Análise de Sobrevivência Aplicada à Saúde

Lupércio França Bessegato
Dep. Estatística/UFJF

Roteiro

Modelo de Regressão de Cox

Introdução

- Interesse:
  - √ Modelar o efeito de covariáveis sobre o tempo de sobrevivência (risco)
- Modelo de riscos proporcionais de Cox
  - √ Modelo de regressão mais utilizado em Sobrevivência
  - √ Efeito multiplicativo das covariáveis
- Modelo de Cox estendido
  - √ Modelagem de situações complexas com base em processo de contagem

- Exemplo – Estudo clínico aleatorizado:
  - √ Comparação dos tempos de sobrevida
  - √ Grupos:
    - Tratamento padrão (grupo 0)
    - Novo tratamento (grupo 1)
  - √ A única covariável é indicadora de grupo

$$x = \begin{cases} 0, & \text{se grupo } 0 \\ 1, & \text{se grupo } 0 \end{cases}$$

  - √ Forma mais simples do modelo de Cox

√ Funções de risco:

- λ_0(t): função de risco do grupo padrão
- λ_1(t): função de risco do grupo tratamento

√ Assume-se proporcionalidade entre as funções

$$\frac{\lambda_1(t)}{\lambda_0(t)} = \exp\{\beta x\} = K, \forall t.$$

√ Modelo de Cox para uma única covariável

$$\lambda(t) = \lambda_0(t)\exp\{\beta x\}$$

$$\lambda(t) = \begin{cases} \lambda_1(t) = \lambda_0(t)\exp\{\beta\} & \text{, se } x = 1 \\ \lambda_0(t), & \text{, se } x = 0. \end{cases}$$

Modelo de Riscos Proporcionais

- Ajusta a função de risco λ(t)
  - √ Considera um risco basal λ_0(t)
  - √ Inclui o vetor de covariáveis ***x***

$$\lambda(t|\boldsymbol{x}) = \lambda_0(t)\exp(x_1\beta_1 + x_2\beta_2 + \cdots + x_p\beta_p) = \lambda_0(t)\exp(\boldsymbol{x}'\boldsymbol{\beta})$$

- Razão entre o risco de ocorrência do evento para dois indivíduos *k* e *l*, com covariáveis $\boldsymbol{x}_k$ e $\boldsymbol{x}_l$

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

  - √ Razão de riscos NÃO varia ao longo do tempo

- Riscos proporcionais:
  - √ O risco de desenvolvimento do câncer ao longo do tempo para quem fuma é sempre o mesmo ao longo do tempo
  - √ Algumas pessoas vão desenvolver rapidamente e outras mais tarde, mas sempre na mesma proporção estimada

    (Exponencial do coeficiente [exp{β_{Fumo}}])

√ Outras formas do modelo de riscos proporcionais:

$$\begin{aligned}\Lambda(t|\boldsymbol{x}) &= \Lambda_0(t)\exp(\boldsymbol{x}'\boldsymbol{\beta})\\ S(t|\boldsymbol{x}) &= [S_0(t)]^{\exp(\boldsymbol{x}'\boldsymbol{\beta})}\end{aligned}$$

√ Risco acumulado basal $\Lambda_0(t) = \int_0^t \lambda_0(s)\,\mathrm{d}s$

√ Sobrevivência basal $\hat{S}_0(t) = \exp\left[-\hat{\Lambda}_0(t)\right]$

√ Estimativa do risco basal: $\hat{\Lambda}_0(t) = \sum_{i:t_i\le t} \frac{\Delta N_i(t)}{\sum_{j\in R(t_i)}\exp(\boldsymbol{x}'\hat{\boldsymbol{\beta}})}$

- Modelo de Cox é dito semi-paramétrico:
  - √ Componente paramétrico do modelo
    - Supõe que as covariáveis agem multiplicativamente
  - √ Componente não paramétrico do modelo
    - Não assume distribuição para o tempo de sobrevivência na estimação dos efeitos das covariáveis nem na função de risco basal $\lambda_0(t)$
  - √ Observação:
    - β_0 não aparece no componente paramétrico
    - É absorvido pelo componente não paramétrico $\lambda_0(t)$

Modelo de Cox – Suposições

- Covariáveis agem multiplicativamente sobre o risco
  - √ Parte paramétrica do modelo
- Razão de risco é constante ao longo do tempo
  - √ Riscos proporcionais
- Os tempos de ocorrência do evento são independentes
- Não há empates na ocorrência do evento
  - √ Tempo é contínuo

Modelo de Cox – Comentários

- É o modelo mais utilizado em estudos clínicos
  - √ A presença do componente não paramétrico torna o modelo bastante flexível
- Caso particular do modelo de Cox
  - √ Modelo de regressão de Weibull

Ajustando o Modelo de Cox

- Modelo caracterizado pelos coeficientes β's:
  - √ Medem os efeitos das covariáveis na função de risco
  - √ Quantidades são estimadas a partir das observações
- O componente não paramétrico λ_0 na função de verossimilhança torna o método de máxima verossimilhança inapropriado

- Função de verossimilhança dos β's:

$$L(\beta) = \prod_{i=1}^{n} [f(t_i|\boldsymbol{x}_i)]^{\delta_i} [S(t_i|\boldsymbol{x}_i)]^{1-\delta_i} = \prod_{i=1}^{n} [\lambda(t_i|\boldsymbol{x}_i)]^{\delta_i} S(t_i|\boldsymbol{x}_i)$$

√ No modelo de Cox

$$S(t_i|\boldsymbol{x}_i) = \exp\left\{-\int_0^{t_i} \lambda_0(u) \exp\{\boldsymbol{x}_i'\boldsymbol{\beta}\}\,\mathrm{d}u\right\} = [S_0(t_i)]^{\exp\{\boldsymbol{x}_i'\boldsymbol{\beta}\}}$$

então $L(\beta) = \prod_{i=1}^{n} \left[\lambda_0(t_i) \exp\{\boldsymbol{x}_i'\boldsymbol{\beta}\}\right]^{\delta_i} [S_0(t_i)]^{\exp\{\boldsymbol{x}_i'\boldsymbol{\beta}\}}$

que é função do componente não paramétrico λ_0.

- Solução:
  - √ Condicionar a construção da função de verossimilhança ao conhecimento histórico passado de desfechos e censuras
  - √ Objetivo:
    - eliminar esta função de perturbação da verossimilhança

Estimação dos Coeficientes

- Modelo de regressão de Cox:
  - √ Determinação da função de verossimilhança parcial:
    - Elimina-se a função de risco basal
    - Considera a informação dos indivíduos sob risco em cada tempo *t*
    - Formulação semelhante aos modelos não paramétricos (Kaplan-Meier), mas que permite a estimação dos efeitos das covariáveis

      (fatores de risco no tempo de sobrevivência)

Verossimilhança Parcial

√ Sejam $t_1 < t_2 < \dots < t_m$, m tempos diferentes ordenados (sem empate)

√ L_i: verossimilhança individual

(contribuição individual para o tempo de sobrevivência t_i)

$$L_i = \frac{\lambda_i(t_i)}{\sum_{j \in R(t_i)} \lambda_j(t_j)} = \frac{\exp(\boldsymbol{x}_i'\boldsymbol{\beta})}{\sum_{j \in R(t_i)} \exp(\boldsymbol{x}_j'\boldsymbol{\beta})}$$

– Razão entre o risco do indivíduo i apresentar o evento em t_i e a soma dos riscos até a ocorrência do evento em todos os indivíduos sob risco

Análise de Sobrevivência Aplicada à Saúde -- 2014

- Função de verossimilhança parcial

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

- Estimadores de máxima verossimilhança:
  √ Valores de β que maximizam a função de verossimilhança parcial
- A função de verossimilhança parcial assume que os tempos de sobrevivência são contínuos
  √ Não pressupõe a possibilidade de empates

Análise de Sobrevivência Aplicada à Saúde -- 2014

- Definição da verossimilhança parcial em notação de processo de contagem:

$$L_i = \frac{\exp(\mathbf{x}_i'\boldsymbol{\beta})}{\sum_{t \geq 0} Y_j(t) \exp(\mathbf{x}_j'\boldsymbol{\beta})}$$

√ $Y_j(t)$: indicadora de risco do indivíduo j em t

(1 se o indivíduo j estiver em risco no tempo t)

√ Verossimilhança parcial não depende do risco basal

Análise de Sobrevivência Aplicada à Saúde -- 2014

- Verossimilhança parcial $L(\beta)$ = produto das L_i

$$L(\boldsymbol{\beta}) = \prod_{i=1}^{n} \prod_{t \geq 0} \left\{ \frac{Y_i(t) \exp(\mathbf{x}_i'\boldsymbol{\beta})}{\sum_j Y_j(t) \exp(\mathbf{x}_j'\boldsymbol{\beta})} \right\}^{\Delta N_i(t)}$$

√ $\Delta N_i(t)$: diferença entre a contagem de eventos até o instante t e a contagem no momento imediatamente anterior a t

√ Numerador: indivíduos que experimentaram o evento

√ Denominador: todos os indivíduos que não experimentaram o evento (inclusive as censuras)

Análise de Sobrevivência Aplicada à Saúde -- 2014

Empates

- Podem ocorrer na prática:
  - √ Empates devido à escala de medidas
    - Tempos em dias, meses e até mesmo em anos
  - √ Empates entre desfechos e censuras
    - Convenciona-se que a censura ocorreu após o desfecho
- Quando ocorrem empates no tempo de sobrevida
  - √ Necessária modificar a função de verossimilhança parcial para incorporar as observações empatadas
  - √ Função de verossimilhança exata envolve permutações
    - Pode consumir muito tempo computacional

- Aproximação da verossimilhança parcial:
  - √ Simples e muito usada nos pacotes
    - Proposta por Breslow (1972) e Peto (1972)

$$L(\beta) = \prod_{i=1}^{m} \frac{\exp(\boldsymbol{s}_i'\boldsymbol{\beta})}{\left[\sum_{j \in R(t_i)} \exp(\boldsymbol{x}_j'\boldsymbol{\beta})\right]^{\Delta N(t_i)}}$$

  - √ $\mathbf{s}_i$: vetor formado pela soma das correspondentes p variáveis para os indivíduos com desfecho no tempo t_i.
  - √ $\Delta N_i(t)$: número de falhas no tempo t_i.

Estimadores de Máxima Verossimilhança Parcial

- Propriedades assintóticas:
  - √ Estimadores são consistentes e assintoticamente normais
    - (Andersen e Gill, 1982)
- Propriedades necessárias para a construção de intervalos de confiança e para testar hipóteses sobre os coeficientes do modelo
  - √ É possível utilizar:
    - Estatística de Wald
    - Estatística da Razão de Verossimilhanças
    - Estatística Escore

Interpretação dos Coeficientes

- Modelo de Cox:
  - √ Efeito das covariáveis é acelerar ou desacelerar a função de risco
- Razão de risco de dois indivíduos:
  - √ Mesmos valores para as covariáveis exceto para x_l

$$\frac{\lambda_i(t)}{\lambda_j(t)} = \exp\{\beta_l(x_{il} - x_{jl})\}$$

    - Razão de riscos: constante no tempo
  - √ Ex.: x_l: indicadora de paciente hipertenso
    - O risco de morte de hipertensos é $\exp\{\beta_l\}$ vezes o risco de pacientes com pressão normal (demais covariáveis fixas)

- Estimativa pontual para $\exp\{\beta_l\}$:
  - √ Utiliza-se a propriedade de invariância do estimador de máxima verossimilhança parcial
- Erro padrão de $\exp\{\beta_l\}$:
  - √ Utiliza-se o método delta
- Intervalo de confiança para $\exp\{\beta_l\}$:
  - √ 1 pertence ao intervalo
    - Indica não haver evidências de que haja diferenças significativas de risco entre os dois grupos (se dicotômica)

- Para variáveis categóricas:
  - √ Razão de riscos: $e^{\hat{\beta}_\ell}$
- Exemplo:
  - √ Covariável grupo com 3 níveis
    - (0: controle; 1: grupo 1; 2: grupo 2)
  - √ Termo referente a esta covariável no modelo

$$\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2$$

    - x_1: indicadora do grupo 1
    - x_2: indicadora do grupo 2

- Estimativas pontuais e intervalares:

$$e^{\hat{\beta}_1} = 2,0(1,5;4,1)$$

$$e^{\hat{\beta}_2} = 1,2(0,7;1,8)$$

  - √ Comparação entre grupos de controle e 1
    - Existe diferença significativa
    - Risco de morte para os pacientes do grupo 1 é 2 vezes o risco dos pacientes do grupo controle
  - √ Comparação entre grupos de controle e 2
    - Não existe diferença significativa

- Interpretação para variáveis contínuas:
  - √ Ex.: efeito de idade é significativo

$$e^{\hat{\beta}_{\text{idade}}} = 1,05$$

    - Se aumentarmos 1 ano a idade, o risco de morte fica aumentado em 5%

Estimando Funções Relacionadas a $\lambda_0(t)$

- Quantidades de interesse na modelagem estatística
  - √ Coeficientes da regressão
- Funções relacionadas com $\lambda_0(t)$
  - √ Função de risco acumulado basal

$$\Lambda_0(t) = \int_0^t \lambda_0(u)\,\mathrm{d}u$$

    - – É de grande importância na avaliação gráfica do modelo ajustado

√ Função de sobrevivência basal

$$S_0(t) = \exp\left[\,-\Lambda_0(t)\right]$$

√ Função de sobrevivência

$$S(t) = [S_0(t)]^{\exp(\boldsymbol{x}'\boldsymbol{\beta})}$$

- – Útil quando se deseja analisar percentis associados a grupos de indivíduos

- $\lambda_0(t)$ não é especificada parametricamente
  - √ Função eliminada pelo argumento condicional
  - √ Seus estimadores são de natureza não paramétrica
- Estimador para $\Lambda_0(t)$
  - √ Estimador de Nelson-Aalen-Breslow (Breslow, 1972)

$$\hat{\Lambda}_0 = \sum_{j:t_j \le t} \frac{\Delta N(t_j)}{\sum_{l \in R_j} \exp\{\boldsymbol{x}_l'\boldsymbol{\beta}\}}$$

  - √ $\Delta N(t_j)$: número de desfechos em t_j.
  - √ Na ausência de covariáveis a expressão é o estimador de Nelson-Aalen

- Estimativas da sobrevivência:

$$\hat{S}_0(t) = \exp\left[\,-\hat{\Lambda}_0(t)\right]$$

$$\hat{S}(t|\boldsymbol{x}) = [\hat{S}_0(t)]^{\exp(\boldsymbol{x}'\hat{\boldsymbol{\beta}})}$$

Exemplo

- Transplante de medula óssea
  - √ Objetivo: avaliação dos fatores prognósticos associados a transplante de medula óssea
  - √ Pacientes: 96
    - Óbitos: 49
    - Censuras: 47
  - √ Banco de dados: *tmoclas.dat*

```
> library(survival)
> tmo <- read.table("dados/tmoclas.dat", header = T, sep = " ")
> tmo.tot = survfit(formula = Surv(os, status)~1, data = tmo)
> tmo.tot
Call: survfit(formula = Surv(os, status) ~ 1, data = tmo)

records   n.max n.start  events  median 0.95LCL 0.95UCL
     96      96      96      49     453     370      NA
```

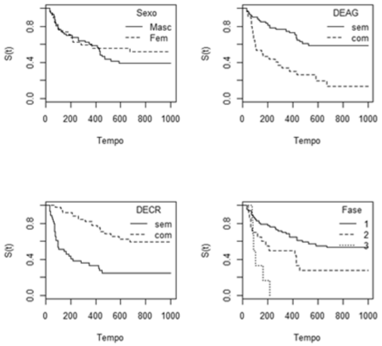

- Resposta:
  - √ os: tempo de sobrevivência desde o transplante até o óbito
  - √ status: 0: censura; 1: óbito
- Covariáveis:
  - √ sexo: 1: masculino; 2: feminino
  - √ idade: idade na data do transplante (anos)
  - √ fase: fase da doença no momento do transplante (1: crônica; 2: aguda; 3: crise blástica)
  - √ deag: doença enxerto contra hospedeiro aguda (0: não; 1: sim)
  - √ decr: doença enxerto contra hospedeiro crônica (0: não; 1: sim)

Análise Exploratória

- Curvas de sobrevivência estimadas pelo método de Kaplan-Meier:
  - √ Objetivo:
    - Verificar o pressuposto de proporcionalidade dos riscos das variáveis a serem incluídas no modelo

- Covariáveis com pequeno número de categorias:
  - √ Gráfico da sobrevivência estratificado poderá dar indicação de proporcionalidade
    - Curvas razoavelmente paralelas ao longo de todo o tempo (podem indicar proporcionalidade)
    - Curvas com entrelaçamento ou variação na distância entre as curvas das categorias (podem indicar ausência de proporcionalidade)

- Avaliação do pressuposto de proporcionalidade



√ Parece razoável admitir proporcionalidade

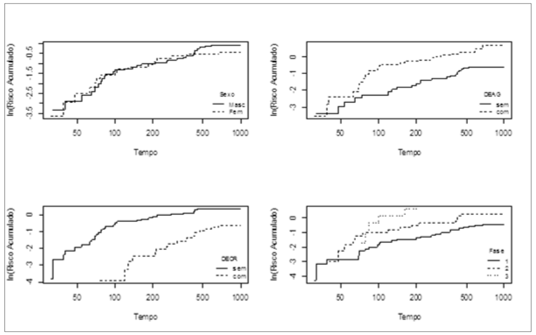
- Variável sexo apresenta superposição, afastando-se no final (número de observações é pequeno)

√ Outra forma de visualização

- Gráfico do logaritmo da função de risco acumulado em cada categoria

  (duas retas paralelas podem indicar proporcionalidade)

- Avaliação do pressuposto de proporcionalidade



√ Parece razoável admitir proporcionalidade

- Variável sexo apresenta superposição

- Estimação do Modelo de Cox:

```
> # Modelo de Cox - covariaveis Idade e Sexo
>
> m1 <- coxph(Surv(os, status)~(idade + sexo), data = tmo, x =
TRUE)
> summary(m1)
Call:
coxph(formula = Surv(os, status) ~ (idade + sexo), data = tmo,
    x = TRUE)

  n= 96, number of events= 49

          coef exp(coef) se(coef)      z Pr(>|z|)
idade -0.02167   0.97857  0.01399 -1.548    0.122
sexo2 -0.37649   0.68626  0.32120 -1.172    0.241

      exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
idade    0.9786      1.022    0.9521     1.006
sexo2    0.6863      1.457    0.3657     1.288

Concordance= 0.568  (se = 0.044 )
Rsquare= 0.03   (max possible= 0.986 )
Likelihood ratio test= 2.92  on 2 df,   p=0.232
Wald test            = 2.85  on 2 df,   p=0.2408
Score (logrank) test = 2.85  on 2 df,   p=0.2406
```

Sexo feminino:
- Risco 0,68 vezes menor de ir a óbito do que sexo masculino
- IC da razão inclui 1

Sexo masculino
- Risco 1,45 vezes maior do que sexo feminino

Interpretação dos Coeficientes

- Coeficiente:
  - √ Valores positivos:
    - Variáveis que contribuem para o aumento do risco
  - √ Valores negativos:
    - Variáveis que contribuem para a redução do risco
- Exponencial do coeficiente
  - √ Risco relativo ou razão de riscos (*hazard ratio*)
    - Maiores que 1: sobrerrisco
    - Entre 0 e 1: proteção

	exp(coef)	exp(-coef)	lower .95	upper .95
idade	0.9786	1.022	0.9521	1.006
sexo2	0.6863	1.457	0.3657	1.288

- No exemplo:
  - √ Paciente do sexo feminino tem risco 0,68 vezes (ou 32%) menor de ir a óbito do que do sexo masculino
    - IC da razão de riscos: [0,365; 1,288]
  - √ Paciente do sexo masculino tem risco 1,45 vezes (ou 45%) maior de ir a óbito a cada unidade de tempo
    - IC da razão de riscos: [1/1,29; 1/0,37] = [0,78; 2,74]
  - √ Estimativa de risco atribuído ao sexo e idade não é significativo
    - Intervalo de confiança engloba a unidade

Modelo de Cox Estratificado

- $\lambda_0(t)$ não é o mesmo para todos os indivíduos
  - √ $\lambda_{0A}(t) \neq \lambda_{0B}(t) \neq \lambda_{0C}(t)$, definindo diferentes estratos
- Usado quando alguma covariável não atende à proporcionalidade
- Não será estimado o efeito da variável para a qual se estratifica

Formalização do Procedimento

- Modelo estratificado para o estrato *j* (*s* estratos)

$$\lambda_j(t) = \lambda_0(t)\exp\{\boldsymbol{x}'\boldsymbol{\beta}\}$$

  - √ Suposição:
    - Todos os estratos com os mesmos coeficientes de regressão
    - Risco basal varia para cada estrato
  - √ Verossimilhança individual calculada da nas mesma forma da verossimilhança parcial do modelo de Cox
    - Participam do conjunto sob risco apenas os indivíduos que pertençam ao mesmo estrato

√ Verossimilhança individual calculada da nas mesma forma da verossimilhança parcial do modelo de Cox

– Participam do conjunto sob risco apenas os indivíduos que pertençam ao mesmo estrato

√ Verossimilhança parcial total

– Produto das verossimilhanças parciais para cada estrato

$$L(\boldsymbol{\beta}) = \prod_{j=1}^{s} L_j(\boldsymbol{\beta})$$

– $L_j(\boldsymbol{\beta})$: verossimilhança parcial do estrato j

▪ Apenas observações dos indivíduos desse estrato

Exemplo

- Modelagem da sobrevivência dos pacientes

√ Consideração:

– aparecimento de doença de enxerto crônica divide em estratos com linhas de base diferentes

√ Raciocínio:

– Considerar que para que ocorra doença crônica, o paciente necessariamente sobreviveu algum tempo

– (efeito da variável varia com o tempo)

√ Não é possível estimar o efeito para a variável que estratifica o risco

- Modelo incorpora o efeito da variável `decr`

```
> m4 <- coxph(Surv(os, status)~(idade + sexo + fase + deag +
decr), data = tmo, x = TRUE)
> summary(m4)
Call:
coxph(formula = Surv(os, status) ~ (idade + sexo + fase + deag +
    decr), data = tmo, x = TRUE)

  n= 96, number of events= 49

           coef exp(coef)  se(coef)      z Pr(>|z|)
idade -0.005019  0.994993  0.014912 -0.337 0.736415
sexo2 -0.271984  0.761866  0.332115 -0.819 0.412816
fase2  0.593973  1.811171  0.371427  1.599 0.109784
fase3  0.938411  2.555918  0.522357  1.796 0.072416 .
deag1  1.190381  3.288332  0.327485  3.635 0.000278 ***
decr1 -1.061750  0.345850  0.338452 -3.137 0.001706 **
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

      exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
idade    0.9950     1.0050    0.9663    1.0245
sexo2    0.7619     1.3126    0.3974    1.4607
fase2    1.8112     0.5521    0.8746    3.7508
fase3    2.5559     0.3912    0.9182    7.1151
deag1    3.2883     0.3041    1.7307    6.2479
decr1    0.3459     2.8914    0.1782    0.6714

Concordance= 0.768  (se = 0.044 )
Rsquare= 0.345   (max possible= 0.986 )
Likelihood ratio test= 40.67  on 6 df,   p=3.365e-07
Wald test            = 38.46  on 6 df,   p=9.113e-07
Score (logrank) test = 47.62  on 6 df,   p=1.405e-08
```

Doença de efeito crônico exerce efeito protetor importante

- IC: [0,1782; 0,6714] (não inclui o 1)

- Modelo estratificando a varável `decr`

```
> mstrata <- coxph(Surv(os, status)~(idade + sexo + fase + deag
+ strata(decr)),
+ data = tmo, x = TRUE)
>
> summary(mstrata)
Call:
coxph(formula = Surv(os, status) ~ (idade + sexo + fase + deag +
    strata(decr)), data = tmo, x = TRUE)

  n= 96, number of events= 49

           coef exp(coef)  se(coef)      z Pr(>|z|)
idade -0.007981  0.992051  0.014666 -0.544 0.586309
sexo2 -0.270798  0.762771  0.328394 -0.825 0.409592
fase2  0.684868  1.983511  0.373774  1.832 0.066906 .
fase3  0.777338  2.175672  0.519260  1.497 0.134390
deag1  1.134616  3.109979  0.328494  3.454 0.000552 ***
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 '

      exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
idade    0.9921     1.0080    0.9639     1.021
sexo2    0.7628     1.3110    0.4007     1.452
fase2    1.9835     0.5042    0.9534     4.127
fase3    2.1757     0.4596    0.7863     6.020
deag1    3.1100     0.3215    1.6336     5.921

Concordance= 0.676  (se = 0.064 )
Rsquare= 0.17   (max possible= 0.968 )
Likelihood ratio test= 17.88  on 5 df,   p=0.003105
Wald test            = 17.99  on 5 df,   p=0.002955
Score (logrank) test = 19.36  on 5 df,   p=0.001647
```

Efeitos estão controlados pela variação no risco de base atribuível aos estratos

- Controle efetuado por decr

Não foi estimado o coeficiente da variável decr

- Ajustados os efeitos das demais variáveis

- Estimativas do risco relativo [exp(β)]

Variáveis	Modelos					
	`m4`			`mstrata`		
	exp(coef)	lower .95	upper .95	exp(coef)	lower .95	upper .95
Idade	0.9950	0.9663	1.0245	0.9921	0.9639	1.021
sexo2	0.7619	0.3974	1.4607	0.7628	0.4007	1.452
fase2	1.8112	0.8746	3.7508	1.9835	0.9534	4.127
fase3	2.5559	0.9182	7.1151	2.1757	0.7863	6.020
deag1	3.2883	1.7307	6.2479	3.1100	1.6336	5.921
decr1	0.3459	0.1782	0.6714			

  √ Intervalos de confiança do modelo estratificado são ligeiramente maiores

- Comentários
  - √ Coeficientes estimados são semelhantes para os modelos `m4` e `mstrata`
    - Em geral, os ICs em `mstrata` são ligeiramente maiores
  - √ Efeito é esperado pois o número de quantidades a serem estimados no modelo `mstrata` é maior
    - *s* riscos de base $\lambda_{0s}(t)$ a serem estimados
    - É maior a incerteza dos coeficientes dos modelos

Seleção de Modelos

- Teste de Wald
  - √ H_0: $\beta_j = 0$
    - Efeito da covariável é não significativo
  - √ Estatística de teste:

$$Z_j = \frac{\hat{\beta}_j}{\mathrm{ep}(\hat{\beta}_j)}$$

  - √ Distribuição amostral

$$Z_j \overset{H_0}{\sim} \mathrm{N}(0,1)$$

Teste da Razão de Verossimilhança

- H_0: não há diferença entre os modelos
  - √ (modelo maior = modelo menor)
- Estatística de teste: $RV = 2(l_{\text{maior}} - l_{\text{menor}})$
  - √ $l_{\text{mod}} = \ln(L_{\text{mod}})$
- Distribuição amostral: $RV \overset{H_0}{\sim} \chi^2_d$
  - √ *d*: diferença no número de covariáveis nos modelos em questão

- Teste da razão de verossimilhança:
  - √ Compara modelos aninhados
    - – Modelo com maior número de parâmetros tem de conter todos os parâmetros do modelo menor
  - √ Avalia se a inclusão de covariáveis no modelo aumenta significativamente a verossimilhança
  - √ Assintoticamente semelhante ao teste de Wald
    - – Mais robusto quando o número de observações é pequeno
  - √ Modelos aninhados perdem comparabilidade caso existam valores ausentes

- √ Modelos estratificados e não estratificados não são aninhados
  - – Não podem ser comparados
- √ Opção por modelos estratificados baseia-se em:
  - – Delineamento do estudo
  - – Conhecimento a priori do problema
  - – Avaliação do pressuposto de proporcionalidade

- Demais modelos
  - √ m2 = m1 + fase

```
> # Demais modelos
>
> # m1 + fase
> m2 <- coxph(Surv(os, status)~(idade + sexo + fase),
+ data = tmo, x = TRUE)
> summary(m2)
Call:
coxph(formula = Surv(os, status) ~ (idade + sexo + fase), data = tmo,
    x = TRUE)

  n= 96, number of events= 49

          coef exp(coef) se(coef)      z Pr(>|z|)
idade -0.02786   0.97252  0.01441 -1.933 0.053230 .
sexo2 -0.20776   0.81240  0.32428 -0.641 0.521742
fase2  0.86502   2.37505  0.34873  2.481 0.013119 *
fase3  1.89091   6.62539  0.48690  3.884 0.000103 ***
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

      exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
idade    0.9725     1.0283    0.9454     1.000
sexo2    0.8124     1.2309    0.4303     1.534
fase2    2.3751     0.4210    1.1991     4.704
fase3    6.6254     0.1509    2.5513    17.205

Concordance= 0.649  (se = 0.044 )
Rsquare= 0.166   (max possible= 0.986 )
Likelihood ratio test= 17.41  on 4 df,   p=0.00161
Wald test            = 19.65  on 4 df,   p=0.0005853
Score (logrank) test = 23.12  on 4 df,   p=0.0001196
```


- √ m3 = m2 + deag

```
> # m2 + deag
> m3 <- coxph(Surv(os, status)~(idade + sexo + fase + deag),
+ data = tmo, x = TRUE)
> summary(m3)
Call:
coxph(formula = Surv(os, status) ~ (idade + sexo + fase + deag),
    data = tmo, x = TRUE)

  n= 96, number of events= 49

          coef exp(coef) se(coef)      z Pr(>|z|)
idade -0.01877   0.98140  0.01429 -1.314 0.188888
sexo2 -0.24258   0.78460  0.31841 -0.762 0.446149
fase2  0.94870   2.58234  0.34103  2.782 0.005405 **
fase3  1.52206   4.58164  0.49600  3.069 0.002150 **
deag1  1.13600   3.11429  0.30972  3.668 0.000245 ***
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

      exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
idade    0.9814     1.0190    0.9543     1.009
sexo2    0.7846     1.2745    0.4204     1.464
fase2    2.5823     0.3872    1.3235     5.038
fase3    4.5816     0.2183    1.7331    12.112
deag1    3.1143     0.3211    1.6972     5.715

Concordance= 0.72  (se = 0.044 )
Rsquare= 0.272   (max possible= 0.986 )
Likelihood ratio test= 30.52  on 5 df,   p=1.167e-05
Wald test            = 31.81  on 5 df,   p=6.491e-06
Score (logrank) test = 37.67  on 5 df,   p=4.405e-07
```

- Comparação de modelos
  - √ Saída R:

```
> anova(m1, m2, m3, m4)
Analysis of Deviance Table
 Cox model: response is  Surv(os, status)
 Model 1: ~ (idade + sexo)
 Model 2: ~ (idade + sexo + fase)
 Model 3: ~ (idade + sexo + fase + deag)
 Model 4: ~ (idade + sexo + fase + deag + decr)
   loglik  Chisq Df P(>|Chi|)
1 -201.94
2 -194.70 14.486  2 0.0007152
3 -188.15 13.109  1 0.0002939
4 -183.07 10.152  1 0.0014413
```

2ª. Linha:
- Comparação modelos 1 e 2

3ª. Linha
- Comparação modelos 2 e 3

4ª. Linha
- Comparação modelos 3 e 4

  - √ H_0: igualdade entre modelos
    - É rejeitada para cada nova covariável incluída
    - Cada covariável incluída melhorou o ajuste

√ Saída R:

```
> anova(m1, m2, m3, m4)
Analysis of Deviance Table
 Cox model: response is  Surv(os, status)
 Model 1: ~ (idade + sexo)
 Model 2: ~ (idade + sexo + fase)
 Model 3: ~ (idade + sexo + fase + deag)
 Model 4: ~ (idade + sexo + fase + deag + decr)
   loglik  Chisq Df P(>|Chi|)
1 -201.94
2 -194.70 14.486  2 0.0007152
3 -188.15 13.109  1 0.0002939
4 -183.07 10.152  1 0.0014413
```

RV = 2[–194,70 – (–201,90)] = 14,40

Variáveis incorporadas no modelo

Qualidade de Ajuste

- O modelo selecionado
  - √ se ajusta bem aos dados?
  - √ Qual o poder explicativo do modelo?

Medida de Qualidade de Ajuste

- Medida de qualidade de ajuste nos modelos lineares com resposta normal
  - √ R^2
- Avaliação global da qualidade de ajuste de um modelo de sobrevivência
  - √ Função desvio (ou *deviance*)
  - √ Método gráfico de sobrevivência por índice de prognóstico

Variabilidade Total Explicada

- Proporção explicada pelas covariáveis
  - √ Modelo nulo: menor poder de explicação
    - Modelo sem covariáveis
    - Verossimilhança é apenas a linha de base
  - √ Modelo saturado: maior poder de explicação
    - Cada indivíduo está totalmente explicado (um coeficiente para cada indivíduo)
    - Modelo sem resíduos (saturado)
    - Não explica nem prediz coisa alguma

- Modelo nulo:

```
mod.nulo <- coxph(Surv(os, status)~1, data = tmo)
mod.nulo
Call:  coxph(formula = Surv(os, status) ~ 1, data = tmo)

Null model
  log likelihood= -203.404
  n= 96
```

- Modelo saturado:

```
> mod.saturado <- coxph(Surv(os, status)~as.factor(id), data=tmo)
> summary(mod.saturado)
Call:
coxph(formula = Surv(os, status) ~ as.factor(id), data = tmo)

  n= 96, number of events= 49
[...]

Concordance= 1  (se = 0.044 )
Rsquare= 0.985   (max possible= 0.986 )
Likelihood ratio test= 404  on 95 df,   p=0
Wald test            = 1826  on 95 df,    p=0
Score (logrank) test = 394.1  on 95 df,   p=0
```


- Verossimilhança dos modelos:

Modelo	l_{modelo}
Nulo	–203,40
Saturado	–1,39
m1: `idade + sexo`	–201,94
m2: m1 `+ fase`	–194,70
m3: m2 `+ deag`	–188,15
m4: m3 `+ decr`	–183,07

```
> #Logverossimilhanças
> m1$loglik[1]
[1] -203.404
> mod.saturado$loglik[2]
[1] -1.386498
> m1$loglik[2]
[1] -201.9431
> m2$loglik[2]
[1] -194.7002
> m3$loglik[2]
[1] -188.1458
> m4$loglik[2]
[1] -183.0697
```


Medida Global de Ajuste – R^2

- R^2: poder explicativo das covariáveis no tempo de ocorrência do evento em estudo

$$R^2_{LR} = 1 - \left\{ \frac{L(0)}{L(\hat{\beta})} \right\}^{\frac{2}{n}} = 1 - \exp\left(\frac{2\{l(0) - l(\hat{\beta})\}}{n} \right)$$

  - L(0): verossimilhança do modelo nulo
  - $L(\hat{\beta})$: verossimilhança do modelo ajustado
- √ Valor mínimo possível $L(0) = L(\hat{\beta})$
- √ Valor máximo não é 1 (100%)
  - É a razão entre as verossimilhanças dos modelos saturados e nulo

- Exemplo:
  - √ Modelo `m1`:

$$
\begin{aligned}
R^2_{LR} &= 1 - \exp\left(\frac{2\{l(0) - l(\hat{\beta})\}}{n}\right) \\
&= 1 - \exp\left(\frac{2\{-201,94 - (-203,40)\}}{96}\right) \\
&= 1 - \exp(-0,003042) = 0,0300
\end{aligned}
$$

  - √ Porcentagem de explicação:

$$
\begin{aligned}
\%\ \text{explicação} &= \frac{R^2_{modelo}}{R^2_{saturado}} \times 100 \\
&= \frac{0,0300}{0,986} \times 100 = 2,958\%
\end{aligned}
$$

- Modelo m1 – saída R

```
> summary(m1)
Call:
coxph(formula = Surv(os, status) ~ (idade + sexo), data = tmo,
    x = TRUE)

  n= 96, number of events= 49

          coef exp(coef) se(coef)      z Pr(>|z|)
idade -0.02167   0.97857  0.01399 -1.548    0.122
sexo2 -0.37649   0.68626  0.32120 -1.172    0.241

      exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
idade    0.9786      1.022    0.9521     1.006
sexo2    0.6863      1.457    0.3657     1.288

Concordance= 0.568  (se = 0.044 )
Rsquare= 0.03   (max possible= 0.986 )
Likelihood ratio test= 2.92  on 2 df,   p=0.232
Wald test            = 2.85  on 2 df,   p=0.2408
Score (logrank) test = 2.85  on 2 df,   p=0.2406
```

```
> m1.res<-summary(m1)

> m1.res$rsq
       rsq     maxrsq
0.02997644 0.98555755

> m1.res$conf.int
      exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
idade 0.9785651   1.021904 0.9520904  1.005776
sexo2 0.6862628   1.457168 0.3656678  1.287936

> m1.res$loglik
[1] -203.4040 -201.9431

> m1.res$logtest
     test        df    pvalue
2.9217524 2.0000000 0.2320329
```


- Verossimilhança dos modelos:

Modelo	l_{modelo}	R^2	**Variabilidade Explicada (%)**
Nulo	–203,40	0,000	0,0
Saturado	–1,39	0,986	100,0
m1: `idade + sexo`	–201,94	0,030	3,0
m2: m1 `+ fase`	–194,70	0,166	16,8
m3: m2 `+ deag`	–188,15	0,272	27,6
m4: m3 `+ decr`	–183,07	0,345	35,0

$$
\%\ \text{explicação} = \frac{R^2_{modelo}}{R^2_{saturado}} \times 100
$$

  - √ m4 é o melhor e explica 35% da variabilidade

Comentários

- Em modelos de sobrevivência é raro encontrar poder explicativo muito maior
  - √ Tempos de sobrevivência têm grande variabilidade individual
  - √ Diferenças causadas por fatores incorporados ao modelo trazem informação importante em
    - Avaliação terapêutica
    - Fatores prognósticos
    - Fatores de risco ou proteção

Probabilidade de Concordância

- Medida global de ajuste útil quando o objetivo do estudo é obter modelo preditivo
  - √ Usada para avaliar o poder discriminatório e a acurácia preditiva do modelo de Cox
- Concordância:
  - √ Ao selecionar aleatoriamente duas observações, a que possui menor tempo de sobrevivência é também aquela que possui o maior risco estimado (predito) pelo modelo de Cox

- Probabilidade de concordância estimada pelo modelo de Cox:
  - √ Entre 0,3 e 0,4:
    - Modelo possui baixo poder preditivo (ou discriminatório)
  - √ 0,5:
    - A concordância pode ter ocorrido por acaso
  - √ Entre 0,6 e 0,7:
    - Resultado comum em Análise de Sobrevivência
  - √ Entre 0,7 e 0,8:
    - Resultado discriminatório muito bom
  - √ Entre 0,8 e 0,9
    - Resultado discriminatório excelente

- Modelo m4

```
> m4 <- coxph(Surv(os, status)~(idade + sexo + fase + deag +
decr), data = tmo, x = TRUE)
> summary(m4)
Call:
coxph(formula = Surv(os, status) ~ (idade + sexo + fase + deag +
    decr), data = tmo, x = TRUE)

  n= 96, number of events= 49

          coef exp(coef)  se(coef)      z Pr(>|z|)
idade -0.005019  0.994993  0.014912 -0.337 0.736415
sexo2 -0.271984  0.761866  0.332115 -0.819 0.412816
fase2  0.593973  1.811171  0.371427  1.599 0.109784
fase3  0.938411  2.555918  0.522357  1.796 0.072416 .
deag1  1.190381  3.288332  0.327485  3.635 0.000278 ***
decr1 -1.061750  0.345850  0.338452 -3.137 0.00
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.0

      exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
idade    0.9950     1.0050    0.9663    1.0245
sexo2    0.7619     1.3126    0.3974    1.4607
fase2    1.8112     0.5521    0.8746    3.7508
fase3    2.5559     0.3912    0.9182    7.1151
deag1    3.2883     0.3041    1.7307    6.2479
decr1    0.3459     2.8914    0.1782    0.6714

Concordance= 0.768  (se = 0.044 )
Rsquare= 0.345   (max possible= 0.986 )
Likelihood ratio test= 40.67  on 6 df,   p=3.365e-07
Wald test            = 38.46  on 6 df,   p=9.113e-07
Score (logrank) test = 47.62  on 6 df,   p=1.405e-08
```

```
> m4$concordance
concordant discordant  tied.risk  tied.time   std(c-d)
 2463.0000   742.0000     4.0000     2.0000   279.5721
> (2463+4/2)/(2463+742+4)
[1] 0.7681521

> summary(m4)$concordance
concordance.concordant             se.std(c-d)
            0.76815207              0.04356062
```

- Comando no R: `survConcordance()`

- Exemplo:

Modelo	l_{modelo}	R^2	Variabilidade Explicada (%)	Probabilidade de Concordância
Nulo	–203,40	0,000	0,0	
Saturado	–1,39	0,986	100,0	1
m1: `idade + sexo`	–201,94	0,030	3,0	0,568
m2: m1 `+ fase`	–194,70	0,166	16,8	0,650
m3: m2 `+ deag`	–188,15	0,272	27,6	0,722
m4: m3 `+ decr`	–183,07	0,345	35,0	0,768

- √ Poder preditivo (ou discriminatório) do modelo m4 é muito bom

Índice Prognóstico – IP

- Gráfico de sobrevivência estratificado por IP
  - √ Procedimento exploratório útil para avaliar qualidade de ajuste do modelo
  - √ IP: preditor linear do modelo de Cox ($\boldsymbol{x}'\hat{\beta}$)
  - √ Cálculo do IP para cada indivíduo

- Cálculo de índice prognóstico
  - √ Modelo m4

Covariável	β	**Indivíduo A** x_A	**Indivíduo A** $\beta\, x_A$	**Indivíduo B** x_B	**Indivíduo B** $\beta\, x_B$
`idade`	–0,005019	56	–0,281064	20	–0,100380
`sexo2`	–0,271984	0	0	1	–0,271984
`fase2`	0,593973	1	0,593973	0	0
`fase3`	0,938411	0	0	1	0,938411
`deag`	1,190381	1	1,190381	1	1,190381
`decr`	–1,061750	0	0	0	0
Índice de Prognóstico			1,50329		1,756428

  - – Indivíduo A: sexo masculino, fase intermediária
  - – Indivíduo B: sexo feminino, fase avançada
  - – Manifestação doença de enxerto: deag = 1, decr = 0

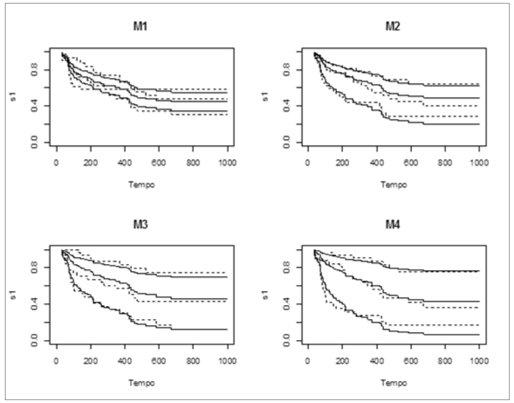
- Construção do gráfico:
  - √ Indivíduos são estratificados em grupos de tamanhos aproximadamente iguais
    - – Grupos de alto, médio e baixo IP
  - √ Determinação dos valores médios de cada uma das covariáveis dentro de cada grupo
  - √ Obtenção das curvas de sobrevivência sob o modelo ajustado utilizando os valores médios
  - √ Curvas são comparadas às curvas de sobrevivência estimadas por K-M para cada grupo
  - √ Se o modelo for razoável:
    - – Curvas ajustadas sejam próximas das curvas K-M, por estrato

- √ Espera-se que os melhores modelos sejam mais capazes de diferenciar os grupos criados pelo valor do índice prognóstico

√ Estratificação por índice de prognóstico – Comandos

```
> source("funcoes/Rfun.r")
================================================================

                    Funcoes do livro

    Analise de Sobrevivencia: Teoria e Aplicacoes em Saude

             Ultima atualizacao: Julho de 2011

=================================================================


 Funcoes disponiveis: plot.pi(), plot.frail()
 Funcao para estimar quantis do tempo de sobrevivencia,
 desenvolvida pelo Prof. John Fox
> par(mfrow = c(2,2))
> plot.pi(m1, main = "M1", xlab = "Tempo")
The solid line is the fitted model, the dashed one is the K-M

> plot.pi(m2, main = "M2", xlab = "Tempo")
The solid line is the fitted model, the dashed one is the K-M

> plot.pi(m3, main = "M3", xlab = "Tempo")
The solid line is the fitted model, the dashed one is the K-M

> plot.pi(m4, main = "M4", xlab = "Tempo")
The solid line is the fitted model, the dashed one is the K-M

> par(mfrow = c(1,1))
```


√ Gráficos estratificados por índice de prognóstico



√ Apenas m1 apresenta-se mal ajustado

- Modelos m2, m3 e m4 são mais capazes de discriminar os grupos
  - √ Ajustam-se razoavelmente bem
  - √ Melhoram a cada nova variável incluída
  - √ % variabilidade explicada
    - 16,8% ➔ 27,6% ➔ 35,0%

Função Desvio

√ H_0: modelo se ajusta aos dados

√ Estatística de teste: $D = 2(l_{\text{saturado}} - l_{\text{modelo}})$

- l_{saturado}: logverossimilhança do modelo saturado
- l_{modelo}: logverossimilhança do modelo

√ Modelo saturado:

- Ajustados *n* parâmetros para *n* observações

√ Distribuição amostral $D \overset{H_0}{\sim} \chi^2_{n-p-1}$

- Quanto melhor a qualidade, menor a estatística e maior o p-valor

- Cálculo da deviance:
  - √ Os parâmetros de perturbação são mantidos fixos em ambos os modelos
    - – Parâmetros comuns aos dois ajustes e nos quais não há interesse no estimador

- Função desvio dos modelos:

Modelo	l_{modelo}	**D**	**GL**	**P-valor**
Nulo	–203,40	404,02		
Saturado	–1,39	0		
m1: `idade + sexo`	–201,94	401,10	93	0
m2: m1 `+ fase`	–194,70	386,62	91	0
m3: m2 `+ deag`	–188,15	373,52	90	0
m4: m3 `+ decr`	–183,07	363,36	89	0

  - √ Rejeita-se a hipótese de que o modelo se ajusta aos dados
    - – Teste assintótico

Análise de Resíduos

Análise de Resíduos

- Premissas e ajuste de modelo quanto à
  - √ Proporcionalidade do risco
  - √ Observações mal ajustadas pelo modelo
    - – Pontos aberrantes e influentes
- Tipos de resíduos
  - √ Schoenfeld
  - √ Martingale
  - √ Deviance
  - √ Escore

Introdução

- Proporcionalidade:
  - √ A relação entre a variável resposta e tempo é sempre a mesma, independente do momento de ocorrência do evento
- Linearidade (log-linearidade) $\lambda(t) = \lambda_0(t)e^{\mathbf{x}'\boldsymbol{\beta}}$
  - √ A razão de riscos entre um indivíduo de 45 anos e um de 50 anos é idêntica àquela entre um indivíduo de 80 anos e um de 85 anos
- O modelo estima efeito médio de covariáveis:
  - √ Pontos influentes podem afetar estimativa fortemente

- O resíduo obtido como resposta observada menos a esperada não pode ser usado para os dados de sobrevivência:
  - √ Há censura.

Riscos Proporcionais - Schoenfeld

- O efeito de uma variável é sempre o mesmo durante todo o tempo observado?
- Resíduo de Schoenfeld:
  - √ Um vetor de resíduos para cada covariável do modelo
  - √ Resíduos são definidos somente nos tempos de ocorrência do evento.

- Para cada covariável x_i no tempo do evento t_i:

$$r_{ik} = \delta_i(x_{ik} - a_{ik})$$

$$a_{ik} = \frac{\sum_{j\in R(t_i)} x_{jk} \exp\left(\mathbf{x}_j'\hat{\boldsymbol{\beta}}\right)}{\sum_{j\in R(t_i)} \exp\left(\mathbf{x}_j'\hat{\boldsymbol{\beta}}\right)}$$

Resíduo é nulo quando ocorre censura

  - √ δ_i: indicador de censura
  - √ $R(t_i)$: conjunto dos indivíduos em risco no tempo t_i
  - √ x_{jk}: valor da covariável k do indivíduo j pertencente ao grupo de risco
  - √ a_{ik}: média ponderada dos valores das covariáveis dos indivíduos em risco no tempo t_i.

- Resíduo s de Schoenfeld:
  - √ Diferença entre os valores observados de covariáveis de um indivíduo com tempo de desfecho t_i e os valores esperados em t_i dado o grupo em risco $R(t_i)$.
  - √ Peso do indivíduo j que pertence a $R(t_i)$:

$$\frac{\exp\left\{\boldsymbol{x}_j'\hat{\boldsymbol{\beta}}\right\}}{\sum_{j\in R(t_i)}\exp\left(\mathbf{x}_j'\hat{\boldsymbol{\beta}}\right)}$$

- Supor que coeficiente β_k varia com o tempo. β_k pode ser dividido em duas partes:
  - √ Média constante no tempo – $E[r_i(\beta_k) \mid R(t_i)]$, com variância $V(\beta_k)$
  - √ Função U(t)
  - √ O resíduo padronizado de Schoenfeld em t_i pode ser obtido por: $r_i^*(\beta_k) = \frac{r_i(\beta_k)}{V(\beta_k)}$
  - √ Se a premissa de proporcionalidade não é violada esperamos que o gráfico de $r^*k(t_j)$ *vs.* (t_j) apresente uma reta com inclinação zero

- Resíduos padronizados de Schoenfeld vs. Tempo
  - √ Verificação se distribuídos igualmente no tempo
  - √ Não deverá existir tendência sistemática se suposição de riscos proporcionais estiver satisfeita
  - √ Forma da dispersão dos resíduos pode sugerir transformações para obtenção de proporcionalidade
    - – Pode-se investigar distribuição gráfica dos resíduos contra alguma função do tempo

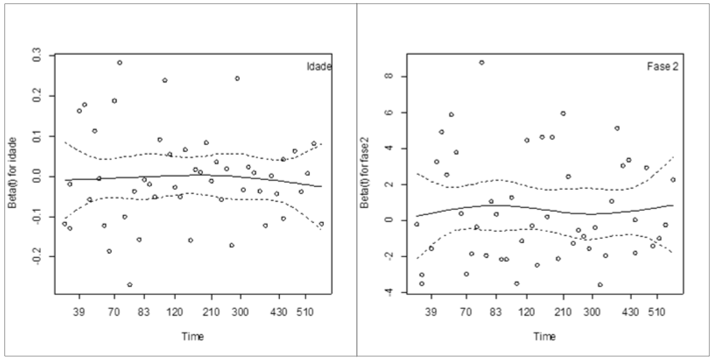
Schoenfeld no R

- `> residuo <- cox.zph(modelo)`
- `> plot(residuo[1])`
- Observar a escala do tempo:
  - √ Kaplan-Meier – nos tempos de falha
  - √ Calendário
    - – bom quando ajuste utiliza processo de contagem
    - – pode ficar pouco visível se concentra grande quantidade de eventos em um mesmo momento
  - √ Rank (ordem dos eventos):
    - – util quando os tempos são muito dispersos
- Suavização por *spline*
- Resíduo não padronizado no R:
  - √ `residuals(modelo, “schoenfeld”)`

Exemplo

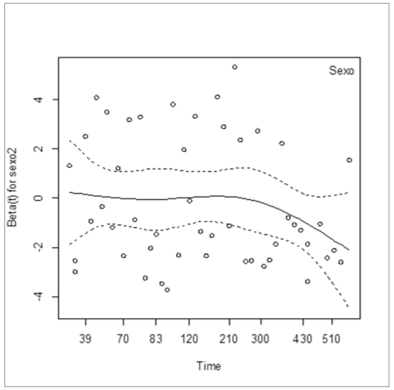
- Sobrevivência de pacientes a transplante:
  - √ Modelo m4
  - √ Análise dos resíduos de Schoenfeld
    - Se a premissa de riscos proporcionais não é violada então espera-se que reta esteja dentro dos intervalos de confiança
    - Suavização:

- Idade e fase intermediária da doença:



√ Proporcionais ao longo do tempo

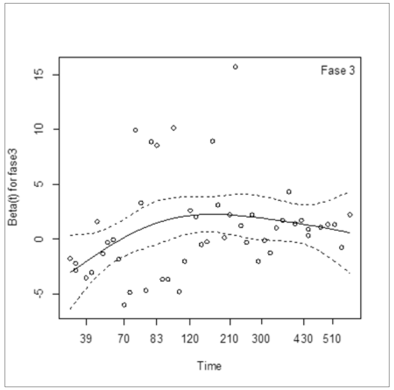
- Sexo



√ Efeito no final do período de observação parece ser diferente do início

√ Pode ser considerado proporcional, pois são poucas observações

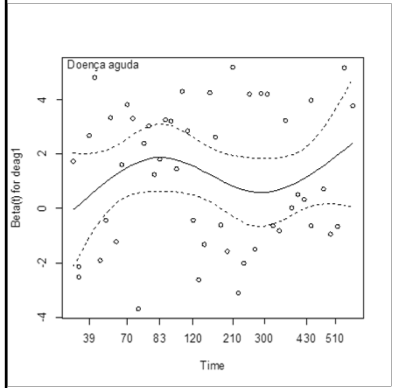
- Fase adiantada da doença



√ Varia no tempo, embora não muito

√ Pode ser atribuída à flutuação aleatória (nove pessoas)

- Doença do enxerto aguda:

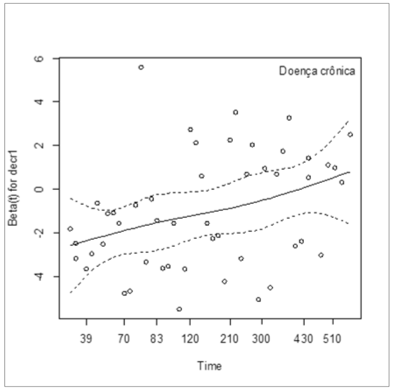


√ Comportamento aleatório

√ Banda de confiança sempre incluem o valor do parâmetro estimado

Análise de Sobrevivência Aplicada à Saúde -- 2014

- Doença do enxerto crônica:



√ Tendência visível

√ Resíduos aumentam de forma consistente com o tempo

√ Deve-se valorizar mais este tipo de tendência na análise de resíduos do que flutuações em torno de zero

√ Variável decr não deve entrar diretamente no modelo

Análise de Sobrevivência Aplicada à Saúde -- 2014

Correlação Linear com o Tempo

- Teste da presença de correlação linear entre tempo de sobrevivência e resíduo

$$\beta_k(t) = \beta_k + \theta_k U_k(t)$$

  - θ_k: parâmetro de variação no tempo

√ H_0: inclinação igual a zero

($\theta_k = 0$)

  - O mesmo que ln(risco relativo) é constante no tempo

Análise de Sobrevivência Aplicada à Saúde -- 2014

- Saída no R:

```
> residuo <- cox.zph(m4)
> residuo
           rho    chisq       p
idade  -0.02226 2.92e-02 0.86439
sexo2  -0.18004 1.86e+00 0.17207
fase2  -0.00212 2.81e-04 0.98663
fase3   0.20766 2.91e+00 0.08810
deag1   0.05110 1.52e-01 0.69706
decr1   0.35133 7.22e+00 0.00719
GLOBAL       NA 1.35e+01 0.03622
```

√ Rejeição de H_0 (riscos são proporcionais):

  - Doença de enxerto crônica

(Efeito da covariável parece ter tendência crescente no tempo)

  - Proporcionalidade global do modelo

(rejeita hipótese de proporcionalidade de todas as covariáveis)

Análise de Sobrevivência Aplicada à Saúde -- 2014

Comentários

- Doença crônica relacionada ao enxerto deve aumentar à medida que o tempo passa
  - √ Em geral, quando proporcionalidade é rejeitada, a covariável tem forte componente temporal.
  - √ Doença tardia (ou crônica) está relacionada ao tempo
- Covariável que seja de alguma forma temporal terá comportamento tempo-dependente
  - √ Riscos não proporcionais
  - √ Ex.: número de dias internado em UTI (gravidade)

Tratamento da Não Proporcionalidade

- Que fazer quando os riscos são não proporcionais?
  - √ Magnitude:
    - – Não proporcionalidade é realmente importante?
    - – Variação de bk(t) pode ser pequena em relação a bk
  - √ Pontos influentes
    - – Não proporcionalidade é real?
    - – Pontos outliers podem influenciar significância do teste

- Em caso de problema de proporcionalidade:
  - √ Estratificar pela covariável tempo-dependente
    - – Avaliar magnitude e pontos influentes
  - √ Particionar o eixo do tempo
    - – Analisar separadamente cada trecho em que há proporcionalidade
    - – Para ajustar o modelo a um trecho, censura-se todo o tempo dos outros trechos
  - √ Outro tipo de modelo
    - – Modelo de tempo de vida acelerado

- Doença crônica é definida como a que ocorre a partir de 100 dias:
  - √ Analisar dois blocos:
    - – Tempo de sobrevivência até 100 dias
    - – Tempo de sobrevivência maior ou igual a 100 dias
  - √ Comandos em R:
    - – Criação de novo status dos pacientes, no qual os eventos sejam censurados conforme o período de ocorrência

```
> # Tratamento da não proporcionalidade
>
> tmo$statusaguda <- ifelse(tmo$os < 100, tmo$status, 0)
> tmo$statuscronica <- ifelse(tmo$os >= 100, tmo$status, 0)
>
> m4.cronica <- coxph(formula = Surv(os, statuscronica) ~ idade + sexo +
+ fase + deag + decr, data = tmo, x = T)
>
> m4.aguda <- coxph(formula = Surv(os, statusaguda) ~ idade + sexo +
+ fase + deag + decr, data = tmo, x = T)
```

√ Tempo de sobrevivência < 100 dias

```
> summary(m4.aguda)
Call:
coxph(formula = Surv(os, statusaguda) ~ idade + sexo + fase +
    deag + decr, data = tmo, x = T)
  n= 96, number of events= 19
          coef exp(coef) se(coef)      z Pr(>|z|)
idade -0.02187   0.97837  0.02266 -0.965  0.33456
sexo2 -0.23079   0.79391  0.52299 -0.441  0.65901
fase2  0.66544   1.94535  0.57526  1.157  0.24736
fase3  0.13839   1.14842  0.70472  0.196  0.84432
deag1  1.10587   3.02186  0.55125  2.006  0.04485 *
decr1 -2.91453   0.05423  1.04105 -2.800  0.00512 **
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
      exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
idade   0.97837     1.0221  0.935857    1.0228
sexo2   0.79391     1.2596  0.284841    2.2128
fase2   1.94535     0.5140  0.629997    6.0070
fase3   1.14842     0.8708  0.288565    4.5704
deag1   3.02186     0.3309  1.025761    8.9023
decr1   0.05423    18.4402  0.007048    0.4172
Concordance= 0.843  (se = 0.067 )
Rsquare= 0.289   (max possible= 0.828 )
Likelihood ratio test= 32.72  on 6 df,   p=1.187e-05
Wald test            = 16.6  on 6 df,   p=0.01088
Score (logrank) test = 29.96  on 6 df,   p=3.999e-05
```

```
> residuo.aguda <- cox.zph(m4.aguda)
> residuo.aguda
           rho  chisq     p
idade  -0.0797 0.1909 0.662
sexo2  -0.2374 1.3514 0.245
fase2  -0.0381 0.0412 0.839
fase3   0.2451 1.3135 0.252
deag1   0.3164 2.5002 0.114
decr1   0.1785 0.7161 0.397
GLOBAL      NA 8.2433 0.221
```


√ Tempo de sobrevivência ≥ 100 dias

```
> summary(m4.cronica)
Call:
coxph(formula = Surv(os, statuscronica) ~ idade + sexo + fase +
    deag + decr, data = tmo, x = T)
  n= 96, number of events= 30
            coef  exp(coef)   se(coef)      z Pr(>|z|)
idade  0.0001514  1.0001514  0.0212918  0.007  0.99433
sexo2 -0.2653976  0.7669010  0.4203029 -0.631  0.52775
fase2  0.6364085  1.8896819  0.4983644  1.277  0.20160
fase3  2.3998012 11.0209857  0.7808279  3.073  0.00212 **
deag1  1.0974076  2.9963880  0.4000078  2.743  0.00608 **
decr1 -0.4915840  0.6116568  0.4417682 -1.113  0.26581
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
      exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
idade    1.0002    0.99985    0.9593     1.043
sexo2    0.7669    1.30395    0.3365     1.748
fase2    1.8897    0.52919    0.7115     5.019
fase3   11.0210    0.09074    2.3855    50.917
deag1    2.9964    0.33374    1.3681     6.563
decr1    0.6117    1.63490    0.2573     1.454
Concordance= 0.709  (se = 0.055 )
Rsquare= 0.196   (max possible= 0.916 )
Likelihood ratio test= 20.98  on 6 df,   p=0.001851
Wald test            = 25.92  on 6 df,   p=0.00023
Score (logrank) test = 38.11  on 6 df,   p=1.071e-06
```

```
> residuo.cronica <- cox.zph(m4.cronica)
> residuo.cronica
           rho  chisq      p
idade  -0.2631 2.4438 0.1180
sexo2  -0.4107 5.4823 0.0192
fase2   0.0869 0.2906 0.5899
fase3   0.1547 0.9676 0.3253
deag1   0.0428 0.0601 0.8063
decr1   0.2616 3.0390 0.0813
GLOBAL      NA 8.5536 0.2003
```


√ Estimativas dos modelos com tempos particionado

	Razão de Riscos		Res. Schoenfeld (p-valor)	
Variável	< 100 dias	≥ 100 dias	GL	P-valor
idade	0,98	1,00	0,662	0,1180
sexo2	0,79	0,77	0,245	0,0192
fase2	1,94	1,89	0,839	0,5899
fase3	1,15	**11,02**	0,252	0,3253
deag1	**3,02**	**3,00**	0,114	0,8063
decr1	**0,05**	0,61	0,397	0,0813

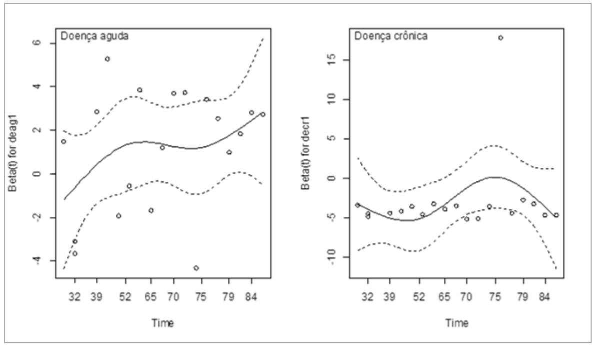
- Significativo ao nível de significância de 5% (negrito)

– Significância é menor pois número de eventos se altera

– Variáveis problemáticas apresentam efeitos aumentado e deixam de ser tempo-dependentes

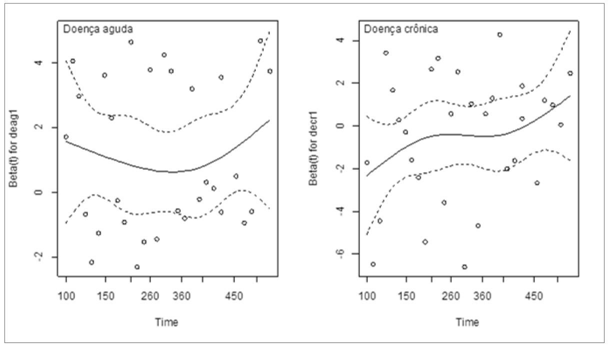
- Tempo particionado – Resíduos de Schoenfeld

√ Tempo de sobrevivência < 100



√ Gráficos indicam melhor ajuste

- Tempo particionado – Resíduos de Schoenfeld
  - √ Tempo de sobrevivência ≥ 100



  - √ Gráficos indicam melhor ajuste

Resíduos Martingale

- Baseados no processo de contagem individual

$$M_i = N_i - E_i$$

  - √ N_i: número de eventos observados no intervalo [0, ∞)
  - √ E_i: número de eventos esperados no intervalo [0, ∞)
- Estimativa do resíduo martingale:

$$\hat{M}_i = \delta_i - \hat{\Lambda}_0(t_i)\exp\{\boldsymbol{x}_i\hat{\boldsymbol{\beta}}\} = \delta_i - r_{C_i}$$

  - √ r_{Ci}: resíduo de Cox-Snell

- Semelhanças com os resíduos de modelos lineares
  - √ Valor esperado de M_i é zero
    - em torno do verdadeiro (e desconhecido) β
  - √ M_i são simetricamente distribuídos em torno de zero
    - Variam de (–∞, 1]
    - É negativo quando o tempo de sobrevivência é censurado
  - √ Soma dos resíduos observados é zero
    - Baseados no valor estimado de β
  - √ M_i são não correlacionados
    - Quando calculados com o verdadeiro vetor de parâmetros β
  - √ Estimativas de M_i são negativamente correlacionadas, ainda que fracamente

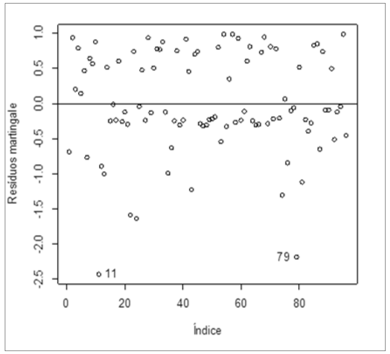
- Diferenças com os resíduos de modelos lineares
  - √ A soma dos quadrados dos resíduos não auxilia na avaliação global do modelo
    - O melhor modelo de Cox não tem a menor soma de quadrados de resíduos martingale
  - √ A distribuição dos resíduos não é aproximadamente normal, nem log-normal
    - Qq-plot não funciona
  - √ Gráfico dos resíduos vs. valores ajustados não funciona
    - Resíduos tem correlação negativa com valores ajustados

- Resíduos de Martingale são úteis na avaliação de:
- Pontos aberrantes:
  - √ M_i vs. índice do indivíduo
    - $M_i > 0$: ➔ observados < esperados ➔ modelo superestima
    - $M_i < 0$: ➔ observados > esperados ➔ modelo subestima
- Forma funcional de variável contínua
  - √ M_i do modelo nulo vs. covariável, com superposição de curva suavizada
    - Se curva suavizada for linear ➔ forma funcional está correta
    - Se curva suavizada não for linear ➔ indica necessidade de transformação da

- Pontos aberrantes:
  - √ M_i vs. índice do indivíduo
    - $M_i > 0$: ➔ observados < esperados ➔ modelo superestima
    - $M_i < 0$: ➔ observados > esperados ➔ modelo subestima
  - √ Comandos em R:

```
> # Pontos aberrantes
> res.mart <- resid(m4, type = "martingale")
> plot(res.mart)
> abline(h = 0)
>
```

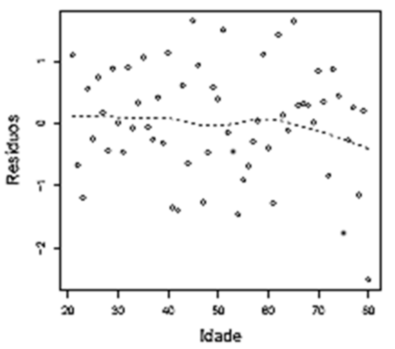

- Modelo m4 – Resíduos de Martingale



  - √ Identificados indivíduos 11 e 79 (resíduos negativos)
    - Valores < –2
    - Valor máximo do resíduo martingale é 1

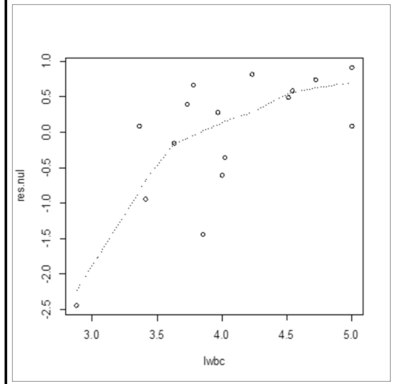
- Forma funcional de variável contínua
  - √ M_i do modelo nulo vs. covariável, com superposição de curva suavizada
    - Se curva suavizada for linear ➔ forma funcional está correta
    - Se curva suavizada não for linear ➔ indica necessidade de transformação da especificação da relação

- Gráfico (a)



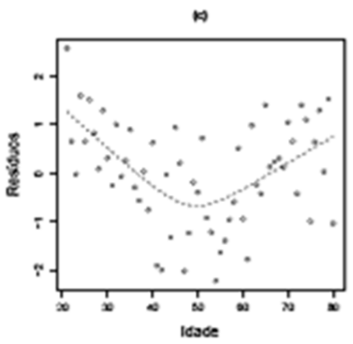
√ Não há associação entre o tempo de sobrevivência e idade
- Linha suavizada horizontal (aproximadamente)

- Gráfico (b)



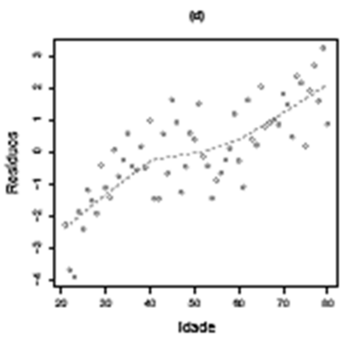
√ Existe relação entre o tempo de sobrevivência e lwbc
- Relação é linear
- Covariável não precisa de transformação
- Terá um parâmetro β estimado corretamente

- Gráfico (b)



√ Existe relação não linear entre o tempo de sobrevivência e idade
- Relação parece ser quadrática
- Raiz quadrada da variável poderia linearizar a relação
- Gráfico sugere que modelo ajusta bem entre 40 e 60 anos
  - Subestima o efeito da idade entre os mais jovens e os mais velhos (resíduos positivos)

- Gráfico (b)



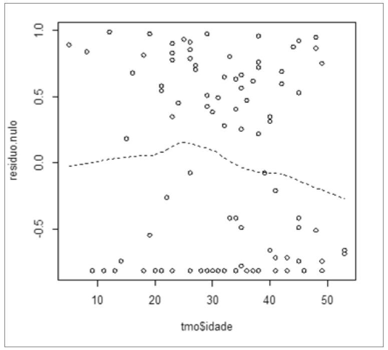
√ Relação não parece ser linear entre o tempo de sobrevivência e idade
- Não existe uma simples transformação de linearização
- Necessário incluir uma função adequada no modelo
  - Polinômio
  - Função não paramétrica de suavização

Exemplo

- Sobrevivência de pacientes a transplante:
  - √ Modelo m4
  - √ Objetivo: Avaliação da forma funcional da covariável idade
    - – Resíduo martingale do modelo nulo vs. Idade
  - √ Comandos em R:

```
> # Forma funcional
>
> mod.nulo <- coxph(Surv(os, status)~1, data = tmo)
> residuo.nulo <- resid(mod.nulo, type = "martingale")
> plot(tmo$idade, residuo.nulo)
> lines(lowess(tmo$idade, residuo.nulo, iter = 0), lty = 2) # não eliminar
outliers
>     # iter = 0
> lines(lowess(tmo$idade, residuo.nulo), lty = 3)
> legend(x = "bottom", legend = c("Com oulier", "Sem outlier"), lty = 2:3)
```


- Avaliação forma funcional – exemplo transplante
  - √ Idade contra resíduos martingale do modelo nulo



  - – Gráfico sugere efeito não linear:
    - ▪ Resíduos negativos a partir de aproximadamente 30 anos

Resíduos Deviance

$$D_i = \text{sinal}\left(\hat{M}_i\right)\sqrt{-2 \times (l_{i(\text{modelo})} - l_{i(\text{saturado})}}$$

- √ Resíduos com interpretação mais fácil
  - – São simetricamente distribuídos em torno de zero
- √ A soma não é necessariamente zero
- √ São úteis na detecção de pontos aberrantes
  - – Sem muita censura, os resíduos parecerão uma amostra aleatória normal
- √ A função desvio pode ser obtida através da soma dos quadrados dos resíduos deviance

- Gráficos dos resíduos deviance:
  - √ Resíduos vs. cada observação
  - √ Resíduos vs. preditos do modelo
  - √ Resíduos vs. Gráfico quantil-quantil

Exemplo

- Sobrevivência de pacientes a transplante:
  - √ Modelo m4
  - √ Objetivo: Análise de pontos aberrantes
    - Comparação entre resíduos Martingale e Deviance
    - Gráficos: resíduos x valores preditos e qq-plot dos resíduos

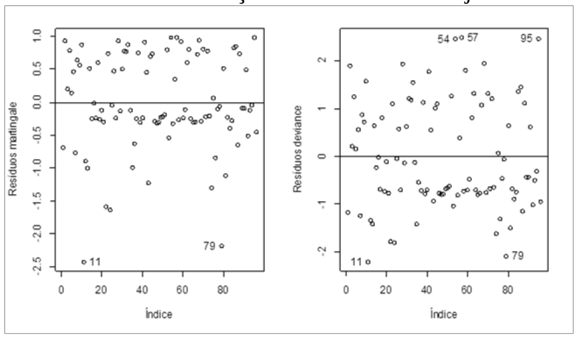
√ Gráficos dos resíduos martingale e deviance:

- Comparação da identificação de indivíduos mal ajustados pelo modelo m4
- Comandos em R:

```
> windows(width=9.6, height=6)
> par(mfrow = c(1, 2))

> # resíduos martingale
> res.mart <- resid(m4, type = "martingale")
> rotulo.x = "Resíduos martingale"
> rotulo.y = "Índice"
> plot(res.mart, xlab = rotulo.x, ylab = rotulo.y)
> abline(h = 0)
> indice <- 1:length(res.mart)
> idx.mart<-identify(x = indice, y = res.mart, n = 5, tolerance = 0.25)

> # resíduos vs. índice
> res.dev <- resid(m4, type = "deviance")
> rotulo.x = "Resíduos deviance"
> rotulo.y = "Índice"
> plot(indice,res.dev, xlab = rotulo.x, ylab = rotulo.y)
> abline(h = 0)
> indice <- 1:length(res.dev)
> idx.dev<-identify(x = indice, y = res.dev, n = 5, tolerance = 0.25)
```


√ Pontos Aberrantes: martingale vs. deviance

- Modelo m4 – Identificação de indivíduos mal ajustados



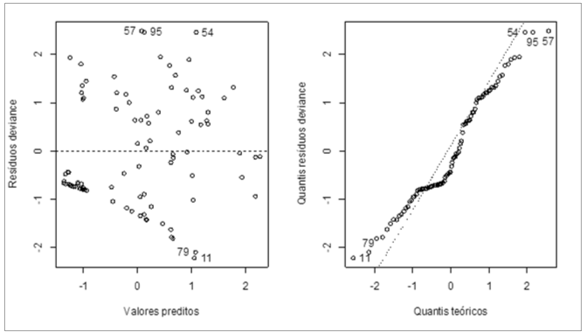
- Resíduo deviance detecta indivíduos com grande valor positivo
  - Não foi possível com o resíduo martingale

√ Outros gráficos dos resíduos deviance:

- Resíduos x preditos e qq-plot
- Comandos em R:

```
> # resíduos vs. predito
> plot(predict(m4), res.dev)
> abline(h = 0, lty = 2, lwd = 0.5)
> idx.pred <- identify( x = predict(m4), y = res.dev, n = 5, tolerance = 0.25)

> # qq-plot
> graf.qq <- qqnorm(res.dev, xlab = "Quantis teóricos",
+ ylab = "Quantis resíduos deviance")
> qqline(res.dev, lty = 3)
> idx.qq <- identify(x = graf.qq$x, y = graf.qq$y, n = 5, tolerance = 0.25)
```

√ Resíduos deviance – Gráficos preditos e qq-plot



- Utilizado gráfico qq-plot (não há muita cesura)
- Gráficos confirmam identificação dos indivíduos

√ Indivíduos identificados como mal ajustados:

```
> idx<-as.numeric(levels(as.factor(c(idx.mart, idx.dev, idx.pred, idx.qq))))
> idx
[1] 11 54 57 79 95
> tmo[idx,c("os", "status", "sexo", "idade", "deag", "decr", "fase")]
     os status sexo idade deag decr fase
11 1000      0    2    18    1    0    1
54   31      1    2    12    1    0    1
57   32      1    1    29    0    0    1
79  531      0    2    14    1    0    1
95   32      1    1    19    0    0    1
```

- Indivíduos 11 e 79 (resíduos negativos)
  - Têm a doença de enxerto aguda e censura com tempo longo
- Indivíduos 54, 57 e 95 (resíduos positivos)
  - Morreram em tempos muito curtos
  - Indivíduos 57 e 95 não tinham doença aguda

Resíduos Escore – dfbetas

- Verifica a influência de cada observação no ajuste do modelo
  - √ Permite a estimação robusta da variância dos coeficientes da regressão
    - Utilizada quando o indivíduo sofre mais de um evento
  - √ Influência de cada observação deve ser proporcional a $(x_i - \bar{x})$ x resíduo
  - √ Vantagem:
    - Melhora a análise quando há muita censura
    - (são definidos para todos os tempos)

√ Verificação da influência de cada observação nos parâmetros do modelo de Cox

- Diferença entre o vetor de parâmetros estimados pelo modelo e o mesmo estimado sem o indivíduo i

$$\boldsymbol{\Delta\beta} = \hat{\boldsymbol{\beta}} - \hat{\boldsymbol{\beta}}_{(-i)}$$

- Observação tem pouca influência na estimativa se diferença for igual a zero
- Quanto maior o valor de $\boldsymbol{\Delta\beta}_k$, maior a influência da observação

√ Gráfico dos resíduos escore para cada covariável

- Revela pontos influentes
  - Indivíduos que influenciam fortemente a estimativa do parâmetro de cada covariável
- Gráfico dos resíduos escore escalonados pelo erro padrão da respectiva covariável melhora a visualização

√ Variáveis contínuas:

- Gráfico de dispersão

√ Variáveis categóricas:

- Boxplot para cada nível da covariável

Exemplo

- Sobrevivência de pacientes a transplante:

√ Modelo m4

√ Objetivo: Análise de pontos influentes

- Gráficos dos resíduos escore para cada covariável

√ Resíduos escore no R:

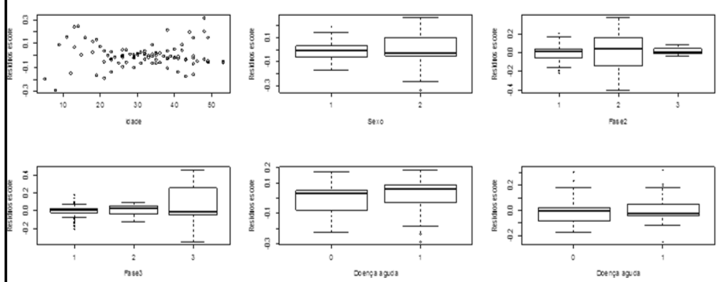
- **`res.escore <- resid(modelo, type = "dfbetas")`**
- Objeto **`res.escore`** guarda em cada coluna as variáveis incluídas no modelo na ordem em que foram colocadas
- Para conferir a ordem das variáveis veja **`modelo$call`**

√ Comandos em R:

```
> windows(width = 14.4, height = 6)
> par(mfrow = c(2, 3))
> # Idade
> rotulo.x = "Idade"
> variavel = tmo$idade
> plot(variavel, res.escore[, 1], xlab = rotulo.x, ylab = rotulo.y)
>
> # Sexo
> rotulo.x = "Sexo"
> variavel = tmo$sexo
> plot(variavel, res.escore[, 2], xlab = rotulo.x, ylab = rotulo.y)
>
> # Fase 2
> rotulo.x = "Fase2"
> variavel = tmo$fase
> plot(variavel, res.escore[, 3], xlab = rotulo.x, ylab = rotulo.y)
>
> # Fase 3
> rotulo.x = "Fase3"
> variavel = tmo$fase
> plot(variavel, res.escore[, 4], xlab = rotulo.x, ylab = rotulo.y)
>
> # Doença aguda
> rotulo.x = "Doença aguda"
> variavel = tmo$deag
> plot(variavel, res.escore[, 5], xlab = rotulo.x, ylab = rotulo.y)
>
> # Doença crônica
> rotulo.x = "Doença aguda"
> variavel = tmo$decr
> plot(variavel, res.escore[, 6], xlab = rotulo.x, ylab = rotulo.y)
>
> par(mfrow = c(1, 1))
```

Para conferir a ordem das variáveis veja `m4$call`

√ Resíduos escore para o modelo m4:



- Resíduo escore para todas as covariáveis
  - Apresentam escala muito reduzida e nenhuma evidência de pontos influentes

Resumo

Para:	Faça:
Avaliar proporcionalidade global	Teste de proporcionalidade global: função `cox.zph`
Avaliar proporcionalidade de cada variável	Gráfico do resíduo de Schoenfeld vs. tempo
Identificar outliers	Resíduo martingale e resíduo deviance
Estudar forma funcional da variável	Gráfico do resíduo martingale do modelo nulo vs. a covariável
Identificar pontos influentes	Gráficos do resíduo escore (dfbeta) vs. a covariável

Referências

Bibliografia

- Carvalho, M. S. et al. *Análise de Sobrevivência: Teoria e Aplicações em Saúde*. (Fiocruz)
- Colosimo, E. A. e Giolo, S. R. *Análise de Sobrevivência Aplicada*. (Edgard Blucher)
- Klein, J. P. e Moeschberger, M. L. *Survival Analysis: Techniques for Censored and Truncated Data*. (Springer)
- Kleinbaum, D. G. *Survival Analysis: a Self-Learning Text*

Material de Apoio

- R:
  - √ www.r-project.org
- Tutorial online do R:
  - √ http://www.leg.ufpr.br/Rtutorial
  - √ http://www.leg.ufpr.br/~paulojus/embrapa/Rembrapa
- Conjuntos de dados e material Análise de Sobrevivência – Carvalho et al.
  - √ http://sobrevida.fiocruz.br