UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MATEMÁTICA
MESTRADO EM MATEMÁTICA

Modelo Uniforme-Loglogístico em Análise de Sobrevivência

Lázaro Soares Junior

São Luís - MA
2014

Lázaro Soares Junior

Modelo Uniforme-Loglogístico em Análise de Sobrevivência

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Matemática da UFMA como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Matemática sob orientação do **Professor Doutor Josenildo de Souza Chaves**.

São Luís - MA

2014

Soares Junior, Lázaro.

Modelo uniforme-loglogístico em análise de sobrevivência/ Lázaro Soares Junior – São Luís, 2014.

66 f.

Impresso por computador (fotocópia).

Orientador: Josenildo de Souza Chaves.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Maranhão, Programa de Pós-Graduação em Matemática, 2014.

1. Censura informativa. 2. Distribuição loglogística. 3. Modelo de Koziol-Green. I. Título.

CDU 519.22:004.383.51

Lázaro Soares Junior

Modelo Uniforme-Loglogístico em Análise de Sobrevivência

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Matemática da UFMA como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Matemática sob orientação do **Professor Doutor Josenildo de Souza Chaves**.

Dissertação aprovada em 27 de junho de 2014, pela **BANCA EXAMINADORA**:

Dr. Josenildo de Souza Chaves (UFMA)

Dra. Valeska Martins de Souza (UFMA)

Dr. Mario de Castro Andrade Filho (ICMC-USP)

Agradecimentos

Agradeço a Deus pelas bençãos recebidas e por ter me sustentado durante o período de realização deste trabalho. Gostaria também de agradecer a algumas pessoas que foram essenciais para a realização deste trabalho. Ao Professor Dr. Josenildo de Souza Chaves pela orientação, incentivo, paciência e amizade. À Professora Dra. Valeska Martins de Souza pelo apoio e amizade desde a graduação. Ao Professor Dr. Marcos Antonio de Araújo pelo incentivo dado ao estudo da Estatística e amizade. Aos meus pais, Fátima Soares e Lázaro Soares, pelo apoio e aos colegas do mestrado pela amizade.

Resumo

Neste trabalho apresentamos uma nova distribuição de probabilidade, híbrida uniforme-loglogística, para representar o tempo de censura. A média, variância, funções geradoras de momentos e cumulantes e algumas propriedades são fornecidas. Uma aplicação com dados de câncer de pulmão indica que a distribuição proposta pode também modelar o tempo de sobrevivência. Ainda apresentamos uma extensão do modelo de Koziol-Green (KG) de censura informativa por meio de distribuições uniformizadas. Uma aplicação com dados de câncer de cólon é realizada utilizando o modelo KG uniformizado (U-KG).

Palavras-chave: Censura informativa, distribuição loglogística, distribuição uniforme, modelo de Koziol-Green.

Abstract

We present in this work a new hybrid probability distribution, on uniform-loglogistic, to represent the censoring time. The mean, variance, moments and cumulants generating functions and some properties are provided. An application with lung cancer data shows that the distribution proposed can model the survival time. As well, we present an extension of the informative censoring Koziol-Green (KG) model through uniformized distributions. An application with colon cancer data is performed using the uniformized KG model (U-KG).

Keywords: Informative censoring, loglogistic distribution, uniform distribution, Koziol-Green model.

Sumário

Lista de Figuras . . . . **iii**

Lista de Tabelas . . . . **iii**

1 Introdução **1**

1.1 Objetivos 3

1.2 Organização do Trabalho 3

2 Distribuição Uniforme-Loglogística em Análise de Sobrevivência **5**

2.1 Introdução 5

2.2 Distribuição Uniforme-Loglogística 6

3 Funções de Verossimilhança com Diferentes Mecanismos de Censura **12**

3.1 Função de Verossimilhança 12

3.2 Funções de Verossimilhança com Diferentes Mecanismos de Censura . 14

3.2.1 Censura do Tipo I 15

3.2.2 Censura do Tipo II 16

3.2.3 Censura Aleatória 17

3.2.4 Censura Híbrida 20

4 Modelo de Koziol-Green Uniformizado 23

4.1 Introdução 23

4.2 Modelo de Koziol-Green 23

4.3 Modelo KG Uniformizado 26

4.3.1 Função de Verossimilhança do Modelo U-KG com Lon- ga Duração 27

4.4 Ilustrações com Dados Reais 29

4.4.1 Inferência com Dados de Câncer de Cólon 29

4.4.2 Inferência sob Censura não Informativa com Dados de Câncer de Pulmão 33

5 Considerações Finais e Propostas de Trabalhos Futuros 36

5.1 Considerações Finais 36

5.2 Propostas de Trabalhos Futuros 37

A Distribuição do Tempo de Falha 38

B Entradas da Matriz de Informação Observada 41

B.1 Modelo Loglogístico com Censura Informativa U-KG 41

B.2 Modelo Uniforme-Loglogístico com Censura não Informativa 48

Referências 53

Lista de Figuras

2.1 f.d.p.'s uniforme-loglogística.(a) $T_0 = 10$, $\delta = 2$ e diferentes valores de α; (b) $\alpha = 3$, $\delta = 1.5$ e diferentes valores de T_0. 7

2.2 (a) Funções de sobrevivência (a) e risco (b) das v.a.'s uniforme, loglogística e uniforme-loglogística com $\alpha = 3$, $\delta = 2$ e $T_0 = 10$. 8

2.3 Funções de sobrevivência (a) e risco (b) uniforme-loglogística para diferentes valores de α com $\delta = 2$ e $T_0 = 20$. 8

2.4 Funções de sobrevivência (a) e risco (b) uniforme-loglogística para diferentes valores de δ com $\alpha = 2$ e $T_0 = 20$. 9

4.1 Estimativas de Kaplan-Meier (EKM) e estimativas de máxima verossimilhança (EMV) da função de sobrevivência $S_p(z)$, dados de câncer de cólon. (a) $T_0 = \infty$ (modelo KG) e (b) $T_0 = 3192.1$ U-KG. Os tempos de censura são representados por +. 31

4.2 curva TTT para os dados de câncer de pulmão. 33

4.3 Estimativas de máxima verossimilhança (EMV) e estimativas de Kaplan-Meier (EKM) da função de sobrevivência para os modelo ULlog (a), Weibull (b) e Llog (c) para dados de câncer de pulmão. 34

Lista de Tabelas

4.1 Inferência para o modelo Llog e censura U-KG com diferentes valores de T_0. 31

4.2 Inferência para o modelo Llog e censura U-KG com $T_0 = 3192.1$. 32

4.3 Inferência para o modelo Llog e censura não informativa. 32

4.4 Inferência para os modelos ULlog, Weibull e Llog. 34

4.5 Inferência com censura não informativa com distribuição de sobrevivência uniforme-loglogística. 35

Capítulo 1

Introdução

Análise de Sobrevivência é uma importante área da Estatística relacionada ao estudo de populações em que a variável resposta é o tempo até ocorrência de um determinado evento de interesse. Esta variável resposta é denominada de tempo de sobrevivência ou de falha (Lee & Wang, 2003; Kalbfleisch & Prentice, 2002; Lawless, 2003). Em estudos clínicos de sobrevivência o evento de interesse associado a uma ou mais causas pode ser, por exemplo, a morte de um indivíduo, a remissão ou a cura de uma determinada doença. Em Engenharia e Economia eventos de interesse podem ser a falha de um sistema ou componente, a perda de um cliente por uma instituição financeira e a falência de uma empresa, entre outros.

Uma característica muito frequente em um conjunto dados de sobrevivência, segundo Colosimo & Giolo (2006), é a presença de observações censuradas, aquelas em que o tempo de falha é observado parcialmente. Há várias razões para que isso possa ocorrer. Se em um estudo clínico o paciente teve seu acompanhamento interrompido por abandono ou porque morreu por uma causa diferente da estudada ou, ainda, não houve a recorrência de uma doença durante o período de acompanhamento, temos censuras à direita. Além destas existem as censuras à esquerda e intervalares (Lawless, 2003).

Em alguns estudos de sobrevivência e confiabilidade um procedimento adotado é a predefinição do tempo de duração do experimento (T_0). Os modelos paramétricos utilizados nesta situação, em sua maioria, pressupõem a mesma distribuição de sobrevivência para o tempo de falha e tempo de censura e não incorporam o parâmetro T_0. Entretanto, Patterson & Smith (1985), Ghitany (1993), Piantadosi & Crowley (1995) e Chaves (2010), entre outros, propuseram a inclusão de T_0 na distribuição de censura por meio de um modelo híbrido das distribuições uniforme e exponencial, denominada uniforme-exponencial. O modelo uniforme-exponencial foi utilizado por Patterson & Smith (1985), em análise de sobrevivência tradicional, e por Ghitany (1993) em análise de sobrevivência de longa duração. Piantadosi & Crowley (1995) apresentaram uma formulação para modelo uniforme-exponencial como uma função implícita do tempo, obtida pela combinação de duas equações diferenciais. Embora a formulação de Piantadosi & Crowley (1995) seja atraente em originalidade, foi pouco difundida em análise de sobrevivência. Chaves (2010) apresentou uma nova formulação para a distribuição uniforme-exponencial, definida como o mínimo de uma variável aleatória exponencial e uma uniforme. Chaves & Rodrigues (2011) utilizaram este modelo em uma abordagem de longa duração para representar o tempo de censura admitindo censura informativa. Eles apresentaram um estudo com dados simulados para revelar o impacto da censura informativa uniforme-exponencial na amplitude dos intervalos de confiança assintóticos. Estes trabalhos certamente motivam o uso de novas distribuições de probabilidade híbridas que dependam do parâmetro T_0 para representar a distribuição do tempo de censura sob a suposição de que esta seja informativa.

Entre os modelos de censura informativa encontrados na literatura, um dos mais conhecidos é o de Koziol-Green (KG), em que, a distribuição de sobrevivência do tempo de censura é uma potência da distribuição de sobrevivência do tempo de falha (Koziol & Green, 1976). Este modelo possui propriedades atraentes (vide Capítulo 4), embora dificilmente apresente bom ajuste a um conjunto de dados reais. Isto tem motivado o uso de extensões do modelo KG para melhorar a adequação de ajustamento a dados reais (Gather & Pawlitschko, 1998; Pawlitschko, 2000; Braekers & Veraverbeke 2008 e Gaddah & Braekers 2011).

1.1 Objetivos

O objetivo principal deste trabalho é formular uma distribuição híbrida uniforme-loglogística para representar o tempo de censura. Esta distribuição faz parte da família de distribuições uniformizadas. Especificamente, destacamos os seguintes objetivos:

- Desenvolver o modelo uniforme-loglogístico e determinar algumas de suas características;
- Utilizar o modelo uniforme-loglogístico para representar a distribuição do tempo de censura e do tempo de sobrevivência;
- Apresentar algumas funções de verossimilhança sob diferentes mecanismos de censura à direita;
- Formular uma extensão do modelo de Koziol-Green de censura informativa por meio de distribuições uniformizadas;
- Aplicar a metodologia desenvolvida a conjunto de dados reais, utilizando a linguagem computacional R (R Core Team, 2014).

1.2 Organização do Trabalho

Este trabalho está organizado em cinco capítulos e dois apêndices. No Capítulo 2, formulamos a distribuição uniforme-loglogística e são apresentadas propriedades relacionadas às distribuições uniforme e loglogística e funções geradoras. No Capítulo 3 apresentamos alguns mecanismos de censura à direita. No Capítulo 4 apresentamos o modelo KG uniformizado sob as abordagens tradicional e de longa duração. Além disso, desenvolvemos uma inferência clássica para analisar dois conjuntos dados: com mecanismo de censura não informativa e informativa KG uniformizado para dados de câncer de cólon (Lin et al. 1999) e com mecanismo de censura não informativa com distribuição de tempo de falha uniforme-loglogística para dados de câncer pulmão (Loprinzi et al. 1994). No Capítulo 5 apresentamos as considerações finais. No Apêndice A, apresentamos as funções densidade, sobrevivência e risco, e relações entre elas, considerando distribuições contínuas e discretas. No Apêndice B apresentamos as entradas das matrizes de informação observada utilizadas no Capítulo 4.

Capítulo 2

Distribuição Uniforme-Loglogística em Análise de Sobrevivência

2.1 Introdução

Os métodos encontrados na literatura para analisar dados de sobrevivência, em geral, pressupõem a mesma distribuição de sobrevivência para o tempo de vida e tempo de censura. Entretanto, Patterson & Smith (1985), Ghitany (1993), Piantadosi & Crowley (1995), entre outros, propuseram a inclusão de um parâmetro T_0 na distribuição de censura para representar o tempo de duração do estudo. Especificamente, combinaram uma distribuição exponencial com uma distribuição uniforme no intervalo $(0, T_0)$ para gerar uma distribuição híbrida uniforme-exponencial. Sem dúvida, isto tem sinalizado para motivar o uso de distribuições de sobrevivência que dependam do parâmetro T_0.

Neste capítulo apresentamos uma nova distribuição de probabilidade híbrida das distribuições uniforme e loglogística, a qual denominamos de uniforme-loglogística. Sua formulação é baseada na apresentada por Chaves (2010) para a distribuição uniforme-exponencial, como o mínimo de duas variáveis aleatórias. Na Seção 2.2 formulamos o modelo Uniforme-loglogístico e apresentamos propriedades relacionadas com as distribuições uniforme e loglogística.

2.2 Distribuição Uniforme-Loglogística

Suponha que estamos interessados em modelar uma situação que pode ser representada por uma função de risco híbrida das distribuições uniforme e loglogística. Com este propósito, definimos uma distribuição uniforme-loglogística para uma variável aleatória (v.a.) T, denotada por $T \sim ULlog(\alpha, \delta, T_0)$, como segue.

Definição 2.1 *Uma v.a. T tem distribuição uniforme-loglogística (ULlog) com parâmetros α, δ e T_0, o tempo de duração do estudo (conhecido), se sua função de distribuição de probabilidade, F_T, for dada por*

$$F_T(t;\alpha,\delta) = 1 - (1 - t/T_0)/\left[1 + (t/\alpha)^{\delta}\right] \tag{2.1}$$

em que, $0 < t < T_0$ e $\alpha, \delta > 0$.

Uma formulação de uma distribuição uniforme-loglogística e algumas propriedades de uma v.a. $T \sim ULlog(\alpha, \delta, T_0)$ são dadas nas seguintes proposições.

Proposição 2.1 *Suponha que $T_1 \sim Loglogística(\alpha, \delta)$ e $T_2 \sim Uniforme(0, T_0)$, T_0 conhecido, são v.a.'s independentes com funções de sobrevivência $S_{T_1}(t)$ e $S_{T_2}(t)$, respectivamente. Então, a v.a. $T = \min(T_1, T_2)$ tem função de distribuição de probabilidade dada por (2.1).*

Prova 2.1

$F_T(t) = Pr(T \le t) = Pr(\min(T_1, T_2) \le t) = 1 - Pr(T_1 > t, T_2 > t) = 1 - S_{T_1}(t) S_{T_2}(t)$.

Logo, $F_T(t)$ é dada por (2.1). ■

Proposição 2.2 *A função densidade de probabilidade (f.d.p.) f_T e a função de risco λ_T de uma v.a. $T \sim ULlog(\alpha, \delta, T_0)$ são dadas, respectivamente, por*

$$(a) \quad f_T(t;\alpha,\delta) = \frac{(1 - \frac{t}{T_0})(\frac{t}{\alpha})^{\delta}\delta}{\left[1 + (\frac{t}{\alpha})^{\delta}\right]^2 t} + \frac{1}{\left[1 + (\frac{t}{\alpha})^{\delta}\right] T_0}, \quad 0 < t < T_0, \alpha, \delta > 0, \tag{2.2}$$

e

$$(b) \quad \lambda_T(t;\alpha,\delta) = \frac{(\frac{t}{\alpha})^{\delta}\delta T_0 - (\frac{t}{\alpha})^{\delta}\delta t + t + t(\frac{t}{\alpha})^{\delta}}{\left[1 + (\frac{t}{\alpha})^{\delta}\right] t(T_0 - t)}, \quad 0 < t < T_0, \ \alpha, \delta > 0. \tag{2.3}$$

Prova 2.2 *(a) Basta usar a equação $f_T(t;\alpha,\delta) = F'_T(t;\alpha,\delta)$. (b) A equação (2.3) segue da definição da função de risco $\lambda_T(t;\alpha,\delta) = f_T(t;\alpha,\delta)/S_T(t;\alpha,\delta)$, em que $f_T(t;\alpha,\delta)$ e $S_T(t;\alpha,\delta) = 1 - F_T(t;\alpha,\delta)$ representam, a f.d.p. e a função de sobrevivência da v.a. $T \sim ULlog(\alpha,\delta,T_0)$, respectivamente.* ■

Proposição 2.3 *Se $T \sim ULlog(\alpha,\delta,T_0)$, então*

$$(a)\ \lim_{\alpha\to\infty} F_T(t;\alpha;\delta) = F_U(t;T_0)\ e\ (b)\ \lim_{T_0\to\infty} F_T(t;\alpha;\delta) = F_{Llog}(t;\alpha;\delta) \tag{2.4}$$

em que, $F_U(\cdot;T_0)$ e $F_{Llog}(\cdot;\alpha,\delta)$ são as funções de distribuições acumuladas das v.a.'s uniforme no intervalo $(0,T_0)$ e loglogística com parâmentros α e δ, respectivamente.

Prova 2.3 *Os resultados (a) e (b) são obtidos ao tomarmos o limite da expressão (2.1) quando $\alpha \to \infty$ e $T_0 \to \infty$, respectivamente.* ■

Apresentamos, na Figura 2.1, gráficos da f.d.p. da v.a. $T \sim ULlog(\alpha,\delta,T_0)$ para alguns valores de α,δ e T_0. Estes gráficos foram construídos a fim de ilustrar a Proposição 2.3. Neles podemos observar tanto o comportamento loglogístico quanto o uniforme da v.a. T nas situações limite.

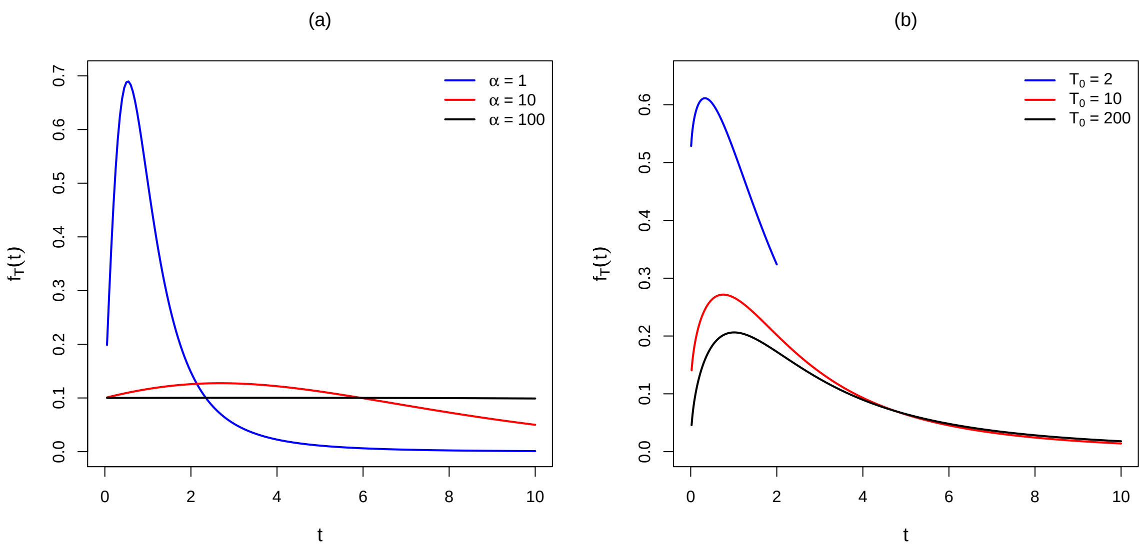

FIGURA 2.1: f.d.p.'s uniforme-loglogística.(a) $T_0 = 10$, $\delta = 2$ e diferentes valores de α; (b) $\alpha = 3$, $\delta = 1.5$ e diferentes valores de T_0.

Apresentamos gráficos de funções de sobrevivência e funções de risco de v.a.'s uniforme, loglogística e uniforme-loglogística para $\alpha = 3$, $\delta = 2$ e $T_0 = 10$ na Figura 2.2.

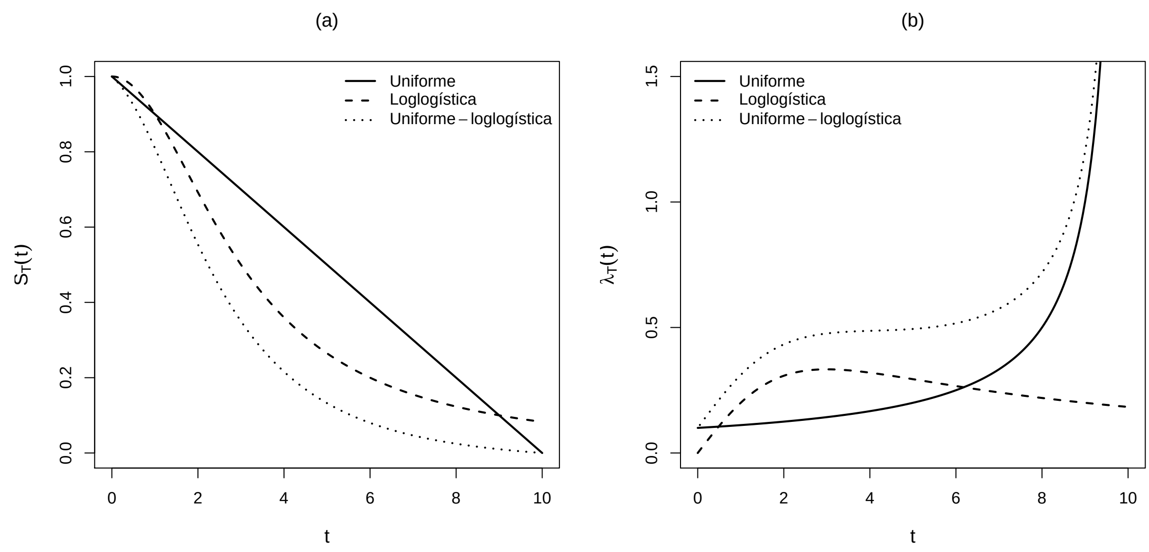

FIGURA 2.2: (a) Funções de sobrevivência (a) e risco (b) das v.a.'s uniforme, loglogística e uniforme-loglogística com $\alpha = 3$, $\delta = 2$ e $T_0 = 10$.

Outros exemplos da função de sobrevivência e da função de risco de uma v.a. T uniforme-loglogística são dados nas Figuras 2.3 e 2.4.

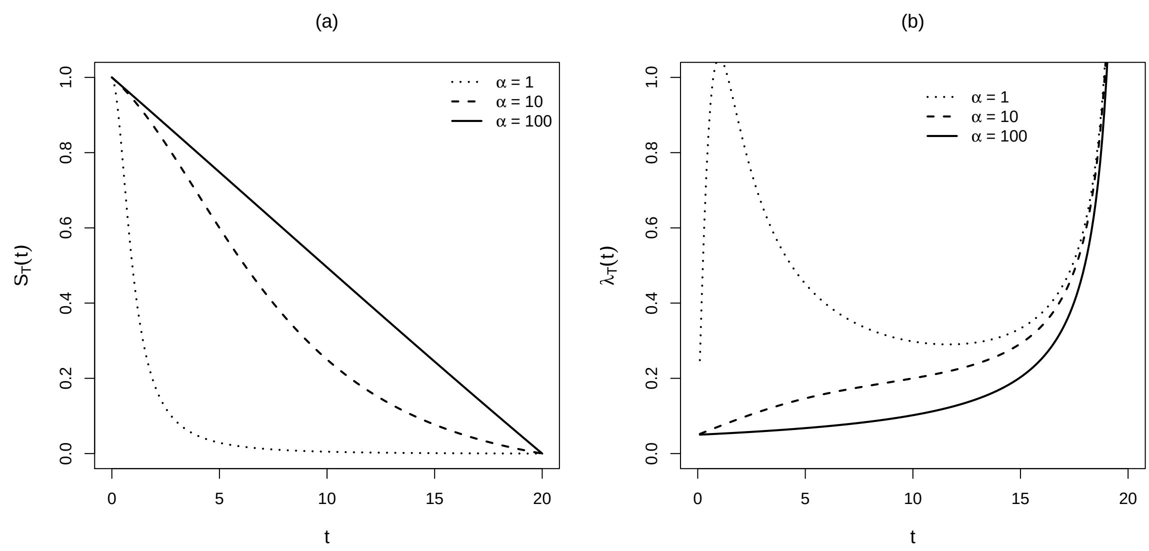

FIGURA 2.3: Funções de sobrevivência (a) e risco (b) uniforme-loglogística para diferentes valores de α com $\delta = 2$ e $T_0 = 20$.

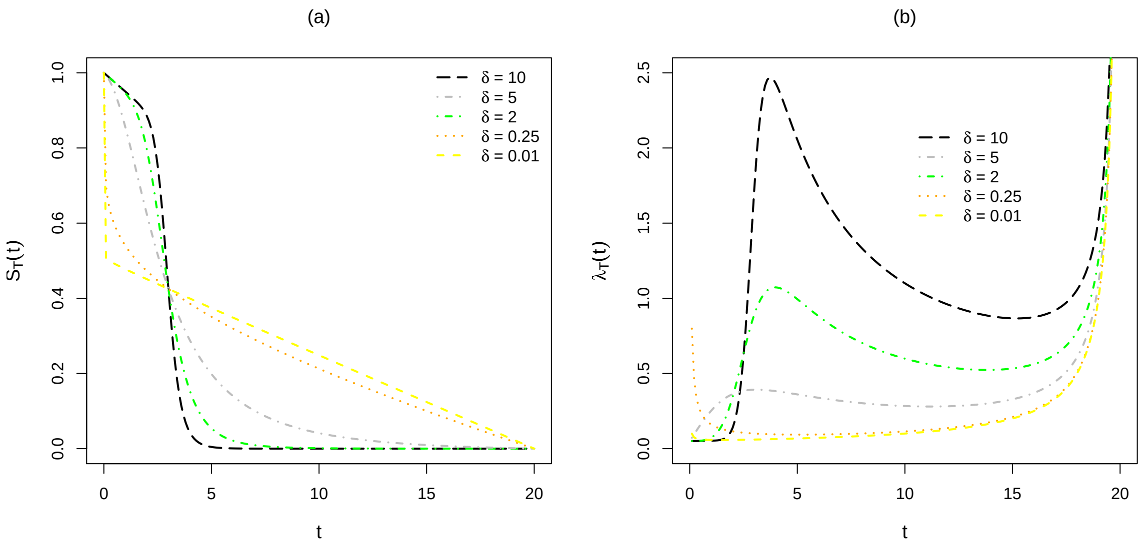

FIGURA 2.4: Funções de sobrevivência (a) e risco (b) uniforme-loglogística para diferentes valores de δ com $\alpha = 2$ e $T_0 = 20$.

Proposição 2.4 *O valor esperado e a variância de uma v.a.* $T \sim ULlog(\alpha, \delta, T_0)$ *são dados, respectivamente, por*

$$\begin{aligned} E(T) &= Hg([1,\frac{1}{\delta}],[\frac{1+\delta}{\delta}],-T_0^\delta(\frac{1}{\alpha})^\delta)T_0 - \frac{1}{2}Hg([1,\frac{2}{\delta}],[\frac{2+\delta}{\delta}], \\ &\quad -T_0^\delta(\frac{1}{\alpha})^\delta)T_0 \end{aligned} \tag{2.5}$$

e

$$\begin{aligned} Var(T) &= Hg([1,\frac{2}{\delta}],[\frac{2+\delta}{\delta}],-T_0^\delta(\frac{1}{\alpha})^\delta)T_0^2 - \frac{2}{3}Hg([1,\frac{3}{\delta}],[\frac{3+\delta}{\delta}], \\ &\quad -T_0^\delta(\frac{1}{\alpha})^\delta)T_0^2 - Hg([1,\frac{1}{\delta}],[\frac{\delta+1}{\delta}],-T_0^\delta(\frac{1}{\alpha})^\delta)^2T_0^2 \\ &\quad +Hg([1,\frac{1}{\delta}],[\frac{\delta+1}{\delta}],-T_0^\delta(1\alpha)^\delta)T_0^2Hg([1,\frac{2}{\delta}],[\frac{2+\delta}{\delta}], \\ &\quad -T_0^\delta\frac{1}{\alpha}^\delta) - \frac{1}{4}Hg([1,\frac{2}{\delta}],[\frac{2+\delta}{\delta}],-T_0^\delta(\frac{1}{\alpha})^\delta)^2T_0^2 \end{aligned} \tag{2.6}$$

em que Hg designa a função hipergeométrica generalizada (Slater, 1964). Esta função está disponível em softwares de computação numérica e simbólica e pode ser rapidamente calculada.

Para fornecer uma prova para a Proposição 2.4 e determinar outras características da v.a. T é comum o uso da função geradora de momentos e da função geradora de cumulantes (Casella & Berger, 2002).

A função geradora de momentos $M(t) = E(e^{tX})$ e a função geradora de cumulantes $\Psi(t) = \log[M(t)]$ de uma v.a. $T \sim ULlog(\alpha; \delta; T_0)$, são dadas respectivamente, pelas equações

$$\begin{aligned} M(t) \;=\; & 1 + Hg([1, \frac{1}{\delta}], [\frac{1+\delta}{\delta}], -T_0^\delta(\frac{1}{\alpha})^\delta)tT_0 - \frac{1}{2}Hg([1, \frac{2}{\delta}], [\frac{2+\delta}{\delta}], \\ & -T_0^\delta(\frac{1}{\alpha})^\delta)tT_0 + \frac{1}{2}Hg([1, \frac{2}{\delta}], [\frac{2+\delta}{\delta}], -T_0^\delta(\frac{1}{\alpha})^\delta)t^2T_0^2 - \frac{1}{3}Hg(\\ & [1, \frac{3}{\delta}], [\frac{3+\delta}{\delta}], -T_0^\delta(\frac{1}{\alpha})^\delta)t^2T_0^2 + \frac{1}{6}Hg([1, \frac{3}{\delta}], [\frac{3+\delta}{\delta}], -T_0^\delta(\frac{1}{\alpha})^\delta \\ &)t^3T_0^3 - \frac{1}{8}Hg([1, \frac{4}{\delta}], [\frac{4+\delta}{\delta}], -T_0^\delta(\frac{1}{\alpha})^\delta)t^3T_0^3 + \frac{1}{24}Hg([1, \frac{4}{\delta}], \\ & [\frac{4+\delta}{\delta}], -T_0^\delta(\frac{1}{\alpha})^\delta)t^4T_0^4 + \frac{1}{120}Hg([1, \frac{5}{\delta}], [\frac{5+\delta}{\delta}], -T_0^\delta(\frac{1}{\alpha})^\delta)t^5 \\ & T_0^5 - \frac{1}{30}Hg([1, \frac{5}{\delta}], [\frac{5+\delta}{\delta}], -T_0^\delta(\frac{1}{\alpha})^\delta)t^4T_0^4 + \frac{1}{120}Hg([1, \frac{5}{\delta}], \\ & [\frac{5+\delta}{\delta}], -T_0^\delta(\frac{1}{\alpha})^\delta)t^5T_0^5 - \frac{1}{144}Hg([1, \frac{6}{\delta}], [\frac{6+\delta}{\delta}], -T_0^\delta(\frac{1}{\alpha})^\delta)t^5T_0^5 \end{aligned} \qquad (2.7)$$

e

$$\begin{aligned} \Psi(t) \;=\; & \log\Bigg(1 + Hg([1, \frac{1}{\delta}], [\frac{1+\delta}{\delta}], -T_0^\delta(\frac{1}{\alpha})^\delta)tT_0 - \frac{1}{2}Hg([1, \frac{2}{\delta}], [\frac{2+\delta}{\delta}], \\ & -T_0^\delta(\frac{1}{\alpha})^\delta)tT_0 + \frac{1}{2}Hg([1, \frac{2}{\delta}], [\frac{2+\delta}{\delta}], -T_0^\delta(\frac{1}{\alpha})^\delta)t^2T_0^2 - \frac{1}{3}Hg(\\ & [1, \frac{3}{\delta}], [\frac{3+\delta}{\delta}], -T_0^\delta(\frac{1}{\alpha})^\delta)t^2T_0^2 + \frac{1}{6}Hg([1, \frac{3}{\delta}], [\frac{3+\delta}{\delta}], -T_0^\delta(\frac{1}{\alpha})^\delta) \\ & \times t^3T_0^3 - \frac{1}{8}Hg([1, \frac{4}{\delta}], [\frac{4+\delta}{\delta}], -T_0^\delta(\frac{1}{\alpha})^\delta)t^3T_0^3 + \frac{1}{24}Hg([1, \frac{4}{\delta}], \\ & [\frac{4+\delta}{\delta}], -T_0^\delta(\frac{1}{\alpha})^\delta)t^4T_0^4 + \frac{1}{120}Hg([1, \frac{5}{\delta}], [\frac{5+\delta}{\delta}], -T_0^\delta(\frac{1}{\alpha})^\delta)t^5T_0^5 \\ & - \frac{1}{30}Hg([1, \frac{5}{\delta}], [\frac{5+\delta}{\delta}], -T_0^\delta(\frac{1}{\alpha})^\delta)t^4T_0^4 + \frac{1}{120}Hg([1, \frac{5}{\delta}], [\frac{5+\delta}{\delta}], \\ & -T_0^\delta(\frac{1}{\alpha})^\delta)t^5T_0^5 - \frac{1}{144}Hg([1, \frac{6}{\delta}], [\frac{6+\delta}{\delta}], -T_0^\delta(\frac{1}{\alpha})^\delta)t^5T_0^5\Bigg). \end{aligned} \qquad (2.8)$$

Uma expansão de $\Psi(t)$ em série de Taylor é dada por

$$\begin{aligned} \Psi(t) \;=\; & \Bigg(Hg([1, \frac{1}{\delta}], [\frac{1+\delta}{\delta}], -T_0^\delta(\frac{1}{\alpha})^\delta)T_0 - \frac{1}{2}Hg([1, \frac{2}{\delta}], [\frac{2+\delta}{\delta}], -T_0^\delta \\ & \times(\frac{1}{\alpha})^\delta)T_0\Bigg)\, t + \frac{1}{2}\Bigg(Hg([1, \frac{2}{\delta}], [\frac{2+\delta}{\delta}], -T_0^\delta(\frac{1}{\alpha})^\delta)T_0^2 - \frac{2}{3}Hg(\\ & [1, \frac{3}{\delta}], [\frac{3+\delta}{\delta}], -T_0^\delta(\frac{1}{\alpha})^\delta)T_0^2 - Hg([1, \frac{1}{\delta}], [\frac{\delta+1}{\delta}], -T_0^\delta(\frac{1}{\alpha})^\delta)^2 \\ & \times T_0^2 + Hg([1, \frac{1}{\delta}], [\frac{\delta+1}{\delta}], -T_0^\delta(1\alpha)^\delta)T_0^2Hg([1, \frac{2}{\delta}], [\frac{2+\delta}{\delta}], \\ & -T_0^\delta\frac{1}{\alpha}^\delta) - \frac{1}{4}Hg([1, \frac{2}{\delta}], [\frac{2+\delta}{\delta}], -T_0^\delta(\frac{1}{\alpha})^\delta)^2T_0^2\Bigg)\, t^2 + O(t^3). \end{aligned} \qquad (2.9)$$

A prova da Proposição 2.4 segue das propriedades das funções geradoras $M(t)$ e $\Psi(t)$, bastando notar que, pela equação (2.9), $E(T)$ e $Var(T)$ são dadas por $\Psi'(0)$ e $\Psi"(0)$, respectivamente. Outras características de interesse são o percentil (t_β) e o coeficiente de variação

$$v(T) = \frac{[Var(T)]^{1/2}}{E(T)}.$$

Então,

$$\begin{aligned} v(T) \quad = \quad & \Bigg(Hg([1, \frac{2}{\delta}], [\frac{2+\delta}{\delta}], -T_0^\delta(\frac{1}{\alpha})^\delta)T_0^2 - \frac{2}{3}Hg([1, \frac{3}{\delta}], [\frac{3+\delta}{\delta}], \\ & -T_0^\delta(\frac{1}{\alpha})^\delta)T_0^2 - Hg([1, \frac{1}{\delta}], [\frac{\delta+1}{\delta}], -T_0^\delta(\frac{1}{\alpha})^\delta)^2 T_0^2 + Hg([1, \frac{1}{\delta}], \\ & -T_0^\delta \frac{1}{\alpha}^\delta) - \frac{1}{4}Hg([1, \frac{2}{\delta}], [\frac{\delta+1}{\delta}], -T_0^\delta(1\alpha)^\delta)T_0^2 Hg([1, \frac{2}{\delta}], [\frac{2+\delta}{\delta}], \\ & [\frac{2+\delta}{\delta}], -T_0^\delta(\frac{1}{\alpha})^\delta)^2 T_0^2\Bigg)^{1/2} \Bigg/ \Bigg(Hg([1, \frac{1}{\delta}], [\frac{1+\delta}{\delta}], -T_0^\delta(\frac{1}{\alpha})^\delta)T_0 \\ & -\frac{1}{2}Hg([1, \frac{2}{\delta}], [\frac{2+\delta}{\delta}], -T_0^\delta(\frac{1}{\alpha})^\delta)T_0\Bigg). \end{aligned} \tag{2.10}$$

Quanto ao percentil (t_β), pelas características da distribuição uniforme-loglogística, é conveniente que este seja calculado numericamente.

As equações (2.5) a (2.10) podem ser obtidas após alguma álgebra e com o apoio de softwares de computação simbólica como Maple (Garvan, 2002), Mathematica (Wolfram, 2003) e Maxima (Maxima, 2011). As ilustrações gráficas desta seção foram obtidas utilizando a linguagem R (R Core Team, 2014).

No Capítulo 4 o modelo uniforme-loglogístico é utilizado para ajustar dados de câncer de pulmão.

Capítulo 3

Funções de Verossimilhança com Diferentes Mecanismos de Censura

Neste capítulo apresentamos algumas funções de verossimilhança para dados censurados à direita. Lawless (2003), Kalbfleisch & Prentice (2002) expõem vários exemplos que tratam de observações censuradas, além de outros tipos de incompletude tais como: observações intermitentes, dados de status corrente, censura dupla e truncamento. Na Seção 3.1 definimos a função de máxima verossimilhança e alguns resultados assintóticos para dados completos. Na Seção 3.2 apresentamos os mecanismos de censura dos tipos I, II, aleatória e híbridas do tipo I e II e as respectivas expressões para a informação de Fisher.

3.1 Função de Verossimilhança

Nesta seção, apresentamos uma definição para a função de verossimilhança com dados completos e alguns resultados assintóticos.

Definição 3.1 (Lawless, 2003) *Suponha que a distribuição de probabilidade dos dados potencialmente observáveis num estudo é especificada sobre o vetor de parâmetros* θ*. Então, se* $\mathcal{D}$ *representa os dados observados no estudo, a função de verossimilhança para* θ *baseada nestes dados é*

$$L(\theta; \mathcal{D}) \propto Pr(\mathcal{D}; \theta), \tag{3.1}$$

em que Pr representa a função densidade de probabilidade (f.d.p.) ou a função de probabilidade (f.p.) dos dados observados.

Suponha que os dados observados $\mathcal{D}$ consistem de uma amostra aleatória $x_1, \ldots, x_n$ de uma v.a. X com f.d.p. $f_X(x; \theta)$ em que $\theta = (\theta_1, \ldots, \theta_k)$ é um vetor de parâmetros que assume valores no conjunto Θ. A função de verossimilhança para θ é dada por

$$L(\theta; \mathcal{D}) = \prod_{i=1}^{n} f_X(x_i; \theta). \tag{3.2}$$

A função de verossimilhança para o caso em que $x_1, \ldots, x_n$ são independentes mas não identicamente distribuídas é obtida substituindo $f_X(x_i; \theta)$ por $f_{X_i}(x_i; \theta)$ em (3.2). Seja $\hat{\theta}$ um ponto em Θ no qual $L(\theta)$ é maximizada; $\hat{\theta}$ é chamado de estimador de máxima verossimilhança (EMV) de θ, que na maioria dos casos requer a utilização de métodos computacionais para a sua obtenção. Por simplicidade, trabalha-se com a função $l(\theta) = \log(L(\theta))$, chamada de log-verossimilhança, que é maximizada também em $\hat{\theta}$. O EMV $\hat{\theta}$ é geralmente solução das equações $U_i(\theta) = 0$ com $j = 1, \ldots, k$ onde

$$U_j(\theta) = \frac{\partial l(\theta)}{\partial \theta_j} \qquad j = 1, \ldots, k. \tag{3.3}$$

Os $U_j(\theta)$ são chamados escores e o vetor $U(\theta) = (U_1(\theta), \ldots, U_k(\theta))'$ é chamado de vetor escore. O vetor escore é uma soma de v.a.'s independentes, já que $l(\theta) = \sum \log f(x_i; \theta)$. Sob certas condições de regularidade (vide Lawless, 2003), tem distribuição assintótica normal. Além disso, $U(\theta)$ tem média 0 e matriz de covariâncias $\mathcal{I}(\theta)$, com entradas

$$\mathcal{I}_{ij}(\theta) = E\left(\frac{-\partial^2 l(\theta)}{\partial \theta_i \partial \theta_j}\right), \qquad i, j = 1, \ldots, k. \tag{3.4}$$

A matriz $\mathcal{I}(\theta)$ é chamada de matriz de informação de Fisher ou esperada. Um estimador consistente de $\mathcal{I}(\theta)$ é a matriz de informação observada $J(\theta)$, cujas componentes são dadas por

$$-\left.\frac{\partial^2 l(\theta; \mathcal{D})}{\partial \theta_i \partial \theta_j}\right|_{\theta=\hat{\theta}} \qquad i, j = 1, \ldots, k. \tag{3.5}$$

Pela propriedade de normalidade assintótica do EMV de θ, $\hat{\theta}$ tem distribuição assintótica normal multivariada com valor esperado θ e matriz de covariâncias $\mathcal{I}^{-1}(\theta)$. Um intervalo de confiança de $100(1-\alpha)\%$ para um determinado parâmetro θ_j, baseado em (3.4), é dado por $\hat{\theta}_j \pm z_{\alpha/2}\sqrt{\mathcal{I}^{-1}(\hat{\theta}_j, \hat{\theta}_j)}$, em que $\mathcal{I}^{-1}(\hat{\theta}_j, \hat{\theta}_j)$ é o elemento (j, j) da matriz $\mathcal{I}^{-1}(\hat{\theta})$ e $z_{\alpha/2}$ é o quantil $\alpha/2$ de uma distribuição normal padronizada. Podemos ainda testar a hipótese $H_0 : \theta = \theta_0$ utilizando a estatística da razão de verossimilhanças $\Lambda = -2[l(\theta_0 - l(\hat{\theta})]$, sendo que Λ tem distribuição assintótica χ^2_k. Os resultados assintóticos apresentados nesta seção podem, também, ser utilizados na Seção 3.2.

3.2 Funções de Verossimilhança com Diferentes Mecanismos de Censura

Entre os principais tipos de censura mencionados no Capítulo 1, o mais comum em dados de sobrevivência é a censura à direita, na qual somente os limites inferiores dos tempos de sobrevivência de alguns indivíduos são observados. Isto pode ocorrer por várias razões. Por exemplo, ao final do experimento alguns indivíduos não experimentaram a falha ou tiveram seus acompanhamentos interrompidos porque mudaram de região ou porque morreram por uma causa diferente da estudada. Nesta seção, apresentamos alguns mecanismos de censura à direita. Inicialmente introduzimos uma notação para dados censurados.

Suponhamos que n indivíduos ou itens, num estudo de sobrevivência, tenham tempos de falha e de censura representados pelas v.a.'s $T_1, \ldots, T_n$ e $Y_1, \ldots, Y_n$, respectivamente. Para cada indivíduo, é registrado um tempo x_i de falha ou de censura. Definimos uma variável $\delta_i = I(T_i \leq Y_i)$ que é igual a 1 se $T_i \leq Y_i$ e 0 se $T_i > Y_i$; que é chamada de indicadora de falha para x_i, pois informa se x_i é um tempo de falha ($\delta_i = 1$) ou um tempo de censura ($\delta_i = 0$). Os dados observados consistem dos pares (x_i, δ_i), $i = 1, \ldots, n$. Em nossa abordagem não fazemos uso de covariáveis e assumimos que os tempos de falha T_i são indepedentes e identicamente distribuídos.

3.2.1 Censura do Tipo I

O mecanismo de censura do tipo I se aplica quando cada indivíduo tem um tempo de censura fixo $Y_i > 0$ tal que, T_i é observado (falha) se $T_i \leq Y_i$. Os dados observados são (x_i, δ_i), com $i = 1, \ldots, n$ em que

$$X_i = min(T_i, Y_i), \qquad \delta_i = I(T_i \leq Y_i). \tag{3.6}$$

A censura do tipo I ocorre com frequência em estudos conduzidos sobre um período de tempo pré-especificado. Neste caso todos os indíviduos têm o mesmo tempo de censura, a saber, o tempo de duração do experimento. A função de verossimilhança para dados censurados do tipo I é baseada na distribuição de probabilidade conjunta das v.a.'s x_i e δ_i com $i = 1, \ldots, n$. Se $f_T(t;\theta)$ e $S_T(t;\theta)$ são as funções densidade de probabilidade (f.d.p.) e de sobrevivência (f.s.) de T_i, respectivamente, então a distribuição conjunta de (x_i, δ_i) é igual a

$$f_T(x_i;\theta)^{\delta_i} Pr(T_i > Y_i)^{1-\delta_i}. \tag{3.7}$$

Como os tempos de falha são independentes, a função de verossimilhança de θ é dada por

$$L(\theta) = \prod_{i=1}^{n} f_T(x_i;\theta)^{\delta_i} S_T(x_i;\theta)^{1-\delta_i}. \tag{3.8}$$

Os resultados assintóticos da Seção 3.1 podem ser utilizados para a construção de intervalos de confiança e testes. O seguinte teorema, demonstrado em Park (2003), apresenta uma expressão para a informação de Fisher para dados com censura do tipo I.

Teorema 3.1 (Park, 2003) *A matriz de informação de Fisher para dados censurados do tipo I com um tempo de censura fixo T_0 pode ser expressa como*

$$\mathcal{I}_I(\theta_i, \theta_j) = n \int_0^{T_0} \left(\frac{\partial}{\partial \theta_i} \log \lambda_T(x;\theta) \right) \left(\frac{\partial}{\partial \theta_j} \log \lambda_T(x;\theta) \right) f_T(x;\theta)\, dx, \tag{3.9}$$

em que $\mathcal{I}_I(\theta_i, \theta_j)$, $i, j = 1, \ldots, k$, é ij-ésima entrada da matriz de informação de Fisher e λ_T é a função de risco de T.

3.2.2 Censura do Tipo II

No mecanismo de censura do tipo II somente os r menores tempos de falha $t_{(1)} \leq \cdots \leq t_{(r)}$ de uma amostra aleatória $T_1, \ldots, T_n$ são observados. O valor de $r \in \{1, 2, \ldots, n\}$ é pré-especificado, e o estudo termina logo que a r-ésima falha é observada. Se T_i tem f.d.p. $f_T(x;\theta)$ e (f.s.) $S_T(x;\theta)$, então dos resultados gerais de estatísticas de ordem, a f.d.p. conjunta de $T_{(1)}, \ldots, T_{(r)}$ é

$$\frac{n!}{(n-r)!} \left\{ \prod_{i=1}^{r} f_T(t_{(i)}) \right\} S_T(t_{(r)})^{n-r}. \tag{3.10}$$

A função de verossimilhança é baseada em (3.10). Retirando a constante $n!/(n-r)!$ e notando que em termos da notação (x_i, δ_i) temos $\delta_i = 0$ e $x_i = t_{(r)}$ para os indivíduos cujos tempos de falha são censurados, a função de verossimilhança tem a mesma forma de (3.8). Entretanto, este mecanismo de censura tem a desvantagem prática de que o tempo total $t_{(r)}$ de duração do estudo é aleatório e portanto desconhecido no início do teste. Para dados com censura do tipo II, os resultados assintóticos da Seção 3.1 são aplicáveis para a construção de intervalos de confiança e testes e em muitos casos propriedades amostrais exatas podem ser obtidas. O seguinte teorema, demonstrado em Park (2003), apresenta uma expressão para a matriz de informação de Fisher para dados com censura do tipo II.

Teorema 3.2 (Park, 2003) *A matriz de informação de Fisher para dados censurados do tipo II, $T_{(1)}, \ldots, T_{(r)}$, $r \leq n$ pode ser expressa como*

$$\mathcal{I}_{II}(\theta_i, \theta_j) = \sum_{i=1}^{r} \int_0^{\infty} \left(\frac{\partial}{\partial \theta_i} \log \lambda_T(x;\theta) \right) \left(\frac{\partial}{\partial \theta_j} \log \lambda_T(x;\theta) \right) f_{T_{(i)}}(x;\theta)\, dx, \tag{3.11}$$

em que $\mathcal{I}_{II}(\theta_i, \theta_j)$, $i, j = 1, \ldots, k$, é ij-ésima entrada da matriz de informação de Fisher, λ_T é a função de risco de T e $f_{T_{(i)}}$ é a f.d.p. da i-ésima estatística de ordem $T_{(i)}$.

Podemos ainda enxergar este processo de censura de uma maneira mais geral. Suponha que num experimento n itens são observados até falharem e que após as primeiras r_1 falhas terem sido observadas, n_1 dos $n - r_1$ itens que não falharam sejam removidos do experimento, deixando $n - r_1 - n_1$ itens ainda presentes. Logo que r_2 itens tiverem falhado, n_2 dos $n - r_1 - n_1 - r_2$ itens que ainda não falharam são removidos e o experimento termina após algumas séries de repetições deste procedimento. Esse esquema é denominado de censura do tipo II progressiva. Vamos obter a função de verossimilhança para este mecanismo de censura considerando que o experimento termina após duas séries. Neste caso são observados $T_{(1)} < \cdots < T_{(r_1)}$ no primeiro estágio e $T^*_{(1)} < \cdots < T^*_{(r_2)}$ no segundo estágio do experimento. A distribuição destes dados pode ser escrita como

$$g_1(t_{(1)}, \ldots, t_{(r_1)}) g_2(t^*_{(1)}, \ldots, t^*_{(r_2)} | t_{(1)}, \ldots, t_{(r_1)}), \tag{3.12}$$

em que, g_1 e g_2 são as f.d.p.'s das variáveis indicadas. A f.d.p. conjunta de $g_1(t_{(1)}, \ldots, t_{(r_1)})$ é dada por (3.10) com $r = r_1$. Para escrevermos o segundo termo em (3.12) observamos que dado $t_{(1)}, \ldots, t_{(r_1)}$, os tempos de falha de $t^*_{(1)}, \ldots, t^*_{(r_2)}$ têm distribuição truncada à esquerda com f.d.p. e f.s.

$$f^1_T(t) = \frac{f_T(t)}{S_T(t_{(r_1)})}, \quad \text{e} \quad S^1_T(t) = \frac{S_T(t)}{S_T(t_{(r_1)})}, \quad \text{se} \quad t \geq t_{(r_1)},$$

respectivamente. Desta forma, $T^*_{(1)} < \cdots < T^*_{(r_2)}$ são as r_2 menores observações numa amostra aleatória de tamanho $n - n_1 - r_1$ desta distribuição truncada. Por (3.10), o segundo termo em (3.12) é igual a

$$\frac{(n - r_1 - n_1)!}{(n - r_1 - n_1 - r_2)!} f^1_T(t^*_1) \cdots f^1_T(t^*_{r_2}) \left[S^1_T(t^*_{r_2})\right]^{n - r_1 - n_1 - r_2}.$$

Combinando as duas partes de (3.12), obtemos a função de verossimilhança como

$$cf(t_1) \cdots f_T(t_{r_1}) \left[S_T(t_{r_1})\right]^{n_1} f^1_T(t^*_1) \cdots f^1_T(t^*_{r_2}) \left[S^1_T(t^*_{r_2})\right]^{n - r_1 - n_1 - r_2}, \tag{3.13}$$

sendo que $c = n!(n - r_1 - n_1)!/[(n - r_1)!(n - r_1 - n_1 - r_2)!]$.

3.2.3 Censura Aleatória

Apresentamos nesta subseção o mecanismo de censura aleatória. Ele surge em várias situações, por exemplo, em um estudo clínico em que o acompanhamento de um paciente foi interrompido por abandono, foi morar em uma cidade distante, ou morreu por uma causa diferente da estudada. Assumimos que cada indivíduo tem um tempo de falha T e um tempo de censura Y, em que T e Y são v.a.'s contínuas e independentes com f.s.'s $S_T(t;\theta)$ e $S_Y(y;\psi)$, respectivamente, onde θ e ψ são vetores de parâmetros desconhecidos. Como no caso da censura do tipo I, $X_i = \min(T_i, Y_i)$ e $\delta_i = 1$ se $T_i \leq Y_i$ e $\delta_i = 0$ se $T_i > Y_i$. Os dados observados de n indivíduos consistem do pares (x_i, δ_i), $i = 1, \ldots, n$. Se $f_T(t;\theta)$ e $f_Y(y;\psi)$ são as f.d.p.'s de T_i e Y_i, respectivamente, então

$$\begin{aligned} Pr(X_i \in (x_i, x_i + dt), \delta_i = 0) &= Pr(Y_i \in (x_i, x_i + dt), T_i > x_i) \\ &= f_Y(x_i;\psi) S_T(x_i;\theta), \end{aligned}$$

e

$$\begin{aligned} Pr(X_i \in (x_i, x_i + dt), \delta_i = 1) &= Pr(T_i \in (x_i, x_i + dt), Y_i > x_i) \\ &= f_T(x_i;\theta) S_Y(x_i;\psi). \end{aligned}$$

As expressões acima podem ser combinadas numa única expressão, dada por

$$Pr(x_i, \delta_i) = \left[f_T(x_i;\theta) S_Y(x_i;\psi)\right]^{\delta_i} \left[f_Y(x_i;\psi) S_T(x_i;\theta)\right]^{1-\delta_i}$$

e assim a f.d.p. conjunta de (x_i, δ_i), $i = 1, \ldots, n$ é

$$\prod_{i=1}^{n} \left[f_T(x_i;\theta) S_Y(x_i;\psi)\right]^{\delta_i} \left[f_Y(x_i;\psi) S_T(x_i;\theta)\right]^{1-\delta_i}, \tag{3.14}$$

que é a expressão da função de verossimilhança para o mecanismo de censura aleatória. Se o mecanismo de censura é não informativo, isto é, se não há uma relação funcional entre o vetor de parâmetros θ da distribuição de probabilidade de T e o vetor de parâmetros ψ da distribuição de probabilidade de Y, então $S_Y(\cdot)$ e $f_Y(\cdot)$ podem ser retirados de (3.14) (Lawless, 2003). Desse modo, esta expressão fica reduzida a equação (3.8).

Assim como na censura do tipo I, resultados assintóticos para os EMVs podem ser utilizados na construção de intervalos de confiança e testes. Para tal fim, é desejável obter a matriz de informação de Fisher sobre o vetor de parâmetros. Miller (1983) e Prakasa Rao (1995) fornecem expressões para a informação de Fisher contida em dados com censura aleatória. Zheng & Gastwirth (2001), utilizando a informação de Fisher em termos da função risco, examinaram a perda da informação de Fisher devido à censura aleatória. Os Teoremas 3.3 e 3.4 a seguir encontram-se demonstrados em Efron & Johnstone (1990) e Zheng & Gastwirth (2001).

Teorema 3.3 (Efron & Johnstone, 1990) *Seja T uma v.a. com função de risco $\lambda_T(t;\theta)$ em que $t \in (0,\infty)$ e $\theta \in \Theta \subset R^1$. Sob determinadas condições de regularidade, a informação de Fisher é expressa como*

$$\mathcal{I}_T(\theta) = \int_0^\infty \left(\frac{\partial}{\partial\theta}\log\lambda_T(t;\theta)\right)^2 f_T(t;\theta)\,dt \tag{3.15}$$

Teorema 3.4 (Zheng & Gastwirth, 2001) *Sejam T e Y v.a.'s independentes com funções de distribuição e de risco $F_T(t,\theta)$, $F_Y(y,\theta)$, $\lambda_T(t,\theta)$ e $\lambda_Y(y,\theta)$, respectivamente, em que t, $y \in (0,\infty)$ e $\theta \in \Theta \subset R^1$. Sob censura aleatória, observa-se (X,δ), em que $X = \min(T,Y)$ e $\delta = I(T \le Y)$. Sob determinadas condições de regularidade e assumindo que $(\partial/\partial\theta_i \log F_T)^2 F_T \to 0$ e $(\partial/\partial\theta_i \log F_Y)^2 F_Y \to 0$ quando $x \to \infty$, a informação de Fisher é dada por*

$$\begin{aligned}\mathcal{I}_{X,\delta}(\theta) = \mathcal{I}_T(\theta) &- \int_0^\infty \left(\frac{\partial}{\partial\theta}\log\lambda_T(x;\theta)\right)^2 f_T(x;\theta)F_Y(x;\theta)\,dx + \mathcal{I}_Y(\theta)\\ &- \int_0^\infty \left(\frac{\partial}{\partial\theta}\log\lambda_Y(x;\theta)\right)^2 f_Y(x;\theta)F_T(x;\theta)\,dx.\end{aligned} \tag{3.16}$$

Além disso, de (3.15) e (3.16) obtêm-se:

$$\begin{aligned}\mathcal{I}_T(\theta) = &\int_0^\infty \left(\frac{\partial}{\partial\theta}\log\lambda_T(x;\theta)\right)^2 f_T(x;\theta)S_Y(x;\theta)\,dx + \int_0^\infty \left(\frac{\partial}{\partial\theta}\log\lambda_T(x;\theta)\right)^2\\ &\times f_T(x;\theta)F_Y(x;\theta)\,dx\end{aligned} \tag{3.17}$$

e

$$\begin{aligned}\mathcal{I}_{X,\delta}(\theta) = &\int_0^\infty \left(\frac{\partial}{\partial\theta}\log\lambda_T(x;\theta)\right)^2 f_T(x;\theta)S_Y(x;\theta)\,dx + \int_0^\infty \left(\frac{\partial}{\partial\theta}\log\lambda_Y(x;\theta)\right)^2\\ &\times f_Y(x;\theta)S_T(x;\theta)\,dx.\end{aligned} \tag{3.18}$$

Comparando (3.17) e (3.18), observa-se que o primeiro termo do lado direito de (3.17) aparece também em (3.18) mas o segundo termo, $\int_0^\infty \left(\frac{\partial}{\partial\theta}\log\lambda_T(x;\theta)\right)^2 f_T(x;\theta) \times F_Y(x;\theta)\,dx$, não aparece. Em vez disso, $\mathcal{I}_{X,\delta}(\theta)$ contém um novo termo $\int_0^\infty \left(\frac{\partial}{\partial\theta}\log \lambda_Y(x;\theta)\right)^2 f_Y(x;\theta)S_T(x;\theta)\,dx$, que desaparece quando F_Y é independente de θ. O trabalho de Zheng (2001) sobre a fatoração da função de risco revela que parte da informação de Fisher total contida em dados com a presença de censuras é apenas a proporção da informação de Fisher contida nas observações não censuradas.

Definição 3.2 (Zheng & Gastwirth, 2001) *Sob censura aleatória, a informação de Fisher retida ($\mathcal{I}_T^R(\theta)$) e perdida ($\mathcal{I}_T^P(\theta)$) sobre θ em T devido à censura pela variável Y são definidas como*

$$\mathcal{I}_T^R(\theta) = \int_0^\infty \left(\frac{\partial}{\partial\theta}\log\lambda_T(x;\theta)\right)^2 f_T(x;\theta)S_Y(x;\theta)\,dx$$

e

$$\mathcal{I}_T^P(\theta) = \int_0^\infty \left(\frac{\partial}{\partial\theta}\log\lambda_T(x;\theta)\right)^2 f_T(x;\theta)F_Y(x;\theta)\,dx, \tag{3.19}$$

respectivamente.

Pela Definição 3.2 temos que: $\mathcal{I}_T(\theta) = \mathcal{I}_T^R(\theta)+\mathcal{I}_T^P(\theta)$ e $\mathcal{I}_{X,\delta}(\theta) = \mathcal{I}_T^R(\theta)+\mathcal{I}_Y^R(\theta)$. Se a distribuição de censura F_Y não envolve o parâmetro θ, então $\mathcal{I}_{X,\delta}(\theta) = \mathcal{I}_T^R(\theta)$ e a informação de Fisher perdida é $\mathcal{I}_T^P(\theta)$. Em algumas aplicações, no entanto, o parâmetro de interesse também afeta F_Y. Isto ocorre no modelo de Koziol-Green, apresentado na Seção 4.2. Ainda na expressão (3.18) θ é um escalar. Quando $\theta = (\theta_1,\ldots,\theta_k)$, (3.18) pode ser reescrita como

$$\begin{aligned}\mathcal{I}_{X,\delta}(\theta_i,\theta_j) = &\int_0^\infty \left(\frac{\partial}{\partial\theta_i}\log\lambda_T(x;\theta)\right)\left(\frac{\partial}{\partial\theta_j}\log\lambda_T(x;\theta)\right) f_T(x;\theta)S_Y(x;\theta)\,dx\\ &+\int_0^\infty \left(\frac{\partial}{\partial\theta_i}\log\lambda_Y(x;\theta)\right)\left(\frac{\partial}{\partial\theta_j}\log\lambda_Y(x;\theta)\right) f_Y(x;\theta)\\ &\times S_T(x;\theta)\,dx.\end{aligned} \tag{3.20}$$

em que $\mathcal{I}_{X,\delta}(\theta_i,\theta_j)$, $i,j = 1,\ldots,k$, é ij-ésima entrada da matriz de informação de Fisher.

3.2.4 Censura Híbrida

O mecanismo de censura híbrida é uma combinação das censuras dos tipos I e II. Suponha que n itens são colocados num teste de falha e este encerra-se quando a r-ésima falha ($r \leq n$) for observada ou quando um tempo predeterminado de censura T_0 for atingido. Este esquema é conhecido como censura híbrida do tipo I e neste caso observam-se $T_{(1)},\ldots,T_{(s)}$ com $T_{(s)} \leq \min(T_{(r)},T_0)$ e $T_{(s+1)} > \min(T_{(r)},T_0)$.

No esquema de censura híbrida do tipo II o teste só termina quando a r-ésima falha for observada e o tempo T_0 for atingido, ou seja, as duas condições são necessárias para o término do experimento. Neste esquema de censura são observados $T_{(1)}, \ldots, T_{(k)}$ sendo $T_{(k)} \leq \max(T_{(r)}, T_0)$ e $T_{(k+1)} > \max(T_{(r)}, T_0)$. Em ambos os modelos, r e T_0 são pré-fixados e no esquema de censura híbrida do Tipo I(II) quando $r = n$ $(r = 0)$ temos a censura do tipo I e quando $T_0 = \infty$ $(T_0 = 0)$ temos a censura do tipo II.

Seja T a v.a. do tempo de falha com f.s. $S_T(t;\theta)$ e f.d.p. $f_T(t;\theta)$, em que $\theta \in \Theta \subset R^k$. Sejam $T_1, \ldots, T_n$ os tempos de falha de n itens com estatística de ordem $T_{(1)}, \ldots, T_{(n)}$. Sob o esquema de censura híbrida, sejam D o número de falhas e τ o tempo de censura, sendo que

$$\tau = \begin{cases} \min(T_{(r)}, T_0), & \text{censura híbrida do tipo I,} \\ \max(T_{(r)}, T_0), & \text{censura híbrida do tipo II.} \end{cases}$$

Notemos que D e τ são v.a.'s e que a função de verossimilhança pode ser escrita como

$$L(\theta) \propto \prod_{i=1}^{d} f_T(t_{(i)};\theta)\,(S_T(\tau_0;\theta))^{n-d} \tag{3.21}$$

em que d e τ_0 são os valores observados de D e τ, respectivamente. Os resultados assintóticos da Seção 3.1 são aplicáveis aos esquemas de censura híbrida. Park et al. (2008) apresentam uma expressão alternativa para a matriz de informação de Fisher para dados com censura híbrida do tipo I e uma expressão para a matriz de informação de Fisher para dados com censura híbrida do tipo II em termos das matrizes de informação de Fisher para dados com censura do tipo I (3.9), tipo II (3.11) e híbrida do tipo I que apresentamos a seguir e cujas demonstrações encontram-se em Park et al. (2008).

Teorema 3.5 (Park et al., 2008) *Sob convenientes condições de regularidade, a matriz de informação de Fisher para dados com censura híbrida do tipo I pode ser escrita como uma soma de integrais simples*

$$\mathcal{I}_{Ih}(\theta_i,\theta_j) = \sum_{i=1}^{r} \int_0^{T_0} \left(\frac{\partial}{\partial\theta_i}\log\lambda_T(t;\theta)\right)\left(\frac{\partial}{\partial\theta_j}\log\lambda_T(t;\theta)\right) f_{T_{(i)}}(t;\theta)\,dt, \tag{3.22}$$

em que $\mathcal{I}_{Ih}(\theta_i,\theta_j)$, $i,j = 1,\ldots,k$, é a ij-ésima entrada da matriz de informação de Fisher, $\lambda_T(t;\theta)$ é função de risco de T e $f_{T_{(i)}}(x;\theta)$ é a f.d.p. da i-ésima estatística de ordem $T_{(i)}$.

Teorema 3.6 (Park et al., 2008) *Sob as mesmas condições de regularidade do Teorema 3.5, a matriz de informação de Fisher para dados com censura híbrida do tipo II pode ser decomposta como*

$$\mathcal{I}_{IIh}(\theta_i, \theta_j) = \mathcal{I}_I(\theta_i, \theta_j) + \mathcal{I}_{II}(\theta_i, \theta_j) - \mathcal{I}_{Ih}(\theta_i, \theta_j), \tag{3.23}$$

em que $\mathcal{I}_{IIh}(\theta_i, \theta_j)$*,* $i, j = 1, \ldots, k$*, é a* ij*-ésima entrada da matriz de informação de Fisher.*

Mais resultados sobre os esquemas de censura híbrida podem ser encontradas em Epstein (1954), Ebrahimi (1992), Chandrasekar et al. (2004), Wang & He (2005), Kundu & Joarder (2006), Balakrishnan (2007), Park et al. (2008), Lin et al. (2009), Lin & Huang (2011) e Lin et al. (2012).

No Capítulo 4 utilizamos o mecanismo de censura aleatória em duas ilustrações com dados reais.

Capítulo 4

Modelo de Koziol-Green Uniformizado

4.1 Introdução

Neste capítulo propomos uma extensão do modelo de Koziol-Green (KG) para situações nas quais a distribuição do tempo de censura é uniformizada (híbrida de uma uniforme com outra distribuição). Denominamos este modelo de KG uniformizado. Na Seção 4.2 apresentamos o modelo KG. Na Seção 4.3 construímos o modelo KG uniformizado e o utilizamos para determinar a função de verossimilhança em dados com sobreviventes de longa duração. Na Seção 4.4 utilizamos o modelo KG uniformizado e o uniforme-loglogístico no ajuste de dados de pacientes com câncer de cólon e de pacientes com câncer de pulmão, respectivamente.

4.2 Modelo de Koziol-Green

Consideramos neste capítulo as v.a.'s T, Y, X e δ como definidas no Capítulo 3. O modelo de Koziol-Green (KG) de censura informativa e de riscos proporcionais foi introduzido por Koziol & Green (1976). Eles assumiram que a função de sobrevivência S_Y da variável de censura Y é uma potência da função de sobrevivência S_T

do tempo de falha T, do seguinte modo.

$$S_Y(x;\theta) = [S_T(x;\theta)]^{\beta}\,,\ \beta > 0. \tag{4.1}$$

Sua simplicidade e aplicabilidade chamaram a atenção de vários pesquisadores. Csörgo & Horvárth (1981) construíram empiricamente faixas de confiança exatas para a distribuição de sobrevivência da variável de censura, Pawlitschko (1999) comparou estimadores da funções de sobrevivência, Stute (1992) estudou a consistência de estimadores da função de sobrevivência e Zheng & Gastwirth (2001) analisaram a perda de informação de Fisher. O termo "modelo de Koziol-Green" foi cunhado por Csörgo & Horváth (1981). Este modelo, as vezes, é chamado de modelo de riscos proporcionais simples de censura aleatória. Note que

$$\lambda_Y(x;\theta) = \frac{f_Y(x;\theta)}{S_Y(x;\theta)} = \frac{\beta\,[S_T(x;\theta)]^{\beta-1}\,f_T(x;\theta)}{[S_T(x;\theta)]^{\beta}} = \frac{\beta f_T(x;\theta)}{S_T(x;\theta)} = \beta\lambda_T(x;\theta). \tag{4.2}$$

Uma reparametrização em (4.1) é obtida da relação funcional do parâmetro β com a probabilidade de uma observação ser não censurada, $\bar{p_c} = Pr(T \leq Y)$.

$$Pr(\delta = 1) = Pr(T \leq Y) = \int_0^{\infty} [1 - F_T(x;\theta)]^{\beta}\, dF_T(x) = \bar{p_c},$$

em que, $\bar{p_c} = (1+\beta)^{-1}$. Quando $\beta = 0$ tem-se a ausência de censura. O modelo KG pode, também, ser escrito como

$$S_T(x;\theta) = [S_X(x;\theta)]^{\bar{p_c}}\,, \tag{4.3}$$

em que, S_X é a f.s. da v.a. X. Podemos utilizar (4.3) para obter um estimador para S_T, conhecido como estimador ACL,

$$S_{T^n}^{ACL}(x) = [S_{X^n}(x)]^{\widehat{\bar{p_c}}}\,, \tag{4.4}$$

em que, $S_{X^n}(x) = (1/n)\sum_{i=1}^{n} I[X_i > x]$ é a f.s. empírica dos X_i's observados, e $\widehat{\bar{p_c}} = (1/n)\sum_{i=1}^{n} \delta_i$ é a proporção de observações não censuradas na amostra. A abreviação ACL deriva do nome dos três autores Abdushukurov (1984) e Cheng & Lin (1984, 1987), que independentemente propuseram este estimador. Ainda o estimador ACL é o estimador não paramétrico de máxima verossimilhança (NPML) de S_T e é assintoticamente mais eficiente que o estimador de Kaplan-Meier (Stute, 1992).

A função de log-verossimilhança $l(\theta, \beta; \mathcal{D})$ a partir dos dados observados $\mathcal{D} = (x_i, \delta_i)$, $i = 1, \ldots, n$, sob o modelo KG é igual a

$$
\begin{aligned}
l(\theta, \beta; \mathcal{D}) =& \sum_{i=1}^{n} \delta_i \left[\log f_T(x_i;\theta) + \log S_Y(x_i;\theta,\beta)\right] + (1-\delta_i)\left[\log f_Y(x_i;\theta,\beta) + \log\right. \\
& \left. S_T(x_i;\theta)\right] \\
=& \sum_{i=1}^{n} \delta_i \left[\log(f_T(x_i;\theta)) + \beta \log S_T(x_i;\theta)\right] + (1-\delta_i)\left[\log\beta + (\beta-1)\log\right. \\
& \left. S_T(x_i;\theta) + \log f_T(x_i;\theta) + \log S_T(x_i;\theta)\right] \\
=& \sum_{i=1}^{n} \delta_i \left[\log f_T(x_i;\theta) + \beta \log S_T(x_i;\theta)\right] + (1-\delta_i)\left[\log\beta + \beta\log S_T(x_i;\theta)\right. \\
& \left. + \log f_T(x_i;\theta)\right] \\
=& \sum_{i=1}^{n} \delta_i \log f_T(x_i;\theta) + \delta_i\beta \log S_T(x_i;\theta) + (1-\delta_i)\log\beta + (1-\delta_i)\beta\log \\
& S_T(x_i;\theta) + (1-\delta_i)\log f_T(x_i;\theta) \\
=& \sum_{i=1}^{n} \log f_T(x_i;\theta) + \beta \log S_T(x_i;\theta) + (1-\delta_i)\log\beta. \qquad (4.5)
\end{aligned}
$$

A informação de Fisher para o caso em que o parâmetro β é assumido conhecido e $\theta \in \Theta \subset R^1$ é por (3.18) e (4.2) é igual a

$$
\mathcal{I}_{X,\delta}(\theta) = (1+\beta)\int_0^\infty \left(\frac{\partial}{\partial\theta}\log\lambda_T(x;\theta)\right)^2 f_T(x;\theta) S_Y(x;\theta)\,dx. \qquad (4.6)
$$

Zheng & Gastwirth (2001) analisaram a perda de informação de Fisher sob o modelo KG, observando que

$$
\begin{aligned}
\mathcal{I}_{X,\delta}(\theta) =& (1+\beta)\int_0^\infty \left(\tfrac{\partial}{\partial\theta}\log\lambda_T(x;\theta)\right)^2 f_T(x;\theta)S_Y(x;\theta)\,dx = \left(\tfrac{\partial}{\partial\theta}\log\lambda_T(x;\theta)\right)^2|_{x=0} \\
& + \int_0^\infty \left[S_T(x;\theta)\right]^{\beta+1} h(x;\theta)\,dx \\
=& \mathcal{I}_T(\theta) - \int_0^\infty S_T(x;\theta)(1-[S_T(x;\theta)]^\beta)h(x;\theta)\,dx, \qquad (4.7)
\end{aligned}
$$

em que $\mathcal{I}_T(\theta)$ é a informação de Fisher sobre θ contida em T e $h(x;\theta) = \frac{\partial}{\partial x}\left(\frac{\partial}{\partial\theta}\log \lambda_T(x;\theta)\right)^2$. O seguinte teorema segue da equação (4.7).

Teorema 4.1 (Zheng & Gastwirth, 2001) *Sob o modelo KG, se $h(x;\theta) \leq (\geq)\ 0$ para $x \in (0,\infty)$ e $\theta \in \Theta$, então $\mathcal{I}_{X,\delta}(\theta)$ é função não decrescente (não crescente) de β.*

Tem sido afirmado por alguns autores que as suposições do modelo KG são muito restritivas e dificilmente um conjunto de dados reais pode ser por ele ajustado. Isto motiva a construção de extensões do modelo KG para torná-lo mais adequado a aplicações práticas. Na próxima seção apresentamos uma extensão do modelo KG por meio de distribuições uniformizadas.

4.3 Modelo KG Uniformizado

O modelo KG tem propriedades estatísticas atraentes, apesar de possuir difícil ajustamento (Gather & Pawlitschko, 1998). Eles assumiram que as observações censuradas são parcialmente informativas para extender o modelo KG. Pawlitschko (2000) propôs uma extensão para observações truncadas à esquerda. Gaddad & Braekers (2011) propuseram uma extensão para o modelo KG, quando os tempos de falha e de censura são dependentes, usando cópulas. Nesta seção, propomos uma extensão do modelo KG em que a distribuição de censura é uniformizada.

Suponha que temos interesse em realizar uma inferência sobre o vetor de parâmetros θ a partir dos dados observados, $\mathcal{D} = (x_i, \delta_i)$ com $i = 1, \ldots, n$. Assumimos que

$$S_Y(x;\theta) = S_U(x;T_0)\left[S_T(x;\theta)\right]^{\beta},\ \beta > 0, \tag{4.8}$$

sendo que, S_U é a função de sobrevivência de uma v.a. uniforme em $(0, T_0)$. Denominamos esta extensão de modelo KG uniformizado (U-KG). Segue da equação (4.8) que função de risco é igual a

$$\begin{aligned}\lambda_Y(x;\theta) = \frac{f_Y(x;\theta)}{S_Y(x;\theta)} &= \frac{(1/T_0)\left[S_T(x;\theta)\right]^{\beta} + \beta S_U(x;\theta)\left[S_T(x;\theta)\right]^{\beta-1} f_T(x;\theta)}{S_U(x;\theta)\left[S_T(x;\theta)\right]^{\beta}} \\ &= \frac{1}{T_0 S_U(x;\theta)} + \beta\frac{f_T(x;\theta)}{S_T(x;\theta)} = \frac{1}{T_0 - x} + \beta\lambda_T(x;\theta). \end{aligned} \tag{4.9}$$

A função de verossimilhança sob o modelo U-KG é igual a

$$\begin{aligned} L(\theta, \beta, T_0; \mathcal{D}) &= \prod_{i=1}^{n} \left[f_T(x_i;\theta) S_Y(x_i;\theta)\right]^{\delta_i} \left[f_Y(x_i;\theta) S_T(x_i;\theta)\right]^{1-\delta_i} \\ &= \prod_{i=1}^{n} \left[f_T(x_i;\theta) S_U(x_i;T_0) \left[S_T(x;\theta)\right]^{\beta}\right]^{\delta_i} \left[\left[S_T(x;\theta)\right]^{\beta} (S_T(x;\theta)/T_0 \right. \\ &\quad \left. + \beta S_U(x_i;T_0) f_T(x_i;\theta))\right]^{1-\delta_i}. \end{aligned} \tag{4.10}$$

A função de log-verossimilhança correspondente à equação (4.10) é dada por

$$\begin{aligned} l(\theta, \beta, T_0; \mathcal{D}) &= \sum_{i=1}^{n} \delta_i \log f_T(x_i;\theta) + \delta_i \log S_U(x_i;T_0) + \delta_i \beta \log S_T(x_i;\theta) + (1-\delta_i)\beta \\ &\quad \times \log S_T(x_i;\theta) + (1-\delta_i) \log\left(S_T(x_i;\theta)/T_0 + \beta S_U(x_i;T_0) f_T(x_i;\theta)\right) \\ &= \sum_{i=1}^{n} \delta_i \log f_T(z_i;\theta) + \delta_i \log S_U(x_i;T_0) + \beta \log S_T(x_i;\theta) + (1-\delta_i) \\ &\quad \times \log\left(S_T(x_i;\theta)/T_0 + \beta S_U(x_i;T_0) f_T(x_i;\theta)\right). \end{aligned} \tag{4.11}$$

Quando o parâmetro T_0 for conhecido a equação (4.11) se reduz a

$$\begin{aligned} l(\theta, \beta; \mathcal{D}) &= \sum_{i=1}^{n} \delta_i \log f_T(x_i;\theta) + \beta \log S_T(x_i;\theta) + (1-\delta_i) \log\left(S_T(x_i;\theta)/T_0\right. \\ &\quad \left. \times + \beta U(x_i;T_0) f_T(x_i;\theta)\right). \end{aligned} \tag{4.12}$$

Os resultados assintóticos do Capítulo 3 podem ser utilizados para a obtenção de intervalos de confiança e testes. As entradas da matriz de informação de Fisher sob o modelo U-KG podem ser encontradas pela expressão (3.20), assumindo $x \in (0, T_0)$. Na próxima subseção o modelo U-KG é utilizado sob um enfoque de dados de sobrevivência com longa duração.

4.3.1 Função de Verossimilhança do Modelo U-KG com Longa Duração

Uma característica relevante em alguns conjuntos de dados de sobrevivência é a presença de indivíduos não susceptíveis ao evento de interesse. Isto exige, além das técnicas usuais, a utilização de modelos de sobrevivência com longa duração. Estes modelos também conhecidos como modelos de sobrevivência com fração de cura (cure rate models), apresentam vantagem em relação aos modelos tradicionais por incorporarem a heterogeneidade de duas subpopulações. A população é dividida em duas categorias: susceptíveis e imunes ao evento de interesse. Em experimentos biomédicos, uma porcentagem dos indivíduos não irá experimentar a ocorrência de um evento de interesse, por exemplo, o surgimento ou a recorrência de uma doença. Em dados financeiros, uma parcela da população de clientes poderá não assumir a condição de inadimplente, etc. Nestes tipos de experimentos é considerada a existência de indíviduos curados ou imunes com probabilidade p_0, ou suscetíveis, ou não curados com probabilidade $1 - p_0$. Para incorporar o modelo U-KG neste contexto, utilizamos o mais popular modelo de sobrevivência com longa duração, proposto por Boag (1949) e Berkson & Gage (1952) cuja f.s. é igual a

$$S_p(x) = P(X > x) = p_0 + (1 - p_0)S_0(x), \tag{4.13}$$

em que $S_0(\cdot)$ é a f.s. para indíviduos não imunes, de tal forma que para $x \to \infty$, $S_0(x) \to 0$ e assim, $\lim\limits_{x\to\infty} S_p(z) = p_0$. A f.d.p. para o modelo (4.13) é dada por

$$f_p(x) = -S'_p(x) = (1 - p_0)f_0(x),$$

em que $f_0(\cdot)$ é a f.d.p. dos indivíduos em risco.

A partir dos dados observados sob censura informativa, $\mathcal{D} = (x_i, \delta_i)$ com $i = 1, \ldots, n$ a inferência para os parâmetros do modelo (4.13) é baseada na função de verossimilhança, seguindo a abordagem do Capítulo 3 e segundo Maller & Zhou (1996), dada por

$$L(\theta, p_0, \psi; \mathcal{D}) = \prod_{i=1}^{n} [f_p(x_i; \theta)S_Y(x_i; \psi)]^{\delta_i}[f_Y(x_i; \psi)S_p(x_i; \theta)]^{1-\delta_i}. \tag{4.14}$$

A função de log-verossimilhança $l(\theta, p_0, \psi) = \log L(\theta, p_0, \psi)$ correspondente a (4.14) sob o modelo U-KG, com $\psi = (\theta, \beta, T_0)$, $f_0 = f_T$ e $S_0 = S_T$, é igual a

$$\begin{aligned} l(\theta, \beta, p_0, T_0; \mathcal{D}) = &\sum_{i=1}^{n} \delta_i \left[\log p_0 + \log f_T(x_i; \theta) + \log S_U(x_i; T_0) + \beta \log S_T(x_i; \theta)\right] \\ &+ (1 - \delta_i) \left[(\beta - 1) \log S_T(x_i; \theta) + \log\left(S_T(x_i; \theta)/T_0 + \beta S_U(x_i; T_0)\right.\right. \\ &\left.\left. f_T(x_i; \theta)\right) + \log\left(p_0 + (1 - p_0)S_T(x_i; \theta)\right)\right]. \end{aligned} \tag{4.15}$$

Uma vantagem da nossa proposta é que podemos atribuir ao parâmetro T_0 o tempo de duração do experimento. Assim, o termo $\log S_U(x_i; T_0)$ de (4.15) pode ser suprimido se o tempo de duração do experimento for conhecido. Ainda quando $T_0 \to \infty$ temos o modelo KG.

As entradas da matriz de informação Fisher podem ser obtidas pela aplicação do teorema seguinte, formulado a partir do Lema 2 de Ghitany et al. (1994) e do Lema 2.1 de Zhou & Maller (1995).

Teorema 4.2 *Suponha que $T_1, T_2, \dots, T_n$ sejam os tempos de sobrevivência independentes com distribuição acumulada $(1-p_i)F_{T_i}(t_i)$, $p_i \in (0,1)$ e $Y_1, Y_2, \dots, Y_n$ tempos de censura independentes, $X_i = \min(T_i, Y_i)$ e T_i e Y_i sejam v.a.'s independentes, $i = 1, \dots, n$. Então, para qualquer função mensurável positiva, Q: $\mathbb{R} \to \mathbb{R}_+$,*

$$E\left[\delta_i Q(X_i)\right] = (1-p_i)E\left\{\int_{[0,Y_i]} Q(x)dF_{T_i}(x)\right\} \tag{4.16}$$

e

$$E\left[(1-\delta_i)Q(X_i)\right] = E\left\{\left[1-(1-p_i)F_{T_i}(Y_i)\right]Q(Y_i)\right\}. \tag{4.17}$$

Prova. Considerar o Lema 2 de Ghitany et al. (1994) e o Lema 2.1 de Zhou & Maller (1995) para obter (4.16) e (4.17).

4.4 Ilustrações com Dados Reais

Nesta seção analisamos os dados de câncer de cólon descritos em Lin et al. (1999) e os dados de câncer de pulmão descritos em Loprinzi et al. (1994). Determinamos as estimativas de máxima verossimilhança (EMVs) e intervalos de confiança para os parâmetros de interesse. Estimativas de Kaplan-Meier (EKMs) da função de sobrevivência também são calculadas. Estes conjuntos de dados estão disponíveis no pacote survival do R (R Core Team, 2014).

4.4.1 Inferência com Dados de Câncer de Cólon

Analisamos os dados descritos em Lin et al. (1999) sobre o tempo de recorrência T (em dias) de 315 pacientes com câncer de cólon ressecado tratados com terapia padrão, sendo 138 destes censurados. Este conjunto de dados também foi explorado por Lawless (2003). Entre as medidas resumo da amostra, temos: proporção de censura = 43,81%, o tempo médio de recorrência = 1281 dias, desvio padrão = 973,1 dias, tempo mínimo = 20 dias e tempo máximo = 3192 dias.

A EKM da função de sobrevivência $S_T(t)$, Figura 4.1, situa-se num valor acima de 0 quando $t \to \infty$, sugerindo a existência de pacientes curados. Isto significa que uma proporção dos indivíduos não experimentarão a recorrência do câncer.

Utilizamos o modelo longa duração (4.13) com distribuição do tempo de falha loglogística para o ajuste dos dados. Para construir os intervalos de confiança assintóticos com censura não informativa e com censura informativa U-KG, utilizamos matrizes de informação observada, apresentadas no Apêndice B. Para o modelo com censura informativa consideramos a reparametrização $\gamma = \log \beta$ e $p = \log\left(\frac{1-p_0}{p_0}\right)$ e a distribuição loglogística na forma log-locação-escala (Lawless, 2003) com f.d.p.

$$f(x; a, b) = \frac{\exp((\log x - a)/b)}{(xb)(1 + \exp((\log x - a)/b))^2}, \quad x \geq 0. \tag{4.18}$$

A função de log-verossimilhança, neste caso, é dada por

$$\begin{aligned} l(a, b, \gamma, p; \mathcal{D}) = \sum_{i=1}^{n} \delta_i & \left[\log \left(\frac{\left(1 - \frac{1}{(1+\exp(p))}\right) \exp((\log x_i - a)/b)}{x_i b (1 + \exp((\log x_i - a)/b))^2} \right) + \exp(\gamma) \log \right. \\ & \left. \left(\frac{1}{1 + \exp((\log x_i - a)/b)} \right) + \log(1 - x_i/T_0) \right] + (1 - \delta_i) \left[(\exp(\gamma) \right. \\ & - 1) \log \left(\frac{1}{1 + \exp((\log x_i - a)/b)} \right) + \log \left(\frac{1}{(1 + \exp((\log x_i - a)/b))} \right. \\ & \left. \times \frac{1}{T_0} + \frac{\exp(\gamma)\,(1 - x_i/T_0) \exp((\log x_i - a)/b)}{x_i b\,(1 + \exp((\log x_i - a)/b))^2} \right) + \log \left(\frac{1}{1 + \exp(p)} \right. \\ & \left. \left. + \frac{1 - \frac{1}{1+\exp(p)}}{1 + \exp((\log x_i - a)/b)} \right) \right] \end{aligned} \tag{4.19}$$

As EMVs dos parâmetros a, b, γ e p para alguns valores de T_0, de acordo com equação (4.19), estão apresentadas na Tabela 4.1. Os valores calculados do critério de informação de Akaike (AIC), (Akaike, 1974) também estão apresentados para escolha do melhor ajuste.

TABELA 4.1: Inferência para o modelo Llog e censura U-KG com diferentes valores de T_0.

T_0	a	b	γ	p	AIC
3192,1	6,0391	0,6314	-11,9999	0,4399	5299,1
4000	6,0391	0,6314	-11,9999	0,4399	5342,2
8000	6,0941	0,6178	-3,3731	0,4462	5500,3
12000	6,3039	0,5950	-1,8174	0,4999	5553,5
∞	6,6572	0,6010	-0,8944	0,6972	5600,3

Entre os valores de T_0 considerados, o critério AIC indica que $T_0 = 3192.1$ produz um melhor ajuste. As EMVs e EKMs para a função de sobrevivência $S_p(t)$ estão apresentadas na Figura 4.1 (a) $T_0 = \infty$ e Figura 4.1 (b) $T_0 = 3192.1$, respectivamente. Estas figuras sugerem que, ao contrário do modelo U-KG, o modelo KG não se ajusta bem ao conjunto de dados.

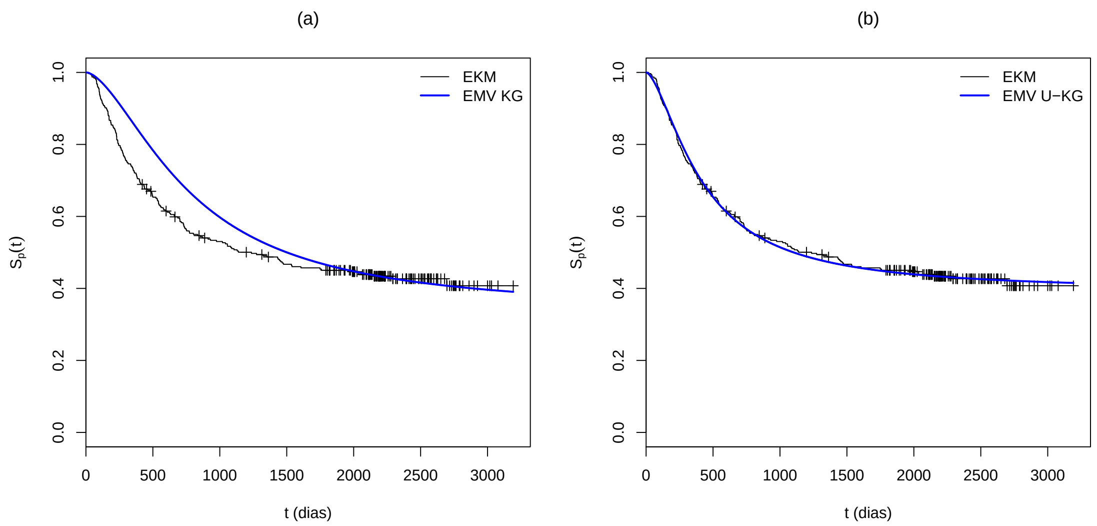

FIGURA 4.1: Estimativas de Kaplan-Meier (EKM) e estimativas de máxima verossimilhança (EMV) da função de sobrevivência $S_p(z)$, dados de câncer de cólon. (a) $T_0 = \infty$ (modelo KG) e (b) $T_0 = 3192.1$ U-KG. Os tempos de censura são representados por $+$.

EMVs, erros padrão, intervalos de confiança assintóticos e amplitude destes intervalos, para os parâmetros dos modelos U-KG com censura informativa e Loglogístico (Llog) com censura não informativa, estão disponíveis nas Tabelas 4.2 e 4.3, respectivamente.

TABELA 4.2: Inferência para o modelo Llog e censura U-KG com $T_0 = 3192.1$.

Parâmetro	EMV	Erro padrão	Intervalo de confiança de 95%	Amplitude do intervalo
a	6,0391	0,0872	(5,8682; 6,2099)	0,3417
b	0,6314	0,0453	(0,5426; 0,7203)	0,1776
β	0,0000	0,0001	(-0,0002; 0,0002)	0,0004
p_0	0,3917	0,0301	(0,3327; 0,4508)	0,1181

TABELA 4.3: Inferência para o modelo Llog e censura não informativa.

Parâmetro	EMV	Erro padrão	Intervalo de confiança de 95%	Amplitude do intervalo
a	6,0391	0,0948	(5,8532; 6,2249)	0,3718
b	0,6314	0,0499	(0,5335; 0,7293)	0,1957
p_0	0,3918	0,0324	(0,3282; 0,4554)	0,1272

A escolha de $T_0 = 3219.1$, foi conduzida pelo AIC, procurando-se a menor cota superior do máximo valor amostral da v.a. X. De acordo com a Tabela 4.1 e a Figura 4.1, o modelo com censura U-KG apresenta melhor ajuste do que o modelo com censura KG. Segundo as Tabelas 4.2 e 4.3 verificamos que as EMVs de a, b e da fração de cura (não sofrer a recorrência do câncer de cólon) p_0 calculadas com o uso da função de log-verossimilhança com censura informativa U-KG (4.19) são aproximadamente iguais as EMVs calculadas com o uso da função de log-verossimilhança com censura não informativa. Entretanto, o modelo com censura informativa U-KG apresenta menores erros-padrão, revelando o impacto deste esquema de censura.

4.4.2 Inferência sob Censura não Informativa com Dados de Câncer de Pulmão

Analisamos os dados descritos em Loprinzi et al. (1994) sobre o tempo de sobrevivência T (em dias) de 228 pacientes com câncer de pulmão em estágio avançado. Dos 228 pacientes estudados, 63 foram censurados durante o acompanhamento. Entre as medidas resumo da amostra temos: proporção de censura=27,63%, tempo médio de sobrevivência=305,32 dias, desvio padrão=210 dias, tempo mínimo=5 dias e tempo máximo=1022 dias.

A Figura 4.2 apresenta a curva TTT adapatada para dados censurados (vide apêndice A) para os dados de câncer de pulmão. Note que a forma da função de risco é monótona crescente. Sendo assim, três possíveis modelos para o ajuste dos dados são Weibull, Loglogístico (Llog) e o Uniforme-Loglogístico (ULlog) (2.1) com T_0 desconhecido.

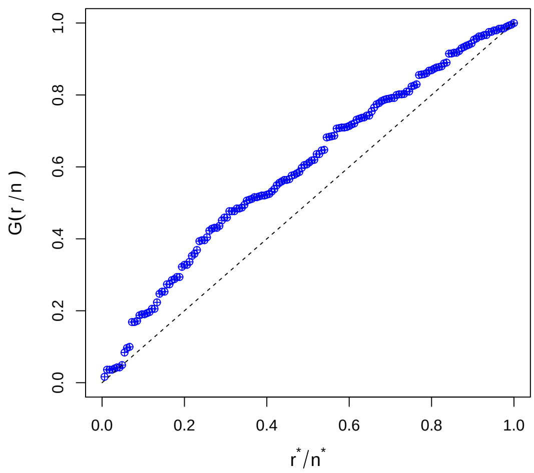

FIGURA 4.2: curva TTT para os dados de câncer de pulmão.

A Tabela 4.4 apresenta as EMVs dos parâmetros dos modelos ULlog, Weibull e Llog sob censura não informativa, juntamente com o valor obtido pelo critério de informação de Akaike (AIC).

TABELA 4.4: Inferência para os modelos ULlog, Weibull e Llog.

Modelo	Parâmetro	EMV	AIC
	a	466,4213	
ULlog	b	1,8446	2313,7
	T_0	1248,6140	
	α	417,7587	
Weibull	β	1,3168	2311,7
	α	302,1671	
Llog	γ	1,7258	2325,9

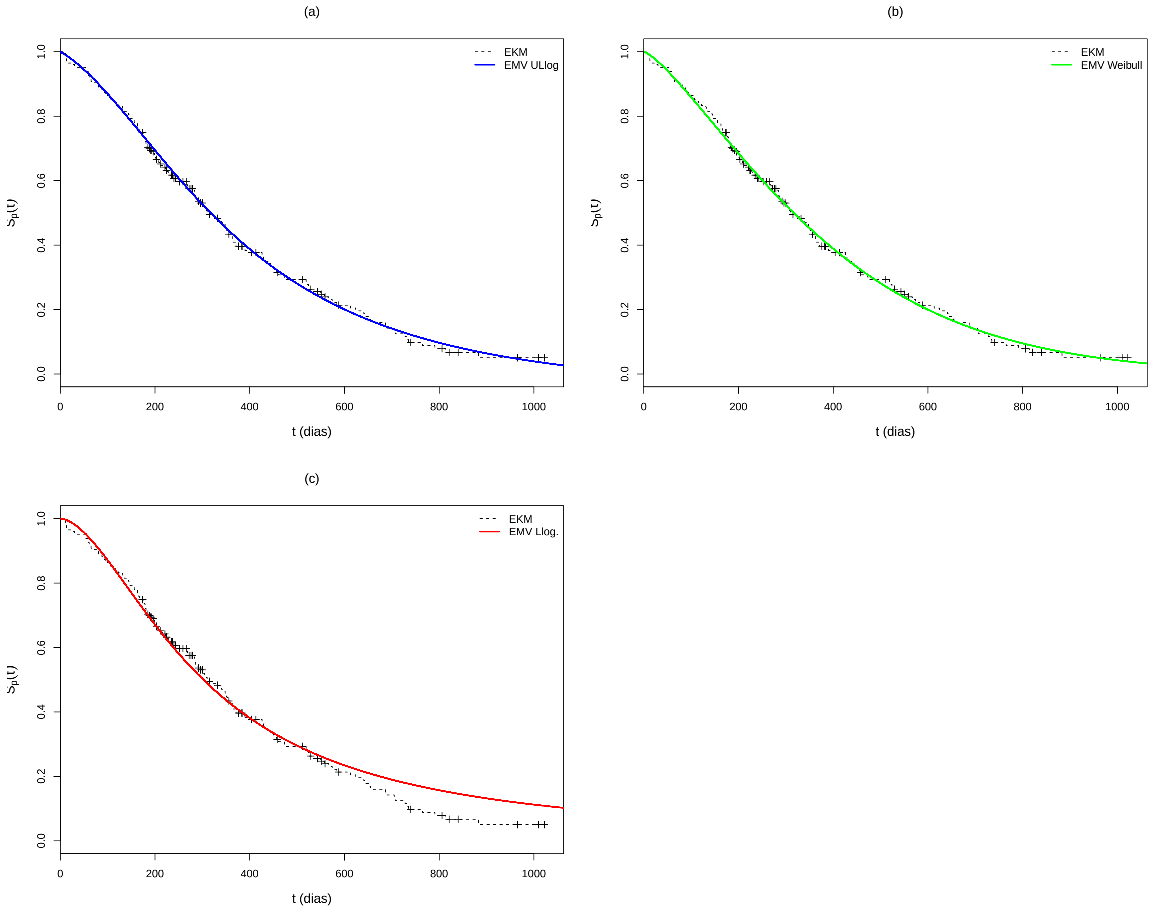

FIGURA 4.3: Estimativas de máxima verossimilhança (EMV) e estimativas de Kaplan-Meier (EKM) da função de sobrevivência para os modelo ULlog (a), Weibull (b) e Llog (c) para dados de câncer de pulmão.

De acordo com as Figuras 4.3 (a),(b) e (c) os modelos de Weibull e ULlog ajustam-se melhor aos dados. O critério de AIC indica que o modelo de Weibull apresenta um ajuste ligeiramente melhor que o modelo ULlog. Entretanto, esta aplicação com dados reais confirma que as distribuições da classe uniformizada podem ser utilizadas para modelar o tempo de falha. As EMVs, os erros padrão, os intervalos de confiança assintóticos e a amplitude destes intervalos, para o modelo ULlog, estão disponíveis na Tabela 4.5.

TABELA 4.5: Inferência com censura não informativa com distribuição de sobrevivência uniforme-loglogística.

Parâmetro	EMV	Erro padrão	Intervalo de confiança de 95%	Amplitude do intervalo
a	466,4213	69,2117	(330,7689; 602,0737)	271,3048
b	1,8446	0,2541	(1,3466; 2,3426)	0,9960
T_0	1248,6140	187,5550	(881,0126; 1616,2146)	735,2020

As entradas da matriz de informação observada, utilizadas na construção dos intervalos de confiança assintóticos, são obtidas no Apêndice B.

Neste capítulo, apresentamos uma extensão do modelo de Koziol-Green (KG) de censura aleatória por meio de distribuições uniformizadas. O modelo de longa duração foi utilizado para representar o tempo de falha e o U-KG para o tempo de censura. Desenvolvemos, ainda, duas aplicações com dados reais: uma utilizando o modelo U-KG com distribuição de tempo de falha loglogística, subseção 4.4.1 e outra utililizando a distribuição uniforme-loglogística no tempo de falha e censura não informativa, subseção 4.4.2.

Capítulo 5

Considerações Finais e Propostas de Trabalhos Futuros

5.1 Considerações Finais

Neste trabalho propusemos uma nova distribuição de probabilidade, híbrida uniforme-loglogística, para modelar os tempos de censura e de sobrevivência. As formas apresentadas pela função de risco crescente, unimodal e forma de banheira tornam o modelo uniforme-loglogístico competitivo em análise de sobrevivência. Como principal contribuição, destacamos a extensão do modelo Koziol-Green (KG) de censura informativa por meio de distribuições uniformizadas. Observamos que o parâmetro T_0, conhecido ou desconhecido, pode ser considerado como o tempo de duração do experimento.

É importante enfatizar a aplicação da metodologia desenvolvida nos Capítulos 2, 3 e 4 aos dados de câncer de cólon com sobreviventes de longa duração referidos no Capítulo 4. O modelo Llog com censura U-KG apresentou melhor ajuste comparado ao modelo Llog com censura KG e ainda menores intervalos de confiança assintóticos para os parâmetros comparado ao modelo Llog com censura não informativa. Quando o valor de T_0 não estiver especificado, o AIC indica que a melhor escolha de T_0 corresponde ao menor valor maior do que o máximo valor amostral da v.a. X.

A metodologia foi ainda aplicada para analisar dados de câncer de pulmão no Capítulo 4, sob censura não informativa. O modelo ULlog apresentou um ajuste adequado aos dados. Os intervalos de confiança assintóticos foram obtidos utilizando a matriz de informação observada.

5.2 Propostas de Trabalhos Futuros

Como propostas de trabalhos futuros destacamos os temas seguintes.

- Realizar um estudo de simulação para avaliar o impacto do modelo KG uniformizado com distribuição de sobrevivência loglogística.
- Incluir de covariáveis na metodologia desenvolvida.
- Realizar uma inferência bayesiana com censura KG uniformizada e distribuição de sobrevivência loglogística.
- Utilizar o modelo KG uniformizado associando-o a outras distribuições de probabilidade.
- Realizar um estudo com censura informativa uniforme-loglogística, utilizando a probabilidade de censura para estabelecer uma relação funcional entre os parâmetros.

Apêndice A

Distribuição do Tempo de Falha

Neste apêndice consideramos as funções densidade, de sobrevivência e de risco de uma variável aleatória (v.a.) contínua de tempo de falha T e as relações entre estas funções.

Seja T uma v.a. representando os tempos de falha de indíviduos numa população definida sobre o intervalo $[0, \infty)$ e $f_T(t)$ sua função densidade de probabilidade (f.d.p.). A função de distribuição acumulada (f.d.a.) é definida como:

$$F_T(t) = Pr(T \leq t) = \int_0^t f_T(x)\, dx.$$

A probabilidade de um indivíduo sobreviver até o tempo t é dada pela função de sobrevivência

$$S_T(t) = Pr(T > t) = \int_t^\infty f_T(x)\, dx. \tag{A.1}$$

Em alguns contextos envolvendo sistemas ou tempos de vida de itens industrializados, $S_T(t)$ é referida como função de confiabilidade. Notemos que $S_T(t)$ é função contínua monótona decrescente com $S_T(0) = 1$ e $S_T(\infty) = 0$. Um conceito muito importante para distribuição dos tempos de falha é a função de risco $\lambda_T(t)$, definida como

$$\lambda_T(t) = \lim_{\Delta t \to 0} \frac{Pr(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t} = \frac{f_T(t)}{S_T(t)}. \tag{A.2}$$

A função de risco especifica a taxa instantânea de morte ou falha no tempo t, dado que o indivíduo sobreviveu até o tempo t; $\lambda_T(t)\Delta t$ é aproximadamente a probabilidade de falha ou morte em $[t, t+\Delta t)$, dada a sobrevivência até t. A função de risco é algumas vezes dada em outros nomes, entre eles a taxa de risco e força de mortalidade.

Uma forma empírica de determinar o comportamento da função de risco é por meio da construção do gráfico do tempo total em teste (curva TTT), proposto por Aarset (1987). A curva TTT, para dados não censurados, é obtida construindo um gráfico de

$$G\left(\frac{r}{n}\right) = \frac{\sum_{i=1}^{r} T_{(i)} + (n-r)T_{(r)}}{\sum_{i=1}^{r} T_{(i)}} \quad versus \quad \frac{r}{n}$$

em que $r = 1, \ldots, n$ e $T_{(i)}, i = 1, \ldots, n$ são as estatísticas de ordem da amostra. Para dados censurados consideramos a versão apresentada em Rinne (2009), em que $G(r/n) = \sum_{i=1}^{r}(n-i+1)(T_{(i)} - T_{(i-1)})$ e define-se r^* como indicador de ordem das observações não censuradas, $r^* = 1, 2, \ldots, n^*$. Selecionando os n^* valores de $G\left(r/n\right)$ que correspondem as observações não censuradas, que são denotadas por $G\left(r^*/n^*\right)$, o gráfico TTT corresponde a relação gráfica de r^*/n^* *versus* TTT_{r^*} em que $TTT_{r^*} = \dfrac{G\left(r^*/n^*\right)}{G\left(n^*/n^*\right)}$.

A distribuição dos tempos de falha é usualmente descrita ou caracterizada pela funções: $f_T(t)$, $S_T(t)$ e $\lambda_T(t)$. Estas funções são matematicamente equivalentes – se uma delas é dada, as outras podem ser derivadas. E fácil derivar expressões para $S_T(t)$ e $f_T(t)$ em termos de $\lambda_T(t)$, já que $f_T(t) = -S'_T(t)$ podemos reescrever (A.2) como

$$\lambda_T(t) = -\frac{d}{dt}\log S_T(t).$$

Assim,

$$\log S_T(t)|_0^t = -\int_0^t \lambda_T(x)\,dx,$$

e já que $S(0) = 1$, encontramos que

$$S_T(t) = \exp\left(-\int_0^t \lambda(x)\,dx\right). \tag{A.3}$$

É também útil definir a função de risco acumulada

$$\Lambda_T(t) = \int_0^t \lambda_T(x)\,dx,$$

que por (A.3) é relacionada com a função de sobrevivência por $S_T(t) = \exp[-\Lambda_T(t)]$. Se $S_T(\infty) = 0$, então $\Lambda_T(\infty) = \infty$. Finalmente por (A.2) e (A.3) segue imediatamente que

$$f_T(t) = \lambda_T(t) \exp\left(-\int_0^t \lambda_T(x)\, dx\right). \qquad \text{(A.4)}$$

Na prática, as três funções podem ser usadas para ilustrar diferentes aspectos dos dados. Mais informações acerca destas funções estão disponíveis em Kalbfleisch & Prentice (2002), Lawless (2003), Lee & Wang (2003) e Colosimo & Giolo (2006).

Apêndice B

Entradas da Matriz de Informação Observada

Neste apêndice apresentamos as entradas das matrizes de informação observada para os modelos Loglogístico com censura informativa U-KG (4.19) e Uniforme-Loglogístico (2.1) com censura não informativa utilizados na inferência com dados reais desenvolvida no Capítulo 4.

B.1 Modelo Loglogístico com Censura Informativa U-KG

$$J_{a,a} = \sum_{i=1}^{n} -(1-\delta_i)\left(\frac{\frac{\left(1-\frac{1}{1+e^p}\right)e^{\frac{\log z_i - a}{b}}}{b^2\left(1+e^{\frac{\log z_i - a}{b}}\right)^2} - \frac{2\left(1-\frac{1}{1+e^p}\right)\left(e^{\frac{\log z_i - a}{b}}\right)^2}{b^2\left(1+e^{\frac{\log z_i - a}{b}}\right)^3}}{\frac{1}{1+e^p} + \frac{1-\frac{1}{1+e^p}}{1+e^{\frac{\log z_i - a}{b}}}} + \frac{\left(1-\frac{1}{1+e^p}\right)^2\left(e^{\frac{\log z_i - a}{b}}\right)^2}{b^2\left(1+e^{\frac{\log z_i - a}{b}}\right)^4\left(\frac{1}{1+e^p} + \frac{1-\frac{1}{1+e^p}}{1+e^{\frac{\log z_i - a}{b}}}\right)^2} \right.$$

$$\left. -(e^\gamma - 1)\left(\left(-\frac{e^{\frac{\log z_i - a}{b}}}{b^2\left(1+e^{\frac{\log z_i - a}{b}}\right)^2} + \frac{2\left(e^{\frac{\log z_i - a}{b}}\right)^2}{b^2\left(1+e^{\frac{\log z_i - a}{b}}\right)^3}\right)\left(1+e^{\frac{\log z_i - a}{b}}\right) - \frac{\left(e^{\frac{\log z_i - a}{b}}\right)^2}{b^2\left(1+e^{\frac{\log z_i - a}{b}}\right)^2}\right)\right.$$

$$-\frac{1}{\frac{1}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)T_0}+\frac{\left(1-\frac{z_i}{T_0}\right)e^{\gamma}e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}{z_i b\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2}}\left(\frac{-\frac{e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}{b^2\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2}+\frac{2\left(e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2}{b^2\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^3}}{T_0}\right.$$

$$\left.+\frac{1}{z_i b}\left(\left(1-\frac{z_i}{T_0}\right)e^{\gamma}\left(-\frac{4\left(e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2}{b^2\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^3}+\left(-\frac{2e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}{b^2\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^3}+\frac{6\left(e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2}{b^2\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^4}\right)e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right.\right.\right.$$

$$\left.\left.\left.+\frac{e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}{b^2\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2}\right)\right)\right)+\frac{\left(\frac{\left(1-\frac{z_i}{T_0}\right)e^{\gamma}\left(\frac{e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}{b\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2}-\frac{2\left(e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2}{b\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^3}\right)}{z_i b}-\frac{e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}{b\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2 T_0}\right)^2}{\left(\frac{1}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)T_0}+\frac{\left(1-\frac{z_i}{T_0}\right)e^{\gamma}e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}{z_i b\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2}\right)^2}\right)$$

$$\delta_i\left(\frac{1}{e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}\left(\left(\left(-\frac{4\left(e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2}{b^2\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^3}+\left(-\frac{2e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}{b^2\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^3}+\frac{6\left(e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2}{b^2\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^4}\right)e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right.\right.\right.\right.$$

$$\left.\left.\left.+\frac{e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}{b^2\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2}\right)\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2\right)-\frac{\left(\frac{e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}{b\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2}-\frac{2\left(e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2}{b\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^3}\right)^2\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^4}{\left(e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2}$$

$$\left.+e^{\gamma}\left(\left(-\frac{e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}{b^2\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2}+\frac{2\left(e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2}{b^2\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^3}\right)\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)-\frac{\left(e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2}{b^2\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2}\right)\right) \qquad \text{(B.1)}$$

$$J_{a,b}=\sum_{i=1}^{n}-(1-\delta_i)\left(\frac{\frac{\left(1-\frac{1}{1+e^{p}}\right)\left(\frac{e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}{b^2}+\frac{e^{\frac{\log z_i-a}{b}}(\log z_i-a)}{b^3}\right)}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2}-\frac{2\left(1-\frac{1}{1+e^{p}}\right)\left(e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2(\log z_i-a)}{b^3\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^3}}{\frac{1}{1+e^{p}}+\frac{1-\frac{1}{1+e^{p}}}{1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}}\right.$$

$$+\frac{\left(1-\frac{1}{1+e^{p}}\right)^{2}\left(e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^{2}(\log z_i-a)}{b^{3}\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^{4}\left(\frac{1}{1+e^{p}}+\frac{1-\frac{1}{1+e^{p}}}{1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}\right)^{2}}+\frac{1}{\frac{1}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)T_0}+\frac{\left(1-\frac{z_i}{T_0}\right)e^{\gamma}e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}{z_i b\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^{2}}}$$

$$\times\Bigg(\left(1-\frac{z_i}{T_0}\right)e^{\gamma}\Bigg(-\frac{\left(\frac{e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}{b\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^{2}}-\frac{2\left(e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^{2}}{b\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^{3}}\right)}{z_i b^{2}}-\frac{1}{z_i b}\Bigg(-\frac{4\left(e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^{2}(\log z_i-a)}{b^{3}\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^{3}}$$

$$+\left(\frac{\frac{-2e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}{b^{2}}-\frac{2e^{\frac{\log z_i-a}{b}}(\log z_i-a)}{b^{3}}}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^{3}}+\frac{6\left(e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^{2}(\log z_i-a)}{\left(e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^{4}b^{3}}\right)e^{\frac{\log z_i-a}{b}}$$

$$+\frac{\frac{e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}{b^{2}}+\frac{e^{\frac{\log z_i-a}{b}}(\log z_i-a)}{b^{3}}}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^{2}}\Bigg)\Bigg)-\frac{\frac{\frac{-e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}{b^{2}}-\frac{e^{\frac{\log z_i-a}{b}}(\log z_i-a)}{b^{3}}}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^{2}}+\frac{2\left(e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^{2}(\log z_i-a)}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^{3}b^{3}}}{T_0}\Bigg)$$

$$-\frac{1}{\left(\frac{1}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)T_0}+\frac{\left(1-\frac{z_i}{T_0}\right)e^{\gamma}e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}{z_i b\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^{2}}\right)^{2}}\Bigg(\Bigg(\frac{\left(1-\frac{z_i}{T_0}\right)e^{\gamma}\left(\frac{e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}{b\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^{2}}-\frac{2\left(e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^{2}}{b\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^{3}}\right)}{z_i b}$$

$$-\frac{e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}{b\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^{2}T_0}\Bigg)\Bigg(\left(1-\frac{z_i}{T_0}\right)e^{\gamma}\Bigg(-\frac{e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}{z_i b^{2}\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^{2}}-\frac{\frac{e^{\frac{\log z_i-a}{b}}(\log z_i-a)}{b^{2}\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^{2}}-\frac{2\left(e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^{2}(\log z_i-a)}{b^{2}\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^{3}}}{z_i b}\Bigg)$$

$$+\frac{e^{\frac{\log z_i-a}{b}}(\log z_i-a)}{b^{2}\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^{2}T_0}\Bigg)\Bigg)-(e^{\gamma}-1)\Bigg(\Bigg(\frac{-\frac{e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}{b^{2}}-\frac{e^{\frac{\log z_i-a}{b}}(\log z_i-a)}{b^{3}}}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^{2}}+\frac{2\left(e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^{2}(\log z_i-a)}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^{3}b^{3}}\Bigg)$$

$$\times\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)-\frac{\left(e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^{2}(\log z_i-a)}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^{2}b^{3}}\Bigg)\Bigg)-\delta_i\Bigg(\frac{1}{e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}\Bigg(\Bigg(\Bigg(-\frac{\frac{e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}{b\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^{2}}-\frac{2\left(e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^{2}}{b\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^{3}}}{z_i b^{2}}$$

$$-\frac{1}{z_i b}\Bigg(-\frac{4\left(e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^{2}(\log z_i-a)}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^{3}b^{3}}+\left(\frac{-\frac{2e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}{b^{2}}-\frac{2e^{\frac{\log z_i-a}{b}}(\log z_i-a)}{b^{3}}}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^{3}}+\frac{6\left(e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^{2}(\log z_i-a)}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^{4}b^{3}}\right)e^{\frac{\log z_i-a}{b}}$$

$$+\frac{\frac{e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}{b^2}+\frac{e^{\frac{\log z_i-a}{b}}(\log z_i-a)}{b^3}}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2}\Bigg)\Bigg)\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2 z_i b\Bigg)-\frac{1}{\left(e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2}\Bigg(\Bigg(\Bigg(\frac{e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2 b}$$

$$-\frac{2\left(e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^3 b}\Bigg)z_i b\left(-\frac{e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}{z_i\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2 b^2}-\frac{\frac{e^{\frac{\log z_i-a}{b}}(\log z_i-a)}{b^2\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2}-\frac{2\left(e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2(\log z_i-a)}{b^2\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^3}}{z_i b}\right)$$

$$\times\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^4\Bigg)-e^{\gamma}\Bigg(\Bigg(\left(\frac{-\frac{e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}{b^2}-\frac{e^{\frac{\log z_i-a}{b}}(\log z_i-a)}{b^3}}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2}+\frac{2\left(e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2(\log z_i-a)}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^3 b^3}\right)\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)$$

$$-\frac{\left(e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2(\log z_i-a)}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2 b^3}\Bigg)\Bigg), \qquad \text{(B.2)}$$

$$J_{a,\gamma}=\sum_{i=1}^{n}-(1-\delta_i)\left(\frac{\left(1-\frac{z_i}{T_0}\right)e^{\gamma}\left(\frac{e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}{b\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2}-\frac{2\left(e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2}{b\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^3}\right)}{z_i b\left(\frac{1}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)T_0}+\frac{\left(1-\frac{z_i}{T_0}\right)e^{\gamma}e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}{z_i b\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2}\right)}\right.$$

$$-\frac{\left(\frac{\left(1-\frac{z_i}{T_0}\right)e^{\gamma}\left(\frac{e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}{b\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2}-\frac{2\left(e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2}{b\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^3}\right)}{z_i b}-\frac{e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}{b\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2 T_0}\right)\left(1-\frac{z_i}{T_0}\right)e^{\gamma}e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}{z_i b\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2\left(\frac{1}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)T_0}+\frac{\left(1-\frac{z_i}{T_0}\right)e^{\gamma}e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}{z_i b\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2}\right)^2}$$

$$\left.-\frac{e^{\gamma}e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}{b\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)}\right)+\frac{\delta_i e^{\gamma}e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}{b\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)}, \qquad \text{(B.3)}$$

$$J_{a,p}=\sum_{i=1}^{n}(1-\delta_i)\left(\frac{e^{p}e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}{(1+e^{p})^2 b\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2\left(\frac{1}{1+e^{p}}+\frac{1-\frac{1}{1+e^{p}}}{1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}\right)}\right.$$

$$-\frac{\left(1-\frac{1}{1+e^{p}}\right)e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\left(\frac{e^{p}}{(1+e^{p})^2\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)}-\frac{e^{p}}{(1+e^{p})^2}\right)}{b\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2\left(\frac{1}{1+e^{p}}+\frac{1-\frac{1}{1+e^{p}}}{1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}\right)^2}\Bigg)\Bigg), \tag{B.4}$$

$$J_{b,b}=\sum_{i=1}^{n}\delta_i\Bigg(\frac{1}{e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}\Bigg(\Bigg(\Bigg(\frac{2e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}{z_i b^3\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2}+\frac{2\left(\frac{e^{\frac{\log z_i-a}{b}}(\log z_i-a)}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2 b^2}-\frac{2\left(e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2(\log z_i-a)}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^3 b^2}\right)}{z_i b^2}+\frac{1}{z_i b}$$

$$\times\Bigg(-\frac{4\left(e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2(\log z_i-a)^2}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^3 b^4}+\left(\frac{-\frac{4e^{\frac{\log z_i-a}{b}}(\log z_i-a)}{b^3}-\frac{2e^{\frac{\log z_i-a}{b}}(\log z_i-a)^2}{b^4}}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^3}+\frac{6\left(e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2(\log z_i-a)^2}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^4 b^4}\right)e^{\frac{\log z_i-a}{b}}$$

$$+\frac{\frac{2e^{\frac{\log z_i-a}{b}}(\log z_i-a)}{b^3}+\frac{e^{\frac{\log z_i-a}{b}}(\log z_i-a)^2}{b^4}}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2}\Bigg)\Bigg)\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2 z_i b\Bigg)$$

$$-\frac{\left(-\frac{e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}{z_i b^2\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2}-\frac{\frac{e^{\frac{\log z_i-a}{b}}(\log z_i-a)}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2 b^2}-\frac{2\left(e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2(\log z_i-a)}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^3 b^2}}{z_i b}\right)^2 z_i^2 b^2\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^4}{\left(e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2}$$

$$+e^{\gamma}\Bigg(\Bigg(\frac{-\frac{2e^{\frac{\log z_i-a}{b}}(\log z_i-a)}{b^3}-\frac{e^{\frac{\log z_i-a}{b}}(\log z_i-a)^2}{b^4}}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2}+\frac{2\left(e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2(\log z_i-a)^2}{b^4\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^3}\Bigg)\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)$$

$$-\frac{\left(e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2(\log z_i-a)^2}{b^4\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2}\Bigg)\Bigg)+(1-\delta_i)\Bigg(\frac{1}{\frac{1}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)T_0}+\frac{\left(1-\frac{z_i}{T_0}\right)e^{\gamma}e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}{z_i b\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2}}$$

$$\Bigg(\left(1-\frac{z_i}{T_0}\right)e^{\gamma}\Bigg(\frac{2e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}{z_i b^3\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2}+\frac{2\left(\frac{e^{\frac{\log z_i-a}{b}}(\log z_i-a)}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2 b^2}-\frac{2\left(e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2(\log z_i-a)}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^3 b^2}\right)}{z_i b^2}+\frac{1}{z_i b}$$

$$\times\Bigg(-\frac{4\left(e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2(\log z_i-a)^2}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^3 b^4}+\Bigg(\frac{-\frac{4e^{\frac{\log z_i-a}{b}}(\log z_i-a)}{b^3}-\frac{2e^{\frac{\log z_i-a}{b}}(\log z_i-a)^2}{b^4}}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^3}+\frac{6\left(e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2(\log z_i-a)^2}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^4 b^4}\Bigg)$$

$$
\times e^{\frac{\log z_i-a}{b}}+\frac{\frac{2e^{\frac{\log z_i-a}{b}}(\log z_i-a)}{b^3}+\frac{e^{\frac{\log z_i-a}{b}}(\log z_i-a)^2}{b^4}}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2}\Bigg)\Bigg)
$$

$$
+\frac{\frac{-\frac{2e^{\frac{\log z_i-a}{b}}(\log z_i-a)}{b^3}-\frac{e^{\frac{\log z_i-a}{b}}(\log z_i-a)^2}{b^4}}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2}+\frac{2\left(e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2(\log z_i-a)^2}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^3 b^4}}{T_0}\Bigg)
$$

$$
-\frac{1}{\left(\frac{1}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)T_0}+\frac{\left(1-\frac{z_i}{T_0}\right)e^{\gamma}e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}{z_i b\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2}\right)^2}\Bigg(\left(1-\frac{z_i}{T_0}\right)e^{\gamma}\Bigg(-\frac{e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}{z_i b^2\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2}
$$

$$
-\frac{\frac{e^{\frac{\log z_i-a}{b}}(\log z_i-a)}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2 b^2}-\frac{2\left(e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2(\log z_i-a)}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^3 b^2}}{z_i b}\Bigg)+\frac{e^{\frac{\log z_i-a}{b}}(\log z_i-a)}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2 b^2 T_0}\Bigg)^2+(e^{\gamma}-1)
$$

$$
\times\Bigg(\Bigg(\frac{-\frac{2e^{\frac{\log z_i-a}{b}}(\log z_i-a)}{b^3}-\frac{e^{\frac{\log z_i-a}{b}}(\log z_i-a)^2}{b^4}}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2}+\frac{2\left(e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2(\log z_i-a)^2}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^3 b^4}\Bigg)\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)
$$

$$
-\frac{\left(e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2(\log z_i-a)^2}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2 b^4}\Bigg)
$$

$$
-\frac{\frac{\left(1-\frac{1}{1+e^{p}}\right)\left(\frac{2e^{\frac{\log z_i-a}{b}}(\log z_i-a)}{b^3}+\frac{e^{\frac{\log z_i-a}{b}}(\log z_i-a)^2}{b^4}\right)}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2}-\frac{2\left(1-\frac{1}{1+e^{p}}\right)\left(e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2(\log z_i-a)^2}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^3 b^4}}{\frac{1}{1+e^{p}}+\frac{1-\frac{1}{1+e^{p}}}{1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}}
$$

$$
-\frac{\left(1-\frac{1}{1+e^{p}}\right)^2\left(e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2(\log z_i-a)^2}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^4 b^4\left(\frac{1}{1+e^{p}}+\frac{1-\frac{1}{1+e^{p}}}{1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}\right)^2}\Bigg), \tag{B.5}
$$

$$
\begin{aligned}
J_{b,\gamma} = \sum_{i=1}^{n} (1-\delta_i) \Bigg(& \frac{\left(1-\frac{z_i}{T_0}\right)e^{\gamma}\left(-\frac{e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}{z_i b^2\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2}-\frac{\frac{e^{\frac{\log z_i-a}{b}}(\log z_i-a)}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2 b^2}-\frac{2\left(e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2(\log z_i-a)}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^3 b^2}}{z_i b}\right)}{\frac{1}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)T_0}+\frac{\left(1-\frac{z_i}{T_0}\right)e^{\gamma}e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}{z_i b\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2}} - \Bigg(\Bigg(\Bigg(1-\frac{z_i}{T_0}\Bigg)e^{\gamma} \\
& \times\left(-\frac{e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}{z_i b^2\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2}-\frac{\frac{e^{\frac{\log z_i-a}{b}}(\log z_i-a)}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2 b^2}-\frac{2\left(e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2(\log z_i-a)}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^3 b^2}}{z_i b}\right)+\frac{e^{\frac{\log z_i-a}{b}}(\log z_i-a)}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2 b^2 T_0}\Bigg)\Bigg(1 \\
& -\frac{z_i}{T_0}\Bigg)e^{\gamma}e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\Bigg) \Bigg/ \left(z_i b\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2\left(\frac{1}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)T_0}+\frac{\left(1-\frac{z_i}{T_0}\right)e^{\gamma}e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}{z_i b\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2}\right)^2\right) \\
& \frac{e^{\gamma}e^{\frac{\log z_i-a}{b}}(\log z_i-a)}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)b^2}\Bigg)+\frac{\delta_i e^{\gamma}e^{\frac{\log z_i-a}{b}}(\log z_i-a)}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)b^2},
\end{aligned}
\tag{B.6}
$$

$$
\begin{aligned}
J_{b,p} = \sum_{i=1}^{n} (1-\delta_i) \Bigg(& \frac{e^{p}e^{\frac{\log z_i-a}{b}}(\log z_i-a)}{(1+e^{p})^2 b^2\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2\left(\frac{1}{1+e^{p}}+\frac{1-\frac{1}{1+e^{p}}}{1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}\right)} \\
& -\frac{\left(1-\frac{1}{1+e^{p}}\right)e^{\frac{\log z_i-a}{b}}(\log z_i-a)\left(\frac{e^{p}}{(1+e^{p})^2\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)}-\frac{e^{p}}{(1+e^{p})^2}\right)}{b^2\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2\left(\frac{1}{1+e^{p}}+\frac{1-\frac{1}{1+e^{p}}}{1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}\right)^2},
\end{aligned}
\tag{B.7}
$$

$$
\begin{aligned}
J_{\gamma,\gamma} = \sum_{i=1}^{n} & \delta e^{\gamma}\log\left(\frac{1}{1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}\right)+(1-\delta_i)\left(e^{\gamma}\log\left(\frac{1}{1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}\right)\right. \\
& +\frac{\left(1-\frac{z_i}{T_0}\right)e^{\gamma}e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}{z_i b\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2\left(\frac{1}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)T_0}+\frac{\left(1-\frac{z_i}{T_0}\right)e^{\gamma}e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}{z_i b\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2}\right)}
\end{aligned}
$$

$$-\frac{\left(1-\frac{z_i}{T_0}\right)^2 (e^{\gamma})^2 \left(e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2}{z_i^2 b^2 \left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^4 \left(\frac{1}{\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)T_0}+\frac{\left(1-\frac{z_i}{T_0}\right)e^{\gamma}e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}{z_i b\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)^2}\right)^2}, \tag{B.8}$$

$$J_{\gamma,p} = 0 \tag{B.9}$$

e

$$\begin{aligned}
J_{p,p} = \sum_{i=1}^{n} \delta_i & \left(\frac{\frac{e^p}{(1+e^p)^2}-\frac{2(e^p)^2}{(1+e^p)^3}}{1-\frac{1}{1+e^p}}-\frac{(e^p)^2}{(1+e^p)^4\left(1-\frac{1}{1+e^p}\right)^2}\right)+(1-\delta_i)\left(\frac{\frac{\frac{e^p}{(1+e^p)^2}-\frac{2(e^p)^2}{(1+e^p)^3}}{1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}-\frac{e^p}{(1+e^p)^2}+\frac{2(e^p)^2}{(1+e^p)^3}}{\frac{1}{1+e^p}+\frac{1-\frac{1}{1+e^p}}{1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}}\right. \\
& \left.-\frac{\left(\frac{e^p}{(1+e^p)^2\left(1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}\right)}-\frac{e^p}{(1+e^p)^2}\right)^2}{\left(\frac{1}{1+e^p}+\frac{1-\frac{1}{1+e^p}}{1+e^{\frac{\log z_i-a}{b}}}\right)^2}\right).
\end{aligned} \tag{B.10}$$

B.2 Modelo Uniforme-Loglogístico com Censura não Informativa

$$\begin{aligned}
J_{a,a} = \sum_{i=1}^{n} \delta_i & \left(\frac{1}{\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\left(T_0 b-z_i b+z_i\left(\frac{a}{z_i}\right)^b+z_i\right)}\left(\left(\frac{1}{T_0\left(1+\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\right)^2 z_i}\left(\frac{\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\left(\frac{a}{z_i}\right)^{b-2}(b-1)b}{z_i}-\frac{2\left(\frac{z_i}{a}\right)^{b-1}b^2 z_i\left(\frac{a}{z_i}\right)^{b-1}}{a^2}\right.\right.\right.\right. \\
& \left.\left.+\left(\frac{2\left(\frac{z_i}{a}\right)^{b-1}bz_i}{a^3}+\frac{\left(\frac{z_i}{a}\right)^{b-2}(b-1)z_i^2 b}{a^4}\right)\left(T_0 b-z_i b+z_i\left(\frac{a}{z_i}\right)^b+z_i\right)\right) \right. \\
& +\frac{2\left(\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\left(\frac{a}{z_i}\right)^{b-1}b-\frac{\left(\frac{z_i}{a}\right)^b bz_i\left(T_0 b-z_i b+z_i\left(\frac{a}{z_i}\right)^b+z_i\right)}{a^2}\right)\left(\frac{z_i}{a}\right)^{b-1}b}{T_0 a^2\left(1+\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\right)^3} \\
& +\frac{1}{T_0^2\left(1+\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\right)^4 z_i^2}\left(\frac{1}{a^2}\left(2\left(\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\left(\frac{a}{z_i}\right)^{b-1}b\right.\right.\right. \\
& \left.\left.-\frac{\left(\frac{z_i}{a}\right)^{b-1}bz_i\left(T_0 b-z_i b+z_i\left(\frac{a}{z_i}\right)^b+z_i\right)}{a^2}\right)T_0\left(\frac{z_i}{a}\right)^{b-1}bz_i^2\left(1+\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\right)\right)-\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\left(T_0 b-z_i b+z_i\left(\frac{a}{z_i}\right)^b\right.
\end{aligned}$$

$$+z_i)T_0\Bigg(\frac{2\left(\left(\frac{z_i}{a}\right)^{b-1}\right)^2 b^2 z_i^2}{a^4}+2\left(\frac{2\left(\frac{z_i}{a}\right)^{b-1}bz_i}{a^3}+\frac{\left(\frac{z_i}{a}\right)^{b-2}(b-1)z_i^2 b}{a^4}\right)\left(1+\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\right)z_i\Bigg)$$

$$+\frac{8\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\left(T_0b-z_ib+z_i\left(\frac{a}{z_i}\right)^b+z_i\right)\left(\left(\frac{z_i}{a}\right)^{b-1}\right)^2 b^2 z_i}{T_0a^4\left(1+\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\right)^4}\Bigg)T_0\left(1+\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\right)^2 z_i\Bigg)$$

$$-\frac{1}{\left(\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\right)^2\left(T_0b-z_ib+z_i\left(\frac{a}{z_i}\right)^b+z_i\right)^2}\Bigg(\Bigg(\frac{\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\left(\frac{a}{z_i}\right)^{b-1}b-\frac{\left(\frac{z_i}{a}\right)^{b-1}bz_i\left(T_0b-z_ib+z_i\left(\frac{a}{z_i}\right)^b+z_i\right)}{a^2}}{T_0\left(1+\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\right)^2 z_i}$$

$$+\frac{2\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\left(T_0b-z_ib+z_i\left(\frac{a}{z_i}\right)^b+z_i\right)\left(\frac{z_i}{a}\right)^{b-1}b}{T_0a^2\left(1+\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\right)^3}\Bigg)^2 T_0^2\left(1+\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\right)^4 z_i^2\Bigg)\Bigg)-(1-$$

$$-\delta_i)\Bigg(\Bigg(\frac{\frac{2\left(\frac{z_i}{a}\right)^{b-1}bz_i}{a^3}+\frac{\left(\frac{z_i}{a}\right)^{b-2}(b-1)z_i^2b}{a^4}}{\left(1+\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\right)^2}-\frac{2\left(\left(\frac{z_i}{a}\right)^{b-1}\right)^2b^2z_i^2}{a^4\left(1+\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\right)^3}\Bigg)\left(1+\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\right)+\frac{\left(\left(\frac{z_i}{a}\right)^{b-1}\right)^2b^2z_i^2}{a^4\left(1+\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\right)^2}\Bigg), \tag{B.11}$$

$$J_{a,b}=\sum_{i=1}^{n}\delta_i\Bigg(\frac{1}{\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\left(T_0b-z_ib+z_i\left(\frac{a}{z_i}\right)^b+z_i\right)}\Bigg(\Bigg(\frac{1}{T_0\left(1+\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\right)^2 z_i}\Bigg(\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\log\left(\frac{z_i}{a}\right)\left(\frac{a}{z_i}\right)^{b-1}b+\left(\frac{z_i}{a}\right)^b z_i\Bigg(\frac{\left(\frac{a}{z_i}\right)^{b-1}\log\left(\frac{a}{z_i}\right)b}{z_i}$$

$$+\frac{\left(\frac{a}{z_i}\right)^{b-1}}{z_i}\Bigg)-\left(\frac{\left(\frac{z_i}{a}\right)^{b-1}\log\left(\frac{z_i}{a}\right)bz_i}{a^2}+\frac{\left(\frac{z_i}{a}\right)^{b-1}z_i}{a^2}\right)\left(T_0b-z_ib+z_i\left(\frac{a}{z_i}\right)^b+z_i\right)$$

$$-\frac{\left(\frac{z_i}{a}\right)^{b-1}bz_i\left(T_0-z_i+z_i\left(\frac{a}{z_i}\right)^b\log\left(\frac{a}{z_i}\right)\right)}{a^2}\Bigg)-\frac{2\left(\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\left(\frac{a}{z_i}\right)^{b-1}b-\frac{\left(\frac{z_i}{a}\right)^{b-1}bz_i\left(T_0b-z_ib+z_i\left(\frac{a}{z_i}\right)^b+z_i\right)}{a^2}\right)\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\log\left(\frac{z_i}{a}\right)}{T_0\left(1+\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\right)^3 z_i}$$

$$+\frac{1}{T_0^2\left(1+\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\right)^4 z_i^2}\Bigg(\frac{1}{a^2}\Bigg(2\Bigg(\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\log\left(\frac{z_i}{a}\right)\left(T_0b-z_ib+z_i\left(\frac{a}{z_i}\right)^b+z_i\right)+\left(\frac{z_i}{a}\right)^b(T_0-z_i$$

$$+z_i\left(\frac{a}{z_i}\right)^b\log\left(\frac{a}{z_i}\right))\Bigg)\Bigg)T_0\left(\frac{z_i}{a}\right)^{b-1}bz_i^2\left(1+\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\right)\Bigg)+\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\left(T_0b-z_ib+z_i\left(\frac{a}{z_i}\right)^b+z_i\right)T_0\Bigg(2\Bigg(\frac{\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\log\left(\frac{z_i}{a}\right)bz_i}{a^2}$$

$$+\frac{\left(\frac{z_i}{a}\right)^{b-1}z_i}{a^2}\Bigg)\left(1+\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\right)+\frac{2\left(\frac{z_i}{a}\right)^{b-1}bz_i\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\log\left(\frac{z_i}{a}\right)}{a^2}\Bigg)z_i\Bigg)$$

$$-\frac{8\left(\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\right)^2\left(T_0b-z_ib+z_i\left(\frac{a}{z_i}\right)^b+z_i\right)\left(\frac{z_i}{a}\right)^{b-1}b\log\left(\frac{z_i}{a}\right)}{T_0\left(1+\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\right)^4a^2}\Bigg)T_0\left(1+\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\right)^2z_i\Bigg)$$

$$-\frac{1}{\left(\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\right)^2\left(T_0 b-z_i b+z_i\left(\frac{a}{z_i}\right)^b+z_i\right)^2}\Bigg(\Bigg(\Bigg(\frac{\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\left(\frac{a}{z_i}\right)^{b-1}b-\frac{\left(\frac{z_i}{a}\right)^{b-1}bz_i\left(T_0 b-z_i b+z_i\left(\frac{a}{z_i}\right)^b+z_i\right)}{a^2}}{T_0\left(1+\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\right)^2 z_i}$$

$$+\frac{2\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\left(T_0 b-z_i b+z_i\left(\frac{a}{z_i}\right)^b+z_i\right)\left(\frac{z_i}{a}\right)^{b-1}b}{T_0 a^2\left(1+\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\right)^3}\Bigg)$$

$$\Bigg(\frac{\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\log\left(\frac{z_i}{a}\right)\left(T_0 b-z_i b+z_i\left(\frac{a}{z_i}\right)^b+z_i\right)+\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\left(T_0-z_i+z_i\left(\frac{a}{z_i}\right)^b\log\left(\frac{a}{z_i}\right)\right)}{T_0\left(1+\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\right)^2 z_i}$$

$$-\frac{2\left(\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\right)^2\left(T_0 b-z_i b+z_i\left(\frac{a}{z_i}\right)^b+z_i\right)\log\left(\frac{z_i}{a}\right)}{T_0\left(1+\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\right)^3 z_i}\Bigg)T_0^2\left(1+\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\right)^4 z_i^2\Bigg)\Bigg)+(1$$

$$-\delta_i)\Bigg(\Bigg(\frac{\frac{\left(\frac{z_i}{a}\right)^{b-1}\log\left(\frac{z_i}{a}\right)bz_i}{a^2}+\frac{\left(\frac{z_i}{a}\right)^{b-1}z_i}{a^2}}{\left(1+\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\right)^2}-\frac{2\left(\frac{z_i}{a}\right)^{b-1}bz_i\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\log\left(\frac{z_i}{a}\right)}{\left(1+\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\right)^3 a^2}\Bigg)\left(1+\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\right)$$

$$+\frac{\left(\frac{z_i}{a}\right)^{b-1}bz_i\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\log\left(\frac{z_i}{a}\right)}{\left(1+\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\right)^2 a^2}\Bigg), \tag{B.12}$$

$$J_{a,T_0}=\sum_{i=1}^{n}\delta_i\Bigg(\frac{1}{\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\left(T_0 b-z_i b+z_i\left(\frac{a}{z_i}\right)^b+z_i\right)}\Bigg(\Bigg(\frac{1}{T_0^2\left(1+\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\right)^4 z_i^2}\Bigg(\frac{2\left(\frac{z_i}{a}\right)^b b^2 T_0\left(\frac{z_i}{a}\right)^{b-1}z_i^2\left(1+\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\right)}{a^2}$$

$$+\frac{2\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\left(T_0 b-z_i b+z_i\left(\frac{a}{z_i}\right)^b+z_i\right)\left(\frac{z_i}{a}\right)^{b-1}bz_i^2\left(1+\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\right)}{a^2}\Bigg)-\frac{4\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\left(T_0 b-z_i b+z_i\left(\frac{a}{z_i}\right)^b+z_i\right)\left(\frac{z_i}{a}\right)^{b-1}b}{T_0^2 a^2\left(1+\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\right)^3}$$

$$\frac{\left(\frac{z_i}{a}\right)^{b-1}b^2}{T_0 a^2\left(1+\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\right)^2}-\frac{\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\left(\frac{a}{z_i}\right)^{b-1}b-\frac{\left(\frac{z_i}{a}\right)^{b-1}bz_i\left(T_0 b-z_i b+z_i\left(\frac{a}{z_i}\right)^b+z_i\right)}{a^2}}{\left(1+\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\right)^2 z_i T_0^2}\Bigg)T_0\left(1+\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\right)^2 z_i\Bigg)$$

$$-\frac{1}{\left(\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\right)^2\left(T_0 b-z_i b+z_i\left(\frac{a}{z_i}\right)^b+z_i\right)^2}\Bigg(\Bigg(\frac{\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\left(\frac{a}{z_i}\right)^{b-1}b-\frac{\left(\frac{z_i}{a}\right)^{b-1}bz_i\left(T_0 b-z_i b+z_i\left(\frac{a}{z_i}\right)^b+z_i\right)}{a^2}}{\left(1+\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\right)^2 z_i T_0}$$

$$+\frac{2\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\left(T_0 b-z_i b+z_i\left(\frac{a}{z_i}\right)^b+z_i\right)\left(\frac{z_i}{a}\right)^{b-1}b}{T_0 a^2\left(1+\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\right)^3}\Bigg)\Bigg(\frac{\left(\frac{z_i}{a}\right)^b b}{T_0\left(1+\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\right)^2 z_i}-\frac{\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\left(T_0 b-z_i b+z_i\left(\frac{a}{z_i}\right)^b+z_i\right)}{\left(1+\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\right)^2 z_i T_0^2}\Bigg)T_0^2(1$$

$$+\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\Big)^4 z_i^2\Bigg)\Bigg), \tag{B.13}$$

$$J_{b,b} = \sum_{i=1}^{n} \delta_i \Bigg(\frac{1}{(\frac{z_i}{a})^b (T_0 b - z_i b + z_i (\frac{a}{z_i})^b + z_i)} \Bigg(\Bigg(\frac{1}{T_0 (1+(\frac{z_i}{a})^b)^2 z_i} ((\frac{z_i}{a})^b \log(\frac{z_i}{a})^2 (T_0 b - z_i b + z_i (\frac{a}{z_i})^b + z_i)$$

$$+2(\frac{z_i}{a})^b \log(\frac{z_i}{a}) (T_0 - z_i + z_i (\frac{a}{z_i})^b \log(\frac{a}{z_i})) + (\frac{z_i}{a})^b z_i (\frac{a}{z_i})^b \log(\frac{a}{z_i})^2)$$

$$- \frac{2((\frac{z_i}{a})^b \log(\frac{z_i}{a}) (T_0 b - z_i b + z_i (\frac{a}{z_i})^b + z_i) + (\frac{z_i}{a})^b (T_0 - z_i + z_i (\frac{a}{z_i})^b \log(\frac{a}{z_i}))) (\frac{z_i}{a})^b \log(\frac{z_i}{a})}{T_0 (1+(\frac{z_i}{a})^b)^3 z_i}$$

$$- \frac{1}{T_0^2 (1+(\frac{z_i}{a})^b)^4 z_i^2} (2((\frac{z_i}{a})^b \log(\frac{z_i}{a}) (T_0 b - z_i b + z_i (\frac{a}{z_i})^b + z_i) + (\frac{z_i}{a})^b (T_0 - z_i + z_i (\frac{a}{z_i})^b \log(\frac{a}{z_i}))) T_0 (\frac{z_i}{a})^b \log(\frac{z_i}{a}) (1$$

$$+(\frac{z_i}{a})^b) z_i + (\frac{z_i}{a})^b (T_0 b - z_i b + z_i (\frac{a}{z_i})^b + z_i) T_0 (2(\frac{z_i}{a})^b \log(\frac{z_i}{a})^2 (1+(\frac{z_i}{a})^b) + 2((\frac{z_i}{a})^b)^2 \log(\frac{z_i}{a})^2) z_i)$$

$$+ \frac{8((\frac{z_i}{a})^b)^3 (T_0 b - z_i b + z_i (\frac{a}{z_i})^b + z_i) \log(\frac{z_i}{a})^2}{T_0 (1+(\frac{z_i}{a})^b)^4 z_i} \Bigg) T_0 (1+(\frac{z_i}{a})^b)^2 z_i \Bigg)$$

$$- \frac{1}{((\frac{z_i}{a})^b)^2 (T_0 b - z_i b + z_i (\frac{a}{z_i})^b + z_i)^2} \Bigg(\Bigg(\frac{1}{T_0 (1+(\frac{z_i}{a})^b)^2 z_i} ((\frac{z_i}{a})^b \log(\frac{z_i}{a}) (T_0 b - z_i b + z_i (\frac{a}{z_i})^b + z_i)$$

$$+(\frac{z_i}{a})^b (T_0 - z_i + z_i (\frac{a}{z_i})^b \log(\frac{a}{z_i}))) - \frac{2((\frac{z_i}{a})^b)^2 (T_0 b - z_i b + z_i (\frac{a}{z_i})^b + z_i) \log(\frac{z_i}{a})}{T_0 (1+(\frac{z_i}{a})^b)^3 z_i} \Bigg)^2 T_0^2 (1+(\frac{z_i}{a})^b)^4 z_i^2 \Bigg)\Bigg) - (1$$

$$-\delta_i) \Bigg(\Bigg(\frac{(\frac{z_i}{a})^b \log(\frac{z_i}{a})^2}{(1+(\frac{z_i}{a})^b)^2} - \frac{2((\frac{z_i}{a})^b)^2 \log(\frac{z_i}{a})^2}{(1+(\frac{z_i}{a})^b)^3} \Bigg) (1+(\frac{z_i}{a})^b) + \frac{((\frac{z_i}{a})^b)^2 \log(\frac{z_i}{a})^2}{(1+(\frac{z_i}{a})^b)^2} \Bigg), \tag{B.14}$$

$$J_{b,T_0} = \sum_{i=1}^{n} \delta_i \Bigg(\frac{1}{(\frac{z_i}{a})^b (T_0 b - z_i b + z_i (\frac{a}{z_i})^b + z_i)} \Bigg(\Bigg(\frac{(\frac{z_i}{a})^b \log(\frac{z_i}{a}) b + (\frac{z_i}{a})^b}{T_0 (1+(\frac{z_i}{a})^b)^2 z_i}$$

$$- \frac{(\frac{z_i}{a})^b \log(\frac{z_i}{a}) (T_0 b - z_i b + z_i (\frac{a}{z_i})^b + z_i) + (\frac{z_i}{a})^b (T_0 - z_i + z_i (\frac{a}{z_i})^b \log(\frac{a}{z_i}))}{(1+(\frac{z_i}{a})^b)^2 z_i T_0^2}$$

$$- \frac{2((\frac{z_i}{a})^b)^2 b T_0 \log(\frac{z_i}{a}) (1+(\frac{z_i}{a})^b) z_i + 2((\frac{z_i}{a})^b)^2 (T_0 b - z_i b + z_i (\frac{a}{z_i})^b + z_i) \log(\frac{z_i}{a}) (1+(\frac{z_i}{a})^b) z_i}{T_0^2 (1+(\frac{z_i}{a})^b)^4 z_i^2}$$

$$+ \frac{4((\frac{z_i}{a})^b)^2 (T_0 b - z_i b + z_i (\frac{a}{z_i})^b + z_i) \log(\frac{z_i}{a})}{T_0^2 (1+(\frac{z_i}{a})^b)^3 z_i} \Bigg) T_0 (1+(\frac{z_i}{a})^b)^2 z_i \Bigg)$$

$$-\frac{1}{\left(\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\right)^2\left(T_0 b-z_i b+z_i\left(\frac{a}{z_i}\right)^b+z_i\right)^2}\left(\left(\frac{\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\log\left(\frac{z_i}{a}\right)\left(T_0 b-z_i b+z_i\left(\frac{a}{z_i}\right)^b+z_i\right)+\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\left(T_0-z_i+z_i\left(\frac{a}{z_i}\right)^b\log\left(\frac{a}{z_i}\right)\right)}{T_0\left(1+\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\right)^2 z_i}\right.\right.$$

$$\left.-\frac{2\left(\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\right)^2\left(T_0 b-z_i b+z_i\left(\frac{a}{z_i}\right)^b+z_i\right)\log\left(\frac{z_i}{a}\right)}{T_0\left(1+\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\right)^3 z_i}\right)\left(\frac{\left(\frac{z_i}{a}\right)^b b}{T_0\left(1+\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\right)^2 z_i}-\frac{\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\left(T_0 b-z_i b+z_i\left(\frac{a}{z_i}\right)^b+z_i\right)}{\left(1+\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\right)^2 z_i T_0^2}\right)T_0^2(1$$

$$\left.\left.+\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\right)^4 z_i^2\right)\right) \tag{B.15}$$

e

$$J_{T_0,T_0}=\sum_{i=1}^{n}-(1-\delta_i)\left(\frac{2z_i}{T_0^3\left(1-\frac{z_i}{T_0}\right)}+\frac{z_i^2}{T_0^4\left(1-\frac{z_i}{T_0}\right)^2}\right)$$

$$-\delta_i\left(\frac{\left(\frac{2\left(\frac{z_i}{a}\right)^b b}{\left(1+\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\right)^2 z_i T_0^2}-\frac{2\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\left(T_0 b-z_i b+z_i\left(\frac{a}{z_i}\right)^b+z_i\right)}{\left(1+\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\right)^2 z_i T_0^3}\right)T_0\left(1+\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\right)^2 z_i}{\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\left(T_0 b-z_i b+z_i\left(\frac{a}{z_i}\right)^b+z_i\right)}\right.$$

$$\left.+\frac{\left(\frac{\left(\frac{z_i}{a}\right)^b b}{\left(1+\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\right)^2 z_i T_0}-\frac{\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\left(T_0 b-z_i b+z_i\left(\frac{a}{z_i}\right)^b+z_i\right)}{\left(1+\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\right)^2 z_i T_0^2}\right)^2 T_0^2\left(1+\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\right)^4 z_i^2}{\left(\left(\frac{z_i}{a}\right)^b\right)^2\left(T_0 b-z_i b+z_i\left(\frac{a}{z_i}\right)^b+z_i\right)^2}\right). \tag{B.16}$$

Referências

[1] Aarset, M. V. (1985). The null distribution for a test of constant versus "bathtub" failure rate. *Scandinavian Journal of Statistics*, **12**, 55-61.

[2] Abdushukurov, A. A. (1984). On Some estimates of the distribution function under random censorship, in: Conference of Young Scientists. Math. Inst. Acad. Sci. Uzbek., Taschkent.

[3] Akaike, H. (1974). A new look at the statistical model identification. IEEE Transactions. *IEEE Transactions on Automatic Control*, **19**, 716-723.

[4] Balakrishnan, N. (2007). Progressive censoring methodology: an appraisal. *Sociedad de Estadística e Investigación Operativa*, Test **16**, 211-259.

[5] Berkson, J. & Gage, R. P. (1952). Survival curve for cancer patients following treatment. *Journal of the American Statistical Association*, **47**, 501-515.

[6] Boag, J. W. (1949). Maximum likelihood estimates of the proportion of patients cured by cancer therapy. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, **11**, 15-53.

[7] Braekers, R. & Veraverbeke, N. (2008). A conditional Koziol-Green model under dependent censoring. *Statistics* & *Probability Letters*, **78**, 927-937.

[8] Casella, G. & Berger, R.L. (2002). *Statistical Inference*. Duxbury advanced series in statistics and decision sciences. Thomson Learning, Pacific Grove, CA.

[9] Chandrasekar, B., Childs, A., Balakrishnan, N. (2004). Exact likelihood inference for the exponential distribution under generalized Type-I and Type-II hybrid censoring. *Naval Research Logistics*, **51**, 994-1004.

[10] Chaves, J. S. de. Modelo de Mistura Padrão de Longa Duração com Censura Uniforme-Exponencial. Tese. 2010. (Doutorado em Estatística). Departamento de Estatística, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos-SP, 2010.

[11] Chaves, J. S. & Rodrigues, J. (2011). Standard exponential cure rate model with noninformative or informative uniform-Exponential censoring. *Communications in Statistics - Simulation and Computation*, **40**, 364-382.

[12] Cheng, P. E. & Lin, G. D. (1984). Maximum likelihood estimation of survival function under the Koziol-Green proportional hazards model, Technical report B-84-5, Institute of Statistics. Academica Sinica. Taipei. Taiwan.

[13] Cheng, P. E. & Lin, G. D. (1987). Maximum likelihood estimation of a survival function under the Koziol-Green proportional hazards model. *Statistics and Probability Letters*, **5**, 75-80.

[14] Colosimo, E. A. & Giolo, S. R. (2006). *Análise de Sobrevivência Aplicada.* Edgard Blücher, São Paulo.

[15] Csörgo, S. & Horváth, L. (1981). On the Koziol-Green model for random censorship. *Biometrika*, **68**, 391-401

[16] Ebrahimi, N. (1992). Prediction intervals for future failures in the exponential-distribution under hybrid censoring. *IEEE Transactions on Reliability*, **41**, 127-132.

[17] Efron, B. & Johnstone, I. (1990). Fisher's information in terms of the hazard rate. *The Annals of Statistics*, **18**, 38-62.

[18] Epstein, B. (1954). Truncated life tests in the exponential case. *The Annals of Mathematical Statistics*, **25**, 555-564.

[19] Gaddah, A. & Braekers, R. (2011). An extension of the Koziol-Green model under dependent censoring. *Journal of Nonparametric Statistics*, **23**, 439-453.

[20] Garvan, F. (2002). *The Maple Book.* Chapman and Hall/CRC, London.

[21] Gather, U. & Pawlitschko, J. (1998). Estimating the survival function under a generalized Koziol-Green model with partially informative censoring. *Metrika*, **48**, 189-207.

[22] Ghitany, M. E. (1993). On the information matrix of exponential mixture models with long-term survivors. *Biometrial Journal*, **35**, 15-27.

[23] Ghitany, M. E., Maller, R. A. & Zhou, S. (1994). Exponential mixture models with long-term survivors and covariates. *Journal of Multivariate Analysis*, **49**, 218-241.

[24] Kalbfleisch, J. D. & Prentice, R. L. (2002). *The Statistical Analysis of Failure Time Data.* Wiley, New York. second edition.

[25] Koziol, J. A. & Green, S. B. (1976). A Cramer-von Mises statistic for randomly censored data. *Biometrika*, **63**, 465-74.

[26] Kundu, D. & Joarder, A. (2006). Analysis of type-II progressively hybrid censored data. *Computational Statistics & Data Analysis*, **50**, 2509-2528.

[27] Lawless, J. F. (2003). *Statistical Models and Methods for Lifetime Data.* John Wiley & Sons. New York.

[28] Lee, E. T. & Wang, J. W. (2013). *Statistical Methods for Survival Data Analysis.* John Wiley & Sons. New Jersey.

[29] Lin, D. Y., Sun, W., Ying, Z. (1999). Nonparametric estimation of the gap time distributions for serial events with censored data. *Biometrika* **86**, 59-70.

[30] Lin, C. T., Ng, H. K. T., & Chan, P. S. (2009). Statistical inference of type-II progressively hybrid censored data with Weibull lifetimes. *Communications in Statistics - Theory and Methods*, **38**, 1710-1729.

[31] Lin, C. T., Chou, C. C., & Huang, Y. L. (2012). Inference for the Weibull distribution with progressive hybrid censoring. *Computational Statistics and Data Analysis*, **56**, 451-467.

[32] Lin, C. T., & Huang, Y. L. (2012). On progressive hybrid censored exponential distribution. *Journal of Statistical Computation and Simulation*, **82**, 689-709.

[33] Loprinzi C. L., Laurie J. A., Wieand H. S., Krook J. E., Novotny P. J., Kugler J. W., Bartel J., Law M., Bateman M., Klatt N. E. (1994). Prospective evaluation of prognostic variables from patient-completed questionnaires. North Central Cancer Treatment Group. *Journal of Clinical Oncology* **12**, 601-607.

[34] Maxima (2011). Maxima, a computer algebra system. version 5.25.1.

[35] Maller, R. A., & Zhou, X. (1996). *Survival Analysis with Long-Term Survivors.* Wiley. New York.

[36] Migon, H. S., & Gamerman, D. (1999). *Statistical Inference: An Integrated Approach.* Arnold, London.

[37] Miller, R.G. (1983). What price Kaplan-Meier? *Biometrics* **39**, 1077-1081.

[38] Park, S., (2003). On the asymptotic Fisher information in order statistics. *Metrika*, **57**, 71-80.

[39] Park, S., Balakrishnan, N., Zheng, G. (2008). Fisher information in hybrid censored data. *Statistics & Probability Letters* **78**, 2781-2786.

[40] Patterson, B. H., Smith, P. J. (1985). Asymptotic and finite sample behavior of the time on test estimator under ramdom censorship when lifetimes are not exponential. *Communications in Statistics-Theory and Methods* **14**, 1643-1658.

[41] Pawlitschko, J. (1999). A comparison of survival function estimators in the Koziol-Green model. *Statistics* **32**, 277-291.

[42] Pawlitschko, J. (2000). Estimation in the Koziol-Green model with left truncated observations. *Sankhyā: The Indian Journal of Statistics* **62**, 67-79.

[43] Prakasa Rao, B.L.S., (1995). Remarks on Cramér-Rao type integral inequalities for randomly censored data. In: Koul, H.L., Deshpande, J.V., (Eds.), Analysis of Censored Data, IMS Lecture Notes - *Monograph Series*, Vol. **27**, Hayward, CA.

[44] Piantadosi, S. & Crowley, J. (1995). An implicitly defined parametric model for censored survival data and covariates. *Biometrics*, **51**, 249-258.

[45] R Core Team (2014). R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.

[46] Rinne, H. (2009). *The Weibull Distribution: A handbook*. Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, FL.

[47] Slater, L. J. (1964). *Generalized Hypergeometric Functions*. Cambridge University Press. Cambridge.

[48] Stute, W., (1992). Strong consistency under the Koziol-Green model. *Statistics and Probability Letters* **14**, 313-320.

[49] Wang, Y., & He, S. (2005). Fisher information in censored data. *Statistics and Probability Letters* **73**, 199-206.

[50] Wolfram, S. (2003). *The Mathematica Book*. Cambridge University Press, New York. 5th edition.

[51] Zheng, G. & Gastwirth, J. L. (2001). On the Fisher information in randomly censored data. *Statistics* & *Probability Letters* **52**, 421-426.

[52] Zheng, G. (2001). A characterization of the factorization of hazard function by the Fisher information under type II censoring with application to the Weibull family. *Statistics* & *Probability Letters* **52**, 249-253.

[53] Zhou, S. & Maller, R. A. (1995). The likelihood ratio test for the presence of immunes in a censored sample. *Statistics*, **27**, 181-201.