

EPI10 - Análise de Sobrevida

Apresentações

Rodrigo Citton P. dos Reis
citton.padilha@ufrgs.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA

Porto Alegre, 2022



O professor

Olá!



Olá!

- ▶ Desde outubro de 2017 eu sou Professor do Departamento de Estatística e faço parte do Corpo Docente do Programa de Pós Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do sul (UFRGS). Além disso, eu atuo como pesquisador no Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil).
- ▶ Eu me formei Bacharel em Estatística pelo Departamento de Estatística da UFRGS em 2007, e Mestre (2010) e Doutor (2014) em Estatística pelo Programa de Pós Graduação em Estatística da Universidade Federal de Minas Gerais.
- ▶ A minha dissertação de mestrado, intitulada *Técnicas estatísticas para avaliação de novos marcadores de risco: aplicações envolvendo o Modelo de Cox*, foi orientada pelos Professores Enrico A. Colosimo e Maria do Carmo P. Nunes.

Olá!

- ▶ A minha tese de doutorado, intitulada *Análise hierárquica de múltiplos sistemas reparáveis*, foi orientada pelos Professores Enrico A. Colosimo e Gustavo L. Gilardoni.
- ▶ Os meus interesses de pesquisa são Inferência causal em epidemiologia, Análise de mediação, Modelos de predição de risco e Análise de sobrevivência.
- ▶ Em estatística aplicada eu tenho interesse na epidemiologia do Diabetes Mellitus.

A disciplina

Objetivos

- ▶ Apresentar **métodos básicos de análise de sobrevida**, **programas estatísticos** para realização de análises e **interpretação de resultados**.
- ▶ Proporcionar aos alunos conhecimentos e ferramentas para avaliação crítica de métodos e resultados em publicações.

Organização

- ▶ **Disciplina:** Análise de Sobrevida
- ▶ **Turma:** U
- ▶ **Modalidade:** Ensino presencial
- ▶ **Professor:** Rodrigo Citton Padilha dos Reis
 - ▶ e-mail: `citton.padilha@ufrgs.br` ou `rodrigocpdosreis@gmail.com`
 - ▶ Sala: B215 do Instituto de Matemática e Estatística

Aulas e material didático

- **Aulas:** quintas-feiras, das 15hs 30min às 17hs, no Laboratório de Informática Psico



Aulas e material didático

- ▶ **Aulas** (teóricas e práticas)
 - ▶ Exposição e **discussão** dos conteúdos
 - ▶ Faremos leituras semanais de artigos e capítulos de livros
 - ▶ Exemplos
- ▶ **Notas de aula**
 - ▶ Slides
 - ▶ Arquivos de rotinas em R
- ▶ **Exercícios**
 - ▶ Listas de exercícios
 - ▶ Para casa
 - ▶ Questionários do Moodle
- ▶ **Canais de comunicação:**
 - ▶ Durante as aulas
 - ▶ Moodle: aulas, materiais, listas de exercícios

Aulas e material didático

- ▶ Sala de aula virtual: notas das avaliações
- ▶ e-mail do professor

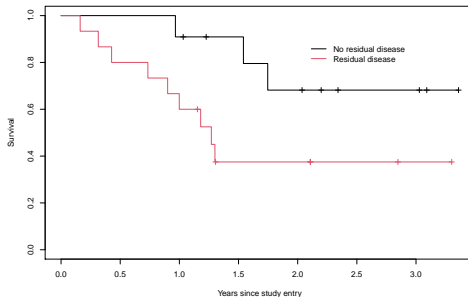
Aulas e material didático



▶ Exemplos e exercícios com o apoio do computador:

▶ R e RStudio

```
library(survival)
fit1 <- survfit(Surv(futime,fustat) ~ resid.ds,
               data = ovarian)
```



Conteúdo programático

▶ Área 1

- ▶ Introdução e conceitos básicos
- ▶ Especificando o tempo de sobrevivência
- ▶ Estimação e comparação das curvas de sobrevivência

▶ Área 2

- ▶ Análise de regressão utilizando o modelo de riscos proporcionais: o modelo de Cox
- ▶ Diagnóstico do modelo
- ▶ Extensões do modelo de Cox

▶ Área 3

- ▶ Tópicos especiais: eventos múltiplos, riscos competitivos, modelos de fragilidade

Avaliação

- ▶ Será realizado um trabalho como atividade de avaliação em cada área (*T*)
- ▶ Cada atividade de avaliação vale 10 pontos
- ▶ Será realizada uma prova individual como atividade de recuperação (*PR*)
 - ▶ Para os alunos que não atingirem o conceito mínimo para aprovação
 - ▶ **Esta prova abrange todo o conteúdo da disciplina**

Avaliação

$$MF = \frac{T_1 + T_2 + T_3}{3}$$

- ▶ **A:** $9 \leq MF \leq 10$
- ▶ **B:** $7,5 \leq MF < 9$
- ▶ **C:** $6 \leq MF < 7,5$
- ▶ **D:** $MF < 6$
- ▶ **FF:** se o aluno tiver frequência inferior a 75% da carga horária prevista no plano da disciplina

Avaliação

- ▶ Se $MF < 6$ e frequência mínima de 75% o aluno poderá realizar a prova de recuperação e neste caso

$$MF' = MF \times 0,4 + PR \times 0,6$$

- ▶ C: $MF' \geq 6$
- ▶ D: $MF' < 6$

Referências bibliográficas



Principais

- ▶ Colosimo, E. A. e Giolo, S. R. **Análise de sobrevivência aplicada**, Blucher, 2006.
- ▶ Carvalho, M. S., Andreozzi, V. L., Codeço, C. T., Campos, D. P., Barbosa, M. T. S. e Shimakura, E. S. **Análise de sobrevivência: teoria e aplicações em saúde**, 2ª ed. Editora Fiocruz, 2011.

Complementares

- ▶ Kleinbaum, D. G. e Klein, M. **Survival Analysis: A Self-Learning Text**, 3ª ed. Springer, 2012.

**O que é a análise de sobrevivência e como
ela é aplicada?**

O que é a análise de sobrevivência?

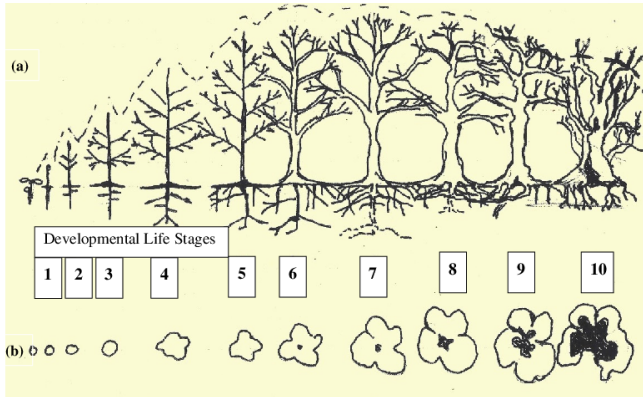
- ▶ Antes de abordarmos esta questão, vamos pensar sobre o que “sobrevive”.
- ▶ Nos casos considerados aqui, estamos falando sobre coisas que têm um **tempo de vida**.
 - ▶ Aquelas coisas que “**nascem**”, **vivem**, **mudam de status** enquanto vivem e depois **morrem**.
- ▶ Portanto, “**sobrevivência**” é a **descrição de um período de vida** ou um processo de vida antes da ocorrência de uma mudança de status¹.

¹Em análise de sobrevivência, antes da ocorrência de um **evento**.

O que é a análise de sobrevivência?

- ▶ Em termos de “sobrevivência”, o que pensamos primeiro são organismos como várias espécies animais e outras formas de vida.
- ▶ Após o nascimento, uma entidade viva cresce, passa por um processo de envelhecimento e então se decompõe gradualmente.

O que é a análise de sobrevivência?



O que é a análise de sobrevivência?

- ▶ As mudanças graduais e desenvolvimentos ao longo de um curso de vida refletem o **processo de sobrevivência**.
- ▶ Para os seres humanos em particular, **sobrevivemos** da **morte**, **doença** e **deficiência funcional**.

O que é a análise de sobrevivência?

- ▶ Embora a biologia seja sua base primária, o significado da sobrevivência é amplamente social.
- ▶ Em diferentes fases da vida, frequentamos a escola, casamos, desenvolvemos uma carreira profissional e nos aposentamos ao envelhecer.



O que é a análise de sobrevivência?

- ▶ Nesse ínterim, muitos de nós vivenciamos desestruturação familiar, envolvemo-nos em atividades sociais, cultivamos hábitos e passatempos pessoais e fazemos ajustes em nossa vida diária de acordo com as condições físicas e mentais.
- ▶ Essas facetas sociais são coisas que não são organismos, mas seu tempo de vida é como o de um ser vivo: coisas que vivem, coisas que têm começos, transformações e depois mortes.

O que é a análise de sobrevivência?

- ▶ Em um contexto mais amplo, a sobrevivência também pode incluir eventos como quebra de um automóvel, o colapso de um sistema político em um país ou a realocação de uma unidade de trabalho.
- ▶ Em casos como esse e em outros, a existência dita processos de sobrevivência e sua mudança de status, indicada pela ocorrência de eventos.

Aplicação da análise de sobrevivência

- ▶ A prática da análise de sobrevivência é o uso da razão para **descrever**, **medir** e **analisar características de eventos** para fazer previsões sobre não apenas a sobrevivência, mas também sobre **processos de tempo até o evento**² — o período de tempo até a mudança de status ou a ocorrência de um evento — como:
 - ▶ de **vivos** a **mortos**;
 - ▶ de **solteiros** a **casados**;
 - ▶ de **saudáveis** a **doentes**.

² *Time-to-event processes.*

Aplicação da análise de sobrevivência

- ▶ Como a “passagem da vida” (genética, biológica ou mecânica) pode ser interrompida por doença, violência, fatores ambientais ou outros, muitas pesquisas em análise de sobrevivência envolvem a realização de **comparações entre grupos** ou **categorias de uma população**.
 - ▶ Ou ainda, examinar as **variáveis que influenciam** estes **processos de sobrevivência**.
- ▶ No campo acadêmico, a análise de sobrevivência é amplamente utilizada em uma longa lista de ciências aplicadas, devido à considerável disponibilidade de **dados longitudinais** que registram históricos de diversos processos de sobrevivência e as ocorrências de diferentes eventos.

Exemplos

- ▶ Na **pesquisa médica**, os **ensaio clínico**s são usados regularmente para avaliar a eficácia de novos medicamentos ou tratamentos de doenças.
 - ▶ Os pesquisadores utilizam a análise de sobrevivência para comparar o **risco de óbito** ou **de recuperação de doença** entre grupos populacionais que recebem diferentes medicamentos ou tratamentos.
 - ▶ Os resultados dessa análise, por sua vez, podem fornecer informações importantes com implicações para a definição de políticas.

Exemplos

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Tofacitinib in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia

Patrícia O. Guimarães, M.D., Ph.D., Daniel Quirk, M.D., M.P.H.,
 Rene H. Furtado, M.D., Ph.D., Lila N. Maia, M.D., Ph.D., José F. Saraiva, M.D., Ph.D.,
 Marilfo O. Antunes, M.D., Ph.D., Roberto Kati Filho, M.D., Ph.D.,
 Vagner M. Junior, M.D., Alexandre M. Soares, M.D., Alexander P. Tognini, M.D., Ph.D.,
 Vilaine C. Velga, M.D., Ph.D., Priscilla A. Martins, M.D., Diego D.F. Moia, Pharm.D.,
 Bruno S. Sampaio, B.Sc., Silvio R.L. Assis, M.S., Rosalva V.P. Soares, Pharm.D.,
 Luciana P.A. Piane, Ph.D., Esther Castillo, M.B.A., Roberta C.B.A.P. Monente, Ph.D.,
 Frederico Monfardini, M.Sc., Helio P. Guimarães, M.D., Ph.D.,
 Darci Ponce de Leon, M.D., Major Dulcine, M.D., Maria R.T. Perleone, M.D.,
 Laurent M. Gornig, M.D., J. Jasper Deuring, Ph.D., Luc V. Rizzo, M.D., Ph.D.,
 Tamas Kozma, M.D., Ph.D., and Otavio Benavente, M.D., Ph.D.,
 for the STOP-COVID Trial Investigators*

oxygen devices), 7 (status of being hospitalized while receiving invasive mechanical ventilation or ECMO), or 8 (death) on the eight-level National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) ordinal scale of disease severity (on a scale from 1 to 8, with higher scores indicating a worse condition) (Table S1 in the Supplementary Appendix). Patients who were enrolled in the trial while they were receiving oxygen through high-flow devices (category 6) were considered to have met the criteria for the primary outcome if they presented with clinical worsening to category 7 or 8. The occurrence of the primary out-

The results for the primary efficacy outcome were analyzed by means of binary regression with Firth correction, with trial group and antiviral therapy for Covid-19 as covariates, and are expressed as a risk ratio. The antiviral treatments on day 1 were used in the statistical model. Dichotomous secondary outcomes were analyzed in a manner similar to that used for the primary outcome. The effect of the intervention on death through day 28 is expressed as a hazard ratio derived from Cox regression. For ordinal data, a proportional-odds model with adjustment for baseline antiviral therapy was used. An odds ratio

N. Engl. J. Med. 2021; 384:1002-1012. DOI: 10.1056/NEJMoa2101002

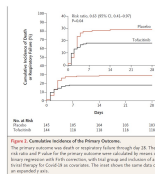
The New England Journal of Medicine

Downloaded from nejm.org by Ronghui Ren on August 25, 2021. For personal use only. No other uses without permission.
 Copyright © 2021 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

TOFACITINIB IN COVID-19 PNEUMONIA

of less than 1.0 represents a clinical improvement as assessed on the ordinal scale. Odds proportionality was assessed with the use of the method of Pulkstenis-Robinson.⁹ We created Kaplan-Meier survival curves to express the time until the occurrence of the primary outcome, both overall and stratified according to the use of supplemental oxygen at baseline, and the occurrence of death through 28 days.

nis of Covid-19 to randomization was 5 days. The median body-mass index (the weight in kilograms divided by the square of the height in meters) was 29.7. A total of 50.2% of the patients had hypertension, and 23.5% had diabetes mellitus. At baseline, 75.4% of the patients were receiving supplemental oxygen, 77.9% were being treated with glucocorticoids, 77.9% were receiving prophylactic anticoagulation, and 20.8% were re-



Exemplos

Articles ■

Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK

Maryn Hayes¹, Sueken Costa-Clemens², Shafiq A Moth³, Lily M Moko⁴, Pratik M Nagarkar⁵, Praveen K Aloy, Breno Vargas, Vicky L Boffe, Shamsi Bhandari, Dorian E Blawie, Sushila Bhatt, Corinn Brown, Paolo Cusi, Andrea M Gallo, Rachel Gao, James Gleave, Graham Thomas, Clayton Kourtis Shady, Christopher A Duncan, Katherine W Emery Katz, Ewan Lee Felle, Saul M Fawcett, Shao-Feng Tseng, David M Fleming, Adam Fine, James Goodman, Catherine M Green, Christopher A Green, Paul T Heath, Catherine M Hill, Anders H Jan Hersh, Susannah C Hoggins, Alexander Sorenson, David Jenkins, Carme C Joyce, Simon Kenward, Andrew Koon, Connor Kowalski, Raghav Kumar, Alice M Lauer, Alex Leffert, Vincenzo Lillo, Patrick J Lillo, Robert Mahony, Alan A Mander, Andrew P Miller, Angila M Mwanza, Abhinav M Ganes, David M Brown, Yusef M Alqahtani, Anushka Sharma, Peter J Orrell, Stephen P Palapichche, Amy Pitts, Emma Pritchard, Anthony M Pyle, Shafiq H Ramesh, Sarah Rhoad, Alexander J Schwarzbild, Mohit Singh, Andrew Smith, Shou Song, Whitford S Soper, Fabiana Spry, Rebecca Sutherland, Richard Tarrant, Emma Thomson, M Ewan Tuck, Wale Tuckue, David P Turner, John Wilmshurst, Tanya Willington, Martin E Watson, Christopher J Williams, Alexander J Douglas¹, Adrian J Valleron⁶, Teresa Lander⁷, Sarah C Gilbert¹, Andrew J Pollard⁸ on behalf of the Oxford COVID Vaccine Task Group

Vaccine efficacy was calculated as $1 - \text{adjusted relative risk (ChAdOx1 nCoV-19 vs control groups)}$ computed using a Poisson regression model with robust variance.⁹ The model contained terms for study, treatment group, and age group (18–55, 56–69, and ≥ 70 years) at randomisation. A reduced model that did not contain a term for age was used for models affected by convergence issues due to having few cases in the older age groups. The logarithm of the period at risk for the primary endpoint for pooled analysis was used as an offset variable in the model to adjust for volunteers having different follow-up times during which the events occurred. Cumulative incidence is presented using the Kaplan-Meier method.

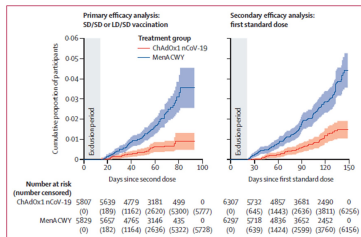


Figure: Kaplan-Meier cumulative incidence of primary symptomatic, NAAT-positive COVID-19

Cumulative incidence of symptomatic COVID-19 after two doses (left) or after first standard dose in participants receiving only standard-dose vaccines (right). Grey shaded areas show the exclusion period after each dose in which cases were excluded from the analysis. Blue and red shaded areas show 95% CIs. LD/SD=low-dose prime plus standard-dose boost. MenACWY=meningococcal group A, C, W, and Y conjugate vaccine. NAAT=nucleic acid amplification test. SD/SD=two standard-dose vaccines given.

Exemplos

- ▶ Os dados de sobrevivência são comumente coletados e analisados nas **ciências sociais**, com tópicos que variam amplamente, desde desemprego até reincidência no uso de drogas, ruptura conjugal, carreiras ocupacionais e outros processos sociais.
- ▶ Na **demografia**, além da análise da mortalidade, os pesquisadores se preocupam com processos de sobrevivência como o início do uso de anticoncepcionais, a migração interna e internacional e intervalos entre os primeiros nascidos vivos.

Exemplos

- ▶ No campo da **saúde pública**, a análise de sobrevivência pode ser aplicada à análise da utilização de assistência à saúde.
 - ▶ Essa avaliação é de especial importância para planejadores e acadêmicos, pois os sistemas de serviços de saúde refletem a organização política e econômica de uma sociedade e se preocupa com questões filosóficas fundamentais que envolvem vida, morte e qualidade de vida.

Exemplos

- ▶ A análise de sobrevivência também teve amplas aplicações em algumas outras disciplinas, como **engenharia**, **ciência política**, **gestão de negócios** e **economia**.
- ▶ Por exemplo, na engenharia, os cientistas aplicam a análise de sobrevivência para realizar testes de vida na durabilidade de produtos/componentes mecânicos ou elétricos³.
 - ▶ Os resultados de tais estudos podem ser usados para a melhoria da qualidade dos produtos.

³Geralmente, os métodos de análise de sobrevivência, quando aplicados em problemas de engenharia, são incorporados aos **métodos de confiabilidade**.

Próxima aula

- ▶ Breve histórico do desenvolvimento da análise de sobrevivência
- ▶ Estrutura de dados em análise de sobrevivência

Por hoje é só!

Sejam tod@s bem-vind@s!

