

# **CE077 - Análise de Sobrevivência**

## **Módulo 1: Conceitos Básicos, Exemplos e Técnicas Não-Paramétricas**

Silva, J.L.P.

Março, 2023

# Objetivos do Módulo

# Objetivos do Módulo

- Introduzir o problema da análise do tempo até um evento de interesse e apresentar delineamentos usuais em Análise de Sobrevida.
- Discutir a questão da censura e como ela é acomodada na análise.
- Apresentar funções relacionadas com o tempo até o evento e suas relações.
- Discutir técnicas não paramétricas, como os estimadores de Kaplan-Meier e o de Nelson-Aalen para estimação de quantidades básicas de interesse.
- Introduzir o teste Logrank e testes relacionados para comparação de curvas de sobrevivência.
- Exemplificar o uso de tais técnicas em alguns exemplos de aplicação.

# Sobrevivência vs Dados Longitudinais vs Séries Temporais

- 1 Indivíduos foram divididos aleatoriamente em dois grupos (A e B) e a pressão sistólica foi medida em 5 tempos distintos.

(Dados Longitudinais)

- 2 Indivíduos foram divididos aleatoriamente em dois grupos (A e B) e foi registrado o tempo até a pressão sistólica atingir um certo valor/patamar.

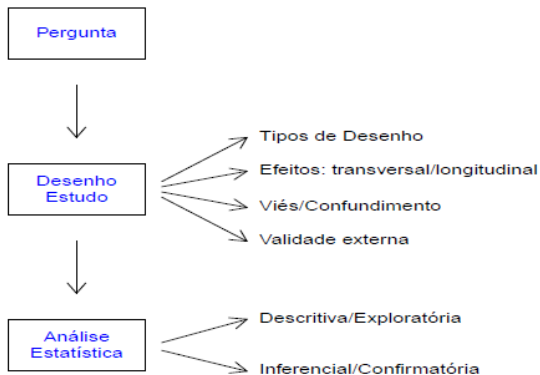
(\*\*Análise de Sobrevivência\*\*)

- 3 Uma série histórica (200 valores) de medidas de pressão sistólica foi registrada para o Sr. João.

(Séries Temporais)

# Pesquisa Científica e Análise de Sobrevida

# Pesquisa Científica



# Pesquisa Científica e Tipos de Estudos

- ① Pergunta de Interesse;
- ② Desenho do Estudo/Coleta dos Dados/Observar;
- ③ Análise Estatística: Modelar/Predizer;
  - Conhecer o Banco de Dados;
  - Análise Descritiva (cada variável separadamente);
  - Análise Bivariada (resposta vs cada covariável);
  - Modelo de Regressão (paramétrico ou não-paramétrico);
  - Inferência: Clássica ou Bayesiana;
  - Resposta da Pergunta/Interpretação dos Resultados.

# Exemplo: Predição de Doença Arterial Coronariana

## Framingham Risk Score Calculator for Coronary Heart Disease

This Framingham risk score calculator estimates the 10-year coronary heart disease risk of any person based on certain criteria like gender, age, cholesterol and systolic pressure. You can discover more about this heart disease scoring system and about all the cardiovascular risk factors involved below the form.

Gender:*	<input type="text" value="Select"/>
Age:*	<input type="text" value="years"/>
Total cholesterol (mg/dL):*	<input type="text" value="mg/dL"/>
HDL cholesterol (mg/dL):*	<input type="text" value="mg/dL"/>
Under hypertension treatment?	<input type="text" value="Select"/>
Systolic blood pressure (mmHg):*	<input type="text" value="mmHg"/>
Smoker?	<input type="text" value="Select"/>

<https://www.thecalculator.co/health/Framingham-Risk-Score-Calculator-for-Coronary-Heart-Disease-745.html>



# Exemplo: Escore de Risco de Framingham

## Framingham Risk Score Calculator for Coronary Heart Disease

This Framingham risk score calculator estimates the 10-year coronary heart disease risk of any person based on certain criteria like gender, age, cholesterol and systolic pressure. You can discover more about this heart disease scoring system and about all the cardiovascular risk factors involved below the form.

Gender:*	<input type="text" value="Male"/>
Age:*	<input type="text" value="40"/>
Total cholesterol (mg/dL):*	<input type="text" value="230"/>
HDL cholesterol (mg/dL):*	<input type="text" value="60"/>
Under hypertension treatment?	<input type="text" value="No"/>
Systolic blood pressure (mmHg):*	<input type="text" value="130"/>
Smoker?	<input type="text" value="No"/>

[Calculate](#)[Reset](#)

The 10-year cardiovascular risk for coronary heart disease (CHD) is 2%.

## Exemplo: Escore de Risco de Framingham (cont.)

### Framingham Risk Score Calculator for Coronary Heart Disease

This Framingham risk score calculator estimates the 10-year coronary heart disease risk of any person based on certain criteria like gender, age, cholesterol and systolic pressure. You can discover more about this heart disease scoring system and about all the cardiovascular risk factors involved below the form.

Gender:*	<input type="text" value="Male"/>
Age:*	<input type="text" value="60"/>
Total cholesterol (mg/dL):*	<input type="text" value="240"/>
HDL cholesterol (mg/dL):*	<input type="text" value="65"/>
Under hypertension treatment?	<input type="text" value="Yes"/>
Systolic blood pressure (mmHg):*	<input type="text" value="140"/>
Smoker?	<input type="text" value="Yes"/>

[Calculate](#)[Reset](#)

The 10-year cardiovascular risk for coronary heart disease (CHD) is 16%.

# Introdução

Em *Análise de Sobrevida* a variável resposta é o tempo até a ocorrência de um ou mais eventos de interesse.

Estamos interessados em variáveis aleatórias positivas, tais como:

- tempo até a morte de um paciente, ou até o início (ou recidiva) da doença;
- tempo de duração de uma greve;
- tempo até a falha de um equipamento;
- tempo entre a liberação de presos e a ocorrência de crimes;
- tempo até o pagamento de uma dívida; etc.

Este tempo é denominado **tempo de falha**.

# Introdução

A resposta é intrinsecamente longitudinal, podendo ser obtida tanto de estudos observacionais como experimentais, de forma retrospectiva ou prospectiva.

Exemplos de estudos observacionais incluem estudos descritivos, estudos caso-controle, e estudos de coorte. Estudos clínicos aleatorizados são do tipo experimental.

Técnicas de Análise de Sobrevida são comumente usadas nos estudos de coorte e ensaios clínicos.

# Introdução: Estudo de Coorte

Num estudo de *coorte* os grupos exposto e não-exposto ao fator de interesse são acompanhados no tempo registrando-se a ocorrência do evento de interesse.

Denominações usuais para estudos de coorte são:

- estudos longitudinais ou de seguimento (ênfase no acompanhamento ao longo do tempo);
- estudos prospectivos (ênfase na direção do acompanhamento);
- estudos de incidência (atentando para a proporção de novos casos no período de seguimento).

# Introdução: Estudo de Coorte

Em relação à forma de coleta das informações, podemos classificá-los em:

- *coorte contemporânea ou prospectiva*: indivíduos escolhidos no presente e desfecho registrado em acompanhamento futuro;
- *coorte histórica ou retrospectiva*: indivíduos escolhidos em registros do passado e desfecho investigado no presente.

Os estudos de coorte são menos propensos aos vícios que podem ocorrer nos estudos caso controle e são os mais indicados para o estudo de riscos, quando a experimentação não é possível.

Contudo, é um estudo longo e mais caro e não é indicado para doenças raras. Além disso, a perda de seguimento pode ser uma complicação.

# Introdução: Estudo Clínico Aleatorizado

Um *estudo clínico aleatorizado* é considerado o padrão-ouro para testar a eficácia de uma intervenção.

É um estudo prospectivo no qual existe a intervenção direta do pesquisador que aloca, de forma aleatória, o tratamento ao paciente.

O procedimento da aleatorização garante a comparabilidade dos grupos, controlando a possibilidade de confundimento. É mais fácil obter grupos homogêneos em estudos experimentais que nos observacionais.

# Introdução

Em Engenharia o estudo do tempo de duração esperado até a ocorrência de um ou mais eventos é denominado Análise de Confiabilidade.

São comuns os estudos denominados de *teste de vida acelerados* nos quais os componentes são forçados a falharem ao serem submetidos a condições de uso mais severas do que aquelas encontradas no uso normal. Assim é possível determinar se objetivos relacionados com a segurança e com a confiabilidade estão sendo alcançados.

Testes de degradação são uma alternativa no caso em que falha está associada com alguma medida de degradação do produto. Estimativas de interesse podem ser obtidas mesmo na ausência de falhas.



# Representação dos Dados de Sobrevida

# Introdução

A principal característica de dados de sobrevivência é a presença de **censura**, que é a observação parcial da resposta.

Por exemplo, o acompanhamento do paciente foi interrompido porque este mudou de cidade, o estudo terminou para a análise ou ainda o paciente morreu de causa diferente da estudada.

Na presença de censura, a informação que temos sobre a resposta se resume ao conhecimento de que o tempo de falha é superior àquele observado.

Sem a presença de censura, técnicas clássicas como análise de regressão poderiam ser utilizadas na análise destes dados.

# Introdução

Por exemplo, imagine que queremos comparar o tempo médio de vida de três grupos de pacientes:

- Se não houver censuras, pode-se usar as técnicas de análise de variância.
- Havendo censuras, o que é provável, tais técnicas não podem ser utilizadas, pois elas necessitam de todos os tempos de falha.
- Faz-se necessário o uso dos métodos de análise de sobrevivência que possibilitem incorporar na análise estatística a informação contida nos dados censurados.

# Introdução

Mesmo censurados, todos os resultados provenientes de um estudo de sobrevivência devem ser usados na análise, por duas razões:

- 1 Mesmo sendo incompletas, as observações censuradas fornecem informações sobre o tempo de falha.
- 2 A omissão das censuras no cálculo das estatísticas de interesse pode acarretar conclusões viciadas.

# Tipos de Censura

**Censura do tipo I** ocorre naqueles estudos em que, ao serem finalizados após um tempo pré-estabelecido, alguns indivíduos ainda não apresentaram o evento de interesse.

**Censura do tipo II** ocorre em estudos que são encerrados após a observação de um número pré-estabelecido de falhas.

**Censura aleatória** ocorre com frequência na área médica. Neste caso o indivíduo sai do estudo sem ter ocorrido a falha.

## Tipos de Censura

Seja  $T$  uma v.a. representando o tempo de falha e seja  $C$ , uma outra v.a. independente de  $T$ , representando o tempo de censura para determinado indivíduo. O que se observa é

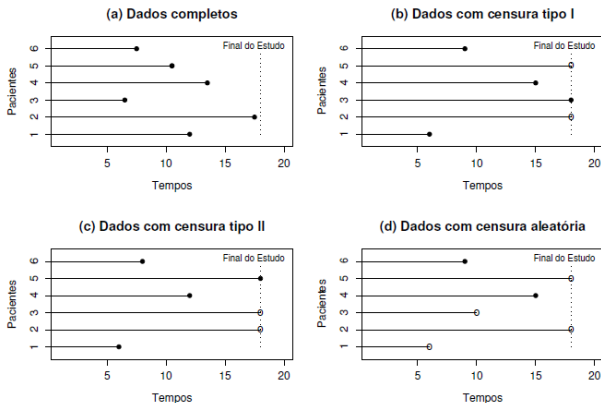
$$t = \min(T, C)$$

e

$$\delta = \begin{cases} 1 & \text{se } T \leq C \\ 0 & \text{se } T > C. \end{cases}$$

Suponha que os pares  $(T_i, C_i)$ ,  $i = 1, \dots, n$  formam uma amostra aleatória de  $n$  indivíduos. Quando  $C_i = C$ , uma constante fixada, obtém-se a censura do tipo I.

# Tipos de Censura



(a) todos falham antes do término do estudo, (b) censuras ocorrem devido ao término do estudo, (c) censuras ocorrem porque o término do estudo ocorre quando se observa um número pré-estabelecido de falhas e (d) censuras ocorrem por vários motivos.

# Tipos de Censura

- O mecanismo típico de censura é *censura à direita*, mostrado na figura.
- *Censura à esquerda* surge quando o tempo registrado é maior que o tempo de falha. Ou seja, o evento já ocorreu quando o indivíduo foi observado.
- *Censura intervalar* acontece quando sabe-se que o evento ocorre em um intervalo de tempo, isto é  $T \in (L, U]$ .
  - Se  $L = U$  temos tempos exatos de falha;
  - se  $L = \infty$  temos censura à direita;
  - se  $L = 0$  temos censura à esquerda.



# Tipos de Censura

Em princípio, a censura do tipo II é a mais tratável. Na prática, faz-se uso de resultados assintóticos para realizar a análise de dados de sobrevivência.

Estes resultados não exigem o conhecimento do mecanismo de censura e as mesmas técnicas estatísticas são utilizadas na análise de dados com os diferentes tipos de censura.

Focaremos em censura à direita, que é o tipo mais comum de censura, tanto em estudos oriundos na medicina como engenharia ou ciências sociais.

# Representação dos Dados de Sobrevida

Os dados de sobrevida para o indivíduo  $i$  ( $i = 1, \dots, n$ ) serão representados pelo par  $(t_i, \delta_i)$  em que  $t_i$  é o tempo de falha ou de censura e  $\delta_i$  é a variável indicadora de falha ou censura.

Sendo  $\mathbf{x}_i$  o vetor de covariáveis medidas no  $i$ -ésimo indivíduo os dados ficam representados por  $(t_i, \delta_i, \mathbf{x}_i)$ .

Para dados intervalares temos  $(l_i, u_i, \delta_i, \mathbf{x}_i)$ , em que  $l_i$  e  $u_i$  são, respectivamente, os limites inferior e superior do intervalo observado para o  $i$ -ésimo indivíduo.

# Alguns Exemplos

## Exemplo 1: Dados de Hepatite (Gregory et al., 1976)

- Estudo clínico aleatorizado envolvendo pacientes com Hepatite Viral Aguda.
- O objetivo é investigar o efeito da terapia com esteroide.
- Vinte e nove pacientes com esta doença foram aleatorizados para receber um placebo ou o tratamento com esteroide.
- Cada paciente foi acompanhado por 16 semanas ou até à morte (evento de interesse) ou até a perda de acompanhamento.

## Exemplo 1: Dados de Hepatite (Gregory et al., 1976)

Os tempos de sobrevivência observados, em semanas, para os dois grupos (+ indica censura) foram:

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+

A censura é do tipo aleatória.

## Exemplo 2: Dados de Malária (pag. 14, Colosimo e Giolo, 2006)

- Estudo experimental com camundongos conduzido no Centro de Pesquisas René Rachou, FioCruz, MG.
- 44 camundongos foram infectados pela malária (*Plasmodium berguei*).
- Os camundongos foram aleatoriamente alocados em três grupos:
  - Grupo 1: infectado também pela esquistossomose e imunizados 30 dias antes da infecção.
  - Grupo 2: controle.
  - Grupo 3: infectado também pela esquistossomose.

## Exemplo 2: Dados de Malária (pag. 14, Colosimo e Giolo, 2006)

- A resposta foi o tempo decorrido desde a infecção pela malária até a morte do camundongo.
- O tempo foi medido em dias e o estudo foi acompanhado por 30 dias.
- Dados disponíveis na pag. 14 (Colosimo e Giolo, 2006).

A censura é, portanto, do tipo I.

## Exemplo 3: Confiabilidade

O fabricante de um tipo de isolador elétrico quer conhecer o comportamento de seu produto funcionando a uma temperatura de  $200^{\circ}\text{C}$ .

Um teste de vida foi realizado nestas condições usando-se 60 isoladores elétricos. O teste terminou quando 45 deles havia falhado (censura do tipo II).

As 15 unidades que não haviam falhado ao final do teste foram, desta forma, censuradas no tempo  $t = 2729$  horas.

O fabricante tem interesse em estimar o tempo médio e mediano de vida do isolador e o percentual de falhas após 500 horas de uso.



## Exemplo 4: Ciências Sociais

Demógrafos e cientistas sociais estão interessados na duração de certos “estados” de vida para humanos.

Considere, por exemplo, o casamento e, em particular, os casamentos formados durante o ano de 1980 em um determinado país.

Então o *tempo de vida* de um casamento seria a sua duração; um casamento pode terminar por razões como anulação, divórcio ou morte.

# Funções Importantes

# Função de Sobrevivência

É uma das principais funções probabilísticas usadas para descrever dados de sobrevivência.

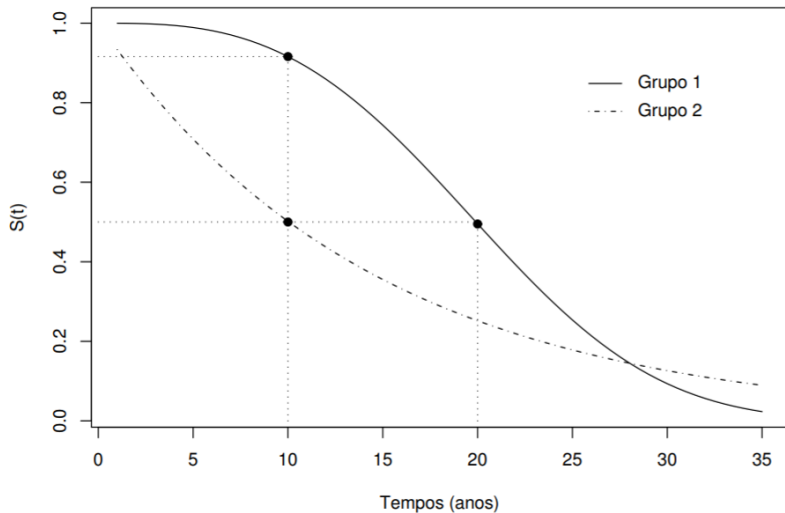
É definida como a probabilidade de uma observação não falhar até certo instante  $t$ , ou seja, a probabilidade desta sobreviver ao tempo  $t$ :

$$S(t) = P(T \geq t).$$

Note que a função de distribuição acumulada é definida como a probabilidade de uma observação não sobreviver ao tempo  $t$ , ou seja,  $F(t) = 1 - S(t)$ .

A seguir um exemplo em que são comparados dois grupos de pacientes, um que recebeu a droga A (Grupo 1) e outro que recebeu a droga B (Grupo 2).

# Exemplo: Funções de Sobrevivência



# Função de Taxa de Falha

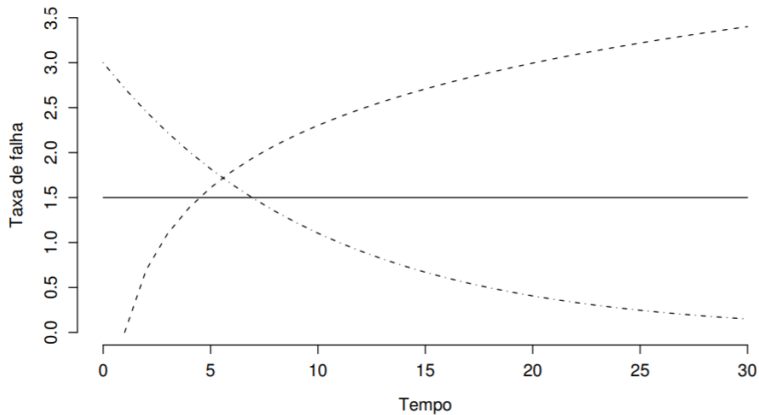
A função de taxa de falha permite descrever a taxa de falha instantânea no tempo  $t$  condicional à sobrevivência até o tempo  $t$ .

É definida como

$$\lambda(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t}.$$

A seguir uma ilustração para três funções de taxa de falha: uma crescente, uma constante e uma decrescente.

# Exemplo: Funções de Taxa de Falha



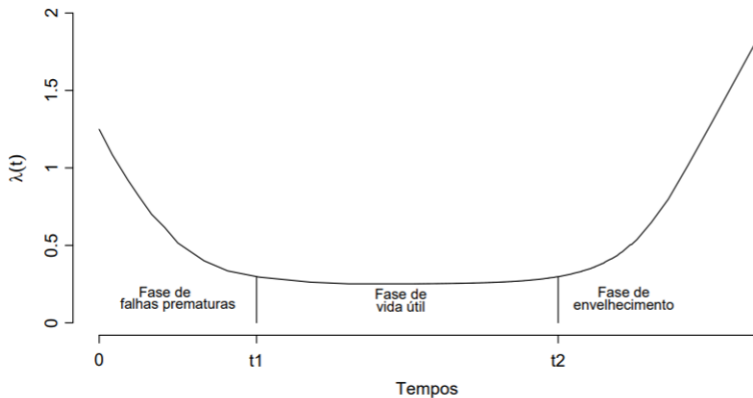
# Função de Taxa de Falha

A taxa de falha para o tempo de vida dos seres humanos é uma combinação das curvas mostradas na figura anterior.

É conhecida como *curva da banheira* e tem uma taxa decrescente no período inicial, constante na faixa intermediária e crescente na parte final.

Diferentes funções de sobrevivência podem ter forma semelhante enquanto as suas respectivas funções de taxa de falha podem diferir drasticamente.

# Exemplo: Funções de Taxa de Falha Tipo Banheira





# Função de Taxa de Falha Acumulada

A função taxa de falha acumulada fornece a taxa de falha acumulada do indivíduo, sendo definida como

$$\Lambda(t) = \int_0^t \lambda(u) du.$$

Embora não tenha uma interpretação direta, é útil na avaliação da função de maior interesse que é a taxa de falha.

# Tempo de vida Médio e Vida Média Residual

O tempo de vida médio é obtido pela área sob a função de sobrevivência, ou seja,

$$t_m = \int_0^{\infty} S(t) dt.$$

A vida média residual mede, para indivíduos com tempo  $t$ , o tempo médio restante de vida e é dada por

$$vmr(t) = \frac{\int_t^{\infty} S(u) du}{S(t)},$$

em que  $f(\cdot)$  é a densidade de  $T$ . Note que  $vmr(0) = t_m$ .

# Relações Importantes Entre as Funções

Temos as seguintes relações

$$\lambda(t) = \frac{f(t)}{S(t)} = -\frac{d}{dt} (\log S(t)),$$

$$\Lambda(t) = \int_0^t \lambda(u) du = -\log S(t),$$

e

$$S(t) = \exp \{-\Lambda(t)\} = \exp \left\{ -\int_0^t \lambda(u) du \right\}.$$

O conhecimento de uma das funções implica no conhecimento das demais.

# Relações Importantes Entre as Funções

Outras relações são as seguintes

$$S(t) = \frac{vmr(0)}{vmr(t)} \exp \left\{ - \int_0^t \frac{du}{vmr(u)} \right\}$$

e

$$\lambda(t) = \left( \frac{d \, vmr(t)}{dt} + 1 \right) / vmr(t).$$

# Estimador de Kaplan-Meier

# Estimador de Kaplan-Meier (EKM)

O estimador de Kaplan-Meier é uma adaptação da função de sobrevivência empírica que, na ausência de censuras, é definida como:

$$\hat{S}(t) = \frac{n^{\circ} \text{ de observações que não falharam até o tempo } t}{n^{\circ} \text{ de observações no estudo}}.$$

- $\hat{S}(t)$  é uma função escada com degraus nos tempos observados de falha de tamanho  $1/n$ , em que  $n$  é o tamanho da amostra.
- Se existirem empates no tempo  $t$ , o tamanho do degrau fica multiplicado pelo número de empates.
- O EKM considera tantos intervalos de tempo quantos forem o número de falhas distintas.

# Estimador de Kaplan-Meier (EKM)

Construção do EKM em dados que envolvam censuras:

- Ordenar os tempos distintos de falha:  $t_1 < t_2 < \dots < t_k$ .
- Obter  $d_j$ : número de falhas no tempo  $t_j$ .
- Obter  $n_j$ : número de observações sob risco (não falhou e não foi censurado) até o tempo  $t_j$  (exclusive);
- Obter  $q_j = d_j/n_j$ .
- A sobrevivência em  $t_j$  é estimada por

$$\hat{S}(t_j) = (1 - q_1)(1 - q_2) \cdots (1 - q_j) = \prod_{i \leq j} \left(1 - \frac{d_i}{n_i}\right).$$

# Estimador de Kaplan-Meier (EKM)

O EKM é então definido por:

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

Principais propriedades do EKM:

- é não-viciado para amostras grandes;
- é fracamente consistente;
- converge assintoticamente para um processo gaussiano;
- é estimador de máxima verossimilhança de  $S(t)$ .



## Exemplo: Dados de Hepatite (Gregory et al., 1976)

- Estudo clínico aleatorizado envolvendo pacientes com Hepatite Viral Aguda.
- O objetivo é investigar o efeito da terapia com esteroide.
- Vinte e nove pacientes com esta doença foram aleatorizados para receber um placebo ou o tratamento com esteroide.
- Cada paciente foi acompanhado por 16 semanas ou até à morte (evento de interesse) ou até a perda de acompanhamento.

## Exemplo: Dados Hepatite

Para o grupo esteroide os tempos observados foram: 1, 1, 1, 1+, 4+, 5, 7, 8, 10, 10+, 12+, 16+, 16+, 16+.

**Tabela 1:** Estimativas de Kaplan-Meier para o grupo esteroide

$t_j$	<i>Intervalos</i>	$d_j$	$n_j$	$\hat{S}(t_j)$
0	$[0, 1)$	0	14	1,000
1	$[1, 5)$	3	14	0,786
5	$[5, 7)$	1	9	0,698
7	$[7, 8)$	1	8	0,611
8	$[8, 10)$	1	7	0,524
10	$[10, 16)$	1	6	0,437

## Estimador de Kaplan-Meier (EKM)

A variância assintótica do EKM é estimada pela fórmula de Greenwood:

$$\widehat{Var}(\hat{S}(t)) = \hat{S}(t)^2 \sum_{j:t_j < t} \left( \frac{d_j}{n_j(n_j - d_j)} \right).$$

Para o exemplo em questão, a variância estimada para  $\hat{S}(5)$  é dada por

$$\widehat{Var}(\hat{S}(5)) = 0,698^2 \left[ \frac{3}{14 \times 11} + \frac{1}{9 \times 8} \right] = 0,0163.$$

## Estimador de Kaplan-Meier (EKM)

Como  $\hat{S}(t)$ , para  $t$  fixo, tem distribuição assintótica Normal, segue que um intervalo de confiança aproximado para  $S(t)$  é dado por:

$$\hat{S}(t) \pm z_{\alpha/2} \sqrt{\widehat{Var}(\hat{S}(t))}.$$

O intervalo de 95% de confiança aproximado para  $\hat{S}(5)$  é dado por  $0,698 \pm 1,96\sqrt{0,0163}$ , ou seja,  $(0,45; 0,95)$ .

Existem correções para valores extremos de  $t$ , em que o intervalo acima pode apresentar valores menores que zero e maiores que um.

# Estimador de Kaplan-Meier (EKM)

Uma solução é considerar alguma transformação para  $S(t)$ . Por exemplo, para  $\hat{U}(t) = \log \left[ -\log(\hat{S}(t)) \right]$ , temos:

$$\widehat{Var}(\hat{U}(t)) = \frac{\sum_{j:t_j < t} \frac{d_j}{n_j(n_j - d_j)}}{\left[ \sum_{j:t_j < t} \log \left( \frac{n_j - d_j}{n_j} \right) \right]^2}.$$

Assim, um intervalo de confiança aproximado para  $S(t)$  é dado por

$$\left[ \hat{S}(t) \right]^{\exp \left\{ \pm z_{\alpha/2} \sqrt{\widehat{Var}(\hat{U}(t))} \right\}},$$

que assume valores no intervalo  $[0,1]$  e resulta no intervalo  $(0,38; 0,88)$  para  $S(5)$  no exemplo dos dados de esteroide.

# Estimador de Nelson-Aalen

# Estimador de Nelson-Aalen

O estimador de Nelson-Aalen se baseia na função de sobrevivência:

$$S(t) = \exp \{ -\Lambda(t) \} .$$

Um estimador para  $\Lambda(t)$  é

$$\tilde{\Lambda}(t) = \sum_{j:t_j < t} \left( \frac{d_j}{n_j} \right) .$$

O estimador de Nelson-Aalen para  $S(t)$  é dado por

$$\tilde{S}(t) = \exp \left\{ -\tilde{\Lambda}(t) \right\} ,$$

com variância assintótica estimada

$$\widehat{Var}(\tilde{\Lambda}(t)) = \left[ \tilde{S}(t) \right]^2 \sum_{j:t_j < t} \left( \frac{d_j}{n_j^2} \right) .$$

## Exemplo: Dados Hepatite

**Tabela 2:** Estimativas de Nelson-Aalen para o grupo esteroide

$t_j$	$n_j$	$d_j$	$\tilde{\Lambda}(t_j)$	$\tilde{S}(t_j)$	$EP(\tilde{S}(t_j))$	$IC95\% (\tilde{S}(t_j))$
0	14	0	0	-	-	-
1	14	3	0,214	0,807	0,0999	(0,633; 1,000)
5	9	1	0,325	0,722	0,1201	(0,521; 1,000)
7	8	1	0,450	0,637	0,1326	(0,424; 0,958)
8	7	1	0,593	0,553	0,1394	(0,337; 0,906)
10	6	1	0,760	0,468	0,1414	(0,259; 0,846)



# No R: Dados de Hepatite

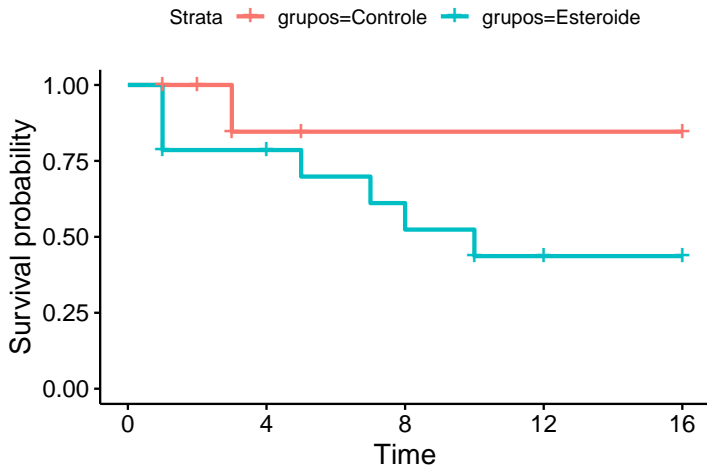
```
library(survival)
library(survminer)
```

Considere como exemplo os dados de hepatite.

```
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)
cens <- c(0,0,1,1,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,1,1,1,0,0,1,1,1,1,0,
          0,0,0,0)
grupos <- as.factor(c(rep("Controle", 15),
                       rep("Esteroides", 14)))
dados <- data.frame(tempos, cens, grupos)
```

# No R: Curva de Sobrevivência

```
ekm <- survfit(Surv(tempo, cens) ~ grupos, data = dados)  
ggsurvplot(ekm)
```



# No R: Estimador de Kaplan-Meier

```
summary(ekm0 <- survfit(Surv(tempos, cens) ~ grupos, conf.type = "plain",
  data = dados))#fórmula anterior apresentada para Var(S(t))
```

```
Call: survfit(formula = Surv(tempos, cens) ~ grupos, data = dados,
  conf.type = "plain")
```

```

      grupos=Controle
      time      n.risk      n.event      survival      std.err lower 95%
upper 95% CI
      3.000      13.000       2.000       0.846      0.100      0.6
1.000
```

```

      grupos=Esteroides
      time n.risk n.event survival std.err lower 95% CI upper 95% CI
      1      14      3      0.786  0.110      0.571      1.000
      5       9      1      0.698  0.128      0.448      0.948
      7       8      1      0.611  0.138      0.340      0.882
      8       7      1      0.524  0.143      0.243      0.805
     10       6      1      0.437  0.144      0.155      0.718
```

# No R: Estimador de Kaplan-Meier

```
summary(ekm1 <- survfit(Surv(tempos, cens) ~ grupos, conf.type = "log-log",
  data = dados))#transformação log-log para S(t)
```

```
Call: survfit(formula = Surv(tempos, cens) ~ grupos, data = dados,
  conf.type = "log-log")
```

```

                grupos=Controle
      time      n.risk      n.event      survival      std.err lower 95%
      3.000      13.000        2.000        0.846        0.100        0.5
upper 95% CI
      0.959
```

```

                grupos=Esteroides
time n.risk n.event survival std.err lower 95% CI upper 95% CI
  1     14      3   0.786   0.110   0.472   0.925
  5      9      1   0.698   0.128   0.378   0.876
  7      8      1   0.611   0.138   0.298   0.819
  8      7      1   0.524   0.143   0.227   0.754
 10      6      1   0.437   0.144   0.164   0.683
```

# No R: Estimador de Nelson-Aalen

```
sob.NA <- survfit(coxph(Surv(tempo, cens) ~ grupos,
                        data = subset(dados, grupos == "Esteroides"),
                        method = "breslow"))
summary(sob.NA)
```

Call: survfit(formula = coxph(Surv(tempo, cens) ~ grupos, data = subset(dados, grupos == "Esteroides"), method = "breslow"))

time	n.risk	n.event	survival	std.err	lower 95% CI	upper 95% CI
1	14	3	0.807	0.0999	0.633	1.000
5	9	1	0.722	0.1201	0.521	1.000
7	8	1	0.637	0.1326	0.424	0.958
8	7	1	0.553	0.1394	0.337	0.906
10	6	1	0.468	0.1414	0.259	0.846

# Estimação de Quantidades de Interesse

# Estimação de Quantidades de Interesse

- Probabilidade de Sobrevivência
  - Estimador de Kaplan-Meier ou de Nelson-Aalen;
  - Interpolação pode ser útil (Colosimo et. al, 2002, JSCS);
  - Variância estimada pela fórmula de Greenwood. Transformações podem ser úteis.
- Percentis
  - Utilizar a inversa do Estimador de Kaplan-Meier ou de Nelson-Aalen;
  - Interpolação é bastante útil (Colosimo et.al, 2002, JSCS);
  - Variância difícil de ser estimada.
- Tempo médio e vida média residual.

## Probabilidade de Sobrevivência

Por exemplo, a probabilidade estimada de um paciente do grupo esteroide sobreviver a 6 semanas obtida diretamente da curva de Kaplan-Meier é de 0,698.

No entanto, se uma interpolação linear for utilizada, obtém-se:

$$\frac{7 - 5}{0,611 - 0,698} = \frac{6 - 5}{\hat{S}(6) - 0,698} \Rightarrow \hat{S}(6) = 0,655.$$

Esta última deve ser preferida (Colosimo et.al, 2002).



# Probabilidade de Sobrevivência

```
summary(ekm0 <- survfit(Surv(tempos, cens) ~ grupos, conf.type = "plain",
  data = dados))#fórmula anterior apresentada para Var(S(t))
```

```
Call: survfit(formula = Surv(tempos, cens) ~ grupos, data = dados,
  conf.type = "plain")
```

```
      grupos=Controle
      time      n.risk      n.event      survival      std.err lower 95%
upper 95% CI
1.000
```

```
      grupos=Esteroides
time n.risk n.event survival std.err lower 95% CI upper 95% CI
1     14     3    0.786   0.110    0.571    1.000
5     9     1    0.698   0.128    0.448    0.948
7     8     1    0.611   0.138    0.340    0.882
8     7     1    0.524   0.143    0.243    0.805
10    6     1    0.437   0.144    0.155    0.718
```

# Tempo Mediano

Uma informação útil é o tempo mediano de vida.

Como a curva de Kaplan-Meier é uma função escada, esta estimativa obtida por meio de uma interpolação linear é:

$$\frac{10 - 8}{0,437 - 0,524} = \frac{MED - 8}{0,500 - 0,524} \Rightarrow MED = t_{0,50} = 8,55 \text{ semanas.}$$

Analogamente, pode-se obter estimativas de outros percentis de interesse.

# Percentis

A variância do estimador de percentis ( $\hat{t}_p$ ) é dada por

$$Var(\hat{t}_p) = \frac{\widehat{Var}(\hat{S}(\hat{t}_p))}{[f(\hat{t}_p)]^2}.$$

Uma estimativa para  $Var(\hat{t}_p)$  é difícil de ser obtida pois depende de  $f(\hat{t}_p)$ .

Propostas alternativas incluem estimação não-paramétrica para  $f(\cdot)$ , inversão da região de rejeição de um teste de hipótese que não depende de  $f(\cdot)$  e bootstrap.

# Tempo Médio

Desejamos estimar

$$t_m = E(T) = \int_0^{\infty} S(t)dt.$$

Uma estimativa para  $t_m$  é substituir  $S(t)$  por  $\hat{S}(t)$ . A integral se transforma em uma soma de áreas de retângulos, isto é,

$$\hat{t}_m = t_1 + \sum_{j=1}^{k-1} \hat{S}(t_j)(t_{j+1} - t_j),$$

em que  $t_1 < \dots < t_k$  são os  $k$  tempos de falha distintos e ordenados.

# Tempo Médio

A estimativa acima é apropriada quando a maior observação é uma falha.

Quando o maior tempo é censura, a curva de Kaplan-Meier não atinge o valor zero e o tempo médio de vida fica subestimado.

A variância de  $\hat{t}_m$  é dada por

$$\widehat{Var}(\hat{t}_m) = \sum_{j=1}^{r-1} (A_j)^2 \left[ \frac{d_j}{n_j(n_j - d_j)} \right],$$

em que  $r$  é o número de falhas distintas e  $A_j$  é a área à direita de  $t_j$ , ou seja,  $A_j = \hat{S}(t_j)(t_{j+1} - t_j) + \dots + \hat{S}(t_{r-1})(t_r - t_{r-1})$ .

## Tempo Mediano e Tempo Médio

A função `survfit()` permite a obtenção do tempo médio, tempo mediano e seu intervalo de confiança de 95%:

```
print(ekm, print.rmean = TRUE)
```

Call: `survfit(formula = Surv(tempos, cens) ~ grupos, data = dados)`

	n	events	rmean*	se(rmean)	median	0.95LCL	0.95UCL
grupos=Controle	15	2	14.00	1.30	NA	NA	NA
grupos=Esteroides	14	7	9.82	1.68	10	5	NA

\* restricted mean with upper limit = 16

- Compare o valor do tempo mediano com aquele obtido por interpolação.
- Essas estimativas devem ser avaliadas com bastante cuidado na presente situação em que o maior tempo é censura.
- Leia cuidadosamente a descrição da ajuda em `?print.survfit`.

# Vida Média Residual

Como vimos, a vida média residual quantifica o tempo médio de vida restante dos pacientes que sobrevivem até o instante  $t$ .

Tal medida é estimada pela área sob a curva de sobrevivência à direita de  $t$ , dividido por  $\hat{S}(t)$ , ou seja,

$$\widehat{vmr}(t) = \frac{\text{área sob } \hat{S}(t) \text{ à direita de } t}{\hat{S}(t)}.$$

Tal estimador apresenta as mesmas limitações de  $\hat{t}_m$ .

## Exemplo Reincidência de Tumor Sólido

Lee & Wang (2003) apresentam tempos (em meses) de reincidência de 10 pacientes com tumor sólido.

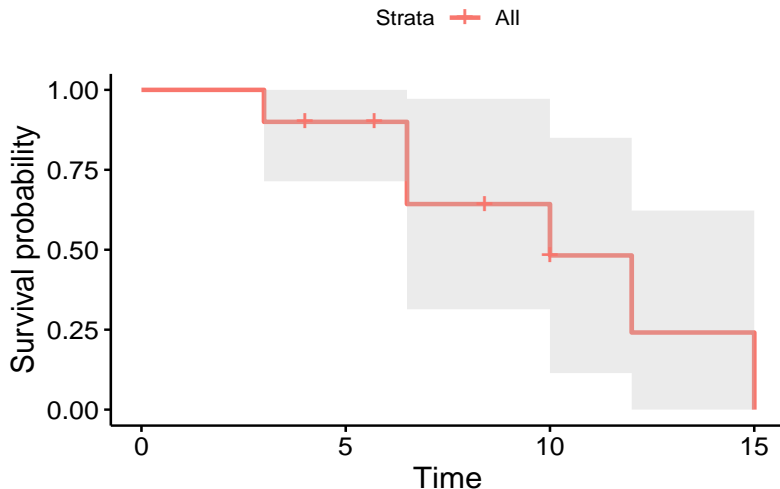
Os dados são discutidos em Colosimo & Giolo (2006, pg 51), que apresentam esquemas hipotéticos de acompanhamento dos pacientes.

```
tempos <- c(3,4,5.7,6.5,6.5,8.4,10,10,12,15)
cens <- c(1,0,0,1,1,0,1,0,1,1)
dados.ts <- data.frame(tempos, cens)
ekm.ts <- survfit(Surv(tempos, cens) ~ 1, data = dados.ts,
                  conf.type = "plain")
```



# Exemplo Reincidência de Tumor Sólido

```
ggsurvplot(ekm.ts, conf.int = TRUE)
```



## Exemplo Reincidência de Tumor Sólido

```
summary(ekm.ts)
```

```
Call: survfit(formula = Surv(tempos, cens) ~ 1, data = dados.ts, cor
```

time	n.risk	n.event	survival	std.err	lower 95% CI	upper 95% CI
3.0	10	1	0.900	0.0949	0.714	1.000
6.5	7	2	0.643	0.1679	0.314	0.972
10.0	4	1	0.482	0.1877	0.114	0.850
12.0	2	1	0.241	0.1946	0.000	0.622
15.0	1	1	0.000	NaN	NaN	NaN

## Exemplo Reincidência de Tumor Sólido

O tempo mediano, obtido por interpolação linear, é

$$\frac{10 - 6,5}{0,482 - 0,643} = \frac{t_{0,5} - 6,5}{0,500 - 0,643} \Rightarrow \hat{t}_{0,50} = 9,6.$$

O tempo médio pode ser obtido por

```
aux <- summary(ekm.ts)
t_m <- aux$time[1] + sum(diff(aux$time)*aux$surv[-length(aux$surv)])
t_m
```

```
[1] 10.0875
```

```
print(ekm.ts, print.rmean = TRUE)
```

```
Call: survfit(formula = Surv(tempo, cens) ~ 1, data = dados.ts, conf.type
```

```
      n events rmean* se(rmean) median 0.95LCL 0.95UCL
[1,] 10      6  10.1      1.39     10     6.5      NA
* restricted mean with upper limit = 15
```

## Exemplo Reincidência de Tumor Sólido

Para aqueles pacientes que sobrevivem até o tempo  $t = 10$ , por exemplo, estima-se que o tempo médio de vida restante seja:

$$\begin{aligned}\widehat{vmr}(10) &= \frac{\text{área sob } \hat{S}(t) \text{ à direita de } t = 10}{\hat{S}(10)} \\ &= \frac{0,482 \times (12 - 10) + 0,241 \times (15 - 12)}{0,482} \\ &= 3,5 \text{ meses}\end{aligned}$$

# Teste Logrank e Derivados

# Comparação de Curvas de Sobrevivência

Considere testar a hipótese  $H_0 : S_1(t) = S_2(t)$ .

Estatísticas comumente usadas para comparação de curvas de sobrevivência podem ser vistas como generalizações de testes não-paramétricos para dados de sobrevivência.

Dentre os destes, podemos destacar:

- Logrank (Mantel, 1966)
- Wilcoxon (Gehan, 1965)
- Tarone-Ware (1977)

# Teste Logrank

Sejam  $t_1 < t_2 < \dots < t_k$  os tempos de falha distintos da amostra formada pela combinação das duas amostras individuais.

Suponha que no tempo  $t_j$  acontecem  $d_j$  falhas e  $n_j$  indivíduos estão sob risco em um tempo imediatamente inferior a  $t_j$  na amostra combinada, respectivamente,  $d_{ij}$  e  $n_{ij}$  na amostra  $i$ ;  $i = 1, 2$  e  $j = 1, \dots, k$ .

Em cada tempo de falha, temos:

	Grupos		
	1	2	Totais
Falha	$d_{1j}$	$d_{2j}$	$d_j$
Não falha	$n_{1j} - d_{1j}$	$n_{2j} - d_{2j}$	$n_j - d_j$
Totais	$n_{1j}$	$n_{2j}$	$n_j$

# Teste Logrank

- Condicional à experiência de falha e censura até o tempo  $t_j$  (fixando as marginais de coluna) e ao número de falhas no tempo  $t_j$  (fixando as marginais de linha), a distribuição de  $d_{2j}$  é hipergeométrica.
- A média de  $d_{2j}$  é  $w_{2j} = n_{2j}d_j n_j^{-1}$  e a variância de  $d_{2j}$  é  $(V_j)_2 = n_{2j}(n_j - n_{2j})d_j(n_j - d_j)n_j^{-2}(n_j - 1)^{-1}$ .
- Assim, a estatística  $d_{2j} - w_{2j}$  tem média zero e variância  $(V_j)_2$ .



# Teste Logrank

- Se as  $k$  tabelas de contingência forem independentes, um teste aproximado para a igualdade das duas funções de sobrevivência pode ser baseado na estatística:

$$T = \frac{\left[ \sum_{j=1}^k (d_{2j} - w_{2j}) \right]^2}{\sum_{j=1}^k (V_j)_2}.$$

- Sob a hipótese nula  $T$  tem uma distribuição qui-quadrado com 1 grau de liberdade para amostras grandes, ou seja,  $T \sim \chi^2_{(1)}$ .
- É possível generalizar o teste Logrank para testar a igualdade de  $r > 2$  funções de sobrevivência  $S_1(t), \dots, S_r(t)$ .

# Teste Logrank

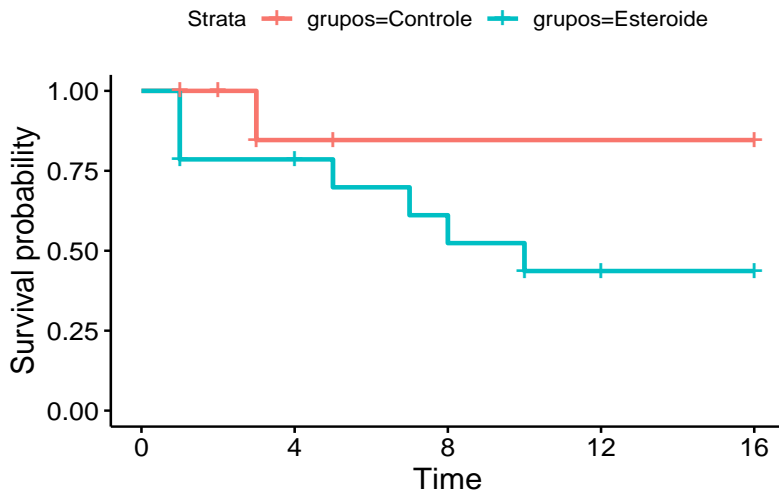
Como ilustração, considere os dados de hepatite em que se tinha por objetivo investigar o efeito da terapia com esteroide em pacientes com hepatite viral aguda.

O evento de interesse é a morte do paciente.

```
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)
cens <- c(0,0,1,1,0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,1,1,1,0,0,1,1,1,1,0,
          0,0,0,0)
grupos <- c(rep("Controle", 15), rep("Esteroides", 14))
dados <- data.frame(tempos, cens, grupos)
ekm <- survfit(Surv(tempos, cens) ~ grupos, data = dados)
```

# Teste Logrank

```
ggsurvplot(ekm)
```



# Teste Logrank

```
(log.rank <- survdiff(Surv(tempo, cens) ~ grupos, data = dados, rho = 0))
```

Call:

```
survdiff(formula = Surv(tempo, cens) ~ grupos, data = dados,
  rho = 0)
```

	N	Observed	Expected	(O-E) <sup>2</sup> /E	(O-E) <sup>2</sup> /V
grupos=Controle	15	2	4.81	1.64	3.67
grupos=Esteroides	14	7	4.19	1.89	3.67

Chisq= 3.7 on 1 degrees of freedom, p= 0.06

```
log.rank$chisq
```

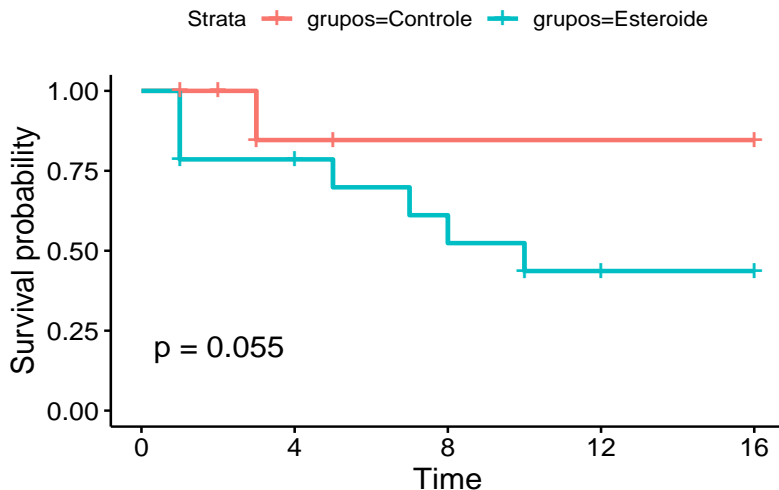
```
[1] 3.667683
```

```
(p.val <- 1 - pchisq(log.rank$chisq, length(log.rank$n) - 1))
```

```
[1] 0.05547727
```

# Teste Logrank

```
ggsurvplot(ekm, pval = TRUE)#Veja o argum. log.rank.weights
```



# Família de Testes

- Família de Testes para comparação de duas funções  $S(t)$ :

$$S = \frac{\left[ \sum_{j=1}^k u_j (d_{2j} - w_{2j}) \right]^2}{\sum_{j=1}^k u_j^2 (V_j)_2},$$

com  $u_j$  os pesos que especificam o tipo de diferença a ser detectada.

- Logrank:  $u_j = 1, j = 1, \dots, k$ .
- Wilcoxon:  $u_j = n_j$ .
- Tarone-Ware:  $u_j = \sqrt{n_j}$ .

# Família de Testes

Considerações:

- O teste de Wilcoxon, que utiliza peso igual ao número de indivíduos sob risco, coloca mais peso na porção inicial do eixo do tempo.
- O teste Logrank coloca o mesmo peso para todo o eixo do tempo, o que reforça o enfoque nos tempos maiores, quando comparado ao teste de Wilcoxon.
- O teste de Tarone-Ware se localiza em uma situação intermediária.

O pacote `coin` implementa tais testes além de vários outros para comparação de curvas de sobrevivência.

## Exemplo

```
library(coin)
# Teste Logrank
logrank_test(Surv(tempo, cens) ~ factor(grupos),
              type = "logrank")
```

### Asymptotic Two-Sample Logrank Test

```
data:  Surv(tempo, cens) by factor(grupos) (Controle, Esteroides)
Z = 1.9245, p-value = 0.05429
alternative hypothesis: true theta is not equal to 1
```



## Exemplo

```
# Teste Wilcoxon (generalizado)  
logrank_test(Surv(tempos, cens) ~ factor(grupos),  
              type = "Gehan-Breslow")
```

Asymptotic Two-Sample Gehan-Breslow Test

```
data:  Surv(tempos, cens) by factor(grupos) (Controle, Esteroides)  
Z = 1.7897, p-value = 0.07349  
alternative hypothesis: true theta is not equal to 1
```

## Exemplo

```
# Teste Tarone-Ware  
logrank_test(Surv(tempo, cens) ~ factor(grupos),  
              type = "Tarone-Ware")
```

Asymptotic Two-Sample Tarone-Ware Test

data: Surv(tempo, cens) by factor(grupos) (Controle, Esteroides)  
Z = 1.859, p-value = 0.06303  
alternative hypothesis: true theta is not equal to 1

# Família de Pesos de Harrington-Fleming

Uma outra classe de pesos é dada por:

$$u_j = \left[ \hat{S}(t_{j-1}) \right]^\rho.$$

- Se  $\rho = 0$ , obtém-se  $u_j = 1$  e tem-se o teste Logrank.
- se  $\rho = 1$ , o peso é o Kaplan-Meier no tempo de falha anterior e, neste caso, tem-se um teste similar ao de Wilcoxon.

O R utiliza esta família de testes no seu comando `survdif`. Por exemplo, para o teste Logrank fazemos:

```
survdif(Surv(tempos, cens) ~ grupos, rho = 0)
```

## Teste Logrank ( $r > 2$ Grupos)

Considere testar a hipótese

$$H_0 : S_1(t) = S_2(t) = \dots = S_r(t),$$

para todo  $t$  no período de acompanhamento.

Arranjando os dados em uma tabela de contingência como no caso anterior para o tempo da  $j$ -ésima falha  $t_j$ , temos

	Grupos				
	1	2	...	$r$	Totais
Falha	$d_{1j}$	$d_{2j}$	...	$r_{rj}$	$d_j$
Não falha	$n_{1j} - d_{1j}$	$n_{2j} - d_{2j}$	...	$n_{rj} - d_{rj}$	$n_j - d_j$
Totais	$n_{1j}$	$n_{2j}$	...	$n_{rj}$	$n_j$

## Teste Logrank ( $r > 2$ Grupos)

A ideia do teste é a mesma: condicionar na experiência de falha e censura até o tempo  $t_j$  fixando as marginais de linha e coluna.

- A distribuição conjunta de  $d_{2j}, \dots, d_{rj}$  é hipergeométrica multivariada.
- A média de  $d_{ij}$  é  $w_{ij} = n_{ij}d_j n_j^{-1}$ .
- A variância de  $d_{ij}$  é  $(V_j)_{ii} = n_{ij}(n_j - n_{ij})d_j(n_j - d_j)n_j^{-2}(n_j - 1)^{-1}$ .
- A covariância de  $d_{ij}$  e  $d_{il}$  é  $(V_j)_{il} = -n_{ij}n_{lj}d_j(n_j - d_j)n_j^{-2}(n_j - 1)^{-1}$ .
- Assim, a estatística  $v_j' = (d_{2j} - w_{2j}, \dots, d_{rj} - w_{rj})$  tem média zero e matriz de variância-covariância  $V_j$  de dimensão  $r - 1$  com  $(V_j)_{ii}$ ,  $i = 2, \dots, r$  na diagonal principal e elementos  $(V_j)_{il}$ ,  $i, l = 2, \dots, r$  fora da diagonal principal.

## Teste Logrank ( $r > 2$ Grupos)

Considere a seguinte estatística

$$v = \sum_{j=1}^k v_j,$$

em que  $v$  é um vetor de dimensão  $(r - 1) \times 1$  cujos elementos são as diferenças entre os totais observados e esperados de falha.

Se as  $k$  tabelas de contingência forem independentes, a variância de  $v$  será  $V = V_1 + \dots + V_k$  e um teste aproximado para a igualdade das  $r$  funções de sobrevivência pode ser baseado na estatística:

$$T = v' V^{-1} v.$$

## Teste Logrank ( $r > 2$ Grupos)

Sob a hipótese nula de igualdade das curvas,  $T$  tem uma distribuição qui-quadrado com  $r - 1$  graus de liberdade para amostras grandes, ou seja,  $T \sim \chi^2_{(r-1)}$ .

Obs. Se  $H_0$  for rejeitada é necessário realizar comparações múltiplas para identificar quais grupos diferem entre si. Usualmente, utilizamos o método de Bonferroni.

## Exemplo: Dados de Malária (pág. 14, Colosimo e Giolo, 2006)

- Estudo experimental com camundongos conduzido no Centro de Pesquisas René Rachou, FioCruz, MG.
- 44 camundongos foram infectados pela malária (*Plasmodium berguei*) e aleatoriamente alocados em três grupos:
  - Grupo 1: infectado também pela esquistossomose e imunizados 30 dias antes da infecção.
  - Grupo 2: controle.
  - Grupo 3: infectado também pela esquistossomose.
- A resposta foi o tempo decorrido desde a infecção pela malária até a morte do camundongo.
- O tempo foi medido em dias e o estudo foi acompanhado por 30 dias.



## Exemplo: Dados de Malária

```
tempos <- c(7,8,8,8,8,12,12,17,18,22,30,30,30,30,30,30,8,8,9,
           10,10,14,15,15,18,19,21,22,22,23,25,8,8,8,8,8,8,
           9,10,10,10,11,17,19)
cens <- c(rep(1,10), rep(0,6), rep(1,15), rep(1,13))
grupo <- c(rep(1,16), rep(2,15), rep(3,13))
dados <- data.frame(tempos, cens, grupo)
#
ekm <- survfit(Surv(tempos, cens) ~ grupo, data = dados)
ekm.s <- capture.output(summary(survfit(Surv(tempos, cens) ~
                                       grupo, data = dados)))
```

## Exemplo: Dados de Malária

```
cat(ekm.s[1:11], sep='\n')
```

```
Call: survfit(formula = Surv(tempos, cens) ~ grupo, data = dados)
```

```

                grupo=1
time n.risk n.event survival std.err lower 95% CI upper 95% CI
  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

```

## Exemplo: Dados de Malária

```
cat(ekm.s[c(1:2, 12:25)], sep='\n')
```

```
Call: survfit(formula = Surv(tempos, cens) ~ grupo, data = dados)
```

```

                grupo=2
time  n.risk  n.event  survival  std.err  lower 95% CI  upper 95% CI
   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      NaN      NA      NA

```

## Exemplo: Dados de Malária

```
cat(ekm.s[c(1:2, 26:34)], sep='\n')
```

```
Call: survfit(formula = Surv(tempos, cens) ~ grupo, data = dados)
```

```

                grupo=3
time n.risk n.event survival std.err lower 95% CI upper 95% CI
   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
  17       2       1   0.0769  0.0739   0.0117      0.506
  19       1       1   0.0000     NaN      NA      NA

```

## Exemplo: Dados de Malária

```
survdif(Surv(tempos, cens) ~ grupo, data = dados, rho = 0)
```

Call:

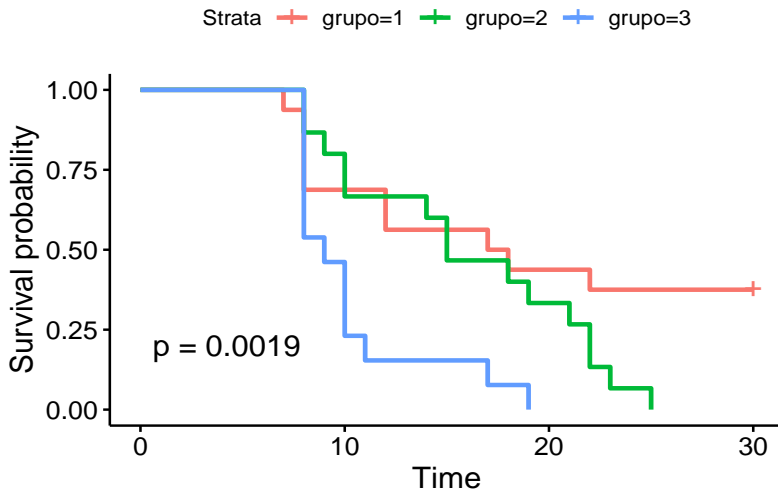
```
survdif(formula = Surv(tempos, cens) ~ grupo, data = dados,
        rho = 0)
```

	N	Observed	Expected	$(O-E)^2/E$	$(O-E)^2/V$
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

Chisq= 12.6 on 2 degrees of freedom, p= 0.002

## Exemplo: Dados de Malária

```
ggsurvplot(ekm, pval = TRUE)
```



## Exemplo: Dados de Malária

O teste Logrank aponta diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Podemos proceder testando diferenças duas a duas controlando o erro tipo I pelo método de Bonferroni.

O nível de significância adotado será  $\alpha = 0,05/3 = 0,017$  para cada um dos testes.

## Exemplo: Dados de Malária

```
survdif(Surv(tempo, cens) ~ grupo,
        data = subset(dados, grupo != 3), rho=0)
```

Call:

```
survdif(formula = Surv(tempo, cens) ~ grupo, data = subset(dados,
    grupo != 3), rho = 0)
```

	N	Observed	Expected	$(O-E)^2/E$	$(O-E)^2/V$
grupo=1	16	10	13.7	1.01	2.53
grupo=2	15	15	11.3	1.23	2.53

Chisq= 2.5 on 1 degrees of freedom, p= 0.1



## Exemplo: Dados de Malária

```
survdif(Surv(tempo, cens) ~ grupo,
        data = subset(dados, grupo != 1), rho = 0)
```

Call:

```
survdif(formula = Surv(tempo, cens) ~ grupo, data = subset(dados,
  grupo != 1), rho = 0)
```

	N	Observed	Expected	$(O-E)^2/E$	$(O-E)^2/V$
grupo=2	15	15	20.53	1.49	7.98
grupo=3	13	13	7.47	4.08	7.98

Chisq= 8 on 1 degrees of freedom, p= 0.005

## Exemplo: Dados de Malária

```
survdif(Surv(tempos, cens) ~ grupo,
        data = subset(dados, grupo != 2), rho = 0)
```

Call:

```
survdif(formula = Surv(tempos, cens) ~ grupo, data = subset(dados,
    grupo != 2), rho = 0)
```

	N	Observed	Expected	$(O-E)^2/E$	$(O-E)^2/V$
grupo=1	16	10	15.34	1.86	7.86
grupo=3	13	13	7.66	3.72	7.86

Chisq= 7.9 on 1 degrees of freedom, p= 0.005

# Técnicas Não-paramétricas

- Vantagens:
  - Fáceis de entender;
  - Suposições fracas (não impõe distribuição para  $T$ ).
- Desvantagens:
  - Pouco eficientes;
  - Difícil de incluir covariáveis na análise.

## Exemplo de Aplicação

# Exemplo de Aplicação

Aplicação: análise exploratória dos dados de aleitamento materno.

# Referências

# Referências

Colosimo, E. A., & Giolo, S. (2006). *Análise de Sobrevivência Aplicada*. São Paulo: Editora Edgard Blücher.

Colosimo, E. A., *Análise de Sobrevivência Aplicada*. Notas de Aula. Disponível em [https://www.est.ufmg.br/~enricoc/metodos\\_estatisticos\\_analise\\_sobrevivencia.htm](https://www.est.ufmg.br/~enricoc/metodos_estatisticos_analise_sobrevivencia.htm).

Lee, E. T., & Wang, S. (2003). *Statistical Methods for Survival Data Analysis*. John Wiley & Sons.