



Universidade Federal do Rio Grande do Norte  
Centro de Ciências Exatas e da Terra  
Programa de Pós-Graduação em Matemática Aplicada e Estatística

**Jocelânio Wesley de Oliveira**

**Gráficos CUSUM Ajustados ao Risco para  
Monitoramento de Tempos de Sobrevivência com  
Fração de Cura**

Natal, fevereiro de 2014

Jocelânio Wesley de Oliveira

**Gráficos CUSUM Ajustados ao Risco para  
Monitoramento de Tempos de Sobrevivência com  
Fração de Cura**

Trabalho apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Matemática Aplicada e Estatística da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, em cumprimento com as exigências legais para obtenção do título de Mestre.

Área de Concentração: Probabilidade e Estatística

Orientadora:

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Dione Maria Valença

Co-orientador:

Prof. Dr. Pledson Guedes de Medeiros

Natal, fevereiro de 2014

Catálogo da Publicação na Fonte. UFRN / SISBI / Biblioteca Setorial  
Centro de Ciências Exatas e da Terra – CCET.

Oliveira, Jocelânio Wesley de.

Gráficos CUSUM ajustados ao risco para monitoramento de tempos de sobrevivência com fração de cura / Jocelânio Wesley de Oliveira. - Natal, 2014.  
52 f. : il.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Dione Maria Valença.

Co-Orientador: Prof. Dr. Pledson Guedes de Medeiros.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Centro de Ciências Exatas e da Terra. Programa de Pós-Graduação em Matemática Aplicada e Estatística.

1. Análise de sobrevivência – Dissertação. 2. Controle estatístico de processos – Dissertação. 3. Fração de cura – Dissertação. 4. Gráfico RAST CUSUM – Dissertação. I. Valença, Dione Maria. II. Medeiros, Pledson Guedes de. III. Título.

RN/UF/BSE-CCET

CDU: 519.24:61

Jocelânio Wesley de Oliveira

# Gráficos CUSUM Ajustados ao Risco para Monitoramento de Tempos de Sobrevivência com Fração de Cura

Trabalho apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Matemática Aplicada e Estatística da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, em cumprimento com as exigências legais para obtenção do título de Mestre.

Área de Concentração: Probabilidade e Estatística

Aprovado em:     /     /

## Banca Examinadora:

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Dione Maria Valença  
Departamento de Estatística - UFRN  
Orientadora

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Carla Almeida Vivacqua  
Departamento de Estatística - UFRN  
Examinadora Interna

---

Prof. Dr. Francisco Louzada Neto  
Departamento de Estatística - USP  
Examinador Externo

# Agradecimentos

À minha família pela imensa contribuição na minha formação como pessoa, e que me ofereceu suporte em cada dificuldade com que me deparei.

Aos professores Pledson Guedes de Medeiros e Dione Maria Valença que foram meus orientadores neste trabalho, mas que contribuem para minha evolução desde o início da graduação, se fazendo presente em todo momento que precisei.

Aos professores do departamento de Estatística que me auxiliaram em todos os muitos momentos em que busquei ajuda: Carla Vivacqua, André Pinho, Bernardo Borba e Joanlise Andrade.

Às colegas de curso que conheci desde a graduação e se tornaram grandes amigas, e que estiveram sempre por perto me incentivando: Cintya, Fernanda e Clara.

À Lídia Gabriela, que infelizmente só conheci a partir do mestrado, mas que se tornou uma amiga para todas as horas, me ajudando de inúmeras formas, no aspecto acadêmico, mas principalmente no pessoal.

À Adelaide Lima, que tenho como uma amiga de infância, que me entende e me oferece um suporte inestimável, e que especialmente nos últimos anos esteve sempre disposta a partilhar o conhecimento e a experiência de vida comigo, me inclinando a crescer como pessoa.

Aos colegas do mestrado mais presentes: os que muito ajudaram nas difíceis disciplinas de matemática, em especial Anna Rafaela, Bruno, Antônio e Wênia, e os estatísticos Allyson, Renato e Rumenick.

À CAPES pelo apoio financeiro.

# Resumo

Neste trabalho estudamos o uso de técnicas de Controle Estatístico de Processos (CEP) para monitoramento de tempos de sobrevivência. Diferentemente de aplicações na área industrial, em que a população em estudo é considerada homogênea, o CEP na área de saúde admite a heterogeneidade e leva em consideração características particulares de pacientes que, antes de se submeterem a um procedimento médico, podem apresentar diferentes riscos de morte. Nessa perspectiva, alguns autores propõem o uso de um *gráfico de controle CUSUM ajustado ao risco (RAST CUSUM)* para monitorar resultados clínicos em que a resposta é o tempo até a ocorrência de um evento e está sujeita a censura à direita. No entanto, os modelos adotados não consideram a possibilidade de fração de cura. Neste estudo propomos estender esta abordagem considerando um modelo de sobrevivência com fração de cura. Para tanto, admitimos as distribuições log-logística e Weibull como exemplos. Finalmente, realizamos um estudo de simulação com a distribuição Weibull para obter limites de controle ótimos e avaliar o desempenho do gráfico que propomos em comparação com o RAST CUSUM sem fração de cura. Como resultado, notamos que o gráfico RAST CUSUM sem fração de cura se mostra inadequado ao ser aplicado em dados com fração de cura, mas o gráfico RAST CUSUM com fração de cura parece ter desempenho similar se aplicado em dados sem fração de cura.

**Palavras-chave:** Controle Estatístico de Processos. Análise de Sobrevivência. Fração de cura. RAST CUSUM.

# Abstract

In this work we study the use of techniques of Statistical Process Control (SPC) for monitoring survival times. Unlike applications in the industrial area, where the study population is considered homogeneous, the SPC in healthcare admits heterogeneity and takes into account particular characteristics of patients who, before undergoing a medical procedure, may present different risks of death. In this perspective, some authors propose the use of a *risk-adjusted survival times CUSUM chart (RAST CUSUM)* to monitor clinical outcomes in which the response is the time until the occurrence of an event and is subject to right censoring. However, the models used do not consider the possibility of cure fraction. In this study we propose to extend this approach considering a survival model with a cure fraction. To do so, we assume the log-logistic and Weibull distributions as examples. Finally, we conducted a simulation study with the Weibull distribution to obtain optimum control limits and evaluate the performance of the chart we suggest compared to the RAST CUSUM without cure fraction. As a result, we note that the RAST CUSUM chart without cure fraction is inappropriate to apply to data with cure fraction, but the RAST CUSUM chart with cure fraction seems to have a similar performance when applied to data without cure fraction.

**Keywords:** Statistical Process Control. Survival Analysis. Cure rate. RAST CUSUM.

# Sumário

<b>1</b>	<b>Introdução</b>	<b>1</b>
	Objetivos . . . . .	3
	Organização dos Capítulos . . . . .	3
<b>2</b>	<b>Análise de Sobrevivência</b>	<b>5</b>
	Fundamentação Teórica . . . . .	5
	Distribuições Utilizadas . . . . .	7
	Modelo de Tempo de Falha Acelerado . . . . .	8
	Modelo de Sobrevivência com Fração de Cura . . . . .	10
<b>3</b>	<b>Gráfico CUSUM Para Monitorar Tempos de Sobrevivência</b>	<b>13</b>
	O Gráfico CUSUM Usual . . . . .	13
	O Gráfico CUSUM Ajustado ao Risco . . . . .	14
	Gráfico RAST CUSUM Weibull . . . . .	16
	Gráfico RAST CUSUM log-logístico . . . . .	17
	Ilustrações com Dados Simulados . . . . .	18
	Cálculo do ARL . . . . .	22
<b>4</b>	<b>Gráfico RAST CUSUM com fração de cura</b>	<b>24</b>
	Modelo Considerado e Parâmetro Monitorado . . . . .	24
	Escore CUSUM . . . . .	26
	Ilustrações com Dados Simulados . . . . .	28
<b>5</b>	<b>Estudo de Simulação</b>	<b>31</b>
	Estratégias para Simulações . . . . .	33
	Amostras Simuladas com Fração de Cura . . . . .	35



Amostras Simuladas sem Fração de Cura . . . . .	38
<b>6 Considerações Finais e Perspectivas de Estudo</b>	<b>41</b>
Conclusões . . . . .	41
Pesquisas Futuras . . . . .	42

# Capítulo 1

## Introdução

O Controle Estatístico de Processos (CEP) consiste em uma ferramenta estatística útil na investigação e monitoramento de processos ou fenômenos das mais variadas naturezas, especialmente na área industrial. Por exemplo, é de utilidade manter sob controle a qualidade de determinada mercadoria em uma linha de produção, o que pode ser feito observando os resultados de alguma variável de interesse com respeito ao produto. Como visto em Woodall (2006) [16], o CEP passou a ser considerado para variáveis relacionadas à área da saúde, e estes trabalhos foram desenvolvidos de forma independente do CEP na indústria, o que permite a transferência de conhecimento entre essas duas formas de aplicação. Com isso, os gráficos de controle podem desempenhar um papel importante para constatar uma redução na qualidade dos serviços de um hospital, de forma geral, ou de alguma técnica específica por este realizada, de modo que se possa intervir o quanto antes para descobrir as causas da perda de qualidade e assim poder repará-la.

Várias utilizações do CEP na área relacionada à saúde são brevemente exemplificadas por Woodall (2006) [16] que descreve o uso do CEP no monitoramento e melhoria do desempenho de hospitais que pode incluir variáveis como taxas de infecção, taxas de quedas de pacientes, ou tempos de espera de vários tipos, e cita estudos que envolvem estas características. De acordo com Gandy *et al.* (2010) [4], o gráfico de somas acumuladas CUSUM (*Cumulative Sum*) é uma das principais ferramentas usadas para monitorar situações deste tipo, em que se tem interesse em detectar desvios sutis na qualidade. De fato, o gráfico CUSUM é uma boa alternativa na detecção de peque-

---

nos desvios do parâmetro, com relação aos gráficos de controle usuais, sendo portanto recomendado para este tipo de aplicação.

Além disso, em muitas aplicações é necessário levar em consideração a heterogeneidade entre os indivíduos antes de construir um gráfico de controle. É importante levar em conta, por exemplo, o sexo, a idade, condições de saúde, ou fatores de risco em geral associados a cada paciente antes de se submeter a uma cirurgia. Diversos autores propõem um monitoramento de procedimentos médicos ajustado para que incorpore o risco específico de morte de cada indivíduo. Grigg e Farewell (2004) [5] evidenciam esta necessidade nesse contexto, que difere de aplicações usuais do CEP na área industrial, em que os indivíduos estudados (equipamentos, peças, produtos, mercadorias, etc.) são tidos como homogêneos. Estes autores descrevem diversos trabalhos que propõem o uso do gráfico de controle CUSUM ajustado ao risco (*RA CUSUM*), sendo a maioria destes trabalhos designados para o monitoramento de respostas binárias. Steiner *et al.* (2000, 2001) [14, 15] elaboraram métodos CUSUM para monitoramento de qualidade com base em uma variável categórica binária, que essencialmente indica se o procedimento cirúrgico obteve êxito ou não para um determinado indivíduo, como por exemplo, se o paciente sobreviveu ou não por mais de 30 dias após uma cirurgia.

Recentemente surgiram algumas propostas para monitoramento com base em modelos de sobrevivência. Biswas e Kalbfleisch (2008) [1] levaram em conta a variável numérica tempo de sobrevivência e consideraram um modelo de regressão de Cox para os dados, o que permite obter um risco médio de falha estimado sob controle e então monitorar ao longo do tempo se ocorrem variações neste valor à medida que novos indivíduos são observados, por meio de métodos CUSUM. Gandy *et al.* (2010) [4] também consideraram a função risco para elaborar métodos CUSUM, mas utilizam uma verossimilhança parcial que promete ser eficiente neste tipo de monitoramento. Ainda em relação a modelos de sobrevivência, Sego *et al.* (2009) [13] desenvolveram uma abordagem que utiliza o gráfico de controle CUSUM ajustado para que incorpore o risco específico de morte por complicações da cirurgia cardíaca que cada pessoa apresenta, o que é feito por meio de um modelo de regressão de tempo de falha acelerado (Lawless, 2003) [6]. Contudo, embora em monitoramento de dados de sobrevivência o interesse

seja avaliar o sucesso de procedimentos visto como a cura do paciente, os modelos de sobrevivência convencionais consideram como suposição que para todos os indivíduos o evento (morte devido ao procedimento) vai de fato ocorrer, embora o tempo até esta ocorrência não seja observável para alguns indivíduos (censuras). Desta forma, propomos estender neste trabalho essa abordagem considerando um modelo com fração de cura, que assume que, por exemplo, para uma proporção de pacientes não ocorrerá a morte em decorrência da cirurgia, o que nos faz considerar tais pessoas como *curadas* (recuperadas da cirurgia). Entendemos que esta abordagem parece condizente com o que ocorre na prática.

## Objetivos

O objetivo principal deste trabalho é estender o método de controle de qualidade voltado para a área médica apresentado por Sego *et al.* (2009) [13], considerando modelos de sobrevivência com fração de cura, a fim de atender a esta situação realística que é frequentemente presente na prática. Além disso, são realizadas, no *software* R, simulações do gráfico proposto no intuito de compreender a eficiência do método, confrontando essa abordagem que leva em consideração um modelo com fração de cura e a abordagem que desconsidera isto.

## Organização dos Capítulos

Este trabalho está organizado da seguinte forma: No Capítulo 2 introduzimos os principais conceitos sobre a Análise de Sobrevivência, destacando distribuições e modelos utilizados neste trabalho. No Capítulo 3 expomos a ideia geral do gráfico CUSUM usual e uma extensão deste gráfico para tratar de tempos até a ocorrência de um evento com base em modelos de sobrevivência (gráfico CUSUM ajustado ao risco). Além disso, ilustramos esta técnica com base em dados simulados e definimos o ARL, usado para avaliar o desempenho desse método. No Capítulo 4 apresentamos a proposta para o uso de gráfico CUSUM aplicado a dados de sobrevivência com fração de cura seguido de ilustração com dados simulados. No Capítulo 5 fazemos uma comparação do método

proposto com o procedimento dado em Sego *et al.* (2009) [13], por meio de um estudo de simulação considerando a distribuição Weibull como exemplo. Finalizamos este trabalho com algumas discussões sobre os resultados e propostas de pesquisas futuras no Capítulo 6.

# Capítulo 2

## Análise de Sobrevivência

Neste capítulo são introduzidos alguns dos principais conceitos a respeito da análise de sobrevivência. Apresentamos duas distribuições importantes a serem consideradas neste estudo e dois modelos de regressão utilizados na prática, o modelo de tempo de falha acelerado, e o modelo de tempo de promoção, que faz parte dos modelos de sobrevivência com fração de cura, levando em conta a abordagem unificada introduzida por Rodrigues *et al.* (2009) [11].

### Fundamentação Teórica

Dados de sobrevivência são constituídos por tempos até à ocorrência de um evento ou até à interrupção no acompanhamento (censuras). Por exemplo, em estudos realizados em um período de tempo prefixado, pode haver indivíduos para os quais o evento de interesse não ocorra até o fim do estudo. Os tempos registrados nesse caso são informações incompletas, consideradas censuras à direita, já que o evento poderia ser observado depois daquele tempo limite, caso houvesse um período maior de acompanhamento. Contudo, na prática alguns indivíduos podem ser considerados imunes à ocorrência do evento (“curados”). Neste caso, para alguma proporção de indivíduos o evento não ocorreria mais, por maior que fosse o tempo de acompanhamento. Tal conceito será um ponto de interesse nesse trabalho.

Seja  $T$  uma variável aleatória positiva contínua, definida como *tempo até falha*, esta possui uma função de densidade  $f(t)$  e uma função de distribuição acumulada

$F(t) = P(T \leq t)$ . Define-se então as seguintes funções:

- **Função de Sobrevivência**

A função de sobrevivência da variável aleatória  $T$  é definida como:

$$S(t) = P(T > t) = \int_t^{\infty} f(x)dx = 1 - F(t), \text{ para } t \geq 0.$$

Esta função é não crescente e seu limite quando  $t$  tende a infinito é zero. Na abordagem com fração de cura, temos que para alguns indivíduos este limite é diferente de zero, e a função de sobrevivência nesse caso é denominada imprópria ou de longa duração (Rodrigues *et al.*, 2009).

- **Função Risco**

A função risco, também chamada de função taxa de falha, da variável  $T$ , indicada por  $h(t)$  é definida como:

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

Esta função representa o risco instantâneo de que um indivíduo venha a falhar em um determinado tempo  $t$ , condicionado ao fato de que já sobreviveu até este tempo.

Mostra-se que as funções  $f$ ,  $h$ , e  $S$  estão relacionadas da seguinte forma:

$$h(t) = \frac{f(t)}{S(t)} = -\frac{d \log(S(t))}{dt};$$

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

Em um contexto prático, temos que os tempos observados em uma amostra (que podem ser de falha ou censura) nem sempre representam de fato valores da variável aleatória  $T_i$ , para cada observação  $i$ , mas sim de uma variável definida como  $Y_i = \min(T_i, C_i)$ , sendo  $C_i$  uma variável aleatória que é o tempo de censura do indivíduo,

associada à uma variável indicadora  $\delta_i$  definida como:

$$\delta_i = \begin{cases} 1, & \text{se } T_i \leq C_i \text{ (falha)} \\ 0, & \text{se } T_i > C_i \text{ (censura)}. \end{cases} \quad (2.1)$$

A ideia de censura é inerente a dados de sobrevivência e neste trabalho consideramos a censura do tipo aleatória, que possui como caso particular a censura do tipo I (quando a variável  $C$  é degenerada em um determinado valor positivo). Este tipo de censura aleatória pode representar a não obtenção do verdadeiro valor de  $T$  por diversos motivos sem fixar um único resultado, como é o caso da censura do tipo I, assim é um conceito bastante aplicável. Consideramos nesse trabalho a censura não informativa, que ocorre quando a distribuição de  $C$  não incorpora parâmetros de interesse do estudo.

## Distribuições Utilizadas

Duas distribuições de probabilidade comumente empregadas na Análise de Sobrevivência, e que serão objeto de estudo neste trabalho, são a distribuição Weibull e a distribuição log-logística.

Considerando a parametrização usada por Sego *et al.* (2009) [13], se a variável aleatória  $T$  possui distribuição Weibull, sua função de densidade de probabilidade é dada por:

$$f(t) = \frac{\alpha}{\lambda} \left(\frac{t}{\lambda}\right)^{\alpha-1} \exp\left[-\left(\frac{t}{\lambda}\right)^\alpha\right], \text{ para } t \geq 0, \quad (2.2)$$

sendo  $\alpha > 0$  e  $\lambda > 0$  os parâmetros de forma e escala, respectivamente. Para esta variável aleatória, o valor esperado é  $\lambda \Gamma(1 + 1/\alpha)$ , e mostra-se que a função de sobrevivência de  $T$  é:

$$S(t) = \exp\left[-\left(\frac{t}{\lambda}\right)^\alpha\right]. \quad (2.3)$$

Associada a esta distribuição Weibull temos uma distribuição conhecida como Valor Extremo ou Gumbel. Se  $T \sim Weibull(\alpha, \lambda)$ , então  $\log(T)$  possui distribuição Valor Extremo com parâmetros  $\mu = \log(\lambda)$  e  $\sigma = 1/\alpha$ , e sua função de densidade de proba-



bilidade é expressa por:

$$f(z) = \frac{1}{\sigma} \exp \left[ \left( \frac{z - \mu}{\sigma} \right) - \exp \left( \frac{z - \mu}{\sigma} \right) \right], \quad (2.4)$$

com  $\sigma > 0$  e  $z$  e  $\mu$  assumindo valores reais.

Considerando agora que a variável aleatória  $T$  possui distribuição log-logística, sua função de densidade de probabilidade é dada por:

$$f(t) = \frac{\alpha}{\lambda} \left( \frac{t}{\lambda} \right)^{\alpha-1} \left[ 1 + \left( \frac{t}{\lambda} \right)^{\alpha} \right]^{-2}, \text{ para } t \geq 0, \quad (2.5)$$

sendo  $\alpha > 0$  e  $\lambda > 0$  os parâmetros de forma e escala, respectivamente. Para esta variável aleatória, o valor esperado é  $\lambda \frac{\pi}{\alpha \operatorname{sen}(\pi/\alpha)}$  (se  $\alpha > 1$ ), e obtém-se que a função de sobrevivência de  $T$  é:

$$S(t) = \left[ 1 + \left( \frac{t}{\lambda} \right)^{\alpha} \right]^{-1}. \quad (2.6)$$

Se tomarmos a variável  $\log(T)$ , temos que esta segue uma distribuição logística com parâmetros  $\mu = \log(\lambda)$  e  $\sigma = 1/\alpha$ , e sua função de densidade de probabilidade é expressa por

$$f(z) = \frac{1}{\sigma} \exp \left( \frac{z - \mu}{\sigma} \right) \left[ 1 + \exp \left( \frac{z - \mu}{\sigma} \right) \right]^{-2}, \quad (2.7)$$

com  $\sigma > 0$  e  $z$  e  $\mu$  assumindo valores reais.

## Modelo de Tempo de Falha Acelerado

É comum na prática o interesse em explicar o tempo de sobrevivência de um determinado indivíduo com base em informações específicas do mesmo, daí surge a necessidade de atribuir um modelo de regressão que englobe as covariáveis em questão. Segue *et al.* (2009) [13], por exemplo, consideram um Modelo de Tempo de Falha Acelerado (MTFA) para representar os dados e então construir o gráfico CUSUM a partir da verossimilhança para este modelo.

Considere que  $\log(T)$  pertence à família de posição e escala, sendo  $\mu$  o parâmetro de posição,  $\sigma > 0$  o parâmetro de escala, e  $W$  uma variável com uma determinada distribuição referida como distribuição padrão. Se consideramos que o parâmetro de

posição é uma função de covariáveis associadas às observações  $\mu(\mathbf{x})$ , é possível então determinar um modelo de regressão, em que  $\mathbf{x}$  é um vetor de covariáveis referente a um indivíduo e a ele está associado um vetor de parâmetros de regressão. Para o caso em que  $T$  segue uma distribuição Weibull com parâmetros  $\lambda(\mathbf{x}) = \exp(\mu(\mathbf{x}))$  e  $\alpha = 1/\sigma$ , o modelo é da forma:

$$\log(T) = \mu(\mathbf{x}) + \sigma W, \quad (2.8)$$

com  $W$  seguindo uma distribuição valor extremo padrão, que possui densidade baseada em (2.4), tomando  $\mu = 0$  e  $\sigma = 1$ . No caso em que  $T$  segue uma distribuição log-logística com parâmetros  $\lambda(\mathbf{x}) = \exp(\mu(\mathbf{x}))$  e  $\alpha = 1/\sigma$ , o modelo é dado de forma análoga, com  $W$  seguindo uma distribuição logística padrão, que possui densidade baseada em (2.7), tomando  $\mu = 0$  e  $\sigma = 1$ .

A fim de estimar parâmetros com base em uma amostra, é utilizado o método da máxima verossimilhança, que consiste basicamente em um problema de otimização de uma função objetivo. Considerando tempos de vida observáveis para o indivíduos  $i = 1, \dots, n$ , seja  $\mathbf{x}_i = (x_{i1}, x_{i2}, \dots, x_{ip})'$  o vetor de covariáveis associado ao  $i$ -ésimo indivíduo. Para simplificar a notação definimos os vetores de dados  $\mathbf{y} = (y_1, y_2, \dots, y_n)'$ ,  $\boldsymbol{\delta} = (\delta_1, \delta_2, \dots, \delta_n)'$  e a matriz  $\mathbf{X} = (x_1, x_2, \dots, x_n)'$  de dimensão  $n \times p$ . Assim os dados de sobrevivência são denotados por  $\mathcal{D} = (n, \mathbf{y}, \boldsymbol{\delta}, \mathbf{X})$ . Denotamos o vetor de parâmetros desconhecidos do modelo por  $\boldsymbol{\eta}$ .

A função de verossimilhança para estimar o vetor de parâmetros  $\boldsymbol{\eta}$  com base neste conjunto de dados de sobrevivência  $\mathcal{D}$ , pelo método da máxima verossimilhança, é dada por:

$$L(\boldsymbol{\eta}; \mathcal{D}) = \prod_{i=1}^n f(y_i; \boldsymbol{\eta}, x_i)^{\delta_i} S(y_i; \boldsymbol{\eta}, x_i)^{1-\delta_i}, \quad (2.9)$$

em que  $\delta_i$  é a variável indicadora de censura definida em (2.1). Por questões computacionais, é preferível maximizar o logaritmo da função de verossimilhança, o que resulta no mesmo ponto de máximo, já que a função  $\log$  é monótona crescente. No *software* R (R Development Core Team (2012)) está disponibilizado o pacote *survival* que realiza procedimentos de estimação pelo método da máxima verossimilhança em modelo de tempo de falha acelerado para as distribuições Weibull e log-logística (e também para

outras possibilidades), e mostra como resultado os parâmetros da distribuição referente a  $\log(T)$ , o que pode ser facilmente retornado para os parâmetros originais da variável  $T$ , tendo em vista a relação log-linear estabelecida com o modelo de tempo de falha acelerado (MTFA).

## Modelo de Sobrevivência com Fração de Cura

Maller e Zhou (1996) [7] descrevem os modelos de sobrevivência usuais e enfatizam a importância da ideia de fração de cura, que é a possibilidade de que alguns indivíduos estejam “curados”, isto é, imunes ao acontecimento do evento observado no estudo. Chen *et al.* (1999) [3] propuseram uma modelagem natural para a função de sobrevivência na presença de indivíduos curados, considerando que há uma variável aleatória  $M$  que representa a quantidade de causas que levam uma determinada observação a falhar. Para os indivíduos em que  $M = 0$  temos então que o evento não ocorrerá mais, e estes são considerados curados, sendo assim a proporção de curados pode ser vista como a probabilidade de  $M$  valer zero. Para os indivíduos em que  $M = m > 0$ , supõe-se então que para cada causa dentre as  $m$  há um tempo de sobrevivência associado, e finalmente o valor do tempo de sobrevivência do indivíduo será o menor destes. Rodrigues *et al.* (2009) [11] buscaram uma unificação deste modelo, a qual é brevemente explicada a seguir.

Considerando uma amostra de tamanho  $n$  e que a cada indivíduo estão associadas as seguintes variáveis aleatórias:

- $M \equiv$  quantidade de causas que podem levar ao acontecimento do evento estudado; com distribuição de probabilidade  $p_m = P_\theta(M = m)$  conforme um parâmetro  $\theta$
- $R_j \equiv$  tempo até acontecer uma falha devido à causa  $j$ . Para  $M = m$  supomos que  $R_1, R_2, \dots, R_m$  são independentes e identicamente distribuídas (*iid*) e independentes de  $M$ , com uma função de sobrevivência  $S(t)$
- $T \equiv$  tempo até ocorrência do evento, obtido como:

$$T = \min\{R_0, R_1, \dots, R_m\},$$

com  $P(R_0 = \infty) = 1$ , uma vez que  $M = 0$  implica em nunca observar o evento estudado, o que reflete a ideia de um “tempo infinito”.

Finalmente, podemos obter uma função de sobrevivência combinada, com auxílio do teorema da probabilidade total, como segue:

$$\begin{aligned}
 S_p(t) &= P(T > t) \\
 &= P(T > t, M = 0) + P(T > t, M > 0) \\
 &= P(T > t | M = 0)P(M = 0) + P(T > t | M \geq 1)P(M \geq 1) \\
 &= p_0 + \sum_{m=1}^{\infty} p_m S(t)^m,
 \end{aligned} \tag{2.10}$$

sendo  $p_0 = P(M = 0)$  a fração de cura. Neste estudo, focamos no modelo de tempo de promoção, que ocorre quando supomos que a variável aleatória  $M$  segue uma distribuição Poisson com parâmetro  $\theta$ . Neste caso, obtém-se a função de sobrevivência de longa duração:

$$S_p(t) = \exp\{-\theta[1 - S(t)]\}, \tag{2.11}$$

sendo  $S(t)$  a função de sobrevivência própria com respeito às variáveis  $R_j, j = 1, \dots, M$ . Logo, quando  $t$  tende a infinito, a função  $S_p$  tende a  $\exp(-\theta)$  que é a fração de cura. As funções de densidade e risco são dadas por:

$$f_p(t) = \theta f(t) \exp(-\theta F(t)) \quad \text{e} \quad h_p(t) = \theta f(t). \tag{2.12}$$

Retomando a ideia do MTFA de expressar um parâmetro em função de covariáveis, podemos enxergar o parâmetro  $\theta$ , que é diretamente ligado à fração de cura, como uma função de covariáveis de cada indivíduo, isto é, cada um possui uma probabilidade de ser curado, de acordo com características particulares. A relação entre  $\theta$  e as covariáveis é descrita como:

$$\theta_i = \exp(\mathbf{x}'_i \beta) \tag{2.13}$$

e a fração de cura fica portanto definida como:

$$p_0(\theta_i) = \exp[-\exp(\mathbf{x}'_i \beta)]. \tag{2.14}$$

Já que ainda existe a possibilidade de censura, temos uma variável  $Y_i = \min\{T_i, C_i\}$  que é de fato observada, com o indicador  $\delta_i$  análogo à modelagem sem fração de cura. Assim, analogamente à notação usada anteriormente, denotamos os dados completos por  $\mathcal{D}_c = (n, \mathbf{y}, \boldsymbol{\delta}, \mathbf{M}, \mathbf{X})$ . Como visto em Carneiro (2012) [2], a verossimilhança completa para esta nova abordagem envolve a variável latente  $M$ , então considera-se uma verossimilhança marginal que é dada a seguir:

$$L^*(\phi; \mathcal{D}) = \prod_{i=1}^n f_p(y_i|\eta, \theta)^{\delta_i} S_p(y_i|\eta, \theta)^{1-\delta_i}, \quad (2.15)$$

em que  $\mathcal{D}$  são os dados observáveis apenas, sem a variável latente  $M$ ,  $\phi$  é o conjunto geral de parâmetros que envolve o  $\eta$ , conjunto de parâmetros associado à distribuição de probabilidade dos tempos de sobrevivência dos indivíduos não curados, e  $\theta$  que tem ligação com os parâmetros de regressão  $\beta$  e as covariáveis  $\mathbf{x}_i$  de cada indivíduo  $i$ . Novamente, é preferível computar a função log-verossimilhança, que é apresentada a seguir:

$$l^*(\phi; \mathcal{D}) = \log(L^*(\phi; \mathcal{D})) = \sum_{i=1}^n \delta_i \log[f_p(y_i|\phi)] + (1 - \delta_i) \log[S_p(y_i|\phi)]. \quad (2.16)$$

Assim, esta função é utilizada na obtenção de estimativas de máxima verossimilhança para os parâmetros do estudo.

## Capítulo 3

# Gráfico CUSUM Para Monitorar Tempos de Sobrevivência

Gráficos de controle têm sido amplamente empregados como uma ferramenta para checar a estabilidade de processos industriais, e também de outras naturezas. O gráfico CUSUM é uma alternativa interessante devido a sua característica de avaliar o processo como um todo, acumulando informações de todos os indivíduos, e não cada observação como algo isolado da amostra. A seguir temos esclarecimentos acerca desta técnica de controle de qualidade, apresentando a ideia do RAST CUSUM elaborada por Segó *et al.* (2009) [13], e ilustrando-a com exemplos de dados simulados.

### O Gráfico CUSUM Usual

A ideia central do gráfico CUSUM para detecção de irregularidade no processo baseia-se no escore calculado que representa a diferença entre a variável observada e o que se espera desta em condições de estacionariedade. Quanto mais vezes este escore for superior a zero, mais acumula erros na estatística CUSUM (estatística de teste), que pode então ultrapassar um limite superior, o que indicará um alerta de que o processo observado está retornando valores mais altos do que o normal. Analogamente, se os escores ocorrem mais vezes com valores negativos trazendo a estatística CUSUM abaixo de um limite inferior, temos um indício de que o processo está resultando em valores menores do que o normal. Em condições de controle, espera-se que esta estatística

flutue aleatoriamente em torno de zero. Logo, esse gráfico pode ser útil tanto para detectar redução quanto melhorias na qualidade. Em geral se utiliza a construção do CUSUM tabular para detectar mudanças em um parâmetro  $\mu_0$  referente a uma variável aleatória  $X$ , da seguinte forma:

$$C_i^+ = \max\{0, x_i - (\mu_0 + K) + C_{i-1}^+\} \quad (3.1)$$

$$C_i^- = \max\{0, (\mu_0 + K) - x_i + C_{i-1}^-\}, \quad (3.2)$$

e os valores iniciais são  $C_0^+ = C_0^- = 0$ . A constante  $K$  é referida como um valor de tolerância ou folga, e fica visível que o gráfico pode sinalizar um desvio do parâmetro verdadeiro tanto para um valor maior quanto um menor. Mais detalhes sobre este gráfico, sua utilização e melhoramentos podem ser encontrados em Montgomery (2004) [8].

## O Gráfico CUSUM Ajustado ao Risco

Diferentemente da forma usual de se calcular o escore para o gráfico CUSUM simplesmente com base na diferença entre o valor observado e um valor médio da variável observada, Seigo *et al.* (2009) [13] propõem o uso de um modelo para os tempos de sobrevivência que leva em conta as covariáveis associadas aos indivíduos. Considerando um verossimilhança para cada observação, é possível então utilizar a razão entre a verossimilhança para o estado fora de controle e a verossimilhança sob controle como forma de ponderar o afastamento do parâmetro com relação ao valor esperado sob controle para cada indivíduo. Como a razão de verossimilhanças assume apenas valores positivos, é utilizado como escore CUSUM o logaritmo natural desta razão, que compreende tanto negativos como positivos.

Igualmente ao CUSUM usual, quanto mais vezes ocorrerem razões maiores do que 1 (que ao aplicar o logaritmo retornam um valor positivo), mais acumulamos a estatística de teste a ponto de ultrapassar um limite superior de aceitação, o que nos dá indícios de que o processo avaliado esteja acima do normal, e a mesma ideia ocorre para razões inferiores a 1 (resultados negativos do logaritmo) que acumulam valores

negativos podendo tornar a estatística de teste menor que um limite inferior, o que aponta um processo com resultados abaixo do normal.

Considerando, como em Sego *et al.* (2009) [13],  $i = 1, 2, \dots$  os índices dos pacientes (em ordem de execução da operação) que serão monitorados pelo RA CUSUM, definimos  $L(\xi_i|\mathcal{D}_i)$  como a verossimilhança para o paciente  $i$ , sendo  $\xi_i$  um vetor de parâmetros e  $\mathcal{D}_i$  os dados contendo a medida de resposta (mortalidade, tempo de sobrevivência, etc). Um modelo ajustado ao risco para dados históricos sob controle (*training*) é usado para prever  $\xi_{i0}$  para cada novo paciente que chega. No estado de controle, espera-se que  $\xi_i$  seja igual a  $\xi_{i0}$ . O modelo ajustado ao risco é escrito abaixo:

$$\xi_{i0} = g(\Psi, x_i), \quad (3.3)$$

sendo  $x_i$  um vetor de covariáveis para o paciente  $i$  e  $\Psi$  um vetor de coeficientes de regressão. Considera-se como em Sego *et al.* (2009) [13] que o modelo ajustado a partir dos dados é adequado e o erro ao estimar  $\Psi$  é insignificante. A forma básica do gráfico CUSUM é dada por:

$$\begin{aligned} Z_0 &= 0 \\ Z_i &= \max(0, Z_{i-1} + W_i), \quad i = 1, 2, \dots, \end{aligned} \quad (3.4)$$

sendo  $Z_i$  a estatística CUSUM e  $W_i$  o escore CUSUM. Um alarme é sinalizado se  $Z_i > h$ , sendo  $h > 0$  o limite de controle. A log-verossimilhança do escore RA CUSUM, baseada na fórmula original de Page (1954) [9], é dada por:

$$W_i = \log \left[ \frac{L(\xi_{i1}|\mathcal{D}_i)}{L(\xi_{i0}|\mathcal{D}_i)} \right], \quad (3.5)$$

sendo  $\xi_{i1}$  o valor fora de controle nominal do parâmetro para o paciente  $i$ . O RA CUSUM é projetado para detectar uma mudança de  $\xi_i = \xi_{i0}$  para  $\xi_i = \xi_{i1}$ . Esta mudança deve ser um desvio interpretável na qualidade do processo em estudo.

Sego *et al.* (2009) [13] citam os estudos de Steiner *et al.* (2000, 2001) [14, 15] nos quais o gráfico CUSUM é considerado para uma variável aleatória com distribuição Bernoulli, que indica se o indivíduo sobrevive mais que 30 dias após a operação ou não.



Os autores propõem a utilização de um modelo de regressão logística para estimar as chances de cada indivíduo de sobreviver mais que 30 dias (o que caracteriza o sucesso da cirurgia), e tomam como base a razão da chance de sobreviver até 30 dias e a chance de sobreviver mais de 30 dias para determinar uma log-verossimilhança para o escore do gráfico CUSUM. Finalmente, Sego *et al.* (2009) [13] verificaram que o gráfico CUSUM ajustado com um modelo de sobrevivência é mais eficiente pelo fato de sinalizar um alarme mais rápido do que a proposta Bernoulli para diversos níveis de censura e principalmente quando o aumento na chance de mortalidade era pequeno. De fato, o gráfico CUSUM é uma boa alternativa na detecção de pequenos desvios do parâmetro, com relação aos gráficos de controle usuais, sendo portanto recomendado para este tipo de aplicação, em que se tem interesse em detectar desvios sutis na qualidade. Grigg e Farewell (2004) [5] descrevem uma visão geral sobre gráficos de controle ajustados ao risco.

## Gráfico RAST CUSUM Weibull

Com base na notação usada por Sego (2006) [12], segue que para o caso em que  $T \sim Weibull(\alpha, \lambda)$  o modelo de tempo de falha acelerado (MTFA) é da forma:

$$\log(T) = \mu + \gamma' \mathbf{x} + \sigma V, \quad (3.6)$$

em que  $\alpha = 1/\sigma$  e  $\lambda = e^\mu$  são os parâmetros de forma e escala de  $T$  ignorando a influência de covariáveis ( $\mathbf{x} = \mathbf{0}$ ),  $\gamma$  é um vetor de coeficientes de regressão e  $V$  segue uma distribuição valor extremo padrão. Dessa maneira, tomando  $\beta = -\gamma$ , a função de sobrevivência condicionada às covariáveis é dada por:

$$S(t_i|x_i) = \exp \left\{ - \left( \frac{t_i \exp(\beta' x_i)}{\lambda} \right)^\alpha \right\}. \quad (3.7)$$

Com o processo sob controle, consideramos que o parâmetro de forma  $\alpha$  é constante, e o parâmetro de escala assume um valor  $\lambda_0$ , ambos estimados a partir de dados históricos, e temos interesse em detectar uma mudança de  $\lambda_0$  para  $\lambda_1 = \rho_1 \lambda_0$  à medida que novos indivíduos são observados. Pode-se mostrar que uma redução em  $\lambda$  é equi-

valente a reduzir o tempo médio (e mediano) de sobrevivência para o modelo Weibull, bem como um aumento em  $\lambda$  acarreta em um aumento nesse valor. Sego (2009) [13] calcularam, então, o escore CUSUM, espelhado em (3.5) que recai na seguinte fórmula:

$$W_i = (1 - \rho_1^{-\alpha}) \left( \frac{t_i \exp(\beta' x_i)}{\lambda_0} \right)^\alpha - \delta_i \alpha \log \rho_1. \quad (3.8)$$

Finalmente podemos monitorar o parâmetro  $\lambda$  a partir da estatística CUSUM descrita em (3.4) com auxílio de  $W_i$ .

## Gráfico RAST CUSUM log-logístico

Prosseguindo com notação usada por Sego (2009) [13], para  $T \sim \text{log-logística}(\alpha, \lambda)$  o modelo de tempo de falha acelerado aparece de forma quase idêntica ao caso Weibull, com a diferença que a distribuição da variável  $V$  é logística padrão. A função de sobrevivência condicionada às covariáveis é dada por:

$$S(t_i|x_i) = \left[ 1 + \left( \frac{t_i \exp(\beta' x_i)}{\lambda} \right)^\alpha \right]^{-1} \quad (3.9)$$

e o escore CUSUM obtido é finalmente descrito por:

$$W_i = -\alpha \delta_i \log \rho_1 + 2^{\delta_i} \left\{ \log \left[ 1 + \left( \frac{t_i \exp(\beta' x_i)}{\lambda_0} \right)^\alpha \right] - \log \left[ 1 + \left( \frac{t_i \exp(\beta' x_i)}{\rho_1 \lambda_0} \right)^\alpha \right] \right\}. \quad (3.10)$$

De posse desta expressão, podemos então fazer o monitoramento do parâmetro  $\lambda$  a partir da estatística CUSUM descrita em (3.4). Assim como no modelo Weibull, temos que para o caso log-logístico uma redução em  $\lambda$  também é equivalente a reduzir o tempo médio (e mediano) de sobrevivência, bem como um aumento em  $\lambda$  acarreta em um aumento nesse valor. Logo, monitorar este parâmetro é de interesse para avaliar a qualidade de sobrevivência.

## Ilustrações com Dados Simulados

Com o propósito de compreender o método apresentando por Segó (2006) [12], são realizadas algumas simulações de dados no *software* R para testar o uso do gráfico RAST CUSUM. Os dados são gerados para atender ao modelo especificado em (3.6), de forma similar aos dados estudados em Segó *et al.* (2009) [13]. Para o modelo Weibull, fixamos valores sob controle para os parâmetros  $\mu$  e  $\sigma$ , e consideramos duas covariáveis (sexo e idade) às quais está associado o vetor de parâmetros de regressão  $\gamma'$  também fixado previamente. Tomando um tamanho de amostra  $n_0$ , são gerados  $n_0$  valores de uma distribuição Bernoulli com parâmetro 0.5 para representar a variável sexo, de modo a ter aproximadamente a mesma quantidade de pessoas para cada sexo, e  $n_0$  valores de idade são gerados a partir de uma distribuição Normal(40,  $10^2$ ), tomando apenas a parte inteira do resultado. Em seguida,  $n_0$  valores da variável  $V$  são obtidos de uma distribuição valor extremo padrão, e finalmente, utilizamos a relação log-linear para retornar os valores da variável  $T$ .

Neste exemplo a censura é considerada fixa no tempo 30, a fim de refletir a aplicação considerada pelo autor, em que os pacientes são acompanhados por 30 dias após a realização de uma cirurgia. Assim, obtemos o conjunto de dados final sob controle, com os tempos observados  $Y_i = \min\{T_i, 30\}$ , o indicador  $\delta_i$  e o vetor de covariáveis para sexo e para idade. Feito isso, obtemos dados fora de controle para anexar com estes sob controle, e para tanto consideramos alguns valores de  $\rho_1$  para representar a mudança na qualidade que queremos detectar (neste caso  $\rho_1$  é um número menor que 1, já que uma redução no parâmetro de escala acarreta um tempo médio de sobrevivência menor, e com isso, o processo passa a ter uma qualidade inferior), e então geramos um conjunto de dados com  $n_1$  indivíduos, com base nesse mesmo procedimento, mas tomando  $\mu_1 = \log(\lambda_1) = \log(\rho_1 \lambda_0)$ , em que  $\lambda_0$  é o valor sob controle para o parâmetro de escala.

Utilizando o método de estimação implementado no pacote *survival* com os dados sob controle, obtemos as estimativas de cada parâmetro, que são tidas como valores verdadeiros para aplicar posteriormente no gráfico CUSUM. Para gerar dados de uma

log-logística o procedimento é semelhante, diferindo apenas na variável  $V$ , que é tomada de uma distribuição logística padrão. Seguem abaixo ilustrações para o modelo log-logístico, nas quais foi considerado um tamanho de amostra  $n_0 = n_1 = 100$ , sendo assim, o ponto de mudança de qualidade é no índice 101.

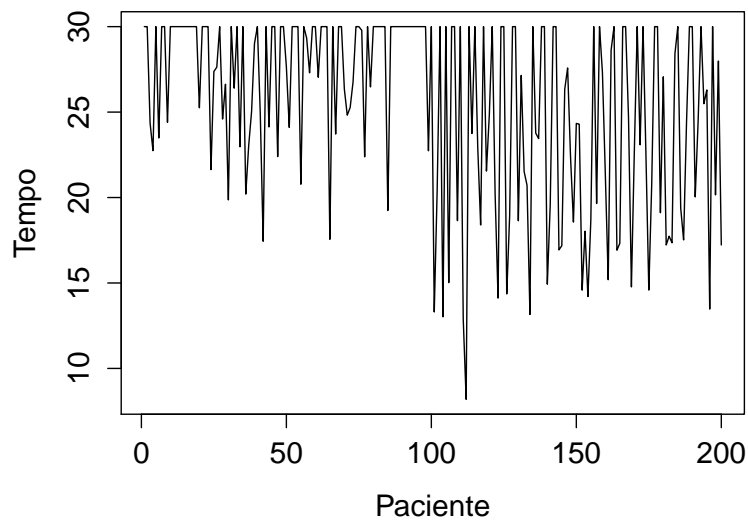


Figura 3.1: Dados simulados do modelo log-logístico com  $\lambda = 40$ ,  $\alpha = 8$ ,  $\rho_1 = 0,7$ ,  $\gamma = (-0,01; 0,5)$ , e censura fixa em 30.

Ao observar a Figura 3.1 que mostra apenas os tempos de sobrevivência da amostra é possível notar que tempos um pouco inferiores são registrados após o momento de mudança de qualidade (observação 101), mas na prática não se pode afirmar que houve uma mudança de qualidade apenas com base nesses indícios, principalmente porque isso não se deve apenas ao valor observado para o tempo, mas também aos fatores associados aos indivíduos que explicam o tempo de sobrevivência. Um tempo pequeno obtido neste exemplo, em que a variável observada é o tempo até a morte após a realização de um procedimento cirúrgico, não necessariamente acusa uma falha na qualidade, podendo ser justificado de acordo com características específicas do indivíduo em questão. Com isso, fica clara a importância de se usar métodos que detectem de forma numérica uma mudança de qualidade com base em informações obtidas nos dados, de modo a eliminar subjetividades no julgamento de que ocorreu uma mudança no desempenho do processo

que está sob avaliação.

A seguir, na Figura 3.2 temos o gráfico RAST CUSUM monitorando essa amostra, o qual pretende detectar uma redução de 30% no parâmetro  $\lambda$  (o que corresponde ao valor de  $\rho_1 = 0,7$ ). A linha vermelha horizontal marca o valor 5 no eixo y, que é um limite geralmente considerado como alerta (mas é importante estudar cada caso a fim de obter um limite ideal), e a linha vertical marca o ponto 100, onde a última observação sob controle foi registrada.

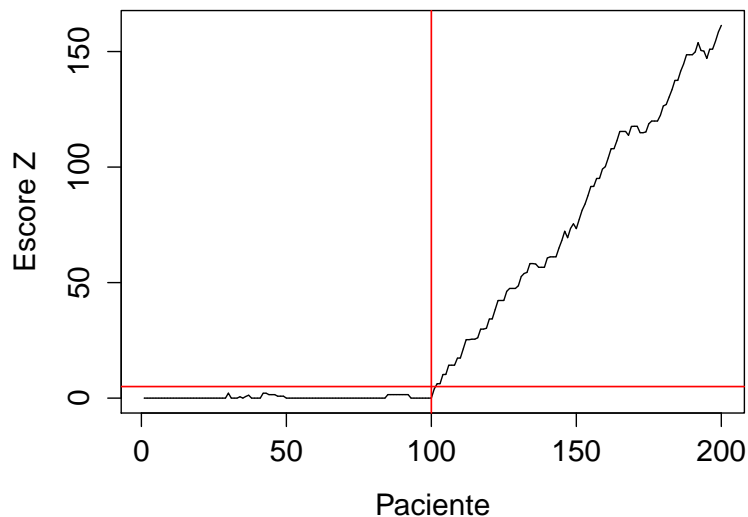


Figura 3.2: Gráfico RAST CUSUM monitorando a amostra exibida na Figura 3.1.

O gráfico RAST CUSUM, apresentado na Figura 3.2, se mostrou muito eficiente no monitoramento desses dados já que não demorou a ultrapassar o limite de controle (sinalizou a mudança já nas primeiras observações), e a estatística de teste continuou crescendo indefinidamente após o momento de alerta. Espera-se que para mudanças mais intensas ( $\rho_1 = 0,3$  ou  $\rho_1 = 0,5$ , por exemplo), o gráfico consiga rapidamente identificar o desvio da qualidade, podendo frequentemente ocorrer um alarme já na primeira observação. Já para mudanças mais sutis ( $\rho_1 \geq 0,9$ , por exemplo), entendemos que é mais difícil de detectar o desvio de qualidade, levando mais tempo, mas ainda assim o método se mostra capaz nestes casos, como se pode observar nas ilustrações exibidas na página seguinte.

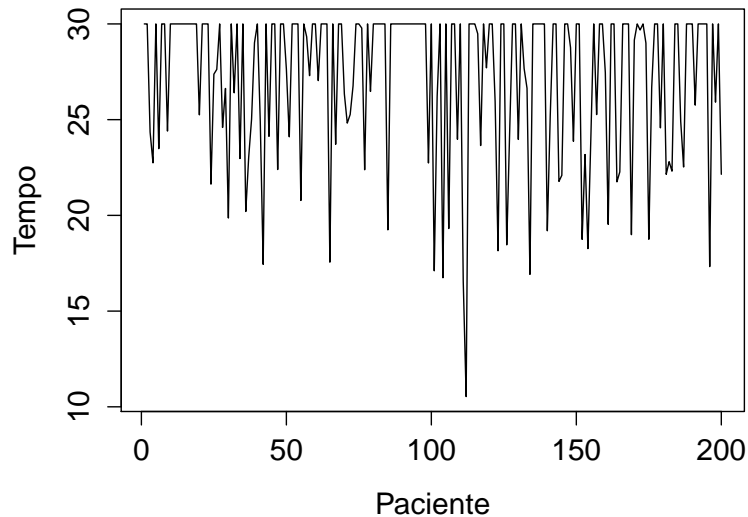


Figura 3.3: Dados simulados de uma distribuição log-logística com  $\lambda = 40$ ,  $\alpha = 8$ ,  $\rho_1 = 0,9$ ,  $\gamma = (-0,01; 0,5)$ , e censura fixa em 30.

Novamente, nessa amostra de tempos de sobrevivência exibida na Figura 3.3 vemos que é difícil perceber a mudança de qualidade com base apenas nos tempos, mas o gráfico RAST CUSUM consegue detectar com firmeza a ocorrência dessa mudança que representa uma redução de apenas 10% no parâmetro de escala da distribuição, o qual é diretamente ligado ao tempo médio de sobrevivência da variável em estudo. O gráfico CUSUM, apresentado na Figura 3.4 (exibida na página seguinte), demora em torno de 10 observações para sinalizar um alarme de que houve uma mudança no processo, o que é satisfatório.

De modo geral, vemos que o método proposto é de fato capaz de constatar diferentes desvios de qualidade  $\rho_1$ , e embora demore mais para os casos em que este valor é próximo de 1 (o que representa mudanças de qualidade sutis), ele consegue sinalizar um alerta de mudança. Deve-se atentar também para o fato de que o valor estipulado para o limite de controle  $h = 5$  é apenas um exemplo da utilização do gráfico, e que é possível determinar um valor ideal para cada situação estudada, de forma a se obter um desempenho ótimo do método de detecção.

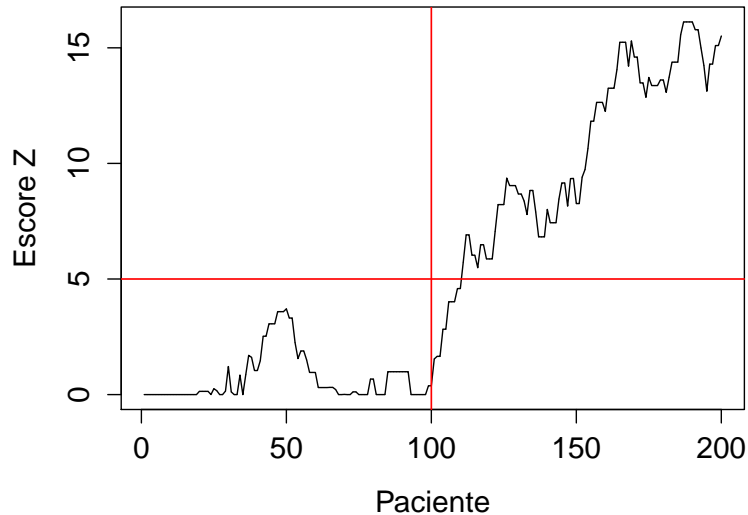


Figura 3.4: Gráfico RAST CUSUM monitorando a amostra exibida na figura 3.3.

## Cálculo do ARL

Uma das medidas para avaliar o desempenho de detecção de um gráfico de controle é o ARL (*Average Run Length*). Basicamente o ARL é o número médio de observações até o gráfico sinalizar uma mudança de qualidade (ultrapassar o limite  $h$ ). Como o processo avaliado pode se encontrar *sob controle* ou *fora de controle*, fazemos a distinção entre o ARL sob controle ( $ARL_0$ ) e o ARL fora de controle ( $ARL_1$ ). Quando o gráfico ultrapassa o limite em um processo sob controle, nos deparamos com um *alarme falso*. Assim, é desejado que o  $ARL_0$  seja o maior possível, de modo que haverá uma taxa de alarme falso  $1/ARL_0$  pequena. Por outro lado desejamos que o  $ARL_1$  seja o menor possível, pois esta medida está associada à velocidade de detecção de que o processo está fora de controle.

Em geral, nas aplicações do CEP no contexto industrial, é preferível considerar limites que proporcionem a menor probabilidade de alarme falso possível. Sendo assim, o erro do tipo I é pré-estabelecido, e depois controla-se o erro do tipo II (não detectar uma mudança de qualidade, dado que esta de fato ocorreu). Por exemplo, nas simulações realizadas neste estudo, estabelecemos uma taxa de alarme falso de 0.001, que

---

indica uma média de 1 alarme falso a cada 1000 observações, e posteriormente observamos o comportamento do  $ARL_1$ , que representa a detecção correta de mudança de qualidade, e deseja-se que seja o menor possível.



## Capítulo 4

# Gráfico RAST CUSUM com fração de cura

O método desenvolvido por Segó (2006) [12] foi empregado em um modelo que considera todos os indivíduos como suscetíveis à ocorrência de morte devido à cirurgia e com isso surge o interesse em aplicar essa técnica para uma situação em que há um percentual de cura pelo procedimento cirúrgico, algo que é obviamente de importância para a qualidade. Neste trabalho, propomos então estender resultados de Segó *et al.* (2009) [13] para a utilização de um modelo com fração de cura no intuito de retratar esta situação realística que ocorre na prática.

### Modelo Considerado e Parâmetro Monitorado

Considerando o modelo especificado em (2.11) e (2.12), inicialmente admitimos que sob controle as variáveis aleatórias  $R_j$  (associadas aos tempos de sobrevivência dos indivíduos não curados), com  $j = 1, \dots, M$ , seguem distribuição Weibull com parâmetro de forma  $\alpha$  e parâmetro de escala  $\lambda = \lambda_0$ , e fora de controle há apenas uma mudança do parâmetro de escala para  $\lambda_1 = \rho_1 \lambda_0$ , com os parâmetros restantes mantidos fixos. Desta forma, uma redução no parâmetro  $\lambda$  influencia os tempos de vida dos indivíduos não imunes, levando-os em média a valores inferiores. Para facilitações computacionais, consideramos uma reparametrização da distribuição Weibull explanada a seguir:

$$f(t) = \rho t^{\rho-1} \exp(\gamma - t^\rho e^\gamma) \quad \text{e} \quad S(t) = \exp(-t^\rho e^\gamma), \quad (4.1)$$

sendo  $\rho > 0$  e  $\gamma \in \mathbb{R}$ . Com isto, a sobrevivência de longa duração é expressa por:

$$S_p(t) = \exp\{-\theta[1 - \exp(-t^\rho e^\gamma)]\} \quad (4.2)$$

e a densidade é:

$$f_p(t) = \theta \rho t^{\rho-1} \exp(\gamma - t^\rho e^\gamma) \exp\{-\theta[1 - \exp(-t^\rho e^\gamma)]\}. \quad (4.3)$$

Ainda para fins de métodos de otimização numérica, podemos tomar  $\rho = \exp(\rho^*)$ , e então a relação entre os novos parâmetros e os originais é dada por:

$$\rho^* = \log(\alpha) \quad \text{e} \quad \gamma = -\alpha \log(\lambda). \quad (4.4)$$

Finalmente, a função log-verossimilhança para fins de estimação a partir de um conjunto de dados, com  $\gamma$  associado ao parâmetro a ser controlado e  $\phi$  indicando os demais parâmetros, inclusive o parâmetro associado às covariáveis  $\theta_i$  descrito em (2.13), é exibida a seguir:

$$l^*(\phi, \gamma) = \sum_{i=1}^n \delta_i [x'_i \beta + \gamma + \log(\rho y_i^{\rho-1}) - y_i^\rho e^\gamma] - \sum_{i=1}^n \exp(x'_i \beta) [1 - \exp(-y_i^\rho e^\gamma)]. \quad (4.5)$$

As expressões para o modelo de tempo de promoção log-logístico são obtidas nessa mesma ideia. Assim como no caso Weibull, no caso log-logístico o parâmetro  $\lambda$  também influencia nos tempos de sobrevivência de indivíduos não curados e é portanto o parâmetro de interesse no monitoramento. Inicialmente, acatamos uma parametrização da distribuição log-logística cujas funções de densidade e sobrevivência são dadas a seguir:

$$f(t) = \frac{1}{t\sigma} (te^{-\mu})^{\frac{1}{\sigma}} \left[1 + (te^{-\mu})^{\frac{1}{\sigma}}\right]^{-2} \quad \text{e} \quad S(t) = \left[1 + (te^{-\mu})^{\frac{1}{\sigma}}\right]^{-1}, \quad (4.6)$$

com  $\lambda = e^\mu$  e  $\alpha = 1/\sigma$ , sendo  $\sigma > 0$  e  $\mu \in \mathbb{R}$ . Assim, a sobrevivência de longa duração é expressa por:

$$S_p(t) = \exp \left\{ -\theta \left[ 1 - \left[ 1 + (te^{-\mu})^{\frac{1}{\sigma}} \right]^{-1} \right] \right\} \quad (4.7)$$

e a densidade é:

$$f_p(t) = \theta \frac{1}{t\sigma} (te^{-\mu})^{\frac{1}{\sigma}} \left[1 + (te^{-\mu})^{\frac{1}{\sigma}}\right]^{-2} \exp \left\{ -\theta \left[1 - \left[1 + (te^{-\mu})^{\frac{1}{\sigma}}\right]^{-1}\right] \right\}. \quad (4.8)$$

Em termos de computação, podemos tomar  $\sigma = \exp(\sigma^*)$ , e assim  $\sigma^*$  é qualquer valor real, o que facilita na hora de otimizar a função com a rotina *optim* disponível no *software* R. Finalmente, a função log-verossimilhança para os dados é:

$$l^*(\phi, \mu) = \sum_{i=1}^n \delta_i \left[ x'_i \beta + \log \left( \frac{t_i^{\frac{1}{\sigma} - 1}}{\sigma} \right) - \frac{\mu}{\sigma} - 2 \log \left[ 1 + (te^{-\mu})^{\frac{1}{\sigma}} \right] \right] - \sum_{i=1}^n \exp(x'_i \beta) \left\{ 1 - \left[ 1 + (te^{-\mu})^{\frac{1}{\sigma}} \right]^{-1} \right\}. \quad (4.9)$$

## Escore CUSUM

Para determinar o escore CUSUM e construir um gráfico RAST CUSUM para o modelo aqui proposto, espelhando-se na fórmula (3.5), podemos tomar a diferença entre o valor da função de log-verossimilhança individual aplicada nos parâmetros fora de controle e o valor quando a função é aplicada nos parâmetros sob controle. Para o modelo de tempo de promoção Weibull a função log-verossimilhança para uma observação individual é:

$$l_i^*(\phi, \gamma) = \delta_i [x'_i \beta + \gamma + \log(\rho t_i^{\rho-1}) - t_i^\rho e^\gamma] - \exp(x'_i \beta) [1 - \exp(-t_i^\rho e^\gamma)], \quad (4.10)$$

o que fornece o seguinte escore CUSUM:

$$W_i = l_i^*(\phi, \gamma_1) - l_i^*(\phi, \gamma_0), \quad (4.11)$$

em que  $\gamma_0 = \alpha \log(\lambda_0)$  é o valor sob controle do parâmetro monitorado e  $\gamma_1 = \alpha \log(\rho_1 \lambda_0)$  é o valor fora de controle. Finalmente, chegamos à expressão com base nos parâmetros originais, dada a seguir:

$$W_i = \delta_i \left[ -\alpha \log \rho_1 + \left( \frac{t_i}{\lambda_0} \right)^\alpha (1 - \rho_1^{-\alpha}) \right] - e^{x'_i \beta} \left\{ -\exp \left[ -\left( \frac{t_i}{\rho_1 \lambda_0} \right)^\alpha \right] + \exp \left[ -\left( \frac{t_i}{\lambda_0} \right)^\alpha \right] \right\}. \quad (4.12)$$

Com isso, fica determinado um gráfico RAST CUSUM para o modelo de tempo

de promoção Weibull. Para obter estimativas de máxima verossimilhança para os parâmetros, recorreremos à rotina *optim* disponível no *software* R, que pode maximizar a função (4.5) por meio do método BFGS (Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno). Assim como Sego *et al.* (2009) [13], para facilitar a utilização do método, admitimos que o modelo ajustado é adequado e as estimativas possuem erro desprezível, podendo então ser tomadas como os valores verdadeiros dos parâmetros.

Para o modelo de tempo de promoção log-logístico a função de log-verossimilhança para uma observação individual é:

$$l_i^*(\phi, \mu) = \delta_i \left[ x_i' \beta + \log \left( \frac{t_i^{\frac{1}{\sigma} - 1}}{\sigma} \right) - \frac{\mu}{\sigma} - 2 \log \left[ 1 + (t_i e^{-\mu})^{\frac{1}{\sigma}} \right] \right] - \exp(x_i' \beta) \left\{ 1 - \left[ 1 + (t_i e^{-\mu})^{\frac{1}{\sigma}} \right]^{-1} \right\}, \quad (4.13)$$

o que fornece o seguinte escore CUSUM:

$$W_i = l_i^*(\phi, \mu_1) - l_i^*(\phi, \mu_0), \quad (4.14)$$

em que  $\mu_0 = \log(\lambda_0)$  é o valor sob controle do parâmetro avaliado, e  $\mu_1 = \log(\rho_1 \lambda_0)$  é o valor fora de controle. Finalmente, chegamos à expressão com base nos parâmetros originais, dada a seguir:

$$W_i = \delta_i \left\{ -\alpha \log(\rho_1) - 2 \log \left[ \frac{1 + (\frac{t_i}{\rho_1 \lambda_0})^\alpha}{1 + (\frac{t_i}{\lambda_0})^\alpha} \right] \right\} - e^{x_i' \beta} \left\{ \left[ 1 + \left( \frac{t_i}{\lambda_0} \right)^\alpha \right]^{-1} - \left[ 1 + \left( \frac{t_i}{\rho_1 \lambda_0} \right)^\alpha \right]^{-1} \right\}. \quad (4.15)$$

Determinamos então um gráfico RAST CUSUM para o modelo de tempo de promoção log-logístico. Ressaltamos que com esta metodologia apenas um parâmetro é monitorado, com a suposição que uma mudança de qualidade não afeta os demais parâmetros. Neste caso, inserimos um modelo com fração de cura, mas monitoramos o parâmetro associado a indivíduos não curados, considerando então que a fração de cura não altera após uma mudança de controle.

## Ilustrações com Dados Simulados

Espelhando-se nos procedimentos apresentados em Carneiro (2012) [2] para geração de dados com fração de cura, consideramos a existência de duas covariáveis hipotéticas associadas aos indivíduos, ambas fatores com dois níveis. Estas variáveis são geradas de uma distribuição Bernoulli com parâmetro 0,5, de modo a ter aproximadamente a mesma quantidade de observações para cada um dos dois níveis dos fatores, os quais podem explicar a chance de cura de cada indivíduo sob as condições do modelo de tempo de promoção, como especificado em (2.13) e (2.14).

A seguir, temos algumas ilustrações desse gráfico para dados simulados com diferentes desvios de qualidade  $\rho_1$ , considerando que as primeiras 200 observações estão sob controle e as outras 100 fora de controle. Utilizamos o limite de controle  $h = 5$  apenas como forma de ilustrar o comportamento do gráfico.

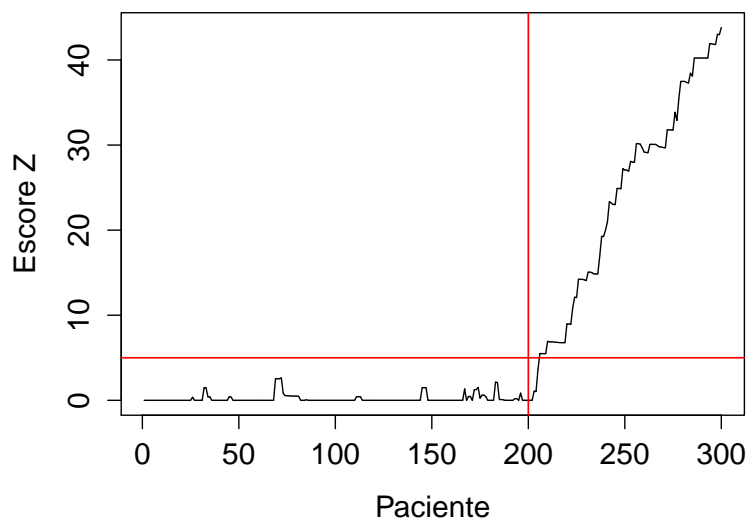


Figura 4.1: Monitoramento de dados simulados de um modelo de tempo de promoção log-logístico com  $\lambda = 40$ ,  $\alpha = 8$ ,  $\rho_1 = 0,7$ ,  $\beta = (1, -2)$ , e censura aleatória.

O gráfico apresentado na Figura 4.1 pretende detectar um desvio que representa uma redução de 30% no parâmetro  $\lambda$ , e consegue detectar facilmente esta mudança, apresentando um sinal logo nas primeiras observações fora de controle. Na Figura 4.2

exibida a seguir temos o gráfico RAST CUSUM proposto, com base em modelo de tempo de promoção, monitorando dados com redução de apenas 10% no parâmetro  $\lambda$ , o que é mais difícil de detectar e notamos que o limite 5 parece não ser o mais adequado.

Observamos que o gráfico neste segundo exemplo demora muito a apresentar um sinal, contudo compreendemos que o método é competente, e só precisa ser melhor estudado de modo a se obter configurações ótimas de desempenho. Por exemplo, neste caso o gráfico poderia ser mais eficiente se fosse considerado um limite um pouco menor que 5, o que reflete a importância de estudar qual limite é mais adequado para cada situação.

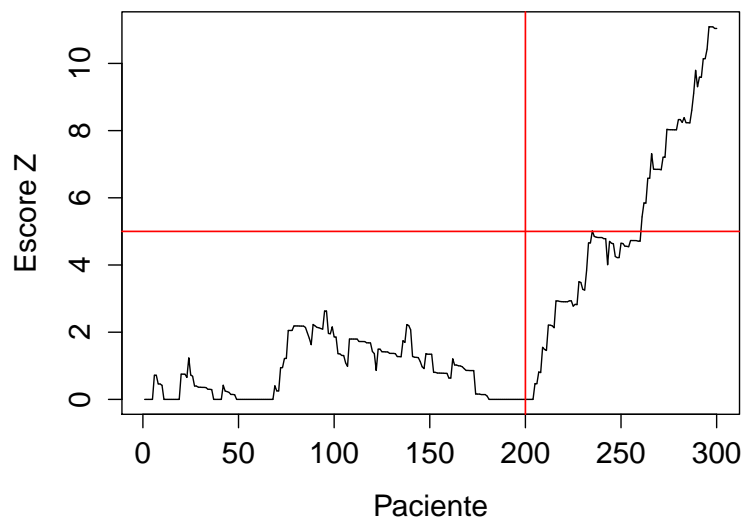


Figura 4.2: Monitoramento de dados simulados de um modelo de tempo de promoção log-logístico com  $\lambda = 40$ ,  $\alpha = 8$ ,  $\rho_1 = 0,9$ ,  $\beta = (1, -2)$ , e censura aleatória.

A fim de entender a atuação do gráfico proposto por Sego *et al.* (2009) [13], que não leva em conta a possibilidade de fração de cura, neste tipo de dados, aplicamos este método aos dados monitorados na Figura 4.1, que foram gerados a partir do modelo de tempo de promoção log-logístico. O gráfico RAST CUSUM com base no modelo de tempo de falha acelerado log-logístico foi considerado e o resultado é apresentado na Figura 4.3 a seguir.

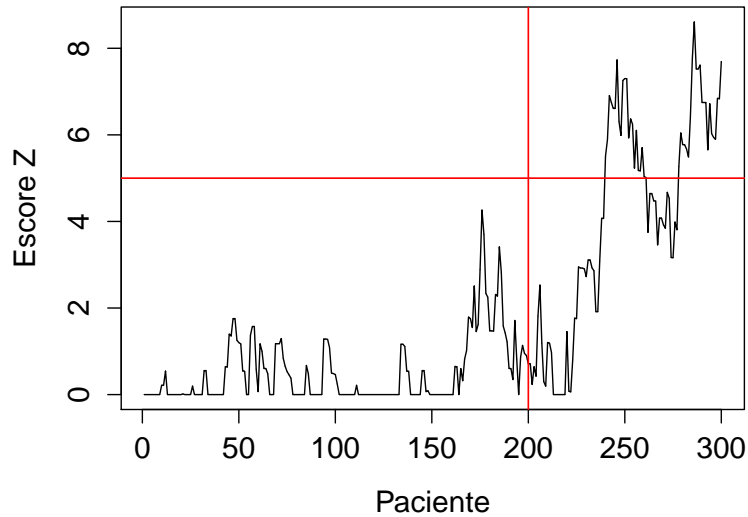


Figura 4.3: Monitoramento dos dados com fração de cura da figura anterior pelo RAST CUSUM proposto por Sego *et al.* (2009).

Embora o mais importante em gráficos de controle seja o fato de detectar uma mudança, e o primeiro ponto em que isso ocorre é o que interessa, notamos no gráfico RAST CUSUM exibido na Figura 4.3, que após a detecção (que demorou a ocorrer) ele volta a declarar o processo como sob controle, o que nos dá indícios que esse método pode não ser o mais eficiente em dados com fração de cura. Mais adiante apresentamos alguns resultados obtidos de simulação que ilustram a eficiência do método proposto para modelos com fração de cura na detecção de mudança de qualidade, em comparação com o método proposto por Sego *et al.* (2009) [13].

# Capítulo 5

## Estudo de Simulação

Neste capítulo apresentamos resultados da comparação entre o método de controle de qualidade proposto por SeGO *et al.* (2009) [13] com o método proposto neste trabalho que leva em conta a possibilidade de fração de cura nos dados. Para tanto, aplicamos os dois métodos em dados com fração de cura, e também em dados sem fração de cura, a fim de compreender a eficiência dos gráficos na detecção em diversas situações.

No intuito de avaliar o desempenho do método proposto (RAST CUSUM com base em modelo como fração de cura), e comparar com o gráfico RAST CUSUM considerando um MTFa elaborado por SeGO *et al.* (2009) [13], realizamos simulações para obtenção de limites de controle ótimos para os dois casos. Para este trabalho, foi considerada na simulação apenas a distribuição Weibull, que é amplamente empregada na análise de sobrevivência, sendo adequada em diversas situações. Assim comparamos em particular o RAST CUSUM proposto para o modelo de tempo de promoção Weibull, representado por (4.2) e (4.3), denotado aqui por "MTP-Wei", com o RAST CUSUM com base também no modelo de regressão Weibull, chamado aqui que de "MTFA-Wei".

Foram elaboradas rotinas no *software* R para a execução da simulação, contendo a função de verossimilhança do MTP-Wei a ser maximizada pelo método BFGS, com auxílio da rotina *optim* disponível. Quanto à obtenção de estimativas para o MTFA-Wei, foi utilizado o pacote *survreg* que já conta com procedimentos para maximização por máxima verossimilhança. Os dados gerados na simulação consideram algumas suposições gerais, descritas a seguir:



- Uma única covariável com um parâmetro de regressão associado, fixado previamente de acordo com o tipo de dados gerado (com ou sem fração de cura). Trata-se de um fator de dois níveis gerado a partir de uma distribuição Binomial com parâmetro 0,5;
- O processo sob controle admite um Modelo Weibull, com  $\alpha = 4$  e  $\lambda = 40 (= \lambda_0)$ ;
- O processo fora de controle admite um Modelo Weibull, com  $\alpha = 4$  e  $\lambda = \rho_1 \cdot 40$ ;
- Quatro possibilidades para a intensidade de mudança:  $\rho_1 = 0,3; 0,5; 0,7; 0,9$ , o que reflete uma situação em que tempos menores indicam menor qualidade;
- Duas possibilidades de censura (em relação à amostra completa): 50% e 70%.

São consideradas duas situações de amostras, inicialmente geramos dados com um percentual de cura de aproximadamente 50% (e para tanto o parâmetro de regressão associado à covariável vale  $\beta = -0,77$ ), o que significa que, no caso de 50% de censura na amostra, todos estes indivíduos censurados são na verdade curados, e no caso de 70% de censura na amostra, temos que em torno de 20% dos dados são de fato censuras referentes a indivíduos suscetíveis à ocorrência do evento, e 50% dos dados são censuras associadas à indivíduos imunes. É levada em conta a censura do tipo aleatória, que é gerada de uma distribuição Uniforme  $(0, \tau)$ , de modo a obter-se em média os percentuais de censura desejados. Para o primeiro caso  $\tau = 1000$  e para o segundo  $\tau = 80$ . Os dados são gerados de acordo com o modelo de tempo de promoção Weibull explanado anteriormente.

O segundo tipo de dados é gerado sem a existência de indivíduos curados, a partir de um MTFA, considerando os mesmos níveis de censura com relação ao tamanho da amostra (50% e 70%). Para obter isso, a censura é gerada tomando  $\tau = 58$  e  $\tau = 40$ , respectivamente, e o parâmetro de regressão associado à covariável é neste caso fixado como  $\gamma = -0,5$ . Com isso, aplicamos nesses dois tipos de dados o gráfico RAST CUSUM MTP-Wei determinado, e confrontamos com o gráfico RAST CUSUM MTFA-Wei proposto por Segó *et al.* (2009) [13], a fim de comparar a eficiência. Entendemos que considerar um modelo que ignora a existência de fração de cura em dados que a

apresentam pode comprometer a capacidade de detectar uma mudança de qualidade, e desejamos então avaliar isso por meio destas simulações.

As Estratégias para Simulações de Monte Carlo são:

- (i) Obtenção de limites ótimos;
- (ii) Cálculo do  $ARL_0$  e  $ARL_1$  com base nos limites obtidos em (i).

Estas são descritas de forma detalhada na seção seguinte.

## Estratégias para Simulações

De forma resumida, a estratégia de simulação utilizada consiste em três partes: **i)** obter os limites de controle ótimos (um para cada modelo) que retornam uma probabilidade de alarme falso 0,001, isto é, um alarme falso a cada 1000 observações; **ii)** adotando os limites obtidos em i), estimar o  $ARL_0$  para cada gráfico; **iii)** tomando os mesmos limites de i), estimar o  $ARL_1$  para cada gráfico.

Quanto à parte **i)** realizamos 1000 réplicas do seguinte procedimento:

- Gerar uma amostra sob controle com 1000 observações ( $\lambda = \lambda_0$ );
- Utilizar 100 dessas observações como a amostra de treinamento, para obtenção de estimativas dos parâmetros sob controle (no caso do modelo com fração de cura e do modelo sem fração de cura);
- Calcular os 1000 valores para o escore CUSUM do gráfico com MTP-Wei e os 1000 escores CUSUM para o modelo sem fração de cura, e então calcular os valores de  $Z_i$  do gráfico RAST CUSUM para cada caso;
- Tomar o maior valor de  $Z_i$  como o limite ótimo para aquela amostra (um valor para cada um dos dois modelos confrontados).

Ao final deste procedimento, calcula-se então um limite de controle médio  $h$  para cada caso, a partir dos 1000 resultados obtidos. Resolvemos considerar um tamanho de amostra de treinamento  $n_0 = 100$  para a estimação dos parâmetros, já que Segó

*et al.* (2009) [13] sugere ser suficiente na maioria dos casos para o método por ele desenvolvido, e assumimos que seja também para o modelo aqui proposto. Ele discorre ainda que amostras muito grandes podem comprometer estimativas caso ocorra mistura de observações sob controle e fora de controle.

Na parte **ii)** realizamos 5000 réplicas do seguinte procedimento:

- Gerar uma amostra sob controle com 2000 observações ( $\lambda = \lambda_0$ );
- Novamente utilizar 100 dessas observações como a amostra de treinamento, para obtenção de estimativas dos parâmetros sob controle;
- Calcular então os valores de  $Z_i$  do gráfico RAST CUSUM para cada caso;
- Registrar a primeira posição em que  $Z_i > h$  (caso isso ocorra dentre as 2000 observações) para cada caso, isto é, um valor de  $RL_0$  (número de observações até ocorrer um alarme falso) observado para a amostra.

Por fim, calcula-se a média desses valores  $RL_0$  observados (somente para os casos em que um sinal do gráfico ocorre dentre as 2000 observações) como uma estimativa do verdadeiro  $ARL_0$ . Com isso podemos então avaliar o desempenho do gráfico RAST CUSUM com fração de cura proposto em comparação com o RAST CUSUM que utiliza um MTFA.

Finalmente, a parte **iii)** da simulação consiste em 1000 réplicas do seguinte procedimento:

- Gerar uma amostra sob controle com 100 observações ( $\lambda = \lambda_0$ ), para ser usada como amostra de treinamento;
- Utilizar a amostra de treinamento gerada para obtenção de estimativas dos parâmetros sob controle (para cada modelo);
- Gerar uma amostra fora de controle com 500 observações ( $\lambda = \rho_1 \lambda_0$ );
- Calcular a partir dessas 500 observações os escores CUSUM do gráfico com MTP-Wei e do gráfico com MTFA-Wei, e então calcular os valores de  $Z_i$  para cada caso;

- Registrar a primeira posição em que  $Z_i > h$  (caso isso ocorra dentre as 500 observações) para cada caso, isto é, um valor de  $RL_1$  (número de observações até a detecção de mudança) observado para a amostra.

Com isso, calcula-se a média desses valores  $RL_1$  observados (somente para os casos em que um sinal do gráfico ocorre dentre as 500 observações) como uma estimativa do verdadeiro  $ARL_1$ , e estima-se o poder de detecção do gráfico como a proporção de observações acima do limite de controle  $h$  adotado. Finalmente, é possível confrontar a capacidade de detecção de mudança de qualidade dos dois métodos CUSUM elaborados, tanto para o caso em que os dados apresentam fração de cura, quanto para os dados sem fração de cura.

## Amostras Simuladas com Fração de Cura

Os dados simulados correspondem ao Modelo de Tempo de Promoção (MTP), com as seguintes características:

- MTP:  $S_p(t) = \exp\{-\theta_i(1 - S(t; \alpha, \lambda))\}$ , com  $S(t)$  sendo a função de sobrevivência própria da distribuição Weibull, apresentada em (2.3);
- $\theta_i = \exp(x_i\beta)$ , com  $\beta = -0,77$ ;
- 50% de fração de cura.

Os resultados das simulações são exibidos nas tabelas das páginas seguintes.

Notamos com base na Tabela 5.1 que não há um limite de controle fixo a ser considerado em diversas situações. Há diferenças para esse valor de acordo com a intensidade de mudança de controle  $\rho_1$ . Para o RAST CUSUM MTP-Wei, temos que o limite fica aproximadamente entre 4,8 e 5,6, mas para o modelo sem fração de cura a variação já é um pouco maior, apresentando um limite bem pequeno ( $h = 1,773$ ) quando  $\rho_1 = 0,9$  na situação em que há 50% de censura (50% de curados, neste caso). Os outros limites alcançam até aproximadamente 6,7, o que é algo bem maior que o limite 5 geralmente adotado.

Tabela 5.1: Valores estimados do limite de controle  $h$  para cada gráfico RAST CUSUM, considerando 1000 réplicas de amostras de tamanho 1000, simuladas sob controle com 50% de fração de cura.

Censura	$\rho_1$	Limite $h$ para RAST CUSUM	
		MTP-Wei	MTFA-Wei
50%	0,3	5,007	6,558
	0,5	5,416	5,937
	0,7	5,413	4,436
	0,9	5,222	1,773
70%	0,3	5,029	5,103
	0,5	5,517	6,160
	0,7	5,530	6,673
	0,9	4,867	4,173

Na Tabela 5.2 exibida a seguir, podemos ver o resultado do  $ARL_0$  estimado com base nesses limites obtidos, e então conseguimos fazer uma comparação entre os gráficos usados.

Tabela 5.2: Número médio de observações até falso alarme ( $ARL_0$ ) para cada gráfico RAST CUSUM (média, desvio padrão-DP e número de amostras em que não há alarme falso-NNAF), com base em 5000 réplicas de amostras simuladas com 50% de fração de cura.

Censura	$\rho_1$	RAST CUSUM					
		MTP-Wei			MTFA-Wei		
		$ARL_0$	DP	NNAF	$ARL_0$	DP	NNAF
50%	0,3	652,0	528,9	1682	755,8	526,5	2532
	0,5	686,8	529,4	1414	727,4	493,1	2968
	0,7	689,9	523,3	1868	733,7	460,6	2898
	0,9	744,4	510,1	2988	767,0	434,1	2702
70%	0,3	632,7	520,2	1656	634,3	509,3	1201
	0,5	680,8	507,5	1762	696,7	513,8	1700
	0,7	708,0	513,3	2288	759,0	518,9	2935
	0,9	737,6	493,8	3129	739,0	468,4	2957

Com relação à produção de alarmes falsos, observamos que ambos os gráficos demoram a apresentá-los, e em muitas das amostras nem ocorre alarme falso até a observação 2000 (tamanho da amostra sob controle considerado). Os valores de  $ARL_0$  estimados para os dois gráficos se mostram diferentes, sendo o  $ARL_0$  do gráfico RAST CUSUM MTFA-Wei em geral maior, isto é, ele demora mais a apresentar um alarme falso. No entanto isso ainda não compromete o desempenho do gráfico RAST CU-

SUM MTP-Wei que estamos propondo, uma vez que ele ainda consegue manter um  $ARL_0$  grande (o menor foi 632,7, enquanto que o maior  $ARL_0$  para o RAST CUSUM MTFA-Wei foi 767), o que sugere que dificilmente o gráfico proporciona alarme falso. Resta saber então o comportamento dos gráficos na detecção de um desvio no processo, quando de fato houve variação no parâmetro, e isso pode ser visualizado na Tabela 5.3 mostrada a seguir.

Tabela 5.3: Número médio de observações até detecção ( $ARL_1$ ) para cada gráfico RAST CUSUM (média, desvio padrão-DP e número de não detecções-NND), com base em 1000 réplicas de amostras simuladas com 50% de fração de cura.

Censura	$\rho_1$	RAST CUSUM					
		MTP-Wei			MTFA-Wei		
		$ARL_1$	DP	NND	$ARL_1$	DP	NND
50%	0,3	3,9	2,1	0	189,2	130,1	294
	0,5	6,7	3,6	0	220,1	127,5	558
	0,7	18,8	12,2	0	273,4	110,5	666
	0,9	132,0	95,9	98	310,3	103,0	739
70%	0,3	4,2	2,9	0	10,2	7,7	0
	0,5	10,2	6,9	0	42,3	37,3	0
	0,7	29,3	25,4	0	143,4	111,2	114
	0,9	186,2	107,9	238	252,7	109,3	576

Com esses resultados, podemos observar que a capacidade de detecção do gráfico RAST CUSUM MTP-Wei é bastante superior, com valores bem pequenos de  $ARL_1$  estimados (o maior foi 186,2, que ocorre em uma situação extrema com 70% de censura e  $\rho_1 = 0,9$ , que é uma mudança sutil, e portanto mais difícil de detectar). Em geral o gráfico RAST CUSUM MTFA-Wei consegue sinalizar para mudanças mais fortes ( $\rho_1 = 0,3$  e  $\rho_1 = 0,5$ ), apresentando melhor desempenho quando a censura é maior (70%), mas é mais demorado, sendo o gráfico com MTP-Wei muito mais rápido na detecção em todas as situações estudadas.

Como se esperava verificar inicialmente, a utilização de um modelo que ignora a presença de indivíduos curados nos dados pode comprometer a habilidade de detecção de mudança de qualidade em tempos de sobrevivência. Vemos que a eficiência do gráfico RAST CUSUM MTP-Wei desenvolvido é satisfatória, tendo em vista que em média ele consegue detectar com poucas observações que houve um desvio no parâmetro

controlado, para diversos níveis de mudança  $\rho_1$ , e embora demore um pouco mais para as mudanças mais leves ( $\rho_1 = 0,9$ ), ainda se mostra competente e mais adequado que o RAST CUSUM MTFA-Wei.

## Amostras Simuladas sem Fração de Cura

Os dados simulados correspondem ao Modelo de Tempo de Falha Acelerado (MTFA), com as seguintes características:

- MTFA:  $S(t) = \exp \left\{ - \left[ \frac{t \exp(x_i \beta)}{\lambda} \right] \right\}$ , com  $\beta = -\gamma$ ;
- $\gamma = -0,5$ ;
- 0% de fração de cura.

Os resultados das simulações são exibidos nas tabelas a seguir.

Tabela 5.4: Valores estimados do limite de controle  $h$  para cada gráfico RAST CUSUM, considerando 1000 réplicas de amostras de tamanho 1000, simuladas sob controle sem fração de cura.

Censura	$\rho_1$	Limite $h$ para RAST CUSUM	
		MTP-Wei	MTFA-Wei
50%	0,3	5,501	5,074
	0,5	5,920	5,703
	0,7	5,633	5,654
	0,9	4,977	5,166
70%	0,3	5,489	5,366
	0,5	5,820	5,825
	0,7	5,680	5,694
	0,9	5,374	5,017

Diferentemente dos limites obtidos na situação anterior (dados com fração de cura), vemos na Tabela 5.4 que os resultados aqui são mais similares para todos os desvios de qualidade  $\rho_1$  e para os dois níveis de censura considerados (50% e 70%). Há também uma menor variabilidade, com os limites calculados entre 4,9 e 5,9, aproximadamente. Na Tabela 5.5 mostrada na página seguinte, vemos os valores estimados para o  $ARL_0$  com base nesses valores obtidos para o limite de controle  $h$  em cada situação.

Tabela 5.5: Número médio de observações até falso alarme ( $ARL_0$ ) para cada gráfico RAST CUSUM (média, desvio padrão-DP e número de amostras em que não há alarme falso-NNAF), com base em 5000 réplicas de amostras simuladas sem fração de cura.

Censura	$\rho_1$	RAST CUSUM					
		MTP-Wei			MTFA-Wei		
		$ARL_0$	DP	NNAF	$ARL_0$	DP	NNAF
50%	0,3	609,9	514,3	1380	588,7	511,6	1142
	0,5	664,5	517,8	1250	656,8	515,6	1122
	0,7	659,3	503,6	1576	667,3	508,1	1544
	0,9	726,5	504,6	2892	750,0	511,5	2905
70%	0,3	612,2	521,4	1470	654,0	536,4	1549
	0,5	670,8	512,3	1492	672,5	517,9	1460
	0,7	692,6	513,5	1953	683,5	522,2	1846
	0,9	758,6	508,0	3215	736,5	510,0	2829

Notamos que o comportamento do RAST CUSUM MTP-Wei compete com o do RAST CUSUM proposto em Segó *et al.* (2009) [13], apresentando valores de  $ARL_0$  próximos, e em algumas situações até maior. Também vemos que em geral há uma quantidade um pouco maior de amostras (dentre as 5000) para as quais o gráfico RAST CUSUM MTP-Wei não apresenta alarme falso para nenhuma das 2000 observações, e de forma geral compreendemos que ambos os gráficos são similares quanto à produção de alarmes falsos. Temos interesse então de avaliar a capacidade de detectar uma mudança de qualidade, quando de fato esta ocorreu. Isso pode ser visto na Tabela 5.6 apresentada a seguir.

Tabela 5.6: Número médio de observações até detecção ( $ARL_1$ ) para cada gráfico RAST CUSUM (média, desvio padrão-DP e número de não detecções-NND), com base em 1000 réplicas de amostras simuladas sem fração de cura.

Censura	$\rho_1$	RAST CUSUM					
		MTP-Wei			MTFA-Wei		
		$ARL_1$	DP	NND	$ARL_1$	DP	NND
50%	0,3	2,4	1,0	0	2,3	0,9	0
	0,5	5,3	2,5	0	4,8	2,2	0
	0,7	15,6	9,9	1	13,9	8,1	0
	0,9	120,4	97,5	100	113	89,3	61
70%	0,3	2,5	1,1	0	2,5	1,1	0
	0,5	7,4	6,1	0	6,0	3,2	0
	0,7	18,0	15,9	0	16,5	13,5	0
	0,9	162,2	109,9	159	150,1	108,6	120



Podemos perceber que o ambos os gráficos conseguem detectar a mudança de qualidade em quase todas as situações, e quando conseguem o fazem com poucas observações, visto que os valores obtidos de  $ARL_1$  são pequenos (lembrando que a amostra fora de controle considerada é de tamanho 500 apenas) para a maioria dos casos (quando  $\rho_1 = 0,9$  este valor é naturalmente maior, já que esse é um tipo de mudança mais difícil de detectar). Embora os valores de  $ARL_1$  do gráfico RAST CUSUM MTP-Wei calculados sejam maiores, a diferença entre esses valores para os gráficos em quase todas as situações não ultrapassa 2 (exceto para os casos em que  $\rho_1 = 0,9$ , em que eles diferem em até aproximadamente 12). No entanto, vemos que o gráfico RAST CUSUM MTP-Wei proposto pode competir com o RAST CUSUM MTFA-Wei mesmo quando aplicado em dados que não apresentam indivíduos curados, o que torna este método o mais indicado.

Vale ressaltar que para algumas amostras ocorreram erros numéricos nos cálculos do CUSUM para o gráfico MTFA-Wei, são obtidos valores infinitos ou NaN (*Not a Number*), e estas amostras foram descartadas para não comprometer a simulação (tais erros ocorreram em menos que 0,5% das amostras, o que é uma quantidade pequena). Não houve esse tipo de problema para o RAST CUSUM MTP-Wei, e então todas as réplicas obtidas foram aproveitadas no resultado final.

## Capítulo 6

# Considerações Finais e Perspectivas de Estudo

### Conclusões

Com base nos resultados das simulações, podemos ver que esta técnica de controle baseada em verossimilhança de modelos apresenta bons resultados. O método proposto, que leva em conta um modelo com fração de cura, se mostrou eficiente em comparação com a abordagem que utiliza um modelo que ignora o fato da presença de indivíduos curados. Constatamos ainda que o limite de controle 5 comumente utilizado em gráficos CUSUM não é sempre ideal para o monitoramento em dados de sobrevivência em todas as situações. Na prática, os autores recomendam a realização de simulações para obter estimativas de valores ótimos, com base em dados históricos sob controle.

A simulação nos permitiu comparar o RAST CUSUM com fração de cura proposto com o método já desenvolvido por Segó *et al.* (2009) [13], e observamos que considerar este último em dados com fração de cura compromete drasticamente o poder de detecção da mudança de qualidade. Já a utilização do RAST CUSUM com fração de cura em dados sem fração de cura parece competir com o RAST CUSUM sem fração de cura, apresentando taxas de alarme falso tão pequenas quanto e valores de  $ARL_1$  bem próximos, o que indica que este gráfico levando em conta um modelo com fração de cura é útil nas duas situações.

## Pesquisas Futuras

Nessa abordagem do gráfico RAST CUSUM considerando um modelo com fração de cura continuamos monitorando o parâmetro de escala das distribuições, que não influi na fração de cura, e só diz respeito aos tempos de sobrevivência de indivíduos não curados. Sendo assim, seria interessante considerar a utilização da própria fração de cura como um parâmetro a ser controlado, e elaborar um gráfico CUSUM que monitore esta medida. Isso faz sentido prático, tendo em vista, por exemplo, que numa situação fora de controle um procedimento cirúrgico teria uma taxa de cura dos pacientes menor do que seria sob controle.

Neste trabalho só consideramos a utilização do gráfico RAST CUSUM em dados simulados, e o método caracteriza um monitoramento retrospectivo de qualidade, uma vez que tomamos os dados já completos, e não em constante avaliação, algo que é de interesse na prática. Estratégias para o uso deste tipo de gráfico de controle de forma prospectiva tem sido discutidas por diversos autores, mas ainda não há uma afirmação de qual a melhor maneira de aplicar esse monitoramento prospectivo, sendo portanto de interesse desenvolver essa metodologia. Neste trabalho não aplicamos o método em bancos de dados reais, portanto ainda é necessário compreender sua utilização, e preferencialmente estudar formas de como empregá-lo corretamente no ponto de vista prospectivo, que é de fato o interesse prático de um gráfico de controle.

# Referências Bibliográficas

- [1] BISWAS, Pinaki; KALBFLEISCH, John D. A risk-adjusted CUSUM in continuous time based on the Cox model. *Statistics in Medicine*, v. 27, n. 17, p. 3382-3406, 2008.
- [2] CARNEIRO, H. P. A. *Testes de Hipóteses em Modelos de Sobrevida com Fração de Cura*. Dissertação (Mestrado) | Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2012.
- [3] CHEN, M. H.; IBRAHIM, J. G.; SINHA, D. A new bayesian model for survival data with a surviving fraction. *Journal of the American Statistical Association*, Taylor Francis Group, v. 94, n. 447, p. 909-919, 1999.
- [4] GANDY, A. et al. Risk-adjusted monitoring of time to event. *Biometrika*, v. 97, n. 2, p. 375-388, 2010.
- [5] GRIGG, O.; FAREWELL, V. An overview of risk-adjusted charts. *Journal of the Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society)*, v. 167, n. 3, p. 523-539, 2004.
- [6] LAWLESS, J. F. *Statistical models and methods for lifetime data*. Second Edition, John Wiley: New York, 2003.
- [7] MALLER, R. A. ZHOU, X. *Survival Analysis with Long-Term Survivors*. Chichester: Wiley, 1996.
- [8] MONTGOMERY, D. C. *Introdução ao Controle Estatístico da Qualidade*. LTC, 2004.

- [9] PAGE, E. S. Continuous inspection schemes. *Biometrika*, p. 100-115, 1954.
- [10] R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Vienna, Austria, 2012. ISBN 3-900051-07-0. Disponível em: <<http://www.R-project.org/>>.
- [11] RODRIGUES, J. et al. On the unification of long-term survival models. *Statistics Probability Letters*, Elsevier, v. 79, n. 6, p. 753-759, 2009.
- [12] SEGO, Landon H. *Applications of control charts in medicine and epidemiology*. 2006. Tese de Doutorado. Virginia Polytechnic Institute and State University.
- [13] SEGO, Landon H.; REYNOLDS JR, Marion R.; WOODALL, William H. Risk adjusted monitoring of survival times. *Statistics in medicine*, v. 28, n. 9, p. 1386-1401, 2009.
- [14] STEINER, Stefan H. et al. Monitoring surgical performance using risk-adjusted cumulative sum charts. *Biostatistics*, v. 1, n. 4, p. 441-452, 2000.
- [15] STEINER, Stefan H.; COOK, Richard J.; FAREWELL, Vern T. Risk-adjusted monitoring of binary surgical outcomes. *Medical Decision Making*, v. 21, n. 3, p. 163-169, 2001.
- [16] WOODALL, William H. The use of control charts in health-care and public-health surveillance. *Journal of Quality Technology*, v. 38, n. 2, p. 89-104, 2006.