



ANÁLISE DE DADOS DE SOBREVIVÊNCIA NA PRESENÇA DE RISCOS COMPETITIVOS

Cachimo Combo Assane

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Engenharia de Produção, COPPE, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Engenharia de Produção.

Orientador: Basílio de Bragança Pereira

Rio de Janeiro
Fevereiro de 2013

ANÁLISE DE DADOS DE SOBREVIVÊNCIA NA PRESENÇA DE RISCOS
COMPETITIVOS

Cachimo Combo Assane

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO INSTITUTO ALBERTO LUIZ COIMBRA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA DE ENGENHARIA (COPPE) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM CIÊNCIAS EM ENGENHARIA DE PRODUÇÃO.

Examinada por:

Prof. Basílio de Bragança Pereira, Ph.D.

Prof. Edilson Fernandes de Arruda, D.Sc.

Prof^a. Marina Silva Paez, D.Sc.

RIO DE JANEIRO, RJ – BRASIL
FEVEREIRO DE 2013

Assane, Cachimo Combo

Análise de dados de sobrevivência na presença de riscos competitivos/Cachimo Combo Assane. – Rio de Janeiro: UFRJ/COPPE, 2013.

XII, 88 p.: il.; 29, 7cm.

Orientador: Basílio de Bragança Pereira

Dissertação (mestrado) – UFRJ/COPPE/Programa de Engenharia de Produção, 2013.

Referências Bibliográficas: p. 76 – 80.

1. Análise de sobrevivência. 2. Método de Kaplan-Meier. 3. risco competitivo. 4. função de risco da causa específica. 5. função de risco da subdistribuição.
I. Pereira, Basílio de Bragança. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE, Programa de Engenharia de Produção. III. Título.

*A minha mãe que, diante de
todas as dificuldades, nunca
duvidou das minhas capacidades.
A todos naturais da Ilha de Ibo.
Cada grau acadêmico alcançado
é mais um motivo de orgulho de
ser filho daquela terra
maravilhosa. Que saudade!*

Agradecimentos

Em primeiro lugar, quero louvar e agradecer a ALLAH (S.W.T), o Clemente e Misericordioso, que me concedeu saúde, força e autoconfiança necessárias para continuar realizando os meus sonhos.

Ao professor Basílio de Bragança Pereira, pela confiança, apoio, incentivo e, sobretudo, pela sua excelente forma de orientação, colocando-se sempre a disposição para compartilhar os seus conhecimentos sem qualquer tipo de restrição e a qualquer hora do dia.

Aos professores da PO e do DME do Instituto de Matemática, que muito contribuíram para o desenvolvimento das minhas capacidades técnico-científicas. Ao professor Gil F. Salles pelo fornecimento do banco de dados e importantes sugestões. Aos professores Marília Sá Carvalho e Leo Basto da UFF, pelos imprescindíveis esclarecimentos. Aos Professores Hélio dos Santos Migon e Edilson Fernandes Arruda por terem participado da banca examinadora, encorajando e prestigiando-me com suas relevantes contribuições. À Dra. Emília Matos pelo apoio e incentivo.

Aos meus pais, Combo Assane e Nema Buana, pela força e apoio. Aos meus irmãos, Bimo, Binha, Cumanda e Dede que, apesar da distância, sempre torceram pelo meu sucesso acadêmico. Ao meu avó Assane Combo, pela constante preocupação com a minha vida profissional. À Lindacir Schwarz pela presença contínua e incondicional. À Djia, muito obrigado por tudo, faltam palavras para descrever tanta emoção.

Aos funcionários da secretaria do PEP e, em especial às duas inesquecíveis mulheres, Andréia Lima S. Moreira e Roberta de Mattos Arruda, que desde minha chegada trataram-me com muito carinho e sempre criaram todas as condições administrativas para que os meus estudos se tornassem uma realidade. Aos meus amigos do *point*, em especial ao Teodósio, Muaivela, Tutu, Bruno, Nerito, Dimande (pelo incentivo), Sigaúque e Nano Sibia, pelos momentos inesquecíveis nos nossos encontros. Ao meu amigo, irmão Muaualo, pelo companheirismo e ensinamentos compartilhados no dia a dia. Ao DMI–UEM pela oportunidade. A todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho.

À ADEF, na pessoa do Sheik Mussa Tamimo e ao CISLAMO, pelo apoio e incentivo. Ao CNPq/MCT-Moçambique pelo auxílio financeiro.

Resumo da Dissertação apresentada à COPPE/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Mestre em Ciências (M.Sc.)

ANÁLISE DE DADOS DE SOBREVIVÊNCIA NA PRESENÇA DE RISCOS COMPETITIVOS

Cachimo Combo Assane

Fevereiro/2013

Orientador: Basílio de Bragança Pereira

Programa: Engenharia de Produção

Na análise de sobrevivência padrão, a estimativa da função de incidência acumulada de um evento de interesse é comumente obtida utilizando o método de Kaplan-Meier, e a influência das covariáveis sobre o tempo de sobrevivência é examinada através do modelo clássico de Cox sobre a função de risco da causa específica. Na presença de riscos competitivos, o uso de métodos clássicos pode conduzir a estimativas incorretas ou tendenciosas. Estes métodos pressupõem que a ocorrência de um evento competitivo não fornece qualquer informação sobre o tempo de sobrevivência ao evento principal. Portanto, a observação de um indivíduo que sofre qualquer evento competitivo é censurada e assumida independente do evento de interesse. Porém, é praticamente impossível testar a independência através de dados de riscos competitivos, uma vez que não se podem obter informações sobre os valores dos tempos associados a cada uma das causas de falha para o mesmo indivíduo.

Neste dissertação expomos a teoria sobre os métodos da análise de dados de sobrevivência na presença de riscos competitivos e mostramos sua aplicação utilizando os dados de pacientes com hipertensão arterial do HUCFF/UFRJ. Comparamos as estimativas obtidas por dois modelos de riscos competitivos: o modelo clássico da função de risco da causa específica e o modelo de Fine e Gray da função de risco da subdistribuição. De modo geral, o modelo de risco da causa específica estimou taxas de riscos superiores em relação às do modelo de subdistribuição para todos os eventos.

Abstract of Dissertation presented to COPPE/UFRJ as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Science (M.Sc.)

ANALYSIS OF SURVIVAL DATA IN THE PRESENCE OF COMPETING RISKS

Cachimo Combo Assane

February/2013

Advisor: Basílio de Bragança Pereira

Department: Production Engineering

In standard survival analysis, the estimate of the cumulative incidence function for an event of interest is usually obtained using the Kaplan-Meier method, and the influence of covariates on survival time is examined using the classical Cox cause-specific hazard function model. In the presence of competing risks, the use of classical methods may lead to inaccurate or biased estimates. These methods assume that the occurrence of a competing event do not provide any information about the survival time of the main event. Therefore, the observation of an individual suffering any competing event is censored and assumed independent of the event of interest. However, it is practically impossible to test the independence of data through competing risks, since one can not obtain information about the time values associated with each one of the causes of failure for the same individual.

In this dissertation we explain the theory about the methods of analysis of survival data in the presence of competing risks and show their applicability by using the data of patients with hypertension from HUCFF/UFRJ. We compared the estimates obtained by two competing risks models: the classical cause-specific hazard function model and Fine and Gray sub-distribution hazard function model. In general, the cause-specific hazard model estimated rates higher than the sub-distribution hazard model for all events.

Sumário

Lista de Figuras	x
Lista de Tabelas	xi
1 Introdução	1
1.1 Organização do trabalho	4
2 Análise de sobrevivência: notações e conceitos básicos	6
2.1 Função de Sobrevivência	6
2.2 Função de densidade de probabilidade	7
2.3 Função de risco	7
2.4 Censura	8
2.5 Abordagem do processo de contagem	10
2.6 Método de estimação não paramétrica da função de sobrevivência e da função de risco	13
2.6.1 Método não paramétrico de Kaplan-Meier	13
2.6.2 Estimador de Nelson-Aalen	16
2.6.3 Tempo de sobrevivência mediano	17
2.7 Métodos não paramétricos para comparação das curvas de sobrevivência	17
2.7.1 Testes de Log-rank e Mantel-Haenszel	18
3 Análise de sobrevivência com riscos competitivos	21
3.1 Porque considerar riscos competitivos?	22
3.2 Conceitos básicos e notações	23
3.2.1 Riscos competitivos como um par de variáveis aleatórias	23
3.2.2 Riscos competitivos como tempos de falha latentes	28
3.2.3 O problema da identificabilidade	30
3.3 Método de estimação não paramétrica da função de incidência acumulada	31
3.3.1 Estimação da função de incidência acumulada	31
3.3.2 Intervalo de confiança para estimador da FIA	34
3.4 Teste para comparação de curvas de incidência acumulada	35

3.4.1	Teste de Gray	36
3.4.2	Teste de Pepe e Mori	37
4	Modelo de regressão	38
4.1	Modelo de riscos proporcionais de Cox em um contexto de um único evento de interesse	39
4.1.1	Estimação dos coeficientes β	41
4.1.2	Intervalos de confiança e testes de hipóteses para os coeficientes β	44
4.1.3	Avaliação de ajuste do modelo de Cox através de resíduos . . .	47
4.1.4	Avaliação de ajuste do modelo de Cox através da correlação linear com o tempo	49
4.2	Modelo de riscos proporcionais de Cox em um contexto de riscos competitivos	49
4.2.1	Regressão sobre função de risco da causa específica	50
4.2.2	Regressão sobre função de incidência acumulada	51
5	Aplicação	55
5.1	Descrição dos dados	55
5.2	Análise descritiva	56
5.3	Sobrevivência livre de eventos	60
5.4	Regressão sobre o risco da causa específica	61
5.5	Regressão sobre o risco da subdistribuição	63
5.6	Verificação dos pressupostos do modelo	65
5.7	Modelos de riscos competitivos com cenários hipotéticos sobre incidência de eventos	67
6	Discussão e conclusões	72
6.1	Recomendações de estudos futuros	74
	Referências Bibliográficas	76
	A Programa utilizado na aplicação numérica	81
	B	84

Lista de Figuras

5.1	Função de incidência acumulada para os três desfechos estudados . . .	57
5.2	Estimação da incidência acumulada dos eventos baseada no complementar do estimador de Kaplan-Meier (1-KM) e na função de incidência acumulada (FIA)	58
5.3	Função de incidência acumulada para os desfechos segundo DIABETES	59
5.4	Função de incidência acumulada para os desfechos segundo SEXO . .	60
5.5	Resíduos de Schoenfeld para DIABETES no modelo de risco da subdistribuição	67

Lista de Tabelas

2.1	Exemplo de abordagem de processo de contagem usando dados de entradas tardias	11
2.2	Exemplo de Abordagem de processo de contagem usando covariáveis que mudam no tempo	12
2.3	Testes clássicos para comparação das curvas de sobrevivência	20
3.1	Dados de exemplo sobre a permanência no hospital	32
5.1	Teste de Gray para curvas de incidência acumulada segundo DIABETES	59
5.2	Teste de Gray para curvas de incidência acumulada segundo SEXO .	59
5.3	Modelos de sobrevivência livre de eventos	61
5.4	Modelos de regressão sobre a função de risco da causa-específica para evento cardiovascular não fatal	62
5.5	Modelos de regressão sobre as funções de riscos da causa-específica para óbito por outra causa	62
5.6	Modelos de regressão sobre as funções de riscos da causa-específica para óbito cardiovascular	63
5.7	Modelos de regressão sobre a função de risco da subdistribuição para evento cardiovascular não fatal	64
5.8	Modelos de regressão sobre a função de risco da subdistribuição óbito por outra causa	64
5.9	Modelos de regressão sobre a função de risco da subdistribuição para óbito cardiovascular	65
5.10	Testes de correlação dos resíduos do modelo de risco da causa específica para cada desfecho	66
5.11	Testes de correlação dos resíduos do modelo de risco da subdistribuição para cada desfecho	66
5.12	Comparação das estimativas de taxas de riscos (<i>Hazard Ratio</i>) segundo diferentes abordagens de modelos para eventos competitivos para dados com 10% de censura	69

5.13	Comparação das estimativas de taxas de riscos (<i>Hazard Ratio</i>) segundo diferentes abordagens de modelos para eventos competitivos para dados com 20% de censura	70
5.14	Comparação das estimativas de taxas de riscos (<i>Hazard Ratio</i>) segundo diferentes abordagens de modelos para eventos competitivos para dados com 60% de censura	71
B.1	Distribuição de incidências de eventos segundo diferentes cenários de censuras	84
B.2	Distribuição de incidências de eventos segundo diferentes cenários de censuras	85
B.3	Comparação das estimativas de taxas de riscos (<i>Hazard Ratio</i>) segundo diferentes abordagens de modelos para eventos competitivos para dados com 30% de censura	86
B.4	Comparação das estimativas de taxas de riscos (<i>Hazard Ratio</i>) segundo diferentes abordagens de modelos para eventos competitivos para dados com 40% de censura	87
B.5	Comparação das estimativas de taxas de riscos (<i>Hazard Ratio</i>) segundo diferentes abordagens de modelos para eventos competitivos para dados com 50% de censura	88

Capítulo 1

Introdução

A abordagem de análise de sobrevivência padrão é baseada na coleta, modelagem e análise estatística dos dados relacionados ao tempo até a ocorrência de um evento específico de interesse, a partir de um tempo inicial até um tempo final devidamente pré-definidos. Este evento, que marca término de observação, também é designado por falha ou desfecho.

Em estudos médicos, geralmente, o evento de interesse corresponde à morte do paciente devido a uma doença. Embora a teoria de análise de sobrevivência tenha sido concebida considerando a morte como evento de interesse (PINTILIE, 2006), o termo tem sido estendido além deste limite com intuito de ser aplicados aos mais variados tipos de eventos, incluindo os não fatais. Como exemplo, podemos considerar o tempo desde a internação de um paciente por uma doença até a alta, tempo desde a infecção por HIV até o diagnóstico de AIDS, tempo de vida de dispositivos eletrônicos, componentes ou sistemas, duração do primeiro casamento, entre outros.

Uma característica especial associada aos dados de sobrevivência é a possibilidade de que, para alguns indivíduos, o tempo completo até a ocorrência do evento de interesse não seja observado, devido a diversas causas. Por exemplo, um indivíduo pode permanecer em acompanhamento até o final do tempo de estudo sem ter experimentado o evento de interesse. Em experimentos médicos, a informação sobre o tempo de vida de um paciente pode ser incompleta porque este simplesmente decide abandonar o acompanhamento antes do término da pesquisa, ou então, falha devido a outras causas não relacionadas ao evento de interesse em estudo.

A não consideração destes indivíduos com informações incompletas sobre seus tempos de vida pode levar a inferências viciadas ou menos eficientes (BOLFARINE, *et al.*, 1991). Portanto, a introdução de uma variável na análise que indique se o tempo de sobrevivência foi observado ou não se faz necessária (LOUZADA-NETO e PEREIRA, 2000). Essa variável é definida na literatura como variável indicadora de censura ou simplesmente censura. Em um contexto geral, se a censura ocorre de

acordo com o descrito acima, ela é dita censura à direita, que é a mais comum em ensaios clínicos e áreas afins.

Em muitas situações práticas, além de interesse em se observar o tempo de falha e a variável indicadora de censura para cada indivíduo, é muito frequente também estimar-se o efeito das variáveis explicativas ou covariáveis que estão associadas ao tempo de sobrevivência do indivíduo. Estas covariáveis são medidas em determinadas circunstâncias ou assumem códigos relacionados às categorias às quais os indivíduos podem ser classificados. Em ensaios clínicos, por exemplo, podem ser observados os tempos de vida de pacientes submetidos a transplante de coração, controlados pela idade, bem como pela ocorrência ou não da rejeição ao órgão.

COX (1972) propôs o primeiro modelo denominado por modelo semiparamétrico de riscos proporcionais, que passou a ser o mais utilizado na análise de dados de sobrevivência. Através desse modelo é possível estimar o efeito das covariáveis sem a necessidade de fazer qualquer suposição a respeito da distribuição do tempo de sobrevivência. O modelo de Cox é dito semiparamétrico, pois não assume qualquer distribuição estatística para a função de risco básica, $\lambda_0(t)$. Assume apenas que as covariáveis agem multiplicativamente sobre o risco, sendo esta a parte paramétrica do modelo (CARVALHO *et al.*, 2011).

Em muitos ensaios clínicos, a aplicação das técnicas de sobrevivência padrão (centradas em uma única causa responsável pelo evento de interesse) para a análise de tempo até a falha torna-se inadequada devido a presença de riscos competitivos. Entende-se por risco competitivo, um evento cuja sua ocorrência impede a observação ou, fundamentalmente, altera a probabilidade de ocorrência do evento de interesse (GOOLEY *et al.*, 1999). Por exemplo, num estudo de avaliação do efeito do consumo de cigarro sobre a doença de câncer do pulmão, alguns fumantes podem morrer por outras causas, tais como acidente vascular cerebral ou insuficiência cardíaca, antes do diagnóstico do câncer. A morte antes do diagnóstico da doença é considerada um risco competitivo. A recidiva da leucemia pode não ser observada porque o indivíduo morreu antes da ocorrência desse evento. Nesse caso, a morte tem um efeito competitivo sobre recidiva da leucemia.

Embora a metodologia estatística para a análise de dados de sobrevivência na presença de riscos competitivos tenha sido conhecida há décadas (ver, por exemplo, COX, 1959, TSIATIS, 1975, PRINTICE *et al.*, 1978), ainda existem várias confusões na comunidade bioestatística e da pesquisa médica sobre como abordar este tipo de dados. Na opinião do GESKUS (2012), além da questão metodológica, a razão principal para essas confusões é conceitual, relacionada a problemas sobre que quantidades podem ser estimadas e o que elas representam.

Muitas vezes o evento de risco competitivo é ignorado, tratado como uma observação censurada (censura não informativa), e métodos de sobrevivência clássica

são usados para inferência. No entanto, alguns métodos padrão, como Kaplan-Meier (KM), fornecem estimadores tendenciosos para as diferentes probabilidades de interesse, a menos que o evento de risco competitivo seja independente do evento principal de interesse (PORTA *et al.*, 2008,). Além disso, conforme discutido por COX (1959) e TSIATIS (1975), é praticamente impossível testar a independência entre distintas causas de falha com base nos dados observados de riscos competitivos.

Vários autores (GOOLEY *et al.*, 1999, KOLLER, *et al.*, 2010, SOUTHERN *et al.*, 2006, TAI *et al.*, 2001, BERRY *et al.*, 2010, KIM, 2007, SATAGOPAN *et al.*, 2004) demonstraram, através de exemplos com dados reais, que o uso do método tradicional de Kaplan-Meier para estimação da função da incidência acumulada, definida como complementar da função de sobrevivência, superestima o risco da doença (falha) ao não tomar em conta os eventos competitivos. A maioria aponta a falta de compreensão aprofundada entre os investigadores clínicos dos pressupostos necessários para obtenção de estimativas de Kaplan-Meier interpretáveis e a ampla disponibilidade de software estatístico para estas estimativas como principais fatores que contribuem para sua má utilização.

O problema básico em modelos de riscos competitivos que resulta no viés do estimador de Kaplan-Meier é a violação da suposição da independência entre o tempo até o evento competitivo e o tempo até evento de interesse (PUTTER *et al.*, 2007). Se a distribuição de tempo para evento competitivo fosse realmente independente da distribuição de tempo para evento de interesse, tal implicaria que, a cada instante, o risco de falha por causa de interesse seria o mesmo tanto para indivíduos que não falharam e que ainda estão sob acompanhamento quanto para aqueles que sofreram um evento competitivo nesse mesmo instante. No entanto, um indivíduo que é censurado por causa de um evento competitivo, com certeza, não poderá experimentar o evento de interesse. E sua potencial contribuição para estimativa deveria tornar-se zero (GOOLEY *et al.*, 1999). Por exemplo, se um paciente morre devido o câncer do pulmão, ele não morreria (novamente) devido uma parada cardíaca.

Portanto, ao censurar um indivíduo que falha por causa de um evento competitivo, presume-se que ele falhará por causa de interesse a qualquer momento no futuro, o que na prática não constitui a verdade. Nesse caso o estimador Kaplan-Meier superestima a probabilidade de falha (e, portanto, subestima a probabilidade de sobrevivência correspondente). Quanto maior for o número de ocorrências de eventos competitivos maior será o viés.

Como forma de minimizar o viés que resulta da aplicação inadequada dos métodos de análise de sobrevivência padrão, abordagens alternativas têm sido sugeridas para estimar a incidência de doenças na presença de riscos competitivos. KALBFLEISCH e PRENTICE (1980) propuseram a estimativa da

função da incidência acumulada (*Cumulative Incidence Function*), definida como probabilidade marginal de falha por uma causa específica na presença de riscos competitivos. A função da incidência acumulada passou a ser bastante utilizada por vários pesquisadores clínicos e tornou-se especialmente relevante em análises de custo-benefício em que as probabilidades de sobrevivência são necessárias para determinar a eficácia do tratamento.

Os métodos clássicos utilizados para estimar os efeitos das covariáveis na presença de riscos competitivos envolvem a modelagem das funções de riscos de causa específica para o evento de interesse através de modelos de riscos proporcionais de Cox, considerando os outros eventos competitivos como censuras não informativas (PRETINCE *et al.*, 1978). Esses métodos não permitem a avaliação direta dos efeitos das covariáveis sobre a função de probabilidade marginal do evento. Recentemente, FINE e GRAY (1999) propuseram a modelagem dos efeitos de covariáveis sobre a função da subdistribuição de um risco competitivo a partir do modelo de Cox. Usando o princípio de verossimilhança parcial e técnicas de ponderação, os autores obtiveram procedimentos de estimação e inferência para uma dimensão finita de parâmetros de regressão através de vários cenários de censura.

O objetivo principal deste trabalho é expor de forma clara a teoria sobre os métodos utilizados nas pesquisas médicas para a análise de dados de sobrevivência na presença de riscos competitivos e mostrar sua aplicabilidade utilizando dados de pacientes com hipertensão arterial em tratamento no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF/UFRJ). Outro interesse é comparar as estimativas segundo duas diferentes abordagens para eventos competitivos: o modelo clássico da função de risco de causa específica e o modelo da função de risco da subdistribuição.

1.1 Organização do trabalho

No capítulo 2 são apresentadas as definições e notações básicas de análise de sobrevivência, os principais tipos de censura e a discussão referente ao pressuposto da independência entre as distribuições de tempo de sobrevivência e de censura. É exposta a teoria de processo de contagem, uma abordagem utilizada em modelos de riscos competitivos e em situações de covariáveis que mudam ao longo do tempo. Finalmente, são abordados os métodos clássicos de estimação e comparação das curvas de sobrevivência baseados na premissa de censura não informativa.

O capítulo 3 trata de problemas de riscos competitivos. São detalhadas as duas definições matemáticas de um risco competitivo e apresentados os métodos não paramétricos de estimação e comparação das curvas das funções de incidência acumulada para qualquer evento competitivo. No capítulo 4 é abordado o modelo clássico de regressão de riscos proporcionais de Cox e sua extensão para análise de

riscos competitivos, dando ênfase aos modelos baseados em riscos de causa específica e da subdistribuição. São discutidas as principais diferenças entre as funções de verossimilhança utilizadas para estimação de parâmetros dos dois tipos de modelos de riscos competitivos e apresentados os métodos para avaliação da qualidade de ajuste.

O capítulo 5 mostra uma aplicação com dados reais referentes aos pacientes com hipertensão arterial do HUCFF. Para cada uma das causas de falha consideradas no estudo, é estimado o modelo clássico de risco da causa específica e comparado com o modelo baseado na função da subdistribuição de risco competitivo. Por fim, uma discussão da metodologia e as conclusões são apresentadas no capítulo 6.

Capítulo 2

Análise de sobrevivência: notações e conceitos básicos

Os dados de análise de sobrevivência medem o tempo até a ocorrência de um determinado evento de interesse, como por exemplo, morte, a recidiva ou desenvolvimento de uma doença, etc. Esses dados são sujeitos a uma variação aleatória, e como qualquer variável aleatória, formam uma distribuição. A distribuição dos tempos de sobrevivência é geralmente caracterizada por três funções: (1) Função de sobrevivência, (2) Função de densidade de probabilidade e (3) a Função de risco. Essas três funções são matematicamente equivalente, ou seja, a partir de uma delas, as outras duas podem ser facilmente derivadas.

Neste capítulo são apresentadas as notações e conceitos básicos de análise de sobrevivência. Descrevemos também os métodos clássicos não paramétricos de estimação e comparação das curvas de sobrevivência baseados no pressuposto de que os dados de censuras, referentes a indivíduos que sofrem eventos competitivos, são não informativos, ou seja, a censura é independente do evento de interesse.

2.1 Função de Sobrevivência

Seja T uma variável aleatória contínua positiva que representa o tempo de sobrevivência de um indivíduo, isto é, o tempo até a ocorrência de um evento, com função de distribuição acumulada, FDA, $F(t)$. A função de sobrevivência, $S(t)$, é definida como a probabilidade de um indivíduo sobreviver por mais do que um determinado tempo t , ou por no mínimo um tempo igual a t :

$$S(t) = Pr(T > t) \tag{2.1}$$

A função de sobrevivência também pode ser expressa em termos da FDA, e vice

versa:

$$S(t) = Pr(T > t) = 1 - Pr(T \geq t) = 1 - F(t). \quad (2.2)$$

A função (2.2) é uma função contínua em tempo t e monótona decrescente com as propriedades

$$S(t) = \begin{cases} 1, & \text{se } t = 0; \\ 0, & \text{se } t = \infty, \end{cases} \quad (2.3)$$

ou seja, a probabilidade de um indivíduo sobreviver pelo menos no tempo zero é 1 e a de sobreviver um tempo infinito é zero.

Na ausência de observações censuradas, a função de sobrevivência é estimada como proporção de pacientes que sobrevivem acima do tempo t :

$$\hat{S}(t) = \frac{\text{número de paciente com tempo de sobrevivência } \geq t}{\text{número total de pacientes}} \quad (2.4)$$

2.2 Função de densidade de probabilidade

Como qualquer outra variável aleatória contínua, o tempo de sobrevivência T tem uma função de densidade de probabilidade (f.d.p.), $f(t)$, definida como probabilidade de um indivíduo sofrer um evento em um intervalo instantâneo de tempo. Ela pode ser expressa como

$$f(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{Pr(t \leq T < t + \Delta t)}{\Delta t} = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{[S(t + \Delta t) - S(t)]}{\Delta t} = -\frac{d}{dt}S(t) \quad (2.5)$$

em que Δt é um incremento de tempo infinitamente pequeno.

2.3 Função de risco

A função de risco é uma taxa instantânea de ocorrência de um evento no tempo $T = t$ condicionada a sobrevivência até o tempo t . Quando o evento de interesse é a morte, esta função representa a taxa de morte instantânea para um indivíduo que tenha sobrevivido até o tempo t . A função de risco é muitas vezes de interesse na análise de dados de sobrevivência porque ela ilustra como a taxa de evento instantânea varia ao longo do tempo.

Matematicamente, a função de risco é a probabilidade condicional de um evento ocorrer dentro de um intervalo pequeno de tempo $(t, t + \Delta t)$, dado que o indivíduo sobreviveu ao início deste intervalo. Como Δt , o incremento de tempo considerado, pode ser infinitamente pequeno, o limite da probabilidade condicional quando $\Delta t \rightarrow$

0 é calculado. Portanto, a função de risco é definida como

$$\lambda(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{Pr(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t}, \quad (2.6)$$

que também é designada por taxa de incidência, taxa de falha instantânea, taxa de intensidade, força de mortalidade ou força de mortalidade condicional.

Da expressão (2.6), podemos obter algumas relações entre as funções de risco, de sobrevivência e densidade de probabilidade:

$$\begin{aligned} \lambda(t) &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \left\{ \frac{Pr(t \leq T < t + \Delta t)}{\Delta t} \right\} \frac{1}{Pr(T \geq t)} = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \left\{ \frac{F(t + \Delta t) - F(t)}{\Delta t} \right\} \frac{1}{S(t)} \\ &= \frac{f(t)}{S(t)}, \end{aligned} \quad (2.7)$$

$$\lambda(t) = -\frac{d}{dt} \ln S(t), \quad (2.8)$$

$$S(t) = \exp \left\{ -\int_0^t \lambda(u) du \right\}, \quad (2.9)$$

$$f(t) = \lambda(t) \exp \left\{ -\int_0^t \lambda(u) du \right\}. \quad (2.10)$$

A função de risco acumulado é definida como $\Lambda(t) = \int_0^t \lambda(u) du$. Portanto, a função de sobrevivência também pode ser escrita como

$$S(t) = \exp \{-\Lambda(t)\}, \quad (2.11)$$

e por conseguinte

$$\Lambda(t) = -\ln S(t). \quad (2.12)$$

2.4 Censura

Os dados referentes ao tempo de sobrevivência comportam-se de maneiras diferentes, o que gera problemas especiais para análise dos mesmos. Uma característica peculiar, muitas vezes presente nos dados de sobrevivência, é conhecida por censura, que, em geral, ocorre quando alguns indivíduos no estudo não sofrem o evento de interesse até o final do estudo ou durante o tempo em que se encontram sob observação. Existem três principais tipos de censuras (GIJBELS, 2010): Censura tipo I, Censura tipo II e Censura aleatória.

I. Censura tipo I

Suponhamos que esteja em estudo um conjunto de n indivíduos, cada um associado a um tempo de sobrevivência T_i . Seja T o tempo de seguimento pré-determinado do experimento. Se $T_i \leq T$, então o indivíduo sofreu o evento,

caso contrário ($T_i > T$), significa que ocorreu censura tipo I. T é chamado por tempo de censura, que nesse caso é um valor fixo (não aleatória).

II. Censura tipo II

A censura do tipo II ocorre quando num experimento, um conjunto de n indivíduos ou itens é observado até que um número pré-determinado de r falhas ocorra. Esta situação é mais frequente em estudos de testes de confiabilidade em que, para certo lote de produtos ou máquinas, o experimento continua até que, exatamente, uma determinada parte r de n unidades falhe, sendo r um número inteiro e $1 \leq r \leq n$. Se as observações ordenadas são denotadas como $T_{(1)} \leq T_{(2)} \leq \dots \leq T_{(r)}$, então para cada um dos $n - r$ indivíduos restantes sabe-se apenas que o seu tempo de sobrevivência é maior que $T_{(r)}$. Os $n - r$ indivíduos são censuras do tipo II. Neste tipo de experimentos, tem-se então: tempo para o término do experimento aleatório e número de falhas fixo.

Note-se que a censura tipo II difere da censura tipo I em que se verificam: tempo para término do experimento fixo e número de falhas aleatório.

III. Censura aleatória

Na maioria dos estudos clínicos e epidemiológicos o período de estudo é fixo e os pacientes entram no estudo em momentos diferentes durante esse período. As censuras aleatórias podem ocorrer de uma das seguintes maneiras:

- **Término do estudo** (censura administrativa): o indivíduo é acompanhado até o final do estudo sem ter experimentado ainda o evento de interesse;
- **Perda de observação** (*lost to follow up*): o indivíduo muda-se para outra localidade desconhecida ou simplesmente abandona o tratamento;
- **Retirado do experimento** (*drop out*): o indivíduo não se adapta ao tratamento e há necessidade de retirá-lo do estudo devido a, por exemplo, efeitos secundários deste tratamento médico.
- **Risco competitivo**: o indivíduo falha por outra causa não relacionada ao evento de interesse em estudo.

Para cada uma das situações acima, apenas informações parciais são disponíveis. No primeiro caso, por exemplo, sabe-se apenas que o tempo entre o início da observação e o evento de interesse é maior do que o tempo de fato observado.

Na prática, para cada indivíduo observa-se um par (Z_i, δ_i) , onde $Z_i = \min(\text{tempo de sobrevivência } T_i, \text{ tempo de censura } C_i)$ e $\delta_i = I(T_i \leq C_i)$ é uma variável aleatória indicadora do *status*, que assume valor 1 se o tempo de sobrevivência foi observado e 0 se o indivíduo foi censurado.

Um pressuposto importante associado a vários métodos de análise de sobrevivência padrão é de que os dados censurados não fornecem qualquer informação com respeito ao tempo até o evento principal, ou seja, o tempo de sobrevivência T_i é independente do tempo de censura C_i . Esse mecanismo de censura é conhecido como censura à direita aleatória.

Entretanto, certos cuidados devem ser tomados em relação à suposição da independência entre T_i e C_i , pois, dependendo da causa da censura essa suposição possivelmente é violada. Por exemplo, se a censura é causada pelo término do estudo, podemos seguramente assumir que o tempo de sobrevivência é independente do mecanismo de censura, uma vez que o que acontece após esse período não é do conhecimento (e nem de interesse) do pesquisador (PUTTER *et al.*, 2007).

Por outro lado, o tempo da censura devido à perda de seguimento é negativamente correlacionado ao tempo de sobrevivência quando os pacientes saudáveis sentem pouca necessidade de continuar participando no estudo e decidem abandoná-lo. A censura destes indivíduos irá causar um viés descendente da curva de sobrevivência estimada, superestimando a probabilidade de ocorrência do evento de interesse, uma vez que indivíduos com pior prognóstico são considerados representativos para os indivíduos já censurados. O tempo da censura é positivamente correlacionado com o tempo de sobrevivência quando indivíduos com progressão da doença avançada abandonam o estudo porque se tornam demasiadamente doentes para acompanhamento adicional. A censura destes indivíduos causará um viés ascendente da curva de sobrevivência. Nesses casos, a ocorrência da censura contém uma informação sobre o tempo de sobrevivência, contrariando, dessa forma, pressuposto para mecanismo de censura aleatória, também conhecida por censura tipo III ou censura não informativa.

Todos os tipos de censuras aqui abordados são designados por censura à direita. Existem também censura à esquerda e censura intervalar. Esses casos podem ser encontrados em (COLLETT, 1994, GIJBELS, 2010, KLEIN e MOESCHBERGER, 1997).

2.5 Abordagem do processo de contagem

A teoria de análise de sobrevivência formulada como processo de contagem foi utilizada pela primeira vez por AALEN (1975) e aprofundada matematicamente por FLEMING e HARRINGTON (1991) e ANDERSEN *et al.* (1993). FLEMING e HARRINGTON (1991) concentram-se principalmente na análise do tempo de sobrevivência enquanto ANDERSEN *et al.* (1993) consideram, para além da análise de tempo de sobrevivência, outros problemas estatísticos mais gerais.

Essa abordagem será utilizada nesse trabalho para fazer a modelagem baseada em subdistribuição, na qual é estimado o efeito de covariáveis para um determinado desfecho, considerando os demais como riscos competitivos.

Na abordagem do processo de contagem, o que acontece com o indivíduo durante o período não observado não é considerado na modelagem. Assim, mesmo que a data de início do tempo de sobrevivência preceda a data de início de estudo, esse tempo anterior não será considerado na modelagem, pois foi um período em que o indivíduo não estava em risco (observável). Logo, o registro do paciente prevalente não diferirá de outro que tenha entrado no início do estudo. E desta forma é possível corrigir o viés de seleção de sobreviventes com tempos longos (CARVALHO *et al.*, 2011).

Segundo PUTTER *et al.* (2007), um dado de sobrevivência de um indivíduo é expresso por três variáveis: o tempo em que o indivíduo entra em risco (*entry.time*), o tempo em que o indivíduo sofre o evento ou é censurado (*event.time*) e uma variável indicando se o tempo do evento é observado ou censurado (*status*). Consideremos o exemplo apresentado na tabela 2.1:

Tabela 2.1: Exemplo de abordagem de processo de contagem usando dados de entradas tardias

id	<i>entry.time</i>	<i>event.time</i>	<i>status</i>
1	0.0	4.3	1
2	0.0	5.6	0
3	3.4	7.7	1

O primeiro indivíduo sofreu o evento no tempo 4.3 e esteve em seguimento desde o início de seu tempo de sobrevivência (por exemplo, infecção pelo HIV). O segundo indivíduo foi censurado no tempo 5.6. Se todos os indivíduos estivessem em seguimento desde a data inicial de sobrevivência até o evento ou censura, a coluna *entry.time* não seria necessária, já que ela teria o valor zero para cada indivíduo. No entanto, ao incluir essa coluna extra de tempo, entradas tardias, caracterizadas pelo tempo a partir do qual a existência do indivíduo é conhecida pelo pesquisador, podem também ser descritas. O valor de tempo 3.4 mostra que o evento que determina o tempo inicial de sobrevivência do terceiro indivíduo ocorreu 3,4 unidades de tempo antes deste ter entrado no estudo (antes de iniciar o acompanhamento).

Nas situações em que há mudanças no valor da covariável de um paciente no decorrer do estudo, por exemplo, na investigação do impacto de uma certa combinação de medicamentos na sobrevivência de paciente com AIDS, sob ponto de vista de abordagem clássica, a mudança de medicamentos implicaria na saída do paciente do estudo. Utilizando os modelos de sobrevivência formalizados para uma abordagem de processo de contagem, é possível reformular o problema considerando os tempos nos quais o paciente tomou cada um dos medicamentos. Na tabela abaixo

é descrito o caso em que um indivíduo sofre mudança no valor da covariável durante o seguimento, digamos no tempo 5.6, e sofre o evento no tempo 7.7.

Tabela 2.2: Exemplo de Abordagem de processo de contagem usando covariáveis que mudam no tempo

id	<i>entry.time</i>	<i>event.time</i>	<i>status</i>	<i>covar value</i>
4	0.0	5.6	0	A
4	5.6	7.7	1	B

Consideremos o exemplo hipotético de um estudo sobre um determinado câncer, em que um paciente i é acompanhado a partir da data de seu diagnóstico, $t = 0$, até a morte por este câncer ou censura. Assumimos ainda que o estudo tem duração de 5 anos e que o paciente é observado desde o primeiro dia do estudo, ou seja, o tempo máximo de seguimento para este indivíduo é de 60 meses.

Na abordagem clássica, descrita na seção anterior, em que é suposta a independência entre tempo de sobrevivência T_i e tempo até a censura C_i , o tempo de sobrevivência para esse indivíduo é codificado por um par de variáveis (Z_i, δ_i) , onde $Z_i = \min(T_i, C_i)$, $\delta_i = I(T_i \leq C_i)$ é uma variável aleatória indicadora do *status*, que assume valor 1 se o tempo até o evento foi observado e 0 se o indivíduo foi censurado. Sob a ótica do processo de contagem, o tempo de sobrevivência passa a ser descrito por um par de variáveis que se modificam com o tempo, através das funções, $(N_i(t), Y_i(t))$, em que $N_i(t) = I(Z_i \leq t, \delta_i = 1)$ é uma variável que representa o processo de contagem (*counting process*) e $Y_i(t) = I(Z_i \geq t)$, uma variável binária que define o processo em situação de risco (*at-risk process*).

A função $I(\cdot)$ é a função indicadora cujo valor é 1 se o argumento for verdadeiro e 0 caso contrário.

O processo de contagem, para o caso do exemplo acima, registra se a morte do indivíduo i pelo câncer ocorre ou não no intervalo de tempo $[0, t]$. O número máximo de eventos que um paciente pode sofrer é 1, logo a função $N(t)$ somente pode assumir valores 0 ou 1.

Suponhamos que o indivíduo morreu de câncer depois de 32 meses de acompanhamento, $(Z_i = 32, \delta_i = 1)$. A função de processo de contagem para esse indivíduo é igual à zero ($N_i(t) = 0$) até aos 32 meses. Exatamente no tempo $t = 32$ meses, a função "salta" para 1. A função permanecerá igual a 1 para os restantes 28 meses de tempo de acompanhamento. Se o tempo de acompanhamento do paciente é censurado à direita, $\delta_i = 0$, a morte não é contabilizada e o processo de contagem é igual a 0 para todos os valores de t . Se o paciente for removido do estudo aos 32 meses por razões não relacionadas com o câncer, $(Z_i = 32, \delta_i = 0)$, o processo de contagem para este paciente também é igual a zero durante os 60 meses de acompanhamento.

O processo em situação de risco (*at-risk process*) indica se o paciente i está sendo acompanhado, em risco de morte, no instante t . A função $Y_i(t)$ assume valor 1 apenas quando o paciente estiver em risco de sofrer um evento que seja observável pelo pesquisador. E assume valor zero quando o paciente i não estiver em risco em t , seja porque já tinha desenvolvido o evento (caso não haja possibilidade de recorrência) e terminou o seu acompanhamento, seja porque ainda não havia entrado no estudo ou porque havia sido censurado. Neste último caso o paciente pode até vir a experimentar o evento no futuro, mas como não está sendo acompanhado, o evento não será observável pelo pesquisador. Para o paciente com tempo de seguimento de 32 meses, o processo em situação de risco é igual a 1 ($Y_i(t) = 1$) desde o início do acompanhamento até aos 32 meses. A função salta/cai para zero apenas depois dos 32 meses porque o paciente não está mais em risco para os restantes 28 meses do estudo.

2.6 Método de estimação não paramétrica da função de sobrevivência e da função de risco

A escolha errônea da distribuição de probabilidade associada a variável aleatória T pode induzir a conclusões não corretas quando da realização de inferências sobre população amostrada. Para evitar este problema, caso nenhuma informação prévia sobre a família paramétrica de distribuição de T esteja disponível, propõe-se estimar a própria distribuição desconhecida através de um método não paramétrico.

Nessa secção iremos abordar as técnicas não paramétricas de estimação das funções básicas de sobrevivência, bem como a variabilidade dessas estimativas, baseadas em amostras que incluem dados de tempo de sobrevivência censurados à direita. A função de sobrevivência, $S(t)$, será obtida através do estimador de Kaplan-Meier, também conhecido por estimador Produto-Limite, e a função de risco acumulado, $\Lambda(t)$, através do estimador de Nelson-Aalen.

2.6.1 Método não paramétrico de Kaplan-Meier

Um método padrão comumente utilizado para descrever dados de tempo de sobrevivência é o estimador Produto-Limite da função de sobrevivência proposto por KAPLAN E MEIER (1958).

Recorde-se que a função de sobrevivência especifica a probabilidade de que o tempo de sobrevivência de um indivíduo seja maior do que t . No caso em que não há censura, ou seja, todos os indivíduos são acompanhados até a ocorrência do evento, o estimador Produto-Limite é idêntico ao da estimativa empírica da função

de sobrevivência, obtida simplesmente através do cálculo da proporção de indivíduos que tenham sobrevivido além do tempo t .

Na maioria dos estudos clínicos, alguns indivíduos apresentam suas observações censuradas. Nesses casos, o uso do método empírico torna-se inadequado na medida em que, para esse tipo de indivíduo, a partir de momento em que é censurado, não podemos garantir se ele é ou não um sobrevivente, pois não se encontra mais sob observação do pesquisador e, por tanto, não se pode incluí-lo no grupo de risco (HOSMER, *et al.*, 2008).

O estimador de Kaplan-Meier traz uma solução para esse tipo de problema. Ele utiliza os conceitos de independência de eventos e de probabilidade condicional para desdobrar a condição de sobreviver até o tempo t em uma sequência de elementos independentes que caracterizam a sobrevivência em cada intervalo de tempo anterior a t , cuja probabilidade é condicional aos que estão em risco em cada período (CARVALHO *et al.*, 2011).

Suponhamos que t_1, t_2, \dots, t_m são os m tempos distintos onde ocorreram os eventos ou censuras em uma amostra com n indivíduos tal que $t_1 < t_2 < \dots < t_m$. Caso ocorra empate entre uma observação de tempo de censura e uma de tempo de evento convencionam-se que o evento precede a censura (GIJBELS, 2010). Seja $R(t_j)$ um conjunto de indivíduos em risco (indivíduos em acompanhamento e que ainda não sofreram o evento) no tempo t_j e n_j a cardinalidade desse conjunto, ou seja, o número de indivíduos no grupo de risco. Para cada t_j , denota-se d_j o número total de eventos ocorridos precisamente em t_j . O estimador de Kaplan-Meier assume que a distribuição é discreta e que os eventos ocorrem somente em cada um dos m tempos t_j .

Considere a probabilidade condicional de um indivíduo sofrer o evento em t_j , dado que sobreviveu um pouco antes do tempo t_j . Como os eventos são considerados terem ocorridos apenas em cada um dos m tempos t_j , "sobreviver um pouco antes do tempo t_j " é equivalente a "sobreviver além do tempo t_{j-1} ". Em geral, "sobreviver um pouco antes do tempo t " denota-se como "sobreviver em t^- "; a distinção entre t e t^- ; só é necessária se a distribuição for discreta. Por isso podemos escrever a probabilidade condicional de um indivíduo sofrer o evento em t_j dado que sobreviveu um pouco antes de t_j como

$$\lambda(t_j) = \text{Prob}(T = t_j | T > t_{j-1}), \quad (2.13)$$

uma forma discretizada da função de risco da equação (2.6). Sob a hipótese da independência, os indivíduos no conjunto de risco são representativos para todos os indivíduos vivos em t_j^- . Então $\lambda(t_j)$ pode ser estimada simplesmente como proporção

da amostra no grupo de risco que sofre o evento em t_j , ou seja,

$$\lambda(\hat{t}_j) = \frac{d_j}{n_j}. \quad (2.14)$$

A probabilidade de sobrevivência de um indivíduo até t_j é o produto da probabilidade de sobrevivência até t_{j-1} e da probabilidade condicional de sobrevivência até t_j dado que este tenha sobrevivido para além de t_{j-1} . Matematicamente pode ser escrito como

$$S(\hat{t}_j) = S(\hat{t}_{j-1}) \left(1 - \lambda(\hat{t}_j)\right) = S(\hat{t}_{j-1}) \left(1 - \frac{d_j}{n_j}\right). \quad (2.15)$$

Da equação (2.15) obtém-se o estimador de Kaplan-Meier da função de sobrevivência $S(t)$, que é estimada empiricamente pelo produto das probabilidades de sobrevivência a cada tempo $t_j \leq t$:

$$\hat{S}(t) = \prod_{j:t_j \leq t} \left(1 - \frac{d_j}{n_j}\right). \quad (2.16)$$

A variância para estimador de Kaplan-Meier $S(t)$ é estimada usando a formula de Greenwood:

$$Var(\hat{S}(t)) = \{\hat{S}(t)\}^2 \sum_{j:t_j \leq t} \frac{d_j}{n_j(n_j - d_j)}. \quad (2.17)$$

A partir da equação acima é possível construir o intervalo de confiança de $100(1 - \alpha)\%$ para $S(t)$, assumindo-se que para amostras de tamanho grande $\hat{S}(t)$ segue aproximadamente uma distribuição normal cujo desvio padrão estimado é a raiz quadrada do estimador do Greenwood. Dessa forma, os limites do intervalo são definidos por:

$$\begin{aligned} \text{Limite inferior} &: \hat{S}(t) - z_{\frac{\alpha}{2}} \sqrt{Var(\hat{S}(t))}; \\ \text{Limite superior} &: \hat{S}(t) + z_{\frac{\alpha}{2}} \sqrt{Var(\hat{S}(t))}. \end{aligned}$$

Entretanto, o intervalo de confiança estimado por este método poder incluir valores negativos ou maiores do que 1, o que se torna incoerente com a definição de probabilidade. Para evitar essa incompatibilidade, KALBFLEISCH e PRENTICE (1980) propuseram a construção de um intervalo de confiança assimétrico para $S(t)$ a partir da transformação $\ln(\Lambda(t)) = \Lambda(-\ln S(t))$.

Seja $A = \ln(\Lambda(t)) \rightarrow \hat{A} = \ln(-\ln \hat{S}(t))$. A variância para A é dada por:

$$\begin{aligned} Var(\hat{A}) &= \left(\frac{1}{\ln \hat{S}(t)}\right)^2 Var(\ln \hat{S}(t)) \\ &= \left(\frac{1}{\ln \hat{S}(t)}\right)^2 \left(\frac{1}{\hat{S}(t)}\right)^2 Var(\hat{S}(t)) \\ &= \frac{Var(\hat{S}(t))}{(\hat{S}(t) \ln \hat{S}(t))^2} \end{aligned}$$

Denota-se (A_i, A_s) o intervalo de confiança para A e (S_i, S_s) o intervalo de confiança para $S(t)$. O limite superior é derivado de seguinte maneira:

$$\begin{aligned} A_s &= \hat{A} + z_{\frac{\alpha}{2}} \sqrt{Var(\hat{A})} \\ \ln(-\ln S_s) &= \ln(-\ln \hat{S}(t)) + z_{\frac{\alpha}{2}} \sqrt{Var(\hat{A})} \\ -\ln S_s &= -\ln \hat{S}(t) \exp\left(z_{\frac{\alpha}{2}} \sqrt{Var(\hat{A})}\right) \\ S_s &= \hat{S}(t) \exp\left(-z_{\frac{\alpha}{2}} \sqrt{Var(\hat{A})}\right). \end{aligned}$$

Assim, o intervalo de confiança assimétrico para $S(t)$ é dado por:

$$\begin{aligned} \text{Limite inferior} &: \hat{S}(t) \exp\left(z_{\frac{\alpha}{2}} \sqrt{Var(\hat{A})}\right) \\ \text{Limite superior} &: \hat{S}(t) \exp\left(-z_{\frac{\alpha}{2}} \sqrt{Var(\hat{A})}\right). \end{aligned}$$

2.6.2 Estimador de Nelson-Aalen

O estimador Produto-Limite também pode ser usado para estimar a função de risco acumulado $\Lambda(t) = -\ln S(t)$. O estimador é $\hat{\Lambda}(t) = -\ln \hat{S}(t)$. Uma alternativa para estimar a função de risco acumulado é utilizar o estimador proposto por NELSON (1972) e redescoberto por AALEN (1978) usando as técnicas modernas de processo de contagem. Por esta razão ele é conhecido como estimador de Nelson-Aalen e é dado por:

$$\hat{\Lambda}(t) = \begin{cases} 0, & \text{se } t < t_1, \\ \sum_{t_j \leq t} \frac{d_j}{n_j}, & \text{se } t_1 \leq t \end{cases} \quad (2.18)$$

onde t_1 corresponde o tempo de observação do primeiro evento no grupo de risco. A variância para o estimador de Nelson-Aalen é estimada segundo AALEN (1978)

e é dada por:

$$Var(\hat{\Lambda}(t)) = \sum_{t_j \leq t} \frac{d_j}{n_j^2} \quad (2.19)$$

Note que, a partir do estimador de Nelson-Aalen para função de risco acumulado podemos obter uma estimativa alternativa para função sobrevivência dada por $\hat{S}(t) = \exp(-\Lambda(t))$. Para amostras suficientemente grandes, a estimativa de Kaplan-Meier e Nelson-Aalen para função de sobrevivência são similares (PINTILIE, 2006). Mas quando a amostra é pequena, o estimador de Nelson-Aalen possui propriedades com melhor desempenho.

2.6.3 Tempo de sobrevivência mediano

Outra medida-sumário muitas vezes citada e interpretada nos artigos científicos que trabalham com análise de sobrevivência é o tempo de sobrevivência mediano. É mais usada do que a média, pois como a distribuição do tempo de sobrevivência é majoritariamente assimétrica, as medidas robustas são mais indicadas.

Segundo CARVALHO *et al.* (2011), o tempo de sobrevivência mediano é definido como tempo depois do qual 50% dos indivíduos estão vivos, ou seja, tempo no qual $\hat{S}(t) = 0.5$. Como o tempo de sobrevivência normalmente não é observado de forma contínua, a sobrevivência é uma função em degraus, e por isso o tempo de sobrevivência mediano é definido como o menor tempo para o qual o valor estimado de $S(t)$ é menor ou igual a 50%:

$$\hat{t}_{mediano} = \min \{t_j | \hat{S}(t_j) \leq 0.5\}, \quad (2.20)$$

em que j é o índice dos tempos observados de ocorrência do evento.

Numa situação ideal sem censura, tempo mediano é aquele imediatamente depois do qual 50% da amostra ainda está em observação.

2.7 Métodos não paramétricos para comparação das curvas de sobrevivência

A comparação das funções de sobrevivência entre dois ou mais grupos é uma questão de interesse em muitos estudos clínicos e epidemiológicos, particularmente, quando o ajuste para outros fatores prognósticos é necessário. Por exemplo, um oncologista clínico pode estar interessado em comparar a capacidade de dois ou mais tratamentos para prolongar a vida ou preservar a saúde dos pacientes. Num estudo sobre a associação entre o consumo de cigarro e doenças cardiovasculares,

pode ser importante também controlar os efeitos da idade.

Normalmente, os tempos livres de doenças ou de sobrevivência variam consoante o grupo de risco. Essas variações podem ser ilustradas pelas curvas das funções de sobrevivência estimadas, mas que dão apenas uma ideia aproximada sobre a diferença entre as distribuições. As curvas não revelam se as diferenças especuladas são significativas ou trata-se de variações meramente casuais. Para comparar as curvas de sobrevivência mais formalmente, deve-se recorrer a testes de hipóteses (CARVALHO *et al.*, 2011). Existem vários testes estatísticos não paramétricos usados para dados com ou sem observações censuradas (LEE e WANG, 2003). Os mais importantes são os testes Log-rank e Mantel-Haenszel (MOULD, 1998). Outros testes, nomeadamente, Gehan, Tarone-Ware e Peto-Prentice são similares a estes dois, sendo que a diferença está apenas no critério de ponderação adotada.

2.7.1 Testes de Log-rank e Mantel-Haenszel

O teste Log-rank, também conhecido como teste de Mantel-Cox, é utilizado para comparação de duas ou mais curvas de sobrevivência, enquanto que o Mantel-Haenszel serve apenas para o caso de duas. Os dois testes são correlacionados, na medida em que o Log-rank é uma forma aproximada do Mantel-Haenszel e tem sido mostrado que uma diferença que é significativa pelo teste Log-rank será sempre significativa pelo método mais exato de Mantel-Haenszel. Por conseguinte, a utilização do teste de Mantel-Haenszel, considerado aritmeticamente o mais complicado, é desnecessária exceto quando o resultado do teste de Log-rank está na fronteira de significância (MOULD, 1998).

A metodologia do teste Log-rank (LR) consiste em comparar a distribuição da ocorrência dos eventos observados em cada estrato com a distribuição que seria esperada se a incidência fosse igual em todos os estratos (CARVALHO *et al.*, 2011). Sob a hipótese nula, de igualdade das curvas de sobrevivência, a estatística do teste Log-rank segue, aproximadamente, uma distribuição χ^2 com $(k - 1)$ grau de liberdade, onde k é o número de estratos.

Para ilustrar os procedimentos de cálculos do teste Log-rank, vamos considerar apenas duas curvas de sobrevivência ($k = 2$).

Consideremos, novamente, $t_1 < t_2 < \dots < t_m$ os m tempos distintos em que ocorreram os eventos ou censuras, ordenados para todos os registros (independentemente do grupo). Seja d_{1j} número de eventos ocorridos e n_{1j} número de indivíduos em risco no grupo 1 precisamente em t_j ; d_{2j} e n_{2j} correspondentes números para o grupo 2. Então $d_j = d_{1j} + d_{2j}$ representa o número total de eventos ocorridos em ambos os grupos em t_j e $n_j = n_{1j} + n_{2j}$ é o número de indivíduos em risco nos dois grupos no tempo t_j .

Se a função de sobrevivência é a mesma em ambos os grupos, o número esperado de eventos (falhas) para cada um dos grupos no tempo t_j é dado como:

$$e_{1j} = n_{1j} \frac{d_j}{n_j} \text{ e } e_{2j} = n_{2j} \frac{d_j}{n_j}.$$

A estatística de teste Log-rank é dada por

$$\chi_{LR}^2 = \sum_{i=1}^k \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i}, \quad (2.21)$$

onde $E_i = \sum e_{ij}$ e $O_i = \sum d_{ij}$ ($i = 1, 2$)

O teste de Mantel-Haenszel (MH) é uma modificação do teste Log-rank que leva em consideração a variância do valor esperado de falha num grupo. Assim como o teste Log-rank, sob a hipótese nula de igualdade das curvas de sobrevivência, a estatística do teste MH segue, aproximadamente, uma distribuição χ^2 com um grau de liberdade, para duas curvas de sobrevivência.

A estatística do teste MH é calculada utilizando-se os dados de um dos grupos somente, por exemplo, o grupo 1. O resultado do teste para um grupo se estende ao outro grupo por simetria (CARVALHO *et al.*, 2011).

O teste é baseado na diferença entre o número observado d_{1j} e o esperado e_{1j} , de seguinte forma:

$$U = \sum_{j=1}^m \left(d_{1j} - n_{1j} \frac{d_j}{n_j} \right). \quad (2.22)$$

A variância é estimada como

$$\hat{Var}(U) = \sum_{j=1}^m \frac{n_{1j} n_{2j} d_j (n_j - d_j)}{n_j^2 (n_j - 1)}. \quad (2.23)$$

A estatística do teste MH é, então, dado por:

$$\chi_{MH}^2 = \frac{U^2}{\hat{Var}(U)}. \quad (2.24)$$

O teste Log-rank é mais eficiente quando os riscos são proporcionais, ou seja, a relação dos riscos entre os grupos comparados é constante ao longo do tempo (PENTILIE, 2006). Entretanto, caso tais suposições sejam violadas, poderá haver uma perda de poder do teste. Neste caso, o uso dos chamados testes Mantel-Haenszel ponderados é aconselhável (MACHIN *et al.*, 2006).

Os testes Mantel-Haenszel ponderados (MH_w) para comparação das funções de sobrevivência de dois grupos são definidos como uma soma ponderada das diferenças entre números observados e esperados de falhas usando w_j como peso. Assumindo-se uma distribuição χ^2 com um grau de liberdade, os testes utilizam a seguinte formula:

$$\chi_{MH}^2 = \frac{\sum_{j=1}^m w_j (d_{1j} - e_{1j})^2}{\sum_{j=1}^m w_j^2 \frac{n_{1j} n_{2j} d_j (n_j - d_j)}{n_j^2 (n_j - 1)}}. \quad (2.25)$$

Os pesos w_j podem variar com o tempo, conforme mostra a tabela abaixo. Lembre que n_j é o número total de indivíduos em risco no tempo t_j .

Tabela 2.3: Testes clássicos para comparação das curvas de sobrevivência

Teste	Peso
Mantel-Haenszel	$w_j = 1$
Gehan	$w_j = n_j$
Tarone-Ware	$w_j = \sqrt{n_j}$
Peto-Prentice	$w_j = \hat{S}(t_j)$

Se $w_j = 1$, todos os tempos t_j são ponderados igualmente, transformando-se no teste Mantel-Haenszel sem ponderação.

Ao utilizar o número de indivíduos em risco como um peso, o teste de Gehan, também conhecido como teste de Wilcoxon generalizado, dá maior ponderação ao perfil de sobrevivência de tempos menores, em que o tamanho da amostra é maior, e por isso os dados são mais informativos, do que para os tempos maiores, quando apenas alguns indivíduos permanecem em risco. Assim, quando a intenção é captar as diferenças iniciais entre as funções de sobrevivência, o teste de Gehan é mais discriminatório do que o teste log-rank (MACHIN *et al.*, 2006, PINTILIE, 2006).

Por outro lado, o teste Tarone-Ware, que também dá maior ponderação aos tempos anteriores das curvas de sobrevivência, é menos restritivo que o teste de Gehan (MACHIN *et al.*, 2006).

Para o teste Peto-Prentice, o maior peso no início da curva é obtido pela inclusão de um fator de ponderação igual ao valor estimado da função de sobrevivência (CARVALHO *et al.*, 2011). A vantagem é que o teste não é influenciado por padrões de censura inerentes a cada grupo em estudo (MACHIN *et al.*, 2006).

Capítulo 3

Análise de sobrevivência com riscos competitivos

No capítulo anterior vimos que as técnicas de análise sobrevivência padrão são utilizadas para descrever o tempo que um indivíduo leva até a falha devido um evento específico de interesse. Este tempo até o evento de interesse, geralmente, caracteriza-se por meio da função de risco, que representa a taxa instantânea de ocorrência do evento em um determinado tempo t , mas principalmente através da função de sobrevivência, que representa a probabilidade do indivíduo sobreviver por mais do que um determinado tempo t , ou seja, a probabilidade de que o evento ainda não ocorra até o tempo t . Na presença de censura a direita não informativa e dada uma amostra aleatória de indivíduos observados, ambas as funções são empiricamente estimadas através de quantidades consistentes, como o estimador de Nelson-Aalen para a função de risco ou o estimador de Kaplan-Meier para a função de sobrevivência.

Enquanto na abordagem clássica considera-se uma única causa para a ocorrência do evento, há situações em que várias causas de falha são possíveis, mas somente a ocorrência da primeira delas pode ser observada. Essas causas são conhecidas como riscos competitivos. Suponhamos que um estudo de um novo tratamento para a doença cardíaca é realizado numa população idosa. Dada a idade avançada do grupo de estudo, é possível, e talvez provável, que um paciente possa morrer por outra causa diferente da insuficiência cardíaca. A morte devido alguma outra causa constitui um tipo de risco competitivo, porque impede a observação do evento de interesse - morte por doença cardíaca.

Neste capítulo são abordadas as duas definições matemáticas de riscos competitivos e suas respectivas notações básicas. A seguir são apresentados os métodos não paramétricos de estimação da função de incidência acumulada para qualquer evento de interesse na presença de riscos competitivos, assim como os testes para comparação das suas curvas entre os diferentes grupos de tratamentos.

3.1 Porque considerar riscos competitivos?

Em muitos ensaios clínicos, a estimativa da função de incidência acumulada (probabilidade de ocorrência de um evento antes de um determinado tempo) e identificação de fatores prognósticos importantes associados ao tempo de sobrevivência são assuntos de maior interesse. Na análise de sobrevivência clássica, o método não paramétrico de Kaplan-Meier tem sido amplamente utilizado para obtenção da estimativa da função da incidência acumulada, através do complementar da função de sobrevivência, enquanto que a função de risco da causa específica do modelo de Cox é usada para estimar a influência das covariáveis sobre o tempo até evento considerado.

Diante de riscos competitivos, ou seja, quando um indivíduo em estudo tem a possibilidade de sofrer um dos diferentes tipos de eventos possíveis, o qual impede a observação ou altera a probabilidade de ocorrência do evento de interesse, os métodos clássicos acabam sendo erradamente utilizados, ao considerar apenas indivíduos que sofrem o evento de interesse, censurando todos os demais que falham por qualquer evento competitivo (KIM, 2007, BERRY *et al.*, 2010). Neste caso, os dados censurados são assumidos não informativos. Em outras palavras, o tempo de sobrevivência por uma causa de interesse é considerado independente do tempo em que o indivíduo sofre um evento competitivo, considerado, neste caso, a causa da censura.

No entanto, muitos cuidados são necessários em relação à suposição da independência entre a censura e o evento de interesse (SATAGOPAN *et al.*, 2004, KIM, 2007, LIM *et al.*, 2010). Dependendo da causa da censura, esta suposição pode ser violada, isto é, as observações censuradas podem fornecer informações relevantes sobre o tempo de sobrevivência (GIJBELS, 2010, PUTTER *et al.*, 2007). Além disso, conforme discutido por COX (1959) e TSIATIS (1975), é praticamente impossível testar a independência entre as distintas causas de falha através de dados de riscos competitivos, uma vez que não se podem obter informações sobre os valores dos tempos associados a cada uma das causas de falha para o mesmo indivíduo.

Os métodos de abordagem de Kaplan-Meier superestimam o risco ou a probabilidade de incidência do evento porque, ao censurar indevidamente um indivíduo que falha por causa de um evento competitivo, presume-se que ele poderá vir a falhar por evento de interesse a qualquer momento no futuro. A cada instante, o risco de falha deste indivíduo por evento de interesse é considerado o mesmo que o daquele que ainda não sofreu qualquer evento e que está em acompanhamento nesse mesmo período. Segundo GOOLEY *et al.* (1999), essa suposição não tem sentido prático, pois um indivíduo que sofre um evento competitivo não falhará novamente por evento de interesse, e sua potencial contribuição no conjunto do risco e na

estimativa é nula.

Portanto, neste trabalho são apresentadas abordagens alternativas para estimar a incidência de uma doença tendo em conta a presença de riscos competitivos. Esses métodos, que consideram a possível dependência entre os tempos de diferentes tipos de eventos, podem ser importantes para os pesquisadores da área médica, pois a interpretação do complementar da estimativa de Kaplan-Meier, probabilidade de sofrer um evento de interesse numa "situação ideal" em que os outros tipos de eventos estão ausentes, não tem uma aplicação prática clínica (PINTILIE, 2006).

3.2 Conceitos básicos e notações

Existem duas abordagens matemáticas que lidam com problema de riscos competitivos, e que têm recebido muita atenção na literatura. A primeira é baseada somente nos dados observáveis, isto é, numa distribuição conjunta de duas variáveis aleatórias: tempo observado até a falha ou censura e a causa observada para cada uma das falhas. A segunda abordagem usa o conceito de "tempos de falha latentes" (PINTILIE, 2006).

3.2.1 Riscos competitivos como um par de variáveis aleatórias

Na ausência de riscos competitivos, os dados de sobrevivência são geralmente apresentados como um par (T, C) . A variável aleatória indicadora de censura, C , assume valor 1 se o evento de interesse foi observado e 0 se a observação foi censurada. Quando $C = 1$, T corresponde ao tempo até a ocorrência do evento, e quando $C = 0$, T é o tempo até a censura.

Esta definição pode ser estendida para situação de riscos competitivos, em que $k \geq 2$ causas de falhas distintas e mutuamente exclusivas são possíveis. Nessa situação, considera-se que a falha de um indivíduo ocorre devido a uma e única das k causas consideradas. Os dados são novamente representados como um par (T, C) , e a variável indicadora de censura será definida como zero se a observação é censurada. No caso em que a observação não é censurada, C assumirá o valor j , onde j é o tipo da primeira causa de falha (evento) observada, ($j = 1, \dots, k$). Se $C = j$ então T corresponde ao tempo até a ocorrência do evento por causa j ; caso contrário, T é o tempo até a censura (KALBFLEISCH e PRENTICE, 1980).

A distribuição conjunta do par (T, C) é completamente especificada através de qualquer um dos riscos da causa-específica $\lambda_j(t)$, ou através de funções de incidência acumulada, $F_j(t)$ (PORTA *et al.*, 2008).

A função risco da causa-específica (*cause-specific hazard function*) para j –ésima causa é definida como

$$\lambda_j(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{Pr(t < T \leq t + \Delta t, C = j | T > t)}{\Delta t} = \frac{f_j(t)}{S(t)}, j = 1, \dots, k \quad (3.1)$$

e representa a taxa instantânea de ocorrência da j –ésima falha, condicionada a sobrevivência até o tempo t , na presença de todas as outras $(k - 1)$ causas de falha possíveis. Por outro lado, a **função de incidência acumulada** (*FIA*) para a causa j , também conhecida como função de subdistribuição (PINTILIE, 2006), distribuição marginal (PEPE e MORI, 1993), risco de causa-específica absoluto, curva de incidência bruta e probabilidade de falha por causa-específica, é definida como uma probabilidade conjunta

$$F_j(t) = Pr(T \leq t, C = j), j = 1, \dots, k. \quad (3.2)$$

Em outras palavras, *FIA* é a probabilidade de um indivíduo falhar por causa j até o tempo t , na presença de riscos competitivos.

Note que, tanto as funções de riscos da causa-específica quanto as funções de incidência acumulada, ambas descrevem o tempo até a primeira falha T , e a respectiva causa, C . Assim, segundo PORTA *et al.* (2008), elas devem ser interpretadas tendo em conta a presença de outras causas. Por exemplo, o risco da causa-específica da j –ésima causa não é o risco de falhar por causa j no tempo t : é o risco de falhar primeiro por causa j do que por outras causas. Portanto, estas funções não podem ser interpretadas como funções marginais, ou seja, como se outras causas de falha estivessem ausentes.

De modo geral, a escolha entre as funções de riscos de causa-específica e de incidência acumulada é determinada pela questão de pesquisa de interesse: Se estamos interessados em quantos indivíduos falharam (no final) por uma causa específica, então devemos usar as funções incidência acumulada. Ao passo que, se o interesse é saber como o risco de falha devido às diferentes causas se comporta ao longo do tempo, as funções de riscos da causa-específica são mais adequadas (PORTA *et al.*, 2008).

O risco total $\lambda(t)$ e a função global de sobrevivência $S(t)$ para T são definidos, respectivamente, em termos de riscos específicos conforme se segue:

$$\lambda(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{Pr(t < T \leq t + \Delta t | T > t)}{\Delta t} = \sum_{j=1}^k \lambda_j(t), \quad (3.3)$$

$$S(t) = Pr(T > t) = \exp \left\{ - \int_0^t \lambda(u) du \right\} = \exp \left\{ - \sum_{j=1}^k \int_0^t \lambda_j(u) du \right\}. \quad (3.4)$$

A função de distribuição acumulada para T é a probabilidade de que a falha por qualquer causa ocorra até o tempo t , e é obtida através da soma das funções de incidência acumulada para todas as causas de falha. Portanto,

$$F(t) = Pr(T \leq t) = \sum_{j=1}^k F_j(t), j = 1, \dots, k. \quad (3.5)$$

Além disso, as funções de subdensidade $f_j(t)$ de causa j e a distribuição marginal de C são, respectivamente, dadas por:

$$f_j(t) = \frac{d}{dt} F_j(t) = \lambda_j(t) S(t), \quad (3.6)$$

e

$$\pi_j(t) = Pr(C = j) = \lim_{t \rightarrow \infty} F_j(t), j = 1, \dots, k \quad (3.7)$$

A função de sobrevivência de causa-específica (*subsurvivor funtions*) é a probabilidade de que a falha do tipo j não ocorra até o tempo t e é definida como

$$S_j(t) = Pr(T > t, C = j). \quad (3.8)$$

Note-se que, na ausência de riscos competitivos, a função de distribuição acumulada abrange o intervalo $[0, 1]$. Por outro lado, na abordagem de riscos competitivos, a *FIA* pode assumir somente valores até $Pr(C = j)$ por causa de (3.7). Portanto, $F_j(t)$ não é propriamente uma função de distribuição, daí o termo subdistribuição.

A função de incidência acumulada para causa j , $F_j(t)$, pode ser obtida, através do risco da causa específica $\lambda_j(t)$ e função de sobrevivência global $S(t)$ pela seguinte relação:

$$F_j(t) = \int_0^t \lambda_j(u) S(u) du, j = 1, \dots, k. \quad (3.9)$$

Por outro lado, definindo a função de sub-risco acumulado (*cumulative sub-hazard funtions*) como $\Lambda_j(t) = \int_0^t \lambda_j(u) du$, é visto que $\Lambda(t) = \sum_{j=1}^k \Lambda_j(t)$ corresponde à função o risco acumulada, e a função de sobrevivência (3.4) pode ser fatorada em k funções. Assim, temos que

$$S(t) = \exp \{-\Lambda(t)\} = \exp \left\{ - \sum_{j=1}^k \Lambda_j(t) \right\} = \prod_{j=1}^k S_j^*(t), \quad (3.10)$$

onde

$$S_j^*(t) = \exp \{-\Lambda_j(t)\}. \quad (3.11)$$

A equação (3.9) também pode ser escrita como:

$$F_j(t) = \int_0^t \lambda_j(u) \exp \left\{ - \sum_{j=1}^k \Lambda_j(u) \right\} du, j = 1, \dots, k. \quad (3.12)$$

Da equação (3.12), podemos observar que a incidência acumulada da causa j é uma função das taxas de risco da causa específica para todas as causas consideradas (ZHANG *et al.*, 2008). Por outro lado, é necessário certo cuidado ao interpretar funções (3.11). Apesar de ter as propriedades matemáticas de funções contínuas de sobrevivência, elas não são funções de sobrevivência de qualquer variável aleatória observável (LAWLESS, 2003).

PORTA *et al.* (2008) apresentaram uma discussão interessante sobre o problema de interpretação de probabilidades, entre as funções de sobrevivência de causa-específica no âmbito de riscos competitivos.

Na abordagem de problemas de riscos competitivos, comparada com a análise de sobrevivência clássica, em que a função de sobrevivência é frequentemente usada para descrever T , parece estranho usar a função de incidência acumulada $F_j(t)$ em vez de algum tipo de função de sobrevivência de causa-específica para causa j . Entretanto, para o caso das funções (3.11), por exemplo, iremos observar que essas funções não têm significado usual de uma função de sobrevivência da abordagem clássica. Além disso, poderá ser visto que elas não correspondem à probabilidade conjunta de falha por causa j após o tempo t , $Pr(T > t, C = j)$.

Estas considerações levaram os autores a definir mais duas funções que desempenham o papel de sobrevivência de causa-específica. Por um lado, definiram

$$\tilde{S}_j(t) = 1 - F_j(t) \quad (3.13)$$

como complemento da função incidência acumulada. Por outro lado e por analogia com a definição de $F_j(t)$, definiram a função (3.8), ou seja,

$$S_j(t) = Pr(T > t, C = j),$$

Estas três funções $S_j^*(t)$, $\tilde{S}_j(t)$ e $S_j(t)$ são, para cada j , designadas por funções de tipo-sobrevivência, isto é, funções que satisfazem algumas das propriedades matemáticas de uma função de sobrevivência, mas que não são adequadas para o efeito.

Antes de aprofundar a interpretação de cada uma das funções, importa lembrar que $S(t)$ é uma função de sobrevivência definida no intervalo $[0, 1)$, é não-negativa e decrescente, é contínua a direita e satisfaz $S(0) = 1$ e $\lim_{t \rightarrow \infty} S(t) = 0$. Além disso, $S(t)$ é uma função de sobrevivência de uma variável aleatória t se $S(t) = Pr(T > t)$.

Vamos primeiro analisar a função $\tilde{S}_j(t) = 1 - F_j(t)$. Ela representa a probabilidade de não falhar devido causa j antes do tempo t . Não é uma função de sobrevivência adequada porque

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \tilde{S}_j(t) = 1 - \lim_{t \rightarrow \infty} F_j(t) = 1 - Pr(C = j),$$

que é estritamente positivo se houverem pelo menos duas causas de falha. Além disso

$$\begin{aligned} \tilde{S}_j(t) &= 1 - F_j(t) = 1 - F(t) + \sum_{l \neq j} F_l(t) \\ &= S(t) + \sum_{l \neq j} Pr(T \leq t, C = l), \end{aligned}$$

ou seja, é a soma da probabilidade de não ter falhado por qualquer causa durante o tempo t mais a probabilidade de ter falhado antes do t por outras causas diferente de j .

A segunda função de tipo-sobrevivência de interesse, $S_j(t) = Pr(T > t, C = j)$, representa a probabilidade de falha por causa j depois do tempo t e é definida por analogia com a função de incidência acumulada $F_j(t)$. Não é uma função de sobrevivência adequada porque

$$S_j(0) = Pr(C = j),$$

que é estritamente menor que 1 se houverem pelo menos duas causas de falha. A relação com $F_j(t)$ é dada por

$$\begin{aligned} S_j(t) &= Pr(T > t, C = j) = Pr(T > t | C = j) P(C = j) \\ &= (1 - Pr(T \leq t | C = j)) P(C = j) \\ &= P(C = j) - Pr(T \leq t, C = j) = P(C = j) - F_j(t). \end{aligned}$$

Assim, ele se comporta como uma probabilidade complementar para $F_j(t)$, complementar sobre a probabilidade de falha por causa j , $Pr(C = j)$. Observe também que a função de sobrevivência global $S(t)$ poderia ser decomposta em termos

de $S_j(t)$ da seguinte maneira:

$$\begin{aligned}
S(t) &= 1 - F(t) = 1 - \sum_{j=1}^k F_j(t) \\
&= 1 - \sum_{j=1}^k P(C = j) + \sum_{j=1}^k P(T > t, C = j) \\
&= \sum_{j=1}^k S_j(t).
\end{aligned}$$

A expressão de $S(t)$ como uma soma de $S_j(t)$ é, de fato, diferente da decomposição alternativa (3.10) e mostra que $S_j(t)$ e $S_j^*(t)$ são diferentes.

Para PORTA *et al.* (2008), o ponto crítico sobre a interpretação de funções tipo-sobrevivência, porém, correspondem às funções $S_j^*(t)$. Essas funções, encontradas na fatoração da função de sobrevivência $S(t)$ (3.10), correspondem às funções de sobrevivência que seriam obtidas a partir das funções de risco de causas-específicas, $\lambda_j(t)$, num "mundo ideal" em que as outras causas estivessem ausentes, ou seja, os tempos de falhas por outras causas fossem tratadas como censuras não informativas. Mas, como foi destacado, na prática, a suposição de independência entre tempo de falha e o tempo de censura possivelmente nem sempre é garantida.

Assim, somente quando distintas causas de falha são assumidas independentes, $1 - S_j^*(t)$ é completamente interpretável como a probabilidade de falha por causa j quando as outras causas de falha são removidas (GOOLEY *et al.*, 1999). Portanto, somente sob independência, $S_j^*(t)$ e $\tilde{S}_j(t)$ são iguais.

3.2.2 Riscos competitivos como tempos de falha latentes

Uma abordagem alternativa para a situação de riscos competitivos é a formulação em termos de tempos de falha latentes. Define-se o tempo de falha associado a cada uma das k possíveis causas, T_1, T_2, \dots, T_k , sendo que cada um representa "tempo de falha hipotético" que seria observado se as outras causas de falha não estivessem presentes.

Assume-se que os tempos de falha para diferentes causas não são iguais, ou seja, a falha de um indivíduo não ocorre por duas ou mais causas simultaneamente, mas somente por uma única dentre as k possíveis. Assim, não é possível observarmos conjuntamente os T_j , $j = 1, 2, \dots, k$ – observamos apenas o tempo mínimo entre eles (T) e a correspondente causa de falha (C). Mais tecnicamente, observamos:

$$\begin{aligned}
T &= \min_j \{T_j : j = 1, \dots, k\} \\
C &= \arg \min_j \{T_j : j = 1, \dots, k\}
\end{aligned} \tag{3.14}$$

Por esta razão T_j são chamados por "tempos de falha latentes" ou "tempos de falha potencial". Embora sejam latentes, os tempos de falhas não observados são assumidos que existem e que seriam observados depois de um tempo suficientemente longo sem que a falha do indivíduo por alguma outra causa ocorresse primeiro.

Neste contexto, a função de sobrevivência conjunta dos tempos de falha latentes é dada por:

$$S(t_1, t_2, \dots, t_k) = Pr(T_1 > t_1, T_2 > t_2, \dots, T_k > t_k) = Pr\left(\bigcap_{j=1}^k T_j > t_j\right) \quad (3.15)$$

onde: $0 < t_j < \infty$, para $j = 1, 2, \dots, k$; $S(0, 0, \dots, 0) = 1$ e $S(\infty, \infty, \dots, \infty) = 0$. A função de subdensidade para causa j pode ser calculada a partir da expressão (3.15) como

$$f_j(t) = \left(-\frac{\partial S(t_1, t_2, \dots, t_k)}{\partial t_j}\right)_{t_1=t_2=\dots=t_k=t} \quad (3.16)$$

Por conseguinte, as funções de risco de causa específica dadas em (3.1) podem ser expressas por

$$\lambda_j(t) = \frac{f_j(t)}{S(t)} = -\left(\frac{\partial \ln S(t_1, t_2, \dots, t_k)}{\partial t_j}\right)_{t_1=t_2=\dots=t_k=t} \quad (3.17)$$

Por outro lado, as funções de "sobrevivência" marginais dos tempos de falha latentes $T_j, j = 1, 2, \dots, k$ são dadas por:

$$S_j(t) = Pr(T_j > t) = S(t_1 = 0, t_2 = 0, \dots, t_j = t, \dots, t_k = 0), \quad (3.18)$$

onde t_j em qualquer caso está na j - ésima posição da expressão. Suas correspondentes funções de risco marginais, assumindo que as derivadas existam, são:

$$h_j(t) = \left(\frac{\partial \ln S_j(t)}{\partial t_j}\right) = \frac{f_j(t)}{S_j(t)} \quad (3.19)$$

Note-se que $\lambda_j(t)$ e $h_j(t)$ são, em geral, diferentes e as suas interpretações também são diferentes. Enquanto a primeira, tradicionalmente designada por "taxa de risco bruta" ou "força bruta de mortalidade", fornece a taxa instantânea de falha pela causa j no tempo t quando as outras causas estão atuando simultaneamente, a segunda, conhecida por "taxa de risco líquida" ou "força líquida de mortalidade" representa a taxa de falha instantânea associada ao tempo de falha latente T_j . Somente no caso em que os k tempos de falha latentes, T_j , são estatisticamente independentes temos que:

$$\lambda_j(t) = h_j(t) \quad (3.20)$$

e

$$S(t) = \prod_{j=1}^k S_j(t) \quad (3.21)$$

3.2.3 O problema da identificabilidade

Com já foi mencionado, quando os riscos competitivos estão presentes, somente $T = \min\{T_1, T_2, \dots, T_k\}$ e a correspondente causa de falha $C = j$, com $T = T_j$, podem ser observados. Daí que o principal interesse é muitas vezes nas distribuições conjuntas e marginais dos tempos de falha latentes $T_j, j = 1, 2, \dots, k$. No entanto, o problema clássico em abordagem de riscos competitivos é que, geralmente, a distribuição do par observável (T, C) não permite, identificar a distribuição conjunta dos tempos de falha latentes. Isto significa que duas distribuições conjuntas distintas $F_1(t_1, t_2, \dots, t_k)$ e $F_2(t_1, t_2, \dots, t_k)$ podem originar a mesma distribuição marginal para (T, C) . Em outras palavras, as distribuições marginais não definem a distribuição conjunta. Esse fato é conhecido por "**problema de não-identificabilidade**", observado pelo COX (1959), para o caso de duas causas de falhas, e estudado por TSIATIS (1975) de um modo geral.

No entanto, somente sob a hipótese de independência entre as distribuições de tempos de falhas latentes a distribuição conjunta é identificável, ou seja, entre as distribuições de duas causas de falha, as respectivas marginais definem exclusivamente uma distribuição conjunta. A suposição de independência é tida como forte, e raramente pode ser justificada na vida real (PINTILIE, 2006). Infelizmente, a hipótese da independência não pode ser testada com os dados de riscos competitivos, uma vez que apenas o primeiro evento é observado (TSIATIS, 1975). Isto significa que a análise baseada em tempos de falha latentes não pode fazer uso da possível dependência entre os tempos de diferentes causas de falha. PINTILIE (2006) considera este aspecto como uma das desvantagens da abordagem de problemas de riscos competitivos em termos de tempos de falha latentes, o que justifica a pouca utilidade prática.

Por outro lado, pode se notar, através de (3.3), (3.4) e (3.6), que a função de verossimilhança pode ser completamente especificada em termos de funções de risco de causa específica. PRENTICE *et al.* (1978) salientam que esta propriedade permite a fatoração da função de verossimilhança em componentes separados para cada causa de falha. A fatoração juntamente com técnicas de sobrevivência padrão torna claro que as funções de risco da causa específica são identificáveis, ou seja, elas podem ser diretamente estimadas a partir dos dados (T, C) sem introduzir hipóteses sobre a relação entre as diferentes causas de falha. Para ANZURES-CABRERA e HUTTON (2010), isso é particularmente útil em aplicações médicas, onde a suposição da independência entre as diferentes causas de falha é questionável.

3.3 Método de estimação não paramétrica da função de incidência acumulada

Na análise de dados de sobrevivência com ausência de riscos competitivos, o estimador Produto-limite (Kaplan-Meier) é frequentemente usado para descrever o tempo até a falha dos indivíduos em estudo. Este método é simples de calcular, presta-se bem a representação gráfica e, em termos conceituais, pode ser facilmente entendido pelos investigadores clínicos e de áreas afins. No entanto, quando há possibilidade do indivíduo sofrer mais do que um tipo de evento (falha), isto é, quando os riscos competitivos estão presentes, e se estes eventos forem dependentes entre si, o estimador de Kaplan-Meier fornece estimativas viciadas e, neste contexto, ele tem uma interpretação diferente. Este viés, conforme referido anteriormente, surge porque o método de Kaplan-Meier assume que os eventos atuam de forma independente, e assim considera apenas um evento de interesse e trata a ocorrência dos outros como observações censuradas.

Como forma de contornar esse problema, KALBFLEISCH e PRENTICE (1980) sugerem o uso da função de incidência acumulada para estimar a probabilidade de ocorrência de um evento.

3.3.1 Estimação da função de incidência acumulada

No caso em que não há censura, a estimativa empírica da *FIA* para a causa de falha do tipo j pode ser obtida como

$$\hat{F}_j(t) = \frac{\text{Número de observações com } T \leq t \text{ e } C = j}{\text{número total de observações}} \quad (3.22)$$

Vejamos mais formalmente como a função de incidência acumulada é definida na presença de observações censuradas. Sejam $0 < t_1 < t_2 < \dots < t_m$ os tempos ordenados da ocorrência de qualquer um dos eventos. Define-se d_{kj} o número de pessoas que experimentaram o evento k no tempo t_j . O total de ocorrência por todos os eventos no tempo t_j é:

$$d_j = \sum_{k=1}^K d_{kj}.$$

Seja ainda n_j o número de indivíduos sob risco no tempo t_j . Lembre que um indivíduo pertence ao grupo de risco no tempo t_j se o seu tempo de observação, censurado ou não, for maior ou igual a t_j . Lembre também que $\hat{S}(t)$ é estimador de Kaplan-Meier de probabilidade de sobreviver livre de qualquer tipo de evento no tempo t_j definida pela expressão (2.16). A *FIA* pode então ser definida como

a soma em todos os tempos t_j das probabilidades de se observar o evento k no tempo t_j entre indivíduos que não experimentaram qualquer dos possíveis eventos. A probabilidade de estar livre de qualquer evento antes do tempo t_j é dada por $\hat{S}(t_{j-1})$. Logo, a probabilidade conjunta de se sofrer o evento k e estar livre de qualquer evento em t , é:

$$\hat{F}_k(t) = \sum_{\forall j, t_j \leq t} \hat{\lambda}_k(t_j) \hat{S}(t_{j-1}). \quad (3.23)$$

onde, $\lambda_k(t_j)$ é o risco da causa específica para o evento k no tempo t_j . Uma vez que os indivíduos sob risco ainda não sofreram qualquer tipo de evento até o tempo t_{j-1} , o risco pode ser calculado por $\frac{d_{kj}}{n_j}$. Assim, tem-se que

$$\hat{F}_k(t) = \sum_{\forall j, t_j \leq t} \frac{d_{kj}}{n_j} \hat{S}(t_{j-1}). \quad (3.24)$$

Considere um exemplo hipotético de um estudo com 10 pacientes para os quais foram registrados os tempos de permanência no hospital. O evento de interesse é o tempo até a alta do paciente e o risco competitivo é a morte antes da alta. Todos os 10 pacientes foram observados até o momento da alta ou até a morte, por isso não há observações censuradas. Os dados são apresentados na tabela abaixo.

Tabela 3.1: Dados de exemplo sobre a permanência no hospital

Paciente	Tempo até a alta ou morte (dias)	Tipo de evento*
1	1	2
2	2	2
3	3	2
4	4	1
5	5	2
6	7	2
7	8	1
8	10	2
9	14	1
10	15	2

*1=alta do paciente, 2=morte antes da alta. Adaptado (PINTILIE, 2006).

Pede-se para calcular a probabilidade conjunta de que um evento ocorra dentro de duas semanas (14 dias) e que este seja a alta do paciente, $F_1(14) = P(T \leq 14, C = 1)$. Já que não há censuras, essa estimativa é facilmente calculada como:

$$\hat{F}_1(14) = \frac{\text{número de pacientes com alta até 14 dias}}{\text{número total de pacientes em estudo}} = \frac{3}{10} = 0.3.$$

Ou então, podemos obter a mesma estimativa utilizando diretamente a fórmula

(3.24):

$$\hat{F}_1(14) = 0 + \frac{1}{7} \times \frac{7}{10} + \frac{1}{4} \times \frac{4}{10} + \frac{1}{2} \times \frac{2}{10} = \frac{3}{10}.$$

Lembrando que T é o tempo até a ocorrência do primeiro evento, alta ou morte, e C representa o tipo de evento, $C = 1$ para a alta do paciente e $C = 2$ para morte antes da alta no hospital. Por outro lado, a estimativa de Kaplan-Meier depende da ordem em que os eventos (altas e mortes) ocorrem.

Para este exemplo, a estimativa de Kaplan-Meier (2.16) no tempo $t = 14$ dias, que corresponde à probabilidade de que o paciente não receba alta até 14 dias, é obtida tratando as mortes como observações censuradas:

$$\hat{S}_1(14) = 1 \times \frac{6}{7} \times \frac{3}{4} \times \frac{1}{2} = \frac{9}{28} = 0.32.$$

Usando o complemento da $\hat{S}_1(14)$ como probabilidade do paciente receber a alta em 14 dias, teremos $\tilde{F}_1(14) = 1 - \hat{S}_1(14) = 0.68$, uma estimativa consideravelmente maior do que $\hat{F}_1(14) = 0.30$. Portanto, $\tilde{F}_1(14)$ estima a probabilidade de receber alta em 14 dias, mas ignora a possibilidade de alguns pacientes morrerem antes de receber alta.

PINTILIE (2006) demonstrou matematicamente que em qualquer tempo t_j o complemento da estimativa de Kaplan-Meier ($1 - \hat{S}(t_j)$) é maior que a estimativa da *FIA*. Sem perda de generalidade, suponha que existem dois tipos de eventos: o evento de interesse, denotado por índice 1, e um conjunto de eventos de riscos competitivos, representado pelo índice 2. Algebricamente, a estimativa de Kaplan-Meier pode ser escrita como

$$\begin{aligned} \hat{S}_1(t_k) &= \prod_{j=1}^k \frac{n_j - d_{1j}}{n_j} \\ &= \frac{n_k - d_{1k}}{n_k} \hat{S}_1(t_{k-1}) \\ &= \hat{S}_1(t_{k-1}) - \frac{d_{1k}}{n_k} \hat{S}_1(t_{k-1}) \end{aligned}$$

Isso implica que

$$\begin{aligned} 1 - \hat{S}_1(t_k) &= 1 - \hat{S}_1(t_{k-1}) + \frac{d_{1k}}{n_k} \hat{S}_1(t_{k-1}) \\ &= \sum_{j=1}^k \frac{d_{1j}}{n_j} \hat{S}_1(t_{j-1}) \end{aligned}$$

Esta fórmula pode ser comparada com a da estimativa da *FIA* para o evento de

interesse:

$$\hat{F}_1(t) = \sum_{j=1}^k \frac{d_{1j}}{n_j} \hat{S}(t_{j-1}).$$

Observe que $\hat{S}_1(t_{j-1})$ é uma estimativa de Kaplan-Meier quando somente o evento de interesse é utilizado, enquanto que $\hat{S}(t_{j-1})$ é estimativa de Kaplan-Meier quando todos os eventos (evento de interesse bem como os eventos de riscos competitivos) são considerados. Assim, $\hat{S}(t_{j-1}) \leq \hat{S}_1(t_{j-1})$ para qualquer t . A igualdade acontece quando não há eventos de riscos competitivos. Dai resulta que $\hat{F}_1(t) \leq 1 - \hat{S}_1(t)$.

3.3.2 Intervalo de confiança para estimador da FIA

Para construção do intervalo de confiança para $F_j(t)$ é necessário que a variância do estimador da FIA, $\hat{F}_j(t)$, seja conhecida. Segundo PINTILIE (2006), a obtenção da variância exata para o estimador da FIA é uma tarefa difícil uma vez que é preciso avaliar

$$Var(\hat{F}_k(t)) = \sum_{t_j \leq t} Var \left\{ \left(\frac{d_{kj}}{n_j} \right) \hat{S}(t_j) \right\} + 2 \sum_{t_j \leq t} \sum_{t_v > t_j, t_v \leq t} cov \left\{ \left(\frac{d_{kj}}{n_j} \right) \hat{S}(t_j), \left(\frac{d_{kv}}{n_v} \right) \hat{S}(t_v) \right\}.$$

Usando os resultados obtidos por AALEN (1978), a $Var(\hat{F}_k(t))$ pode ser estimada como:

$$\begin{aligned} Var_A(\hat{F}_k(t)) &= \sum_{t_j \leq t} \left\{ [\hat{F}_k(t) - \hat{F}_k(t_j)]^2 \frac{d_j}{(n_j - 1)(n_j - d_j)} \right\} \\ &+ \sum_{t_j \leq t} (\hat{S}(t_{j-1}))^2 \frac{d_{kj}(n_j - d_{kj})}{n_j^2(n_j - 1)} \\ &- 2 \sum_{t_j \leq t} [\hat{F}_k(t) - \hat{F}_k(t_j)] \hat{S}(t_{j-1}) \frac{d_{kj}(n_j - d_{kj})}{n_j(n_j - d_j)(n_j - 1)} \quad (3.25) \end{aligned}$$

O intervalo de confiança de $100(1 - \alpha)\%$ para FIA para o evento de interesse, assumindo a normalidade assintótica para $\hat{F}(t)$ é definido como:

$$\hat{F}(t) \pm z_{\frac{\alpha}{2}} \sqrt{Var_A(\hat{F}(t))}. \quad (3.26)$$

Embora este intervalo de confiança seja relativamente simples de construir, ele tem a propriedade que pode resultar em limites negativos ou maiores do que 1. Como mostrado na subseção 2.6.1, esse problema pode ser evitado ao encontrar um intervalo de confiança assimétrico para a transformação $(-\ln \hat{F}(t))$. O intervalo de confiança resultante é dado de seguinte forma

$$\hat{F}(t)^{\exp(\pm A)} \quad (3.27)$$

onde

$$A = \frac{z_{\frac{\alpha}{2}} \sqrt{\text{Var}_A(\hat{F}(t))}}{\hat{F}(t) \ln(\hat{F}(t))}.$$

3.4 Teste para comparação de curvas de incidência acumulada

Para além de interesse em estimar a incidência acumulada de um evento, é muitas vezes importante determinar se existe uma diferença nas taxas de incidência acumuladas entre os diferentes grupos de tratamento. Na análise de sobrevivência padrão, onde a função de sobrevivência é uma função monótona de risco, isso é feito usando o teste log-rank para comparação de curvas geradas pelo método de Kaplan-Meier. Na presença de riscos competitivos, no entanto, esta abordagem não é adequada, uma vez que a comparação dos riscos da causa específica é feita considerando os outros tipos de eventos inexistentes. Além disso, GRAY (1988) mostrou que, na presença de riscos competitivos, há situações em que o risco da causa específica num grupo é maior do que no outro, enquanto que em termos das funções de incidência acumulada esta desigualdade pode mudar de direção num determinado tempo.

Portanto, GRAY (1988) propôs uma classe de teste para comparação das curvas de incidência acumulada considerando como uma forma mais direta porque leva em conta todos os tipos de eventos e não assume a independência entre os tempos de falha. Nesta seção apresentamos dois testes: teste do Gray baseado no risco da subdistribuição e o teste introduzido por PEPE e MORI (1993) que compara duas FIA's.

Note-se que o risco de causa específica é o risco da distribuição marginal, tal como definido em (3.19) e o risco de subdistribuição é o risco definido por Gray (1988),

$$\gamma(t) = \frac{f(t)}{1 - F(t)}, \quad (3.28)$$

onde $f(t)$ é a função de subdensidade para evento de interesse e $F(t)$ é a função de subdistribuição para evento de interesse. O risco de subdistribuição pode ser interpretado como a probabilidade de se observar um evento de interesse no próximo intervalo de tempo, sabendo que até então o evento de interesse ainda não ocorreu ou que o evento de risco competitivo foi observado.

3.4.1 Teste de Gray

Sem perda de generalidade, vamos considerar apenas dois tipos de eventos: evento de interesse e o evento de risco competitivo. Uma vez que as funções envolvidas no teste referem-se ao evento de interesse, o índice para o tipo de evento é suprimido. O teste de k amostras introduzido por GRAY (1988) compara as médias ponderadas do risco das funções de subdistribuição para o evento de interesse. A forma geral do *score* para o grupo i é

$$z_i = \int_0^\tau W_i(t) \{\gamma_i(t) - \gamma_0(t)\} dt \quad (3.29)$$

onde τ é o tempo máximo observado em ambos os grupos, $W_i(t)$ é a função de peso, $\gamma_i(t)$ é o risco da subdistribuição para o grupo i definido em (3.28) e $\gamma_0(t)$ é o risco da subdistribuição para todos os grupos juntos. Em geral, a função de peso (ponderação) é definida como $W_i(t) = L(t)R_i(t)$ para alguma função $L(t)$ e

$$R_i(t) = n_i(t) \frac{1 - \hat{F}_i(t^-)}{\hat{S}_i(t^-)} \quad (3.30)$$

onde $n_i(t)$ é o número de indivíduo em risco no tempo t dentro do grupo i , $\hat{F}_i(t^-)$ é o limite a esquerda da *FIA* para o evento de interesse e $\hat{S}_i(t^-)$ é o limite a esquerda da probabilidade de estar livre de qualquer evento, estimado pelo método de Kaplan-Meier. Desta forma, $R_i(t)$ representa um número ajustado de indivíduos em risco. Sob a hipótese nula, esta estatística de teste segue uma distribuição Qui-quadrado com $k - 1$ graus de liberdade.

Para uma questão de clareza, vamos apresentar o teste para $k = 2$ e $L(t) = 1$, no caso discreto. É óbvio que apenas z_1 precisa ser calculado e que $W_1(t) = R_1(t)$. Sejam $t_1 < t_2 < \dots < t_m$ os tempos ordenados da ocorrência de qualquer um dos eventos em qualquer grupo, d_{1j} o número de pessoas que experimentaram o evento de interesse no grupo 1 no tempo t_j e n_{1j} o número de indivíduos em risco no tempo t_j no grupo 1. Então

$$R_{1j} = n_{1j} \frac{1 - \hat{F}_1(t_{j-1})}{\hat{S}_1(t_{j-1})} \quad (3.31)$$

e

$$\begin{aligned} Z_1 &= \sum_{\forall t_j} W(t_j) \left(\frac{d_{1j}}{R_{1j}} - \frac{d_{1j} + d_{2j}}{R_{1j} + R_{2j}} \right) \\ &= \sum_{\forall t_j} R(t_j) \left(\frac{d_{1j}}{R_{1j}} - \frac{d_{1j} + d_{2j}}{R_{1j} + R_{2j}} \right) \end{aligned} \quad (3.32)$$

3.4.2 Teste de Pepe e Mori

O teste sugerido por PEPE e MORI (1993) é baseado essencialmente na comparação das áreas ponderadas entre duas FIA's. A estatística do teste é dada por

$$s = \sqrt{\frac{n_1 n_2}{n_1 + n_2}} \int_0^\tau W(t) \{F_1(t) - F_2(t)\} dt. \quad (3.33)$$

Sob a hipótese nula, os autores provaram que a estatística segue uma distribuição normal assintótica com média zero e variância σ^2 . Na formula (3.33), $F_i(t)$ representa a função de incidência acumulada para o evento de interesse para o grupo i , n_i é o número total de indivíduos no grupo i e $W(t)$ é a função de peso. Para o caso discreto em que $t_1 < t_2 < \dots < t_m$ são os tempos ordenados da ocorrência de qualquer um dos eventos em qualquer grupo, a fórmula acima pode ser reescrita como

$$s = \sqrt{\frac{n_1 n_2}{n_1 + n_2}} \sum_{\forall t_j} \{W(t_j) [\hat{F}_1(t_j) - \hat{F}_2(t_j)] (t_{j+1} - t_j)\} \quad (3.34)$$

A função de peso é dada por

$$W(t_j) = \frac{(n_1 + n_1) \hat{C}_1(t_{j-1}) \hat{C}_2(t_{j-1})}{n_1 \hat{C}_1(t_{j-1}) + n_2 \hat{C}_2(t_{j-1})} \quad (3.35)$$

onde $1 - \hat{C}(t)$ é o estimador de Kaplan-Meier da distribuição de censura. Note que $C(t)$ é o estimador de Kaplan-Meier da função de sobrevivência onde os eventos são definidos como sendo observações censuradas ou riscos competitivos. Isto significa que a fórmula (3.34) muda a cada instante em que o evento de interesse ocorre (devido a alterações na FIA), mas também no tempo anterior, quando a observação censurada ou um risco competitivo ocorre (devido alterações no $C(t)$).

A variância de s é estimada como média ponderada das variâncias dos dois grupos:

$$\hat{\sigma}^2 = \frac{n_1 n_2 (\hat{\sigma}_1^2 + \hat{\sigma}_2^2)}{n_1 + n_2} \quad (3.36)$$

Capítulo 4

Modelo de regressão

Até então abordamos o problema de estimação levando em consideração apenas o tempo até a ocorrência da falha e a variável indicadora de censura. Entretanto, muitas situações na prática envolvem populações heterogêneas nas quais o interesse em estimar a influência das covariáveis (também designadas por variáveis explicativas, variáveis de confusão, fatores de risco ou variáveis independentes) sobre o tempo de sobrevivência do indivíduo é muito frequente.

Como exemplo (CARVALHO *et al.*, 2011), podemos destacar o "estudo baseado nos dados de 96 transplantes de medula óssea (TMO) para o tratamento de leucemia mieloide crônica (LMC), realizados pelo Centro de Transplantes de Medula Óssea do Instituto Nacional de Câncer (Inca), entre 1986 e 1996. A análise dos dados dessa coorte buscava identificar fatores possíveis de intervenções profiláticas e/ou terapêuticas que pudessem melhorar o prognóstico de portadores de LMC candidatos ao TMO ou mesmo contraindicar a realização do procedimento num subgrupo de maior risco, avaliando a possibilidade de condutas terapêuticas alternativas. Estudou-se o efeito de fatores prognósticos para cinco desfechos principais: ocorrência de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) aguda ou crônica, ocorrência de recaída, sobrevivência global e sobrevivência livre de doença. As principais covariáveis estudadas foram: sexo, idade, tempo do prognóstico até transplante, fase da doença ao transplante, regime de condicionamento utilizado, compatibilidade de sexo doador/receptor, tipo de profilaxia contra DECH e tempo de recuperação de plaquetas".

O uso de métodos de sobrevivência paramétricos para o ajuste do modelo de regressão ou identificação de fatores prognósticos significantes exige o conhecimento prévio da distribuição de probabilidade para o tempo de sobrevivência. Entretanto, na prática, a forma exata da distribuição de tempo de sobrevivência é geralmente desconhecida, fazendo com que o modelo de riscos paramétricos não seja uma abordagem analítica viável para descrever os dados de tempo de sobrevivência (SELVIN, 2008, LEE e WANG, 2003). Além disso, frequentemente o interesse do

estudo não é estimar os parâmetros da distribuição do tempo de sobrevivência, mas estimar o efeito das covariáveis (CARVALHO *et al.*, 2011). Foi nesta perspectiva que o COX (1972) propôs um modelo, denominado modelo semiparamétrico de riscos proporcionais. Este modelo não exige o conhecimento da distribuição do tempo de sobrevivência e não assume qualquer distribuição estatística para a função do risco básica, porém as funções de riscos de diferentes indivíduos são assumidas proporcionais e independentes do tempo. A função de verossimilhança completa é substituída por uma função de verossimilhança parcial. O facto importante é que a inferência estatística com base na função de verossimilhança parcial é semelhante à que se baseia na função de verossimilhança completa (LEE e WANG, 2003).

Neste capítulo é abordado o modelo clássico de regressão de riscos proporcionais de Cox e sua extensão para análise de riscos competitivos, dando ênfase aos modelos baseados em riscos de causa específica e de subdistribuição. Discutem-se os métodos de estimação de parâmetros e de avaliação da qualidade de ajuste para esses modelos.

4.1 Modelo de riscos proporcionais de Cox em um contexto de um único evento de interesse

Na análise de sobrevivência clássica, centrada em única causa responsável pelo evento de interesse, o efeito das covariáveis sobre a distribuição de tempo é muitas vezes avaliado utilizando modelo de riscos proporcionais de Cox, também conhecido como modelo de regressão semiparamétrico, modelo de Cox, ou regressão de Cox (PUTTER *et al.*, 2007). Segundo BUSTAMANTE-TEXEIRA *et al.* (2002), a função de riscos no modelo de Cox é considerada como variável dependente, e os riscos de morte por uma determinada causa são o produto de uma função não especificada de tempo (que é comum para todos os indivíduos) e uma função conhecida (que é a combinação linear das covariáveis x_i , sendo $i = 1, 2, \dots, p$). Na sua forma mais simples, o risco de um indivíduo com valores de covariável $\mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_p)$ é escrito como

$$\begin{aligned}\lambda(t|\mathbf{x}) &= \lambda_0(t) \exp(\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_p x_p) \\ &= \lambda_0(t) \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}),\end{aligned}\tag{4.1}$$

onde $\boldsymbol{\beta} = (\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p)$ é um vetor dos coeficientes de regressão e $\lambda_0(t)$ é uma função de risco básica arbitrária não especificada para T contínuo.

O modelo proporcional de Cox (4.1) é dito semiparamétrico, pois inclui uma parte não paramétrica, a desconhecida função básica $\lambda_0(t)$, e a outra parte paramétrica representada pelo vetor de parâmetros $\boldsymbol{\beta}$, ou seja, o modelo não assume

qualquer distribuição estatística para $\lambda_0(t)$, apenas supõe que as covariáveis agem multiplicativamente sobre o risco, sendo esta a parte paramétrica.

Assim, a razão entre o risco de ocorrência do evento para dois indivíduos k e l , com covariáveis $\mathbf{x}_k = (x_{k1}, x_{k2}, \dots, x_{kp})$ e $\mathbf{x}_l = (x_{l1}, x_{l2}, \dots, x_{lp})$, é:

$$\frac{\lambda_k(t|\mathbf{x}_k)}{\lambda_l(t|\mathbf{x}_l)} = \frac{\exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_k)}{\exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_l)}, \quad (4.2)$$

a qual é constante no tempo. Em outras palavras, indivíduos diferentes têm funções de riscos proporcionais. Isso significa, por exemplo, que o risco de desenvolvimento de câncer de pulmão para quem fuma é sempre o mesmo ao longo do tempo. Algumas pessoas vão desenvolver câncer rapidamente e outras mais tarde, mas sempre na mesma proporção, estimada pela exponencial do coeficiente ($\exp(\beta_{fumo})$) (CARVALHO *et al.*, 2011).

O modelo de Cox pode ser escrito em termos da função de sobrevivência condicional ou função de risco acumulado condicional. Através das relações descritas na seção (2.3) temos que

$$S(t|\mathbf{x}(t)) = \exp \left\{ - \int_0^t \lambda(u|\mathbf{x}(t)) du \right\}. \quad (4.3)$$

Sob o modelo de riscos proporcionais (4.1), teremos ainda

$$\begin{aligned} S(t|\mathbf{x}(t)) &= \exp \left\{ - \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}) \int_0^t \lambda_0(u) du \right\} \\ &= S_0(t)^{\exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x})} \end{aligned} \quad (4.4)$$

e

$$\Lambda(t|\mathbf{x}(t)) = \Lambda_0(t) \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}) \quad (4.5)$$

onde $\Lambda_0(\cdot)$ é função básica de risco acumulado dada por

$$\Lambda_0(t) = \int_0^t \lambda_0(u) du, \quad (4.6)$$

e $S_0(\cdot)$ é sobrevivência básica, ou seja, função de sobrevivência associada ao vetor de covariáveis $\mathbf{x} = 0$.

Para estimar-se $\Lambda_0(t)$, é preciso estimar $S_0(t)$ e para isso procede-se da seguinte maneira (GIOLO, 1994):

- determina-se o vetor $\hat{\boldsymbol{\beta}}$ pelo método de verossimilhança parcial (tratado adiante na seção 4.1.1);
- com os valores estimados de $\boldsymbol{\beta}$ estima-se $S_0(t)$ maximizando-se a verossimi-

lhança completa para $S_0(t)$, isto é, maximiza-se:

$$\begin{aligned}
L(\hat{\beta}, S_0(t)) &= \prod_{i=1}^n [f(t_i|\mathbf{x}_i)]^{\delta_i} [S(t_i|\mathbf{x}_i)]^{1-\delta_i} \\
&= \prod_{i=1}^n [\lambda(t_i|\mathbf{x}_i)S(t_i|\mathbf{x}_i)]^{\delta_i} [S(t_i|\mathbf{x}_i)]^{1-\delta_i} \\
&= \prod_{i=1}^n \left[\lambda_0(t_i) \exp(\hat{\beta}' \mathbf{x}_i) S_0(t_i)^{\exp(\hat{\beta}' \mathbf{x}_i)} \right]^{\delta_i} \left[S_0(t_i)^{\exp(\hat{\beta}' \mathbf{x}_i)} \right]^{1-\delta_i}.
\end{aligned}$$

O estimador de máxima verossimilhança para $S_0(t)$ sugerido por KALBFLEISCH e PRENTICE (1980), é dado por:

$$\hat{S}_0(t) = \prod_{i:t_i \leq t} \hat{\alpha}_i \quad (4.7)$$

onde:

$$\hat{\alpha}_i = \left(1 - \frac{\exp(\hat{\beta}' \mathbf{x}_i)}{\sum_{l \in R(t_i)} \exp(\hat{\beta}' \mathbf{x}_l)} \right)^{\exp(-\hat{\beta}' \mathbf{x}_i)} \quad (4.8)$$

quando somente uma falha ocorre em t_i , isto é, $d_i = 1$. Quando os $d_i (i = 1, 2, \dots, m)$ são maiores que 1, ou seja, caso existam empates, BRESLOW (1974) sugere:

$$\hat{\alpha}_i = \left(-\frac{d_i}{\sum_{l \in R(t_i)} \exp(\hat{\beta}' \mathbf{x}_l)} \right). \quad (4.9)$$

Assim, a estimativa de BRESLOW para o risco basal acumulado é dada por:

$$\hat{\Lambda}_0(t) = -\ln \hat{S}_0(t) = \sum_{i:t_i \leq t} \left(\frac{d_i}{\sum_{l \in R(t_i)} \exp(\hat{\beta}' \mathbf{x}_l)} \right). \quad (4.10)$$

4.1.1 Estimação dos coeficientes β

Aqui, o principal interesse é identificar fatores prognósticos importantes. Em outras palavras, desejamos identificar, a partir das p covariáveis, um subconjunto de variáveis que afetam o risco de forma mais significativa, e conseqüentemente, o tempo de sobrevivência do paciente.

Para estimar os coeficientes $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p$, COX (1972) propôs uma **função de verossimilhança parcial**, baseada em probabilidade condicional de falha. Nesta,

elimina-se a função de risco básica $\lambda_0(t)$, assumindo-se apenas que não há ocorrências de eventos em um mesmo tempo t .

Suponha que em uma amostra aleatória de tamanho n tem-se k distintos tempos de falha observados e $n - k$ tempos censurados. Vamos assumir que a censura é não informativa, isto é, dado vetor de covariáveis \mathbf{x} , os tempos de falha e de censura para o indivíduo i são independentes. Sejam $t_1 < t_2 < \dots < t_k$ os k distintos tempos de falha ordenados com os correspondentes vetores de covariáveis $\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_k$. Defina $R(t_i)$ um conjunto de indivíduos em risco (indivíduos em acompanhamento e que ainda não sofreram o evento) no tempo imediatamente anterior a t_i . A contribuição de cada indivíduo para o tempo de falha t_i , denominada verossimilhança individual \mathcal{L}_i , é definida como sendo a razão entre o risco de o indivíduo i apresentar o evento em t_i e a soma dos riscos até a ocorrência do evento em todos os indivíduos em risco (LEE e WANG, 2003). Matematicamente pode ser escrito como.

$$\mathcal{L}_i = \frac{\lambda_i(t_i)}{\sum_{j \in R(t_i)} \lambda_j(t_j)} = \frac{\exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_i)}{\sum_{j \in R(t_i)} \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_j)}. \quad (4.11)$$

Assim, a função verossimilhança parcial é expressa de seguinte forma:

$$\mathcal{L}(\boldsymbol{\beta}) = \prod_{i=1}^k \frac{\exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_i)}{\sum_{j \in R(t_i)} \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_j)}. \quad (4.12)$$

O log de verossimilhança parcial (4.12) é:

$$\ell(\boldsymbol{\beta}) = \log \mathcal{L}(\boldsymbol{\beta}) = \sum_{i=1}^k \left\{ \boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_i - \log \left[\sum_{j \in R(t_i)} \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_j) \right] \right\}, \quad (4.13)$$

o estimador de máxima verossimilhança parcial $\hat{\boldsymbol{\beta}}$ de $\boldsymbol{\beta}$ pode ser obtido através do método iterativo de Newton-Raphson, resolvendo as seguintes equações simultâneas (LEE e WANG, 2003):

$$\frac{\partial \ell(\boldsymbol{\beta})}{\partial \boldsymbol{\beta}} = 0$$

ou

$$\frac{\partial \ell(\boldsymbol{\beta})}{\partial \beta_u} = \sum_{i=1}^k [\mathbf{x}_{ui} - \mathbf{A}_{ui}(\boldsymbol{\beta})] = 0, u = 1, 2, \dots, p \quad (4.14)$$

onde

$$\mathbf{A}_{ui}(\boldsymbol{\beta}) = \frac{\sum_{j \in R(t_i)} x_{uj} \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_j)}{\sum_{j \in R(t_i)} \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_j)} \quad (4.15)$$

As derivadas segundas parciais de (4.13) com respeito à β_u e β_v , $u, v = 1, 2, \dots, p$, usando o método iterativo de Newton-Raphson são

$$I_{uv}(\boldsymbol{\beta}) = \frac{\partial^2 \ell(\boldsymbol{\beta})}{\partial \beta_u \partial \beta_v} = - \sum_{i=1}^k \mathbf{C}_{(uvi)}(\boldsymbol{\beta}), u, v = 1, 2, \dots, p \quad (4.16)$$

onde

$$\mathbf{C}_{(uvi)}(\boldsymbol{\beta}) = \frac{\sum_{j \in R(t_i)} x_{uj} x_{vj} \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_j)}{\sum_{j \in R(t_i)} \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_j)} - \mathbf{A}_{ui}(\boldsymbol{\beta}) \mathbf{A}_{vi}(\boldsymbol{\beta}) \quad (4.17)$$

A matriz de covariância do estimador de máxima verossimilhança parcial $\hat{\boldsymbol{\beta}}$ é dada por

$$\text{Cov}(\hat{\boldsymbol{\beta}}) = [I_0(\boldsymbol{\beta})]^{-1}, \quad (4.18)$$

onde

$$I_0(\boldsymbol{\beta}) = \frac{\partial^2 \ell(\hat{\boldsymbol{\beta}})}{\partial \boldsymbol{\beta} \partial \boldsymbol{\beta}'} \quad (4.19)$$

é chamada a matriz de informação observada, com elementos $-I_{uv}(\hat{\boldsymbol{\beta}})$ definidos em (4.16).

No entanto, na prática, as ocorrências simultâneas de eventos, denominadas empates, são frequentemente observadas. Assim, para lidar com empates nos tempos de sobrevivência dos indivíduos, BRESLOW (1974) propôs alguma modificação na função de verossimilhança parcial de Cox. A alternativa é usar:

$$\mathcal{L}(\boldsymbol{\beta}) = \prod_{i=1}^k \frac{\exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{S}_i)}{\left[\sum_{j \in R(t_i)} \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_j) \right]^{d_i}}. \quad (4.20)$$

onde: d_i é o número total de eventos ocorridos precisamente em t_i . \mathbf{S}_i é a soma dos vetores de covariáveis \mathbf{x} para esses d_i indivíduos, ou seja, $\mathbf{S}_i = \sum_{j \in D_i} \mathbf{x}_j$, com D_i sendo o conjunto de indivíduos que falharam precisamente em t_i .

O log de verossimilhança parcial (4.20) é

$$\ell(\boldsymbol{\beta}) = \log \mathcal{L}(\boldsymbol{\beta}) = \sum_{i=1}^k \left\{ \boldsymbol{\beta}' \mathbf{S}_i - d_i \log \left[\sum_{j \in R(t_i)} \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_j) \right] \right\}, \quad (4.21)$$

Tal como no primeiro caso, o estimador de máxima verossimilhança parcial $\hat{\boldsymbol{\beta}}$ de $\boldsymbol{\beta}$ pode ser obtido através do método iterativo de Newton-Raphson, resolvendo as

seguintes equações simultâneas:

$$\frac{\partial \ell(\boldsymbol{\beta})}{\partial \beta_u} = \sum_{i=1}^k [\mathbf{S}_{ui} - d_i \mathbf{A}_{ui}(\boldsymbol{\beta})] = 0, u = 1, 2, \dots, p \quad (4.22)$$

onde $\mathbf{A}_{ui}(\boldsymbol{\beta})$ está definida em (4.15). A matriz de informação observada é definida como em (4.19) cujos elementos são dados por:

$$-\frac{\partial^2 \ell(\boldsymbol{\beta})}{\partial \beta_u \partial \beta_v} = \sum_{i=1}^k d_i \mathbf{C}_{(uvi)}(\boldsymbol{\beta}), u, v = 1, 2, \dots, p, \quad (4.23)$$

$\mathbf{C}_{(uvi)}(\boldsymbol{\beta})$ está definido em (4.17)

4.1.2 Intervalos de confiança e testes de hipóteses para os coeficientes β

A inferência estatística baseada na função de verossimilhança parcial tem propriedades assintóticas semelhantes às que se baseiam na verossimilhança total. Portanto, tal como na abordagem paramétrica, a identificação de fatores prognósticos ou covariáveis significantes no modelo de riscos proporcionais envolve intervalos de confiança e testes de hipóteses.

As estimativas fornecidas pelo modelo de riscos proporcionais são, geralmente, acompanhadas de respectivos erros padrão (COLLETT, 1994). Este erro padrão pode ser usado para obter intervalo de confiança aproximado para o parâmetro β_j desconhecido. Em particular, o intervalo de confiança de $100(1 - \alpha)\%$ para β_j é o intervalo com limites

$$\hat{\beta}_j \pm z_{\frac{\alpha}{2}} ep(\hat{\beta}_j), \quad (4.24)$$

sendo $ep(\hat{\beta}_j)$ o erro padrão de β_j . Se o intervalo de confiança de $100(1 - \alpha)\%$ para β_j não incluir zero, esta é evidência de que o verdadeiro valor de β_j não é zero (COLLETT, 1994).

Três principais estatísticas são comumente utilizadas para testar hipóteses sobre os parâmetros de regressão $\boldsymbol{\beta}$ (KLEIN e MOESCHBERGER, 1997): estatística da **razão de verossimilhanças**, proposta por WILKS (1938), estatística de **Wald**, proposta por WALD (1943) e estatística de **Escore**, proposta por RAO (1948). Recentemente, TERRELL (2002), propôs uma nova estatística, a estatística de **Gradiente**. As suas propriedades são assintoticamente similares com as das três estatísticas supracitadas, ou seja, todas possuem a mesma distribuição assintótica, sendo esta uma χ_q^2 , em que o número de graus de liberdades, q , é igual ao número de restrições impostas sob a hipótese nula, H_0 . Apesar do comportamento assintótico similar com os das outras, a estatística de Gradiente é mais atrativa, pois em muitos

casos, utiliza uma forma mais simples e mais fácil de computá-la (TARRELL, 2002 e RAO, 2005).

Segundo LEE e WANG (2003), ao substituir a função de log-verossimilhança (total) por uma log-verossimilhança parcial, essas estatísticas podem ser utilizadas para testar a hipótese nula de que todos os coeficientes são iguais à zero, isto é, para testar

$$H_0 : \beta_1 = \beta_2 = \dots = \beta_p = 0 \text{ ou } H_0 : \boldsymbol{\beta} = 0. \quad (4.25)$$

Teste de Wald

A estatística de Wald, em particular, é convenientemente usada para testar a significância dos parâmetros individualmente (PAWINTAN, 2001), ou seja, testar a hipótese nula de que o parâmetro β_j da regressão é igual à zero contra a hipótese alternativa de que β_j é diferente de zero. O teste é baseado na normalidade assintótica da distribuição do estimador de máxima verossimilhança parcial, $\hat{\boldsymbol{\beta}} \sim N(\boldsymbol{\beta}, I_0(\hat{\boldsymbol{\beta}})^{-1})$. A estatística de teste de hipótese global $H_0 : \boldsymbol{\beta} = \boldsymbol{\beta}_0$ é definida por:

$$W = (\hat{\boldsymbol{\beta}} - \boldsymbol{\beta}_0)' I_0(\hat{\boldsymbol{\beta}}) (\hat{\boldsymbol{\beta}} - \boldsymbol{\beta}_0), \quad (4.26)$$

que, sob a hipótese nula (H_0), segue assintoticamente uma distribuição qui-quadrado (χ^2) com p graus de liberdades.

O erro padrão para $\hat{\beta}_j$ é dado por desvio padrão estimado

$$ep(\hat{\beta}_j) = \sqrt{I_0^{ii}}, \quad (4.27)$$

onde I_0^{ii} é o i -ésimo elemento da diagonal da $I_0(\hat{\boldsymbol{\beta}})^{-1}$. Um teste de hipótese de parâmetro individual $H_0 : \beta_j = \beta_{j0} = 0$ é dado pela estatística de Wald

$$z_i = \frac{\beta_j - 0}{ep(\hat{\beta}_j)} = \frac{\beta_j}{ep(\hat{\beta}_j)}, \quad (4.28)$$

que segue aproximadamente uma distribuição normal padrão.

Teste da razão de verossimilhanças

Suponhamos que dois modelos, M_1 e M_2 sejam contemplados para um conjunto particular de dados, onde M_2 é o modelo com maior número de parâmetros estimados e contem todos os parâmetros do modelo menor, M_1 . Diz-se, então, que o modelo M_1 é parametricamente aninhado dentro do M_2 (COLLETT, 1994).

O teste da razão de verossimilhanças compara modelos aninhados avaliando se a inclusão de uma ou mais covariáveis no modelo aumenta de modo significativo a verossimilhança de um modelo em relação ao modelo mais parcimonioso

(CARVALHO *et al.*, 2011). A estatística de teste segue assintoticamente uma distribuição χ^2 com o número de grau de liberdade igual à diferença no número de covariáveis dos modelos, e é definida como:

$$RV = 2 \times (\ell_{M_2} - \ell_{M_1}), \quad (4.29)$$

sendo ℓ_{M_1} igual ao logaritmo da função de verossimilhança (parcial) do modelo com menos parâmetros e ℓ_{M_2} igual ao do modelo com mais parâmetros.

Se a hipótese for formulada de tal forma que

$$H_0 : \boldsymbol{\beta} = \boldsymbol{\beta}_0,$$

a estatística da razão de verossimilhança é definida como

$$RV = 2 \times [\ell(\hat{\boldsymbol{\beta}}) - \ell(\boldsymbol{\beta})], \quad (4.30)$$

que segue uma distribuição qui-quadrado com p graus de liberdade, para um n suficientemente grande.

A razão de verossimilhanças é assintoticamente semelhante à estatística de Wald quando o número de observações é grande. Caso esse número seja pequeno, o teste da razão de verossimilhanças é mais robusto (CARVALHO *et al.*, 2011).

Teste de Escore

O teste de Escore ou teste de Rao é baseado em escores eficientes, $\mathbf{U}(\boldsymbol{\beta}) = (U_1(\boldsymbol{\beta}), U_2(\boldsymbol{\beta}), \dots, U_p(\boldsymbol{\beta}))$, onde $U_u(\boldsymbol{\beta}) = \frac{\partial \ell(\boldsymbol{\beta})}{\partial \beta_u}$, definida em (4.14). Para amostras suficientemente grande, sob a hipótese nula, a distribuição de $\mathbf{U}(\boldsymbol{\beta})$ tem normalidade assintótica, $\mathbf{U}(\boldsymbol{\beta}) \sim N(0, I_0(\hat{\boldsymbol{\beta}}))$. A estatística de teste de hipótese global $H_0 : \boldsymbol{\beta} = \boldsymbol{\beta}_0$ é definida por:

$$ER = \mathbf{U}(\boldsymbol{\beta}_0)' I_0(\hat{\boldsymbol{\beta}}_0)^{-1} \mathbf{U}(\boldsymbol{\beta}_0) \quad (4.31)$$

Teste de Gradiente

A estatística de gradiente tem uma forma muito simples e não envolve o conhecimento da matriz de informação esperada e nem observada, ao contrário das estatísticas RV, W e ER. A estatística de gradiente para testar a hipótese nula, $H_0 : \boldsymbol{\beta} = \boldsymbol{\beta}_0$ é

$$T = \mathbf{U}(\boldsymbol{\beta}_0)' (\hat{\boldsymbol{\beta}} - \boldsymbol{\beta}_0). \quad (4.32)$$

4.1.3 Avaliação de ajuste do modelo de Cox através de resíduos

A validade de inferências estatísticas que levam à identificação de risco importante ou fatores prognósticos depende muito da adequação do modelo selecionado. Existem vários métodos gráficos disponíveis para avaliar a qualidade do ajuste de um modelo, incluindo a premissa de proporcionalidade de riscos. Estes métodos gráficos baseiam-se nos resíduos e são frequentemente utilizados em estudos médicos e epidemiológicos como ferramentas de diagnóstico (LEE e WANG, 2003). Nos métodos de regressão múltipla, os resíduos são definidos como a diferença entre os valores observados e preditos (com base no modelo de regressão) da variável dependente. No entanto, nas situações em que observações censuradas estão presentes e apenas uma função de verossimilhança parcial é utilizada no modelo de riscos proporcionais, este conceito usual de resíduos não é aplicável. Nesta seção, descrevemos três tipos diferentes de resíduos: **Schoenfeld**, **Cox-Snell** e **deviance**. A seleção dos métodos aqui apresentados é motivada pela ampla disponibilidade de softwares que podem facilmente realizar os cálculos. Os resíduos podem ser plotados contra o tempo de sobrevivência ou uma covariável. O padrão do gráfico fornece algumas informações sobre a adequação do modelo de riscos proporcionais. Ele também fornece informações sobre *outliers* e outros padrões. Semelhante a outros métodos gráficos, a interpretação das parcelas residuais pode ser subjetiva.

O resíduo de **Cox-Snell**, R_{Ci} , para o indivíduo i com tempo de sobrevivência t observado e com valor de covariáveis $\mathbf{x}_i(t)$ é definido como

$$R_{Ci} = -\log \hat{S}(t_i, \mathbf{x}_i(t)), \quad (4.33)$$

que corresponde ao risco acumulado estimado com base no modelo de riscos proporcionais. Se t_i é censurado, o R_{Ci} correspondente é também censurado. Se o modelo de riscos proporcionais é apropriado, o gráfico de R_{Ci} e sua estimativa de Kaplan-Meier da função de sobrevivência $\hat{S}(R)$ aparecerão como uma linha reta de 45° . Segundo LEE e WANG (2003), o resíduo de Cox-Snell é útil na avaliação da qualidade do ajuste de um modelo paramétrico. No entanto, não é tão desejável para um modelo de riscos proporcionais onde a função de verossimilhança parcial é utilizada e a função de sobrevivência é estimada por métodos não paramétricos.

Os resíduos **deviance** são definidos como

$$R_{Di} = \text{sinal}(R_{Mi}) \sqrt{2[-R_{Mi} - \delta_i \log(\delta_i - R_{Mi})]}, i = 1, 2, \dots, n \quad (4.34)$$

onde $\text{sinal}(\cdot)$ é o sinal da função, que toma valor 1 se o seu argumento é positivo, 0 se for zero e -1 se for negativo, R_{Mi} é denominado **resíduo martingale** (FLEMING

e HARRINGTON, 1991) para o indivíduo i ,

$$R_{Mi} = \delta_i - R_{Ci}, i = 1, 2, \dots, n \quad (4.35)$$

$\delta_i = 1$ se o tempo de sobrevivência t_i foi observado e 0 caso contrário.

Os resíduos martingale têm uma distribuição assimétrica com média zero. Os resíduos *deviance* também têm uma média zero, mas são simetricamente distribuídos em torno de zero quando o modelo ajustado é adequado. Os resíduos *deviance* são positivos para indivíduos que sobrevivem por um tempo mais curto do que o esperado, e negativos para aqueles que sobrevivem por mais tempo. Os resíduos *deviance* são muitas vezes utilizados para avaliar a qualidade do ajuste de um modelo de riscos proporcionais.

Para investigar a proporcionalidade de cada covariável k utiliza-se os **resíduos de Schoenfeld**, baseados na primeira derivada da função log-verossimilhança parcial (4.14) e definidos para cada indivíduo i com tempo de sobrevivência observado t_i :

$$R_{ki} = \delta_i \left(x_{ki} - \mathbf{A}_{ki}(\hat{\boldsymbol{\beta}}) \right), k = 1, 2, \dots, p, i = 1, 2, \dots, n \quad (4.36)$$

onde $\mathbf{A}_{ki}(\hat{\boldsymbol{\beta}})$ é média ponderada dos valores das covariáveis dos indivíduos e risco no tempo t_i , definida em (4.15).

Os resíduos de Schoenfeld são definidos apenas em tempos de sobrevivência não censurados; para observações censuradas eles são assumidos como *missing*. Uma vez que $\hat{\boldsymbol{\beta}}$ é a solução de (4.14), a soma dos resíduos de Schoenfeld para uma covariável é zero. Assim, assintoticamente, os resíduos de Schoenfeld têm uma média de zero. Também demonstra-se que estes resíduos não estão correlacionados um com outro (LEE e WANG, 2003).

GRAMBSCH e THERNEAU (1994) sugeriram que os resíduos de Schoenfeld deveriam ser ponderados pelo inverso da matriz de covariância estimada de $R_i = (R_{1i}, \dots, R_{pi})'$ denotada por $\hat{V}(R_i)$, isto é,

$$R_i^* = [\hat{V}(R_i)]^{-1} R_i \quad (4.37)$$

Os resíduos ponderados de Schoenfeld têm melhor poder de diagnóstico e são usados com maior frequência na avaliação da suposição de riscos proporcionais do que os resíduos não ponderados. Para simplificar os cálculos, GRAMBSCH e THERNEAU (1994) sugeriram uma aproximação de $[\hat{V}(R_i)]^{-1}$ em (4.37):

$$[\hat{V}(R_i)]^{-1} \cong rCov(\hat{\boldsymbol{\beta}})$$

onde r é o número de eventos observados e $Cov(\hat{\beta})$ é a matriz de covariância estimada de $\hat{\beta}$ definida em (4.18). Com essa aproximação, os resíduos ponderados de Schoenfeld (4.37) podem ser aproximados por

$$R_i^* = rCov(\hat{\beta}) R_i \quad (4.38)$$

Os gráficos dos resíduos ponderados de Schoenfeld e *deviance* contra os tempos de sobrevivência permite verificar se estão distribuídos igualmente ao longo do tempo ou se aparece uma forma de não proporcionalidade. Em outras palavras, se a suposição de riscos proporcionais for satisfeita não há tendência sistemática no gráfico R_{ki}^* contra tempo de sobrevivência (LEE e WANG, 2003, CARVALHO *et al.*, 2011).

4.1.4 Avaliação de ajuste do modelo de Cox através da correlação linear com o tempo

Além dos métodos gráficos, a avaliação da qualidade de ajuste do modelo pode ser feita testando-se a presença de correlação linear entre o tempo de sobrevivência e o resíduo (CARVALHO *et al.*, 2011). Sob a hipótese nula, de correlação igual a zero, a estatística do teste segue, aproximadamente, uma distribuição χ^2 com um grau de liberdade. Logo, se a hipótese nula não é rejeitada, a premissa de proporcionalidade dos riscos não é rejeitada. O teste para cada covariável é baseado em uma regressão, da seguinte forma:

$$\beta_k(t) = \beta_k + \theta_k U_k(t), \quad (4.39)$$

onde θ_k é o parâmetro de variação no tempo. A hipótese nula é que $\theta_k = 0$.

4.2 Modelo de riscos proporcionais de Cox em um contexto de riscos competitivos

Na seção anterior vimos que, na análise de sobrevivência padrão, o problema de identificação de fatores prognósticos importantes ou estudo do efeito de covariáveis sobre o tempo de sobrevivência é abordado através de ajuste do modelo de riscos proporcionais de Cox para um evento interesse assumindo o mecanismo de censura não informativa. Nesta seção vamos apresentar duas diferentes abordagens de modelos para eventos competitivos: regressão sobre o risco da causa-específica e regressão sobre o risco da subdistribuição.

4.2.1 Regressão sobre função de risco da causa específica

A extensão do modelo de riscos proporcionais de Cox para problema de riscos competitivos foi apresentada por PRETINCE *et al.* (1978), KALBFLEISCH e PRENTICE (1980), entre outros. Nessa abordagem, a regressão é efetuada através da construção do modelo proporcional de Cox sobre a função de risco da causa-específica para cada uma das causas de falha. A função de risco da causa-específica (3.1) para j –ésima causa de um indivíduo com o vetor de covariáveis \mathbf{x} é definida como

$$\lambda_j(t|\mathbf{x}) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{Pr(t < T \leq t + \Delta t, C = j | T > t, \mathbf{x})}{\Delta t}, j = 1, \dots, k \quad (4.40)$$

que representa a taxa instantânea de ocorrência do evento (falha) por causa j no tempo $T = t$ para um indivíduo com valor do vetor de covariáveis \mathbf{x} que tenha sobrevivido até o tempo t , na presença de outras possíveis causas de falha. Sob o modelo de risco proporcional de Cox, a função de risco da causa-específica para j –ésima causa de falha no tempo $T = t$ associada ao vetor de covariáveis \mathbf{x} é definida como:

$$\begin{aligned} \lambda_j(t|\mathbf{x}) &= \lambda_{j0}(t) \exp(\beta_{j1}x_1 + \beta_{j2}x_2 + \dots + \beta_{jp}x_p) \\ &= \lambda_{j0}(t) \exp(\boldsymbol{\beta}'_j \mathbf{x}), j = 1, 2, \dots, k \end{aligned} \quad (4.41)$$

onde $\lambda_{j0}(t)$ é o risco básico de causa-específica para a causa j e $\boldsymbol{\beta}_j$ é o vetor de parâmetros de regressão associados a causa j . Este modelo conduz a uma função de verossimilhança parcial para $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_k$ que pode ser escrita como

$$\mathcal{L}(\boldsymbol{\beta}_j) = \prod_{j=1}^k \prod_{i=1}^{d_j} \frac{\exp(\boldsymbol{\beta}'_j \mathbf{x}_{(j)i})}{\sum_{l \in R(t_{j(i)})} \exp(\boldsymbol{\beta}'_j \mathbf{x}_l)}, \quad (4.42)$$

onde $t_{j(1)} < t_{j(2)} < \dots < t_{j(d_j)}$ são os d_j tempos de falhas distintos pela causa j , $j = 1, 2, \dots, k$, $\mathbf{x}_{(j)i}$ são as correspondente covariáveis, $R(t_{j(i)})$ é o conjunto de indivíduos em risco no tempo imediatamente anterior a $t_{j(i)}$, ou seja, o conjunto de indivíduos ainda em acompanhamento e não censurados antes do $t_{j(i)}$. Os procedimentos padrão de verossimilhança assintótica apresentados na seção anterior podem ser aplicados para (4.42) para estimação dos coeficientes $\boldsymbol{\beta}_j$ (PRETINCE *et al.*, 1978).

Se existirem ocorrências simultâneas (tempos empatados) de entre os d_j indivíduos que falharam por causa j , a função de verossimilhança parcial a ser

usada é dada por:

$$\mathcal{L}(\beta) = \prod_{j=1}^k \prod_{i=1}^{d_j} \frac{\exp(\beta'_j \mathbf{S}_{(j)i})}{\left[\sum_{l \in R(t_{j(i)})} \exp(\beta'_j \mathbf{x}_l) \right]^{d_{ji}}}, \quad (4.43)$$

onde: d_{ji} é o número total de eventos ocorridos precisamente em $t_{j(i)}$. $\mathbf{S}_{(j)i}$ é a soma dos vetores de covariáveis \mathbf{x}_p para esses d_{ji} indivíduos, ou seja, $\mathbf{S}_{(j)i} = \sum_{p \in D_{(j)i}} \mathbf{x}_p$, com $D_{(j)i}$ sendo o conjunto de indivíduos que falharam precisamente em $t_{j(i)}$.

É importante destacar que nessa abordagem, a análise é completamente clássica e não permite a avaliação direta do efeito das covariáveis sobre a função de probabilidade marginal de falha (PUTTER *et al.*, 2007, LIM, *et al.*, 2010). É estimado o efeito de covariáveis sobre um desfecho específico, tratando os demais desfechos (eventos competitivos) simplesmente como censura não informativa. Ou seja, para que as estimativas do modelo sejam válidas, os tempos entre o evento de interesse e os competitivos devem ser independentes, o que frequentemente não é verdade (CARVALHO *et al.*, 2011).

4.2.2 Regressão sobre função de incidência acumulada

Suponhamos que T_i e C_i são variáveis aleatórias que denotam o tempo até a falha e tempo até censura do indivíduo i , respectivamente, em uma amostra de tamanho n . Seja $\varepsilon \in (1, \dots, j)$ a causa da falha (assumindo que as k causas sejam observáveis) e \mathbf{x} o vetor de covariáveis. Para dados usuais sujeitos à censura à direita, observamos para cada indivíduo $(Z_i, \delta_i, \delta_i \varepsilon_i, \mathbf{x}_i)$, onde $Z_i = \min(T_i, C_i)$, $\delta_i = I(T_i \leq C_i)$ e $I(\cdot)$ é função indicadora. Aqui o interesse é modelar a função de incidência acumulada para falha devido a causa $\varepsilon = j$ condicionada ao vetor de covariáveis \mathbf{x} , $F_j(t|\mathbf{x}) = Pr(T \leq t, \varepsilon = j|\mathbf{x})$.

Para estimar o efeito das covariáveis sobre a função de incidência acumulada de um risco competitivo, FINE e GRAY (1999) desenvolveram um método de regressão da função de risco da subdistribuição através do modelo de Cox, como alternativa para o modelo sobre a função de risco da causa-específica (que é uma abordagem completamente clássica). A grande vantagem dessa abordagem é que podemos estimar diretamente F_j sem estimar simultaneamente as subdistribuições correspondentes às outras causas de falha. A função de risco da subdistribuição (*subdistribution hazard*) para causa j condicionada ao vetor de covariáveis \mathbf{x} é

definida como:

$$\begin{aligned}\bar{\lambda}_j(t|\mathbf{x}) &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta t} Pr \{t \leq T < t + \Delta t, \varepsilon = j | T \geq t \cup (T \leq t \cap \varepsilon \neq j), \mathbf{x}\} \\ &= -\frac{d}{dt} \log \{1 - F_j(t|\mathbf{x})\}.\end{aligned}\quad (4.44)$$

Pode se considerar $\bar{\lambda}_j(t|\mathbf{x})$ uma função de risco para uma variável aleatória imprópria $T^* = I(\varepsilon = j) \times T + I(\varepsilon \neq j) \times \infty$.

Note que existe uma relação direta entre a função de incidência acumulada e a função de risco da subdistribuição:

$$F_j(t|\mathbf{x}) = 1 - \exp \left\{ - \int_0^t \bar{\lambda}_j(u|\mathbf{x}) du \right\}.\quad (4.45)$$

A função de incidência acumulada ($F_j(t|\mathbf{x})$) para causa j não depende apenas do risco da causa j , mas também dos riscos para todos os eventos competitivos.

Assim, pode-se avaliar o efeito das covariáveis diretamente sobre a *FIA* de um evento. FINE e GRAY (1999) impuseram a suposição de riscos proporcionais sobre riscos de subdistribuição:

$$\bar{\lambda}_j(t|\mathbf{x}) = \bar{\lambda}_{j0}(t) \exp(\boldsymbol{\beta}'_j \mathbf{x}), j = 1, 2, \dots, k\quad (4.46)$$

onde, $\bar{\lambda}_j$ é a função de risco da subdistribuição para causa j e $\bar{\lambda}_{j0}$ é uma função de risco básica da subdistribuição. Este método toma em consideração os eventos competitivos e não assume qualquer suposição sobre a independência entre a distribuição do tempo até o evento e a distribuição da censura.

Os métodos de estimação dos coeficientes das covariáveis para os modelos de regressão sobre os riscos da causa específica e da subdistribuição utilizam a abordagem da função da verossimilhança parcial, proposta pelo Cox (1972), cujas inferências estatísticas são assintoticamente parecidas com as obtidas pela função da verossimilhança completa (LEE e WANG, 2003). A principal diferença entre os dois tipos de modelos está no conceito do conjunto de risco. Para o risco da causa específica, $\lambda_j(t|\mathbf{x})$, o conjunto de risco diminui a cada instante em que ocorre falha por qualquer causa. Enquanto que, para o risco da subdistribuição, $\bar{\lambda}_j(t|\mathbf{x})$, a falha por outra causa não é observável, ou seja, indivíduos que sofrem um evento por outras causas (diferente da causa j) no tempo t permanecem no conjunto de risco. Se não houver censura, eles permanecerão em risco para sempre e uma vez que esses indivíduos são atribuídos os tempos da censura maiores que todos os tempos de falha, a análise torna-se completamente clássica. No caso de censura, eles permanecerão em risco até os respectivos tempos em que serão censurados, os quais não serão observados se eles sofrerem outro evento antes.

Nessa perspectiva, Fine e Gray (1999) sugeriram a técnica de ponderação (*inverse probability of censoring weighting technique, IPCW*) para o ajuste de modelo de risco da subdistribuição. A partir da verossimilhança parcial de $\lambda_j(t|\mathbf{x})$, (4.42), adicionaram um peso w_{il} , de tal forma que (PINTILIE, 2006):

$$\mathcal{L}(\boldsymbol{\beta}_j) = \prod_{j=1}^k \prod_{i=1}^{d_j} \frac{\exp(\boldsymbol{\beta}'_j \mathbf{x}_{(j)i})}{\sum_{l \in R(t_{j(i)})} w_{il} \exp(\boldsymbol{\beta}'_j \mathbf{x}_l)}, \quad (4.47)$$

Observe que além da ponderação (w_{il}) efetuada no denominador da função (4.47), o conjunto de risco $R(t_{j(i)})$ é formado por indivíduos que ainda não experimentaram o evento j no tempo t e aqueles que observaram um evento competitivo, e que até a censura administrativa não saem do conjunto de risco, ou seja,

$$R(t_{j(i)}) = \left\{ l \text{ se } T_{j(i)} \geq t \cup (T_{j(i)} \leq t \cap \varepsilon \neq j) \right\}. \quad (4.48)$$

Entretanto, como não faz sentido que esses indivíduos contribuam para o conjunto de risco $R(t_{j(i)})$ da mesma forma que os demais, atribui-se aos que sofreram um evento competitivo um peso que muda a cada $t_{j(i)}$. Assim, indivíduos que sofreram o evento competitivo antes da ocorrência de qualquer evento de interesse permanecem no grupo de risco, mas não contribuem integralmente na função de verossimilhança parcial (PINTILIE, 2006, CARVALHO *et al.*, 2011). O peso de cada indivíduo l a cada momento $t_{j(i)}$ é definido como:

$$w_{il} = \begin{cases} 1, & \text{se } l \text{ não sofreu evento ou censura;} \\ \frac{\hat{G}(t_{j(i)})}{\hat{G}(\min(t_{j(i)}, t_l))}, & \text{se } l \text{ sofreu evento competitivo;} \\ 0, & \text{quando o indivíduo é retirado do estudo.} \end{cases} \quad (4.49)$$

\hat{G} é a estimativa de Kaplan-Meier da função de sobrevivência da distribuição de censura, o que significa que, no cálculo de $G(\cdot)$, censura vira evento e o evento (qualquer que seja) vira censura.

Quando o tempo de interesse for menor do que o tempo final do indivíduo l , isto é, quando o indivíduo não sofre qualquer evento ou não é censurado, o peso será 1. Se um evento competitivo ocorre primeiro que evento de interesse ($t_l < t_j$), o ponderador w_{il} recebe no denominador o valor da função de sobrevivência das censuras estimadas no ponto t_l . No numerador considera-se a função de sobrevivência das censuras a partir do ponto t_l , onde o indivíduo l sofreu seu evento competitivo. Em síntese, a permanência dos indivíduos que sofreram o evento competitivo no grupo de risco é tanto menor quanto mais distante do evento de interesse, isto é, se o indivíduo l sofre o evento competitivo no tempo t_l , o peso

será tão menor quanto maior for o número de censuras entre o tempo de evento competitivo e o do evento de interesse. Lembrando que indivíduo l é retirado do estudo (banco de dados) a partir do momento em que ele sofre o evento de interesse ou é censurado por qualquer motivo que não seja algum evento competitivo.

Os pressupostos para os modelos de eventos competitivos são os mesmos discutidos para os modelos clássicos, e tanto a proporcionalidade dos riscos quanto a linearidade em variáveis devem ser feitas da mesma forma já abordada (CARVALHO *et al.*, 2011).

Capítulo 5

Aplicação

Neste capítulo é apresentada aplicação numérica com a finalidade de ilustrar a teoria exposta nos capítulos anteriores, sobre os métodos de análise de sobrevivência com riscos competitivos.

Inicialmente é feita a descrição do conjunto de dados referente aos pacientes com hipertensão arterial. A análise descritiva dos dados é efetuada através da representação gráfica das curvas de incidência acumulada obtidas pelo método clássico de Kaplan-Meier (1-KM) e pela função da incidência acumulada (FIA). Finalmente, são apresentadas as estimativas dos modelos de regressão de Cox sobre as funções de riscos da causa-específica e da subdistribuição utilizados para o estudo dos efeitos das covariáveis sobre a incidência acumulada de risco competitivo.

Para a obtenção dos gráficos das curvas de incidência acumulada, bem como das estimativas dos coeficientes de regressão para os dois tipos de modelos de riscos competitivos e de todos os demais cálculos, utilizou-se o *software* estatístico R—versão 2.14.0, disponível grátis na página da internet. Os códigos fontes para obtenção dos resultados apresentados ao longo desse capítulo estão disponíveis no Apêndice A desta dissertação com as respectivas informações necessárias aos interessados em reproduzir a aplicação aqui realizada.

5.1 Descrição dos dados

O banco de dados utilizado para aplicação de modelos de riscos para eventos competitivos contém variáveis referentes a uma coorte de 572 pacientes com hipertensão arterial, acompanhados pelo Programa de Hipertensão Arterial do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da UFRJ, no período entre Janeiro de 1999 e Dezembro de 2007. O período de observação para cada paciente foi o número de meses a partir da data do primeiro exame clínico até a data da última visita clínica ou data do primeiro evento. O acompanhamento dessa coorte possibilitou o estudo de fatores prognósticos para ocorrência de três eventos (desfechos) distintos

para os quais pacientes estão em risco: evento cardiovascular não fatal, óbito por outra causa e óbito cardiovascular. As variáveis incluídas no banco estão listadas a seguir.

1. PRONT – Prontuário do paciente.
2. TEMPO – tempo (em meses) desde a data do primeiro exame até a ocorrência de um dos possíveis eventos ou censura.
3. MOTIVO – causa da falha ou evento competitivo ocorrido: evento cardiovascular não fatal, óbito por outra causa e óbito cardiovascular.
4. STATUS – variável indicadora do evento: 0 = censura, 1 = evento cardiovascular não fatal, 2 = óbito por outra causa, 3 = óbito cardiovascular.
5. IDADE – idade (em anos) do paciente ao iniciar o acompanhamento.
6. SEXO – sexo do paciente: 1 = masculino, 2 = feminino.
7. DIABETES – diagnóstico da diabete: 0 = sem diabete, 1 = com diabete.
8. DISLIP – diagnóstico da dislipidemia: 0 = sem dislipidemia, 2 = com dislipidemia.
9. DCVPRE – doença cardiovascular prévia: 0 = sem DCVPRE, 1 = com DCVPRE.
10. CREATS – creatinina sérica.
11. HARV3 – controle da pressão arterial: 0 = controlada, 1 = não controlada.
12. PAS24H – pressão arterial sistólica de 24 horas.
13. PAD24H – pressão arterial diastólica de 24 horas.

5.2 Análise descritiva

Começamos por analisar a curva da função de incidência acumulada de cada evento, sem levar em conta nenhuma covariável. A Figura 5.1 sugere que o risco de o paciente vir a sofrer, primeiro, um evento cardiovascular não fatal é maior do que o de vir a óbito, seja por causa cardiovascular ou não.

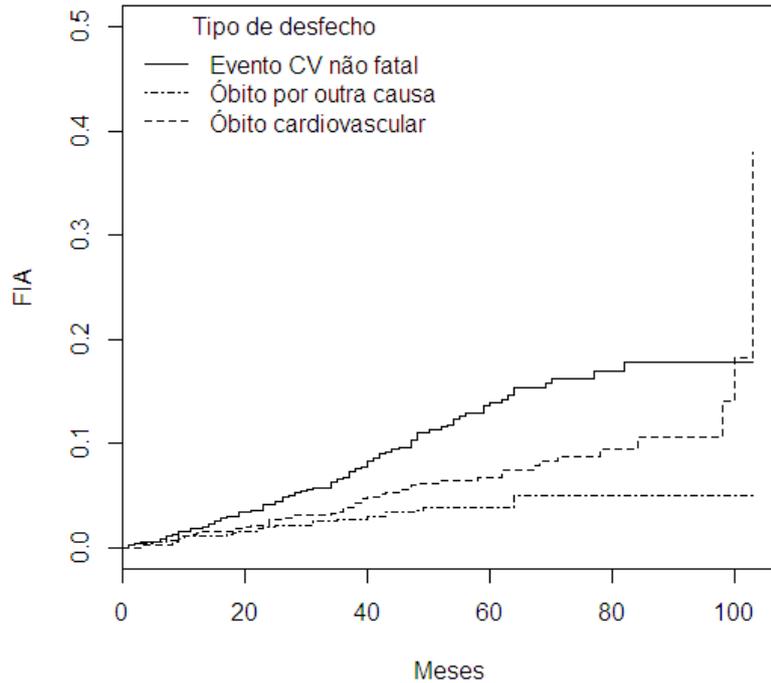


Figura 5.1: Função de incidência acumulada para os três desfechos estudados

A seguir vamos apresentar as curvas de incidência acumulada de cada evento de interesse, obtidas pelos métodos de estimação não paramétrica de abordagens de Kaplan-Meier e da função de incidência acumulada. Conforme exposto no capítulo 3, a estimação pelo método de Kaplan-Meier considera apenas um evento de interesse e trata todos os eventos competitivos como censura não informativa. Por outro lado, a estimativa da função de incidência acumulada de um evento de interesse é obtida tomando-se em conta a presença dos eventos competitivos.

Lembre-se que o estimador de Kaplan-Meier fornece estimativa não paramétrica de probabilidade de sobrevivência por um evento de interesse. A incidência acumulada é então calculada como complementar dessa probabilidade de sobrevivência.

Na Figura 5.2 podemos observar que as curvas obtidas pelo método tradicional de Kaplan-Meier superestimam a probabilidade de incidência do evento de interesse, quando comparadas com as da função de incidência acumulada. Observe também que a magnitude do viés aumenta à medida que o tempo de acompanhamento dos pacientes aumenta, ou seja, quando a ocorrência de eventos competitivos é maior.

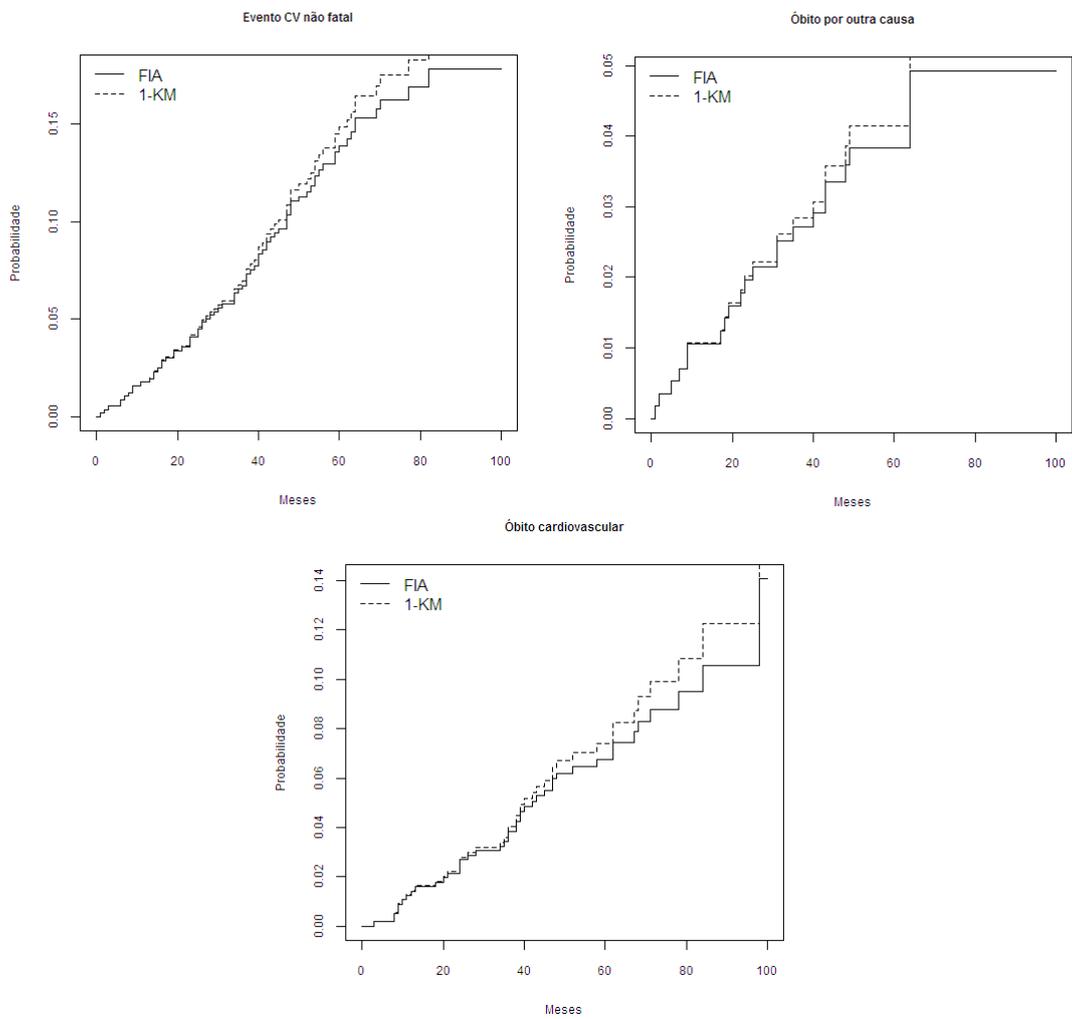


Figura 5.2: Estimação da incidência acumulada dos eventos baseada no complementar do estimador de Kaplan-Meier (1-KM) e na função de incidência acumulada (FIA)

Através da representação gráfica também é possível especular a diferença na associação entre covariáveis categóricas e as várias curvas da função de incidência acumuladas. Assim, para análise gráfica, foram utilizadas as variáveis DIABETES e SEXO para avaliar os seus efeitos sobre os três desfechos. A significância estatística das diferenças entre os grupos para cada um dos desfechos foi avaliada através do teste Log-rank pela abordagem de riscos competitivos (teste de Gray).

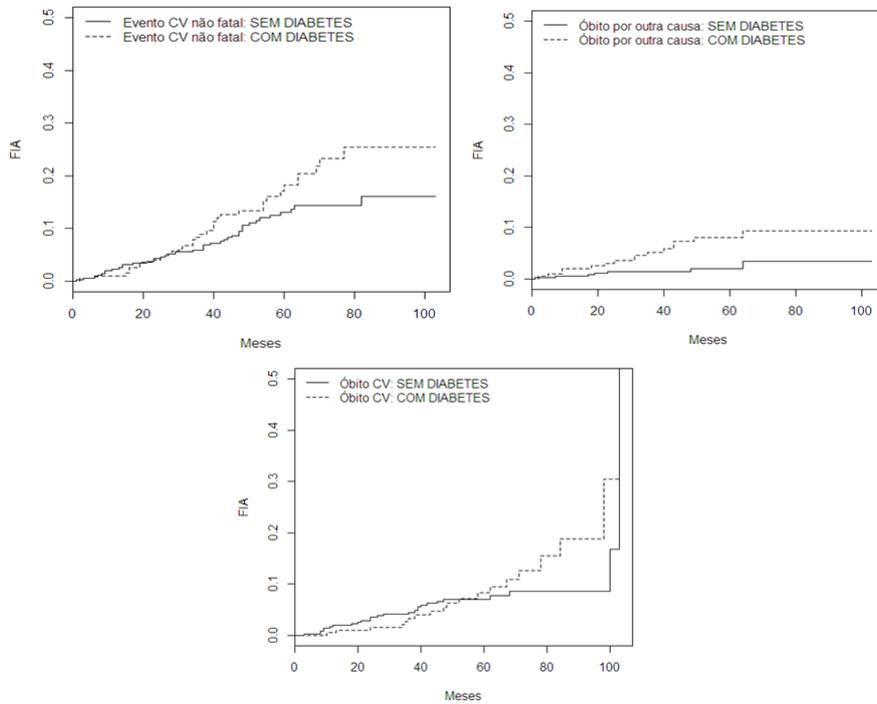


Figura 5.3: Função de incidência acumulada para os desfechos segundo DIABETES

Tabela 5.1: Teste de Gray para curvas de incidência acumulada segundo DIABETES

Desfecho	Estatística	pvalor	gl
Evento CV não fatal	2.6341869	0.104585589	1
Óbito por outra causa	8.2873964	0.003992119	1
Óbito cardiovascular	0.2326976	0.629530768	1

Tabela 5.2: Teste de Gray para curvas de incidência acumulada segundo SEXO

Desfecho	Estatística	pvalor	gl
Evento CV não fatal	0.0001229869	0.99115168	1
Óbito por outra causa	1.3854926289	0.23916776	1
Óbito cardiovascular	4.1081003569	0.04267827	1

Na Figura 5.3, o indício da diferença entre ter ou não diabetes é notório apenas para o desfecho óbito por outra causa, cujas respectivas curvas estão mais afastadas uma da outra. Essa diferença é confirmada através do teste da Tabela 5.1, com valor estatisticamente significativo. Significa que o diabetes tem um efeito significativo sobre o risco de morrer por causas não cardiovasculares.

Por outro lado, a variável SEXO tem um efeito significativo apenas sobre óbito cardiovascular, conforme mostra a Figura 5.4 e o teste de Gray apresentado na Tabela 5.2.

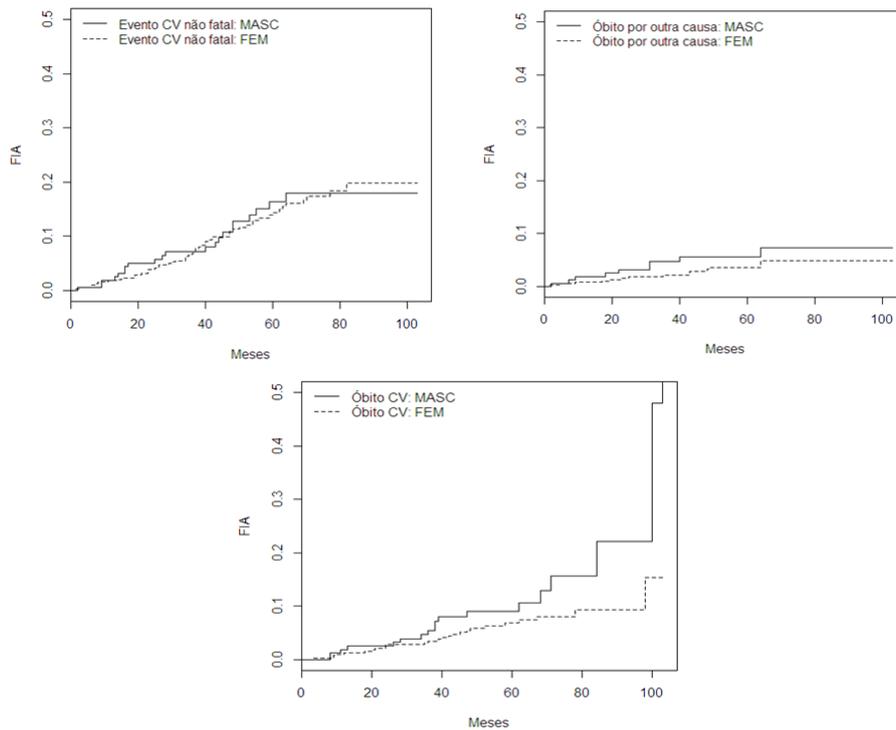


Figura 5.4: Função de incidência acumulada para os desfechos segundo SEXO

5.3 Sobrevivência livre de eventos

Iniciamos a modelagem de eventos competitivos utilizando a abordagem por sobrevivência livre de qualquer evento, ou seja, quando consideramos o tempo até a falha, independentemente de qual dos eventos competitivos ocorre. As estimativas do modelo para qualquer que seja o primeiro evento a ocorrer entre os três desfechos de interesse – evento cardiovascular não fatal, óbito por outra causa e óbito cardiovascular – são apresentadas na tabela abaixo.

A coluna **coef** apresenta os valores dos coeficientes de β estimados pela verossimilhança parcial. Valores positivos indicam covariáveis que contribuem para o aumento do risco de ocorrência do evento de interesse e valores negativos indicam

covariáveis que contribuem para a redução do risco. A coluna **exp(coef)** indica o erro padrão para essas estimativas. O valor de **z** representa a estatística do teste do Wald para hipótese do parâmetro referente a covariável ser igual a zero, isto é, $H_0 : \beta_j = 0$. Já o **p** é o p-valor associado a tal teste, assumindo que a estatística de Wald segue uma distribuição normal padrão.

Tabela 5.3: Modelos de sobrevivência livre de eventos

covariável	coef	exp(coef)	se(coef)	z	p
SEXO2	-0.1723	0.842	0.1948	-0.885	0.3764
IDADE	0.0174	1.017	0.0098	1.787	0.0739
DIABETES1	0.4652	1.592	0.1767	2.633	0.0085
DISLIP1	0.3308	1.392	0.2890	1.145	0.2524
DCVPRE1	0.1556	1.168	0.1762	0.883	0.3772
CREATS	0.0062	1.006	0.0014	4.453	0.0000
HARV31	0.2767	1.319	0.2822	0.981	0.3268
PAS24H	0.0116	1.012	0.0072	1.611	0.1072
PAD24H	-0.0002	1.000	0.0118	-0.014	0.9889

A interpretação dos parâmetros da Tabela 5.3 é a mesma do modelo de Cox clássico. Para cada ano de vida a mais, o risco de o paciente vir a sofrer qualquer um dos três eventos aumenta em 1.7%. A cada aumento unitário de Creatinina sérica, o risco de vir a sofrer um dos eventos aumenta em 0.6%. A doença de diabetes se mostrou um fator de risco significativo (estatística do teste de Wald, $z = 2.633$). Nesse contexto, a medida de risco relativo constitui uma estimativa média para qualquer um dos três desfechos. O modelo ajustado sugere que um paciente hipertenso que sofre diabetes tem um risco 1.592 vezes (ou 59.2%) maior de vir a óbito ou de sofrer um evento cardiovascular não fatal do que um paciente hipertenso sem o diagnóstico de diabetes.

Essa abordagem, na prática, não resolve a questão sobre de que forma essas covariáveis podem estar associadas com cada um dos desfechos. Nesse caso, devemos resolver o problema de outra forma, analisando o efeito das covariáveis para cada um dos desfechos separadamente.

5.4 Regressão sobre o risco da causa específica

No modelo de risco da causa específica, a ideia é estimar o efeito das covariáveis sobre um desfecho específico, onde os demais desfechos são simplesmente tratados como censura não informativa, mesmo que, na prática, essa premissa não constitua a verdade. As tabelas abaixo apresentam os resultados de três modelos ajustados separadamente, um para cada desfecho.

As estimativas dos modelos ajustados sobre o risco da causa específica mostram um panorama diferente da abordagem por sobrevivência livre de eventos, no que respeita ao tamanho dos efeitos das covariáveis, inclusive quanto à direção, dependendo do desfecho. Por exemplo, na Tabela 5.4, a idade do paciente não revela efeito significativo na ocorrência do evento cardiovascular não fatal. Um paciente com diagnóstico de diabetes tem risco 1.56 vezes maior de vir a sofrer um evento cardiovascular não fatal do que o paciente sem a doença. A creatinina sérica também mostra efeito significativo, sendo que, o aumento unitário dessa variável poderá causar um aumento em 0.7% no risco de o paciente vir a sofrer um evento cardiovascular não fatal.

Tabela 5.4: Modelos de regressão sobre a função de risco da causa-específica para evento cardiovascular não fatal

covariável	coef	exp(coef)	se(coef)	z	p
SEXO2	0.1676	1.182	0.2817	0.595	0.5518
IDADE	0.0033	1.003	0.0135	0.243	0.8081
DIABETES1	0.4373	1.549	0.2458	1.779	0.0752
DISLIP1	0.4688	1.598	0.4328	1.083	0.2787
DCVPRE1	0.2057	1.228	0.2440	0.843	0.3993
CREATS	0.0072	1.007	0.0017	4.139	0.0000
HARV31	0.1879	1.207	0.3902	0.482	0.6301
PAS24H	0.0105	1.010	0.0101	1.037	0.2999
PAD24H	0.0081	1.008	0.0167	0.483	0.6293

Tabela 5.5: Modelos de regressão sobre as funções de riscos da causa-específica para óbito por outra causa

covariável	coef	exp(coef)	se(coef)	z	p
SEXO2	-0.4552	0.634	0.4804	-0.948	0.3433
IDADE	0.0369	1.037	0.0243	1.502	0.1330
DIABETES1	1.2012	3.324	0.4644	2.586	0.0097
DISLIP1	1.3752	3.956	1.0360	1.327	0.1844
DCVPRE1	-0.0455	0.956	0.4449	-0.102	0.9186
CREATS	0.0043	1.004	0.0035	1.254	0.2098
HARV31	1.2029	3.330	0.7592	1.584	0.1131
PAS24H	-0.0101	0.990	0.0186	-0.542	0.5880
SPAD24H	0.0041	1.004	0.0301	0.137	0.8912

Tabela 5.6: Modelos de regressão sobre as funções de riscos da causa-específica para óbito cardiovascular

covariável	coef	exp(coef)	se(coef)	z	p
SEXO2	-0.5543	0.574	0.3367	-1.646	0.0997
IDADE	0.0338	1.034	0.0177	1.905	0.0567
DIABETES1	0.2104	1.234	0.3187	0.660	0.5091
DISLIP1	-0.0816	0.922	0.4404	-0.185	0.8531
DCVPRE1	0.2166	1.242	0.3119	0.695	0.4873
CREATS	0.0047	1.005	0.0030	1.551	0.1208
HARV31	0.0064	1.006	0.4959	0.013	0.9897
PAS24H	0.0220	1.022	0.0124	1.778	0.0754
SPAD24H	-0.0141	0.986	0.0199	-0.709	0.4785

Na tabela 5.5, o efeito do diabetes indica um risco 3.324 vezes maior de o paciente vir a óbito por causa não cardiovascular. Por outro lado, além da idade, a PAS24H mostra efeito significativo, ao nível de 10%, no risco de óbito cardiovascular (Tabela 5.6).

5.5 Regressão sobre o risco da subdistribuição

As duas abordagens apresentadas anteriormente são mais tradicionais para modelagem de eventos competitivos (CARVALHO *et al.*, 2011). Agora vamos estudar a modelagem da função de risco da subdistribuição utilizando o modelo de Cox. Lembrando que, ao contrário da abordagem baseada em modelos de risco da causa específica, em que é suposto o mecanismo da censura não informativa, este método torna-se vantajoso na medida em que não supõe a independência entre os eventos competitivos – o que é mais provável no caso dos dados que estão sendo analisados nesse trabalho.

Com a modelagem baseada na função de risco da subdistribuição pode se estimar o efeito de covariáveis para cada um dos desfechos estudados, levando em consideração os riscos competitivos, conforme descrito na seção 4.2. Para isso, foi utilizada a função **crprep** da biblioteca **cmprsk** ou **mstate**, que calcula os pesos como descrito na equação 4.49. A função **crprep** permite reorganizar o banco de dado original como um banco com variáveis mudando no tempo, já que o peso de cada indivíduo vai mudando à medida que ocorrem eventos competitivos. Além disso, a função calcula os pesos considerando cada possível evento como de interesse, sendo os demais considerados competitivos. Ou seja, o novo banco fica com um grande número de linhas, onde cada paciente terá tantas linhas quantos mudanças de peso, repetindo o mesmo procedimento para cada evento de interesse.

Tabela 5.7: Modelos de regressão sobre a função de risco da subdistribuição para evento cardiovascular não fatal

covariável	coef	exp(coef)	se(coef)	z	p
SEXO2	0.2658	1.305	0.2896	0.918	0.3586
IDADE	-0.0001	1.000	0.0136	-0.007	0.9945
DIABETES1	0.3786	1.460	0.2455	1.542	0.1230
DISLIP1	0.4259	1.531	0.4318	0.986	0.3239
DCVPRE1	0.1928	1.213	0.2447	0.788	0.4307
CREATS	0.0062	1.006	0.0017	3.565	0.0004
HARV31	0.1723	1.188	0.3933	0.438	0.6613
PAS24H	0.0100	1.010	0.0103	0.974	0.3302
PAD24H	0.0075	1.008	0.0170	0.440	0.6596

Das Tabelas 5.7, 5.8 e 5.9 observamos que as estimativas dos modelos baseados na função de risco da subdistribuição para os três desfechos apontam significâncias estatísticas dos seus coeficientes justamente nas mesmas variáveis que se revelaram fatores prognósticos significantes nos modelos de risco da causa específica. Evidentemente, segundo CARVALHO *et al.* (2011), os resultados dependem da distribuição dos eventos competitivos nos estratos das covariáveis.

Importa destacar que, de modo geral, as estimativas mostram diferenças de tamanhos dos efeitos das covariáveis entre os dois tipos de modelos para todos os desfechos, sendo que, o modelo de risco da causa específica apresenta taxas de riscos superiores em comparação com o modelo de risco da subdistribuição. Porém, devido à incidência, relativamente baixa, dos eventos competitivos e ocorrência maior de observações censuradas (Evento cardiovascular não fatal=75, Óbito por outra causa = 23, Óbito cardiovascular = 44 e Censura = 430), essas diferenças não foram muito marcantes. Lembrando que a interpretação dos parâmetros de modelos baseado na subdistribuição é a mesma do modelo de risco da causa específica.

Tabela 5.8: Modelos de regressão sobre a função de risco da subdistribuição óbito por outra causa

covariável	coef	exp(coef)	se(coef)	z	p
SEXO2	-0.4627	0.630	0.4731	-0.978	0.3281
IDADE	0.0335	1.034	0.0242	1.384	0.1664
DIABETES1	1.1268	3.086	0.4611	2.444	0.0145
DISLIP1	1.3064	3.693	1.0331	1.264	0.2061
DCVPRE1	-0.0302	0.970	0.4354	-0.069	0.9447
CREATS	0.0024	1.002	0.0032	0.747	0.4551
HARV31	1.1954	3.305	0.7681	1.556	0.1196
PAS24H	-0.0104	0.990	0.0193	-0.537	0.5911
PAD24H	0.0010	1.001	0.0304	0.034	0.9727

Tabela 5.9: Modelos de regressão sobre a função de risco da subdistribuição para óbito cardiovascular

covariável	coef	exp(coef)	se(coef)	z	p
SEXO2	-0.5924	0.553	0.3343	-1.772	0.0764
IDADE	0.0303	1.031	0.0177	1.711	0.0872
DIABETES1	0.0957	1.100	0.3179	0.301	0.7634
DISLIP1	-0.2073	0.813	0.4353	-0.476	0.6339
DCVPRE1	0.2363	1.267	0.3090	0.765	0.4444
CREATS	0.0022	1.002	0.0027	0.798	0.4247
HARV31	-0.0226	0.978	0.4991	-0.045	0.9639
PAS24H	0.0234	1.024	0.0129	1.814	0.0696
PAD24H	-0.0183	0.982	0.0200	-0.913	0.3611

5.6 Verificação dos pressupostos do modelo

Para avaliar o ajuste dos modelos, realizamos o teste da presença de correlação linear entre o tempo de sobrevivência e o resíduo e analisamos os gráficos dos resíduos. Lembre-se que, sob a hipótese nula, de correlação igual à zero, a estatística do teste segue uma distribuição qui-quadrado com um grau de liberdade. A não rejeição da hipótese nula implica a satisfação da premissa da proporcionalidade dos riscos.

Para os gráficos de resíduos, se o pressuposto da proporcionalidade dos riscos não é violado, então espera-se que a linha horizontal de cada gráfico, que mostra o efeito constante da covariável assumido sob o modelo de Cox, esteja dentro dos intervalos de confiança da curva de suavização *spline* desses resíduos.

Os resultados dos testes da correlação linear dos resíduos das covariáveis com tempo de sobrevivência para os dois tipos de modelos de riscos competitivos são apresentados a seguir. Para cada um dos desfechos é mostrada a coluna dos coeficientes de correlação linear (ρ) e de p-valores (p) associados às estatísticas. A última linha da tabela mostra um teste global da proporcionalidade que também segue uma distribuição qui-quadrado.

O resíduo de Schoenfeld aponta que o teste de correlação linear do resíduo com o tempo é marginalmente significativo para todas as covariáveis nos dois tipos de modelos em relação aos três desfechos, exceto para variável DIABETES no modelo de subdistribuição para o desfecho óbito cardiovascular, conforme indicam as Tabelas 5.10 e 5.11. No entanto, o gráfico do resíduo para essa variável (Figura 5.5) mostra intervalos de confiança que incluem a linha do coeficiente, não sugerindo desvios importantes do pressuposto de riscos proporcionais. Desta forma, podemos afirmar que o pressuposto importante da proporcionalidade dos riscos foi garantido.

Tabela 5.10: Testes de correlação dos resíduos do modelo de risco da causa específica para cada desfecho

covariável	Evento CV não fatal		Óbito por outra causa		Óbito cardiovascular	
	rho	p	rho	p	rho	p
SEXO2	-0.0259	0.819	0.0738	0.742	-0.2488	0.0847
IDADE	-0.0405	0.734	-0.0432	0.852	0.0595	0.6965
DIABETES1	0.0886	0.435	0.0709	0.723	0.2599	0.0824
DISLIP1	0.0968	0.401	-0.0969	0.636	0.0287	0.8425
DCVPRE1	-0.0891	0.416	-0.2260	0.283	0.0402	0.7897
CREATS	0.0354	0.744	-0.0594	0.783	0.0270	0.8594
HARV31	0.0699	0.553	0.2693	0.200	0.0159	0.9218
PAS24H	0.2031	0.162	-0.2209	0.373	0.0860	0.5574
PAD24H	-0.1573	0.165	-0.0349	0.893	-0.2226	0.2185
GLOBAL	NA	0.703	NA	0.923	NA	0.3707

Tabela 5.11: Testes de correlação dos resíduos do modelo de risco da subdistribuição para cada desfecho

covariável	Evento CV não fatal		Óbito por outra causa		Óbito cardiovascular	
	rho	p	rho	p	rho	p
SEXO2	-0.0074	0.945	0.0779	0.730	-0.2144	0.1350
IDADE	-0.0689	0.558	-0.0560	0.807	0.0679	0.6511
DIABETES1	0.0694	0.545	0.0537	0.793	0.3377	0.0313
DISLIP1	0.0954	0.409	-0.1168	0.572	0.0067	0.9637
DCVPRE1	-0.0867	0.426	-0.2693	0.215	0.1111	0.4650
CREATS	-0.0155	0.884	-0.1912	0.401	-0.0371	0.8230
HARV31	0.0542	0.644	0.2699	0.200	0.0377	0.8143
PAS24H	0.2079	0.143	-0.2250	0.357	0.05692	0.6840
PAD24H	-0.1527	0.174	-0.0436	0.869	-0.1996	0.2542
GLOBAL	NA	0.802	NA	0.805	NA	0.2843

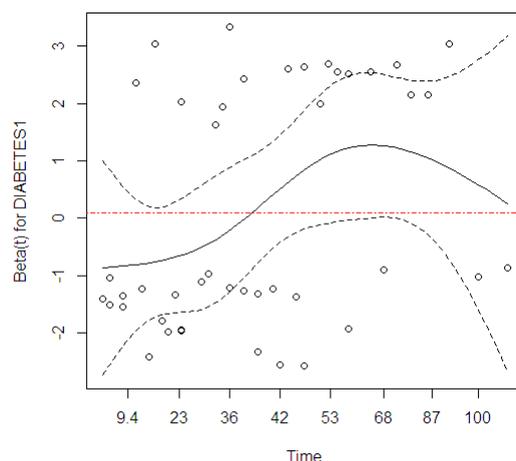


Figura 5.5: Resíduos de Schoenfeld para DIABETES no modelo de risco da subdistribuição

5.7 Modelos de riscos competitivos com cenários hipotéticos sobre incidência de eventos

Nas seções anteriores vimos que as estimativas dos efeitos das covariáveis segundo duas diferentes abordagens de modelos para eventos competitivos não revelaram diferenças muito marcantes, embora presentes. O fato é que, no banco de dados original, a incidência tanto do desfecho de interesse quanto dos eventos competitivos, principalmente, é relativamente baixa e o número de observações censuradas é muito elevado (75.17% do total das observações).

Nessa seção fazemos aplicações numéricas com o intuito de demonstrar a teoria sobre a modelagem de riscos competitivos, na qual se conclui que, geralmente, existem diferenças acentuadas entre as estimativas dos modelos ajustados com base nas duas distintas abordagens.

Para isso, alteramos o número de incidência dos eventos no banco de dados original, considerando certa percentagem de censuras e distribuindo, proporcionalmente, a outra parte em cada um dos desfechos. Este procedimento serve apenas como um exemplo hipotético com objetivo de mostrar que as estimativas dos modelos baseados em duas abordagens de riscos competitivos são diferentes e que, geralmente, o modelo sobre o risco da causa específica estima taxas de riscos superiores em relação ao modelo sobre o risco da subdistribuição. Importa referir que as observações das outras variáveis do banco de dados original mantêm-se inalteradas.

Sem levar em conta as censuras, as observações para cada um dos três desfechos no banco de dados original (Evento cardiovascular não fatal=75, Óbito por outra causa=23, Óbito cardiovascular=44) correspondem, respectivamente, a 52.82%,

16.20% e 30.98% do total das incidências. Portanto, a distribuição da parte remanescente de censuras (convertidas para eventos de interesse) é proporcional a essa percentagem de incidência dos eventos do banco original.

No primeiro caso, consideramos o número de censuras equivalente a 10%, ou seja, construímos um novo banco de dados assumindo a existência de apenas 57 observações censuradas. Assim, feitos os cálculos, o número de incidências em cada um dos três eventos passou para 272, 83 e 160, respectivamente.

No segundo, o número de censuras aumentou para 20%, e assim sucessivamente até 60%. A tabela que mostra o cálculo de novas incidências dos eventos para cada caso é apresentada no Apêndice B.

A seguir são apresentados os resultados dos ajustes dos modelos para casos de censuras equivalentes a 10%, 20% e 60%. Os modelos referentes a outros casos podem ser vistos no Apêndice B

Através das taxas de riscos ilustradas pode se observar que, para algumas variáveis, as diferenças entre as estimativas dos dois tipos de modelos de riscos competitivos são muito marcantes, principalmente quando o número de censuras varia entre 10% e 40%. Para banco de dados com censuras a partir de 50%, os ajustes de tais modelos não mostram diferenças acentuadas nas suas estimativas.

Nos modelos de riscos da causa específica é muito provável a ocorrência de ajustes satisfatórios para alguns desfechos (observe, como exemplo, os desfechos evento cardiovascular não fatal e óbito cardiovascular) e ajustes insatisfatórios (ruins) desses mesmos modelos para outros desfechos considerados (como é o caso de óbito por outra causa). Isto é devido, essencialmente, ao fato de que, nessa abordagem, os tempos de falhas por outras causas, que não a causa de interesse, são classificados como tempos censurados para esta respectiva causa (GIOLO, 1994). Obviamente, isto faz com que o número de censuras se torne acentuadamente grande para desfechos com menor incidência.

Tabela 5.12: Comparação das estimativas de taxas de riscos (*Hazard Ratio*) segundo diferentes abordagens de modelos para eventos competitivos para dados com 10% de censura

Modelo	covariável	Evento CV	Óbito por	Óbito
		não fatal	outra causa	cardiovascular
Modelo de risco da causa-específica	SEXO2	0.7419**	3.0035***	0.9559
	IDADE	1.0050	1.0010	1.0013
	DIABETES1	1.2327	1.3939	0.9268
	DISLIP1	1.3012	2.3124*	0.8264
	DCVPRE1	1.0458	1.0409	1.2395
	CREATS	1.0040***	1.0008	1.0002
	HARV31	0.9538	1.2865	0.7782
	PAS24H	0.9941	1.0047	1.0091
Modelo de risco da Sub-distribuição	SPAD24H	1.0043	0.9974	0.9950
	SEXO2	0.7070**	2.5083**	1.0666
	IDADE	1.0005	0.9967	0.9981
	DIABETES1	1.1229	1.3059	0.8062
	DISLIP1	1.1207	2.0269	0.6096**
	DCVPRE1	1.0016	0.9524	1.1787
	CREATS	1.0027**	0.9984	0.9980
	HARV31	0.9980	1.1668	0.8306
PAS24H	0.9931	1.0039	1.0115	
PAD24H	1.0041	0.9970	0.9933	
Num. eventos	censura= 57	272	83	160

Valores significativos a: *** 1% ** 5% * 10% de nível de confiança

Tabela 5.13: Comparação das estimativas de taxas de riscos (*Hazard Ratio*) segundo diferentes abordagens de modelos para eventos competitivos para dados com 20% de censura

Modelo	covariável	Evento CV	Óbito por	Óbito
		não fatal	outra causa	cardiovascular
Modelo de risco da causa-específica	SEXO2	0.8148	2.2627 **	0.8921
	IDADE	1.0062	0.9853	1.0052
	DIABETES1	1.3106**	1.9401***	0.8225
	DISLIP1	1.4150	1.8708	0.8014
	DCVPRE1	1.0185	1.0684	1.2326
	CREATS	1.0044***	1.0028	1.0006
	HARV31	0.8193	1.1026	0.8279
	PAS24H	0.9948	1.0144	1.0063
Modelo de risco da Sub-distribuição	SPAD24H	1.0068	0.9877	1.0001
	SEXO2	0.7494*	1.9004*	0.9876
	IDADE	1.0027	0.9816	1.0026
	DIABETES1	1.1816	1.8339**	0.6962*
	DISLIP1	1.2680	1.4552	0.5983**
	DCVPRE1	0.9744	1.0858	1.1899
	CREATS	1.0030**	0.9996	0.9984
	HARV31	0.8474	1.2326	0.9141
PAS24H	0.9939	1.0119	1.0076	
PAD24H	1.0062	0.9884	0.9983	
Num. eventos	censura= 114	242	74	142

Valores significativos a: *** 1% ** 5% * 10% de nível de confiança

Tabela 5.14: Comparação das estimativas de taxas de riscos (*Hazard Ratio*) segundo diferentes abordagens de modelos para eventos competitivos para dados com 60% de censura

Modelo	covariável	Evento CV	Óbito por	Óbito
		não fatal	outra causa	cardiovascular
Modelo de risco da causa-específica	SEXO2	1.0149	1.2726	0.7092
	IDADE	1.0005	1.0227	1.0205
	DIABETES1	1.2132	2.0485**	0.8841
	DISLIP1	1.4373	1.3717	0.7484
	DCVPRE1	1.2846	1.1262	1.0210
	CREATS	1.0059***	1.0039	1.0038
	HARV31	0.9817	1.1020	0.8663
	PAS24H	1.0051	0.9988	1.0101
Modelo de risco da Sub-distribuição	SPAD24H	1.0160	1.0109	0.9961
	SEXO2	1.3115	0.6386	0.5498*
	IDADE	1.0003	1.0350	1.0297*
	DIABETES1	1.4639	2.0861**	1.0850
	DISLIP1	1.5334	1.3671	0.7650
	DCVPRE1	1.2349	0.9776	1.2555
	CREATS	1.0062***	1.0024	1.0021
	HARV31	1.2114	3.3821	1.0155
PAS24H	1.0094	0.9890	1.0245 *	
PAD24H	1.0073	1.0010	0.9790	
Num. eventos	censura= 343	121	37	71

Valores significativos a: *** 1% ** 5% * 10% de nível de confiança

Capítulo 6

Discussão e conclusões

A proposta desta dissertação consistiu em expor a teoria dos métodos estatísticos de análise de dados de sobrevivência com riscos competitivos aplicados em pesquisas médicas.

A primeira análise dos dados foi a estimação não paramétrica de probabilidade de falha através de métodos comumente utilizados em análise de sobrevivência: o complementar do estimador de Kaplan-Meier (1-KM) e a função da incidência acumulada (FIA) (GOOLEY *et al.*, 1999). Através da ilustração gráfica das curvas de incidência acumulada, observamos que, na presença de riscos competitivos, o uso do método tradicional de Kaplan-Meier superestima a probabilidade de incidência do evento, quando comparado com abordagem da função da incidência acumulada.

O método de abordagem de Kaplan-Meier pressupõe o mecanismo de censura não informativa, ou seja, assume que a falha por causa de interesse é independente das outras causas e, por isso, a ocorrência de qualquer evento, que não seja o de interesse, é considerada censura. Segundo GOOLEY *et al.* (1999), a estimativa de 1-KM só pode ser interpretada como uma probabilidade hipotética, isto é, uma probabilidade de falha por causa de interesse, que é assumida inalterável mesmo que os riscos competitivos estejam ausentes. Por outro lado, a função da incidência acumulada fornece uma estimativa com interpretação significativa (LIM *et al.*, 2010). A probabilidade de falha por causa de interesse é calculada considerando a presença de riscos competitivos. Assim, se o interesse for a estimação de probabilidade de falha, a função da incidência acumulada é o método mais apropriado (GOOLEY *et al.*, 1999).

Quando o tempo de acompanhamento dos pacientes é curto, ou se a ocorrência de eventos competitivos é menor, a diferença entre as estimativas fornecidas pelos métodos de abordagem tradicional de Kaplan-Meier e da função da incidência acumulada não é substancial (BERRY *at al.*, 2010). Nesse caso, pode não ser necessário o uso de abordagem da função da incidência acumulada, mesmo na presença de riscos competitivos. No entanto, quando a proporção de indivíduos que

sofrem eventos competitivos é igual ou maior do que a proporção de indivíduos que sofrem o evento de interesse, ou quando o tempo de acompanhamento é superior a 5 anos, a magnitude do viés causado pelo uso do método tradicional de Kaplan-Meier aumenta substancialmente (BERRY *et al.*, 2010).

A comparação das curvas de incidência acumuladas entre os diferentes grupos é idêntica à do teste Log-rank na ausência de riscos competitivos. GRAY (1988) considerou uma classe de testes de K-amostras para a incidência acumulada baseada em médias ponderadas das funções de riscos da subdistribuição. Esses testes, ao contrário do teste de abordagem clássica de Log-rank, não exigem a suposição da independência.

Neste trabalho utilizamos o conjunto de dados de pacientes com hipertensão arterial para demonstrar as análises de riscos competitivos e comparar as estimativas de efeitos das covariáveis segundo os modelos sobre os riscos da causa específica e da subdistribuição.

A análise de modelos sobre o risco da causa específica é uma abordagem meramente clássica (PUTTER *et al.*, 2007). O efeito das covariáveis é estimado sobre a função de risco da causa específica para evento de interesse, por meio de modelo de Cox, tratando os tempos até os eventos competitivos como censuras (PRETINCE *et al.*, 1978). Enquanto que a modelagem baseada no risco da subdistribuição permite avaliar diretamente os efeitos das covariáveis sobre a função de incidência acumulada de um evento de interesse na presença de riscos competitivos, sem qualquer suposição sobre a independência dos eventos (FINE e GRAY, 1999). Em relação ao efeito das covariáveis, ambos os modelos têm interpretações similares, apesar de o modelo sobre o risco da causa específica não ter uma interpretação prática na maioria das situações clínicas (LIM *et al.*, 2010, PUTTER *et al.*, 2007).

As análises mostram que as estimativas dos coeficientes das covariáveis dos modelos segundo diferentes abordagens são diferentes. Porém, devido a alta percentagem de observações censuradas e a incidência relativamente baixa, tanto do desfecho de interesse quanto dos eventos competitivos, essas diferenças não foram muito acentuadas (CARVALHO *et al.*, 2011).

LATOCHE *et al.* (2007) mostraram que, normalmente, os efeitos das covariáveis dos modelos sobre os riscos da causa específica e da subdistribuição são diferentes, e observaram que a incidência acumulada do risco menor (evento com menor observações) pode ser fortemente governada pelo resultado do risco dominante (evento com maior observações). LIM *et al.* (2010) utilizaram exemplo de conjunto de dados reais para mostrar que, apesar da vantagem de se estimar os efeitos das covariáveis diretamente sobre a função da incidência acumulada, o uso do modelo de risco da subdistribuição para o evento de risco menor pode não ser confiável. Para o evento considerado risco dominante, pode ser utilizado tanto o modelo de

risco da causa específica quanto o modelo de risco da subdistribuição. No entanto, para o evento de risco menor, somente o modelo de risco da causa específica parece confiável (LIM *et al.*, 2010).

Através das ilustrações numéricas realizadas pode se afirmar que os modelos de riscos da causa específica e da subdistribuição apresentados adaptam-se bem a análise de dados de sobrevivência, na medida em que se verificam as suas suposições fundamentais de proporcionalidade dos riscos.

A suposição da proporcionalidade dos riscos pode ser avaliada através dos gráficos dos resíduos (Schoenfeld, Cox-Snell, Martingale e deviance) ou pelo teste da presença da correlação linear entre o tempo de sobrevivência e o resíduo (LEE e WANG 2003, CARVALHO *et al.*, 2011). Segundo BERRY *et al.* (2010), a satisfação do pressuposto da proporcionalidade dos riscos não remove a possibilidade do viés provocado pelo uso do modelo clássico da causa específica de Cox na presença de riscos competitivos. O objetivo do teste de proporcionalidade dos riscos é determinar se o efeito de uma covariável sobre o desfecho de interesse é estável ao longo do tempo.

Vários estudos têm demonstrado que, quando as suposições são asseguradas, os modelos logísticos e de Cox fornecem resultados semelhantes em curto períodos de acompanhamento de 5 anos ou menos (INGRAM e KLEINMAN, 1989). KIVELA e GRAMBSCH (2003) mostraram que o uso de modelos proporcionais de Cox com alta percentagem de dados censurados pode conduzir a um viés de estimação.

6.1 Recomendações de estudos futuros

Para análise de dados de riscos competitivos, uma possível formulação é supor que existem tempos de falhas latentes correspondentes a cada tipo de falha e observa-se apenas o mínimo entre esses tempos. Somente sob a hipótese da independência entre os tempos de falhas latentes as distribuições marginais e conjuntas são identificáveis (TSIATIS, 1975). Entretanto, na prática, essa suposição nem sempre é razoável, e além disso, é praticamente impossível testar a independência com base nos dados de riscos competitivos, uma vez que apenas o primeiro dos eventos a ocorrer é observado para cada indivíduo.

Num trabalho futuro, propõe-se a análise dos dados de pacientes com Hipertensão arterial como uma estrutura de riscos semi-competitivos, com objetivo de estudar o tempo até a ocorrência de dois eventos de interesse, definindo o desfecho evento cardiovascular não fatal como um evento intermediário e óbito (seja qual for a causa) como evento terminal. Assim, teríamos um par de variáveis observadas no mesmo paciente e seria razoável considerar a existência de uma estrutura de dependência entre essas duas variáveis, identificando uma distribuição conjunta dos tempos de falhas por meio de uma função cópula.

Nos modelos de riscos proporcionais de Cox pressupõe-se que qualquer indivíduo em estudo é suscetível ao evento de interesse e, eventualmente, irá experimentá-lo se for acompanhado por um tempo suficientemente longo. No entanto, há situações em que, nos ensaios clínicos, uma parcela de pacientes não sofre o evento de interesse ou torna-se imune à doença, mesmo se acompanhados por um longo período. Por exemplo, no caso de nosso estudo, alguns pacientes podem ter a hipertensão arterial controlada e não estarem sob o risco de sofrer qualquer dos eventos considerados, mesmo se acompanhados por um tempo suficientemente longo. Assim, recomenda-se para os próximos trabalhos, o uso de modelos de mistura ou modelos de fração de cura para análise desses tipos de dados, que permitiria a estimação da proporção de doentes curados (imunes) e o estudo da sobrevivência dos pacientes não curados (suscetíveis ao evento de interesse) simultaneamente.

Finalmente, recomenda-se que, nos trabalhos futuros, se faça a comparação dos modelos através de um extenso estudo com dados simulados, gerando diversos conjuntos de dados, comparando os modelos sob diversas circunstâncias, identificando em cada caso as semelhanças/diferenças/qualidades de cada modelo, além da comparação feita com os dados do exemplo do trabalho.

Referências Bibliográficas

- AALEN, O. O. “Non parametric inference for a family of counting processes”, *Annals of Statistics*, v. 6, n. 4, pp. 701–726, 1978.
- ANDERSEN, P. K., BORGAN, O., GILL, R. D. *Statistical Models Based on Counting Processes*. New York, Springer, 1993.
- ANZURES-CABRERA, J., HOTTON, J. L. “Competing risks, left truncation and late entry effect in A-bomb survivors cohort”, *Journal of Applied Statistics*, v. 37, n. 5, pp. 821–831, 2010.
- BERRY, S. D., NGO, L., SAMELSON, E. J., et al. “Competing Risk of Death: An Important Consideration in Studies of Older Adults”, *J American Geriatrics Society*, v. 58, n. 4, pp. 783–787, 2010.
- BOLFARINE, H., RODRIGUES, J., ACHACAR, J. A. *Análise de Sobrevivência*. Rio de Janeiro, 2ª Escola de Modelos de Regressão, 1991.
- BRESLOW, N. “Covariance Analysis of Survival Data under the Proportional Hazards Model”, *International Statistical Review*, v. 43, pp. 43–54, 1974.
- BUSTAMANTE-TEXEIRA, M. T., FAERSTEIN, E., LATORRE, M. R. “Técnicas de análise de sobrevida”, *International Statistical Review*, v. 18, n. 3, pp. 579–594, 2002.
- CARVALHO, M. S., ANDREOZZI, V. L., CODEÇO, C. T., et al. *Análise de Sobrevivência: teoria e aplicações em saúde*. 2 ed. Rio de Janeiro, Fiocruz, 2011.
- COLLETT, D. *Modelling Survival Data in Medical Research*. Chapman Hall, 1994.
- COX, D. R. “The analysis of exponentially distributed lifetimes with two types of failure”, *Journal of the Royal Statistical Society*, v. 21, n. 2, pp. 411–421, 1959.
- COX, D. R. “Regression models and life-tables”, *Journal of the Royal Statistical Society*, v. 34, n. 2, pp. 187–220, 1972.

- FINE, J. P., GRAY, R. J. “A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk”, *Journal of the American Statistical Association*, v. 94, n. 446, pp. 496–509, 1999.
- FLEMING, T. R., HARRINGTON, D. P. *Counting Process and Survival Analysis*. New York, Wiley, 1991.
- GESKUS, R. B. “Competing Risks and Multi-State Models: Concepts, methods and Software”. In: *Handouts for course given*, 2012.
- GIJBELS, I. “Censored data”, *Computational Statistics*, v. 2, pp. 178–188, 2010.
- GIOLO, S. R. *Modelos de análise de sobrevivência para experimentos dose-resposta*. Dissertação de M.Sc, UNICAMP, Campinas-SP, 1994.
- GOOLEY, T. A., LEISENRING, W., CROWLEY, J., et al. “Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators”, *Statistics in Medicine*, v. 18, n. 6, pp. 695–706, 1999.
- GRAMBSCH, P. M., THERNEAU, T. M. “Proportional Hazards Tests in Diagnostics Based on Weighted Residuals”, *Biometrika*, v. 81, n. 3, pp. 515–526, 1994.
- GRAY, R. J. “A class of k-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk”, *Annals of Statistics*, v. 16, pp. 1141–1154, 1988.
- HOSMER, D. W., LEMESHOW, S., MAY, S. *Applied Survival Analysis: Regression Modeling of Time-to-Event Data*. 2 ed. New York, John Wiley and Sons, 2008.
- INGRAM, D. D., KLEINMAN, J. C. “Empirical comparisons of proportional hazards and logistic regression models”, *Statistics in Medicine*, v. 8, pp. 525–538, 1989.
- KALBFLEISCH, J. D., PRENTICE, R. L. *The Statistical Analysis of Failure Time Data*. New York, Wiley, 1980.
- KAPLAN, E. L., MEIER, P. “Nonparametric estimation from incomplete observations”, *Journal of the American Statistical Association*, v. 53, pp. 457–481, 1958.
- KIM, H. T. “Cumulative Incidence in Competing Risks and Competing Risks Regression Analysis”, *Clinical Cancer Research*, v. 13, n. 2, pp. 559–565, 2007.

- KIVELA, T., GRAMBSCH, P. M. “Evaluation of sampling strategies for modeling survival of uvea malignant melanoma”, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, v. 44, pp. 3288–3293, 2003.
- KLEIN, J. P., MOESCHBERGER, M. L. *Survival Analysis. Techniques for Censored and Truncated Data*. New York, Springer, 1997.
- KOLLER, M. T., RAATZ, H., STEYERBERG, E. W., et al. “Competing risks and the clinical community: irrelevance or ignorance?” *Statistics in Medicine*, 2011.
- LATOUCHE, A., BOISSON, V., CHEVRET, S., et al. “Misspecified regression model for the subdistribution hazard of a competing risk”, *Statistics in Medicine*, v. 26, pp. 965–974, 2007.
- LAWLESS, J. *Statistical Models and Methods for Lifetime Data*. New York, Wiley, 2003.
- LEE, E. T., WANG, J. W. *Statistical methods for survival data analysis*. 3 ed. New York, Wiley, 2003.
- LIM, H. J., ZHANG, X., DYCK, R., et al. “Methods of Competing Risks Analysis of End-Stage Renal Disease and Mortality among People with Diabetes”, *BioMed Central*, v. 10, pp. 1–26, 2010.
- LOUZADA-NETO, F., PEREIRA, B. B. “Modelos em análise de sobrevivência”, *Caderno Saúde Coletiva*, v. 8, n. 1, pp. 8–26, 2000.
- MACHIN, D., CHEUNG, Y. B., PARMAR, M. K. B. *Survival Analysis: A Practical Approach*. 2 ed. UK, Wiley, 2006.
- MOULD, R. F. *Introductory Medical Statistics*. 3 ed. Croydon, UK, IOP, 1998.
- NELSON, W. “Theory and applications of hazard plotting for censored failure data”, *Technometrics*, v. 14, pp. 945–965, 1972.
- PAWINTAN, Y. *In All Likelihood: Statistical Modelling and Inference Using Likelihood*. Oxford Sc. Pub, 2001.
- PEPE, M. S., MORI, M. “Kaplan-Meier, marginal or conditional probability curves in summarizing competing risks failure time data”, *Statistics in Medicine*, v. 12, pp. 737–751, 1993.
- PINTILIE, M. *Competing risks: A practical perspective*. New York, Wiley, 2006.

- PORTA, N., GÓMEZ, G., CALLE, M. L. “The role of survival functions in competing risks”, 2008.
- PRENTICE, R. L., KALBFLEISCH, J. D., PETERSON, A. V., et al. “The analysis of failure times in the presence of competing risks”, *Biometrics*, v. 34, n. 4, pp. 541–554, 1978.
- PUTTER, H., FIOCCO, M., GESKUS, R. B. “Tutorial in biostatistics: Competing risks and multi-state models”, *Statistics in Medicine*, v. 26, n. 11, pp. 2389–2430, 2007.
- RAO, C. R. “Large sample tests of statistical hypotheses concerning several parameters with applications to problems of estimation”, *Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*, v. 44, pp. 50–57, 1948.
- RAO, C. R. “Score test: historical review and recent developments”, *Advances in Ranking and Selection, Multiple Comparisons, and Reliability*, pp. 3–20, 2005.
- SATAGOPAN, J. M., BEN-PORAT, L., BERWICK, M., et al. “A note on competing risks in survival analysis”, *Br. J Cancer*, v. 91, n. 7, pp. 1229–1235, 2004.
- SELVIN, S. *Survival Analysis for Epidemiologic and Medical Research. A practical Guide*. Cambridge University press, 2008.
- SOUTHERN, D. A., FARIS, P. D., BRANT, R., et al. “Kaplan-Meier methods yielded misleading results in competing risk scenarios”, *Journal of Clinical Epidemiology*, v. 59, pp. 1110–1114, 2006.
- TAI, B. C., MACHIN, D., WHITE, L., et al. “Competing risks analysis of patients with osteosarcoma: a comparison of four different approaches”, *Statistics in Medicine*, v. 20, pp. 661–684, 2001.
- TERRELL, G. R. “The gradient statistic”, *Computing Science and Statistics*, v. 34, pp. 206–215, 2002.
- TSIATIS, A. A. “A nonidentifiability aspect of the problem of competing risks”, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 72, pp. 20–22, 1975.
- WALD, A. “Tests of statistical hypothesis concerning several parameters when the number of observations is large”, *Transactions of the American Mathematical Society*, v. 54, pp. 426–482, 1943.

WILKS, S. S. “The large-sample distribution of the likelihood ratio for testing composite hypothesis”, *Annals of Mathematical Statistics*, v. 9, pp. 60–62, 1938.

ZHANG, M. J., ZHANG, X., SCHEIKE, T. H. “Modeling cumulative incidence function for competing risks data”, *Expert Rev Clin Pharmacol*, v. 1, n. 3, pp. 391–400, 2008.

Apêndice A

Programa utilizado na aplicação numérica


```

### modelo sobre função de risco da subdistribuição para desfecho óbito cardiovascular
obcv.cmp<-coxph(Surv(Tstart,Tstop,MOTIVO=="OBITOCV")~SEXO+IDADE+DIABETES+DISLIP2+
DCVPRE+CREATSI+HARV3+PAS24H+PAD24H,data=analises.peso,subset=failcode==3, weights=weight.cens)
summary(obcv.cmp)

####Teste dos resíduos para modelos de risco da causa específica
residuo.ecvnfatal.cespecifica<-cox.zph(ecvnfatal.cespecifica)
residuo.ecvnfatal.cespecifica
residuo.obncv.cespecifica<-cox.zph(obncv.cespecifica)
residuo.obncv.cespecifica
residuo.obcv.cespecifica<-cox.zph(obcv.cespecifica)
residuo.obcv.cespecifica

####Teste dos resíduos para modelos de risco da subdistribuição
residuo.ecvnfatal.cmp<-cox.zph(ecvnfatal.cmp)
residuo.ecvnfatal.cmp
residuo.obncv.cmp<-cox.zph(obncv.cmp)
residuo.obncv.cmp
residuo.obcv.cmp<-cox.zph(obcv.cmp)
residuo.obcv.cmp

## Gráfico de Resíduos de Schoenfeld para covariável diabetes
plot(residuo.obcv.cmp [3])
abline(h= obcv.cmp$coefficients[3], lty=4, col=2)

## Estimacão das curvas de incidência acumulada pelos métodos de 1-KM e FIA
tmat <- trans.comprisk(3, names = c("censura", "Evento nao fatal", "Óbito outra causa",
"Óbito cardiovascular"))
tmat
analises$stat1 <- as.numeric(analises$STATUS == 1)
analises$stat2 <- as.numeric(analises$STATUS == 2)
analises$stat3 <- as.numeric(analises$STATUS == 3)
analiseslong <- msprep(time = c(NA, "TEMPO", "TEMPO", "TEMPO"), status = c(NA, "stat1",
"stat2", "stat3"), data = analises, keep = c("SEXO", "IDADE"),trans = tmat)
events(analiseslong)
analiseslong <- expand.covs(analiseslong, c("SEXO","IDADE"))
analiseslong[1:8,]
c1 <- coxph(Surv(time, status) ~ 1, data = analiseslong, subset = (trans ==1), method =
"breslow")
c2 <- coxph(Surv(time, status) ~ 1, data = analiseslong, subset = (trans ==2), method =
"breslow")
c3 <- coxph(Surv(time, status) ~ 1, data = analiseslong, subset = (trans ==3), method =
"breslow")
h1 <- survfit(c1)
h1 <- data.frame(time = h1$time, surv = h1$surv)
h2 <- survfit(c2)
h2 <- data.frame(time = h2$time, surv = h2$surv)
h3 <- survfit(c3)
h3 <- data.frame(time = h3$time, surv = h3$surv)
idx1 <- (h1$time<100)
idx2 <- (h2$time<100)
idx3 <- (h3$time<100)
ci <- Cuminc(time = analises$TEMPO, status = analises$STATUS)
##ou
ci <- Cuminc(time = "TEMPO", status = "STATUS", data = analises)
idx0 <- (ci$time < 100)

## Funções de incidência acumulada para Evento CV não fatal
plot(c(0, ci$time[idx0], 100), c(0, ci$CI.1[idx0], max(ci$CI.1[idx0])),type = "s",xlab="Meses",
ylab="Probabilidade",main="Evento CV não fatal", cex.main=0.75, cex.sub=0.5,cex.lab=0.75,
cex.axis=0.75, font.main=2,font.lab=1, font.axis=1, lwd = 1, lty=1)
lines(c(0, h3$time[idx1], 100), c(0, 1 - h1$surv[idx1],max(1 -h1$surv[idx1])), type = "s",
lwd = 1, lty=8 )
legend("topleft", c("FIA","1-KM"),lty=c(1,8), bty="n")

##Funções de incidência acumulada para Óbito por outra causa
plot(c(0, ci$time[idx0], 100), c(0, ci$CI.2[idx0], max(ci$CI.2[idx0])),type = "s",xlab="Meses",
ylab="Probabilidade", main="Óbito por outra causa",cex.main=0.75,cex.sub=0.5, cex.lab=0.75,
cex.axis=0.75, font.main=2,font.lab=1, font.axis=1,lwd = 1, lty=1)
lines(c(0, h2$time[idx2], 100), c(0, 1 - h2$surv[idx2],max(1 -h2$surv[idx2])), type = "s",
lwd = 1, lty=8 )
legend("topleft", c("FIA","1-KM"),lty=c(1,8), bty="n")

##Funções de incidência acumulada para Óbito cardiovascular
plot(c(0, ci$time[idx0], 100), c(0, ci$CI.3[idx0], max(ci$CI.3[idx0])),type = "s",xlab="Meses",
ylab="Probabilidade", main="Óbito cardiovascular",cex.main=0.750,cex.sub=0.5, cex.lab=0.75,
cex.axis=0.75, font.main=2,font.lab=1, font.axis=1, lwd = 1, lty=1)
lines(c(0, h3$time[idx3], 100), c(0, 1 - h3$surv[idx3], max(1 -h3$surv[idx3])), type = "s",
lwd = 1, lty=8 )
legend("topleft", c("FIA","1-KM"),lty=c(1,8), bty="n")

```

Apêndice B

Tabela B.1: Distribuição de incidências de eventos segundo diferentes cenários de censuras

Censura=10%			
Desfecho	Incidências no banco original	Acréscimo	Incidências no novo banco
Evento CV não fatal	75	$373 \times 52.82 = 197$	$75 + 197 = 272$
Óbito por outra causa	23	$373 \times 16.20 = 60$	$23 + 60 = 83$
Óbito cardiovascular	44	$373 \times 30.98 = 116$	$44 + 116 = 160$
Censura	430	—	$572 \times 0.1 = 57$
Censura=20%			
Desfecho	Incidências no banco original	Acréscimo	Incidências no novo banco
Evento CV não fatal	75	$316 \times 52.82 = 167$	$75 + 167 = 242$
Óbito por outra causa	23	$316 \times 16.20 = 51$	$23 + 51 = 74$
Óbito cardiovascular	44	$316 \times 30.98 = 98$	$44 + 98 = 142$
Censura	430	—	$572 \times 0.2 = 114$
Censura=30%			
Desfecho	Incidências no banco original	Acréscimo	Incidências no novo banco
Evento CV não fatal	75	$258 \times 52.82 = 136$	$75 + 136 = 211$
Óbito por outra causa	23	$258 \times 16.20 = 42$	$23 + 42 = 65$
Óbito cardiovascular	44	$258 \times 30.98 = 80$	$44 + 80 = 124$
Censura	430	—	$572 \times 0.3 = 172$

Tabela B.2: Distribuição de incidências de eventos segundo diferentes cenários de censuras

Censura=40%			
Desfecho	Incidências no banco original	Acréscimo	Incidências no novo banco
Evento CV não fatal	75	$201 \times 52.82 = 106$	$75 + 106 = 181$
Óbito por outra causa	23	$201 \times 16.20 = 33$	$23 + 33 = 56$
Óbito cardiovascular	44	$201 \times 30.98 = 62$	$44 + 62 = 106$
Censura	430	—	$572 \times 0.4 = 229$
Censura=50%			
Desfecho	Incidências no banco original	Acréscimo	Incidências no novo banco
Evento CV não fatal	75	$144 \times 52.82 = 76$	$75 + 76 = 151$
Óbito por outra causa	23	$144 \times 16.20 = 23$	$23 + 23 = 46$
Óbito cardiovascular	44	$144 \times 30.98 = 45$	$44 + 45 = 89$
Censura	430	—	$572 \times 0.5 = 286$
Censura=60%			
Desfecho	Incidências no banco original	Acréscimo	Incidências no novo banco
Evento CV não fatal	75	$87 \times 52.82 = 46$	$75 + 46 = 121$
Óbito por outra causa	23	$87 \times 16.20 = 14$	$23 + 14 = 37$
Óbito cardiovascular	44	$87 \times 30.98 = 27$	$44 + 27 = 71$
Censura	430	—	$572 \times 0.6 = 343$

Tabela B.3: Comparação das estimativas de taxas de riscos (*Hazard Ratio*) segundo diferentes abordagens de modelos para eventos competitivos para dados com 30% de censura

Modelo	covariável	Evento CV	Óbito por	Óbito
		não fatal	outra causa	cardiovascular
Modelo de risco da causa-específica	SEXO2	1.0216	1.0633	0.8788
	IDADE	1.0030	0.9920	1.0072
	DIABETES1	1.4293**	3.0235**	1.0514
	DISLIP1	1.5800*	3.5392	0.7892
	DCVPRE1	1.0742	1.1673	1.2552
	CREATS	1.0046***	1.0017	1.0015
	HARV31	0.8240	3.3782	0.7419
	PAS24H	0.9946	1.0114	1.0045
Modelo de risco da Sub-distribuição	SPAD24H	1.0139	0.9667*	1.0094
	SEXO2	1.3345	0.6528	0.5619*
	IDADE	1.0011	1.0364	1.0306*
	DIABETES1	1.4312	1.7370**	0.8648
	DISLIP1	1.5130	1.4922	0.6805
	DCVPRE1	1.2263	0.9700	1.1520
	CREATS	1.0063***	1.0024	1.0021
	HARV31	1.2365	1.3527	1.0397
PAS24H	1.0094	0.9899	1.0254*	
PAD24H	1.0075	1.0006	0.9797	
Num. eventos	censura= 172	211	65	124

Valores significativos a: *** 1% ** 5% * 10% de nível de confiança

Tabela B.4: Comparação das estimativas de taxas de riscos (*Hazard Ratio*) segundo diferentes abordagens de modelos para eventos competitivos para dados com 40% de censura

Modelo	covariável	Evento CV	Óbito por	Óbito
		não fatal	outra causa	cardiovascular
Modelo de risco da causa-específica	SEXO2	2.2647***	0.7030	0.9526
	IDADE	0.9926	0.9986	1.0160
	DIABETES1	1.4411	3.1064**	0.8756
	DISLIP1	1.3677	3.6351	0.8603
	DCVPRE1	1.1243	1.1240	1.1697
	CREATS	1.0041**	1.0014	1.0028
	HARV31	1.0305	3.4588	0.7463
	PAS24H	1.0093	1.0047	1.0041
Modelo de risco da Sub-distribuição	SPAD24H	0.9930	0.9956	1.0084
	SEXO2	1.3300	0.6169	0.5280*
	IDADE	1.0010	1.0353	1.0315*
	DIABETES1	1.2535	1.4588	1.0652
	DISLIP1	1.5133	1.0274	0.7167
	DCVPRE1	1.2305	0.9661	1.2796
	CREATS	1.0063*	1.0024	1.0021
	HARV31	1.2290	1.3089	1.0204
PAS24H	1.0100	0.9883	1.0235*	
PAD24H	1.0065	1.0019	0.9816	
Num. eventos	censura= 229	181	56	106

Valores significativos a: *** 1% ** 5% * 10% de nível de confiança

Tabela B.5: Comparação das estimativas de taxas de riscos (*Hazard Ratio*) segundo diferentes abordagens de modelos para eventos competitivos para dados com 50% de censura

Modelo	covariável	Evento CV	Óbito por	Óbito
		não fatal	outra causa	cardiovascular
Modelo de risco da causa-específica	SEXO2	1.2960	1.0291	0.9489
	IDADE	0.9858	1.0175	1.0165
	DIABETES1	1.3759*	1.4853	0.9189
	DISLIP1	1.4721	1.8465	0.7335
	DCVPRE1	1.2168	1.2445	1.0985
	CREATS	1.0048***	1.0040	1.0029
	HARV31	1.0524	1.2603	0.7627
	PAS24H	1.0154	0.9854	1.0107
Modelo de risco da Sub-distribuição	SPAD24H	0.9884	1.0353	0.9993
	SEXO2	1.3042	0.6322	0.5438*
	IDADE	1.0009	1.0355	1.0313*
	DIABETES1	1.4564	1.4737	1.0673
	DISLIP1	1.5314	1.8334	0.7254
	DCVPRE1	1.2302	0.9718	1.2614
	CREATS	1.0062***	1.0024	1.0021
	HARV31	1.2195	1.1135	1.0211
PAS24H	1.0094	0.9882	1.0237 *	
PAD24H	1.0071	1.0021	0.9808	
Num. eventos	censura= 286	151	46	89

Valores significativos a: *** 1% ** 5% * 10% de nível de confiança