

GERALDO MAGELA DA CRUZ PEREIRA

**AVALIAÇÃO DA CONCORDÂNCIA DOS PRINCIPAIS TESTES
UTILIZADOS PARA COMPARAÇÃO DE CURVAS DE
SOBREVIVÊNCIA POR MEIO DE SIMULAÇÕES**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Estatística Aplicada e Biometria, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

**VIÇOSA
MINAS GERAIS - BRASIL
2016**

**Ficha catalográfica preparada pela Biblioteca Central da Universidade
Federal de Viçosa - Câmpus Viçosa**

T

P436a
2016
Pereira, Geraldo Magela da Cruz, 1987-
Avaliação da concordância dos principais testes utilizados
para comparação de curvas de sobrevivência por meio de
simulações / Geraldo Magela da Cruz Pereira. – Viçosa, MG,
2016.

xii, 80f. : il. (algumas color.) ; 29 cm.

Inclui apêndices.

Orientador: Paulo César Emiliano.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa.

Referências bibliográficas: f.51-53.

1. Análise de sobrevivência (Biometria) - Métodos
estatísticos - Avaliação. 2. Peixe - Mortalidade. 3. Simulação por
computador. I. Universidade Federal de Viçosa. Departamento
de Estatística. Programa de Pós-graduação em Estatística
Aplicada e Biometria. II. Título.

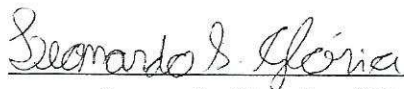
CDD 22. ed. 519.5

GERALDO MAGELA DA CRUZ PEREIRA

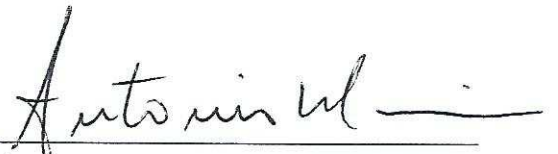
AVALIAÇÃO DA CONCORDÂNCIA DOS PRINCIPAIS TESTES
UTILIZADOS PARA COMPARAÇÃO DE CURVAS DE
SOBREVIVÊNCIA POR MEIO DE SIMULAÇÕES

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Estatística Aplicada e Biometria, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.


APROVADA: 24 de Fevereiro de 2016.



Leonardo Siqueira Glória



Antônio Policarpo Souza Carneiro
(Coorientador)



Paulo César Emiliano
(Orientador)

*Aos meus pais, Geny e José Carlos,
Aos meus irmãos, Jislenny, José Carlos e Francisco,
À minha querida sobrinha Carolina (in memoriam),
Aos sobrinhos Maria Júlia, Milena e Matheus.
Dedico este trabalho!*

Nunca deixe que lhe digam que não vale a pena

Acreditar no sonho que se tem

Ou que seus planos nunca vão dar certo

Ou que você nunca vai ser alguém...

Quem acredita sempre alcança!

Legião Urbana

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por diariamente me dar forças e determinação para superar os obstáculos e entraves de cada dia e por sempre colocar pessoas boas em meu caminho.

À minha irmã Jisleny, pelo apoio incondicional em todos os momentos e escolhas de minha vida, por me mostrar que com determinação e força de vontade podemos alcançar todos os nossos objetivos.

Aos meus pais Geny e José Carlos, pelo amor, carinho e por compreenderem a minha ausência em algumas reuniões de família. A cima de tudo agradeço pelas lições que até hoje recebo, e que sempre serão levadas comigo.

Aos meus irmãos José Carlos e Francisco, pela convivência, pelos momentos de extrema descontração e pela admiração, que sempre me instigou a ir além.

Ao Departamento de Estatística da Universidade Federal de Viçosa (DET - UFV), por me fornecer apoio e a estrutura necessária para realização do mestrado.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Paulo César Emiliano, pelo apoio, dedicação, e por suas sugestões e revisões que foram de grande valia para a conclusão da dissertação.

Aos Drs. Leonardo Siqueira Glória e Antônio Policarpo Souza Carneiro, pelas sugestões, críticas e pelo diálogo profícuo durante a defesa da dissertação.

À Dra. Ana Lúcia Salaro e o Me. Renato Barbosa Ferraz, por cederem o conjunto de dados, indispensável para realização da pesquisa, pelas correções e contribuições no tópico Materiais e método da dissertação.

Aos Drs. Antonio Marcos de Oliveira Siqueira, Márcio Roberto Silva e José Ivo Ribeiro, pelas valiosas orientações, palavras de incentivo e por me mostrarem os primeiros passos na pesquisa científica.

À Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG), pela concessão da bolsa de mestrado, e de iniciação científica durante a graduação.

Ao Me. André Gomes, pelas muitas palavras de apoio, encorajamento e motivação nos dias que antecederam a defesa da dissertação.

À amiga de longa data Magnória Santos, pela atenção e diálogos, e principalmente, por me ensinar que as coisas simples da vida são as que mais importam.

Aos amigos Patricia Mendes e José Alfredo, juntos constituímos um grupo forte e unido de estudos, certamente a amizade de vocês contribuiu muito para a conclusão deste mestrado.

Aos amigos Raphael e Leonardo Leite, pela amizade sem igual, pelos momentos de descontração, bate-papos, e pelas palavras de incentivo e apoio em momentos chave.

Aos amigos e colegas do DMA e do DET, pelo companheirismo e boas conversas, mesmo alguns estando um pouco longe geograficamente.

A todos os professores do mestrado e da graduação que certamente contribuíram para minha formação.

Às secretárias Carla e Anita, por sempre nos receberem com um sorriso espontâneo e alegre, por sua competência e suporte em momentos diversos.

BIOGRAFIA

Geraldo Magela da Cruz Pereira, filho de Geny da Conceição da Cruz Pereira e José Carlos Cancio Pereira, nasceu em 21 de Abril de 1987 na cidade Rio Novo, Minas Gerais, Brasil.

Graduou-se em Licenciatura em Matemática, em Março de 2014 pela Universidade Federal de Viçosa (UFV).

Ingressou no programa de Pós-Graduação em Estatística Aplicada e Biometria, em nível de Mestrado, em Março de 2014, pelo Departamento de Estatística na Universidade Federal de Viçosa (UFV), defendendo a dissertação em 24 de Fevereiro de 2016.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	ix
LISTA DE TABELAS	x
RESUMO	xi
ABSTRACT	xii
1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	5
2.1 Conceitos iniciais	5
2.1.1 Funções associadas ao tempo de falha	7
2.2 Estimação da função de sobrevivência	9
2.2.1 Estimação não paramétrica	10
2.2.2 Métodos paramétricos	12
2.2.3 Função de verossimilhança	17
2.3 Comparação de curvas de sobrevivência	18
2.3.1 Teste logrank	19
2.3.2 Teste de Gehan	21
2.3.3 Teste Tarone-Ware	22
2.3.4 Outras funções de peso	22
2.4 Teste Tukey	23
3 MATERIAL E MÉTODOS	26
3.1 Descrição dos dados	26
3.1.1 Dados reais	26
3.1.2 Dados simulados	27
3.2 Métodos de análise	29
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	33
4.1 Análise dos dados reais	33
4.1.1 Análise descritiva	33
4.1.2 Análise via teste logrank	34
4.1.3 Análise via teste Tukey	35

4.1.4	Ajuste dos modelos	37
4.2	Análise dos dados simulados	42
4.2.1	Avaliação da porcentagem de censura sobre a média	42
4.2.2	Análise da concordância entre os testes	44
5	CONCLUSÕES	49
	REFERÊNCIAS	51
	APÊNDICE	54

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Mecanismo de censura tipo I.	6
Figura 2	Mecanismo de censura tipo II.	6
Figura 3	Mecanismo de censura tipo aleatório.	7
Figura 4	Função densidade de probabilidade $f(t)$, de sobrevivência $S(t)$ e taxa de falha $\lambda(t)$ da distribuição exponencial, para diferentes valores de λ	13
Figura 5	Função densidade de probabilidade $f(t)$, de sobrevivência $S(t)$ e taxa de falha $\lambda(t)$ da distribuição Weibull, considerando diferentes valores para os parâmetros (λ, γ)	14
Figura 6	Função densidade de probabilidade $f(t)$, de sobrevivência $S(t)$ e taxa de falha $\lambda(t)$ da distribuição log-normal, para diferentes valores para os parâmetros (μ, σ^2)	16
Figura 7	Curvas de sobrevivência para as distribuições exponencial, Weibull e log-normal, considerando diferentes tamanhos de amostra.	28
Figura 8	Estimativas de sobrevivência, pelo método Kaplan-Meier para cada um dos tratamentos.	34
Figura 9	Gráficos de sobrevivência estimados por Kaplan-Meier <i>versus</i> sobrevivências estimadas pelos modelos exponencial, Weibull e log-normal, para os tratamentos.	38
Figura 10	Gráfico dos modelos exponencial, Weibull e log-normal linearizados, para os tratamentos.	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Número de falhas para o j -ésimo indivíduo no tempo t_j por grupo.	19
Tabela 2	Matriz associada a cada uma das comparações simuladas.	31
Tabela 3	Dados descritivos para cada uma das 5 dietas com diferentes fontes de lipídios.	33
Tabela 4	Valores p referentes ao teste não paramétrico logrank com a correção de Bonferroni.	35
Tabela 5	Análise de variância para os cinco tratamentos.	36
Tabela 6	Resultados das comparações múltiplas realizadas pelo teste Tukey.	36
Tabela 7	Parâmetros estimados para as distribuições, exponencial, Weibull e log-normal.	37
Tabela 8	Logaritmo da função $L(\theta)$ e resultados dos TRV	41
Tabela 9	Logaritmo da função $L(\theta)$ e resultados dos TRV , para o estudo de simulação 1.	43
Tabela 10	Variação da porcentagem de censura, pelo parâmetro de escala da distribuição Weibull.	43
Tabela 11	Média e desvio padrão (entre parênteses) para a concordância dos testes analisados dois a dois, considerando o nível de significância de 1%.	46
Tabela 12	Média e desvio padrão (entre parênteses) para a concordância dos testes analisados dois a dois, considerando o nível de significância de 5%.	47
Tabela 13	Média e desvio padrão (entre parênteses) para a concordância dos testes analisados dois a dois, considerando o nível de significância de 10%.	48
Tabela 14	Concordância dos testes para a distribuição exponencial, para os níveis de significância de 1%, 5% e 10%.	78
Tabela 15	Concordância dos testes para a distribuição log-normal, para os níveis de significância de 1%, 5% e 10%.	79
Tabela 16	Concordância dos testes para a distribuição Weibull, para os níveis de significância de 1%, 5% e 10%.	80

RESUMO

PEREIRA, Geraldo Magela da Cruz, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, fevereiro de 2016. **Avaliação da concordância dos principais testes utilizados para comparação de curvas de sobrevivência por meio de simulações.** Orientador: Paulo César Emiliano. Coorientadores: Antônio Policarpo Souza Carneiro e Ana Lúcia Salaro.

O objetivo inicial deste estudo, foi aplicar métodos tradicionais em análise de sobrevivência para analisar a mortalidade de peixes (alevinos), quando submetidos a 5 dietas com diferentes fontes de lipídios. O estudo incluiu o uso de métodos paramétricos e não paramétricos. Pelo método Kaplan-Meier, foram obtidas estimativas de sobrevivência, e em seguida foram traçadas as curvas de sobrevivência para cada um dos tratamentos. O teste Logrank foi utilizado para comparar as curvas, com intuito de verificar a existência de diferenças significativas entre elas. Paralelamente, foi realizado estudo de simulação para avaliar a concordância dos principais testes utilizados para comparação de curvas de sobrevivência, além disso, avaliou-se também a concordância destes testes com o teste Tukey. Os dados foram simulados com base nos modelos paramétricos ajustados aos dados reais. Os resultados mostraram que a porcentagem de concordância entre os testes logrank, Wilcoxon (Gehan) e Tarone-Ware, foi próxima de 97% para diferentes cenários avaliados. A avaliação do teste Tukey resultou em uma baixa concordância, assim, o mesmo não deve ser utilizado para comparação dos efeitos de tratamentos, pois ele não leva em conta a presença de dados censurados.

ABSTRACT

PEREIRA, Geraldo Magela da Cruz, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, february, 2016. **Evaluation of main tests concordance used for comparison of survival curves through simulations.** Adviser: Paulo César Emiliano. Co-advisers: Antônio Policarpo Souza Carneiro and Ana Lúcia Salaro.

Initially, the aim of this study was to apply traditional methods of survival analysis to analyze fry mortality when exposed to 5 diets from different sources of lipids. The study included the use of parametric and non-parametric methods. Survival estimation was obtained through Kaplan-Meier method, thereafter, the survival curves were drawn to each treatment. Logrank test was used to compare the curves in order to verify the existence of significant differences between the curves. In parallel, a simulation study was conducted to evaluate the concordance of the main tests used to compare survival curves. Moreover, the concordance of these tests with Tukey test was also evaluated. The data was simulated on the basis of parametric models adjusted to real data. The results have shown that the percentage of concordance between logrank tests, Wilcoxon (Gehan) and Tarone-Ware was close to 97% to different evaluated groups. Tukey test evaluation resulted in low concordance, therefore, this test should not be used to compare the treatment effects as it does not take into account the presence of censored data.

1 INTRODUÇÃO

A análise de sobrevivência constitui-se de um conjunto de métodos estatísticos, utilizados para análise de dados em que a variável de interesse é o tempo decorrido do início do experimento até que um acontecimento ou evento se verifique. Entretanto, nem sempre é possível observar o evento de interesse. Assim, é comum em dados de sobrevivência, a existência de observações censuradas. A censura ocorre, quando por alguma razão, por exemplo; término do estudo, o indivíduo ou unidade, não experimenta o evento de interesse ou experimenta um evento diferente do estudado (COLOSIMO; GIOLO, 2006; KLEIN; MOESCHBERGER, 2003).

Embora a análise de sobrevivência tenha se desenvolvido para o estudo de casos na área médica e biológica, a literatura apresenta diversas aplicações dela em outras áreas do conhecimento, como por exemplo: na sociologia, engenharia, educação, demografia entre outras. L. Junior et al. (2012) utilizaram a análise de sobrevivência para estudar o tempo de permanência de estudantes diplomados, evadidos e desligados do curso de graduação em física. Santos (2013) usou o modelo de sobrevivência de Cox na seleção genômica ampla. Ferreira (2007) analisou por meio da análise de sobrevivência e da regressão logística, o comportamento dos consumidores do produto cartão de crédito, o que permitiu prever o comportamento de clientes, possibilitando focar estratégias de modo a impedir a migração de consumidores para instituições concorrentes. Similar aos estudos de sobrevivência na área médica, na engenharia existem estudos de confiabilidade em que o interesse pode ser, por exemplo, estudar a durabilidade de uma peça ou componente eletrônico, detalhes acerca desse assunto podem ser consultados em Meeker e Escobar (1998).

Pesquisadores vêm desenvolvendo e usando diversos métodos ou modelos probabilísticos para análise de dados de sobrevivência. Os métodos incluem modelos paramétricos, semiparamétricos ou não paramétricos. Dentre os métodos não paramétricos, o que se destaca em termos de aplicação é o proposto por Kaplan e Meier (1958), utilizado para estimar a função de sobrevivência, sendo ainda um dos métodos mais populares em análise de sobrevivência. Outra

possibilidade é estimar a função de sobrevivência por meio do ajuste de modelos paramétricos. Considerando que a assimetria é uma característica constante em dados de sobrevivência, as distribuições exponencial, Weibull e log-normal, são comumente utilizadas para a análise dos dados. Oakes (2001) apresenta um artigo com os principais avanços ocorridos em diversos ramos da análise de sobrevivência no século XX.

Em sua forma mais básica, o objetivo principal da análise de sobrevivência é estimar e interpretar probabilidades de sobrevivência. Existem situações, principalmente na área médica e biológica, em que o foco é comparar a sobrevivência de indivíduos quando submetidos a diferentes tipos de tratamentos. Para análise destes dados, é comum gerar uma representação gráfica das estimativas de Kaplan-Meier, estratificada por tratamentos, as chamadas curvas de sobrevivência, elas dão uma ideia, mesmo que subjetiva da existência de diferença entre os tratamentos. Para que se tenha uma comprovação de que esta diferença é estatisticamente significativa, é necessário comparar as curvas de sobrevivência por meio de testes de hipótese, sendo os testes não paramétricos mais utilizados logrank e Wilcoxon.

Tarone e Ware (1977) apresentaram uma função de pesos, gerando a classe de testes Tarone-Ware, que possui como casos particulares, os pesos correspondentes aos testes Wilcoxon, logrank e Tarone-Ware. Harrington e Fleming (1982) propuseram uma função de peso, mais geral do que a anterior, essa função, assim como a de Tarone-Ware é atribuída a cada diferença entre os valores observados e esperados das taxas de falha. Ela permite obter uma classe de testes, em que os testes logrank e uma versão do Wilcoxon são vistos como casos particulares quando se atribui um valor específico para o peso. Além disso, ela permite dar mais ênfase a certas partes das curvas de sobrevivência (KLEIN; MOESCHBERGER, 2003). Uma variedade de pesos são apresentados pela literatura, o mais comum e utilizado é o peso $w_j = 1$, que é associado ao teste logrank. Outras pesos, foram propostas por Gehan (1965), Breslow (1970), Peto e Peto (1972), Prentice (1978) e Andersen et al. (1982).

Collett (2003) afirma que se as taxas de falha entre os tratamentos,

forem proporcionais, o teste mais indicado para a comparação das curvas de sobrevivência é o teste logrank, sob esta suposição o teste logrank é mais poderoso do que o teste Wilcoxon, caso contrário, o teste Wilcoxon apresenta resultados melhores do que logrank. Darilay e Naranjo (2011) apresentaram um pré-teste que pode ser utilizado para escolher, entre aplicar o teste logrank ou o teste Wilcoxon, com base na distribuição seguida pelos erros.

Diversos estudos envolvendo simulações foram propostos com objetivo de avaliar os testes existentes para a comparação de curvas de sobrevivência. Pereira e Vivanco (2002), ao aumentar a proporção de censura nos dados, notaram que para os cenários avaliados, as chances do teste logrank apresentar resultados incorretos também aumentava. Leton e Zuluaga (2005), em cenários onde o risco é maior no início ou no fim do estudo, compararam a performance de versões dos testes Wilcoxon generalizado e logrank.

De modo geral, este trabalho tem por objetivo realizar um estudo detalhado, por meio de métodos paramétricos e não paramétricos da sobrevivência de peixes (alevinos) quando alimentados com cinco dietas, cada uma composta por uma fonte diferente de lipídio. Especificamente, objetiva-se: i) Estimar as probabilidades de sobrevivência por métodos não paramétricos e testar o ajuste de modelos paramétricos aos tempos de falha; ii) Comparar as curvas de sobrevivência correspondentes a cada uma das dietas pelo teste logrank e os efeitos dos tratamentos pelo teste Tukey; iii) Com base nos modelos ajustados a variável tempo de falha, realizar um estudo de simulação para avaliar a concordância entre os principais testes utilizados em análise de sobrevivência para comparação de curvas de sobrevivência, em casos em que ocorra a censura do tipo I; iv). Avaliar a concordância entre o teste tukey, e os testes avaliados no item iii) e v) Verificar qual o comportamento da média a medida que a porcentagem de censura aumenta.

Este trabalho está organizado do seguinte modo. Na seção 2, é apresentada uma revisão dos conceitos básicos em análise de sobrevivência, a seção 3, apresenta uma descrição sobre os conjuntos de dados utilizados na pesquisa, e também os métodos de análise para dados reais e simulados. Na seção 4 são

apresentados e discutidos os resultados das análises dos dados reais e simulados, por fim, a seção 5, encerra o trabalho com as conclusões.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Nesta seção serão apresentados conceitos básicos da análise de sobrevivência e os principais testes utilizados para comparação de curvas de sobrevivência, conceitos indispensáveis para o estudo a ser realizado nesse trabalho.

2.1 Conceitos iniciais

Em estudos envolvendo dados de sobrevivência, tem-se como variável resposta o tempo até a ocorrência de um determinado evento, tal variável é chamada tempo de falha. Como evento de interesse pode-se considerar o tempo até a morte, ou até a cura de um paciente, em confiabilidade é comum o tempo até a falha de um componente eletrônico (COLOSIMO; GIOLO, 2006).

A característica importante, e que distingue a análise de sobrevivência de outros tipos de análises é a presença de dados censurados, ou seja, a observação parcial ou incompleta da resposta. Isso acontece quando, por alguma razão, o paciente ou unidade experimental, não experimentou o evento de interesse, sendo assim, há registro parcial de informações e, excluir tais dados da pesquisa, acarretaria em uma conclusão equivocada (viciada). O que se sabe, na presença de censura, é que o tempo de falha é maior que o tempo de pesquisa ou de censura. Como visto, dados de sobrevivência são geralmente caracterizados pelo tempo de falha e pela ocorrência de censura. Na ausência de censura, técnicas usuais da estatística clássica possibilitam analisar tais dados (COLOSIMO; GIOLO, 2006).

No desenvolver de um estudo, podem ocorrer censura à esquerda, censura à direita ou a combinação das duas que é chamada de censura intervalar. A censura à esquerda ocorre quando o tempo registrado é maior que o tempo de falha. Casos em que, o tempo de ocorrência de um evento de interesse está à direita do tempo registrado, chama-se censura à direita. Em estudos que envolvem acompanhamentos periódicos, em que só é conhecido que o evento de interesse ocorreu em um intervalo de tempo, ocorre a chamada censura intervalar. No presente estudo será considerada a censura à direita.

Colosimo e Giolo (2006) definem três tipos de mecanismos de censura para estudos clínicos, considerando a ocorrência de censura à direita, são eles:

- **Censura do tipo I:** Ocorre quando é preestabelecido o tempo de término do estudo e, tem como característica a não observância do evento de interesse para alguns indivíduos ao final do experimento, assim, tais indivíduos são considerados como observações censuradas. Nas Figuras 1, 2 e 3, os símbolos ● ou ○ indicam respectivamente se os indivíduos experimentaram o evento de interesse ou foram censurados. A Figura 1, ilustra esse mecanismo de censura, considerando um estudo fictício com término em 40 dias.

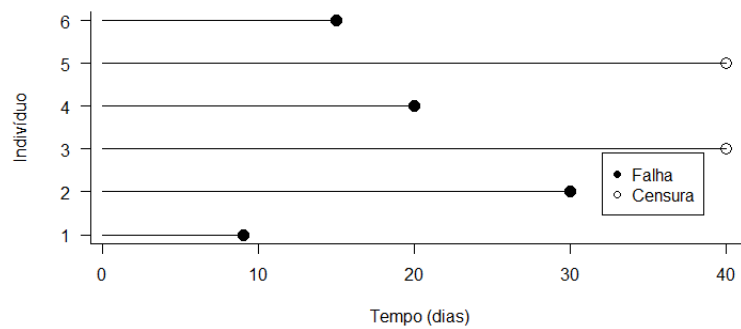


Figura 1: Mecanismo de censura tipo I.

- **Censura do tipo II:** Ocorre quando é alcançado um número r previamente definido de indivíduos que experimentaram o evento de interesse, obtido este número o estudo é finalizado, e os indivíduos que não experimentaram o evento de interesse tem seus tempos censurados. A Figura 2, ilustra o mecanismo no caso em que o estudo termina após a 5ª falha.

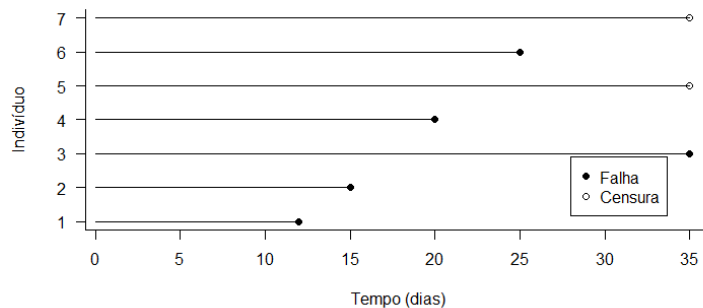


Figura 2: Mecanismo de censura tipo II.

- **Censura tipo aleatório:** Ocorre quando o evento de interesse não é observado ou o paciente é retirado do estudo por uma causa diferente da estudada, neste tipo, os indivíduos podem entrar no estudo em tempos diferentes, por exemplo, no momento em que foi diagnosticado. Este último tipo é que ocorre com maior frequência na prática, e pode ser representado por duas variáveis aleatórias T e C , associadas respectivamente ao tempo de falha e de censura de um indivíduo, assim, a cada indivíduo corresponde um valor $t_i = \min\{T_i, C_i\}$. Em dados de sobrevivência é comum associar a cada indivíduo i , sob estudo o par (t_i, δ_i) , com $i = 1, \dots, n$, em que t_i representa o tempo de falha ou de censura e δ_i é uma variável, que indica a ocorrência de uma falha, caso $\delta_i = 1$ ou uma censura, caso $\delta_i = 0$. A Figura 3, ilustra o terceiro mecanismo de censura.

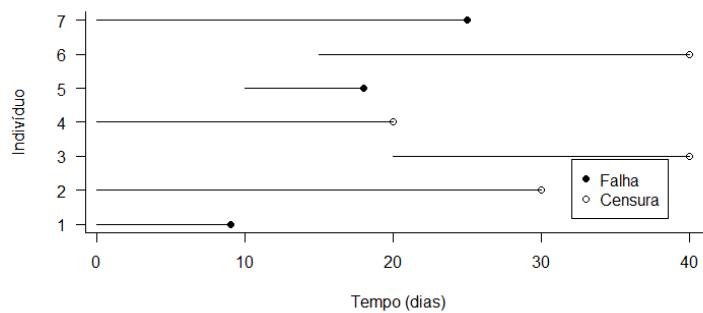


Figura 3: Mecanismo de censura tipo aleatório.

2.1.1 Funções associadas ao tempo de falha

Seja T uma variável aleatória não negativa que representa o tempo até a falha de um indivíduo ou unidade experimental. A distribuição de T pode ser especificada através de qualquer uma das seguintes funções: função densidade de probabilidade $f(t)$, função de sobrevivência $S(t)$ ou função taxa de falha $\lambda(t)$. Estas funções são matematicamente equivalentes, especificada uma função, é possível derivar as demais. Esta equivalência entre as funções pode ser observada nas relações fundamentais apresentadas por Colosimo e Giolo (2006).

Semelhante a outras variáveis aleatórias contínuas, o tempo de falha T , tem sua função densidade de probabilidade denotada por $f(t)$, definida como o limite da probabilidade de um indivíduo falhar no intervalo de tempo $[t, t + \Delta t)$, quando

$\Delta t \rightarrow 0$ por unidade de tempo, expressa por (LEE; WANG, 2003):

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

A partir de $f(t)$, a função de distribuição acumulada de T é dada por:

$$F(t) = P(T \leq t) = \int_0^t f(u) du,$$

em que $F(t)$, representa a função de distribuição acumulada da variável aleatória T .

A função de sobrevivência é definida como a probabilidade de um indivíduo sobreviver a um certo tempo t . Kalbfleisch e Prentice (2002), a definem como a probabilidade de que T exceda um valor t , em um dado intervalo. Em termos probabilísticos segue:

$$S(t) = P(T > t) = 1 - P(T \leq t) = 1 - F(t). \quad (1)$$

Segundo Colosimo e Giolo (2006), a função de sobrevivência é uma das principais funções utilizadas para descrever estudos de sobrevivência. Esta função tem as seguintes características:

- é monótona não-crescente no intervalo $[0, +\infty)$,
- é contínua,
- $S(0) = 1$ e $S(+\infty) = \lim_{t \rightarrow +\infty} S(t) = 0$.

Por meio da definição da função de sobrevivência, apresentada pela equação (1), se T é uma variável aleatória absolutamente contínua e $S(t)$ é derivável, então:

$$f(t) = -\frac{d}{dt}(S(t)).$$

A função taxa de falha ou de risco $\lambda(t)$, que representa a taxa de falha instantânea no tempo t , sabendo-se que a falha não ocorreu até esse instante, é dada por:

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

A função taxa de falha apresenta um comportamento dependente da situação em estudo, podendo ser monótona crescente, monótona decrescente ou constante, satisfazendo as seguintes propriedades:

- i) $\lambda(t) \geq 0$,
- ii) $\int_0^{+\infty} \lambda(t) dt = +\infty$.

Colosimo e Giolo (2006) ressaltam que diferentes funções de sobrevivência podem ser semelhantes quanto a sua forma gráfica, no entanto, as funções taxa de falha podem diferir drasticamente.

A função taxa de falha acumulada, como o próprio nome diz, fornece a taxa de falha acumulada de um indivíduo, é uma função monótona crescente e não negativa, sendo dada por:

$$\Lambda(t) = \int_0^t \lambda(u) du.$$

Para Colosimo e Giolo (2006), embora a função taxa de falha acumulada não tenha uma interpretação direta, a mesma pode ser utilizada na avaliação da função taxa de falha. Na estimação não paramétrica $\lambda(t)$ é difícil de ser estimada e $\Lambda(t)$ apresenta um estimador com propriedades ótimas.

2.2 Estimação da função de sobrevivência

Definida a função de sobrevivência, torna-se importante obter estimativas de sobrevivência para indivíduos ou unidades experimentais que fazem parte do estudo. Collett (2003) cita três classes de modelos para estimação da função de sobrevivência, que pode ser: não paramétricos, paramétricos ou semiparamétricos. Os métodos não paramétricos se caracterizam por não fazerem restrição quanto ao tipo de distribuição seguida por T , têm como limitação o fato de não permitirem testar o efeito de muitas covariáveis simultaneamente. Os modelos paramétricos envolvem o ajuste de uma distribuição para a variável aleatória T , os conhecidos

modelos de regressão paramétricos, que possibilitam o ajuste, levando em conta um conjunto de variáveis associadas ao tempo de falha. O modelo de Cox permite verificar o efeito de covariáveis sob a função taxa de falha. Por possuir em sua formulação um componente não paramétrico e um paramétrico, o mesmo é conhecido como modelo semiparamétrico. No caso não paramétrico, podemos citar, por exemplo, o estimador de Kaplan-Meier, desenvolvido a partir do chamado estimador atuarial, que foi proposto por Bøhlmer (1912) e teve suas propriedades estatísticas estudadas por Kaplan e Meier (1958).

Uma alternativa apresentada na literatura, é estimar a função taxa de falha acumulada, o que pode ser feito por meio do estimador Nelson-Aalen, proposto por Nelson em 1972, posteriormente estudado por Aalen em 1978. Conforme Colosimo e Giolo (2006), os estimadores de Kaplan-Meier e de Nelson-Aalen apresentam características semelhantes, quando a amostra em estudo é de dimensão grande e apresenta poucos valores empatados e, nesta situação os estimadores de Kaplan-Meier e Nelson-Aalen são assintoticamente equivalentes e não diferem muito. No período final de um estudo, em que poucos indivíduos estão sob risco de falhar, as estimativas podem diferir de forma nítida.

O terceiro estimador é o da tabela de vida ou Atuarial, que tem como característica a divisão em um número grande e arbitrário de intervalos de tempo, o que se justifica no caso de grandes amostras, entretanto, quando se trata de estudos clínicos ou de confiabilidade seu uso não é indicado (COLOSIMO; GIOLO, 2006). Considerando o exposto, neste estudo será utilizado o estimador Kaplan-Meier.

2.2.1 Estimação não paramétrica

Proposto por Kaplan e Meier em 1958, o estimador Kaplan-Meier, também chamado de estimador limite-produto, denotado por $\hat{S}(t)$, é o estimador não paramétrico de máxima verossimilhança de $S(t)$. Este estimador é o método mais conhecido e utilizado para se obter estimativas para a função de sobrevivência, quando estamos na presença de uma amostra censurada.

Para construção do estimador, suponha a existência de uma amostra de

tempos de sobrevivência, em que as observações não são censuradas. A função de sobrevivência $S(t)$, definida anteriormente, é a probabilidade de um indivíduo sobreviver a um tempo maior ou igual a t (COLLETT, 2003). Esta função pode ser estimada pela função de sobrevivência empírica, dada por:

$$\widehat{S}(t) = \frac{n^\circ \text{ de indivíduos que não falharam até o tempo } t}{n^\circ \text{ de indivíduos no conjunto de dados}}.$$

Seguindo o roteiro proposto por Colosimo e Giolo (2006), considere uma amostra de n pacientes de um estudo, em que, ocorrem $k \leq n$ falhas distintas nos tempos $t_1 < t_2 < \dots < t_k$. Considerando $S(t)$ uma função discreta com saltos, isto é, probabilidade maior do que zero somente nos tempos de falha t_j , $j = 1, \dots, k$, tem-se:

$$S(t_j) = (1 - q_1)(1 - q_2) \cdots (1 - q_j),$$

em que q_j é a probabilidade de um indivíduo falhar no intervalo $[t_{j-1}, t_j)$ sabendo que ele não falhou até t_{j-1} e considerando $t_0 = 0$, isto é:

$$q_j = P(T \in [t_{j-1}, t_j) | T \geq t_{j-1}).$$

Conforme Colosimo e Giolo (2006), q_j pode ser estimado por:

$$\widehat{q}_j = \frac{d_j}{n_j},$$

em que d_j é o número de indivíduos que falharam no tempo t_j , $j = 1, 2, \dots, k$ e n_j é número de indivíduos sob risco em t_j , ou seja, eles não falharam e não foram censurados antes do tempo t_j .

Segundo Collett (2003) e Colosimo e Giolo (2006), o estimador de Kaplan-Meier é definido de forma geral por:

$$\widehat{S}(t) = \prod_{j:t_j < t} \left(\frac{n_j - d_j}{n_j} \right) = \prod_{j:t_j < t} \left(1 - \frac{d_j}{n_j} \right). \quad (2)$$

O estimador Kaplan-Meier da função de sobrevivência é bem definido para todos os tempos menores que o maior tempo do estudo (t_{\max}). Se o maior

tempo, corresponde a um tempo de falha, então a curva de sobrevivência estimada assumirá valor zero para valores de tempo maiores do que t_{\max} . Caso o maior tempo observado, corresponda a uma censura, a função de sobrevivência $S(t)$, para tempos maiores do que t_{\max} não atingirá o valor zero (KLEIN; MOESCHBERGER, 2003). A equação (2), se reduz a função empírica quando não ocorre censura no conjunto de dados, caso ocorram as censuras do tipo I ou II, o estimador mantém a mesma forma da função empírica (COLOSIMO; GIOLO, 2006).

2.2.2 Métodos paramétricos

Mood et al. (1974) apresentam vários modelos probabilísticos e suas propriedades. Lee e Wang (2003) e Lawless (2003) apresentam modelos probabilísticos e suas respectivas funções de sobrevivência e taxa de falha, discutindo como estimar os parâmetros de interesse pelo método da máxima verossimilhança, em casos que envolvam, ou não, censura. No entanto existem modelos que tradicionalmente são utilizados em análise de sobrevivência e que tem sua eficácia verificada para diversos estudos. Os modelos a seguir, são utilizados em diversos estudos para estimação paramétrica e, aqui, foram necessários para obtenção do conjunto de dados simulados.

A distribuição exponencial é o modelo mais simples existente para a modelagem do tempo até a ocorrência de um evento de interesse. Também é conhecida por ser a única que possui uma função taxa de falha constante, ou seja, independente do tempo. Lawless (2003) define tal propriedade como falta de memória da distribuição exponencial. Segundo Colosimo e Giolo (2006), unidades velhas ou novas, que ainda não falharam apresentam a mesma taxa de falha em um intervalo futuro.

Seja T uma variável aleatória não negativa, dizemos que T , segue uma distribuição exponencial com parâmetro λ , representando o tempo médio de vida, se sua função densidade de probabilidade, função de sobrevivência e função taxa de falha, são dadas respectivamente por:

$$f(t) = \lambda e^{-t\lambda}, \quad S(t) = e^{-t\lambda}, \quad e, \quad \lambda(t) = \lambda, \quad t \geq 0, \quad \lambda > 0.$$

Para indicar que T segue uma distribuição exponencial com parâmetro λ , é comum utilizar a notação $T \sim \text{Exp}(1/\lambda)$. Alguns autores, como Colosimo e Giolo (2006), usam a parametrização $\lambda = 1/\alpha$, deste modo, a média e a variância da variável T , são respectivamente: $E[T] = \lambda^{-1} = \alpha$ e $\text{Var}[T] = \lambda^{-2} = \alpha^2$.

A Figura 4, mostra a forma típica da função densidade de probabilidade, de sobrevivência e de taxa de falha respectivamente, para três valores diferentes de λ . Percebe-se ainda, que maiores valores de λ implicam em um risco alto e em uma sobrevida baixa, por outro lado, menores valores de λ tem como implicação um risco baixo e uma sobrevida alta.

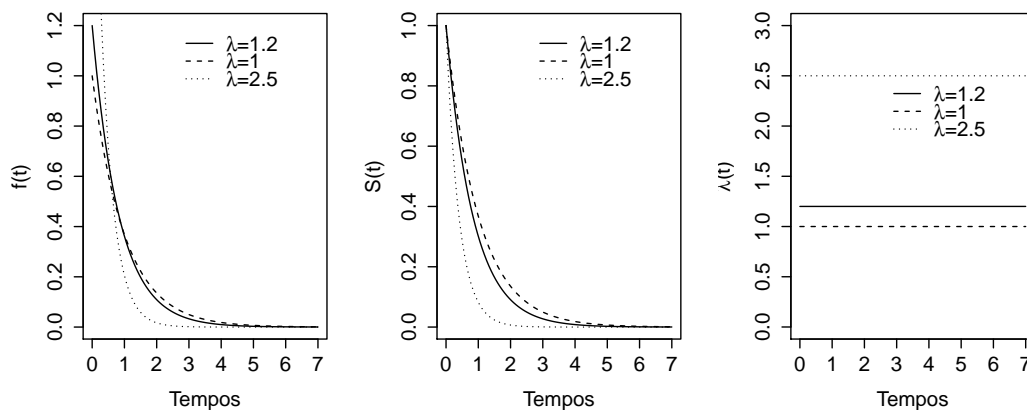


Figura 4: Função densidade de probabilidade $f(t)$, de sobrevivência $S(t)$ e taxa de falha $\lambda(t)$ da distribuição exponencial, para diferentes valores de λ .

Proposta por Weibull (1939), discutida e aplicada a várias situações envolvendo o tempo até a falha por Weibull (1951), a distribuição Weibull é uma generalização da distribuição exponencial, entretanto ela possui dois parâmetros. A mesma é amplamente utilizada na modelagem de tempos até a ocorrência de falha, sendo que o parâmetro adicional fornece uma relativa flexibilidade ao modelo e dá uma variedade de formas para sua função taxa de falha que é monótona. Cunha e Melo (2012) realizaram um estudo de simulação, no qual utilizaram a distribuição Weibull para modelar o tempo até o primeiro parto de novilhas Nelore.

Sua função densidade de probabilidade, de sobrevivência e de taxa de falha, são dadas respectivamente por:

$$f(t) = \lambda\gamma(\lambda t)^{\gamma-1}e^{-(\lambda t)^\gamma}, \quad S(t) = e^{-(\lambda t)^\gamma},$$

e

$$\lambda(t) = \lambda\gamma(\lambda t)^{\gamma-1},$$

em que γ é o parâmetro de forma e λ é o parâmetro de escala, para $t \geq 0$ e $\lambda, \gamma > 0$. Observe que para $\gamma = 1$, tem-se a distribuição exponencial, sendo assim, a mesma é um caso particular da distribuição Weibull. A notação $T \sim \text{Weib}(1/\lambda, \gamma)$ é utilizada para indicar que a variável T segue distribuição Weibull com parâmetros λ e γ . A Figura 5, apresenta as curvas de interesse para o caso em que T segue uma distribuição Weibull.

A média e variância da distribuição são dados respectivamente por:

$$E[T] = \frac{1}{\lambda}\Gamma\left(1 + \frac{1}{\gamma}\right) \quad \text{e} \quad \text{Var}[T] = \frac{1}{\lambda^2}\left[\Gamma\left(1 + \frac{2}{\gamma}\right) - \left(\Gamma\left(1 + \frac{1}{\gamma}\right)\right)^2\right],$$

em que $\Gamma(\cdot)$ é a função gama.

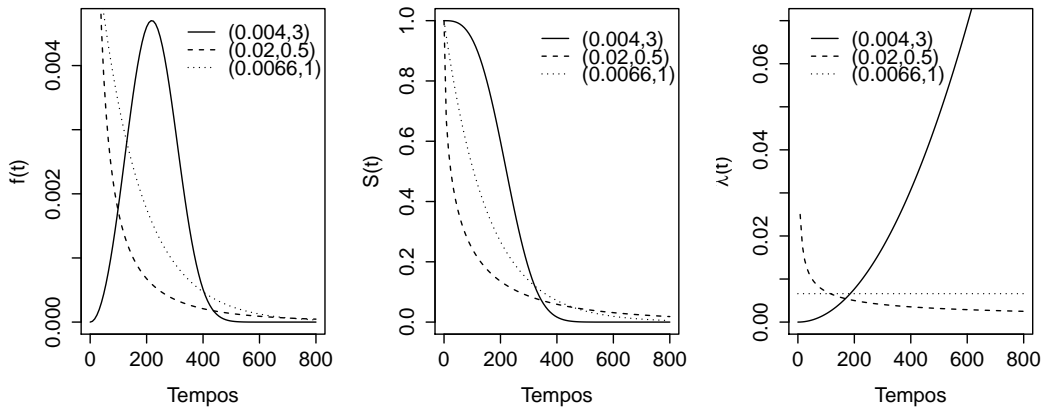


Figura 5: Função densidade de probabilidade $f(t)$, de sobrevivência $S(t)$ e taxa de falha $\lambda(t)$ da distribuição Weibull, considerando diferentes valores para os parâmetros (λ, γ) .

Nota-se pela Figura 5 que a função taxa de falha da distribuição Weibull

é uma função monótona, crescente para $\gamma > 1$, decrescente para $\gamma < 1$ ou constante para $\gamma = 1$. O parâmetro λ , tem influência na rapidez com que a função de sobrevivência decresce, valores altos fazem com que a curva decresça mais rapidamente quando comparados com valores baixos (LEE; WANG, 2003).

Segundo Lee e Wang (2003), a distribuição log-normal em sua forma mais simples é definida como a distribuição de uma variável cujo logaritmo neperiano segue distribuição normal. Este modelo é muito utilizado em diversas áreas como engenharia, medicina, entre outras. Araujo et al. (2011) utilizaram a distribuição log-normal para modelar séries diárias de temperatura máxima do ar, para diferentes valores de probabilidade. O ajuste satisfatório do modelo permitiu a obtenção de tabelas com os valores esperados de temperatura para cada nível de probabilidade. Crow e Shimizu (1988) discutem esta distribuição de forma detalhada.

A variável aleatória T , que representa o tempo de falha, segue uma distribuição log-normal, se $Y = \ln T$ é normalmente distribuída com média μ e desvio-padrão σ , sendo sua função densidade de probabilidade dada por:

$$f(t) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}t\sigma} \exp \left\{ -\frac{1}{2} \left(\frac{\ln t - \mu}{\sigma} \right)^2 \right\}, t > 0, \mu \in \mathbb{R} \text{ e } \sigma > 0.$$

Não é possível obter a forma analítica explícita para as funções de sobrevivência e taxa de falha, para uma variável T que segue uma distribuição log-normal, assim, estas funções são representadas respectivamente por:

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

em que $\Phi(\cdot)$ é a função de distribuição acumulada da normal padrão. A notação utilizada para essa distribuição é $T \sim \text{LogN}(\mu, \sigma^2)$. A Figura 6, apresenta algumas formas das principais funções utilizadas para análise de dados de sobrevivência considerando diferentes valores de (μ, σ) .

A média e a variância da distribuição log-normal podem ser obtidas respectivamente por meio das expressões:

$$E[T] = \exp\{\mu + \sigma^2/2\} \text{ e } \text{Var}[T] = \exp\{2\mu + \sigma^2\}(\exp(\sigma^2) - 1).$$

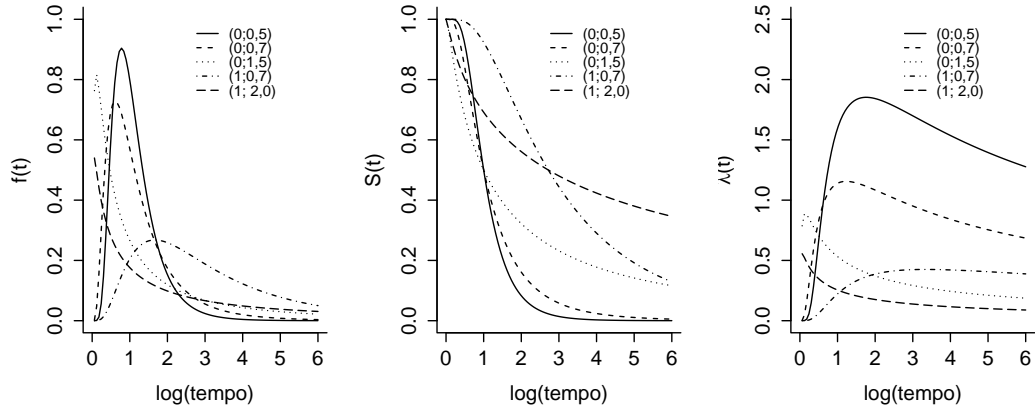


Figura 6: Função densidade de probabilidade $f(t)$, de sobrevivência $S(t)$ e taxa de falha $\lambda(t)$ da distribuição log-normal, para diferentes valores para os parâmetros (μ, σ^2) .

Percebe-se que a função taxa de falha é crescente até o ponto de máximo, após esse ponto a função decresce. Valores altos de μ implicam em curvas de sobrevivência com maior sobrevida do que valores baixos. O parâmetro σ tem influência na variabilidade das curvas, valores altos deste parâmetro acarretam em probabilidade de sobrevivência maior para tempos maiores do que curvas com valores baixos de σ .

As distribuições gama e gama generalizada, são utilizadas com frequência em problemas de confiabilidade industrial. Pascoa (2012) faz um estudo detalhado acerca da distribuição gama e suas extensões, ressaltando a sua importância na discriminação entre modelos probabilísticos. A distribuição gama foi inicialmente utilizada por Brown e Flood (1947), na modelagem de tempos até a quebra de copos em uma cafeteria.

A função densidade de probabilidade da distribuição gama generalizada é dada por:

$$f(t) = \frac{\lambda \gamma (\lambda t)^{\gamma p - 1}}{\Gamma(p)} e^{-(\lambda t)^\gamma}, \quad t > 0, \quad \gamma > 0, \quad \lambda > 0, \quad p > 0.$$

A gama generalizada tem como casos particulares as distribuições: gama, exponencial, Weibull, e log-normal, ou seja, são distribuições encaixadas. Assim, considerando determinados valores para os parâmetros da distribuição gama generalizada é possível obter as demais distribuições.

A seguir são apresentadas distribuições que são casos particulares da gama generalizada:

- Quando $(p, \gamma) = (1, 1)$, tem-se que $T \sim \text{Exp}(1/\lambda)$;
- Quando $p = 1$, tem-se que $T \sim \text{Weib}(1/\lambda, \gamma)$;
- Quando $\gamma = 1$, tem-se que $T \sim \text{Gama}(p, 1/\lambda)$;
- Quando $p \rightarrow +\infty$, tem-se que $T \sim \text{LogN}(\mu, \sigma^2)$.

As distribuições citadas anteriormente, são muito utilizadas na modelagem de dados de sobrevivência e de confiabilidade. Outras distribuições como a Gompertz, valor extremo, log-logística, Erlang, normal inversa, Birnbaum-Saunders e a F generalizada podem ser consultadas em Lawless (2003), Kalbfleish e Prentice (2002), Lee e Wang (2003) e Meeker e Escobar (1998).

2.2.3 Função de verossimilhança

Após definir o modelo probabilístico a ser usado, faz-se necessário estimar seus parâmetros, para este fim, existem vários métodos, dentre os quais podemos destacar: método dos mínimos quadrados, método dos momentos e o método da máxima verossimilhança. A função de verossimilhança em análise de sobrevivência é a mesma utilizada na estatística clássica e bayesiana, porém adaptada para a presença de censura.

Considere uma amostra composta por n indivíduos $i = 1, \dots, n$, e que a cada indivíduo associa um par do tipo, (t_i, δ_i) , sendo t_i o tempo de falha e δ_i uma variável que indica se o tempo observado é de falha ou não. Segundo Colosimo e Giolo (2006), a contribuição de cada observação não censurada para a verossimilhança é a função densidade de probabilidade. Para as observações censuradas, considera-se que sua contribuição é dada pela função

de sobrevivência. Supondo que os tempos de sobrevivência e de censura são independentes e que a censura é não-informativa, ou seja, a censura não ocorre devido a complicações relacionadas ao evento de interesse. Colosimo e Giolo (2006) mostraram que a função de verossimilhança para todos os mecanismos de censura à direita é dada por:

$$L(\theta) \propto \prod_{i=1}^n [f(t_i; \theta)]^{\delta_i} [S(t_i; \theta)]^{1-\delta_i},$$

em que δ é a variável indicadora de falha e θ é o vetor de parâmetros.

Obtido o modelo probabilístico e tomada uma amostra, o método se baseia em encontrar estimativas para o parâmetro com maior probabilidade de ter gerado a amostra entre todos os possíveis valores de parâmetros para a distribuição. Lee e Wang (2003) apresentam formalmente como obter a função de verossimilhança em casos em que há censura. Exemplos de estimação de parâmetros podem ser encontrados em Colosimo e Giolo (2006) e Lawless (2003).

2.3 Comparação de curvas de sobrevivência

A comparação de tratamentos é o objetivo principal na maioria dos estudos na área médica, tal como ocorre em ensaios clínicos. O interesse é avaliar o efeito de um ou mais tratamentos na sobrevivência de um grupo de indivíduos com base em um grupo controle. Deste modo, considerando-se o caso em que há dois tratamentos, objetiva-se testar as seguintes hipóteses:

$$H_0 : S_1(t) = S_2(t) \quad vs \quad H_1 : S_1(t) \neq S_2(t).$$

Vários testes, apresentados na literatura de análise de sobrevivência, permitem testar a hipótese de que as amostras são de populações que seguem a mesma distribuição. Neste trabalho, serão considerados os testes não paramétricos: logrank, Gehan-Breslow, Peto e Peto (versão do teste logrank), Peto e Peto e Prentice e as classes de testes Tarone-Ware e Fleming-Harrington. Alguns destes testes foram estendidos para lidar com dados censurados, por exemplo o teste Gehan-Breslow que é uma generalização do teste Wilcoxon, o caso em que não

há observações censuradas pode ser considerado um caso particular (KLEIN; MOESCHBERGER, 2003). Em seu artigo, Letón e Zuluaga (2005) apresentam um resumo completo dos diferentes nomes, versões e representações dos testes Wilcoxon, logrank entre outros.

2.3.1 Teste logrank

Apresentado por Mantel (1966), o teste logrank é um dos mais utilizados para comparar curvas de sobrevivências de dois ou mais grupos, a seguir será apresentado o teste para duas funções de sobrevivência. O teste tem como pressuposto básico, a proporcionalidade das taxas de falha das populações.

Conforme sugerido por Collett (2003), considere a sequência de tempos de falha $t_1 < t_2 < t_3 < \dots < t_k$, dada por tempos distintos e ordenados de uma amostra conjunta de dois grupos. Sendo t_j , um tempo de falha, definem-se os seguintes termos: d_{ij} e n_{ij} com $i = 1, 2$ e $j = 1, \dots, k$, como sendo respectivamente, o número de falhas no tempo t_j no grupo i e n_{ij} o número de indivíduos sob risco em um tempo imediatamente inferior a t_j no grupo i . Assim, há um total de $d_j = d_{1j} + d_{2j}$ falhas e $n_j = n_{1j} + n_{2j}$ indivíduos sob risco em um tempo t_j . A Tabela 1 a seguir ilustra essa situação.

Tabela 1: Número de falhas para o j -ésimo indivíduo no tempo t_j por grupo.

Grupo	Falhas em t_j	Em risco antes de t_j	Sobreviveram a t_j
1	d_{1j}	n_{1j}	$n_{1j} - d_{1j}$
2	d_{2j}	n_{2j}	$n_{2j} - d_{2j}$
Total	d_j	n_j	$n_j - d_j$

Supondo a não rejeição da hipótese nula, então, há igualdade entre as curvas de sobrevivência dos dois grupos. Segundo Collett (2003), uma forma para verificar esse fato, é comparar o número de indivíduos que falharam nos dois grupos em cada um dos tempos de falha, com o número esperado de falhas sob a hipótese nula. Considerando que os totais marginais são fixos, e que a hipótese de independência entre os grupos é verdadeira, segue que as entradas são determinadas pelas quantidades d_{1j} ou d_{2j} .

Considere D_{1j} como sendo uma variável aleatória que assume valores

no intervalo $[0, \min\{d_j, n_{1j}\}]$. Nessas condições, D_{1j} segue uma distribuição hipergeométrica, que é definida por (Mood et al., 1974):

$$f_{D_{1j}}(d_{1j}; n_j, d_j, n_{1j}) = \frac{\binom{d_j}{d_{1j}} \binom{n_j - d_j}{n_{1j} - d_{1j}}}{\binom{n_j}{n_{1j}}},$$

e,

$$E[D_{1j}] = e_{1j} = \frac{n_{1j}d_j}{n_j},$$

$$\text{Var}[D_{1j}] = v_{1j} = n_{1j} \frac{d_j}{n_j} \frac{(n_j - d_j)}{n_j} \frac{(n_j - n_{1j})}{(n_j - 1)},$$

em que: e_{1j} e v_{1j} , correspondem respectivamente a média e a variância da variável D_{1j} .

Uma medida para o desvio entre o valor observado e o valor esperado de D_{1j} , ou seja, a diferença entre o número de mortes ocorridas no grupo 1 e o número esperado de mortes, pode ser obtida pela estatística:

$$U_L = \sum_{j=1}^k (d_{1j} - e_{1j}),$$

sendo k , o índice associado ao maior dos tempos de falha.

Considerando que os tempos de falha são independentes, a variância da estatística U_L é dada por:

$$\text{Var}[U_L] = \sum_{j=1}^k v_{1j} = V_L.$$

Collett (2003) ressalta que é possível mostrar que U_L converge assintoticamente para a distribuição normal, quando o número de tempos de falha não é muito baixo. Deste modo, $\frac{U_L}{\sqrt{V_L}}$, sob a hipótese de igualdade das curvas de sobrevivência, converge para a distribuição normal padrão. Sabe-se também, que: se $Z \sim N(0, 1)$, então $Z^2 \sim \chi_1^2$. Portanto:

$$W_L = \frac{U_L^2}{V_L} \sim \chi_1^2. \quad (3)$$

Segundo Colosimo e Giolo (2006), o teste logrank pode ser generalizado para mais de duas funções de sobrevivência ($r > 2$), neste caso, W_L segue uma distribuição qui-quadrado com $r - 1$ graus de liberdade.

2.3.2 Teste de Gehan

Proposto por Gehan (1965), o teste é uma generalização do teste Mann-Whitney-Wilcoxon, para dados censurados, e por esse motivo, muitas vezes é citado na literatura como teste Wilcoxon. O teste MannWhitney-Wilcoxon é utilizado, quando o objetivo é verificar se uma população apresenta tendência a ter valores maiores do que uma outra população (possuem medianas diferentes), mais sobre o assunto pode ser consultado em Siegel (1975). Segundo Collett (2003), o teste é baseado na estatística:

$$U_W = \sum_{j=1}^k n_j(d_{1j} - e_{1j}), \quad (4)$$

sendo k , d_{1j} , n_j e e_{1j} definidos na seção 2.3.1.

Para Collett (2003) o que distingue as estatísticas U_L e U_W , dados respectivamente pelas equações (3) e (4), é a forma como a diferença $d_{1j} - e_{1j}$ é ponderada. O teste logrank assume peso igual a 1, o que atribui o mesmo peso para cada uma das k parcelas, por outro lado, o teste Gehan atribui às parcelas um peso dependente do número de indivíduos sob risco (n_j), no tempo de falha t_j . Como implicação, segue que a diferença $d_{1j} - e_{1j}$ tem mais peso em instantes de tempo em que o número de indivíduos sob risco é relativamente grande. Collett (2003) ressalta que essa estatística se mostra mais sensível que a do teste logrank, na cauda direita das distribuições dos tempos. Sua variância é dada por:

$$\text{Var}(U_W) = \sum_{j=1}^k n_j^2 v_{1j} = V_W,$$

com v_{1j} definido na seção 2.3.1. A estatística do teste é:

$$W_W = \frac{U_W^2}{V_W},$$

que sob a hipótese nula, de igualdade das curvas de sobrevivência, segue uma

distribuição qui-quadrado com um grau de liberdade.

2.3.3 Teste Tarone-Ware

As estatísticas citadas anteriormente, são comumente utilizadas para testar a igualdade entre distribuições de sobrevivência na presença de censura a direita. Segundo Tarone e Ware (1977), esses testes diferem apenas pela escolha dos pesos, que são funções do número de indivíduos sob risco em cada tempo de falha. Para o caso particular que envolve a comparação de duas funções de sobrevivência, existe uma classe de testes não paramétricos, cuja estatística, de forma geral é definida por:

$$S = \frac{\left[\sum_{j=1}^k w_j (d_{1j} - e_{1j}) \right]^2}{\sum_{j=1}^k w_j^2 v_{1j}},$$

em que w_j são valores conhecidos que atribuem diferentes pesos à diferença $d_{1j} - e_{1j}$. Sob a hipótese nula, de igualdade das curvas, a estatística S segue distribuição qui-quadrado com um grau de liberdade.

Os testes logrank e Gehan, são casos particulares da estatística anterior e podem ser obtidos desta atribuindo-se respectivamente os pesos: $w_j = 1$ e $w_j = n_j$. Colosimo e Giolo (2006) acrescentam que o teste Gehan (Wilcoxon), atribui mais peso na porção inicial do eixo do tempo, enquanto o teste logrank, atribui o mesmo peso para todo o eixo do tempo. Como implicação, tem-se que no teste logrank há uma valorização maior dos tempos de falha que se localizam no final do eixo dos tempos. Tarone-Ware (1977) propõe peso $w_j = \sqrt{n_j}$, que fica entre os pesos dos testes logrank e Gehan.

2.3.4 Outras funções de peso

Peto e Peto (1972) e Prentice (1978), sugeriram o uso de uma função de pesos que dependa da experiência passada de sobrevivência, observada na combinação das duas amostras. Segundo Hosmer e Lemeshow (2008), a função dos pesos é obtida por meio de uma modificação do estimador Kaplan-Meier, sendo definida

de tal modo que seu valor é conhecido antes da falha ocorrer.

Peto e Peto (1972) propuseram o uso da função de peso $w_j = \tilde{S}(t)$, este estimador é obtido por meio de uma modificação da função de sobrevivência:

$$\tilde{S}(t) = \prod_{t_j \leq t} \left(\frac{n_j + 1 - d_j}{n_j + 1} \right). \quad (5)$$

Andersen et al. (1982) indicaram uma modificação na função de peso proposta por Peto e Peto, obtendo a função de pesos dada por:

$$w_j = \tilde{S}(t_{j-1}) \frac{n_j}{n_j + 1}, \quad (6)$$

observe que a equação (5) torna-se igual a equação (6), quando não ocorrem empates nos tempos de falha, ou seja, $d_j = 1$, para $j = 1, \dots, k$.

Harrington e Fleming (1982) apresentaram outra classe de testes, uma mais geral do que a apresentada por Tarone e Ware (1977), esta classe possui o teste logrank e uma versão do teste Wilcoxon semelhante ao proposto por Peto e Peto, como casos particulares. O peso sugerido é:

$$w_j = [\hat{S}(t_{j-1})]^p \times [1 - \hat{S}(t_{j-1})]^q, p \geq 0, q \geq 0,$$

em que $\hat{S}(t)$ é o estimador Kaplan-Meier para a amostra conjunta. Se $p = q = 0$, segue que $w_j = 1$, então, tem-se o teste logrank. Se $p = 1$ e $q = 0$, então o peso é aquele do estimador Kaplan-Meier no tempo de falha anterior, um peso similar ao do teste Peto-Prentice. Se $p > q$, então o teste coloca relativamente mais peso em tempos mais curtos de sobrevivência, quando $p < q$, a interpretação inversa é verdadeira (HOSMER; LEMESHOW, 2008).

2.4 Teste Tukey

Vieira (2006) destaca que o primeiro passo para a análise de dados obtidos experimentalmente é a análise de variância (ANOVA). Para aplicação da ANOVA, alguns pressupostos devem ser verificados, os erros devem ser: independentes, com variância homogênea e seguir uma distribuição normal com média zero e

variância σ^2 . Nesta situação, temos que a estatística F , utilizada para obtenção do valor p , segue uma distribuição F com v_1 graus de liberdade no numerador e v_2 graus de liberdade no denominador. Constatado que o valor da estatística F é estatisticamente significativo, ou seja, que existe diferença significativa entre os tratamentos, o passo seguinte, consiste no exame das médias e das diferenças entre elas. Tukey (1949) propôs um método que utiliza um algoritmo que tem por base a obtenção de um valor a ser calculado (Δ). Montgomery e Runger (2003) ressaltam que o algoritmo utilizado para a obtenção da estatística do teste Tukey é inflexível e exige a maior diferença possível entre as médias constituintes do contraste.

O teste Tukey, é um dos mais conhecidos para a comparação de médias, e permite testar qualquer contraste entre duas médias de tratamentos, não permitindo comparar grupos de médias entre si.

O teste baseia-se na diferença mínima significativa (Δ), que é utilizado para todas as comparações de pares de médias dentro do contraste C_k . A estatística do teste é dada por:

$$\Delta = q\sqrt{\frac{\text{QMRes}}{r}}, \quad (7)$$

em que, q é o valor da amplitude estudentizada, QMRes é o quadrado médio do resíduo da análise de variância e r é o número de repetições de cada tratamento. O valor de q depende do número de tratamentos e também do número de graus de liberdade do resíduo. Em um teste de comparação de médias, deve-se também estabelecer um nível de significância α para o teste.

A diferença mínima significativa, obtida pela equação (7), será tomada como um valor crítico para determinar se há, ou não, diferença significativa entre as médias avaliadas no contraste. Em seu artigo, Tukey sugere a organização dos valores das médias em ordem crescente ou decrescente, a critério do pesquisador, e que os contrastes sejam obtidos por uma função modular do seguinte modo: $C_k = |\mu_i - \mu_j|$. Caso o valor estimado para o contraste seja maior que a diferença mínima significativa, existe diferença significativa entre as médias comparadas no

contraste, e deste modo H_0 é rejeitada. Caso contrário, não se rejeita H_0 e as médias não diferem estatisticamente pelo teste Tukey.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Nesta seção serão apresentados os conjuntos de dados utilizados e os métodos de análise. O primeiro conjunto é composto por dados obtidos experimentalmente, e será chamado de dados reais. O segundo é constituído por dados obtidos por meio de simulações, e será chamado de dados simulados.

3.1 Descrição dos dados

3.1.1 Dados reais

Os dados utilizados na presente pesquisa, são provenientes do estudo realizado no Laboratório de Nutrição de Peixes II do Setor de Piscicultura do Departamento de Biologia Animal da Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, Minas Gerais. Nesse estudo, peixes alevinos (*Astyanax altiparanae*) foram distribuídos em 25 aquários, cada um sendo considerado como uma unidade experimental. Os tratamentos aplicados, constituíram-se de cinco dietas com fontes diferentes de lipídios (óleos de soja, coco, peixe, linhaça e palma), sendo que no início do estudo, cada aquário possuía 20 peixes, e o experimento foi realizado com 5 repetições. Este estudo teve início no dia 20/10/2014 e término no dia 03/02/2015.

Para o estudo da sobrevivência dos peixes, cada indivíduo foi considerado como uma unidade experimental, assim, para cada um dos tratamentos, haviam 100 peixes em análise, totalizando 500 peixes no estudo. O experimento foi conduzido minuciosamente, de modo que cada aquário garantisse semelhante condição de sobrevivência aos peixes. Os aquários foram mantidos em sistema de recirculação de água com mesma vazão, dotados de sistema de filtragem mecânica, biológica, aeração contínua e temperatura ($27.17^{\circ} \pm 0.92^{\circ}$) controlada por um aquecedor e termostato central. A alimentação dos peixes foi feita diariamente, quatro vezes por dia, manualmente até a aparente saciedade dos peixes.

Os tratamentos foram representados do seguinte modo:

Tratamento 1 (T_1): dieta com fonte de lipídios óleos de soja;

Tratamento 2 (T_2): dieta com fonte de lipídios óleos de coco;

Tratamento 3 (T_3): dieta com fonte de lipídios óleos de peixe;

Tratamento 4 (T_4): dieta com fonte de lipídios óleos de linhaça;

Tratamento 5 (T_5): dieta com fonte de lipídios óleos palma.

3.1.2 Dados simulados

Para comparação dos testes logrank, Tarone-Ware, Gehan, Peto-Peto, Andersen, Flaming-Herrington e Tukey, foi simulado um segundo conjunto de dados. Nesta etapa, o objetivo foi observar e avaliar o número de vezes em que os referidos testes concordaram na rejeição ou não rejeição da hipótese nula. Para isso, com base nos parâmetros estimados para o ajuste das distribuições no conjunto de dados reais, foram simulados os tempos para a variável tempo de falha T , segundo as distribuições: exponencial, Weibull e log-normal, para cada um dos cinco tratamentos. Como mecanismo de censura, foi utilizado o Tipo I, fixando como tempo de término do experimento 107 dias, deste modo, observações que não falharam até esse dia, foram consideradas como sendo observações censuradas.

Os dados simulados foram obtidos a partir das rotinas desenvolvidas no software R (Development Core Team, 2014), sendo que as rotinas utilizadas podem ser consultadas no Apêndice A. Antes de simular os dados, foram plotadas curvas de sobrevivência para cada uma das distribuições e tratamentos, considerando diferentes tamanhos de amostras, com isso pode-se ter uma ideia de como as curvas se comportam, quando o tamanho da amostra simulada aumenta.

Observando as curvas de sobrevivência, apresentadas na Figura 7, percebe-se que o número de observações (n) igual a 100 para cada tratamento, não é indicado para simular nenhuma das distribuições, pois as curvas de sobrevivência não foram representadas de modo satisfatório. No caso da distribuição exponencial, 6000 observações é ideal, pois para valores maiores de n , a forma do gráfico permanece constante. Para a distribuição Weibull, tem-se como valor indicado $n = 250$, note que para valores de n maiores que 250, as curvas se aproximam assintoticamente do eixo x . Por fim, para a log-normal, o número de observações

igual a 500 mostrou-se satisfatório, pois aparentemente a distribuição aproxima-se assintoticamente do eixo x para valores de n maiores que 500. Tais interpretações são válidas para as cinco curvas correspondentes a cada um dos tratamentos.

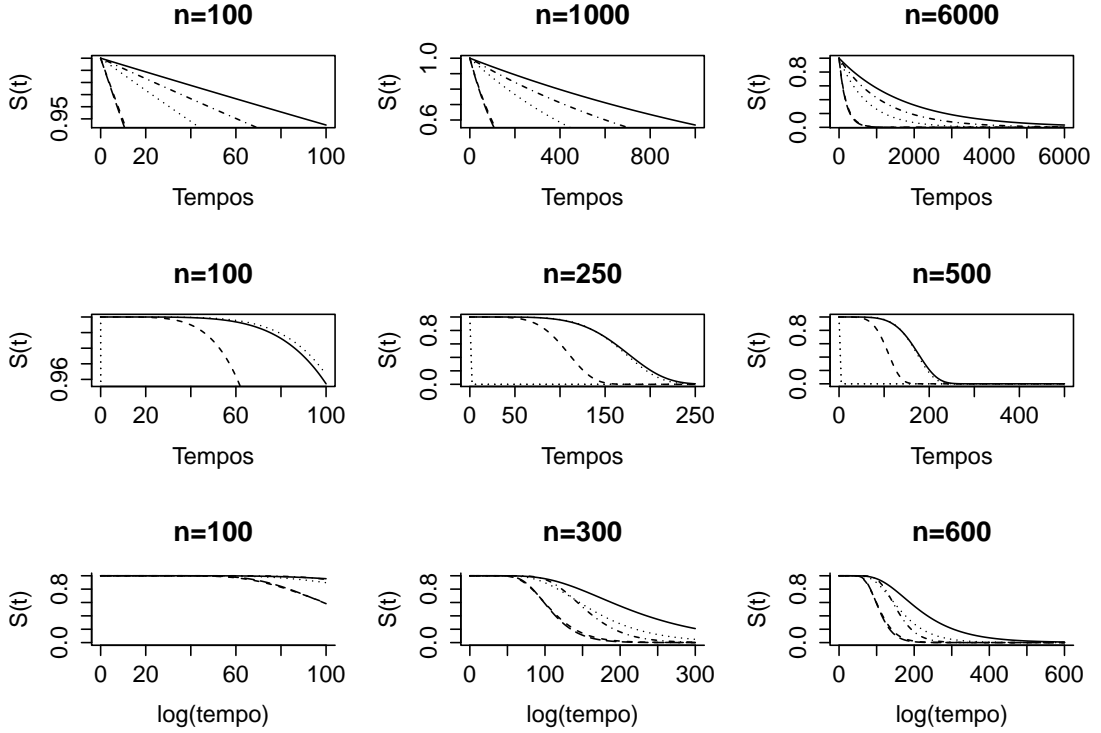


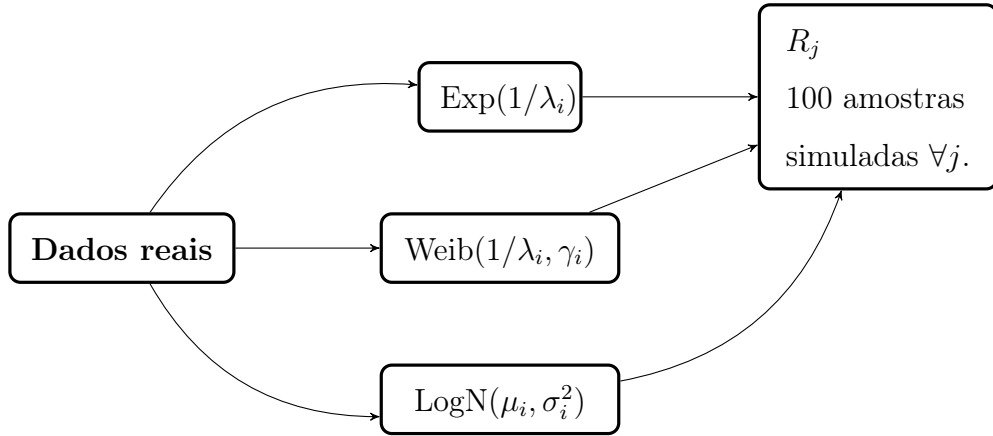
Figura 7: Curvas de sobrevivência para as distribuições exponencial, Weibull e log-normal, considerando diferentes tamanhos de amostra.

As curvas de sobrevivência foram comparadas supondo que os cinco tratamentos seguem mesma distribuição, com parâmetros diferentes. Assim, são considerados três modos diferentes de se gerar as amostras:

1. $T_i \sim \text{Exp}(1/\lambda_i)$, para $i = 1, \dots, 5$, amostras simuladas com tamanho $n_E = 30000$;
2. $T_i \sim \text{Weib}(1/\lambda_i, \gamma_i)$, para $i = 1, \dots, 5$, amostras simuladas com tamanho $n_W = 1250$;
3. $T_i \sim \text{LogN}(\mu_i, \sigma_i^2)$, para $i = 1, \dots, 5$, amostras simuladas com tamanho $n_{LN} = 2500$;

o tamanho das amostras foi obtido pela multiplicação do número de tratamentos, pelo número ideal de observações definidos a partir da Figura 7.

Sendo R_j a repetição j , para $j = 1, \dots, 20$, o processo de simulação se repetiu 20 vezes, sendo que para cada repetição R , as amostras foram simuladas 100 vezes. Foi adotado esse número de repetições com o intuito, unicamente de obter as medidas de posição, média e desvio padrão para a concordância entre os testes. O diagrama apresentado a seguir ilustra como ocorreu o processo de geração dos dados.



O passo seguinte constituiu-se em variar o nível de significância dos testes para comparação dos tratamentos, para isso, foram considerados os valores: 1%, 5% e 10%. Assim, o processo de simulação constituiu-se de 3 cenários, com diferentes níveis de significância. Em seguida, foi obtido o número de vezes em que os testes dois a dois, conduziram simultaneamente a rejeição ou não rejeição de H_0 , a média e o desvio padrão, permitiram avaliar tal concordância.

3.2 Métodos de análise

Para possibilitar a análise estatística dos dados de sobrevivência, o evento de interesse para os dados reais, foi definido como a morte de um peixe. Portanto, o tempo de falha é o tempo decorrido do início do estudo até a morte do peixe. Peixes que ao final do estudo não experimentaram o evento de interesse foram censurados, sendo assim, ocorreu censura do Tipo I. O estudo teve início no dia 20/10/2014 e término no dia 03/02/2015, assim, o tempo de censura é de 107 dias. A cada unidade experimental, foi associado um tempo de falha e uma variável indicadora de censura δ . Diariamente os aquários eram checados e registrava-se, caso ocorresse, o dia do evento de interesse.

Para avaliar a mortalidade dos peixes em cada um dos tratamentos, foram estimadas as funções de sobrevivência pelo método Kaplan-Meier, um dos métodos mais utilizados para este fim, em seguida, foram construídos gráficos para as curvas de sobrevivência. Finalmente, as funções de sobrevivência foram comparadas por meio do teste logrank, com o intuito de observar se há diferença significativa entre os tratamentos.

As comparações múltiplas das funções de sobrevivência, foram realizadas levando em conta a correção de Bonferroni ($\frac{\alpha}{c}$), em que α é o nível de significância (5%) e c o número de comparações feitas. Considerando o grande número de comparações (10), a correção foi adotada por permitir uma diminuição do erro tipo I.

Para complementar a análise não paramétrica e possibilitar o estudo de simulação, foi testado o ajuste dos modelos paramétricos: exponencial, Weibull e log-normal, aos dados de sobrevivência para cada um dos tratamentos. Estimativas para os parâmetros dos modelos foram obtidas por meio do método da máxima verossimilhança, para isso, foram obtidas estimativas para o logaritmo neperiano das funções de verossimilhanças dos modelos citados e do modelo utilizado com referência, a gama generalizada. A avaliação do ajuste dos modelos foi inicialmente realizada por dois métodos gráficos, propostos por Colosimo e Giolo (2006). Dada a subjetividade de análises gráficas, o teste da razão de verossimilhanças também foi utilizado, considerando a gama generalizada como modelo completo e as distribuições exponencial, Weibull e log-normal, como modelo reduzido.

A análise dos dados reais e simulados foi realizada por meio do software R, cujas rotinas podem ser encontradas no Apêndice B, as rotinas foram obtidas por adaptações daquelas encontradas em Colosimo e Giolo (2006). Neste estudo foram utilizados os seguintes pacotes:

- i) *agricolae*: Este pacote permitiu realizar a Análise de Variância (ANOVA) dos tratamentos, considerando a variável tempo como resposta. Constatada a significância do teste F pela função *aov*, o passo seguinte foi comparar as médias pelo teste Tukey, o que foi feito pela função *TukeyHSD*;

- ii) *survival*: Usado com frequência por Colosimo e Giolo (2006), este pacote possibilitou, obter estimativas de Kaplan-Meier (função, *survfit*) e estatísticas dos testes logrank ou Wilcoxon, pela função *survdiff*. É importante ressaltar que esta última função faz uso da classe de testes proposta por Harrington e Fleming (1982), possibilitando utilizar somente os testes logrank ($\rho = 0$) e Wilcoxon ($\rho = 1$). O ajuste dos modelos foi realizado por meio da função *survreg*;
- iii) *flexsurv*: Deste pacote, foi utilizada a função *flexsurvreg*, para obter o valor máximo da função de verossimilhança da distribuição gama generalizada, o que não foi possível pelo pacote *survival*;
- iv) *survMisc*: Este pacote possui a função *comp*, útil para comparar funções de sobrevivência, tal função fornece como resultado estatísticas de interesse dos testes avaliados neste estudo, convém dizer que para a classe de testes Harrington e Fleming, é considerado os valores $p = q = 1$.

Com base nas distribuições simuladas, foram feitas comparações dos tratamentos dois a dois, o que conduziu a 10 comparações para cada amostra simulada. A cada uma das 100 amostras, e para cada um dos testes em estudo, foi associado uma matriz do tipo da apresentada na Tabela 2.

Tabela 2: Matriz associada a cada uma das comparações simuladas.

	T_1	T_2	T_3	T_4	T_5
T_1	0	1	0	1	1
T_2	1	0	1	0	1
T_3	0	1	0	0	1
T_4	1	0	0	0	0
T_5	1	1	1	0	0

O valor 1 mostrado na matriz, indica que o teste foi significativo para os tratamentos, por exemplo, para T_1 e T_2 , rejeita-se H_0 . Caso contrário, é associada a comparação dos tratamentos o valor 0, que indica que as curvas de sobrevivência não são estatisticamente diferentes.

A avaliação da concordância foi feita considerando-se a diferença entre as matrizes de cada um dos testes, a matrizes iguais correspondeu o número 1,

indicando que os testes concordaram quanto a aceitação ou rejeição de H_0 . Esta avaliação foi repetida para cada uma das 100 amostras simuladas, ao fim do processo, somou-se o número de vezes em que ocorreu o número 1, para cada uma das repetições R_j , deste modo, a cada repetição se associou uma soma S_j . A porcentagem de concordância foi obtida pela fórmula:

$$P_C = \frac{\sum_{j=1}^{20} S_j}{20}.$$

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesta seção, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos para os conjuntos de dados reais e simulados. A análise foi realizada por meio de métodos gráficos e testes de hipóteses.

4.1 Análise dos dados reais

4.1.1 Análise descritiva

O estudo envolveu um total de 500 peixes, sendo que somente 134 morreram, experimentando assim o evento de interesse, a porcentagem total de falha foi de 26.8%. Pela Tabela 3, percebe-se que a porcentagem de censura foi maior nas dietas a base de Soja, Peixe e Linhaça, respectivamente nos tratamentos T_1 , T_3 e T_4 . Observa-se também que os menores tempos de falha e as menores taxas de censura foram encontradas nas dietas a base de Coco e Palma, tratamentos: T_2 e T_5 , respectivamente. Ainda por essa tabela, nota-se que o máximo dos tempo de falha foi de 107 dias para todos os tratamentos, isto se deve a ocorrência de empate entre os tempos de falha e de censura, segundo Colosimo e Giolo (2006), se $T \leq C$, então $\delta = 1$, o que determina a ocorrência de uma falha. O tempo médio de sobrevivência (t_m), foi obtido pelo cálculo da área sob a curva de sobrevivência para cada um dos tratamentos, conforme sugerido por Colosimo e Giolo (2006).

Tabela 3: Dados descritivos para cada uma das 5 dietas com diferentes fontes de lipídios.

Tratamento	Tempos de falha			Censura (%)
	Mínimo	Média (t_m)	Máximo	
T_1 (Soja)	73	105.9	107	94
T_2 (Coco)	44	96.57	107	49
T_3 (Peixe)	59	104.53	107	86
T_4 (Linhaça)	81	106.02	107	91
T_5 (Palma)	52	97.14	107	46

t_m é o tempo médio de vida.

Para os tratamentos, foram estimadas as curvas de sobrevivência via Kaplan-Meier, com o objetivo de avaliar a sobrevivência dos peixes em cada uma das dietas e identificar diferenças entre eles. Além da análise gráfica, que pode ser observada na Figura 8, foi utilizado também o teste logrank para verificar se

tais diferenças são estatisticamente significativas. Ainda pela Figura 8, pode-se notar que as curvas de sobrevivência começam a divergir para valores de tempo superiores a 50 dias. Observe que a probabilidade de sobrevivência para peixes com dietas a base de óleo de Coco e Palma decrescem drasticamente para valores de tempo superiores a 70 dias, enquanto a probabilidade de sobrevivência de peixes com dietas a base de óleo de Soja, Peixe e Linhaça, decrescem pouco com o tempo, ou seja, observa-se que os peixes que receberam esses tratamentos tiveram maiores chances de sobrevivência.

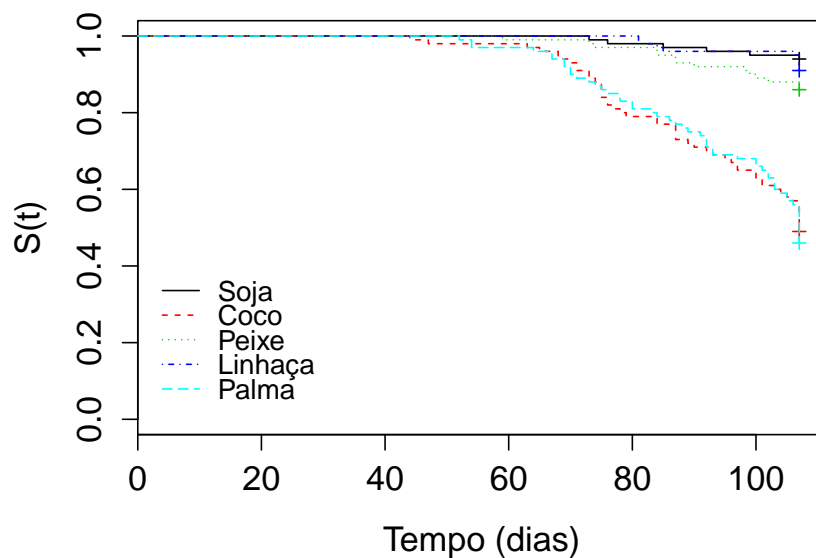


Figura 8: Estimativas de sobrevivência, pelo método Kaplan-Meier para cada um dos tratamentos.

4.1.2 Análise via teste logrank

Pela Figura 8, percebe-se a existência de dois grupos de curvas de sobrevivência, o primeiro composto pelas dietas a base de Soja, Linhaça e Peixe, e o segundo grupo composto pelas dietas a base de Palma e Coco. Uma interpretação subjetiva nos leva a concluir que, dentro dos grupos, as curvas de sobrevivência são semelhantes, porém, quando comparados os grupos, as curvas, aparentam ser diferentes, isso será comprovado pelo teste logrank.

Sob a hipótese nula de igualdade entre as curvas de sobrevivência, foi aplicado o teste de logrank, considerando inicialmente as cinco curvas de sobrevivência conjuntamente, o que forneceu o valor $W_L = 123$ com 4 graus de liberdade para a

estatística do teste logrank e o correspondente valor p aproximadamente igual a 0. Deste modo, rejeita-se a hipótese nula, e portanto, pode-se afirmar que existe diferença significativa entre pelo menos duas curvas de sobrevivência ($p < 0.05$).

Verificada a existência de diferença entre os tratamentos, o passo seguinte, constituiu-se em identificar quais curvas eram estatisticamente diferentes, comparando-as aos pares pelo teste logrank. Fazendo uso da correção de Bonferroni, sugerida por Colosimo e Giolo (2006), foi adotado o nível de significância de $0.05/10 = 0.005$, sendo 10 o número total de comparações dois a dois entre os cinco tratamentos.

Tabela 4: Valores p referentes ao teste não paramétrico logrank com a correção de Bonferroni.

	T_1	T_2	T_3	T_4
T_2	$< 1.37 \times 10^{-12*}$			
T_3	0.0608^{ns}	$< 1.91 \times 10^{-8*}$		
T_4	0.439^{ns}	$< 2.68 \times 10^{-11*}$	0.25^{ns}	
T_5	$< 1.16 \times 10^{-13*}$	0.803^{ns}	$< 2.94 \times 10^{-9*}$	$< 2.3 \times 10^{-12*}$

ns - não significativo a $\frac{\alpha}{c} = 0.005$ de probabilidade; * - significativo a $\frac{\alpha}{c} = 0.005$ de probabilidade e c - número de comparações.

Pela Tabela 4, considerando o nível de significância de 5% e a correção de Bonferroni, percebe-se que existem diferenças significativas entre os dois grupos mencionados anteriormente. Concordando com a interpretação gráfica, dentro dos grupos, não existem diferenças significativas entre as curvas de sobrevivência. Assim, as curvas de sobrevivência correspondentes aos tratamentos T_1 , T_3 e T_4 são estatisticamente iguais, o mesmo pode-se dizer acerca das curvas dos tratamentos T_2 e T_5 . Conclui-se também, que as curvas: T_5 e T_4 , T_5 e T_3 , T_5 e T_1 , T_2 e T_1 , T_2 e T_3 , T_2 e T_4 , diferem estatisticamente.

4.1.3 Análise via teste Tukey

Foi testada por meio do teste Tukey, a hipótese de igualdade dos efeitos dos tratamentos sob a sobrevivência dos peixes, assim, foram testadas as hipóteses: $H_0 : \mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = \mu_4 = \mu_5$ vs $H_a : \mu_i \neq \mu_j$, para algum $i \neq j$, sendo μ_i a média populacional para o tratamento i . Inicialmente foi feita a análise de variância (Tabela 5), considerando a variável tempo de falha como resposta, o

que permitiu verificar pelo teste F , a existência de diferença significativa entre pelo menos dois dos tratamentos avaliados ($p < 0.05$). Ao testar os pressupostos, percebeu-se respectivamente pelos testes Bartlett e Shapiro-Wilk, que os resíduos não possuem variância homogênea e nem seguem distribuição normal ($p < 0.05$).

Tabela 5: Análise de variância para os cinco tratamentos.

FV	GL	SQ	QM	F	valor p
Tratamentos	4	9087	2271.75	19.52	6.25×10^{-15}
Resíduos	495	57604	116.37		
Total	499	66691			

A seguir, foi feito o teste Tukey, usado com frequência para comparações múltiplas, por possibilitar testar todo e qualquer contraste entre duas médias. O teste avaliou quais contrastes diferiram estatisticamente. As médias que constituíram os contrastes, foram calculadas por média aritmética, e mostraram resultados iguais aos apresentados na Tabela 3, para o tempo médio de sobrevivência. Os resultados do teste Tukey são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6: Resultados das comparações múltiplas realizadas pelo teste Tukey.

Contraste testado	\widehat{C}	valor p
$T_3 \times T_2$	7.96	0.0000026*
$T_4 \times T_2$	9.45	0.0000000*
$T_5 \times T_2$	0.57	0.9958475 ^{ns}
$T_1 \times T_2$	9.33	0.0000000*
$T_4 \times T_3$	1.49	0.8656975 ^{ns}
$T_5 \times T_3$	-7.39	0.0000168*
$T_1 \times T_3$	1.37	0.8975904 ^{ns}
$T_5 \times T_4$	-8.88	0.0000001*
$T_1 \times T_4$	-0.12	0.9999913 ^{ns}
$T_1 \times T_5$	8.76	0.0000002*

ns - não significativo; * - significativo a 0.05 de probabilidade.

Por meio das estatísticas apresentadas na Tabela 6, é possível afirmar que:

- O efeito do tratamento T_2 diferiu estatisticamente dos efeitos dos tratamentos T_3 , T_4 e T_1 , mas quando testado o contraste entre T_2 e T_5 , a diferença não foi significativa;
- Os contrastes formados pelos tratamentos $T_3 \times T_4$, $T_3 \times T_1$ e $T_1 \times T_4$ não apresentaram diferenças estatísticas significativas, por outro lado, os contrastes $T_3 \times T_5$, $T_5 \times T_4$ e $T_1 \times T_5$ foram estatisticamente diferentes.

Comparando-se os resultados obtidos na seção 4.1.2, com os resultados apresentados nesta seção, chega-se a mesma conclusão quanto ao efeito dos tratamentos sob a mortalidade dos peixes. Embora, neste caso, os resultados tenham concordado quanto a aceitação ou rejeição de H_0 , o estudo de simulação realizado na seção 4.2.2, mostra que isso nem sempre acontecerá.

4.1.4 Ajuste dos modelos

Tendo em vista o estudo de simulação realizado na seção 4.2, após a análise não paramétrica, foi de interesse, escolher o modelo que se ajustou satisfatoriamente aos dados de sobrevivência, para isso, foram ajustados modelos paramétricos, para cada um dos 5 tratamentos. Os modelos foram: exponencial, Weibull e log-normal. A Tabela 7, apresenta as estimativas dos parâmetros para as distribuições, considerando cada um dos tratamentos.

Tabela 7: Parâmetros estimados para as distribuições, exponencial, Weibull e log-normal.

Tratamento	exponencial	Weibull		log-normal	
	$\hat{\alpha}$	$\hat{\gamma}$	$\hat{\alpha}$	$\hat{\mu}$	$\hat{\sigma}$
T_1	1765	5.1521	183.5466	5.3505	0.4372
T_2	189.3529	5.0107	114.7798	4.6765	0.3097
T_3	746.6429	5.3839	151.9919	5.0796	0.3767
T_4	1178	8.7598	140.2557	5.0326	0.2667
T_5	179.8889	5.5881	112.8287	4.6640	0.2828

Para Colosimo e Giolo (2006), a escolha do modelo adequado a ser utilizado, é de suma importância para análise paramétrica. Segundo os autores, esta avaliação pode ser feita por meio de dois métodos gráficos. Para aplicação do primeiro método, é necessário obter as estimativas de sobrevivência por meio do método Kaplan-Meier, e pelos modelos em avaliação, neste caso, os modelos exponencial, Weibull e log-normal, estas estimativas são comparadas graficamente, como pode ser observado na Figura 9.

Na Figura 9, para cada um dos tratamentos, o eixo x , representa as estimativas de sobrevivência obtidas por meio do método Kaplan-Meier ($x = \hat{S}(t)$) e o eixo y representa respectivamente as estimativas de sobrevivência obtidas pelos modelos exponencial, Weibull e log-normal. O modelo mais adequado, será aquele em que

sua curva de sobrevivência mais se aproxima da curva de sobrevivência obtida pelo método Kaplan-Meier. Ou seja, caso os pontos plotados nos gráficos, fiquem em torno da reta $y = x$, o modelo será considerado adequado, afastamentos drásticos desta reta implicam em uma não adequação do modelo.

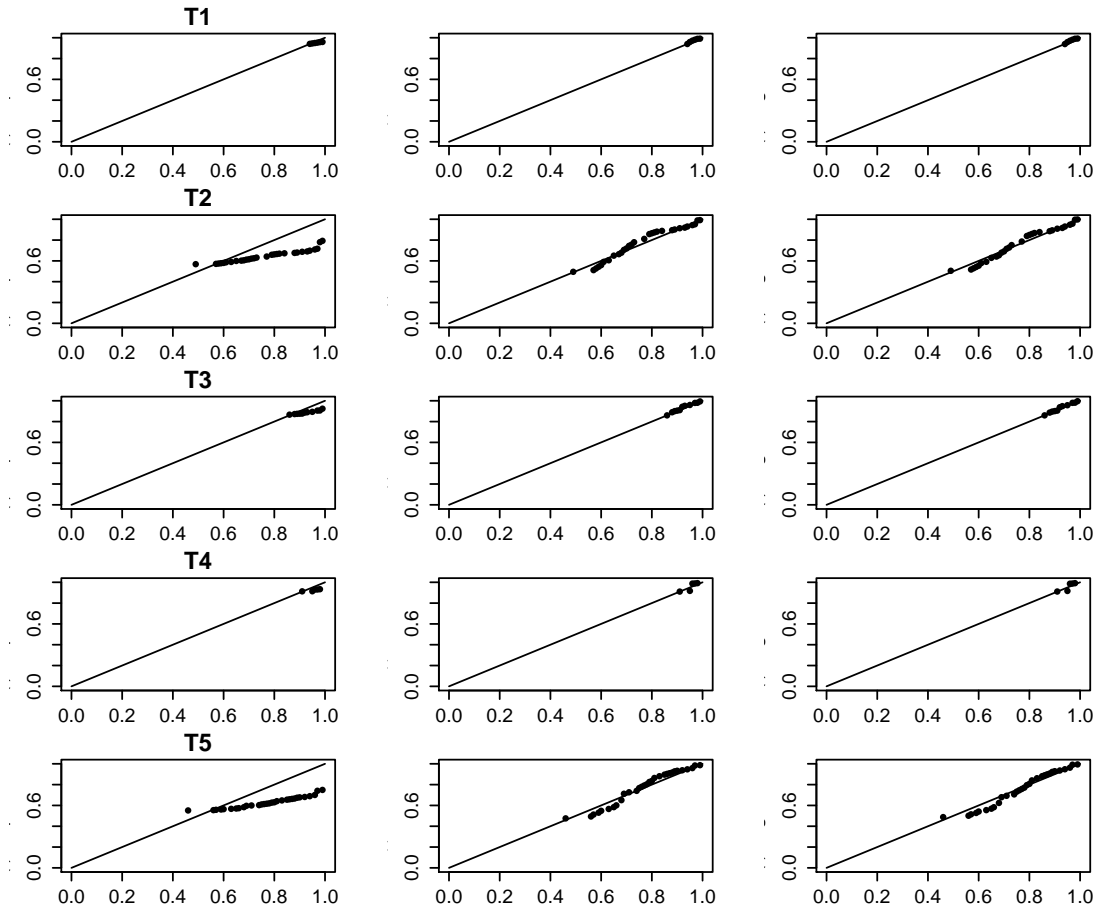


Figura 9: Gráficos de sobrevivência estimados por Kaplan-Meier *versus* sobrevivências estimadas pelos modelos exponencial, Weibull e log-normal, para os tratamentos.

A análise da Figura 9, permite concluir que a distribuição exponencial não se ajusta satisfatoriamente às dietas a base de: Coco (T_2) e Palma (T_5), dado que os pontos dos gráficos correspondentes a este modelo, são os que mais se afastam da reta $y = x$. Para todos os tratamentos, os gráficos correspondentes aos modelos Weibull e log-normal, não se afastaram de forma nítida da reta $y = x$, sendo assim, os modelos ajustados não são descartados por esse método.

Por meio do primeiro método gráfico, não foi possível determinar um modelo para cada um dos tratamentos. Um segundo método apresentado por Colosimo e Giolo (2006), consiste em, construir os gráficos linearizados para os modelos. Caso

o modelo seja apropriado, os gráficos obtidos serão aproximadamente lineares, se o modelo não for adequado, o gráfico mostrará isso de forma nítida, por meio de distanciamentos drásticos de uma reta. Os gráficos são apresentados na Figura 10.

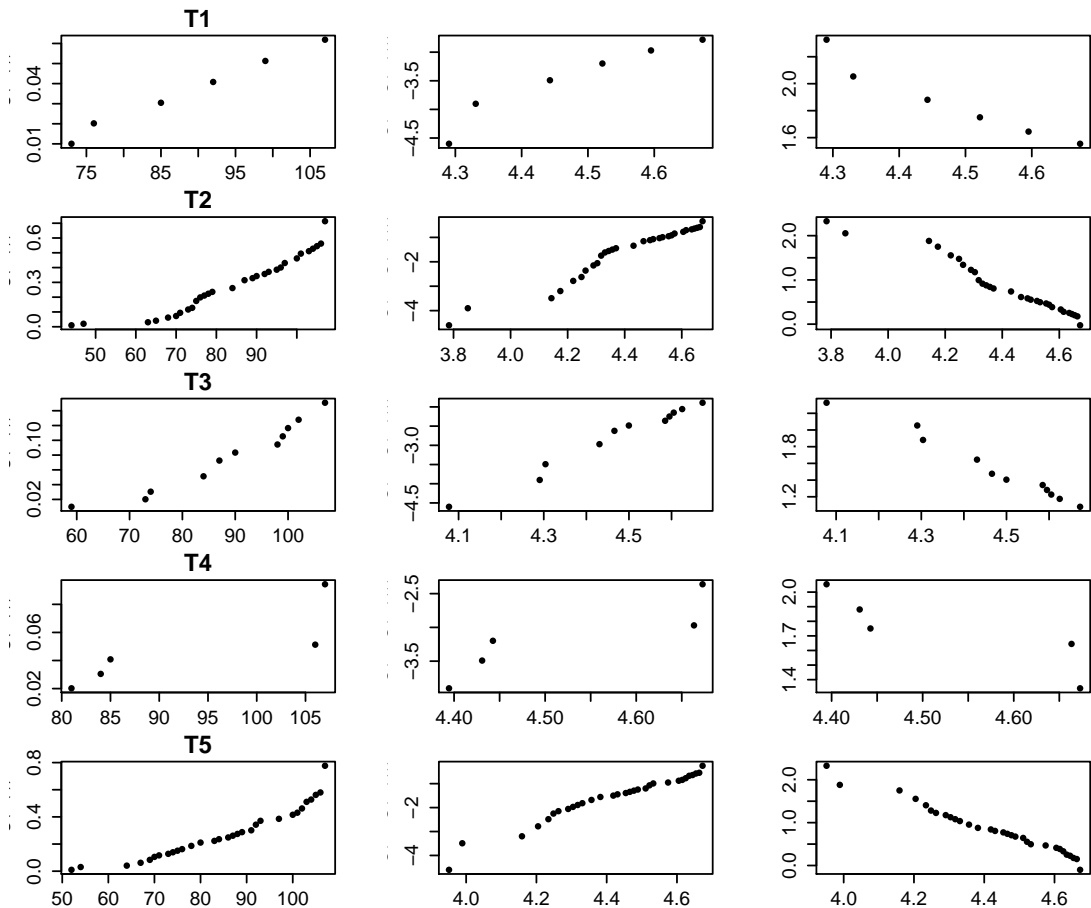


Figura 10: Gráfico dos modelos exponencial, Weibull e log-normal linearizados, para os tratamentos.

Observando a Figura 10, de modo geral, percebe-se que as curvas correspondentes aos modelos Weibull e log-normal, não apresentaram um afastamento marcante da reta, para os tratamentos: T_1 , T_2 , T_3 e T_5 , deste modo, os modelos podem ser adequados. Sendo que:

- para T_1 , o modelo exponencial foi o que menos se distanciou de uma reta,
- para T_2 , a maioria dos pontos da curva do modelo exponencial se afastaram da reta, assim, o mesmo torna-se inadequado,
- para T_3 as três curvas aparentemente apresentam um mesmo afastamento da curva, não sendo possível excluir nenhum dos modelos,

- para T_4 , não é possível concluir pela análise gráfica, pois os pontos não mostraram tendência a uma certa curva;
- para T_5 , a curva do modelo exponencial mostrou um afastamento nítido da reta, assim, o modelo é inadequado, os outros modelos são os mais indicados.

Analisando-se as Figuras 9 e 10, pode-se concluir que tanto o modelo Weibull quanto o log-normal apresentaram ajustes satisfatórios aos dados, não sendo possível discriminar entre os mesmos. Os métodos gráficos permitem descartar modelos que são claramente inadequados. Para os tratamentos considerados, os gráficos indicam que os modelos Weibull e log-normal são igualmente bons. Devido a subjetividade presente em análises gráficas, o uso de testes de hipóteses é indicado para discriminação entre modelos. As hipóteses testadas foram:

H_0 : modelo de interesse é adequado,

H_1 : modelo de interesse não é adequado.

O teste consiste em comparar modelos encaixados, ou seja, o modelo com maior número de parâmetros é comparado aos demais. Sabe-se que os modelos exponencial, Weibull e log-normal, podem ser generalizados pela distribuição Gama Generalizada. A discriminação entre os modelos foi feita pelo teste da razão de verossimilhanças. Para sua aplicação, é necessário obter a log-verossimilhança do modelo generalizado $l(\theta_G) = \ln(L(\theta_G))$ e do modelo de interesse $l(\theta_I) = \ln(L(\theta_I))$, a estatística de teste, representada por TRV é dada por:

$$TRV = 2[l(\theta_G) - l(\theta_I)],$$

que sob a hipótese H_0 , segue um distribuição qui-quadrado com graus de liberdade igual a diferença entre o número de parâmetros dos dois modelos.

Pela Tabela 8, percebe-se que os modelos Weibull e log-normal se ajustam de modo satisfatório às dietas a base de Soja (T_1), Coco (T_2), Peixe (T_3) e Linhaça (T_4), não sendo possível distinguir entre os mesmos. Já para as dietas a base de Palma (T_5), o modelo que melhor se ajustou foi o Weibull. Percebe-se também que o modelo exponencial não se ajustou a nenhum dos tratamentos, pelo Apêndice C, nota-se que as estimativas de sobrevivência obtidas por meio

do modelo exponencial foram menores do que as obtidas pelos outros modelos, sendo as estimativas destes modelos próximas das de Kaplan-Meier.

Tabela 8: Logaritmo da função $L(\theta)$ e resultados dos TRV .

Tratamento	Modelo	$\ln(L(\theta))$	TRV	Valor p
T_1	Gama generalizada	-45.8101	-	-
	Exponencial	-50.8554	10.0907	0.0064
	Weibull	-46.0261	0.432	0.511
	log-normal	-45.812	0.0004	0.92
T_2	Gama generalizada	-272.3361	-	-
	Exponencial	-318.4242	92.1762	< 0.05
	Weibull	-272.4173	0.1624	0.6869
	log-normal	-272.8301	0.988	0.3202
T_3	Gama generalizada	-93.9098	-	-
	Exponencial	-106.618	25.4166	< 0.05
	Weibull	-94.1378	0.4559	0.4995
	log-normal	-93.9326	0.0528	0.8181
T_4	Gama generalizada	-60.8345	-	-
	Exponencial	-72.6441	23.6191	< 0.05
	Weibull	-60.9179	0.1667	0.683
	log-normal	-61.1575	0.6459	0.4215
T_5	Gama generalizada	-278.8421	-	-
	Exponencial	-334.3863	111.0884	< 0.05
	Weibull	-280.4052	3.1262	0.077
	log-normal	-282.1104	6.5366	0.01

A distribuição gama generalizada foi considerada como modelo completo.

4.2 Análise dos dados simulados

4.2.1 Avaliação da porcentagem de censura sobre a média

As estimativas obtidas para os parâmetros dos modelos apresentados na Tabela 7, foram utilizados para a simulação dos tempos de falha de cada um dos tratamentos que constituíram o conjunto de dados simulados, estudo que será apresentado na seção 4.2.2. Os modelos ajustados com estes parâmetros refletiram fielmente as porcentagens de censura mostrada em cada um dos tratamentos. No entanto, para a distribuição exponencial, percebe-se que as estimativas para a média dos tempos de falha, extrapolam o maior valor possível para o conjunto de dados reais, que é de 107 dias, o mesmo pode ser constatado ao avaliar, por exemplo, a distribuição Weibull no tratamento T_1 , neste caso a média foi de aproximadamente 168.81 dias. Considerando este fato, medidas como a média, mediana ou os quartis, não devem ser utilizadas para a avaliação dos tratamentos, tendo em vista as distribuições ajustadas.

O interesse neste ponto, é observar o que acontece com a média, a medida que o parâmetro α e a porcentagem de censura variam conjuntamente. Para isso, foram simuladas valores para a variável tempo de falha seguindo uma distribuição Weibull com o parâmetro de forma γ fixado em 5.15 que é o valor estimado (Tabela 7) e parâmetro de escala α , variando segundo os valores apresentados na Tabela 10. A seguir, os modelos exponencial e log-normal foram ajustados aos dados simulados. A Tabela 9, apresenta as estatísticas do teste da razão de verossimilhança. Pelo TRV, o modelo exponencial não se ajustou aos dados, por outro lado, o modelo log-normal se ajustou satisfatoriamente, a exceção ocorre para o caso em que há 10% de censura, em que nenhum dos modelos ajustou-se. A título de curiosidade, a esperança matemática, correspondente a distribuição exponencial foi mantida na Tabela 10.

Tabela 9: Logaritmo da função $L(\theta)$ e resultados dos TRV , para o estudo de simulação 1.

Censura	Modelo	$\ln(L(\theta))$	TRV	Valor p
90%	Gama generalizada	-54.81	-	-
	Exponencial	-65.5	21.38	< 0.05
	log-normal	-55	0.38	0.54
60%	Gama generalizada	-231.49	-	-
	Exponencial	-277.1	91.22	< 0.05
	log-normal	-231.5	0.02	0.88
40%	Gama generalizada	-295.28	-	-
	Exponencial	-353.6	116.64	< 0.05
	log-normal	-295.3	0.04	0.84
20%	Gama generalizada	-367.29	-	-
	Exponencial	-458.1	181.62	< 0.05
	log-normal	-369.1	3.62	0.06
10%	Gama generalizada	-418.12	-	-
	Exponencial	-498.4	160.56	< 0.05
	log-normal	-427	17.76	< 0.05

Analisando a Tabela 10, nota-se que em casos onde a porcentagem de censura é alta (90%), para que o modelo ajustado apresente a mesma proporção de censura dos dados simulados da Weibull, a média torna maior do que o limite superior dos tempos de falha. A medida que a porcentagem de censura diminui, os valores das médias dos modelos ajustados, tanto para o modelo exponencial, quanto para o modelo log-normal, se aproximam da média dos dados, para 20% de censura, tem-se que a médias dos tempos de falha Weibull (91.97) e log-normal (93.52) são bem próximos. Este fato evidencia a necessidade de se trabalhar com dados em que as porcentagens de censura sejam inferiores a 30%, caso o interesse seja usar as médias das distribuições ajustadas.

Tabela 10: Variação da porcentagem de censura, pelo parâmetro de escala da distribuição Weibull.

α	$E(T_1)$	$E(T_2)$	$E(T_3)$	Censura
180	165.55	1163	157.77	90%
120	110.37	241.85	116.15	60%
113	103.93	159.71	105.07	40%
100	91.97	107.92	93.52	20%
90	82.77	89.25	82.27	10%

Sendo: $T_1 \sim \text{Weib}(5.15, \alpha)$, $T_2 \sim \text{Exp}(E(T_2))$ e $T_3 \sim \text{LogN}(\mu, \sigma^2)$.

4.2.2 Análise da concordância entre os testes

Nas Tabelas 11, 12 e 13, são apresentadas as porcentagens de concordância dos testes para os tamanhos de amostra definidos na seção 3.1.2. O Apêndice D, mostra a concordância, considerando o tamanho da amostra simulada igual a 500, para as distribuições, exponencial, Weibull e log-normal. Os resultados mostraram que, de modo geral, a porcentagem de concordância aumenta com a diminuição do nível de significância, exceções são percebidas ao se avaliar, por exemplo, a distribuição exponencial. Considerando amostras com tamanhos ideais, percebe-se que a concordância entre os testes Tukey e logrank, são de 52.8%, 46.8% e 31.2%, respectivamente para os níveis de significância de 10%, 5% e 1%.

O efeito do aumento da amostra sob a concordância, foi mais forte, quando avaliados os testes Tukey e Fleming-Harrington, com os demais, para distribuição log-normal, a 1%, em média a concordância foi de 7.4% (Tukey *versus* outros testes, para amostras de tamanho ideal) contra 49.56% (100 observações por tratamento). Para as demais comparações dos testes dois a dois, os resultados foram semelhantes, diferindo na maioria das vezes em um ou dois pontos percentuais aproximadamente.

Analisando as Tabelas 11, 12 e 13, percebe-se que a porcentagem de concordância do teste Tukey com os demais testes, foi a menor, quando comparada com as concordâncias entre os outros testes dois a dois. A concordância foi um pouco maior quando avaliados os testes Tukey e Harrington-Fleming, por exemplo, 40.95%, avaliando Tukey *versus* Andersen, por exemplo; tem-se uma concordância de 28.5%, para distribuição Weibull a 1%. A baixa concordância ocorre pois o teste Tukey, em sua formulação teórica, não leva em conta a presença de dados censurados, isto evidencia o erro que se comete ao usar métodos tradicionais, não adaptados a presença de censura, para análise de dados de sobrevivência.

Nas seções 4.1.2 e 4.1.3, vimos que os testes logrank e Tukey concordaram na aceitação ou rejeição de H_0 , no entanto, o estudo de simulação mostrou que para o número de observações definidas na seção 3.1.2, a 5% de significância, a concordância é em média de 11.75% para a distribuição Weibull e de 6.9% para

a log-normal. Outra possível explicação para a baixa concordância entre o teste Tukey e os outros, é que nem sempre o tempo médio de sobrevivência (t_m) será igual ou próximo a média aritmética dos tempos de falha e de censura.

Outras interpretações podem ser obtidas analisando-se as Tabelas 11, 12 e 13, levando em conta outras duplas de teste. Ao considerar a concordância entre o teste logrank *versus* Gehan, Tarone, Peto-Peto e Harrington/Fleming, percebe-se que: a 10% e 1%, a concordância foi ligeiramente maior para a distribuição Weibull, a 5% a concordância foi maior para a distribuição log-normal.

A segunda menor porcentagem de concordância foi obtida ao avaliar o teste Harrington/Fleming com os outros. Analisando as Tabelas 11, 12 e 13, percebe-se que a porcentagem de concordância entre os testes Harrington/Fleming e logrank, foi ligeiramente maior do que as demais combinações dos testes. Para os três níveis de significância, a concordância foi em média, maior para a distribuição Weibull do que para a distribuição log-normal, a 1%, a concordância média foi de 51.90% (Weibull) e 41.25% (log-normal).

As concordâncias entre os testes Gehan, Peto-Peto e Andersen foram próximas a 99%, sendo que a concordância entre os testes Peto-Peto e Andersen foi de quase 100%, isso foi independente do nível de significância e da distribuição em avaliação. As duplas de testes Tarone-Ware *versus* logrank e Tarone-Ware *versus* Gehan, mostraram uma porcentagem de concordância semelhante, em todos os cenários avaliados, por exemplo, para distribuição log-normal a 5% de significância, tem-se as porcentagens de concordância 97.45% e 97.25%.

Tabela 11: Média e desvio padrão (entre parênteses) para a concordância dos testes analisados dois a dois, considerando o nível de significância de 1%.

Exponencial						
	Tukey	logrank	Gehan	Tarone	Peto	Andersen
logrank	31.2 (3.72)					
Gehan	31.25 (3.86)	95.7 (2.22)				
Tarone	31.25 (3.91)	98.1 (1.44)	97.6 (1.53)			
Peto	31.25 (3.86)	95.7 (2.22)	100 (0)	97.6 (1.53)		
Andersen	31.25 (3.86)	95.7 (2.22)	100 (0)	97.6 (1.53)	100 (0)	
Fleming	34.2 (4.42)	89.5 (2.70)	86.3 (4.14)	88.2 (3.31)	86.6 (4.14)	86.5 (4.14)
Weibull						
logrank	28 (3.43)					
Gehan	28.35 (3.67)	96.25 (2.07)				
Tarone	28.2 (3.48)	98.45 (1.35)	97.8 (1.39)			
Peto	28.5 (3.47)	96.05 (2.03)	99.6 (0.75)	97.6 (1.42)		
Andersen	28.5 (3.47)	96 (2.05)	99.65 (0.58)	97.55 (1.50)	99.95 (0.22)	
Fleming	40.95 (5.06)	55.55 (4.19)	53.4 (4.22)	54.45 (3.97)	53.55 (4.26)	53.55 (4.26)
log-normal						
logrank	6.25 (2.51)					
Gehan	5.75 (2.26)	94.75 (2.02)				
Tarone	5.95 (2.43)	97.7 (1.78)	96.95 (1.93)			
Peto	5.8 (2.35)	94.7 (2.02)	99.75 (0.55)	96.8 (2.04)		
Andersen	5.8 (2.35)	94.75 (2.08)	99.75 (0.55)	96.8 (2.04)	100 (0)	
Fleming	14.85 (3.31)	47.255 (5.81)	46.1 (5.24)	46.95 (5.24)	46.2 (5.19)	46.2 (5.19)

Tabela 12: Média e desvio padrão (entre parênteses) para a concordância dos testes analisados dois a dois, considerando o nível de significância de 5%.

		Exponencial					
		Tukey	logrank	Gehan	Tarone	Peto	Andersen
logrank	46.8 (3.96)						
Gehan	45.45 (5.10)	99.15 (1.75)					
Tarone	45.75 (4.52)	97.45 (1.31)	97.7 (0.22)				
Peto	45.4 (5.07)	95.1 (1.80)	99.95 (0.22)	97.65 (1.30)			
Andersen	45.4 (5.07)	95.1 (1.80)	99.95 (0.22)	97.65 (1.30)	100 (0)		
Fleming	52.6 (3.31)	85.15 (3.15)	80.8 (4.20)	82.8 (3.65)	80.75 (4.20)	80.75 (4.20)	
		Weibull					
logrank	12.55 (4.34)						
Gehan	12.95 (4.13)	94.35 (1.75)					
Tarone	12.85 (4.24)	96.75 (1.25)	97.4 (1.66)				
Peto	12.85 (3.97)	94.25 (1.83)	99.6 (0.75)	97.3 (1.71)			
Andersen	12.85 (3.97)	94.25 (1.83)	99.6 (0.75)	97.3 (1.71)	100 (0)		
Fleming	19.3 (3.43)	49.65 (6.08)	48.55 (5.55)	48.95 (6.77)	48.25 (6.42)	48.25 (6.42)	
		log-normal					
logrank	6.4 (1.98)						
Gehan	6.3 (2.22)	94.8 (2.04)					
Tarone	6.35 (2)	97.45 (1.39)	97.25 (1.33)				
Peto	6.3 (2.22)	94.6 (1.98)	99.8 (0.41)	97.05 (1.27)			
Andersen	6.3 (2.22)	94.6 (1.98)	99.8 (0.41)	97.05 (1.27)	100 (0)		
Fleming	9.75 (2.88)	51.95 (3.26)	51.2 (3.45)	51.45 (4.45)	51.3 (3.32)	46.45 (3.72)	

Tabela 13: Média e desvio padrão (entre parênteses) para a concordância dos testes analisados dois a dois, considerando o nível de significância de 10%.

		Exponencial					
		Tukey	logrank	Gehan	Tarone	Peto	Andersen
logrank	52.8 (6.74)						
Gehan	51.85 (6.67)	94.5 (1.70)					
Tarone	52.3 (6.37)	97.4 (1.56)	97 (0.02)				
Peto	51.85 (6.67)	94.5 (1.70)	100 (0)	97 (1.02)			
Andersen	51.85 (6.67)	94.5 (1.70)	100 (0)	97 (1.02)	100 (0)		
Fleming	59.8 (5.45)	85.55 (4.31)	80.75 (4.20)	83.45 (4.31)	80.75 (4.20)	80.75 (4.20)	
		Weibull					
logrank	7.9 (3.07)						
Gehan	7.8 (2.78)	92.4 (1.84)					
Tarone	7.8 (2.91)	96.05 (1.66)	96.3 (1.45)				
Peto	7.7 (2.75)	91.85 (1.95)	99.35 (0.81)	95.75 (1.71)			
Andersen	7.75 (2.76)	91.8 (2.01)	99.3 (0.8)	95.7 (1.75)	99.95 (0.22)		
Fleming	11.5 (3.54)	53.2 (5.27)	50.55 (5.48)	51.95 (5.27)	50.35 (5.51)	50.35 (5.51)	
		log-normal					
logrank	9.25 (3.32)						
Gehan	9.25 (3.58)	91.95 (2.68)					
Tarone	9.35 (3.39)	95.65 (1.95)	96.2 (2.01)				
Peto	9.3 (3.52)	91.55 (2.76)	95.8 (2.06)	95.8 (2.06)			
Andersen	9.3 (3.52)	91.55 (2.76)	99.5 (0.76)	95.8 (2.06)	100 (0)		
Fleming	10.1 (2.69)	47.55 (4.67)	46.5 (3.64)	46.85 (4.04)	46.45 (3.72)	46.45 (3.72)	

5 CONCLUSÕES

O método Kaplan-Meier, aliado ao teste logrank, permitiu comparar as curvas de sobrevivência obtidas para cada um dos tratamentos, e concluir que a mortalidade dos peixes alevinos (*Astyanax altiparanae*) é menor nas dietas a base de Soja, Peixe e Linhaça, e que estatisticamente, não há diferenças entre as curvas de sobrevivência destes três tratamentos. Para as dietas a base de Coco e Palma, a sobrevivência é menor, sendo as respectivas curvas de sobrevivência estatisticamente iguais.

Os modelos Weibull e log-normal, se mostram adequados para descrever os tempos de falha correspondentes aos tratamentos. Ao simular valores para variável T , para cada um dos tratamentos por esses modelos, percebe-se, que as porcentagens de censura obtidas para os tratamentos, são próximas as apresentadas pelos dados reais.

Em estudos em que as porcentagens de censura sejam maiores do que 40%, as medidas de posição média e mediana ou os quartis, não são recomendadas para avaliação dos tratamentos, pois nesta situação, certamente os valores para estas medidas escapam do limite possível para os tempos de falha e podem levar a conclusões equivocadas.

A baixa concordância entre o teste Tukey e os demais, mostra que o mesmo não pode ser utilizado para análise de tempos de falha, por não levar em conta a presença de dados censurados. Embora o teste tenha apresentado uma concordância maior para tamanho de amostra igual a 100, para amostras maiores a concordância é muito baixa quando comparado com as demais concordâncias.

Por fim, considerando os métodos estatísticos utilizados neste trabalho, percebe-se que a análise de sobrevivência, possibilita um estudo completo e detalhado de dados de sobrevivência na área de piscicultura. As curvas de sobrevivência permitem observar os diferentes caminhos seguidos pela sobrevivência dos peixes nos diferentes tratamentos, o que não é possível ao se avaliar as porcentagens de sobrevivência em cada tratamento. Pelo estudo de simulação, e considerando-se os cenários avaliados, percebe-se que a

concordância entre os testes: logrank, Wilcoxon (Gehan) e Tarone-Ware, que são comumente utilizados para comparação de curvas de sobrevivência apresentaram um concordância próxima de 100%.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDERSEN, P. K.; BORGAN, Ø.; GILL, R. D.; KEIDING, N. Linear non-parametric tests for comparison of counting processes, with application to censored survival data. **International Statistical Review**, v. 50, n. 3, p. 219-244, 1982.

ARAÚJO, E. M.; ARAÚJO, E. M.; OLIVEIRA, J. B.; LÊDO, E. R. F.; VIANA, P. C.; SILVA, M. G. Probabilidades quinzenais de ocorrência de temperaturas máximas do ar na cidade de Iguatu, Brasil. **Revista Brasileira de Agricultura Irrigada**, v. 5, n. 1, p. 48-53, 2011.

BOHMER, P. E. Theorie der unabhangigen Warscheinlichkeiten. **Reports, Memoirs and Proceedings, Seventh International Congress of Actuaries**, Amsterdam, v. 2, p. 327-343, 1912.

BRESLOW, N. A generalized Kruskal-Wallis test for comparing K samples subject to unequal patterns of censorship. **Biometrika**, v. 57, n. 3, p. 579-594, 1970.

BROWN, B. W.; FLOOD, M. M. Tumbler mortality. **Journal of the American Statistical Association**, v. 42, n. 2, p. 562-574, 1947.

COLLETT, D. **Modelling Survival Data in Medical Research**. 2. ed. New York: Chapman & Hall, 2003. 391 p.

COLOSIMO, E. A.; GIOLO, S. R. **Análise de Sobrevivência Aplicada**. 1. ed. São Paulo: Edgard Blucher, 2006. 370 p.

CROW, E. W.; SHIMIZU, K. **Lognormal distributions, Theory and applications** New York: Marcel Dekker, 1988. 387 p.

CUNHA, E. E.; MELO, T. P. Análise de sobrevivência não-paramétrica da idade ao primeiro parto em fêmeas nelore: Um estudo de simulação. **Revista Brasileira Biometria**, v. 30, n. 3, p. 305-325, 2012.

DARILAY, A. T.; NARANJO, J. D. A pretest for using logrank or Wilcoxon in the two-sample problem **Computational Statistics and Data Analysis**, v. 55, n. 7, p. 2400-2409, 2011.

FERREIRA, J. M. **Análise de sobrevivência: uma visão de risco comportamental na utilização de cartão de crédito**. 2007, 73 p. Dissertação (Mestrado em Biometria). Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, 2007.

GEHAN, E. A. A Generalized Wilcoxon Test for Comparing Arbitrarily Singly-Censored Samples. **Biometrika**, v. 52, n. 1, p. 203-223, 1965.

HARRINGTON, D. W.; FLEMING, R. A Class of Rank Test Procedures for Censored Survival Data. **Biometrika**, v. 69, n. 3, p. 553-566, 1982.

HOSMER, D.W.; LEMESHOW, S. **Applied Survival Analysis**. 2. ed. New York: John Wiley & Sons, 2008. 392 p.

JUNIOR, P. L.; SILVEIRA, F. L.; OSTERMANN, F. Análise de sobrevivência aplicada ao estudo do fluxo escolar nos cursos de graduação em física: um exemplo de uma universidade brasileira. **Revista Brasileira de Ensino de Física**, v. 34, n. 1, p. 1-10, 2012.

KALBFLEISCH, J. D.; PRENTICE, R. L. **The Statistical Analysis of Failure Time Data**. 2. ed. New York: John Wiley and Sons, 2002. 439 p.

KAPLAN, E. L.; MEIER, P. Nonparametric estimation from incomplete observations. **Journal of the American Statistical Association**, v. 53, n. 282, p. 457-481, 1958.

KLEIN, J. P.; MOESCHBERGER, M.L. **Survival analysis techniques for censored and truncated data**. 2. ed. New York: Springer, 2003. 536 p.

LAWLESS, J. F. **Statistical Models and Methods for Lifetime Data**. 2. ed. New York: John Wiley and Sons, 2003. 680 p.

LEE, E. T.; WANG, W. J. **Statistical Methods for Survival Data Analysis**. 3. ed. New Jersey: John Wiley and Sons, 2003. 513 p.

LETON, E.; ZULUAGA, P. Relationships Among Tests for Censored Data. **Biometrical Journal**, v. 47, n. 3, p. 377-387, 2005.

MANTEL, N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. **Cancer Chemotherapy Reports**, v. 50, n. 3, p. 163-170, 1966.

MEEKER, W. Q.; ESCOBAR, L. A. **Statistical Methods for Reliability Data**. 3. ed. New York: John Wiley and Sons, 1998. 680 p.

MONTGOMERY, D. C.; RUNGER, G. C. **Estatística aplicada e probabilidade para engenheiros**. 2ª Edição. Rio de Janeiro: LTC, 2003. 491p.

MOOD, A. M; GRAYBILL, F. A.; BOES, D. C. **Introduction of theory of the statistics**. 3. ed. New York: John Wiley and Sons, 1974. 564 p.

OAKES, D. Biometrika Centenary: Survival analysis. **Biometrika**, v. 88, n. 1, p. 99-142, 2001.

PASCOA, M. A. R. **Extensões da distribuição gama generalizada: propriedades e aplicações**. 2012. 143 p. Tese (Doutor em ciências: Área de concentração: Estatística e experimentação agrônômica) - Universidade de São Paulo: Escola superior de agricultura Luiz Queiroz, Piracicaba, 2012.

PEREIRA, P. J.; VIVANCO, M. J. F. Avaliação da aplicação do teste logrank em dados entomológicos quando são introduzidos mecanismos de censura. **In:RBRAS**, 47, 2002, Lavras. p. 2-22.

PETO, R.; PETO, J. Asymptotically efficient rank invariant test procedures. **Journal of the Royal Statistical Society**, v. 135, n. 2, p. 185-206, 1972.

PRENTICE, R. L. Linear rank tests with right censored data. **Biometrika**, v. 65, n. 1, p. 167-179, 1978.

R DEVELOPMENT CORE TEAM. **R: A language and environment for statistical computing**. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2014. Disponível em: <<http://r-project.org>>.

SANTOS, V. S. **Seleção genômica ampla em suínos usando o modelo de sobrevivência de Cox**. 2013, 75 p. Dissertação (Mestrado em Estatística Aplicada e Biometria). Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2013.

SIEGEL, S. **Estatística Não-paramétrica Para as Ciências do Comportamento**. São Paulo: McGraw-Hill, 1975. 448 p.

TARONE, R. E.; WARE, J. On Distribution-Free Tests for Equality of Survival Distributions. **Biometrika**, v. 64, n. 1, p. 156-160, 1977.

TUKEY, J. W. Comparing individual means in the analysis of variance. **Biometrics**, New Haven, v. 5, n. 2, p. 99-114, 1949.

VIEIRA, S. **Análise de variância: ANOVA**. 1. ed. São Paulo: Atlas, 2006. 204 p.

WEIBULL, W. A Statistical Theory of Strength of materials. **Ingeniors Vetenskaps Akademien Handlingar**, v. 3, n. 151, p. 45-55, 1939.

———. A Statistical Distribution Function of Wide Applicability. **Journal of Applied Mechanics**, v. 18, p. 293-297, 1951.

APÊNDICE

	Página
APÊNDICE A: Rotina para simulação dos dados.	55
APÊNDICE B: Rotina para análise dos dados reais.	67
APÊNDICE C: Estimativas de sobrevivência, por meio do método Kaplan-Meier e pelos modelos exponencial, Weibull e log-normal.	75
APÊNDICE D: Concordância dos testes analisados dois a dois, considerando o tamanho de amostra $n = 100$, o primeiro número corresponde a média e o segundo ao desvio-padrão.	78

APÊNDICE A: Rotina para simulação dos dados.

```
#####  
##### Rotina para simulação dos dados #####  
#####  
  
rm(list=ls(all=TRUE))  
setwd("c:/Dissertação/completa")  
getwd()  
  
## Entrada dos dados reais  
  
dados<-read.table('C:/dissertação/dados2.txt',h=T,sep ="  
attach(dados)  
  
dS=dados[Trat=="S",] porcentagemCensS=1-sum(dS$Cens)/dim(dS)[1]  
dC=dados[Trat=="C",] porcentagemCensC=1-sum(dC$Cens)/dim(dC)[1]  
dE=dados[Trat=="E",] porcentagemCensE=1-sum(dE$Cens)/dim(dE)[1]  
dL=dados[Trat=="L",] porcentagemCensL=1-sum(dL$Cens)/dim(dL)[1]  
dP=dados[Trat=="P",] porcentagemCensP=1-sum(dP$Cens)/dim(dP)[1]  
  
#####  
#####  
  
# Pacotes Utilizados  
  
require(agricolae)  
require(flexsurv)  
require(KMsurv)  
require(survey)  
require(survival)  
require(survMisc)  
  
alpha=0.01  
ini=proc.time()  
  
w=20 # número de vezes que o processo se repetirá  
  
u=100 # número de vezes que o modelo será simulado 1000  
  
n=500 # número de observações  
  
mt=matrix(rep(0,w*43),w,43)  
  
for(r in 1:w){  
  
  # Tukey vs outros  
  cont.tklr=0  
  cont.tkgb=0
```

```

cont.tktw=0
cont.tkpp=0
cont.tka=0
cont.tkfh=0

# Tarone vs outros
cont.twgb=0
cont.twlr=0
cont.twpp=0
cont.twa=0
cont.twfh=0

# Andersen vs outros
cont.alr=0
cont.agb=0
cont.app=0
cont.afh=0

# Peto vs outros
cont.pplr=0
cont.ppgb=0
cont.ppfh=0

# Gehan vs outros
cont.gblr=0
cont.gbfb=0

# Logrank vs outros
cont.lrfh=0

for(g in 1:u){
##### Início geração dos dados #####
#Soja
# nS=100
meanlogS= 5.350599
sdlogS= 0.4372523
a.S=rlnorm(n, meanlogS, sdlogS)
Temp.S=rep(0,n)
Cens.S=rep(0,n)
for(i in 1:n){
  if(a.S[i]>=107){
    Temp.S[i]<-107
    Cens.S[i]<-0} else {
    Temp.S[i]=a.S[i]
    Cens.S[i]=1
  }
}
#Cens.S
#length(a.S[a.S<107])

```

```

#sum(Cens.S)
#Temp.S
#####
#Coco
# nC=100
meanlogC= 4.676501
sdlogC= 0.30972998
a.C=rlnorm(n, meanlogC, sdlogC)
Temp.C=rep(0,n)
Cens.C=rep(0,n)
for(i in 1:n){
  if(a.C[i]>=107){
    Temp.C[i]<-107
    Cens.C[i]<-0}else{
    Temp.C[i]=a.C[i]
    Cens.C[i]=1
  }
}
#length(a.C[a.C<107])
#####
#Peixe
# nE=100
meanlogE= 5.079646
sdlogE= 0.3767959
a.E=rlnorm(n, meanlogE, sdlogE)
Temp.E=rep(0,n)
Cens.E=rep(0,n)
for(i in 1:n){
  if(a.E[i]>=107){
    Temp.E[i]<-107
    Cens.E[i]<-0}else{
    Temp.E[i]=a.E[i]
    Cens.E[i]=1
  }
}
#length(a.E[a.E<107])
#####
#Linhaça
# nL=100
meanlogL= 5.032652
sdlogL= 0.2667184
a.L=rlnorm(n, meanlogL, sdlogL)
Temp.L=rep(0,n)
Cens.L=rep(0,n)
for(i in 1:n){
  if(a.L[i]>=107){
    Temp.L[i]<-107
    Cens.L[i]<-0}else{
    Temp.L[i]=a.L[i]

```

```

        Cens.L[i]=1
    }
}
#length(a.L[a.L<107])
#####
#Palma
# nP=100
meanlogP= 4.664098
sdlogP= 0.2828956
a.P=rlnorm(n, meanlogP, sdlogP)
Temp.P=rep(0,n)
Cens.P=rep(0,n)
for(i in 1:n){
    if(a.P[i]>=107){
        Temp.P[i]<-107
        Cens.P[i]<-0}else{
            Temp.P[i]=a.P[i]
            Cens.P[i]=1
        }
}
#length(a.P[a.P<107])
#####

dC.sim=cbind(as.numeric(round(Temp.C,0)),
Cens.C,rep("C",n))
dE.sim=cbind(round(Temp.E,0),Cens.E,rep("E",n))
dL.sim=cbind(round(Temp.L,0),Cens.L,rep("L",n))
dP.sim=cbind(round(Temp.P,0),Cens.P,rep("P",n))
dS.sim=cbind(round(Temp.S,0),Cens.S,rep("S",n))

dados.aux=rbind(dC.sim,dE.sim,dL.sim,dP.sim,dS.sim)
dados.sim=as.data.frame(dados.aux)

rownames(dados.sim)=c(1:dim(dados.sim)[1])
colnames(dados.sim)=c("Tempos","Cens","Trat")

#dados.sim
##### Fim geração dos dados#####
#####

dif.tk=matrix(rep(0,25),5,5)
dif.lr=matrix(rep(0,25),5,5)
dif.gb=matrix(rep(0,25),5,5)
dif.tw=matrix(rep(0,25),5,5)
dif.pp=matrix(rep(0,25),5,5)
dif.a=matrix(rep(0,25),5,5)
dif.fh=matrix(rep(0,25),5,5)

```

```

row=c("C","E","L","P","S")
col=c("C","E","L","P","S")
rownames(dif.tk)<-row
colnames(dif.tk)=col
rownames(dif.lr)<-row
colnames(dif.lr)=col

rownames(dif.gb)<-row
colnames(dif.gb)=col

rownames(dif.tw)<-row
colnames(dif.tw)=col

rownames(dif.pp)<-row
colnames(dif.pp)=col

rownames(dif.a)<-row
colnames(dif.a)=col

rownames(dif.fh)<-row
colnames(dif.fh)=col

#DIC
#Entrada dos dados da resposta do experimento.
res=as.numeric(dados.sim$Tempos) #?
trat=factor(dados.sim$Trat)
#Fazendo a ANOVA
dic.aov<-aov(res~trat)
#Quadro da ANOVA
#anova(dic.aov)
#summary(dic.aov) # para ver outros detalhes
#plot(dic.aov)

expl.tk<-TukeyHSD(dic.aov,"trat")

#plot(expl.tk)
#attach(expl.tk)
#expl.tk
#summary(expl.tk)
#str(expl.tk)
#expl.tk$trat[1,4]
if(expl.tk$trat[1,4]<alpha){dif.tk[1,2]=1;
dif.tk[2,1]=1}#EeC
if(expl.tk$trat[2,4]<alpha){dif.tk[1,3]=1;
dif.tk[3,1]=1}#LeC
if(expl.tk$trat[3,4]<alpha){dif.tk[1,4]=1;
dif.tk[4,1]=1}#PeC
if(expl.tk$trat[4,4]<alpha){dif.tk[1,5]=1;
dif.tk[5,1]=1}#SeC

```

```

if (expl.tk$trat[5,4] < alpha){ dif.tk[2,3]=1;
dif.tk[3,2]=1}#LeE
if (expl.tk$trat[6,4] < alpha){ dif.tk[2,4]=1;
dif.tk[4,2]=1}#PeE
if (expl.tk$trat[7,4] < alpha){ dif.tk[2,5]=1;
dif.tk[5,2]=1}#SeE
if (expl.tk$trat[8,4] < alpha){ dif.tk[3,4]=1;
dif.tk[4,3]=1}#PeL
if (expl.tk$trat[9,4] < alpha){ dif.tk[3,5]=1;
dif.tk[5,3]=1}#SeL
if (expl.tk$trat[10,4] < alpha){ dif.tk[4,5]=1;
dif.tk[5,4]=1}#SeP
#####

#s5 <- survfit (Surv (as.numeric (Tempos) ,
as.numeric (Cens)) ~ Trat , data=dados.sim)
#comp (s5)

dados.sim$Tempos<-as.numeric (as.character (
dados.sim$Tempos))
dados.sim$Cens<-as.numeric (as.character (dados.sim$Cens))
dados.comp_sxc<-dados.sim [ which (dados.sim$Trat=='S'
| dados.sim$Trat=='C') ,]
dados.comp_cxe<-dados.sim [ which (dados.sim$Trat=='C'
| dados.sim$Trat=='E') ,]
dados.comp_exl<-dados.sim [ which (dados.sim$Trat=='E'
| dados.sim$Trat=='L') ,]
dados.comp_lxp<-dados.sim [ which (dados.sim$Trat=='L'
| dados.sim$Trat=='P') ,]
dados.comp_sxp<-dados.sim [ which (dados.sim$Trat=='S'
| dados.sim$Trat=='P') ,]
dados.comp_sxe<-dados.sim [ which (dados.sim$Trat=='S'
| dados.sim$Trat=='E') ,]
dados.comp_cxl<-dados.sim [ which (dados.sim$Trat=='C'
| dados.sim$Trat=='L') ,]
dados.comp_exp<-dados.sim [ which (dados.sim$Trat=='C'
| dados.sim$Trat=='P') ,]
dados.comp_exp<-dados.sim [ which (dados.sim$Trat=='E'
| dados.sim$Trat=='P') ,]
dados.comp_sxl<-dados.sim [ which (dados.sim$Trat=='S'
| dados.sim$Trat=='L') ,]

# (Soja/coco)
comp_sxc <- survfit (Surv (time= as.numeric (dados.comp_sxc$Tempos) ,
event=as.numeric (dados.comp_sxc$Cens)) ~ dados.comp_sxc$Trat ,
data=dados.comp_sxc)
# (Soja/peixe)
comp_sxe <- survfit (Surv (time= as.numeric (dados.comp_sxe$Tempos) ,
event=as.numeric (dados.comp_sxe$Cens)) ~ dados.comp_sxe$Trat ,

```

```

data=dados.comp_sxe)
# (Soja/linhaça)
comp_sxl <- survfit(Surv(time= as.numeric(dados.comp_sxl$Tempos),
event=as.numeric(dados.comp_sxl$Cens)) ~ dados.comp_sxl$Trat ,
data=dados.comp_sxl)
# (Soja/palma)
comp_sxp <- survfit(Surv(time= as.numeric(dados.comp_sxp$Tempos),
event=as.numeric(dados.comp_sxp$Cens)) ~ dados.comp_sxp$Trat ,
data=dados.comp_sxp)
# (Coco/peixe)
# Resultados para todos os testes
comp_cxe <- survfit(Surv(time= as.numeric(dados.comp_cxe$Tempos),
event=as.numeric(dados.comp_cxe$Cens)) ~ dados.comp_cxe$Trat ,
data=dados.comp_cxe)
# (Coco/linhaça)
comp_cxl <- survfit(Surv(time= as.numeric(dados.comp_cxl$Tempos),
event=as.numeric(dados.comp_cxl$Cens)) ~ dados.comp_cxl$Trat ,
data=dados.comp_cxl)
# (Coco/palma)
comp_cxp <- survfit(Surv(time= as.numeric(dados.comp_cxp$Tempos),
event=as.numeric(dados.comp_cxp$Cens)) ~ dados.comp_cxp$Trat ,
data=dados.comp_cxp)
# (Peixe/linhaça)
comp_exl <- survfit(Surv(time= as.numeric(dados.comp_exl$Tempos),
event=as.numeric(dados.comp_exl$Cens)) ~ dados.comp_exl$Trat ,
data=dados.comp_exl)
# (Peixe/palma)
comp_exp <- survfit(Surv(time= as.numeric(dados.comp_exp$Tempos),
event=as.numeric(dados.comp_exp$Cens)) ~ dados.comp_exp$Trat ,
data=dados.comp_exp)
# (Linhaça/palma)
comp_lxp <- survfit(Surv(time= as.numeric(dados.comp_lxp$Tempos),
event=as.numeric(dados.comp_lxp$Cens)) ~ dados.comp_lxp$Trat ,
data=dados.comp_lxp)

# Tukey vs outros

# Logrank

if(comp(comp_cxe)$tests$lrTests[1,3]<alpha){ dif.lr[1,2]=1; dif.lr[2,1]=1}#EeC
if(comp(comp_cxl)$tests$lrTests[1,3]<alpha){ dif.lr[1,3]=1; dif.lr[3,1]=1}#LeC
if(comp(comp_cxp)$tests$lrTests[1,3]<alpha){ dif.lr[1,4]=1; dif.lr[4,1]=1}#PeC
if(comp(comp_sxc)$tests$lrTests[1,3]<alpha){ dif.lr[1,5]=1; dif.lr[5,1]=1}#SeC
if(comp(comp_exl)$tests$lrTests[1,3]<alpha){ dif.lr[2,3]=1; dif.lr[3,2]=1}#LeE
if(comp(comp_exp)$tests$lrTests[1,3]<alpha){ dif.lr[2,4]=1; dif.lr[4,2]=1}#PeE
if(comp(comp_sxe)$tests$lrTests[1,3]<alpha){ dif.lr[2,5]=1; dif.lr[5,2]=1}#SeE
if(comp(comp_lxp)$tests$lrTests[1,3]<alpha){ dif.lr[3,4]=1; dif.lr[4,3]=1}#PeL
if(comp(comp_sxl)$tests$lrTests[1,3]<alpha){ dif.lr[3,5]=1; dif.lr[5,3]=1}#SeL
if(comp(comp_sxp)$tests$lrTests[1,3]<alpha){ dif.lr[4,5]=1; dif.lr[5,4]=1}#SeP

```

```

if (sum( dif . lr - dif . tk) == 0) { cont . tklr = cont . tklr + 1 }

# Gehan-Breslow generalized Wilcoxon

if (comp(comp_cxe) $tests$lrTests [2,3] < alpha) { dif . gb [1,2] = 1; dif . gb [2,1] = 1 } #EeC
if (comp(comp_cxl) $tests$lrTests [2,3] < alpha) { dif . gb [1,3] = 1; dif . gb [3,1] = 1 } #LeC
if (comp(comp_cxp) $tests$lrTests [2,3] < alpha) { dif . gb [1,4] = 1; dif . gb [4,1] = 1 } #PeC
if (comp(comp_sxc) $tests$lrTests [2,3] < alpha) { dif . gb [1,5] = 1; dif . gb [5,1] = 1 } #SeC
if (comp(comp_exl) $tests$lrTests [2,3] < alpha) { dif . gb [2,3] = 1; dif . gb [3,2] = 1 } #LeE
if (comp(comp_exp) $tests$lrTests [2,3] < alpha) { dif . gb [2,4] = 1; dif . gb [4,2] = 1 } #PeE
if (comp(comp_sxe) $tests$lrTests [2,3] < alpha) { dif . gb [2,5] = 1; dif . gb [5,2] = 1 } #SeE
if (comp(comp_lxp) $tests$lrTests [2,3] < alpha) { dif . gb [3,4] = 1; dif . gb [4,3] = 1 } #PeL
if (comp(comp_sxl) $tests$lrTests [2,3] < alpha) { dif . gb [3,5] = 1; dif . gb [5,3] = 1 } #SeL
if (comp(comp_sxp) $tests$lrTests [2,3] < alpha) { dif . gb [4,5] = 1; dif . gb [5,4] = 1 } #SeP
if (sum( dif . gb - dif . tk) == 0) { cont . tkgb = cont . tkgb + 1 }

# Tarone-Ware

if (comp(comp_cxe) $tests$lrTests [3,3] < alpha) { dif . tw [1,2] = 1; dif . tw [2,1] = 1 } #EeC
if (comp(comp_cxl) $tests$lrTests [3,3] < alpha) { dif . tw [1,3] = 1; dif . tw [3,1] = 1 } #LeC
if (comp(comp_cxp) $tests$lrTests [3,3] < alpha) { dif . tw [1,4] = 1; dif . tw [4,1] = 1 } #PeC
if (comp(comp_sxc) $tests$lrTests [3,3] < alpha) { dif . tw [1,5] = 1; dif . tw [5,1] = 1 } #SeC
if (comp(comp_exl) $tests$lrTests [3,3] < alpha) { dif . tw [2,3] = 1; dif . tw [3,2] = 1 } #LeE
if (comp(comp_exp) $tests$lrTests [3,3] < alpha) { dif . tw [2,4] = 1; dif . tw [4,2] = 1 } #PeE
if (comp(comp_sxe) $tests$lrTests [3,3] < alpha) { dif . tw [2,5] = 1; dif . tw [5,2] = 1 } #SeE
if (comp(comp_lxp) $tests$lrTests [3,3] < alpha) { dif . tw [3,4] = 1; dif . tw [4,3] = 1 } #PeL
if (comp(comp_sxl) $tests$lrTests [3,3] < alpha) { dif . tw [3,5] = 1; dif . tw [5,3] = 1 } #SeL
if (comp(comp_sxp) $tests$lrTests [3,3] < alpha) { dif . tw [4,5] = 1; dif . tw [5,4] = 1 } #SeP
if (sum( dif . tw - dif . tk) == 0) { cont . tktw = cont . tktw + 1 }

# Peto-Peto

if (comp(comp_cxe) $tests$lrTests [4,3] < alpha) { dif . pp [1,2] = 1; dif . pp [2,1] = 1 } #EeC
if (comp(comp_cxl) $tests$lrTests [4,3] < alpha) { dif . pp [1,3] = 1; dif . pp [3,1] = 1 } #LeC
if (comp(comp_cxp) $tests$lrTests [4,3] < alpha) { dif . pp [1,4] = 1; dif . pp [4,1] = 1 } #PeC
if (comp(comp_sxc) $tests$lrTests [4,3] < alpha) { dif . pp [1,5] = 1; dif . pp [5,1] = 1 } #SeC
if (comp(comp_exl) $tests$lrTests [4,3] < alpha) { dif . pp [2,3] = 1; dif . pp [3,2] = 1 } #LeE
if (comp(comp_exp) $tests$lrTests [4,3] < alpha) { dif . pp [2,4] = 1; dif . pp [4,2] = 1 } #PeE
if (comp(comp_sxe) $tests$lrTests [4,3] < alpha) { dif . pp [2,5] = 1; dif . pp [5,2] = 1 } #SeE
if (comp(comp_lxp) $tests$lrTests [4,3] < alpha) { dif . pp [3,4] = 1; dif . pp [4,3] = 1 } #PeL
if (comp(comp_sxl) $tests$lrTests [4,3] < alpha) { dif . pp [3,5] = 1; dif . pp [5,3] = 1 } #SeL
if (comp(comp_sxp) $tests$lrTests [4,3] < alpha) { dif . pp [4,5] = 1; dif . pp [5,4] = 1 } #SeP
if (sum( dif . pp - dif . tk) == 0) { cont . tkpp = cont . tkpp + 1 }

# Andersen

if (comp(comp_cxe) $tests$lrTests [5,3] < alpha) { dif . a [1,2] = 1; dif . a [2,1] = 1 } #EeC
if (comp(comp_cxl) $tests$lrTests [5,3] < alpha) { dif . a [1,3] = 1; dif . a [3,1] = 1 } #LeC
if (comp(comp_cxp) $tests$lrTests [5,3] < alpha) { dif . a [1,4] = 1; dif . a [4,1] = 1 } #PeC

```

```

if (comp(comp_sxc) $tests$lrTests [5,3] < alpha){ dif.a[1,5]=1; dif.a[5,1]=1} #SeC
if (comp(comp_exl) $tests$lrTests [5,3] < alpha){ dif.a[2,3]=1; dif.a[3,2]=1} #LeE
if (comp(comp_exp) $tests$lrTests [5,3] < alpha){ dif.a[2,4]=1; dif.a[4,2]=1} #PeE
if (comp(comp_sxe) $tests$lrTests [5,3] < alpha){ dif.a[2,5]=1; dif.a[5,2]=1} #SeE
if (comp(comp_lxp) $tests$lrTests [5,3] < alpha){ dif.a[3,4]=1; dif.a[4,3]=1} #PeL
if (comp(comp_sxl) $tests$lrTests [5,3] < alpha){ dif.a[3,5]=1; dif.a[5,3]=1} #SeL
if (comp(comp_sxp) $tests$lrTests [5,3] < alpha){ dif.a[4,5]=1; dif.a[5,4]=1} #SeP
if (sum(dif.a-dif.tk)==0){cont.tka=cont.tka+1}

# Fleming-Harrington

if (comp(comp_cxe) $tests$lrTests [6,3] < alpha){ dif.fh[1,2]=1; dif.fh[2,1]=1} #EeC
if (comp(comp_cxl) $tests$lrTests [6,3] < alpha){ dif.fh[1,3]=1; dif.fh[3,1]=1} #LeC
if (comp(comp_cxp) $tests$lrTests [6,3] < alpha){ dif.fh[1,4]=1; dif.fh[4,1]=1} #PeC
if (comp(comp_sxc) $tests$lrTests [6,3] < alpha){ dif.fh[1,5]=1; dif.fh[5,1]=1} #SeC
if (comp(comp_exl) $tests$lrTests [6,3] < alpha){ dif.fh[2,3]=1; dif.fh[3,2]=1} #LeE
if (comp(comp_exp) $tests$lrTests [6,3] < alpha){ dif.fh[2,4]=1; dif.fh[4,2]=1} #PeE
if (comp(comp_sxe) $tests$lrTests [6,3] < alpha){ dif.fh[2,5]=1; dif.fh[5,2]=1} #SeE
if (comp(comp_lxp) $tests$lrTests [6,3] < alpha){ dif.fh[3,4]=1; dif.fh[4,3]=1} #PeL
if (comp(comp_sxl) $tests$lrTests [6,3] < alpha){ dif.fh[3,5]=1; dif.fh[5,3]=1} #SeL
if (comp(comp_sxp) $tests$lrTests [6,3] < alpha){ dif.fh[4,5]=1; dif.fh[5,4]=1} #SeP
if (sum(dif.fh-dif.tk)==0){cont.tkfh=cont.tkfh+1}

# Tarone vs outros

# Gehan-Breslow generalized Wilcoxon

if (sum(dif.gb-dif.tw)==0){cont.twgb=cont.twgb+1}

# Logrank

if (sum(dif.lr-dif.tw)==0){cont.twlr=cont.twlr+1}

# Peto-Peto

if (sum(dif.pp-dif.tw)==0){cont.twpp=cont.twpp+1}

# Andersen

if (sum(dif.a-dif.tw)==0){cont.twa=cont.twa+1}

# Fleming-Harrington

if (sum(dif.fh-dif.tw)==0){cont.twfh=cont.twfh+1}

# Andersen vs outros

# Logrank

```

```

if (sum( dif.lr-dif.a)==0){cont.alr=cont.alr+1}

# Gehan-Breslow generalized Wilcoxon

if (sum( dif.gb-dif.a)==0){cont.agb=cont.agb+1}

# Peto-Peto

if (sum( dif.pp-dif.a)==0){cont.app=cont.app+1}

# Fleming-Harrington

if (sum( dif.fh-dif.a)==0){cont.afh=cont.afh+1}

# Peto vs outros

# Logrank

if (sum( dif.lr-dif.pp)==0){cont.pplr=cont.pplr+1}

# Gehan-Breslow generalized Wilcoxon

if (sum( dif.gb-dif.pp)==0){cont.ppgb=cont.ppgb+1}

# Fleming-Harrington

if (sum( dif.fh-dif.pp)==0){cont.ppfh=cont.ppfh+1}

# Gehan vs outros

# Log rank

if (sum( dif.lr-dif.gb)==0){cont.gblr=cont.gblr+1}

# Fleming-Harrington

if (sum( dif.fh-dif.gb)==0){cont.gbfh=cont.gbfh+1}

# Log rank vs outros

# Fleming-Harrington

if (sum( dif.fh-dif.lr)==0){cont.lrfh=cont.lrfh+1}

# Tukey vs outros
mt[r,1]=u
mt[r,2]=cont.tklr
mt[r,3]=cont.tklr/u
mt[r,4]=cont.tkgb

```

```
mt[r,5]=cont.tkgb/u
mt[r,6]=cont.tktw
mt[r,7]=cont.tktw/u
mt[r,8]=cont.tkpp
mt[r,9]=cont.tkpp/u
mt[r,10]=cont.tka
mt[r,11]=cont.tka/u
mt[r,12]=cont.tkfh
mt[r,13]=cont.tkfh/u
```

```
# Tarone vs outros
mt[r,14]=cont.twgb
mt[r,15]=cont.twgb/u
mt[r,16]=cont.twlr
mt[r,17]=cont.twlr/u
mt[r,18]=cont.twpp
mt[r,19]=cont.twpp/u
mt[r,20]=cont.twa
mt[r,21]=cont.twa/u
mt[r,22]=cont.twfh
mt[r,23]=cont.twfh/u
```

```
# Andersen vs outros
mt[r,24]=cont.alr
mt[r,25]=cont.alr/u
mt[r,26]=cont.agb
mt[r,27]=cont.agb/u
mt[r,28]=cont.app
mt[r,29]=cont.app/u
mt[r,30]=cont.afh
mt[r,31]=cont.afh/u
```

```
# Peto vs outros
mt[r,32]=cont.pplr
mt[r,33]=cont.pplr/u
mt[r,34]=cont.ppgb
mt[r,35]=cont.ppgb/u
mt[r,36]=cont.ppfh
mt[r,37]=cont.ppfh/u
```

```
# Gehan vs outros
mt[r,38]=cont.gblr
mt[r,39]=cont.gblr/u
mt[r,40]=cont.gbfb
mt[r,41]=cont.gbfb/u
```

```
# Log rank vs outros
mt[r,42]=cont.lrfh
mt[r,43]=cont.lrfh/u
```

```

    }
}

fim=proc.time()

minutos=fim-ini
minutos

row=c(1:w) col=c("n","nC","TK vs Lr","nC","Tk vs Gb","nC","Tk vs
Tw","nC","Tk vs Pp",
    "nC","Tk vs a","nC","Tk vs Fh",
    "nC","Tw vs Gb","nC","Tw vs LR","nC","Tw vs Pp","nC",
    "Tw vs a","nC","Tw vs Fh",
    "nC","a vs lr","nC","A vs Gb","nC","A vs Pp","nC","A vs Fh",
    "nC","Pp vs Lr","nC","Pp vs Gb","nC","Pp vs Fh",
    "nC","Gb vs Lr","nC","Gb vs Fh",
    "nC","Lr vs Fh")

rownames(mt)<-row colnames(mt)=col

mt

write.csv2(mt, file =
"C://dissertação//completa//1.000//completo_logN_0.01(500).csv",
row.names =T ) write.table(mt, file =
"C://dissertação//completa//1.000//completo_LogN_0.01(500).txt")

detach(dados)

```

APÊNDICE B: Rotina para análise dos dados reais.

```
#####  
##### Ajuste dos modelos #####  
#####  
  
setwd("c:/Dissertação") getwd()  
require(survival) require(flexsurv)  
  
# Dados  
dados.S<-read.table('C:/dissertação/soja.txt',h=T, sep = "")  
dados.C<-read.table('C:/dissertação/coco.txt',h=T, sep = "")  
dados.E<-read.table('C:/dissertação/peixe.txt',h=T, sep = "")  
dados.L<-read.table('C:/dissertação/linhaça.txt',h=T, sep = "")  
dados.P<-read.table('C:/dissertação/palma.txt',h=T, sep = "")  
  
# Tempos e cens  
  
Tempos.S<-dados.S[,2] Cens.S<-dados.S[,3]  
  
Tempos.C<-dados.C[,2] Cens.C<-dados.C[,3]  
  
Tempos.E<-dados.E[,2] Cens.E<-dados.E[,3]  
  
Tempos.L<-dados.L[,2] Cens.L<-dados.L[,3]  
  
Tempos.P<-dados.P[,2] Cens.P<-dados.P[,3]  
  
# Estimando os parâmetros dos modelos  
  
# Soja  
  
S.exp.S<-survreg(Surv(Tempos.S, Cens.S)~1, dist='exponential') S.exp.S  
  
alpha.S<-exp(S.exp.S$coefficients[1]) # Na forma (1/alpha t) alpha.S  
  
S.W.S<-survreg(Surv(Tempos.S, Cens.S)~1, dist='weibull') S.W.S  
  
alpha.S<-exp(S.W.S$coefficients[1]) gama.S<-1/S.W.S$scale  
  
cbind(gama.S, alpha.S)  
  
S.LN.S<-survreg(Surv(Tempos.S, Cens.S)~1, dist='lognorm') S.LN.S  
  
S.gamma.S<-flexsurvreg(Surv(Tempos.S, Cens.S)~1, data=dados.S,  
dist='gengamma')  
S.gamma.S
```

```

# Coco

S.exp.C<-survreg(Surv(Tempos.C,Cens.C)^1,dist='exponential') S.exp.C

alpha.C<-exp(S.exp.C$coefficients[1]) alpha.C

S.W.C<-survreg(Surv(Tempos.C,Cens.C)^1,dist='weibull') S.W.C

alpha.C<-exp(S.W.C$coefficients[1]) gama.C<-1/S.W.C$scale

cbind(gama.C, alpha.C)

S.LN.C<-survreg(Surv(Tempos.C,Cens.C)^1,dist='lognorm') S.LN.C

S.gamma.C<-flexsurvreg(Surv(Tempos.C,Cens.C)^1,data=dados.C,
dist='gengamma')
S.gamma.C

# Peixe

S.exp.E<-survreg(Surv(Tempos.E,Cens.E)^1,dist='exponential') S.exp.E

alpha.E<-exp(S.exp.E$coefficients[1]) alpha.E

S.W.E<-survreg(Surv(Tempos.E,Cens.E)^1,dist='weibull') S.W.E

alpha.E<-exp(S.W.E$coefficients[1]) gama.E<-1/S.W.E$scale

cbind(gama.E, alpha.E)

S.LN.E<-survreg(Surv(Tempos.E,Cens.E)^1,dist='lognorm') S.LN.E

S.gamma.E<-flexsurvreg(Surv(Tempos.E,Cens.E)^1,data=dados.E,
dist='gengamma')
S.gamma.E

# Linhaça

S.exp.L<-survreg(Surv(Tempos.L,Cens.L)^1,dist='exponential') S.exp.L

alpha.L<-exp(S.exp.L$coefficients[1]) alpha.L

S.W.L<-survreg(Surv(Tempos.L,Cens.L)^1,dist='weibull') S.W.L

alpha.L<-exp(S.W.L$coefficients[1]) gama.L<-1/S.W.L$scale

cbind(gama.L, alpha.L)

```

```

S.LN.L<-survreg (Surv (Tempos.L, Cens.L)~1, dist='lognorm ') S.LN.L

S.gamma.L<-flexsurvreg (Surv (Tempos.L, Cens.L)~1, data=dados.L,
dist='gengamma')
S.gamma.L

# Palma

S.exp.P<-survreg (Surv (Tempos.P, Cens.P)~1, dist='exponential ') S.exp.P

alpha.P<-exp(S.exp.P$coefficients [1]) alpha.P

S.W.P<-survreg (Surv (Tempos.P, Cens.P)~1, dist='weibull ') S.W.P

alpha.P<-exp(S.W.P$coefficients [1]) gama.P<-1/S.W.P$scale

cbind(gama.P, alpha.P)

S.LN.P<-survreg (Surv (Tempos.P, Cens.P)~1, dist='lognorm ') S.LN.P

S.gamma.P<-flexsurvreg (Surv (Tempos.P, Cens.P)~1, data=dados.P,
dist='gengamma')
S.gamma.P

# Estimativas da sobrevivência usando o estimador Kaplan-Meier, #
modelo exponencial, Weibul e Log-normal

# Soja

ekm.S<-survfit (Surv (Tempos.S, Cens.S)~1) time.S<-ekm.S$time
st.S<-ekm.S$surv ste.S<- exp(-time.S/1765) stw.S<-
exp(-(time.S/183.5466)^5.152195) stln.S<- pnorm((-log (time.S)+
5.350599)/0.4372523) cbind (time.S, st.S, ste.S, stw.S, stln.S)

# Coco

ekm.C<-survfit (Surv (Tempos.C, Cens.C)~1) time.C<-ekm.C$time
st.C<-ekm.C$surv ste.C<- exp(-time.C/189.3529) stw.C<-
exp(-(time.C/114.7798)^5.010759) stln.C<- pnorm((-log (time.C)+
4.676501)/0.3097298) cbind (time.C, st.C, ste.C, stw.C, stln.C)

# Peixe

ekm.E<-survfit (Surv (Tempos.E, Cens.E)~1) time.E<-ekm.E$time
st.E<-ekm.E$surv ste.E<- exp(-time.E/746.6429) stw.E<-

```

```

exp(-(time.E/151.9919)^5.383937) stln.E<- pnorm((-log(time.E)+
5.079646)/0.3767959) cbind(time.E, st.E, ste.E, stw.E, stln.E)

# Linhaça

ekm.L<-survfit(Surv(Tempos.L, Cens.L)~1) time.L<-ekm.L$time
st.L<-ekm.L$surv ste.L<- exp(-time.L/1178) stw.L<-
exp(-(time.L/140.2557)^8.759848) stln.L<- pnorm((-log(time.L)+
5.032652)/0.2667184) cbind(time.L, st.L, ste.L, stw.L, stln.L)

# Palma

ekm.P<-survfit(Surv(Tempos.P, Cens.P)~1) time.P<-ekm.P$time
st.P<-ekm.P$surv ste.P<- exp(-time.P/179.8889) stw.P<-
exp(-(time.P/112.8287)^5.588179) stln.P<- pnorm((-log(time.P)+
4.664098)/0.2828956) cbind(time.P, st.P, ste.P, stw.P, stln.P)

# Primeiro método Gráfico

# Soja

par(mfrow=c(5,3), cex=0.5) par(mar=c(2,3,2,3))

plot(st.S, ste.S, pch=16, ylim=range(c(0.0,1)), xlim=range(c(0,1)),
xlab = "S(t): Kaplan-Meier",
ylab="S(t): exponencial")
lines(c(0,1), c(0,1), type="l", lty=1) title("T1")

plot(st.S, stw.S, pch=16, ylim=range(c(0.0,1)), xlim=range(c(0,1)),
xlab = "S(t): Kaplan-Meier",
ylab="S(t): Weibull")
lines(c(0,1), c(0,1), type="l", lty=1)

plot(st.S, stln.S, pch=16, ylim=range(c(0.0,1)), xlim=range(c(0,1)),
xlab = "S(t): Kaplan-Meier",
ylab="S(t): log-normal")
lines(c(0,1), c(0,1), type="l", lty=1)

# Coco

#par(mfrow=c(1,3)) plot(st.C, ste.C, pch=16, ylim=range(c(0.0,1)),
xlim=range(c(0,1)), xlab = "S(t): Kaplan-Meier",
ylab="S(t): exponencial")
lines(c(0,1), c(0,1), type="l", lty=1) title("T2")

plot(st.C, stw.C, pch=16, ylim=range(c(0.0,1)), xlim=range(c(0,1)),
xlab = "S(t): Kaplan-Meier",
ylab="S(t): Weibull")

```

```

lines(c(0,1), c(0,1), type="l", lty=1)

plot(st.C, stln.C, pch=16, ylim=range(c(0.0,1)), xlim=range(c(0,1)),
      xlab = "S(t): Kaplan-Meier",
      ylab="S(t): log-normal")
lines(c(0,1), c(0,1), type="l", lty=1)

# Peixe

#par(mfrow=c(1,3)) plot(st.E, ste.E, pch=16, ylim=range(c(0.0,1)),
      xlim=range(c(0,1)), xlab = "S(t): Kaplan-Meier",
      ylab="S(t): exponencial")
lines(c(0,1), c(0,1), type="l", lty=1) title("T3")

plot(st.E, stw.E, pch=16, ylim=range(c(0.0,1)), xlim=range(c(0,1)),
      xlab = "S(t): Kaplan-Meier",
      ylab="S(t): Weibull")
lines(c(0,1), c(0,1), type="l", lty=1)

plot(st.E, stln.E, pch=16, ylim=range(c(0.0,1)), xlim=range(c(0,1)),
      xlab = "S(t): Kaplan-Meier",
      ylab="S(t): log-normal")
lines(c(0,1), c(0,1), type="l", lty=1)

# Linhaça

#par(mfrow=c(2,3)) plot(st.L, ste.L, pch=16, ylim=range(c(0.0,1)),
      xlim=range(c(0,1)), xlab = "S(t): Kaplan-Meier",
      ylab="S(t): exponencial")
lines(c(0,1), c(0,1), type="l", lty=1) title("T4")

plot(st.L, stw.L, pch=16, ylim=range(c(0.0,1)), xlim=range(c(0,1)),
      xlab = "S(t): Kaplan-Meier",
      ylab="S(t): Weibull")
lines(c(0,1), c(0,1), type="l", lty=1)

plot(st.L, stln.L, pch=16, ylim=range(c(0.0,1)), xlim=range(c(0,1)),
      xlab = "S(t): Kaplan-Meier",
      ylab="S(t): log-normal")
lines(c(0,1), c(0,1), type="l", lty=1)

# Palma

#par(mfrow=c(1,3)) plot(st.P, ste.P, pch=16, ylim=range(c(0.0,1)),
      xlim=range(c(0,1)), xlab = "S(t): Kaplan-Meier",
      ylab="S(t): exponencial")

```

```

lines(c(0,1), c(0,1), type="l", lty=1) title("T5")

plot(st.P, stw.P, pch=16, ylim=range(c(0.0,1)), xlim=range(c(0,1)),
xlab = "S(t): Kaplan-Meier",
      ylab="S(t): Weibull")
lines(c(0,1), c(0,1), type="l", lty=1)

plot(st.P, stln.P, pch=16, ylim=range(c(0.0,1)), xlim=range(c(0,1)),
xlab = "S(t): Kaplan-Meier",
      ylab="S(t): log-normal")
lines(c(0,1), c(0,1), type="l", lty=1)

# Segundo método gráficos (linearizados)

# Soja

par(mfrow=c(5,3), cex=0.5) par(mar=c(2,3,2,3))

#par(mfrow=c(2,3)) invst<-qnorm(st.S) plot(time.S,
-log(st.S), pch=16, xlab="tempos", ylab="-log(S(t))") title("T1")
plot(log(time.S), log(-log(st.S)), pch=16, xlab="log(tempos)",
      ylab="log(-log(S(t)))")
plot(log(time.S), invst, pch=16, xlab="log(tempos)",
      ylab=expression(Phi^-1 * (S(t))))

# COco

#par(mfrow=c(1,3)) invst<-qnorm(st.C) plot(time.C,
-log(st.C), pch=16, xlab="tempos", ylab="-log(S(t))") title("T2")
plot(log(time.C), log(-log(st.C)), pch=16, xlab="log(tempos)",
      ylab="log(-log(S(t)))")
plot(log(time.C), invst, pch=16, xlab="log(tempos)",
      ylab=expression(Phi^-1 * (S(t))))

# Peixe

#par(mfrow=c(3,3)) invst<-qnorm(st.E) plot(time.E,
-log(st.E), pch=16, xlab="tempos", ylab="-log(S(t))") title("T3")
plot(log(time.E), log(-log(st.E)), pch=16, xlab="log(tempos)",
      ylab="log(-log(S(t)))")
plot(log(time.E), invst, pch=16, xlab="log(tempos)",
      ylab=expression(Phi^-1 * (S(t))))

# Linhaça

invst<-qnorm(st.L) plot(time.L,
-log(st.L), pch=16, xlab="tempos", ylab="-log(S(t))") title("T4")

```

```

plot(log(time.L), log(-log(st.L)), pch=16, xlab="log(tempos)",
ylab="log(-log(S(t)))")
plot(log(time.L), invst, pch=16, xlab="log(tempos)",
ylab=expression(Phi^-1 * (S(t))))

# Palma

# par(mfrow=c(1,3)) invst<-qnorm(st.P) plot(time.P,
-log(st.P), pch=16, xlab="tempos", ylab="-log(S(t))") title("T5")
plot(log(time.P), log(-log(st.P)), pch=16, xlab="log(tempos)",
ylab="log(-log(S(t)))")
plot(log(time.P), invst, pch=16, xlab="log(tempos)",
ylab=expression(Phi^-1 * (S(t))))

# TRV e valor p

# Soja

S.gamma.S$loglik S.exp.S$loglik[2] S.W.S$loglik[2] S.LN.S$loglik[2]

2*(50.85544-45.81008) 2*(45.79608-45.81008) 2*(45.58201-45.81008)

valor_p<-1-pchisq(10.09072,2) valor_p

valor_p<-1-pchisq(-0.028,1) valor_p

valor_p<-1-pchisq(-0.45614,1) valor_p

# anova(S.gamma.S,S.exp.S) # anova(S.exp.S,S.W.S) #
anova(S.exp.S,S.W.S)

# Coco

S.gamma.C$loglik S.exp.C$loglik[2] S.W.C$loglik[2] S.LN.C$loglik[2]

2*(318.4242-272.3361) 2*(272.4173-272.3361) 2*(272.8301-272.3361)

valor_p<-1-pchisq(92.1762,2) valor_p

valor_p<-1-pchisq(0.1624,1) valor_p

valor_p<-1-pchisq(0.988,1) valor_p

# Peixe

```

```
S.gamma. E$loglik S.exp. E$loglik [2] S.W. E$loglik [2] S.LN. E$loglik [2]
```

```
2*(106.6182-93.90986) 2*(94.13784-93.90986) 2*(93.9363-93.90986)
```

```
valor_p<-1-pchisq(25.41668,2) valor_p
```

```
valor_p<-1-pchisq(0.45596,1) valor_p
```

```
valor_p<-1-pchisq(0.05288,1) valor_p
```

```
# Linhaça
```

```
S.gamma. L$loglik S.exp. L$loglik [2] S.W. L$loglik [2] S.LN. L$loglik [2]
```

```
2*(72.64416-60.83458) 2*(60.91796-60.83458) 2*(61.15753-60.83458)
```

```
valor_p<-1-pchisq(23.61916,2) valor_p
```

```
valor_p<-1-pchisq(0.16676,1) valor_p
```

```
valor_p<-1-pchisq(0.6459,1) valor_p
```

```
valor_p<-1-pchisq(0.14534,1) valor_p
```

```
# Plma
```

```
S.gamma. P$loglik S.exp. P$loglik [2] S.W. P$loglik [2] S.LN. P$loglik [2]
```

```
2*(334.3863-278.8421) 2*(280.4052-278.8421) 2*(282.1104-278.8421)
```

```
valor_p<-1-pchisq(111.0884,2) valor_p
```

```
valor_p<-1-pchisq(3.1262,1) valor_p
```

```
valor_p<-1-pchisq(6.5366,1) valor_p
```

```
valor_p<-1-pchisq(1.5529,1) valor_p
```

APÊNDICE C: Estimativas de sobrevivência, por meio do método Kaplan-Meier e pelos modelos exponencial, Weibull e log-normal, sendo: time (tempos de falha), st - estimativas de sobrevivência via Kaplan-Meier, ste - estimativas de sobrevivência via modelo exponencial, stw - estimativas de sobrevivência via modelo Weibull e stln - estimativas de sobrevivência via modelo log-normal.

Tratamento 1 (Soja)

time.S	Sst.S	ste.S	stw.S	stln.S
73	0.99	0.9594839	0.9913888	0.9923363
76	0.98	0.9578544	0.9894136	0.9901613
85	0.97	0.9529826	0.9812340	0.9810754
92	0.96	0.9492105	0.9719208	0.9709867
99	0.95	0.9454534	0.9592951	0.9579869
107	0.94	0.9411778	0.9398659	0.9394372

Tratamento 2 (Coco)

time.C	st.C	ste.C	stw.C	stln.C
44	0.99	0.7926525	0.9918402	0.9980175
47	0.98	0.7801931	0.9886625	0.9961846
63	0.97	0.7169766	0.9517087	0.9574686
65	0.96	0.7094435	0.9437564	0.9475056
68	0.94	0.6982921	0.9299985	0.9299553
70	0.93	0.6909553	0.9195072	0.9164939
71	0.91	0.6873159	0.9138407	0.9092370
73	0.89	0.6800945	0.9016262	0.8936879
74	0.88	0.6765123	0.8950628	0.8854062
75	0.84	0.6729489	0.8881858	0.8767956
76	0.82	0.6694044	0.8809883	0.8678644
77	0.81	0.6658785	0.8734639	0.8586218
78	0.80	0.6623711	0.8656066	0.8490781
79	0.79	0.6588823	0.8574112	0.8392446
84	0.77	0.6417117	0.8112140	0.7861755
87	0.73	0.6316249	0.7792334	0.7517239
89	0.72	0.6249886	0.7561363	0.7279231
90	0.71	0.6216967	0.7440625	0.7158203
92	0.70	0.6151647	0.7188887	0.6912891
93	0.69	0.6119245	0.7058017	0.6788922
95	0.68	0.6054952	0.6786697	0.6539131
96	0.67	0.6023059	0.6646453	0.6413609
97	0.65	0.5991334	0.6503310	0.6287866
100	0.63	0.5897159	0.6057910	0.5910707
101	0.61	0.5866097	0.5904656	0.5785456
103	0.60	0.5804464	0.5592065	0.5536411
104	0.59	0.5773890	0.5433137	0.5412849
105	0.58	0.5743478	0.5272745	0.5290075
106	0.57	0.5713226	0.5111121	0.5168192
107	0.49	0.5683133	0.4948507	0.5047298

Tratamento 3 (Peixe)

time.E	st.E	ste.E	stw.E	stln.E
59	0.99	0.9240211	0.9938900	0.9960878
73	0.98	0.9068566	0.9808994	0.9818908
74	0.97	0.9056428	0.9794627	0.9802221
84	0.95	0.8935941	0.9597719	0.9574620
87	0.93	0.8900109	0.9516117	0.9483259
90	0.92	0.8864420	0.9422074	0.9380808
98	0.91	0.8769948	0.9101400	0.9053842
99	0.90	0.8758210	0.9053382	0.9007630
100	0.89	0.8746488	0.9003461	0.8960279
102	0.88	0.8723091	0.8897751	0.8862229
107	0.86	0.8664870	0.8597539	0.8598566

Tratamento 4 (Linhaça)

time.L	st.L	ste.L	stw.L	stln.L
81	0.98	0.9335501	0.9918797	0.9916397
84	0.97	0.9311757	0.9888503	0.9879786
85	0.96	0.9303856	0.9876399	0.9865192
106	0.95	0.9139467	0.9175623	0.9168636
107	0.91	0.9131712	0.9108195	0.9113436

Tratamento 5 (Palma)

time.P	st.P	ste.P	stw.P	stln.P
52	0.99	0.7489618	0.9869026	0.9941297
54	0.97	0.7406810	0.9838524	0.9914939
64	0.96	0.7006301	0.9588030	0.9629399
67	0.94	0.6890427	0.9471070	0.9478057
69	0.92	0.6814243	0.9379566	0.9357402
70	0.90	0.6776468	0.9329399	0.9290976
71	0.89	0.6738902	0.9276130	0.9220450
73	0.88	0.6664394	0.9159812	0.9067101
74	0.87	0.6627450	0.9096530	0.8984325
75	0.86	0.6590710	0.9029681	0.8897542
76	0.85	0.6554174	0.8959153	0.8806818
78	0.83	0.6481708	0.8806637	0.8613891
80	0.81	0.6410044	0.8638184	0.8406387
83	0.80	0.6304031	0.8354116	0.8070163
84	0.79	0.6269084	0.8250777	0.7952061
86	0.78	0.6199770	0.8030820	0.7707873
87	0.77	0.6165401	0.7914143	0.7582162
88	0.76	0.6131223	0.7792983	0.7454299
89	0.75	0.6097234	0.7667344	0.7324483
91	0.74	0.6029821	0.7402729	0.7059800
92	0.71	0.5996394	0.7263844	0.6925339

93	0.69	0.5963153	0.7120666	0.6789736
97	0.68	0.5832020	0.6507154	0.6239880
100	0.66	0.5735566	0.6008482	0.5825035
101	0.65	0.5703770	0.5835992	0.5687251
102	0.63	0.5672151	0.5660786	0.5549994
103	0.60	0.5640707	0.5483145	0.5413422
104	0.59	0.5609438	0.5303371	0.5277687
105	0.57	0.5578341	0.5121784	0.5142932
106	0.56	0.5547418	0.4938723	0.5009292
107	0.46	0.5516665	0.4754544	0.4876896

APÊNDICE D: Concordância dos testes analisados dois a dois, considerando o tamanho de amostra $n = 100$. , o primeiro número corresponde a média e o segundo ao desvio-padrão.

Tabela 14: Concordância dos testes para a distribuição exponencial, para os níveis de significância de 1%, 5% e 10%.

		Exponencial						
Sig.		Tukey	logrank	Gehan	Tarone	Peto	Andersen	
0.01	logrank	50.3						
		4.58						
	Gehan	50.4	98.15					
		4.53	1.30					
	Tarone	50.45	99.05	99.1				
		4.75	1.09	0.72				
	Peto	50.3	98.3	99.75	99.15			
		4.61	1.08	0.55	0.74			
	Andersen	50.3	98.3	99.75	99.15	100		
		4.61	1.08	0.55	0.74	0		
	Fleming	54.4	79.85	79.2	79.35	79.1	79.1	
		4.78	3.43	3.13	3.49	3.34	3.31	
	0.05	logrank	42.25					
			4.14					
Gehan		41.65	96.55					
		4.29	1.84					
Tarone		42	98.15	98.4				
		4.25	1.49	1.09				
Peto		41.7	96.6	99.75	98.45			
		4.43	2.01	0.55	1.19			
Andersen		41.7	96.55	99.8	98.4	99.95		
		4.43	1.95	0.41	1.14	0.22		
Fleming		48.85	66.8	65	65.7	65.05	65	
		3.66	4.28	4.44	4.14	4.48	4.49	
0.10		logrank	28.05					
			5.89					
	Gehan	28.15	94.9					
		5.94	2.63					
	Tarone	28.35	97.45	97.25				
		5.96	1.43	1.86				
	Peto	28.15	94.9	99.7	97.25			
		5.90	2.63	0.47	1.80			
	Andersen	28.15	94.85	99.68	97.2	99.95		
		5.90	2.58	0.48	1.73	0.22		
	Fleming	37.65	58.5	56.45	57.2	56.4	56.4	
		5.33	4.68	5.11	4.68	5.21	5.21	

Tabela 15: Concordância dos testes para a distribuição log-normal, para os níveis de significância de 1%, 5% e 10%.

		log-normal						
Sig.		Tukey	logrank	Gehan	Tarone	Peto	Andersen	
0.01	logrank	58.1						
		5.39						
	Gehan	58.25	98.2					
		5.36	1.61					
	Tarone	58.05	99	99.1				
		5.27	1.30	1.02				
	Peto	58.2	98	99.8	98.9			
		5.34	1.81	0.52	1.29			
	Andersen	58.2	98	99.8	98.9	100		
		5.34	1.81	0.52	1.29	0		
	Fleming	64.8	78.15	77.55	77.65	77.55	77.65	
		6.25	3.34	3.09	2.99	2.95	2.95	
	0.05	logrank	40.8					
			6.57					
Gehan		40.45	95.75					
		5.95	2.35					
Tarone		40.65	97.5	98.2				
		6.27	1.73	1.15				
Peto		40.35	95.4	99.65	97.85			
		6.01	2.41	0.58	1.49			
Andersen		40.3	95.3	99.55	97.75	99.9		
		5.97	2.38	0.60	1.44	0.30		
Fleming		48.2	60	58.15	58.15	57.9	57.85	
		5.43	5.64	5.92	5.87	5.81	5.75	
0.10		logrank	27.85					
			3.60					
	Gehan	27.7	93.45					
		4.62	2.48					
	Tarone	28.05	96.7	96.75				
		4.17	1.62	1.61				
	Peto	27.8	93.15	99.4	96.45			
		4.65	2.75	0.88	1.90			
	Andersen	27.8	93.1	99.3	96.4	99.9		
		4.65	2.67	1.03	1.84	0.31		
	Fleming	36.6	53.95	50.85	52.35	51.05	51.1	
		4.64	4.40	4.36	4.18	4.45	4.48	

Tabela 16: Concordância dos testes para a distribuição Weibull, para os níveis de significância de 1%, 5% e 10%.

		Weibull						
Sig.		Tukey	logrank	Gehan	Tarone	Peto	Andersen	
0.01	logrank	55.95						
		5.67						
	Gehan	55.75	97.65					
		5.9	1.30					
	Tarone	55.8	98.45	99.2				
		6.07	0.99	0.95				
	Peto	55.8	97.5	99.75	99.5			
		5.75	1.31	0.44	1.09			
	Andersen	55.8	97.5	99.75	99.5	100		
		5.77	1.32	0.44	1.09	0		
	Fleming	60.4	78.05	76.45	76.8	76.35	76.35	
		6.04	4.98	4.34	4.61	4.36	4.36	
	0.05	logrank	42.15					
			5.65					
Gehan		41.95	95.65					
		5.56	1.89					
Tarone		42.25	97.5	98.1				
		5.39	1.35	1.20				
Peto		41.95	95.3	99.55	97.75			
		5.47	2.17	0.68	1.33			
Andersen		41.95	95.3	99.55	97.75	100		
		5.47	2.18	0.68	1.33	0		
Fleming		47.6	61.3	59.45	60.	59.5	59.05	
		4.12	5.43	5.22	5.40	5.08	5.08	
0.10		logrank	26.4					
			4.19					
	Gehan	26.6	94.35					
		4.17	2.74					
	Tarone	26.8	96.85	97.35				
		4.11	1.60	1.79				
	Peto	26.55	94.1	99.5	97.15			
		4.17	2.55	0.61	1.76			
	Andersen	26.55	94.1	99.5	97.15	100		
		4.17	2.55	0.61	1.76	0		
	Fleming	32.25	54.35	52.7	53.5	52.5	52.5	
		4.05	3.31	3.34	3.40	3.41	3.41	