



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS SOCIAIS APLICADAS
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS CONTÁBEIS E ATUARIAIS

Lista 2

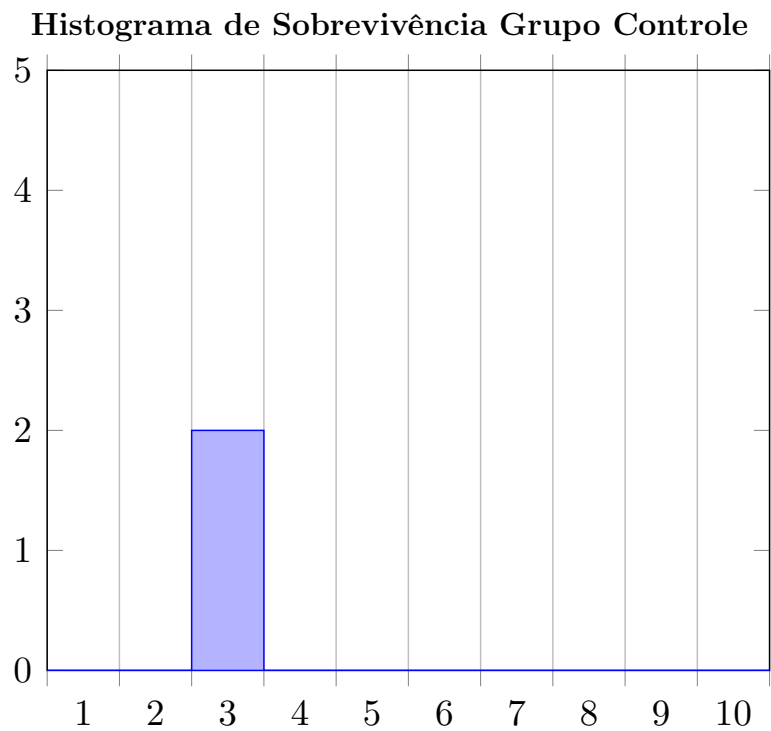
1. Hepatite

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

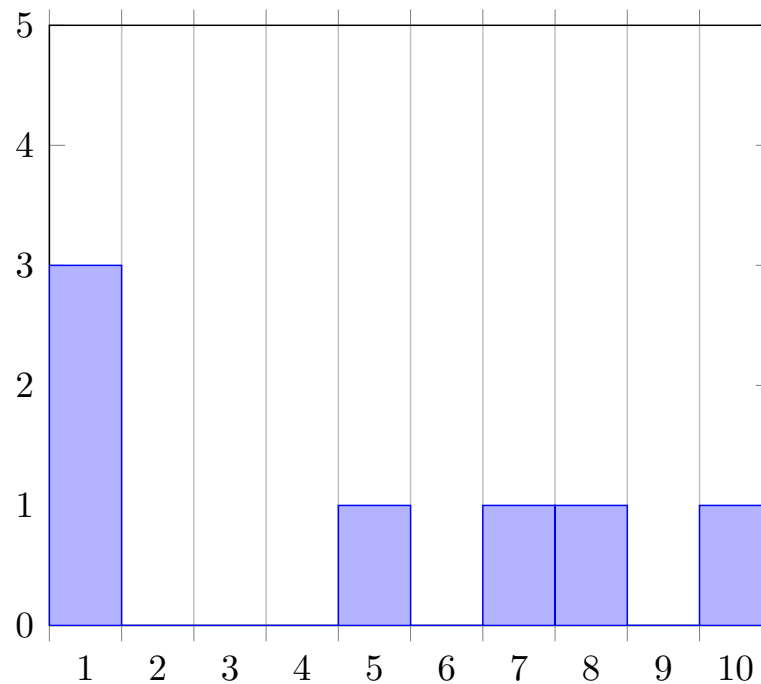
Tabela 1: Tempos de sobrevivência observados no estudo de hepatite.

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

1.1 Histograma dos dados



Histograma de Sobrevivência Grupo Esteróide

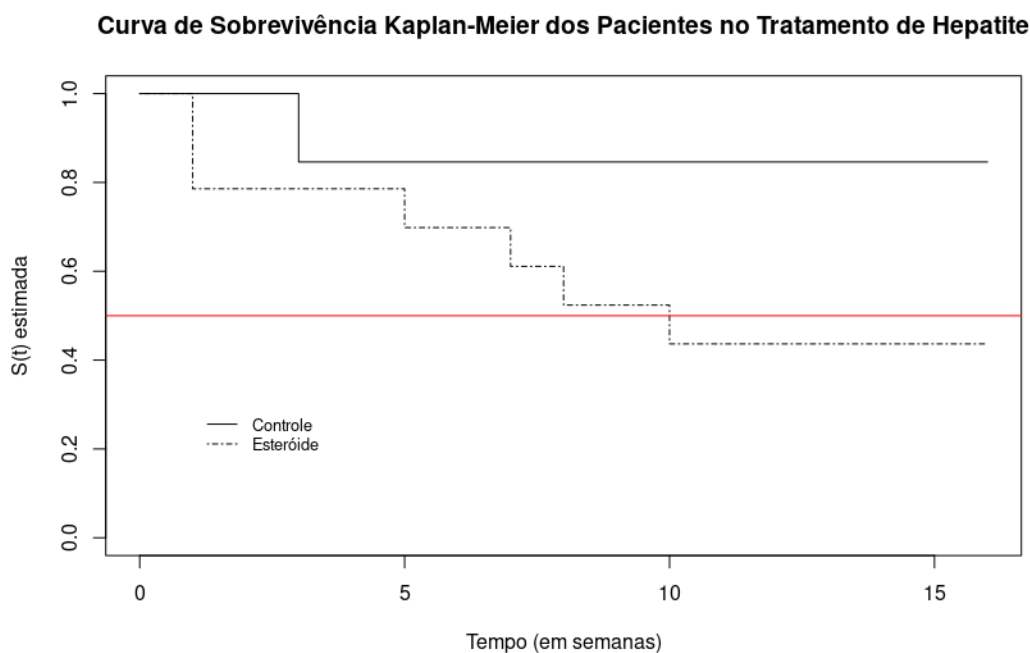


Os histogramas de sobrevivência de ambos os grupos apresentam um número bastante reduzido de observações o que torna a modelagem dos dados mais complexa. O histograma do grupo controle é especialmente complexa, já que durante o período de estudo só apresenta uma barra, significando que em todo o período de estudo em apenas 1 dos meses se observou mortes relacionadas a causa de interesse em nosso estudo. Em ambos os casos a mortalidade parece apresentar uma maior incidência no início do período que depois se estabiliza.

1.2.1 Estimador de Kaplan-Meier

Grupo Controle						
Tempo	Nº Risco	Eventos	Sobrevivência	Erro Padrão	IC _{95%} inferior	IC _{95%} superior
3	13	2	0.846	0.100	0.671	1.000

Grupo Esteróide						
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



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, $p = 0.06$

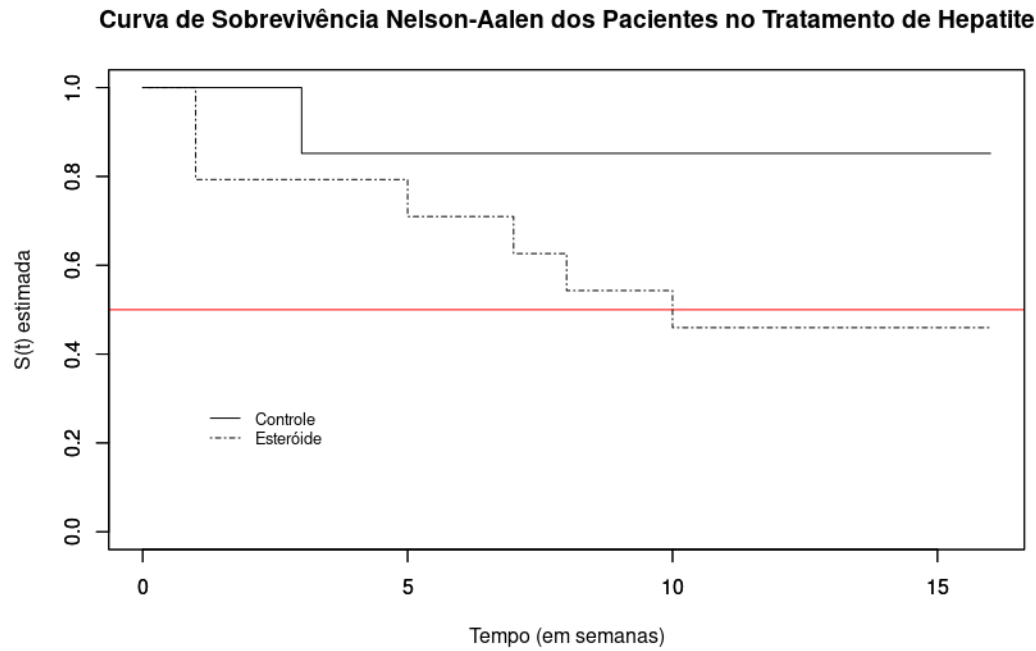
O Teste de Logrank com 5% de significância aplicado as curvas de Kaplan-Meier sugere que não se pode descartar a Hipótese Nula de que as curvas sigam a mesma distribuição de probabilidade, portanto, a partir disso, concluímos que o tratamento com esteroide é nulo ou tem um efeito insignificante, visto que no dados em questão a mortalidade observa-se

ainda uma mortalidade maior entre os indivíduos tratados com esteroide em relação aos que receberam placebo.

1.3 Estimador Nelson-Aalen

Grupo Controle						
Tempo	Nº Risco	Eventos	Sobrevivência	Erro Padrão	IC _{95%} inferior	IC _{95%} superior
3	13	2	0.852	0.0966	0.682	1.000

Grupo Esteróide						
Tempo	Nº Risco	Eventos	Sobrevivência	Erro Padrão	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



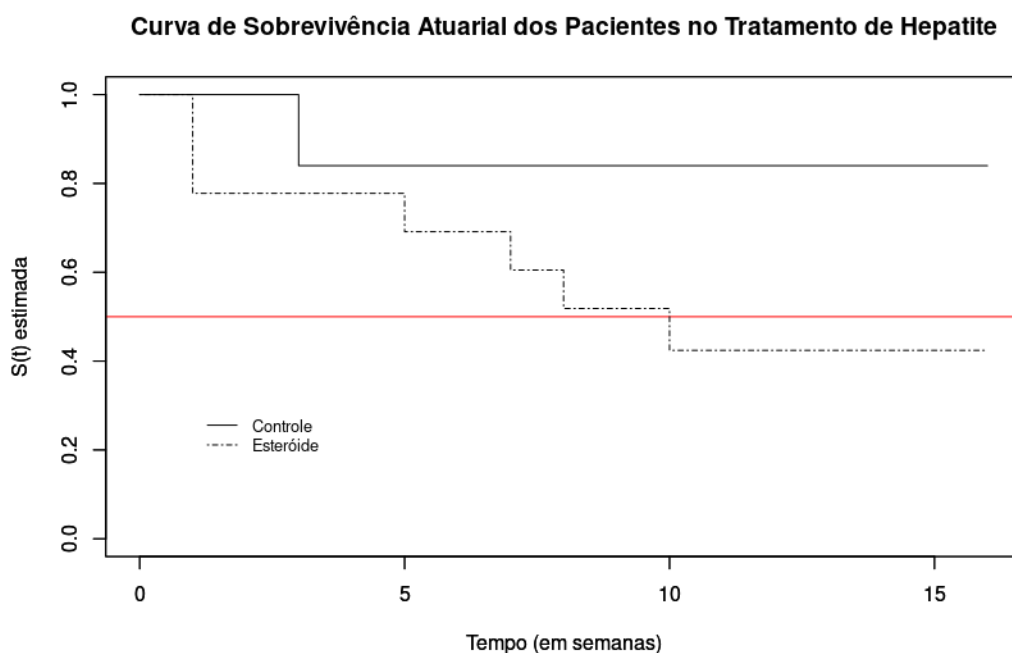
O Estimador produzido pelo ajuste da curva Nelson-Aalen apresenta um erro padrão inferior ao observado no Estimador produzido pela curva Kaplan-Meier tanto no grupo

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	Nº 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- ω	8	8	4.0	0	0.84	0.00	0.000	0.1037

Grupo Esteroide								
Tempo	Sobreviventes	Censura	Nº 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- ω	3	3	1.5	0	0.4242	0.000	0.000	0.1452



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 Esteróide 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.

2. Tumor Sólido

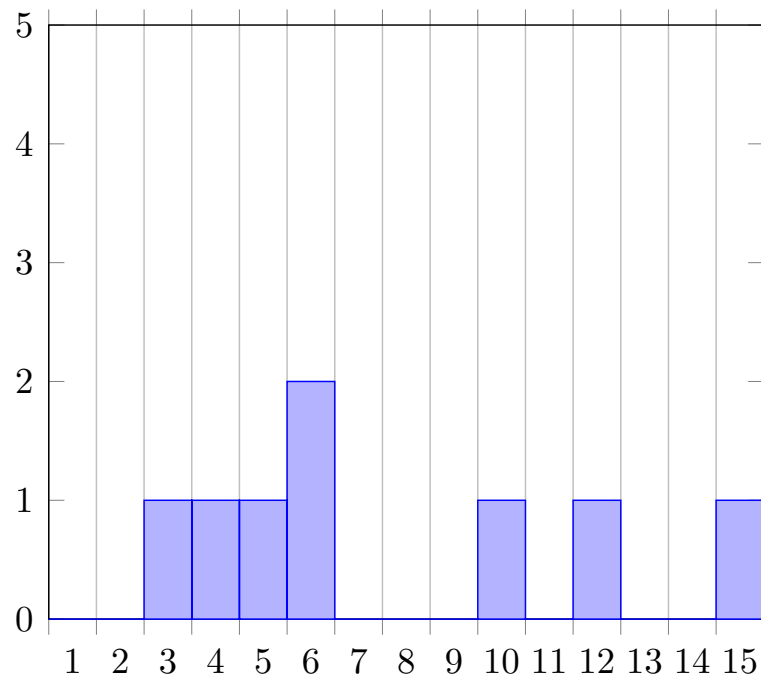
Um estudo realizado com 10 pacientes para avaliar a reincidência de tumor sólido.

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

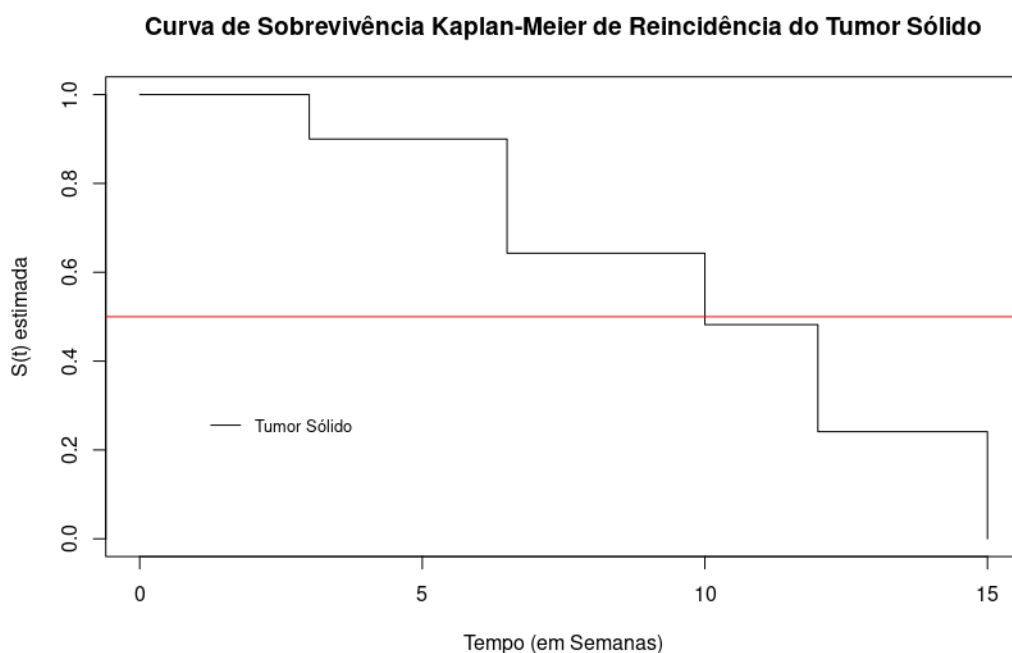
Histograma de Sobrevivência Reincidência Tumor Sólido



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.

2.2 Estimador de Kaplan-Meier

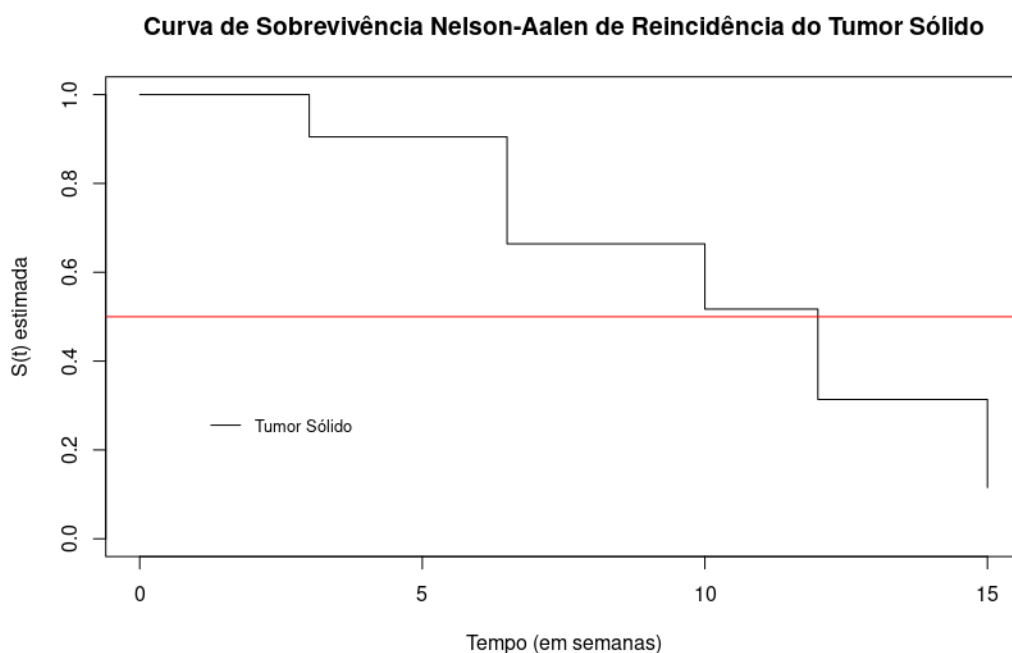
Reincidência de Tumor Sólido						
Tempo	Nº Risco	Eventos	Sobrevivência	Erro Padrão	IC _{95%} inferior	IC _{95%} superior
3.0	10	1	0.900	0.0949	0.7320	1
6.5	7	2	0.643	0.1679	0.3852	1
10.0	4	1	0.482	0.1877	0.2248	1
12.0	2	1	0.241	0.1946	0.0496	1
15.0	1	1	0.000	0.0000	0.0000	0



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

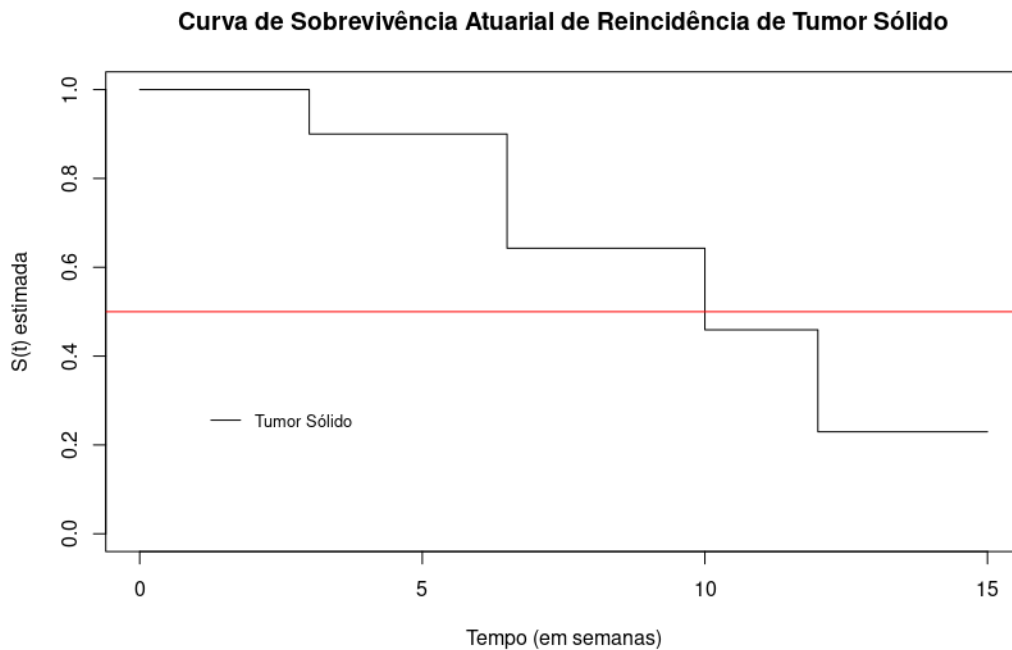
Reincidência de Tumor Sólido						
Tempo	Nº Risco	Eventos	Sobrevivência	Erro Padrão	IC _{95%} inferior	IC _{95%} superior
3.0	10	1	0.905	0.0905	0.7438	1
6.5	7	2	0.664	0.1602	0.4138	1
10.0	4	1	0.517	0.1796	0.2617	1
12.0	2	1	0.314	0.1910	0.0951	1
15.0	1	1	0.115	0.1351	0.0116	1



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

Reincidência de Tumor Sólido								
Tempo	Sobreviventes	Censura	Nº 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
15- ω	1	0	1.0	1	0.2296	0.0000	0.000	0.1897



A principal diferença observada na curva de 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 reincidência do tumor sólido a função de sobrevivência é diferente de 0, nesse caso ficando próxima de 0,2 ao final do estudo.

3. Malária

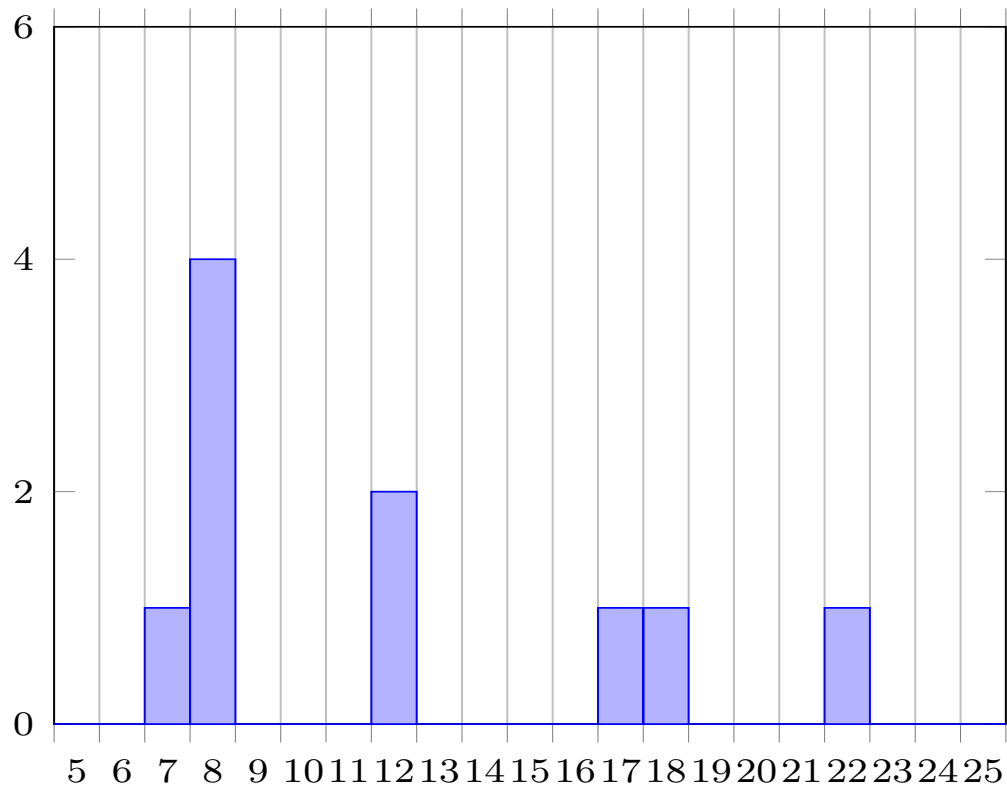
Um estudo experimental foi realizado com 44 camundongos para investigar a eficácia da imunização pela malária, o grupo 1 foi imunizado 30 dias antes do início do estudo, além disso, os grupos 1 e 3 também foram infectados com esquistossomose.

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

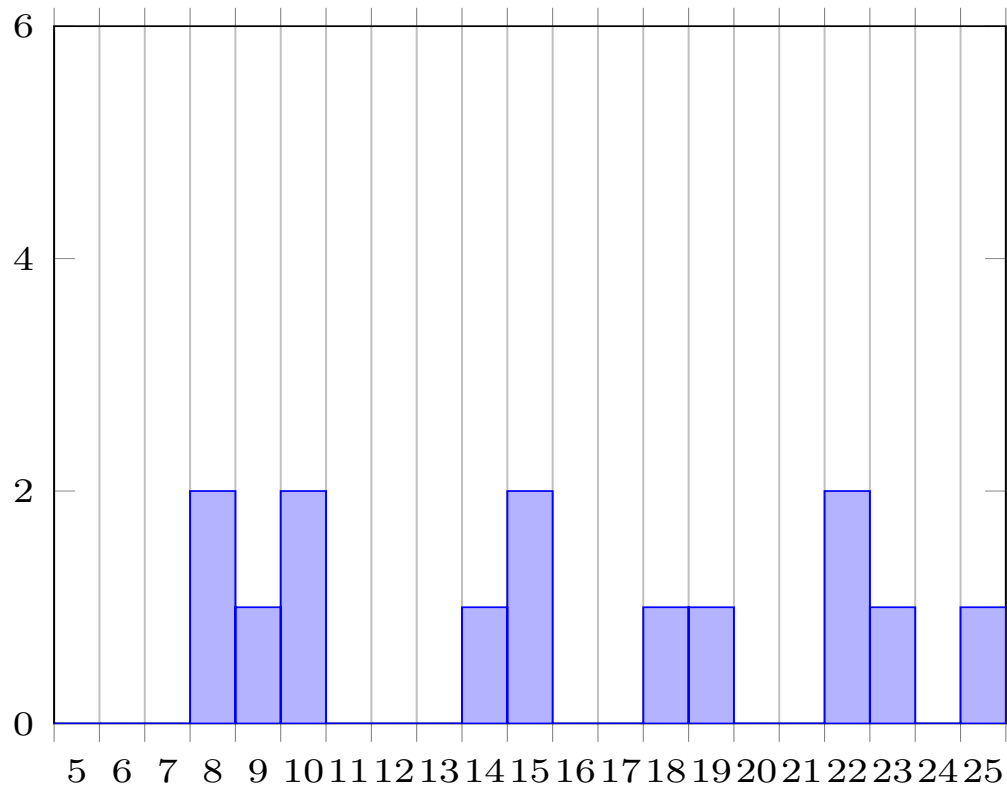
Grupos	n	Tempos de Sobrevivência (em Dias)
1	16	7, 8, 8, 8, 8, 12, 12, 17, 18, 22, 30+, 30+, 30+, 30+, 30+, 30+
2	15	8, 8, 9, 10, 10, 14, 15, 15, 18, 19, 21, 22, 22, 23, 25
3	13	8, 8, 8, 8, 8, 8, 9, 10, 10, 10, 11, 17, 19

3.1 Histograma dos dados

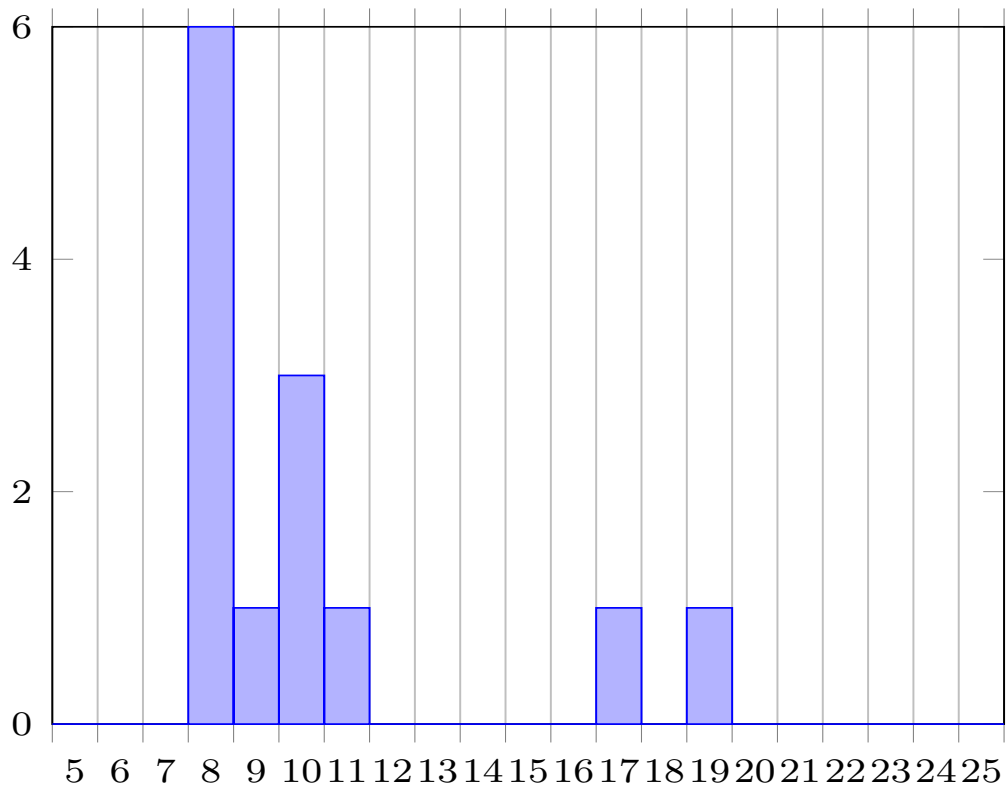
Histograma de Sobrevivência Camundongos Infectados por Malária Grupo 1



Histograma de Sobrevivência Comundongos Infectados por Malária Grupo 2



Histograma de Sobrevivência Comundongos Infectados por Malária Grupo 3



Os histogramas 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 entre dias consecutivos.

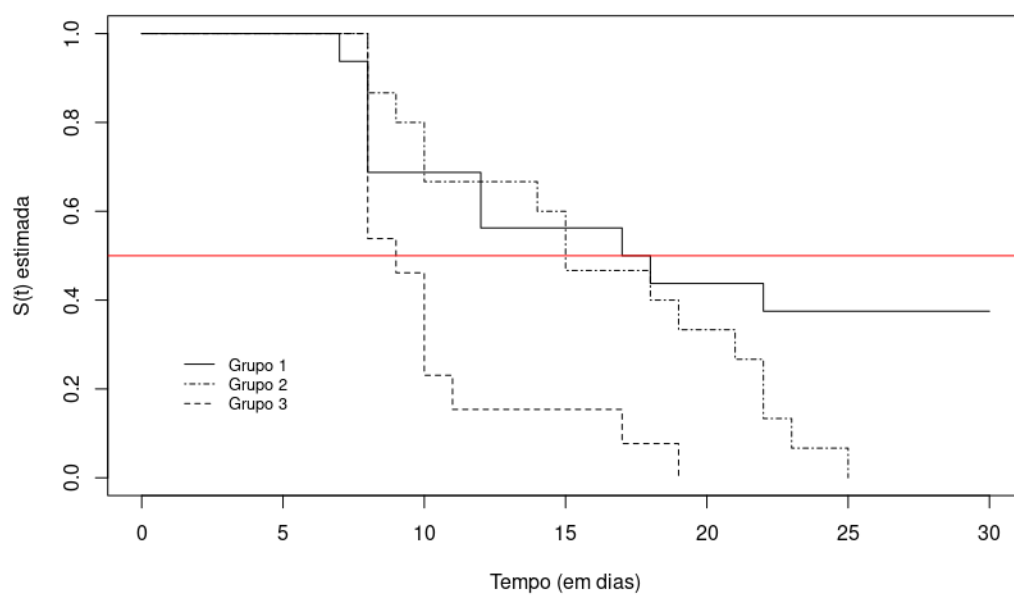
3.1.1 Estimador Kaplan-Meier

Grupo 1						
Tempo	Nº Risco	Eventos	Sobrevivência	Erro Padrão	IC _{95%} inferior	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	Nº Risco	Eventos	Sobrevivência	Erro Padrão	IC _{95%} inferior	IC _{95%} superior
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 Sobrevida 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
Chi-Quadrado = 8 com 1 grau de liberdade, p= 0.005					

	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					

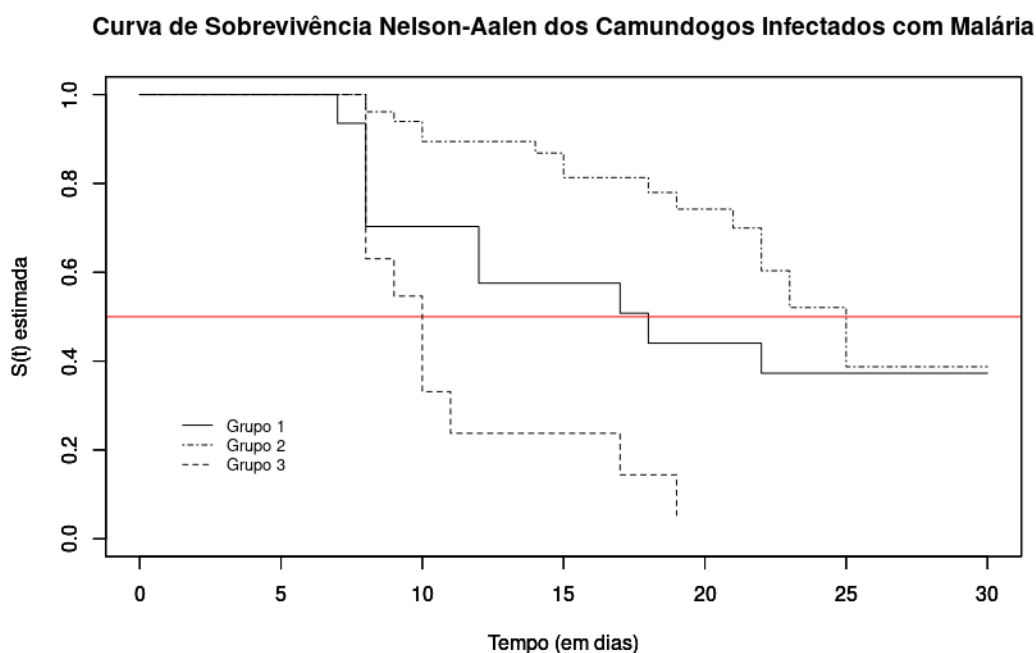
A partir do Teste Logrank dos Estimadores de Kaplan-Meier podemos concluir que não podemos rejeitar a Hipótese Nula de que as curvas do grupo 1 e do grupo 2 sigam a mesma distribuição, mas devemos rejeitar H_0 no caso entre os grupos 1 e 3, e os grupos 2 e 3.

3.2 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	Nº 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



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.

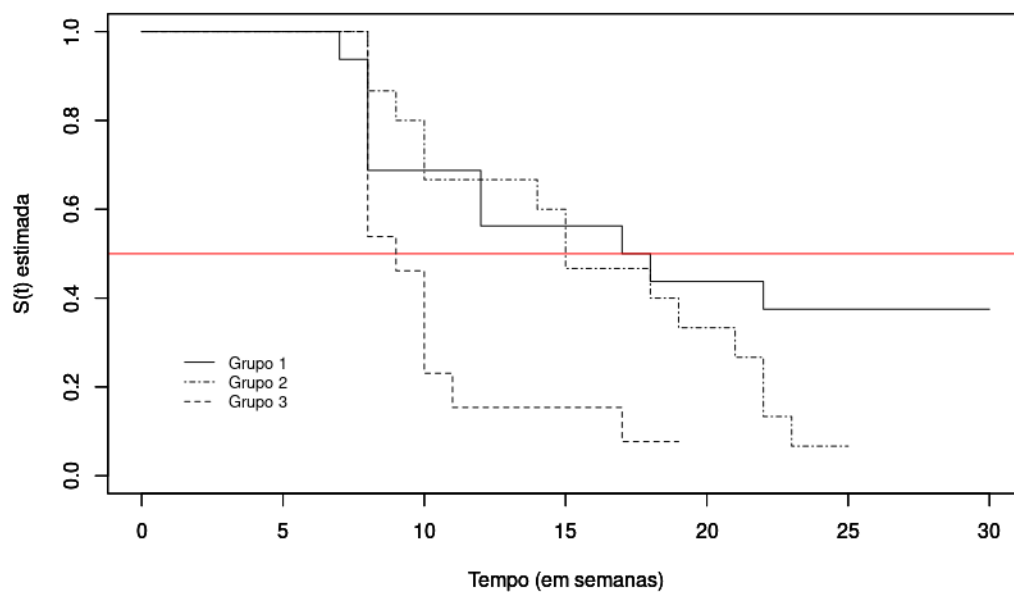
3.2 Estimador Atuarial

Imunização Contra Malária - Grupo 1								
Tempo	Sobreviventes	Censura	Nº 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- ω	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.