

Universidade Federal de Pernambuco Centro de Ciências Sociais Aplicadas Departamento de Ciências Contábeis e Atuariais

Lista 2

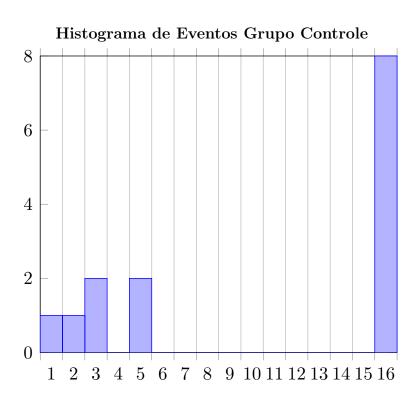
1. Hepatite

Um estudo clínico aleatorizado com 29 indivíduos foi realizado para investigar o efeito da terapia com esteroide no tratamento de hepatite viral aguda.

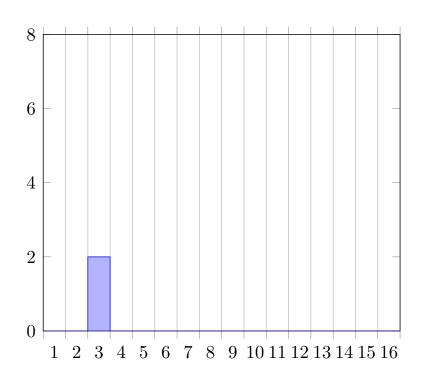
Tabela 1: Tempos de sobrevivência observados no estudo de hepatite.

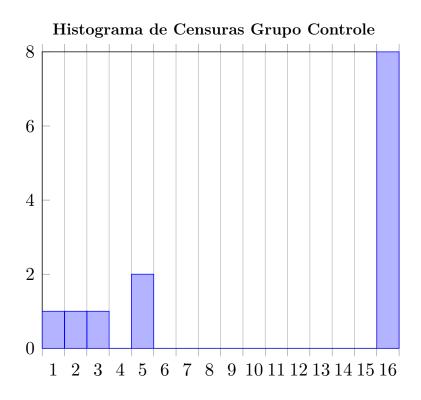
Grupo	Tempo de Sobrevivência (em Semanas)
Controle	1+, 2+, 3, 3, 3+, 5+, 5+, 16+, 16+, 16+, 16+, 16+, 16+, 16+, 16
Esteroide	1, 1, 1, 1+, 4+, 5, 7, 8, 10, 10+, 12+, 16+, 16+, 16+

1.1 Histograma dos dados

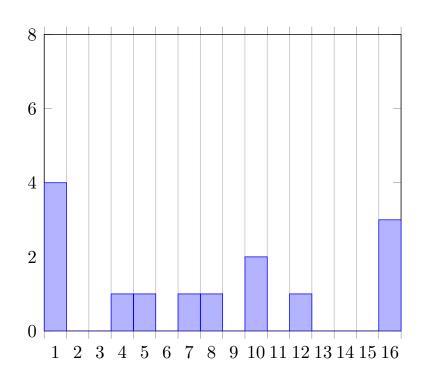


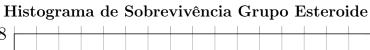
Histograma de Sobrevivência Grupo Controle

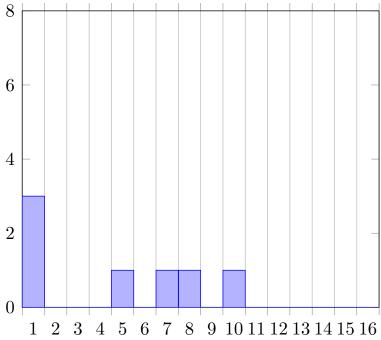




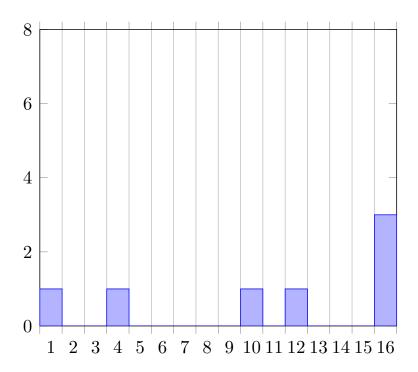
Histograma de Eventos Grupo Esteroide







Histograma de Censuras Grupo Esteroide



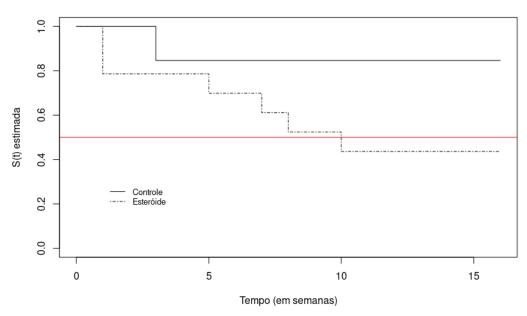
Os histogramas de sobrevivência de ambos os grupos apresentam um número bastante reduzido de observações o que torna a modelagem dos dados mais complexa. O histograma de sobrevivência do grupo controle é especialmente complexa, já que durante o período de estudo só apresenta uma barra, significando que em todo o período de estudo em apenas 1 dos meses se observou mortes relacionadas a causa de interesse em nosso estudo, portanto a informação adicional das censuras é interessante para complementar a curva e ajudar na modelagem dos dados. Em ambos os casos dos histogramas de sobrevivência, a mortalidade parece apresentar uma maior incidência no início do período que depois se estabiliza, já nos histogramas dos eventos o grupo controle parece um crescimento exponencial, enquanto o grupo esteroide aparenta uma curva cíclica.

1.2.1 Estimador de Kaplan-Meier

Grupo Controle								
Tempo	Tempo N^{0} Risco Eventos Sobrevivência Erro Padrão $IC_{95\%}$ inferior $IC_{95\%}$ superior							
3	3 13 2 0.846 0.100 0.671 1.000							

	Grupo Esteroide										
Tempo	Nº Risco	Eventos	Sobrevivência	Erro Padrão	$IC_{95\%}$ inferior	$IC_{95\%}$ superior					
1	14	3	0.786	0.110	0.598	1.000					
5	9	1	0.698	0.128	0.488	0.999					
7	8	1	0.611	0.138	0.392	0.952					
8	7	1	0.524	0.143	0.306	0.896					
10	6	1	0.437	0.144	0.229	0.832					

Curva de Sobrevivência Kaplan-Meier dos Pacientes no Tratamento de Hepatite



Os óbitos dos pacientes submetidos ao tratamento de hepatite viral com esteroide ocorreu primeiro que nos pacientes submetidos ao placebo, e o gráfico sugere uma taxa de sobrevivência menor para o grupo esteroide em relação ao grupo de controle, ficando próximas $0.45 \ e \ 0.85$, respectivamente.

1.2.2 Teste Logrank para Curvas de Sobrevida Kaplan-Meier

	Elementos	Observado	Esperado	$\frac{(O-E)^2}{E}$	$\frac{(O-E)^2}{\sigma}$
Grupo=1	15	2	4.81	1.64	3.67
Grupo=2	14	7	4.19	1.89	3.67

Chi-Quadrado = 3.7 com 1 grau de liberdade, p= 0.06

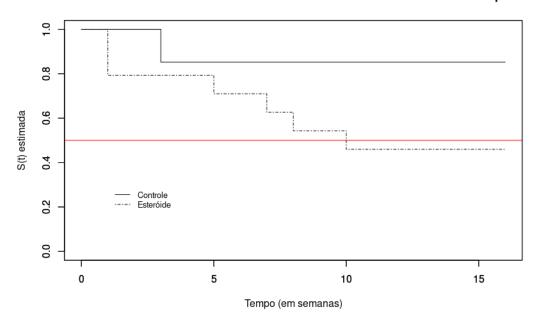
O Teste de Logrank com 5% de significância aplicado as curvas de Kapla-Meier sugere que não se pode descartar a Hipótese Nula de que as curvas sigam a mesma distribuição de probabilidade, entretanto, como o valor está bastante próximo 0,05, é preferível adotar uma significância maior, como 10%, portanto, a partir disso, rejeitamos a Hipótese Nula. E concluímos que as curvas são diferentes, e como a curva de sobrevivência do tratamento com esteroide apresenta menores valores de sobrevivência, assumimos que tal tratamento é nulo ou tem um efeito insignificante contra hepatite viral aguda.

1.3 Estimador Nelson-Aalen

Grupo Controle								
Tempo	Tempo $\mathbb{N}^{\mathbb{Q}}$ Risco Eventos Sobrevivência Erro Padrão $\mathbb{IC}_{95\%}$ inferior $\mathbb{IC}_{95\%}$ superior							
3	13	2	0.852	0.0966	0.682	1.000		

	Grupo Esteroide										
Tempo	$N^{\underline{o}}$ Risco	Eventos	$IC_{95\%}$ inferior	$IC_{95\%}$ superior							
1	14	3	0.793	0.106	0.610	1.000					
5	9	1	0.710	0.124	0.505	0.998					
7	8	1	0.626	0.134	0.412	0.953					
8	7	1	0.543	0.140	0.328	0.900					
10	6	1	0.460	0.141	0.252	0.839					

Curva de Sobrevivência Nelson-Aalen dos Pacientes no Tratamento de Hepatite



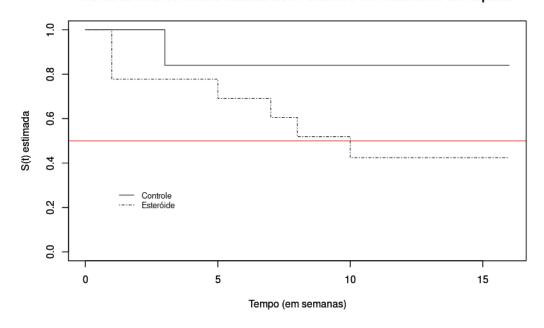
O Estimador produzido pelo ajuste da curva Nelson-Aalen apresenta um erro padrão inferior ao observado no Estimador produzido pela curva Kaplan-Meier tanto no grupo controle quanto no grupo esteroide. Assim, a curva Nelson-Aalen tem um ajuste melhor a esse corpo de dados, além de produzir um intervalo de confiança menor para 95% de confiança, as curvas ainda sugerem o grupo controle sofreu menos mortalidade de seus indivíduos, o que sugere que o tratamento com esteroide pode não ser eficaz, embora outras análises tenham sugerido que não se pode descartar a hipótese de ambas as curvas seguirem a mesma distribuição.

1.4 Estimador Atuarial

	Grupo Controle									
Tempo	Sobreviventes	Censura	N^{o} Risco	Eventos	Sobrevivência	FdP	Função Risco	Erro Padrão		
1-2	15	1	14.5	0	1.00	0.00	0.000	0.0000		
2-3	14	1	13.5	0	1.00	0.00	0.000	0.0000		
3-5	13	1	12.5	2	1.00	0.08	0.087	0.0000		
5-7	10	2	9.0	0	0.84	0.00	0.000	0.1037		
$16-\omega$	8	8	4.0	0	0.84	0.00	0.000	0.1037		

Grupo Esteroide									
Tempo	Sobreviventes	Censura	${\rm N}^{\rm o}$ Risco	Eventos	Sobrevivência	FdP	Função Risco	Erro Padrão	
1-4	14	1	13.5	3	1.0000	0.0741	0.0833	0.0000	
4-5	10	1	9.5	0	0.7778	0.0000	0.0000	0.1132	
5-7	9	0	9.0	1	0.7778	0.0432	0.0588	0.1132	
7-8	8	0	8.0	1	0.6914	0.0864	0.1333	0.1294	
8-10	7	0	7.0	1	0.6049	0.0432	0.0769	0.1391	
10-12	6	1	5.5	1	0.5185	0.0471	0.1000	0.1436	
12-16	4	1	3.5	0	0.4242	0.0000	0.0000	0.1452	
$16-\omega$	3	3	1.5	0	0.4242	0.000	0.000	0.1452	

Curva de Sobrevivência Atuarial dos Pacientes no Tratamento de Hepatite



O modelo de tratamento atuarial dos dados é utilizado para grandes conjuntos de dados agrupados, entretanto, a curva ajustada produziu um resultado inferior ao ajuste da curva Nelson-Aalen e superior ao da curva Kaplan-Meier, possivelmente o ajuste teria melhor resultado se a ocorrência de censura acontecesse a uma taxa mais uniforme, assim o resultado da curva do grupo controle e do grupo Esteroide produziram resultados distintos com o grupo esteroide tendo a sobrevivência estimada em aproximadamente metade do grupo controle, pouco acima de 0,4 e 0,8, respectivamente, o que ainda sugere a ideia do tratamento com esteroide pode não ser eficaz contra hepatite viral aguda, mas devido ao número limitado de indivíduos em estudo, não é uma conclusão definitiva.

1.5 Códigos do R

Importando bibliotecas library('survival')

```
library('KMsurv')
# Entrada dos dados
tempos < -c(1,2,3,3,3,5,5,16,16,16,16,16,16,16,16,1,1,1,1,4,5,7,8,10,10,12,16,16,16)
eventos < -c(rep(0,2), rep(1,2), rep(0,11), rep(1,3), rep(0,2), rep(1,4), rep(0,5))
grupo < -c(rep(1,15), rep(2,14))
# Estimador Kaplan-Meier
ekm<-survfit(Surv(tempos,eventos) grupo)
summary(ekm)
# Gráfico Kaplan-Meier
plot(ekm, lty=c(1,4), main="Curva de Sobrevivência Kaplan-Meier dos Pacientes no
Tratamento de Hepatite", xlab="Tempo (em semanas)", ylab="S(t) estimada")
abline(h=0.5, col="red")
legend(1, 0.3, lty=c(1,4), c("Controle", "Esteróide"), lwd=1, bty="n", cex=0.8)
# Teste Log-rank para Estimador Kaplan-Meier
survdiff(Surv(tempos,eventos) grupo, rho=0)
# Estimador Nelson-Aalen
ena.g1<-survfit(coxph(Surv(tempos[1:15],eventos[1:15]) grupo[1:15]), method="breslow")
summary(ena.g1)
ena.g2<-survfit(coxph(Surv(tempos[16:29],eventos[16:29]) grupo[16:29]), method="breslow")
summary(ena.g2)
# Gráfico Nelson-Aalen
plot(ena.g1, lty=1, main="Curva de Sobrevivência Nelson-Aalen dos Pacientes no Trata-
mento de Hepatite", xlab="Tempo (em semanas)", ylab="S(t) estimada", conf.int=FALSE)
abline(h=0.5, col="red")
par(new=TRUE)
plot(ena.g2, lty=4, conf.int=FALSE)
legend(1, 0.3, lty=c(1,4), c("Controle", "Esteróide"), lwd=1, bty="n", cex=0.8)
# Entrada dos dados
intervalos < -c(1,2,3,5,16,1,4,5,7,8,10,12,16)
\text{mortes} < -c(0,0,2,0,0,3,0,1,1,1,1,0,0)
cens < -c(1,1,1,2,8,1,1,0,0,0,1,1,3)
# Estimador Atuarial
eac.g1 = lifetab(tis=intervalos[1:5], ninit=15, nlost=cens[1:5], nevent=mortes[1:5])
round(eac.g1, 4)
eac.g2 = lifetab(tis=intervalos[6:13], ninit=14, nlost=cens[6:13], nevent=mortes[6:13])
round(eac.g2, 4)
```

```
# Gráfico Atuarial x1<-rep(intervalos[1:5], rep(2,5))[1:9] x1<-append(x1, 0, 0) y1<-rep(eac.g1\$surv, rep(2,5)) plot(x1, y1, type="1", lty=1, xlab="Tempo (em semanas)", ylab="S(t) estimada", xlim=c(0,16), ylim=c(0,1), main="Curva de Sobrevivência Atuarial dos Pacientes no Tratamento de Hepatite") abline(h=0.5, col="red") x2<-rep(intervalos[6:13], rep(2,8))[1:15] x2<-append(x2, 0, 0) y2<-rep(eac.g2\$surv, rep(2,8)) par(new=TRUE) plot(x2, y2, type="1", lty=4, xlab="Tempo (em semanas)", ylab="S(t) estimada", xlim=c(0,16), ylim=c(0,1)) legend(1, 0.3, lty=c(1,4), c("Controle", "Esteróide"), lwd=1, bty="n", cex=0.8)
```

2. Tumor Sólido

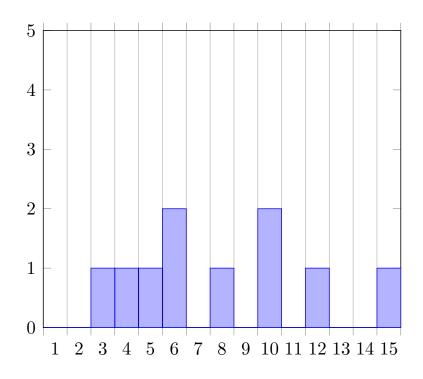
Um estudo realizado com 10 pacientes para avaliar a reincidência de tumor sólido.

Tabela 2: Tempos de sobrevivência observados no estudo de reincidência do tumor sólido.

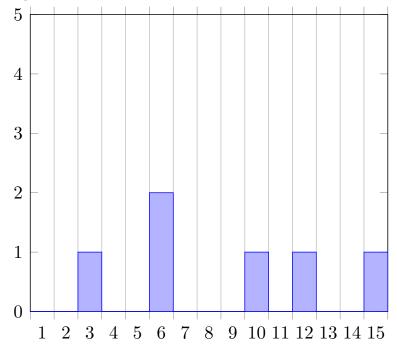
Evento	Tempo de Sobrevivência (em Semanas)
Tumor Sólido	3, 4+, 5.7+, 6.5, 6.5, 8.4+, 10, 10+, 12, 15

2.1 Histograma dos dados

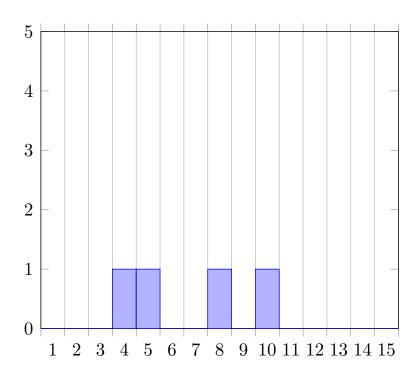
Histograma de Eventos Reincidência Tumor Sólido



Histograma de Sobrevivência Reincidência Tumor Sólido



Histograma de Censuras Reincidência Tumor Sólido

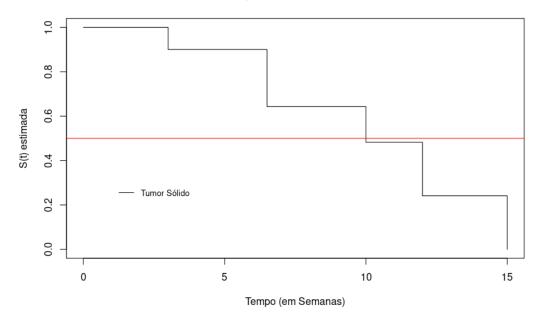


O histograma embora apresente um pico, sugere uma razoável uniformidade das mortes ocasionada pela reincidência do tumor sólido, e variação no pico de reincidência ocorre dentro de um limite plausível, não excedendo uma reincidência do tumor sólido entre os pacientes entre meses consecutivos, excluindo-se o mês de pico de reincidência, em que houveram duas, já em termos do histograma dos eventos parece sugerir uma distribuição uniforme ou com uma ligeira concentração de eventos no meio do período.

2.2 Estimador de Kaplan-Meier

	Reincidência de Tumor Sólido										
Tempo	Nº Risco	Eventos	Sobrevivência	Erro Padrão	$IC_{95\%}$ inferior	$IC_{95\%}$ superior					
3.0	10	1	0.900	0.0949	0.7320	1					
6.5	7	2	0.643	0.1679	0.3852	1					
10.0	4	1	0.482	0.1877	0.2248	1					
12.0	2	1	0.241	0.1946	0.0496	1					
15.0	1	1	0.000	0.0000	0.0000	0					

Curva de Sobrevivência Kaplan-Meier de Reincidência do Tumor Sólido

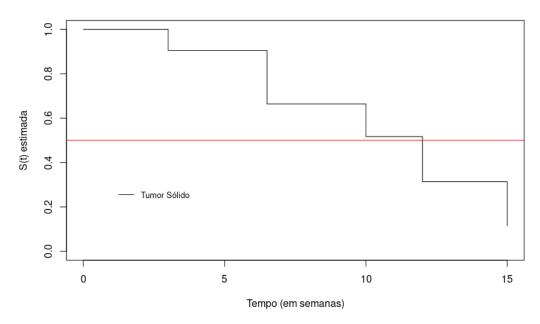


Apesar do formato escada do gráfico para a curva Kaplan-Meier é possível discernir uma tendência regular nos dados, outro ponto interessante é que o limite do intervalo de confiança superior para todo o escopo de análise é igual a 1, embora a taxa de sobrevivência tenha chegado a 0 após 15 semanas de estudo.

2.2 Estimador de Nelson-Aalen

	Reincidência de Tumor Sólido										
Tempo	Nº Risco	Eventos	Sobrevivência	Erro Padrão	$IC_{95\%}$ inferior	$IC_{95\%}$ superior					
3.0	10	1	0.905	0.0905	0.7438	1					
6.5	7	2	0.664	0.1602	0.4138	1					
10.0	4	1	0.517	0.1796	0.2617	1					
12.0	2	1	0.314	0.1910	0.0951	1					
15.0	1	1	0.115	0.1351	0.0116	1					

Curva de Sobrevivência Nelson-Aalen de Reincidência do Tumor Sólido

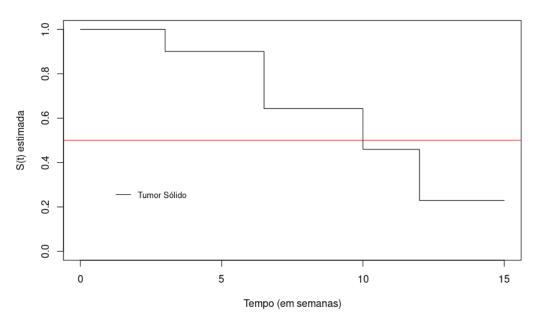


Apesar de apresentar uma curva semelhante a Kaplan-Meier, o ajuste proposto pelo estimador Nelson-Aalen parece novamente capturar melhor o escopo dos dados já que obteve um Erro Padrão menor assim como um Intervalo de Confiança em relação a curva Kaplan-Meier.

2.3 Estimador Atuarial

			Reincio	dência de	Tumor Sólido)		
Tempo	Sobreviventes	Censura	N⁰ Risco	Eventos	Sobrevivência	FdP	Função Risco	Erro Padrão
3-4	10	0	10.0	1	1.0000	0.1000	0.1053	0.0000
4-5.7	9	1	8.5	0	0.9000	0.0000	0.0000	0.0949
5.7-6.5	8	1	7.5	0	0.9000	0.0000	0.0000	0.0949
6.5-8.4	7	0	7.0	2	0.9000	0.1353	0.1754	0.0949
8.4-10	5	1	4.5	0	0.6429	0.0000	0.0000	0.1679
10-12	4	1	3.5	0	0.6429	0.0000	0.0000	0.1679
12-15	2	0	2.0	1	0.4592	0.0765	0.2222	0.1962
$\overline{15-\omega}$	1	0	1.0	1	0.2296	0.000"	0.000	0.1897

Curva de Sobrevivência Atuarial de Reincidência de Tumor Sólido



A principal diferença observada na curva se sobrevivência atuarial para as demais é que os dados censurados são descartados por completo no cálculo da Função de Sobrevivência, assim mesmo ao final do estudo todos os pacientes, ou tenham sido censurados ou apresentaram reicidência do tumor sólido a função de sobrevivência é diferente de 0, nesse caso ficando próxima de 0,2 ao final do estudo.

2.5 Códigos do R

```
library('survival')
library('KMsurv')

# Entrada dos dados
tempos<- c(3,4,5.7,6.5,6.5,8.4,10,10,12,15)
eventos<- c(1,0,0,1,1,0,1,0,1,1)

# Estimador Kaplan-Meier
ekm<-survfit(Surv(tempos,eventos) 1)
summary(ekm)

# Gráfico Kaplan-Meier
plot(ekm, lty=1, xlab="Tempo (em Semanas)", ylab="S(t) estimada", main="Curva de Sobrevivência Kaplan-Meier de Reincidência do Tumor Sólido", conf.int=F)
abline(h=0.5, col="red")
legend(1, 0.3, lty=1, c("Tumor Sólido"), lwd=1, bty="n", cex=0.8)
```

```
# Estimador Nelson-Aalen
ena<-survfit(coxph(Surv(tempos, eventos) 1), method="breslow")
summary(ena)
# Gráfico Nelson-Aalen
plot(ena, lty=1, main="Curva de Sobrevivência Nelson-Aalen de Reincidência do Tumor
Sólido", xlab="Tempo (em semanas)", ylab="S(t) estimada", conf.int=FALSE)
abline(h=0.5, col="red")
legend(1, 0.3, lty=1, c("Tumor Sólido"), lwd=1, bty="n", cex=0.8)
# Entrada dos dados
intervalos < -c(3,4,5.7,6.5,8.4,10,12,15)
reincidencia < -c(1,0,0,2,0,1,1,1)
cens < -c(0,1,1,0,1,1,0,0)
\# Estimador Atuarial
eac = lifetab(tis=intervalos, ninit=10, nlost=cens, nevent=reincidencia) round(eac, 4)
# Gráfico Atuarial
x < -rep(intervalos, rep(2,8))[1:15]
x < -append(x, 0, 0)
y < -rep(eac\$surv, rep(2,8))
plot(x, y, type="l", lty=1, xlab="Tempo (em semanas)", ylab="S(t) estimada", xlim=c(0,15),
ylim=c(0,1), main="Curva de Sobrevivência Atuarial de Reincidência de Tumor Sólido")
abline(h=0.5, col="red")
legend(1, 0.3, lty=1, c("Tumor Sólido"), lwd=1, bty="n", cex=0.8)
```

3. Malária

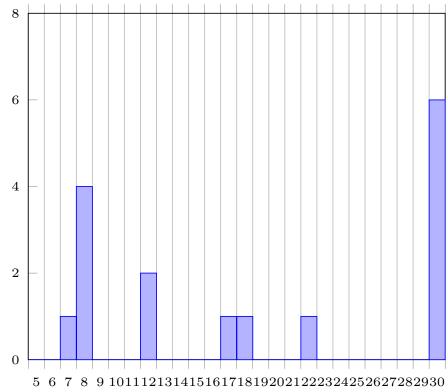
Um estudo experimental foi realizado com 44 camundongos para investigar a eficácia da imunização pela malária, o grupo 1 foi imunizado 30 dias antes do início do estudo, além disso, os grupos 1 e 3 também foram infectados com esquistossomose.

Tabela 3: Tempos de sobrevivência observados no estudo de imunização contra a malária.

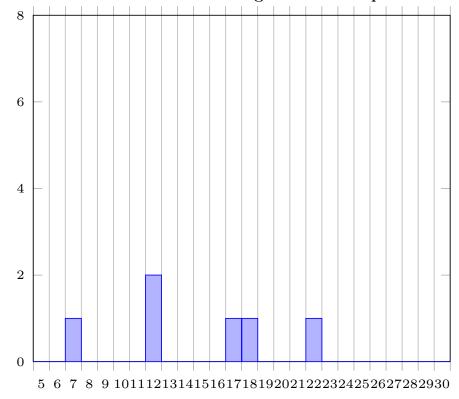
Grupos	n	Tempos de Sobrevivência (em Dias)
1	16	7, 8, 8, 8, 8, 12, 12, 17, 18, 22, 30+, 30+, 30+, 30+, 30+, 30+
2	15	8, 8, 9, 10, 10, 14, 15, 15, 18, 19, 21, 22, 22, 23, 25
3	13	8, 8, 8, 8, 8, 8, 9, 10, 10, 10, 11, 17, 19

3.1 Histograma dos dados

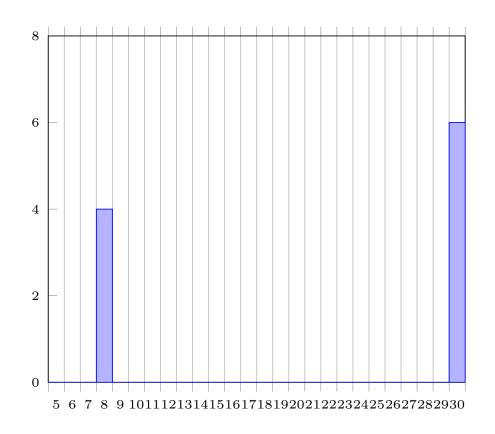
Histograma de Eventos Comundongos Infectados por Malária Grupo 1



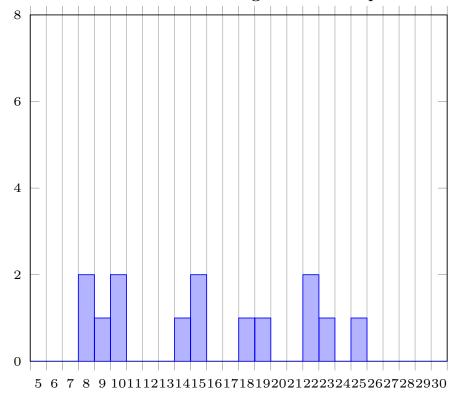
Histograma de Sobrevivência Comundongos Infectados por Malária Grupo 1



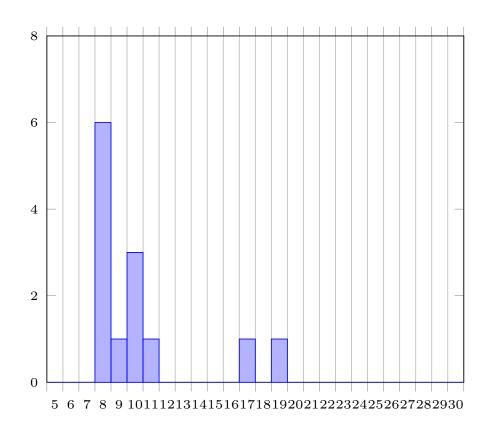
Histograma de Censuras Comundongos Infectados por Malária Grupo 1



Histograma de Sobrevivência Comundongos Infectados por Malária Grupo 2



Histograma de Sobrevivência Comundongos Infectados por Malária Grupo 3



Os histoogramas de sobrevivência dos grupos 1 e 3 indicam um pico na mortalidade dos indivíduos uma semana, oitavo dia, após início do estudo que vai estabilizando em níveis mais baixos nos dias posteriores, já no grupo 2 apresenta uma taxa quase constante ao longo de todo o período de estudo, tendo uma variação de no máximo duas mortes entres dias consecutivos, é interessante ressaltar que os dados são mais fidedignos nesse estudo pelo baixo índice censura, e apenas do II, observada apenas no grupo 1.

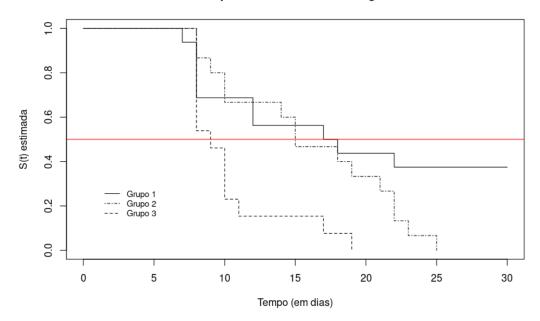
3.2.1 Estimador Kaplan-Meier

Grupo 1									
Tempo	${\rm N}^{\underline{\rm o}}$ Risco	Eventos	Sobrevivência	obrevivência Erro Padrão IC _{95%}		$IC_{95\%}$ superior			
7	16	1	0.938	0.0605	0.826	1.000			
8	15	4	0.688	0.1159	0.494	0.957			
12	11	2	0.562	0.1240	0.365	0.867			
17	9	1	0.500	0.1250	0.306	0.816			
18	8	1	0.438	0.1240	0.251	0.763			
22	7	1	0.375	0.1210	0.199	0.706			

	Grupo 2								
Tempo	Nº Risco	Eventos	Sobrevivência	Erro Padrão	$IC_{95\%}$ inferior	$IC_{95\%}$ superior			
8	15	2	0.8667	0.0878	0.7106	1.000			
9	13	1	0.8000	0.1033	0.6212	1.000			
10	12	2	0.6667	0.1217	0.4661	0.953			
14	10	1	0.6000	0.1265	0.3969	0.907			
15	9	2	0.4667	0.1288	0.2717	0.802			
18	7	1	0.4000	0.1265	0.2152	0.743			
19	6	1	0.3333	0.1217	0.1630	0.682			
21	5	1	0.2667	0.1142	0.1152	0.617			
22	4	2	0.1333	0.0878	0.0367	0.484			
23	2	1	0.0667	0.0644	0.0100	0.443			
25	1	1	0.0000	0.0000	0.0000	0.000			

	Grupo 3									
Tempo	$ m N^o$ Risco Eventos Sobrevivência Erro Padrão $ m IC_{95\%}$ inferior $ m IC_{95\%}$									
8	13	6	0.5385	0.1383	0.3255	0.891				
9	7	1	0.4615	0.1383	0.2566	0.830				
10	6	3	0.2308	0.1169	0.0855	0.623				
11	3	1	0.1538	0.1001	0.0430	0.550				

Curva de Sobrevivência Kaplan-Meier dos Camundogos Infectados com Malária



As Curvas de Sobrevivência começam a apresentar as primeiras falhas por volta do mesmo tempo 7-8 dias, mas a frequência dos eventos entre os grupos impacta diretamente ao final do estudo, em que o grupo 1 que foi imunizado é o único que ocorre censura pois os indivíduos vivem além do escopo de tempo que o estudo se propôs, o grupo 2 se aproxima de 0 em taxa de sobrevivência por volta do dia 25, enquanto o grupo 3, ocorre de maneira similar, mas por volta dia 18.

3.2.2 Teste Logrank para Curvas de Sobrevida Kaplan-Meier

	Elementos	Observado	Esperado	$\frac{(O-E)^2}{E}$	$\frac{(O-E)^2}{\sigma}$
grupo=1	16	10	17.00	2.8816	6.4111
grupo=2	15	15	14.51	0.0167	0.0317
grupo=3	13	13	6.49	6.5190	10.4447

Chi-Quadrado = 12.6 com 2 grau de liberdade, p
= 0.002 $\,$

	Elementos	Observado	Esperado	$\frac{(O-E)^2}{E}$	$\frac{(O-E)^2}{\sigma}$
grupo=1	16	10	13.7	1.01	2.53
grupo=2	15	15	11.3	1.23	2.53

Chi-Quadrado = 2.5 com 1 grau de liberdade, p= 0.1

	Elementos	Observado	Esperado	$\frac{(O-E)^2}{E}$	$\frac{(O-E)^2}{\sigma}$
grupo=2	15	15	20.53	1.49	7.98
grupo=3	13	13	7.47	4.08	7.98
	1 . 0 1 1	0 1	1 1.1	1 1 0 4	005

Chi-Quadrado = 8 com 1 grau de liberdade, p = 0.005

	Elementos	Elementos Observado Esperado		$\frac{(O-E)^2}{E}$	$\frac{(O-E)^2}{\sigma}$			
grupo=1	16	10	15.34	1.86	7.86			
grupo=3	13	13	7.66	3.72	7.86			
Chi-Quadrado = 7.9 com 1 grau de liberdade, p= 0.005								

A partir do Teste Logrank dos Estimadores de Kaplan-Meier podemos concluir que não podemos rejeitar a Hipótese Nula de que as curvas do grupo 1 e do grupo 2 sigam a mesma distribuição, mas devemos rejeitar H_0 no caso entre os grupos 1 e 3, e os grupos 2 e 3.

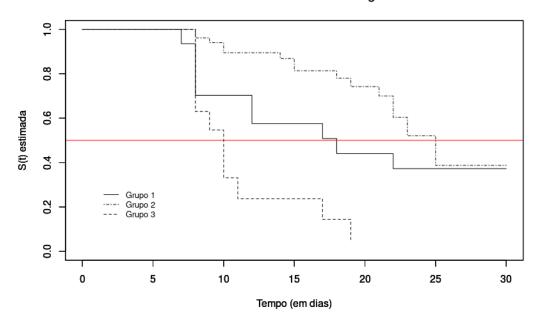
3.3 Estimador de Nelson-Aalen

	Imunização Contra Malária - Grupo 1									
Tempo	Nº Risco	Eventos	Sobrevivência	Erro Padrão	$IC_{95\%}$ inferior	$IC_{95\%}$ superior				
7	15	1	0.936	0.0624	0.821	1.000				
8	14	4	0.703	0.1108	0.516	0.958				
12	10	2	0.576	0.1219	0.380	0.872				
17	8	1	0.508	0.1249	0.314	0.823				
18	7	1	0.440	0.1252	0.252	0.769				
22	6	1	0.373	0.1229	0.195	0.711				

	Imunização Contra Malária - Grupo 2							
Tempo	Nº Risco	Eventos	Sobrevivência	Erro Padrão IC _{95%} inferior		$IC_{95\%}$ superior		
8	16	2	0.961	22.3	1.77e-20	1		
9	14	1	0.940	34.4	7.14e-32	1		
10	13	2	0.895	58.6	1.46e-56	1		
14	11	1	0.868	72.0	2.24e-71	1		
15	10	2	0.813	98.9	2.70e-104	1		
18	8	1	0.780	114.1	1.86e-125	1		
19	7	1	0.742	130.2	3.80e-150	1		
21	6	1	0.700	147.0	8.97e-180	1		
22	5	2	0.603	179.3	7.68e-254	1		
23	3	1	0.521	199.9	0.00e+00	1		
25	2	1	0.387	216.1	0.00e+00	1		

	Imunização Contra Malária - Grupo 3									
Tempo	${\rm N}^{\underline{\rm o}}$ Risco	Eventos	Sobrevivência	Erro Padrão	$C_{95\%}$ inferior	$IC_{95\%}$ superior				
8	13	6	0.630	0.1188	0.4357	0.912				
9	7	1	0.546	0.1292	0.3438	0.869				
10	6	3	0.331	0.1237	0.1595	0.689				
11	3	1	0.237	0.1188	0.0891	0.633				
17	2	1	0.144	0.1019	0.0360	0.576				
19	1	1	0.053	0.0649	0.0048	0.585				

Curva de Sobrevivência Nelson-Aalen dos Camundogos Infectados com Malária



Embora inicialmente as curvas referentes ao grupo 1 e grupo 3 se assemelhem, sendo a curva do grupo 2 destoante, ao longo do estudo a curva do grupo 1 vai se aproximando da curva observado no grupo 2, assim ao final do processo a curva destoante das demais é a do grupo 3, que se aproxima de 0 taxa de sobrevivência por volta dia 19, enquanto as demais terminam o estudo próximas a 0,4 de sobrevivência.

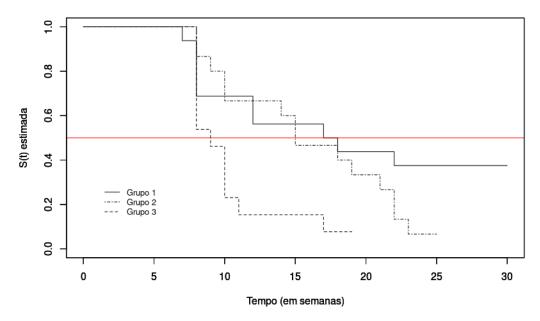
3.4 Estimador Atuarial

Imunização Contra Malária - Grupo 1									
Tempo	Sobreviventes	Censura	N⁰ Risco	Eventos	Sobrevivência	FdP	Função Risco	Erro Padrão	
7-8	16	0	16	1	1.0000	0.0625	0.0645	0.0000	
8-12	15	0	15	4	0.9375	0.0625	0.0769	0.0605	
12-17	11	0	11	2	0.6875	0.0250	0.0400	0.1159	
17-18	9	0	9	1	0.5625	0.0625	0.1176	0.1240	
18-22	8	0	8	1	0.5000	0.0156	0.0333	0.1250	
22-30	7	0	7	1	0.4375	0.0078	0.0192	0.1240	
$30-\omega$	6	6	3	0	0.3750	0.0000	0.0000	0.1210	

Imunização Contra Malária - Grupo 2											
Tempo	Sobreviventes	Censura	Nº Risco	Eventos	Sobrevivência	FdP	Função Risco	Erro Padrão			
8-9	15	0	15	2	1.0000	0.1333	0.1429	0.0000			
9-10	13	0	13	1	0.8667	0.0667	0.0800	0.0878			
10-14	12	0	12	2	0.8000	0.0333	0.0455	0.1033			
14-15	10	0	10	1	0.6667	0.0667	0.1053	0.1217			
15-18	9	0	9	2	0.6000	0.0444	0.0833	0.1265			
18-19	7	0	7	1	0.4667	0.0667	0.1538	0.1288			
19-21	6	0	6	1	0.4000	0.0333	0.0909	0.1265			
21-22	5	0	5	1	0.3333	0.0667	0.2222	0.1217			
22-23	4	0	4	2	0.2667	0.1333	0.6667	0.1142			
23-25	2	0	2	1	0.1333	0.0333	0.3333	0.0878			
25 - ω	1	0	1	1	0.0667	0.000	0.0000	0.0644			

Imunização Contra Malária - Grupo 3												
Tempo	Sobreviventes	Censura	Nº Risco	Eventos	Sobrevivência	FdP	Função Risco	Erro Padrão				
8-9	13	0	13	6	1.0000	0.4615	0.6000	0.0000				
9-10	7	0	7	1	0.5385	0.0769	0.1538	0.1383				
10-11	6	0	6	3	0.4615	0.2308	0.6667	0.1383				
11-17	3	0	3	1	0.2308	0.0128	0.0667	0.1169				
17-19	2	0	2	1	0.1538	0.0385	0.3333	0.1001				
19-ω	1	0	1	1	0.0769	0.000	0.000	0.0739				

Curva de Sobrevivência Atuarial Camundongos Infectados por Malária



A curva de sobrevivência pelo método atuarial produziu os gráficos com maior distinção entre os 3 grupos analisados. Embora a curva do grupo 1 e do grupo 2 tenham sido similar ao longo grande parte do estudo a partir do dia 20 elas se distanciaram, em que o grupo 1 teve uma sobrevivência próxima a 0,4, enquanto o grupo 3, chegou próxima de zero no dia 23, o que também aconteceu com o grupo 2, mas em um período bem anterior, no dia 18.

3.5 Códigos do R

```
# Importando bibliotecas
library('survival')
library('KMsurv')
# Entrada dos dados
eventos < -c(rep(1,10), rep(0,6), rep(1,15), rep(1,13))
grupo < -c(rep(1,16), rep(2,15), rep(3,13))
# Estimador Kaplan-Meier
ekm<-survfit(Surv(tempos,eventos) grupo)
summary(ekm)
# Gráfico Kaplan-Meier
plot(ekm, lty=c(1,4,2), main="Curva de Sobrevivência Kaplan-Meier dos Camundogos
Infectados com Malária", xlab="Tempo (em dias)", ylab="S(t) estimada", mark.time=T)
abline(h=0.5, col="red")
legend(1, 0.3, lty=c(1,4,2), c("Grupo 1", "Grupo 2", "Grupo 3"), lwd=1, bty="n", cex=0.8)
# Log-rank estimador Kaplan-Meier
survdiff(Surv(tempos,eventos) grupo, rho=0)
survdiff(Surv(tempos[1:31],eventos[1:31]) grupo[1:31], rho=0)
survdiff(Surv(tempos[17:44],eventos[17:44]) grupo[17:44], rho=0)
survdiff(Surv(c(tempos[1:16], tempos[32:44]), c(eventos[1:16], eventos[32:44])) \ c(grupo[1:16], grupo[32:44]) \ c(grupo[1:16], grupo[32:44], grupo[32:44]) \ c(grupo[1:16], grupo[32:44], grupo[32:44
rho=0
# Estimador Nelson-Aalen
ena.g1<-survfit(coxph(Surv(tempos[1:15],eventos[1:15]) grupo[1:15]), type="breslow")
summary(ena.g1)
ena.g2<-survfit(coxph(Surv(tempos[16:31],eventos[16:31]) grupo[16:31]), type="breslow")
summary(ena.g2)
ena.g3<-survfit(coxph(Surv(tempos[32:44],eventos[32:44]) grupo[32:44]), type="breslow")
summary(ena.g3)
```

```
# Gráfico Nelson-Aalen
plot(ena.g1, lty=1, main="Curva de Sobrevivência Nelson-Aalen dos Camundogos Infec-
tados com Malária", xlab="Tempo (em Dias)", ylab="S(t) estimada")
abline(h=0.5, col="red")
par(new=TRUE)
plot(ena.g2, lty=4, xlab="Tempo (em dias)", ylab="S(t) estimada", conf.int=FALSE)
par(new=TRUE)
plot(ena.g3, lty=2, xlab="Tempo (em dias)", ylab="S(t) estimada", conf.int=FALSE)
legend(1, 0.3, lty=c(1,4,2), c("Grupo 1", "Grupo 2", "Grupo 3"), lwd=1, bty="n", cex=0.8)
# Entrada dos dados
intervalos < -c(7,8,12,17,18,22,30,8,9,10,14,15,18,19,21,22,23,25,8,9,10,11,17,19)
\text{mortes} < -c(1,4,2,1,1,1,0,2,1,2,1,2,1,1,1,2,1,1,6,1,3,1,1,1)
cens < -c(rep(0,6),6,rep(0,17))
# Estimador Atuarial
eac.g1 = lifetab(tis=intervalos[1:7], ninit=16, nlost=cens[1:7], nevent=mortes[1:7])
round(eac.g1, 4)
eac.g2 = lifetab(tis=intervalos[8:18], ninit=15, nlost=cens[8:18], nevent=mortes[8:18])
round(eac.g2, 4)
eac.g3 = lifetab(tis=intervalos[19:24], ninit=13, nlost=cens[19:24], nevent=mortes[19:24])
round(eac.g3, 4)
# Gráfico Atuarial
x1 < -rep(intervalos[1:7], rep(2,7))[1:13]
x1 < -append(x1, 0, 0)
y1 < -rep(eac.g1\$surv, rep(2,7))
plot(x1, y1, type="l", lty=1, xlab="Tempo (em semanas)", ylab="S(t) estimada", xlim=c(0,30),
ylim=c(0,1), main="Curva de Sobrevivência Atuarial dos Pacientes no Tratamento de
Hepatite")
abline(h=0.5, col="red")
x2 < -rep(intervalos[8:18], rep(2,11))[1:21]
x2 < -append(x2, 0, 0)
y2 < -rep(eac.g2\$surv, rep(2,11))
par(new=TRUE)
plot(x2, y2, type="l", lty=4, xlab="Tempo (em semanas)", ylab="S(t) estimada", xlim=c(0,30),
\text{ylim}=c(0,1)
x3 < -rep(intervalos[19:24], rep(2,6))[1:11]
x3 < -append(x3, 0, 0)
y3 < -rep(eac.g3\$surv, rep(2,6))
par(new=TRUE)
plot(x3, y3, type="l", lty=2, xlab="Tempo (em semanas)", ylab="S(t) estimada", xlim=c(0,30),
vlim=c(0,1)
legend(1, 0.3, lty=c(1,4,2), c("Grupo 1", "Grupo 2", "Grupo 3"), lwd=1, bty="n", cex=0.8)
```