

Rosiane Braga Monteiro

# Utilização de Testes de Degradação em uma Situação Clínica

Dissertação de mestrado apresentada ao Departamento de Estatística do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito à obtenção do título de Mestre em Estatística.

Orientador: Prof. Dr. Enrico Antônio Colosimo.

Co-orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dra. Marta Afonso Freitas.

Belo Horizonte  
Departamento de Estatística / UFMG  
2008

*Dedico este trabalho a minha  
mãe e amiga, Maria Célia,  
minha maior incentivadora na  
conquista de novos objetivos.  
Em todas as minhas vitórias  
você estará sempre presente!*

## Agradecimentos

Agradeço a Deus por tudo e às pessoas que iluminaram a minha vida durante o mestrado, em especial,

Ao professor Enrico A. Colosimo, pela paciência, atenção, compreensão, afabilidade e competência na orientação deste trabalho.

À professora Marta Afonso Freitas pelo acompanhamento.

À sociedade que me proporcionou um ensino de alta qualidade através da Universidade Federal de Minas Gerais.

Aos meus pais, que foram fundamentais em toda a minha vida.

Ao Paulo, pelo companheirismo e paciência nos momentos que exigiram grande dedicação ao curso.

Aos admiráveis: Pollyanna Vieira, Fernanda Colenghi, Leandro Alves, Rosiane Faleiro e Alexandre Meirelles, por tudo que me ensinaram sobre estatística e sobre a vida.

Ao Elias, pela indispensável assessoria computacional.

A todos aqueles que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho.

***Muito obrigada!!!***

## RESUMO

Neste trabalho foram utilizadas técnicas de testes de degradação, comumente utilizadas em situações de engenharia, para analisar os dados de uma situação clínica, o crescimento de crianças com baixa estatura submetidas ao tratamento com reposição do hormônio de crescimento. A partir do modelo de degradação, é possível estimar a distribuição dos tempos de falha utilizando-se o método de Aproximação ou o método Numérico. Na análise dos dados do desenvolvimento das crianças, foi adotada a metodologia do tipo multi-estágios. Para estimar o tempo necessário para que cada criança sob tratamento atinja a altura pretendida, foi utilizado o método de Aproximação por ser mais simples e intuitivo. Em seguida, foi avaliado o efeito das covariáveis coletadas no estudo sobre esse tempo estimado. Para isso, foram utilizados o modelo de regressão de Cox e a estratégia de construção de modelos proposta por Collet (1994). Porém, o método de Aproximação ignora os erros na estimação dos tempos em que as crianças atingiriam a altura alvo, ou seja, subestima a variância dos estimadores. Com o objetivo de considerar esse problema, foi adotada uma alternativa na construção de intervalos de confiança para os parâmetros do modelo: o método de reamostragem Bootstrap. Foram considerados os intervalos de confiança percentil bootstrap e bootstrap-t. Essa técnica mostrou-se como uma alternativa para incorporar a incerteza referente à estimação dos “supostos” tempos em que as crianças atingiriam a altura alvo.

## ABSTRACT

In this work, techniques of degradation tests were used to analyse the data of a clinical situation, the children's growth with low stature submitted to the treatment with replacement of the growth hormone. Starting from the degradation model, it is possible to estimate the time-to-failure distribution using the Approximated or the Numeric method. In the data analysis of the children's development, we adopted the methodology of various stages. The Approximated method was used to estimate the times in which each child in treatment reaches the ideal height. This method is simple and intuitive. Soon after, we evaluated the effect of the covariates collected in the study above those time estimated. For that, we used the model of regression of Cox and the strategy of construction of models proposed by Collet (1994). However, the Approximated method ignores the errors in the prediction of the times in that the children would reach the ideal height, in other words, it underestimate the variance of the estimators. In order to consider that problem, an alternative was adopted in the construction of confidence intervals for the parameters of the Cox model: the Bootstrap resampling method. The Bootstrap confidence intervals considered were: percentiles bootstrap e bootstrap-t. That technique was shown as an alternative to incorporate the uncertainty regarding the estimate of the times in that the children would reach the ideal height.

## SUMÁRIO

1.1 Ensaio de Confiabilidade.....	1
1.2 Testes de Degradação.....	4
1.3 Motivação – Hormônio do Crescimento em Crianças com Baixa Estatura.....	5
1.3.1 Introdução.....	5
1.3.2 Descrição do Banco de Dados.....	5
1.3.3 Tratamento de Dados.....	8
1.4 Objetivo da Dissertação.....	8
1.5 Estrutura do Texto.....	9
2.1 Introdução.....	10
2.2 Descrição do Modelo de Degradação.....	11
2.3 Construção do Modelo de Degradação.....	13
2.4 Distribuição do Tempo de Falha em Função da Degradação.....	16
2.4.1 Método de Aproximação.....	16
2.4.2 Método Numérico.....	19
2.5 Vantagens e limitações dos Testes de Degradação.....	23
3.1 Estimativas Bootstrap.....	26
3.2 Método de Reamostragem Bootstrap.....	26
3.3 Estimativa do Erro Padrão.....	27
3.4 Intervalos de Confiança Bootstrap.....	28
3.4.1 Introdução.....	28
3.4.2 Intervalo de Confiança Baseado nos Percentis Bootstrap.....	29
3.4.3 Intervalo Bootstrap-t.....	30
Anexo A – Modelo de Regressão Weibull.....	46
Anexo B – Modelo de Regressão de Cox.....	47
Anexo C – Comandos utilizados no R para obtenção dos resultados apresentados sobre o laser.....	49
Anexo D – Comandos utilizados no R para obtenção dos resultados apresentados sobre o estudo do hormônio do crescimento.....	53
Anexos.....	46
Capítulo 1 – Introdução.....	1
Capítulo 2 – Testes de Degradação.....	10
Capítulo 3 – Intervalos de Confiança Bootstrap.....	26
Capítulo 4 – Resultados.....	34
Capítulo 5 – Conclusões.....	43
Referências Bibliográficas.....	44

## CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO

### 1.1 ENSAIOS DE CONFIABILIDADE

Diante do cenário competitivo atual, das rápidas mudanças tecnológicas e das exigências do mercado por produtos cada vez mais confiáveis, evidencia-se a necessidade das empresas de controlar a qualidade dos seus produtos. O sistema de controle da qualidade é destinado exatamente à implementação dessa necessidade, produzir, de forma econômica, produtos de qualidade (idealmente: projeto, fabricação e assistência perfeitos, total segurança do cliente, satisfação no uso, entrega no prazo e preço acessível).

Nesse contexto, a confiabilidade dos produtos tem sido perseguida como uma necessidade fundamental de bom desempenho, a ponto de ser considerada a própria expressão da qualidade intrínseca do produto no decorrer do tempo (Meeker, 1995). A rigor, “confiabilidade é a probabilidade de um item desempenhar satisfatoriamente a função requerida, sob condições de operação estabelecidas, por um período de tempo predeterminado” (Freitas e Colosimo, 1997).

A fim de conhecer, assegurar e melhorar a confiabilidade, no que diz respeito à durabilidade, são usualmente empregadas as técnicas tradicionais de FMEA (*Failure Mode and Effect Analysis*), FTA (*Fault Tree Analysis*), Testes de Vida ou Testes de Vida Acelerados e Análise de Tempo de Falha e técnicas mais recentes de Testes de Degradação e Testes de Degradação Acelerados (Meeker e Escobar, 1998).

Os testes de vida são realizados para disponibilizar dados de tempo de vida (duração) dos produtos, também chamado de tempo de falha. Para isto, unidades do produto são colocadas em funcionamento até que o tempo de falha apresentado por cada uma seja registrado. No entanto, para que este período de espera pelas falhas não seja demasiadamente longo, as condições de operação ideais do produto podem ser alteradas. Nestes casos, a amostra é submetida a condições estressantes de operação que propiciem a antecipação das falhas tais como altos níveis de temperatura, voltagem ou pressão. Este procedimento de incorporação de estresse caracteriza os testes de vida acelerados, ao contrário dos testes de vida usuais em que não há estresse.

A análise de tempo de falha consiste no processamento dos dados gerados pelos testes de vida, acelerados ou não, ou dados provenientes do campo, por exemplo, fornecidos pelos serviços de assistência técnica autorizados. Seus resultados se expressam através de informações de interesse associadas ao tempo de falha, como por exemplo: o tempo médio até a falha (MTTF: *mean time to failure*), a função de confiabilidade  $R(t)$ , que expressa a probabilidade do produto funcionar por mais que um determinado tempo  $t$ , e o tempo de espera para que 100p% dos produtos falhem ( $B_p$  ou percentil 100p%).

No caso de testes de vida sem aceleração, estas características são obtidas por meio de técnicas estatísticas paramétricas, que requerem a especificação de uma distribuição de probabilidade para o tempo de falha, e não-paramétricas, em que não há necessidade dessa especificação (Meeker e Escobar, 1998). Quanto às técnicas paramétricas, uma vez escolhida a distribuição de probabilidade que melhor descreve o comportamento do tempo de falha do produto sob teste, é então possível estimar as figuras de mérito de interesse. Por outro lado, estas estimativas estarão sujeitas a vícios se a distribuição utilizada não for adequada aos dados de confiabilidade coletados. No caso dos testes de vida acelerados, a análise é mais elaborada e somente será possível por intermédio das técnicas paramétricas, que permitam a extrapolação dos resultados obtidos em condições de estresse para as condições reais de uso do produto.

Porém, nem todas as unidades falham durante o período de tempo estabelecido para a realização do teste. Assim, geram informações incompletas sobre o tempo de vida do produto que serão denominadas censuras. Quanto maior for o número de unidades sob teste, bem como o número de falhas, mais precisos serão os resultados da análise de tempo de falha. No entanto, em geral, os testes são realizados sob restrições de custos e tempo, principalmente quando se trata do desenvolvimento de novos produtos, cujo prazo exigido para conclusão do projeto é cada vez menor. Outra dificuldade de utilização destes testes é a identificação adequada das variáveis de estresse. Mesmo nos casos em que elas estão bem definidas, ajustá-las em valores muito elevados durante o teste com o objetivo de acelerá-lo ao máximo, pode induzir a ocorrência de tipos de falha que não ocorreriam nas condições normais de uso.



Em caso de produtos altamente duráveis, mesmo incorporando situações de estresse, as falhas, quando ocorrem, tornam-se exceções durante os testes. Nestes casos, será difícil acessar a confiabilidade por meio dos testes de vida acelerados, que se baseiam exclusivamente no registro do tempo até a falha do produto. Se esses produtos apresentarem características que degradando-se ao longo do tempo conduzam à falha esperada nas condições de uso, coletar “dados de degradação”, além de tempos de falha, pode minimizar esses problemas e produzir informações mais precisas sobre a durabilidade do produto em menos tempo. Estas considerações levaram à utilização dos chamados testes de degradação, que vêm se destacando em estudos de confiabilidade (Chang, 1993).

Os testes de degradação são baseados em observações periódicas do desempenho do produto ao longo do tempo, por exemplo, o registro semanal da propagação de trincas em placas metálicas. Uma amostra de unidades do produto é colocada em funcionamento sob condições experimentais planejadas. A resposta principal de interesse destes testes não é mais o tempo de falha, e sim, medidas de uma característica em degradação do produto. Essas medidas serão registradas periodicamente durante todo o teste, de tal forma que, ao seu final, cada unidade possua seu próprio conjunto de observações tomadas ao longo do tempo. Em função da perda de performance gradual do produto, a falha é definida a partir de um nível crítico de degradação, que pode ser ou não atingido durante o teste, para o qual o produto passa a ser considerado inadequado para uso. No caso de trincas em chapas metálicas, por exemplo, o tamanho da trinca vai aumentando com o tempo, até que ela se torna inadequada ao uso. Este limite para o tamanho da trinca, estabelecido como o máximo admissível, corresponde então ao nível crítico de degradação para o qual é considerada a ocorrência da falha. A análise dos dados provenientes dos testes de degradação permite a estimativa da distribuição dos tempos de falha do produto, a partir da qual são obtidas as características de confiabilidade de interesse.

Em casos de produtos extremamente confiáveis, para os quais a taxa de degradação é muito baixa em condições normais de uso, podem ser realizados testes de degradação acelerados, garantindo assim a observação de uma quantidade suficiente de degradação para o bom conhecimento de sua confiabilidade.

A Seção 1.2 traz uma descrição sucinta dos testes de degradação.

## 1.2 TESTES DE DEGRADAÇÃO

Nos testes de degradação, pressupõe-se que o produto em operação se deteriora com o tempo, até se tornar inadequado para uso devido à degradação de uma característica mensurável de performance do produto. Por exemplo, o número de lumens de uma lâmpada fluorescente, a propagação de trincas em uma chapa metálica, a oxidação de ferramentas ou o nível de microorganismos em alimentos. As respostas de interesse são as medidas de degradação da performance do produto ao longo do tempo e os tempos de falha observados.

A característica de performance de interesse ( $y$ ) do produto é acompanhada ao longo do tempo ( $t$ ), durante a realização do teste. Assim, ao final do teste, haverá, para cada unidade do produto avaliada, uma seqüência de medidas da performance em degradação tomadas em instantes de tempo distintos, não necessariamente os mesmos para cada unidade. O tempo de acompanhamento poderá ser tanto o tempo real quanto outras variáveis de uso, como quilômetros rodados em testes automotivos ou número de ciclos em testes de fadiga.

Em função da perda de performance gradual do produto, a falha é definida a partir de um nível crítico de degradação  $D_f$ , que pode ser ou não atingido durante o teste, para o qual o produto passa a ser considerado inadequado para uso. No caso de lâmpadas fluorescentes, por exemplo, a luminosidade vai diminuindo com o passar do tempo, até que ela se torna imprópria para o uso. Este limite de luminosidade, estabelecido como o mínimo admissível para o desempenho satisfatório do produto, corresponde então ao nível crítico de degradação para o qual é considerada a ocorrência da falha. A análise dos dados provenientes dos testes de degradação permite a estimativa da distribuição dos tempos de falha do produto, a partir da qual são obtidas as características de confiabilidade de interesse.

Nos casos em que, durante o teste, a característica de performance do produto não atinge o nível crítico de degradação  $D_f$ , ou seja, não ocorre a falha, é necessária a extrapolação destas medidas para obter-se os tempos de falha. Esses tempos de falha estimados são também chamados de pseudo tempos de falha.

Este trabalho pretende utilizar técnicas de testes de degradação na análise da situação clínica apresentada na Seção 1.3.

### **1.3 MOTIVAÇÃO – HORMÔNIO DO CRESCIMENTO EM CRIANÇAS COM BAIXA ESTATURA**

#### **1.3.1 INTRODUÇÃO**

O Hormônio de Crescimento Humano (HGH, GH ou Somatotropina), secretado pela glândula hipófise, é o principal agente responsável pelo crescimento humano. As crianças com déficit na secreção/ação do GH apresentam, em geral, uma defasagem significativa na estatura, características crânio faciais peculiares (fronte olímpica, hipoplasia de face e nariz em sela), voz infantil, pele e cabelos finos, aumento da relação massa gorda/massa magra, hipoglicemia, redução da densidade óssea e atraso do início da puberdade (Knoepfelmacher, 2002).

A deficiência do Hormônio de Crescimento pode se manifestar em graus variados e ter muitas causas diferentes. Segundo Knoepfelmacher (2002), por ocasião do diagnóstico, faz-se uma avaliação da baixa estatura, buscando-se informações sobre a história do paciente, condições da gestação, parto e nascimento, alimentação, prática de atividade física, determinação da altura alvo, avaliação do desenvolvimento puberal e da velocidade de crescimento, além de um exame físico detalhado.

Em crianças com defasagem no crescimento, é feita uma avaliação para verificar se a baixa estatura é devida à má secreção/ação do hormônio de crescimento. Em caso positivo, são ministradas doses periódicas de hormônio sintetizado e o desenvolvimento de cada indivíduo é acompanhado em intervalos regulares de tempo. A descrição do banco de dados referente a um estudo realizado com crianças submetidas a esse tipo de tratamento é apresentada na Seção 1.3.2.

#### **1.3.2 DESCRIÇÃO DO BANCO DE DADOS**

Um estudo foi realizado com 81 crianças participantes do Programa Hormonal de Crescimento da Secretaria de Saúde de Minas Gerais, diagnosticadas com deficiência do hormônio de crescimento. Os dados foram coletados de Jan/1996 a Set/2002. Nesse período, a data de início e interrupção do tratamento, o número de visitas ao consultório médico e o intervalo de tempo entre elas variaram de criança para criança.

Na primeira visita da criança ao consultório do médico responsável pelo programa, foram registradas as seguintes informações: sexo, raça, naturalidade, tipo de parto, ocorrência de parto traumático, tipo de recém-nascido, apresentação, renda, grau de deficiência, idade cronológica no início do tratamento, altura no início do tratamento e dose inicial de hormônio. O tratamento consistiu na administração do hormônio de crescimento e o acompanhamento de cada criança foi feito, em média, a cada 4 meses. A cada visita ao consultório, eram tomadas informações a respeito do desenvolvimento da criança: altura, idade, velocidade de crescimento e informações referentes à dosagem e aos efeitos colaterais do hormônio de crescimento. As 13 covariáveis consideradas potencialmente importantes para descrever o crescimento de crianças e seus códigos identificadores são apresentados na Tabela 1.

Código	Covariável	Descrição
V1	Sexo	1 se Masculino e 2 se Feminino
V2	Raça	1 se Branca e 2 se Negra
V3	Naturalidade	1 se Grande BH e 2 se Interior
V4	Tipo de parto	1 se Normal, 2 se Cesário e 3 se Fórceps
V5	Parto traumático	1 se Sim e 2 se Não
V6	Recém-nascido	1 se AIG e 2 se PIG
V7	Apresentação	1 se Cefálica e 2 se Pélvica
V8	Renda	1 se $\leq 2$ SM, 2 se $> 2$ SM
V9	Grau de deficiência	1 se Isolado e 2 se DMHH
V10	Velocidade	Entre 0,5 e 5 cm/ano
V11	Idade cronológica/inicial	Entre 2 e 21 anos
V12	Altura inicial	Entre 71 e 154,8 cm
V13	Dose inicial	Entre 0,20 e 0,71 mml/kg

AIG = adequado para idade gestacional e PIG pequeno para idade gestacional,  
 SM = salário mínimo, DMHH = deficiência múltipla de hormônios hipofisários e  
 BH = Belo Horizonte

Tabela 1 - Covariáveis potencialmente importantes para explicar o desenvolvimento das crianças.

Uma variável que norteia a decisão de alta clínica é a altura alvo, expectativa da altura a ser atingida por cada criança ao final da sua fase de crescimento. Ela é definida pelos endocrinologistas pediatras como a média da altura dos pais subtraída

de 7cm para meninas e somada de 7cm para meninos. Ou seja, a altura alvo é uma medida pré-estabelecida pelos médicos e individual para cada criança. A Figura 1 mostra o gráfico das alturas das 81 crianças obtidas nas datas de cada visita ao consultório, de modo que cada criança tem a sua própria trajetória observada.

A equipe médica desejava utilizar as várias medidas repetidas de altura de cada criança ao longo do estudo para identificar as covariáveis associadas ao desenvolvimento de crianças submetidas ao tratamento de reposição hormonal.

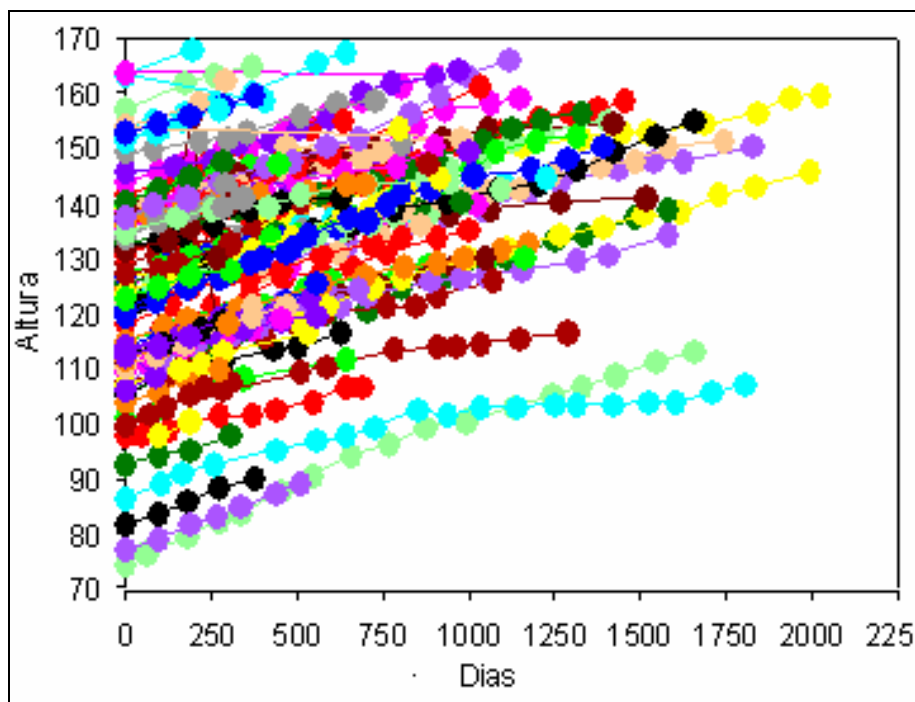


Figura 1 - Alturas das 81 crianças submetidas ao tratamento com hormônio do crescimento.

Durante o período do estudo, a maioria das crianças (77) não atingiu a altura alvo. Apenas 4 crianças atingiram a altura alvo durante o tratamento, antes do fim do estudo. Assim, foram obtidas muitas informações incompletas, denominadas censuras, sobre o desenvolvimento dessas crianças. A análise desses dados utilizando técnicas tradicionais de análise de sobrevivência baseadas no tempo até a ocorrência do evento de interesse, que, nesse caso, corresponde ao alcance da altura alvo ao final da fase de crescimento, seria ineficiente devido ao alto percentual de censuras. A Seção 1.3.3 sugere uma forma alternativa de tratamento desses dados utilizando técnicas relacionadas aos testes de degradação.

### 1.3.3 TRATAMENTO DE DADOS

Em estudos envolvendo análise de dados longitudinais, a variável resposta,  $y$ , é medida repetidamente, ao longo de um intervalo de tempo, para cada indivíduo da amostra. Suponha um conjunto de  $n$  indivíduos avaliados  $m_i$  vezes ao longo do tempo,  $i = 1, \dots, n$ . O vetor de respostas do  $i$ -ésimo indivíduo será  $y_i = (y_{i1}, \dots, y_{im_i})$ . Então,  $y_{ij}$  representa a resposta do  $i$ -ésimo indivíduo no  $j$ -ésimo tempo.

Em medicina, estudos de natureza longitudinal são bastante utilizados para investigar mudanças ao longo do tempo em características medidas repetidamente em um grupo de pacientes. Estas características podem ser, por exemplo, pressão arterial, nível de colesterol ou contagem de CD4 em pacientes que têm AIDS. Desta forma, múltiplas medidas são obtidas para cada paciente, em instantes de tempos distintos, inclusive em condições experimentais planejadas, como por exemplo, sob o efeito de diferentes tratamentos.

Uma proposta alternativa para tratamento dos dados das crianças com defasagem no crescimento é utilizar as várias medidas repetidas de altura de cada criança ao longo do estudo para prever o tempo necessário para que essa criança atinja a altura alvo. Esta proposta é motivada pelos testes de degradação desenvolvidos para situações de engenharia. Essa metodologia, citada na Seção 1.2, trata da modelagem e análise de dados de “degradação” visando estimar a distribuição do tempo até a falha de um produto ou componente.

Na situação prática em questão, as medidas de “degradação” são as medidas das alturas das diversas crianças. O evento de interesse neste caso é o tempo necessário para que a criança atinja a altura alvo ao final de sua fase de crescimento, específica para cada criança.

## 1.4 OBJETIVO DA DISSERTAÇÃO

No estudo realizado pelo Programa Hormonal de Crescimento da Secretaria de Saúde de Minas Gerais com a participação de 81 crianças, apenas 4 crianças atingiram a altura alvo durante o tratamento, antes do fim do estudo. Algumas crianças interromperam o tratamento por razões diversas e outras ainda estavam em tratamento ao final do estudo. Portanto, muitas censuras seriam geradas ao utilizar técnicas de Análise de Sobrevivência tradicionais, o que levaria a uma análise pouco precisa.

Então, como uma solução alternativa para esse problema, o objetivo deste trabalho é utilizar, inicialmente, as técnicas de testes de degradação comumente utilizadas em situações de engenharia, para analisar os dados sobre as alturas das crianças participantes do Programa Hormonal de Crescimento. Em seguida, utilizar o Modelo de Regressão de Cox para avaliar os efeitos das covariáveis sobre o tempo necessário para que uma criança atinja a sua altura alvo e, através do método de reamostragem bootstrap, estimar a distribuição dos estimadores dos parâmetros do modelo.

## **1.5 ESTRUTURA DO TEXTO**

Este texto é dividido em 5 capítulos. O Capítulo 2 descreve com detalhes as técnicas utilizadas nos testes de degradação, que vêm se destacando em estudos de confiabilidade, assim como suas vantagens e desvantagens. O Capítulo 3 descreve o método de reamostragem chamado Bootstrap. Ele é uma técnica estatística computacionalmente intensiva que permite a avaliação da variabilidade de estatísticas, com base nos dados de uma única amostra existente. Ele permite estimar o erro padrão de estimadores ou estatísticas e construir intervalos de confiança utilizando os métodos bootstrap-t e percentis. No Capítulo 4, são utilizadas as técnicas de testes de degradação para analisar os dados sobre as alturas de crianças participantes do Programa Hormonal de Crescimento. O Modelo de Regressão de Cox é utilizado para avaliar os efeitos das covariáveis sobre o tempo necessário para que uma criança atinja a sua altura alvo e, através do método de reamostragem bootstrap, é estimada a distribuição dos estimadores dos parâmetros do modelo. A dissertação termina no Capítulo 5 com algumas conclusões e reflexões.

## CAPÍTULO 2 – TESTES DE DEGRADAÇÃO

### 2.1 INTRODUÇÃO

Nos testes de degradação, as medidas de performance do produto serão observadas nos instantes de tempo:  $t_1, t_2, \dots, t_s$ . O tempo  $t_s$  corresponde ao instante planejado para o encerramento do teste. É possível que, ao ser atingido o tempo  $t_s$ , nenhuma falha ainda tenha ocorrido. A idéia é modelar as medidas de degradação de uma característica do produto e prever com base nela o tempo até a “falha”. Esta medida de degradação acompanhada ao longo do tempo deve ser de uma característica que esteja relacionada ao evento de interesse que, neste caso seria a falha do equipamento. Por exemplo, suponha que em um ensaio de fadiga mecânica de um componente automotivo, a medida acompanhada ao longo do tempo seja o tamanho da trinca que se forma no componente. Suponha ainda que a falha seja definida como “tamanho da trinca = 1 cm”. Assim, os dados do tamanho da trinca ao longo do tempo são utilizados para prever o tempo (no caso, em número de ciclos) necessário para que a trinca atinja o comprimento de 1 cm. Independente da variável de uso ser ou não o tempo, o termo tempo será usado indiscriminadamente, assim como a nomenclatura  $t_1, t_2, \dots, t_s$ .

A variável de performance pode ser uma função crescente ou decrescente do tempo, conforme a característica que está sendo avaliada. A Figura 2 mostra exemplos dessas duas possibilidades para populações de produtos diferentes. Por exemplo, no caso de tamanho de trinca em partes metálicas, a função é crescente (Figura 2(a)). Quanto maior a degradação, maior o valor assumido pela variável de performance. O valor da variável de performance aumenta ao longo do tempo. Já no caso da luminosidade de lâmpadas fluorescentes, a função é decrescente (Figura 2(b)), pois à medida que a degradação aumenta, o número de lumens emitidos pela lâmpada diminui. O valor da variável de performance decresce com o passar do tempo. A constante  $D_f$ , representada pela linha horizontal, é o nível crítico de degradação que caracteriza a ocorrência da falha.



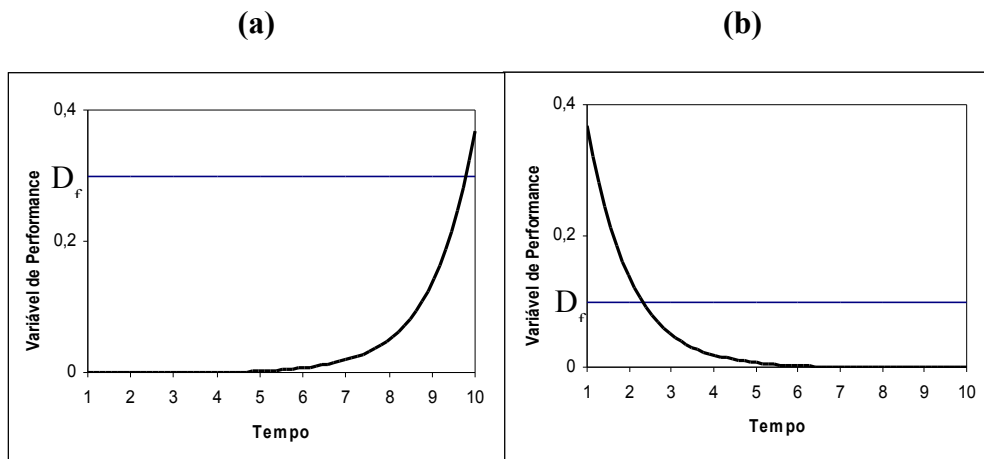


Figura 2 - Gráficos de possíveis comportamentos crescentes e decrescentes da variável de performance.

É importante que a amostra seja representativa da população alvo, os erros de medida sejam insignificantes e independentes ao longo do tempo e das unidades, e a degradação não seja reversível, ou seja, a performance deve ser cada vez mais comprometida ao longo do tempo.

## 2.2 DESCRIÇÃO DO MODELO DE DEGRADAÇÃO

A medida de performance  $\mathcal{Y}$  do produto é acompanhada através de uma amostra aleatória de  $n$  unidades. Para cada unidade da amostra, é registrada uma medida de desempenho  $\mathcal{Y}$  nos tempos  $t_1, t_2, \dots, t_s$ . Os tempos de inspeção não são necessariamente os mesmos para todas as unidades, nem mesmo equidistantes. O tempo  $t_s$  corresponde ao instante planejado para o encerramento do teste. Pode acontecer que nenhuma falha ainda tenha ocorrido quando  $t_s$  for atingido. Nos casos em que a falha é catastrófica e ocorre antes de  $t_s$ , não é possível registrar todas as  $s$  medidas pretendidas. Isso porque, a unidade pode alcançar o nível de degradação  $D_f$  em um instante observado de tempo  $t < t_s$ . Neste caso, apenas as medidas obtidas nos instantes de inspeção anteriores ao tempo de falha são registradas. Considere  $m_i$  o número de inspeções possíveis em cada unidade  $i$ , que será no máximo igual a  $s$ .

Considere  $t_{ij}$  como o  $j$ -ésimo tempo de inspeção na  $i$ -ésima unidade. A medida da degradação observada na  $i$ -ésima unidade, no tempo  $t_{ij}$ , será representada por  $y_{ij}$ . Desta forma, ao final do teste são registrados os pares  $(t_{i1}, y_{i1}), (t_{i2}, y_{i2}), \dots, (t_{im_i}, y_{im_i})$ , para  $i = 1, 2, \dots, n$ .

Para exemplificar a utilização desta nomenclatura, considere a situação apresentada no exemplo a seguir, extraída de Meeker and Escobar (1998) e analisada neste trabalho utilizando o pacote estatístico “R”.

### **Exemplo: Degradação do laser.**

A deterioração de dispositivos de laser causa a diminuição, ao longo do tempo, da luz emitida por eles. Alguns lasers, porém, contêm um mecanismo de realimentação que mantém a emissão de luz aproximadamente constante através de uma corrente que opera de forma crescente conforme a degradação do laser. A falha, definida em função do aumento da corrente de operação do laser ao longo do tempo, ocorrerá quando o valor da corrente atingir um nível específico.

Meeker and Escobar (1998) apresentam dados da degradação de uma amostra de 15 lasers observados durante o período de 4.000 horas, em que é desejado estimar o tempo médio de funcionamento do laser.

Nesse caso, a característica de performance  $\mathcal{Y}$  avaliada é o aumento percentual da corrente de operação do laser em relação a corrente no início do teste, quando a degradação do laser era nula. A falha, definida em função desse aumento percentual da corrente, acontecerá quando a corrente atingir o valor de 10% acima do valor da corrente inicial, ou seja, quando  $D_f = 10\%$ .

As medidas de degradação para as 15 unidades do laser foram observadas em 17 instantes de inspeção pré-estabelecidos igualmente para todas as unidades da amostra:  $t_1 = 0$ ,  $t_2 = 250$ , ...,  $t_{17} = 4.000$  horas. Como a falha não é catastrófica (tipo de falha em que o produto deixa de funcionar claramente e bruscamente) e não se perdeu acidentalmente nenhuma das unidades da amostra, foi possível registrar

todas as  $s = 17$  medidas de inspeção pretendidas. Portanto, neste caso,  $m_i$  foi igual a 17, para  $i = 1, \dots, 15$ .

A Figura 3 mostra o gráfico do tempo de operação do laser versus o aumento percentual na sua corrente de operação para cada laser pertencente à amostra.

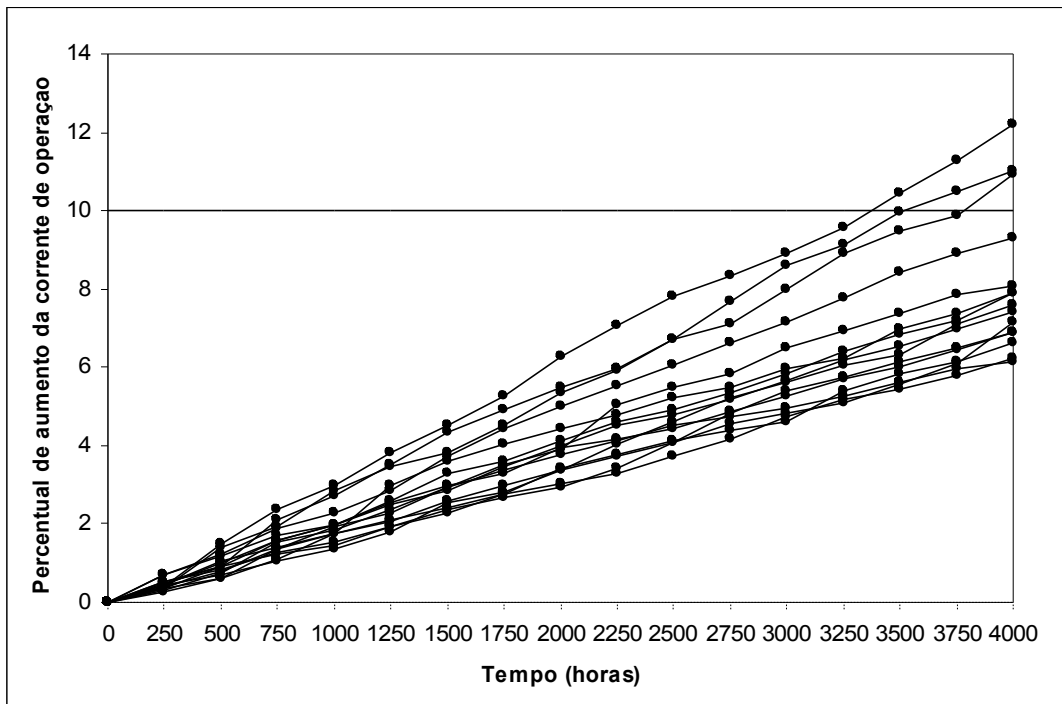


Figura 3- Degradação observada das 15 unidades da amostra sob teste.

### 2.3 CONSTRUÇÃO DO MODELO DE DEGRADAÇÃO

A degradação observada  $y$  é composta por uma trajetória de degradação  $D(t)$  do produto, para  $t \geq 0$ , mais uma medida de erro  $\varepsilon$ . Assim, construindo o modelo de degradação, temos:

$$y_{ij} = D_{ij} + \varepsilon_{ij}, \quad i = 1, 2, \dots, n \quad \text{e} \quad j = 1, 2, \dots, m_i, \quad (1)$$

em que,

$D_{ij} = D(t_{ij}, \beta)$  é a trajetória da  $i$ -ésima unidade no tempo  $t_{ij}$ ,

$\beta_i = (\beta_{i1}, \dots, \beta_{ik})'$  é o vetor de coeficientes do modelo, que possui dimensão  $k$ . Estes coeficientes podem variar de unidade para unidade do produto, o que justifica a presença do índice  $i$ ,

$\varepsilon_{ij}$  é o erro associado a  $i$ -ésima unidade no instante  $t_{ij}$ , usualmente assumido ser Normalmente distribuído com média zero e variância constante  $\sigma_\varepsilon^2$ , isto é,  $\varepsilon_{ij} \sim N(0; \sigma_\varepsilon^2)$ .

A forma da trajetória  $D_{ij}$  é baseada, em geral, em análises empíricas do processo de degradação em estudo, mas também pode estar baseada na modelagem dos fenômenos físicos/químicos associados a ele.

O vetor de coeficientes  $\beta_i = (\beta_{i1}, \dots, \beta_{ik})'$  corresponde aos  $k$  efeitos desconhecidos que determinam a trajetória da degradação da  $i$ -ésima unidade, nos instantes  $t_{ij}$ . Uma parte desses efeitos pode variar de unidade para unidade do produto, representando suas características individuais (variação nas propriedades do material, no processo de produção, nas dimensões do componente, etc.). Por isso, eles são chamados de efeitos aleatórios e, em função disto, possuem uma distribuição de probabilidade. Outra parte desses efeitos, chamados efeitos fixos, permanece constante para todas as unidades.

O vetor  $\beta_i$  e os erros  $\varepsilon_{ij}$  são considerados independentes e, caso necessário, tanto  $\mathcal{Y}$  quanto  $t$  terão suas escalas transformadas a fim de simplificar a forma assumida por  $D(t)$ . Considera-se, também, que existe apenas um único processo de degradação e um único modo de falha a ele associado. Caso contrário, se houvesse vários processos de degradação e tipos de falha simultâneos, seria necessário mais de um modelo para descrever o fenômeno sob estudo.

Como nos testes de degradação são tomadas seqüencialmente diversas medidas da performance nas mesmas unidades, estas medidas podem apresentar auto correlação significativa ao longo do tempo, implicando em uma modelagem mais sofisticada do que a apresentada neste texto. A fim de reduzir a auto correlação substancialmente, recomenda-se que as diversas medidas de degradação de uma mesma unidade sejam tomadas em intervalos de tempo relativamente grandes. Na

prática, geralmente a auto correlação verificada é fraca e dominada pela variabilidade entre as próprias unidades (contemplada pelos efeitos aleatórios do vetor  $\beta_i$ ), e por isso é comum ignorá-la (Meeker, Escobar and Lu, 1998). Porém, quando ela for forte, o modelo deve incorporar uma estrutura de dependência temporal para os resíduos provenientes das mesmas unidades, como mostram Lindstrom and Bates (1990) e Diggle, Liang and Seger (1994). Para que isto seja possível, mesmo que o número de unidades sob teste seja pequeno, diversas medidas devem ser tomadas nas mesmas unidades, a fim de compor um conjunto suficiente de informações para a seleção da melhor estrutura de correlação a ser incorporada no modelo. Esta possibilidade não é abordada neste trabalho.

### **Continuação do Exemplo: Degradação do laser.**

Através da Figura 3, construída a partir das 17 medidas da corrente de operação do laser da amostra de 15 unidades, pode-se observar que a degradação dos dispositivos de laser é aparentemente linear no tempo. Então, foi possível ajustar, para cada unidade  $i$  da amostra, o seguinte modelo de degradação:

$$y_{ij} = \beta_1 + \beta_{i2}t_{ij} + \varepsilon_{ij}, \quad i = 1, 2, \dots, 15 \quad \text{e} \quad j = 1, 2, \dots, 17, \quad (2)$$

em que,

$\beta_1$  = desgaste inicial do laser. Como no início do teste,  $t_{i1} = 0$ , nenhum laser ainda havia sofrido desgaste, este coeficiente é constante e igual a zero para todas as unidades do produto. Como  $\beta_1$  não varia de unidade para unidade, corresponde a um efeito fixo.

$\beta_{i2}$  = taxa de degradação aleatória que varia de unidade para unidade, correspondendo assim a um efeito aleatório.

$\varepsilon_{ij}$  = erro da  $i$ -ésima unidade no instante  $t_{ij}$ . Vale mencionar que  $\varepsilon_{ij} \sim N(0; \sigma_\varepsilon^2)$  e  $\sigma_\varepsilon^2$  é a variância constante do erro.

Como  $\beta_1$  é um efeito fixo conhecido e igual a zero e  $\beta_{i2}$  é um efeito aleatório desconhecido, a equação (2) pode ser simplificada para a forma:

$$y_{ij} = \beta_{i2} t_{ij} + \varepsilon_{ij}, \quad i = 1, 2, \dots, 15 \quad \text{e} \quad j = 1, 2, \dots, 17.$$

Após a obtenção do modelo de degradação (1), o próximo passo, mostrado na Seção 2.4, é obter a distribuição do tempo de falha do produto.

## 2.4 DISTRIBUIÇÃO DO TEMPO DE FALHA EM FUNÇÃO DA DEGRADAÇÃO

A partir do modelo de degradação (2), é possível definir a função de distribuição do tempo de falha  $T$ . A proporção de falhas no tempo  $t$  é equivalente a proporção das funções de degradação que excedem o nível crítico  $D_f$  no tempo  $t$ . Desse modo, a distribuição do tempo de falha  $T$  pode ser definida como:

$$F(t) = P(T \leq t) = P[D(t, \beta_1, \dots, \beta_k) \geq D_f]$$

quando as medidas de degradação crescem com o tempo ou

$$F(t) = P(T \leq t) = P[D(t, \beta_1, \dots, \beta_k) \leq D_f]$$

quando as medidas de degradação decrescem com o tempo.

Para modelos de degradação simples, a distribuição de  $T$  pode ser estimada, como apresenta Meeker and Escobar (1998), através do Método de Aproximação ou do Método Numérico. Quando o modelo de degradação for linear ou bastante simples e envolver apenas um efeito aleatório, ambos os métodos são sugeridos na obtenção de  $F(t)$ . Porém, quando o modelo for complexo ou envolver um número de efeitos aleatórios igual ou maior que dois, o método numérico é o mais adequado.

A seguir são descritos estes dois métodos. Na Seção 3.4.1, o Método de Aproximação e, na Seção 3.4.2, o Método Numérico.

### 2.4.1 MÉTODO DE APROXIMAÇÃO

Para cada unidade  $i$  da amostra, separadamente, é ajustado um modelo de degradação  $y = D(t) + \varepsilon$ . Assim, os efeitos do modelo de degradação são tratados como sendo fixos para cada unidade e diferentes entre elas. As estimativas do vetor  $\beta = (\beta_1, \dots, \beta_k)$  são devidamente obtidas para cada unidade  $i$ , por meio do método de máxima verossimilhança ou de mínimos quadrados. Por exemplo, para  $D(t) = \beta_1 + \beta_2 t$ , os estimadores de máxima verossimilhança de cada  $\beta_i = (\beta_{i1}, \beta_{i2})$  são dados por:

$$\hat{\beta}_{i1} = \bar{y}_i - \hat{\beta}_{i2} \times \bar{t}_i \quad \text{e} \quad \hat{\beta}_{i2} = \frac{\sum_{j=1}^{m_i} (t_{ij} - \bar{t}_i) \times y_{ij}}{\sum_{j=1}^{m_i} (t_{ij} - \bar{t}_i)^2}, \quad i = 1, \dots, n, \quad (3)$$

em que,  $\bar{t}_i$  e  $\bar{y}_i$  são as médias de  $t_{i1}, \dots, t_{im_i}$  e  $y_{i1}, \dots, y_{im_i}$ , respectivamente.

Em seguida, a partir dos valores alcançados para  $\hat{\beta}_{i1}$  e  $\hat{\beta}_{i2}$  são estimados os “supostos” tempos de falha para cada unidade ( $\hat{t}_i$ ), utilizando o nível crítico estabelecido  $D_f$ . O resultado desta etapa são estimativas para os “supostos” tempos de falha  $\hat{t}_1, \dots, \hat{t}_n$ . Por exemplo, para  $D(t) = \beta_1 + \beta_2 t$ , os “supostos” tempos de falha são dados por:

$$\hat{t}_i = \frac{D_f - \hat{\beta}_{i1}}{\hat{\beta}_{i2}}, \quad i = 1, \dots, n.$$

Finalmente, os “supostos” tempos de falha, calculados com base no modelo de degradação ajustado para cada unidade, são reunidos e analisados para estimar  $F(t)$  utilizando técnicas de confiabilidade tradicionais (Meeker e Escobar, 1998).

### **Continuação do Exemplo: Degradação do laser.**

O método de aproximação requer o cálculo dos “supostos” tempos de falha para cada unidade de laser da amostra. Para cada uma das 15 unidades de laser foi ajustado o modelo  $y_{ij} = \beta_{i2}t_{ij}$  com  $i = 1,2,\dots,15$  e  $j = 1,2,\dots,17$  e foram encontrados 15 valores estimados para  $\beta_2$ . A partir desses valores e considerando  $D_f = 10$ , por meio da expressão  $\hat{t}_i = \frac{D_f}{\hat{\beta}_{i2}}$ , foram obtidos os “supostos” tempos de falha  $\hat{t}_1, \dots, \hat{t}_{15}$ , apresentados na Tabela 2.

Laser	"Supostos" tempos de falha (horas)
1	3780,4
2	4173,1
3	5621,2
4	5983,3
5	5432,7
6	3523,1
7	6142,6
8	6415,0
9	5066,9
10	3375,0
11	5268,1
12	4948,7
13	4780,2
14	5819,9
15	6121,2

Tabela 2 – Tempos de falha observados e estimados para as unidades de laser sob teste.

Para selecionar uma distribuição de probabilidade que melhor descreva o comportamento desses “supostos” tempos de falha, foram utilizados os gráficos de probabilidade para as distribuições log-normal, weibull e exponencial. A distribuição de probabilidade weibull mostrou-se mais adequada para o ajuste dos dados conforme mostra a Figura 4.



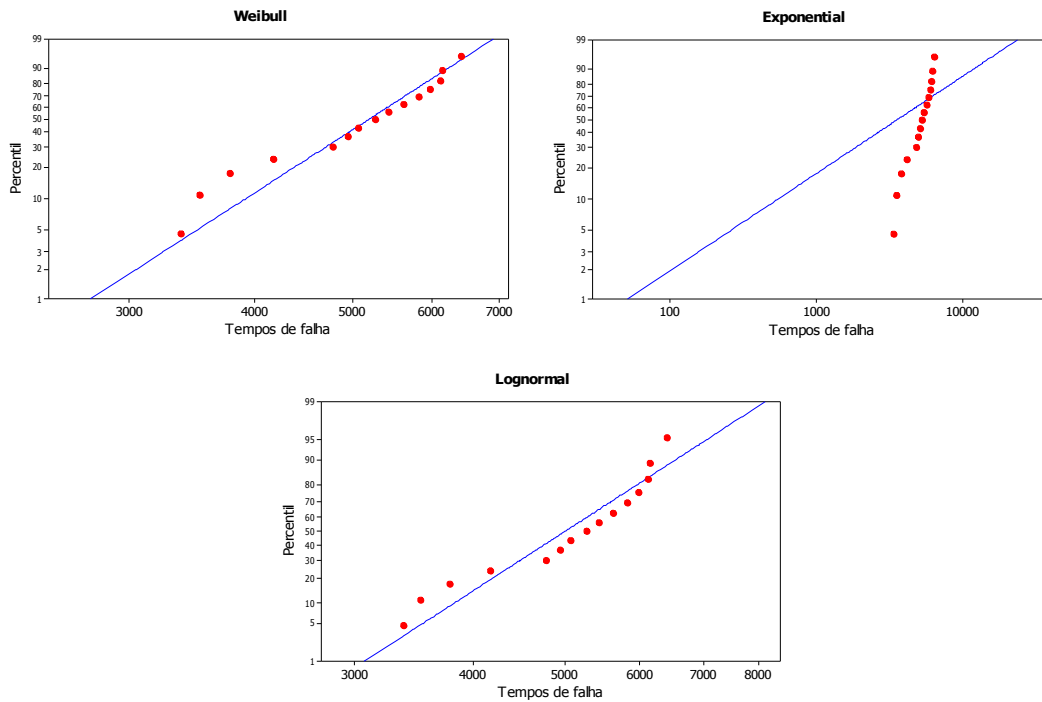


Figura 4 - Gráficos de probabilidade para as distribuições log-normal, weibull e exponencial para a amostra de lasers.

Como a distribuição weibull, definida no Anexo A, foi adotada para os “supostos” tempos de falha, com parâmetros  $\alpha$  e  $\delta$  estimados por  $\hat{\alpha} = 5.484,8$  e  $\hat{\delta} = 6,6$ , temos que, segundo o método de aproximação, o tempo médio de funcionamento do laser é estimado por  $\hat{\alpha}\Gamma\left[1 + \left(1/\hat{\delta}\right)\right]$  (Freitas e Colosimo, 1997), que resulta em 5.116 horas. A estimativa do intervalo de 90% de confiança para o tempo médio de funcionamento do laser, obtido através do método Delta (Colosimo e Ho, 1999), é [4.731; 5.501] horas.

## 2.4.2 MÉTODO NUMÉRICO

Nos casos em que há mais de um efeito aleatório no vetor  $\beta = (\beta_1, \dots, \beta_k)$ , a obtenção de uma expressão fechada para  $F(t)$  torna-se bastante complicada. Várias são as expressões que  $D(t)$  poderá assumir no modelo  $y = D(t) + \varepsilon$ , assim como a forma com que os efeitos  $\beta_1, \dots, \beta_k$  se comportam nesta expressão, o que dificulta a obtenção de  $F(t)$ . Meeker e Escobar (1998) apresentam a forma analítica da

distribuição  $F(t)$ , para o caso em que  $D(t)$  é linear e tanto o intercepto  $\beta_1$ , quanto a inclinação  $\beta_2$ , são coeficientes aleatórios normalmente distribuídos.

Para simplificar as possibilidades de aplicação do modelo, consideremos que o vetor de efeitos  $\beta$  segue uma distribuição normal multivariada, com vetor de médias  $\mu_\beta$  e matriz de variância-covariância  $\Sigma_\beta$ . A suposição de distribuição normal multivariada para o vetor  $\beta$  permite sintetizar as informações da trajetória da degradação  $D(t)$  utilizando-se apenas os parâmetros  $\mu_\beta$  e  $\Sigma_\beta$ , sem perda significativa de informação. Para os efeitos fixos presentes em  $\beta$ , o valor respectivo da média em  $\mu_\beta$  é igual ao próprio efeito e as respectivas variâncias e covariâncias que envolverem estes efeitos em  $\Sigma_\beta$  são iguais a zero.

A partir dessa suposição, a obtenção de estimativas para  $\mu_\beta$ ,  $\Sigma_\beta$  e  $\sigma_\varepsilon^2$ , é suficiente para a realização de inferências sobre a população de interesse e predições sobre o comportamento de futuras unidades.

A estimação de  $\mu_\beta$ ,  $\Sigma_\beta$  e  $\sigma_\varepsilon^2$  pode ser obtida a partir da expressão da função de verossimilhança do modelo  $y_{ij} = D_{ij} + \varepsilon_{ij}$ :

$$L(\mu_\beta, \Sigma_\beta, \sigma_\varepsilon | \text{Dados}) = \prod_{i=1}^n \int_{-\infty}^{\infty} \dots \int_{-\infty}^{\infty} \left[ \prod_{j=1}^{m_i} \frac{1}{\sigma_\varepsilon} \Phi\left(\frac{\xi_{ij}}{\sigma_\varepsilon}\right) \right] \times f_\beta(\beta_{i1}, \dots, \beta_{ik}; \mu_\beta, \Sigma_\beta) d\beta_{i1}, \dots, d\beta_{ik} \quad (4)$$

em que,

$$\xi_{ij} = [y_{ij} - D(t_{ij}, \beta_{i1}, \dots, \beta_{ik})] / \sigma_\varepsilon \text{ e}$$

$f_\beta(\beta_{i1}, \dots, \beta_{ik}; \mu_\beta, \Sigma_\beta)$  é a distribuição normal multivariada.

No entanto, obter as estimativas de  $\mu_\beta$ ,  $\Sigma_\beta$  e  $\sigma_\varepsilon^2$  por meio da maximização direta da expressão (4) para estes parâmetros, é extremamente difícil, a menos nos casos em que  $D(t)$  é uma função linear ou em algumas situações não-lineares particulares. Pinheiro e Bates (1995) propuseram o método de Lindstrom e Bates (1990) para a estimação por máxima verossimilhança dos parâmetros  $\mu_\beta$ ,  $\Sigma_\beta$  e  $\sigma_\varepsilon^2$ . Com base nessa proposta, desenvolveram as funções **lme** (“linear mixed effects

models”) e **nlme** (“nonlinear mixed effects models”) do software estatístico R, que serão utilizadas neste trabalho.

Após a estimação de  $\mu_\beta$ ,  $\Sigma_\beta$  e  $\sigma_\epsilon^2$ ,  $F(t)$  poderá ser estimada numericamente usando-se simulação de Monte Carlo.

### Simulação de Monte Carlo

A simulação de Monte Carlo é realizada neste estágio com o objetivo de estimar  $F(t)$  numericamente, a partir das estimativas dos parâmetros  $\mu_\beta$  e  $\Sigma_\beta$ , fornecidos pelas funções **lme** ou **nlme** do R. A idéia é simular  $N$  possíveis trajetórias de degradação  $D(t)$ , obter para cada uma delas o tempo de falha (tempo até  $D_f$ ) e calcular os valores de  $\hat{F}(t)$  utilizando-se a expressão:

$$\hat{F}(t) = \frac{\text{Número de trajetórias cujo tempo até } D_f \leq t}{N}, \quad (5)$$

em que,  $t$  são instantes de tempo desejados e  $N$  é um número grande de simulações.

Para simular as  $N$  trajetórias  $D(t)$ , antes é necessário gerar  $N$  possíveis realizações do vetor  $\beta = (\beta_1, \dots, \beta_k)$ , a partir de uma normal multivariada com média  $\hat{\mu}_\beta$  e matriz de covariância  $\hat{\Sigma}_\beta$ . De posse das  $N$  trajetórias  $D(t)$ , deve-se calcular os tempos de falha por meio da expressão para  $T$ , dado o nível crítico estabelecido  $D_f$  e a forma da trajetória  $D(t)$ . A última etapa consiste, então, em aplicar a expressão (5) com base nos tempos de falha obtidos.

O procedimento de estimação numérica de  $F(t)$  por Monte Carlo, desde a definição do modelo de degradação, é sintetizado por Yacout, Salvarores e Orehwa (1996) no fluxograma reproduzido e adaptado na Figura 5, para a nomenclatura adotada neste texto.

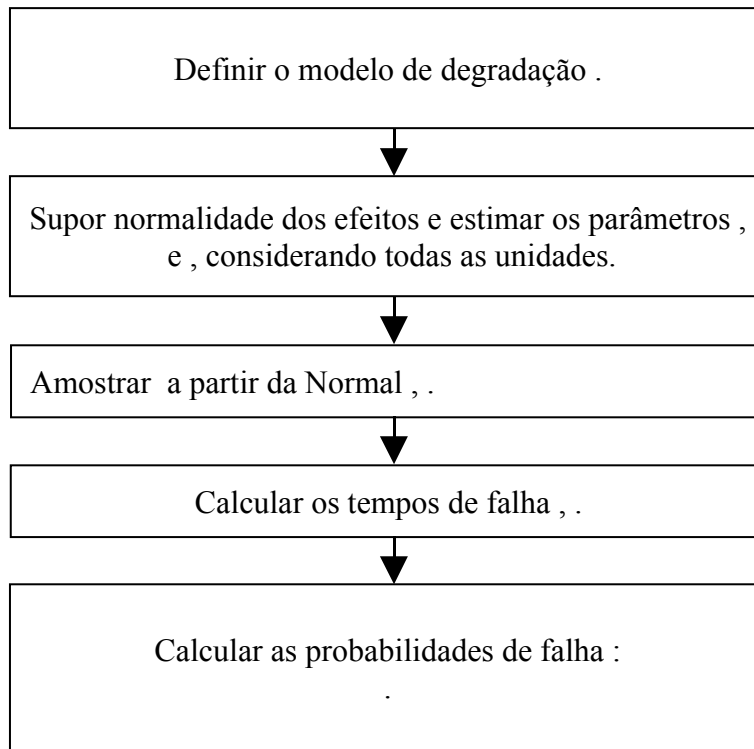


Figura 5 - Fluxograma para estimação de  $F(t)$  pelo método Numérico.

A partir de  $\hat{F}(t)$  procede-se a estimação das características de interesse do estudo. A obtenção de intervalos de confiança para os percentis de interesse é possível através da utilização do método Bootstrap (Efron, 1985), que a partir dos valores encontrados para  $\hat{\mu}_\beta$ ,  $\hat{\Sigma}_\beta$  e  $\sigma_\varepsilon^2$ , estima limites inferiores e superiores para  $\hat{F}(t)$ , por meio de reamostragem.

### **Continuação do exemplo: Degradação do Laser.**

Por meio da utilização da função lme do software R, foram obtidas as estimativas de máxima verossimilhança para os parâmetros  $\hat{\mu}_\beta$ ,  $\hat{\Sigma}_\beta$  e  $\sigma_\varepsilon^2$ , apresentadas a seguir:

$$\hat{\mu}_\beta = \begin{bmatrix} 0 \\ 0,002046611 \end{bmatrix}, \quad \hat{\Sigma}_\beta = \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 0 & (0,0001194531)^2 \end{bmatrix} \quad \text{e} \quad \hat{\sigma}_\varepsilon^2 = 0,03977791.$$

Após a obtenção destas estimativas,  $F(t)$  pôde ser alcançada numericamente por meio da simulação de Monte Carlo, utilizando  $N = 10.000$  simulações. A Figura 6 apresenta a  $F(t)$  estimada.

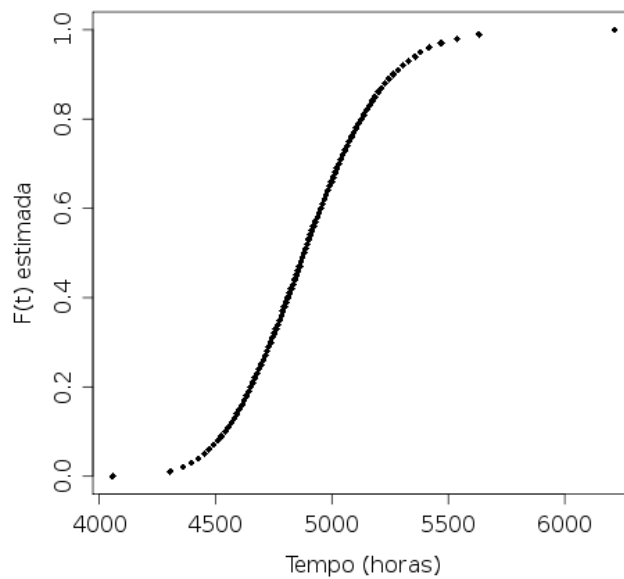


Figura 6 -  $F(t)$  Estimada por meio do Método Numérico.

Através do teste de Shapiro-Wilk, não foi rejeitada a hipótese de normalidade dos resíduos ( $P = 0,1876$ ). Mas, foi rejeitada a hipótese de normalidade dos efeitos aleatórios ( $P = 0,0287$ ). Apesar disso, estimamos o tempo médio de falha e o intervalo de confiança para comparar com outros métodos. A estimativa do tempo médio de falha foi de 4.886 horas, com correspondente intervalo estimado de 90% de confiança de [4.458;5.405] horas. O intervalo foi obtido usando as propriedades dos estimadores de máxima verossimilhança: a normalidade assintótica e a propriedade de invariância.

## 2.5 VANTAGENS E LIMITAÇÕES DOS TESTES DE DEGRADAÇÃO

Os testes de degradação apresentam algumas vantagens sobre os testes de vida acelerados usualmente utilizados em estudos de confiabilidade. Estas vantagens são:

- A análise dos dados pode ser realizada mais cedo, antes que algum item tenha realmente falhado. Este grande benefício significa a redução do período de duração dos testes de confiabilidade, pois não será mais necessária a espera pela ocorrência de falhas.
- As estimativas produzidas para as características de interesse podem ser mais acuradas que aquelas produzidas pelos testes de vida na presença de poucas falhas. Quando o número de falhas é pequeno nos testes de vida, os dados provenientes do acompanhamento da queda da performance do produto ao longo do tempo serão muito mais informativos.
- Por meio dos testes de degradação, é possível conhecer a trajetória do produto até a falha. Esta informação auxiliará na adoção de medidas de melhoria que prolonguem a vida do produto. Desta forma, os testes de degradação refinam o conhecimento que o pesquisador possui sobre o modo de falha do produto.

Os problemas dos testes de degradação são:

- Para alguns produtos e materiais, como metais, semicondutores e microeletrônicos, dielétricos e isolantes, alimentos e drogas, plásticos e polímeros, já foram propostas possíveis variáveis de performance e tipos de falha, como verificado na revisão bibliográfica feita por Nelson (1990). No entanto, em muitas aplicações, relações de engenharia adequadas para descrever a degradação ainda não foram desenvolvidas.
- Existem dificuldades computacionais quando o modelo  $D(t)$  é não linear nos  $\beta$ 's. Além disso, se a distribuição dos  $\beta$ 's não for normal, o que é esperado em estudos de confiabilidade, a complexidade numérica é maior.
- As vantagens dos dados de degradação podem ser comprometidas quando as medidas de degradação são contaminadas por erros de medida.

Na obtenção da distribuição do tempo de falha, a adoção do método de Aproximação ou do método Numérico deve considerar as vantagens e desvantagens de cada um deles. O método de Aproximação tem a vantagem de ser simples e fácil de ser desenvolvido. Porém, subestima a variância dos estimadores pois não considera a incerteza referente a estimação dos “supostos” tempos de falha  $\hat{t}_i$ , obtidos a partir da extrapolação da trajetória de degradação  $D(t)$  para o nível crítico  $D_f$ . O método Numérico não apresenta esse problema, porém, é limitado numericamente, em especial quando o vetor de efeitos  $\beta$  não tem distribuição Normal.

Uma solução alternativa é utilizar o método Aproximação juntamente com o de reamostragem bootstrap. O bootstrap permite construir intervalos de confiança para as quantidades de interesse incorporando a incerteza do método de estimação Aproximado. O Capítulo 3 descreve, resumidamente, a construção de dois tipos de intervalos de confiança bootstrap.

No Anexo C, estão os comandos utilizados no R para obtenção dos resultados apresentados neste capítulo.

## CAPÍTULO 3 – INTERVALOS DE CONFIANÇA BOOTSTRAP

### 3.1 ESTIMATIVAS BOOTSTRAP

Neste capítulo descreveremos brevemente o método de reamostragem chamado Bootstrap, introduzido por Efron (1979), e que, desde então, tem merecido profundo estudo na parte teórica e aplicada. É uma técnica estatística computacionalmente intensiva que permite a avaliação da variabilidade de estatísticas, com base nos dados de uma única amostra existente. Os conceitos básicos, propriedades teóricas e aplicações podem ser encontrados em Efron & Tibshirani (1993).

O bootstrap pode ser paramétrico ou não-paramétrico. O bootstrap paramétrico considera que a função de distribuição dos dados,  $F$ , pode ser estimada por  $\hat{F}_{par}$  a partir de um modelo paramétrico conhecido para os dados. Já o bootstrap não-paramétrico considera que a função de distribuição dos dados,  $F$ , é desconhecida e é estimada através da distribuição empírica  $\hat{F}$ .

Os métodos estatísticos de reamostragem, em especial o Bootstrap, descrito na Seção 3.2, surgem como uma alternativa atraente para que se possa obter a variância dos estimadores e construir intervalos de confiança para os parâmetros de modelos em situações em que as variâncias exata e assintótica são desconhecidas.

Descrevemos, na Seção 3.3, como estimar, através do bootstrap, o erro padrão de estimadores ou estatísticas. Este estimador é utilizado para estimar intervalos de confiança para os parâmetros no modelo de regressão. Nas Seções 3.4.2 e 3.4.3, são descritos os algoritmos para a construção de intervalos de confiança pelos métodos bootstrap-t e percentis.

### 3.2 MÉTODO DE REAMOSTRAGEM BOOTSTRAP

Suponhamos que seja observada uma amostra aleatória  $x_1, x_2, \dots, x_n$  de uma distribuição  $F$  estimada pela distribuição  $\hat{F}$  que pode ser paramétrica ou não. Assim,  $x = (x_1, x_2, \dots, x_n)'$  denotará o vetor dos dados, para os quais se calcula o



estimador  $\hat{\theta} = s(\hat{F})$  de um parâmetro de interesse  $\theta = s(F)$ , que é conhecido como estimador plug-in.

Se  $\hat{F}$  é a distribuição empírica de  $x$ , então, uma amostra bootstrap  $x^* = (x_1^*, x_2^*, \dots, x_n^*)$  é construída escolhendo-se aleatoriamente  $n$  elementos da amostra  $x = (x_1, x_2, \dots, x_n)$ , com reposição. Por exemplo, com  $n = 7$ , poderíamos pensar em  $x^* = (x_5, x_3, x_7, x_1, x_3, x_4, x_5)$ . Por outro lado, se  $\hat{F}$  é uma distribuição paramétrica construída a partir de  $x$ , então, uma amostra é construída pela geração de uma amostra de tamanho  $n$  a partir da distribuição  $\hat{F}$ , ou seja, usa-se um gerador aleatório para a distribuição em questão.

Uma replicação bootstrap, para  $\hat{F}$  paramétrica ou não, é dada pela estimação do parâmetro de interesse a partir de uma amostra bootstrap,  $\hat{\theta}^* = s(\hat{F}^*)$ , em que  $\hat{F}^*$  é a distribuição empírica de  $x^*$  se  $F$  é desconhecida, e a distribuição estimada da família paramétrica, caso contrário. Assim, será usada a notação  $\hat{\theta}^* = s(x^*)$  no lugar de  $\hat{\theta}^* = s(\hat{F}^*)$  para determinar a replicação  $\hat{\theta}^*$  de  $\theta$  a partir da distribuição  $\hat{F}^*$ .

Em essência, o algoritmo bootstrap é:

1. A partir do conjunto de dados observados de tamanho  $n$  é gerado um grande número de amostras bootstrap, digamos  $B$  amostras bootstrap  $x^{*1}, x^{*2}, \dots, x^{*B}$ , cada uma de tamanho  $n$ ;
2. Para cada amostra bootstrap gerada, é estimado o parâmetro de interesse, ou seja, determinado  $\hat{\theta}^*(b) = s(x^{*b})$ , com  $b = 1, 2, \dots, B$ .

Neste trabalho, exceto que se diga o contrário, será utilizado o bootstrap baseado no modelo de distribuição empírica, ou seja, o bootstrap não-paramétrico.

### 3.3 ESTIMATIVA DO ERRO PADRÃO

A expressão para o estimador bootstrap do erro padrão necessário para a obtenção dos intervalos de confiança bootstrap (Efron e Tibshirani, 1993) é:

$$\hat{\sigma}_{boot} = \sqrt{\frac{\sum_{b=1}^B [\hat{\theta}^*(b) - \hat{\theta}^*(\cdot)]^2}{B-1}}, \text{ em que } \hat{\theta}^*(\cdot) = \frac{\sum_{b=1}^B \hat{\theta}^*(b)}{B}, \quad (6)$$

ou seja, o estimador bootstrap do erro padrão é o desvio padrão de suas replicações.

O estimador bootstrap do erro padrão é obtido desta mesma forma tanto para a situação paramétrica quanto para a não-paramétrica. Diferindo apenas, como dito anteriormente, na forma de obtenção das amostras bootstrap.

### 3.4 INTERVALOS DE CONFIANÇA BOOTSTRAP

#### 3.4.1 INTRODUÇÃO

Intervalos de  $100(1-2\alpha)\%$  de confiança aproximados para um parâmetro  $\theta$  usualmente são construídos da seguinte forma

$$\hat{\theta} \pm Z^{(1-\alpha)} \cdot \hat{\sigma}, \quad (7)$$

no qual o valor  $Z^{(1-\alpha)}$  é obtido a partir da tabela da distribuição normal padrão.

Suponhamos uma amostra aleatória simples obtida a partir de uma distribuição desconhecida  $F$ ,  $F \rightarrow x = (x_1, x_{21}, \dots, x_{n1})$ . Seja  $\hat{\theta} = s(\hat{F})$  o estimador de um parâmetro de interesse  $\theta = s(F)$ , e seja  $\hat{\sigma}$  um estimador razoável para o erro padrão de  $\hat{\theta}$ . Suponhamos, também, que a medida que o tamanho  $n$  da amostra cresce, a distribuição de  $\hat{\theta}$  se aproxima da distribuição normal, com média próxima de  $\theta$  e variância próxima de  $\sigma^2$ , escrita como

$$\hat{\theta} \sim N(\theta, \sigma^2), \text{ ou equivalentemente, } \frac{\hat{\theta} - \theta}{\hat{\sigma}} \sim N(0,1). \quad (8)$$

Seja  $Z^{(\alpha)}$  o valor do percentil  $(100 \cdot \alpha)$  de uma normal padrão. Considerando a aproximação (8) assintótica, então,

$$\Pr ob_F \left\{ Z^{(\alpha)} \leq \frac{\hat{\theta} - \theta}{\hat{\sigma}} \leq Z^{(1-\alpha)} \right\} = 1 - 2\alpha.$$

Assim, em geral, o intervalo aproximado de  $100(1 - 2\alpha)\%$  de confiança ou o intervalo com nível de confiança de  $100(1 - 2\alpha)\%$  para  $\theta$  é dado por:

$$\left[ \hat{\theta} - Z^{(1-\alpha)} \cdot \hat{\sigma}, \hat{\theta} - Z^{(\alpha)} \cdot \hat{\sigma} \right]. \quad (9)$$

Uma vez que  $Z^{(\alpha)} = -Z^{(1-\alpha)}$ , podemos escrever (9) na forma mais familiar (7). Por conveniência, denotaremos um intervalo de confiança por  $\left[ \hat{\theta}_{\text{inf}}, \hat{\theta}_{\text{sup}} \right]$ . Assim,  $\hat{\theta}_{\text{inf}} = \hat{\theta} - Z^{(1-\alpha)} \cdot \hat{\sigma}$  e  $\hat{\theta}_{\text{sup}} = \hat{\theta} - Z^{(\alpha)} \cdot \hat{\sigma}$  na expressão (9).

### 3.4.2 INTERVALO DE CONFIANÇA BASEADO NOS PERCENTIS BOOTSTRAP

Através do uso do Bootstrap podemos obter intervalos aproximados sem usar a teoria assintótica como na expressão (8).

Geramos  $B$  amostras bootstrap  $x^{*1}, x^{*2}, \dots, x^{*B}$  e calculamos as replicações bootstrap  $\hat{\theta}^*(b) = s(x^{*b})$ , com  $b = 1, 2, \dots, B$ .

Seja  $\hat{\theta}_B^{*(\alpha)}$  o  $100\alpha$  - ésimo percentil empírico dos valores  $\hat{\theta}^*(b)$ . Ou seja, o valor  $B \cdot \alpha$  - ésimo na lista ordenada das  $B$  replicações de  $\hat{\theta}^*$ . Assim, se  $B = 2.000$  e  $\alpha = 0,05$ ,  $\hat{\theta}_B^{*(\alpha)}$  é o 100 - ésimo valor ordenado das replicações.

Como a distribuição bootstrap de  $\hat{\theta}^*$  é aproximada, melhores resultados são obtidos para amostras de tamanho  $n$  grande, e quanto maior for  $B$ , melhores são os intervalos estimados. Assim, o intervalo percentil aproximado de  $100(1 - 2\alpha)\%$  de confiança é  $\left[ \hat{\theta}_B^{*(\alpha)}, \hat{\theta}_B^{*(1-\alpha)} \right]$ .

#### **Exemplo: Degradação do laser**

Em resumo, o procedimento para a estimação do intervalo percentil bootstrap de  $100(1 - 2\alpha)\%$  de confiança para o tempo médio de funcionamento do laser é:

1. A partir do conjunto formado pelos 15 “supostos” tempos de falha,  $t = t_1, t_2, \dots, t_{15}$ , gerar  $B$  amostras bootstrap. Cada uma delas é construída escolhendo-se aleatoriamente 15 elementos da amostra original, com reposição.
2. Estimar o tempo médio de funcionamento do laser para cada uma das  $B$  amostras bootstrap, considerando a distribuição de probabilidade Weibull.
3. Ordenar os resultados do passo anterior e obter o  $B \cdot \alpha$  - ésimo e o  $B \cdot (1 - \alpha)$  - ésimo valores na lista ordenada.

Desse modo, para os valores  $n = 15$  e  $B = 2.000$ , a estimativa do intervalo percentil de 90% de confiança para o tempo médio de funcionamento do laser é

$$[4.675; 5.542] \text{ horas.}$$

### 3.4.3 INTERVALO BOOTSTRAP-T

O intervalo de confiança é obtido a partir da teoria descrita para distribuição normal padrão utilizando a expressão (8).

Em essência, construímos uma tabela a partir do conjunto de dados disponíveis. Usamos esta tabela para construir intervalos de confiança bootstrap-t.

A tabela bootstrap-t é construída pela replicação de  $B$  amostras bootstrap e pelo cálculo de  $T$  para cada uma das replicações. A tabela bootstrap-t consiste dos percentis destes  $B$  valores de  $T$ . Ou seja, geramos  $B$  amostras bootstrap  $x^{*1}, x^{*2}, \dots, x^{*B}$  e, para cada uma delas calculamos:

$$T^*(b) = \frac{\hat{\theta}^*(b) - \hat{\theta}}{\hat{\sigma}^*(b)}, \text{ com } b = 1, 2, \dots, B,$$

em que  $\hat{\theta}^*(b) = s(x^{*b})$  é o valor de  $\hat{\theta}$  para a amostra original e  $\hat{\sigma}^*(b)$  é o erro padrão bootstrap do estimador  $\hat{\theta}^*(b)$  com base na amostra  $x^{*b}$  (Efron e Tibshirani, 1993), dado por:

$$\hat{\sigma}^*(b) = \sqrt{\frac{\sum_{k=1}^K [\hat{\theta}^*(k) - \hat{\theta}^*(\cdot)]^2}{K-1}}, \text{ em que } \hat{\theta}^*(\cdot) = \frac{\sum_{k=1}^K \hat{\theta}^*(k)}{K}. \quad (10)$$

Ou seja, cada amostra bootstrap  $x^{*b}$  passa novamente pelo processo de reamostragem bootstrap utilizando  $K$  amostras.

Com isto construímos uma distribuição empírica  $T^*$  a partir dos dados ordenados  $T^*(1), \dots, T^*(B)$ . Então, o  $\alpha$ -ésimo percentil de  $T^*$  é estimado pelo valor  $\hat{T}^{(\alpha)}$  que é o  $B \cdot \alpha$ -ésimo na lista ordenada dos  $T^*$ 's.

Por exemplo, se  $B = 1.000$ , o ponto estimado de 5% é o 50º maior valor  $T^*$  e o ponto estimado de 95% é o de 950º maior valor  $T^*$ . Finalmente, o intervalo de  $100(1 - 2\alpha)\%$  de confiança “bootstrap-t” é

$$\left[ \hat{\theta} - \hat{T}^{(1-\alpha)} \cdot \hat{\sigma}, \hat{\theta} - \hat{T}^{(\alpha)} \cdot \hat{\sigma} \right],$$

em que  $\hat{\sigma}$  é substituído por  $\hat{\sigma}_{boot}$  apresentado na Seção 3.3, e  $\hat{\theta}$  é a estimativa do parâmetro  $\theta$  a partir da amostra original.

Efron e Tibshirani (1993) afirmam que para obtermos um bom estimador do erro padrão através do bootstrap são necessárias entre 25 e 200 replicações e que para uma boa estimação dos limites de confiança são necessárias mais de 500 replicações. Esses números são discutidos em Efron e Tibshirani (1993), Kendall e Stuart (1977) e Efron (1987).

### **Exemplo: Degradação do laser**

Em resumo, o procedimento para a estimação do intervalo bootstrap-t de  $100(1 - 2\alpha)\%$  de confiança para o tempo médio de funcionamento do laser foi:

1. A partir do conjunto formado pelos 15 “supostos” tempos de falha,  $t = t_1, t_2, \dots, t_{15}$ , foram geradas  $B = 2.000$  amostras bootstrap  $t^{*1}, t^{*2}, \dots, t^{*B}$ . Cada uma delas foi construída escolhendo-se aleatoriamente  $n = 15$  elementos da amostra original, com reposição.

- Foi estimado o tempo médio de funcionamento do laser  $\hat{\mu}_i, i = 1,2,\dots,2.000$ , para cada uma das 2.000 amostras bootstrap, considerando-se a distribuição de probabilidade Weibull.
- Para cada uma das 2.000 amostras bootstrap  $t^{*1}, t^{*2}, \dots, t^{*2.000}$ , calculamos:

$$T^*(b) = \frac{\hat{\mu}^*(b) - \hat{\mu}}{\hat{\sigma}^*(b)}, \quad b = 1,2,\dots,2.000,$$

em que  $\hat{\mu}^*(b) = s(t^{*b})$  é o valor de  $\hat{\mu}$  para a amostra original e  $\hat{\sigma}^*(b)$  é o erro padrão bootstrap do estimador  $\hat{\mu}^*(b)$  com base na amostra  $x^{*b}$  dado por (10). Ou seja, cada amostra bootstrap  $x^{*b}$  passou novamente pelo processo de reamostragem com  $K = 200$  amostras bootstrap.

A seguir, foi construída uma distribuição empírica  $T^*$  a partir dos dados ordenados  $T^*(1), \dots, T^*(2.000)$ .

- Finalmente, foi estimado o intervalo de  $100(1 - 2\alpha)\%$  de confiança “bootstrap-t” dado por

$$\left[ \hat{\mu} - \hat{T}^{(1-\alpha)} \cdot \hat{\sigma}, \hat{\mu} - \hat{T}^{(\alpha)} \cdot \hat{\sigma} \right],$$

em que  $\hat{\mu}$  é a estimativa do parâmetro  $\mu$  a partir da amostra original e  $\hat{\sigma}$  é substituído por  $\hat{\sigma}_{boot}$ . Desse modo, para os valores  $n = 15$ ,  $B = 2.000$  e  $K = 200$ , a estimativa do intervalo bootstrap-t de 90% de confiança para o tempo médio de funcionamento do laser é

[4.531; 5.853] horas.

A Tabela 3 resume as estimativas pontuais e intervalares, ao nível de 90% de confiança, do tempo médio de funcionamento do laser segundo os métodos Aproximado, Numérico, Bootstrap percentílico e Bootstrap-t.

Método Clássico		Bootstrap	
Aproximado	Numérico	Percentil Bootstrap	t-Bootstrap

Pontual	Intervalar	Pontual	Intervalar	Pontual	Intervalar	Pontual	Intervalar
5.116	[4732 ; 5.501]	4.886	[4.458 ; 5.405]	5.114	[4.675 ; 5.542]	5.114	[4.531 ; 5.853]

Tabela 3 - Estimativas pontuais e intervalares, ao nível de 90% de confiança, do tempo médio de funcionamento do laser segundo os métodos Aproximado, Numérico, Bootstrap percentílico e Bootstrap-t.

Pode-se observar na Tabela 3 que os intervalos de confiança Aproximado e Bootstrap percentil são próximos. O Bootstrap percentil tem comprimento ligeiramente superior ao Aproximado, provavelmente, por levar em consideração a incerteza da estimativa preliminar do método de degradação. O intervalo de confiança Bootstrap-t tem comprimento maior que o Bootstrap percentil e o Aproximado.

Por outro lado, o intervalo de confiança baseado no método numérico não acompanha os demais. Os seus limites são menores que os limites dos outros intervalos, sendo, portanto, deslocado. Este intervalo não é adequado para a situação sob estudo e uma provável causa disso é a inadequada utilização do efeito aleatório normal no modelo. Acredita-se que o efeito aleatório não deve ter distribuição normal em situações de confiabilidade (Meeker e Escobar, 1998), como visto no teste de Shapiro-Wilk.

No Anexo C, estão os comandos utilizados no R para obtenção dos resultados apresentados neste capítulo.

## CAPÍTULO 4 – RESULTADOS

Neste capítulo, utilizaremos as técnicas de testes de degradação para analisar os dados sobre as alturas das crianças participantes do Programa Hormonal do Crescimento; utilizaremos o Modelo de Regressão de Cox, apresentado no Anexo B, para avaliar os efeitos das covariáveis sobre o tempo necessário para que uma criança atinja a sua altura alvo e, através do método de reamostragem bootstrap, estimaremos a distribuição dos estimadores dos parâmetros do modelo.

A característica de performance de interesse ( $y$ ) neste caso é a altura da criança, acompanhada ao longo do tempo ( $t$ ), durante a realização do estudo. Assim, ao final deste, houve, para cada criança avaliada, uma seqüência de medidas de altura tomadas em instantes de tempo distintos, ou seja, cada criança apresentou sua própria trajetória de altura observada como mostra a Figura 1. O nível crítico  $D_f$ , correspondente à altura alvo de cada criança ao final de sua fase de crescimento, não terá um valor único, ele será um valor específico para cada criança. A altura alvo é definida pelos endocrinologistas pediatras como a média da altura dos pais subtraída de 7cm para meninas e somada de 7cm para meninos.

A análise dos dados foi feita através do método de Aproximação, descrito na Seção 2.4.1., pois os coeficientes do modelo não têm distribuição Normal (como supõe o método Numérico) e este método é mais simples e intuitivo.

O primeiro passo da análise é explicar por meio de modelos matemáticos o desenvolvimento das crianças, as suas curvas de crescimento. O ajuste dessas curvas para dados longitudinais consiste em descrever e sumarizar o processo de crescimento com um número limitado de parâmetros. Através desse ajuste, pode-se caracterizar o padrão de crescimento, tendo o mesmo significado para todos os indivíduos e, permitindo, portanto, a comparação entre os mesmos. Haustic (1989) propõe alguns modelos para descrever o comportamento de curvas de crescimento. Neste estudo foram selecionados três desses modelos: linear, polinomial de ordem 2 e contagem. A expressão destes modelos é apresentada na Tabela 4. Para identificar o modelo que melhor se ajusta aos dados foi utilizado o critério numérico AIC de Akaike. Assim, foi adotado o modelo de contagem.



Modelo	Forma Funcional	AIC
Linear	$y = \beta_0 + (\beta_1 * tempo)$	85,8%
Polinomial de ordem 2	$y = \beta_0 + (\beta_1 * tempo) + (\beta_2 * tempo^2)$	87,2%
Contagem	$y = \beta_0 + (\beta_1 * tempo) + \beta_2 * \ln(tempo + 1)$	84,3%

Tabela 4 – Comparação dos modelos ajustados quanto ao AIC.

Dentre as 81 crianças participantes do estudo, apenas 4 atingiram a altura alvo durante o tratamento, antes do fim do estudo. Para cada uma das demais, foi ajustado o modelo de Contagem separadamente. Este modelo foi utilizado para extrapolar o tempo no qual a criança atingiria a altura alvo. Essa estimativa foi feita, numericamente, utilizando o programa estatístico R.

Esta etapa requer, além da trajetória observada, considerações clínicas referentes ao comportamento esperado da curva de crescimento, tais como:

- Houve casos de crianças cujos tempos estimados para que elas atingissem a altura alvo foram extremamente altos, de modo que isso ocorreria muito tempo após o seu período de crescimento, o que torna essa estimativa clinicamente inviável. Neste trabalho foi considerada aceitável a estimativa de, no máximo, 20 anos de idade para que a criança atingisse a altura alvo.
- Também houve situações em que o número de alturas medidas no estudo foi muito pequeno, o que comprometeu a estimativa do tempo até o alcance da altura alvo.

Logo, as extrapolações relacionadas a esses dois casos não foram consideradas. Eles foram tratados como censuras, considerando o tempo da última visita ao consultório.

O resultado desta etapa foi 4 tempos em que a altura alvo foi atingida durante o estudo, 50 estimativas para os “supostos” tempos em que as crianças atingiriam a altura alvo e 27 censuras.

A partir das 13 covariáveis apresentadas na Tabela 1, foi feita a seleção das covariáveis determinantes do crescimento de crianças submetidas ao tratamento com o hormônio do crescimento. Para isso, foram utilizados o modelo de Cox e a estratégia de construção de modelos proposta por Collet (1994). Assim, as

covariáveis selecionadas foram: trauma, renda familiar e altura inicial, chegando-se ao modelo final cujas estimativas podem ser observadas na Tabela 5.

Covariável	Coef.		Erro		I.C. 90%		I.C. 95%	
	Estim.	Exp(coef)	Padrão	Valor p				
Trauma (1)	0,6548	1,9247	0,3472	0,0590	0,0837	1,2258	-0,0257	1,3352
Ren. Fam. (2)	1,1267	3,0856	0,4157	0,0067	0,4431	1,8104	0,3121	1,9414
Altura Inicial	0,0539	1,0553	0,0095	0,0000	0,0382	0,0695	0,0352	0,0725

Tabela 5 - Estimativas do modelo de Cox ajustado aos dados das crianças.

Para que o modelo de Cox possa ser utilizado, deve ser atendida a suposição de riscos proporcionais. Para verificar esta suposição, foram obtidos os gráficos dos resíduos padronizados de Schoenfeld para este modelo e respectivos testes associados à hipótese nula de proporcionalidade dos riscos. Os resultados são apresentados, respectivamente, na Figura 7 e Tabela 6. Na Figura 7, podemos observar a ausência de tendências acentuadas ao longo do tempo para qualquer uma das covariáveis no modelo. Desse modo, a análise desses resíduos mostra não haver evidências de violação da suposição de riscos proporcionais. O mesmo pode ser verificado na Tabela 6, onde pode-se observar que os valores obtidos para  $P$  são maiores que 0,05.

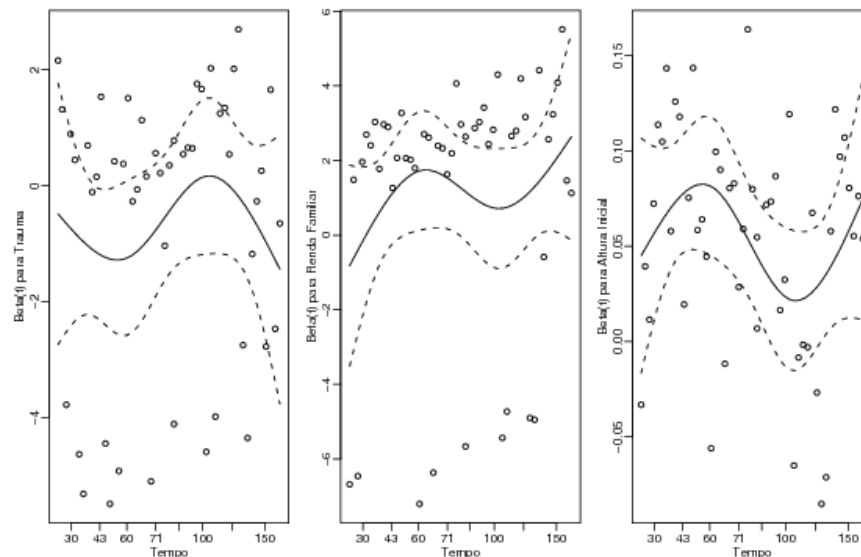


Figura 7- Resíduos padronizados de Shoenfeld do modelo de Cox ajustado aos dados do hormônio de crescimento.

Covariável	rho ( $\rho$ )	$\chi^2$	Valor $p$
Trauma	-0,0779	0,2856	0,5931
Renda Familiar	0,1245	1,0425	0,3072
Altura Inicial	-0,1730	1,0920	0,2960
GLOBAL	---	3,5359	0,3161

Tabela 6 - Proporcionalidade dos riscos no modelo final.

As seguintes interpretações podem ser obtidas a partir das estimativas fornecidas pelo ajuste do modelo de Cox aos dados das crianças submetidas ao tratamento com hormônio de crescimento apresentadas na Tabela 5:

- O risco de uma criança que teve parto traumático atingir a altura alvo ao final da sua fase de crescimento é  $\exp\{0,6548\} = 1,92$  vezes o risco de uma criança que não teve parto traumático;
- o risco de uma criança de família com renda superior a dois salários mínimos atingir a altura alvo é  $\exp\{1,1267\} = 3,08$  vezes o risco de uma criança de família com renda menor ou igual a dois salários mínimos;
- o risco de uma criança com 1cm a mais na altura inicial atingir a altura alvo é  $\exp\{0,0539\} = 1,05$  vezes o risco de uma criança sem este 1 cm a mais.

Os intervalos de  $(1 - 2\alpha)100\%$  de confiança assintóticos para os coeficientes  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  e  $\beta_3$  do modelo foram construídos utilizando-se os erros-padrão conforme a expressão

$$\hat{\beta} \pm Z^{(1-\alpha)} \cdot \hat{\sigma} \quad (12)$$

na qual o valor  $Z^{(1-\alpha)}$  foi obtido a partir da tabela da distribuição normal padrão, dado pelo percentil  $(1 - \alpha)100\%$ .

Como o método de Aproximação ignora os erros de predição dos “supostos” tempos em que as crianças atingiriam a altura alvo e não considera os erros envolvidos nos valores das alturas observadas, foi adotado o método de reamostragem Bootstrap para obter a variância dos estimadores e construir intervalos de confiança para os parâmetros do modelo de Cox

O procedimento para obtenção do intervalo percentil bootstrap de  $(1 - 2\alpha)100\%$  de confiança para os coeficientes  $\beta$ 's do modelo de Cox ajustado aos dados das crianças submetidas ao tratamento com hormônio de crescimento foi:

1. A partir do conjunto de dados  $x$  das 81 crianças, foram geradas  $B = 2.000$  amostras bootstrap  $x^{*1}, x^{*2}, \dots, x^{*B}$ . Cada uma delas foi construída escolhendo-se aleatoriamente  $n = 81$  elementos da amostra original, com reposição.
2. Para cada uma das 2.000 amostras bootstrap, foi ajustado o modelo de Cox considerando-se as covariáveis altura inicial, trauma e renda familiar. Assim, foram obtidas 2.000 estimativas para cada um dos três coeficientes  $\beta_1, \beta_2$  e  $\beta_3$  das covariáveis.
3. Os resultados obtidos para cada coeficiente no passo anterior foram ordenados e o  $50^\circ$  (equivalente ao  $B \cdot \frac{\alpha}{2}$  -ésimo) e o  $1950^\circ$  (equivalente ao  $B \cdot \left(1 - \frac{\alpha}{2}\right)$  -ésimo) valores dessa lista ordenada foram tomados como o limite inferior e o limite superior, respectivamente, do intervalo percentil bootstrap aproximado de 95% de confiança para os coeficientes  $\beta$ 's do modelo de Cox ajustado aos dados.

Assim, foram obtidos os resultados apresentados na Tabela 7, que também mostra as estimativas dos intervalos percentis bootstrap de 90% de confiança para os coeficientes  $\beta$ 's.

Covariável	l90	u90	l95	u95
Trauma (1)	0,0292	1,4043	-0,1126	1,5874
Renda Familiar (2)	-1,0240	2,2657	-1,2658	2,6273
Altura Inicial	0,0414	0,1507	0,0389	0,1640

Tabela 7 - Intervalos de confiança baseados nos percentis bootstrap (B=2000).

O procedimento para obtenção do intervalo bootstrap-t de  $100(1 - 2\alpha)\%$  de confiança para os coeficientes  $\beta$ 's do modelo de Cox ajustado aos dados das crianças submetidas ao tratamento com hormônio de crescimento foi:

1. A partir do conjunto de dados  $x$  das 81 crianças, foram geradas  $B = 2.000$  amostras bootstrap  $x^{*1}, x^{*2}, \dots, x^{*B}$ . Cada uma delas foi construída escolhendo-se aleatoriamente  $n = 81$  elementos da amostra original, com reposição.
2. Para cada uma das 2.000 amostras bootstrap, foi ajustado o modelo de Cox considerando-se as covariáveis altura inicial, trauma e renda familiar. Assim, foram obtidas 2.000 estimativas  $\hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2$  e  $\hat{\beta}_3$  para cada um dos três coeficientes  $\beta_1, \beta_2$  e  $\beta_3$  associados às covariáveis.
3. Para cada uma das 2.000 amostras bootstrap foi calculado o valor de  $T^*$  para cada um dos três coeficientes  $\beta_1, \beta_2$  e  $\beta_3$ . Ou seja, para cada uma das 2.000 amostras bootstrap  $x^{*1}, x^{*2}, \dots, x^{*2.000}$ , calculamos:

$$T_i^*(b) = \frac{\hat{\beta}_i^*(b) - \hat{\beta}_i}{\hat{\sigma}_i^*(b)}, \quad b = 1, 2, \dots, 2.000 \quad \text{e} \quad i = 1, 2, 3,$$

em que  $\hat{\beta}_i$  é a estimativa do coeficiente  $\beta_i$  obtida através do ajuste do modelo de Cox para a amostra original,  $\hat{\beta}_i^*(b)$  é o valor de  $\hat{\beta}_i$  para a amostra bootstrap  $x^{*b}$ , e  $\hat{\sigma}_i^*(b)$  é o estimador bootstrap do erro padrão de  $\hat{\beta}_i^*(b)$  com base na amostra  $x^{*b}$ , dado por:

$$\hat{\sigma}_i^*(b) = \sqrt{\frac{\sum_{k=1}^K [\hat{\beta}_i^{**}(k) - \hat{\beta}_i^{**}(\cdot)]^2}{199}},$$

em que  $\hat{\beta}_i^{**}(\cdot) = \frac{\sum_{k=1}^K \hat{\beta}_i^{**}(k)}{200}$  e  $\hat{\beta}_i^{**}(k)$  é a estimativa do coeficiente  $\beta_i$  para a

$k$ -ésima amostra bootstrap gerada a partir da amostra bootstrap  $x^{*b}$ . Ou seja, cada amostra bootstrap  $x^{*b}$  passou novamente pelo processo de reamostragem com reposição  $K = 200$  vezes para que fosse calculado  $\hat{\sigma}_i^*(b)$ .

4. A seguir, construímos uma distribuição empírica  $T_i^*$  a partir dos dados ordenados  $T_i^*(1), \dots, T_i^*(2000)$ . O  $\alpha$ -ésimo percentil de  $T_i^*$  foi estimado pelo valor  $T_i^{*(\alpha)}$  que é o  $2.000 \cdot \alpha$ -ésimo na linha ordenanda dos  $T_i^*$ 's. Assim, o ponto estimado de 5% foi o 100º maior valor  $T_i^*$  e o ponto estimado de 95% foi o 1.900º (que equivale a  $B \cdot (1 - \alpha)$ -ésimo) maior valor  $T_i^*$ .
5. Finalmente, foi estimado o intervalo de  $100(1 - 2\alpha)\%$  de confiança “bootstrap-t” dado por

$$\left[ \hat{\beta}_i - \hat{T}_i^{(1-\alpha)} \cdot \hat{\sigma}_i, \hat{\beta}_i - \hat{T}_i^{(\alpha)} \cdot \hat{\sigma}_i \right],$$

em que  $\hat{\beta}_i$  foi obtido a partir da amostra original e  $\hat{\sigma}_i$  foi dado por

$$\hat{\sigma}_i = \sqrt{\frac{\sum_{b=1}^B [\hat{\beta}_i^*(b) - \hat{\beta}_i^*(\cdot)]^2}{B-1}}, \text{ em que } \hat{\beta}_i^*(\cdot) = \frac{\sum_{b=1}^B \hat{\beta}_i^*(b)}{B}.$$

Os intervalos bootstrap-t de 90% e 95% de confiança para os coeficientes  $\beta$ 's do modelo de Cox ajustado aos dados das crianças submetidas ao tratamento com hormônio de crescimento são apresentados na Tabela 8.

Covariável	Valores T				Intervalo de 90% de Confiança		Intervalo de 95% de Confiança	
	5,0%	95,0%	2,5%	97,5%	5,0%	95,0%	2,5%	97,5%
Trauma (1)	-1,4894	1,8150	-1,2982	1,4439	0,1018	1,2698	0,0204	1,4278
Renda Familiar (2)	-4,1805	1,0877	-3,7867	0,8689	-2,8816	2,0465	-3,2984	2,2781
AlturalInicial	-0,6582	4,0380	-0,4821	3,8081	0,0374	0,1838	0,0314	0,1916

Tabela 8 - Intervalos de confiança t-bootstrap (B=2000 e K=200).

A Tabela 9 e a Figura 7 comparam as três estimativas dos intervalos de 90% de confiança para os coeficientes do modelo de regressão de Cox ajustado aos dados das crianças submetidas ao tratamento com hormônio de crescimento.

Covariável	Intervalo Assintótico		Intervalo Percentil Bootstrap		Intervalo t-Bootstrap	
	Trauma (1)	0,0837	1,2259	0,0292	1,4043	0,1018
Renda Familiar (2)	0,4430	1,8105	-1,0240	2,2657	-2,8816	2,0465
AlturalInicial	0,0382	0,0695	0,0414	0,1507	0,0374	0,1838

Tabela 9 – Intervalos de 90% de confiança.

Podemos observar que, conforme esperado, os comprimentos dos intervalos de confiança bootstrap são maiores que os comprimentos dos intervalos de confiança assintóticos, pois incorporam a incerteza no processo de estimação dos tempos de falha. Inclusive, pode-se perceber que, ao serem considerados os intervalos bootstrap, a covariável renda familiar passa a ser não significativa para o risco das crianças com deficiência do Hormônio de Crescimento atingirem a altura alvo.

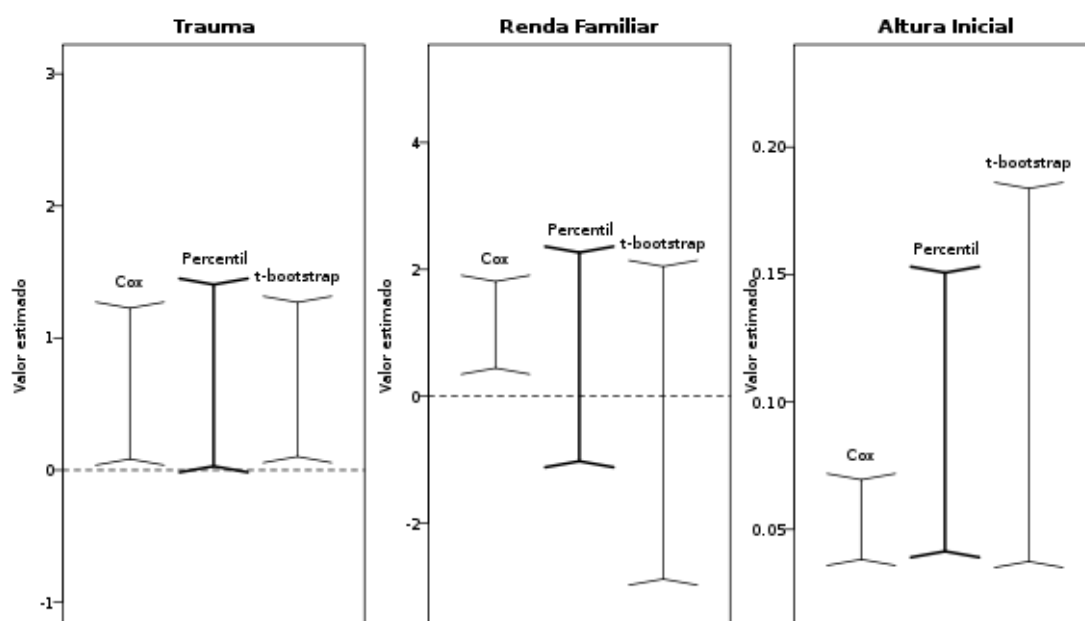


Figura 7 - Estimativas dos intervalos de 90% de confiança.

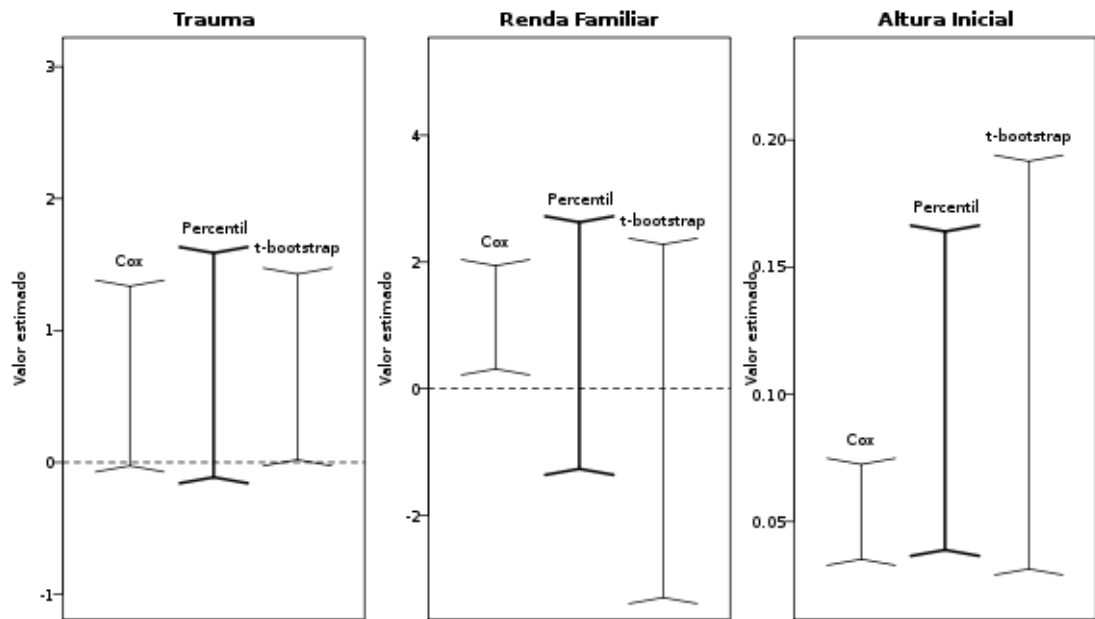


Figura 8 - Estimativas dos intervalos de 95% de confiança.

Os resultados constantes nas tabelas apresentadas neste capítulo foram obtidos através do programa estatístico R cujos comandos utilizados encontram-se no Anexo D.



## CAPÍTULO 5 – CONCLUSÕES

Neste trabalho foram utilizadas técnicas de testes de degradação, comumente utilizadas em situações de engenharia, para analisar os dados de uma situação clínica, o crescimento de crianças com baixa estatura submetidas ao tratamento com reposição do hormônio de crescimento. A análise dos dados foi feita através do método de Aproximação por ser mais simples e intuitivo. Foi utilizado o Modelo de Regressão de Cox para avaliar os efeitos das covariáveis sobre o tempo necessário para que uma criança atinja a sua altura alvo ao final de sua fase de crescimento. Porém, o método de Aproximação ignora os erros na predição dos “supostos” tempos em que as crianças atingiriam a altura alvo, ou seja, subestima a variância dos estimadores. Com o intuito de levar em consideração esse problema, foi utilizada a técnica de reamostragem Bootstrap para construir intervalos de confiança para os parâmetros do modelo. Foram obtidos os intervalos de confiança para os parâmetros do modelo de Cox ajustado utilizando-se os métodos bootstrap-t e percentil bootstrap.

A técnica de reamostragem Bootstrap mostrou ser uma alternativa para incorporar a incerteza referente à estimação dos “supostos” tempos em que as crianças atingiriam a altura alvo. Os resultados apresentados no Capítulo 4 mostraram que altura inicial e trauma durante o parto foram as covariáveis importantes para explicar a variável tempo necessário para que a criança atinja a sua altura alvo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Chiao, C. H. and Hamada, M. (1996), “*Robust reliability for light emitting diodes using degradation measurements*”, *Quality and Reliability Engineering International*, 12, n. 2, 89-94.
- Collett, D. (1994), “*Modeling Survival Data in Medical Research*”, London: Chapman and Hall.
- Colosimo, E. A. e Giolo, S. R. (2006), “*Análise de Sobrevivência Aplicada*”, São Paulo: E. Blücher
- Colosimo, E. A. and Ho, L. L. (1999), “*Practical Approach To Interval Estimation For The Weibull Mean Lifetime*”, *Quality Engineering*, 12(2), 161-167.
- Diggle, P. J., Liang, K. and Zeger, S. L (1995), “*Analysis of Longitudinal Data*”, Oxford: Clarendon Press.
- Efron, B. (1985), “*Bootstrap Confidence Intervals for a Class of Parametric Problems*”, *Biometrika*, 72, 45-58.
- Efron, B. (1987), “*Better Bootstrap Confidence Intervals*”, *J. Amer. Statist. Assoc.*, 82, 171-200.
- Efron, B. and Tibshirani, R. J. (1993), “*An Introduction to the Bootstrap*”, London: Chapman and Hall.
- Freitas, M. A. e Colosimo, E. A. (1997), “*Confiabilidade: Análise de Tempo de Falhas e Testes de Vida Acelerados*”, Belo Horizonte: Fundação Christiano Ottoni, Escola de Engenharia, Universidade Federal de Minas Gerais.
- Kendall, M. G. and Stuart, A. (1977), “*The Advanced Theory of Statistics*”, London: Griffin, 1977.
- Knoepfmacher, M. (2002), “*Deficiência do Hormônio de Crescimento (GH)*”, Universidade de São Paulo.
- Lu, C. J. and Meeker, W. Q. (1993), “*Using Degradation Measures to Estimate a Time-to-Failure Distribution*”, *Technometrics*, 34, 161-174.
- Lindstrom, M. J. and Bates, D. M. (1990), “*Nonlinear Mixed Effects Models for Repeated Measures Data*”, *Biometrics*, 46, 673-687.
- Meeker, W. Q., Escobar, L. A. and Lu, C. J. (1998), “*Accelerated Degradation Testes: Modeling and Analysis*”, *Technometrics*, 40, 89-99.

Meeker, W. Q. and Escobar, L. A. (1998), "*Statistical Methods for Reliability Data*", New York: Wiley.

Meeker, W. Q. and Hamada, M. (1995), "*Statistical tools for the rapid development & evaluation of high-reliability products*", IEEE Transactions on Reliability 44, n. 2, 187-198.

Meeker, W. Q. and LuValle, M. Q. (1995), "*An Accelerated Life Test Model Based on Reliability Kinetics*", Technometrics, 37, 133-146.

Nelson, W. (1990), "*Accelerated Testing: Statistical Models, Test Plans and Data Analysis*", cap. 11, New York: Wiley.

Pinheiro, J. C. and Bates, D. M. (1995), "*Model Building for Nonlinear Mixed-Effects Models*", Technical Report 91, Department of Biostatistics, University of Wisconsin – Madison.

Pires, M. C. e Colosimo, E. A. (2005), "*Identificação dos fatores determinantes do crescimento em crianças com baixa estatura: uma aplicação do Modelo de Cox estratificado combinado com um modelo para dados longitudinais*", Revista Brasileira de Estatística, 66, n. 225, 51-61.

Yacout, A. M., Salvatores, S., Orechwa, Y. (1996), "*Degradation analysis estimates of the time-to-failure distribution of irradiated fuel elements*", Nuclear Technology, 113, n. 2, 177-189.

## ANEXOS

### ANEXO A – MODELO DE REGRESSÃO WEIBULL

A função de densidade da distribuição de Weibull é dada por

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

em que  $\alpha$  e  $\delta$  são os parâmetros de escala e forma respectivamente, ambos positivos. O parâmetro  $\alpha$  tem a mesma unidade de  $t$ , e  $\delta$  não tem unidade. No caso especial em que  $\delta = 1$ , obtemos a distribuição exponencial.

A função de confiabilidade é dada por

$$R(t) = \exp\left[- (t/\alpha)^\delta \right].$$

A média e a variância da Weibull são dadas, respectivamente, por

$$\mu = E(T) = \alpha \Gamma \left[ 1 + (1/\delta) \right],$$

e

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

em que  $\Gamma$  denota a função gama.

## ANEXO B – MODELO DE REGRESSÃO DE COX

O modelo de regressão de Cox permite a análise de dados provenientes de estudos de tempo de vida em que a resposta é o tempo até a ocorrência de um evento de interesse, ajustando por covariáveis. Ele é utilizado extensivamente em estudos médicos.

Considere  $P$  covariáveis de modo que  $\mathbf{x}$  é um vetor com os componentes  $\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_p)$ . A expressão geral do modelo de regressão de Cox considera

$$\lambda(t) = \lambda_0(t)g(x'\beta)$$

em que  $g$  é uma função que deve ser especificada, tal que  $g(0) = 1$ . Este modelo é composto pelo produto de dois componentes, um não-paramétrico e outro paramétrico. O componente não-paramétrico,  $\lambda_0(t)$ , não é especificado e é uma função não-negativa do tempo. Ele é usualmente chamado de função de base, pois  $\lambda(t) = \lambda_0(t)$  quando  $\mathbf{x} = 0$ . O componente paramétrico é frequentemente usado na seguinte forma multiplicativa

$$g(x'\beta) = \exp(x'\beta) = \exp(\beta_1 x_1 + \dots + \beta_p x_p) \quad (1)$$

em que  $\beta$  é o vetor de parâmetros associados às covariáveis. Esta forma garante que  $\lambda(t)$  será sempre positiva. Outras formas para a função  $g(x'\beta)$  foram propostas na literatura (Storer et al., 1983). Entretanto, a forma multiplicativa é a mais utilizada e adotada neste trabalho. A constante  $\beta_0$ , presente nos modelos paramétricos, não aparece no componente mostrado em (1). Isto ocorre devido à presença do componente não-paramétrico no modelo que absorve este termo constante.

Este modelo é também chamado de modelo de riscos proporcionais, pois a razão das taxas de falha de dois diferentes indivíduos é constante no tempo. Isto é, a razão das funções de taxa de falha para dois indivíduos diferentes,  $i$  e  $j$ , é

$$\frac{\lambda_i(t)}{\lambda_j(t)} = \frac{\lambda_0(t) \exp\{x'_i \beta\}}{\lambda_0(t) \exp\{x'_j \beta\}} = \exp\{x'_i \beta - x'_j \beta\},$$

que não depende do tempo. A suposição básica para o uso do modelo de regressão de Cox é, portanto, que as taxas de falha sejam proporcionais.

O modelo de regressão de Cox é caracterizado pelos coeficientes  $\beta$ 's, que medem os efeitos das covariáveis sobre a função de taxa de falha. Estas quantidades devem ser estimadas a partir das observações amostrais para que o modelo fique determinado.

Considere que, em uma amostra de  $n$  indivíduos, existam  $k < n$  falhas distintas nos tempos  $t_1 \leq t_2 \dots \leq t_k$ . A função de verossimilhança parcial utilizada para fazer inferências no modelo é

$$L(\beta) = \prod_{i=1}^k \frac{\exp\{x'_i \beta\}}{\sum_{j \in R(t_i)} \exp\{x'_j \beta\}} = \prod_{i=1}^n \left( \frac{\exp\{x'_i \beta\}}{\sum_{j \in R(t_i)} \exp\{x'_j \beta\}} \right)^{\delta_i},$$

em que  $R(t_i)$  é o conjunto dos índices das observações sob risco no tempo  $t_i$  e  $\delta_i$  é o indicador de falha. Os valores de  $\beta$  que maximizam  $L(\beta)$ , a função de verossimilhança parcial, são obtidos resolvendo-se o sistema de equações definido por  $U(\beta) = 0$ , em que  $U(\beta)$  é o vetor escore de primeiras derivadas da função  $l(\beta) = \log(L(\beta))$ . Isto é,

$$U(\beta) = \sum_{i=1}^n \delta_i \left[ x_i - \frac{\sum_{j \in R(t_i)} x_j \exp\{x'_j \hat{\beta}\}}{\sum_{j \in R(t_i)} \exp\{x'_j \hat{\beta}\}} \right] = 0.$$

## ANEXO C – COMANDOS UTILIZADOS NO R PARA OBTENÇÃO DOS RESULTADOS

### APRESENTADOS SOBRE O LASER

```
#####  
#####  
##### comandos para metodo numérico com dados dos Lasers  
#####  
#####
```

```
dad <- read.csv2("laserDados.csv")
```

```
dad2 <- data.frame(laser=factor(gl(15,17), ord=T),  
                  tempo=rep(dad$tempo,15),  
                  corrente=unlist(dad[,-1]))
```

```
require(nlme)  
dad.gr <- groupedData(corrente ~ tempo | laser, dad2)  
aj <- lme(corrente~0+tempo, data=dad.gr, random=~0+tempo)  
summary(aj)
```

```
plot(aj)  
plot(aj, resid(., type = "p") ~ fitted(.)|laser, abline = 0)  
plot(resid(aj))  
plot(fitted(aj), resid(aj))  
plot(ranef(aj))
```

```
shapiro.test(unlist(ranef(aj)))  
shapiro.test(resid(aj))
```

```
10/fixef(aj)  
10/(fixef(aj) + qnorm(c(.95,.05))*sqrt(vcov(aj)))  
10/(fixef(aj) + qnorm(c(.975,.025))*sqrt(vcov(aj)))
```

```
fixef(aj) + ranef(aj)
```

```
temp.mc <- 10/rnorm(1000, fixef(aj), sqrt(vcov(aj)))  
mean(temp.mc)  
quantile(temp.mc, c(.025, .975))  
quantile(temp.mc, c(.05, .95))
```

```
qtemp <- quantile(temp.mc, 0:100/100)
```

```
### salvando a figura da funcao F(t)  
bmp("figuraFt.bmp")  
plot(qtemp, 0:100/100, xlab="Tempo (horas)",  
      ylab="F(t) estimada", pch=18)  
dev.off()
```

```

#####
##
##### Comandos para o método aproximado para dados de Lasers
#####
##
dad <- read.csv2("laserDados.csv")

mods <- lapply(dad[,-1], function(y) lm(y~0+tempo,dad))
betas <- sapply(mods, coef)
betas

tempos.fit <- 10/betas
tempos.fit

(id.ok <- which(apply(dad[,-1]>10, 2, any)))
(id.t1.ok <- apply(dad[, 1+id.ok], 2,
  function(x) which(x>10)[1]))
fun.t.ok <- function(x1,y1, x2,y2, percent=10)
  x2 - (x2-x1)*(y2-percent)/(y2-y1)
tempos.ok <- sapply(1:3, function(i)
  fun.t.ok(dad$tempo[id.t1.ok[i]-1],
    dad[id.t1.ok[i]-1, id.ok[i]+1], dad$tempo[id.t1.ok[i]],
    dad[id.t1.ok[i], id.ok[i]+1]))
tempos.ok

tempos <- tempos.fit
tempos[id.ok] <- tempos.ok

### salvando
write.csv2(data.frame(betas=betas, tempos=tempos),
  "betasTempos.csv")

require(MASS)
pars.fit <- fitdistr(tempos, dweibull,
  list(shape=1, scale=1000), method="L-BFGS",
  lower=c(0,0))
pars.fit

### precisamos obter a covariância entre shape e scale
### vamos obtê-la via maximização direta da função de
### verossimilhança, usando o algoritmo 'L-BFGS-B' que
### está implementado na função optim() do R
### as variâncias e a covariância são obtidas a partir
### da hessiana numérica obtida via integração
### numérica por diferenças finitas

### negativo do log da função de verossimilhança
veroWeibull <- function(pars, y)
  -sum(sapply(y, dweibull, pars[1], pars[2], log=TRUE))

```



```

opt <- optim(c(1,1000), veroWeibull, y=tempos,
            method="L-BFGS", lower=c(0,0), hessian=TRUE)
### estimativas
opt$par
### variancia e covariancia
var.cov <- solve(opt$hess)
var.cov
sqrt(diag(var.cov))

### a e b
a <- pars.fit$estimate[1]
b <- pars.fit$est[2]

tempos.media <- b * gamma(1+1/a)
tempos.media
### variancia
tempos.var <- b^2*(gamma(1+2/a)-gamma(1+1/a)^2)
tempos.var

### intervalo de confiança para o tempo médio
### função para a variância da média
vmufun <- function(m,v) {
  d1 <- gamma(1+1/m[1])
  d2 <- -(m[2]/(m[1]^2))*d1*digamma(1+1/m[1])
  v[2,2]*d1^2 + 2*v[1,2]*d1*d2 + v[1,1]*d2^2
}
vmu <- vmufun(opt$par, var.cov)
vmu

### intervalo de confiança parametrico para o tempo médio
icw.90 <- tempos.media + qnorm(c(.05,.95))*sqrt(vmu)
icw.95 <- tempos.media + qnorm(c(.025,.975))*sqrt(vmu)

require(MASS)
### funcao para estimar a media da Weibull
fitMeanWeibull <- function(x) {
  m <- mean(x)
  est <- fitdistr(x, dweibull,
  start=list(shape=m/var(x), scale=m),
  method="L-BFGS", lower=c(1e-3, 1e-3))
  c(media=as.numeric(est$est[2] *
  gamma(1 + 1/est$est[1])))
}
### função para o bootstrap
bootWeibull <- function(time, B)
  sapply(1:B, function(i)
    fitMeanWeibull(sample(time, replace=TRUE)))

### realizando 2000 reamostras

```

```

system.time(res.2000b <- bootWeibull(tempos, 2000))
dump("res.2000b", "res.2000b")

#### t - bootstrap
bootWeibull <- function(time, B, Bt) {
  t(sapply(1:B, function(i) {
    time.sel <- sample(time, replace=TRUE)
    est <- fitMeanWeibull(time.sel)
    se <- sd(sapply(1:Bt, function(j)
      fitMeanWeibull(sample(time.sel, replace=TRUE))), na.rm=TRUE)
    c(est=est, se=se)
  })))
}

system.time(res.2000b200t <- boottWeibull(tempos, 2000, 200))
dump("res.2000b200t", "res2000b200t")

icb.90 <- quantile(res.2000b200t[,1], c(.05,.95))
icb.95 <- quantile(res.2000b200t[,1], c(.025,.975))

tboot <- (res.2000b200t[,1]-tempos.media)/res.2000b200t[,2]

ict.90 <- tempos.media + quantile(tboot, c(.025, .975))*sd(res.2000b200t[,1])
ict.95 <- tempos.media + quantile(tboot, c(.05, .95))*sd(res.2000b200t[,1])

### tabela
tab <- data.frame(TempoMedio=c(tempos.media,
  mean(res.2000b200t[,1]),
  mean(res.2000b200t[,1])),
  Std.Error=c(sqrt(vmu),
  sd(res.2000b200t[,1]), NA))

tab <- data.frame(tab, rbind(c(icw.90, icw.95),
  c(icb.90, icb.95),
  c(ict.90, ict.95)))

write.csv2(tab, "TabelaICs.csv")

```

## ANEXO D – COMANDOS UTILIZADOS NO R PARA OBTENÇÃO DOS RESULTADOS

### APRESENTADOS SOBRE O ESTUDO DO HORMÔNIO DO CRESCIMENTO

```
#####  
#### Encontra o tempo até a criança atingir alvo, usando modelo de contagem  
#####  
  
dad0 <- read.csv2("Dadosnew.csv", na.string="*")  
dad <- subset(dad0, !is.na(Altura))### freq.cr>7  
###  
### Ajustando um modelo de contagem para cada criança  
pars.i <- t(sapply(1:81, function(i)  
             coef(lm(Altura~meses+log(meses+1),  
                   data=dad[dad$Crianças==i,])))  
### funcao para encontrar o tempo  
findTempo <- function(pars, alvo) {  
  f.obj <- function(tmp) {  
    prd <- pars[1]+pars[2]*tmp + pars[3]*log(tmp+1)  
    (prd - alvo)^2  
  }  
  optimize(f.obj, c(0, 200))  
}  
  
tempoAtAlvo <- sapply(1:81, function(i) {  
  j <- which(dad$Crianças==i)[1]  
  findTempo(pars.i[i,], dad$Altura.Alvo[j])$min}  
tempoAtAlvo  
  
#####  
#### Funções para ajuste do modelo de Cox e bootstrap  
#####  
  
### modificacao da funcao coxph() do pacote survival  
mycoxph <- function (formula = formula(data), data = parent.frame(), weights,  
  subset, na.action, init, control, method = c("efron", "breslow",  
    "exact"), singular.ok = TRUE, robust = FALSE, model = FALSE,  
  x = FALSE, y = TRUE, ...)  
{  
  method <- match.arg(method)  
  call <- match.call()  
  m <- match.call(expand.dots = FALSE)  
  temp <- c("", "formula", "data", "weights", "subset", "na.action")  
  m <- m[match(temp, names(m), nomatch = 0)]  
  special <- c("strata", "cluster")  
  Terms <- if (missing(data))  
    terms(formula, special)  
  else terms(formula, special, data = data)
```

```

m$formula <- Terms
m[[1]] <- as.name("model.frame")
m <- eval(m, parent.frame())
if (NROW(m) == 0)
  stop("No (non-missing) observations")
if (missing(control))
  control <- coxph.control(...)
Y <- model.extract(m, "response")
if (!inherits(Y, "Surv"))
  stop("Response must be a survival object")
weights <- model.extract(m, "weights")
offset <- attr(Terms, "offset")
tt <- length(offset)
offset <- if (tt == 0)
  rep(0, nrow(Y))
else if (tt == 1)
  m[[offset]]
else {
  ff <- m[[offset[1]]]
  for (i in 2:tt) ff <- ff + m[[offset[i]]]
  ff
}
attr(Terms, "intercept") <- 1
strats <- attr(Terms, "specials")$strata
cluster <- attr(Terms, "specials")$cluster
dropx <- NULL
if (length(cluster)) {
  if (missing(robust))
    robust <- TRUE
  tempc <- untangle.specials(Terms, "cluster", 1:10)
  ord <- attr(Terms, "order")[tempc$terms]
  if (any(ord > 1))
    stop("Cluster can not be used in an interaction")
  cluster <- strata(m[, tempc$vars], shortlabel = TRUE)
  dropx <- tempc$terms
}
if (length(strats)) {
  temp <- untangle.specials(Terms, "strata", 1)
  dropx <- c(dropx, temp$terms)
  if (length(temp$vars) == 1)
    strata.keep <- m[[temp$vars]]
  else strata.keep <- strata(m[, temp$vars], shortlabel = TRUE)
  strats <- as.numeric(strata.keep)
}
if (length(dropx))
  newTerms <- Terms[-dropx]
else newTerms <- Terms
X <- model.matrix(newTerms, m)
assign <- lapply(attrassign(X, newTerms)[-1], function(x) x -
  1)

```

```

X <- X[, -1, drop = FALSE]
type <- attr(Y, "type")
if (type != "right" && type != "counting")
  stop(paste("Cox model doesn't support \"", type, "\" survival data",
            sep = ""))
if (missing(init))
  init <- NULL
pterms <- sapply(m, inherits, "coxph.penalty")
if (any(pterms)) {
  pattr <- lapply(m[pterms], attributes)
  temp <- c(attr(Terms, "response"), attr(Terms, "offset"))
  if (length(dropx))
    temp <- c(temp, dropx + 1)
  pterms <- pterms[-temp]
  temp <- match((names(pterms))[pterms], attr(Terms, "term.labels"))
  ord <- attr(Terms, "order")[temp]
  if (any(ord > 1))
    stop("Penalty terms cannot be in an interaction")
  pcols <- assign[pterms]
  if (control$eps.miss)
    control$eps <- 1e-07
  if (control$iter.miss)
    control$iter.max <- 20
  fit <- coxpenal.fit(X, Y, strats, offset, init = init,
                    control, weights = weights, method = method, row.names(m),
                    pcols, pattr, assign)
}
else {
  if (method == "breslow" || method == "efron") {
    if (type == "right")
      fitter <- get("mycoxph.fit")
    else fitter <- get("agreg.fit")
  }
  else if (method == "exact")
    fitter <- get("agexact.fit")
  else stop(paste("Unknown method", method))
  fit <- fitter(X, Y, strats, offset, init, control, weights = weights,
              method = method, row.names(m))
}
if (is.character(fit)) {
  fit <- list(fail = fit)
  class(fit) <- "coxph"
}
else {
  if (!is.null(fit$coefficients) && any(is.na(fit$coefficients))) {
    vars <- (1:length(fit$coefficients))[is.na(fit$coefficients)]
    msg <- paste("X matrix deemed to be singular; variable",
                paste(vars, collapse = " "))
    if (singular.ok)
      warning(msg)
  }
}

```

```

    else stop(msg)
  }
  fit$N <- nrow(Y)
  class(fit) <- fit$method
  fit$terms <- Terms
  fit$assign <- assign
  if (robust) {
    fit$naive.var <- fit$var
    fit$method <- method
    fit2 <- c(fit, list(x = X, y = Y, weights = weights))
    if (length(strats))
      fit2$strata <- strata.keep
    if (length(cluster)) {
      temp <- residuals.coxph(fit2, type = "dfbeta",
        collapse = cluster, weighted = TRUE)
      if (is.null(init))
        fit2$linear.predictors <- 0 * fit$linear.predictors
      else fit2$linear.predictors <- c(X %*% init)
      temp0 <- residuals.coxph(fit2, type = "score",
        collapse = cluster, weighted = TRUE)
    }
    else {
      temp <- residuals.coxph(fit2, type = "dfbeta",
        weighted = TRUE)
      fit2$linear.predictors <- 0 * fit$linear.predictors
      temp0 <- residuals.coxph(fit2, type = "score",
        weighted = TRUE)
    }
    fit$var <- t(temp) %*% temp
    u <- apply(as.matrix(temp0), 2, sum)
    fit$score <- NULL##coxph.wtest(t(temp0) %*% temp0, u,
      ##control$toler.chol)$test
  }
  if (length(fit$coefficients) && is.null(fit$wald.test)) {
    nabeta <- !is.na(fit$coefficients)
    if (is.null(init))
      temp <- fit$coefficients[nabeta]
    else temp <- (fit$coefficients - init)[nabeta]
    fit$wald.test <- NULL##coxph.wtest(fit$var[nabeta, nabeta],
      ##temp, control$toler.chol)$test
  }
  na.action <- attr(m, "na.action")
  if (length(na.action))
    fit$na.action <- na.action
  if (model)
    fit$model <- m
  if (x) {
    fit$x <- X
    if (length(strats))
      fit$strata <- strata.keep
  }

```

```

    }
    if (y)
      fit$y <- Y
  }
  if (!is.null(weights) && any(weights != 1))
    fit$weights <- weights
  fit$formula <- formula(Terms)
  fit$call <- call
  fit$method <- method
  fit
}

```

```

### funcao modificada da funcao coxph.fit() do pacote survival
mycoxph.fit <- function (x, y, strata, offset, init, control, weights, method,
rownames)
{
  n <- nrow(y)
  if (is.matrix(x))
    nvar <- ncol(x)
  else if (length(x) == 0)
    nvar <- 0
  else nvar <- 1
  time <- y[, 1]
  status <- y[, 2]
  if (length(strata) == 0) {
    sorted <- order(time)
    newstrat <- as.integer(rep(0, n))
  }
  else {
    sorted <- order(strata, time)
    strata <- (as.numeric(strata))[sorted]
    newstrat <- as.integer(c(1 * (diff(strata) != 0), 1))
  }
  if (missing(offset) || is.null(offset))
    offset <- rep(0, n)
  if (missing(weights) || is.null(weights))
    weights <- rep(1, n)
  else {
    if (any(weights <= 0))
      stop("Invalid weights, must be >0")
    weights <- weights[sorted]
  }
  stime <- as.double(time[sorted])
  sstat <- as.integer(status[sorted])
  if (nvar == 0) {
    x <- as.matrix(rep(1, n))
    nullmodel <- TRUE
    nvar <- 1
    init <- 0
    maxiter <- 0
  }
}

```

```

}
else {
  nullmodel <- FALSE
  maxiter <- control$iter.max
  if (!missing(init) && !is.null(init)) {
    if (length(init) != nvar)
      stop("Wrong length for inital values")
  }
  else init <- rep(0, nvar)
}
coxfit <- .C("coxfit2", iter = as.integer(maxiter), as.integer(n),
  as.integer(nvar), stime, sstat, x = x[sorted, ], as.double(offset[sorted] -
  mean(offset)), as.double(weights), newstrat, means = double(nvar),
  coef = as.double(init), u = double(nvar), imat = double(nvar *
  nvar), loglik = double(2), flag = integer(1), double(2 *
  n + 2 * nvar * nvar + 3 * nvar), as.double(control$seps),
  as.double(control$toler.chol), sctest = as.double(method ==
  "efron"), PACKAGE = "survival")
if (nullmodel) {
  score <- exp(offset[sorted])
##   coxres <- .C("coxmart", as.integer(n), as.integer(method ==
##     "efron"), stime, sstat, newstrat, as.double(score),
##     as.double(weights), resid = double(n), PACKAGE = "survival")
  resid <- double(n)
##   resid[sorted] <- coxres$resid
  names(resid) <- rownames
  list(loglik = coxfit$loglik[1], linear.predictors = offset,
    residuals = resid, method = c("coxph.null", "coxph"))
}
else {
  var <- matrix(coxfit$imat, nvar, nvar)
  coef <- coxfit$coef
  if (coxfit$flag < nvar)
    which.sing <- diag(var) == 0
  else which.sing <- rep(FALSE, nvar)
  infs <- abs(coxfit$u %*% var)
  if (maxiter > 1) {
    if (coxfit$flag == 1000)
      warning("Ran out of iterations and did not converge")
    else {
      infs <- ((infs > control$seps) & infs > control$toler.inf *
        abs(coef))
      if (any(infs))
        warning(paste("Loglik converged before variable ",
          paste((1:nvar)[infs], collapse = ","), "; beta may be infinite. "))
    }
  }
}
names(coef) <- dimnames(x)[[2]]
lp <- c(x %*% coef) + offset - sum(coef * coxfit$means)
score <- exp(lp[sorted])

```



```

##coxres <- .C("coxmart", as.integer(n), as.integer(method ==
  ## "efron"), stime, sstat, newstrat, as.double(score),
  ##as.double(weights), resid = double(n), PACKAGE = "survival")
resid <- double(n)
##   resid[sorted] <- coxres$resid
names(resid) <- rownames
coef[which.sing] <- NA
list(coefficients = coef, var = var, loglik = coxfit$loglik,
  score = coxfit$sctest, iter = coxfit$iter, linear.predictors = as.vector(lp),
  residuals = resid, means = coxfit$means, method = "coxph")
}
}

##### t bootstrap do modelo de Cox
boottCox <- function(formula, dat, B, B2) {
  n <- nrow(dat)
  t(sapply(1:B, function(i) {
    id.sel <- sample(1:n, replace=TRUE)
    dboot <- dat[id.sel, ]
    est <- coef(mycoxph(formula,
      data=dat[id.sel,], ini=c(0,0,0)))
    se <- apply(sapply(1:B2, function(j) {
      .ij <- c(i,j)
      id2 <- sample(1:n, replace=TRUE)
      coef(mycoxph(formula, data=dboot[id2,], ini=c(0,0,0)))
    }), 1, sd, na.rm=TRUE)
    c(est=est, se=se)
  })))
}

### t bootstrap do modelo de Cox com restrição para descartar amostras inválidas,
### as amostras invalidas são aquelas tal que o algoritmo não converge

boottCoxw <- function(formula, dat, B, B2, id.fact) {
  n <- nrow(dat)
  mres <- matrix(0, B, 6)
  aj0 <- mycoxph(formula, data=dat, x=TRUE)
  y <- unclass(aj0$y)
  j0 <- i0 <- i <- 0
  while(i<B) {
    id.sel <- sample(1:n, replace=TRUE)
    i0 <- i0 + 1
    .ij0 <- c(i0,j0)
    tab1 <- table(data.frame(y[id.sel,2],
      aj0$x[id.sel, id.fact]))
    if (all(tab1>0)) {
      i <- i+1
      .id1 <- id.sel
      est <- coef(mycoxph(formula, data=dat[id.sel,]))
      est.m <- matrix(0, B2, 3)
    }
  }
}

```

```

j0 <- j <- 0
while(j<B2) {
  id2 <- sample(id.sel, replace=TRUE)
  j0 <- j0 + 1
  .ij0 <- c(i0,j0)
  tab2 <- table(data.frame(y[id2,2],
                           aj0$x[id2, id.fact]))
  if (all(tab2>0)) {
    .id2 <- id2
    j <- j+1
    .ij <- c(i,j)
    est.m[j,] <- coef(mycoxph(formula, data=dat[id2,]))
  }
}
se <- apply(est.m, 2, sd, na.rm=TRUE)
mres[i, ] <- c(est=est, se=se)
}
}
mres
}

#####
##
#### comandos para fazer bootstrap do modelo de Cox usando funções anteriores
#####
##

### carregando funcoes
source("scripts/funcoes.R")

### Exemplo de bootstrap (com os dados)

### carregando os dados
dad0 <- read.delim("data/dados-boot-cox.txt", na.string="*", dec=",")

### Arrumando os dados
names(dad0)
dad <- data.frame(Crianca=dad0$Crianca,
                  Raca=factor(dad0$Ra),
                  Trauma=dad0$Parto.Traum.,
                  ##factor(ifelse(dad0$Parto.Traum.==1,"Sim","Nao")),
                  RecemNasc=factor(dad0$Recem.Nasc),
                  Renda4Fam=factor(dad0$Renda.Fam.),
                  Renda2Fam=factor(dad0$Renda.Familiar.1.ou.2),
                  AlturaInicial=dad0$Altura.Inicial,
                  Tempo=dad0$Tempo.Falha...Pseudo.falha...Censura,
                  Falha=dad0$Censura...Falha)
table(dad$Falh)
table(dad$Renda2, dad$Renda4)

```

```

require(survival)
survfit(Surv(dad$Temp, dad$Falh))

aj.all <- coxph(Surv(Tempo, Falha) ~ Raca + Trauma +
               Renda4Fam + AlturaInicial + RecemNasc, dat=dad)
round(summary(aj.all)$coef, 4)

#### agrupando renda
dad$RendaFam <- factor(ifelse(dad0$Renda.Fam.==1,"<2SM", ">2SM"))
table(dad$RendaFam, dad$Renda4Fam)

#### ajustado modelo aos dados
aj.obs <- coxph(Surv(Tempo, Falha) ~ Trauma +
               RendaFam + AlturaInicial, dat=dad, x=TRUE)
tab1 <- as.data.frame(summary(aj.obs)$coef)
tab1$lower90 <- qnorm(.05, tab1[,1], tab1[,3])
tab1$upper90 <- qnorm(.95, tab1[,1], tab1[,3])
tab1$lower95 <- qnorm(.025, tab1[,1], tab1[,3])
tab1$upper95 <- qnorm(.975, tab1[,1], tab1[,3])
round(tab1, 4)

#### selecionando dados sem NA's
dsel <- dad[as.numeric(rownames(unclass(aj.obs$y))), c(3,7:10)]
dim(dsel)

#### realizando 2000 bootstraps com 200 t-bootstraps
system.time(res.boo <- boottCoxw(aj.obs$formula, dsel, 2000, 200, 1:2))

#### salvando resultados
dump("res.boo", "results/res.boo")
write.table(res.boo, "results/results2000Bootstraps200tBootstraps.csv")

#### intervalo percentilico (2000 bootstraps)
m.boot <- colMeans(res.boo[,1:3])
s.boot <- apply(res.boo[,1:3], 2, sd)
tab2 <- data.frame(coef=m.boot, "exp(coef)"=exp(m.boot),
                  "se(coef)"=s.boot,
                  lower90=apply(res.boo[,1:3], 2, quantile, .05),
                  upper90=apply(res.boo[,1:3], 2, quantile, .95),
                  lower95=apply(res.boo[,1:3], 2, quantile, .025),
                  upper95=apply(res.boo[,1:3], 2, quantile, .975),
                  row.names=names(coef(aj.obs)))
round(tab2, 4)

#### intervalo com 200 t-bootstrap em 2000 bootstraps
z <- sweep(res.boo[,1:3], 2, coef(aj.obs))/res.boo[,4:6]
low90.tboot <- coef(aj.obs) + apply(z, 2, quantile, .05)*s.boot
upp90.tboot <- coef(aj.obs) + apply(z, 2, quantile, .95)*s.boot
low95.tboot <- coef(aj.obs) + apply(z, 2, quantile, .025)*s.boot
upp95.tboot <- coef(aj.obs) + apply(z, 2, quantile, .975)*s.boot

```

```

tab3 <- data.frame(coef=m.boot, "exp(coef)"=exp(m.boot),
                  "se(coef)"=s.boot,
                  lower90=low90.tboot, upper90=upp90.tboot,
                  lower95=low95.tboot, upper95=upp95.tboot)

round(tab3, 4)

### salvando as tabelas
write.csv2(tab1, "results/tabelasResultados.csv")
write.csv2(tab2, "results/tabelasResultados.csv", append=TRUE)
write.csv2(tab3, "results/tabelasResultados.csv", append=TRUE)

### histogramas bootstraps
nams <- c("Trauma", "Renda Familiar", "Altura Inicial")
bmp("figs/histogramasBetasBootstraps.bmp", wid=570, heig=350)
par(mfrow=c(1,3), mar=c(3,3,2,.5), mgp=c(1.5,.5,0))
for (i in 1:3)
  hist(res.boo[i], main=nams[i],
       ylab="Frequencia", xlab="Valor estimado")
dev.off()

bmp("figs/histogramasBetasBootstrapsDensidade.bmp", wid=570, heig=350)
par(mfcol=c(1,3), mar=c(3,3,2,.5), mgp=c(1.5,.5,0))
for (i in 1:3) {
  hist(res.boo[i], main=nams[i], ylab="Densidade",
       xlab="Valor estimado", freq=F)
  bseq <- seq(min(res.boo[i]), max(res.boo[i]), len=101)
  lines(bseq, dnorm(bseq, mean(res.boo[i]), sd(res.boo[i])))
}
dev.off()

bmp("figs/intervalosBetasEstimados90.bmp", wid=570, heig=350)
par(mfrow=c(1,3), mar=c(3,3,2,.5), mgp=c(1.5,.5,0))
for (i in 1:3) {
  yl <- range(c(res.boo[i],
               tab2[i, 4:7], tab3[i, 4:7]))*c(1,1.1)
  boxplot(res.boo[i], main=nams[i], ylab="Valor estimado", ylim=yl)
  arrows(0.7, tab2[i,4], 0.7, tab2[i,5], angle=90, code=3)
  arrows(1.3, tab3[i,4], 1.3, tab3[i,5], angle=90, code=3)
  text(c(0.7,1.3), c(tab2[i,5]*1.1, tab3[i,5]*1.1),
       c("Percentil", "t-bootstrap"))
  abline(h=0, lty=2)
}
dev.off()

bmp("figs/intervalosBetasEstimados95.bmp", wid=570, heig=350)
par(mfrow=c(1,3), mar=c(3,3,2,.5), mgp=c(1.5,.5,0))
for (i in 1:3) {

```

```

yl <- range(c(res.boo[,i],
              tab2[i, 4:7], tab3[i, 4:7]))*c(1,1.1)
boxplot(res.boo[,i], main=nams[i], ylab="Valor estimado", ylim=yl)
arrows(0.7, tab2[i,6], 0.7, tab2[i,7], angle=90, code=3)
arrows(1.3, tab3[i,6], 1.3, tab3[i,7], angle=90, code=3)
text(c(0.7,1.3), c(tab2[i,7]*1.1, tab3[i,7]*1.1),
     c("Percentil", "t-bootstrap"))
abline(h=0, lty=2)
}
dev.off()

```