

UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA

PATRÍCIA DE SOUSA

**ESTUDO DO TEMPO DE EFICIÊNCIA DAS INSULINAS DE DNA
RECOMBINANTE VIA MODELOS PARA TESTES DE VIDA
ACELERADOS**

VIÇOSA
MINAS GERAIS - BRASIL
2015

PATRÍCIA DE SOUSA

**ESTUDO DO TEMPO DE EFICIÊNCIA DAS INSULINAS DE DNA
RECOMBINANTE VIA MODELOS PARA TESTES DE VIDA
ACELERADOS**

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
2015

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

T

S725e
2015

Sousa, Patrícia de, 1984-
Estudo do tempo de eficiência das insulinas de DNA
recombinante via modelos para testes de vida acelerados /
Patrícia de Sousa. – Viçosa, MG, 2015.
xiii, 94f. : il. (algumas color.) ; 29 cm.

Inclui anexos.

Orientador: Fernando Luiz Pereira de Oliveira.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa.

Referências bibliográficas: f.84-92.

1. Análise de sobrevivência (Biometria). 2. Estatística.
3. DNA recombinante. 4. Insulina. 5. Controle de qualidade.
6. Qualidade dos produtos. I. Universidade Federal de Viçosa.
Departamento Estatística. Programa de Pós-graduação em
Estatística Aplicada e Biometria. II. Título.

CDD 22. ed. 519.5

PATRÍCIA DE SOUSA

**ESTUDO DO TEMPO DE EFICIÊNCIA DAS INSULINAS DE DNA
RECOMBINANTE VIA MODELOS PARA TESTES DE VIDA
ACELERADOS**

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: 30 de julho de 2015

Frederico Rodrigues Borges da Cruz

Moyisés Nascimento
(Coorientador)

Fernando Luiz Pereira de Oliveira
(Orientador)

**A Deus, por todo amor, sabedoria,
cuidado, inteligência e vitória.**

**Ao meu querido Archange e à minha irmã Luciene,
pelo carinho e apoio em todos os momentos.**

AGRADECIMENTOS

A Deus, por iluminar os meus pensamentos, guiar os meus caminhos e por me fazer acreditar que tudo é possível;

Aos meus pais, pelo incentivo, fé e presença em todos os momentos;

À minha irmã e ao Be, por acreditarem e contribuírem para a realização deste trabalho;

Ao meu querido Archange, por acreditar, incentivar, compreender, dizer a todo o momento que sou capaz; por transformar os momentos de angústia em alívio e os de tristeza em alegria. Por fazer parte desta conquista;

À Universidade Federal de Viçosa e ao Programa de Pós-Graduação em Estatística Aplicada e Biometria (PPESTBIO), pela oportunidade de continuar me formando;

Ao professor Fernando, por ser o meu orientador e tornar possível este trabalho;

Ao professor Gérson, por aconselhar e incentivar;

Ao professor Frederico, pela disponibilidade, pelas contribuições e pelo banco de dados;

Aos professores Moysés e Policarpo, pela disponibilidade, pelas contribuições e pelos ensinamentos;

À professora Graziela, pela contribuição e disponibilidade para a leitura deste trabalho;

Ao professor Colosimo, por esclarecer as dúvidas do software R;

Aos professores do mestrado, pelos conhecimentos e momentos de reflexão;

À Carla, por incentivar, acreditar e dizer que sou capaz;

Ao Eduardo, Rômulo, Vinícius e Regiane, pela ajuda e pelo apoio nos momentos de estudo;

Aos amigos do mestrado, pelos bons momentos;

À Débora, pelas conversas e momentos de companheirismo;

À Marlene, pelo profissionalismo, excelente trabalho e por me mostrar que é preciso estar sempre disposta a aprender;

À Betânia, à Carol e às meninas da república, pela hospitalidade;

À Dra. Marina e ao Dr. Leônidas, pelas palavras de conforto, apoio e incentivo;

À Michelle, pelo cuidado e apoio;

À Marta e à Amanda, pelas orações e palavras de conforto;

À tia Carminha, pela presença e ajuda nos momentos difíceis;

À tia Marli e às primas Andrezza e Nayara, por fazerem parte desta conquista;

À FAPEMIG, pelo auxílio financeiro;

Enfim, a todos que fazem parte da minha vida e torcem pelo meu sucesso, o meu

“MUITO OBRIGADA”!

“Posso todas as coisas naquele que me fortalece” (Fp. 4:13)

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	viii
LISTA DE FIGURAS	ix
RESUMO	xi
ABSTRACT	xii
RESUMÉ	xiii
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Contribuição e Objetivo.....	2
1.2 Organização da Dissertação	3
2 REFERENCIAL TEÓRICO	4
2.1 Análise de Sobrevivência ou Teoria da Confiabilidade	4
2.1.1 Censura Intervalar	5
2.1.2 Funções do Tempo de Confiabilidade	6
2.1.3 Estimação da Função de Confiabilidade	10
2.2 Testes de Vida Acelerados	12
2.2.1 Variáveis de Aceleração.....	13
2.2.2 Formas de Aplicação das Variáveis de Aceleração	14
2.2.3 Modelos para os Testes de Vida Acelerados	17
2.2.4 Método de Estimação para os Parâmetros	27
2.2.5 Escolha do Modelo Probabilístico	29
2.2.6 Análise de Resíduos	30
3 ESTUDO DA PERDA DE POTÊNCIA DA INSULINA NPH HUMANA RECOMBINANTE VIA MODELOS PARA TESTES DE VIDA ACELERADOS COM CENSURA INTERVALAR.....	32
3.1 Introdução	32
3.1.1 Insulina.....	32
3.1.2 Testes de Vida Acelerados	34
3.1.3 Justificativa, Objetivo e Motivação	36
3.2 Materiais e Métodos	38
3.2.1 Materiais.....	38
3.2.2 Métodos.....	39
3.3 Resultados e Discussão	51

3.3.1	Análise Descritiva das Observações	51
3.3.2	Ajuste dos Modelos de Regressão Acelerados, Considerando-se como Tempos Exatos de Falha o Ponto Médio e Inicial do Intervalo.....	58
3.3.3	Ajuste dos Modelos de Regressão Acelerados, Considerando-se os Intervalos Censurados.....	78
4	CONCLUSÕES	81
4.1	Observações Finais.....	81
4.2	Trabalhos Futuros.....	83
5	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	84
6	ANEXOS	93

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Períodos de estocagem e condições de temperatura em que os frascos de insulina foram submetidos.	39
Tabela 2: Resultados do teste logrank utilizado para as comparações das curvas de confiabilidade estimadas por Kaplan-Meier, duas a duas, considerando-se o ponto médio do intervalo.....	53
Tabela 3: Resultados do teste logrank utilizados para as comparações das curvas de confiabilidade estimadas por Kaplan-Meier, duas a duas, considerando-se o ponto inicial do intervalo.....	56
Tabela 4: Resultados do teste da razão de verossimilhança para modelos encaixados, considerando-se o ponto médio do intervalo.	60
Tabela 5: Estimativas dos parâmetros dos modelos de regressão Arrheniu-Weibull e Arrhenius-log-normal, considerando-se o ponto médio do intervalo.	62
Tabela 6: Tempos de confiabilidade estimados pelos modelos Arrhenius-Weibull e Arrhenius-log-normal em diferentes temperaturas para alguns percentis, considerando-se o ponto médio do intervalo.	65
Tabela 7: Resultados da extrapolação dos dados em condições de estresse para a temperatura ambiente de 23°C pelos modelos de Arrhenius-Weibull e Arrhenius-log-normal, considerando-se o ponto médio do intervalo.	68
Tabela 8: Resultados do teste da razão de verossimilhança para modelos encaixados, considerando-se o ponto inicial do intervalo.	70
Tabela 9: Estimativas para os parâmetros do modelo Arrhenius-Weibull, considerando-se o ponto inicial do intervalo.	71
Tabela 10: Tempos da confiabilidade estimados pelo modelo Arrhenius-Weibull em diferentes temperaturas para alguns percentis, considerando-se o ponto inicial do intervalo.....	74
Tabela 11: Resultados da extrapolação dos dados em condições de estresse para a temperatura ambiente de 23°C pelo modelo Arrhenius-Weibull, considerando-se o ponto inicial do intervalo.....	76
Tabela 12: Resultados das previsões obtidas por meio dos modelos Arrhenius-Weibull e Arrhenius-log-normal para as duas situações de tempos exatos de falha, considerando-se a temperatura ambiente de 23°C.....	76

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Função de confiabilidade para dois produtos diferentes.	7
Figura 2: Três tipos de funções de taxa de falha.	8
Figura 3: Forma de aplicação constante para a variável de aceleração.	14
Figura 4: Forma de aplicação escada para a variável de aceleração.	15
Figura 5: Forma de aplicação progressiva para a variável de aceleração.	15
Figura 6: Forma de aplicação cíclica para a variável de aceleração.	16
Figura 7: Forma de aplicação aleatória para a variável de aceleração.	16
Figura 8: Curvas de confiabilidade estimadas pelo método de Kaplan-Meier para os tempos em diferentes temperaturas, considerando-se o ponto médio do intervalo.	52
Figura 9: Curvas de confiabilidade estimadas pelo método de Kaplan-Meier para os tempos exatos de falhas, considerando-se o ponto médio do intervalo, e pelo método de Turnbull para tratar dados com intervalos censurados.	54
Figura 10: Curvas de confiabilidade estimadas, considerando-se o intervalo e o ponto médio do intervalo com seus limites de confiança para cada temperatura.	55
Figura 11: Curvas de confiabilidade estimadas por Turnbull, considerando-se os intervalos, e por Kaplan-Meier, considerando-se o tempo inicial do intervalo.	56
Figura 12: Confiabilidade estimada por Kaplan-Meier versus a confiabilidade estimada pelos modelos exponencial, Weibull, log-normal, considerando-se o ponto médio do intervalo.	59
Figura 13: Curvas de confiabilidade estimadas por Kaplan-Meier versus as curvas de confiabilidade estimadas pelos modelos exponencial, Weibull, log-normal, considerando-se o ponto médio do intervalo.	59
Figura 14: Linearização das funções de confiabilidade dos modelos exponencial, Weibull e log-normal, considerando-se o ponto médio do intervalo.	60
Figura 15: Linearização da função de confiabilidade estimada pelo modelo Weibull e log-normal para cada nível de temperatura.	61
Figura 16: Curvas de confiabilidade estimadas pelos modelos de regressão Arrhenius-Weibull e Arrhenius-log-normal para dados de insulina NPH humana para diferentes temperaturas, considerando-se o ponto médio do intervalo.	62
Figura 17: Resíduos de Cox-Snell para o modelo de regressão Arrhenius-Weibull, considerando-se o ponto médio do intervalo.	64

Figura 18: Resíduos de Cox-Snell para o modelo de regressão Arrhenius-log-normal, considerando-se o ponto médio do intervalo.	64
Figura 19: Confiabilidade estimada por Kaplan-Meier versus a confiabilidade estimada pelos modelos exponencial, Weibull, log-normal, considerando-se o ponto inicial do intervalo.....	69
Figura 20: Confiabilidade estimada por Kaplan-Meier versus a confiabilidade estimada pelos modelos exponencial, Weibull, log-normal, considerando-se o ponto inicial do intervalo.....	69
Figura 21: Linearização das funções de confiabilidade dos modelos exponencial, Weibull e log-normal, considerando-se o ponto inicial do intervalo.	70
Figura 22: Linearização da função de confiabilidade estimada pelo modelo Weibull para cada nível de estresse, considerando-se o ponto inicial do intervalo.	71
Figura 23: Curvas de confiabilidade estimadas pelos modelos de regressão Arrhenius-Weibull para dados de insulina NPH humana para diferentes temperaturas, considerando-se o ponto inicial do intervalo.	72
Figura 24: Resíduos de Cox-Snell para o modelo de regressão Arrhenius-Weibull, considerando-se o ponto inicial do intervalo.	73
Figura 25: Curvas de confiabilidade estimadas pelos modelos de regressão Arrhenius-Weibull e Arrhenius-log-normal para a temperatura de 23°C, considerando-se o ponto inicial e médio do intervalo.....	77
Figura 26: Curvas de confiabilidade estimadas, considerando-se o modelo Arrhenius-Weibull para o ponto médio e inicial do intervalo e Arrhenius-Weibull, Arrhenius-log-normal para o intervalo.	78
Figura 27: Curvas de confiabilidade estimadas, considerando-se o modelo Arrhenius-log-normal para o ponto médio, Arrhenius-Weibull para o ponto inicial e Arrhenius-Weibull e Arrhenius-log-normal para o intervalo.....	79
Figura 28: Curvas de confiabilidade estimadas para o ponto inicial, médio e intervalo, considerando-se os modelos de Arrhenius-Weibull (inicial e médio) e Arrhenius-log-normal (médio e intervalo).....	80

RESUMO

SOUSA, Patrícia de, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, Julho de 2015. **Estudo do tempo de eficiência das insulinas de DNA recombinante via modelos para testes de vida acelerados.** Orientador: Fernando Luiz Pereira de Oliveira. Coorientadores: Moysés Nascimento e Gérson Rodrigues dos Santos.

Nesta pesquisa, estudamos o tempo de eficiência das insulinas de DNA recombinante via modelos para os testes de vida acelerados. Para isso, foi avaliada, periodicamente, a perda de potência dessas insulinas, submetidas às condições de temperatura de 8°C, 25°C e 37°C, inseridas num contexto de ensaios acelerados. Essa proposta envolveu a utilização da metodologia para os testes de vida acelerados em estudos de dados reais através dos softwares R e Minitab. Ela teve como objetivos: o estudo da influência da temperatura no tempo da perda de potência das insulinas; a aplicação de técnicas gráficas e do teste da razão de verossimilhança para escolha do modelo que melhor se ajuste aos dados; a extrapolação das estimativas obtidas em momentos de estresse para as condições normais de uso e a apresentação ao mundo acadêmico de uma aplicação desses testes aos dados reais da engenharia genética. A análise, de abordagem clássica, tomou como referência os estudos de alguns pesquisadores que, para tratar a censura intervalar presente nos dados, passaram a considerar os intervalos censurados como tempos exatos de falha. Os resultados mostraram que, por meio dos testes de vida acelerados, os fabricantes não só serão capazes de produzir insulinas com mais qualidade e confiabilidade, em tempo recorde, bem como poderão ter os prejuízos minimizados por calcular o prazo de garantia e a validade desses produtos com estimativas de tempos de falha confiáveis, oferecendo, assim, produtos com mais eficiência.

ABSTRACT

SOUSA, Patrícia de. M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, July, 2015. **A study of the efficiency rate of recombinant DNA insulin through models for accelerated life testing.** Advisor: Fernando Luiz Pereira de Oliveira. Co-advisors: Moysés Nascimento and Gérson Rodrigues dos Santos.

We have studied in the present research the efficiency rate of recombinant DNA insulin through models for accelerated life testing. For this purpose, we have periodically assessed the power loss for this type of insulin when it is subjected to temperature conditions of 8°C, 25°C, and 37°C, and inserted in a context of accelerated life testing. This plan involved the use of a methodology for accelerated life testing and real data study by means of the softwares R and Minitab. This research had as its objectives: the study of the influence of temperature on the rate of insulin power loss; the application of graphical techniques and of likelihood-ratio testing in choosing the best suited model for the data; the extrapolation of estimations made in moments of stress to include normal usage conditions, and the presentation to academia of an instance of application of these tests to a real data from genetic engineering. The analysis, which was made in a classical approach, had as reference the research of a number of researchers—who, in order to cope with the interval censoring in the data, started to consider the censored intervals to be exact failure times. The results show that by means of the accelerated life tests not only the manufacturers will be able to produce insulin in record time with greater quality and reliability, but they will also manage to incur minimized losses, given that they will have the ability to calculate their products' dates of expiration and warranty periods based on reliable failure times and, therefore, to provide more efficient products.

RESUMÉ

SOUSA, Patrícia de. M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, Juillet, 2015. **Etude du temps de efficacité des insulines de ADN recombinant par les modèles de testes de vie accélérés.** Directeur: Fernando Luiz Pereira de Oliveira. Co-directeurs: Moysés Nascimento et Gérson Rodrigues dos Santos.

Dans cette recherche, nous étudions la durée (le temps) de efficacité de l'insuline d'ADN recombinant par les modèles de testes de vie accélérés. Raison pour laquelle a été avaliée, périodiquement, la perte de l'efficacité de ces insulines que sont sumises à des conditions de température de 8°C, 25°C et 37°C, inserées dans un contexte de testes accélérés. Cette proposition a impliquée l'utilisation de la méthodologie par les testes de vie accélérés et les études de données réelles par moyen softwares R et Minitab. Ayant ainsi pour objectifs: l'étude de l'influence de la température au moment de la perte d'efficacité des insulines; l'application de techniques graphiques et du teste de la raison de vraisemblance pour le choix du modèle que mieux s'ajuste aux données; l'extrapolation des estimatives obtenues au moment du stress (tension) pour les conditions normales d'usage et la présentation au monde académique d' une application de ces testes aux données réelles de l' ingénierie génétique. L'analyse, de l'approche classique, a pris pour référence les études de quelques chercheurs qui pour traiter la censure entre intervalle présent dans les données, sont passés à considérer les intervalles censurées comme temps exacte de faille. Les résultats ont montré que, par moyen de testes de vie accélérés, les fabricants ne seront pas seulement capables de produire des insulines de bonnes qualités et fiables, en temps record, mais aussi aurons leurs préjudices assez minimisés en ce qui concerne le délai de validité de ces produits avec les estimatives de la durée de faille fiable, tout en offrant ainsi, de produits plus efficace.

1 INTRODUÇÃO

Os testes de vida acelerados vêm ganhando cada vez mais espaço em estudos de confiabilidade industrial e têm sido comumente aplicados como instrumentos que auxiliam a tomada de decisão em diversas áreas de pesquisas. Diante da forte concorrência no mercado, os fabricantes têm enfrentado uma intensa pressão para desenvolver técnicas que proporcionam uma produção, em tempo recorde, com qualidade e confiabilidade.

A grande importância dos testes de vida acelerados se dá pelo fato de que eles são capazes de fornecer informações antecipadas sobre o tempo de vida dos produtos, pois são constituídos por modelos estatísticos de aceleração elaborados por uma metodologia amplamente utilizada em estudos de confiabilidade e previsão de componentes nas condições normais de uso, utilizando dados de tempos de falha obtidos nas condições aceleradas por meio de variáveis de estresse, tais como níveis elevados de temperatura, umidade, vibração, pressão, tensão, ou alguma dessas combinações.

Os modelos de aceleração, caracterizados por modelos de regressão estresse-resposta, foram constituídos com a função de estudar a influência da variável de estresse nos tempos de falha e de explicar a variabilidade desses tempos para vários níveis de estresse. Nelson (1990), Elsayed (1996), Meeker e Escobar (1998), entre outros pesquisadores, apresentaram abrangentes revisões de literatura sobre esses modelos e os métodos de inferência para tratar os tempos de falha acelerados.

Os modelos de regressão estresse-resposta consistem na junção de dois componentes determinísticos e probabilísticos. A parte determinística é definida pelos modelos de Arrhenius, Eyring, Potência Inversa, Peck e Black, e a parte probabilística é composta pelos modelos de probabilidade. Embora muitos autores tenham preferido utilizar uma abordagem bayesiana, os modelos de probabilidade exponencial, Weibull e log-normal em uma abordagem clássica ainda ocupam uma posição de destaque por sua comprovada adequação a várias aplicações aos tempos de falha em dados de vida acelerados.

Uma particularidade extraordinária desses tempos de falha é a possibilidade de serem censurados. Essas censuras são informações incompletas ou parciais sobre o tempo de falha de indivíduos e/ou produtos e são necessárias, para evitar viés nos

estudos de confiabilidade. Existem três formas de censura: à direita, à esquerda e intervalar.

A censura intervalar, que será tratada nos dados em estudo, é definida pelo fato de as unidades de teste apresentarem o evento de interesse em um determinado intervalo de tempo. Para analisar esses tipos de dados viabilizando a utilização de métodos-padrão dos testes de vida acelerados, alguns pesquisadores sugerem ignorar a natureza intervalar das observações, assumindo que o evento de interesse tenha ocorrido no início, no final ou no ponto médio do intervalo. Segundo Lindsey e Ryan (1998), essas observações passarão a ser tempos exatos de falha que são casos particulares de censura intervalar.

Portanto, os testes de vida acelerados proporcionam estudos com tempos de ensaios relativamente curtos, favorecendo a experimentos com mais unidades de teste e, conseqüentemente, amostras grandes, mais informações, resultados mais precisos e menores investimentos.

As análises desta pesquisa foram produzidas com auxílio dos softwares R (pacote Survival), Excel e Minitab (pacote Accelerated Life Testing).

1.1 Contribuição e Objetivo

As indústrias farmacêuticas a cada dia vêm buscando novas técnicas para aprimorar sua produção e proporcionar uma melhor qualidade de vida à população. Com os avanços tecnológicos e, conseqüentemente, com o aumento da competitividade, no intuito de adquirir um perfil de destaque no mercado, a maior preocupação dessas indústrias tem sido desenvolver produtos em tempos recorde atendendo aos requisitos de qualidade e confiabilidade.

Pensando nisso, a utilização dos testes de vida acelerados nesse setor irá contribuir para o desenvolvimento de novas pesquisas que apresentam tempo de estudo reduzido e menores investimentos, além de garantir que os consumidores tenham acesso a produtos que não ofereçam riscos à saúde, por atender aos padrões de segurança e qualidade exigidos pela legislação de um país.

Diante do exposto, como não foram encontrados na literatura trabalhos em que os testes estatísticos de vida acelerados tenham sido aplicados em observações pertencentes à engenharia genética, a presente pesquisa objetivou empregar a metodologia desses testes aos dados reais de amostras de insulina NPH humana

recombinante, sendo a variável de interesse o tempo de perda da potência dessas insulinas.

Essas amostras foram submetidas a altas temperaturas, e os resultados obtidos, nesses momentos de estresse, serão extrapolados para as condições normais de uso, por meio dos modelos de regressão de vida acelerados. Esse procedimento permitirá a previsão das estimativas das probabilidades de vida, do percentual de falhas e do prazo de garantia desses produtos para diferentes temperaturas.

Assim, produtos mais confiáveis e elaborados com qualidade em tempo recorde resultarão em lucros para as indústrias e maior satisfação para os fabricantes e os consumidores.

1.2 Organização da Dissertação

Esta pesquisa está organizada em quatro capítulos e um texto de conclusão final, em que serão exploradas a parte teórica, computacional e a aplicação dos testes de vida acelerados. No capítulo 2, serão apresentados uma revisão para dados de sobrevivência ou confiabilidade e os testes de vida acelerados com seus modelos propostos para análise de dados que envolvam tempos exatos de falha e censura intervalar. No capítulo 3, será apresentada uma aplicação dos testes de vida acelerados em dados reais referentes ao tempo da perda de potência em amostras de insulina NPH humana recombinante. Nesse capítulo, será exposta não só toda a metodologia desses testes, assim como as análises, os resultados e as discussões em relação ao tempo dessa perda, através de tabelas e figuras. Finalmente, nas conclusões, serão retomados os principais resultados das análises e exposta uma reflexão sobre o trabalho desenvolvido e possíveis trabalhos futuros.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

Estudos que envolvam dados de tempos de falha acelerados são de interesse neste trabalho. Para entender os conceitos básicos dos testes de vida acelerados e a notação que será adotada, é, primeiramente, apresentada uma revisão para dados de sobrevivência ou confiabilidade. Os testes de vida acelerados e os modelos proposto para análise dos dados serão apresentados com mais detalhes, tendo em vista as circunstâncias que envolvam censura intervalar.

2.1 Análise de Sobrevivência ou Teoria da Confiabilidade

A análise de sobrevivência, um ramo da estatística que está se desenvolvendo rapidamente ao longo da última década (OAKES, 1983), oferece importantes aplicações na epidemiologia (BOTELHO et al., 2009), na medicina (XAVIER et al., 2005), nas ciências sociais (MONTE e PENIDO, 2008), entre outras ciências. Mas, quando aplicada em estudos de engenharia (SASSERON e ABACKERLI, 2003) e confiabilidade industrial (SELLITTO, 2005), ela recebe o nome de Teoria da Confiabilidade.

A análise de sobrevivência é definida como um conjunto de métodos para análise de dados, em que a variável de estudo é o tempo até a ocorrência de um evento de interesse, tendo como principal característica a presença de censura (BEWICK et al., 2004). Esse tempo é nomeado como tempo de falha, que, segundo Flynn (2012), é composto pelo tempo inicial do estudo, a escala de medida e as falhas (evento de interesse).

A censura é uma informação incompleta sobre o tempo de vida de indivíduos e/ou produtos e, geralmente, é necessária a fim de evitar viés em estudos de sobrevivência (AJAGBE et al., 2014). Existem três formas de censura: a censura à direita com três mecanismos – censura tipo I, censura tipo II e censura aleatória (NELSON, 1982; ATTIA et al., 2011) –, a censura à esquerda (LAWLESS, 2003; LEE e WANG, 2003) e a censura intervalar (STRAPASSON, 2007).

2.1.1 Censura Intervalar

A censura intervalar, que será tratada neste estudo, é definida pelo fato de as unidades de teste apresentarem o evento de interesse em um determinado intervalo de tempo. Segundo Colosimo e Giolo (2006), esse intervalo é determinado por $(L, U]$ com $L < T \leq U$, em que T representa os tempos de falha, L o limite inferior do intervalo e U o limite superior do intervalo.

De acordo com Yang e Pan (2013), esse tipo censura aparece quando os experimentadores são obrigados a inspecionar as unidades de teste periodicamente, devido à disponibilidade de medição, custos e outras restrições.

Lindsey e Ryan (1998) destacaram que dados com censura à direita, à esquerda e como tempos exatos de falha são casos especiais de censura intervalar, ou seja, se o evento de interesse ocorrer precisamente no momento da vistoria, então, os tempos exatos de falha serão representados por $T = L = U$. Mas, se o evento de interesse ocorrer após a última vistoria, então, T ocorrerá no intervalo (L, ∞) , sendo $U = \infty$, e, portanto, os dados serão censurados à direita. Similarmente, se o evento de interesse ocorrer anteriormente à primeira vistoria, então, T ocorrerá no intervalo $(0, U)$, sendo $L = 0$. Nesse caso, os dados serão censurados à esquerda (LINDSEY e RYAN, 1998; GIOLO, 2004).

Estudos com censura intervalar têm sido abordados por vários autores, dentre eles, Beadle et al. (1984a, b), Finkelstein e Wolfe (1985), Hudgens et al. (2001), Giolo (2003), Langohr et al. (2004), Zhang et al. (2005), Zheng e Zelen (2009), Zhang e Sun (2010), Groeneboom e Ketelaars (2011), Heller (2011), Korobeynikov (2012), Shen (2013), Lam et al. (2013), Guure e Ibrahim (2013), MacKenzie e Peng (2013), Langohr e Melis (2014), os quais apresentaram alguns métodos para tratar esses tipos de dados.

Embora alguns autores como Peto (1973), Turnbull (1976), Farrington (2000), Klein e Moeschberger (2003) tenham mostrado que alguns métodos para análise de dados que apresentam casos de censura intervalar, tais como o estimador de Kaplan-Meier, a função de verossimilhança e a análise de resíduos, podem ser modificados, autores como Odell et al. (1992), Lindsey e Ryan (1998), Ducrocq (1999), Lawless (2003), propuseram ignorar a natureza intervalar das observações, assumindo que o evento de interesse tenha ocorrido no início, no final ou no ponto médio do intervalo, transformando-as em tempos exatos de falha, o que tornará possível a utilização dos métodos-padrão de sobrevivência ou confiabilidade.

Entretanto, Strapasson (2007) e os autores citados acima comprovaram que a utilização do ponto médio do intervalo originava estimativas mais similares aos métodos para tratar dados com censura intervalar e, segundo os mesmos, a utilização dos tempos no início ou no final do intervalo não é recomendável. Para comprovar esse fato, Odell et al. (1992), Ducrocq (1999) e Strapasson (2007), empregaram o modelo de regressão Weibull por meio de simulações para comparar intervalos censurados com tempos exatos de vida, Lindsey e Ryan (1998) utilizaram modelos não paramétricos e paramétricos, para testar o efeito das covariáveis em pacientes com câncer de mama, assumindo tempos de vida no início, no ponto médio e no final do intervalo.

2.1.2 Funções do Tempo de Confiabilidade

Segundo Bewick e seus colaboradores (2004), ao analisar os dados de sobrevivência ou confiabilidade nos deparamos com algumas funções que são dependentes no tempo e de particular interesse para esses tipos de dados: a função de sobrevivência (LEE e WANG, 2003; LAWLESS, 2003) ou confiabilidade, função da taxa de falha, função densidade de probabilidade de falha, função acumulada de falha, o tempo médio de vida e a vida média residual.

2.1.2.1 Função de confiabilidade

Segundo Lewis (1996), o termo confiabilidade é definido pela probabilidade de um produto realizar seu trabalho de forma eficiente até um determinado tempo. Freitas e Colosimo (1997) definem a função de confiabilidade $R(t)$ como a probabilidade da unidade de teste funcionar perfeitamente, pelo menos, ao tempo t . Em termos probabilísticos, temos:

$$R(t) = P(T \geq t),$$

sendo T (variável aleatória) o tempo de funcionamento do produto até que ocorra a falha; $R(t) = 1$ quando $t = 0$ e $R(t) = 0$ quando $t \rightarrow \infty$.

Através da função de confiabilidade, podemos extrair várias informações, tais como a durabilidade, o tempo médio de vida, o tempo mediano e o percentual de unidades de teste que estão em operação até um determinado tempo, dentre outras. Para

exemplificar, a Figura 1 mostra as curvas de confiabilidade de dois produtos, de marcas distintas, que desenvolvem a mesma função (FREITAS e COLOSIMO, 1997).

Conforme a Figura 1, percebe-se que o tempo mediano é de 20 anos para que 50% dos produtos do tipo 1 falhem, ao passo que para o produto do tipo 2 esse tempo mediano é de 10 anos. Em relação à durabilidade, o produto 1 é superior ao produto 2. Podemos dizer, também, que 90% dos produtos do tipo 1 ainda estarão em operação com 10 anos de uso, ao passo que, para o tipo 2, esse resultado será apenas para 50% dos produtos.

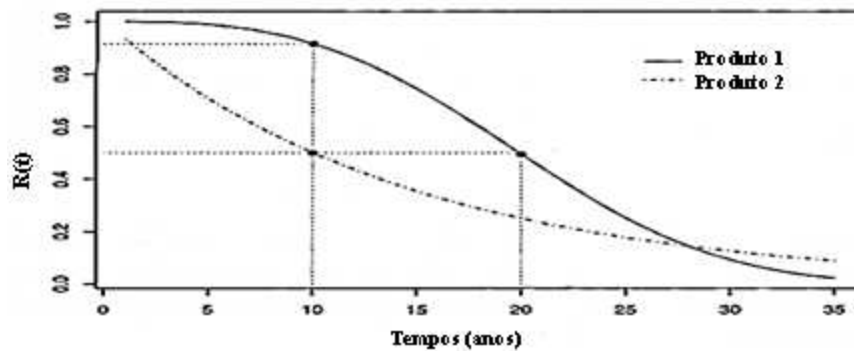


Figura 1: Função de confiabilidade para dois produtos diferentes.
Fonte: Freitas e Colosimo, 1997

Segundo Colosimo e Giolo (2006), conseqüentemente, a função acumulada de falha é definida como a probabilidade de uma unidade de teste não funcionar perfeitamente ao tempo t . Matematicamente, essa função é representada por:

$$F(t) = 1 - P(T \geq t) = 1 - R(t),$$

sendo $F(t)$ função acumulada de falha; T (variável aleatória) o tempo de funcionamento do produto até que ocorra a falha; $R(t)$ a função de confiabilidade.

2.1.2.2 Função da taxa de falha ou função de risco

A função da taxa de falha $h(t)$ representa a probabilidade condicional da unidade de teste funcionar perfeitamente no intervalo de tempo $(t; t + \Delta t)$, tendo funcionado até o tempo t . Essa função é expressa por:

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

sendo T (variável aleatória) o tempo de funcionamento do produto até que ocorra a falha; Δt o comprimento do intervalo.

Segundo Colosimo e Giolo (2006), essa função é importante para definir a distribuição do tempo de vida dos produtos, pois ela descreve a maneira como a taxa instantânea de falha muda com o decorrer do tempo, ao considerarmos o intervalo de tempo bem pequeno.

A Figura 2 representa três tipos de funções da taxa de falha: crescente, constante e decrescente. A combinação das três é conhecida como a curva da banheira (FREITA e COLOSIMO, 1997).

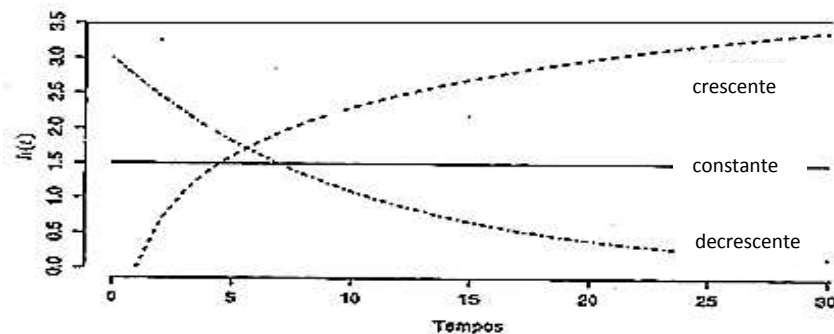


Figura 2: Três tipos de funções de taxa de falha.
Fonte: Freitas e Colosimo, 1997

Outra função importante em análise de sobrevivência ou confiabilidade é a função de taxa de falha acumulada, definida por:

$$H(t) = \int_0^t h(v) dv,$$

sendo $H(t)$ a função de taxa de falha acumulada; $h(v)$ a função de taxa de falha.

2.1.2.3 Função densidade de probabilidade de falha

Lee e Wang (2003) definem a função densidade de probabilidade de falha como a probabilidade de uma unidade de teste não falhar dentro de um intervalo de tempo. Matematicamente, ela é expressa por:

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

sendo $f(t)$ a função densidade de probabilidade de falha; T (variável aleatória) o tempo de funcionamento do produto até que ocorra a falha; Δt o comprimento do intervalo.

2.1.2.4 Tempo médio e vida média residual

Para análise de dados de sobrevivida, existem duas quantidades de interesse que são muito importantes: o tempo médio de vida e a vida média residual.

O tempo médio de vida t_m é calculado pela área sob a função de sobrevivência $S(t)$ ou confiabilidade $R(t)$, dado por:

$$t_m = \int_0^{\infty} R(t) dt$$

A vida média residual $vmr(t)$ é calculada pela área sob a curva de sobrevivência ou confiabilidade à direita do tempo t dividida por $R(t)$, dado por:

$$vmr(t) = \frac{\int_t^{\infty} (u - t) f(u) du}{R(t)} = \frac{\int_t^{\infty} R(u) du}{R(t)}$$

sendo $f(\cdot)$ a função densidade de T . Para $vmr(0) = t_m$

2.1.3 Estimação da Função de Confiabilidade

Na análise de dados de sobrevivência ou confiabilidade, as funções de risco e confiabilidade são estimadas dos tempos de vida observados (LINDSEY e RYAN, 1998). Essas funções podem ser obtidas por meio de métodos não paramétricos e paramétricos.

2.1.3.1 Métodos não paramétricos

O estimador não paramétrico proposto por Kaplan e Meier (1958), caracterizado por limite-produto, é amplamente utilizado na literatura por ser um estimador de máxima verossimilhança para a função de sobrevivência ou confiabilidade. Segundo Oliveira (2010), esse estimador é construído sem a necessidade de especificar uma distribuição para a variável tempo e considera tantos intervalos de tempo quantos forem os números de falhas. Os limites desses intervalos são representados pelos tempos de falhas das unidades de teste.

O estimador de Kaplan e Meier é definido por:

$$\hat{R}(t) = \prod_{j:t_j < t} \left[\frac{n_j - d_j}{n_j} \right] = \prod_{j:t_j < t} \left[1 - \frac{d_j}{n_j} \right] \quad (2.1)$$

sendo $\hat{R}(t)$ a função de confiabilidade estimada; $t_1 < t_2 < \dots < t_k$ são os k tempos distintos e ordenados de falhas; d_j o número de falhas em t_j , $j = 1, \dots, k$; n_j o número de indivíduos sob risco em t_j .

Embora na literatura sejam exibidos diversos métodos para estimar a função de sobrevivência ou confiabilidade no caso em que os dados apresentam censura intervalar (GOUVÊA, 2006), no presente trabalho, será apresentado o estimador não paramétrico limite-produto modificado. Esse estimador é baseado num algoritmo iterativo e foi proposto por Turnbull em 1976. (OLIVEIRA, 2010).

Segundo Giolo (2004), deve-se considerar uma sequência de tempos $0 = \tau_0 < \tau_1 < \dots < \tau_m$ que inclui todos os pontos do intervalo $(L_i, U_i]$, sendo $i = 1, \dots, n$. Para i -ésima observação, seja α_{ij} um peso de valor igual a 1, se o intervalo (τ_{j-1}, τ_j) , para

$j = 1, \dots, m$, estiver contido no intervalo $(L_i, U_i]$. Assim, o desenvolvimento do algoritmo de Turnbull (limite-produto modificado) é descrito por:

- i) Encontrar a probabilidade de um evento ocorrer no tempo τ_j por:

$$p_j = R(\tau_{j-1}) - R(\tau_j), \quad j = 1, \dots, m$$

- ii) Estimar o número de eventos ocorridos em τ_j por:

$$d_j = \sum_{i=1}^n \frac{\alpha_{ij} p_j}{\sum_{k=1}^m \alpha_{ik} p_k}, \quad j = 1, \dots, m$$

- iii) Obter o número estimado em risco no tempo τ_j por:

$$Y_j = \sum_{k=j}^m d_k$$

- iv) Atualizar o estimador usando os resultados dos passos (ii) e (iii). Se a estimativa da função de sobrevivência ou confiabilidade estiver próxima da anterior para todo o tempo τ_j , deve-se parar o procedimento. Caso contrário, é necessário repetir os passos (i) e (ii), usando as estimativas atuais da sobrevivência ou confiabilidade.

Os valores iniciais para $R(\tau_j)$ desse algoritmo são obtidos através do estimador de Kaplan-Meier (equação 2.1) (LEE e WANG, 2003; LAWLESS, 2003; COLOSIMO E GIOLO, 2006; AKRITAS, 2004).

2.1.3.2 Métodos paramétricos

Segundo Nelson (1982), Lee e Wang (2003), Lawless (2003), Colossimo e Giolo (2006), vários modelos de probabilidade têm sido amplamente utilizadas para descrever o tempo de sobrevivência ou confiabilidade. Entre eles, destacam-se, por sua comprovada adequação aos dados de vida, os modelos de probabilidade exponencial (Gokovali et al., 2007; An e Brown, 2008), Weibull (Gokovali et al., 2007;

Bhattacharjee et al., 2013), log-normal (Meeker, 1984), logístico (Keiley e Martin, 2005; Hiemstra et al., 2012), gama e gama generalizada (Crowther e Lambert, 2013), modelos de Cox (Falk, 2013) e modelos bayesianos (Giolo, 2003; Uêda, 2005; Lin et al., 2012).

Outra forma de obter a função de confiabilidade é feita através dos modelos dos testes de vida acelerados. Esses testes, que serão tratados nesta pesquisa, consistem em uma variedade de métodos com a função de diminuir o tempo de vida das unidades de teste, considerando o aumento da taxa de degradação (NELSON, 1990).

2.2 Testes de Vida Acelerados

Para estimar a vida média de um item de forma a não levar muito tempo para se obter sequer uma única falha, é recomendado, segundo Pathak et al. (1987), realizar testes de vida sob níveis de estresse mais elevados do que em condições normais de uso. Esses tipos de testes são conhecidos como testes de vida acelerados.

Tendo como premissa básica fornecer informações antecipadas sobre a distribuição de vida dos materiais e/ou produtos (MEEKER, 1984), o teste de vida acelerado, segundo Attia et al. (2011), está se tornando importante e amplamente utilizado em muitas áreas, principalmente, nas indústrias, a fim de avaliar e superar as expectativas de clientes em relação não só à qualidade e à confiabilidade, bem como, pela necessidade de desenvolver dispositivos em tempo recorde por causa da evolução tecnológica que está se expandindo rapidamente.

Dessa forma, para minimizar o tempo e os gastos com os lançamentos de novos produtos, a utilização dos testes de vida acelerados têm sido proposta por vários pesquisadores, dentre eles Strelec (1993), Brunold et al. (2000), Zhao e Elsayed et al. (2005), Yang (2010), Yang et al. (2014), os quais apresentaram alguns exemplos em que a aplicação desses testes é adequada para avaliar, num curto período de tempo, a qualidade e a confiabilidade dos produtos, assim como as propriedades e os métodos envolvidos.

Nelson (1980) afirmou que os testes de vida acelerados são capazes de reduzir a vida dos produtos e antecipar a degradação dos mesmos por meio de certas variáveis de estresse ou aceleração, induzindo-os a funcionar mais do que em condições normais de uso. Em 1990, ele enfatizou que as estimativas de vida, obtidas em momento de estresse, poderiam ser extrapoladas para as condições normais de uso, através dos

modelos de aceleração dos testes de vida acelerados, conhecidos como modelos de regressão estresse-resposta.

Esses modelos têm por objetivo estudar a relação entre as variáveis de estresse e a variável resposta de interesse, que é o tempo de vida observado. Por apresentar um componente determinístico não linear nos parâmetros e distribuições assimétricas para os erros, eles são muito utilizados na literatura, pois o comportamento dessas variáveis não permite a utilização direta dos modelos de regressão linear, uma vez que a suposição de normalidade não é comumente satisfeita, principalmente, pela presença de censura.

De acordo com Strelec (1993), como os testes de vida acelerados proporcionam estudos com tempo relativamente curto, a sua utilização favorece experimentos com mais unidades de teste, e, conseqüentemente, amostras grandes, mais informações e resultados mais precisos.

2.2.1 Variáveis de Aceleração

O teste é considerado acelerado quando é submetido a níveis de estresse mais elevados do que em condições normais de uso. A forma de aceleração (estresse) de um teste é determinada de acordo com a variável de aceleração a ser utilizada e tem, como objetivo, diminuir o tempo de vida do produto aumentando a degradação de seu desempenho. Segundo Nelson (1990), existem duas formas de aceleração:

2.2.1.1 Aceleração por alta taxa de uso

A aceleração por alta taxa de uso consiste em submeter o produto a uma taxa de uso mais elevada, tal como utilizar o produto em alta velocidade e/ou de forma contínua.

2.2.1.2 Aceleração por altos níveis de estresse

A aceleração por altos níveis de estresse consiste em submeter o produto a níveis elevados de estresse, tal como temperatura, umidade, vibração, pressão e tensão.

2.2.2 Formas de Aplicação das Variáveis de Aceleração

De acordo com Shyur et al. (1999), as variáveis de aceleração (estresse) nos testes de vida acelerados podem ser aplicadas de diversas maneiras e a sua escolha depende da forma como as unidades de testes são utilizadas em operação. Segundo Nelson (1990), essas formas de aplicação podem ser: constante, escada, progressiva, cíclica e aleatória.

“Quando o modo de falha e o efeito de aceleração da variável de estresse são bem entendidos, e quando se deseja fazer estimativas para um ambiente cujo estresse é aproximadamente constante, utilizar testes com outra forma de aplicação de estresse que não a constante significa complicar desnecessariamente a situação” (FREITAS E COLOSIMO, p.159, 1997).

2.2.2.1 Aceleração constante

Considerando todo o tempo de estudo, na aceleração constante, as unidades de teste são submetidas a níveis de estresse fixo, simbolicamente, representado pela Figura 3.

Embora exista a necessidade de usar vários níveis de estresse para análise dos resultados, a vantagem de utilizar essa forma de aplicação está na simplicidade da realização do experimento e na possibilidade do ajuste de modelos mais simples.

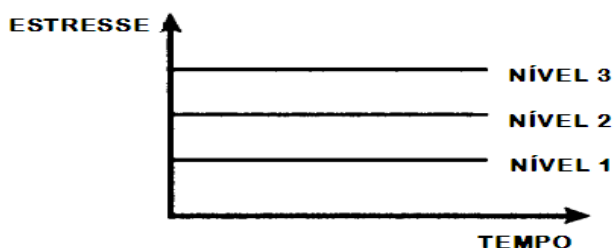


Figura 3: Forma de aplicação constante para a variável de aceleração.
Fonte: Freitas e Colosimo, 1997

2.2.2.2 Aceleração escada

Na aceleração escada, as unidades de teste são submetidas a níveis de estresse, que são elevados de um valor ao outro até se obter uma falha do produto. Na Figura 4, temos essa forma de aceleração representada.

A principal vantagem dessa forma de aplicação no experimento está na rapidez com a qual as falhas ocorrem no produto. A desvantagem está na diferença significativa dessa ocorrência de falhas, pois, em condições normais de uso, essas ocorrem em níveis de estresse constante.

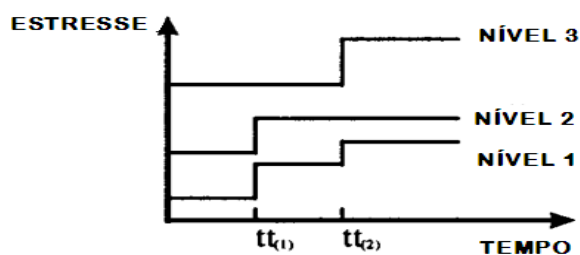


Figura 4: Forma de aplicação escada para a variável de aceleração.
Fonte: Freitas e Colosimo, 1997

2.2.2.3 Aceleração progressiva

As unidades de teste na aceleração progressiva são submetidas a um nível crescente de estresse, que é elevado de forma contínua. Essa forma de aceleração está representada na Figura 5.

A vantagem dessa forma de aplicação está na agilidade com a qual as falhas ocorrem nas unidades de teste, e a desvantagem está na diferença significativa dessa ocorrência de falhas, pois, em condições normais de uso, essas ocorrem em níveis de estresse constante.

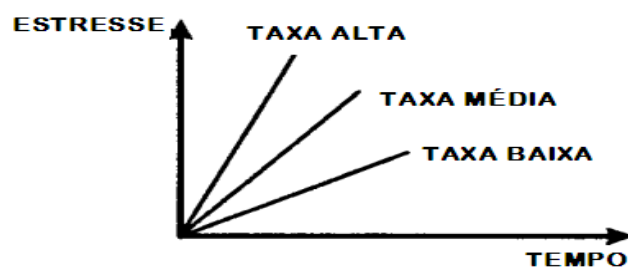


Figura 5: Forma de aplicação progressiva para a variável de aceleração.
Fonte: Freitas e Colosimo, 1997

2.2.2.4 Aceleração cíclica

As unidades de teste na aceleração cíclica são submetidas a níveis que oscilam em momentos altos e baixos. Essa forma de aceleração está representada na Figura 6.

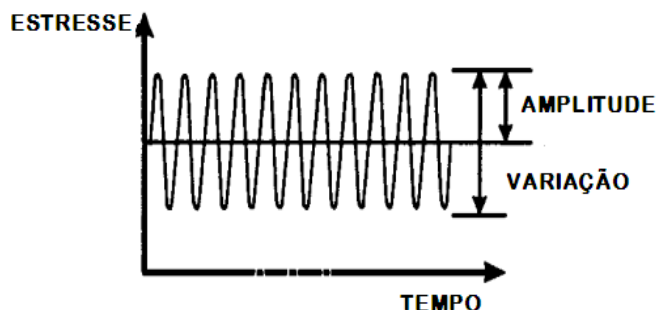


Figura 6: Forma de aplicação cíclica para a variável de aceleração.
Fonte: Freitas e Colosimo, 1997

2.2.2.5 Aceleração aleatória

Na aceleração aleatória, as unidades de teste são submetidas a níveis que se alteram de forma incerta, ou seja, aleatória. A Figura 7 está representando, simbolicamente, essa forma de aplicação.

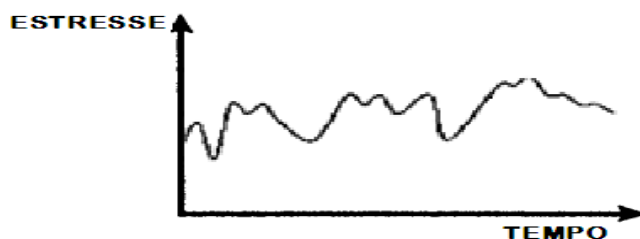


Figura 7: Forma de aplicação aleatória para a variável de aceleração.
Fonte: Freitas e Colosimo, 1997

2.2.3 Modelos para os Testes de Vida Acelerados

Os modelos estatísticos dos testes de vida acelerados, conhecidos como modelos de regressão estresse-resposta, têm a função de estabelecer uma conexão entre a vida dos produtos nas condições aceleradas com a mesma nas condições normais de uso (NELSON, 1990).

Segundo Nelson (1990), esses modelos consistem na junção de dois componentes, determinísticos e probabilísticos, que são formulados com a propriedade de estudar a influência da variável de estresse nos tempos de falha e explicar a variabilidade desses tempos para vários níveis de estresse.

Freitas e Colosimo (1997) descrevem que os modelos utilizados nos testes de vida acelerados são construídos para o logaritmo dos tempos de falha T , dado por:

$$Y = \ln(T) = \mu(x) + \sigma\varepsilon \quad (2.2)$$

sendo $Y = \ln(T)$ o logaritmo dos tempos de falha; $\mu(x)$ o parâmetro de locação, determinado pelo componente determinístico e dependente da variável de estresse x ; $\sigma > 0$ o parâmetro de escala, determinado pelo componente probabilístico; ε o erro aleatório que não depende de x e Y .

Existem várias opções de escolha para a forma funcional da dependência de μ na variável de estresse x , mas a forma linear é a mais simples e usada. Essa é dada por: $\mu(x) = x'\beta$ (FREITAS e COLOSIMO, 1997). Dessa forma, o modelo (2.2) será representado por:

$$Y = \ln(T) = x'\beta + \sigma\varepsilon \quad (2.3)$$

2.2.3.1 Componente determinístico

O componente determinístico é definido por alguns modelos, tais como Arrhenius, Eyring, Potência Inversa, Peck e Black. Esses modelos são determinados de acordo com as variáveis de aceleração aplicadas nos ensaios e são responsáveis por estudar a influência dessas variáveis no comportamento dos dados

2.2.3.1.1 Modelo de Arrhenius

Quando as variáveis de aceleração nos ensaios acelerados são de origem predominantemente térmica, tem-se o modelo de Arrhenius. Segundo Nelson (1990), esse modelo é usado para prever vida como função da temperatura. A expressão do tempo até a falha para esse modelo é definida por:

$$T = A \exp \left[\frac{E}{k\tau} \right] \quad (2.4)$$

sendo T o tempo de falha; $\tau = (^\circ\text{C} + 273,16)$ a variável de estresse temperatura absoluta em Kelvin; A uma constante determinada pelo experimento; E a energia de ativação medida em elétron-volts; k a constante de Boltzmann: $8,6171 \times 10^{-5} K$ (Kelvin).

A forma linearizada da equação 2.4 é dada por:

$$\ln(T) = \ln(A) + \frac{E}{k\tau} \quad (2.5)$$

sendo $\ln(T)$ o logaritmo do tempo de falha; $\ln(A)$ o logaritmo da constante A .

Assim, o modelo de Arrhenius linearizado (equação 2.5) estará definido, matematicamente, no modelo de regressão estresse-resposta da seguinte forma:

$$\ln(T) = \beta_0 + \beta_1 x \quad (2.6)$$

sendo $\beta_0 = \ln(A)$; $\beta_1 = \frac{E}{k}$ e $x = \tau^{-1}$.

Os valores das constantes A e E são estimados através dos dados do experimento.

O fator de aceleração de Arrhenius, responsável por relacionar o tempo de vida entre um nível elevado de estresse e o nível normal em uso, é dado por:

$$FA = \frac{T_{uso}}{T_{teste}} = \frac{A \exp\left(\frac{E}{k\tau_{uso}}\right)}{A \exp\left(\frac{E}{k\tau_{teste}}\right)} = \exp\left\{\frac{E}{k}\left(\frac{1}{\tau_{uso}} - \frac{1}{\tau_{teste}}\right)\right\}$$

sendo τ_{uso} o nível de temperatura em condições normais de uso; τ_{teste} o nível de temperatura em condições elevada de estresse.

2.2.3.1.2 Modelo de Potência Inversa

Quando as variáveis de aceleração são de origem qualquer, tem-se o modelo de Potência Inversa (FELIX, 2006). A expressão do tempo até a falha para esse modelo é definida por:

$$T = \frac{A}{V^\omega} \quad (2.7)$$

sendo T o tempo de falha; A e ω parâmetros característicos do produto; V variável de estresse.

A forma linearizada da equação (2.7), segundo Freitas e Colosimo (1997), é dada por:

$$\ln(T) = \ln(A) + \omega[-\ln(V)] \quad (2.8)$$

sendo $\ln(T)$ o logaritmo do tempo de falha; $\ln(A)$ logaritmo do parâmetro A ; $\ln(V)$ logaritmo da variável de estresse.

Assim, o modelo de Potência Inversa linearizada (equação 2.8) estará definido, matematicamente, no modelo de regressão estresse-resposta da seguinte forma:

$$\ln(T) = \beta_0 + \beta_1 x \quad (2.9)$$

sendo $\beta_0 = \ln(A)$; $\beta_1 = \omega$; $x = -\ln(V)$.

O fator de aceleração de Potência Inversa relaciona o tempo de falha de um nível elevado de estresse com o de um nível normal em uso, é dado por:

$$FA = \frac{T_{uso}}{T_{teste}} = \frac{\frac{A}{V_{uso}^\omega}}{\frac{A}{V_{teste}^\omega}} = \left(\frac{V_{uso}}{V_{teste}}\right)^\omega$$

sendo τ_{uso} o nível de temperatura em condições normais de uso; τ_{teste} o nível de temperatura em condições elevada de estresse.

2.2.3.1.3 Modelo de Eyring

Quando os dados em estudo sofrem a influência de duas variáveis de aceleração, simultaneamente, tais como a temperatura e outro tipo de variável, aplica-se o modelo de Eyring. Segundo Fonseca (2012), a expressão do tempo até a falha para esse modelo é dada por:

$$T = A\tau \exp\left[-\frac{B}{\tau}\right] \exp[CS] \quad (2.10)$$

sendo T o tempo de falha; $\tau = (^\circ\text{C} + 273,16)$ a variável de estresse (temperatura); A, B e C parâmetros desconhecidos a serem estimados; S representa a segunda variável de aceleração.

O fator de aceleração de Eyring, que relaciona o tempo de falha de um nível elevado de estresse com o de um nível normal em uso, é dado por:

$$FA = \frac{T_{uso}}{T_{teste}} = \left[\frac{\tau_{uso}}{\tau_{teste}}\right] \exp\left[B\left(\frac{1}{\tau_{uso}} - \frac{1}{\tau_{teste}}\right)C(S_{uso} - S_{teste})\right]$$

sendo τ_{uso} o nível de temperatura em condições normais de uso; τ_{teste} o nível de temperatura em condições elevada de estresse; S_{uso} o nível de outra variável de aceleração em condições normais de uso; S_{teste} o nível de outra variável de aceleração em condições elevada de estresse.

2.2.3.1.4 Modelo de Peck

Quando os dados em estudo sofrem a influência da temperatura e da umidade relativa, simultaneamente, aplica-se o modelo de Peck. Esse modelo é muito utilizado nas indústrias, pois, segundo Settur et al. (1998), a vida dos componentes eletrônicos é grandemente influenciável pela temperatura e umidade. A expressão do tempo até a falha para esse modelo é dada por:

$$T = A(HR)^{-n} \exp\left[\frac{E}{k\tau}\right] \quad (2.11)$$

sendo T o tempo de falha; $\tau = (^\circ\text{C} + 273,16)$ a variável de estresse temperatura; A e n uma constante determinada pelo experimento; E a energia de ativação medida em elétron-volts; k a constante de Boltzmann: $8,6171 \times 10^{-5}K$; HR variável de aceleração umidade relativa (%).

O fator de aceleração de Peck, que relaciona o tempo de falha de um nível elevado de estresse com o de um nível normal em uso, é dado por:

$$FA = \frac{T_{uso}}{T_{teste}} = \left[\frac{HR_{uso}}{HR_{teste}}\right]^{-n} \exp\left[\frac{E}{K}\left(\frac{1}{\tau_{uso}} - \frac{1}{\tau_{teste}}\right)\right]$$

sendo τ_{uso} o nível de temperatura em condições normais de uso; τ_{teste} o nível de temperatura em condições elevada de estresse; HR_{uso} o nível de umidade em condições normais de uso; HR_{teste} o nível de umidade em condições elevadas de estresse.

2.2.3.1.5 Modelo de Black

Quando os dados em estudo sofrem, simultaneamente, a influência das variáveis de aceleração, temperatura e eletromigração, aplica-se o modelo de Black. Altas densidades em condutores de microcircuitos promovem a degradação do produto por meio de movimentos dos átomos que causam curto-circuito (FONSECA, 2012). A expressão do tempo até a falha para esse modelo é dada por:

$$T = AJ^{-n} \exp \left[\frac{E}{k\tau} \right] \quad (2.12)$$

sendo T o tempo de falha; $\tau = (^\circ\text{C} + 273,16)$ a variável de estresse temperatura; A e n uma constante determinada pelo experimento; E a energia de ativação medida em elétron-volts; k a constante de Boltzmann: $8,6171 \times 10^{-5} \text{K}$; J variável de aceleração densidade da corrente.

O fator de aceleração de Black, que relaciona o tempo de falha de um nível elevado de estresse com o de um nível normal em uso, é dado por:

$$FA = \frac{T_{uso}}{T_{teste}} = \left[\frac{J_{uso}}{J_{teste}} \right]^{-n} \exp \left[\frac{E}{K} \left(\frac{1}{\tau_{uso}} - \frac{1}{\tau_{teste}} \right) \right]$$

sendo τ_{uso} o nível de temperatura em condições normais de uso; τ_{teste} o nível de temperatura em condições elevada de estresse; J_{uso} o nível de densidade da corrente em condições normais de uso; J_{teste} o nível de densidade da corrente em condições elevadas de estresse.

2.2.3.2 Componente probabilístico

Segundo Nelson (1990), o componente probabilístico é definido pelos modelos de probabilidade, e nos testes de vida acelerados é responsável por explicar a variabilidade no comportamento dos dados em um mesmo nível de estresse.

Embora muitos autores tenham preferido utilizar uma abordagem do ponto de vista bayesiano – dentre eles Mann et al. (1974), Pathak e Zimmer (1981), Pathak et al. (1987), Pettit e Young (1999), Lee e Pan (2011), Yu e Chang (2012) – usar uma abordagem clássica com as distribuições de probabilidade exponencial, Weibull e log-normal ainda ocupam uma posição de destaque por sua comprovada adequação a várias aplicações nesses testes (MEEKER, 1984; STRELEC, 1993; ISLAM e AHMAD, 1994; CHUN et al., 2006; ZHANG et al., 2014).

2.2.3.2.1 Distribuição exponencial

$$f(t) = \frac{1}{\alpha} \exp\left\{-\left(\frac{t}{\alpha}\right)\right\}, t \geq 0$$

$$R(t) = \exp\left\{-\left(\frac{t}{\alpha}\right)\right\}$$

$$h(t) = \frac{1}{\alpha}$$

$$E(T) = MTTF = t_{0,63} = \alpha$$

$$var(T) = \alpha^2$$

$$t_p = -\alpha \ln(1 - p)$$

sendo $f(t)$ a função densidade de probabilidade; $R(t)$ a função de confiabilidade; $h(t)$ a função da taxa de falha; $E(T) = MTTF = \alpha = t_{0,63}$ (percentil 63%) ≥ 0 o tempo médio de vida; $var(T)$ a variância; t_p o percentil 100p%;

2.2.3.2.2 Distribuição Weibull

$$f(t) = \left(\frac{\delta}{\alpha}\right) t^{\delta-1} \exp[-(t/\alpha)^\delta], t \geq 0$$

$$R(t) = \exp\left[-\left(\frac{t}{\alpha}\right)^\delta\right]$$

$$h(t) = \left(\frac{\delta}{\alpha}\right) \left(\frac{t}{\alpha}\right)^{\delta-1}$$

$$E(T) = MTTF = \alpha \Gamma\left(1 + \frac{1}{\delta}\right)$$

$$var(T) = \alpha^2 \left[\Gamma\left(1 + \frac{2}{\delta}\right) - \Gamma\left(1 + \frac{1}{\delta}\right)^2 \right]$$

$$t_p = -\alpha [\ln(1 - p)]^{1/\delta}$$

sendo $f(t)$ a função densidade de probabilidade; $R(t)$ a função de confiabilidade; $h(t)$ a função da taxa de falha; $E(T) = MTTF$ o tempo médio de vida; $var(T)$ a variância; t_p o percentil 100p%; $\alpha = t_{0,63}$ (*percentil 63%*) ≥ 0 ; $\delta \geq 0$ o parâmetro de forma.

2.2.3.2.3 Distribuição log-normal

$$f(t) = \frac{1}{\sqrt{2\pi t\sigma}} \exp\left\{-\frac{[\ln(t) - \mu]^2}{2\sigma^2}\right\}, t \geq 0$$

$$R(t) = \Phi\left\{\left[\frac{-\ln(t) + \mu}{\sigma}\right]\right\}$$

$$h(t) = \frac{f(t)}{R(t)}$$

$$E(T) = MTTF = \exp\left(\mu + \frac{\sigma^2}{2}\right)$$

$$var(T) = \exp\{2\mu + \sigma^2\}(\exp\{\sigma^2\} - 1)$$

$$t_p = \exp(z_p\sigma + \mu)$$

sendo $f(t)$ a função densidade de probabilidade; $R(t)$ a função de confiabilidade; $h(t)$ a função da taxa de falha; $E(T) = MTTF$ o tempo médio de vida; $var(T)$ a variância; t_p o percentil 100p%; $\mu(x)$ a média do logaritmo do tempo de falha; σ o desvio padrão.

2.2.3.3 Modelos de regressão estresse-resposta

Segundo Nelson (1990), nos testes de vida acelerados, os modelos de regressão estresse-resposta são constituídos pela junção dos modelos que compõem a parte determinística com os modelos que compõem a parte probabilística.

Será apresentado um breve resumo dos modelos de regressão estresse-resposta em que a parte determinística será composta apenas pelos modelos de Arrhenius e de Potência Inversa, pois esses são os mais utilizados na literatura para análise de dados (PINTO, 2004). Para uma abordagem mais detalhada sobre os modelos de regressão que compõem os outros modelos determinísticos apresentados, conferir Uêda (2005), Félix (2006) e Fonseca (2012).

Segundo Freitas e Colosimo (1997), se, nos testes de vida acelerados, a parte determinística assume os modelos de Arrhenius ou Potência Inversa e a parte probabilística assume as distribuições, exponencial, Weibull ou log-normal, têm-se os seguintes modelos de regressão estresse-resposta:

2.2.3.3.1 Modelo Arrhenius-exponencial e Potência Inversa-exponencial

Os modelos Arrhenius-exponencial e Potência Inversa-exponencial possuem as seguintes hipóteses (FREITAS e COLOSIMO, 1997):

- em cada nível de estresse, o tempo de falha segue a distribuição exponencial;
- são os modelos mais simples que envolvem apenas uma covariável.

Por meio das hipóteses acima temos a função de confiabilidade para o tempo de falha T , condicionado a uma determinada temperatura $x = \frac{1}{\tau}$ ou variável de estresse qualquer $x = -\ln(V)$, representada por:

$$R(t; x) = \exp\left\{-\left(\frac{t}{\exp\{\beta_0 + \beta_1 x\}}\right)\right\} = \exp\left\{-\frac{t}{\alpha}\right\} \quad (2.13)$$

sendo $\alpha = \exp(\beta_0 + \beta_1 x) = A \exp\left[\frac{E}{k\tau}\right]$, em que $\beta_0 = \ln(A)$, $\beta_1 = \frac{E}{k}$ e $x = \tau^{-1}$ para o modelo de Arrhenius; $\alpha = \exp(\beta_0 + \beta_1 x) = \frac{A}{v\omega}$, em que $\beta_0 = \ln(A)$, $\beta_1 = \omega$ e $x = -\ln(V)$ para o modelo de potência inversa.

2.2.3.3.2 Modelo Arrhenius-Weibull e Potência Inversa-Weibull

Os modelos Arrhenius-Weibull e Potência Inversa-Weibull possuem as seguintes hipóteses (FREITAS e COLOSIMO, 1997):

- para cada nível de estresse, o tempo de falha T segue a distribuição de Weibull; o logaritmo desse tempo tem distribuição do valor extremo, ou seja, $Y = \ln(T)$ tem distribuição com parâmetro de locação $\ln[\alpha(x)]$ e escala $\sigma = \frac{1}{\delta}$, em que $\alpha = \exp(x'\beta)$;

- o parâmetro de escala $\sigma = \frac{1}{\delta}$ é igual para todos os níveis de estresse.

Por meio das hipóteses citadas, temos a função de confiabilidade para o tempo de falha T , condicionado a uma determinada temperatura $x = \frac{1}{\tau}$ ou variável de estresse qualquer $x = -\ln(V)$, definido por:

$$R(t; x) = \exp\left\{-\left(\frac{t}{\exp\{x'\beta\}}\right)^{\frac{1}{\sigma}}\right\} = \exp\left\{-\left(\frac{t}{\alpha}\right)^{\frac{1}{\sigma}}\right\} \quad (2.14)$$

sendo $\alpha = \exp(\beta_0 + \beta_1 x) = A \exp\left[\frac{E}{k\tau}\right]$, em que $\beta_0 = \ln(A)$, $\beta_1 = \frac{E}{k}$ e $x = \tau^{-1}$ para o modelo de Arrhenius; $\alpha = \exp(\beta_0 + \beta_1 x) = \frac{A}{V^\omega}$ em que $\beta_0 = \ln(A)$, $\beta_1 = \omega$ e $x = -\ln(V)$ para o modelo de Potência Inversa.

2.2.3.3.3 Modelo Arrhenius log-normal e Potência Inversa log-normal

Os modelos Arrhenius-log-normal e Potência Inversa-log-normal possuem a seguinte hipótese (FREITAS e COLOSIMO, 1997):

- para cada nível de estresse, o tempo de falha T segue a distribuição log-normal; o logaritmo desse tempo segue uma distribuição normal com média $\mu(x)$, variância σ^2 e desvio padrão constante.

A função de sobrevivência para o tempo de falha T condicionado a uma determinada temperatura $x = \frac{1}{\tau}$ ou variável de estresse qualquer $x = -\ln(V)$, formulada através das hipóteses acima, é demonstrada por:

$$R(t; x) = \Phi \left\{ - \left[\frac{\ln(t) - \mu(x)}{\sigma} \right] \right\} \quad (2.15)$$

sendo Φ a função de uma distribuição acumulada de uma normal padrão; $\mu(x) = \beta_0 + \beta_1 x = \ln \left[A \exp \left[\frac{E}{k\tau} \right] \right]$, em que $\beta_0 = \ln(A)$, $\beta_1 = \frac{E}{k}$ e $x = \tau^{-1}$ para o modelo de Arrhenius; $\mu(x) = \beta_0 + \beta_1 x = \ln \left[\frac{A}{V\omega} \right]$, em que $\beta_0 = \ln(A)$, $\beta_1 = \omega$ e $x = -\ln(V)$ para o modelo de Potência Inversa.

“Quando $x = \frac{1}{\tau}$, sendo τ a temperatura absoluta, temos o modelo de Arrhenius-exponencial ou Arrhenius-Weibull ou Arrhenius-log-normal. E quando $x = -\ln(V)$, sendo V uma variável de estresse qualquer, temos o modelo de Potência Inversa-exponencial ou Potência Inversa-Weibull ou Potência Inversa-log-normal” (FREITAS e COLOSIMO, p.188, 1997).

2.2.4 Método de Estimação para os Parâmetros

Segundo Freitas e Colosimo (1997), os modelos de regressão estresse-resposta são constituídos por uma quantidade desconhecida, denominada de parâmetros. De acordo com Nelson (1990), para estimação desses parâmetros, o mais indicado é o método de máxima verossimilhança, pois, na presença de censura, que é uma característica dos testes de vida acelerados, outros métodos descritos por Mood et al. (1974), Garthwaite et al. (1995) e Mazucheli et al. (2013), como exemplo, o de mínimos quadrados, tornam-se inadequados.

Nos modelos de regressão estresse-resposta, o método de máxima verossimilhança estimará o vetor de parâmetros $\theta = (\beta' s; \sigma)$.

2.2.4.1 Método da máxima verossimilhança

Nos modelos estatísticos de regressão dos testes de vida acelerados, a construção da função de verossimilhança $L(\theta)$ (equação 2.16) é constituída por duas partes: a função densidade de probabilidade $f(t)$, representando as observações não

censuradas, e a função de confiabilidade $R(t)$, representando as observações censuradas.

$$L(\theta) = \prod_{i=1}^r f(t_i; \theta) \prod_{i=r+1}^n R(t_i; \theta) \quad (2.16)$$

sendo r as observações não censuradas; $n - r$ as observações censuradas.

Mas, segundo Colosimo e Giolo (2006), a natureza intervalar dos dados deve ser levada em consideração na construção da função de verossimilhança, pois a contribuição de um indivíduo, que apresenta um tempo de falha em certo intervalo, é dada pela probabilidade de que o tempo de ocorrência do evento de interesse pertença a esse intervalo. Assim, a função de verossimilhança para o caso de censura intervalar (equação 2.17) é dada por:

$$L(\theta) = \prod_{i=1}^r [R(l_i|x_i) - R(u_i|x_i)]^{\delta_i} [R(l_i|x_i)]^{1-\delta_i} \quad (2.17)$$

sendo x_i o vetor de covariáveis para o i -ésimo indivíduo; l_i e u_i os respectivos limites inferiores e superiores do intervalo do tempo observado pra o i -ésimo indivíduo. $\delta_i = 1$ se o evento ocorreu em $(L_i, U_i]$, $\delta_i = 0$ se o evento ocorreu em um tempo superior a l_i .

Assim, os estimadores de máxima verossimilhança serão os valores dos parâmetros $\theta = (\beta's, \sigma)$ que maximizam o logaritmo da função de verossimilhança. Para encontrá-los, será necessário substituir as funções densidade e confiabilidade na equação 2.16 ou confiabilidade na equação 2.17, derivar o logaritmo da função de verossimilhança em função do vetor de parâmetro θ e igualar a zero. Matematicamente, os estimadores são definidos por:

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

2.2.5 Escolha do Modelo Probabilístico

A estimação dos parâmetros pelo método de máxima verossimilhança só poderá ser aplicada mediante a certeza de um modelo probabilístico adequado para os dados em estudos. Segundo Colosimo e Giolo (2006), existem dois métodos para a escolha do modelo: teste da razão de verossimilhança e métodos gráficos.

2.2.5.1 Teste da razão de verossimilhança (TRV)

Uma das formas de discriminação dos modelos é feita por meio dos testes de hipótese, em que a hipótese nula, (H_0), a ser testada é se o modelo de interesse é adequado. O teste da razão de verossimilhança utiliza a estatística de máxima verossimilhança em modelos encaixados, ou seja, modelos em que um é o caso particular do outro. Por exemplo, em testes de vida acelerados, temos o modelo exponencial, Weibull, log-normal como casos particulares do modelo gama generalizado (PASCOA, 2012).

A estatística do teste da razão de verossimilhança é dada por:

$$TRV = -2 \log \left[\frac{\log L(\hat{\theta}_G)}{\log L(\hat{\theta}_M)} \right] = 2 [\log L(\hat{\theta}_G) - \log L(\hat{\theta}_M)]$$

sendo $\log L(\hat{\theta}_G)$ o logaritmo da função de verossimilhança do modelo generalizado; $\log L(\hat{\theta}_M)$ o logaritmo da função de verossimilhança do modelo de interesse.

Sob a hipótese nula de que o modelo de interesse é adequado, o TRV tem aproximadamente uma distribuição qui-quadrado com o número de graus de liberdade igual à diferença no número de parâmetros ($\hat{\theta}_G$ e $\hat{\theta}_M$) dos modelos que serão comparados.

2.2.5.2 Método gráfico

O método gráfico propõe duas técnicas:

- a primeira técnica consiste na comparação gráfica da função de confiabilidade do modelo proposto com o estimador não paramétrico de Kaplan-Meier

ou o estimador não paramétrico limite-produto para os casos de censura intervalar. O modelo mais adequado será aquele cujos pontos da função de confiabilidade estimada estiverem mais próximos dos valores obtidos pelo estimador Kaplan-Meier ou o estimador limite-produto (COLOSIMO e GIOLO, 2006).

- a segunda técnica consiste na linearização da função de confiabilidade do modelo proposto. O modelo mais adequado será aquele em que a construção do gráfico seja aproximadamente linear (PAPA, 2007).

2.2.6 Análise de Resíduos

A análise de resíduos é uma técnica muito utilizada para avaliar a adequação dos modelos de regressão ajustados ao comportamento dos dados. Klein e Moeschberger (2003) dizem que essa análise é empregada para rejeitar modelos claramente inapropriados e, segundo Farrington (2000), essas técnicas são facilmente adaptadas para os casos de observações que apresentam censura intervalar.

De acordo com Colosimo e Giolo (2006), é possível buscar indícios da violação das suposições feitas a respeito dos modelos de regressão através das técnicas gráficas que usam diferentes tipos de resíduos.

2.2.6.1 Resíduos de Cox-Snell

Os resíduos de Cox-Snell são úteis para examinar o ajuste global do modelo, e são definidos por:

$$\hat{e}_i = \hat{\Lambda}(t_i|x_i), i = 1, \dots, n$$

sendo $\hat{\Lambda}(\cdot)$ a função taxa acumulada obtida do modelo ajustado

Os resíduos estimados de Cox-Snell devem seguir uma distribuição exponencial padrão se o modelo for adequado (Lawless, 2003). Na análise gráfica, esse resíduo apresenta um comportamento linear quando o modelo tem indicação de ser adequado para o ajuste dos dados.

2.2.6.2 Resíduos padronizados

Os resíduos padronizados são úteis para examinar o ajuste global do modelo e são dados por:

$$\hat{v}_i = \frac{(y_i - x'_i \hat{\beta})}{\hat{\sigma}}$$

sendo $y_i = \log(t_i)$ o logaritmo dos tempos de falha; $\hat{\beta}$ e $\hat{\sigma}$ parâmetros a serem estimados.

Na análise gráfica, esses resíduos apresentam um comportamento linear quando o modelo tem indicação de ser adequado para o ajuste dos dados.

2.2.6.3 Resíduos martingal

Os resíduos martingal têm a função de avaliar a forma funcional de uma covariável no modelo. Na análise gráfica, apresentam um comportamento aleatório em torno do zero, no caso de o modelo ser adequado. Esses resíduos são definidos por:

$$\hat{m}_i = \delta_i - \hat{e}_i$$

sendo δ_i a variável indicadora de falha; $\hat{e}_i = \hat{\Lambda}(t_i|x_i)$ os resíduos de Cox-Snell

2.2.6.4 Resíduos déviance

Os resíduos déviance têm a função de examinar a precisão do modelo e de auxiliar na detecção de pontos atípicos, são definidos por:

$$\hat{d}_i = \text{sign}(\hat{m}_i) [-2(\hat{m}_i + \delta_i \log(\delta_i - \hat{m}_i))]^{1/2}$$

sendo δ_i a variável indicadora de falha; \hat{m}_i os resíduos martingal

Na análise gráfica, o modelo terá indicação de ser adequado caso os resíduos se comportem aleatoriamente em torno do zero.

3 ESTUDO DA PERDA DE POTÊNCIA DA INSULINA NPH HUMANA RECOMBINANTE VIA MODELOS PARA TESTES DE VIDA ACELERADOS COM CENSURA INTERVALAR

3.1 Introdução

3.1.1 Insulina

A produção inadequada (ou ausente) de insulina, que, segundo Silva et al. (2003), é um hormônio produzido naturalmente pelas células β das ilhotas de Langerhans do pâncreas, desencadeia uma doença metabólica crônica conhecida como diabetes mellitus (DM) (ADA, 2010).

O DM tornou-se um problema de saúde pública de dimensões endêmicas, pois ele danifica o metabolismo da glicose e de outras substâncias que produzem energia (FONSECA e DAVIDSOHN, 2006), ocasionando um elevado índice de mortalidade (CASTRO e GROSSI, 2007; ARAÚJO et al., 2009). Devido a altas concentrações de glicose no sangue, essa doença tem sido uma das principais causas de distúrbios visuais, insuficiência renal crônica e amputações de membros inferiores (CARVALHO, 2013). Passou, também, a contribuir consideravelmente para doenças cardiovasculares (ENGELGAU, 2000; MELO, 2006), acidente vascular cerebral (BLASCO, 2012), mortalidade e anomalia congênita entre os filhos de mães diabéticas (DOMÍNGUEZ et al., 2011).

No intuito de conseguir um bom controle metabólico do DM e de garantir uma boa qualidade de vida em pacientes diabéticos, uma crescente preocupação mundial, relatada por Stacciarini et al. (2008), tem sido o aperfeiçoamento de insulinas exógenas para o tratamento substitutivo da função fisiológica da secreção pancreática de insulina.

Artefato de prêmio Nobel de medicina, em 1921, na cidade de Toronto, Canadá, a insulina exógena foi descoberta por Banting e Best (STACCIARINI, 2007). E, desde então, as indústrias vêm buscando formas de aprimorar as propriedades farmacológicas dessa insulina (SILVA et al. 2003; SIMÓ, 2013), que passou da insulina bovina para suína (CARVALHO, 2013), e, posteriormente, para a humana (ADA, 2001).

As primeiras insulinas exógenas foram extraídas a partir das glândulas pancreáticas da carne bovina e suína, mas, devido a uma provável escassez desses animais pelo aumento progressivo da população diabética, no início da década de 1970, surgiu a necessidade de desenvolver alternativas para o fornecimento de insulinas para os diabéticos do mundo (JOHNSON,1983). Então, após examinarem várias possíveis soluções para o aumento da produção de insulina ou até mesmo a sua substituição, cientistas da época consideraram a tecnologia da engenharia genética, ou seja, as técnicas das moléculas de DNA recombinante (JOHNSON, 1983; LOPES et al., 2012).

Souza e Zanetti (2000) descrevem que essa tecnologia resultou na insulina biossintética humana (insulina humana de DNA recombinante), que, depois de alguns anos de estudos, investigações e ensaios, apresentou um alto grau de pureza e uma menor ação antigênica.

“A insulina comercializada é um hormônio proteico com duas cadeias interligadas de aminoácidos, não podendo ser administrada por via oral, pois é degradada pelas enzimas digestivas e intestinais. A maior parte da insulina fabricada é extraída do pâncreas bovino e suíno que é bem parecido com o humana. Existem também as produzidas quimicamente sintetizadas por técnicas de recombinação de DNA a partir de bactérias ou de células de outros tecidos, que se apresentam livres de impurezas e uma menor ação antigênica” (SOUZA e ZANETTI, 2000).

A partir de então, com o objetivo de fazer uma analogia do funcionamento pancreático, as indústrias farmacêuticas nacionais e internacionais passaram a disponibilizar inúmeras preparações de insulinas humanas de DNA recombinante: insulina de ação lenta (Glargina e Detemir), insulina de ação intermediária (NPH), insulina rápida (Regular), insulina ultrarrápida (Lispro, Asparte e Glulisina) e as pré-misturas (Ação intermediário-ultrarrápida / Ação intermediário-rápida) (GROSSI e PASCALI, 2009; CARVALHO, 2013).

Essas preparações de insulinas devem ser administradas conforme as necessidades de cada indivíduo diabético (CARVALHO, 2013), e o uso inadequado implicará na perda de sua ação biológica (potência) resultando no mau controle da glicose no sangue (STACCIARINI, 2007).

De acordo com a literatura, sabe-se que, em condições normais de uso, a potência da insulina é afetada principalmente pelas variações extremas de temperatura e que o processo impróprio de armazenamento e conservação dos frascos tem sido um dos maiores problemas a afetar a sua boa estabilidade e preservação.

Para contornar esse problema, ADA (2004a) sugere a não exposição da insulina a temperaturas inferiores a 2°C e/ou superiores a 30°C, e Grossi et al. (2009) recomendam que os frascos de insulina sejam armazenados e conservados de acordo com as especificações dos fabricantes. Sendo os frascos lacrados e refrigerados a uma temperatura de 2 a 8°C, a potência será preservada por um período de dois a três anos; já os frascos em uso, se refrigerados a uma temperatura de 2 a 8°C, serão preservados por um período de aproximadamente seis semanas, ou quatro semanas se refrigerados em temperaturas ambientes (entre 15 a 30°C). Após esse período, os frascos deverão ser descartados (GROSSI et al., 2009).

3.1.2 Testes de Vida Acelerados

Embora a ciência já tenha conseguido descobrir e esclarecer algumas técnicas de fabricação, utilização e armazenamento de insulina humana recombinante, com o aumento da competitividade entre as indústrias, e, no intuito de adquirir um perfil de destaque no mercado, a maior preocupação no ramo industrial tem sido desenvolver produtos em tempo reduzido, atendendo aos requisitos de qualidade e confiabilidade (THEIJE et al., 1998). Assim, em busca desse diferencial, faz-se necessário um estudo que leve em conta o tempo médio de vida útil desses produtos.

Para estimar esse tempo de vida, muitos ensaios precisam ser realizados. Por exemplo, os frascos de insulinas lacrados e refrigerados conforme as especificações dos fabricantes apresentam alta confiabilidade, demandando aproximadamente de dois a três anos até que ocorra uma falha (perda da potência) em testes usuais de confiabilidade. No entanto, existe a necessidade de se estudar esse tipo de produto em um tempo menor, já que a ciência e a tecnologia estão evoluindo rapidamente.

Então, para minimizar o tempo e os gastos com esses tipos de experimentos, vários pesquisadores têm proposto a utilização dos testes de vida acelerados, dentre eles Meeker e Escobar (1998), Kötz et al. (2010), Kim et al. (2010), Pascual (2010), Núñez et al. (2011), Chan et al. (2011), Zhang et al. (2011), Nogueira et al. (2012), Zhao e Xu (2012), Yang e Pan (2013), Espinet-González et al. (2014), Zhang e Wang (2015). Eles apresentaram não só alguns exemplos em que a aplicação desses testes é adequada para avaliar a confiabilidade e a eficiência de produtos, em um curto período de tempo, bem como as propriedades e os métodos envolvidos.

Segundo Nelson (2005), os testes de vida acelerados consistem em testes de alto estresse para diminuir a vida útil do produto. Em 1980, ele mostrou que certas

variáveis de estresse ou aceleração, tais como temperatura, umidade, vibração, pressão e tensão, podiam reduzir a vida dos produtos e antecipar a degradação de seu desempenho, por fazê-los trabalhar mais do que em condições normais de uso. Em 1990, ele enfatizou que, através dos modelos estatísticos de aceleração (modelos de regressão estresse-resposta), as estimativas obtidas, em momentos de estresse, poderiam ser extrapoladas para as condições normais de uso, tornando-se possível a previsão do prazo de garantia, do percentual de falha, do tempo médio de vida, dos quartis de probabilidade desses materiais.

De acordo com Freitas e Colosimo (1997), os modelos de regressão-estresse resposta dos testes de vida acelerados são capazes de avaliar o tempo de vida dos produtos mesmo que os dados do experimento contenham informações incompletas e/ou parciais, denominadas censuras, que podem se apresentar em três tipos: à direita, à esquerda e intervalar (BASTOS e ROCHA, 2006).

A censura intervalar, que foi observada nos dados em estudo, é caracterizada pelo fato de as unidades de teste não apresentarem o evento de interesse em um momento exato, sabendo-se que, esse evento ocorreu num determinado intervalo de tempo, pois, devido à disponibilidade de medição, custos e outras restrições, os experimentadores são obrigados a inspecionar as unidades de teste periodicamente (YANG e PAN, 2013).

Para tratar esses tipos de dados, alguns autores sugerem ignorar a natureza intervalar das observações, assumindo que o evento de interesse tenha ocorrido no início (LINDSEY e RYAN, 1998), no final (DUCROCQ, 1999), ou no ponto médio do intervalo (ODELL et al., 1992), o que possibilitará a utilização dos métodos-padrão dos testes de vida acelerados.

Strapasson (2007) e outros autores comprovaram que a utilização do ponto médio do intervalo originava estimativas mais similares àquelas dos métodos para tratar dados com censura intervalar. Segundo eles, a utilização dos tempos no início ou no final do intervalo não é recomendável. Para comprovar esse fato, esses autores utilizaram modelos paramétricos e não paramétricos por meio de simulações e/ou conjunto de dados reais comparando os intervalos censurados com os tempos exatos de falha (início, ponto médio e final do intervalo).

Os modelos de regressão de vida acelerados são constituídos por dois componentes: o determinístico e o probabilístico.

O componente determinístico é definido por alguns modelos, tais como Arrhenius, Eyring, Potência Inversa, Peck e Black. São responsáveis por estudar a

influência da variável de estresse no comportamento dos dados e são determinados de acordo com essa variável. Segundo Felix (2006), se as variáveis de aceleração tem origem predominantemente térmica tem-se o modelo de Arrhenius; e, para qualquer outra variável, o modelo será o de Potência Inversa. Entretanto, se os dados em estudo sofrem a influência, simultaneamente, de duas variáveis de estresse, tais como temperatura e tensão, aplica-se o modelo de Eyring; para temperatura e umidade, o modelo de Peck; e, para temperatura e eletromigração, o modelo de Black.

O componente probabilístico é definido pelas distribuições de probabilidade (NELSON, 1990) e é responsável por explicar a variabilidade no comportamento dos dados em um mesmo nível de estresse. Neste estudo, esse componente será determinado pelas distribuições de probabilidade mais utilizadas, na literatura, para estimação dos parâmetros dos tempos de vida acelerados: exponencial, Weibull e log-normal.

Portanto, os modelos estatísticos de aceleração, no presente trabalho, serão responsáveis por estudar a influência da variável de estresse temperatura no tempo da perda de potência da insulina e por explicar, em um mesmo nível de temperatura, a variabilidade desse tempo, garantindo, assim, experimentos com menor tempo de estudo e investimento.

3.1.3 Justificativa, Objetivo e Motivação

Os avanços tecnológicos na área da medicina e, conseqüentemente, no setor industrial resultaram na descoberta da insulina de DNA recombinante, que proporcionou uma melhor qualidade de vida à população diabética. Entretanto, através de estudos recentes (LOPES et al., 2012; RONCANCIO et al., 2012; SIMÓ, 2013), percebemos que, a cada dia, a ciência tende a aprimorar técnicas de tratamento substitutivo para função fisiológica da secreção pancreática da insulina, devido ao aumento progressivo dos diabéticos no mundo. Então, a utilização dos modelos para testes de vida acelerados nessas novas pesquisas contribuirá em experimentos com menor tempo de estudo e investimentos.

Dessa forma, como não foram encontrados na literatura trabalhos em que os testes de vida acelerados tenham sido aplicados em observações pertencentes à engenharia genética, a presente pesquisa, além de apresentar para o mundo acadêmico uma aplicação dos modelos de vida acelerados em amostras de insulina de DNA recombinante, vai expor, para as indústrias farmacêuticas, uma maneira de minimizar o tempo e os gastos com esses tipos de experimentos. Vai mostrar aos fabricantes e

consumidores respostas em tempo reduzido com relação ao prazo de validade e às probabilidades de vida desses produtos, possibilitando, desse modo, a fabricação em grande escala de produtos que atendam aos requisitos de qualidade e confiabilidade.

Diante do exposto, este trabalho tem como objetivo utilizar a metodologia dos testes de vida acelerados para analisar o tempo de perda da potência de três lotes de insulina humana NPH recombinante, submetidos a três níveis de temperatura, 8°C, 25°C, 37°C. Para avaliar esse tempo foi realizada, periodicamente, a medição da potência da insulina em unidades/ml. Essa potência apresentou redução significativa devido à ação da temperatura utilizada no experimento.

Os resultados obtidos, nesses momentos de estresse, serão extrapolados para as condições normais de uso, por meio dos modelos de regressão de vida acelerados estresse-resposta. Esse procedimento permitirá a previsão das estimativas das probabilidades de vida, do percentual de falhas e do prazo de garantia do produto em questão.

A motivação deste trabalho concentra-se em estudar a relação entre o tempo de perda da potência de insulinas recombinante com a variável de estresse temperatura, cuja variável resposta de interesse seja esse tempo observado. No entanto, o comportamento dessas variáveis não permite a utilização direta dos modelos de regressão linear, pois a suposição de normalidade dos erros não é comumente satisfeita, principalmente pela presença da censura. Para contornar esse problema, é vista na literatura a utilização dos modelos de regressão de vida acelerados, uma vez que esses utilizam um componente determinístico não linear nos parâmetros, da forma $\exp(\beta'x)$, e distribuições assimétricas para os erros.

3.2 Materiais e Métodos

Neste trabalho, alguns métodos que vêm sendo pesquisados para os testes de vida acelerados serão considerados para análise dos dados da insulina humana NPH recombinante. Para fixar os conceitos básicos, será apresentada uma breve revisão sobre a metodologia desses testes.

3.2.1 Materiais

Os dados em estudo se referem ao tempo, em dias, da perda de potência da insulina NPH humana, de origem genética (DNA recombinante), avaliados periodicamente, em frascos de 10 ml, de uma empresa de insulina do estado de Minas Gerais. Esses dados encontram-se em anexo.

Foram selecionados três lotes do produto: 525G, 586G, 597G. De cada lote, foram retirados três frascos de insulina distribuídos igualmente nas condições de temperatura de 8°C, 25°C, 37°C, umidade relativa controlada para 70%, com os gargalos (rolhas) para baixo, analisados conforme metodologias padrão, em períodos determinados, apresentado na Tabela 1.

Foram consideradas impróprios para consumo amostras de insulina com potência inferior a 100%. Esse tipo de amostra foi nomeado de “falhas” e amostras aptas para consumo foram nomeadas de “censura”.

A censura intervalar presente nos dados será tratada conforme sugerido por alguns autores. Será ignorada a natureza intervalar das observações assumindo que o evento de interesse tenha ocorrido no ponto médio do intervalo. Entretanto, para fins de comparação, serão usadas algumas análises considerando os tempos como intervalos censurados.

Para análise dos dados, foram considerados os modelos estatísticos de regressão estresse-resposta. A parte determinística desses modelos será composta pelo modelo de Arrhenius, pois a variável de estresse dominante é a temperatura; e a parte probabilística será composta pelos modelos, exponencial, Weibull e log-normal.

Segundo Kim e Koo (2005), para poder usar o modelo de Arrhenius e obter as estatísticas da distribuição do tempo de falha, é necessário testar uma amostra com pelo menos três réplicas submetidas a três níveis de temperaturas.

Neste estudo, o estimador de máxima verossimilhança será utilizado para estimar os parâmetros e o teste da razão de verossimilhança para a escolha do modelo de probabilidade que melhor se ajuste ao conjunto de dados.

As estimativas obtidas em momentos de estresse serão extrapoladas para as condições normais de uso, possibilitando a previsão do prazo de garantia e do percentual de falhas para todos os frascos de insulina que ainda serão enviados para o mercado.

As análises para esta pesquisa foram produzidas com auxílio dos softwares R, Excel e Minitab.

Tabela 1: Períodos de estocagem e condições de temperatura em que os frascos de insulina foram submetidos.

Condição	Período (meses)										
	0	1	2	3	4	6	9	12	18	24	36
8°C	X			X		X	X	X	X	X	X
25°C	X		X		X	X	X	X	X	X	
37°C	X	X	X	X	X	X	X	X			

3.2.2 Métodos

A análise dos dados de insulina foi feita com base nos modelos de regressão para os testes de vida acelerados, estimados via máxima verossimilhança devido à presença de observações censuradas. Os tempos de insulina que apresentaram potência inferior a 100% foram considerados tempos de falhas e com potência igual a 100% de tempos censurados.

Como sugerido por alguns pesquisadores, será ignorada a natureza intervalar dos tempos observados tendo em vista que o evento de interesse – amostras de insulina apresentarem a potência inferior a 100% – tenha ocorrido no ponto médio do intervalo. Entretanto, algumas análises, utilizando os tempos como intervalos censurados, serão empregadas para fins de comparação.

Para uma análise exploratória dos dados, será apresentada inicialmente, a estimação da função de confiabilidade, para as diferentes temperaturas, por meio dos métodos não paramétricos de Kaplan-Meier e Turnbull.

O estimador não paramétrico proposto por Kaplan e Meier (1958), caracterizado por limite-produto, é amplamente utilizado na literatura por ser um

estimador de máxima verossimilhança para a função de confiabilidade. Esse estimador é definido por:

$$\hat{R}(t) = \prod_{j:t_j < t} \left[\frac{n_j - d_j}{n_j} \right] = \prod_{j:t_j < t} \left[1 - \frac{d_j}{n_j} \right] \quad (3.1)$$

sendo $\hat{R}(t)$ a função de confiabilidade estimada; $t_1 < t_2 < \dots < t_k$ são os k tempos distintos e ordenados de falhas; d_j o número de falhas em t_j , $j = 1, \dots, k$; n_j o número de indivíduos sob risco em t_j .

O intervalo de confiança para $R(t)$ é dado por:

$$\hat{R}(t) \pm z_{\alpha/2} \sqrt{\widehat{var}(\hat{R}(t))}$$

sendo $\alpha/2$ o $\alpha/2$ -percentil da distribuição normal padrão, $\hat{R}(t)$ a confiabilidade estimada por Kaplan-Meier; $\widehat{var}(\hat{R}(t)) = [\hat{R}(t)]^2 \sum_{j:t_j < t} \frac{d_j}{n_j(n_j - d_j)}$ a variância assintótica do estimador de Kaplan-Meier.

O estimador não paramétrico de Turnbull é o estimador limite-produto modificado, para o caso de observações que apresentam censura intervalar. Esse estimador é baseado num algoritmo iterativo proposto por Turnbull em 1976.

Segundo Giolo (2004), deve-se considerar uma sequência de tempos $0 = \tau_0 < \tau_1 < \dots < \tau_m$ que inclui todos os pontos do intervalo $(L_i, U_i]$, sendo $i = 1, \dots, n$. Para i -ésima observação, seja α_{ij} um peso de valor igual a 1, se o intervalo (τ_{j-1}, τ_j) , para $j = 1, \dots, m$, estiver contido no intervalo $(L_i, U_i]$. Assim, o desenvolvimento do algoritmo de Turnbull (limite-produto modificado) é descrito por:

- i) Encontrar a probabilidade de um evento ocorrer no tempo τ_j por:

$$p_j = R(\tau_{j-1}) - R(\tau_j), \quad j = 1, \dots, m$$

- ii) Estimar o número de eventos ocorridos em τ_j por:

$$d_j = \sum_{i=1}^n \frac{\alpha_{ij} p_j}{\sum_{k=1}^m \alpha_{ik} p_k}, \quad j = 1, \dots, m$$

iii) Obter o número estimado em risco no tempo τ_j por:

$$Y_j = \sum_{k=j}^m d_k$$

iv) Atualizar o estimador usando os resultados dos passos (ii) e (iii). Se a estimativa da função de confiabilidade estiver próxima da anterior para todo o tempo τ_j , deve-se parar o procedimento. Caso contrário, é necessário repetir os passos (i) e (ii), usando as estimativas atuais da confiabilidade. Os valores iniciais para $R(\tau_j)$ desse algoritmo são obtidos através do estimador de Kaplan-Meier.

O teste de logrank será aplicado para a comparação de igualdade entre as curvas de confiabilidade estimadas para as diferentes temperaturas. Esse teste compara o número observado de falhas em cada grupo com o número esperado de falhas sob a hipótese nula de que as curvas de confiabilidade são iguais.

Segundo Colosimo e Giolo (2006), para cada tempo de falha os dados podem ser dispostos em forma de uma tabela de contingência 2x2. Então, a estatística do teste de logrank – para comparar as curvas de confiabilidade, duas a duas – o qual sob a hipótese nula tem a distribuição qui-quadrado com 1 grau de liberdade, é dada por:

$$T = \frac{[\sum_{j=1}^k (d_{2j} - w_{2j})]^2}{\sum_{j=1}^k (V_j)_2} \quad (3.2)$$

sendo j a amostra; d_{2j} o número de falhas; w_{2j} a média do número de falhas; V_j a variância do número de falhas.

3.2.2.1 Modelos de regressão para os testes de vida acelerados

Os modelos estatísticos para os testes de vida acelerados, conhecidos por modelos de regressão estresse-resposta, têm a função de estabelecer uma conexão entre a vida dos produtos nas condições aceleradas com a mesma nas condições normais de uso. A premissa básica dessa metodologia consiste em descrever os componentes determinísticos e probabilísticos que compõem os modelos para os testes de vida acelerados e apresentá-los com a junção dos mesmos.

Esses modelos de regressão são formulados com a propriedade de estudar a influência da variável de estresse nos tempos de falha e explicar a variabilidade desses tempos para vários níveis de estresse, resultando na extrapolação dos resultados nas condições normais de uso.

Freitas e Colosimo (1997) afirmam que os modelos utilizados nos testes de vida acelerados são construídos para o logaritmo dos tempos de falha T , dado por:

$$Y = \ln(T) = \mu(x) + \sigma\varepsilon \quad (3.3)$$

sendo $Y = \ln(T)$ o logaritmo dos tempos de falha; $\mu(x)$ o parâmetro de locação, determinado pelo componente determinístico e dependente da variável de estresse x ; $\sigma > 0$ o parâmetro de escala, determinado pelo componente probabilístico; ε o erro aleatório que não depende de x e Y .

Existem várias opções de escolha para a forma funcional da dependência de μ na variável de estresse x , mas a forma linear é a mais simples e usada. Essa é dada por: $\mu(x) = x'\beta$ (FREITAS e COLOSIMO, 1997). Então o modelo (3.3) será dado por:

$$Y = \ln(T) = x'\beta + \sigma\varepsilon$$

3.2.2.1.1 Componente determinístico: modelo de Arrhenius

O modelo de Arrhenius, neste estudo, irá compor a parte determinística do modelo de regressão estresse-resposta, pelo fato de a temperatura ser uma variável de estresse dominante nos ensaios com dados de insulinas artificiais, e sua função será analisar a influência da temperatura no tempo da perda de potência da insulina.

Segundo Nelson (1990), a expressão do tempo até a falha para o modelo de Arrhenius é definida por:

$$T = A \exp\left[\frac{E}{K\tau}\right] \quad (3.4)$$

sendo T o tempo de falha; $\tau = (^\circ\text{C} + 273,16)$ a variável de estresse (temperatura); A uma constante determinada pelo experimento; E a energia de ativação medida em elétron-volts; K a constante de Boltzmann: $8,6171 \times 10^{-5}\text{K}$.

A forma linearizada da equação 3.4 é dada por:

$$\ln(T) = \ln(A) + \frac{E}{K\tau} \quad (3.5)$$

sendo $\ln(T)$ o logaritmo do tempo de falha; $\ln(A)$ o logaritmo da constante A. Os valores das constantes A e E são estimados através dos dados do experimento.

Assim, o modelo de Arrhenius linearizado (equação 3.5) estará definido, matematicamente, no modelo de regressão estresse-resposta da seguinte forma:

$$\ln(T) = \beta_0 + \beta_1 x \quad (3.6)$$

sendo $\beta_0 = \ln(A)$, $\beta_1 = \frac{E}{K}$ e $x = \tau^{-1}$, em que $\tau = (^\circ\text{C} + 273,16)$ representa a variável de estresse temperatura.

O fator de aceleração de Arrhenius, responsável por relacionar o tempo de vida entre um nível elevado de estresse e o nível normal em uso, é dado por:

$$FA = \frac{T_{uso}}{T_{teste}} = \frac{A \exp\left(\frac{E}{K\tau_{uso}}\right)}{A \exp\left(\frac{E}{K\tau_{teste}}\right)} = \exp\left\{\frac{E}{K}\left(\frac{1}{\tau_{uso}} - \frac{1}{\tau_{teste}}\right)\right\}$$

sendo τ_{uso} o nível de temperatura em condições normais de uso; τ_{teste} o nível de temperatura em condições elevadas de estresse.

3.2.2.1.2 Componente Probabilístico: exponencial, Weibull e log-normal

Os modelos de probabilidade exponencial, Weibull e log-normal foram selecionados para compor a parte probabilística do modelo de regressão estresse-resposta por serem os mais utilizados em estudos que envolvem os testes de vida acelerados. Esses modelos terão como função explicar a variabilidade no tempo de perda da potência da insulina para os vários níveis de temperatura.

3.2.2.1.2.1 Distribuição exponencial

$$f(t) = \frac{1}{\alpha} \exp\left\{-\left(\frac{t}{\alpha}\right)\right\}, t \geq 0$$

$$R(t) = \exp\left\{-\left(\frac{t}{\alpha}\right)\right\}$$

$$h(t) = \frac{1}{\alpha}$$

$$E(T) = MTTF = t_{0,63} = \alpha$$

$$var(T) = \alpha^2$$

$$t_p = -\alpha \ln(1 - p)$$

sendo $f(t)$ a função densidade de probabilidade; $R(t)$ a função de confiabilidade; $h(t)$ a função taxa de falha; $E(T) = MTTF = \alpha = t_{0,63}$ (percentil 63%) ≥ 0 o tempo médio de vida; $var(T)$ a variância; t_p o percentil 100p%.

3.2.2.1.2.2 Distribuição Weibull

$$f(t) = \left(\frac{\delta}{\alpha^\delta}\right) t^{\delta-1} \exp[-(t/\alpha)^\delta], t \geq 0$$

$$R(t) = \exp\left[-\left(\frac{t}{\alpha}\right)^\delta\right]$$

$$h(t) = \left(\frac{\delta}{\alpha}\right) \left(\frac{t}{\alpha}\right)^{\delta-1}$$

$$E(T) = MTTF = \alpha \Gamma\left(1 + \frac{1}{\delta}\right)$$

$$var(T) = \alpha^2 \left[\Gamma\left(1 + \frac{2}{\delta}\right) - \Gamma\left(1 + \frac{1}{\delta}\right)^2 \right]$$

$$t_p = -\alpha [\ln(1 - p)]^{1/\delta}$$

sendo $f(t)$ a função densidade de probabilidade; $R(t)$ a função de confiabilidade; $h(t)$ a função taxa de falha; $E(T) = MTTF$ o tempo médio de vida; $var(T)$ a variância; t_p o percentil 100p%; $\alpha = t_{0,63}$ (percentil 63%) ≥ 0 ; $\delta \geq 0$ o parâmetro de forma.

3.2.2.1.2.3 Distribuição log-normal

$$f(t) = \frac{1}{\sqrt{2\pi t\sigma}} \exp\left\{-\frac{[\ln(t) - \mu]^2}{2\sigma^2}\right\}, t \geq 0$$

$$R(t) = \Phi\left\{\left[\frac{-\ln(t) + \mu}{\sigma}\right]\right\}$$

$$h(t) = \frac{f(t)}{R(t)}$$

$$E(T) = MTTF = \exp\left(\mu + \frac{\sigma^2}{2}\right)$$

$$var(T) = \exp\{2\mu + \sigma^2\}(\exp\{\sigma^2\} - 1)$$

$$t_p = \exp(z_p\sigma + \mu)$$

sendo $f(t)$ a função densidade de probabilidade; $R(t)$ a função de confiabilidade; $h(t)$ a função taxa de falha; $E(T) = MTTF$ o tempo médio de vida; $var(T)$ a variância; t_p o percentil 100p%; $\mu(x)$ a média do logaritmo do tempo de falha; σ desvio padrão.

3.2.2.1.3 Modelos de regressão estresse-resposta

Segundo Nelson (1990), nos testes de vida acelerados, os modelos de regressão estresse-resposta são constituídos pela combinação dos modelos que compõem a parte determinística com os que compõem a parte probabilística. De acordo com Freitas e Colosimo (1997), se a parte determinística assumir o modelo de Arrhenius e a parte probabilística assumirem as distribuições, exponencial, Weibull ou log-normal, têm-se os seguintes modelos de regressão estresse-resposta:

3.2.2.1.3.1 Modelo de regressão Arrhenius-exponencial

O modelo de regressão Arrhenius-exponencial apresenta as seguintes hipóteses:

- para cada nível de estresse, o tempo de falha T segue a distribuição exponencial;
- o modelo envolve apenas uma covariável.

A função de confiabilidade do tempo de falha T , condicionada à variável de estresse temperatura $x = \frac{1}{\tau}$, é dada por:

$$R(t; x) = \exp \left\{ - \left(\frac{t}{\exp\{\beta_0 + \beta_1 x\}} \right) \right\} = \exp \left\{ - \frac{t}{\alpha} \right\}$$

sendo $\alpha = \exp(\beta_0 + \beta_1 x) = A \exp \left[\frac{E}{K\tau} \right]$ em que $\beta_0 = \ln(A)$, $\beta_1 = \frac{E}{K}$ e $x = \tau^{-1}$

3.2.2.1.3.2 Modelo de regressão Arrhenius-Weibull

O modelo de regressão Arrhenius-Weibull possui as seguintes hipóteses (FREITAS e COLOSIMO, 1997):

- para cada nível de estresse, o tempo de falha T segue a distribuição de Weibull; o logaritmo desse tempo tem distribuição do valor extremo, ou seja, $Y = \ln(T)$ tem distribuição com parâmetro de locação $\ln[\alpha(x)]$ e escala $\sigma = \frac{1}{\delta}$, em que $\alpha = \exp(x'\beta)$;

- o parâmetro de escala $\sigma = \frac{1}{\delta}$ é igual para todos os níveis de estresse.

A função de confiabilidade do tempo de falha T , condicionada à variável de estresse temperatura $x = \frac{1}{\tau}$, é dada por:

$$R(t; x) = \exp \left\{ - \left(\frac{t}{\exp\{x'\beta\}} \right)^{\frac{1}{\sigma}} \right\} = \exp \left\{ - \left(\frac{t}{\alpha} \right)^{\frac{1}{\sigma}} \right\}$$

sendo $\alpha = \exp(\beta_0 + \beta_1 x) = A \exp \left[\frac{E}{K\tau} \right]$ em que $\beta_0 = \ln(A)$, $\beta_1 = \frac{E}{K}$ e $x = \tau^{-1}$

3.2.2.1.3.3 Modelo de regressão Arrhenius-log-normal

O modelo de regressão Arrhenius-log-normal apresenta a seguinte hipótese:

- para cada nível de estresse, o tempo de falha T segue a distribuição log-normal; o logaritmo desse tempo segue uma distribuição normal com média $\mu(x)$, variância σ^2 e desvio padrão constante.

A função de confiabilidade do tempo de falha T , condicionada à variável de estresse temperatura $x = \frac{1}{\tau}$, é dada por:

$$R(t; x) = \Phi \left\{ - \left[\frac{\ln(t) - \mu(x)}{\sigma} \right] \right\}$$

sendo $\mu(x) = \beta_0 + \beta_1 x = \ln \left[A \exp \left[\frac{E}{K\tau} \right] \right]$ em que $\beta_0 = \ln(A)$, $\beta_1 = \frac{E}{K}$, $x = \tau^{-1}$, Φ a função de distribuição acumulada de uma normal padrão, ou seja, de uma normal com média igual a zero e desvio padrão igual a 1.

3.2.2.1.4 Método de estimação para os parâmetros dos modelos

Segundo Freitas e Colosimo (1997), os modelos de regressão estresse-resposta são constituídos por uma quantidade desconhecida, denominada de parâmetros. De acordo com Nelson (1990), para estimação desses parâmetros, o mais indicado é o método de máxima verossimilhança, pois, na presença de censura, que é uma característica dos testes de vida acelerados, outros métodos, descritos por Mood et al. (1974), Garthwaite et al. (1995) e Mazucheli et al. (2013), tornam-se inadequados.

Nos modelos de regressão estresse-resposta, o método de máxima verossimilhança estimará o vetor de parâmetros $\theta = (\beta's; \sigma)$.

3.2.2.1.4.1 Método da máxima verossimilhança

Nos modelos estatísticos de regressão dos testes de vida acelerados, a construção da função de verossimilhança $L(\theta)$ é constituída por duas partes: a função densidade de probabilidade $f(t)$, representando as observações não censuradas, e a função de confiabilidade $R(t)$, representando as observações censuradas.

$$L(\theta) = \prod_{i=1}^r f(t_i; \theta) \prod_{i=r+1}^n R(t_i; \theta) \quad (3.7)$$

sendo r as observações não censuradas; $n - r$ as observações censuradas.

Entretanto, segundo Colosimo e Giolo (2006), a natureza intervalar dos dados deve ser levada em consideração na construção da função de verossimilhança, pois a contribuição de um indivíduo, que apresenta um tempo de falha em certo intervalo, é dada pela probabilidade de que o tempo de ocorrência do evento de interesse pertença a esse intervalo. Assim, a função de verossimilhança para o caso de censura intervalar é dada por:

$$L(\theta) = \prod_{i=1}^r [R(l_i|x_i) - R(u_i|x_i)]^{\delta_i} [R(l_i|x_i)]^{1-\delta_i} \quad (3.8)$$

sendo x_i o vetor de covariáveis para o i -ésimo indivíduo; l_i e u_i , os respectivos limites inferiores e superiores do intervalo do tempo observado para o i -ésimo indivíduo. $\delta_i = 1$, se o evento ocorreu em $(L_i, U_i]$; $\delta_i = 0$, se o evento ocorreu em um tempo superior a l_i .

Desse modo, os estimadores de máxima verossimilhança serão os valores dos parâmetros $\theta = (\beta's, \sigma)$ que maximizam o logaritmo da função de verossimilhança. Para encontrá-los, será necessário substituir as funções densidade e confiabilidade na equação 3.7 ou confiabilidade na equação 3.8, derivar o logaritmo da função de

verossimilhança em função do vetor de parâmetro θ e igualar esse logaritmo a zero. Matematicamente, os estimadores são definidos por:

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

3.2.2.1.5 Escolha do modelo probabilístico

A estimação dos parâmetros pelo método de máxima verossimilhança só poderá ser aplicada mediante a certeza de um modelo probabilístico adequado aos dados em estudos. Segundo Colosimo e Giolo (2006), existem dois métodos para a escolha do modelo: teste da razão de verossimilhança e métodos gráficos.

3.2.2.1.5.1 Teste da razão de verossimilhança (TRV)

Uma das formas de discriminação dos modelos é feita por meio dos testes de hipótese, em que a hipótese nula a ser testada, (H_0), é se o modelo de interesse é adequado. O teste da razão de verossimilhança utiliza a estatística de máxima verossimilhança em modelos encaixados, ou seja, modelos em que um é o caso particular do outro. Por exemplo, em testes de vida acelerados, temos o modelo exponencial, Weibull, log-normal como casos particulares do modelo gama generalizado (PASCOA, 2012).

A estatística do teste da razão de verossimilhança (TRV) é dada por:

$$TRV = -2 \log \left[\frac{\log L(\hat{\theta}_G)}{\log L(\hat{\theta}_M)} \right] = 2 [\log L(\hat{\theta}_G) - \log L(\hat{\theta}_M)]$$

sendo $\log L(\hat{\theta}_G)$ o logaritmo da função de verossimilhança do modelo generalizado; $\log L(\hat{\theta}_M)$ o logaritmo da função de verossimilhança do modelo de interesse.

Sob a hipótese nula de que o modelo de interesse é adequado, o TRV tem aproximadamente uma distribuição qui-quadrado com o número de graus de liberdade igual à diferença no número de parâmetros ($\hat{\theta}_G$ e $\hat{\theta}_M$) dos modelos que serão comparados.

3.2.2.1.5.2 Métodos gráficos

O método gráfico propõe duas técnicas:

- a primeira consiste na comparação gráfica da função de confiabilidade do modelo proposto com o estimador não paramétrico de Kaplan-Meier ou o estimador não paramétrico limite-produto para os casos de censura intervalar. O modelo mais adequado será aquele cujos pontos da função de confiabilidade estimada estiverem mais próximos dos valores obtidos pelo estimador Kaplan-Meier ou o estimador limite-produto (COLOSIMO e GIOLO, 2006).

- a segunda consiste na linearização da função de confiabilidade do modelo proposto. O modelo mais adequado será aquele em que a construção do gráfico seja aproximadamente linear (PAPA, 2007).

3.2.2.1.6 Análise de resíduos

A análise de resíduos é uma técnica muito utilizada para avaliar a adequação dos modelos de regressão ajustados ao comportamento dos dados. Klein e Moeschberger (2003) dizem que essa análise é empregada para rejeitar modelos claramente inapropriados e, segundo Farrington (2000), essas técnicas são facilmente adaptadas para os casos de observações que apresentam censura intervalar.

De acordo com Colosimo e Giolo (2006), é possível buscar indícios da violação das suposições feitas a respeito dos modelos de regressão acelerados por meio das técnicas gráficas que usam os resíduos. Para a análise em questão, as técnicas gráficas utilizadas serão para os resíduos de Cox-Snell.

3.2.2.1.6.1 Resíduos de Cox-Snell

Os resíduos de Cox-Snell são úteis para examinar o ajuste global do modelo. São definidos por:

$$\hat{e}_i = \hat{\Lambda}(t_i|x_i), i = 1, \dots, n$$

sendo $\hat{\Lambda}(\cdot)$ a função taxa acumulada obtida do modelo ajustado

Na análise gráfica, esses resíduos devem apresentar um comportamento linear quando o modelo tiver indicação de ser adequado para o ajuste dos dados.

3.3 Resultados e Discussão

A análise dos dados de insulina foi feita com base nos modelos de regressão para testes de vida acelerados, estimados via máxima verossimilhança devido à presença de observações censuradas. Os tempos de insulina que apresentaram potência inferior a 100% foram considerados tempos de falhas e com potência igual a 100% de tempos censurados.

Como sugerido por alguns pesquisadores, será ignorada a natureza intervalar dos tempos observados tendo em vista que o evento de interesse – amostras de insulina apresentarem a potência inferior a 100% – tenha ocorrido no ponto médio do intervalo. Entretanto, algumas análises, utilizando os tempos como intervalos censurados, serão empregadas para fins de comparação.

3.3.1 Análise Descritiva das Observações

Algumas estatísticas descritivas serão apresentadas, inicialmente, para uma análise exploratória das observações, cuja variável resposta de interesse seja o tempo da perda de potência das insulinas de DNA recombinante (subseção 3.2.1), em que o ponto médio do intervalo será considerado como sendo o valor do tempo exato de falha.

Para este estudo, a variável tempo foi observada, periodicamente, por 736 dias. E, durante esse período, os frascos de insulina apresentaram a potência variando de 100 a 55,2%.

Como a presença de censura invalida as técnicas convencionais de análise descritiva, tais como média, desvio padrão, histograma, box-plot, entre outras, a principal componente da análise descritiva, envolvendo dados de tempo, é a estimação da função de confiabilidade por meio dos métodos não paramétricos.

Então, inicialmente, será aplicado o método não paramétrico de Kaplan-Meier a fim de estudar o comportamento dos tempos de falha, para cada temperatura, com auxílio das curvas de confiabilidade estimadas considerando-se o ponto médio do intervalo. Para fins de comparação, será utilizado o método não paramétrico de Turnbull com a finalidade de estimar as curvas de confiabilidade, para cada temperatura, considerando-se os intervalos censurados.

3.3.1.1. Estimadores não paramétricos de Kaplan-Meier e Turnbull

Por meio do método não paramétrico de Kaplan-Meier, as curvas da função de confiabilidade estimadas para as diferentes temperaturas, considerando-se o ponto médio do intervalo, estão apresentadas na Figura 8.

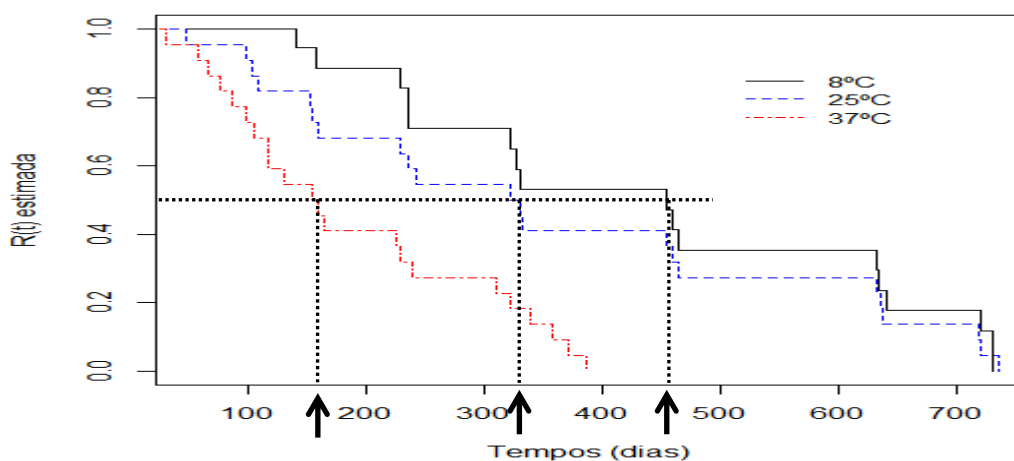


Figura 8: Curvas de confiabilidade estimadas pelo método de Kaplan-Meier para os tempos em diferentes temperaturas, considerando-se o ponto médio do intervalo.

Percebe-se uma rápida queda na curva de confiabilidade da insulina, quando submetida à temperatura de 37°C, confirmando o que foi proposto por ADA (2004a), ao sugerir a não exposição da insulina a temperaturas superiores a 30°C. Ou seja, temperaturas superiores a esse valor resultarão em menores tempos de eficácia da insulina (Figura 8). As setas estão indicando as estimativas da mediana dos tempos para cada temperatura, que tendem a diminuir à medida que sucede o aumento dessa variável. As curvas na temperatura de 8 e 25°C parecem apresentar um comportamento semelhante, mas, para confirmar essa observação, faz-se necessário testar a hipótese de igualdade entre as curvas de confiabilidade.

Com o objetivo de comparar a igualdade entre as curvas de confiabilidade estimadas para as diferentes temperaturas, foi aplicado o teste de logrank. Esse teste compara o número observado de falhas em cada grupo com o número esperado de falhas sob a hipótese nula de que as curvas de confiabilidade são iguais.

A estatística do teste de logrank – para comparar as curvas de confiabilidade, duas a duas – o qual sob a hipótese nula tem a distribuição qui-quadrado com 1 grau de liberdade, é dada por:

$$T = \frac{[\sum_{j=1}^k (d_{2j} - w_{2j})]^2}{\sum_{j=1}^k (V_j)_2}$$

sendo j a amostra; d_{2j} o número de falhas; w_{2j} a média do número de falhas; V_j a variância do número de falhas.

Os resultados do teste de logrank, utilizado para comparar as curvas de confiabilidade estimadas por Kaplan-Meier nas diferentes temperaturas (Figura 8), considerando-se o ponto médio do intervalo, estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2: Resultados do teste logrank utilizado para as comparações das curvas de confiabilidade estimadas por Kaplan-Meier, duas a duas, considerando-se o ponto médio do intervalo.

Grupos Comparados	Estatística do teste	Valor p
8 x 25°C	0,5	0,495
25 x 37°C	9,6	0,00198
8 x 37°C	16,8	<0,0001

Pela Tabela 2, observa-se que a diferença entre as curvas de confiabilidade estimadas para as temperaturas de 8 e 25°C não foi significativa ($valorp > 0,05$). Esses resultados confirmam as sugestões de Grossi et al. (2009), quando recomendam manter as insulinas refrigeradas nas temperaturas de 2 a 8°C e/ou nas temperaturas ambientes entre 15 a 30°C.

Para fins de comparação, foi aplicado o método de Turnbull, com o propósito de verificar se, nas situações de equivalência, existem diferenças significativas entre as estimativas obtidas, considerando-se o ponto médio e o próprio intervalo de tempo.

O método de Turnbull é o estimador não paramétrico limite-produto modificado, baseado num algoritmo iterativo, para tratar dados como intervalos de

tempo. As curvas estimadas por esse método e pelo método de Kaplan-Meier estão apresentadas na Figura 9.

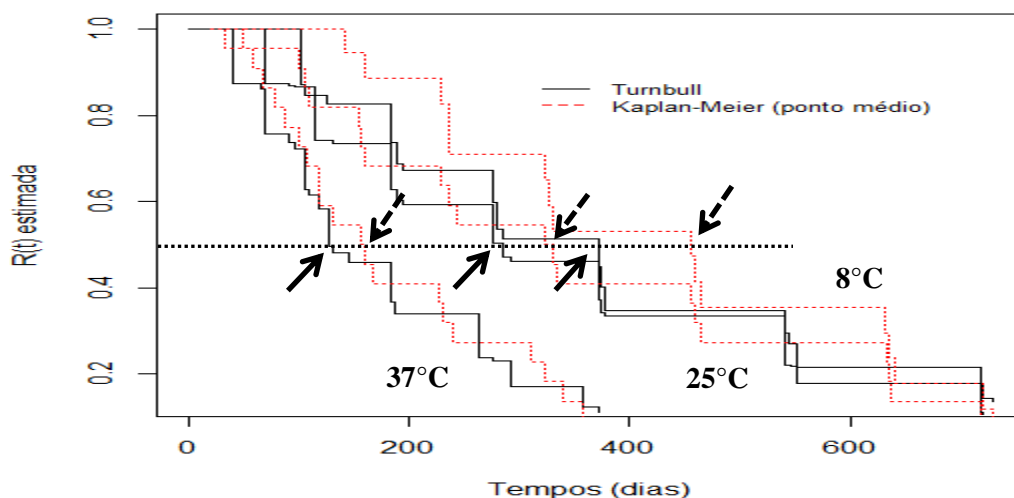


Figura 9: Curvas de confiabilidade estimadas pelo método de Kaplan-Meier para os tempos exatos de falhas, considerando-se o ponto médio do intervalo, e pelo método de Turnbull para tratar dados com intervalos censurados.

Percebe-se que as curvas estimadas usando ambos os métodos são similares em alguns tempos, mas bem diferentes em outros, principalmente para os tempos de falha obtidos na temperatura de 8°C (Figura 9). Observa-se que, em geral, as estimativas do método de Turnbull, para dados com intervalos de tempo, apresentaram valores menores do que as estimativas obtidas pelo método de Kaplan-Meier, o qual utilizou o ponto médio do intervalo. As setas contínuas indicam as estimativas do tempo mediano pelo método de Turnbull; as setas pontilhadas, pelo método de Kaplan-Meier. As posições das setas, na Figura 9, confirmam que as estimativas dos tempos medianos para os dados em intervalos de tempo, realmente, foram menores do que para os tempos exatos.

Então, foram estimados os limites de confiança para as estimativas de vida usando o ponto médio do intervalo, na intenção de verificar se, mesmo apresentando diferenças, as curvas estimadas estão nos limites de confiança uma da outras (Figura 10).

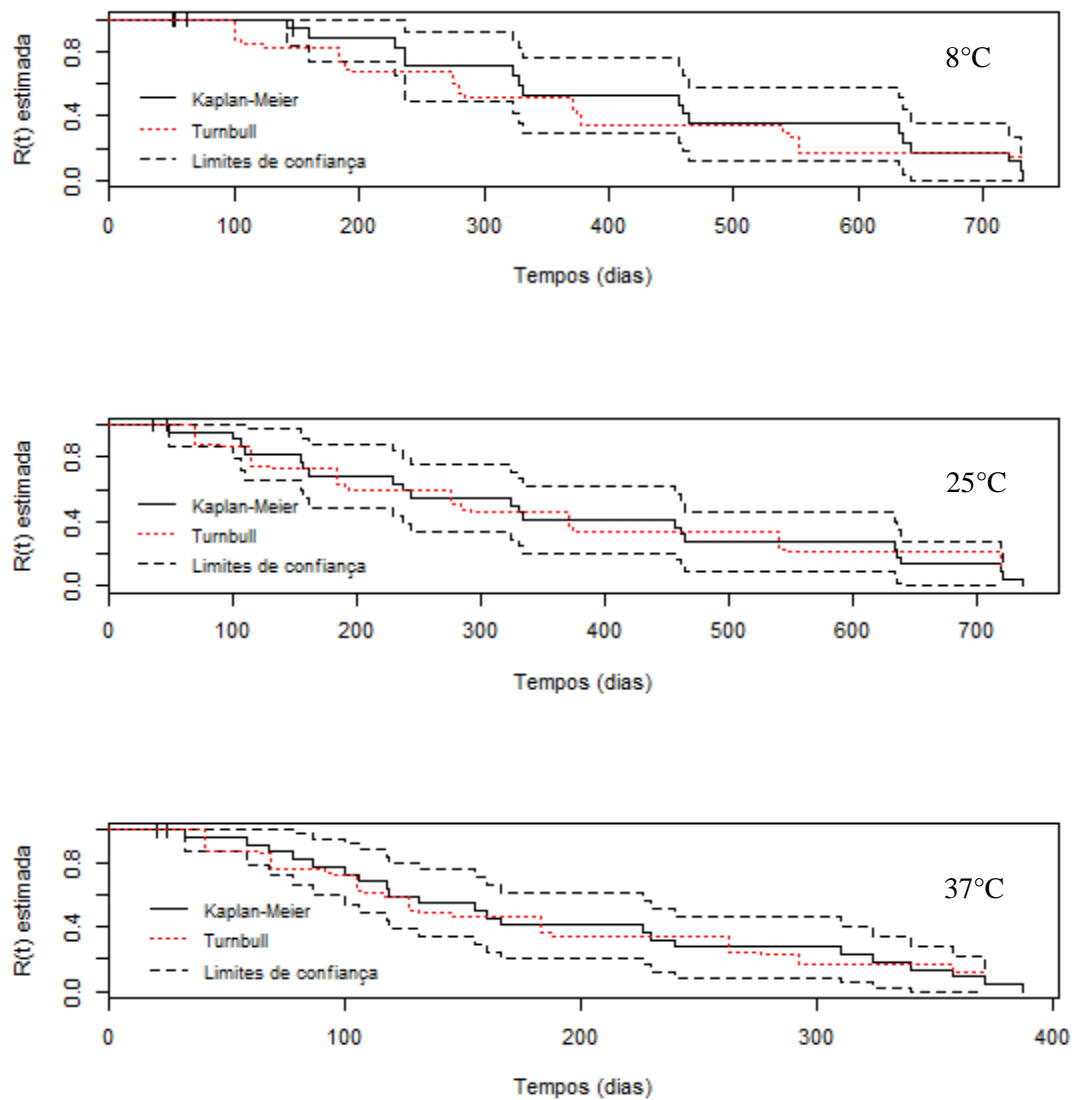


Figura 10: Curvas de confiabilidade estimadas, considerando-se o intervalo e o ponto médio do intervalo com seus limites de confiança para cada temperatura.

Pela Figura 10, percebe-se que, mesmo existindo diferenças entre as curvas, as estimativas, considerando-se os intervalos, encontram-se dentro dos limites de confiança das estimativas considerando-se o ponto médio do intervalo. Porém, no tempo inicial, essas estimativas, principalmente na temperatura de 8°C, apresentaram-se mais próximas do limite inferior de confiança.

Pensando nisso, surgiu a ideia de aplicar os métodos de Kaplan-Meier e Turnbull no tempo inicial do intervalo observado (limite inferior), para estudar o

comportamento dos tempos de falha nessa situação. As curvas estão representadas na Figura 11.

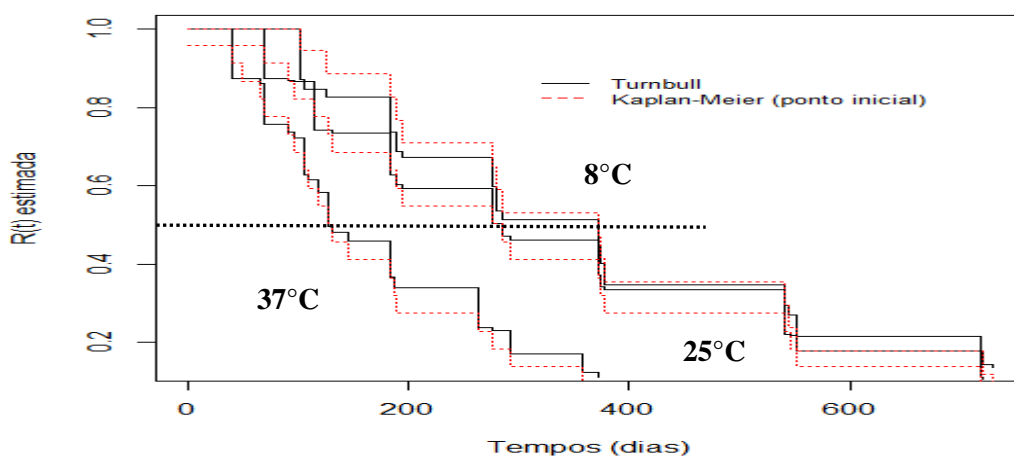


Figura 11: Curvas de confiabilidade estimadas por Turnbull, considerando-se os intervalos, e por Kaplan-Meier, considerando-se o tempo inicial do intervalo.

Pela Figura 11, percebe-se que as curvas estimadas usando ambos os métodos estão bem próximas ou são iguais para alguns tempos. Nota-se que esse resultado é confirmado para o tempo mediano, pois a reta tracejada na figura está indicando o mesmo valor entre as curvas para as diferentes temperaturas.

O teste de logrank, para comparar as curvas de confiabilidade estimadas considerando-se o ponto inicial do intervalo, mostrou, estatisticamente, o mesmo resultado ao considerar o ponto médio do intervalo.

Tabela 3: Resultados do teste logrank utilizados para as comparações das curvas de confiabilidade estimadas por Kaplan-Meier, duas a duas, considerando-se o ponto inicial do intervalo.

Grupos Comparados	Estatística do teste	Valor p
8 x 25°C	0,5	0,498
25 x 37°C	8,1	0,0044
8 x 37°C	13,7	0,000211

Pela Tabela 3, observa-se que a diferença entre as curvas de confiabilidade estimadas para as temperaturas de 8 e 25°C não foi significativas ($\text{valor } p > 0,05$).

Estatisticamente, os resultados alcançados pela análise descritiva apresentaram observações diferentes dos resultados demonstrados por Odell et al. (1992), Ducrocq (1999), Colosimo e Giolo (2006) e Strapasson (2007). Segundo eles, as diferenças nos tempos serão mais significativas, ao considerar o ponto inicial do intervalo, ao invés do ponto médio do intervalo, quando comparados com os intervalos censurados. De acordo com Colosimo e Giolo (2006), essas diferenças tendem a aumentar se forem tomados os tempos exatos de falha no início ou no final do intervalo.

Dessa forma, acolhendo as sugestões de autores como Rücker e Messerer (1998), Dorey et al. (1993), que recomendaram utilizar estimativas bem similares para minimizar inferência inválida, será modificada a proposta inicial desta pesquisa, que era considerar apenas o ponto médio do intervalo como sendo os valores dos tempos exatos de falha, pois as curvas estimadas, considerando-se o ponto inicial do intervalo, comportaram-se de forma mais similares às curvas estimadas considerando-se o intervalo.

Portanto, a seguir serão apresentados os ajustes dos dados de insulina por meio dos modelos de regressão acelerados, considerando-se como tempos de falha não só o ponto médio e inicial do intervalo, bem como o intervalo censurado, para fins de comparação.

3.3.2 Ajuste dos Modelos de Regressão Acelerados, Considerando-se como Tempos Exatos de Falha o Ponto Médio e Inicial do Intervalo

Para modelar o tempo da perda de potência da insulina em função da variável temperatura, serão aplicados os modelos de regressão acelerados estresse-resposta. No intuito de tratar os dados em estudo, foi ignorada a natureza intervalar das observações, considerando-se o ponto médio e inicial do intervalo como tempos exatos de falha.

O passo mais importante dessa modelagem é encontrar uma distribuição de probabilidade adequada, que irá compor a parte probabilística do modelo, uma vez que a parte determinística é atestada pelo modelo de Arrhenius, pois a variável de estresse temperatura é predominante no experimento.

3.3.2.1 Ajuste dos modelos de regressão, considerando-se como tempos exatos de falha o ponto médio do intervalo

Como sugerido por Colosimo e Giolo (2006), foi inicialmente ignorada a variável de aceleração temperatura para facilitar o processo de escolha do modelo de regressão que melhor se ajustasse aos dados, considerando-se o ponto médio do intervalo. Então, foram aplicados os métodos gráficos e o teste da razão de verossimilhança para modelos encaixados, no intuito de verificar se os modelos de interesse exponencial, Weibull e log-normal são adequados.

O primeiro método gráfico a ser aplicado consiste na comparação da função de confiabilidade estimada pelo método de Kaplan-Meier com as funções de confiabilidade estimadas pelos modelos propostos (Figura 12). Os pontos próximos de uma reta são indicativos de que os modelos de interesse são apropriados para o ajuste dos dados.

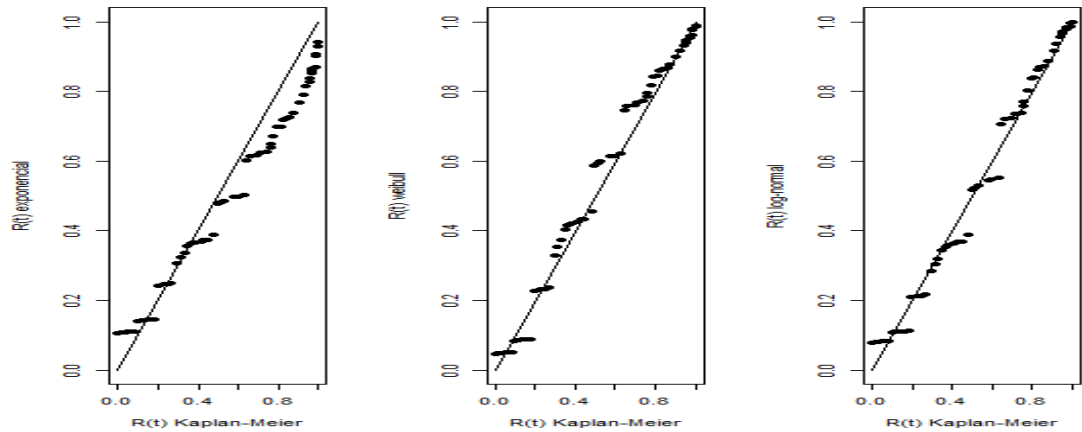


Figura 12: Confiabilidade estimada por Kaplan-Meier versus a confiabilidade estimada pelos modelos exponencial, Weibull, log-normal, considerando-se o ponto médio do intervalo.

Pela Figura 12, observa-se que o modelo exponencial parece não ser adequado para o ajuste dos dados, pois os pontos se apresentam um tanto afastados da reta.

Outra forma de expor a curva de confiabilidade estimada por Kaplan-Meier versus a confiabilidade estimada pelos modelos propostos é sobrepondo às duas curvas (Figura 13).

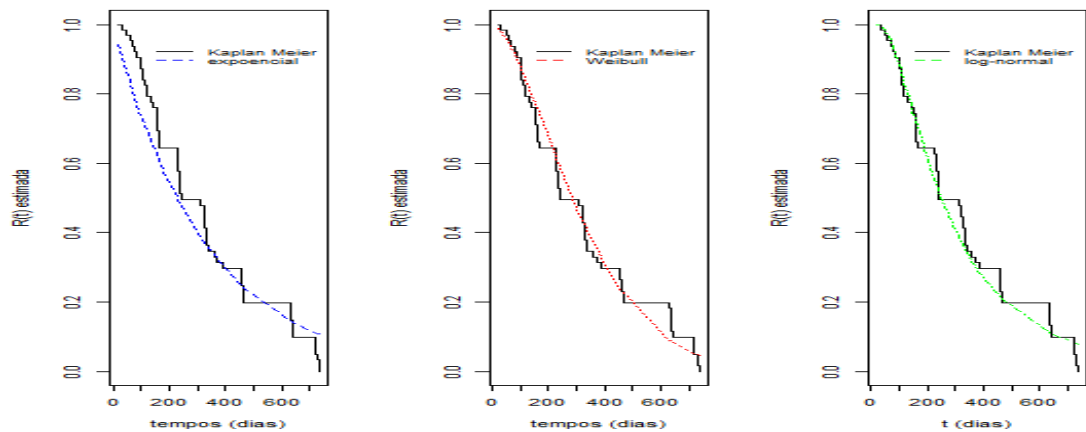


Figura 13: Curvas de confiabilidade estimadas por Kaplan-Meier versus as curvas de confiabilidade estimadas pelos modelos exponencial, Weibull, log-normal, considerando-se o ponto médio do intervalo.

Percebe-se que a curva estimada pelo modelo exponencial é a que se apresenta mais afastada da curva estimada por Kaplan-Meier.

Com a finalidade de confirmar as observações feitas pela Figura 12 e 13, será apresentado o segundo método gráfico, que consiste na linearização das funções de confiabilidade estimadas pelos modelos propostos (Figura 14). Os pontos próximos de uma reta são indicativos de que os modelos de interesse são adequados para o ajuste dos dados.

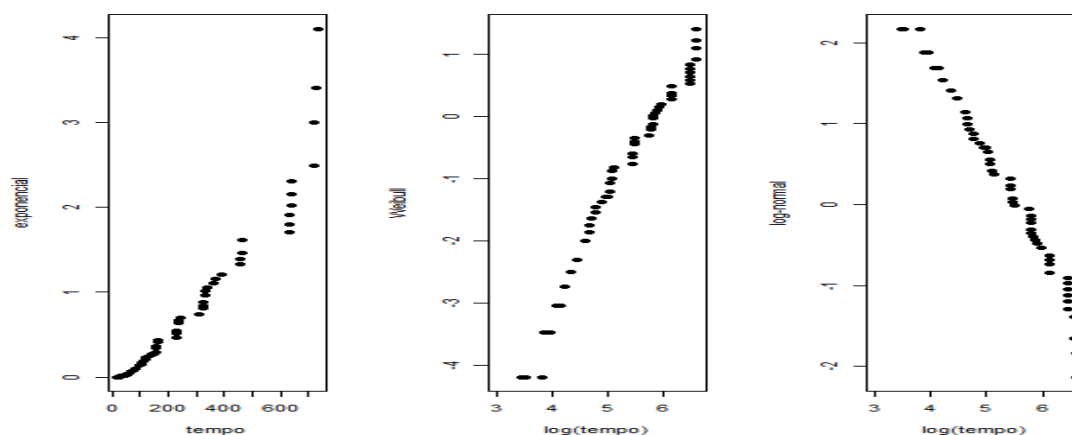


Figura 14: Linearização das funções de confiabilidade dos modelos exponencial, Weibull e log-normal, considerando-se o ponto médio do intervalo.

Nota-se a confirmação dos resultados obtidos pela Figura 12 e 13. Os pontos nos gráficos dos modelos Weibull e log-normal não mostram um afastamento marcante de uma reta, ao passo que se percebe um certo desvio para o modelo exponencial (Figura 14).

Pelos métodos gráficos, pode-se concluir que o modelo exponencial não é adequado para o ajuste dos dados de insulina. Mas, para uma análise menos subjetiva de interpretação, será apresentado o teste da razão de verossimilhança para modelos encaixados. Esse teste tem como hipótese nula que o modelo de interesse é adequado e utiliza a distribuição gama generalizada para verificação, pois essa apresenta os modelos exponencial, Weibull e log-normal como casos particulares.

Tabela 4: Resultados do teste da razão de verossimilhança para modelos encaixados, considerando-se o ponto médio do intervalo.

Modelo	$\log(L(\theta))$	TRV	Valor p
Gama Genaralizado	-399,89	-	-
Exponencial	-411,83	23,88	<0,0001
Weibull	-400,61	1,44	0,23
Log-normal	-400,55	1,32	0,25

Pela Tabela 4, conclui-se que apenas os modelos Weibull e log-normal são adequados para análise dos dados (*valor p* > 0,05).

Para verificar a suposição dos modelos considerados adequados de que o parâmetro de forma δ (na Weibull) e o desvio padrão σ (na log-normal) são constantes, será apresentada a linearização da função de confiabilidade estimada por esses modelos adequados, para cada nível de estresse (Figura 15). O paralelismo aproximado dos pontos indica a não violação da suposição.

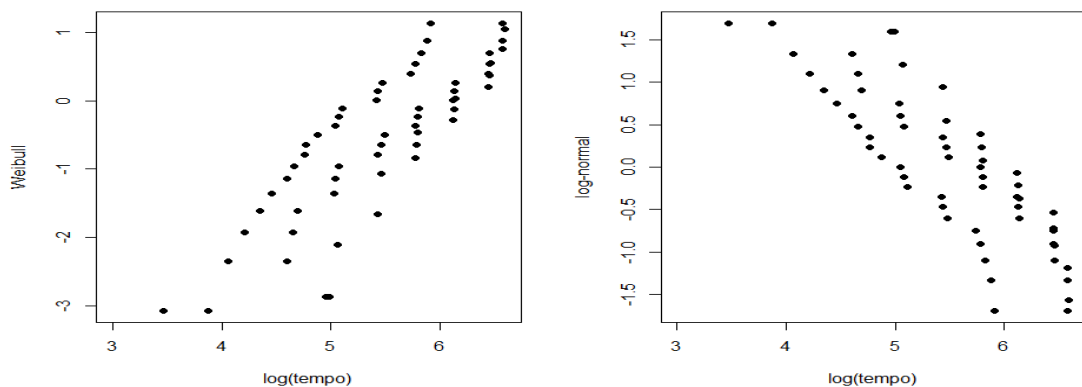


Figura 15: Linearização da função de confiabilidade estimada pelo modelo Weibull e log-normal para cada nível de temperatura.

Pela Figura 15, percebe-se que os pontos nos gráficos para cada nível de temperatura estão próximos de uma reta, indicando a adequação dos modelos. Além disso, não há indícios de que a suposição de igualdade dos parâmetros tenha sido violada.

Como os modelos Weibull e log-normal mostraram melhores resultados, esses irão compor a parte probabilística dos modelos de regressão estresse-resposta. Então, para estudar a influência da temperatura nos tempos de falha, serão considerados para o ajuste dos dados, os modelos de regressão acelerados Arrhenius-Weibull e Arrhenius-log-normal. As estimativas dos parâmetros desses modelos estão apresentadas na Tabela 5.

Tabela 5: Estimativas dos parâmetros dos modelos de regressão Arrheniu-Weibull e Arrhenius-log-normal, considerando-se o ponto médio do intervalo.

Regressão Arrhenius-Weibull	Regressão Arrhenius-log-normal
$\hat{\beta}_0 = 7,14$	$\hat{\beta}_0 = 7,17$
$\hat{\beta}_1 = -0,42$	$\hat{\beta}_1 = -0,54$
$\hat{\delta} = 1,68$	$\hat{\sigma} = 0,69$

Para verificar a significância da variável de estresse temperatura nos dados em estudo, basta testar as hipóteses: $H_0: \beta_1 = 0$ versus $H_1: \beta_1 \neq 0$. Por exemplo, ao considerar o modelo Arrhenius-Weibull, pelo teste da razão de verossimilhanças que apresentou $TRV = 10,22$ ($pvalor = 0,00139 < 0,05$), pode-se concluir que, estatisticamente, a temperatura interfere significativamente nos tempos de perda da potência da insulina.

Para os dois modelos ajustados o valor da estimativa do parâmetro $\hat{\beta}_1$ é negativo (Tabela 5). Esse fato é indicativo de que quanto maior o valor da variável temperatura menor a probabilidade da potência da insulina permanecer eficiente. Essa observação poderá ser confirmada pela da Figura 16.

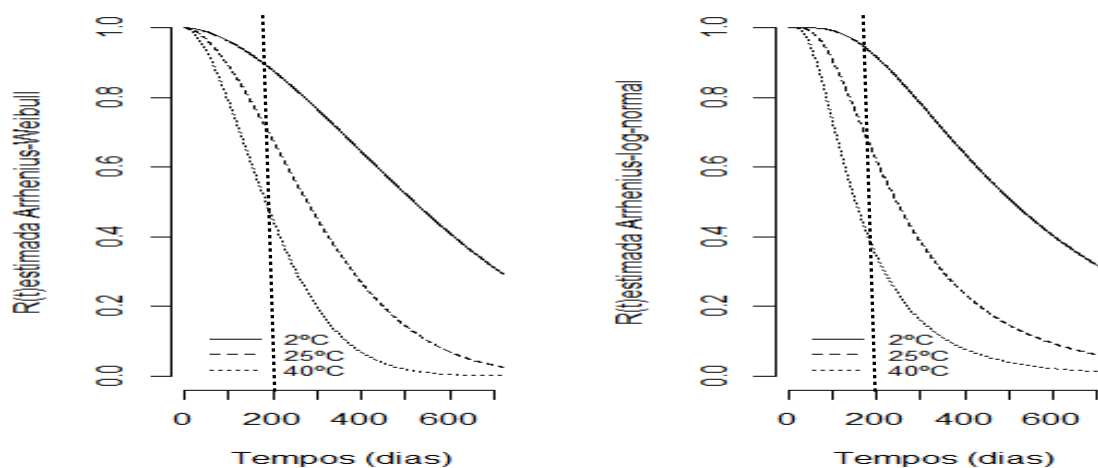


Figura 16: Curvas de confiabilidade estimadas pelos modelos de regressão Arrhenius-Weibull e Arrhenius-log-normal para dados de insulina NPH humana para diferentes temperaturas, considerando-se o ponto médio do intervalo.

Pela Figura 16, ao analisar as curvas de confiabilidade estimadas pelo modelo Arrhenius-Weibull, percebe-se que cerca de 55% das insulinas, que forem submetidas às temperaturas de 40°C, estarão eficientes para consumo (potência igual a 100%) no prazo de 200 dias (6 meses e 20 dias) – linha vertical, ao passo que, no mesmo tempo,

a porcentagem de insulinas eficientes será em torno de 95% quando conservadas em temperaturas de 2°C.

Pelo modelo Arrhenius-log-normal, percebe-se que nas mesmas condições, os valores foram aproximados. Por exemplo, na temperatura de 40°C, ainda estarão aptas para consumo cerca de 42% das insulinas.

Para o modelo de regressão Arrhenius-Weibull, serão apresentadas as estimativas obtidas através do ajuste aos dados (Tabela 5).

$$\hat{\alpha}_i = \exp(7,14 - 0,42x_i) ; \hat{\delta} = 1,68$$

$$\hat{E} = \hat{\beta}_1 K = -3,36 * 10^{-4} eV; \hat{A} = \exp(\hat{\beta}_0) = 1267,33$$

Para o modelo de regressão Arrhenius-log-normal, serão apresentadas as estimativas obtidas através do ajuste aos dados (Tabela 5).

$$\hat{\mu}_i(x) = (7,17 - 0,54x_i); \hat{\sigma} = 0,69$$

$$\hat{E} = \hat{\beta}_1 K = -6,18 * 10^{-4} eV; \hat{A} = \exp(\hat{\beta}_0) = 1299,84$$

Após esse ajuste dos dados, faz-se necessária uma análise de resíduos para verificar a adequação desses modelos de regressão estresse-resposta. Existem vários tipos de resíduos, mas para a análise em questão, será utilizado o de Cox-Snell, definido por:

$$\hat{e}_i = \hat{\Lambda}(t_i|x_i), i = 1, \dots, n$$

sendo $\hat{\Lambda}(\cdot)$ a função taxa acumulada obtida do modelo ajustado

Esses resíduos devem seguir a distribuição exponencial-padrão se os modelos forem adequados. Portanto, os pontos no gráfico das estimativas das curvas de confiabilidade desses resíduos, obtidas por Kaplan-Meier e pelo modelo exponencial-padrão, devem estar próximas de uma reta.

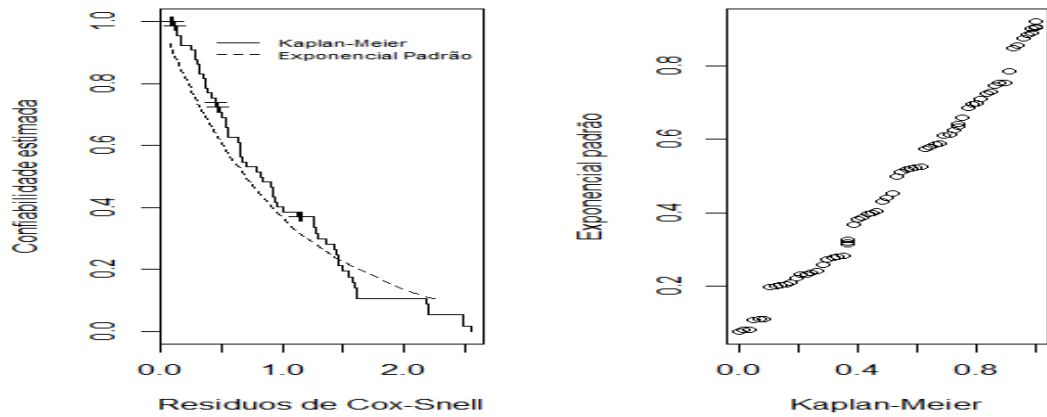


Figura 17: Resíduos de Cox-Snell para o modelo de regressão Arrhenius-Weibull, considerando-se o ponto médio do intervalo.

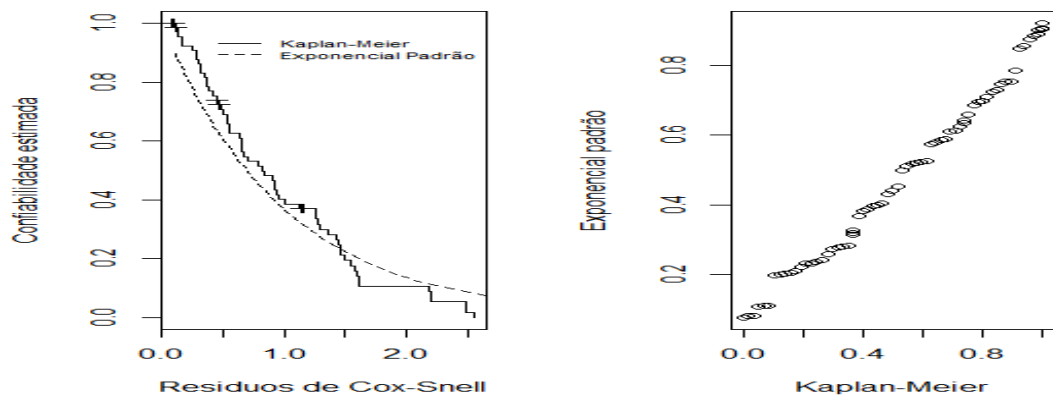


Figura 18: Resíduos de Cox-Snell para o modelo de regressão Arrhenius-log-normal, considerando-se o ponto médio do intervalo.

Pelas figuras 17 e 18, pode-se concluir que esses modelos de regressão – Arrhenius-Weibull e Arrhenius-log-normal – ajustam-se de forma satisfatória aos tempos de falha em estudos.

Assim, os resultados obtidos nesses momentos de estresse serão extrapolados para as condições normais de uso. Para facilitar o cálculo da previsão do prazo de garantia, do percentual de falha em determinado tempo, dos percentis de probabilidade, do tempo médio de vida, entre outros, serão considerados os tempos de confiabilidade estimados para alguns valores de percentis (Tabela 6).

Tabela 6: Tempos de confiabilidade estimados pelos modelos Arrhenius-Weibull e Arrhenius-log-normal em diferentes temperaturas para alguns percentis, considerando-se o ponto médio do intervalo.

Arrhenius-Weibull			Arrhenius-log-normal		
percentil (%)	temperatura	tempo (dias)	percentil (%)	temperatura	tempo (dias)
10	6	158	10	6	190
10	15	121	10	15	140
10	23	98	10	23	108
10	35	72	10	35	76
10	45	57	10	45	57
50	6	467	50	6	452
50	15	360	50	15	333
50	23	289	50	23	258
50	35	213	50	35	180
50	45	168	50	45	136
63	6	574	63	6	565
63	15	443	63	15	417
63	23	356	63	23	323
63	35	262	63	35	226
63	45	207	63	45	171
90	6	932	90	6	1076
90	15	718	90	15	793
90	23	577	90	23	614
90	35	425	90	35	429
90	45	335	90	45	325

Pela Tabela 6, percebe-se que, independentemente dos percentis e dos modelos, o tempo em que as insulinas permanecem com a potência igual a 100% tende a diminuir à medida que a temperatura aumenta. Por exemplo, no modelo Arrhenius-Weibull, considerando-se a mediana (percentil 50), nota-se que o tempo de confiabilidade, para que 50% das insulinas estejam eficientes para consumo (potência inferior a 100%), decrescerá de 1,3 anos (467 dias) para 7 meses (213 dias) quando submetidas em temperaturas de 6 para 35°C.

Para entender melhor como é feito o cálculo da extrapolação dos resultados para as condições normais de uso (previsão), será considerada a temperatura ambiente de 23°C e os percentis apresentados na Tabela 6. Então, serão calculadas as previsões para os dados de insulina utilizando os dois modelos de regressão estresse-resposta que foram ajustados.

Modelo Arrhenius-Weibull, considerando-se o ponto médio do intervalo

✓ Tempo Médio de Vida (MTTF)

$$\hat{\alpha} = \hat{t}_{0,63} = 356 \text{ e } \hat{\delta} = 1,68$$

$$\begin{aligned} \widehat{MTTF} &= \hat{\alpha} \Gamma(1 + 1/\hat{\delta}) \\ &= 356 \Gamma(1,59)^* \\ &= 356 * 0,8925 \\ &= 317,73 \text{ dias} \end{aligned}$$

O tempo médio para que as insulinas permaneçam eficientes para consumo, considerando-se a temperatura de 23°C, é de 318 dias ou 10 meses.

✓ Percentual de falhas quando o prazo de validade é de um ano

$$\hat{\alpha} = \hat{t}_{0,63} = 356 \text{ e } \hat{\delta} = 1,68$$

1 ano = 365 dias

$$\text{Percentual de falha (p)} = 1 - R(365)$$

Usando-se o modelo de confiabilidade Weibull, temos:

$$p = 1 - \exp \left[- \left(\frac{365}{356} \right)^{1,68} \right] = 0,6475\%$$

No prazo de um ano, 65% das insulinas submetidas a temperaturas de 23°C apresentarão potência inferior a 100%, ou seja, sua eficiência estará comprometida.

✓ Prazo de garantia caso se deseje um percentual de falha de no máximo 5%

percentil (%)	temperatura	tempo (dias)
5	23	64,4567

$$\hat{t}_{0,05} = 64 \text{ dias}$$

Os fabricantes de insulina devem estipular, segundo o modelo Arrhenius-Weibull, um prazo de garantia de 64 dias para que apenas 5% das insulinas produzidas apresentem sua eficiência comprometida, quando mantidas à temperatura de 23°C.

Modelo Arrhenius-log-normal, considerando-se o ponto médio do intervalo

✓ Tempo Médio de Vida (MTTF)

$$\hat{t}_{0,63} = 323 \text{ e } \hat{\sigma} = 0,69$$

$$\hat{\mu} = \ln(\hat{\alpha}) = \ln(\hat{t}_{0,63}) = 5,78$$

$$\begin{aligned} \widehat{MTTF} &= \exp(\hat{\mu} + \hat{\sigma}^2/2) \\ &= \exp(5,78 + 0,24) \\ &= 411,58 \end{aligned}$$

O tempo médio para que as insulinas permaneçam eficientes para consumo, considerando-se a temperatura de 23°C é de 412 dias ou 13 meses.

✓ Percentual de falhas quando o prazo de validade é de um ano

$$\hat{t}_{0,63} = 323 \text{ e } \hat{\sigma} = 0,69$$

$$\hat{\mu} = \ln(\hat{\alpha}) = \ln(\hat{t}_{0,63}) = 5,78$$

$$\text{Percentual de falha (p)} = 1 - R(365)$$

Usando-se o modelo de confiabilidade log-normal, temos:

$$p = 1 - \Phi \left[\frac{-(\ln(365) - 5,78)}{0,69} \right] = 0,5717$$

No prazo de um ano, 57% das insulinas submetidas a temperaturas de 23°C apresentarão potência inferior a 100%, ou seja, sua eficiência estará comprometida.

✓ Prazo de garantia caso se deseje um percentual de falha de no máximo 5%

percentil (%)	temperatura	tempo (dias)
5	23	84,6189

$$\hat{t}_{0,05} = 85 \text{ dias}$$

Os fabricantes de insulina devem estipular, segundo o modelo Arrhenius-log-normal, um prazo de garantia de 85 dias para que apenas 5% das insulinas produzidas apresentem sua eficiência comprometida, quando mantidas à temperatura de 23°C.

As previsões obtidas, por meio dos ajustes dos modelos de regressão Arrhenius-Weibull e Arrhenius-log-normal, serão apresentadas na Tabela 7 para fins de comparação.

Tabela 7: Resultados da extrapolação dos dados em condições de estresse para a temperatura ambiente de 23°C pelos modelos de Arrhenius-Weibull e Arrhenius-log-normal, considerando-se o ponto médio do intervalo.

	Arrhenius-Weibull	Modelo Arrhenius-log-normal
Tempo médio de vida (dias)	318	412
Percentual de falhas em um ano (%)	65	57
Prazo de garantia-5% de falha (dias)	64	85
Percentil 10 (dias)	98	108
Percentil 50 - mediana (dias)	289	258
Percentil 90 (dias)	577	614

Pela Tabela 7, percebe-se que os resultados obtidos pelo modelo Arrhenius-Weibull apresentou um cenário mais conservador (mais seguro) em relação ao modelo Arrhenius-log-normal.

Como os dois modelos foram considerados estatisticamente adequados ao ajuste dos dados de insulina e o comportamento nos tempos de falha é parecido, embora o modelo Weibull apresente um cenário mais seguro, cabe aos fabricantes decidirem qual modelo usar para o cálculo das previsões de seus produtos.

3.3.2.2 Ajuste dos modelos de regressão, considerando-se como tempos exatos de falha o ponto inicial do intervalo

Como sugerido por Colosimo e Giolo (2006), foi inicialmente ignorada a variável de aceleração temperatura para facilitar o processo de escolha do modelo de regressão que melhor se ajuste aos dados, considerando-se o ponto inicial do intervalo. Então, foram aplicados os métodos gráficos e o teste da razão de verossimilhança para modelos encaixados, no intuito de verificar se os modelos de interesse, exponencial, Weibull e log-normal, são adequados.

O primeiro método gráfico a ser aplicado consiste na comparação da função de confiabilidade estimada pelo método de Kaplan-Meier com as funções de confiabilidade estimadas pelos modelos propostos (Figura 19). Os pontos próximos de uma reta são indicativos de que o modelo de interesse é apropriado para o ajuste dos dados.

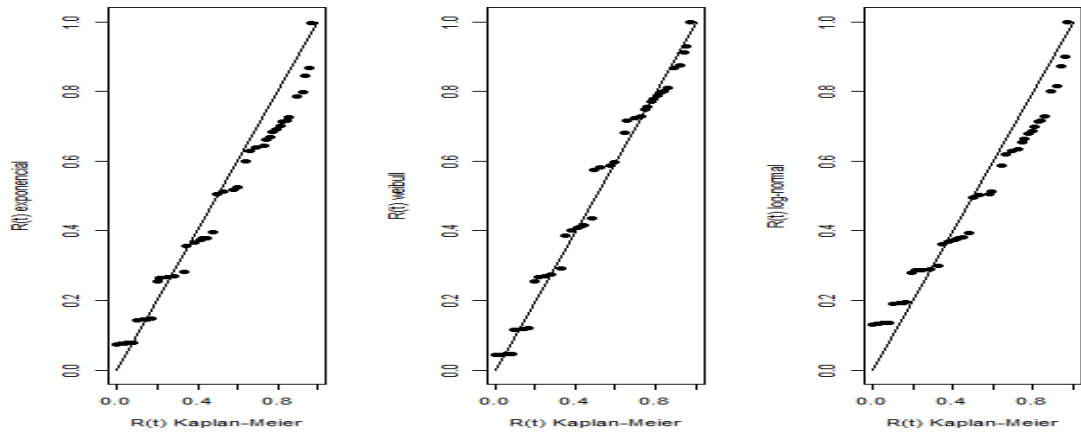


Figura 19: Confiabilidade estimada por Kaplan-Meier versus a confiabilidade estimada pelos modelos exponencial, Weibull, log-normal, considerando-se o ponto inicial do intervalo.

Observa-se que apenas o modelo Weibull parece ser adequado para o ajuste dos dados, pois os pontos se apresentam próximos da reta (Figura 19).

Outra forma de expor a curva de confiabilidade estimada por Kaplan-Meier versus a confiabilidade estimada pelos modelos propostos é sobrepondo as duas curvas (Figura 20).

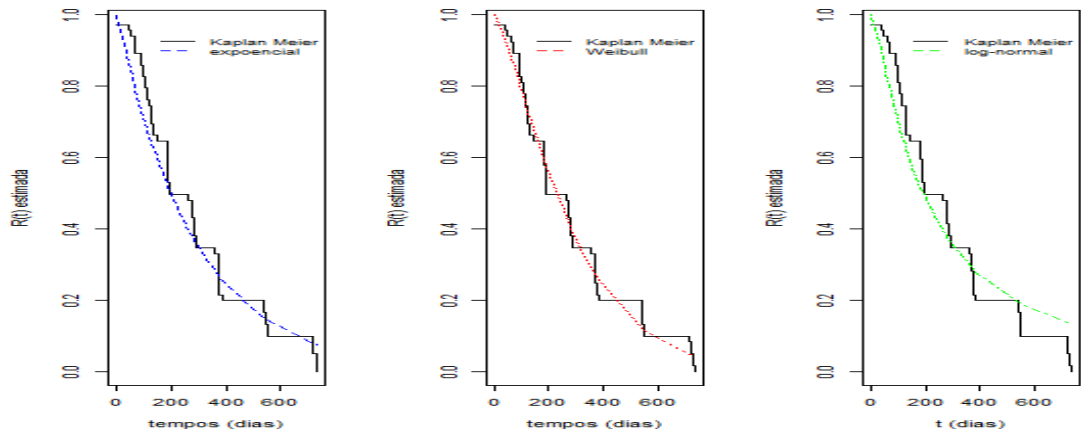


Figura 20: Confiabilidade estimada por Kaplan-Meier versus a confiabilidade estimada pelos modelos exponencial, Weibull, log-normal, considerando-se o ponto inicial do intervalo.

Pela Figura 20, percebe-se que as curvas estimadas pelos modelos exponencial e log-normal foram as que se apresentaram mais afastadas das curvas estimadas por Kaplan-Meier.

Com a finalidade de confirmar as observações feitas pela figura 19 e 20, será apresentado o segundo método gráfico, que consiste na linearização das funções de

confiabilidade estimadas pelos modelos propostos. Os pontos próximos de uma reta indicam que os modelos de interesse são adequados para o ajuste dos dados.

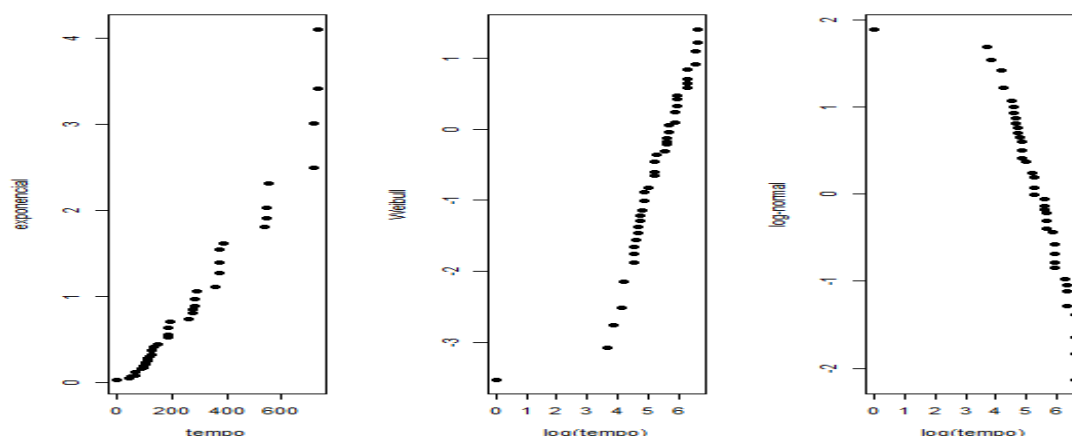


Figura 21: Linearização das funções de confiabilidade dos modelos exponencial, Weibull e log-normal, considerando-se o ponto inicial do intervalo.

Nota-se que os pontos no gráfico do modelo Weibull parecem estar próximos de uma reta, mas para os outros modelos percebe-se um certo desvio (Figura 21).

Pelos métodos gráficos, pode-se concluir que apenas o modelo Weibull parece ser adequado para o ajuste dos dados, considerando-se o ponto inicial do intervalo. Mas, para uma análise menos subjetiva de interpretação, será apresentado o teste da razão de verossimilhança para modelos encaixados. Esse teste tem como hipótese nula que o modelo de interesse é adequado e utiliza a distribuição gama generalizada para comparação, pois essa apresenta os modelos exponencial, Weibull e log-normal como casos particulares.

Tabela 8: Resultados do teste da razão de verossimilhança para modelos encaixados, considerando-se o ponto inicial do intervalo.

Modelo	$\log(L(\theta))$	TRV	Valor p
Gama Genaralizado	-398,19	-	-
Exponencial	-402,96	9,54	0,002
Weibull	-398,79	1,20	0,274
Log-normal	-414,55	32,72	<0,0001

Pela Tabela 8, conclui-se que apenas o modelo Weibull é adequado para análise dos dados, considerando-se o ponto inicial do intervalo (*valor p* > 0,05).

Como o modelo Weibull resultou no modelo mais adequado para o ajuste dos dados, o próximo passo é verificar a suposição de que o parâmetro de forma δ é constante. Será apresentada a linearização da função de confiabilidade estimada para cada nível de estresse. O paralelismo aproximado dos pontos indica a não violação dessa suposição.

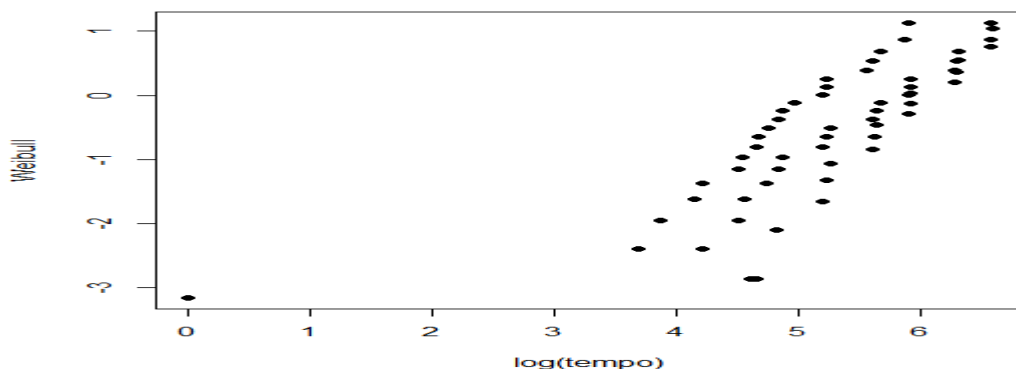


Figura 22: Linearização da função de confiabilidade estimada pelo modelo Weibull para cada nível de estresse, considerando-se o ponto inicial do intervalo.

Os pontos nos gráficos para cada nível de temperatura estão próximos de uma reta, indicando a adequação do modelo. Ademais, não há indícios de que a suposição de igualdade do parâmetro tenha sido violada (Figura 22).

Como o modelo Weibull mostrou melhores resultados, ele irá compor a parte probabilística dos modelos de regressão estresse-resposta. Para estudar a influência da temperatura nos tempos de falha, será considerado para o ajuste dos dados o modelo de regressão acelerado Arrhenius-Weibull. As estimativas dos parâmetros desse modelo estão apresentadas na Tabela 9.

Tabela 9: Estimativas para os parâmetros do modelo Arrhenius-Weibull, considerando-se o ponto inicial do intervalo.

Regressão Arrhenius-Weibull
$\hat{\beta}_0 = 7,04$
$\hat{\beta}_1 = -0,44$
$\hat{\delta} = 1,37$

Para verificar a significância da variável de estresse temperatura nos dados em estudo, basta testar as hipóteses: $H_0: \beta_1 = 0$ versus $H_1: \beta_1 \neq 0$. Pelo teste da razão de verossimilhanças, que apresentou $TRV = 7,72$ ($pvalor = 0,00546 < 0,05$), pode-se concluir que, estatisticamente, a temperatura interfere significativamente nos tempos de perda da potência da insulina.

Percebe-se que o parâmetro $\hat{\beta}_1$ é negativo (Tabela 9). Esse fato é indicativo de que quanto maior o valor da variável temperatura menor a probabilidade da potência da insulina permanecer eficiente. Essa observação poderá ser confirmada pela Figura 23.

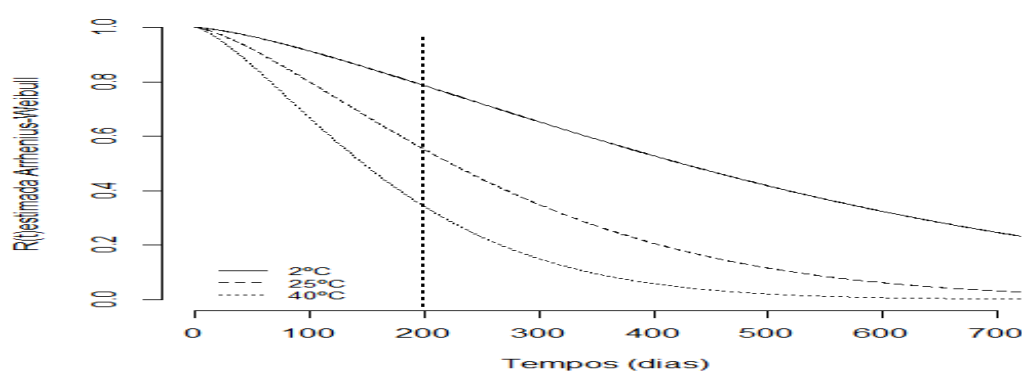


Figura 23: Curvas de confiabilidade estimadas pelos modelos de regressão Arrhenius-Weibull para dados de insulina NPH humana para diferentes temperaturas, considerando-se o ponto inicial do intervalo.

Ao analisar as curvas de confiabilidade estimadas pelo modelo Arrhenius-Weibull, cerca de 38% das insulinas, que forem submetidas às temperaturas de 40°C, estarão eficientes para consumo (potência igual a 100%) no prazo de 200 dias (6 meses e 20 dias) – linha vertical, ao passo que, ao mesmo tempo, a porcentagem de insulinas eficientes será em torno de 80% quando conservadas em temperaturas de 2°C (Figura 23).

As estimativas foram resultados do ajuste aos dados pelo modelo de regressão Arrhenius-Weibull, considerando-se o ponto inicial do intervalo (Tabela 9).

$$\hat{\alpha}_i = \exp(7,04 - 0,44x_i)$$

$$\hat{\delta} = 1,37$$

$$\hat{E} = \hat{\beta}_1 K = -3,81 * 10^{-5} eV; \hat{A} = \exp(\hat{\beta}_0) = 1141,39$$

Após o ajuste aos dados, faz-se necessária uma análise de resíduos para verificar a adequação do modelo de regressão Arrhenius-Weibull. Existem vários tipos de resíduos, mas para essa análise será utilizado o de Cox-Snell, definido por:

$$\hat{e}_i = \hat{\Lambda}(t_i|x_i), i = 1, \dots, n$$

sendo $\hat{\Lambda}(\cdot)$ a função taxa acumulada obtida do modelo ajustado

Esses resíduos devem seguir a distribuição exponencial-padrão se esse modelo for adequado. Desse modo, os pontos no gráfico das estimativas das curvas de confiabilidade dos resíduos, obtidas por Kaplan-Meier e pelo modelo exponencial-padrão, devem estar próximos de uma reta.

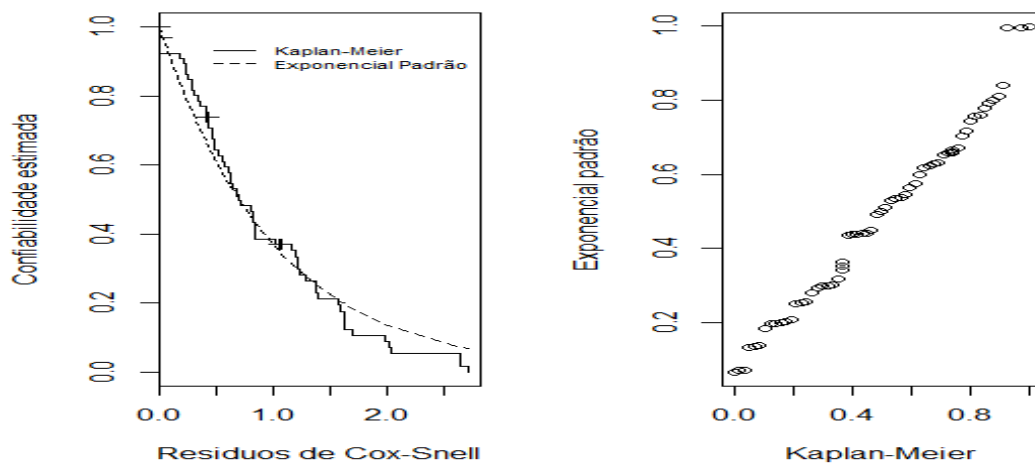


Figura 24: Resíduos de Cox-Snell para o modelo de regressão Arrhenius-Weibull, considerando-se o ponto inicial do intervalo.

Pela Figura 24, pode-se concluir que o modelo de regressão Arrhenius-Weibull ajusta-se, de forma satisfatória, aos tempos de falha dos dados de insulina NPH humana, considerando-se o ponto inicial do intervalo.

Portanto, os resultados obtidos nesses momentos de estresse serão extrapolados para as condições normais de uso. Para facilitar o cálculo da previsão do prazo de garantia, do percentual de falha em determinado tempo, dos percentis de probabilidade, do tempo médio de vida, entre outros, serão considerados os tempos de confiabilidade estimados para alguns valores de percentis (Tabela 10).

Tabela 10: Tempos da confiabilidade estimados pelo modelo Arrhenius-Weibull em diferentes temperaturas para alguns percentis, considerando-se o ponto inicial do intervalo.

Arrhenius-Weibull					
percentil (%)	temperatura	tempo (dias)	percentil (%)	temperatura	tempo (dias)
5	6	59	63	6	492
5	15	45	63	15	377
5	23	36	63	23	301
5	35	26	63	35	220
5	45	21	63	45	172
10	6	99	90	6	897
10	15	76	90	15	686
10	23	61	90	23	548
10	35	44	90	35	400
10	45	35	90	45	313
50	6	380			
50	15	291			
50	23	232			
50	35	170			
50	45	133			

Independentemente dos percentis, o tempo em que as insulinas permanecem com a potência igual a 100% tende a diminuir à medida que a temperatura aumenta (Tabela 10). Por exemplo, considerando-se a mediana (percentil 50), nota-se que o tempo de confiabilidade, para que 50% das insulinas estejam eficientes para consumo (potência inferior a 100%), decrescerá de 1 ano e 15 dias (380 dias) para 7 meses e 22 dias (232 dias) quando submetidas a temperaturas de 6 para 23°C.

Para entender como é feito o cálculo da extrapolação dos resultados para as condições normais de uso (previsão), será levada em consideração a temperatura ambiente de 23°C e os percentis apresentados na Tabela 10. Serão calculadas as previsões para os dados de insulina utilizando o modelo de regressão estresse-resposta que foi ajustado.

Modelo Arrhenius-Weibull, considerando-se o ponto inicial do intervalo

✓ Tempo Médio de Vida (MTTF)

$$\hat{\alpha} = \hat{t}_{0,63} = 301 \text{ e } \hat{\delta} = 1,37$$

$$\begin{aligned} \widehat{MTTF} &= \hat{\alpha} \Gamma(1 + 1/\hat{\delta}) \\ &= 301 \Gamma(1,73)^* \\ &= 301 * 0,9165 \\ &= 275,87 \text{ dias} \end{aligned}$$

O tempo médio para que a insulina permaneça eficiente para consumo, considerando-se a temperatura de 23°C, é de 276 dias ou 9 meses e 6 dias.

✓ Percentual de falhas quando o prazo de validade é de um ano

$$\hat{\alpha} = \hat{t}_{0,63} = 301 \text{ e } \hat{\delta} = 1,37$$

1 ano = 365 dias

$$\text{Percentual de falha (p)} = 1 - R(365)$$

Usando-se o modelo de confiabilidade Weibull, temos:

$$p = 1 - \exp \left[- \left(\frac{365}{301} \right)^{1,37} \right] = 0,7281\%$$

No prazo de um ano, 73% das insulinas submetidas a temperaturas de 23°C apresentarão potência inferior a 100%, ou seja, sua eficiência estará comprometida.

✓ Prazo de garantia caso se deseje um percentual de falha de no máximo 5%

percentil (%)	temperatura	tempo (dias)
5	23	36

$$\hat{t}_{0,05} = 36 \text{ dias}$$

Os fabricantes de insulina devem estipular, segundo o modelo Arrhenius-Weibull, um prazo de garantia de 36 dias para que apenas 5% das insulinas produzidas apresentem sua eficiência comprometida, quando mantidas à temperatura de 23°C.

*tabela da função gama em anexo

A previsão dos resultados será apresentada na Tabela 11 para uma melhor visualização.

Tabela 11: Resultados da extrapolação dos dados em condições de estresse para a temperatura ambiente de 23°C pelo modelo Arrhenius-Weibull, considerando-se o ponto inicial do intervalo.

	Arrhenius-Weibull
Tempo médio de vida (dias)	276
Percentual de falhas em um ano (%)	73
Prazo de garantia-5% de falha (dias)	36
Percentil 10 (dias)	61
Percentil 50 - mediana (dias)	232
Percentil 90 (dias)	548

Como esperado, pela Tabela 11, percebe-se que as previsões obtidas, considerando-se o ponto inicial do intervalo, foram diferentes das previsões obtidas ao utilizar o ponto médio do intervalo (Tabela 7). Para uma melhor visualização dessa situação, serão apresentadas, na Tabela 12, as previsões para os dois casos, mantendo a mesma temperatura ambiente de 23°C.

Tabela 12: Resultados das previsões obtidas por meio dos modelos Arrhenius-Weibull e Arrhenius-log-normal para as duas situações de tempos exatos de falha, considerando-se a temperatura ambiente de 23°C.

	Ponto médio do intervalo		Ponto inicial do intervalo
	Arrhenius-Weibull	Modelo Arrhenius-log-normal	Arrhenius-Weibull
Tempo médio de vida (dias)	318	412	276
Percentual de falhas em um ano (%)	65	57	73
Prazo de garantia-5% de falha (dias)	64	85	36
Percentil 10 (dias)	98	108	61
Percentil 50 - mediana (dias)	289	258	232
Percentil 90 (dias)	577	614	548

Pela Tabela 12, percebe-se que as previsões para os tempos de falha, considerando-se o ponto inicial do intervalo, resultaram em valores menores, ou seja, um cenário mais seguro, conservador. Sugere-se aos fabricantes optarem por esses tipos de resultados para evitar que os consumidores façam o uso de insulinas que não tenham eficiência adequada.

Serão apresentadas, na Figura 25, as curvas de confiabilidade estimadas pelos modelos de regressão acelerados avaliados como adequados, considerando-se as duas situações de tempos exatos de falha e temperatura de 23°C.

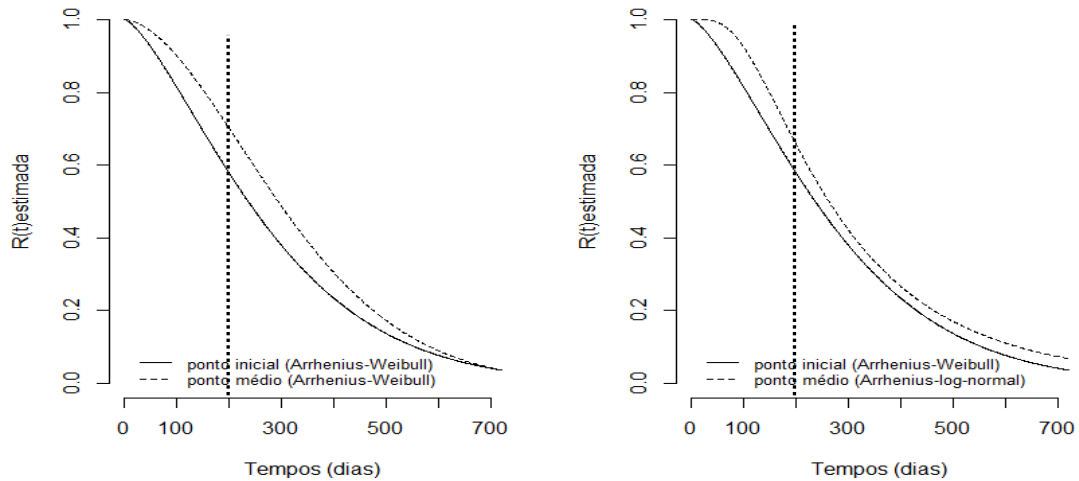


Figura 25: Curvas de confiabilidade estimadas pelos modelos de regressão Arrhenius-Weibull e Arrhenius-log-normal para a temperatura de 23°C, considerando-se o ponto inicial e médio do intervalo.

Pela Figura 26, nota-se uma diferença entre as curvas estimadas. Mas, empregando o modelo Arrhenius-log-normal para o ponto médio do intervalo, essa diferença apresentou-se menor, principalmente, na parte correspondente ao meio da curva de confiabilidade. Por exemplo, ao comparar as curvas estimadas para os dois modelos, no primeiro gráfico, por meio da curva de confiabilidade estimada, considerando-se o ponto inicial do intervalo, percebe-se que cerca de 58% das insulinas ainda estarão com a potência eficaz para consumo no tempo de 200 dias (seis meses e vinte dias), ao passo que, para a curva que leva em consideração o ponto médio do intervalo, essa indicação será cerca de 70%. No segundo gráfico, para o modelo Arrhenius-log-normal, na situação do ponto médio do intervalo e no mesmo tempo em dias, percebe-se que o valor de 70% passou para 65%.

Pensando na diferença de 5% que foi obtida entre as curvas estimadas na situação do ponto médio do intervalo, para uma produção em grande escala, torna-se muito significativa, principalmente quando se quer evitar prejuízos ao calcular o prazo de garantia ou a validade de um produto perecível.

A seguir, serão apresentadas as curvas de confiabilidade estimadas para os dois casos de tempos exatos de falha sobrepostas às curvas estimadas, considerando-se o intervalo censurado, para fins de comparação. Nessas duas situações, a temperatura será mantida em 23°C.

3.3.3 Ajuste dos Modelos de Regressão Acelerados, Considerando-se os Intervalos Censurados

Diante dos resultados da análise descritiva, os quais mostraram as curvas de confiabilidade estimadas para os casos de intervalos censurados mais similares com as curvas de confiabilidade usando o ponto inicial do que o ponto médio do intervalo, surgiu a necessidade de analisar os dados de insulina, considerando-se as duas situações como tempos exatos de falha.

Como esperado, as duas situações apresentaram estimativas diferentes. Para minimizar inferências inválidas, serão aceitas as sugestões de alguns autores que recomendam, nesses casos, utilizar estimativas que sejam bem similares às que são obtidas por meio dos dados como intervalos censurados.

Assim, serão apresentadas as curvas de confiabilidade estimadas para os dois casos de tempos exatos de falha sobrepostas às curvas estimadas, considerando-se o intervalo censurado. Foram levados em consideração os mesmos modelos regressão utilizados nos ajustes dos dados para os tempos exatos de falha e a mesma condição de temperatura ambiente de 23°C.

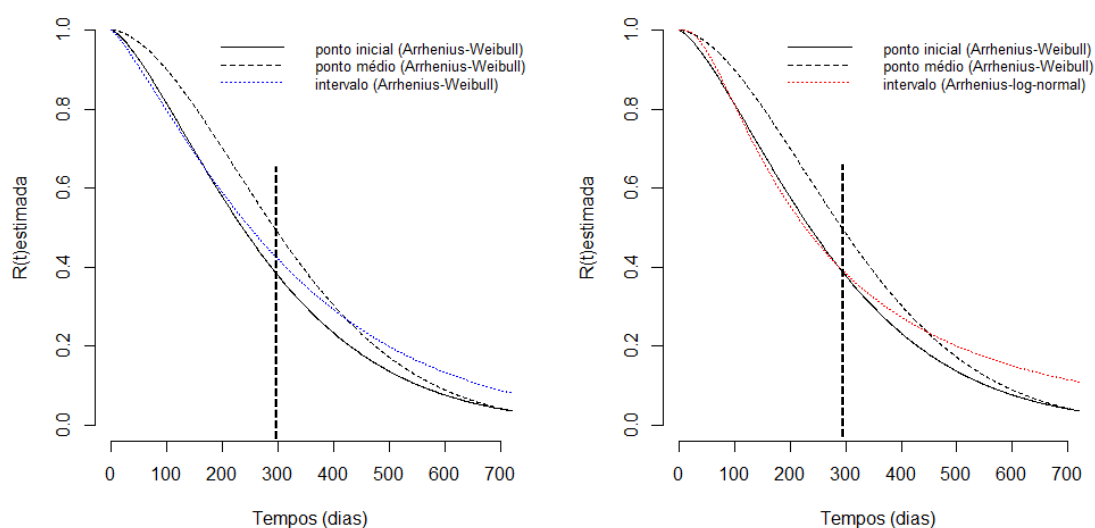


Figura 26: Curvas de confiabilidade estimadas, considerando-se o modelo Arrhenius-Weibull para o ponto médio e inicial do intervalo e Arrhenius-Weibull, Arrhenius-log-normal para o intervalo.

Pela Figura 26, percebe-se que as estimativas do intervalo (linha vermelha) estão mais próximas das estimativas do ponto inicial, principalmente para o segundo

gráfico, em que se aplicou o modelo Arrhenius-log-normal para os dados em intervalos censurados. No entanto, em ambos os gráficos, após 300 dias, percebe-se que as probabilidades das insulinas permanecerem eficientes foram diferentes para as duas situações.

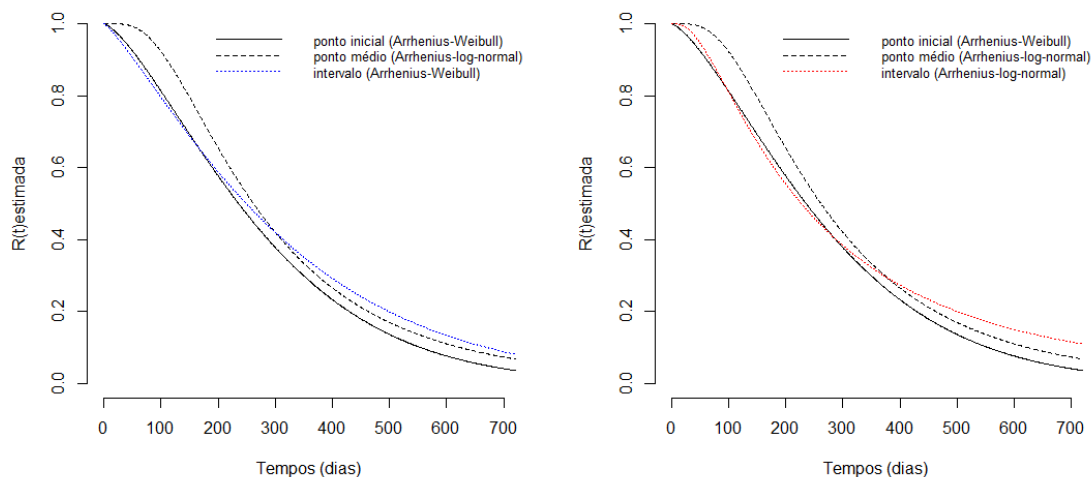


Figura 27: Curvas de confiabilidade estimadas, considerando-se o modelo Arrhenius-log-normal para o ponto médio, Arrhenius-Weibull para o ponto inicial e Arrhenius-Weibull e Arrhenius-log-normal para o intervalo.

Pela Figura 27, percebe-se a mesma conclusão em relação a Figura 26. A curva estimada considerando-se o intervalo está mais próxima da curva estimada considerando-se o ponto inicial, principalmente, no gráfico em que se aplicou o modelo Arrhenius-log-normal para os dados em intervalos censurados.

Os resultados dessa análise mostraram que não existem diferenças significativas em usar o ponto inicial do intervalo para tratar os dados em estudos que são casos de intervalos censurados, ou seja, os resultados extrapolados em condições de estresse para as condições normais de uso não serão inconclusivos.

No intuito de estudar o comportamento das curvas de confiabilidade estimadas para diferentes temperaturas, na figura 28, serão apresentadas as curvas para as temperaturas de -2°C , 23°C e 35°C –, usando o modelo Arrhenius-Weibull para o ponto inicial e Arrhenius-log-normal para o intervalo. Para confirmar que as estimativas do ponto médio para essa análise são piores, considerando-se as mesmas temperaturas, serão apresentadas na mesma figura, as curvas de confiabilidade usando o modelo

Arrhenius-log-normal e Arrhenius-Weibull para o ponto médio do intervalo e Arrhenius-log-normal para o intervalo.

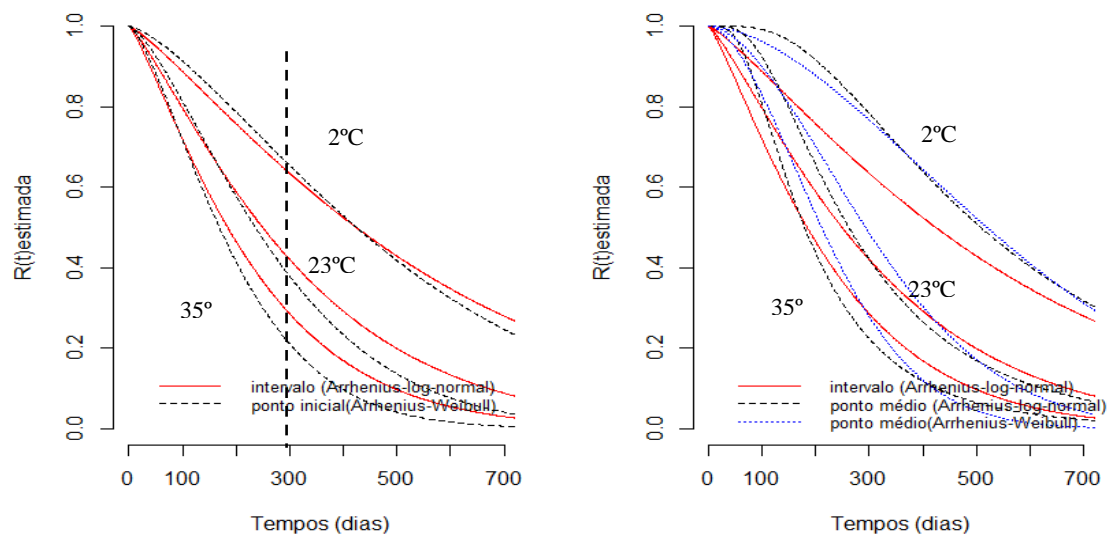


Figura 28: Curvas de confiabilidade estimadas para o ponto inicial, médio e intervalo, considerando-se os modelos de Arrhenius-Weibull (inicial e médio) e Arrhenius-log-normal (médio e intervalo).

Pela figura 28, percebe-se a confirmação de todas as análises feitas durante este trabalho de que as estimativas, considerando-se o ponto inicial do intervalo, foram as que mais se aproximaram das estimativas considerando-se o intervalo. E para este estudo, a situação do ponto médio do intervalo conduzirá a estimativas inválidas.

Nota-se também, que o prazo de validade da insulina depende da temperatura local em que os fracos estarão armazenados, pois a temperatura interfere significativamente na potência da insulina. Por exemplo, numa cidade com temperatura ambiente de 2°C, num prazo de 300 dias (10 meses), cerca de 70% das insulinas, presente nesse local, estarão eficientes para o consumo, ao passo que, em outra cidade, a temperatura ambiente de 35°C, ao mesmo prazo em dias, estarão eficiente para o consumo, apenas 20% dessas insulinas.

4 CONCLUSÕES

4.1 Observações Finais

Neste trabalho, foi proposta a utilização dos modelos dos testes de vida acelerados para analisar o tempo da perda de potência da insulina humana NPH recombinante e extrapolar as estimativas obtidas em momentos de estresse para as condições normais de uso. Inicialmente, a fim de tratar o caso de censura intervalar nos dados, foi levado em consideração o ponto médio do intervalo como tempos exatos de falha, mas os resultados alcançados pela análise descritiva indicaram que a utilização do ponto inicial do intervalo seria mais apropriada para essa situação. Portanto, para confirmar esses resultados, os modelos de regressão Arrhenius-exponencial, Arrhenius-Weibull e Arrhenius-log-normal foram aplicados aos tempos de falha dos dados reais de insulina, considerando-se não só o ponto inicial e o ponto médio do intervalo, bem como o intervalo para fins de comparação.

A partir das análises, obtiveram-se os seguintes resultados:

- 1) Os modelos Arrhenius-Weibull e Arrhenius-log-normal foram determinados como os mais adequados para o ajuste dos dados na situação que considera o ponto médio do intervalo. Entretanto, as estimativas obtidas pelo primeiro modelo foram as que admitiram um cenário mais seguro, conservador.
- 2) Na situação em que o tempo exato de falha foi determinado pelo ponto inicial do intervalo, resultou como o melhor modelo o Arrhenius-Weibull, e suas estimativas foram melhores do que no caso 1, pois elas apresentaram semelhanças marcantes para vários tempos nas situações do intervalo censurado, indicando que a utilização desse método, para tratar os dados em estudo, não produzirá inferências inválidas.
- 3) As suposições dos modelos considerados adequados para o ajuste dos dados não foram violadas. Os resultados dessas suposições foram verificados por técnicas gráficas e pelo teste da razão de verossimilhança para modelos encaixados.
- 4) Através dos resultados, foi observado que a temperatura interfere significativamente na potência da insulina: quanto maior for o valor dessa variável menor o tempo de eficiência.

5) As previsões relacionadas ao tempo de eficiência das insulinas foram confiáveis e seguras, ao considerar o modelo de Arrhenius-Weibull para a situação que trata a censura intervalar presente nos dados, como tempos exatos de falha o ponto inicial do intervalo. Portanto, a seguir serão apresentadas algumas observações a respeito dessas previsões:

✓ Pensando num percentual de falha de 5%, o prazo que o fabricante deverá estipular para a validade da insulina será de 45 dias quando o produto for comercializado em uma cidade a temperatura ambiente de 15°C, ao passo que, esse prazo será apenas de 21 dias se a temperatura variar para 45°C e de 59 dias se a temperatura for para 6°C.

✓ Em média as insulinas permanecerá eficientes para consumo num prazo de 9 meses quando os fracos estiverem lacrados e conservados a temperaturas de 23°C, ao passo que, esse prazo passará para 5 meses em temperaturas de 45°C. Se forem refrigeradas a temperaturas de 6°C, o tempo médio de vida desse produto será de 15 meses.

✓ No prazo de validade de um ano, 73% das insulinas submetidas a temperaturas de 23°C apresentarão sua eficiência comprometida, entretanto, essa porcentagem sofrerá uma variação conforme a mudança na temperatura. Por exemplo, se os frascos estiverem conservados a temperaturas de 6°C, apenas 48% das insulinas estarão ineficientes nesse prazo; a temperatura de 15°C terão 61%; a temperatura de 45°C serão 93%, e a temperatura de 35°C esse valor passará para 86%.

Diante do exposto, conclui-se que, por meio dos modelos para os testes de vida acelerados, que proporcionam previsões dos tempos de falha dos produtos em tempo recorde, os fabricantes não só serão capazes de produzir insulinas com mais qualidade e confiabilidade, bem como poderão ter os prejuízos minimizados, por calcular o prazo de garantia e a validade desses produtos com estimativas de tempos de falha confiáveis, oferecendo, assim, produtos com mais eficiência.

4.2 Trabalhos Futuros

Esperamos que as discussões, realizadas neste trabalho, ajudem não só os fabricantes, como também os consumidores, a se conscientizarem da importância da temperatura na eficiência das insulinas presentes no mercado. Esperamos também, que esta pesquisa seja motivadora para novas pesquisas relacionadas a essa temática e que esses conhecimentos sejam propagados em experimentos com novas abordagens, tais como, a aplicação de modelos para testes de vida acelerados semiparamétricos e bayesianos e a utilização de outras variáveis de estresse.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AJAGBE, O. B; KABAIR, Z; O'CONNOR, T. (2014). **Survival Analysis of Adult Tuberculosis Disease**. Journal Plos One, 9(11).
- AKRITAS, M. G. (2004). **Nonparametric Survival Analysis**. Statistical Science. 19(4): 615-623.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (2001). **Insulin Administration**. Diabetes Care; 24(11):1985-87
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (2004a). **Insulin Administration**. Diabetes Care 2004a; 27(1):133-36
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (2010). **Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus**. Diabetes Care; 33(1):562-69
- AN, L; BROWN, D. G. (2008). **Survival Analysis in Land Change Science: Integrating with GIScience to Address Temporal Complexities**. Annals of the Association of American Geographers, 98(2): 323–344.
- ARAÚJO, M. F. M.; CAETANO, J. A.; DAMASCENO, M. M. C (2009). **Reutilização de agulhas e seringas descartáveis por um grupo de diabéticos**. Cienc Cuid Saude, Jan/Mar; 8(1): 93-100
- ATTIA, A. F; ALY, H. M; BLEED, S. O. (2011). **Estimating and Planning Accelerated Life Test Using Constant Stress for Generalized Logistic Distribution under Type-I Censoring**. ISRN Applied Mathematics, Article ID 203618, 15 pages.
- BASTOS, J; ROCHA, C (2006). **Análise de Sobrevivência: Conceitos Básicos**. Arq. Med, 20: 5/6
- BEADLE, G. F; HARRIS, J. R; COME, S; HENDERSON, C; SILVER, B; HELLMAN, S. (1984a). **The effect of adjuvant chemotherapy on the cosmetic results after radiation treatment for early stage breast cancer: a preliminary analysis**. International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics 10: 2131–2137.
- BEADLE, G. F; HARRIS, J. R; SILVER, B; BOTNICK, L; HELLMAN, S. (1984b). **Cosmetic results following primary radiation therapy for early breast cancer**. Cancer 54: 2911–2918.
- BEWICK, V; CHEEK, L; BALL, J. (2004). **Statistics Review 12: Survival Analysis Review**. Biomed Central Ltd. Critical Care, 8(5): 389-394.
- BHATTACHARJEE, S; NANDA, A. K; MISRA, S. Kr. (2013). **Reliability analysis using ageing intensity function**. Statistics and Probability Letters 83: 1364–1371.

- BLASCO, A. M. R (2012). **Uso de los análogos de la insulina durante el embarazo.** Rev Venez. Endocrinol Metab; 10(3): 135-141
- BOTELHO, F; SILVA, C; CRUZ, F. (2009). **Epidemiologia explicada: Análise de Sobrevivência.** Acta Urológica, 26(4): 33-38.
- BRUNOLD, S; FREI, U; CARLSSON, B; MOLLER, K; KOHL, M. (2000). **Accelerated Life Testing of Solar Absorber Coatings: Testing Procedure and Results.** Solar Energy 68(4): 313-323.
- CARVALHO, V. G (2013). **Estudo e Modelagem de um sistema de infusão contínua de Insulina – SICI.** Dissertação (Mestrado). Brasília.
- CASTRO, A. R. V.; GROSSI, S. A. A (2007). **Reutilização de seringas descartáveis no domicílio de crianças e adolescentes com diabetes Mellitus.** Revista Esc. Enferm. USP, 41(2): 187-95
- CHAN, S. I; HONG, W. S; KIM, K. T; YOON, Y. G; HAN, J. H; JANG, J. S (2011). **Accelerated life test of high power white light emitting diodes based on package failure mechanisms.** Elsevier Ltd. All rights reserved. Microelectronics Reliability 51: 1806–1809
- CHUNG, S. W; SUNG SEO, Y. S; YUN, W. Y. (2006). **Acceptance sampling plans based on failure-censored step-stress accelerated tests for Weibull distributions.** Journal of Quality in Maintenance Engineering. 12(4): 373-396.
- COLOSIMO, E. A; FREITAS, M. A (1997). **Confiabilidade: Análise de Tempo de Falha e Testes de Vida Acelerados.** Belo Horizonte, 309p
- COLOSIMO, E. A; GIOLO, S. R (2006). **Análise de Sobrevivência Aplicada.** São Paulo, 367p.
- CROWTHER, M. J; LAMBERT, P. C. (2013). **Stgenreg: A Stata Package for General Parametric Survival Analysis.** Journal of Statistical Software. 53(12): 1-17.
- DOMÍNGUEZ , M. G.; HERRANZ, L.; HILLMAN, N.; VAQUERO, P. M.; JÁÑEZ, M.; CHIMENTI, E. M.; PALLARDO, L. F (2011). **Use of insulin lispro during pregnancy in women with pregestational diabetes mellitus.** Med Clin (Barc);137(13):581–586
- DOREY, F. J; LITTLE, R. J. A; SCHENKER, N. (1993). **Multiple imputation for threshold-crossing data with interval censoring.** Statistics in Medicine, Chichester, 12: 1589-1603.
- DUCROCQ, V (1999). **Extension of survival analysis models to discrete measures of longevity.** In: workshop information, Jouy en Josas, p. 41-47. France.
- ELSAYED, E.A. (1996). **Reliability Engineering.** Addison Wesley, NY.
- ENGELGAU, M. M.; NAYARAN, K. M.V.; HERMAN, W.H (2000). **Screening for type 2 diabetes.** Diabetes Care; 23:1563-80

ESPINET-GONZÁLEZ, P; ALGORA, C; NÚÑEZ, N; ORLANDO, V, VÁZQUEZ, M; BAUTISTA, J; ARAKI, K (2014). **Temperature accelerated life test on commercial concentrator III–V triple-junction solar cells and reliability analysis as a function of the operating temperature.** Prog. Photovolt: Res. Appl. John Wiley & Sons, Ltd.DOI: 10.1002/pip

FALK, M. (2013). **A Survival Analysis of Ski Lift Companies.** Tourism Management 36: 377-390.

FARRINGTO, C. P. (2000). **Residuals for Proportional Hazards Models with Interval-Censored Survival Data.** Biometrics 56: 473-482.

FELIX, E. P (2006). **Análise de Confiabilidade de Sistemas Eletrônicos Complexos baseados em Ensaios Acelerados de Vida.** Dissertação (Mestrado). São Paulo.

FINKELSTEIN, D. M; WOLFE, R. A. (1985). **A semiparametric model for regression analysis of interval-censored failure time data.** Biometrics 41: 933–945.

FLYNN, R. (2012). **Survival analysis: Approaches for data analysis.** Journal of Clinical Nursing, 21: 2789–2797.

FONSECA, A. S.; DAVIDSOHN, S. A. V (2006). **Correlação entre tontura e disfunções do metabolismo da glicose.** Rev. Bras. Otorrinolaringol; 72(3):367-9.

FONSECA, D. R. (2012). **Um novo Mecanismo para a Transformação de Resultados Provenientes de Testes de Vida Acelerados para Resultados Estimados em uma Condição Normal de Uso através da utilização da Lei de Distribuição de Maxwell.** Tese (Doutorado). Universidade Federal Fluminense, Niterói, Rio de Janeiro.

FREITAS, M. A; COLOSIMO, E. A. (1997). **Confiabilidade: Análise de Tempo de Falha e Testes de Vida Acelerados.** Séries Ferramenta da Qualidade, v. 12. 326p.

GARTHWAITE, P. H., JOLLIFFE, I. T., JONES, B (1995). **Statistical inference.** London; Prentice Hall.

GIOLO, S. R. (2004). **Turnbull's Nonparametric Estimator for Interval-Censored Data.** Technical Reports – Department os Statistics. Universidade Federal do Paraná. Disponível em: < <http://www.est.ufpr.br/rt/suely04a.htm>>. Acesso em: 2015.

GIOLO, S. R; HENDERSON, R; DEMÉTRIO, C. G. B. (2003). **Um Critério para a Seleção de Touros Nelore usando Modelos de Sobrevivência.** Rev. Mat. Estat. 21(3): 115-123.

GOKOVALIA, U; BAHARA, O; KOZAKB, M. (2007). **Determinants of length of stay: A practical use of survival analysis.** Tourism Management 28: 736-746.

GOUVÊA, G. D. R. (2006). **Estimador Bootstrap Não-Paramétrico de Curvas de Sobrevivência para dados Entomológicos com Censura Intervalar.** Dissertação (Mestrado). Lavras, Minas Gerais.

GROENEBOOM, P. (1995). **Nonparametric estimators for interval censoring problems.** Analysis of Censored Data IMS Lecture Notes - Monograph 27: 105-128.

- GROENEBOOM, P; KETELAARS, T. (2011). **Estimators for the interval censoring problem.** *Electronic Journal of Statistics* 5: 1797–1845.
- GROSSI, S. A. A.; PASCALI, P. M (2009). **Cuidados de Enfermagem em Diabetes Mellitus.** Departamento de Enfermagem da Sociedade Brasileira de Diabetes. Manual de Enfermagem. São Paulo.
- GUURE, C. B; IBRAHIM, N. A. (2013). **Generalized Bayesian non-informative prior estimation of Weibull parameter with interval censoring.** *ScienceAsia* 39S: 75–79.
- HELLER, G. (2011). **Proportional hazards regression with interval censored data using an inverse probability weight.** *Lifetime Data Anal* 17:373–385.
- HIEMSTRA, M; OTTEN, R; ENGELS, R. C. M. E. (2012). **Smoking onset and the time-varying effects of self-efficacy, environmental smoking, and smoking-specific parenting by using discrete-time survival analysis.** *Journal Behav Med* 35: 240-251.
- HUDGENS, M. G; SATTEN, G. S; LONGINI, JR. I. M. (2001). **Nonparametric Maximum Likelihood Estimation for Competing Risks Survival Data Subject to Interval Censoring and Truncation.** *Biometrics* 57: 74–80.
- ISLAM, A; AHMAD, N. (1994). **Optimal design of accelerated life tests for the Weibull distribution under periodic inspection and type I censoring.** *Microelectronics and Reliability.* 34: 1459-68.
- JOHNSON, I. S (1983). **Human Insulin from Recombinant DNA Technology.** *Science*; 219: 632-37
- KAPLAN, E. L; MEIER, P. (1958). **Nonparametric estimation from incomplete observations.** *Journal of the American Statistical Association,* 53: 457-481.
- KEILEY, M. K; MARTIN, N. C. (2005). **Survival Analysis in Family Ressearch.** *Journal of Family Psychology.* 19(1): 142–156.
- KIM, J; YOON, D; JEON, M; KANG, D; KIM, J; LEE, H (2010). **Degradation behaviors and failure analysis of NieBaTiO₃ base–metal electrode multilayer ceramic capacitors under highly accelerated life test.** Elsevier B.V. All rights reserved. *Current Applied Physics* 10: 1297e1301
- KLEIN, J. P; MOESCHBERGER, M. L (2003). **Survival Analysis: thechniques for censored and truncated data.** Springer-Verlag, New York, 2^o edition.
- KOO, H. J; KIM, Y. K (2005). **Reliability assessment of seat belt webbings through accelerated life testing.** *Polymer Testing,* 24: 309–315.
- KOROBEYNIKOV, A. K. (2012). **Consistency of Parametric MLE Under Mixed Case Interval Censoring.** *Communications in Statistics* 41: 1083–1092.
- KÖTZ, R; RUCH, P.W; CERICOLA, D (2010). **Aging and failure mode of electrochemical double layer capacitors during accelerated constant load tests.** *Journal of Power Sources* 195: 923–928.

- LAM, K. F; WONG, K. Y; ZHOU, F. (2013). **A semiparametric cure model for interval-censored data.** *Biometrical Journal* 55(5): 771–788.
- LANGOHR, K; GÓMEZ, G; MUGA, R. (2004). **A parametric survival model with an interval-censored covariate.** *Statistics in Medicine* 23: 3159–3175.
- LANGOHR; K; MELIS, G. G. (2014). **Estimation and residual analysis with R for a linear regression model with an interval-censored covariate.** *Biometrical Journal* 56(5): 867–885.
- LAWLESS, J. F (2003). **Statistical models and methods for lifetime data.** 2 ed. New Jersey: John Wiley & Sons, 630p.
- LEE, E. T; WANG, J. W. (2003). **Statistical Methods for Survival Data Analysis.** John Wiley & Sons, Inc.
- LEE, J; PAN, R. (2012). **Bayesian Analysis of Step-Stress Accelerated Life Test with Exponential Distribution.** *Quality and Reliability Engineering International*. 28: 353–361.
- LEWIS, E. E. (1996). **Introduction to Reliability Engineering.** John Wiley & Sons, New York.
- LIN, J; SINHA, D; LIPSITZ, S; POLPO, A. (2012). **Semiparametric Bayesian Survival Analysis using Models with Log-Linear Median.** *Biometrics* 68: 1136-1145.
- LINDSEY, J. C; RYAN, L. M (1998). **Tutorial in biostatistics methods for interval-censored data.** *Statistics in Medicine*. Chichester, 17: 219-38.
- LOPES, D. S. A.; PESSOA, M. H. N.; SANTOS, R. S.; BARBOSA, M. S (2012). **A produção de insulina artificial através da tecnologia do DNA recombinante para o tratamento de diabetes mellitus.** *Rev. Universidade Vale do Rio Verde, Três Corações*; 10(1): 234-45.
- MACKENZIE, G; PENG, D. (2013). **Interval-censored parametric regression survival models and the analysis of longitudinal trials.** *Statistics in Medicine*. 32: 2804–2822.
- MANN, N. R; SCHAFER, R. E; SINGPURWALLA, N. D. (1974). **Methods for Statistical Analysis of Reliability and Life Data.** John Wiley & Sons, New York.
- MAZUCHELI, J; LOUZADA, F; GHITANY, M. E (2013). **Comparison of estimation methods for the parameters of the weighted Lindley distribution.** *Applied Mathematics and Computation*, 220: 463–471. Elsevier
- MEEKER, W. Q. (1984). **A comparison of accelerated life test plans for Weibull and lognormal distribution and type I censoring.** *Technometrics*, 26: 157-71.
- MEEKER, W. Q; ESCOBAR, L. A (1998). **Statistical Methods for Reliability Data.** New York: Wiley.

- MELO, K. F. S (2006). **Como e quando usar insulina no paciente com diabetes emellitus tipo 2: O papel do clínico/cardiologista**. Rev Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul; nº 08, ano XV.
- MONTE, P. A; PENIDO, M. R. J. (2008). **Determinantes da duração esperada do emprego urbano e rural no nordeste brasileiro**. Rev. Econ. Sociol. Rural, 46(4).
- MOOD, A. M., GRAYBILL, F. A., BOES, D. C (1974). **Introduction to the theory of statistics**. 3ed. Singapore: McGraw-Hill.
- N. NUÑEZ, N; VÁZQUEZ, M; GONZÁLEZ, J. R; JIMÉNEZ, F. J; BAUTISTA, J (2011). **Instrumentation for Accelerated Life Tests of Concentrator Solar Cells**. Rev. Sci. Instrum. 82(2), 024703.
- NELSON, W. B (1980). **Accelerated Life Testing Step-Stress Models and Data Analyses**. IEEE TRANSACTIONS OF RELIABILITY, 29(2), 103-108
- NELSON, W. B (1982). **Applied Life Data Analysis**. John Wiley & Sons, New York.
- NELSON, W. B (1990). **Accelerated Testing: Statistical Models, Test Plans, and Data Analyses**. John Wiley & Sons, New York.
- NELSON, W. B (2005). **A bibliography of accelerated test plans**. IEEE Trans. Rel., 54(2), 194–197.
- NOGUEIRA, E; VAZQUEZ, M; MATEOS, J (2012). **Accelerated life test of high luminosity AlGaInP LEDs**. Elsevier Ltd. All rights reserved. Microelectronics Reliability 52:1853–1858
- OAKES, D. (1983). **Survival Analysis**. European Journal of Operational Research 12: 3-14.
- ODELL, P. M; ANDERSON, K. M; D'AGOSTINHO, R. B (1992). **Maximum likelihood estimation for interval-censored data using a weibull based failure time model**. Biometrics, Washington, DC, 48: 951-59.
- OLIVEIRA, A. C. M. (2010). **Extensão do Algoritmo de Turnbull em Experimentos com Réplicas: Avaliação via Simulação e Aplicação em dados Entomológicos**. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal de Lavras. Lavras, MG.
- PAPA, M. C. O (2007). **Estudo do Efeito das Incertezas na Variável de Estresse em Ensaios Acelerados**. Dissertação (Mestrado). Santa Bárbara D'Oeste.
- PASCOA, M. A. R (2012). **Extensões da Distribuição Gama Generalizada: Propriedades e Aplicações**. Tese (Doutorado). Piracicaba.
- PASCUAL, F (2010). **Accelerated life test planning with independent lognormal competing risks**. Elsevier B.V. All rights reserved. Journal of Statistical Planning and Inference 140: 1089–1100

- PATHAK, P. K; SINGH, A. K; ZIMMER, W. J. (1987). **Empirical Bayesian Estimation of Mean Life from an Accelerated Life Test.** Journal of Statistical Planning and Inference 16: 353-363.
- PATHAK, P. K; ZIMMER, W. J. (1981). **A Bayesian approach to accelerated life testing.** Proceedings of the Annual Reliability and Maintainability Symposium, 371-374.
- PETO, R. (1973). **Experimental Survival Curves for Interval Censored Data.** Applied Statistics, London, 22(1): 86-91.
- PETTIT, L. I; YOUNG, K. D. S. (1999). **Bayesian analysis for inverse Gaussian lifetime data with measures of degradation.** J. Stat. Comput. Simulation. 63: 217–234.
- PINTO, J. M. A. (2004). **Modelagem de Testes Acelerados com Esforço Aplicado em Níveis em um Estudo de Fadiga Mecânica.** Tese (Doutorado). Universidade de São Paulo.
- PIZZOLATO, M (2002). **Método da Otimização Experimental da Qualidade e Durabilidade de Produtos: Um Estudo de Caso em Produto Fabricado por Injeção de Plástico.** Dissertação (Mestrado). Porto Alegre.
- RONCANCIO, J. J. B.; LABARCA, J. C.; NARANJOS, A. L. V (2012). **Análogos de insulina: relevância clínica y perspectivas futuras.** Rev. Fac. Med; 60(4): 333-341
- RÜCKER, G; MESSERER, D. (1988). **Remission duration: an example of interval-censored observations.** Statistics in Medicine, Chichester, 7: 1139-1145.
- SASSERON, P. L; ABACKERLI, A. J. (2003). **Accelerated Test Methods as an Alternative to the Catalogue Life Data.** Revista de Ciências e Tecnologia, 11(22): 43-48.
- SELLITTO, M. A. (2005). **Strategic formulation of industrial maintenance supported by equipment's reliability.** Revista de Produção, 15(1): 44-59.
- SETTUR, S; KUMAR, A. K. M; LAKSHMI, Y. V. S. (1998). **Evolution of Component-Qualification Methods for Local Component-Manufactures for Telecom Applications.** IEEE Transaction on Reliability, 47.
- SHEN, P. S. (2013). **Regression analysis of interval censored and doubly truncated data with linear transformation models.** Comput Stat 28:581–596
- SHYUR, H. J; ELSAYED, E. A; LUXHØJ, J. T. (1999). **A General Model for Accelerated Life Testing with Time-Dependent Covariates.** Naval Research Logistics, 46: 303–321.
- SILVA, C.; RIBEIRO, A.; FERREIRAS, D.; VEIGA, F (2003). **Administração oral de peptídeos e proteínas: III. Aplicação à insulina.** Revista Brasileira de Ciências Farmaceuticas; 39:1

- SIMÓ, R (2013). **Nueva insulina basal de acción ultralenta: insulina degludec.** Elsevier España, Av Diabetol; 29(1): 4-11
- SOUZA, C. R.; ZANETTI, M. L (2000). **Administração de Insulina: Uma abordagem fundamental na educação em diabetes.** Rev. Esc. Enf. USP; 34(3):264-70
- STACCIARINI, T. S. G (2007). **Processo de administração da insulina no domicílio dos usuários com Diabete Mellitus acompanhados pela Estratégia Saúde da Família.** Dissertação (Mestrado). Ribeirão Preto.
- STACCIARINI, T. S. G.; HAAS, V. J; PACE, A. E (2008). **Fatores associados à auto-aplicação da insulina nos usuários com diabetes mellitus acompanhados pela Estratégia Saúde da Família.** Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 24(6): 1314-1322.
- STRAPASSON, E. (2007). **Comparação de Modelos com Censura Intervalar em Análise de Sobrevivência.** Tese (Doutorado). Universidade de São Paulo. Piracicaba, São Paulo.
- STRELEC, H. (1993). **A Model for Accelerated Life Testing.** Structural Safety, 12: 129-136.
- THEIJE S. M.; SANDER, P. C.; BROMBACHER, A. C (1998). **Reliability tests to Control Design Quality: A Case Study.** International Journal of Quality & Reliability Management, Bradford, v. 15, n. 6, p. 599-618, Sep.
- TURNBULL, B. W. (1976). **The Empirical Distribution Function with Arbitrarily Grouped, Censored and Truncated Data.** Journal of the Royal Statistical Society Serie B, Oxford, 38(3):290-295.
- UÊDA, S. T. (2005). **Uso do Processo Gama para Dados de Sobrevivência.** Dissertação (Mestrado). Universidade Federal de São Carlos. São Carlos, São Paulo.
- XAVIER, S. S; SOUSA, A. S; HASSLOCHER, A. (2005) **Aplicação da nova Classificação da Insuficiência Cardíaca (ACC/AHA) na Cardiopatia Chagásica Crônica: Análise crítica das curvas de sobrevida.** Revista da SOCERJ, 18(3).
- YANG, G. (2010). **Accelerated Life Test Plans for Predicting Warranty Cost.** IEEE Transactions on Reliability 59(4): 628-634.
- YANG, T; PAN, R (2013). **A Novel Approach to Optimal Accelerated Life Test Planning With Interval Censoring.** IEEE Transactions on reliability 62 (2): 527-36.
- YANG, Y. -H; TSAI, Y. -T; WANG, K.-S. (2014). **The Characteristic of Cumulative Damage Study About Electrical Insulation Based on Accelerated Life Test.** Journal of Mechanics, 30(1): 11-19.
- YU, I-T; CHANG, C. L. (2012). **Applying Bayesian Model Averaging for Quantile Estimation in Accelerated Life Tests.** IEEE Transactions on Reliability, 61(1).

- ZHANG, J. P; WANG, R. T (2015). **Reliability Life Prediction of VFD by Constant Temperature Stress Accelerated Life Tests and Maximum Likelihood Estimation.** Journal of Testing and Evaluation. 37(4).
- ZHANG, J; CHENG, G; CHEN, X; HAN, Y; ZHOU, T; QIU, Y. (2014). **Accelerated Life Test of white OLED based on lognormal distribution.** Indian Journal of Pure & Applied Physics. 52: 671-677.
- ZHANG, M; ZHANG, H; LIU, P; LI, Y (2011). **Degradation factors of a new long life cathode.** Elsevier B.V. All rights reserved. Applied Surface Science 258: 668–671.
- ZHANG, Z, SUN, J. (2010). **Interval Censoring.** Statistical Methods in Medical Research 19: 53-70.
- ZHANG, Z; SUN, L; ZHAO, X; SUN, J. (2005). **Regression analysis of interval-censored failure time data with linear transformation models.** The Canadian Journal of Statistics 33(1): 61-70
- ZHAO, H; XU, D (2012). **Study on the Accelerated Life Test for Durability of Irrigation Microsprayer.** J. Irrig. Drain Eng. 2012.138:843-847.
- ZHAO; W; ELSAYED, E. A. (2005). **Optimum Accelerated Life Testing Plans Based on Proportional Mean Residual Life.** Qual. Reliab. Engng. Int.; 21:701-713.
- ZHENG, L; ZELEN, M. (2009). **Urn sampling, interval censoring and proportional hazard models: tests and relationships.** Statistical Modelling 9(4): 361–379.

6 ANEXOS

Anexo A: Dados do estudo sobre o tempo da perda de potência da insulina NPH humana recombinante

temperatura	lote	inicio	final	censura	temperatura	lote	inicio	final	censura
8	525G	0	101	0	25	597G	292	374	1
8	586G	0	105	0	25	525G	371	540	1
8	597G	0	125	0	25	586G	377	552	1
8	525G	101	183	1	25	597G	374	546	1
8	586G	105	189	0	25	525G	540	736	1
8	597G	125	193	1	25	586G	552	719	1
8	525G	183	275	1	25	597G	546	720	1
8	586G	189	284	1	25	525G	736	NA	1
8	597G	193	280	1	25	586G	719	NA	1
8	525G	275	371	1	25	597G	720	NA	1
8	586G	284	377	1	37	525G	0	64	1
8	597G	280	374	1	37	586G	0	48	0
8	525G	371	540	1	37	597G	0	40	0
8	586G	377	552	1	37	525G	64	91	1
8	597G	374	545	1	37	586G	48	68	1
8	525G	540	730	1	37	597G	40	95	1
8	586G	552	731	1	37	525G	91	108	1
8	597G	545	720	1	37	586G	68	105	1
8	525G	730	NA	1	37	597G	95	117	1
8	586G	731	NA	1	37	525G	108	127	1
8	597G	720	NA	1	37	586G	105	131	1
25	525G	0	91	0	37	597G	117	145	1
25	586G	0	68	0	37	525G	127	183	1
25	597G	0	96	1	37	586G	131	189	1
25	525G	91	127	1	37	597G	145	187	1
25	586G	68	131	1	37	525G	183	276	1
25	597G	96	114	1	37	586G	189	263	1
25	525G	127	183	1	37	597G	187	292	1
25	586G	131	189	1	37	525G	276	371	1
25	597G	114	193	1	37	586G	263	358	1
25	525G	183	275	1	37	597G	292	387	1
25	586G	189	284	1	37	525G	371	NA	1
25	597G	193	292	1	37	586G	358	NA	1
25	525G	275	371	1	37	597G	387	NA	1
25	586G	284	377	1					

Anexo B: Tabela da função gama

Tabela B.1: Função Gama ¹			
x	$\Gamma(x)$	y	$\Gamma(y)$
1,000	1,000	1,500	0,886
1,025	0,986	1,525	0,887
1,050	0,974	1,550	0,889
1,075	0,962	1,575	0,891
1,100	0,951	1,600	0,894
1,125	0,942	1,625	0,897
1,150	0,933	1,650	0,900
1,175	0,925	1,675	0,904
1,200	0,918	1,700	0,909
1,225	0,912	1,725	0,914
1,250	0,906	1,750	0,919
1,275	0,902	1,775	0,925
1,300	0,897	1,800	0,931
1,325	0,894	1,825	0,938
1,350	0,891	1,850	0,946
1,375	0,889	1,875	0,953
1,400	0,887	1,900	0,962
1,425	0,886	1,925	0,971
1,450	0,886	1,950	0,980
1,475	0,886	1,975	0,990

¹ Extraída de Abramowitz & Stegun, 1965.

Fonte: Freitas e Colosimo, 1997