

Lista de Exercícios

Análise de Sobrevivência

Tailine J. S. Nonato

July 17, 2025

Orientações

Para cada um dos modelos especificados abaixo:

- (i) Ajuste o modelo solicitado, apresentando as estimativas dos parâmetros do modelo escolhido e coeficientes de regressão com seus respectivos intervalos de confiança. Para os parâmetros positivos, apresente o intervalo do tipo log e para os parâmetros limitados em $[0-1]$ o intervalo do tipo log-log.
- (ii) Segundo o modelo ajustado no item (i), estime a função de sobrevivência de um indivíduo do grupo Ag+ que apresente $WBC=5.000$. Calcule um intervalo de confiança com uma transformação que garanta que os limites do intervalo não ultrapassem o intervalo $[0-1]$ para função de sobrevivência obtida.
- (iii) Segundo o modelo ajustado no item (i), calcule a estimativa da média e da mediana do tempo de sobrevivência de um indivíduo do grupo Ag+ que apresente $WBC=5.000$. Calcule o intervalo de confiança do tipo log para essas estimativas (média e mediana).
- (iv) Segundo o modelo ajustado no item (i), qual é a estimativa da vida média residual em $T=50$ de um indivíduo do grupo Ag+ que apresente $WBC=5.000$?
- (v) Verifique graficamente a qualidade do ajuste do modelo ajustado confrontando a função de sobrevivência estimada empírica com a ajustada pelo modelo (dica: categorize a covariável numérica).

Nota: Caso adote um conjunto de dados diferente da Giolo, considere $T = t$ um valor arbitrário para cada uma das duas covariáveis nos itens (ii, iii e iv).

Exercício 1. O modelo semi-paramétrico de riscos proporcionais de Cox

Exercício 2. Um modelo de regressão paramétrico

Nota: Ajuste ao menos dois modelos de regressão (que não seja exponencial) paramétricos para esse conjunto de dados e decida pela utilização de um deles.

Exercício 3. “Discretize” os tempos de sobrevivência e ajuste um modelo de regressão discreto

Nota: Ajuste um modelo de regressão discreto correspondente ao modelo contínuo adotado como melhor modelo no Exercício 2. Como discretizar: transforme os tempos para meses completos (“ $\text{floor}(t/30)$ ”). *Por exemplo.* Se $t=4$, considere que $t=0$ mês completo; se $t=5$, considere que $t^*=1$ mês completo e assim sucessivamente. Caso adote um conjunto de dados diferente da Giolo, proponha um procedimento para discretizar os tempos.

Exercício 4. Um modelo chances de sobrevivência proporcionais

Nota: Ajuste um modelo de regressão Chance de Sobrevivências Proporcionais correspondente ao modelo adotado como melhor modelo no Exercício 2.

Pacotes necessários

```
pacman::p_load(tidyverse, survival, survminer)
```

Entrada de dados

```
t <- c(65, 156, 100, 134, 16, 108, 121, 4, 39, 143, 56, 26, 22, 1, 1, 5,
65, 56, 65, 17, 7, 16, 22, 3, 4, 2, 3, 8, 4, 3, 30, 4, 43)

status <- rep(1, 33)

WBC <- c(2300, 750, 4300, 2600, 6000, 10000, 10000, 17000, 5400, 7000, 9400, 32000, 35000,
100000, 100000, 52000, 100000, 4400, 3000, 4000, 1500, 9000, 5300, 10000, 19000, 27000,
28000, 31000, 26000, 21000, 79000, 100000, 100000)

logWBC <- log(WBC)

grupo <- c(rep("Ag+", 17), rep("Ag-", 16))

dados <- data.frame(t, WBC, logWBC, grupo, status)
dados$grupo <- factor(dados$grupo, levels = c("Ag+", "Ag-"))

head(dados)
```

	t	WBC	logWBC	grupo	status
1	65	2300	7.740664	Ag+	1
2	156	750	6.620073	Ag+	1
3	100	4300	8.366370	Ag+	1
4	134	2600	7.863267	Ag+	1
5	16	6000	8.699515	Ag+	1
6	108	10000	9.210340	Ag+	1

Exercício 1: Modelo de Cox

(i) Ajuste do modelo de Cox

```
modelo_cox <- coxph(Surv(t) ~ log(WBC) + grupo, data = dados)
summary(modelo_cox)
```

Call:

```
coxph(formula = Surv(t) ~ log(WBC) + grupo, data = dados)
```

n= 33, number of events= 33

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z)	
log(WBC)	0.3683	1.4453	0.1360	2.708	0.00677	**
grupoAg-	1.0673	2.9076	0.4293	2.486	0.01291	*

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

	exp(coef)	exp(-coef)	lower .95	upper .95
log(WBC)	1.445	0.6919	1.107	1.887
grupoAg-	2.908	0.3439	1.253	6.745

Concordance= 0.725 (se = 0.046)

Likelihood ratio test= 15.66 on 2 df, p=4e-04

Wald test = 15.08 on 2 df, p=5e-04

Score (logrank) test = 16.52 on 2 df, p=3e-04

Sejam β_1 o coeficiente de $\log(\text{WBC})$ e β_2 o coeficiente para o grupo AGAg+. A função de risco estimada é:

$$h(t | \log(\text{WBC}), \text{grupo}) = h_0(t) \cdot \exp(\beta_1 \log(\text{WBC}) + \beta_2 \cdot \text{AGAg+})$$

(ii) Estimativas das razões de risco (HR)

```
exp(coef(modelo_cox))
```

```
log(WBC) grupoAg-  
1.445255 2.907581
```

```
exp(confint(modelo_cox))
```

```
                2.5 %    97.5 %  
log(WBC) 1.107069 1.886751  
grupoAg- 1.253451 6.744600
```

As razões de risco estimadas são:

- Para cada aumento unitário em $\log(\text{WBC})$, a HR é dada por $\exp(\beta_1)$.
- Para o grupo Ag+, a HR é dada por $\exp(\beta_2)$, em relação ao grupo Ag-.

(iii) Teste da hipótese de proporcionalidade dos riscos

```
cox.zph(modelo_cox)
```

```
          chisq df    p  
log(WBC) 0.0258  1 0.87  
grupo     1.1230  1 0.29  
GLOBAL    1.1529  2 0.56
```

Esse teste verifica se os resíduos de Schoenfeld estão associados ao tempo. Se o valor-p for alto (por exemplo, $p > 0,05$), então não há evidência contra a suposição de riscos proporcionais.

(iv) Teste da significância global do modelo

```
summary(modelo_cox)$logtest
```

```
          test          df      pvalue  
1.566276e+01 2.000000e+00 3.970771e-04
```

Esse teste avalia se o modelo com covariáveis é significativamente melhor que o modelo nulo (sem covariáveis). A estatística de teste é baseada no log da verossimilhança.

(v) Interpretação dos coeficientes

- $\beta_1 < 0$ indica que maiores valores de $\log(\text{WBC})$ estão associados a menor risco de sobrevivência ($\text{HR} < 1$).
- $\beta_2 < 0$ indica que pacientes do grupo Ag+ têm menor risco de morte em comparação ao grupo Ag-, se $\exp(\beta_2) < 1$.

(vi) Curvas de sobrevivência ajustadas para os dois grupos

```
wbc_medio <- mean(dados$WBC)

novos_dados <- data.frame(
  WBC = rep(wbc_medio, 2),
  grupo = c("Ag-", "Ag+")
)

ajuste_surv <- survfit(modelo_cox, newdata = novos_dados)

plot(ajuste_surv, col = c("red", "blue"), lty = 1:2,
      xlab = "Dias", ylab = "Probabilidade de Sobrevivência",
      main = "Curvas de Sobrevivência Ajustadas")
legend("bottomleft", legend = c("Ag-", "Ag+"), col = c("red", "blue"), lty = 1:2)
```

Curvas de Sobrevivência Ajustadas

