

# MAE0514 - Introdução a Análise de Sobrevivência - Lista 4

Bruno de Castro Paul Schultze<sup>1</sup>  
Rubens Santos Andrade Filho<sup>2</sup>

Julho de 2021

## Sumário

<b>Questão 1</b>	<b>2</b>
<b>Questão 2</b>	<b>2</b>
<b>Questão 3</b>	<b>2</b>
<b>Questão 4</b>	<b>2</b>
a)	2
b)	3
c)	4
d)	5
<b>Questão 5</b>	<b>5</b>

---

<sup>1</sup>Número USP: 10736862

<sup>2</sup>Número USP: 10370336

## Questão 1

Breve resumo do artigo:

- (ii) Fabiani, M., Ramigni, M., Gobbetto, V., Mateo-Urdiales, A., Pezzotti, P., Piovesan, C. (2021). Effectiveness of the Comirnaty (BNT162b2, BioNTech/Pfizer) vaccine in preventing SARS-CoV-2 infection among healthcare workers, Treviso province, Veneto region, Italy, 27 December 2020 to 24 March 2021, *Euro Surveill*ance, 26(17).

O objetivo do artigo foi estimar a eficácia da vacina Comirnaty (BNT162b2, BioNTech/Pfizer) na prevenção de infecção por SARS-CoV-2. Para isso, foi realizado um estudo de coorte retrospectivo no qual foram utilizados dados demográficos, características profissionais e datas de vacinação de 6.423 trabalhadores da área de saúde empregados na unidade local de saúde da província de Treviso em Veneto na Itália.

Primeiro, foram realizadas curvas de Kaplan-Meier para o tempo desde o início da campanha de vacinação até a infecção pelo vírus ou o fim do estudo para indivíduos não vacinados, que tomaram a primeira dose e ambas as doses da vacina. As curvas mostram que os pacientes que tomaram ambas as doses, e depois os que tomaram a primeira dose, apresentaram consistentemente uma menor probabilidade acumulada de infecção.

Também foi feita uma análise para o número de dias desde a administração da vacina para medir a duração do acompanhamento. A eficácia da vacina em diferentes intervalos de tempo foi estimada usando um modelo multivariável de risco proporcional de Cox, incluindo sexo, faixa etária, categoria profissional, contexto de trabalho e semana inicial de exposição como covariáveis.

A análise sugeriu que a vacina Comirnaty teve uma alta eficácia na prevenção da infecção por SARS-CoV-2 em HCW durante os intervalos de tempo após a administração em que a proteção pode ser esperada.

## Questão 2

## Questão 3

## Questão 4

a)

```
# Questão 4 ----
```

```
# t<0 representa censura à direita
```

```
t = c(28,59,89,175,195,309,-377, -393, -421, 447, 462,-709, -744, -1106, -1206,  
      34,88,137,-199, -280, 291,-299, -300, 308,351, 358,369,-370, 371,375,  
      -382, 392,-429, 451,-1119, 49,87,187,293,-302, -300, 353,-360, 402,-480,  
      -486, -545, -552, -1460, -1460)
```

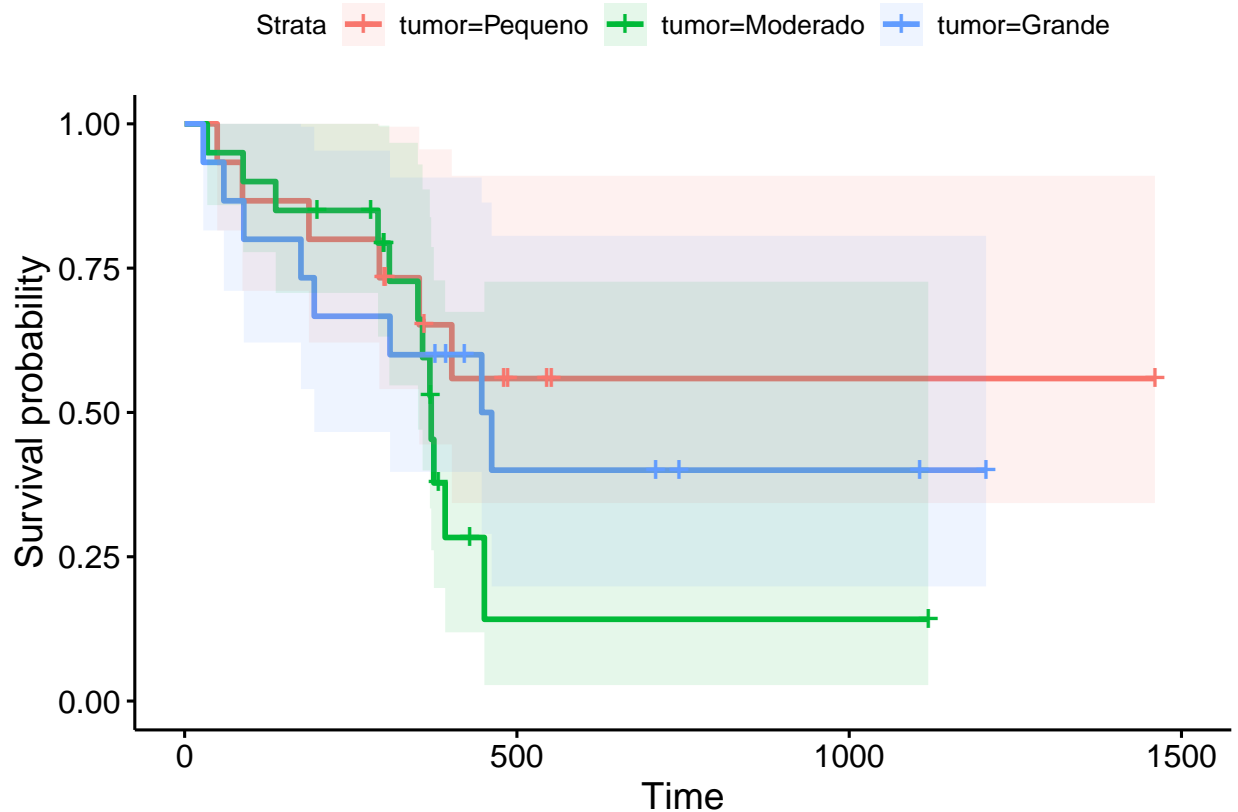
```
dados <- tibble(
```

```

tempo=abs(t),
delta=as.numeric(t>0),
tumor=c(rep("Grande",15), rep("Moderado",20), rep("Pequeno",15))) %>%
mutate(tumor=factor(tumor, levels = c("Pequeno","Moderado","Grande") ))

## 4a ----
library(survival)
library(survminer)
fit <- survfit(Surv(tempo, delta) ~ tumor, data = dados)
p=ggsurvplot(fit, data = dados, conf.int = T, conf.int.alpha=0.1)
p$plot

```



As curvas de Kaplan-Meier mostram que as estimativas da probabilidade de sobrevivência para o grupo com tumor moderado são menores a partir do dia 350. Entretanto, as curvas se cruzam por volta do dia 300 e todas as estimativas apresentam intervalos de confiança sobrepostos, o que indica que as curvas são próximas.

b)

```

## 4b ----
# logrank
survdif(formula(fit), data=dados)

```

```
## Call:
## survdiff(formula = formula(fit), data = dados)
##
##              N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
## tumor=Pequeno 15         6    8.58    0.7773    1.177
## tumor=Moderado 20        12    8.87    1.1007    1.748
## tumor=Grande   15         8    8.54    0.0344    0.052
##
##  Chisq= 2  on 2 degrees of freedom, p= 0.4
```

```
# Harrington and Fleming com rho = 0.5
survdiff(formula(fit),data=dados, rho=0.5)
```

```
## Call:
## survdiff(formula = formula(fit), data = dados, rho = 0.5)
##
##              N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
## tumor=Pequeno 15     5.25    7.19  0.52342  0.9139
## tumor=Moderado 20     9.96    7.78  0.60816  1.1100
## tumor=Grande   15     6.90    7.14  0.00779  0.0136
##
##  Chisq= 1.3  on 2 degrees of freedom, p= 0.5
```

Realizamos os testes de *log-rank* e o teste da família Harrington and Fleming com  $\rho = 0.5$  e obtemos os valores p 0.4 e 0.5 respectivamente. Em ambos os testes, não rejeitamos a hipótese nula de que as curvas de sobrevivência são iguais entre os pacientes com tumor pequeno, moderado e grande, a um nível de significância de 5%.

c)

```
## 4c ----
fit2 <- coxph(Surv(tempo, delta) ~ tumor, data = dados)
summary(fit2)
```

```
## Call:
## coxph(formula = Surv(tempo, delta) ~ tumor, data = dados)
##
##    n= 50, number of events= 26
##
##              coef exp(coef) se(coef)      z Pr(>|z|)
## tumorModerado 0.6878   1.9893   0.5100  1.349   0.177
## tumorGrande   0.2938   1.3415   0.5408  0.543   0.587
##
##              exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
## tumorModerado    1.989    0.5027    0.7321    5.405
## tumorGrande      1.342    0.7454    0.4648    3.872
##
## Concordance= 0.54 (se = 0.056 )
## Likelihood ratio test= 1.98  on 2 df,  p=0.4
```

```
## Wald test          = 1.94  on 2 df,   p=0.4
## Score (logrank) test = 1.99  on 2 df,   p=0.4
```

A partir da saída do modelo, interpretamos que

- O risco de óbito no grupo com tumor moderado é  $e^{\hat{\beta}_M} \approx 2$  vezes o risco no grupo com tumor pequeno.
- O risco de óbito no grupo com tumor moderado é  $(e^{\hat{\beta}_M} - 1)100\% \approx 34\%$  maior que o risco no grupo com tumor pequeno.

Entretanto as estimativas para o erro padrão das estimativas dos coeficientes de tumor moderado e grande são altas, e isso reflete que as estimativas intervalares de 95% de confiança para  $e^{\beta_M}$  e  $e^{\beta_G}$  contém o 1, ou, de forma equivalente, os valores p não são significativos a um nível de 5%. Dessa forma, não rejeitamos as hipóteses de que  $\beta_M = 0$  e  $\beta_G = 0$ .

d)

Testamos a hipótese  $H_0 : \beta = \mathbf{0}$  utilizando a estatística de teste da razão de verossimilhanças. A saída do teste se encontra no item c). O valor da estatística obtido foi de 1,98 com dois graus de liberdade e um valor-p de 0,4. Com isso, não rejeitamos a hipótese nula a um nível de 5%.

## Questão 5