$ são autovalores de $\mathbf{Q}$ e $\mathbf{U}$ é a matriz formada pelos autovetores de $\mathbf{Q}$. A matriz de transição de n passos é

$$\mathbf{Q}^{(h)} = \underbrace{\mathbf{Q} \times \mathbf{Q} \ldots \times \mathbf{Q}}_{h \text{ vezes}} = \mathbf{U}\mathbf{D}^{(h)}\mathbf{U}^{-1},$$

pois $\mathbf{U}^{-1}\mathbf{U} = \mathbf{I}$. Dessa forma,

$$\sum_{h=1}^{\infty} \mathbf{Q}^{(h)} = \sum_{h=1}^{\infty} \mathbf{U}\mathbf{D}^{(h)}\mathbf{U}^{-1} = \mathbf{U}\left(\sum_{h=1}^{\infty} \mathbf{D}^{(n)}\right)\mathbf{U}^{-1}.$$

Se todos os autovalores de $\mathbf{Q}$ são menores do que 1 (ver Apêndice B), então

$$\sum_{h=1}^{\infty} \mathbf{D}^{(h)} = (\mathbf{I} - \mathbf{D})^{-1} - \mathbf{I}$$

e

$$\sum_{h=1}^{\infty} \mathbf{Q}^{(h)} = \mathbf{U}\left((\mathbf{I}-\mathbf{D})^{-1} - \mathbf{I}\right)\mathbf{U}^{-1}.$$

O número esperado de entradas em um estado é o elemento correspondente da diagonal da matriz acima.

Tendo em vista os resultados apresentados, fica claro que o número de entradas em cada estado pode ser expresso em termos de quantidades do modelo dos tempos de permanência. As quantidades f_{kk} e f_{1k} dependem das funções de taxa de falha associadas aos tempos de permanência e, conseqüentemente, são obtidas com base nesses modelos.

A possibilidade de se encontrar uma expressão analítica para a esperança do tempo de sobrevivência ajustada pela qualidade de vida por meio da abordagem apresentada depende da estrutura do processo considerado. Foi visto que isso é possível para o caso do processo de três estados apresentado na Figura 3.1. Entretanto, para processos mais complicados a obtenção da expressão pode se tornar bastante complexa. No entanto, o desenvolvimento apresentado permite a obtenção de estimativas do tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida mesmo para situações em que a expressão analítica seja inviável.

Uma das dificuldades que surge quando não se consegue obter uma expressão analítica é a obtenção das propriedades assintóticas do estimador. Nesses casos, uma alternativa tanto para a estimação do possível viés do estimador quanto para a estimação da variância é a aplicação do método de reamostragem Jackknife, descrito brevemente no Apêndice C.

3.3.4 Modelo de cinco estados

A aplicação da metodologia descrita para processos com maior número de estados leva a crescentes graus de complexidade. Para ilustrar esse ponto, considere um processo de cinco estados, que pode ser aplicado em situações em que a saúde dos pacientes pode ficar debilitada em razão de dois fatores distintos. Um dos estados transitórios, que será denotado por estado A, refere-se ao estado de boa saúde, em que o paciente não apresenta problemas com relação a nenhum dos dois fatores. Dois outros estados transitórios, que serão denotados por B e C, referem-se a situações em que o paciente apresenta problemas relacionados a um dos fatores, mas não ao outro. O quarto estado transitório, denotado por D, é o caso em que o paciente apresenta problemas referentes aos dois fatores considerados e, por fim, o estado absorvente é o estado associado ao óbito e será denotado por O. Será considerado ainda que a probabilidade de um paciente passar a apresentar problemas relacionados com os dois fatores no mesmo instante de tempo é zero, ou seja, não é possível uma transição do estado A para o estado D. A Figura 3.2 apresenta o desenho esquemático do modelo considerado.

Para se obter uma expressão para a esperança do tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade vida nesta situação, pode-se aplicar a fórmula (3.9) diretamente. Denotando por q_A, q_B, q_C e q_D os coeficientes associados aos tempos de permanência nos estados A, B, C e D, respectivamente, a esperança do tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida é:

$$\begin{aligned} \mu_Q &= q_A\left[\mathrm{E}(N_A)\right]\mathrm{E}\left(T_1^{(A)}\right) + q_B\left[\mathrm{E}(N_B)\right]\mathrm{E}\left(T_1^{(B)}\right) \\ &\quad + q_C\left[\mathrm{E}(N_C)\right]\mathrm{E}\left(T_1^{C}\right) + q_D\left[\mathrm{E}(N_D)\right]\mathrm{E}\left(T_1^{D}\right). \end{aligned} \tag{3.10}$$

Com base nessa expressão, é preciso encontrar a esperança dos tempos de permanência, bem como a esperança do número de entradas em cada estado. Essas quantidades podem ser obtidas a partir do modelo para os tempos de permanência.

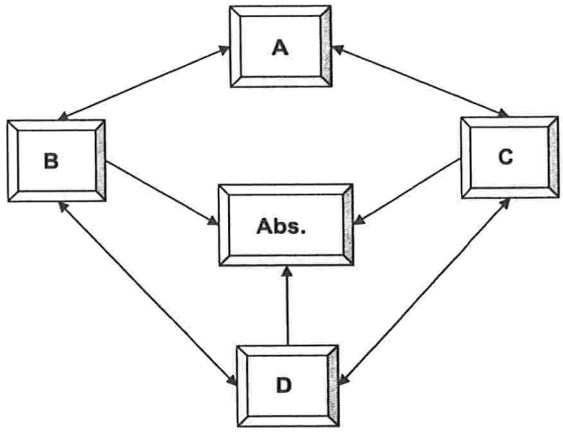

Figura 3.2: Processo de cinco estados

Considerando-se o processo ilustrado na Figura 3.2, tem-se que os tempos de permanência observados no estado A são o mínimo entre dois tempos latentes: até a transição para B, que serão denotados por $T_j^{(A)\to(B)}$, $j = 1, \ldots, N_A$, e até a transição para C, denotados por $T_j^{(A)\to(C)}$, $j = 1, \ldots, N_A$. Denote por $\lambda_{AB}(x)$ e $\lambda_{AC}(x)$ as funções de taxa de falha associadas às respectivas transições. No caso de tempos exponenciais, $\lambda_{AB}(x) = \lambda_{AB}$ e $\lambda_{AC}(x) = \lambda_{AC}$. No caso do modelo semiparamétrico, assume-se que $\lambda_{AB}(x) = \lambda_A^\circ(x)e^{\boldsymbol{\beta}_{AB}^T\mathbf{Z}}$ e $\lambda_{AC}(x) = \lambda_A^\circ(x)e^{\boldsymbol{\beta}_{AC}^T\mathbf{Z}}$.

Os tempos de permanência observados no estado B são obtidos pelo mínimo entre três tempos latentes: $T_j^{(B)\to(A)}$, $T_j^{(B)\to(D)}$ e $T_j^{(B)\to(O)}$, $j = 1, \ldots, N_B$, que têm funções de taxa de falha dadas por $\lambda_{BA}(x)$, $\lambda_{BD}(x)$ e $\lambda_{BO}(x)$, respectivamente. Assim como acontece com os tempos de permanência no estado A, no caso exponencial tem-se que $\lambda_{BA}(x) = \lambda_{BA}$, $\lambda_{BD}(x) = \lambda_{BD}$ e $\lambda_{BO}(x) = \lambda_{BO}$ e, no caso do modelo semiparamétrico, $\lambda_{BA}(x) = \lambda_B^\circ(x)e^{\boldsymbol{\beta}_{BA}^T\mathbf{Z}}$, $\lambda_{BD}(x) = \lambda_B^\circ(x)e^{\boldsymbol{\beta}_{BD}^T\mathbf{Z}}$ e $\lambda_{BO}(x) = \lambda_B^\circ(x)e^{\boldsymbol{\beta}_{BO}^T\mathbf{Z}}$.

O caso dos tempos de permanência no estado C é inteiramente análogo ao caso B.

Para o estado transitório D, os tempos observados são o mínimo entre os tempos latentes $T_j^{(D)\to(B)}$, $T_j^{(D)\to(C)}$ e $T_j^{(D)\to(O)}$, $j = 1, \ldots, N_D$, com respectivas funções de taxa de falha dadas por $\lambda_{DB}(x)$, $\lambda_{DC}(x)$ e $\lambda_{DO}(x)$. Nesse caso, as mesmas observações sobre o modelo exponencial e sobre o modelo semiparamétrico são válidas.

Para encontrar um estimador para a esperança do número de entradas em cada estado, observe que, aplicando-se a metodologia discutida na Seção 3.3.3, pode-se calcular a probabilidade das transições possíveis entre estados. Assim, tem-se que a probabilidade de, a partir do estado A, o paciente mudar para o estado B fica dada por

$$p_{AB} = \int_0^\infty \lambda_{AB}(u) S_{AB}(u) S_{AC}(u) du$$

e a probabilidade de mudar para o estado C é

$$p_{AC} = 1 - p_{AB} = \int_0^\infty \lambda_{AC}(u) S_{AB}(u) S_{AC}(u) du.$$

Para o modelo exponencial, essas probabilidades ficam dadas por

$$p_{AB} = \frac{\lambda_{AB}}{\lambda_{AB} + \lambda_{AC}}$$

e

$$p_{AC} = \frac{\lambda_{AC}}{\lambda_{AB} + \lambda_{AC}}.$$

No caso do modelo semiparamétrico, tem-se

$$p_{AB} = \frac{e^{\boldsymbol{\beta}_{AB}^T \mathbf{Z}}}{e^{\boldsymbol{\beta}_{AB}^T \mathbf{Z}} + e^{\boldsymbol{\beta}_{AC}^T \mathbf{Z}}}$$

e

$$p_{AC} = \frac{e^{\boldsymbol{\beta}_{AC}^T \mathbf{Z}}}{e^{\boldsymbol{\beta}_{AB}^T \mathbf{Z}} + e^{\boldsymbol{\beta}_{AC}^T \mathbf{Z}}}.$$

Aplicando-se o mesmo raciocínio para o estado B, no caso do modelo exponencial, encontra-se

$$p_{BA} = \frac{\lambda_{BA}}{\lambda_{BA} + \lambda_{BD} + \lambda_{BO}}.$$

$$p_{BC} = \frac{\lambda_{BC}}{\lambda_{BA} + \lambda_{BD} + \lambda_{BO}}$$

e

$$p_{BO} = \frac{\lambda_{BO}}{\lambda_{BA} + \lambda_{BD} + \lambda_{BO}}.$$

Para o modelo semiparamétrico, obtém-se

$$p_{BA} = \frac{e^{\beta_{BA}^T \mathbf{Z}}}{e^{\beta_{BA}^T \mathbf{Z}} + e^{\beta_{BD}^T \mathbf{Z}} + e^{\beta_{BO}^T \mathbf{Z}}},$$

$$p_{BD} = \frac{e^{\beta_{BD}^T \mathbf{Z}}}{e^{\beta_{BA}^T \mathbf{Z}} + e^{\beta_{BD}^T \mathbf{Z}} + e^{\beta_{BO}^T \mathbf{Z}}}$$

e

$$p_{BO} = \frac{e^{\beta_{BO}^T \mathbf{Z}}}{e^{\beta_{BA}^T \mathbf{Z}} + e^{\beta_{BD}^T \mathbf{Z}} + e^{\beta_{BO}^T \mathbf{Z}}}.$$

Expressões análogas são obtidas para os demais estados transitórios. A partir dessas probabilidades calculadas, pode-se construir a matriz de transição de probabilidades, dada por

$$\mathbf{P} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & p_{AB} & p_{AC} & 0 \\ p_{BO} & p_{BA} & 0 & 0 & p_{BD} \\ p_{CO} & p_{CA} & 0 & 0 & p_{CD} \\ p_{DO} & 0 & p_{DB} & p_{DC} & 0 \end{pmatrix}.$$

Pode-se obter as matrizes de transição de n passos, dadas por $\mathbf{P}^{(n)} = \underbrace{\mathbf{P} \times \mathbf{P} \times \cdots \times \mathbf{P}}_{n \text{ vezes}}$, $n = 1, 2, \ldots$, e, com isso, é possível encontrar $\sum_n \mathbf{P}^{(n)}$. Os elementos apropriados dessa matriz resultante representam o número esperado de entradas em cada estado.

O cálculo da esperança do tempo de permanência em cada estado pode ser realizado facilmente. No caso do modelo exponencial, tem-se que

$$\mathrm{E}\left(T_1^{(A)}\right) = \frac{1}{\lambda_{AB} + \lambda_{AC}}.$$

$$\mathrm{E}\left(T_1^{(B)}\right) = \frac{1}{\lambda_{BA} + \lambda_{BD} + \lambda_{BO}},$$
$$\mathrm{E}\left(T_1^{(C)}\right) = \frac{1}{\lambda_{CA} + \lambda_{CD} + \lambda_{CO}}$$

e, finalmente,

$$\mathrm{E}\left(T_1^{(D)}\right) = \frac{1}{\lambda_{DB} + \lambda_{DC} + \lambda_{DO}}.$$

Substituindo-se essas quantidades na expressão (3.10), encontra-se, para o modelo exponencial,

$$\begin{aligned}\mu_Q &= q_A\left[\mathrm{E}(N_A)\right]\frac{1}{\lambda_{AB} + \lambda_{AC}} + q_B\left[\mathrm{E}(N_B)\right]\frac{1}{\lambda_{BA} + \lambda_{BD} + \lambda_{BO}} \\ &\quad + q_C\left[\mathrm{E}(N_C)\right]\frac{1}{\lambda_{CA} + \lambda_{CD} + \lambda_{CO}} + q_D\left[\mathrm{E}(N_D)\right]\frac{1}{\lambda_{DB} + \lambda_{DC} + \lambda_{DO}}.\end{aligned}$$

O estimador de μ_Q é obtido substituindo-se as quantidades desconhecidas por seus respectivos estimadores, encontrados por meio da modelagem dos tempos de permanência nos estados. A estimativa para a esperança do número de entradas em cada estado pode ser obtida numericamente, a partir da matriz de transição $\mathbf{P}$. Note que, nessa situação, não foi possível encontrar a distribuição assintótica do estimador $\hat{\mu_Q}$, mas é possível obter estimativas de sua variância por meio do Jackknife, discutido no Apêndice C.

No caso do modelo semiparamétrico, estimativas da esperança do tempo de permanência em cada estado podem ser calculadas da mesma maneira descrita anteriormente, utilizando-se o fato que

$$\widehat{\mathrm{E}(T^{(k)})} = \int_0^\infty \hat{S}_{k|\mathbf{Z}}(x)dx,$$

em que $S_{k|\mathbf{Z}}(x)$ representa a função de sobrevivência associada ao tempo de permanência no estado k, $k = A, B, C, D$. Os parâmetros desconhecidos podem ser estimados da forma descrita na Seção 3.3. Assim como na abordagem paramétrica, é difícil encontrar a distribuição assintótica do estimador, porém o Jackknife pode ser utilizado também para a obtenção de estimativas da variância.

Capítulo 4

Tempos Independentes, mas não Necessariamente Identicamente Distribuídos

4.1 Introdução

No Capítulo 3, foi considerado que os tempos de permanência em cada um dos estados são variáveis aleatórias independentes e identicamente distribuídas. Essa suposição permite o desenvolvimento de expressões de quantidades de interesse de forma mais simples, além de servir como uma primeira aproximação para situações reais. Contudo, na prática é difícil justificar tais suposições. Neste capítulo, considera-se que os tempos de permanência no estado de saúde perfeita apresentam uma leve tendência a decrescer (ou crescer) com o passar do tempo.

Para o desenvolvimento da expressão da esperança do tempo de sobrevivência ajus-

tado pela qualidade de vida quando a suposição de tempos identicamente distribuídos é retirada, é necessário fazer algumas suposições ou restrições sobre a distribuição dos tempos de permanência nos estados. Neste capítulo, será considerado um caso específico, em que há diferença na distribuição dos tempos de permanência no estado de boa saúde, pois, em geral, os tempos de permanência nesse estado de saúde são os que mais contribuem para o aumento do tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida. Mais especificamente, será trabalhada a situação em que os tempos de permanência no estado de boa saúde decrescem ou permanecem iguais com o passar do tempo.

Assim como no capítulo anterior, será apresentado inicialmente o desenvolvimento para o modelo de três estados e, posteriormente, será apresentada a generalização para modelos com mais estados de saúde.

4.2 Modelo de três estados

Considere o modelo de três estados, sendo dois transitórios e um absorvente, apresentado na Figura (3.1). Nesse contexto, o valor esperado do tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida, para um paciente com vetor de covariáveis $\mathbf{Z}$, é

$$\mu_Q = q_A \mathrm{E}\left[\sum_{j=1}^{N_A} T_j^{(A)}\right] + q_B \mathrm{E}\left[\sum_{j=1}^{N_B} T_j^{(B)}\right],$$

em que N_A e N_B são o número de entradas no estado A e B, respectivamente, $T_j^{(A)}$ é o tempo de permanência na j-ésima visita ao estado A, $j = 1, \ldots, N_A$, $T_j^{(B)}$ é o tempo de permanência na j-ésima visita ao estado B, $j = 1, \ldots, N_B$ e q_A e q_B são os coeficientes associados aos respectivos estados.

As suposições feitas para os tempos de permanência no estado B permanecerão inalteradas, exatamente iguais às feitas no Capítulo 3, isto é, assume-se que os tempos de per-

manência no estado B são variáveis aleatórias independentes e identicamente distribuídas. Também se adota uma estrutura de taxas de falha competitivas, de modo que o tempo observado de permanência no estado B é o mínimo entre os tempos latentes $T_j^{(B)\to(A)}$ (tempo latente até transição para o estado A) e $T_j^{(B)\to(O)}$ (tempo até transição para o estado absorvente). Assume-se que $T_j^{(B)\to(A)}$ e $T_j^{(B)\to(O)}$ são variáveis aleatórias independentes com taxas de falha proporcionais, ou seja, $\lambda_{BA|\mathbf{Z}}(t) = \lambda_B^\circ(t)e^{\boldsymbol{\beta}_{BA}^T\mathbf{Z}}$ e $\lambda_{B0|\mathbf{Z}}(t) = \lambda_B^\circ(t)e^{\boldsymbol{\beta}_{B0}^T\mathbf{Z}}$, em que $\lambda_B^\circ(t)$ é a função de taxa de falha basal associada aos tempos de permanência no estado B. Serão também consideradas as abordagens paramétrica exponencial, em que $\lambda_B^\circ(t)$ é igual a uma constante fixa, e semiparamétrica, em que $\lambda_B^\circ(t)$ é uma função não especificada.

Para os tempos de permanência no estado A, será feita a suposição de que os tempos $T_1^{(A)}, T_2^{(A)}, \ldots, T_{N_A}^{(A)}$ apresentam distribuição pertencente à família Lehmann (Hajek et al., 1999). Considere que o tempo $T_1^{(A)}$ possui função de distribuição $F_{A_1}(t)$, função de sobrevivência $S_{A_1}(t)$ e função de taxa de falha $\lambda_{A_1|\mathbf{Z}}(t)$. Os tempos $T_1^{(A)}, T_2^{(A)}, \ldots, T_{N_A}^{(A)}$ pertencem à família Lehmann de distribuições se as funções de sobrevivência de $T_j^{(A)}$ são dadas por

$$S_{A_j|\mathbf{Z}}(t) = \left[S_{A_1|\mathbf{Z}}(t)\right]^{1+d_j}, j = 2, 3, \ldots, N_A. \tag{4.1}$$

Note que, com essa especificação, as funções de taxa de falha ficam dadas por

$$\lambda_{A_j|\mathbf{Z}}(t) = (1 + d_j)\lambda_{A_1|\mathbf{Z}}(t),$$

o que implica que $T_j^{(A)}$ e $T_{j'}^{(A)}$ possuem taxas de falha proporcionais. Percebe-se, dessa forma, que essa especificação da família Lehmann de distribuições possui uma relação com modelos de taxas de falha proporcionais (semiparamétrico de Cox ou paramétrico). De fato, a família Lehmann é equivalente a um modelo de taxas de falha proporcionais com covariáveis binárias que indicam o número de entradas em A, ou seja, para cada tempo

$T_j^{(A)}$, $j = 2, 3, \ldots, N_A$, associam-se $N_A - 1$ variáveis definidas por

$$z_{A,k} = \begin{cases} 1 & \text{se } k = j \\ 0 & \text{caso contrário,} \end{cases}$$

para $k = 2, \ldots, N_A$.

Será considerado o caso em que $d_j \geq 0$, ou seja, o caso em que os tempos médios de permanência no estado são iguais ($d_j = 0$) ou menores do que o primeiro tempo de permanência no estado.

Considere a expansão de Taylor de primeira ordem da função de sobrevivência $S_{A_j}(t)$ em torno de $d_j = 0$:

$$S_{A_j}(t) = [S_{A_1}(t)]^{1+d_j} = S_{A_1}(t) + d_j S_{A_1}(t) \log S_{A_1}(t) + o(d_j).$$

Como $\mathrm{E}(T_j^{(A)}) = \int_0^\infty S_{A_j}(t)dt$, então

$$\mathrm{E}(T_j^{(A)}) \approx \eta_A + d_j \int_0^\infty S_{A_1}(t) \log S_{A_1}(t)dt,$$

em que $\eta_A = \mathrm{E}(T_1^{(A)}) = \int_0^\infty S_{A_1}(t)dt$ é a esperança do tempo de permanência na primeira visita ao estado A. Pode-se então concluir que

$$\mathrm{E}\left[\sum_{j=1}^{N_A} T_j^{(A)}\right] \approx \mathrm{E}(N_A)\eta_A + \left(\int_0^\infty S_{A_1}(t) \log S_{A_1}(t)dt\right) \mathrm{E}\left[\sum_{j=1}^{N_A} d_j\right]. \qquad (4.2)$$

A esperança da soma dos tempos de permanência no estado A sob a suposição de que os tempos são independentes e identicamente distribuídos, obtida no Capítulo 3, é igual a $\mathrm{E}(N_A)\eta_A$ e a aproximação feita corrige esse valor com o termo $\left(\int_0^\infty S_{A_1}(t) \log S_{A_1}(t)dt\right) \mathrm{E}\left[\sum_{j=1}^{N_A} d_j\right]$. Esse termo é não positivo, pois $S_A(t) \leq 1$ e, portanto, a esperança da soma dos tempos de permanência em A com essa correção fica menor ou igual à esperança quando os tempos são identicamente distribuídos.

Essa expressão pode ser bastante simplificada se forem feitas algumas suposições adicionais sobre os coeficientes d_j. Considere, por exemplo, a situação em que

$$d_j = \begin{cases} (e^{(j-1)\gamma} - 1), & j = 1, \ldots, s \\ (e^{s\gamma} - 1), & j > s, \end{cases} \tag{4.3}$$

em que γ é um parâmetro desconhecido e s é um número conhecido. Note que a imposição de que $d_j \geq 0$ implica $\gamma \geq 0$. Essa suposição é razoável quando os tempos de permanência no estado A apresentam tendência a decrescer à medida que o número de visitas a A aumenta, estabilizando após um certo número de visitas. Em termos práticos, isso significa que o tempo médio em que os pacientes ficam no estado de boa saúde vai diminuindo. Porém, é conveniente considerar que os pacientes passam um tempo mínimo no estado de boa saúde, pois, caso isso não ocorra, é provável que o paciente não tenha, de fato, saído do estado de crise. Com essa suposição, tem-se que

$$\begin{aligned} \mathrm{E}\left[\sum_{j=1}^{N_A} d_j\right] &= \sum_{N=1}^{\infty} P(N_A = N) \sum_{j=1}^{N} d_j \\ &= \sum_{j=1}^{\infty} P(N_A \geq j) d_j. \end{aligned}$$

Essa expressão depende das probabilidades associadas ao número de visitas ao estado A, que serão calculadas posteriormente e possibilitam simplificar a expressão acima.

Outra suposição que pode ser feita é que existe uma constante $\bar{d}$ tal que $\sum_{j=1}^{N} d_j/N \to \bar{d}$ com $N \to \infty$. É razoável assumir que a seqüência d_j, $j = 1, 2, \ldots$, possui um limite superior l_{sup}, pois, caso contrário, a taxa de falha associada torna-se infinita. Nesse caso, como também se assume que $d_j \geq 0$, tem-se $0 \leq \sum_{j=1}^{N} d_j \leq N l_{\mathrm{sup}}$, $\forall N$. Se essa suposição é válida, então pode-se utilizar a aproximação

$$\mathrm{E}\left[\sum_{j=1}^{N_A} d_j\right] \approx \mathrm{E}\left[N_A \bar{d}\right] = \bar{d}\mathrm{E}(N_A).$$

que leva à seguinte expressão:

$$\mathrm{E}\left[\sum_{j=1}^{N_A} \mathrm{E}(T_j^{(A)})\right] \approx \mathrm{E}(N_A)\eta_A + \mathrm{E}(N_A)\bar{d}\int_0^{\infty} S_{A_1}(t)\log S_{A_1}(t)dt. \tag{4.4}$$

A aproximação acima deve ser utilizada em modelos em que o número observado de visitas ao estado A é razoavelmente grande. No caso de processos em que se tem poucas entradas no estado A, ela pode não ser muito boa e talvez seja preferível estabelecer algum modelo para os parâmetros d_j.

Relembre que aqui se supõe também que os tempos de permanência no estado B são identicamente distribuídos e, portanto, com base nos resultados apresentados no Capítulo 3, tem-se que

$$\mathrm{E}\left[\sum_{j=1}^{N_B} T_j^{(B)}\right] = [\mathrm{E}(N_B)]\,\mathrm{E}\left(T_1^{(B)}\right).$$

Logo, a expressão para a esperança do tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida fica dada por

$$\begin{aligned}\mu_Q =& q_A\,[\mathrm{E}(N_A)]\,\mathrm{E}(T_1^{(A)}) + q_A\left(\int_0^{\infty} S_{A_1}(t)\log S_{A_1}(t)dt\right)\mathrm{E}\left[\sum_{j=1}^{N_A} d_j\right] \\ &+ q_B\,[\mathrm{E}(N_B)]\,\mathrm{E}\left(T_1^{(B)}\right)\end{aligned}$$

e, utilizando-se a aproximação (4.4), chega-se a

$$\mu_Q = q_A\,[\mathrm{E}(N_A)]\left(\mathrm{E}(T_1^{(A)}) + \bar{d}\int_0^{\infty} S_{A_1}(t)\log S_{A_1}(t)dt\right) + q_B\,[\mathrm{E}(N_B)]\,\mathrm{E}\left(T_1^{(B)}\right),$$

em que $\bar{d}$ é uma constante tal que $\sum_{j=1}^{N} d_j/N \to \bar{d}$.

É preciso ainda desenvolver uma expressão para o número de entradas nos estados A e B. Relembre que, para esse processo e considerando-se que todos os pacientes entram no estudo no mesmo estado de saúde, o número de entradas nos estados A e B são iguais,

ou seja, $N_A = N_B$. Assim como feito anteriormente, defina as variáveis binárias

$$M_{A,m} = \begin{cases} 1, & \text{se o estado } A \text{ foi visitado pelo menos } m \text{ vezes;} \\ 0, & \text{caso contrário,} \end{cases}$$

$m \geq 1$. É claro que $N_A = \sum_m M_{A,m}$. A probabilidade do estado A ser visitado pelo menos uma vez fica dada por

$$P(M_{A,2} = 1) = P(A \to B \to A) = \int_0^\infty \lambda_{BA|\mathbf{Z}}(u) \left(S_{BA|\mathbf{Z}}(u) S_{B0|\mathbf{Z}}(u)\right) du = p_{\mathbf{Z}},$$

em que $\lambda_{BA|\mathbf{Z}}(u)$ é a função de taxa de falha associada à transição $B \to A$ dado um vetor de covariáveis fixas $\mathbf{Z}$ e $S_{BA|\mathbf{Z}}(u)$ e $S_{B0|\mathbf{Z}}(u)$ são as funções de sobrevivência das respectivas transições. Pode-se verificar que essa expressão é exatamente igual à obtida no caso em que os tempos de permanência são identicamente distribuídos, apresentada no Capítulo 3. Isso já era esperado, tendo em vista que, pela estrutura do processo de três estados considerada, o número de entradas no estado A é determinado pelas taxas de falha associadas ao tempo de permanência no estado B, cujas suposições não foram alteradas. No entanto, para processos com mais estados de saúde ou com estruturas diferentes da trabalhada até agora, o cálculo do número de entradas em cada estado pode ficar bastante complicado.

Dessa forma, segue que

$$\mathrm{E}(N_A) = \sum_m \mathrm{E}(M_{Am}) = 1 + \sum_{m=2}^{\infty} p_{\mathbf{Z}}^{m-1} = \frac{1}{1 - p_{\mathbf{Z}}},$$

em que $p_{\mathbf{Z}} = \int_0^\infty \lambda_{BA|\mathbf{Z}}(u) S_{BA|\mathbf{Z}}(u) S_{B0|\mathbf{Z}}(u) du$. Além disso, pode-se concluir que $P(N_A \geq j) = P(M_{A,j} = 1) = p_{\mathbf{Z}}^{j-1}$ e, com isso, encontrar uma expressão para $\mathrm{E}\left[\sum_{j=1}^{N_A} d_j\right]$ sob o

modelo especificado em (4.3), que fica dada por

$$\begin{aligned}\zeta_{A|\mathbf{Z}} = \mathrm{E}\left[\sum_{j=1}^{N_A} d_j\right] &= \sum_{j=1}^{\infty} P(N_A \geq j) d_j = \sum_{j=1}^{s} p_{\mathbf{Z}}^{j-1}(e^{j\gamma} - 1) + \sum_{j=s+1}^{\infty} p_{\mathbf{Z}}^{j-1}(e^{s\gamma} - 1) \\ &= e^{\gamma} \sum_{j=1}^{s} (p_{\mathbf{Z}} e^{\gamma})^{j-1} + e^{s\gamma} \sum_{j=s+1}^{\infty} p_{\mathbf{Z}}^{j-1} - \sum_{j=1}^{\infty} p_{\mathbf{Z}}^{j-1} \\ &= [(e^{\gamma} p_{\mathbf{Z}})^s - 1] \left[\frac{1}{1 - p_{\mathbf{Z}}} - \frac{e^{\gamma}}{1 - p_{\mathbf{Z}} e^{\gamma}}\right]. \end{aligned} \tag{4.5}$$

Quando $\gamma = 0$, tem-se $e^{\gamma} = 1$, $\zeta_{A|\mathbf{Z}} = 0$ e a esperança do tempo total de permanência no estado A fica igual à esperança obtida no caso de tempos de permanência identicamente distribuídos. Esses resultados permitem reescrever a expressão para a esperança do tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida na forma

$$\begin{aligned}\mu_Q = & q_A \frac{1}{1 - p_{\mathbf{Z}}} \mathrm{E}(T_1^{(A)}) + q_A \left(\int_0^{\infty} S_{A_1}(t) \log S_{A_1}(t) dt\right) \mathrm{E}\left[\sum_{j=1}^{N_A} d_j\right] \\ & + q_B \frac{1}{1 - p_{\mathbf{Z}}} \mathrm{E}\left(T_1^{(B)}\right),\end{aligned}$$

que, sob o modelo (4.3), pode ser escrita como

$$\mu_Q \approx q_A \frac{1}{1 - p_{\mathbf{Z}}} \mathrm{E}(T_1^{(A)}) + q_A \zeta_{A|\mathbf{Z}} \left(\int_0^{\infty} S_{A_1}(t) \log S_{A_1}(t) dt\right) + q_B \frac{1}{1 - p_{\mathbf{Z}}} \mathrm{E}\left(T_1^{(B)}\right) \tag{4.6}$$

e, sob a aproximação (4.4), é dada por

$$\mu_Q \approx q_A \frac{1}{1 - p_{\mathbf{Z}}} \left(\mathrm{E}(T_1^{(A)}) + \bar{d} \int_0^{\infty} S_{A_1}(t) \log S_{A_1}(t) dt\right) + q_B \frac{1}{1 - p_{\mathbf{Z}}} \mathrm{E}\left(T_1^{(B)}\right). \tag{4.7}$$

Essas expressões podem ser ainda mais simplificadas quando se faz suposições sobre a distribuição dos tempos de permanência nos estados A e B.

A seguir são apresentados os casos paramétrico com distribuição exponencial e semiparamétrico com taxas de falha proporcionais.

4.2.1 Modelo paramétrico

Considere que os tempos de permanência em cada estado são exponencialmente distribuídos. No caso dos tempos de permanência no estado B, será utilizada a mesma notação do capítulo anterior, ou seja, os tempos latentes $T_j^{(B)\to(A)}$ e $T_j^{(B)\to(O)}$, $j = 1, \ldots, N_B$, apresentam funções de taxa de falha dadas respectivamente por $\lambda_{BA|\mathbf{Z}}$ e $\lambda_{BO|\mathbf{Z}}$.

No caso dos tempos de permanência no estado A, será assumido que cada tempo $T_j^{(A)}$ tem função de taxa de falha dada por

$$\lambda_{A_j|\mathbf{Z}} = \lambda_{A|\mathbf{Z}}(1 + d_j) = \lambda_{A|\mathbf{Z}} e^{\alpha_j},$$

$j = 2, 3, \ldots, N_A$, $d_j = e^{\alpha_j} - 1$ e $\lambda_{A|\mathbf{Z}}$ é a taxa de falha associada ao tempo de permanência na primeira visita ao estado A. É importante ressaltar que está sendo assumido que $d_j \geq 0$, o que implica $\alpha_j \geq 0$. Essa suposição requer a imposição de restrições nos parâmetros do modelo, que devem ser incorporadas no processo de maximização da função de log-verossimilhança. Sob a suposição (4.3), tem-se que $\alpha_j = (j-1)\gamma$ para $j = 2, 3, \ldots, s$ e $\alpha_j = s\gamma$ para $j > s$. Com isso, $\alpha_j \geq 0$ implica $\gamma \geq 0$, já que $j > 0$.

Observe ainda que

$$\mathrm{E}(T_1^{(A)}) = \frac{1}{\lambda_{A|\mathbf{Z}}}$$

e

$$\int_0^\infty S_{A_1}(t) \log S_{A_1}(t) dt = -\frac{1}{\lambda_{A|\mathbf{Z}}}.$$

Além disso, da mesma maneira como foi feito no Capítulo 3, tem-se que $\mathrm{E}(N_A) = \frac{1}{1-p_{\mathbf{Z}}}$ em que

$$p_{\mathbf{Z}} = \frac{\lambda_{BA|\mathbf{Z}}}{\lambda_{BA|\mathbf{Z}} + \lambda_{BO|\mathbf{Z}}}.$$

Esses resultados, juntamente com a suposição de que os tempos de permanência no estado B são exponencialmente distribuídos. permitem simplificar a expressão da espe-

rança do tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida, que, sob a suposição (4.3), fica dada por

$$\mu_Q = q_A \frac{1}{\lambda_{A|\mathbf{Z}}} \left(\frac{\lambda_{BA|\mathbf{Z}} + \lambda_{BO|\mathbf{Z}}}{\lambda_{BO|\mathbf{Z}}} - \zeta_{A|\mathbf{Z}} \right) + q_B \frac{1}{\lambda_{BO|\mathbf{Z}}}, \tag{4.8}$$

em que $\zeta_{A|\mathbf{Z}}$, dada pela expressão (4.5), é

$$\zeta_{A|\mathbf{Z}} = \left[\left(e^{\gamma} \frac{\lambda_{BA|\mathbf{Z}}}{\lambda_{BA|\mathbf{Z}} + \lambda_{BO|\mathbf{Z}}} \right)^{s} - 1 \right] (\lambda_{BA|\mathbf{Z}} + \lambda_{BO|\mathbf{Z}}) \left(\frac{1}{\lambda_{BO|\mathbf{Z}}} - \frac{e^{\gamma}}{\lambda_{BA|\mathbf{Z}}(1 - e^{\gamma}) + \lambda_{BO|\mathbf{Z}}} \right).$$

Sob a aproximação apresentada em (4.4), a esperança do tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida pode ser escrita na forma

$$\mu_Q = q_A \frac{(1 - \bar{d})}{\lambda_{A|\mathbf{Z}}} \frac{\lambda_{BA|\mathbf{Z}} + \lambda_{BO|\mathbf{Z}}}{\lambda_{BO|\mathbf{Z}}} + q_B \frac{1}{\lambda_{BO|\mathbf{Z}}}. \tag{4.9}$$

É interessante comparar essas expressões da esperança do tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida com a obtida no Capítulo 3. Pode-se verificar que (4.8) e (4.9) são iguais a (3.3) com um termo adicional, que é uma correção na esperança devida ao fato dos tempos de permanência no estado A apresentarem uma tendência a diminuir com o aumento do número prévio de entradas. Note que, se não há decréscimo nos tempos de permanência no estado A com o aumento do número de entradas, então $d_j = 0$, $j = 2, 3, \ldots$, o que implica $\gamma = 0$ ou $\bar{d} = 0$, e as expressões (4.8) e (4.9) ficam exatamente iguais a (3.3).

O estimador da esperança do tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida pode ser obtido substituindo-se as quantidades desconhecidas em (4.8) e (4.9) por seus respectivos estimadores. Todos os parâmetros desconhecidos podem ser estimados com a modelagem dos tempos de permanência nos estados, que é feita da maneira usual. Nessa situação, no entanto, a função de verossimilhança contém os parâmetros adicionais d_j ou γ referentes ao número de visitas ao estado A.

Denotando por $\boldsymbol{\beta}$ o vetor contendo todos os parâmetros desconhecidos, inclusive os parâmetros associados ao número de visitas ao estado A, obtém-se a seguinte expressão para a verossimilhança:

$$L(\boldsymbol{\beta}) \propto \prod_{i=1}^{n} \left\{ \prod_{j=1}^{N_{A,i}} \lambda_{A_j|\mathbf{Z}_i}(t_{i,j}^{(A)})^{\delta_{i,A_j}} \exp\left(- \int_0^{t_{i,j}^{(A)}} \lambda_{A_j|\mathbf{Z}_i}(u)du \right) \right.$$
$$\prod_{j=1}^{N_{B,i}} \lambda_{BA|\mathbf{Z}_i}(t_{i,j}^{(B)})^{\delta_{i,B_jA}} \lambda_{BO|\mathbf{Z}_i}(t_{i,j}^{(B)})^{\delta_{i,B_jO}} \times$$
$$\left. \exp\left(- \int_0^{t_{i,j}^{(B)}} \lambda_{BA|\mathbf{Z}_i}(u)du - \int_0^{t_{i,j}^{(B)}} \lambda_{BO|\mathbf{Z}_i}(u)du \right) \right\},$$

em que, para o i-ésimo indivíduo, $\lambda_{A_j|\mathbf{Z}_i} = \lambda_{A|\mathbf{Z}_i}(1+d_j)$, $\lambda_{A|\mathbf{Z}_i}$ é a função de taxa de falha associada à primeira visita ao estado A, $\lambda_{BA|\mathbf{Z}_i}(t)$ é a função de taxa de falha associada à transição do estado B para o A, $\lambda_{BO|\mathbf{Z}_i}(t)$ é a função de taxa de falha associada à transição do estado B para o absorvente e as variáveis δ_{i,A_j}, δ_{i,B_jA} e δ_{i,B_jO}, já definidas anteriormente, são variáveis indicadoras de que a transição indicada ocorreu ou foi censurada. Os estimadores de máxima verossimilhança são obtidos maximizando-se o logaritmo de $L(\boldsymbol{\beta})$ na expressão anterior, restrito a $\alpha_j > 0$, $j = 2, 3, \ldots, s$.

Para os modelos de taxas de falha proporcionais (exponencial e Weibull), que podem ser utilizados para a modelagem dos tempos de permanência, valem as propriedades assintóticas dos estimadores de máxima verossimilhança, ou seja,

$$n^{1/2}(\hat{\boldsymbol{\beta}} - \boldsymbol{\beta}) \xrightarrow{\mathcal{D}} N\left(\mathbf{0}, \Sigma(\boldsymbol{\beta})\right),$$

para $n \longrightarrow \infty$, em que $\Sigma(\boldsymbol{\beta})$ é a matriz de covariância assintótica tal que

$$-\left(\frac{1}{n}\right)\left[\frac{\partial^2 \log\left(L(\boldsymbol{\beta})\right)}{\partial\boldsymbol{\beta}\partial^T\boldsymbol{\beta}}\right] \xrightarrow{\mathcal{P}} \Sigma(\boldsymbol{\beta})^{-1},$$

que usualmente é estimada pelo inverso da matriz de informação observada avaliada em $\boldsymbol{\beta} = \hat{\boldsymbol{\beta}}$.

A distribuição assintótica do estimador proposto para a esperança do tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida pode ser obtida a partir da distribuição assintótica do estimador de máxima verossimilhança, utilizando-se do método delta. Assim como antes, considere a seguinte parametrização para o modelo exponencial: $\lambda_{A|\mathbf{Z}} = \exp\{-\mathbf{Z}^T\boldsymbol{\beta}_A\}$, $\lambda_{BA|\mathbf{Z}} = \exp\{-\mathbf{Z}^T\boldsymbol{\beta}_{BA}\}$ e $\lambda_{B0|\mathbf{Z}} = \exp\{-\mathbf{Z}^T\boldsymbol{\beta}_{B0}\}$. Para cada visita ao estado A, associe a variável dada por

$$z_j^* = \min\{j-1, s\},$$

em que s é um número conhecido, $j = 1, 2, \ldots, N_A$. Considere a suposição (4.3), ou seja, $(1+d_j) = \exp(\gamma z_j^*)$. Com isso,

$$\lambda_{A_j|\mathbf{Z}} = e^{\gamma z_j^*}\lambda_{A|\mathbf{Z}} = \exp\{-\mathbf{Z}^T\boldsymbol{\beta}_A + \gamma z_j^*\}$$

e o parâmetro γ pode ser visto como um parâmetro associado a uma covariável adicional, dada por z_j^*. Assim como feito anteriormente, construa os vetores de covariáveis fixas $\mathbf{Z}_{A_j}$,$\mathbf{Z}_A$, $\mathbf{Z}_{BA}$ e $\mathbf{Z}_{B0}$ acrescentando-se linhas com elementos iguais a zero ao vetor $\mathbf{Z}$, de tal forma que $\mathbf{Z}^T\boldsymbol{\beta}_A - \gamma z_j^* = \mathbf{Z}_{A_j}^T\boldsymbol{\beta}$, $\mathbf{Z}^T\boldsymbol{\beta}_A = \mathbf{Z}_A^T\boldsymbol{\beta}$, $\mathbf{Z}^T\boldsymbol{\beta}_{BA} = \mathbf{Z}_{BA}^T\boldsymbol{\beta}$ e $\mathbf{Z}^T\boldsymbol{\beta}_{B0} = \mathbf{Z}_{B0}^T\boldsymbol{\beta}$. Defina ainda o vetor Z_d, de dimensão igual à de $\boldsymbol{\beta}$, formado por elementos iguais a zero, exceto o elemento na posição correspondente ao parâmetro γ no vetor $\boldsymbol{\beta}$, que é igual a 1, de forma que $Z_d^T\boldsymbol{\beta} = \gamma$. Com essa notação, pode-se mostrar que a distribuição assintótica do estimador da esperança do tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida é dada por

$$n^{1/2}(\hat{\mu_Q} - \mu_Q) \xrightarrow{\mathcal{D}} N\left(\mathbf{0}, \sigma(\mu_Q)\right),$$

para $n \to \infty$ em que

$$\sigma(\mu_Q) = \mathbf{G}^T\Sigma(\beta)\mathbf{G},$$

$$\mathbf{G} = \frac{q_A}{\lambda_{A|\mathbf{Z}}}\mathbf{Z}_A + q_A\left(\mathbf{Z}_A + \mathbf{Z}_{B0} - \mathbf{Z}_{BA}\right)\frac{\lambda_{BA|\mathbf{Z}}}{\lambda_{A|\mathbf{Z}}\lambda_{B0|\mathbf{Z}}} + q_B\mathbf{Z}_{B0}\frac{1}{\lambda_{B0|\mathbf{Z}}} - \Psi,$$

$$\Psi = q_A \mathbf{Z}_A \lambda_{A|\mathbf{Z}} \zeta_{A|\mathbf{Z}} + q_A \frac{1}{\lambda_{A|\mathbf{Z}}} \times \left\{ s \left(e^{\mathbf{Z}_d \boldsymbol{\beta}} \frac{\lambda_{BA|\mathbf{Z}}}{\lambda_{BA|\mathbf{Z}} + \lambda_{BO|\mathbf{Z}}} \right)^s (\lambda_{BA|\mathbf{Z}} + \lambda_{BO|\mathbf{Z}}) \times \right.$$
$$\left(\mathbf{Z}_d - \mathbf{Z}_{BA} + \frac{\mathbf{Z}_{BA}\lambda_{BA|\mathbf{Z}} + \mathbf{Z}_{BO}\lambda_{BO|\mathbf{Z}}}{\lambda_{BA|\mathbf{Z}} + \lambda_{BO|\mathbf{Z}}} \right) \left(\frac{1}{\lambda_{BO|\mathbf{Z}}} - \frac{e^{\mathbf{Z}_d \boldsymbol{\beta}}}{\lambda_{BA|\mathbf{Z}}(1 - e^{\mathbf{Z}_d \boldsymbol{\beta}}) + \lambda_{BO|\mathbf{Z}}} \right)$$
$$- \left[\left(e^{\mathbf{Z}_d \boldsymbol{\beta}} \frac{\lambda_{BA|\mathbf{Z}}}{\lambda_{BA|\mathbf{Z}} + \lambda_{BO|\mathbf{Z}}} \right)^s - 1 \right] (\mathbf{Z}_{BA}\lambda_{BA|\mathbf{Z}} + \mathbf{Z}_{BO}\lambda_{BO|\mathbf{Z}}) \times$$
$$\left(\frac{1}{\lambda_{BO|\mathbf{Z}}} - \frac{e^{\mathbf{Z}_d \boldsymbol{\beta}}}{\lambda_{BA|\mathbf{Z}}(1 - e^{\mathbf{Z}_d \boldsymbol{\beta}}) + \lambda_{BO|\mathbf{Z}}} \right) +$$
$$\left[\left(e^{\mathbf{Z}_d \boldsymbol{\beta}} \frac{\lambda_{BA|\mathbf{Z}}}{\lambda_{BA|\mathbf{Z}} + \lambda_{BO|\mathbf{Z}}} \right)^s - 1 \right] (\lambda_{BA|\mathbf{Z}} + \lambda_{BO|\mathbf{Z}}) \times \left[- \frac{\mathbf{Z}_d e^{\mathbf{Z}_d \boldsymbol{\beta}}}{\lambda_{BA|\mathbf{Z}}(1 - e^{\mathbf{Z}_d \boldsymbol{\beta}}) + \lambda_{BO|\mathbf{Z}}} \right.$$
$$\left. \left. - e^{\mathbf{Z}_d \boldsymbol{\beta}} \frac{\mathbf{Z}_{BA}\lambda_{BA|\mathbf{Z}}(1 - e^{\mathbf{Z}_d \boldsymbol{\beta}}) + \mathbf{Z}_d \lambda_{BA|\mathbf{Z}} e^{\mathbf{Z}_d \boldsymbol{\beta}} + \mathbf{Z}_{BO}\lambda_{BO|\mathbf{Z}}}{(\lambda_{BA|\mathbf{Z}}(1 - e^{\mathbf{Z}_d \boldsymbol{\beta}}) + \lambda_{BO|\mathbf{Z}})^2} + \mathbf{Z}_{BO}\lambda_{BO|\mathbf{Z}} \right] \right\},$$

$\Sigma(\beta)$ é a matriz de variância assintótica de $\hat{\boldsymbol{\beta}}$, dada pelo inverso da informação de Fisher, e n é o número de indivíduos na amostra. Vale ressaltar que a matriz G nesse caso é exatamente igual à obtida no Capítulo 3 acrescida da matriz Ψ.

Considere agora a aproximação (4.4) e suponha que cada parâmetro $\alpha_j = \log(1 + d_j)$, $j \geq 2$, será estimado. Conforme discutido anteriormente, será assumido que tais parâmetros são limitados, ou seja, $\alpha_j \leq l_{sup}$ para todo j. Pela estrutura do processo considerada aqui, é razoável supor, por exemplo, que os termos d_j são crescentes até atingir um limite superior e permanecem iguais a partir daí. Nesse caso, o modelo apresenta apenas s parâmetros d_j, sendo que $d_j = d_s$ para todo $j \geq s$. Denote por $\boldsymbol{\alpha}$ o vetor contendo todos os parâmetros α_j a serem estimados.

Denote por $\boldsymbol{\beta} = (\boldsymbol{\beta}_A^T, \boldsymbol{\beta}_{BA}^T, \boldsymbol{\beta}_{B0}^T, \boldsymbol{\alpha}^T)^T$ e considere os vetores de covariáveis fixas $\mathbf{Z}_A$, $\mathbf{Z}_{BA}$ e $\mathbf{Z}_{B0}$ construídos de forma que $\mathbf{Z}^T\boldsymbol{\beta}_A = \mathbf{Z}_A^T\boldsymbol{\beta}$, $\mathbf{Z}^T\boldsymbol{\beta}_{BA} = \mathbf{Z}_{BA}^T\boldsymbol{\beta}$ e $\mathbf{Z}^T\boldsymbol{\beta}_{B0} = \mathbf{Z}_{B0}^T\boldsymbol{\beta}$. Considere ainda a matriz $\mathbf{Z}_d$ de dimensão $p \times p$, sendo p o número de linhas de $\boldsymbol{\beta}$, formada por elementos iguais a zero ou um em posições apropriadas, de forma que

$$\ddot{d} = \frac{\sum_{j=1}^{s} e^{\alpha_j}}{s} - 1 = \frac{1}{s} \left[\mathbf{Z}_d \exp(\boldsymbol{\beta}) \right]^T \mathbf{1} - 1,$$

em que $\mathbf{1}$ é um vetor cujos elementos são todos iguais a um, de dimensão apropriada para que a multiplicação matricial seja possível. Observe que pode-se obter um estimador para $\bar{d}$ substituindo-se $\boldsymbol{\beta}$ por $\hat{\boldsymbol{\beta}}$ na expressão de $\bar{d}$.

Com essa notação e parametrização, a distribuição assintótica do estimador da esperança do tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida é

$$n^{1/2}(\hat{\mu_Q} - \mu_Q) \xrightarrow{\mathcal{D}} N\left(0, \sigma(\mu_Q)\right),$$

para $n \to \infty$, em que

$$\sigma(\mu_Q) = \mathbf{G}^T \Sigma(\boldsymbol{\beta}) \mathbf{G},$$

$$\begin{aligned} \mathbf{G} &= \frac{q_A(1-\bar{d})}{\lambda_{A|\mathbf{Z}}}\mathbf{Z}_A + q_A(1-\bar{d})\left(\mathbf{Z}_A + \mathbf{Z}_{B0} - \mathbf{Z}_{BA}\right)\frac{\lambda_{BA|\mathbf{Z}}}{\lambda_{A|\mathbf{Z}}\lambda_{B0|\mathbf{Z}}} \\ &\quad -\mathbf{Z}_d \exp(\boldsymbol{\beta})\frac{1}{s}\frac{q_A}{\lambda_{A|\mathbf{Z}}}\frac{\lambda_{BA|\mathbf{Z}} + \lambda_{BO|\mathbf{Z}}}{\lambda_{BO|\mathbf{Z}}} + q_B\mathbf{Z}_{B0}\frac{1}{\lambda_{B0|\mathbf{Z}}}, \end{aligned}$$

$\Sigma(\boldsymbol{\beta})$ é a matriz de variância assintótica do vetor de parâmetros, dada pelo inverso da informação de Fisher, e n é o número total de pacientes na amostra.

4.2.2 Modelo semiparamétrico

Neste caso, também será considerado que os tempos de permanência no estado B observados são o mínimo entre os tempos latentes $T_j^{(B)\to(A)}$ e $T_j^{(B)\to(O)}$, $j = 1, \ldots, N_B$, que apresentam funções de taxa de falha dadas respectivamente por $\lambda_{BA}(t) = \lambda_B^\circ(t)e^{\mathbf{Z}^T\boldsymbol{\beta}_{BA}}$ e $\lambda_{BO}(t) = \lambda_B^\circ(t)e^{\mathbf{Z}^T\boldsymbol{\beta}_{BO}}$.

Para os tempos de permanência no estado A, será assumido que cada tempo $T_j^{(A)}$ tem função de taxa de falha dada por

$$\lambda_{A_j|\mathbf{Z}}(t) = \lambda_A^\circ(t)e^{\mathbf{Z}^T\boldsymbol{\beta}_A}(1+d_j) = \lambda_A^\circ e^{\mathbf{Z}^T\boldsymbol{\beta}_A + \alpha_j}.$$

para $j = 2, 3, \ldots, N_A$, em que $d_j = e^{\alpha_j} - 1$ e $\lambda_A^\circ(t)$ é a taxa de falha basal associada à primeira visita ao estado A. Relembre que está sendo assumido que $d_j \geq 0$, o que implica $\alpha_j \geq 0$. As duas suposições (4.3) e (4.4) feitas sobre os coeficientes d_j serão utilizadas, ou seja, $\alpha_j = \gamma z_j^*$, em que $z_j^* = \min\{j-1, s\}$, e $\sum_{j=1}^{N} d_j/N \to \bar{d}$.

Para simplificar as expressões (4.6) e (4.7), é necessário obter expressões para $p_{\mathbf{Z}}$, para as esperanças dos tempos de permanência nos estados A e B, para $\zeta_{A|\mathbf{Z}}$ no caso de (4.6) e, finalmente, para o termo envolvendo a função de sobrevivência da primeira visita ao estado A.

A expressão para $p_{\mathbf{Z}}$ é

$$p_{\mathbf{Z}} = \frac{e^{\mathbf{Z}^T\boldsymbol{\beta}_{BA}}}{e^{\mathbf{Z}^T\boldsymbol{\beta}_{BA}} + e^{\mathbf{Z}^T\boldsymbol{\beta}_{BO}}},$$

que pode ser obtida simplesmente seguindo o mesmo raciocínio da seção anterior e do Capítulo 3. O termo envolvendo a função de sobrevivência do tempo de permanência da primeira visita ao estado A também é facilmente encontrado, sendo igual a

$$\int_0^\infty S_{A_1}(t) \log S_{A_1}(t) dt = e^{\mathbf{Z}^T\boldsymbol{\beta}_A} \int_0^\infty (S_0(t))^{e^{\mathbf{Z}^T\boldsymbol{\beta}_A}} \log\left(S_0(t)\right) dt = \Phi_A.$$

É importante observar que Φ_A é sempre negativo ou nulo, pois $e^{\mathbf{Z}^T\boldsymbol{\beta}_A} \geq 0$ e $\log\left(S_0(t)\right) \leq 0$. Com base nesses resultados, a esperança do tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida pode ser expressa na forma

$$\mu_Q = q_A \frac{e^{\mathbf{Z}^T\boldsymbol{\beta}_{BA}} + e^{\mathbf{Z}^T\boldsymbol{\beta}_{BO}}}{e^{\mathbf{Z}^T\boldsymbol{\beta}_{BO}}} \mathrm{E}(T_1^{(A)}) + q_A \Phi_A \mathrm{E}\left[\sum_{j=1}^{N_A} d_j\right] + q_B \frac{e^{\mathbf{Z}^T\boldsymbol{\beta}_{BA}} + e^{\mathbf{Z}^T\boldsymbol{\beta}_{BO}}}{e^{\mathbf{Z}^T\boldsymbol{\beta}_{BO}}} \mathrm{E}\left(T_1^{(B)}\right).$$

Sob (4.3), essa expressão pode ser escrita como

$$\mu_Q = q_A \frac{e^{\mathbf{Z}^T\boldsymbol{\beta}_{BA}} + e^{\mathbf{Z}^T\boldsymbol{\beta}_{BO}}}{e^{\mathbf{Z}^T\boldsymbol{\beta}_{BO}}} \mathrm{E}(T_1^{(A)}) + q_A \Phi_A \zeta_{A|\mathbf{Z}} + q_B \frac{e^{\mathbf{Z}^T\boldsymbol{\beta}_{BA}} + e^{\mathbf{Z}^T\boldsymbol{\beta}_{BO}}}{e^{\mathbf{Z}^T\boldsymbol{\beta}_{BO}}} \mathrm{E}\left(T_1^{(B)}\right) \quad (4.10)$$

e, sob (4.4), fica dada por

$$\mu_Q = \frac{e^{\mathbf{Z}^T\boldsymbol{\beta}_{BA}} + e^{\mathbf{Z}^T\boldsymbol{\beta}_{BO}}}{e^{\mathbf{Z}^T\boldsymbol{\beta}_{BO}}} \left[q_A \left(\mathrm{E}(T^{(A)}) + \bar{d}\Phi_A\right) + q_B \mathrm{E}(T^{(B)})\right]. \quad (4.11)$$

em que $\Phi_A = e^{\mathbf{Z}^T\boldsymbol{\beta}_A}\int_0^\infty (S_0(t))^{e^{\mathbf{Z}^T\boldsymbol{\beta}_A}}\log(S_0(t))\,dt$, $\zeta_{A|\mathbf{Z}}$ está definido em (4.5) e $\bar{d}$ é uma constante tal que $\sum_{j=1}^{N} d_j/N \to \bar{d}$. Assim como no caso exponencial, comparando essa expressão da esperança do tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida com aquela obtida no Capítulo 3, pode-se verificar que (4.10) e (4.11) são iguais a (3.4) com os termos adicionais $\zeta_{A|\mathbf{Z}}\Phi_A$ e $\bar{d}\Phi_A$. Como $\Phi_A \leq 0$, fica claro que a correção em ambos casos diminui a esperança do tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida em decorrência da possível diminuição dos tempos de permanência no estado A com o aumento do número de entradas nesse estado. Se não há decréscimo nos tempos de permanência no estado A com o aumento do número de entradas, então $d_j = 0$, $j \geq 2$, $\zeta_{A|\mathbf{Z}} = 0$ ou $\bar{d} = 0$ e (4.10) e (4.11) se reduzem a (3.3).

Da mesma forma como feito no Capítulo 3, a idéia é estimar os parâmetros associados aos tempos de permanência ajustando-se um modelo semiparamétrico de taxas de falha proporcionais. Todos os demais estimadores necessários podem ser obtidos com base nessa modelagem. No Capítulo 3, foi possível a aplicação direta do modelo apresentado por Dabrowska et al. (1994) e a utilização dos resultados assintóticos apresentados pelos autores no artigo. No entanto, nessa abordagem supõe-se um modelo de renovação Markoviano, ou seja,

$$P\left(\tau_{h+1} - \tau_h \leq x, V_{h+1} = k | V_0, \tau_0, V_1, \tau_1, \ldots, \tau_h\right) = P\left(\tau_{h+1} - \tau_h \leq x, V_{h+1} = k | V_h\right),$$

em que $0 = \tau_0 < \tau_1 < \tau_2 < \tau_3 < \cdots$ são os instantes de entrada nos estados $V_0, V_1, V_2, V_3, \ldots$. Quando acrescenta-se a suposição de que os tempos de permanência no estado A apresentam distribuições pertencentes à família Lehmann de distribuições, o modelo deixa de possuir a propriedade Markoviana, pois $P\left(\tau_{h+1} - \tau_h \leq x, V_{h+1} = k | V_0, \tau_0, V_1, \tau_1, \ldots, \tau_h\right)$ deixa de depender apenas do último estado visitado e depende de toda a seqüência de estados visitados. É necessário, portanto, alterar um pouco os processos de contagem definidos no Capítulo 3 para que seja possível incluir no modelo essa dependência do número de entradas prévias no estado A.

Os processos de contagem associados ao processo considerado são

$$\tilde{N}_{A_j}(t) = \sum_{h\geq 1} I(\tau_h \leq t, V_{h-1} = A, V_h = B, M_{Ah} = j),$$

$$\tilde{N}_{BA}(t) = \sum_{h\geq 1} I(\tau_h \leq t, V_{h-1} = B, V_h = A)$$

e

$$\tilde{N}_{BO}(t) = \sum_{h\geq 1} I(\tau_h \leq t, V_{h-1} = B, V_h = O),$$

em que $M_{Ah} = \sum_{h'=1}^{h} I(V_{h'} = A)$ é o número de vezes que A foi visitado até a transição h. Observe que $\tilde{N}_{A_j}(t)$ assume o valor 1 se a transição para o estado B após a j-ésima visita ao estado A foi observada até o instante t e $\tilde{N}_{A_j}(t)$ é igual a zero quando isso não é observado. Para $\tilde{N}_{BA}(t)$ e $\tilde{N}_{BA}(t)$, a interpretação é análoga. As filtragens usuais consideradas nos modelos de sobrevivência são filtragens naturais geradas pelos processos $\tilde{N}_{A_j}(t)$, $\tilde{N}_{BA}(t)$ e $\tilde{N}_{BO}(t)$, ou seja,

$$\mathcal{F}_t = \sigma\{\tilde{N}_{A_j}(t), \tilde{N}_{BA}(t), \tilde{N}_{BO}(t), V(u), \mathbf{Z} : 0 \leq u \leq t\}.$$

Como o interesse é modelar os tempos de permanência nos estados, assume-se que os processos $\{\tilde{N}_{A_j}(t) : t \in [0, \tau]\}$ têm intensidades dadas por

$$\begin{aligned}\Lambda_{A_j}(dt) &= I(V(t^-) = A, M_A(t^-) = j)\lambda_{A_j}(L(t); \mathbf{Z})\, dt \\ &= I(V(t^-) = A, M_A(t^-) = j)\lambda_A^{\circ}(L(t))\,(1 + d_j)e^{\beta_A^T \mathbf{Z}} dt,\end{aligned}$$

em que $M_A(t)$ conta o número de visitas ao estado A até o instante t e $L(t)$ é o tempo decorrido entre t e a última mudança de estado anterior a t. No caso dos tempos de permanência no estado B, como as suposições feitas no Capítulo 3 não foram alteradas, as intensidades associadas aos processos $\{\tilde{N}_{BA}(t) : t \in [0, \tau]\}$ e $\{\tilde{N}_{BO}(t) : t \in [0, \tau]\}$ ficam dadas por

$$\Lambda_{BA}(dt) = I(V(t^-) = B)\lambda_{BA}^{\circ}(L(t))\, e^{\beta_{BA}^T \mathbf{Z}} dt$$

e

$$\Lambda_{BO}(dt) = I(V(t^-) = B)\lambda^{\circ}_{BO}\left(L(t)\right) e^{\beta^T_{BO}\mathbf{z}} dt,$$

em que $\lambda^{\circ}_{BA}\left(L(t)\right)$ e $\lambda^{\circ}_{BO}\left(L(t)\right)$ são funções de taxa de falha basal. Relembre que está sendo assumido que $\lambda^{\circ}_{BA}\left(L(t)\right) = \lambda^{\circ}_{BO}\left(L(t)\right)$, que será denotada por $\lambda^{\circ}_{B}\left(L(t)\right)$.

A função de verossimilhança parcial e a função escore podem ser escritas em termos dos processos de contagem associados aos tempos de permanência em cada estado. Para definir tais processos, relembre que é necessário criar as variáveis aleatórias U_h, dadas por

- $U_h = \tau_{h+1}$ se τ_h, τ_{h+1}, V_h e V_{h+1} são conhecidas;
- $\tau_h < U_h < \tau_{h+1}$ se V_h são conhecidas, V_{h+1} é desconhecida e $\tau_{h+1} - \tau_h > U_h - \tau_h$;
- $U_h = \tau_h$ se não há informação disponível sobre $\tau_{h+1} - \tau_h$, V_h e V_{h+1}.

Os processos de contagem associados aos tempos de permanência em cada visita ao estado A são

$$N_{A_j}(x) = \sum_{h\geq 0} I\left(\tau_{h+1} - \tau_h \leq x, V_h = A, V_{h+1} = B, U_h = \tau_{h+1}, M_{Ah} = j\right),$$

$$Y_{A_j}(x) = \sum_{h\geq 0} I\left(\tau_{h+1} - \tau_h \geq x, V_h = A, M_{Ah} = j, U_h - \tau_h \geq x\right),$$

$j = 1, 2, \ldots$, em que

$$M_{Ah} = \sum_{h'=1}^{h} I(V_{h'} = A),$$

ou seja, M_{Aj} conta o número de vezes que o estado A foi visitado até h primeiras mudanças de estado. Os processos $N_{A_j}(x)$ assumem valores iguais a zero ou um: se o estado A não foi visitado j vezes, então $N_{A_j}(x) = 0$ e, se o estado A foi visitado j vezes, $N_{A_j}(x)$ é igual a zero para todo x menor do que o tempo de permanência em A nessa visita e assume o valor 1 para todo x maior do que o tempo de permanência. Os processos $Y_{A_j}(x)$ indicam

se o estado A foi visitado pelo menos j vezes e, caso tenha sido visitado, assume o valor zero para todo x maior do que o tempo de permanência (ou censura). Considere também os processos associados aos tempos de permanência no estado B (note que eles não foram alterados):

$$N_{BA}(x) = \sum_{h\geq 0} I\left(\tau_{h+1} - \tau_h \leq x, V_h = B, V_{h+1} = A, U_h = \tau_{h+1}\right),$$

$$N_{BO}(x) = \sum_{h\geq 0} I\left(\tau_{h+1} - \tau_h \leq x, V_h = B, V_{h+1} = O, U_h = \tau_{h+1}\right),$$

$$Y_B(x) = \sum_{h\geq 0} I\left(\tau_{h+1} - \tau_h \geq x, V_h = B, U_h - \tau_h \geq x\right).$$

Considere agora n replicações dos processos e denote por $N_{i,A_j}(t)$, $N_{i,BA}(t)$ e $N_{i,BO}(t)$ as realizações dos processos para o i-ésimo indivíduo, $i = 1, \ldots, n$. Para simplificar a notação, defina as quantidades

$$S^{(0)}_{A_j}(x, \boldsymbol{\beta}) = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n} Y_{i,A_j}(x)(1 + d_j)e^{\boldsymbol{\beta}_A^T \mathbf{Z}_i},$$

para $j \geq 1$, em que $d_1 = 0$,

$$S^{(0)}_{BA}(x, \boldsymbol{\beta}) = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n} Y_{i,B}(x)e^{\boldsymbol{\beta}_{BA}^T \mathbf{Z}_i},$$

$$S^{(0)}_{BO}(x, \boldsymbol{\beta}) = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n} Y_{i,B}(x)e^{\boldsymbol{\beta}_{BO}^T \mathbf{Z}_i}$$

e ainda defina

$$S^{(0)}_{A}(x, \boldsymbol{\beta}) = \sum_{j} S^{(0)}_{A_j}(x, \boldsymbol{\beta})$$

e

$$S^{(0)}_{B}(x, \boldsymbol{\beta}) = S^{(0)}_{BA}(x, \boldsymbol{\beta}) + S^{(0)}_{BO}(x, \boldsymbol{\beta}).$$

Observe que $S^{(0)}_{A_j}(x, \boldsymbol{\beta})$ é a média, devidamente ponderada, de indivíduos em risco na j-ésima visita ao estado A. Para todos os valores de j para os quais há nenhuma observação,

tem-se que $S_{A_j}^{(0)}(x,\boldsymbol{\beta}) = 0$ e, dessa forma, pode-se definir $S_A^{(0)}(x,\boldsymbol{\beta}) = \sum_{j=1}^{J} S_{A_j}^{(0)}(x,\boldsymbol{\beta})$, em que J é o número máximo de visitas observadas ao estado A. Considere ainda

$$\hat{\mathcal{A}}_A^{\circ}(x,\hat{\boldsymbol{\beta}}) = \sum_{i=1}^{n} \int_0^x \frac{\sum_{j=1}^{J} dN_{i,A_j}(u)}{nS_A(u,\hat{\boldsymbol{\beta}})}$$

e

$$\hat{\mathcal{A}}_B^{\circ}(x,\hat{\boldsymbol{\beta}}) = \sum_{i=1}^{n} \int_0^x \frac{dN_{i,BA}(u) + dN_{i,BO}(u)}{nS_B(u,\hat{\boldsymbol{\beta}})}.$$

Cada uma das n unidades experimentais contribui para a verossimilhança com termos da forma

$$\prod_{h\geq 1} \left[\lambda_{V_{i,h-1},V_{i,h}}(\tau_{i,h} - \tau_{i,h-1}; \mathbf{Z}_i)^{I(U_{i,h-1}=\tau_{i,h})}\right] \times$$
$$\exp\left[-\sum_{h\geq 1}\sum_{k} \int_{\tau_{i,h-1}}^{\tau_{i,h}\wedge U_{i,h}} \lambda_{V_{i,h-1},V_{i,h}}(x-\tau_{i,h-1};\mathbf{Z}_i)dx\right],$$

para $i = 1,\ldots,n$, em que $\lambda_{V_{i,h-1},V_{i,h}}(x;\mathbf{Z}_i)$ denota o taxa de falha associada à transição do estado $V_{i,h-1}$ para $V_{i,h}$.

Com base na mesma aproximação usada por Dabrowska et al. (1994), ou seja, aproximando $\lambda_{A_j}(x;\mathbf{Z}_i)dx$ por $(1+d_j)e^{\boldsymbol{\beta}_A^T\mathbf{Z}_i}\hat{\mathcal{A}}_A^{\circ}(\Delta x,\boldsymbol{\beta}_A)$, $\lambda_{BA}(x;\mathrm{Z}_i)dx$ por $e^{\boldsymbol{\beta}_{BA}^T\mathbf{Z}_i}\hat{\mathcal{A}}_B^{\circ}(\Delta x,\boldsymbol{\beta}_{BA})$ e, finalmente, $\lambda_{BO}(x;\mathbf{Z}_i)dx$ por $e^{\boldsymbol{\beta}_{BO}^T\mathbf{Z}_i}\hat{\mathcal{A}}_B^{\circ}(\Delta x,\boldsymbol{\beta}_{BO})$, e utilizando a parametrização $(1+d_j) = e^{\alpha_j}$, o logaritmo da verossimilhança fica dado por

$$\begin{aligned} l(\boldsymbol{\beta},\tau) = \sum_{i=1}^{n} \Bigg\{ & \sum_{j=1}^{J} \int_0^{\tau} \left[\boldsymbol{\beta}^T\mathbf{Z}_{i.A}(x) + \alpha_j - \log\left(nS_A^{(0)}(x,\boldsymbol{\beta})\right)\right] dN_{i,A_j}(x) \\ & \int_0^{\tau} \left[\boldsymbol{\beta}^T\mathbf{Z}_{i.BA}(x) - \log\left(nS_{BA}^{(0)}(x,\boldsymbol{\beta}) + nS_{BO}^{(0)}(x,\boldsymbol{\beta})\right)\right] dN_{i,BA}(x) + \\ & \int_0^{\tau} \left[\boldsymbol{\beta}^T\mathbf{Z}_{i.BO}(x) - \log\left(nS_{BA}^{(0)}(x,\boldsymbol{\beta}) + nS_{BO}^{(0)}(x,\boldsymbol{\beta})\right)\right] dN_{i,BO}(x) \Bigg\}. \end{aligned}$$

Denote por $\boldsymbol{\beta}$ o vetor contendo todos os parâmetros $\boldsymbol{\beta}_A$, α_j, $j = 1\ldots,J$, $\boldsymbol{\beta}_{BA}$ e $\boldsymbol{\beta}_{BO}$, defina o vetor $\mathbf{Z}_{i.A_j}$ formado pelas covariáveis $\mathbf{Z}_{i.A}$ acrescido de linhas com zeros e uns (ou

z_j^*, quando for o caso) de forma adequada para que $\boldsymbol{\beta}^T\mathbf{Z}_{i,A}(x)+\alpha_j = \boldsymbol{\beta}^T\mathbf{Z}_{i,A_j}(x)$ e considere que os vetores $\mathbf{Z}_{i,BA}$ e $\mathbf{Z}_{i,BO}$ foram reorganizados, de forma que possam ser multiplicados por $\boldsymbol{\beta}^T$ sem alteração do resultado. Utilizando-se essa notação e as quantidades usuais

$$S_{A_j}^{(1)}(x,\boldsymbol{\beta}) = \frac{\partial S_{A_j}^{(0)}(x,\boldsymbol{\beta})}{\partial \boldsymbol{\beta}},$$

$$S_{BA}^{(1)}(x,\boldsymbol{\beta}) = \frac{\partial S_{BA}^{(0)}(x,\boldsymbol{\beta})}{\partial \boldsymbol{\beta}},$$

$$S_{BO}^{(1)}(x,\boldsymbol{\beta}) = \frac{\partial S_{BO}^{(0)}(x,\boldsymbol{\beta})}{\partial \boldsymbol{\beta}},$$

$$S_{A}^{(1)}(x,\boldsymbol{\beta}) = \sum_{j=1}^{J} S_{A_j}^{(1)}(x,\boldsymbol{\beta})$$

e

$$S_{B}^{(1)}(x,\boldsymbol{\beta}) = S_{BA}^{(1)}(x,\boldsymbol{\beta}) + S_{BO}^{(1)}(x,\boldsymbol{\beta}),$$

o vetor escore fica dado por

$$\begin{aligned} U(\boldsymbol{\beta},\tau) = \sum_{i=1}^{n} \Bigg\{ & \int_0^\tau \sum_{j=1}^{J} \left[\mathbf{Z}_{i,A_j}(x) - \frac{S_A^{(1)}(x,\boldsymbol{\beta})}{S_A^{(0)}(x,\boldsymbol{\beta})} \right] dN_{i,A_j}(x) + \\ & \int_0^\tau \left[\mathbf{Z}_{i,BA}(x) - \frac{S_{BA}^{(1)}(x,\boldsymbol{\beta}) + S_{BO}^{(1)}(x,\boldsymbol{\beta})}{S_{BA}^{(0)}(x,\boldsymbol{\beta}) + S_{BO}^{(0)}(x,\boldsymbol{\beta})} \right] dN_{i,BA}(x) + \\ & \int_0^\tau \left[\mathbf{Z}_{i,BO}(x) - \frac{S_{BA}^{(1)}(x,\boldsymbol{\beta}) + S_{BO}^{(1)}(x,\boldsymbol{\beta})}{S_{BA}^{(0)}(x,\boldsymbol{\beta}) + S_{BO}^{(0)}(x,\boldsymbol{\beta})} \right] dN_{i,BO}(x) \Bigg\}. \end{aligned}$$

O estimador de máxima verossimilhança parcial $\hat{\boldsymbol{\beta}}$ é obtido resolvendo-se iterativamente a equação $U(\boldsymbol{\beta},\tau) = \mathbf{0}$.

Note que $S_A^\circ(x) = e^{-\int_0^x \lambda_A^\circ(u)du}$, a função de sobrevivência basal associada aos tempos de permanência da primeira visita ao estado A, pode, assim como no Capítulo 3, ser estimada por

$$\hat{S}_A^\circ(x) = \exp\{-\hat{\mathcal{A}}_A^\circ(x,\hat{\boldsymbol{\beta}})\}$$

ou

$$\tilde{S}_A^{\circ}(x) = \prod_{u \leq x} \left(1 - d\hat{\mathcal{A}}_A^{\circ}(u, \hat{\boldsymbol{\beta}})\right).$$

Analogamente, as funções de sobrevivência associadas a cada visita ao estado A também podem ser estimadas por: $\hat{S}_{A_j}(x) = \hat{S}_A^{\circ}(x)^{\exp(\mathbf{Z}_{A_j}^T \hat{\boldsymbol{\beta}})}$, $\tilde{S}_{A_j}(x) = \tilde{S}_A^{\circ}(x)^{\exp(\mathbf{Z}_{A_j}^T \hat{\boldsymbol{\beta}})}$ ou

$$\breve{S}_{A_j}(x) = \prod_{u \leq x} \left(1 - \exp\left(\mathbf{Z}_{A_j}^T \hat{\boldsymbol{\beta}}\right) d\hat{\mathcal{A}}_A^{\circ}(u, \hat{\boldsymbol{\beta}})\right).$$

A função de sobrevivência associada aos tempos de permanência no estado B pode ser estimada utilizando-se exatamente os mesmos estimadores apresentados anteriormente. Relembre que, nas expressões (4.10) e (4.11), é preciso estimar as esperanças $\mathrm{E}(T_1^{(A)})$ e $\mathrm{E}(T_1^{(A)})$, bem como Φ_A. As esperanças são estimadas como antes, ou seja,

$$\widehat{\mathrm{E}(T_1^{(A)})} = \int_0^{\infty} \hat{S}_{A_1}(x)dx,$$

sendo que expressão análoga é obtida para o caso do tempo de permanência no estado B. No caso de Φ_A, pode-se substituir as quantidades desconhecidas por seus respectivos estimadores, ou seja,

$$\hat{\Phi}_A = \int_0^{\infty} \hat{S}_{A_1}(x) \log \hat{S}_{A_1}(x)dx.$$

A integral é calculada como a área da curva resultante, que, nesse caso, é uma função tipo escada.

É importante salientar que os processos de contagem associados aos tempos de permanência nos estados $N_{A_j}(t)$, $N_{BA}(t)$ e $N_{BO}(t)$ não são adaptados à filtragem $\mathcal{F}$ e, portanto, as quantidades $H_{A_j}(t) = N_{A_j}(t) - \int_0^t Y_{A_j}(u)\lambda_{A_j}(u)du$, $H_{BA}(t) = N_{BA}(t) - \int_0^t Y_{BA}(u)\lambda_{BA}(u)du$ e $H_{BO}(t) = N_{BO}(t) - \int_0^t Y_{BO}(u)\lambda_{BO}(u)du$ não são martingais com relação a essa filtragem. Dessa forma, não se pode utilizar a teoria de martingais para derivar as propriedades assintóticas dos estimadores de máxima verossimilhança parcial (Andersen e Gill. 1982). Segundo Andersen et al. (1993), não há filtragem que torne

$H_{A_j}(t)$, $H_{BA}(t)$ e $H_{BO}(t)$ martingais e, assim, Dabrowska et al. (1994) demonstram as propriedades assintóticas utilizando algumas propriedades de $H_{A_j}(t)$, $H_{BA}(t)$ e $H_{BO}(t)$. O modelo desenvolvido neste capítulo não é abordado por Dabrowska et al. (1994) e, portanto, as propriedades assintóticas dos esimadores provadas pelos autores não são necessariamente válidas nesse caso. Intuitivamente, no entanto, pode-se considerar que cada visita ao estado A seja um estado de saúde diferente, ou seja, o modelo passa a ter $J+2$ estados de saúde (e não apenas 3). Nesse caso, cada um dos estados A_j pode ser visitado no máximo uma vez, o que não é nenhum problema, pois o modelo considerado por Dabrowska et al. (1994) engloba essa situação. Nesse caso, as propriedades assintóticas dos estimadores continuam válidas para essa situação considerada aqui, isto é, para o estimador de máxima verossimilhança parcial $\hat{\boldsymbol{\beta}}$,

$$n^{1/2}(\hat{\boldsymbol{\beta}} - \boldsymbol{\beta}) \xrightarrow{\mathcal{D}} N\left(0, \Sigma_\tau(\boldsymbol{\beta})\right),$$

em que

$$\Sigma_\tau^{-1}(\boldsymbol{\beta}) = \int_0^\tau \left[v_A(u,\boldsymbol{\beta}) s_A^{(0)}(u,\boldsymbol{\beta}) \lambda_A^\circ(u) du + v_B(u,\boldsymbol{\beta}) s_B^{(0)}(u,\boldsymbol{\beta}) \lambda_B^\circ(u) du \right],$$

$S_A^{(1)}(x,\boldsymbol{\beta})$ e $S_B^{(1)}$ são os vetores de primeiras derivadas de $S_A^{(0)}(x,\boldsymbol{\beta})$ e $S_B^{(0)}(x,\boldsymbol{\beta})$, $S_A^{(2)}(x,\boldsymbol{\beta})$ e $S_B^{(2)}(x,\boldsymbol{\beta})$ são as matrizes de segundas derivadas de $S_A^{(0)}(x,\boldsymbol{\beta})$ e $S_B^{(0)}(x,\boldsymbol{\beta})$, $s_A^{(p)}(x,\boldsymbol{\beta})) = \mathrm{E}(S_A^{(p)}(x,\boldsymbol{\beta}))$ e $s_B^{(p)}(x,\boldsymbol{\beta})) = \mathrm{E}(S_B^{(p)}(x,\boldsymbol{\beta}))$ para $p = 0,1,2$, $e_A(x,\boldsymbol{\beta}) = \frac{s_A^{(1)}(x,\boldsymbol{\beta})}{s_A^{(0)}(x,\boldsymbol{\beta})}$, $e_B(x,\boldsymbol{\beta}) = \frac{s_B^{(1)}(x,\boldsymbol{\beta})}{s_B^{(0)}(x,\boldsymbol{\beta})}$, $v_A(x,\boldsymbol{\beta}) = \frac{s_A^{(2)}(x,\boldsymbol{\beta})}{s_A^{(0)}(x,\boldsymbol{\beta})} - e_A(x,\boldsymbol{\beta})^{\otimes 2}$ e $v_B(x,\boldsymbol{\beta}) = \frac{s_B^{(2)}(x,\boldsymbol{\beta})}{s_B^{(0)}(x,\boldsymbol{\beta})} - e_B(x,\boldsymbol{\beta})^{\otimes 2}$.

Seguindo os passos desenvolvidos no Capítulo 3, pode-se encontrar a distribuição assintótica dos estimadores das funções de sobrevivência associadas aos tempos de permanência nos estados A e B, bem como da esperança desses tempos. Contudo, na situação considerada neste Capítulo, a derivação da distribuição assintótica de $\hat{\mu}_Q$ torna-se bem mais complicada devido à existência do termo $\hat{\Phi}_A$ no estimador proposto. Uma alternativa para estimar a variância do estimador é o método de reamostragem Jackknife, mas a derivação da distribuição assintótica de $\hat{\mu}_Q$ é um trabalho ainda a ser desenvolvido.

4.3 Modelo de $K+1$ estados

Considere agora uma situação mais geral, em que se tem $K+1$ estados de saúde. Relembrando a notação utilizada anteriormente, suponha que se tenha n indivíduos em estudo e considere o processo $\{V_i(t), t \geq 0\}$ que descreve a história de saúde do paciente i, $i = 1, \ldots, n$, em que $V_i(t)$ assume um dos $K+1$ valores do espaço de estados $\Gamma = \{0, 1, \ldots, K\}$ correspondente aos diferentes estados de saúde. Os estados $1, 2, \ldots, K$ são transitórios e o estado 0 é absorvente.

O desenvolvimento é semelhante ao apresentado no Capítulo 3, sendo necessárias poucas modificações. Recorde que a expressão da esperança do tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida é

$$\begin{aligned}\mu_Q &= \mathrm{E}(U) \\ &= q_1 \mathrm{E}\left[\sum_{j=1}^{N_1} T_j^{(1)}\right] + q_2 \mathrm{E}\left[\sum_{j=1}^{N_2} T_j^{(2)}\right] + \cdots + q_K \mathrm{E}\left[\sum_{j=1}^{N_K} T_j^{(K)}\right]. \end{aligned} \tag{4.12}$$

Será assumido que, dos K estados de saúde transitórios, os tempos de permanência de apenas r deles, $r \leq K$, apresentam distribuições que não são identicamente distribuídas. Em geral, apenas um dos estados refere-se ao estado de boa saúde e, dessa forma, os tempos de permanência apenas desse estado não serão identicamente distribuídos. Todavia, será considerado o caso mais geral, em que mais de um estado de saúde apresenta tempos de permanência com as propriedades consideradas neste trabalho.

Sem perda de generalidade, suponha que os estados $1, 2, \ldots, r$ apresentam tempos de permanência que não são identicamente distribuídos e os estados $r+1, \ldots, K$ apresentam tempos de permanência independentes e identicamente distribuídos. Para os estados cujos tempos de permanência são independentes e identicamente distribuídos, assumindo que os tempos latentes associados apresentam distribuições com taxas de falha proporcionais.

pelos mesmos argumentos apresentados no Capítulo 3, tem-se que

$$\mathrm{E}\left[\sum_{j=1}^{N_k} T_j^{(k)}\right] = [\mathrm{E}(N_k)]\,\mathrm{E}\left(T_1^{(k)}\right),$$

$k = r+1, \ldots, K$.

Para os estados $1, \ldots, r$, será assumido que os tempos latentes até a transição para cada estado específico têm distribuições pertencentes à família Lehmann, isto é,

$$\lambda_j^{k\to l}(t) = (1 + d_j^{(k)})\lambda_1^{k\to l}(t),$$

$k = 1, \ldots, r$, $l \in B_k$, em que $j = 1, \ldots, N_k$ é o índice que representa quantas vezes o estado k foi visitado e B_k é o conjunto de todos os estados que podem ser visitados após o estado k. É importante ressaltar que se supõe que $d_j^{(k)}$ é igual para todos os tempos latentes associados à j-ésima visita ao estado k. Admitindo que

$$\lambda_1^{k\to l}(t) = \lambda_k^{\circ}(t)e^{\boldsymbol{\beta}_{kl}^T\mathbf{Z}},$$

chega-se a

$$\lambda_j^{k\to l}(t) = \lambda_k^{\circ}(t)(1 + d_j^{(k)})e^{\boldsymbol{\beta}_{kl}^T\mathbf{Z}},$$

$l \in B_k$. Esse resultado mostra que as distribuições associadas aos tempos latentes $T_j^{k\to l}$ apresentam taxas de falha proporcionais e, além disso, as funções de taxa de falha e de sobrevivência do mínimo entre os tempos latentes na j-ésima visita ao estado k, denotadas respectivemente por $\lambda_{k_j}(t)$ e $S_{k_j}(t)$, ficam dadas por

$$\begin{aligned}\lambda_{k_j}(t) &= (1 + d_j^{(k)})\lambda_k^{\circ}(t)\left(\sum_{l\in B_k} e^{\boldsymbol{\beta}_{kl}^T\mathbf{Z}}\right)\\ &= (1 + d_j^{(k)})\lambda_{k_1}(t)\end{aligned}$$

e

$$S_{k_j}(t) = (S_k^{\circ}(t))^{(1+d_j^{(k)})\left(\sum_{l\in B_k} e^{\boldsymbol{\beta}_{kl}^T\mathbf{Z}}\right)} = (S_{k_1}(t))^{(1+d_j^{(k)})}.$$

em que $\lambda_{k_1}(t)$ e $S_{k_1}(t)$ são as funções de taxa de falha e de sobrevivência, respectivamente, do mínimo entre os tempos latentes da primeira visita ao estado k. Essas expressões mostram que a suposição de que os tempos latentes apresentam distribuições pertencentes à família Lehmann implica que a distribuição do mínimo entre os tempos latentes também pertence à mesma família de distribuições.

Fazendo a expansão de Taylor da função de sobrevivência $S_{k_j}(t)$ para a j-ésima visita ao estado k, tem-se

$$S_{k_j}(t) = [S_{k_1}(t)]^{1+d_j^{(k)}} \approx S_{k_1}(t) + d_j^{(k)} S_{k_1}(t) \log S_{k_1}(t).$$

Como $\mathrm{E}(T_j^{(k)}) = \int_0^\infty S_{k_j}(t)dt$, então

$$\mathrm{E}(T_j^{(k)}) \approx \eta_k + d_j^{(k)} \int_0^\infty S_{k_1}(t) \log S_{k_1}(t)dt$$

e ainda

$$\mathrm{E}\left[\sum_{j=1}^{N_k} \mathrm{E}(T_j^{(k)})\right] \approx \mathrm{E}(N_k)\eta_k + \mathrm{E}\left[\sum_{j=1}^{N_k} d_j^{(k)}\right] \int_0^\infty S_{k_1}(t) \log S_{k_1}(t)dt, \tag{4.13}$$

$k = 1, \ldots, r$, em que $\eta_k = \mathrm{E}(T_1^{(k)})$ e $d_1^{(k)} = 0$. Assim como antes, serão detalhadas duas possibilidades para os parâmetros $d_j^{(k)}$. Na primeira situação, será considerado que

$$d_j^{(k)} = \begin{cases} (e^{(j-1)\gamma^{(k)}} - 1), & j = 1, \ldots, s^{(k)}, \\ (e^{s\gamma^{(k)}} - 1), & j > s^{(k)}, \end{cases} \tag{4.14}$$

em que $s^{(k)}$ são números conhecidos e $\gamma^{(k)}$ são parâmetros desconhecidos. A esperança da soma dos termos $d_j^{(k)}$, dada por

$$\mathrm{E}\left[\sum_{j=1}^{N_k} d_j^{(k)}\right] = \sum_{j=1}^{\infty} P(N_k \geq j) d_j^{(k)} = \zeta_k,$$

pode ser simplificada nos casos em que é possível encontrar alguma expressão para $P(N_k \geq j)$, como no modelo de três estados considerado anteriormente.

A outra alternativa é supor que existem constantes $\bar{d}_k$ tal que $\sum_{j=1}^{N} d_j^{(k)}/N \to \bar{d}_k$ com $N \to \infty$, de forma que

$$\mathrm{E}\left[\sum_{j=1}^{N_k} d_j^{(k)}\right] \approx \mathrm{E}\left[N_k \bar{d}_k\right] = \bar{d}_k \mathrm{E}(N_k)$$

e

$$\mathrm{E}\left[\sum_{j=1}^{N_k} \mathrm{E}(T_j^{(k)})\right] \approx \mathrm{E}(N_k)\eta_k + \mathrm{E}(N_k)\bar{d}_k \int_0^\infty S_{k_1}(t) \log S_{k_1}(t) dt. \tag{4.15}$$

Substituindo-se esses resultados na expressão da esperança do tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida (4.12), sob o modelo (4.14) chega-se a

$$\begin{aligned}\mu_Q = &\sum_{k=1}^{r} q_k \left[\mathrm{E}(N_k)\mathrm{E}(T_1^{(k)}) + \zeta_k \int_0^\infty S_{k_1}(t) \log S_{k_1}(t) dt\right] \\ &+ \sum_{k=r+1}^{K} q_k \mathrm{E}(N_k)\mathrm{E}(T_1^{(k)}),\end{aligned} \tag{4.16}$$

e, sob (4.15), encontra-se

$$\begin{aligned}\mu_Q = &\sum_{k=1}^{r} q_k \mathrm{E}(N_k) \left[\mathrm{E}(T_1^{(k)}) + \bar{d}_k \int_0^\infty S_{k_1}(t) \log S_{k_1}(t) dt\right] \\ &+ \sum_{k=r+1}^{K} q_k \mathrm{E}(N_k)\mathrm{E}(T_1^{(k)}).\end{aligned} \tag{4.17}$$

Para simplificar ainda mais essa expressão, é necessário assumir algum modelo para os tempos de permanência em cada estado, o que pode ser feito de maneira semelhante ao descrito no Capítulo 3, porém acrescentando-se covariáveis adequadamente criadas. É necessário ainda obter expressões para a esperança do número de visitas a cada estado, o que será apresentado na Seção 4.3.3.

4.3.1 Modelo Paramétrico

Considere inicialmente um modelo paramétrico exponencial com funções de taxa de falha associadas aos tempos latentes $T_j^{k\to l}$, $k = 1, \ldots, r$ e $l \in B_k$, dadas por

$$\lambda_j^{k\to l}(t) = (1 + d_j^{(k)})e^{-\boldsymbol{\beta}_{kl}^T \mathbf{Z}},$$

em que $\boldsymbol{\beta}_{kl}$ é o vetor de parâmetros desconhecidos relacionado à transição $k \to l$. Defina agora

$$\alpha_{k_j} = \log(1 + d_j^{(k)}),$$

que implica $d_j^{(k)} = e^{\alpha_{k_j}} - 1$, $j = 1, 2, \ldots$. Note que essa parametrização engloba as duas situações consideradas, ou seja, no caso de (4.14), tem-se

$$\alpha_{k_j} = \gamma z_{k_j}^*,$$

em que $z_{k_j}^* = \min\{j - 1, s^{(k)}\}$, $j = 1, 2 \ldots$ e, no caso de (4.15), tem-se

$$\bar{d_k} = \lim_{N\to\infty} \sum_{j=1}^{N} \frac{e^{\alpha_{k_j}} - 1}{N}.$$

Com essa nova parametrização a função de taxa de falha fica dada por

$$\lambda_j^{k\to l}(t) = e^{\alpha_{k_j}} e^{-\boldsymbol{\beta}_{kl}^T \mathbf{Z}} = e^{-\boldsymbol{\beta}_{kl}^T \mathbf{Z} + \alpha_{k_j}}.$$

Denotando por $\boldsymbol{\beta}$ o vetor com todos os parâmetros desconhecidos de todas as transições possíveis e também todos os parâmetros α_{k_j}, pode-se definir o vetor $\mathbf{Z}_{kl_j}$ de maneira apropriada, tal que $\boldsymbol{\beta}_{kl}^T \mathbf{Z} - \alpha_{k_j} = \boldsymbol{\beta}^T \mathbf{Z}_{kl_j}$. Com isso, tem-se que

$$\lambda_j^{k\to l}(t) = e^{-\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{Z}_{kl_j}}$$

e a função de verossimilhança é dada por

$$L(\boldsymbol{\beta}) \propto \prod_{i=1}^{n} \left\{ \prod_{k=1}^{r} \left[\prod_{j=1}^{N_{i,k}} \left(\prod_{l \in B_k} \lambda_j^{k \to l}(t_i^{(k_j)})^{\delta_{i,k_j l}} \right) \exp\left(- \sum_{l \in B_k} \int_0^{t_i^{(k_j)}} \lambda_j^{k \to l}(u) du \right) \right] \right.$$
$$\left. \prod_{k=r+1}^{K} \left[\prod_{j=1}^{N_{i,k}} \left(\prod_{l \in B_k} \lambda^{k \to l}(t_i^{(k_j)})^{\delta_{i,k_j l}} \right) \exp\left(- \sum_{l \in B_k} \int_0^{t_i^{(k_j)}} \lambda^{k \to l}(u) du \right) \right] \right\},$$

em que

$$\delta_{i,k_j l} = \begin{cases} 1, & \text{se o estado visitado após a } j\text{-ésima visita a } k \text{ é o estado } l; \\ 0, & \text{caso contrário,} \end{cases}$$

e $t_i^{(k_j)}$ é o tempo de permanência observado (possivelmente censurado) na j-ésima visita ao estado k. Os estimadores de máxima verossimilhança são obtidos resolvendo-se $U(\boldsymbol{\beta}) = \mathbf{0}$, em que $U(\boldsymbol{\beta}) = \frac{\partial \log L(\boldsymbol{\beta})}{\partial \boldsymbol{\beta}}$. Vale lembrar que o processo de maximização deve levar em consideração a restrição $\alpha_j^{(k)} \geq 0$. A convergência assintótica do estimador de máxima verossimilhança de $\boldsymbol{\beta}$ ainda é válida, ou seja,

$$n^{1/2}(\hat{\boldsymbol{\beta}} - \boldsymbol{\beta}) \xrightarrow{\mathcal{D}} N\left(\mathbf{0}, \Sigma(\boldsymbol{\beta})\right),$$

em que $\Sigma(\boldsymbol{\beta})$ é a matriz de covariância assintótica tal que

$$-\left(\frac{1}{n}\right)\left[\frac{\partial^2 \log\left(L(\boldsymbol{\beta})\right)}{\partial \boldsymbol{\beta} \partial^T \boldsymbol{\beta}}\right] \xrightarrow{\mathcal{P}} \Sigma(\boldsymbol{\beta})^{-1},$$

que pode ser estimada pelo inverso da matriz de informação observada com $\hat{\boldsymbol{\beta}}$ no lugar de $\boldsymbol{\beta}$. Vale ressaltar que o número de entradas em um determinado estado não pode ser infinito, ou seja, sendo n_k a soma do número de entradas em k para todos os indivíduos, n_k/n deve convergir para alguma constante.

Considerando-se o modelo exponencial, tem-se $\mathrm{E}(T_1^{(k)}) = \frac{1}{\sum_{l \in B_k} \lambda_1^{k \to l}}$ e $\int_0^\infty S_{k_1}(t) \log S_{k_1}(t) dt = -\frac{1}{\sum_{l \in B_k} \lambda_1^{k \to l}}$, de forma que as expressões (4.16) e (4.17) ficam

dadas, respectivamente, por

$$\mu_Q = \sum_{k=1}^{r} q_k \frac{1}{\sum_{l \in B_k} \lambda_1^{k \to l}} [\mathrm{E}(N_k) - \zeta_k] + \sum_{k=r+1}^{K} q_k \mathrm{E}(N_k) \frac{1}{\sum_{l \in B_k} \lambda_1^{k \to l}}$$

e

$$\mu_Q = \sum_{k=1}^{r} q_k \frac{1}{\sum_{l \in B_k} \lambda_1^{k \to l}} \mathrm{E}(N_k)(1 - \bar{d}_k) + \sum_{k=r+1}^{K} q_k \frac{1}{\sum_{l \in B_k} \lambda_1^{k \to l}} \mathrm{E}(N_k).$$

Estimadores para μ_Q são obtidos substituindo-se as quantidades desconhecidas nas expressões anteriores por seus respectivos estimadores.

4.3.2 Modelo Semiparamétrico

Será considerado agora o modelo semiparamétrico para os tempos de permanência. À mesma maneira dos casos anteriores, considere os tempos de parada dados por

- $U_h = \tau_{h+1}$ se τ_h, τ_{h+1}, V_h e V_{h+1} são conhecidas;
- $\tau_h < U_h < \tau_{h+1}$ se V_h são conhecidas, V_{h+1} é desconhecida e $\tau_{h+1} - \tau_h > U_h - \tau_h$;
- $U_h = \tau_h$ se não há informação disponível sobre $\tau_{h+1} - \tau_h$, V_h e V_{h+1},

em que $0 = \tau_0 < \tau_1 < \tau_2 < \cdots$ são os instantes de entrada nos estados $V_0, V_1, V_2, \ldots$. Defina também as variáveis

$$M_{k,h} = \sum_{h'=1}^{h} I(V_{h'} = k),$$

para $k = 1, \ldots, r$, que conta o número de vezes que o estado k foi visitado até a h-ésima transição, e considere os processos

$$\tilde{N}_{kjl}(t) = \sum_{h \geq 1} I(\tau_h \leq t, V_{h-1} = k, V_h = l, M_{kh} = j), k = 1, \ldots, r, l \in B_k$$

e

$$\tilde{N}_{kl}(t) = \sum_{h\geq 1} I(\tau_h \leq t, V_{h-1} = k, V_h = l), k = r+1, \ldots, K, l \in B_k.$$

Os processos $\{\tilde{N}_{kjl}(t) : t \in [0,\tau]\}$, $k = 1, \ldots, r$, e $\{\tilde{N}_{kl}(t) : t \in [0,\tau]\}$, $k = r+1, \ldots, K$, têm intensidades dadas, respectivamente, por

$$\begin{aligned}\Lambda_{kjl}(dt) &= I(V(t^-) = k, M_k(t^-) = j)\lambda_{kjl}\left(L(t); \mathbf{Z}\right) dt \\ &= I(V(t^-) = k, M_k(t^-) = j)\lambda_k^\circ\left(L(t)\right)\left(1 + d_j^{(k)}\right)e^{\boldsymbol{\beta}_{kl}^T \mathbf{Z}} dt,\end{aligned}$$

e

$$\begin{aligned}\Lambda_{kl}(dt) &= I(V(t^-) = k)\lambda_{kl}\left(L(t); \mathbf{Z}\right) dt \\ &= I(V(t^-) = k)\lambda_k^\circ\left(L(t)\right) e^{\boldsymbol{\beta}_{kl}^T \mathbf{Z}} dt.\end{aligned}$$

Como está sendo assumido que as taxas de falha associadas aos tempos de transição a partir de um mesmo estado são proporcionais, as funções basais $\lambda_k^\circ\left(L(t)\right)$ utilizadas nas intensidades dependem apenas do estado atual. Os processos de contagem associados aos tempos de permanência são

$$N_{kjl}(x) = \sum_{h\geq 0} I\left(\tau_{h+1} - \tau_h \leq x, V_h = k, V_{h+1} = l, U_h = \tau_{h+1}, M_{kh} = j\right),$$

$$N_k(x) = \sum_j \sum_{l \in B_k} N_{kl}(x),$$

$$Y_{k_j}(x) = \sum_{h\geq 0} I\left(\tau_{h+1} - \tau_h \geq x, V_h = k, M_{kh} = j, U_h - \tau_h \geq x\right),$$

$j = 1, 2, \ldots$, para $k = 1, \ldots, r$ e $l \in B_k$ e

$$N_{kl}(x) = \sum_{h\geq 0} I\left(\tau_{h+1} - \tau_h \leq x, V_h = k, V_{h+1} = l, U_h = \tau_{h+1}\right),$$

$$N_k(x) = \sum_{l \in B_k} N_{kl}(x),$$

$$Y_k(x) = \sum_{h \geq 0} I\left(\tau_{h+1} - \tau_h \geq x, V_h = k, U_h - \tau_h \geq x\right),$$

para $k = r+1, \ldots, K$ e $l \in B_k$, em que B_k é o conjunto dos estados que podem ser visitados após k.

Supondo n replicações desse processo controladas pelo índice i, defina

$$S_{k_j l}^{(0)}(x, \boldsymbol{\beta}) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^{n} Y_{i.k_j}(x)(1 + d_j^{(k)}) e^{\boldsymbol{\beta}_{kl}^T \mathbf{Z}_i}, k = 1, \ldots, r, l \in B_k$$

$$S_{kl}^{(0)}(x, \boldsymbol{\beta}) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^{n} Y_{i.k}(x) e^{\boldsymbol{\beta}_{kl}^T \mathbf{Z}_i}, k = r+1, \ldots, K, l \in B_k$$

e

$$S_k^{(0)}(x, \boldsymbol{\beta}) = \sum_{l \in B_k} S_{kl}^{(0)}(x, \boldsymbol{\beta}).$$

Fazendo $(1 + d_j^{(k)}) = e^{\alpha_j^{(k)}}$, segue que $\alpha_j^{(k)} = \log(1 + d_j^{(k)})$. Defina por $\boldsymbol{\beta}$ o vetor contendo todos os parâmetros desconhecidos e construa os vetores $\mathbf{Z}_{i.k_j l}$ para $k = 1, \ldots, r$ e $\mathbf{Z}_{i.kl}$ para $k = r+1, \ldots, K$ de forma apropriada tal que $\mathbf{Z}_{i.k_j l}^T \boldsymbol{\beta} = Z_i^T \boldsymbol{\beta}_{kl} + \alpha_j^{(k)}$ para $k = 1, \ldots, r$ e $\mathbf{Z}_{i.kl}^T \boldsymbol{\beta} = \mathbf{Z}_i^T \boldsymbol{\beta}_{kl}$ para $k = r+1, \ldots, K$. Pode-se mostrar, de maneira análoga ao apresentado no processo de três estados, que o logaritmo da verossimilhança parcial é

$$l(\boldsymbol{\beta}, \tau) = \sum_{i=1}^{n} \left\{ \sum_{k=1}^{r} \left[\sum_{l \in B_k} \sum_{j=1}^{J_k} \int_0^{\tau} \left[\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{Z}_{i.k_j l} + \alpha_j - \log\left(n S_k^{(0)}(x, \boldsymbol{\beta}) \right) \right] dN_{i.k_j l}(x) \right] + \right.$$
$$\left. \sum_{k=r+1}^{K} \left[\sum_{l \in B_k} \int_0^{\tau} \left[\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{Z}_{i.kl} - \log\left(n S_k^{(0)}(x, \boldsymbol{\beta}) \right) \right] dN_{i.kl}(x) \right] \right\}$$

e o vetor escore fica dado por

$$U(\boldsymbol{\beta}, \tau) = \sum_{i=1}^{n} \left\{ \sum_{k=1}^{r} \left[\int_0^{\tau} \sum_{l \in B_k} \sum_{j=1}^{J_k} \left(\mathbf{Z}_{i.k_j l}(x) - \frac{S_k^{(1)}(x, \boldsymbol{\beta})}{S_k^{(0)}(x, \boldsymbol{\beta})} \right) dN_{i.k_j l}(x) \right] + \right.$$
$$\left. \sum_{k=r+1}^{K} \left[\sum_{l \in B_k} \int_0^{\tau} \left(\mathbf{Z}_{i.kl}(x) - \frac{S_k^{(1)}(x, \boldsymbol{\beta})}{S_k^{(0)}(x, \boldsymbol{\beta})} \right) dN_{i.kl}(x) \right] \right\}.$$

em que $S_{kl}^{(1)}(x,\boldsymbol{\beta}) = \frac{\partial S_{kl}^{(0)}(x,\boldsymbol{\beta})}{\partial \boldsymbol{\beta}}$ e $S_k^{(1)}(x,\boldsymbol{\beta}) = \sum_{l\in B_k} S_{kl}^{(1)}(x,\boldsymbol{\beta})$. Observe que os somatórios referentes ao índice j tanto no logaritmo da verossimilhança parcial quanto no vetor escore são restritos até $j = J_k$, em que J_k é o número máximo de visitas ao estado k observado. Isso pode ser feito pois $N_{i,k_jl}(x) = 0$ para todo x e para todos os indivíduos se o estado k não foi visitado j vezes. As funções de taxa de falha acumuladas podem ser estimadas por

$$\hat{\mathcal{A}}_k^{\circ}(x,\hat{\boldsymbol{\beta}}) = \sum_{i=1}^{n} \int_0^x \frac{dN_{i,k}(u)}{nS_k(u,\hat{\boldsymbol{\beta}})},$$

para $k = 1\ldots, K$ e a função de sobrevivência basal pode ser estimada utilizando-se os mesmos estimadores propostos anteriormente, isto é,

$$\hat{S}_k^{\circ}(x) = \exp\{-\hat{\mathcal{A}}_k^{\circ}(x,\hat{\boldsymbol{\beta}})\}$$

e

$$\tilde{S}_k^{\circ}(x) = \prod_{u\leq x} \left(1 - d\hat{\mathcal{A}}_k^{\circ}(u,\hat{\boldsymbol{\beta}})\right).$$

As funções de sobrevivência específicas para cada visita ao estado podem ser estimadas por $\hat{S}_{k_jl}(x) = \hat{S}_k^{\circ}(x)^{\exp(\mathbf{Z}_{k_jl}^T\hat{\boldsymbol{\beta}})}$, $\tilde{S}_{k_jl}(x) = \tilde{S}_k^{\circ}(x)^{\exp(\mathbf{Z}_{k_jl}^T\hat{\boldsymbol{\beta}})}$ ou

$$\breve{S}_{k_jl}(x) = \prod_{u\leq x} \left(1 - \exp\left(\mathbf{Z}_{k_jl}^T\hat{\boldsymbol{\beta}}\right) d\hat{\mathcal{A}}_k^{\circ}(u,\hat{\boldsymbol{\beta}})\right)$$

para $k = 1,\ldots,r$ e expressões análogas para $k = r+1,\ldots,K$. As funções de sobrevivência associadas ao tempo de permnência no estado, que é o mínimo entre os tempos latentes de transição, são estimadas por $\hat{S}_{k_j}(x) = \prod_{l\in B_{(k)}} \hat{S}_{k_jl}(x)$, $\tilde{S}_{k_j}(x) = \prod_{l\in B_{(k)}} \tilde{S}_{k_jl}(x)$ ou

$$\breve{S}_{k_j}(x) = \prod_{u\leq x} \left(1 - \left[\sum_{l\in B_{(k)}} \exp\left(\mathbf{Z}_{k_jl}^T\hat{\boldsymbol{\beta}}\right) + \right] d\hat{\mathcal{A}}_k^{\circ}(u,\hat{\boldsymbol{\beta}})\right)$$

para $k = 1,\ldots,r$ e expressões similares para os demais estados de saúde. Finalmente, a esperança do tempo de permanência nos estados pode ser estimada por

$$\widehat{\mathrm{E}(T^{(k_j)})} = \int_0^{\infty} \hat{S}_{k_j}(x)dx.$$

Nas expressões desenvolvidas para a esperança do tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida apresentadas em (4.16) e (4.17), é necessário estimar também ζ_k ou $\bar{d}_k$, dependendo da aproximação utilizada, e $\int_0^\infty S_{k_1}(x) \log S_{k_1}(x) dx$. A estimação de $\bar{d}_k$ é simples e pode ser usado o estimador $\sum_{j=1}^{J_k} \hat{d}_j^{(k)} / J_k$, em que $\hat{d}_j^{(k)}$ é o estimador de máxima verossimilhança parcial e J_k é o número de parâmetros associados às visitas a k existentes no modelo. A integral $\int_0^\infty S_{k_1}(x) \log S_{k_1}(x) dx$ é estimada substituindo-se a função de sobrevivência por seu estimador, de forma que essa integral será igual a uma soma dos termos $\hat{S}_{k_1}(x) \log \hat{S}_{k_1}(x)$, devidamente ponderada. Um problema que surge com essa abordagem é que, muitas vezes, esse somatório se torna infinito, pois o estimador da função de sobrevivência nem sempre é zero para $t \to \infty$. Esse problema é resolvido escolhendo-se um valor τ apropriado e tomando-se $\int_0^\tau \hat{S}_{k_1}(x) \log \hat{S}_{k_1}(x) dx$ como o estimador.

4.3.3 Número esperado de entradas em cada estado

As idéias utilizadas para o desenvolvimento da expressão do número de entradas em cada estado são baseadas no desenvolvimento do Capítulo 3. Mais precisamente, será demonstrado que todos os resultados apresentados anteriormente são válidos para modelos de taxas de falha proporcionais e, portanto, podem ser aplicados na presente situação.

No caso de tempos de permanência independentes e identicamente distribuídos, foi visto que as expressões para o número de visitas a cada estado e correspondentes estimadores são obtidos com base na matriz de transição contendo as probabilidades de visitar um outro estado, dado que o paciente está em um determinado estado de saúde. Para os estados cujos tempos de permanência são variáveis aleatórias independentes e identicamente distribuídas, o cálculo das probabilidades de transição não se altera, de modo

que

$$p_{kk'} = \int_0^\infty \alpha_{kk'}(u) \left(\prod_{l \in B_k} S_{kl}(u) \right) du,$$

$k, k' = r+1, \ldots, K$. É muito importante observar que as probabilidades $p_{kk'}$ não se alteram com o número de entradas nos estados, pois os tempos de permanência associados têm sempre a mesma distribuição, independentemente do número de visitas prévias.

Para os tempos de permanência cujas distribuições dependem do número prévio de visitas, para cada visita j tem-se probabilidades de transição diferentes para outros estados. Denotando por $p_{kk'(j)}$ a probabilidade de transição do estado k para k' na j-ésima visita a k, tem-se

$$p_{kk'(j)} = \int_0^\infty \lambda_j^{k \to k'}(u) \left(\prod_{l \in B_k} S_j^{k \to k'}(u) \right) du.$$

Assumindo que $\lambda_j^{k \to k'}(t) = (1 + d_j^{(k)}) \lambda_1^{k \to k'}(t)$ e que os tempos latentes associados à j-ésima visita ao estado k também possuem taxas de falha proporcionais, ou seja, $\lambda_1^{k \to k'}(t) = \lambda_k^\circ(t) g(\boldsymbol{\beta}_{kk'}, \mathbf{Z})$, em que $g(\cdot)$ é uma função positiva, tem-se

$$\begin{aligned}
p_{kk'(j)} &= \int_0^\infty (1 + d_j^{(k)}) \lambda_1^{k \to k'}(u) \left(\prod_{l \in B_k} \left(S_1^{k \to k'}(u) \right)^{(1+d_j^{(k)})} \right) du \\
&= (1 + d_j^{(k)}) g(\boldsymbol{\beta}_{kk'}, \mathbf{Z}) \int_0^\infty \lambda_k^\circ(u) \left(S_k^\circ(u) \right)^{\sum_{l \in B_k} (1+d_j^{(k)}) g(\boldsymbol{\beta}_{kl}, \mathbf{Z})} du \\
&= \frac{(1 + d_j^{(k)}) g(\boldsymbol{\beta}_{kk'})}{\sum_{l \in B_k} (1 + d_j^{(k)}) g(\boldsymbol{\beta}_{kl}, \mathbf{Z})} \times \\
&\int_0^\infty \left(\sum_{l \in B_k} (1 + d_j^{(k)}) g(\boldsymbol{\beta}_{kl}, \mathbf{Z}) \right) \lambda_k^\circ(u) \left(S_k^\circ(u) \right)^{\sum_{l \in B_k} (1+d_j^{(k)}) g(\boldsymbol{\beta}_{kl}, \mathbf{Z})} du \\
&= \frac{(1 + d_j^{(k)}) g(\boldsymbol{\beta}_{kk'})}{(1 + d_j^{(k)}) \sum_{l \in B_k} g(\boldsymbol{\beta}_{kl}, \mathbf{Z})} = \frac{g(\boldsymbol{\beta}_{kk'})}{\sum_{l \in B_k} g(\boldsymbol{\beta}_{kl}, \mathbf{Z})}.
\end{aligned}$$

Observe que as probabilidades $p_{kk'(j)}$ são iguais para todo j. Isso ocorre por causa da suposição de que os tempos latentes na j-ésima visita apresentam taxas de falha associadas

proporcionais e o fator $(1+d_j^{(k)})$ que diferencia a distribuição dos tempos de permanência para cada visita ao estado é igual para todos os tempos latentes. Como $p_{kk'(j)}$ são iguais para todo j, tem-se que a matriz de transição formada por essas probabilidades é sempre a mesma, independente do número de visitas a cada estado. Esse resultado torna possível a aplicação direta de todo o desenvolvimento apresentado no Capítulo 3 para se encontrar uma expressão para a esperança do número de entradas em cada estado.

Pode-se definir as variáveis binárias

$$M_{k,m} = \begin{cases} 1, & \text{se o estado } k \text{ foi visitado pelo menos } m \text{ vezes;} \\ 0, & \text{se o estado absorvente foi visitado antes,} \end{cases}$$

$k = 1, \ldots, K$, de forma que $N_k = \sum_m M_{k,m}$ e $\mathrm{E}(N_k) = \sum_m \mathrm{E}(M_{k,m}) = \sum_m P(M_{km} = 1)$. Denotando por $f_{kk}^{(n)}$ a probabilidade de, saindo do estado k, voltar a k em exatamente n passos, a probabilidade de retorno ao estado k, saindo de k, é dada por

$$f_{kk} = \sum_{n=0}^{\infty} f_{kk}^{(n)}.$$

Como $P(M_{k1} = 1) = f_{1k}$ e $P(M_{km} = 1) = f_{1k}\,(f_{kk})^{m-1}$, $m = 1, 2, \ldots$, então

$$\mathrm{E}(N_k) = f_{1k} \sum_{m=0}^{\infty} (f_{kk})^m = \frac{f_{1k}}{1 - f_{kk}}.$$

Alternativamente, pode-se definir as variáveis $W_n = 0, 1, 2, , \ldots, K$ que indicam o estado de saúde após a n-ésima transição. Note que $N_k = \sum_{n=1}^{\infty} I(W_n = k)$, $k = 1, \ldots, K$, e, assumindo que todas observações entram no estudo no mesmo estado de saúde inical E_i, tem-se que

$$E(N_k) = \sum_{n=1}^{\infty} p^{(n)}(E_i, k),$$

$k = 1, \ldots, K$, sendo que $p^{(n)}(E_i, k)$ é a probabilidade de ocupar o estado k após n passos.

Para processos com $(K+1)$ estados de saúde, tanto para a abordagem paramétrica quanto para a abordagem semiparamétrica, estimativas da variância do estimador proposto podem ser obtidas utilizando-se o método de reamostragem Jackknife, apresentado no Apêndice C.

Capítulo 5

Estudo de Simulação

5.1 Introdução

Neste capítulo são apresentados e discutidos resultados de estudos de simulação conduzidos para avaliar o desempenho dos estimadores propostos para o tempo médio de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida. Tais estudos foram feitos com base nos modelos desenvolvidos nos Capítulos 3 e 4, e serão apresentados nas seções 5.2 e 5.3, respectivamente. Foi decidido explorar o processo de três estados apresentado na Figura 3.1, em que o estado absorvente pode ser visitado apenas a partir do estado B, e todos os estudos de simulação foram feitos tendo como base este processo. Em todos os casos, considerou-se tanto a abordagem paramétrica, com distribuição exponencial, quanto a semiparamétrica de taxas de falha proporcionais.

5.2 Tempos independentes e identicamente distribuídos

Para a geração dos dados, considerou-se que todas as observações iniciavam o estudo no estado A e que existia uma covariável binária de interesse, assumindo valor 1 para metade das observações e valor 0 para a outra metade. Essa covariável pode representar, por exemplo, dois tratamentos ou drogas diferentes.

Os tempos de permanência no estado A foram gerados por meio de variáveis aleatórias independentes (para um mesmo paciente), exponencialmente distribuídas, com taxas de falha dadas por

$$\lambda_{A|z} = \exp\left(-2 - \beta_A z\right),$$

em que z é a covariável binária. Os tempos de permanência no estado B foram obtidos como sendo o mínimo entre os tempos até a transição para o estado A, denotado por $T_j^{(B)\to(A)}$, e até a transição para o estado absorvente, denotado por $T_j^{(B)\to(O)}$. Nessa simulação, $T_j^{(B)\to(A)}$ e $T_j^{(B)\to(O)}$ foram gerados com distribuição exponencial com taxas de falha iguais, dadas por

$$\lambda_{B|z} = \exp\left(-1 - \beta_B z\right),$$

em que z é a covariável binária. Nos resultados apresentados, os dados foram gerados com $\beta_A = \beta_B$ e foram considerados três valores diferentes.

Foram considerados também dados com diferentes proporções de censuras. Uma observação é considerada censurada se não é conhecido o instante em que o estado absorvente é atingido e assume-se que o estado absorvente seria atingido após o tempo de censura. Também não se sabe quantas vezes os estados A e B foram visitados após o instante de censura. Assumiu-se que os dados estavam sujeitos à censura aleatória à direita e os tempos de censura também foram gerados com distribuição exponencial.

Para calcular a taxa de falha da censura para que a amostra tivesse a proporção desejada de censuras, deve-se observar que uma expressão para a esperança do tempo de sobrevivência usual pode ser derivada a partir de (3.3), tomando-se $q_A = q_B = 1$. Com isso, obtém-se

$$\mu_z = \frac{1}{\lambda_{A|z}} \frac{\lambda_{BA|z} + \lambda_{BO|z}}{\lambda_{BO|z}} + \frac{1}{\lambda_{BO|z}}.$$

Como os dados foram gerados de forma que a probabilidade de $z = 1$ fosse $1/2$, tem-se que a esperança do tempo de sobrevivência é dada por

$$\mu = (1/2)\mu_1 + (1/2)\mu_0.$$

Considerando-se tempos de falha e censura exponencialmente distribuídos, sabe-se que $P(C > T) = \frac{\lambda_T}{\lambda_C + \lambda_T}$ e $\lambda_T = \frac{1}{\mu_T}$. Motivados por esse resultado, considerou-se a taxa de falha da variável censura como sendo igual a

$$\lambda_C = \frac{p_c}{(1 - p_c)\mu},$$

em que p_c é a proporção desejada de observações censuradas. Os dados simulados mostraram que essa aproximação é bastante razoável e as proporções de censuras observadas nas amostras estão próximas das proporções desejadas.

Uma vez gerados os dados, aplicou-se a metodologia descrita no Capítulo 3, obtendo-se estimativas dos parâmetros associados ao modelo, bem como da esperança do tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida.

No caso da abordagem paramétrica, a estimação foi feita considerando-se que a taxa de falha associada aos tempos de permanência no estado A é

$$\lambda_{A|z} = \exp\left(-\alpha_A - \beta_A z\right),$$

em que α_A e β_A são os parâmetros descohecidos. Para os tempos de permanência no estado B, considerou-se que a taxa de falha associada aos tempos da transição do estado

B para A é dada por

$$\lambda_{BA|z} = \exp(-\alpha_{BA} - \beta_{BA} z)$$

e a taxa de falha associada aos tempos da transição de B para o estado absorvente é

$$\lambda_{BO|z} = \exp(-\alpha_{BO} - \beta_{BO} z).$$

Na abordagem semiparamétrica, a estimação foi feita supondo-se que a taxa de falha associada aos tempos de permanência em A é

$$\lambda_{A|z}(t) = \lambda_A^{\circ}(t) \exp(-\beta_A z)$$

e as taxas de falha associadas às transições do estado B para o A e para o absorvente são dadas, respectivamente, por

$$\lambda_{BA|z}(t) = \lambda_B^{\circ}(t) \exp(-\beta_{BA} z)$$

e

$$\lambda_{BO|z}(t) = \lambda_B^{\circ}(t) \exp(-\alpha_{BO} - \beta_{BO} z).$$

Observe que o parâmetro α_{BO} foi incluído no modelo porque se assume que as taxas de falha associadas aos tempos das transições de B para A e de B para o estado absorvente são proporcionais (não necessariamente iguais).

Para o caso paramétrico, utilizou-se o programa Ox versão 3.30 (Doornik, 2002) e, para o caso semiparamétrico, a programação foi feita utilizando-se o pacote R (R Development Core Team, 2005). Em todos os casos, aplicou-se o método Jackknife para corrigir o viés e também obter estimativas da variância do estimador. As tabelas com os resultados para diferentes tamanhos de amostra estão apresentadas no Apêndice D, tabelas D.1 a D.6. Os gráficos estão no Apêndice E.

Alguns problemas ocorreram com a estimação dos parâmetros, principalmente nas situações com tamanho de amostra pequeno e alta proporção de censuras. Se, na amostra,

não é observada alguma transição entre estados para um dado valor da covariável, o parâmetro associado com a covariável não pode ser estimado. Como foi aplicado também o Jackknife, decidiu-se por retirar as amostras com menos de 2 transições observadas entre os estados A e B, B e A ou B e o absorvente para cada valor da covariável. Quando isso ocorria, a amostra era retirada e substituída por outra até que 1000 amostras fossem obtidas na simulação.

Na aplicação do Jackknife, em cada nova amostra Jackknife era retirada uma observação por vez, ou seja, retiravam-se todos os tempos de permanência associados a uma mesma unidade experimental. Pode-se considerar que foi feito um Jackknife agrupado, com tamanhos de grupos diferentes.

Analisando os resultados apresentados nas tabelas D.1 a D.6 e os gráficos dos Apêndices E e F, verifica-se que o estimador proposto fornece, em geral, boas estimativas para taxas de censura pequena e moderada. O aumento da proporção de censuras faz com que o estimador superestime a esperança do tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida e o viés do estimador aumente (ver, por exemplo, gráficos E.1, E.2, F.1 e F.2).

Nesta situação, os resultados obtidos com o ajuste paramétrico foram, de maneira geral, melhores do que os obtidos com o modelo semiparamétrico, comparando-se tanto a variância observada na simulação quanto o erro quadrático médio. Isso já era esperado, tendo em vista que os dados foram gerados sob o modelo exponencial.

O estimador corrigido pelo Jackknife, no caso paramétrico, corrige um pouco o viés do estimador proposto, apresentando resultados mais próximos do valor teórico. Essa correção, no entanto, é pequena na maior parte dos casos e o estimador corrigido pelo Jackknife apresenta valores bem próximos ao valor do estimador original. No caso semiparamétrico, em algumas situações o estimador corrigido pelo Jackknife apresentou viés

maior do que o estimador original. Isso ocorreu nos casos de amostras censuradas; no caso de amostras sem censuras, o estimador corrigido pelo Jackknife sempre apresentou viés menor do que o estimador original. Isso ocorre pela forma com que a esperança dos tempos de permanência nos estados é estimada (a área da curva da função de sobrevivência estimada). Quando se retira uma observação que é uma falha, a estimativa da função de sobrevivência para os pontos posteriores ao instante de falha retirado fica maior e, portanto, a área sob a curva também. Dessa forma, as estimativas dos tempos de permanência quando uma observação que não é censurada é retirada acabam sendo maiores do que a estimativa obtida com todos os dados.

As estimativas das variâncias do estimador proposto, obtidas por meio tanto do Jackknife quanto das expressões derivadas no Capítulo 3 para a abordagem paramétrica, mostraram-se bastante razoáveis. O fato do Jackknife fornecer boas estimativas da variância do estimador é bastante interessante, pois é um forte indicativo de que se pode utilizar esse método de reamostragem para estimar a variância do estimador para processos em que não é possível obter uma expressão analítica para a variância.

Para tamanhos de amostra pequenos e altas proporções de censura, o estimador proposto pode superestimar o valor da esperança do tempo de sobrevivência ajustado e o Jackknife pode também superestimar consideravelmente a variância do estimador. Em todos os casos simulados, observa-se que o aumento da proporção de censuras piora o comportamento do estimador e observa-se a existência de viés maior em quase todas as situações para dados com 50% de censura. De fato, é esperado que o aumento da censura influencie o comportamento do estimador, podendo aumentar tanto o seu viés quanto sua variância. Mais estudos de simulação podem ser feitos para avaliar mais cuidadosamente a influência da cesura e também as propriedades para amostras pequenas.

5.3 Tempos independentes, mas não identicamente distribuídos

Nesse caso também foi considerado o modelo de três estados, apresentado na Figura 3.1, em que o estado absorvente pode ser visitado apenas a partir do estado B. A geração dos dados foi feita de forma semelhante à situação anterior, considerando-se que todas as observações entram no estudo no estado de saúde A e com uma covariável binária, porém com um parâmetro adicional relacionado com o número de entradas prévias no estado A.

Os tempos de permanência no estado A foram gerados como variáveis aleatórias independentes (para um mesmo paciente) exponencialmente distribuídos, com taxas de falha dadas por

$$\lambda_{A_j|x} = \exp\left(-2 - \beta_A z + \gamma j\right), j = 1, \ldots, n_d$$

e

$$\lambda_{A_j|x} = \exp\left(-2 - \beta_A z + \gamma n_d\right), j > n_d,$$

em que z é a covariável binária, j é o índice que conta o número de entradas o estado A e γ é o parâmetro associado ao decréscimo dos tempos de permanência no estado A. Note que os dados foram gerados de tal forma que o tempo de permanência no estado A tem uma tendência a decrescer até um certo número de visitas e depois se estabiliza novamente. Os tempos de permanência no estado B foram gerados de forma idêntica ao caso anterior, sendo iguais ao mínimo entre os tempos até a transição para o estado A e até a transição para o estado absorvente. Nesse caso, no entanto, $T_j^{(B)-(A)}$ e $T_j^{(B)-(O)}$ foram gerados com distribuição exponencial com taxas de falhas diferentes, dadas por

$$\lambda_{BA|x} = \exp\left(-1 - \beta_B z\right)$$

e

$$\lambda_{BO|x} = \exp\left(-2 - \beta_B z\right).$$

em que z é a covariável binária. Nessa situação, os dados também foram gerados com $\beta_A = \beta_B$. Com esses valores estabelecidos, pode-se calcular o número esperado de visitas ao estado A, que fica dado por

$$\begin{aligned} \mathrm{E}(N_A) &= \frac{\lambda_{BA|x} + \lambda_{BO|x}}{\lambda_{BA|x}} \\ &= \frac{\exp(-1 - \beta_B z) + \exp(-2 - \beta_B z)}{\exp(-2 - \beta_B z)} = \frac{1 + e^{-1}}{e^{-1}} \\ &\approx 3,7183. \end{aligned}$$

Tendo em vista esse resultado, escolheu-se $n_d = 5$, ou seja, o tempo de permanência no estado A apresenta uma tendência a decrescer até a quinta visita e depois se estabiliza. Os resultados apresentados nas tabelas D.7 a D.15 e gráficos dos Apêndices G, H e I são para $\gamma = 0,1$.

Neste caso também se considerou a situação em que os dados estão sujeitos à censura aleatória à direita e as taxas de falha associadas à censura foram calculadas da mesma forma como descrito no caso anterior, com as devidas adaptações.

No caso paramétrico, a estimação foi feita utilizando-se taxa de falha associada aos tempos de permanência no estado A dada por

$$\lambda_{A_j|x} = \exp(-\alpha_A - \beta_A z + \gamma j), j = 1, \ldots, n_d$$

e

$$\lambda_{A_j|x} = \exp(-\alpha_A - \beta_A z + \gamma n_d), j > n_d,$$

em que z é a variável binária, α_A, β_A e γ são parâmetros desconhecidos e $n_d = 5$ é um número conhecido. As taxas de falha associadas aos tempos no estado B utilizadas foram

$$\lambda_{BA|x} = \exp(-\alpha_{BA} - \beta_{BA} z)$$

e

$$\lambda_{BO|x} = \exp(-\alpha_{BO} - \beta_{BO} z).$$

em que α_{BA}, β_{BA}, α_{BO} e β_{BO} são os parâmetros desconhecidos.

As tabelas D.7 a D.9 apresentam os resultados obtidos utilizando-se o estimador discutido na seção 4.2.1. As tabelas D.10 a D.12 contêm resultados obtidos utilizando-se um estimador um pouco modificado. A modificação foi feita incluindo-se mais um termo na expressão (4.2), obtido por meio da expansão de Taylor da função de sobrevivência $S_{A_j}(t)$ em torno de d_j. No estimador discutido na seção 4.2, foi utilizada a aproximação de primeira ordem de $S_{A_j}(t)$; neste caso, foi obtida a aproximação de segunda ordem da função de sobrevivência dos tempos de permanência no estado A. No caso do estimador com aproximação de segunda ordem, não foi possível encontrar uma expressão para a variância do estimador e, dessa forma, utilizou-se o Jackknife para obter estimativas da variância do estimador.

Na abordagem semiparamétrica, a estimação foi feita supondo-se que a taxa de falha associada aos tempos de permanência em A é dada por

$$\lambda_{A|z}(t) = \lambda_A^\circ(t) \exp\left(-\beta_A z + \gamma j\right), j = 1, \ldots, n_d$$

e

$$\lambda_{A|z}(t) = \lambda_A^\circ(t) \exp\left(-\beta_A z + \gamma n_d\right), j > n_d.$$

As taxas de falha associadas às transições do estado B para o A e para o absorvente são exatamente iguais às utilizadas no caso anterior, ou seja,

$$\lambda_{BA|z}(t) = \lambda_B^\circ(t) \exp\left(-\beta_{BA} z\right)$$

e

$$\lambda_{BO|z}(t) = \lambda_B^\circ(t) \exp\left(-\alpha_{BO} - \beta_{BO} z\right).$$

Nesta situação também ocorreram problemas com a estimação dos parâmetros nas situações com tamanho de amostra pequeno e alta proporção de censuras. Além de não ser

possível estimar os parâmetros quando não é observada nenhuma transição entre estados para um dado valor da covariável, neste caso existe ainda um problema associado ao parâmetro adicional existente na modelagem dos tempos de permanência no estado A. Se, na amostra, não há nenhuma observação que visita o estado A ao menos duas vezes sem ser censurada na última visita, o parâmetro γ não pode ser estimado. Assim, decidiu-se excluir as amostras em que isso foi observado.

Analisando os gráficos e as tabelas nos apêndices, verifica-se que, no caso paramétrico, o estimador com aproximação de primeira ordem apresenta viés maior do que o estimador com aproximação de segunda ordem, como esperado. De fato, o estimador com aproximação de primeira ordem apresenta valores próximos ao valor teórico obtido também com a aproximação de primeira ordem. A desvantagem do estimador com aproximação de segunda ordem é que este apresenta uma variância maior quando comparado com o primeiro estimador. A diminuição no vício parece ser compensada por um aumento na variância, o que torna importante avaliar o comportamento dos estimadores por meio do erro quadrátrico médio. Para dados sem censura, o estimador com aproximação de segunda ordem apresenta erro quadrático médio menor comparativamente ao estimador de primeira ordem. Este cenário se inverte com o aumento da proporção de censuras e o estimador com aproximação de primeira ordem se torna preferível.

É importante ressaltar que é esperado que o estimador com aproximação de primeira ordem, tanto no caso paramétrico quanto no semiparamétrico, apresente valores próximos ao valor teórico obtido com aproximação de primeira ordem. Os gráficos mostram que os estimadores com aproximação de primeira ordem subestimam a esperança do tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida. O valor teórico obtido com a aproximação de primeira ordem é menor do que o valor apresentado no gráfico, que foi obtido com a aproximação de segunda ordem. Na expressão da esperaça dos tempos de permanêcia no estado A desenvolvida no Capítulo 4. foi acrescentado um termo calcu-

lado com base na aproximação de de Taylor de primeira ordem. Esse termo é negativo e, portanto, a esperaça dos tempos de permanêcia no estado A diminui com a inclusão deste termo. Considerando-se a aproximação de segunda ordem, observa-se que o termo seguinte incluído é positivo. Isso mostra que o termo acrescentado na aproximação de primeira ordem apenas está penalizando demais a esperança dos tempos de permanência no estado A. É por esse motivo que os estimadores obidos coma aproximação de primeira ordem subestimam o valor esperado do tempo de sobrevivência ajustadopela qualidade de vida.

Comparando-se os resultados do ajuste para o modelo exponencial com o semiparamétrico, verifica-se que, para proporções de censura pequenas, o modelo paramétrico com aproximação de primeira ordem apresenta viés um pouco maior, mas variância menor. Quando considerado o erro quadrático médio destes dois casos, o estimador baseado na modelagem semiparamétrica é melhor. Comparando-se o estimador da abordagem semiparamétrica com o de segunda ordem do caso paramétrico, verifica-se que o viés do último é bem menor para proporções pequenas de censura. Para altas proporções de censuras, o estimador da abordagem semiparamétrica apresenta viés menor. Comparando-se a variância dos estimadores, observa-se que o estimador com aproximação de segunda ordem é o que apresenta a maior variância. Com relação ao erro quadrático médio, na maior parte das situações consideradas, o estimador baseado no modelo semiparamétrico apresenta valores menores; apenas na situação sem censuras e tamanho de amostra grande, o estimador paramétrico de segunda ordem é melhor. De maneira geral, pode-se perceber que o modelo paramétrico apresenta desempenho melhor para dados com taxas pequenas de censura; para casos com altas taxas de censura, o modelo semiparamétrico tem melhor desempenho.

Observa-se que, em quase todos os casos, o estimador corrigido pelo Jackknife apresenta um viés menor do que o estimador original. As estimativas obtidas para a variância

do estimador por meio do Jackknife se mostraram razoáveis em quase todas as situações consideradas, apesar de ser observada uma tendência a superestimar os valores, principalmente para os casos com alta proporção de censuras. Foram observados problemas, no entanto, com a estimação da variância no caso de amostras pequenas e alta proporção de censuras: os valores das estimativas obtida por meio do Jackknife foram extremamente elevados (ver, por exemplo, tabela D.9 e gráficos G.3 a G.6, G.9 a G.10).

Capítulo 6

Conclusão e trabalhos futuros

Neste trabalho, foram propostos estimadores para a esperança do tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida, baseados em modelos multi-estado para os tempos de permanência. Os estimadores propostos permitem a incorporação de covariáveis e a forma como foram construídos permite a utilização de diferentes modelos para os tempos de permanência. No trabalho, foram consideradas a abordagem paramétrica baseada na distribuição exponencial e a abordagem semiparamétrica. No caso paramétrico, apesar de não incluída no trabalho, a distribuição Weibull também pode ser utilizada para modelar os tempos de permanência. Foram considerados dados com censura à direita, mas a extensão para dados sujeitos a censura à esquerda ou intervalar pode ser também considerada. Essa extensão, no entanto, pode não ser imediata devido à existência de algumas dificuldades adicionais. Além disso, foi suposto que os pacientes entram no estudo todos no mesmo estado de saúde, mas a situação em que isso não ocorre deve ser considerada. Para isso, a modelagem dos tempos de permanência não se altera, porém é necessário modificar a expressão para a esperança do número de entradas em cada estado.

Pode-se também pensar na extensão para casos em que os tempos de permanência

em um determinado estado apresentem uma tendência a aumentar. No Capítulo 4, considerou-se que as funções de taxa de falha das sucessivas entradas num estado k são dadas por

$$\lambda_j^{k\to l}(t) = (1 + d_j^{(k)})\lambda_1^{k\to l}(t),$$

$j \geq 2$, com a suposição de que $d_j \geq 0$. Essa suposição é bastante razoável em situações em que se espera que, de fato, os tempos de permanência no estado tenham uma tendência a diminuir. No entanto, pode-se pensar em situações em que seja apropriado que $d_j \leq 0$. No desenvolvimento do estimador e das propriedades assintóticas (no caso paramétrico exponencial) apresentados não há necessidade de tal suposição. No entanto, é preciso lembrar que

$$S_{k_j}(t) = S_{k_1}(t)^{(1\pm d_j)}$$

é uma função de sobrevivência também e, dessa forma, para $d_j \geq 0$, tem-se que

$$(1 \pm d_j)\log(S_{k_1}(t)) \leq 0.$$

Para o caso negativo, ou seja, tomando-se $(1 - d_j)$, a desigualdade anterior implica que $d_j \leq 1$. Portanto, a situação em que os tempos de permanência no estado tendem a aumentar pode ser considerada, desde que a restrição $d_j \leq 1$ seja incluída.

Com relação às propriedades assintóticas dos estimadores propostos, existem alguns pontos que ainda devem ser considerados. No Capítulo 3, foi encontrada a distribuição assintótica do estimador para o processo de três estados discutido inicialmente, no caso da abordagem paramétrica. No caso semiparamétrico, foi possível estabelecer a distribuição assintótica do estimador, porém ainda é preciso encontrar uma expressão para sua variância assintótica. No Capítulo 4, foi possível encontrar a distribuição assintótica do estimador proposto apenas no caso paramétrico, com distribuição exponencial, para esse processo de três estados. No caso semiparamétrico, a dificuldade adicional é relacionada com o termo Φ_A, que depende da função de sobrevivência do tempo de permanência na

primeira visita ao estado A. No caso de processos com $K+1$ estados, não foi possível estabelecer a distribuição assintótica do estimador tanto no Capítulo 3 quanto no Capítulo 4. Apesar de ser possível estimar a sua variância por meio do método Jackknife, esse é um aspecto que pode ainda ser mais trabalhado.

Uma das principais suposições feitas para a obtenção dos estimadores é a suposição de que os tempos de permanência observados para um mesmo paciente são independentes, o que, na prática, nem sempre é verdadeiro. Os estimadores propostos servem como uma aproximação para os casos em que tal suposição não é válida, mas a extensão para casos em que existe dependência entre os tempos de permanência precisa ser desenvolvida. Uma possibilidade é a utilização de modelos de fragilidade ou modelos com coeficientes aleatórios para os tempos de permanência.

Uma outra suposição feita é que as covariáveis associadas a cada indivíduo são valores fixos. Pode-se pensar em utilizar covariáveis que variam com o tempo. Nesse caso, no entanto, é necessário cuidado para a obtenção da expressão da esperança do tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida, bem como sua interpretação.

Em suma, os estimadores propostos permitem a incorporação da qualidade de vida à análise dos dados, além do tempo de sobrevivência. Apesar das suposições feitas, a simulação mostra que o desempenho dos estimadores propostos é bastante razoável e, com isso, podem ser bastante úteis como ferramenta para comparação de drogas ou tratamentos. Como o tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida é um conceito recente, ainda existem muitos aspectos que precisam ser melhorados e situações a serem consideradas futuramente.

Apêndice A

Distribuição Condicional do Mínimo entre Tempos de Permanência

Neste apêndice são apresentados os detalhes algébricos associados ao cálculo da distribuição codicional do mínimo entre os tempos de permanência, para a abordagem paramétrica (exponencial) e semiparamétrica.

A.1 Caso exponencial

Suponha que $X_1, X_2, \ldots, X_k$ são variáveis aleatórias independentes e identicamente distribuídas, com funções de taxa de falha dadas por $\lambda_1, \lambda_2, \ldots, \lambda_k$, respectivamente.

Defina as variáveis aleatórias $Y = \min\{X_1, \ldots, X_k\}$ e $Z = \min\{X_1, \ldots, X_k\} | X_k > \min\{X_1, \ldots, X_{k-1}\}$. É conhecido que Y apresenta distribuição exponencial com função de taxa de falha dada por $\lambda_1 + \lambda_2 + \cdots + \lambda_k$. O objetivo é obter a distribuição da variável

aleatória Z:

$$\begin{aligned} P(Z > z) &= P(\min\{X_1, \ldots, X_k\} > z | X_k > \min\{X_1, \ldots, X_{k-1}\}) \\ &= \frac{P(\min\{X_1, \ldots, X_k\} > z, X_k > \min\{X_1, \ldots, X_{k-1}\})}{P(X_k > \min\{X_1, \ldots, X_{k-1})\}} \end{aligned} \quad (A.1)$$

A expressão $P(X_k > \min\{X_1, \ldots, X_{k-1}\})$ pode ser facilmente obtida através da aplicação de resultados da distribuição exponencial e é dada por

$$P(X_k > \min\{X_1, \ldots, X_{k-1}\}) = \frac{\lambda_1 + \cdots + \lambda_{k-1}}{\lambda_1 + \cdots + \lambda_k}.$$

A expressão do numerador de (A.1) é dada por

$$\begin{aligned} &P(\min\{X_1, \ldots, X_k\} > z, X_k > \min\{X_1, \ldots, X_{k-1}\}) = \\ &\sum_{i=1}^{k-1} \int_z^\infty \left(\int_{u_i}^\infty \cdots \int_{u_i}^\infty \lambda_1 \ldots \lambda_{i-1} \lambda_{i+1} \ldots \lambda_k \times \right. \\ &\left. e^{-\lambda_1 u_1} \ldots e^{-\lambda_{i-1} u_{i-1}} e^{-\lambda_{i+1} u_{i+1}} \ldots e^{-\lambda_k u_k} du_1 \ldots du_{i-1} du_{i+1} \ldots du_k \right) \lambda_i e^{-\lambda_i u_i} du_i = \\ &\sum_{i=1}^{k-1} \int_z^\infty \left(e^{-(\lambda_1 + \cdots + \lambda_{i-1} + \lambda_{i+1} + \cdots + \lambda_k) u_i} \right) \lambda_i e^{-\lambda_i u_i} du_i = \\ &\sum_{i=1}^{k-1} \frac{\lambda_i}{\lambda_1 + \lambda_2 + \cdots + \lambda_k} e^{-(\lambda_1 + \cdots + \lambda_k) z} = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \cdots + \lambda_{k-1}}{\lambda_1 + \lambda_2 + \cdots + \lambda_k} e^{-(\lambda_1 + \cdots + \lambda_k) z}. \end{aligned}$$

Finalmente, chega-se a

$$P(Z > z) = e^{-(\lambda_1 + \cdots + \lambda_k) z},$$

ou seja, Z também apresenta distribuição exponencial com função de taxa de falha dada por $\lambda_1 + \lambda_2 + \cdots \lambda_k$.

A.2 Modelos de riscos proporcionais

Analogamente ao caso anterior, assuma que $X_1, X_2, \ldots, X_k$ são variáveis aleatórias independentes com funções de taxa de falha dadas por $\lambda_1(t), \lambda_2(t), \ldots, \lambda_k(t)$ dadas, respecti-

vamente, por

$$\lambda_j(t) = \lambda_0(t)e^{\beta_j},$$

em que $\lambda_0(t)$ é a função de taxa de falha basal. Observe que está sendo suposto que $X_1, X_2, \ldots, X_k$ apresentam taxas de falha proporcionais.

Defina agora as variáveis aleatórias $Y = \min\{X_1, \ldots, X_k\}$ e $Z = \min\{X_1, \ldots, X_k\}$ condicional a $X_k > \min\{X_1, \ldots, X_{k-1}\}$.

A função de sobrevivência da variável aleatória Y é dada por

$$S_Y(t) = (S_0(t))^{e^{\beta_1}+\cdots+e^{\beta_k}},$$

em que $S_0(t)$ é a função de sobrevivência basal. Com isso, a função de risco de Y é

$$\lambda_Y(t) = \lambda_0(t)\left(e^{\beta_1} + \cdots + e^{\beta_k}\right).$$

A função de sobrevivência da variável aleatória Z é :

$$\begin{aligned} P(Z > z) &= P(\min\{X_1, \ldots, X_k\} > z | X_k > \min\{X_1, \ldots, X_{k-1}\}) \\ &= \frac{P(\min\{X_1, \ldots, X_k\} > z, X_k > \min\{X_1, \ldots, X_{k-1}\})}{P(X_k > \min\{X_1, \ldots, X_{k-1})\}} \end{aligned} \tag{A.2}$$

Denotando por $Y_{-k} = \min\{X_1, \ldots, X_{k-1}\}$, a expressão $P(X_k > \min\{X_1, \ldots, X_{k-1}\})$

pode ser desenvolvida:

$$
\begin{aligned}
P(X_k > \min\{X_1, \ldots, X_{k-1}\}) &= P(X_k > Y_{-k}) \\
&= \int_0^\infty \int_v^\infty \lambda_0(u) e^{\beta_k} \left(S_0(u)\right)^{e^{\beta_k}} \lambda_0(v) \\
&\quad \times \left(e^{\beta_1} + \cdots + e^{\beta_{k-1}}\right) \left(S_0(v)\right)^{e^{\beta_1}+\cdots+e^{\beta_{k-1}}} du dv \\
&= \int_0^\infty \lambda_0(v) \left(e^{\beta_1} + \cdots + e^{\beta_{k-1}}\right) \left(S_0(v)\right)^{e^{\beta_1}+\cdots+e^{\beta_{k-1}}} \left(S_0(v)\right)^{e^{\beta_k}} dv \\
&= \left(e^{\beta_1} + \cdots + e^{\beta_{k-1}}\right) \int_0^\infty \lambda_0(v) \left(S_0(v)\right)^{e^{\beta_1}+\cdots+e^{\beta_{k-1}}+e^{\beta_k}} \\
&= \frac{e^{\beta_1} + \cdots + e^{\beta_{k-1}}}{e^{\beta_1} + \cdots + e^{\beta_{k-1}} + e^{\beta_k}} \\
&\quad \times \int_0^\infty \left(e^{\beta_1} + \cdots + e^{\beta_{k-1}} + e^{\beta_k}\right) \lambda_0(v) \left(S_0(v)\right)^{e^{\beta_1}+\cdots+e^{\beta_{k-1}}+e^{\beta_k}} dv \\
&= \frac{e^{\beta_1} + \cdots + e^{\beta_{k-1}}}{e^{\beta_1} + \cdots + e^{\beta_{k-1}} + e^{\beta_k}}.
\end{aligned}
$$

A expressão do numerador de (A.2) é dada por

$$
\begin{aligned}
&P(\min\{X_1, \ldots, X_k\} > z, X_k > \min\{X_1, \ldots, X_{k-1}\}) = \\
&\quad = \sum_{i=1}^{k-1} \int_z^\infty \left(\int_{u_i}^\infty \cdots \int_{u_i}^\infty f_{X_1}(u_1) \ldots f_{X_{i-1}}(u_{i-1}) f_{X_{i+1}}(u_{i+1}) \ldots f_{X_k}(u_k) \right. \\
&\qquad\qquad \left. \times du_1 \ldots du_{i-1} du_{i+1} \ldots du_k \right) f_{X_i}(u_i) du_i \\
&\quad = \sum_{i=1}^{k-1} \int_z^\infty \left(S_0(u_i)\right)^{e^{\beta_1}+\cdots+e^{\beta_{i-1}}+e^{\beta_{i+1}}+\cdots+e^{\beta_k}} \lambda_0(u_i) e^{\beta_i} \left(S_0(u_i)\right)^{e^{\beta_i}} du_i \\
&\quad = \sum_{i=1}^{k-1} \frac{e^{\beta_i}}{e^{\beta_1} + \cdots + e^{\beta_k}} \left(S_0(z)^{e^{\beta_1}+\cdots+e^{\beta_k}}\right) \\
&\quad = \frac{e^{\beta_1} + \cdots + e^{\beta_{k-1}}}{e^{\beta_1} + \cdots + e^{\beta_k}} \left(S_0(z)^{e^{\beta_1}+\cdots+e^{\beta_k}}\right),
\end{aligned}
$$

em que $f_{X_i}(u_i)$ denota a função densidade de probabilidade da variável aleatória X_i. Dessa

forma, tem-se

$$\begin{aligned} P(Z > z) &= \frac{P(\min\{X_1, \ldots, X_k\} > z, X_k > \min\{X_1, \ldots, X_{k-1}\})}{P(X_k > \min\{X_1, \ldots, X_{k-1}\})} \\ &= S_0(z)^{e^{\beta_1} + \cdots + e^{\beta_k}}, \end{aligned}$$

ou seja, Z tem função de sobrevivência igual à de Y.

Apêndice B

Resultados Algébricos para a Matriz de Transição

Denote por $\mathbf{P}$ a matriz de transição de dimensão $(k+1)\times(k+1)$. Na situação considerada nesse trabalho, essa matriz terá sempre um estado absorvente, ou seja, será da forma

$$\mathbf{P} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & \cdots & 0 \\ p_{10} & p_{11} & \cdots & p_{1k} \\ p_{20} & p_{21} & \cdots & p_{2k} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ p_{k0} & p_{k1} & \cdots & p_{kk} \end{pmatrix}.$$

Denote por $\mathbf{Q}$ a matriz obtida excluindo-se a primeira coluna e a primeita linha de $\mathbf{P}$. O seguinte resultado fornece informações sobre os autovalores da matriz $\mathbf{Q}$:

Se $p_{j0} > 0\ \forall j$, então todos os autovalores da matriz $\mathbf{Q}$ definida acima têm valores menores do que 1 em valor absoluto.

Prova. Essa prova é semelhante à apresentada por Chiang (1980). Seja ν um

autovalor de $\mathbf{Q}$. Então existe um vetor $\mathbf{c} = (c_1, \ldots, c_k)^T)$ tal que

$$(\nu\mathbf{I} - \mathbf{Q})\mathbf{c} = 0,$$

em que $\mathbf{I}$ é a matriz identidade. Segue que

$$\nu c_i = p_{i1}c_1 + p_{i2}c_2 + \cdots + p_{ik}c_k, i = 1, 2, \ldots, k.$$

Como todos os elementos p_{ij} são não negativos, tem-se

$$|\nu c_i| \leq \sum_{j=1}^{k} p_{ij}|c_j|, i = 1, \ldots, k.$$

Seja c_M o maior elemento de $\mathbf{c}$ em valor absoluto. Então

$$|\nu c_i| \leq |c_M| \sum_{j=1}^{k} p_{ij}.$$

Como está sendo considerado aqui que $p_{j0} > 0 \ \forall j$, então $\sum_{j=1}^{k} p_{ij} < 1$ e, além disso,

$$|\nu c_i| < |c_M|, i = 1, \ldots, k.$$

Para $i = M$, tem-se

$$|\nu c_M| < |c_M| \Rightarrow |\nu| < 1.$$

■

O seguinte resultado relaciona os autovalores de $\mathbf{Q}$ e de $\mathbf{P}$ quando a primeira linha de $\mathbf{P}$ corresponde ao estado absorvente:

Se $\mathbf{P}$ *é uma matriz de transição de probabilidades com a primeira linha correspondendo a um estado absorvente, (ou seja,* $p_{00} = 1$ *e* $p_{0j} = 0. j = 1, \ldots, k$*) e* $\mathbf{Q}$ *é a matriz* $\mathbf{P}$ *excluindo-se a primeira linha e a primeira coluna, então todos os autovalores de* $\mathbf{Q}$ *são também autovalores de* $\mathbf{P}$.

Prova. Seja ν um autovalor de $\mathbf{Q}$ e $\mathbf{v}^*$ o correspondente autovetor. Dessa forma, tem-se

$$\mathbf{Q}\mathbf{v}^* = \nu\mathbf{v}^*.$$

Defina agora o vetor

$$\mathbf{v} = \begin{pmatrix} 0 \\ \mathbf{v}^* \end{pmatrix}.$$

Com isso,

$$\mathbf{P}\mathbf{v} = \nu\mathbf{v},$$

de forma que ν é também um autovalor de $\mathbf{P}$.

■

Apêndice C

Aplicação do Método Jackknife para Correção do Viés e Estimação da Variância

O Jackknife pode ser utilizado para reduzir o possível viés do estimador e também para estimar seu erro padrão. Nesta seção, o método será brevemente descrito e a forma como foi aplicado no problema em estudo será discutido.

Considere inicialmente uma situação simples, em que $\hat{\beta}_n$ é uma seqüência de estimadores do parâmetro β tal que

$$\mathrm{E}(\hat{\beta}_n) = \beta + O(n^{-1}).$$

Denote por $\hat{\beta}^i_{n-1}$ o estimador de β obtido excluindo-se a i-ésima observação no conjunto de dados, $1 \leq i \leq n$, em que n é o tamanho da amostra. Defina ainda

$$\hat{\beta}_{n,i} = n\hat{\beta}_n - (n-1)\hat{\beta}^i_{n-1}.$$

O *estimador Jackknife* de β é dado por

$$\beta_n^* = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}\hat{\beta}_{n,i}. \tag{C.1}$$

Escrevendo $\mathrm{E}(\hat{\beta}_n) = \beta + O(n^{-1})$ na forma

$$\mathrm{E}(\hat{\beta}_n) = \beta + \frac{a_1}{n} + \frac{a_2}{n^2} + \cdots,$$

fica claro que

$$\mathrm{E}(\beta_n^*) = \beta - \frac{a_2}{n(n-1)} + \cdots = \beta + O(n^{-2}).$$

Dessa forma, o estimador Jackknife reduz o viés do estimador (Sen, 1977). Defina também

$$V_n^* = \frac{1}{n-1}\sum_{i=1}^{n}\left[\hat{\beta}_{n,i} - \beta_n^*\right]^2.$$

A quantidade V_n^* pode ser usada como estimador da variância de $n^{1/2}(\beta_n^* - \beta)$ e a normalidade assintótica pode ser estabelecida sob certas condições de regularidade. Para modelos paramétricos usuais, essa aproximação é válida (Efron, 1982).

Nos modelos considerados, a aplicação do jackknife não é tão imediata, pois vários tempos são observados em um mesmo indivíduo. Para aplicar o Jackknife, decidiu-se por excluir todas os tempos referentes ao mesmo indivíduo por vez, ou seja, definiu-se um bloco como sendo todas as observações em um mesmo paciente e obteve-se o estimador $\hat{\beta}_{n-1}^i$ retirando-se o i-ésimo bloco. O estimador Jackknife nesse caso é definido da mesma forma como em (C.1), também reduz o viés de primeira ordem e pode ser utilizado para a estimação da variância do estimador.

Apêndice D

Tabelas dos Resultados da Simulação

Nesse apêndice estão apresentadas as tabelas contendo os resultados obtidos nos estudos de simulação. São apresentadas no total 12 tabelas: as 6 primeiras referem-se ao estudo de simulação para tempos de permanência independentes e identicamente distribuídos e as 6 últimas são tabelas dos resultados do modelo descrito no Capítulo 4. Os resultados apresentados em quase todas tabelas foram obtidos com base em 1000 réplicas. Apenas as tabelas D.7, D.8, D.10 e D.11 contêm resultados de 500 réplicas apenas.

Das tabelas referentes ao modelo com tempos de permanência independentes e identicamente distribuídos, as 3 primeiras são para o modelo exponencial e as 3 últimas, para o modelo semiparamétrico de Cox. As três primeiras tabelas referentes ao modelo exponencial contêm os resultados para os coeficientes $q_A = 1$ e $q_B = 0,3$ para tamanhos de amostra iguais a 200, 100 e 30. As colunas dessas tabelas contêm: taxa de censura (em %), valor de β utilizado para gerar os dados, valor da covariável, valor teórico da média do tempo de sobrevivência ajustado, média dos estimadores $\hat{\mu}_Q$, média dos estimadores Jackknife $\hat{\mu}_{Q,J}$, viés do estimador, viés do estimador Jackknife (Viés J.), variância de μ_Q observada na simulação (VS), média das variâncias estimadas (VE), média das variâncias

estimadas pelo Jackknife (VJ) e erro quadrático médio (EQM). As tabelas referentes ao modelo semiparamétrico de Cox foram organizadas dessa mesma maneira e as colunas são referentes a: taxa de censura (em %), valor de β utilizado para gerar os dados, valor da covariável, valor teórico da média do tempo de sobrevivência ajustado, média dos estimadores $\hat{\mu}_Q$, média dos estimadores Jackknife $\hat{\mu}_{Q,J}$, viés do estimador, viés do estimador Jackknife (Viés J.), variância de μ_Q observada na simulação (VS), média das variâncias estimadas pelo Jackknife (VJ) e erro quadrático médio (EQM).

As 9 últimas tabelas, baseadas no modelo descrito no Capítulo 4, também foram organizadas de maneira semelhante à descrita acima. É importante ressaltar que em todas essas nove tabelas utilizou-se $q_A = 0,8$ e $q_B = 0,3$. A seis primeiras referem-se ao modelo paramétrico com distribuição exponencial. As tabelas D.7 a D.9 apresentam os resultados obtidos com base o estimador construído com a aproximação de primeira ordem na expressão da esperaça do tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida. As colunas dessas tabelas contêm: taxa de censura (em %), valor de β utilizado para gerar os dados, valor da covariável, valor teórico da média do tempo de sobrevivência ajustado, média dos estimadores $\hat{\mu}_Q$, média dos estimadores Jackknife $\hat{\mu}_{Q,J}$, viés do estimador, viés do estimador Jackknife (Viés J.), variância de μ_Q observada na simulação (VS), média das variâncias estimadas (VE), média das variâncias estimadas pelo Jackknife (VJ) e erro quadrático médio (EQM).

As tabelas D.10 a D.12 ainda são referentes ao modelo paramétrico com distribuição exponencial, porém o estimador utilizado foi o obtido utilizando-se a aproximação de segunda ordem na expressão da esperaça do tempo de sobrevivência ajustado pela qualidade de vida. As colunas dessas tabelas são exatamente as mesmas das Tabelas D.7 a D.9, excluindo-se apenas a coluna referente à variância estimada com base no método delta.

No caso do modelo semiparamétrico, os resultados estão apresentados nas Tabelas

D.13 a D.15, cujas colunas referem-se a: taxa de censura (em %), valor de β utilizado para gerar os dados, valor da covariável, valor teórico da média do tempo de sobrevivência ajustado, média dos estimadores $\hat{\mu}_Q$, média dos estimadores Jackknife $\hat{\mu}_{Q,J}$, viés do estimador, viés do estimador Jackknife (Viés J.), variância de μ_Q observada na simulação (VS), média das variâncias estimadas pelo Jackknife (VJ) e erro quadrático médio (EQM) É importante observar que os resultados foram obtidos para 1000 replicações em todos os casos.

Tabela D.1: Resultados para o modelo exponencial, tempos de permanência i.i.d. e tamanho de amostra $n = 200$.

Cens.	β	Cov.	μ_Q	$\hat{\mu}_Q$	$\hat{\mu}_{Q,J}$	Viés	Viés J.	VS	VE	VJ	EQM
0%	0,5	0	15,59	15,58	15,58	-0,0116	-0,0116	2,16	2,32	2,32	2,16
0%	0,5	1	25,71	25,77	25,77	0,0635	0,0635	6,52	6,34	6,35	6,53
0%	2	0	15,59	15,61	15,61	0,0184	0,0184	2,30	2,33	2,33	2,30
0%	2	1	115,22	115,16	115,17	-0,0620	-0,0520	119,36	126,58	126,83	119,36
0%	1	0	15,59	15,56	15,56	-0,0296	-0,0296	2,23	2,31	2,28	2,23
0%	1	1	42,39	42,46	42,46	0,0742	0,0742	18,07	17,24	17,20	18,07
30%	0,5	0	15,59	16,77	16,71	1,1804	1,1174	3,79	3,59	3,67	5,19
30%	0,5	1	25,71	29,28	29,10	3,5735	3,3885	13,32	12,77	13,50	26,09
30%	2	0	15,59	15,98	15,96	0,3834	0,3644	2,58	2,69	2,70	2,72
30%	2	1	115,22	139,23	137,97	24,0080	22,7480	356,01	334,83	362,74	932,18
30%	1	0	15,59	16,37	16,32	0,7744	0,7304	3,21	3,16	3,20	3,81
30%	1	1	42,39	49,29	48,92	6,8972	6,5272	38,51	38,70	41,37	86,08
50%	0,5	0	15,59	18,85	18,68	3,2534	3,0824	6,07	6,12	6,66	16,66
50%	0,5	1	25,71	35,14	34,60	9,4275	8,8935	30,30	28,07	32,20	119,17
50%	2	0	15,59	16,41	16,37	0,8174	0,7724	3,20	3,20	3,23	3,87
50%	2	1	115,22	180,26	176,24	65,0380	61,0180	1111,00	950,40	1143,80	5340,60
50%	1	0	15,59	17,81	17,70	2,2154	2,1014	4,74	4,74	5,02	9,65
50%	1	1	42,39	60,61	59,53	18,2232	17,1382	98,14	92,32	107,67	430,23

Tabela D.2: Resultados para o modelo exponencial, tempos de permanência i.i.d. e $q_B = 0,3$ e tamanho de amostra $n = 100$.

Cens.	β	Cov.	μ_Q	$\hat{\mu}_Q$	$\hat{\mu}_{Q,J}$	Viés	Viés J.	VS	VE	VJ	EQM
0%	0,5	0	15,59	15,55	15,55	-0,0486	-0,0486	4,58	4,64	4,57	4,58
0%	0,5	1	25,71	25,73	25,73	0,0185	0,0185	13,78	12,68	12,92	13,78
0%	2	0	15,59	15,69	15,69	0,0944	0,0944	4,51	4,72	4,74	4,52
0%	2	1	115,22	115,21	115,21	-0,0120	-0,0120	257,65	254,21	254,61	257,65
0%	1	0	15,59	15,56	15,56	-0,0316	-0,0316	4,28	4,63	4,63	4,29
0%	1	1	42,39	42,41	42,41	0,0232	0,0232	33,27	34,52	35,12	33,27
30%	0,5	0	15,59	16,87	16,74	1,2774	1,1464	6,85	7,36	7,54	8,48
30%	0,5	1	25,71	29,42	29,04	3,7135	3,3255	27,21	26,36	28,16	40,99
30%	2	0	15,59	15,94	15,90	0,3444	0,3064	5,50	5,40	5,36	5,62
30%	2	1	115,22	140,09	137,40	24,8680	22,1780	728,04	703,74	779,69	1346,30
30%	1	0	15,59	16,38	16,29	0,7904	0,7004	6,79	6,44	6,56	7,41
30%	1	1	42,39	49,66	48,89	7,2732	6,5032	83,63	80,58	86,12	136,52
50%	0,5	0	15,59	19,05	18,68	3,4574	3,0904	13,90	12,96	14,50	25,85
50%	0,5	1	25,71	35,38	34,24	9,6685	8,5285	63,28	59,69	71,09	156,77
50%	2	0	15,59	16,45	16,36	0,8534	0,7614	6,06	6,48	6,50	6,78
50%	2	1	115,22	185,15	176,19	69,9280	60,9680	2399,70	2151,60	2757,50	7290,30
50%	1	0	15,59	17,87	17,64	2,2774	2,0424	10,32	9,79	10,49	15,51
50%	1	1	42,39	62,80	60,32	20,4112	17,9352	247,47	215,65	266,71	664,10

Tabela D.3: Resultados para o modelo exponencial, tempos de permanência i.i.d. e tamanho de amostra $n = 30$.

Cens.	β	Cov.	μ_Q	$\hat{\mu}_Q$	$\hat{\mu}_{Q,J}$	Viés	Viés J.	VS	VE	VJ	EQM
0%	0,5	0	15,59	15,71	15,71	0,1184	0,1184	15,41	16,08	16,13	15,43
0%	0,5	1	25,71	25,52	25,52	-0,1935	-0,1935	39,69	42,52	43,33	39,72
0%	2	0	15,59	15,71	15,71	0,1184	0,1184	15,41	16,08	16,13	15,43
0%	2	1	115,22	114,35	114,35	-0,8720	-0,8720	797,20	853,98	870,43	797,95
0%	1	0	15,59	15,49	15,49	-0,1066	-0,1066	14,55	15,74	15,68	14,56
0%	1	1	42,39	42,56	42,56	0,1752	0,1752	119,93	118,10	122,13	119,96
30%	0,5	0	15,59	16,97	16,47	1,3804	0,8764	28,20	26,86	28,54	30,11
30%	0,5	1	25,71	30,92	29,16	5,2055	3,4485	117,38	112,04	138,12	144,47
30%	2	0	15,59	16,02	15,88	0,4304	0,2814	19,78	19,06	19,51	19,96
30%	2	1	115,22	149,52	135,30	34,2980	20,0780	4156,60	3523,60	5840,10	5332,60
30%	1	0	15,59	16,67	16,30	1,0754	0,7064	23,48	23,79	25,22	24,64
30%	1	1	42,39	52,48	48,66	10,0902	6,2732	417,60	369,29	511,61	519,41
50%	0,5	0	15,59	19,79	17,99	4,1984	2,3974	67,02	58,01	94,96	84,64
50%	0,5	1	25,71	38,60	31,41	12,8895	5,6995	331,96	335,18	761,03	498,09
50%	2	0	15,59	16,44	16,07	0,8474	0,4714	25,09	23,61	24,67	25,81
50%	2	1	115,22	201,87	141,21	86,6480	25,9880	10895,00	12103,00	35446,00	18403,00
50%	1	0	15,59	18,38	17,34	2,7824	1,7434	39,01	39,23	47,64	46,75
50%	1	1	42,39	68,33	52,18	25,9442	9,7942	1350,80	1234,30	3384,10	2023,90

Tabela D.4: Resultados para o modelo semiparamétrico, tempos de permanência i.i.d. e tamanho de amostra $n = 200$.

Cens.	β	Cov.	μ_Q	$\hat{\mu}_Q$	$\hat{\mu}_{Q,J}$	Viés	Viés J.	VS	VJ	EQM
0%	0,5	0	15,59	15,68	15,59	0,0881	-0,0072	2,14	2,38	2,14
0%	0,5	1	25,71	25,88	25,72	0,1717	0,0070	6,81	6,43	6,83
0%	2	0	15,59	15,68	15,58	0,0871	-0,0111	2,13	2,36	2,14
0%	2	1	115,22	116,32	115,28	1,0993	0,0538	136,31	128,61	137,52
0%	1	0	15,59	15,66	15,58	0,0707	-0,0145	2,13	2,36	2,14
0%	1	1	42,39	42,75	42,41	0,3585	0,0227	18,46	17,43	18,59
30%	0,5	0	15,59	17,42	17,22	1,8242	1,6302	4,26	4,32	7,58
30%	0,5	1	25,71	30,24	30,36	4,5297	4,6466	16,53	17,75	37,05
30%	2	0	15,59	16,12	15,97	0,5306	0,3763	2,63	2,76	2,91
30%	2	1	115,22	148,81	150,96	33,5922	35,7344	593,76	621,39	1722,20
30%	1	0	15,59	16,79	16,57	1,1992	0,9787	3,26	3,59	4,70
30%	1	1	42,39	51,87	52,38	9,4786	9,9926	66,20	65,52	156,05
50%	0,5	0	15,59	21,95	22,16	6,3568	6,5637	16,06	15,96	56,47
50%	0,5	1	25,71	39,49	41,39	13,7760	15,6818	60,17	69,62	249,94
50%	2	0	15,59	16,86	16,56	1,2635	0,9668	3,78	3,77	5,37
50%	2	1	115,22	214,63	232,61	99,4110	117,3899	2690,86	3093,24	12573,42
50%	1	0	15,59	20,06	19,74	4,4702	4,1491	9,60	10,68	29,58
50%	1	1	42,39	71,17	75,78	28,7778	33,3904	261,80	273,50	1089,96

Tabela D.5: Resultados para o modelo semiparamétrico, tempos de permanência i.i.d. e tamanho de amostra $n = 100$.

Cens.	β	Cov.	μ_Q	$\hat{\mu}_Q$	$\hat{\mu}_{Q,J}$	Viés	Viés J.	VS	VJ	EQM
0%	0,5	0	15,59	15,82	15,64	0,2295	0,0449	4,73	4,81	4,78
0%	0,5	1	25,71	26,11	25,86	0,4011	0,1471	12,54	13,32	12,70
0%	2	0	15,59	15,82	15,62	0,2263	0,0274	4,69	4,75	4,74
0%	2	1	115,22	117,65	115,96	2,4322	0,7331	250,38	265,79	256,29
0%	1	0	15,59	15,80	15,62	0,2019	0,0275	4,70	4,77	4,74
0%	1	1	42,39	43,18	42,66	0,7965	0,2701	33,98	36,07	34,61
30%	0,5	0	15,59	17,42	17,07	1,8296	1,4736	8,51	8,79	11,86
30%	0,5	1	25,71	30,36	30,38	4,6498	4,6704	32,80	34,97	54,42
30%	2	0	15,59	16,28	15,96	0,6855	0,3652	5,82	5,75	6,29
30%	2	1	115,22	145,19	146,29	29,9707	31,0692	1027,88	1064,93	1926,13
30%	1	0	15,59	17,05	16,62	1,4597	1,0295	7,06	7,65	9,19
30%	1	1	42,39	51,51	51,65	9,1201	9,2592	109,48	114,78	192,66
50%	0,5	0	15,59	21,85	21,88	6,2555	6,2842	24,69	28,51	63,82
50%	0,5	1	25,71	38,56	40,31	12,8484	14,5963	121,07	123,08	286,15
50%	2	0	15,59	17,20	16,54	1,6018	0,9433	7,88	8,63	10,44
50%	2	1	115,22	202,48	217,89	87,2550	102,6693	4341,71	5010,56	11955,15
50%	1	0	15,59	20,74	20,10	5,1482	4,5077	20,72	23,48	47,22
50%	1	1	42,39	68,20	72,42	25,8156	30,0286	412,26	463,54	1078,71

Tabela D.6: Resultados para o modelo semiparamétrico, tempos de permanência i.i.d. e tamanho de amostra $n = 30$.

Cens.	β	Cov.	μ_Q	$\hat{\mu}_Q$	$\hat{\mu}_{Q,J}$	Viés	Viés J.	VS	VJ	EQM
0%	0,5	0	15,59	16,34	15,84	0,7427	0,2477	16,80	17,45	17,35
0%	0,5	1	25,71	26,55	26,08	0,8396	0,3689	44,64	47,42	45,35
0%	2	0	15,59	16,44	15,70	0,8452	0,1105	16,62	17,41	17,34
0%	2	1	115,22	120,46	117,43	5,2411	2,2050	905,15	959,57	932,62
0%	1	0	15,59	16,35	15,74	0,7586	0,1417	17,05	17,63	17,62
0%	1	1	42,39	44,02	43,17	1,6274	0,7786	123,02	129,88	125,67
30%	0,5	0	15,59	18,22	17,24	2,6226	1,6466	33,60	36,69	40,48
30%	0,5	1	25,71	30,51	29,70	4,8014	3,9863	111,49	133,03	134,55
30%	2	0	15,59	16,93	15,57	1,3344	-0,0208	19,75	22,97	21,53
30%	2	1	115,22	149,14	145,85	33,9143	30,6315	3925,47	5479,13	5075,65
30%	1	0	15,59	18,01	16,69	2,4127	1,1001	29,09	32,59	34,91
30%	1	1	42,39	51,73	50,68	9,3456	8,2887	357,38	448,87	444,73
50%	0,5	0	15,59	22,40	21,21	6,8047	5,6191	77,34	112,58	123,65
50%	0,5	1	25,71	37,13	35,44	11,4186	9,7349	308,47	601,12	438,86
50%	2	0	15,59	18,82	16,03	3,2258	0,4403	37,86	51,94	48,26
50%	2	1	115,22	189,98	179,27	74,7551	64,0515	9812,50	25142,07	15400,83
50%	1	0	15,59	21,76	19,98	6,1651	4,3835	77,24	99,05	115,25
50%	1	1	42,39	65,97	62,70	23,5780	20,3168	1018,02	2308,04	1573,94

Tabela D.7: Resultados para o modelo exponencial, tempos de permanência não identicamente distribuídos, estimador com aproximação de primeira ordem e tamanho de amostra $n = 200$.

Cens.	β	Cov.	μ_Q	$\hat{\mu}_Q$	$\hat{\mu}_{Q,J}$	Viés	Viés J.	VS	VE	VJ	EQM
0 %	0,5	0	21,25	18,27	18,46	-2,98	-2,79	2,64	3,64	2,87	11,52
0 %	0,5	1	35,04	30,17	30,34	-4,87	-4,70	7,07	9,95	7,79	30,74
0 %	1	0	21,25	18,25	18,38	-3,00	-2,87	2,78	3,64	2,88	11,77
0 %	1	1	57,77	49,69	50,27	-8,08	-7,50	20,05	27,03	21,44	85,40
30 %	0,5	0	21,25	17,68	17,87	-3,58	-3,39	6,02	6,86	6,41	18,81
30 %	0,5	1	35,04	29,72	30,06	-5,32	-4,97	19,73	24,29	20,48	48,03
30 %	1	0	21,25	17,72	17,79	-3,53	-3,46	5,09	5,94	7,57	17,55
30 %	1	1	57,77	49,93	50,91	-7,84	-6,86	49,29	71,81	90,09	110,81
50 %	0,5	0	21,25	15,76	16,45	-5,49	-4,80	18,97	22,31	23,30	49,12
50 %	0,5	1	35,04	27,40	28,83	-7,64	-6,21	63,60	93,59	86,22	121,91
50 %	1	0	21,25	16,50	17,06	-4,75	-4,19	14,51	12,84	15,49	37,11
50 %	1	1	57,77	50,05	52,25	-7,72	-5,52	201,32	234,26	233,51	260,94

Tabela D.8: Resultados para o modelo exponencial, tempos de permanência não identicamente distribuídos, estimador com aproximação de primeira ordem e tamanho de amostra $n = 100$.

Cens.	β	Cov.	μ_Q	$\hat{\mu}_Q$	$\hat{\mu}_{Q,J}$	Viés	Viés J.	VS	VE	VJ	EQM
0 %	0,5	0	21,25	18,07	18,45	-3,19	-2,80	5,56	7,46	6,11	15,71
0 %	0,5	1	35,04	29,74	30,20	-5,30	-4,84	15,03	20,20	16,28	43,10
0 %	1	0	21,25	18,15	18,28	-3,11	-2,97	5,62	7,45	5,85	15,27
0 %	1	1	57,77	49,38	50,18	-8,39	-7,59	40,47	55,18	43,21	110,91
30 %	0,5	0	21,25	17,48	17,98	-3,77	-3,27	12,87	14,75	14,03	27,07
30 %	0,5	1	35,04	29,42	30,06	-5,61	-4,97	42,68	54,83	50,46	74,20
30 %	1	0	21,25	17,55	18,00	-3,70	-3,25	11,72	13,11	14,00	25,41
30 %	1	1	57,77	49,17	50,20	-8,60	-7,56	127,17	164,63	149,35	201,10
50 %	0,5	0	21,25	16,19	18,16	-5,06	-3,09	35,55	55,39	44,74	61,17
50 %	0,5	1	35,04	28,55	31,93	-6,49	-3,11	138,92	261,43	193,07	181,07
50 %	1	0	21,25	15,73	17,55	-5,52	-3,70	37,37	30,53	37,34	67,84
50 %	1	1	57,77	48,75	54,18	-9,02	-3,59	540,09	608,29	523,04	621,37

Tabela D.9: Resultados para o modelo exponencial, tempos de permanência não identicamente distribuídos, estimador com aproximação de primeira ordem e tamanho de amostra $n = 30$.

Cens.	β	Cov.	μ_Q	$\hat{\mu}_Q$	$\hat{\mu}_{Q,J}$	Viés	Viés J.	VS	VE	VJ	EQM
0 %	0,5	0	21,25	17,57	18,69	-3,69	-2,57	21,70	32,94	25,38	35,29
0 %	0,5	1	35,04	28,87	30,69	-6,17	-4,35	57,14	90,79	67,22	95,25
0 %	1	0	21,25	17,40	18,57	-3,85	-2,68	19,59	24,97	24,93	34,45
0 %	1	1	57,77	47,30	50,41	-10,47	-7,36	159,13	185,32	188,12	268,76
30 %	0,5	0	21,25	17,04	19,53	-4,21	-1,72	44,75	82,06	67,70	62,46
30 %	0,5	1	35,04	28,97	32,83	-6,07	-2,21	172,00	434,38	250,18	208,89
30 %	1	0	21,25	17,63	19,29	-3,62	-1,96	33,04	103,04	54,56	46,15
30 %	1	1	57,77	51,77	54,62	-6,00	-3,15	427,10	2717,00	732,49	463,12
50 %	0,5	0	21,25	20,03	21,60	-1,22	0,35	84,91	317,46	185,73	86,41
50 %	0,5	1	35,04	36,54	36,05	1,50	1,01	395,23	3408,70	1149,20	397,49
50 %	1	0	21,25	19,47	21,81	-1,78	0,56	69,04	7163,00	136,58	72,22
50 %	1	1	57,77	64,54	59,89	6,77	2,12	1278,20	29540,00	4114,90	1324,04

Tabela D.10: Resultados para o modelo exponencial, tempos de permanência não identicamente distribuídos, estimador com aproximação de segunda ordem e tamanho de amostra $n = 200$.

Cens.	β	Cov.	μ_Q	$\hat{\mu}_Q$	$\hat{\mu}_{Q,J}$	Viés	Viés J.	VS	VJ	EQM
0 %	0,5	0	21,25	21,44	21,35	0,19	0,09	4,28	4,56	4,31
0 %	0,5	1	35,04	35,47	35,09	0,43	0,05	11,99	12,59	12,18
0 %	1	0	21,25	21,44	21,18	0,18	-0,07	4,25	4,58	4,29
0 %	1	1	57,77	58,42	58,03	0,66	0,26	32,88	34,81	33,30
30 %	0,5	0	21,25	23,21	22,52	1,96	1,26	10,72	12,34	14,57
30 %	0,5	1	35,04	39,16	37,83	4,12	2,79	36,32	39,77	53,30
30 %	1	0	21,25	22,86	22,65	1,60	1,40	8,33	16,14	10,90
30 %	1	1	57,77	64,66	64,67	6,89	6,90	98,04	200,12	145,55
50 %	0,5	0	21,25	28,11	24,67	6,86	3,41	63,85	86,17	110,93
50 %	0,5	1	35,04	49,80	42,35	14,76	7,31	317,80	308,71	535,76
50 %	1	0	21,25	25,98	23,76	4,73	2,51	50,43	61,31	72,76
50 %	1	1	57,77	80,92	72,65	23,15	14,88	852,25	1178,70	1388,05

Tabela D.11: Resultados para o modelo exponencial, tempos de permanência não identicamente distribuídos, estimador com aproximação de segunda ordem e tamanho de amostra $n = 100$.

Cens.	β	Cov.	μ_Q	$\hat{\mu}_Q$	$\hat{\mu}_{Q,J}$	Viés	Viés J.	VS	VJ	EQM
0 %	0,5	0	21,25	21,66	21,39	0,41	0,13	9,93	10,76	10,10
0 %	0,5	1	35,04	35,63	34,90	0,59	-0,14	24,90	28,93	25,25
0 %	1	0	21,25	21,59	21,07	0,33	-0,18	8,59	10,07	8,70
0 %	1	1	57,77	58,76	58,08	0,99	0,31	65,09	76,08	66,08
30 %	0,5	0	21,25	23,80	22,08	2,55	0,83	27,69	33,68	34,20
30 %	0,5	1	35,04	40,69	37,09	5,65	2,05	101,45	133,87	133,37
30 %	1	0	21,25	23,77	22,46	2,51	1,21	23,86	34,90	30,18
30 %	1	1	57,77	67,43	62,53	9,66	4,77	335,74	459,01	428,99
50 %	0,5	0	21,25	28,88	21,90	7,63	0,65	87,41	144,77	145,55
50 %	0,5	1	35,04	51,47	37,37	16,43	2,33	367,10	577,22	637,10
50 %	1	0	21,25	27,42	21,68	6,16	0,43	69,31	814,49	107,30
50 %	1	1	57,77	85,79	57,17	28,03	-0,60	1040,50	23533,00	1825,93

Tabela D.12: Resultados para o modelo exponencial, tempos de permanência não identicamente distribuídos, estimador com aproximação de segunda ordem e tamanho de amostra $n = 30$.

Cens.	β	Cov.	μ_Q	$\hat{\mu}_Q$	$\hat{\mu}_{Q,J}$	Viés	Viés J.	VS	VJ	EQM
0 %	0,5	0	21,25	22,63	20,34	1,38	-0,91	46,93	65,59	48,82
0 %	0,5	1	35,04	37,50	33,55	2,46	-1,49	157,33	182,12	163,38
0 %	1	0	21,25	22,98	20,57	1,72	-0,68	63,30	119,32	66,27
0 %	1	1	57,77	62,57	55,29	4,80	-2,48	485,63	1140,90	508,70
30 %	0,5	0	21,25	26,40	18,44	5,15	-2,81	120,16	195,48	146,69
30 %	0,5	1	35,04	45,80	30,89	10,76	-4,15	442,43	656,41	558,18
30 %	1	0	21,25	24,54	19,04	3,29	-2,22	72,99	175,21	83,82
30 %	1	1	57,77	69,23	49,93	11,46	-7,84	709,53	1783,90	840,96
50 %	0,5	0	21,25	26,56	15,22	5,31	-6,03	118,14	436,35	146,35
50 %	0,5	1	35,04	47,07	22,37	12,03	-12,67	474,21	2072,70	618,92
50 %	1	0	21,25	26,47	16,48	5,22	-4,77	107,01	335,37	134,22
50 %	1	1	57,77	81,86	36,51	24,09	-21,26	1428,00	6848,10	2008,40

Tabela D.13: Resultados para o modelo semiparamétrico, tempos de permanência não identicamente distribuídos e tamanho de amostra $n = 200$.

Cens.	β	Cov.	μ_Q	$\hat{\mu}_Q$	$\hat{\mu}_{Q,J}$	Viés	Viés J.	VS	VJ	EQM
0 %	0,5	0	21,25	19,46	19,55	-1,79	-1,70	2,99	2,74	6,18
0 %	0,5	1	35,04	32,33	32,32	-2,71	-2,72	7,37	7,52	14,71
0 %	1	0	21,25	19,45	19,54	-1,80	-1,72	2,88	2,73	6,14
0 %	1	1	57,77	53,29	53,23	-4,48	-4,54	19,98	20,39	40,05
30 %	0,5	0	21,25	19,39	19,45	-1,86	-1,81	5,01	5,59	8,48
30 %	0,5	1	35,04	33,24	33,02	-1,80	-2,02	17,61	18,85	20,85
30 %	1	0	21,25	19,25	19,37	-2,01	-1,88	5,20	4,83	9,22
30 %	1	1	57,77	55,50	54,96	-2,27	-2,81	50,69	54,66	55,83
50 %	0,5	0	21,25	18,53	18,44	-2,72	-2,82	16,55	19,74	23,94
50 %	0,5	1	35,04	34,83	34,62	-0,21	-0,42	47,94	60,87	47,98
50 %	1	0	21,25	18,07	18,27	-3,18	-2,98	12,26	14,39	22,36
50 %	1	1	57,77	61,56	61,40	3,79	3,63	176,85	207,84	191,23

Tabela D.14: Resultados para o modelo semiparamétrico, tempos de permanência não identicamente distribuídos e tamanho de amostra $n = 100$.

Cens.	β	Cov.	μ_Q	$\hat{\mu}_Q$	$\hat{\mu}_{Q,J}$	Viés	Viés J.	VS	VJ	EQM
0 %	0,5	0	21,25	19,42	19,59	-1,83	-1,66	5,40	5,84	8,76
0 %	0,5	1	35,04	32,35	32,42	-2,68	-2,62	15,14	15,72	22,35
0 %	1	0	21,25	19,47	19,67	-1,78	-1,59	5,50	5,87	8,67
0 %	1	1	57,77	53,28	53,27	-4,49	-4,50	39,95	43,47	60,09
30 %	0,5	0	21,25	19,44	19,55	-1,81	-1,70	10,81	13,10	14,10
30 %	0,5	1	35,04	33,61	33,41	-1,43	-1,63	35,33	44,44	37,38
30 %	1	0	21,25	19,05	19,34	-2,20	-1,92	11,08	11,55	15,91
30 %	1	1	57,77	55,47	54,84	-2,30	-2,92	109,33	127,60	114,60
50 %	0,5	0	21,25	18,15	18,31	-3,10	-2,94	51,11	64,29	60,72
50 %	0,5	1	35,04	34,63	34,48	-0,41	-0,56	132,42	172,50	132,58
50 %	1	0	21,25	17,82	18,33	-3,43	-2,92	31,30	42,73	43,05
50 %	1	1	57,77	61,84	61,48	4,07	3,71	415,96	535,85	432,51

Tabela D.15: Resultados da simulação para o modelo semiparamétrico, tempos de permanência não identicamente distribuídos e tamanho de amostra $n = 30$.

Cens.	β	Cov.	μ_Q	$\hat{\mu}_Q$	$\hat{\mu}_{Q,J}$	Viés	Viés J.	VS	VJ	EQM
0 %	0,5	0	21,25	18,82	19,51	-2,43	-1,74	21,42	28,09	27,34
0 %	0,5	1	35,04	32,35	32,42	-2,68	-2,62	15,14	15,72	22,35
0 %	1	0	21,25	19,47	19,67	-1,78	-1,59	5,50	5,87	8,67
0 %	1	1	57,77	53,28	53,27	-4,49	-4,50	39,95	43,47	60,09
30 %	0,5	0	21,25	19,44	19,55	-1,81	-1,70	10,81	13,10	14,10
30 %	0,5	1	35,04	33,61	33,41	-1,43	-1,63	35,33	44,44	37,38
30 %	1	0	21,25	19,05	19,34	-2,20	-1,92	11,08	11,55	15,91
30 %	1	1	57,77	55,47	54,84	-2,30	-2,92	109,33	127,60	114,60
50 %	0,5	0	21,25	18,15	18,31	-3,10	-2,94	51,11	64,29	60,72
50 %	0,5	1	35,04	34,63	34,48	-0,41	-0,56	132,42	172,50	132,58
50 %	1	0	21,25	17,82	18,33	-3,43	-2,92	31,30	42,73	43,05
50 %	1	1	57,77	61,84	61,48	4,07	3,71	415,96	535,85	432,51

Apêndice E

Gráficos da Simulação: Modelo Paramétrico, com Tempos Identicamente Distribuídos

Neste apêndice, são apresentados alguns gráficos construídos com base nos resultados apresentados nas tabelas D.1 a D.3. Os seis primeiros gráficos são referentes ao modelo com $\beta = 0,5$, os seis seguintes são referentes ao caso em que $\beta = 2$ e, por fim, os seis últimos são do modelo com $\beta = 1$. Dos seis gráficos referentes ao mesmo modelo, os dois primeiros gráficos são das médias do estimador obtidas na simulação por tamanho de amostra, segundo diferentes proporções de censura; os dois seguintes são das médias das estimativas das variâncias do estimador; os dois últimos são referentes às estimativas das variâncias do estimador obtidas por meio do Jackknife. Nos gráficos das médias dos estimadores, as barras verticais representam um desvio padrão observado na simulação.

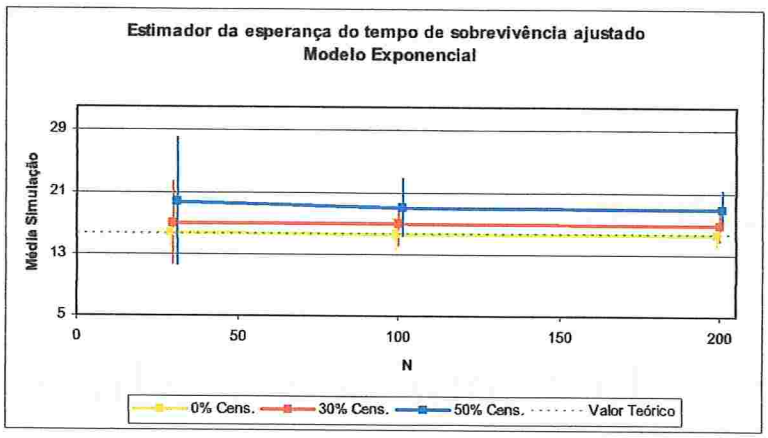

Figura E.1: Médias da simulação do estimador para o modelo exponencial, tempos de permanência i.i.d., $\beta = 0,5$, covariável $z = 0$.

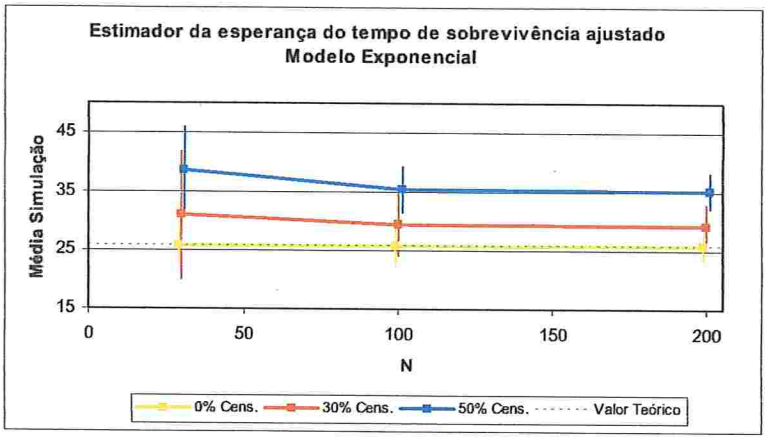

Figura E.2: Médias da simulação do estimador para o modelo exponencial, tempos de permanência i.i.d., $\beta = 0,5$, covariável $z = 1$.

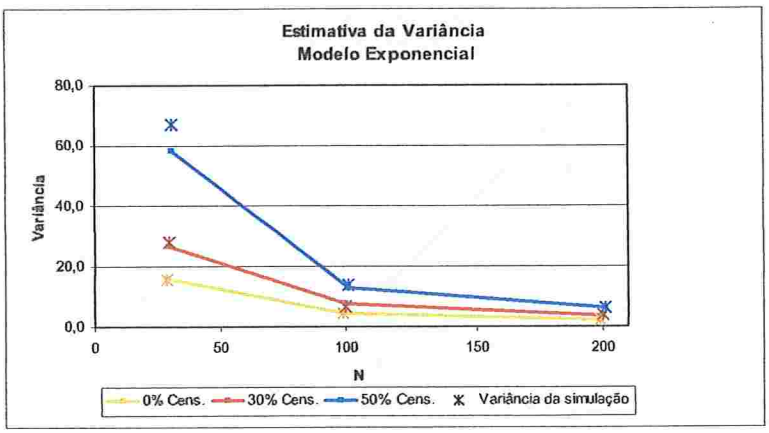

Figura E.3: Médias das estimativas das variâncias do estimador para o modelo exponencial, tempos de permanência i.i.d., $\beta = 0,5$, covariável $z = 0$.

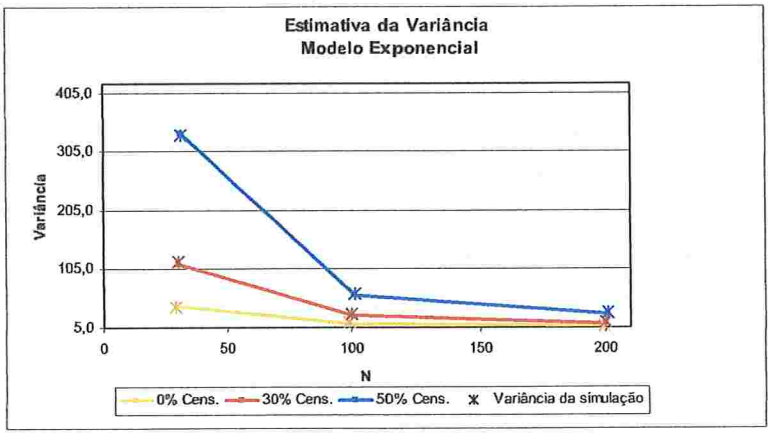

Figura E.4: Médias das estimativas das variâncias do estimador para o modelo exponencial, tempos de permanência i.i.d., $\beta = 0,5$, covariável $z = 1$.

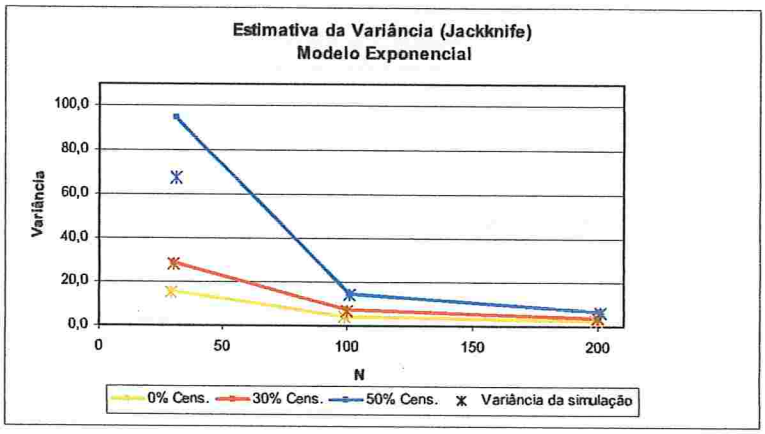

Figura E.5: Médias das estimativas Jackknife das variâncias do estimador para o modelo exponencial, tempos de permanência i.i.d., $\beta = 0,5$, covariável $z = 0$.

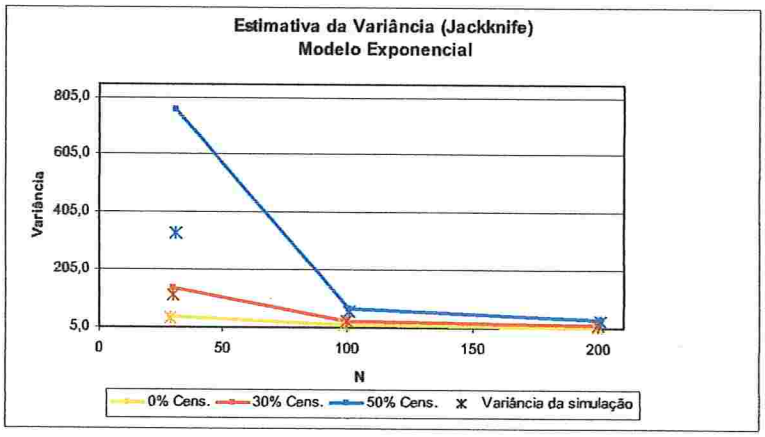

Figura E.6: Médias das estimativas Jackknife das variâncias do estimador para o modelo exponencial, tempos de permanência i.i.d., $\beta = 0,5$, covariável $z = 1$.

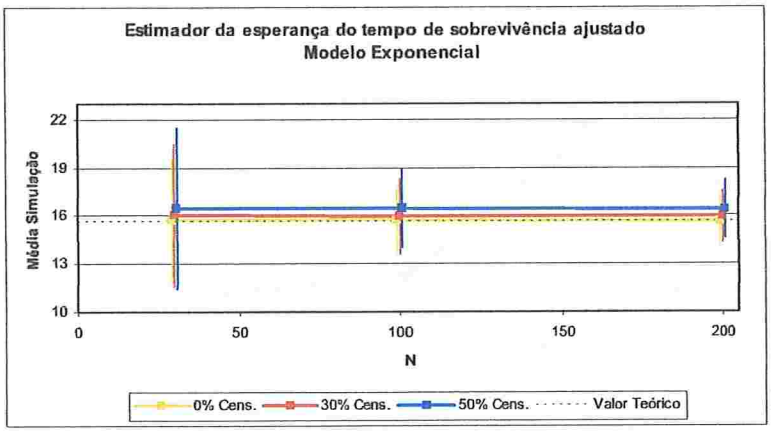

Figura E.7: Médias da simulação do estimador para o modelo exponencial, tempos de permanência i.i.d., $\beta = 2$, covariável $z = 0$.

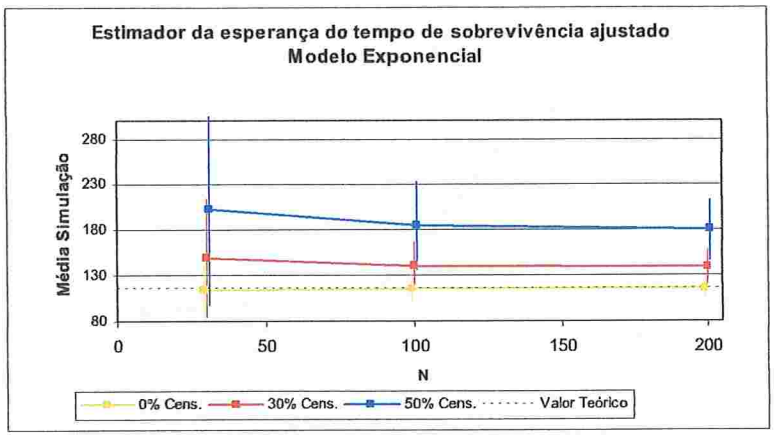

Figura E.8: Médias da simulação do estimador para o modelo exponencial, tempos de permanência i.i.d., $\beta = 2$, covariável $z = 1$.

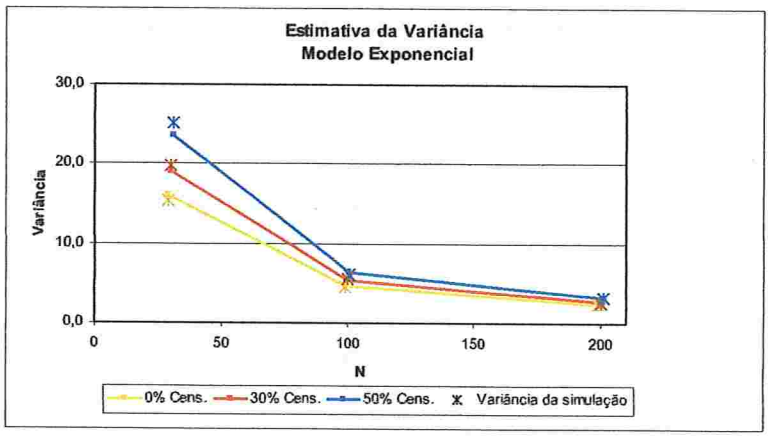

Figura E.9: Médias das estimativas das variâncias do estimador para o modelo exponencial, tempos de permanência i.i.d., $\beta = 2$, covariável $z = 0$.

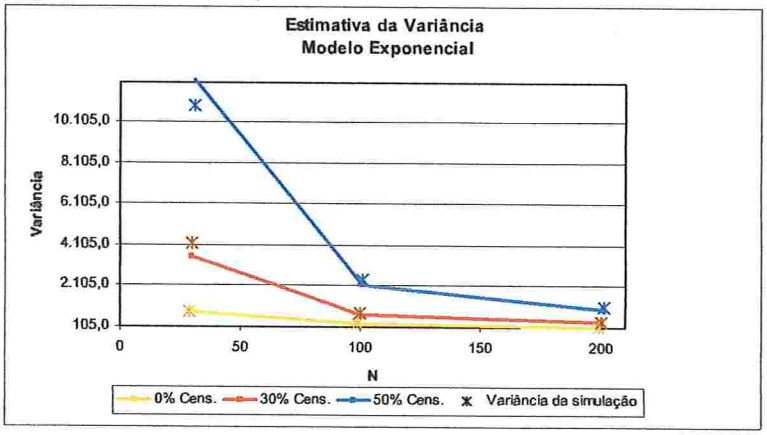

Figura E.10: Médias das estimativas das variâncias do estimador para o modelo exponencial, tempos de permanência i.i.d., $\beta = 2$, covariável $z = 1$.

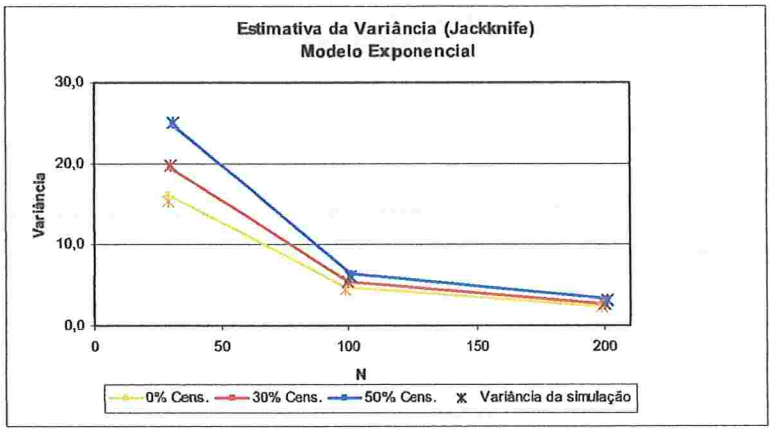

Figura E.11: Médias das estimativas Jackknife das variâncias do estimador para o modelo exponencial, tempos de permanência i.i.d., $\beta = 2$, covariável $z = 0$.

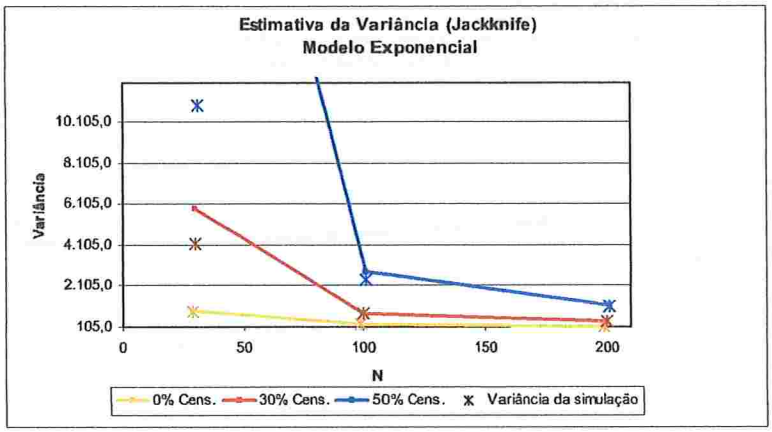

Figura E.12: Médias das estimativas Jackknife das variâncias do estimador para o modelo exponencial, tempos de permanência i.i.d., $\beta = 2$, covariável $z = 1$.

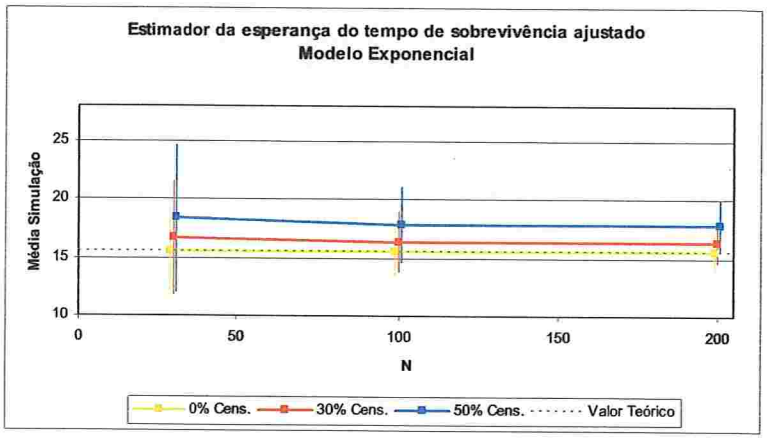

Figura E.13: Médias da simulação do estimador para o modelo exponencial, tempos de permanência i.i.d., $\beta = 1$, covariável $z = 0$.

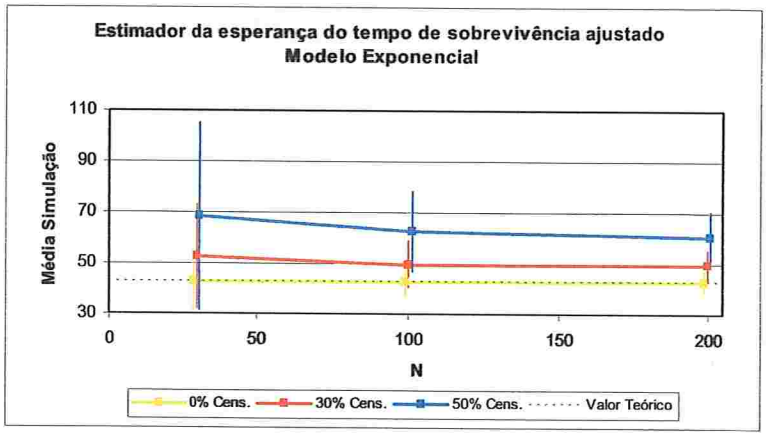

Figura E.14: Médias da simulação do estimador para o modelo exponencial, tempos de permanência i.i.d., $\beta = 1$, covariável $z = 1$.

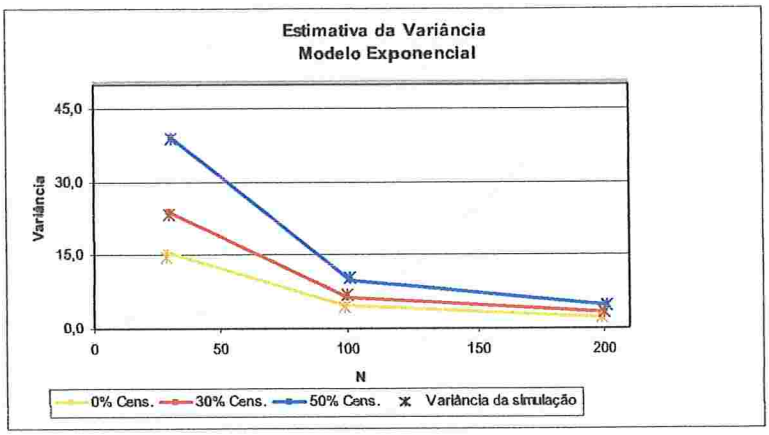

Figura E.15: Médias das estimativas das variâncias do estimador para o modelo exponencial, tempos de permanência i.i.d., $\beta = 1$, covariável $z = 0$.

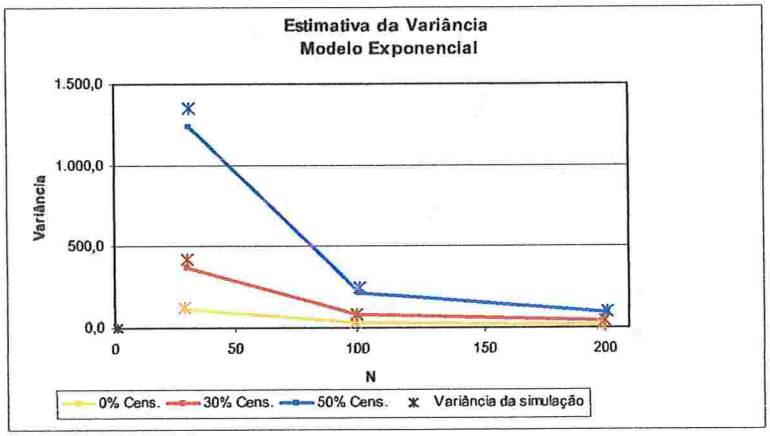

Figura E.16: Médias das estimativas das variâncias do estimador para o modelo exponencial, tempos de permanência i.i.d., $\beta = 1$, covariável $z = 1$.

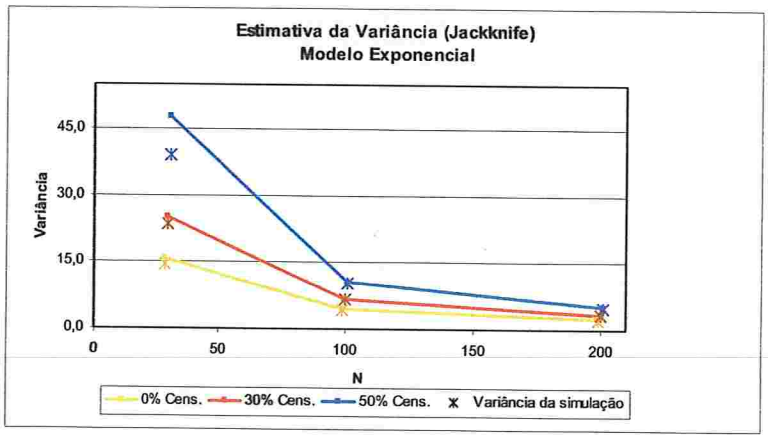

Figura E.17: Médias das estimativas Jackknife das variâncias do estimador para o modelo exponencial, tempos de permanência i.i.d., $\beta = 1$, covariável $z = 0$.

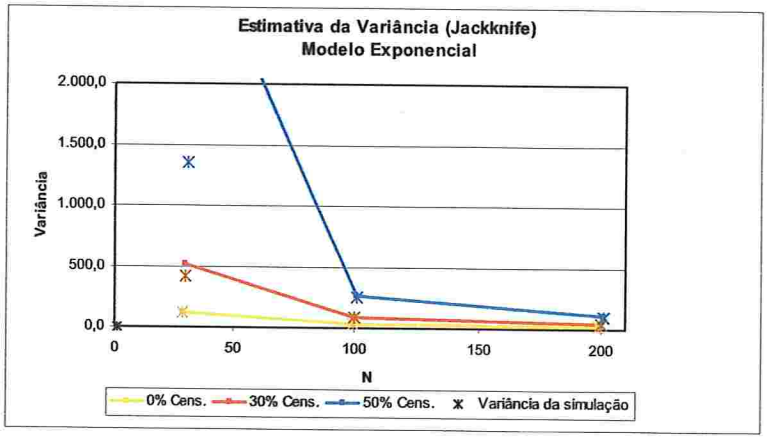

Figura E.18: Médias das estimativas Jackknife das variâncias do estimador para o modelo exponencial, tempos de permanência i.i.d., $\beta = 1$, covariável $z = 1$.

Apêndice F

Gráficos da Simulação: Modelo Semiparamétrico, com Tempos Identicamente Distribuídos

Neste apêndice, são apresentados os gráficos obtidos a partir resultados apresentados nas tabelas D.4 a D.6. A organização dos gráficos foi feita como anteriormente: os quatro primeiros são do modelo com $\beta = 0,5$; os quatro seguintes, do caso em que $\beta = 2$; finalmente, os quatro últimos, do modelo com $\beta = 1$. Dos quatro gráficos referentes a um mesmo modelo, os dois primeiros são das médias do estimador obtidas na simulação por tamanho de amostra, segundo diferentes proporções de censura, e os dois últimos são referentes às estimativas das variâncias do estimador obtidas por meio do Jackknife, também por tamanho de amostra, segundo taxas de censuras. Vale ressaltar que, nos gráficos das médias do estimador, as barras verticais representam um desvio padrão observado na simulação.

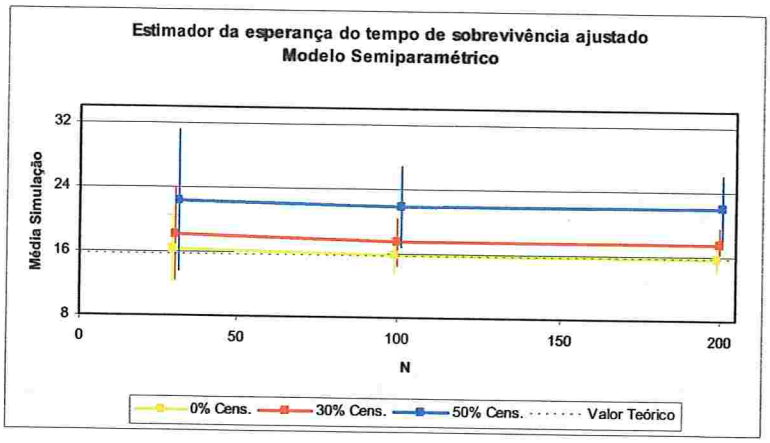

Figura F.1: Médias da simulação do estimador para o modelo semiparamétrico, tempos de permanência i.i.d., $\beta = 0,5$, covariável $z = 0$.

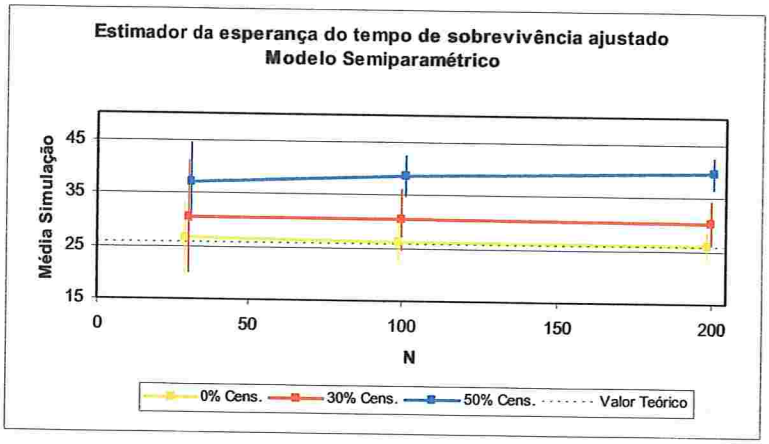

Figura F.2: Médias da simulação do estimador para o modelo semiparamétrico, tempos de permanência i.i.d., $\beta = 0,5$, covariável $z = 1$.

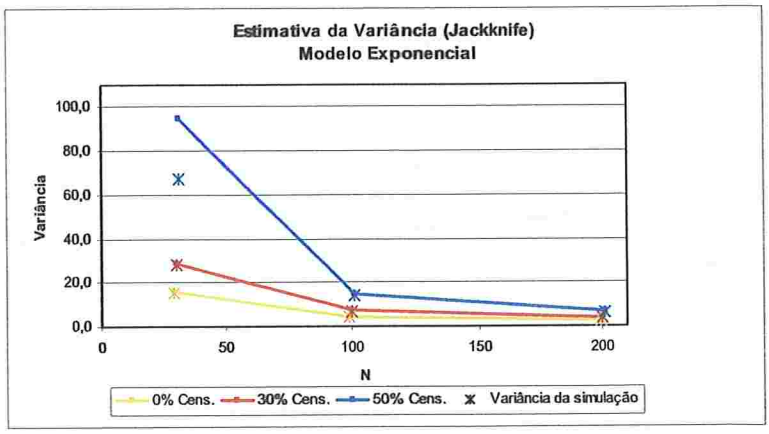

Figura F.3: Médias das estimativas Jackknife das variâncias do estimador para o modelo semiparamétrico, tempos de permanência i.i.d., $\beta = 0,5$, covariável $z = 0$.

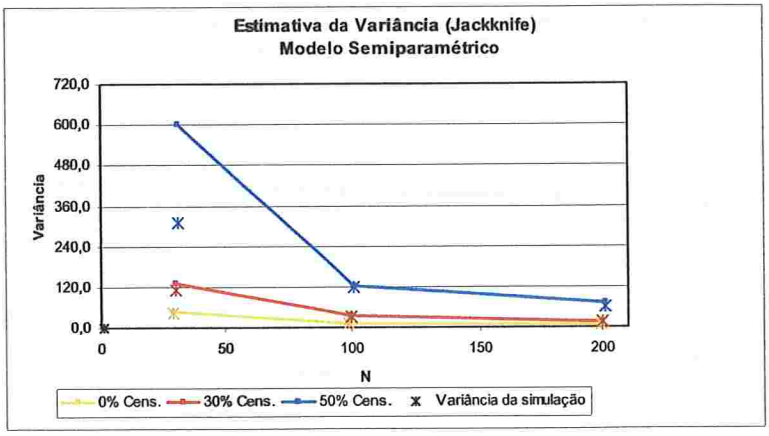

Figura F.4: Médias das estimativas Jackknife das variâncias do estimador para o modelo semiparamétrico, tempos de permanência i.i.d., $\beta = 0,5$, covariável $z = 1$.

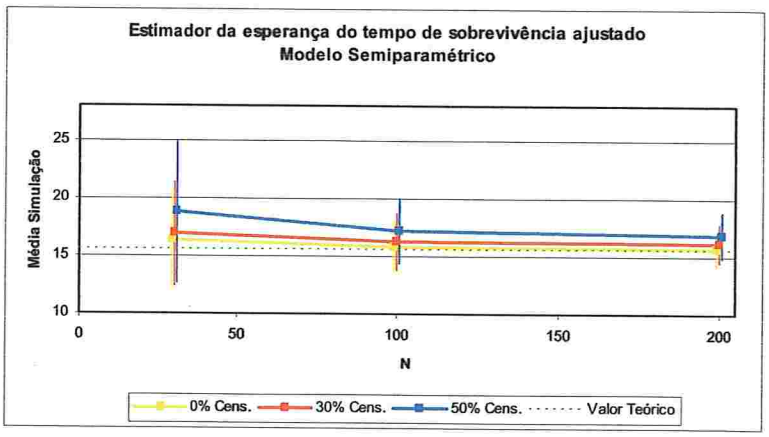

Figura F.5: Médias da simulação do estimador para o modelo semiparamétrico, tempos de permanência i.i.d., $\beta = 2$, covariável $z = 0$.

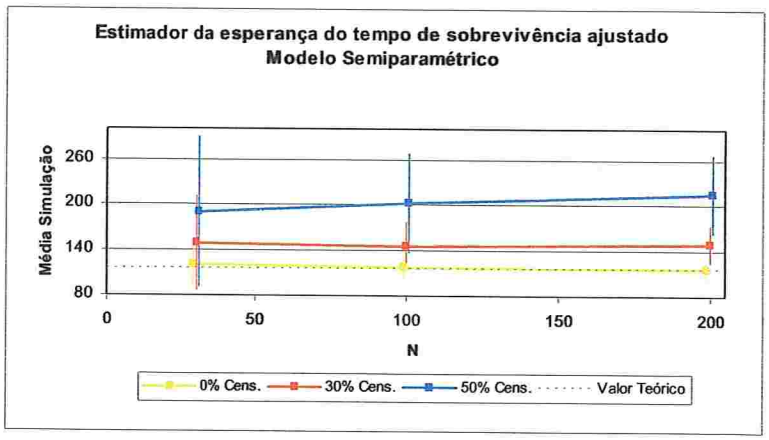

Figura F.6: Médias da simulação do estimador para o modelo semiparamétrico, tempos de permanência i.i.d., $\beta = 2$, covariável $z = 1$.

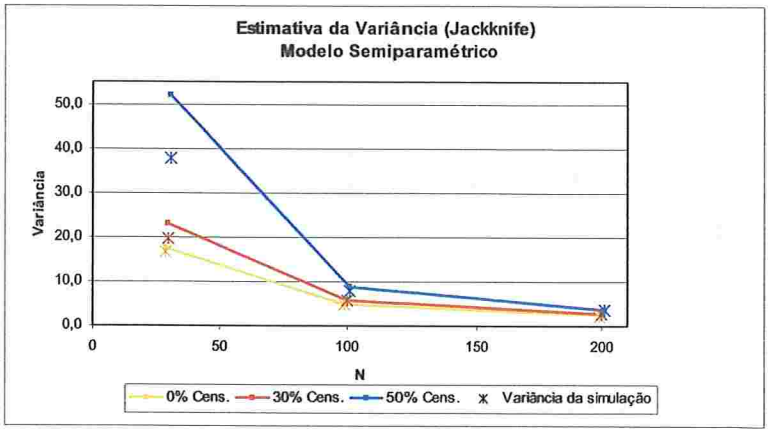

Figura F.7: Médias das estimativas Jackknife das variâncias do estimador para o modelo semiparamétrico, tempos de permanência i.i.d., $\beta = 2$, covariável $z = 0$.

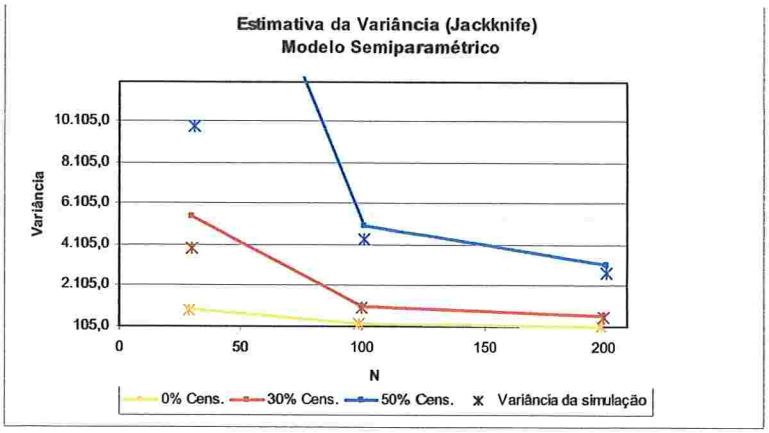

Figura F.8: Médias das estimativas Jackknife das variâncias do estimador para o modelo semiparamétrico, tempos de permanência i.i.d., $\beta = 2$, covariável $z = 1$.

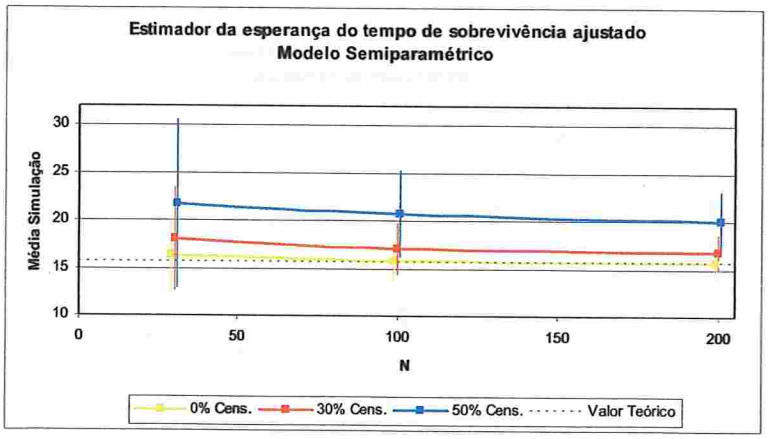

Figura F.9: Médias da simulação do estimador para o modelo semiparamétrico, tempos de permanência i.i.d., $\beta = 1$, covariável $z = 0$.

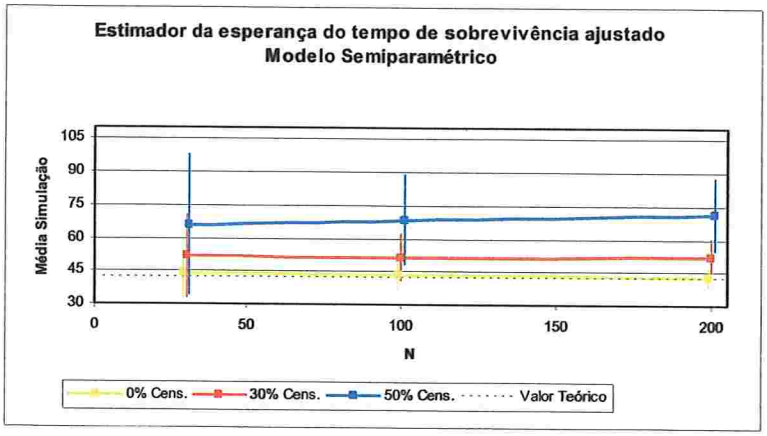

Figura F.10: Médias da simulação do estimador para o modelo semiparamétrico, tempos de permanência i.i.d., $\beta = 1$, covariável $z = 1$.

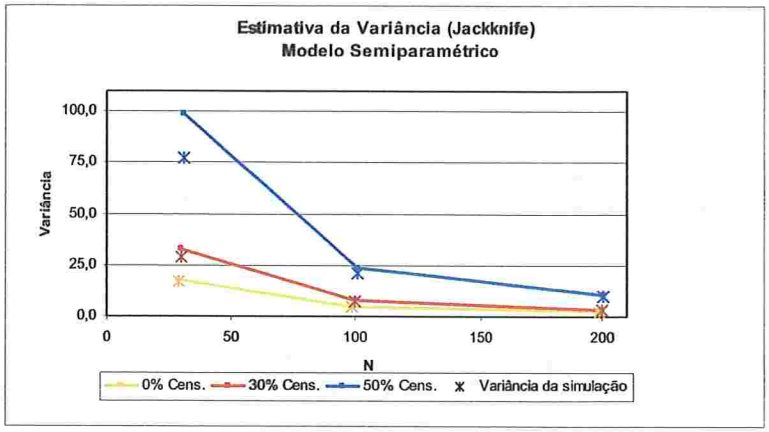

Figura F.11: Médias das estimativas Jackknife das variâncias do estimador para o modelo semiparamétrico, tempos de permanência i.i.d., $\beta = 1$, covariável $z = 0$.

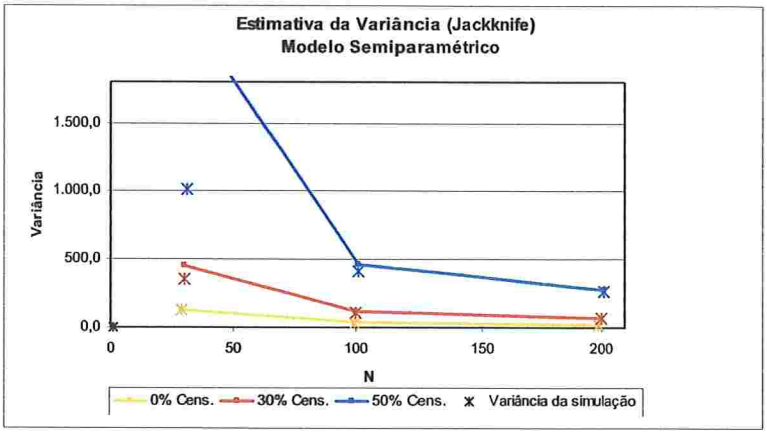

Figura F.12: Médias das estimativas Jackknife das variâncias do estimador para o modelo semiparamétrico, tempos de permanência i.i.d., $\beta = 1$, covariável $z = 1$.

Apêndice G

Gráficos da Simulação: Modelo Paramétrico, com Tempos não Identicamente Distribuídos

São apresentados doze gráficos dos resultados das tabelas D.7 a D.9, referentes ao estimador com aproximação de primeira ordem do modelo paramétrico. Os seis primeiros gráficos são referentes ao modelo com $\beta = 0,5$ e os seis últimos, ao modelo com $\beta = 1$. Dos seis gráficos referentes ao mesmo modelo, os dois primeiros são das médias do estimador obtidas na simulação; os dois seguintes, das médias das estimativas das variâncias do estimador; os dois últimos, das estimativas das variâncias do estimador obtidas por meio do Jackknife. Nos gráficos referentes à variância do estimador, pode-se verificar que, em alguns casos, não foi incluído o valor da variância estimada. Isso foi feito quando o valor obtido era muito alto e sua inclusão prejudicava a visualização dos demais pontos no gráfico. Apesar de não incluídos nos gráficos, tais valores podem ser encontrados nas tabelas.

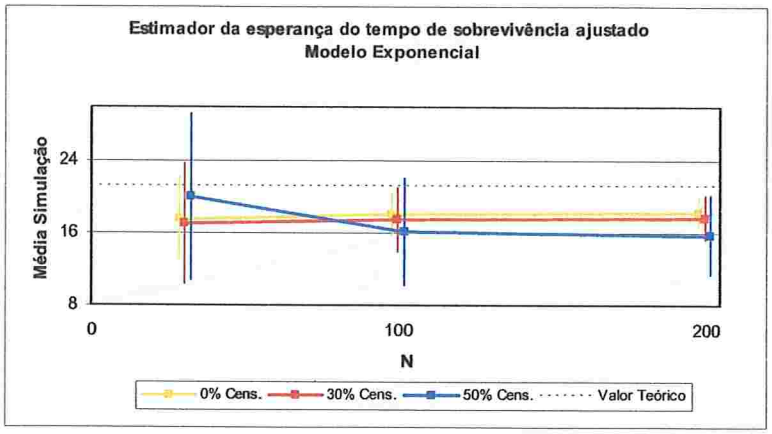

Figura G.1: Médias do estimador com aproximação de primeira ordem para o modelo exponencial, tempos de permanência não identicamente distribuídos, $\beta = 0,5$, covariável $z = 0$.

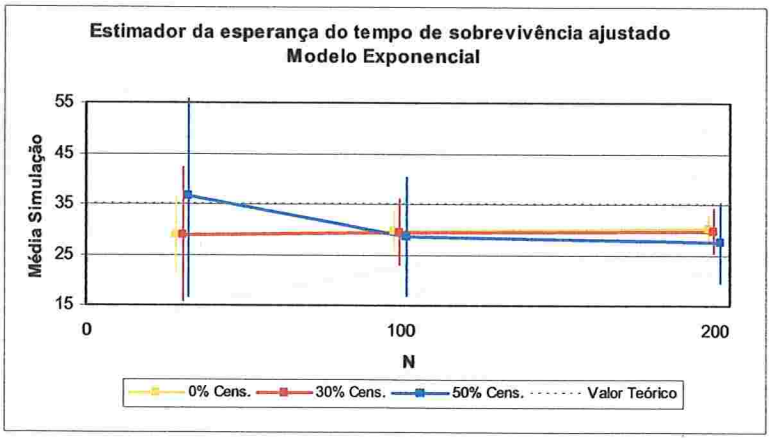

Figura G.2: Médias do estimador com aproximação de primeira ordem para o modelo exponencial , tempos de permanência não identicamente distribuídos, $\beta = 0,5$, covariável $z = 1$.

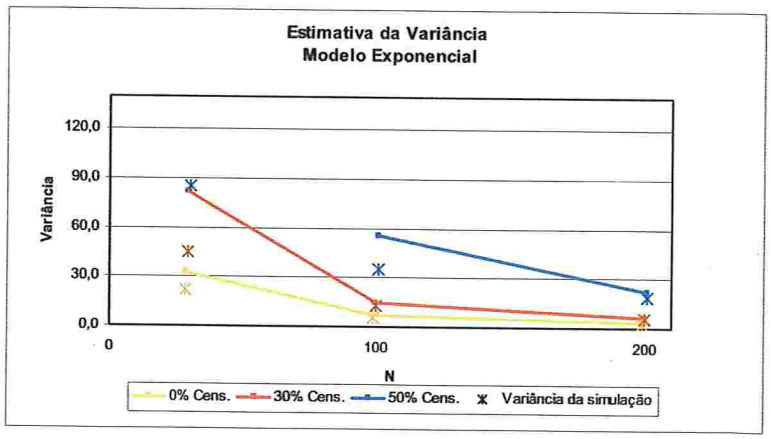

Figura G.3: Médias das estimativas das variâncias do estimador com aproximação de primeira ordem para o modelo exponencial, tempos de permanência não identicamente distribuídos, $\beta = 0,5$, covariável $z = 0$.

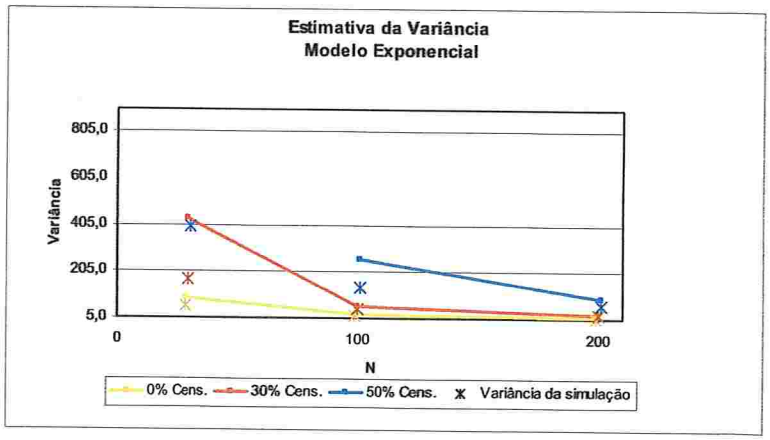

Figura G.4: Médias das estimativas das variâncias do estimador com aproximação de primeira ordem para o modelo exponencial, tempos de permanência não identicamente distribuídos, $\beta = 0,5$, covariável $z = 1$.

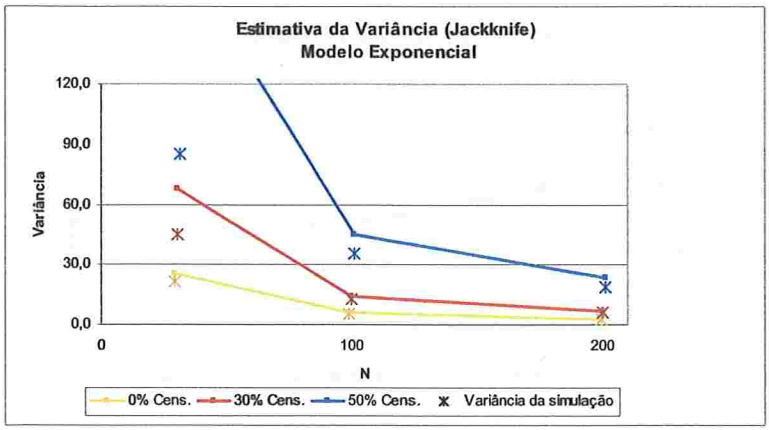

Figura G.5: Médias das estimativas Jackknife das variâncias do estimador com aproximação de primeira ordem para o modelo exponencial, tempos de permanência não identicamente distribuídos, $\beta = 0,5$, covariável $z = 0$.

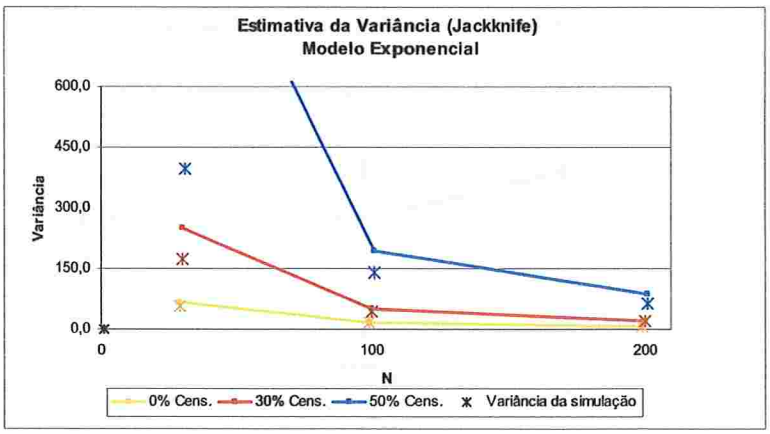

Figura G.6: Médias das estimativas Jackknife das variâncias do estimador com aproximação de primeira ordem para o modelo exponencial, tempos de permanência não identicamente distribuídos, $\beta = 0,5$, covariável $z = 1$.

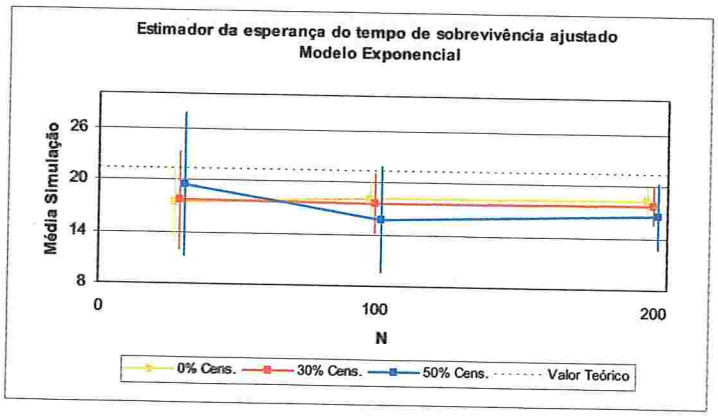

Figura G.7: Médias da simulação do estimador com aproximação de primeira ordem para o modelo exponencial , tempos de permanência não identicamente distribuídos, $\beta = 1$, covariável $z = 0$.

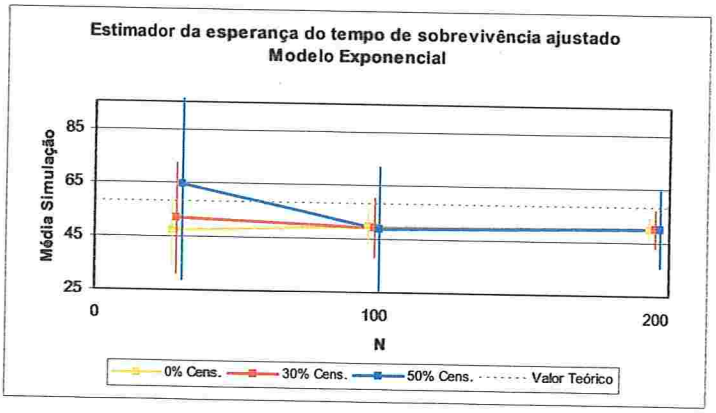

Figura G.8: Médias da simulação do estimador com aproximação de primeira ordem para o modelo exponencial, tempos de permanência não identicamente distribuídos, $\beta = 1$, covariável $z = 1$.

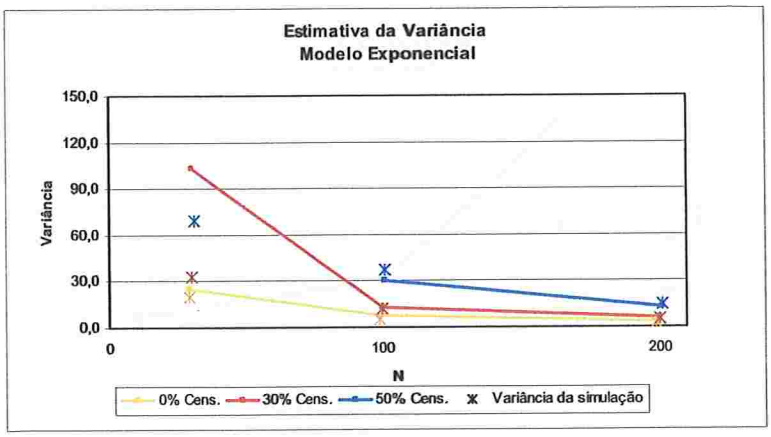

Figura G.9: Médias das estimativas das variâncias do estimador com aproximação de primeira ordem para o modelo exponencial, tempos de permanência não identicamente distribuídos, $\beta = 1$, covariável $z = 0$.

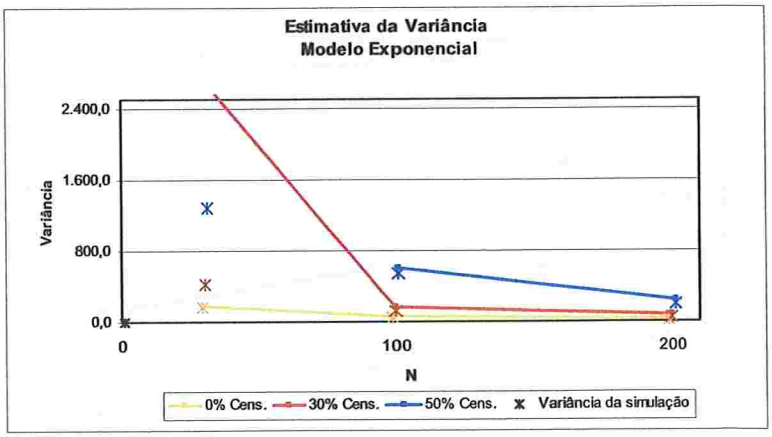

Figura G.10: Médias das estimativas das variâncias do estimador com aproximação de primeira ordem para o modelo exponencial, tempos de permanência não identicamente distribuídos, $\beta = 1$, covariável $z = 1$.

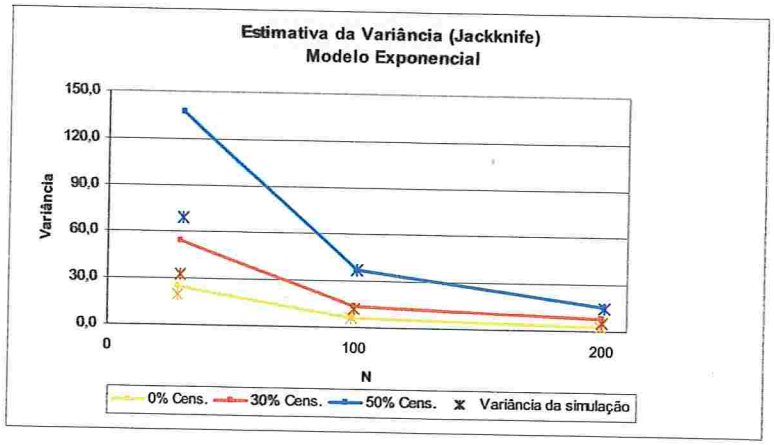

Figura G.11: Médias das estimativas Jackknife das variâncias do estimador com aproximação de primeira ordem para o modelo exponencial, tempos de permanência não identicamente distribuídos, $\beta = 1$, covariável $z = 0$.

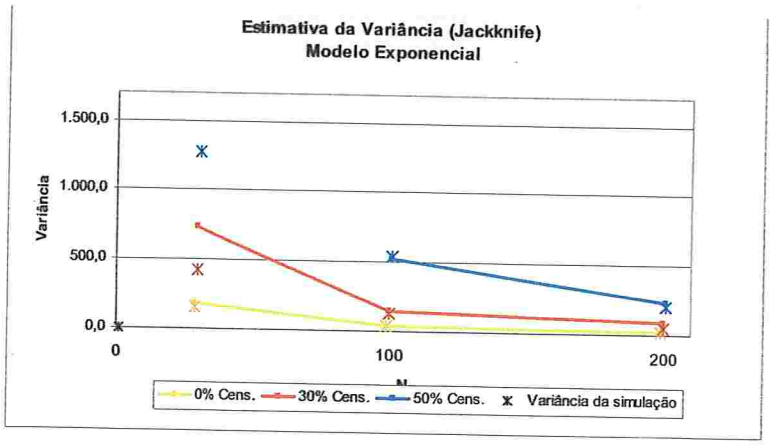

Figura G.12: Médias das estimativas Jackknife das variâncias do estimador com aproximação de primeira ordem para o modelo exponencial, tempos de permanência não identicamente distribuídos, $\beta = 1$, covariável $z = 1$.

Apêndice H

Gráficos da Simulação: Estimador Modificado do Modelo Paramétrico, com Tempos não Identicamente Distribuídos

São apresentados oito gráficos dos resultados das tabelas D.10 a D.12, referentes ao estimador com aproximação de segunda ordem do modelo paramétrico. São quatro gráficos referentes ao modelo com $\beta = 0,5$ e quatro do modelo com $\beta = 1$. Os dois primeiros gráficos do mesmo modelo são das médias do estimador obtidas na simulação e os dois seguintes, das médias das estimativas Jackknife das variâncias do estimador. Neste caso, também foram excluídos valores muito altos nos gráficos referentes à variância do estimador, mas tais valores podem ser encontrados nas tabelas.

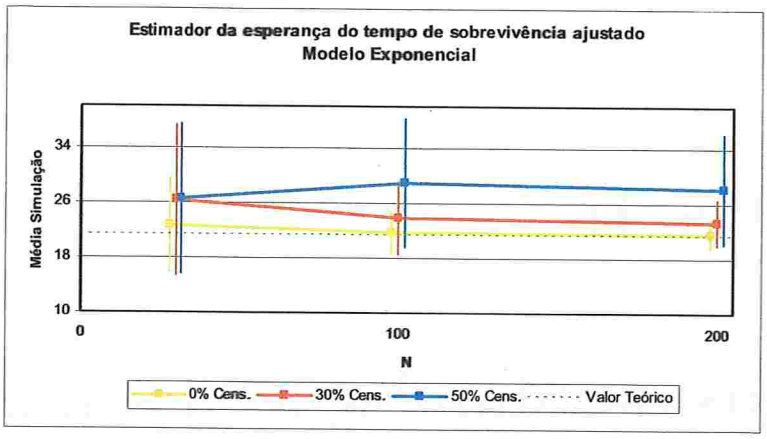

Figura H.1: Médias da simulação do estimador com aproximação de segunda ordem para o modelo exponencial, tempos de permanência não identicamente distribuídos, $\beta = 0,5$, covariável $z = 0$.

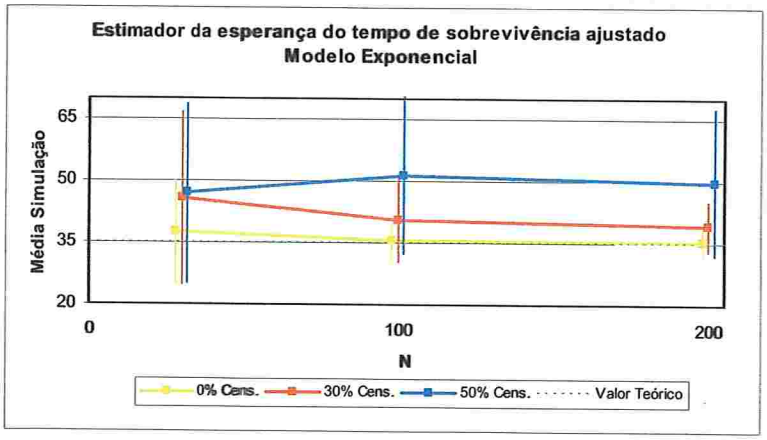

Figura H.2: Médias da simulação do estimador com aproximação de segunda ordem para o modelo exponencial, tempos de permanência não identicamente distribuídos, $\beta = 0,5$, covariável $z = 1$.

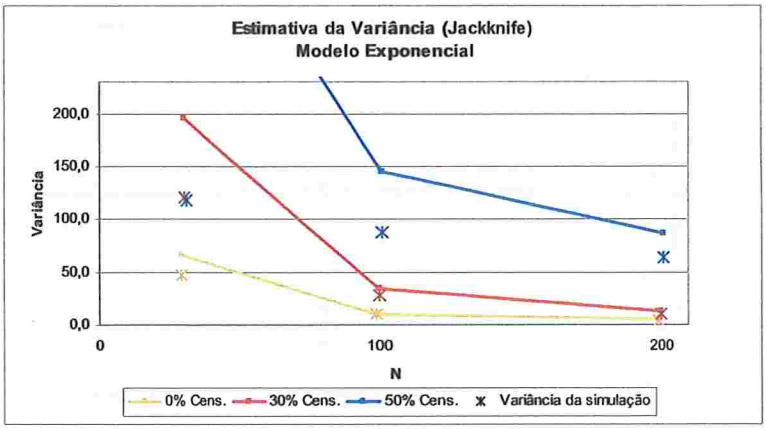

Figura H.3: Médias das estimativas Jackknife das variâncias do estimador com aproximação de segunda ordem para o modelo exponencial, tempos de permanência não identicamente distribuídos, $\beta = 0,5$, covariável $z = 0$.

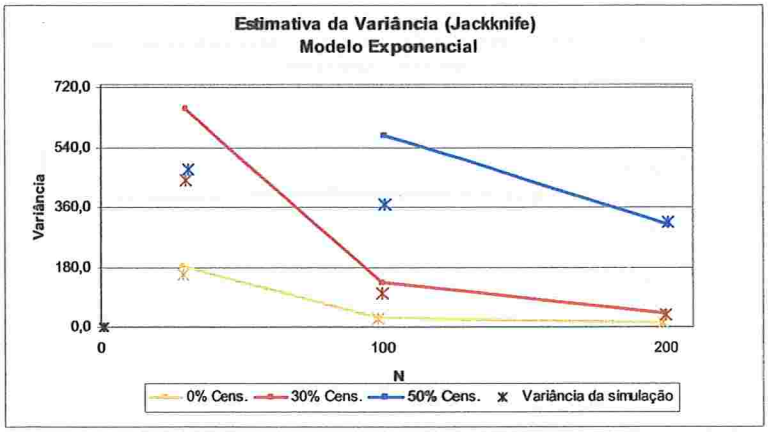

Figura H.4: Médias das estimativas Jackknife das variâncias do estimador com aproximação de segunda ordem para o modelo exponencial, tempos de permanência não identicamente distribuídos, $\beta = 0,5$, covariável $z = 1$.

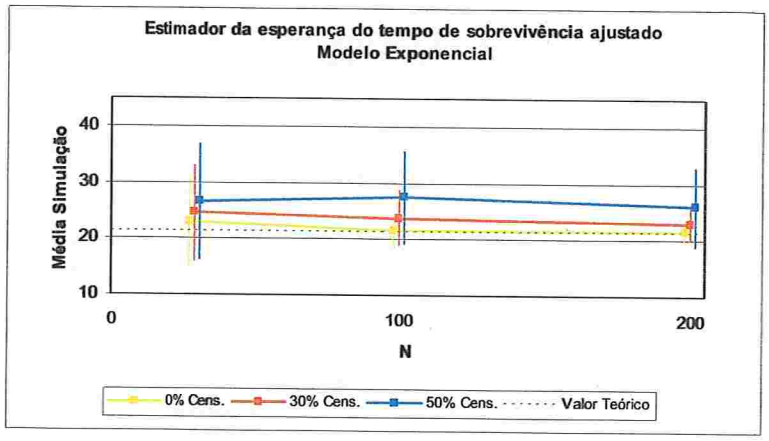

Figura H.5: Médias da simulação do estimador com aproximação de segunda ordem para o modelo exponencial, tempos de permanência não identicamente distribuídos, $\beta = 1$, covariável $z = 0$.

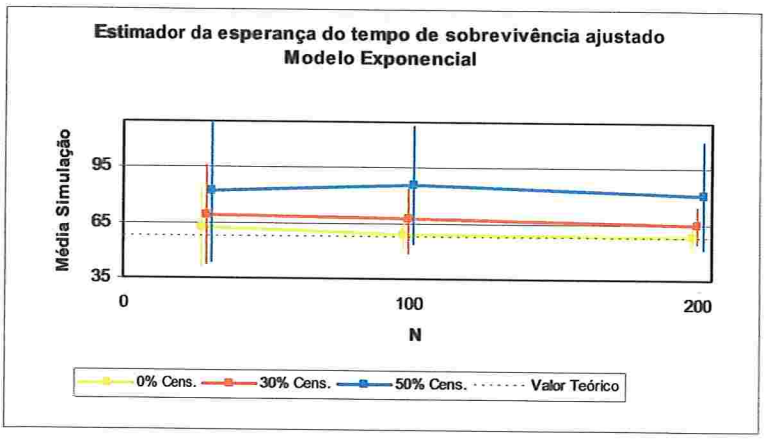

Figura H.6: Médias da simulação do estimador com aproximação de segunda ordem para o modelo exponencial, tempos de permanência não identicamente distribuídos, $\beta = 1$, covariável $z = 1$.

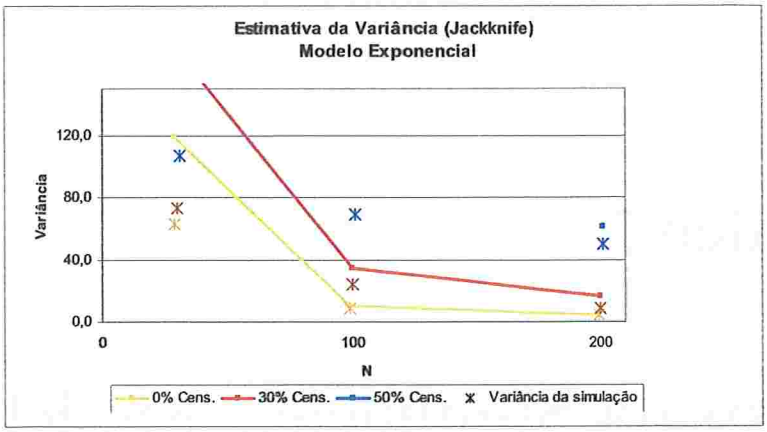

Figura H.7: Médias das estimativas Jackknife das variâncias do estimador com aproximação de segunda ordem para o modelo exponencial, tempos de permanência não identicamente distribuídos, $\beta = 1$, covariável $z = 0$.

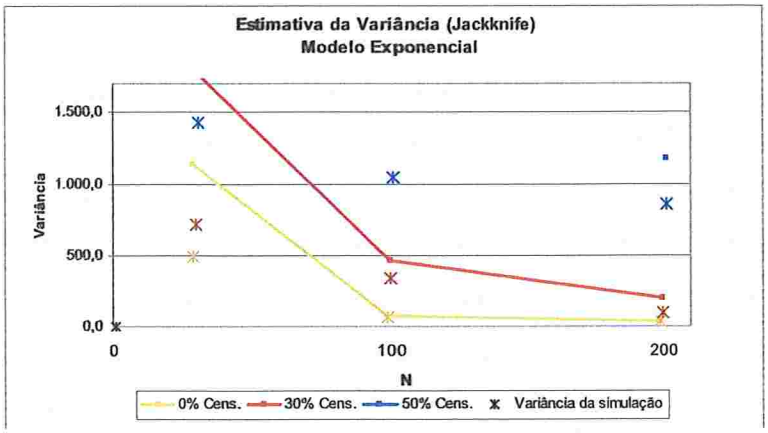

Figura H.8: Médias das estimativas Jackknife das variâncias do estimador com aproximação de segunda ordem para o modelo exponencial, tempos de permanência não identicamente distribuídos, $\beta = 1$, covariável $z = 1$.

Apêndice I

Gráficos da Simulação: Modelo Semiparamétrico, com Tempos não Identicamente Distribuídos

Por fim, são apresentados oito gráficos dos resultados das tabelas D.13 a D.15, sendo os quatro primeiros referentes ao modelo com $\beta = 0,5$ e os quatro últimos, ao modelo com $\beta = 1$. Os dois primeiros gráficos do mesmo modelo são das médias do estimador obtidas na simulação por tamanho de amostra, segundo diferentes proporções de censura, e os dois seguintes, das médias das estimativas Jackknife das variâncias do estimador. Assim como nas situações anteriores, foram excluídos valores muito altos nos gráficos referentes à variância do estimador para não prejudicar a visualização dos demais pontos, mas esse valores podem ser encontrados nas tabelas.

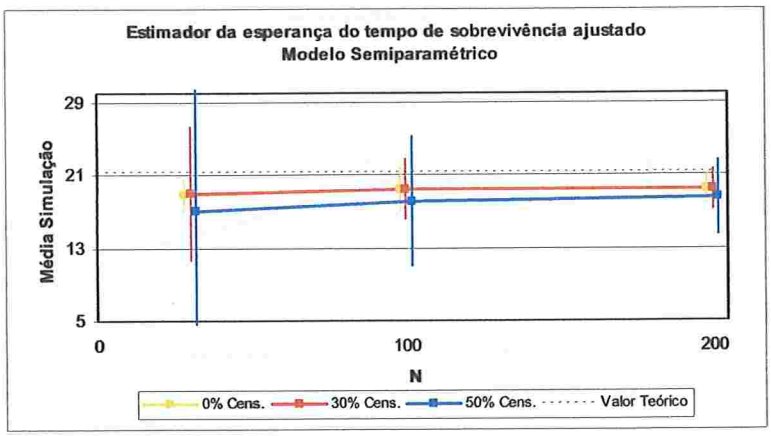

Figura I.1: Médias da simulação do estimador para o modelo semiparamétrico, tempos de permanência não identicamente distribuídos, $\beta = 0,5$, covariável $z = 0$.

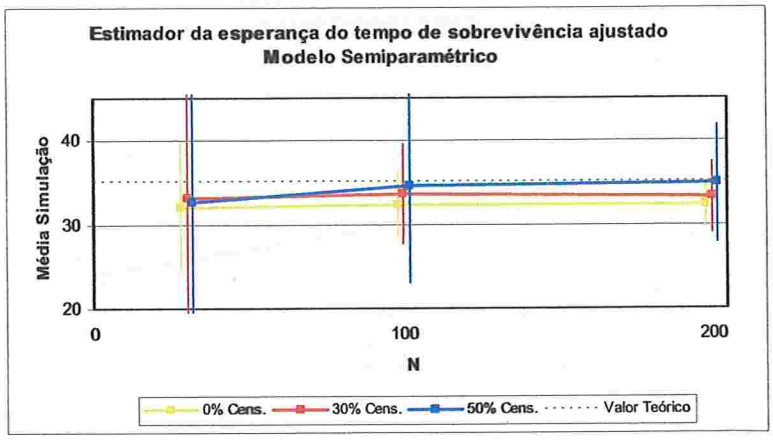

Figura I.2: Médias da simulação do estimador para o modelo semiparamétrico, tempos de permanência não identicamente distribuídos, $\beta = 0,5$, covariável $z = 1$.

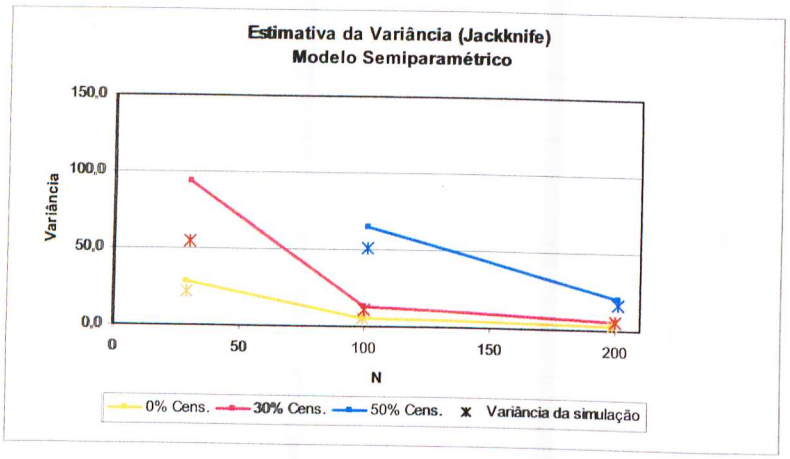

Figura I.3: Médias das estimativas Jackknife das variâncias do estimador para o modelo semiparamétrico, tempos de permanência não identicamente distribuídos, $\beta = 0,5$, covariável $z = 0$.

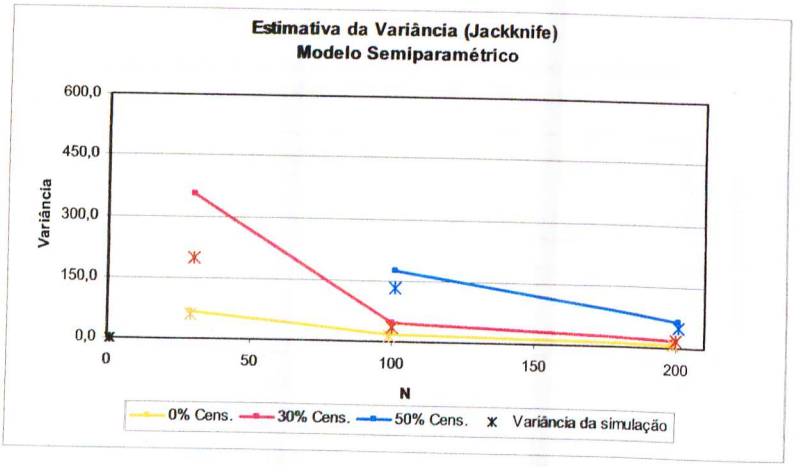

Figura I.4: Médias das estimativas Jackknife das variâncias do estimador para o modelo semiparamétrico, tempos de permanência não identicamente distribuídos, $\beta = 0,5$, covariável $z = 1$.

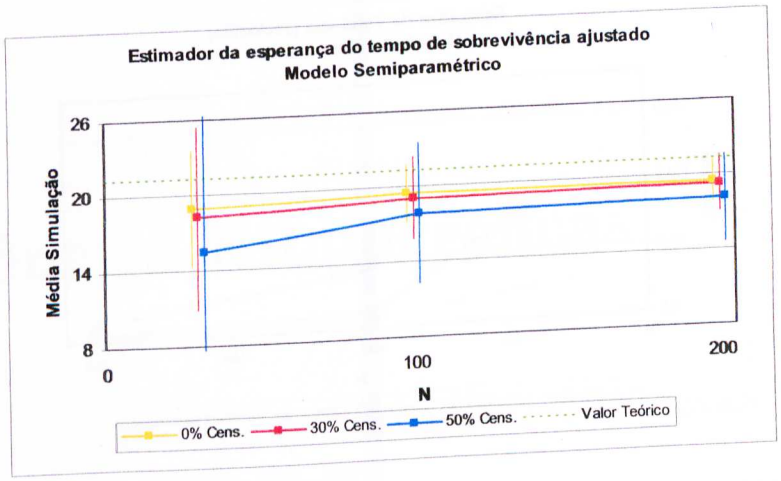

Figura I.5: Médias da simulação do estimador para o modelo semiparamétrico, tempos de permanência não identicamente distribuídos, $\beta = 1$, covariável $z = 0$.

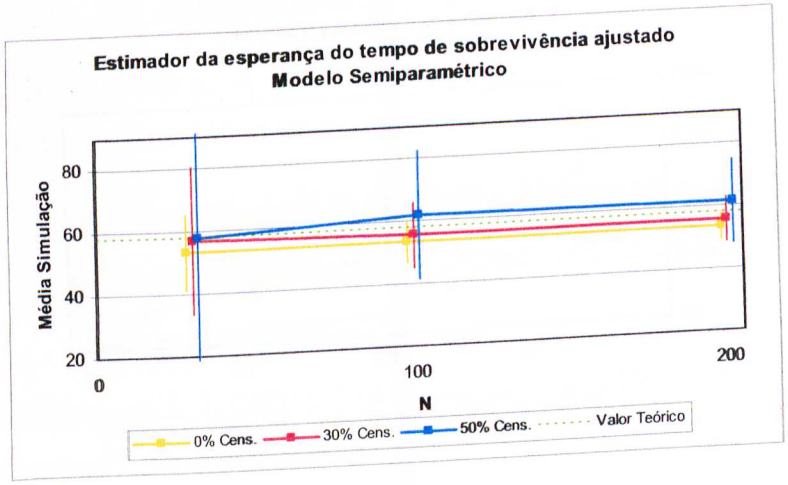

Figura I.6: Médias da simulação do estimador para o modelo semiparamétrico, tempos de permanência não identicamente distribuídos, $\beta = 1$, covariável $z = 1$.

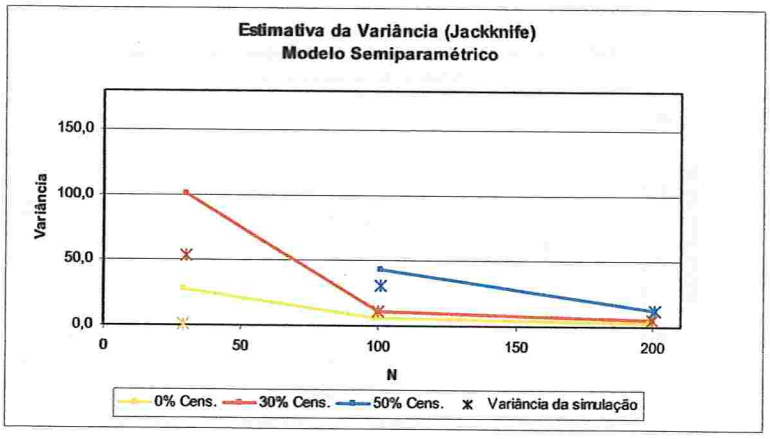

Figura I.7: Médias das estimativas Jackknife das variâncias do estimador para o modelo semiparamétrico, tempos de permanência não identicamente distribuídos, $\beta = 1$, covariável $z = 0$.

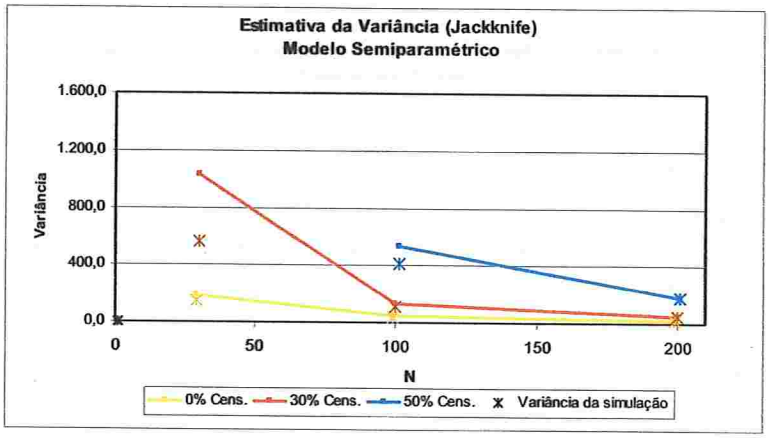

Figura I.8: Médias das estimativas Jackknife das variâncias do estimador para o modelo semiparamétrico, tempos de permanência não identicamente distribuídos, $\beta = 1$, covariável $z = 1$.

Referências Bibliográficas

Allison, P. J., Locker, D. e Feine, J. S. (1997). Quality of life: a dynamic construct, *Social Science in Medicine* **45**(2): 221–230.

Andersen, P. K., Borgan, O., Gill, R. D. e Keiding, N. (1993). *Statistical Models Based on Counting Processes*, Springer-Verlag.

Andersen, P. K. e Gill, R. (1982). Cox's regression model for counting processes: a large sample study, *The Annals of Statistics* **10**: 1100–1120.

Andersen, P. K. e Keiding, N. (2002). Multi-state models for event history analysis, *Statistical Methods in Medical Research* **11**: 91–115.

Carr, A. J., Gibson, B. e Robinson, P. G. (2001). Measuring quality of life: Is quality of life determined by expectations and experience?, *British Medical Journal* **322**: 1240–1243.

Carr, A. J. e Higginson, I. J. (2001). Measuring quality of life: Are quality of life measures patient centred?, *British Medical Journal* **322**: 1357–1360.

Chen, P. e Sen, P. K. (2001). Quality adjusted survival estimation with periodic observations, *Biometrics* **57**: 868–874.

Chiang, C. L. (1980). *An introduction to stochastic processes and their applications*, Robert E. Krieger.

Cole, B. F., Gelber, R. D. e Anderson, K. M. (1994). Parametric approaches to quality-adjusted survival analysis, *Biometrics* **50**(3): 621–631.

Cole, B. F., Gelber, R. D. e Goldhirsch, A. (1993). Cox regression models for quality adjusted survival analysis, *Statistics in Medicine* **12**: 975–987.

Corless, I. B., Nicholas, P. K. e Nokes, K. M. (2001). Issues in cross-cultural quality of life research, *Journal of Nursing scholarship* **33**(1): 15–20.

Cox, D. R. (1972). Regression models and life tables, *Journal of the Royal Statistical Society, Ser.* **B 34**(2).

Dabrowska, D. M., Sun, G. e Horowitz, M. M. (1994). Cox regression in a Markov renewal model: an application to the analysis of bone marrow transplant data, *Journal of the American Statistical Association* **89**(427): 867–877.

Doornik, J. A. (2002). *Object-oriented matrix programming using Ox*, 3 edn, Timberlake Consultants Press and Oxford: www.nuff.ox.ac.uk/Users/Doornik.

Efron, B. (1982). *The Jackknife, the Bootstrap and other resampling plans*, Society for Industrial and Applied Mathematics.

Fitzpatrick, R., Fletcher, A., Gore, S., Jones, D., Spiegelhalter, D. e Cox, D. (1992). Quality of life measurements in health care. I: Applications and issues in assessment, *British Medical Journal* **305**(6861): 1074–1077.

Fleming, T. R. e Harrington, D. P. (1991). *Counting processes and Survival analysis*, John Wiley and Sons.

Gelber, R. D., Cole, B. F., Gelber, S. e Goldhirsch, A. (1995). Comparing treatments using quality-adjusted survival: the Q-TWiST method, *The American Statistician* **49**(2): 161–169.

Gelber, R. D. e Goldhrisch, A. (1986). A new endpoint for the assessment od adjuvant therapy in postmenopausal women with operable breast cancer, *Journal of Clinical Oncology* **4**: 1772–1779.

Glasziou, P. P., Simes, R. J. e Gelber, R. D. (1990). Quality adjusted survival analysis, *Statistics in Medicine* **9**: 1259–1276.

Goldhrisch, A., Gelber, R. D., Simes, R. J., Glasziou, P. e Coates, A. (1989). Costs and benefits of adjuvant therapy in breast cancer: a quality-adjusted survival analysis, *Journal of Clinical Oncology* **7**: 36–44.

Hajek, J., Sidak, Z. e Sen, P. K. (1999). *Theory of rank tests*, Academic Press.

Hoel, P. G., Port, S. C. e Stone, C. J. (1972). *Introduction to stochastic processes*, Waveland Press.

Huang, Y. J. e Louis, T. A. (1999). Expressing estimators of expected quality adjusted survival as functions of Nelson-Aalen estimators, *Lifetime Data Analysis* **5**(3): 199–212.

James, B. R. (1996). *Probabilidade: um curso em nível intermediário*, Instituto de Matemática Pura e Aplicada.

Kalbfleisch, J. D. e Prentice, R. L. (2002). *The statisical analysis of failure time data*, 2 edn, John Wiley and Sons.

OMS - Grupo QOL (1994). The development of the world health organization quality of life assessment instrument (the WHOQOL), *in* J. Orley e W. Kuyken (eds), *Quality of Life Assessment in Health Care Setting*, Springer-Verlag.

R Development Core Team (2005). *R: a language and environment for statistical computing*, www.R-project.org.

Revicki, D. A. (1989). Health-related quality of life in the evaluation of medical therapy, *Journal of Family Practice* **29**(4): 377–380.

Robins, M. J., Rotnitzky, A. e Zhao, L. P. (1994). Estimation of regression coefficients when some regressors are not always observed, *Journal of the American Statistical Association* **89**(427): 846–866.

Sen, P. K. (1977). Some invariance principles relating to jackknifing and their role in sequential analysis, *The Annals of Statistics* **5**(2): 316–329.

Wood-Dauphinee, S. (1999). Assessing quality of life in clinical research: from where have we come and where are we going?, *Journal of clinical epidemiology* **52**(4): 355–363.

Zhao, H. e Tsiatis, A. A. (1997). A consistent estimator for the distribution of quality adjusted survival time, *Biometrika* **84**(2): 339–348.

Zhao, H. e Tsiatis, A. A. (1999). Efficient estimation of the distribution of quality adjusted survival time, *Biometrics* **55**: 1101–1107.

Zhao, H. e Tsiatis, A. A. (2000). Estimating mean quality adjusted lifetime with censored data, *Sankhya: the Indian Journal of Statistics, series B* **62**: 175–188.

Zhao, H. e Tsiatis, A. A. (2001). Testing equality of survival functions of quality adjusted lifetime, *Biometrics* **57**: 861–867.