



Universidade de Brasília - UnB
Instituto de Ciências Exatas - IE
Departamento de Estatística - EST

Análise de Sobrevivência para dados Grupados

Daniel Lima Viegas

Orientador: Professora Juliana Betini Fachini Gomes

Brasília

2017

Daniel Lima Viegas

Análise de Sobrevivência para dados Grupados

Orientador: Professora Juliana Betini Fachini Gomes

Brasília

2017

Sumário

REFERÊNCIAS	13
--------------------	-----------

Introdução e Justificativa

A análise de sobrevivência é um tópico importante utilizado em diversas áreas, como biologia, engenharia, medicina, entre outros. O principal objetivo desta análise é explicar ou prever o tempo até a ocorrência do evento estudado, esse tempo é chamado de tempo de falha. A principal diferença desta técnica de modelagem para as demais é a capacidade de levar em consideração também os tempos em que não foi possível observar o evento de interesse, esse tipo de ocorrência é chamado de censura.

Dentro os tipos de censuras existentes, a mais genérica é a censura intervalar. Esse tipo de censura ocorre quando não é possível determinar o tempo de ocorrência, mas se tem o intervalo de tempo onde ele ocorreu. Por exemplo, no estudo sobre o tempo até uma lâmpada queimar, deixa-se a lâmpada ligada até que ela queime, em um dia, ela está funcionando, o pesquisador sai da área onde está acontecendo o experimento e quando retorna, a lâmpada está queimada. Neste caso, sabe-se que o intervalo de tempo onde a lâmpada queimou é entre o tempo em que o pesquisador saiu e o que ele voltou. O objetivo deste trabalho é estudar o comportamento de dados grupados, que é um caso particular da censura intervalar.

Em diversos estudos de sobrevivência, estuda-se o relacionamento de covariáveis e o tempo, tendo o objetivo de realizar as análises estatísticas e tentando encontrar o melhor uso dessas variáveis para a criação de um modelo de regressão para dados censurados.

Um dos objetivos deste trabalho é sugerir um modelo de regressão para dados grupados para analisar o banco de dados de Barreto et al. (1994).

Objetivos

Objetivo Geral

O objetivo deste trabalho é propor um modelo de regressão para dados grupados para analisar os dados de Barreto et al. (1994).

Objetivos Específicos

Como a Análise de Sobrevivência exige o estudo de algumas técnicas não-paramétricas para o cálculo de seus estimadores e devido a não normalidade dos dados, apresentam-se os seguintes objetivos específicos:

- Estudar a metodologia de análise de sobrevivência;
- Revisar a bibliografia a respeito de estudos de sobrevivência com dados agrupados;
- Estudar as metodologias computacionais presentes nos pacotes de análise de sobrevivência no software estatístico R, com auxílio da IDE RStudio;
- Estudar o banco de dados para a aplicação de um possível modelo;
- Aplicar métodos para verificar a relação entre a variável tempo e as covariáveis presentes no banco;
- Propor um modelo de regressão para dados agrupados.

Revisão de Literatura

variável resposta e censuras

Chama-se evento de interesse, aquilo que se deseja encontrar informações sobre a ocorrência. Na análise de sobrevivência, esse evento pode ser a morte de um indivíduo, a cura, um casamento, divórcio ou funcionamento de um dispositivo ou componente de uma máquina. Em análise de sobrevivência, a variável resposta é geralmente o tempo até a ocorrência de um evento de interesse, sendo esse tempo denominado tempo de falha.

A principal característica dos dados de sobrevivência é a presença de censuras, ou seja, observações que por algum motivo não consegue-se determinar o tempo com precisão. Existem três tipos principais de censura, a mais usual é a censura à direita, esta censura acontece quando não se consegue registrar a ocorrência do evento de interesse. Em estudos médicos que analisam o tempo desde a obtenção da doença até a morte do paciente, por exemplo, este tipo de censura acontece quando o paciente é curado, morre por outra razão ou simplesmente não se pode mais observar tal paciente. Este tipo de censura tem três tipos de classificação:

- Censura do Tipo I: acontece quando a pesquisa tem um tempo pré-determinado. Ao final do estudo, as observações que não falharam são consideradas censuras. Nesse tipo de estudo, o percentual de censura é descrito como uma variável aleatória.

- Censura do Tipo II: É encontrada quando se obtém um determinado número de falhas dentro do experimento. Nesse tipo de experimento, o número de falhas deve ser determinado antes de começar o experimento, fazendo com que o número de falhas seja constante. O número de falhas, claramente deve ser menor do que o tamanho da amostra.
- Censura Aleatória: engloba os outros dois tipos de censura. Acontece quando alguns componentes não podem mais ser acompanhados ou quando o motivo da observação falhar é diferente do que interessa. Esta censura ocorre sem intervenção do pesquisador.

Além dessa censura também existem censuras importantes como a censura à esquerda e a censura intervalar. A censura à esquerda ocorre quando o evento ocorre antes do começo do experimento. Por exemplo, deseja-se observar o tempo até uma criança aprender a ler, porém no começo do estudo, algumas crianças podem já ter aprendido a ler sem saber exatamente o tempo em que ela aprendeu, isto é caracterizado como censura à esquerda.

A censura intervalar pode ser dita como um caso genérico das outras censuras. Chama-se censura intervalar quando não se sabe o tempo em que ocorreu o evento de interesse ocorreu, porém sabe-se que ele não ocorreu antes de um determinado tempo. Por exemplo, em um estudo médico é necessário que hajam visitas regulares para a detecção de certas doenças, tal como câncer. Nesse tipo de experimento, sabe-se que a doença apareceu antes do tempo de uma consulta (V), mas também sabe-se que ela apareceu depois de uma consulta (U), ou seja, a doença se manifestou no intervalo $[U, V)$. Quando $V = \infty$ tem-se a censura a direita, e quando a o tempo $U = 0$, essa censura se torna a esquerda. Daí vem o conhecimento de caso genérico da censura.

Tempo

Como visto anteriormente, a variável resposta do experimento em questão é o tempo até o evento de interesse. Quando esse tempo pode assumir qualquer ponto real não-negativo, descreve-se essa variável como contínua. Esse é o tipo mais comum de variável na análise de sobrevivência, devido a grande diversidade de distribuições contínuas.

Em alguns casos, não faz sentido utilizar uma distribuição contínua para descrever o tempo, mas sim uma discreta. Pode-se ter como exemplo o tempo que um aluno leva para sair da universidade, pode levar 8 semestres, 9 semestres e assim por diante, ou seja, nunca vai levar um tempo real e sim um tempo pertencente aos naturais.

Funções

Função densidade de probabilidade

Dada uma variável aleatória contínua, não negativa, que represente o tempo de falha de uma observação. Chama-se função densidade, uma função f , que descreva a probabilidade de um indivíduo falhar em um intervalo de tempo, quando esse intervalo tende a zero. Sendo assim, essa função descreve a distribuição de probabilidade ao longo do intervalo de zero a infinito.

A partir desta função, é possível obter-se a função de distribuição acumulada, denominada função F . No caso contínuo, esta função é obtida a partir do cálculo da integral da função densidade sobre todo seu suporte. Ou seja, dada uma variável aleatória T :

função densidade de probabilidade

Segundo Meyer (1983), uma função densidade de probabilidade é uma função que que satisfaz as seguintes condições:

1. $f(x) \geq 0$ para todo x ,
2. $\int_{-\infty}^{+\infty} f(x)dx = 1$,
3. para quaisquer a, b com $-\infty < a < b < +\infty$, teremos $P(a \leq X \leq b) = \int_a^b f(x)dx$.

função de sobrevivência

A função de sobrevivência é definida como a probabilidade de um indivíduo não falhar até um determinado tempo t , ou seja, é a probabilidade de uma observação viver além do tempo t . Dada uma variável aleatória T , contínua, não negativa. Pode-se descrever a função de sobrevivência como:

$$\begin{aligned} S(t) &= P(T > t) \\ &= \int_t^{\infty} f(v)dv \end{aligned} \tag{1}$$

Função de Risco Acumulado

A função de risco acumulado é uma função que não possui uma interpretação simples, porém possui importância dentro do campo da análise de sobrevivência. Esta função, denotada como $H(t)$, pode ser definida como o logaritmo da função de sobrevivência multiplicado por menos um, ou seja:

$$H(t) = -\log(S(t)) \tag{2}$$

O gráfico desta função pode assumir algumas diferentes formas. Essas formas são utilizadas para determinar possíveis modelos probabilísticos que melhor se adequam aos dados. Com relação ao comportamento da função, o gráfico pode tomar as seguintes formas:

- Reta diagonal \Rightarrow Função de risco constante é adequada.
- Curva convexa ou côncava \Rightarrow Função risco é monotonicamente crescente ou decrescente, respectivamente.
- Curva convexa e depois côncava \Rightarrow Função risco tem forma de U.
- Curva côncava e depois convexa \Rightarrow Função risco tem comportamento unimodal.

Modelos de Probabilidade

Modelo Weibull

Sendo T uma variável aleatória contínua seguindo uma distribuição Weibull, sua função de densidade é dada por:

$$f(t) = \frac{\gamma}{\alpha^\gamma} t^{\gamma-1} \exp - \left\{ \left(\frac{t}{\alpha} \right)^\gamma \right\}, \quad t \geq 0,$$

Onde γ e α são constantes positivas e correspondem aos parâmetros de forma e escala, respectivamente. O parâmetro α deve ter a mesma unidade de medida que t , enquanto o parâmetro γ não possui nenhuma unidade de medida.

É possível obter a função de sobrevivência para a distribuição Weibull a partir da equação 1:

$$S(t) = \exp \left\{ - \left(\frac{t}{\alpha} \right)^\gamma \right\}, \quad t \geq 0 \quad (3)$$

E através da relação 2, tem-se que:

$$H(t) = - \left(\frac{t}{\alpha} \right)^\gamma \quad (4)$$

O parâmetro γ determina a forma da função de risco. Quando o parâmetro é menor que 1, a função de risco é monótona decrescente, caso o parâmetro seja maior que 1, a função de risco é monótona crescente e com o parâmetro assumindo valor igual a 1, a variável toma a forma de uma exponencial, que por sua vez, possui função risco constante.

Modelo Log-Normal

Considerando-se T uma variável aleatória contínua com distribuição Log-Normal, tem sua função densidade de probabilidade como:

$$f(t) = \frac{1}{(2\pi)^{\frac{1}{2}}\sigma t} \exp \left\{ -\frac{1}{2} \left(\frac{\log(t) - \mu}{\sigma} \right)^2 \right\}, \quad t > 0 \quad (5)$$

Onde μ e σ são, respectivamente, a média e o desvio padrão da variável aleatória. Ambos os parâmetros são maiores que 0.

As funções de sobrevivência e risco acumulado são descritas envolvendo a função distribuição de probabilidade da Normal Padrão devido a função distribuição de probabilidade não ser analiticamente explícita, sendo que normal padrão é descrita como:

$$\Phi(x) = \int_{-\infty}^x \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} \exp \left\{ \frac{-u^2}{2\sigma^2} \right\} du$$

A função de sobrevivência da log-normal pode ser facilmente vista como:

$$S(t) = 1 - \Phi \left(\frac{\log(t) - \mu}{\sigma} \right) \quad (6)$$

A partir dessa equação, e da relação 2 é simples encontrar a função risco acumulado.

O parâmetro σ determina a forma da função de risco, sendo que a partir de $\sigma < 1$, a função é monótona decrescente e para valores maiores ou iguais a 1 a função é monótona crescente.

Modelo Log-Logístico

Para os casos onde T é uma variável aleatória contínua seguindo uma distribuição Log-Logística, sua função densidade de probabilidade é descrita como

$$f(t) = \frac{\beta \left(\frac{t}{\mu} \right)^{\beta-1}}{\mu \left[1 + \left(\frac{t}{\mu} \right)^{\beta} \right]^2}, \quad t > 0 \quad (7)$$

Onde μ e β são constantes, ambas maiores que 0. Com base na função densidade, é possível descrever a função de sobrevivência da variável aleatória T como:

$$S(t) = \frac{1}{1 + \left(\frac{t}{\mu} \right)^{\beta}} \quad (8)$$

E a partir desta função pode-se encontrar a função risco acumulado:

$$H(t) = -\log \frac{1}{1 + \left(\frac{t}{\mu}\right)^\beta} \quad (9)$$

Com relação ao comportamento da função de risco, quando β é menor que 1, esta é monótona decrescente, enquanto para valores maiores que 1 a função tem um comportamento monótono crescente.

Estimadores da função de sobrevivência

Estimação simples

A função de sobrevivência pode ser estimada amostralmente, como a proporção dos dados que não falharam até o tempo t . Esse estimador poderia ser escrito da seguinte forma:

$$\hat{S}(t) = \frac{n^\circ \text{ de dados com tempo} > t}{n^\circ \text{ total de indivíduos}}, \forall t \in t \geq 0$$

Caso os dados sejam ordenados de forma crescente, pode-se representar a função de sobrevivência da seguinte forma:

$$\hat{S}(t) = \frac{n_j - d_j}{n}$$

Onde n_j é o número de indivíduos que podem falhar, d_j é o número de indivíduos que falharam no tempo t e n é o número total de indivíduos.

Kaplan-Meier

Os estimadores apresentados acima, não podem ser usados nesse tipo de estudo porque não existe nenhuma forma de se incluir censuras.

O estimador a ser usado nesse trabalho será o estimador não-paramétrico de Kaplan-Meier. Esse estimador é muito popular em pesquisas que usam análise de sobrevivência. O estimador é escrito da seguinte forma:

$$\hat{S}(t) = \prod_{j:t_{(j)} \leq t} \frac{n_j - d_j}{n_j}$$

Onde, n_j representa o número de dados em risco de falha, d_j são os dados que falharam no tempo t_j , em que, $0 \leq t_{(1)} \leq \dots \leq t_{(n)}$, são os tempos distintos de falha. Esta

técnica não utiliza covariáveis para a estimação, mas pode usar variável categóricas para verificar se as funções estimadas são diferentes.

A representação gráfica desse método se comporta em uma função da forma de escada, uma vez que a estimação entre o tempo $t_{(j)}$ e $t_{(j+1)}$ é constante.

Metodologia

A fim de propor um modelo de regressão para dados grupados, irá ser utilizado um banco de dados cedido pelo Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia. Esses dados foram obtidos a partir de um estudo conduzido por Barreto et al.(1994). O banco de dados é formado por 1207 crianças com idade entre 6 e 48 meses no início do estudo, que receberam placebo ou vitamina A. Dentre as variáveis se encontra a variável tempo, que é o tempo entre a primeira dose de placebo ou vitamina A e a ocorrência de diarreia na criança, a variável idade, tipo de tratamento e a variável sexo.

Para realizar uma análise preliminar no tempo até a ocorrência de diarreia na criança, é necessário estimar a função de sobrevivência para a análise descritiva da variável. Para essa estimação, será usado o estimador de Kaplan-Meier. Este estimador foi escolhido por ser um estimador de máxima verossimilhança, possuindo assim as propriedades de um estimador deste tipo. A partir da estimação da função de sobrevivência, pela propriedade da invariância, pode-se estimar a taxa de risco acumulado. Por meio desta função, encontra-se possíveis distribuições para a variável resposta.

Neste trabalho, tem-se como um objetivo verificar o efeito de covariáveis, como sexo e idade, e a resposta, tempo. Para tal, será proposto um modelo de regressão, que é uma extensão da distribuição de probabilidade assumida para a variável resposta.

Para a estimação dos parâmetros do modelo, não pode-se usar alguns métodos de estimação, tais como o método de mínimos quadrados e de momentos, pois eles não levam em consideração a censura presente nos dados de sobrevivência. Sendo assim, para incorporar a censura na análise dos dados, será utilizado uma adaptação do método de máxima verossimilhança.

Para a análise dos dados, será utilizado o software estatístico R por meio da IDE Rstudio.

Cronograma

O cronograma a seguir, foi organizado da seguinte forma:

1. Escolha do tema a ser abordado;

2. Estudo da metodologia de análise de sobrevivência;
3. Estudo de modelos de sobrevivência para dados grupados;
4. Desenvolvimento da proposta de projeto final;
5. Entrega da proposta final do projeto final;
6. Entrega do relatório parcial ao orientador para correção;
7. Ajuste de modelo de dados de sobrevivência para dados grupados;
8. Descrever resultados para o relatório final;
9. Correção do relatório final;
10. Entrega do relatório final a banca examinadora; e
11. Apresentação do relatório final para a banca examinadora.

Tabela 1 – Cronograma 2/2017

	2/2017					
Atividades	Julho	Agosto	Setembro	Outubro	Novembro	Dezezebro
1						
2						
3						
4						
5						
6						

Tabela 2 – Cronograma 1/2018

	1/2018						
Atividades	Janeiro	Fevereiro	Março	Abril	Maio	Junho	Julho
2							
7							
8							
9							
10							
11							

Referências

- BARRETO, M. L. et al. Effect of vitamin a supplementation on diarrhoea acute lower-respiratory-tract infection in young children in brazil. *Lancet* 344, p. 228–231, 1994.
- HASHIMOTO, E. M. *Modelo de regressão para dados com censura intervalar e dados de sobrevivência grupados*. Dissertação (Mestrado) — Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz, Universidade de São Paulo, Piracicaba, 2008.
- LAWLESS, J. F. *Statistical Models and Methods for Lifetime Data*. 2nd edition. ed. New York: John Wiley and sons, 2003.
- RESENDE, V. S. *Modelo de Regressão Log-Beta Burr III para dados Grupados*. Dissertação (Mestrado) — Universidade de Brasília. Departamento de Estatística - Instituto de Ciências Exatas., Brasília, 2017.