

MAE514 - Introdução a Análise de Sobrevida

1º Semestre/2020

4ª Lista de Exercícios

Informações Importantes

- Data de entrega: 15/07 (Quarta-feira)
- Forma de entrega: pelo sistema e-disciplinas exclusivamente.
- Acrescente o código do programa em todas as questões quando um *software* for utilizado.

1. Abaixo estão listadas as referências de dois artigos (os arquivos estão disponíveis):

- (i) Gonzalez, A. B. et al. (2010). Body-Mass Index and Mortality among 1.46 Million White Adults, *New England Journal of Medicine* **363**(23): 2211-2219.
- (ii) He, J., McGee, D. , Niu, X. e Choi, W. (2009). Examining the Dynamic Association of BMI and Mortality in the Framingham Heart Study , *International Journal of Environmental Research and Public Health* **6**: 3115-3126.

Leia os dois artigos e faça um breve resumo dos artigos, enfocando principalmente:

- Objetivo do estudo;
- Descrição da forma como os dados utilizados foram coletados;
- Metodologia estatística utilizada na análise dos dados;
- Principais resultados obtidos e conclusões da análise estatística.

Faça uma breve comparação das principais conclusões dos dois artigos e comente.

2. Um estudo foi conduzido para determinar a eficiência de uma terapia conhecida como BNCT (*Boron Neutron Capture Therapy*), usando BPA (*boronophenylalanine*) como agente de captura,

no tratamento de glioma F98, que é um tipo de tumor no sistema nervoso central, nas células gliais. Células com glioma F98 foram implantadas no cérebro de ratos, que foram divididos em três grupos. O primeiro grupo não recebeu tratamento, o segundo grupo foi tratado apenas com radioterapia e, por fim, o terceiro grupo recebeu radiação e também uma dose apropriada de BPA. Os dados disponíveis são os tempos de vida (em dias) dos ratos em cada um dos três grupos e estão apresentados na tabela abaixo (tempos censurados à direita estão denotados por um sinal “+”).

Sem tratamento	Radiação	Radiação + BPA
20	26	31
21	28	32
23	29	34
24	29	35
24	30	36
26	30	38
26	31	38
27	31	39
28	32	42 ⁺
30	35 ⁺	42 ⁺

- (a) Obtenha e compare as curvas de sobrevivência dos três grupos, utilizando algum teste apropriado. Comente.
 - (b) Crie duas variáveis binárias Z_1 (igual a 1 se o animal recebeu radiação apenas e igual a 0, caso contrário) e Z_2 (igual a 1 se o animal recebeu radiação e BPA e igual a 0, caso contrário). Considerando o modelo semiparamétrico de riscos proporcionais, obtenha estimativas dos coeficientes associados com cada variável criada e dos respectivos erros padrão utilizando três métodos diferentes para empates. Compare os resultados.
 - (c) Ainda considerando as variáveis criadas no item (b), teste a hipótese global de que não há efeito de nenhum tratamento (ou seja, $H_0 : \beta_1 = \beta_2 = 0$), utilizando o teste da razão de verossimilhanças, para as três aproximações para empates usadas.
 - (d) Repita o item (c), usando o teste de Wald.
 - (e) Teste a hipótese de que o efeito da radiação e da radiação com BPA são iguais (ou seja, $H_0 : \beta_1 = \beta_2$), para as aproximações para empates consideradas, usando o teste da razão de verossimilhanças.
3. Considere um estudo com pacientes com câncer de ovário, em estágio mais avançado. Todos os pacientes foram submetidos a um tratamento padrão e observou-se, para cada paciente, o tempo

até sua morte, em dias. No momento do início do tratamento, os pacientes foram separados em dois grupos: pacientes com tumor grande e pacientes com tumor moderado. Deseja-se avaliar o efeito do tamanho do tumor na sobrevida dos pacientes.

- (a) Crie uma variável binária adequada para indicação do grupo e escreva a forma do modelo semiparamétrico de Cox.
- (b) Assumindo que não há empates, escreva a forma da verossimilhança parcial de Cox para este problema.
- (c) Utilizando a expressão obtida em (b), encontre o escore.
- (d) Utilizando a expressão obtida em (b), encontre a expressão para a informação observada.
- (e) Suponha que deseja-se testar a hipótese $H_0 : \beta = 0$, em que β é o parâmetro no modelo de Cox associado à covariável binária criada anteriormente. Para realizar este teste, pode-se utilizar a estatística do teste do escore. Escreva a expressão para a estatística do escore seguindo os seguintes passos:
 - i. Com base no item (c), obtenha $U(0)$, ou seja, a expressão para o escore avaliado no ponto $\beta = 0$. Simplifique a expressão obtida, escrevendo-a em função do número de indivíduos em risco em cada grupo.
 - ii. Obtenha $I(0)$, ou seja, a expressão para a informação avaliada no ponto $\beta = 0$. Simplifique a expressão obtida, escrevendo-a em função do número de indivíduos em risco em cada grupo.
 - iii. Obtenha a estatística do teste do escore, dada por

$$S = \frac{U^2(0)}{I(0)},$$

que, sob $H_0 : \beta = 0$, tem distribuição de qui-quadrado com 1 grau de liberdade.

4. Considere a situação descrita no exercício 3. Esse problema corresponde a um estudo realizado com 35 mulheres, sendo observados os seguintes tempos (tempos censurados à direita estão denotados por um sinal “+”):

Grupo	Tempos
Tumor grande	28, 89, 175, 195, 309, 377 ⁺ , 393 ⁺ , 421 ⁺ , 447 ⁺ , 462, 709 ⁺ , 744 ⁺ , 770 ⁺ , 1106 ⁺ , 1206 ⁺
Tumor moderado	34, 88, 137, 199, 280, 291, 299 ⁺ , 300 ⁺ , 308, 351, 358, 369, 370, 371, 375, 382, 392, 429 ⁺ , 451, 1119 ⁺

- (a) Utilizando um pacote estatístico, obtenha as curvas de Kaplan-Meier de cada um dos grupos. Apresente as duas curvas no mesmo gráfico e compare.
 - (b) Teste a igualdade das curvas utilizando o teste de *log-rank*. Obtenha também um teste da família de Fleming-Harington. Conclua.
 - (c) Ajuste um modelo de riscos proporcionais de Cox. Obtenha a estimativa de β , bem como o seu erro padrão. Interprete o coeficiente β .
 - (d) Teste a hipótese $H_0 : \beta = 0$ utilizando a estatística do teste de Wald, calculada com base nas estimativas de β e de seu erro-padrão obtidos em (c).
 - (e) Teste a hipótese $H_0 : \beta = 0$ utilizando a estatística do teste do escore obtida no exercício 1 (sem a utilização de *software* estatístico). Compare com os itens anteriores, comente e conclua.
5. Considere o mesmo conjunto de dados da segunda lista de exercícios, disponíveis no arquivo *Lista2-hodgkins.xlsx*, referentes 60 pacientes com doença de Hodgkins que receberam tratamento padrão para a doença. O tempo de vida (em meses), bem como idade, sexo, histologia e estágio da doença de cada paciente foram observados.
- (a) Ajuste um modelo de Cox sem a variável idade e utilize o resíduo martingal para avaliar a forma funcional dessa variável.
 - (b) Ajuste um modelo de Cox incluindo todas as quatro covariáveis no modelo.
 - (c) Selecione as variáveis do modelo em (b) pelo teste da razão de verossimilhanças e apresente um modelo final, apenas com as variáveis significativas. Interprete os parâmetros do modelo final encontrado.
 - (d) Obtenha os resíduos de Cox-Snell para o modelo ajustado no item (c) e comente.
 - (e) Obtenha os resíduos *deviance* e faça um gráfico apropriado para encontrar pontos atípicos. Identifique o(s) ponto(s), se for o caso, e comente.
 - (f) Obtenha os resíduos de Schoenfeld do modelo em (b) e o teste para proporcionalidade dos riscos. Comente os resultados.