Universidade de São Paulo Escola Superior de Agricultura "Luiz de Queiroz"

Métodos de adequação e diagnóstico em modelos de sobrevivência dinâmicos

Jaqueline Aparecida Raminelli

Tese apresentada para obtenção do título de Doutora em Ciências. Área de concentração: Estatística e Experimentação Agronômica

São Paulo 2015 Jaqueline Aparecida Raminelli Bacharel em Estatística

Métodos de adequação e diagnóstico em modelos de sobrevivência dinâmicos

Orientadora: $\operatorname{Prof}^{\underline{a}} \operatorname{Dr}^{\underline{a}}$ **SUELY RUIZ GIOLO**

Tese apresentada para obtenção do título de Doutora em Ciências. Área de concentração: Estatística e Experimentação Agronômica

Piracicaba 2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação DIVISÃO DE BIBLIOTECA - DIBD/ESALQ/USP

Raminelli, Jaqueline Aparecida Métodos de adequação e diagnóstico em modelos de sobrevivência dinâmicos / Jaqueline Aparecida Raminelli. - - Piracicaba, 2015. 113 p. : il.

Tese (Doutorado) - - Escola Superior de Agricultura "Luiz de Queiroz".

1. Análise de sobrevivência 2. Análise de resíduos 3. Curvas ROC dinâmicas 4. Efeito tempo-dependente 5. Métodos gráficos 7. Modelos dinâmicos I. Título

CDD 519.546 R173m

"Permitida a cópia total ou parcial deste documento, desde que citada a fonte – O autor"

DEDICATÓRIA

A Deus a vida, as oportunidades e bençãos recebidas.

> Aos meus pais, José e Cleunice, base da minha formação.

AGRADECIMENTOS

À Prof^a Dr^a Suely Ruiz Giolo a orientação, o estímulo, dedicação constante, paciência e confiança. Minha eterna gratidão e admiração.

À Universidade Estadual de Londrina e aos professores do Departamento de Estatística o afastamento concedido para a realização deste trabalho.

À minha família, em especial aos meus pais, o amor e apoio incondicionais.

Aos professores e funcionários do Departamento de Ciências Exatas da ESALQ/USP que me propiciaram condições para a realização deste trabalho.

Aos professores do Exame de Qualificação, $\operatorname{Prof}^{\underline{a}} \operatorname{Dr}^{\underline{a}}$ Júlia Maria Pavan Soler, $\operatorname{Prof}^{\underline{a}} \operatorname{Dr}^{\underline{a}}$ Vera Lúcia Damasceno Tomazella e Prof. Dr. Idemauro Antonio Rodrigues de Lara, as contribuições relevantes no desenvolvimento do trabalho.

A todos que, de alguma forma, colaboraram para a realização deste trabalho.

SUMÁRIO

RESUMO	. 9
ABSTRACT	. 11
LISTA DE FIGURAS	. 13
LISTA DE TABELAS	. 17
1 INTRODUÇÃO	. 21
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	. 25
2.1 Conceitos Básicos em Análise de Sobrevivência	. 25
2.2 Funções de Interesse em Análise de Sobrevivência	. 26
2.3 Métodos de Estimação Não Paramétricos para S(t) $\ldots \ldots \ldots \ldots \ldots$. 27
2.4 Modelos de Regressão para Dados de Sobrevivência	. 28
2.4.1 Modelos de regressão paramétricos	. 28
2.4.2 Modelos de regressão semiparamétricos	. 29
2.4.3 Extensões do modelo de Cox	. 31
2.4.4 Modelos de riscos aditivos	. 33
3 MATERIAL E MÉTODOS	. 35
3.1 Material	. 35
3.1.1 Descrição dos dados gerados no estudo de simulação	. 35
3.1.2 Descrição dos dados de cirrose biliar primária	. 38
3.2 Métodos	. 38
3.2.1 Modelos com efeito constante das covariáveis	. 39
3.2.1.1 Modelo de regressão de Cox	. 39
3.2.2 Modelos com efeito dinâmico das covariáveis	. 42
3.2.2.1 Modelo de riscos multiplicativos com todos os efeitos dinâmicos	. 42
3.2.2.2 Modelo de riscos multiplicativos com parte dos efeitos dinâmicos	. 44
3.2.2.3 Modelo de riscos aditivos de Aalen	. 46
3.2.2.4 Modelo de riscos aditivos semiparamétrico	. 50
3.2.3 Métodos de adequação dos modelos	. 52
3.2.3.1 Métodos de adequação global e diagnóstico de observações atípicas	. 52
3.2.3.2 Qualidade de predição dos modelos	. 56
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	. 61
4.1 Resultados do Estudo de Simulação	. 61
4.2 Resultados do Estudo de Cirrose Biliar Primária (CBP)	. 66

4.2.1 Análise exploratória	66
4.2.2 Modelagem estatística	67
4.2.3 Análise comparativa dos modelos ajustados	74
4.3 Estudo sobre Câncer de Laringe	76
4.3.1 Descrição dos dados e análise exploratória	76
4.3.2 Modelagem estatística	77
4.3.3 Análise comparativa dos modelos ajustados	81
4.4 Estudo sobre Insuficiência Cardíaca	82
4.4.1 Descrição dos dados e análise exploratória	82
4.4.2 Modelagem estatística	83
4.4.3 Análise comparativa dos modelos ajustados	88
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	91
5.1 Pesquisas Futuras	93
REFERÊNCIAS	95
APÊNDICES	01

RESUMO

Métodos de adequação e diagnóstico em modelos de sobrevivência dinâmicos

A análise de dados de sobrevivência tem sido tradicionalmente baseada no modelo de regressão de Cox (COX, 1972). No entanto, a suposição de taxas de falha proporcionais assumida para esse modelo pode não ser atendida em diversas situações práticas. Essa restrição do modelo de Cox tem gerado interesse em abordagens alternativas, dentre elas os modelos dinâmicos que permitem efeito das covariáveis variando no tempo. Neste trabalho, foram revisados os principais modelos de sobrevivência dinâmicos com estrutura aditiva e multiplicativa nos contextos não paramétrico e semiparamétrico. Métodos gráficos baseados em resíduos foram apresentados com a finalidade de avaliar a qualidade de ajuste desses modelos. Uma versão tempo-dependente da área sob a curva ROC, denotada por AUC(t), foi proposta com a finalidade de avaliar e comparar a qualidade de predição entre modelos de sobrevivência com estruturas aditiva e multiplicativa. O desempenho da AUC(t) foi avaliado por meio de um estudo de simulação. Dados de três estudos descritos na literatura foram também analisados para ilustrar ou complementar os cenários que foram considerados no estudo de simulação. De modo geral, os resultados obtidos indicaram que os métodos gráficos apresentados para avaliar a adequação dos modelos em conjunto com a AUC(t) se constituem em um conjunto de ferramentas estatísticas úteis para o próposito de avaliar modelos de sobrevivência dinâmicos nos contextos não paramétrico e semiparamétrico. Além disso, a aplicação desse conjunto de ferramentas em alguns conjuntos de dados evidenciou que se, por um lado, os modelos dinâmicos são atrativos por permitirem covariáveis tempo-dependentes, por outro lado podem não ser apropriados para todos os conjuntos de dados, tendo em vista que estimação pode apresentar restrições para alguns deles.

Palavras-chave: Análise de sobrevivência; Análise de resíduos; Curvas ROC dinâmicas; Efeito tempo-dependente; Métodos gráficos; Modelos dinâmicos

ABSTRACT

Methods of diagnostic and goodness-of-fit in dynamic survival models

Analysis of survival data has been traditionally based on the Cox regression model (COX, 1972). However, the proportionality of the hazards required by this model may not be attended for many practical situations. This restriction of the Cox model has generated interest in alternative approaches, among them dynamic models that allow covariates with time-varying effect. In this work, the main dynamic survival models with additive and multiplicative structures were revised under the nonparametric and semiparametric settings. Graphical methods based on residuals were presented in order to evaluate the goodness-of-fit of these models. A time-dependent version of the area under the ROC curve, denoted by AUC(t), was proposed to evaluate and compare the predictive accuracy of additive and multiplicative survival models. The performance of the AUC(t)was evaluated by means of a simulation study. Data from three studies described in the literature were also analyzed to illustrate or complement the scenarios that were considered in the simulation study. Overall, the results indicate that the graphical methods presented to assess the goodness-of-fit of the models together with the AUC(t) provide a useful set of statistics tools for the purpose of evaluating dynamic survival models in the nonparametric and semiparametric settings. Moreover, applying this set of tools in some data sets showed that on the one hand dynamic models are attractive because they allow time-dependent covariates, but on the other hand they may not be appropriate for all data sets since estimation may present restrictions for some of them.

Keywords: Survival analysis; Residuals analysis; Dynamic ROC curves; Time-dependent effect; Graphical methods; Dynamic models

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Histograma dos tempos e gráfico dos resíduos de Schoenfeld com curva sua-	
	vizada para $\beta(t)$ com bandas de 95% confiança considerando a distribuição	
	Weibull com uma covariável X_1 dicotômica (gráficos à esquerda) e contínua	
	$(gráficos à direita) \ldots \ldots$	37
Figura 2 -	Histograma dos tempos e gráfico dos resíduos de Schoenfeld com curva sua-	
	vizada para $\beta(t)$ com bandas de 95% confiança considerando a distribuição	
	lognormal com uma covariável X_1 dicotômica (gráficos à esquerda) e contínua	
	(gráficos à direita)	37
Figura 3 -	Curvas ROC obtidas pelos métodos KM e NNE	57
Figura 4 -	Curva de sobrevivência global e respectivos intervalos de 95% de confiança	
	obtidos a partir do estimador de Kaplan-Meier para os dados do estudo CBP	67
Figura 5 -	Curvas de sobrevivência estimadas pelo método de Kaplan-Meier para cada	
	covariável e respectivos valores p associados ao teste $logrank$	67
Figura 6 -	(a) resíduos de Cox-Snell \hat{e}_i versus taxa de falha acumulada $\hat{\Lambda}(\hat{e}_i)$, (b) pares	
	de pontos $(\widehat{S}_{\text{KM}}(\widehat{e}_i), \widehat{S}_{\text{Exp}}(\widehat{e}_i))$ e (c) curvas de sobrevivência $\widehat{S}_{\text{KM}}(\widehat{e}_i)$ e $S_{\text{Exp}}(\widehat{e}_i)$	
	versus \widehat{e}_i	69
Figura 7 -	Resíduos martingal e $deviance$ associados ao modelo de Cox versus tempos . $\ .$	69
Figura 8 -	Coeficientes de regressão acumulados $\widehat{B}_q(t)$ e bandas de 95% de confiança	
	obtidos a partir do modelo de riscos multiplicativos semiparamétrico ajustado	
	aos dados CBP	71
Figura 9 -	(a) resíduos de Cox-Snell \widehat{e}_i versus taxa de falha acumulada $\widehat{\Lambda}(\widehat{e}_i),$ (b) pares	
	de pontos $(\widehat{S}_{\text{KM}}(\widehat{e}_i), \widehat{S}_{\text{Exp}}(\widehat{e}_i))$ e (c) resíduos deviance versus tempos referentes	
	ao modelo de riscos multiplicativos semiparamétrico ajustado aos dados do	
	estudo CBP	71
Figura 10	- Processo escore observado (linha em preto) e processos escore simulados (linhas	
	em cinza) para cada covariável no modelo aditivo de Aalen ajustado aos dados	
	CBP	72
Figura 11	-Coeficientes de regressão acumulados $\widehat{B}_q(t)$, $q = 0, 1, 2$, com suas respectivas	
	bandas de 95% de confiança associados ao modelo de riscos aditivos semipara-	
	métrico	73

Figura 12 -	-(a) resíduos \hat{e}_i versus taxa de falha acumulada $\hat{\Lambda}(\hat{e}_i)$, (b) pares $(\hat{S}_{\text{KM}}(\hat{e}_i),$	
	$\widehat{S}_{\text{Exp}}(\widehat{e}_i))$ e (c) resíduos deviance versus tempos - modelo de riscos aditivos	
	semiparamétrico	74
Figura 13	-Resíduos \hat{e}_i versus $\widehat{\Lambda}(\widehat{e}_i)$ para os três modelos ajustados aos dados do estudo	
	СВР	74
Figura 14	- Resíduos $deviance$ versus tempos para os modelos ajustados aos dados CBP $% = 100000000000000000000000000000000000$	75
Figura 15	- Curvas de sobrevivência estimadas pelo método de Kaplan-Meier para as co-	
	variáveis idade e estágio registradas no estudo de câncer de laringe	77
Figura 16	- (a) resíduos de Cox-Snell \hat{e}_i versus $\hat{\Lambda}(\hat{e}_i)$, (b) pares $(\hat{S}_{\text{KM}}(\hat{e}_i), \hat{S}_{\text{Exp}}(\hat{e}_i))$ e (c)	
	resíduos $deviance$ versus tempos para o modelo de Cox ajustado aos dados de	
	laringe	78
Figura 17	- Coeficientes de regressão acumulados $\widehat{B}_q(t)$ e suas bandas de 95% de confiança	
	associados ao modelo multiplicativo dinâmico ajustado aos dados do estudo de	
	laringe	79
Figura 18	-Coeficientes de regressão acumulados $\widehat{B}_q(t)$ e bandas de 95% de confiança	
	associados ao modelo de riscos multiplicativos semiparamétrico - dados do	
	estudo de laringe	79
Figura 19	- (a) resíduos \hat{e}_i versus $\widehat{\Lambda}(\hat{e}_i)$, (b) pares $(\widehat{S}_{\text{KM}}(\hat{e}_i), \widehat{S}_{\text{Exp}}(\hat{e}_i))$ e (c) resíduos deviance	
	versus t para o modelo multiplicativo semiparamétrico ajustado aos dados de	
	laringe	80
Figura 20 -	-Coeficientes de regressão acumulados $\widehat{B}_q(t)$ e bandas de 95% de confiança	
	associados ao modelo de riscos aditivos semiparamétrico ajustado aos dados	
	de laringe	80
Figura 21 -	- (a) resíduos \hat{e}_i versus $\hat{\Lambda}(\hat{e}_i)$, (b) pares $(\hat{S}_{\text{KM}}(\hat{e}_i), \hat{S}_{\text{Exp}}(\hat{e}_i))$ e (c) resíduos deviance	
	para o modelo de riscos aditivos semiparamétrico ajustado aos dados de laringe	81
Figura 22 -	- (a) Resíduos de Cox-Snell \hat{e}_i versus taxa de falha acumulada $\widehat{\Lambda}(\hat{e}_i)$ e (b) es-	
	timativas das $\operatorname{AUC}(t)$ para os três modelos ajustados aos dados de câncer de	
	laringe	81
Figura 23 -	- Curvas de sobrevivência estimadas pelo método de Kaplan-Meier para as ca-	
	tegorias de cada covariável e respectivos valores p associados ao teste $logrank$.	84
Figura 24	- (a) resíduos de Cox-Snell \hat{e}_i versus $\hat{\Lambda}(\hat{e}_i)$, (b) pares $(\hat{S}_{\text{KM}}(\hat{e}_i), \hat{S}_{\text{Exp}}(\hat{e}_i))$ e (c)	
	resíduos deviance para o modelo de Cox ajustado aos dados de insuficiência	
	cardíaca	85

Figura 25	-Coeficientes acumulados $\widehat{B}_q(t)$ com bandas de 95% de confiança obtidos do	
	modelo de riscos multiplicativos semiparamétrico ajustado aos dados de insu-	
	ficiência	86
Figura 26	- (a) resíduos \hat{e}_i versus $\widehat{\Lambda}(\hat{e}_i)$, (b) pares $(\widehat{S}_{\text{KM}}(\hat{e}_i), \widehat{S}_{\text{Exp}}(\hat{e}_i))$ e (c) resíduos deviance	

Figura 28 - (a) resíduos de Cox-Snell \hat{e}_i versus $\widehat{\Lambda}(\hat{e}_i)$, (b) pares $(\widehat{S}_{\text{KM}}(\hat{e}_i), \widehat{S}_{\text{Exp}}(\hat{e}_i))$ e (c) resíduos *deviance* versus tempos para o modelo de riscos aditivos semiparamétrico 88

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Distribuições de probabilidade, valores dos parâmetros β_0,β_1 e $\sigma,$ tama-	
	nhos amostrais n e percentuais de censuras à direita pc considerados na	
	geração dos tempos de sobrevivência T em função da covariável $X_1 \ . \ .$	36
Tabela 2 -	Descrição das covariáveis associadas aos dados de CBP	38
Tabela 3 -	Expressão dos resíduos de Cox-Snell para modelos descritos na Seção 3.2	53
Tabela 4 -	AUC(t) e erros padrão (e.p.) estimados a partir dos modelos: (1) de Cox, (2) de	
	riscos multiplicativos dinâmico e $\left(3\right)$ de riscos aditivos dinâmico quando os	
	tempos gerados seguem distribuição Weibull e ${\cal X}_1$ é binária com efeito tempo-	
	invariante	61
Tabela 5 -	AUC(t) e erros padrão (e.p.) estimados a partir dos modelos: (1) de Cox,	
	(2) de riscos multiplicativos dinâmico e (3) de riscos aditivos dinâmico quando	
	os tempos gerados seguem distribuição Weibull e X_1 é contínua com efeito	
	tempo-invariante	62
Tabela 6 -	AUC(t) e erros padrão (e.p.) estimados a partir dos modelos (1) de Cox,	
	(2) de riscos multiplicativos dinâmico e (3) de riscos aditivos dinâmico quando	
	os tempos gerados seguem distribuição lognormal e ${\cal X}_1$ é dicotômica com efeito	
	tempo-dependente	63
Tabela 7 -	AUC(t) e erros padrão (e.p.) estimados a partir dos modelos: (1) de Cox,	
	(2) de riscos multiplicativos dinâmico e (3) de riscos aditivos dinâmico quando	
	os tempos gerados seguem distribuição lognormal e X_1 é contínua com efeito	
	tempo-dependente	64
Tabela 8 -	Frequências absolutas e respectivos percentuais de pacientes, de falhas e de	
	censuras observados em ensaio clínico conduzido com 416 pacientes diagnosti-	
	cados com CBP	66
Tabela 9 -	Resultados do ajuste do modelo de Cox para os dados do estudo CBP $\ .\ .\ .$	68
Tabela 10	-Coeficiente de correlação (ρ) e resultados dos testes realizados para avaliar a	
	proporcionalidade das taxas de falha no modelo de Cox ajustado aos dados de	
	СВР	68
Tabela 11	-Estimativas das $AUC(t)$ obtidas em seis tempos distintos para avaliar a qua-	
	lidade de predição do modelo de Cox ajustado aos dados do estudo CBP	69

Tabela 12	-Resultados de testes realizados para avaliar o efeito das covariáveis considera-	
	das no modelo de riscos multiplicativos dinâmico ajustado aos dados do estudo	
	СВР	70
Tabela 13	-Estimativas dos coeficientes associados às covariáveis com efeito tempo-	
	invariante no modelo de riscos multiplicativos semiparamétrico ajustado	
	aos dados CBP	70
Tabela 14	-Estimativas das $AUC(t)$ obtidas para avaliar a qualidade de predição do	
	modelo de riscos multiplicativos semiparamétrico ajustado aos dados de	
	CBP	72
Tabela 15	-Resultados de testes realizados para avaliar o efeito das covariáveis no modelo	
	aditivo de Aalen ajustado aos dados de CBP com t restrito ao intervalo $\left[0,8\right]$.	72
Tabela 16	-Estimativas dos coeficientes com efeito tempo-invariantes no modelo de	
	riscos aditivos semiparamétrico ajustado aos dados CBP $\ .\ .\ .\ .$	73
Tabela 17	-Estimativas das $AUC(t)$ obtidas para avaliar a qualidade de predição do	
	modelo de riscos aditivos semiparamétrico ajustado aos dados do estudo	
	CBP	74
Tabela 18	-Estimativas das AUC(t) em $t \in [0,8]$ e respectivos erros padrão (e.p.) obtidos	
	por meio de reamostragem $bootstrap$ para os três modelos ajustados aos dados	
	de CBP	75
Tabela 19	-Frequências absolutas e respectivos percentuais de pacientes, de falhas e de	
	censuras observados em estudo realizado com pacientes diagnosticados com	
	câncer de laringe	77
Tabela 20	-Coeficiente de correlação (ρ) e resultados dos testes realizados para avaliar a	
	proporcionalidade das taxas de falha no modelo de Cox ajustado aos dados de	
	laringe	78
Tabela 21	-Estimativas das $AUC(t)$ e respectivos erros padrão obtidos por meio de rea-	
	mostragem bootstrap para os modelos ajustados aos dados de laringe $\ .\ .\ .$	79
Tabela 22	-Resultados de testes realizados para avaliar o efeito das covariáveis no modelo	
	de riscos aditivos de Aalen ajustado aos dados de câncer de laringe	80
Tabela 23	-Frequências absolutas e respectivos percentuais de pacientes, de falhas e de	
	censuras observados nos pacientes diagnosticados com insuficiência cardíaca $% \left({{{\rm{c}}}_{{\rm{c}}}} \right)$.	83

Tabela 24	-Coeficiente de correlação (ρ) e resultados dos testes realizados para avaliar a	
	proporcionalidade das taxas de falha no modelo de Cox ajustado aos dados de	
	insuficiência	84
Tabela 25	-Estimativas das $AUC(t)$ e respectivos erros padrão obtidos por meio de re-	
	amostragem <i>bootstrap</i> para os modelos ajustados aos dados de insuficiência	
	cardíaca	85
Tabela 26	-Resultados de testes realizados para avaliar o efeito das covariáveis no modelo	
	de riscos multiplicativos dinâmico ajustado aos dados de insuficiência cardíaca	85
Tabela 27	-Estimativas dos coeficientes tempo-invariantes do modelo de riscos mul-	
	tiplicativos semiparamétrico ajustado aos dados de insuficiência cardíaca	86
Tabela 28	-Resultados de testes realizados para avaliar o efeito das covariáveis considera-	
	das no modelo de riscos aditivos de Aalen ajustado aos dados de insuficiência	
	cardíaca	87
Tabela 29	-Estimativas dos coeficientes tempo-invariantes no modelo de riscos adi-	
	tivos semiparamétrico ajustado aos dados de insuficiência cardíaca	87

1 INTRODUÇÃO

A análise de sobrevivência consiste em uma coleção de procedimentos estatísticos propostos para a análise de dados provenientes de estudos em que se tem como variável resposta o tempo contado a partir de um tempo inicial pré-estabelecido até a ocorrência de um determinado evento de interesse. Tal variável é denominada tempo de sobrevivência, sendo estritamente positiva e medida, geralmente, em escala contínua.

Muitos estudos em análise de sobrevivência envolvem covariáveis que podem estar associadas com a variável resposta. Para avaliar a presença dessa associação é usual a utilização de modelos de regressão apropriados para dados de sobrevivência. Dentre esses modelos, estão os que avaliam o efeito das covariáveis sobre a função taxa de falha, que descreve a forma que a taxa instantânea de falha muda com o tempo.

O modelo de Cox (COX, 1972) é, sem dúvida, o modelo de regressão mais conhecido e amplamente utilizado para a análise de dados de sobrevivência. Esse modelo assume que as covariáveis atuam de forma multiplicativa sobre a função taxa de falha. No entanto, sua validade depende fortemente da suposição de taxas de falha proporcionais (isto é, de efeito constante das covariáveis ao longo do tempo), que nem sempre é válida já que, em alguns casos, o efeito das covariáveis pode variar com o tempo (por exemplo, o efeito de um tratamento pode mudar ao longo do tempo). Por outro lado, as covariáveis também podem mudar seus valores ao longo do período de acompanhamento. Na área médica, por exemplo, é natural que covariáveis sejam monitoradas durante o estudo, com mudanças de seus valores sendo observadas ao longo desse período. Esse é o caso de pacientes com câncer que recebem doses diferentes de quimioterapia durante o tratamento. Para acomodar essas situações, extensões do modelo de Cox foram e vêm sendo propostas por diversos pesquisadores, dentre eles, Zucker e Karr (1990), Murphy e Sen (1991), Marzec e Marzec (1997), Martinussen et al. (2002), Cai e Sun (2003), Tian et al. (2005), Cortese et al. (2009) e Chen et al. (2012).

Outro modelo de regressão utilizado com menos frequência do que o modelo de Cox para a análise de dados de sobrevivência é o modelo de riscos aditivos de Aalen (AALEN, 1980). Diferente do modelo de Cox, este modelo assume que as covariáveis atuam de forma aditiva sobre a função taxa de falha, além de permitir que tanto o efeito das covariáveis quanto os valores das covariáveis variem com o tempo. Dentre os pesquisadores que utilizaram o modelo aditivo estão Mau (1986), Scheike (2002) e Cortese et al. (2009).

Do que foi descrito, fica evidente que uma das diferenças entre os modelos

de Aalen e de Cox está na forma em que as covariáveis atuam sobre a função taxa de falha. O modelo de Aalen mede o risco adicional devido ao efeito de uma covariável em termos absolutos, enquanto o modelo de Cox mede esse risco em termos relativos. Por esta razão, o primeiro pertence à classe dos modelos com estrutura aditiva, enquanto o segundo à dos modelos com estrutura multiplicativa. Além disso, o modelo de Aalen é não paramétrico no sentido que funções (as quais não se assume nenhuma forma paramétrica) são estimadas a partir dos dados, enquanto o modelo de Cox é semiparamétrico por ser composto de dois componentes, um não paramétrico (por não ser assumida nenhuma forma paramétrica) que corresponde à função taxa de falha de base, e outro paramétrico, que corresponde à função que relaciona as covariáveis e seus efeitos (COLOSIMO; GIOLO, 2006).

Em um contexto mais amplo, modelos de sobrevivência (com estrutura aditiva ou multiplicativa) que permitem que o efeito das covariáveis variem com o tempo são denominados modelos de sobrevivência dinâmicos. Cao (2005) ao realizar uma comparação entre o modelo multiplicativo de Cox e o modelo aditivo de Aalen, assim como Abadi et al. (2011) ao utilizarem tais modelos para a análise de dados de câncer de mama, concluíram que esses dois modelos podem ser vistos como métodos complementares de análise, já que fornecem informações sobre a taxa de falha que se complementam. Contudo, Cao (2005) ressaltou que o modelo aditivo de Aalen pode não ser apropriado para qualquer conjunto de dados, já que estimação pode apresentar problemas ou restrições para alguns deles. Ainda, Giolo et al. (2012) ao analisarem dados de insuficiência cardíaca, também não encontraram resultados notavelmente diferentes entre os modelos, mas enfatizaram a necessidade de procedimentos analíticos e gráficos que possibilitem a comparação da qualidade de ajuste e de predição entre modelos de sobrevivência dinâmicos com estruturas distintas.

Dessa forma, propor procedimentos que permitam a comparação mencionada se constitui em um tema de pesquisa relevante e de interesse científico. Nesse sentido, os seguintes objetivos nortearam esse trabalho: (i) revisão dos principais modelos de sobrevivência dinâmicos com estrutura multiplicativa e aditiva nos contextos não paramétrico e semiparamétrico; (ii) avaliação do ajuste global de modelos de sobrevivência dinâmicos por meio de métodos gráficos baseados em resíduos; (iii) avaliação e comparação da qualidade de predição dos modelos de sobrevivência dinâmicos por meio de uma versão tempo-dependente da área sob a curva ROC, denotada por AUC(t); (iv) avaliação do desempenho da AUC(t) por meio de estudo de simulação em que são considerados diferentes cenários no que diz respeito à caracterização dos dados (tamanho amostral, percentual de censuras e tipo de covariável: dicotômica ou contínua) e (v) ajuste do modelo de Cox e de modelos de sobrevivência dinâmicos com estrutura aditiva e multiplicativa aos dados de estudos descritos na literatura a fim de compará-los quanto à qualidade de ajuste global e de predição por meio de métodos gráficos baseados em resíduos e da AUC(t).

O trabalho está organizado como descrito a seguir. O Capítulo 2 traz uma breve revisão dos principais conceitos, métodos e modelos de regressão em análise de sobrevivência. No Capítulo 3 são descritos o estudo de simulação e os dados de um estudo sobre cirrose biliar primária (CBP). Adicional ao modelo de Cox, são também apresentados, neste mesmo capítulo, os principais modelos de sobrevivência dinâmicos com estrutura aditiva e multiplicativa nos contextos não paramétrico e semiparamétrico, assim como os métodos gráficos para avaliar a qualidade de ajuste global desses modelos e a versão tempodependente da área sob a curva ROC proposta neste trabalho para comparar a qualidade de predição entre modelos de sobrevivência com estruturas aditiva e multiplicativa. No Capítulo 4 são apresentados e discutidos os resultados do estudo de simulação e das análises de dados realizadas. Por fim, considerações finais e algumas direções para pesquisas futuras são apresentadas no Capítulo 5. Alguns códigos implementados no *software R* são ainda disponibilizados nos Apêndices.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Neste capítulo é apresentada uma breve revisão de conceitos básicos em análise de sobrevivência, assim como de métodos e modelos de regressão frequentemente utilizados para a análise de dados de sobrevivência.

2.1 Conceitos Básicos em Análise de Sobrevivência

A análise de sobrevivência se torna singular devido às características dos dados usualmente disponíveis para análise. Dentre essas características tem-se: a presença de censuras, a presença de covariáveis, as diferentes causas de falha que podem produzir o evento de interesse (causas competitivas) e o número de eventos recorrentes.

Quanto à presença de censuras, que é a informação parcial da resposta devido à perda ou retirada de um indivíduo do estudo ou, ainda, ao término do estudo, estas podem ocorrer de várias formas de acordo com diferentes mecanismos (KLEIN; MOES-CHBERGER, 2003; COLOSIMO; GIOLO, 2006). As censuras denominadas à direita, por exemplo, indicam que o tempo até a ocorrência do evento de interesse é superior ao tempo registrado. Ainda, a denominação censura não informativa significa que os tempos até o evento de interesse e os de censura são independentes. Em outras palavras, as censuras devem depender de mecanismos aleatórios, externos ao estudo (BASTOS; ROCHA, 2006).

Quanto à presença de covariáveis, é comum que a variável resposta (tempo até a ocorrência do evento de interesse) esteja associada com covariáveis que expliquem sua variabilidade. Na maioria das vezes, o interesse está em saber se existe efeito dessas covariáveis (e de interações entre elas) sobre o tempo de sobrevivência. Uma situação adicional, também comum na prática, diz respeito à presença de covariáveis tempo dependentes, ou seja, covariáveis cujos valores variam ao longo do estudo. Como exemplo podem ser citados os estudos em que a dosagem de um medicamento é modificada ao longo do acompanhamento do paciente. Outra situação diz respeito às covariáveis que apresentam efeito variando no tempo. Por exemplo, o efeito de um tratamento pode diminuir ao longo do tempo devido à tolerância desenvolvida pelo paciente.

Situações mais gerais, em que há a combinação de covariáveis e de efeitos dependentes do tempo também são usuais. Como exemplo tem-se os estudos em que tanto a dosagem de um medicamento quanto o seu efeito variam ao longo do tempo.

2.2 Funções de Interesse em Análise de Sobrevivência

Em análise de sobrevivência os dados do indivíduo i, i = 1, ..., n, usualmente consistem da tripla $(t_i, \delta_i, \mathbf{x}_i)$, com t_i o tempo até a ocorrência do evento de interesse (falha), δ_i a variável indicadora de falha (1, se t_i corresponde a um tempo de falha e 0, se censura) e \mathbf{x}_i um vetor de covariáveis de dimensão p.

Seja T a variável aleatória tempo até a ocorrência do evento, não-negativa e usualmente contínua. Uma das funções que caracterizam a distribuição de T é a função de sobrevivência, denotada por S(t), que fornece a probabilidade de um indivíduo sobreviver ao tempo t, isto é, S(t) = P(T > t). Em consequência, a função de distribuição acumulada, F(t) = 1 - S(t), fornece a probabilidade de um indivíduo não sobreviver ao tempo t, ou seja, $F(t) = P(T \le t)$. A função S(t) é estritamente decrescente com S(t) = 1 para t = 0e S(t) = 0 para $t = \infty$. Ainda, define-se a função taxa de falha como:

$$\lambda(t) = \lim_{\Delta t \to \infty} \frac{P(t \le T < t + \Delta t \mid T \ge t)}{\Delta t},\tag{1}$$

de modo que a função taxa de falha acumulada fica expressa por $\Lambda(t) = \int_0^t \lambda(u) du$. A partir de (1), nota-se que $\lambda(t)\Delta t$ pode ser vista como a probabilidade "aproximada" de um indivíduo que ainda não experimentou o evento até o tempo t, vir a experimentá-lo no instante imediatamente posterior a t. Por este fato, $\lambda(t)$ é usualmente denominada "taxa instantânea de falha". As funções $\lambda(t) \in \Lambda(t)$ são não negativas.

Na presença de um conjunto de p covariáveis, em que $\mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_p)$ denota o vetor de valores observados para essas covariáveis, as funções descritas anteriormente ficam expressas, respectivamente, por:

$$S(t \mid \mathbf{x}) = P(T > t \mid \mathbf{x}) = \int_{t}^{\infty} f(u \mid \mathbf{x}) du,$$

$$F(t \mid \mathbf{x}) = 1 - S(t \mid \mathbf{x}) = P(T \le t \mid \mathbf{x}),$$

$$\lambda(t \mid \mathbf{x}) = \lim_{\Delta t \to \infty} \frac{P(t \le T < t + \Delta t \mid T \ge t, \mathbf{x})}{\Delta t}$$

$$\Lambda(t \mid \mathbf{x}) = \int_{0}^{t} \lambda(u \mid \mathbf{x}) du.$$

е

Algumas relações matemáticas importantes entre as funções citadas são:

$$\lambda(t \mid \mathbf{x}) = \frac{f(t \mid \mathbf{x})}{S(t \mid \mathbf{x})} = -\frac{\partial}{\partial t} \log(S(t \mid \mathbf{x})),$$

$$S(t \mid \mathbf{x}) = \exp\left[-\Lambda(t \mid \mathbf{x})\right] = \exp\left[-\int_0^t \lambda(u \mid \mathbf{x}) du\right]$$
$$\Lambda(t \mid \mathbf{x}) = \int_0^t \lambda(u \mid \mathbf{x}) du = -\log(S(t \mid \mathbf{x})).$$

е

е

As relações apresentadas mostram que o conhecimento de qualquer uma das funções implica no conhecimento das demais. Nota-se, ainda, que a função taxa de falha $\lambda(t)$ ou $\lambda(t \mid \mathbf{x})$ pode ser crescente, decrescente, constante ou ter formato "banheira", dentre outros, assim como $\Lambda(t \mid \mathbf{x}) = 0$ para t = 0 e $\Lambda(t \mid \mathbf{x}) = \infty$ quando $t = \infty$.

2.3 Métodos de Estimação Não Paramétricos para S(t)

Se nenhuma distribuição de probabilidade for assumida para a variável aleatória T, a função de sobrevivência S(t) na presença de censuras pode ser estimada por meio de estimadores não paramétricos. Dentre os estimadores não paramétricos propostos na literatura, os mais conhecidos são: o estimador de Kaplan-Meier (KM) (KAPLAN; MEIER, 1958) e o estimador de Nelson-Aalen (NELSON, 1972; AALEN, 1978), expressos, respectivamente, por:

$$\widehat{S}(t) = \prod_{j:t_j \le t} \left(\frac{n_j - d_j}{n_j}\right) = \prod_{j:t_j \le t} \left(1 - \frac{d_j}{n_j}\right)$$
$$\widetilde{S}(t) = \exp[-\widetilde{\Lambda}(t)] = \exp\left[-\sum_{j:t_j \le t} \left(\frac{d_j}{n_j}\right)\right],$$

em que t_1, \ldots, t_k representam os k tempos distintos e ordenados de falha, d_j é o número de falhas em t_j e n_j é o número de indivíduos sob risco em t_j , para $j = 1, \ldots, k$.

Esses dois estimadores apresentam, em geral, estimativas próximas para S(t). Suas propriedades assintóticas foram estudadas por alguns autores, dentre eles, Kaplan e Meier (1958), Breslow e Crowley (1974), Meier (1975) e Aalen (1978), que mostraram que ambos apresentam propriedades similares.

Apesar de as técnicas não paramétricas serem importantes para a análise de dados de sobrevivência devido à sua simplicidade, estas apresentam limitações quando há interesse em considerar um conjunto de covariáveis na análise. Em tais situações, uma alternativa é a de se fazer uso de modelos de regressão apropriados para esse tipo de dados (COLOSIMO; GIOLO, 2006). Alguns desses modelos são descritos a seguir.

2.4 Modelos de Regressão para Dados de Sobrevivência

Diversos modelos de regressão têm sido propostos na literatura para a análise de dados de sobrevivência. Alguns deles, em particular os direcionados à análise de dados caracterizados pela presença de censuras não informativa à direita, uma única causa de falha associada ao evento de interesse e a ocorrência única do evento (eventos não recorrentes), são apresentados brevemente a seguir.

2.4.1 Modelos de regressão paramétricos

Uma classe de modelos frequentemente utilizada para a análise de dados de sobrevivência é a dos modelos paramétricos, também denominados modelos de tempo de vida acelerado. Isto porque a função das covariáveis é a de acelerar ou desacelerar o tempo de vida (LAWLESS, 2003; KLEIN; MOESCHBERGER, 2003). Sob esta classe de modelos assume-se que os tempos se relacionam com as covariáveis por:

$$T = \exp(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \ldots + \beta_p x_p) \exp(\sigma \nu)$$
$$= \exp(\beta_0 + \mathbf{x}^T \boldsymbol{\beta}) \exp(\sigma \nu)$$

ou, equivalentemente,

$$Y = \log(T) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \ldots + \beta_p x_p + \sigma \nu$$
$$= \beta_0 + \mathbf{x}^T \boldsymbol{\beta} + \sigma \nu,$$

sendo $\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_p)$ um vetor de p covariáveis, β_0 uma constante desconhecida, $\boldsymbol{\beta} = (\beta_1, \dots, \beta_p)$ um vetor de parâmetros desconhecidos de dimensão p, σ um parâmetro de escala e ν um vetor de erros com distribuição de probabilidade conhecida.

As distribuições usualmente assumidas para T são: a Weibull, a log-normal, a gama e a log-logística. Desse modo, as distribuições para $\log(T)$ são, respectivamente, a valor extremo, a normal, a log-gama e a logística. Expressões para as funções densidade de probabilidade, de sobrevivência e de taxa de falha associadas a essas e a outras distribuições são encontradas em Colosimo e Giolo (2006).

Nos últimos anos, novas famílias de distribuições de probabilidade, ou extensões de algumas bem conhecidas, têm sido apresentadas na literatura. Dentre elas, podem ser citadas a classe de distribuições generalizada exponenciada (CORDEIRO et al., 2013) e a família de distribuições Weibull-G (BOURGUIGNON et al., 2014).

Para estimação do vetor de parâmetros $\boldsymbol{\theta} = (\beta_0, \boldsymbol{\beta}, \sigma)$ associado aos modelos paramétricos é usual utilizar o método de máxima verossimilhança, tendo em vista ser possível incorporar as censuras em seu processo de estimação, além de o mesmo apresentar propriedades desejáveis para grandes amostras. Assim, sob o mecanismo de censura à direita e considerando uma amostra de tamanho n, em que para o indivíduo $i, i = 1, \ldots, n$, tem-se: t_i o tempo de falha ou de censura, δ_i a variável indicadora (1, se falha e 0, se censura) e $\mathbf{x}_i = (x_{i1}, x_{i2}, \dots, x_{ip})$ um vetor composto dos valores de p covariáveis, a função de verossimilhança associada aos modelos paramétricos fica expressa por:

$$L(\boldsymbol{\theta}) = \prod_{i=1}^{n} [f(t_i \mid \mathbf{x}_i)]^{\delta_i} [S(t_i \mid \mathbf{x}_i)]^{1-\delta_i} = \prod_{i=1}^{n} [\lambda(t_i \mid \mathbf{x}_i)]^{\delta_i} [S(t_i \mid \mathbf{x}_i)]$$

de modo que cada observação não censurada contribui para $L(\boldsymbol{\theta})$ com a função densidade de probabilidade $f(t_i | \mathbf{x}_i)$ e cada observação censurada com a função de sobrevivência $S(t_i | \mathbf{x}_i)$. Os estimadores de máxima verossimilhança, $\widehat{\boldsymbol{\theta}} = (\widehat{\beta}_0, \widehat{\boldsymbol{\beta}}, \widehat{\sigma})$, correspondem aos valores de $\boldsymbol{\theta}$ que maximizam $L(\boldsymbol{\theta})$ ou, equivalentemente, $\log(L(\boldsymbol{\theta}))$.

Como os componentes de $\hat{\beta}$ são consistentes e seguem distribuição assintótica normal, inferências sobre o vetor de parâmetros β são usualmente realizadas com base nas estatísticas de Wald, escore e da razão de verossimilhanças (WALD, 1943; RAO, 1948; COX; HINKLEY, 1974).

Para avaliar a adequação dos modelos de regressão paramétricos diversos resíduos, dentre eles os de Cox-Snell, martingal e *deviance*, foram propostos na literatura (COX; SNELL, 1968; LAWLESS, 2003; KLEIN; MOESCHBERGER, 2003). Técnicas gráficas que fazem uso desses resíduos são também utilizadas para examinar outros aspectos do modelo, como a distribuição dos erros e a detecção de observações atípicas.

2.4.2 Modelos de regressão semiparamétricos

Outra classe de modelos de regressão amplamente conhecida na literatura é a dos modelos semiparamétricos, a qual pertence o modelo de Cox. Este modelo considera que a função taxa de falha em um dado instante t é dada por:

$$\lambda(t \mid \mathbf{x}_i) = \lambda_0(t) \exp(\mathbf{x}_i^T \boldsymbol{\beta}),$$

em que $\lambda_0(t)$ é conhecida como função taxa de falha de base (ou basal), ou seja, a taxa de falha de um indivíduo com $\mathbf{x}_i = \mathbf{0}, \boldsymbol{\beta} = (\beta_1, \dots, \beta_p)$ é o vetor de coeficientes de regressão desconhecidos e $\mathbf{x}_i = (x_{i1}, \dots, x_{ip})$ é o vetor de p covariáveis observadas para o indivíduo i.

O modelo de Cox é conhecido como semiparamétrico por considerar $\lambda_0(t)$ arbitrária, ou seja, por não assumir nenhuma forma paramétrica para essa função, e pela relação entre as covariáveis **x** e β ser expressa em termos de uma função paramétrica. É, ainda, denominado modelo de riscos proporcionais devido ao fato de a razão entre as funções taxa de falha de dois indivíduos quaisquer não depender do tempo. Nota-se também, para este modelo, que as covariáveis atuam de forma multiplicativa na função taxa de falha, daí ser referenciado como modelo multiplicativo.

O modelo de regressão de Cox vem sendo amplamente utilizado em estudos clínicos devido à sua flexibilidade, em particular por não assumir nenhuma forma paramétrica para $\lambda_0(t)$. Para a estimação do vetor de parâmetros desconhecidos β , na presença do componente não paramétrico $\lambda_0(t)$, Cox (1975) propôs a função de verossimilhança parcial, $L(\beta)$, a qual é dada por:

$$L(\boldsymbol{\beta}) = \prod_{j=1}^{k} \left(\frac{\exp(\mathbf{x}_{j}^{T} \boldsymbol{\beta})}{\sum_{l \in R(t_{j})} \exp(\mathbf{x}_{l}^{T} \boldsymbol{\beta})} \right),$$

em que $R(t_j)$ denota o conjunto de indivíduos sob risco no tempo t_j , com t_j (j = 1, ..., k)os k tempos distintos e ordenados de falha $(k \le n)$.

A partir da função de verossimilhança parcial $L(\boldsymbol{\beta})$ nota-se que os indivíduos censurados contribuem para esta função enquanto permanecem sob risco. Estimadores para os componentes do vetor de parâmetros $\boldsymbol{\beta}$, denotados por $\hat{\boldsymbol{\beta}} = (\hat{\beta}_1, \dots, \hat{\beta}_p)$, são obtidos maximizando-se o logaritmo de $L(\boldsymbol{\beta})$.

Propriedades assintóticas dos estimadores de máxima verossimilhança parcial $\hat{\beta}$ foram estudadas por alguns autores (COX, 1975; ANDERSEN; GILL, 1982), que constataram, sob certas condições de regularidade, que estes são consistentes e seguem distribuição assintótica normal. Assim, inferências sobre o vetor de parâmetros β associado ao modelo de Cox são frequentemente realizadas com base nas estatísticas de Wald, escore e da razão de verossimilhanças (WALD, 1943; RAO, 1948; COX; HINKLEY, 1974).

Dado o vetor $\hat{\beta}$, Breslow (1972) propôs estimar a função taxa de falha acu-

mulada de base $\Lambda_0(t)$ por meio do estimador não paramétrico dado por:

$$\widehat{\Lambda}_{0}(t) = \sum_{j:t_{j} \leq t} \left(\frac{d_{j}}{\sum_{l \in R(t_{j})} \exp(x_{l}^{T} \widehat{\boldsymbol{\beta}})} \right),$$
(2)

com d_j o número de falhas em t_j e $R(t_j)$ o conjunto de indivíduos sob risco em t_j . Na ausência de covariáveis, este estimador se reduz ao estimador de Nelson-Aalen, daí o estimador expresso em (2) ser também conhecido como estimador de Nelson-Aalen-Breslow.

Para verificar a suposição de taxas de falha proporcionais assumida para o modelo de Cox encontram-se disponíveis na literatura testes e técnicas gráficas baseadas em resíduos, tais como os resíduos de Schoenfeld (1982). Outros aspectos do ajuste do modelo de Cox, como a presença de pontos atípicos e a forma funcional das covariáveis, devem também ser verificados. Em geral, diagnóstico de influência baseia-se, essencialmente, nos mesmos tipos de resíduos definidos no contexto paramétrico, sendo estes os resíduos de Cox-Snell, martingal e *deviance* (COX; SNELL, 1968; LAWLESS, 2003; KLEIN; MO-ESCHBERGER, 2003). Para investigar a melhor forma funcional de cada covariável no modelo, Lin et al. (1993) e Wei (1984) sugeriram uma classe de testes estatísticos baseados nos resíduos martingal acumulados.

Para avaliar a qualidade de predição do modelo de Cox, técnicas gráficas alternativas baseadas nas curvas ROC (do inglês *Receiver Operating Characteristics*) e suas correspondentes áreas sob a curva (AUC), também foram propostas por Heagerty, Lumley e Pepe (2000) e Heagerty e Zheng (2005), dentre outros.

2.4.3 Extensões do modelo de Cox

Devido à suposição de taxas de falha proporcionais assumida para o modelo de Cox não ser atendida para algumas situações práticas, foram propostos modelos de regressão que permitem taxas de falha não proporcionais. Alguns deles são extensões do modelo de Cox, como o modelo de Cox estratificado (COLOSIMO, 1997; COLOSIMO; GIOLO, 2006) e os modelos de riscos multiplicativos dinâmicos, que acomodam todos ou parte dos efeitos das covariáveis variando no tempo, bem como todas ou parte das covariáveis com valores variando ao longo do tempo (MURPHY; SEN, 1991; GRAMBSCH; THERNEAU, 1994; CAI; SUN, 2003; MARTINUSSEN; SCHEIKE, 2006; CORTESE et al., 2009; CHEN et al., 2012). O modelo de Cox estratificado foi proposto particularmente para situações em que a suposição de taxas de falha proporcionais não é atendida para uma das covariáveis consideradas no modelo de Cox, covariável esta de natureza categórica. Se, contudo, a covariável for contínua pode-se categorizá-la para se fazer uso do modelo de Cox estratificado cuja função taxa de falha em um dado instante t é expressa por:

$$\lambda(t \mid \mathbf{x}_{ij}) = \lambda_{0j}(t) \exp(\mathbf{x}_{ij}^T \boldsymbol{\beta}),$$

para j = 1, ..., m e $i = 1, ..., n_j$, em que n_j denota o número de observações no j-ésimo estrato. Cada estrato corresponde a uma das m categorias da covariável que não atendeu a suposição de taxas de falha proporcionais. Nenhuma forma paramétrica é assumida para as funções taxa de falha de base $\lambda_{0j}(t), ..., \lambda_{0m}(t)$, que são consideradas não relacionadas.

Estimação do vetor de parâmetros β associado ao modelo de Cox estratificado é baseada no logaritmo da função de verossimilhança parcial dada por:

$$\ell(\boldsymbol{\beta}) = \ell_1(\boldsymbol{\beta}) + \ldots + \ell_m(\boldsymbol{\beta}),$$

com $\ell_j(\boldsymbol{\beta}) = \log(L_j(\boldsymbol{\beta}))$, o logaritmo da função de verossimilhança parcial correspondente ao estrato j, j = 1, ..., m. As funções taxa de falha acumulada de base $\Lambda_{0j}(t)$, para j = 1, ..., m, são estimadas por meio do estimador expresso em (2).

No caso dos modelos de riscos multiplicativos dinâmicos, em que tanto as covariáveis quanto seus efeitos são permitidos variar com o tempo, tem-se a função taxa de falha expressa por:

$$\lambda(t \mid \mathbf{x}_i(t)) = \lambda_0(t) \exp[\mathbf{x}_i^T(t)\boldsymbol{\beta}(t)],$$

em que $\boldsymbol{\beta}(t) = (\beta_1(t), \beta_2(t), \dots, \beta_p(t))$ é um vetor *p*-dimensional de coeficientes (ou funções) de regressão dinâmicos. Apesar de a notação $\mathbf{x}_i(t)$ indicar que os valores das covariáveis mudam com o tempo, ressalta-se que nem todas as covariáveis precisam ser necessariamente tempo-dependentes. Este é o caso, por exemplo, da covariável sexo em que para o *i*-ésimo indivíduo registra-se feminino ou masculino para todo *t*.

Propostas para a estimação de $\beta(t)$ são baseadas, dentre outras, na abordagem de verossimilhança parcial penalizada (ZUCKER; KARR, 1990) ou de verossimilhança parcial global (CHEN et al. 2012). Quando parte dos coeficientes variam com o tempo e parte não, tem-se o modelo de riscos multiplicativos semiparamétrico, cuja função taxa de falha é dada por:

$$\lambda(t \mid \mathbf{x}_i(t), \mathbf{z}_i(t)) = \lambda_0(t) \exp[\mathbf{x}_i^T(t)\boldsymbol{\beta}(t) + \mathbf{z}_i^T(t)\boldsymbol{\gamma}],$$

com $\mathbf{x}_i(t) = (x_{i1}(t), \dots, x_{ir}(t)) \in \mathbf{z}_i(t) = (z_{i1}(t), \dots, z_{il}(t))$ vetores de covariáveis de dimensão $r \in l$, respectivamente, r + l = p, $\boldsymbol{\beta}(t) = (\beta_1(t), \dots, \beta_r(t))$ um vetor de coeficientes de regressão dinâmicos e $\boldsymbol{\gamma} = (\gamma_1, \dots, \gamma_l)$ um vetor de coeficientes de regressão tempoinvariantes. Nota-se que todas, parte ou nenhuma das covariáveis em $\mathbf{x}_i(t) \in \mathbf{z}_i(t)$ podem ter seus valores variando com o tempo t. Estimadores e, em consequência, estimativas para $\boldsymbol{\beta}(t) \in \boldsymbol{\gamma}$ podem ser obtidos considerando-se o método de máxima verossimilhança parcial em conjunto com métodos de suavização (MARTINUSSEN; SCHEIKE, 2006).

2.4.4 Modelos de riscos aditivos

Outros modelos de regressão que permitem taxas de falha não proporcionais são os modelos de riscos aditivos. O mais conhecido foi originalmente proposto por Aalen (1980) e posteriormente estudado em Aalen (1989). A função taxa de falha associada a esse modelo é dada por:

$$\lambda(t \mid \mathbf{x}_i(t)) = \beta_0(t) + \beta_1(t)x_{i1}(t) + \ldots + \beta_p(t)x_{ip}(t)$$
$$= \beta_0(t) + \mathbf{x}_i^T(t)\boldsymbol{\beta}(t),$$

sendo $\mathbf{x}_i(t) = (x_{i1}(t), \dots, x_{ip}(t))$ o vetor de dimensão p de covariáveis observadas no tempo $t \in [0, \tau], \tau < \infty$, e $\boldsymbol{\beta}(t) = (\beta_1(t), \dots, \beta_p(t))$ o vetor de coeficientes de regressão dependentes do tempo. O termo $\beta_0(t)$ é interpretado como uma função taxa de falha de base.

Uma extensão do modelo de riscos aditivos de Aalen, a qual permite que parte dos coeficientes variem com o tempo e parte não, foi proposta por McKeague e Sasieni (1994). Tal modelo, denominado modelo de riscos aditivos semiparamétrico, tem sua função taxa de falha escrita como:

$$\lambda(t \mid \mathbf{x}_i(t), \mathbf{z}_i(t)) = \beta_0(t) + \mathbf{x}_i^T(t)\boldsymbol{\beta}(t) + \mathbf{z}_i^T(t)\boldsymbol{\gamma},$$

em que $\mathbf{x}_i(t) = (x_{i1}(t), \dots, x_{ir}(t))$ e $\mathbf{z}_i(t) = (z_{i1}(t), \dots, z_{il}(t))$ são vetores de covariáveis de dimensão r e l, respectivamente, com r + l = p, observadas no tempo $t \in [0, \tau], \tau < \infty$,

 $\boldsymbol{\beta}(t) = (\beta_1(t), \dots, \beta_r(t))$ e $\boldsymbol{\gamma} = (\gamma_1, \dots, \gamma_l)$ são, respectivamente, os vetores de coeficientes de regressão dependentes e independentes do tempo. Similar ao que foi mencionado para os modelos de riscos multiplicativos semiparamétrico, ressalta-se que nem todas as covariáveis em $\mathbf{x}_i(t)$ e $\mathbf{z}_i(t)$ precisam ser dependentes do tempo.

Os estimadores de $\beta_0(t)$, $\boldsymbol{\beta}(t)$ e $\boldsymbol{\gamma}$ são obtidos a partir de equações de mínimos quadrados (HUFFER; MCKEAGUE, 1991). Contudo, devido às dificuldades em se estimar $\beta_q(t)$ diretamente, estimam-se as respectivas funções de regressão acumuladas, $B_q(t) = \int_0^t \beta_q(u) du, q = 0, 1, \dots, r.$

Para verificar a qualidade de ajuste e de predição dos modelos dinâmicos, técnicas têm sido propostas com base nos resíduos martingal e martingal cumulativos (MARTINUSSEN; SCHEIKE, 2006), bem como em métodos baseados na construção de curvas ROC dinâmicas (HEAGERTY; LUMLEY; PEPE, 2000; CHIANG; HUNG, 2010). No entanto, para avaliar e comparar modelos de sobrevivência dinâmicos com estruturas distintas, como é o caso dos modelos multiplicativos e aditivos, estudos adicionais são necessários e estes foram alvos deste trabalho.

No que se refere aos procedimentos de inferência utilizados para os modelos de sobrevivência dinâmicos, vale ressaltar que tanto a abordagem clássica (considerada neste trabalho) quanto a abordagem bayesiana têm sido utilizadas. Gamerman (1991), por exemplo, ao considerar modelos de riscos multiplicativos dinâmicos sob o enfoque bayesiano, assumiu distribuição exponencial por partes para os tempos de falha, bem como utilizou processos correlacionados a priori. Por outro lado, Hemming e Shaw (2002) utilizaram métodos bayseanos e de estimação MCMC em um modelo de sobrevivência dinâmico o qual foi utilizado para a análise de dados de câncer de mama. Bastos (2003) também incorporou aos modelos de sobrevivência dinâmicos um termo de fragilidade espacial, apresentando as distribuições a priori e a posteriori para todos os parâmetros e seus hiperparâmetros. Mais recentemente, Wang et al. (2013) abordaram modelos dinâmicos para dados de sobrevivência intervalar sob uma abordagem bayesiana aplicando-os na análise de dados de saúde bucal infantil.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Neste capítulo, são descritos os dados gerados em um estudo de simulação e também os dados de um estudo realizado com pacientes diagnosticados com cirrose biliar primária (CBP) do fígado. São ainda descritos os modelos de sobrevivência com estrutura multiplicativa e aditiva nos contextos não paramétrico e semiparamétrico considerados neste trabalho, assim como a versão tempo-dependente da área sob a curva ROC.

3.1 Material

3.1.1 Descrição dos dados gerados no estudo de simulação

Estudos de simulação são usualmente realizados para avaliar o desempenho de procedimentos estatísticos. Nesse contexto, um estudo de simulação foi conduzido neste trabalho com o objetivo de avaliar o desempenho da versão tempo-dependente da área sob a curva ROC, denotada por AUC(t), como uma ferramenta para comparar modelos de sobrevivência com estruturas distintas, em particular os com estrutura multiplicativa e aditiva, quanto à sua qualidade de predição. Definição e detalhes sobre a AUC(t) são apresentadas na Seção 3.2.3.

Para proceder ao estudo de simulação mencionado, os tempos de sobrevivência T_i (i = 1, ..., n) foram gerados a partir dos modelos de tempo de vida acelerados (LAWLESS, 2003) descritos na Seção 2.4.1, isto é,

$$T_i = \exp(\beta_0 + \beta_1 x_{i1}) \exp(\sigma \nu_i) = \exp(\beta_0 + \beta_1 x_{i1}) (\exp(\nu_i))^{\sigma},$$

em que β_0 e β_1 são parâmetros de regressão, σ é um parâmetro de escala, x_{i1} é o valor da covariável X_1 e $\exp(\nu_i)$ denota o exponencial dos erros ν_i , $i = 1, \ldots, n$, os quais seguem distribuição de probabilidade conhecida.

Duas distribuições de probabilidade foram assumidas para os erros ν_i , com i = 1, ..., n. São elas: (i) a valor extremo padrão e (ii) a normal padrão, o que implica que $\exp(\nu_i)$ seguem, respectivamente, as distribuições: (i) exponencial padrão e (ii) lognormal padrão. Em consequência, os tempos seguem, respectivamente, as distribuições: (i) de Weibull com parâmetros $\lambda(x_1) = \exp(\beta_0 + \beta_1 x_1)$ e $\gamma = \frac{1}{\sigma}$ e (ii) lognormal com parâmetros $\mu(x_1) = \beta_0 + \beta_1 x_1$ e σ .

As distribuições de Weibull e lognormal foram escolhidas porque a primeira
pertence à classe de famílias que satisfaz a suposição de taxas de falha proporcionais, enquanto a segunda não. Assim, a partir da primeira foi possível gerar dados de sobrevivência em que se tem o efeito da covariável X_1 tempo-invariante (constante ao longo do tempo) e, a partir da segunda, dados de sobrevivência em que o efeito da covariável X_1 varia com o tempo (tempo-dependente).

Os valores x_{i1} (i = 1, ..., n) da covariável X_1 foram gerados a partir da distribuição Binomial de parâmetro π (Bin (π)) ou da distribuição exponencial de parâmetro λ (Exp (λ)), simulando-se, assim, covariáveis dicotômica e contínua, respectivamente. Quanto aos tamanhos amostrais e percentuais de censuras à direita, foram considerados: n = 100, 300 e 500 e pc = 0%, 20% e 40%, respectivamente. Para classificar os tempos gerados como falhas ou censuras à direita, variáveis indicadoras de falha foram geradas a partir de variáveis aleatórias com distribuição Binomial de parâmetro π . Para 20% de censuras utilizou-se uma Bin(0,8) e para 40% uma Bin(0,6).

A Tabela 1 mostra uma síntese dos cenários considerados no estudo de simulação para a geração dos dados. Para cada cenário procedeu-se um total de 1000 repetições, cada uma com tempo máximo em intervalos pré-definidos. Os códigos em R (R CORE TEAM, 2014) desenvolvidos para a geração dos dados encontram-se no Apêndice A.

Tabela 1 – Distribuições de probabilidade, valores dos parâmetros β_0 , β_1 e σ , tamanhos amostrais n e percentuais de censuras à direita pc considerados na geração dos tempos de sobrevivência T em função da covariável X_1

Т	β_0	β_1	σ	n	pc	X_1	Efeito de X_1	$t \max$
Weibull	0	1,0	1/2	100, 300 e 500	0, 20 e 40	Bin(0,5)	tempo-invariante	[7; 9]
Weibull	0	-0,3	1/4	100, 300 e 500	0, 20 e 40	Exp(0,2)	tempo-invariante	[6; 8]
Lognormal	1	$0,\!5$	0,3	100, 300 e 500	0, 20 e 40	Bin(0,5)	tempo-dependente	[9,5; 10,5]
Lognormal	1	-0,3	$0,\!3$	100, 300 e 500	0, 20 e 40	Exp(0,2)	tempo-dependente	[20; 23]

A Figura 1 mostra os histogramas dos tempos obtidos em duas das amostras geradas a partir da distribuição de Weibull com n = 100 e pc = 20%. Os valores dos parâmetros são os descritos na Tabela 2, em que para a primeira amostra tem-se X_1 dicotômica e para a segunda X_1 contínua. Adicional aos histogramas, tem-se também, para essas duas amostras, o gráfico dos resíduos de Schoenfeld proposto por Grambsch e Therneau (1994) para avaliar se o efeito da covariável X_1 é constante ao longo do tempo (tempo-invariante). Evidências de efeito constante podem ser observadas a partir das curvas para $\beta(t)$ com inclinação próxima de zero mostradas nesses gráficos, bem como dos respectivos valores p associados à hipótese H_0 : $\beta(t) = \beta$ (p = 0.85 e 0.66). Para assegurar efeito de X_1 tempo-invariante para todas as amostras consideradas no estudo de simulação sob a distribuição Weibull, foi gerado um total de amostras superior a 1.000 para cada cenário descrito na Tabela 2, das quais permaneceram 1.000 com valores p > 0.5 associados à hipótese H_0 : $\beta(t) = \beta$.



Figura 1 – Histograma dos tempos e gráfico dos resíduos de Schoenfeld com curva suavizada para $\beta(t)$ com bandas de 95% confiança considerando a distribuição Weibull com uma covariável X_1 dicotômica (gráficos à esquerda) e contínua (gráficos à direita)

Quanto às amostras geradas a partir da distribuição lognormal, a Figura 2 mostra os respectivos histogramas e gráficos dos resíduos de Schoenfeld para duas das amostras com n = 100, pc = 20% e valores dos parâmetros descritos na Tabela 2. Para a primeira amostra tem-se X_1 dicotômica e para a segunda X_1 contínua. Como esperado, tem-se inclinação não nula associada às curvas para $\beta(t)$ dispostas nos gráficos dos resíduos de Schoenfeld mostrados na Figura 2, indicando que o efeito de X_1 é tempo-dependente para os dados de ambas as amostras (valores p < 0.05 associados à H_0 : $\beta(t) = \beta$).



Figura 2 – Histograma dos tempos e gráfico dos resíduos de Schoenfeld com curva suavizada para $\beta(t)$ com bandas de 95% confiança considerando a distribuição lognormal com uma covariável X_1 dicotômica (gráficos à esquerda) e contínua (gráficos à direita)

Similar aos cenários considerados sob a distribuição de Weibull, foi gerado para cada cenário descrito na Tabela 2 sob a distribuição lognormal um total de amostras superior a 1.000, das quais permaneceram 1.000 com valores p < 0.05 associados à hipótese H_0 : $\beta(t) = \beta$, assegurando, assim, efeito tempo-dependente de X_1 para os dados de todas as amostras consideradas no estudo de simulação sob a lognormal.

3.1.2 Descrição dos dados de cirrose biliar primária

Os dados de cirrose biliar primária (CBP) foram descritos originalmente em Fleming e Harrington (1991), sendo provenientes de um estudo realizado na *Mayo Clinic* entre 1974 e 1984. Trata-se de um ensaio clínico aleatorizado realizado com o objetivo de avaliar a eficácia da droga D-penicilamina em 418 pacientes diagnosticados com CBP do fígado. Todos foram acompanhados até a morte ou até o término do estudo.

Para cada paciente i, i = 1, ..., 418, foram registrados: o tempo t_i (em anos) até o óbito ou até o final do estudo, a variável indicadora de falha δ_i (1 se falha e 0 se censura) e diversas covariáveis. Dentre as covariáveis, tem-se: $x_{i1} = \text{idade}$ (em anos), $x_{i2} = \text{presença}$ de edema (0 se não e 1 se sim), $x_{i3} = \text{concentração}$ de albumina (em g/dL), $x_{i4} = \text{concentração}$ sérica de bilirrubina (em mg/dL) e $x_{i5} = \text{tempo}$ de protrombina (em segundos). Um resumo das covariáveis citadas pode ser visto na Tabela 2.

Covariáveis	Descrição
Idade	26 a 78 anos (média = 51 e d.p. = 10, 47)
Edema	85% de ausência $(n = 352)$
Albumina	1,96 a 4,64 mg/dL (média = 3,5 e d.p. = 0,42)
Bilirrubina	$0,3~{ m a}~28~{ m mg/dL}~({ m m\acute{e}dia}=3,2~{ m e}~{ m d.p.}=4,38)$
Protrombina	9 a 18 segundos (média = 10,73 e d.p. = 1,02)

Tabela 2 – Descrição das covariáveis associadas aos dados de CBP

Para a análise dos dados descritos, as três últimas covariáveis foram consideradas na escala logarítmica. Além disso, as covariáveis contínuas foram centradas em seus respectivos valores médios e dois pacientes foram excluídos devido à presença de dados faltantes nas covariáveis. Ao final do estudo foi registrado 55% de observações censuradas.

Avaliação da qualidade de ajuste dos diversos modelos de sobrevivência considerados para a análise desses dados foi realizada por meio de análise gráfica dos resíduos. Comparação da qualidade de predição entre os modelos foi realizada por meio da AUC(t). Procedimento similar foi realizado para os dados de outros dois estudos descritos na literatura. Os resultados estão apresentados e discutidos no Capítulo 4.

3.2 Métodos

Diversos modelos de sobrevivência propostos na literatura supõem que o efeito das covariáveis não varia ao longo do tempo. Embora tal suposição seja razoável para muitas situações, é restritiva para outras. Os modelos dinâmicos flexibilizam essa suposição permitindo que o efeito das covariáveis varie com o tempo.

Neste trabalho, atenção especial é dada aos modelos de sobrevivência não paramétricos e semiparamétricos (com efeito das covariáveis variando ou não ao longo do tempo), ou seja, aos modelos que não assumem uma família específica de distribuições para os tempos de sobrevivência. A seguir, são descritos os modelos efetivamente considerados, bem como aspectos relacionados aos mesmos como: procedimentos de estimação dos parâmetros, testes de hipóteses de interesse e, também, métodos de diagnóstico, de qualidade de predição e de adequação dos modelos. Alguns desses métodos encontram-se disponíveis na literatura, enquanto outros foram alvos de estudo neste trabalho.

3.2.1 Modelos com efeito constante das covariáveis

3.2.1.1 Modelo de regressão de Cox

Seja uma amostra de tamanho n, em que para o indivíduo i, i = 1, ..., n, tem-se a tripla $(t_i, \delta_i, \mathbf{x}_i)$, sendo t_i o tempo de falha ou de censura, δ_i a variável indicadora de falha (1 se falha e 0 se censura) e $\mathbf{x}_i = (x_{i1}, x_{i2}, ..., x_{ip})$ o vetor p-dimensional de valores observados de p covariáveis.

Assumindo independência entre os n indivíduos que compõem a amostra, o modelo de regressão de Cox considera que a função taxa de falha é dada por:

$$\lambda(t \mid \mathbf{x}_{i}) = \lambda_{0}(t) \exp(\beta_{1}x_{i1} + \beta_{2}x_{i2} + \ldots + \beta_{p}x_{ip})$$
$$= \lambda_{0}(t) \exp(\mathbf{x}_{i}^{T}\boldsymbol{\beta}), \qquad (3)$$

sendo $\boldsymbol{\beta} = (\beta_1, \dots, \beta_p)$ o vetor de coeficientes de regressão desconhecidos associados ao vetor de covariáveis \mathbf{x}_i . A função taxa de falha de base $\lambda_0(t)$ é não negativa com nenhuma forma paramétrica assumida para a mesma.

Este modelo também é denominado de taxas de falha proporcionais devido ao fato de a razão entre as funções taxa de falha de dois indivíduos quaisquer $i \in i'$ não depender do tempo t. Isto é,

$$\frac{\lambda(t \mid \mathbf{x}_i)}{\lambda(t \mid \mathbf{x}_{i'})} = \frac{\lambda_0(t) \exp(\mathbf{x}_i^T \boldsymbol{\beta})}{\lambda_0(t) \exp(\mathbf{x}_{i'}^T \boldsymbol{\beta})} = \exp(\mathbf{x}_i^T \boldsymbol{\beta} - \mathbf{x}_{i'}^T \boldsymbol{\beta}).$$

O modelo (3) também é dito semiparamétrico por ser o produto do componente não paramétrico $\lambda_0(t)$ e do componente paramétrico que relaciona as covariáveis e os parâmetros por meio da função exponencial. Pelo fato de a função $\lambda(t \mid \mathbf{x}_i)$ ser o produto desses dois componentes, é ainda denominado modelo de riscos multiplicativos.

Para a estimação do vetor de parâmetros desconhecidos $\boldsymbol{\beta}$ do modelo (3), na ausência de tempos empatados, Cox (1975) propôs a função de verossimilhança parcial $L(\boldsymbol{\beta})$ que, considerando os k tempos ordenados de falha $t_1 < t_2 < \ldots < t_k$, é dada por:

$$L(\boldsymbol{\beta}) = \prod_{j=1}^{k} \left(\frac{\exp(\mathbf{x}_{j}^{T} \boldsymbol{\beta})}{\sum_{l \in R(t_{j})} \exp(\mathbf{x}_{l}^{T} \boldsymbol{\beta})} \right),$$
(4)

sendo $R(t_j)$ o conjunto de indivíduos sob risco no tempo t_j , j = 1, ..., k. Assim, estimação do vetor β é obtida maximizando-se o logaritmo da função $L(\beta)$, isto é, resolvendo-se o sistema de equações escores:

$$U(\boldsymbol{\beta})_q = \frac{\partial l(\boldsymbol{\beta})}{\partial \beta_q} = 0, \qquad q = 1, \dots, p_q$$

sendo $l(\boldsymbol{\beta}) = \log(L(\boldsymbol{\beta})).$

Procedimentos iterativos, como o de Newton-Raphson, são necessários para a solução desse sistema de equações. Observa-se que na presença de tempos empatados, aproximações para a função de verossimilhança parcial (4) foram propostas por diversos autores, dentre eles, Breslow (1972), Peto (1972) e Efron (1977).

Uma vez obtidos os estimadores para os componentes do vetor $\boldsymbol{\beta}$, denotados por $\hat{\boldsymbol{\beta}} = (\hat{\beta}_1, \dots, \hat{\beta}_p)$, pode-se proceder a estimação de $\Lambda_0(t)$ por meio do estimador de Nelson-Aalen-Breslow, apresentado na equação (2) da Seção 2.4.2. Consequentemente, pode-se estimar a função de sobrevivência por:

$$\widehat{S}(t \mid \mathbf{x}_i) = [\widehat{S}_0(t)]^{\exp(\mathbf{x}_i^T \boldsymbol{\beta})},$$

em que $\widehat{S}_0(t) = \exp[-\widehat{\Lambda}_0(t)].$

Como o modelo de Cox supõe taxas de falha proporcionais, há interesse em verificar a validade dessa suposição, bem como em testar algumas hipóteses e verificar a adequação do modelo. Quanto à suposição mencionada, uma das propostas para verificá-la se baseia em métodos gráficos, medidas de correlação e testes estatísticos que fazem uso dos resíduos de Schoenfeld padronizados (THERNEAU; GRAMBSCH, 2000) definidos por:

$$\mathbf{s}_i = [\mathcal{I}(\widehat{\boldsymbol{\beta}})]^{-1}\mathbf{r}_i,$$

em que $\mathcal{I}(\widehat{\boldsymbol{\beta}})$ é a matriz de informação observada avaliada em $\widehat{\boldsymbol{\beta}}$ e $\mathbf{r}_i = (r_{i1}, \ldots, r_{ip})$ é o vetor de resíduos de Schoenfeld para o *i*-ésimo indivíduo $(i = 1, \ldots, n)$ tal que, para cada covariável $q, q = 1, \ldots, p$, tem-se o componente r_{iq} definido por:

$$r_{iq} = x_{iq} - \frac{\sum_{l \in R(t_j)} x_{lq} \exp(x_l^T \widehat{\boldsymbol{\beta}})}{\sum_{l \in R(t_j)} \exp(x_l^T \widehat{\boldsymbol{\beta}})}$$

Evidências a favor da suposição de taxas de falha proporcionais serão obtidas se, por exemplo, inclinação nula for observada nos gráficos de $s_{iq} + \hat{\beta}_q$ versus t, para $q = 1, \ldots, p$. Ainda, se o valor do coeficiente de correlação de Pearson (ρ) entre os resíduos padronizados de Schoenfeld e t for próximo de zero para cada covariável, não haverá evidências de violação da suposição.

Uma outra proposta para verificar a suposição de taxas de falha proporcionais foi apresentada por Martinussen e Scheike (2006). A ideia dos autores foi a de avaliar funções dos resíduos martingal observando se tais funções se comportam como deveriam sob o modelo. Uma dessas funções, avaliada em $\hat{\beta}$, é a função escore:

$$U_q(\widehat{\boldsymbol{\beta}}, t) = \sum_{i=1}^n \int_0^t x_{iq}(s) m_i(s),$$
(5)

em que $m_i(s) = \delta_i(s) - \widehat{\Lambda}_0(s) \exp(\sum_{q=1}^p x_{iq}\widehat{\beta}_q), i = 1, \dots, n \in q = 1, \dots, p.$

Com base na função (5), os autores mostraram que a distribuição assintótica do processo escore $n^{-1/2}U_q(\hat{\beta}, t)$, para $t \in [0, \tau]$ e $\tau < \infty$, pode ser avaliada utilizando procedimentos de reamostragem. Desse modo, sugeriram estatísticas de teste sob a hipótese nula de que o modelo de Cox é apropriado, tal como a estatística supremo a seguir

$$\sup_{t \in [0,\tau]} | U_q(\widehat{\boldsymbol{\beta}}, t) |, \qquad q = 1, \dots, p.$$
(6)

Valores descritivos sob H_0 associados a estatística de teste (6) podem ser obtidos com base na distribuição assintótica do processo escore, auxiliando na verificação da suposição de taxas de falha proporcionais. Adicionalmente, gráficos de processos escore simulados sob a hipótese nula, para q = 1, ..., p, juntamente com o processo escore observado, podem também ser construídos para avaliar tal suposição.

Quanto à adequação do modelo, esta é comumente realizada por meio de métodos gráficos que fazem uso dos mesmos tipos de resíduos definidos para os modelos de regressão paramétricos (Seção 2.4.1). Ou seja, nos resíduos de Cox-Snell, martingal e *deviance* (COX; SNELL, 1968; LAWLESS, 2003; KLEIN; MOESCHBERGER, 2003). Para o modelo de Cox tais resíduos, para i = 1, ..., n, são definidos, respectivamente, por:

$$\widehat{e}_i = \widehat{\Lambda}(t_i \mid \mathbf{x}_i) = \widehat{\Lambda}_0(t_i) \exp\left(\sum_{q=1}^p x_{iq} \widehat{\beta}_q\right),$$
(7)

$$\widehat{m}_i = \delta_i - \widehat{e}_i = \delta_i - \widehat{\Lambda}_0(t_i) \exp\left(\sum_{q=1}^p x_{iq}\widehat{\beta}_q\right)$$
(8)

$$\widehat{d}_i = sinal(\widehat{m}_i) \{-2[\widehat{m}_i + \delta_i \log(\delta_i - \widehat{m}_i)]\}^{1/2}.$$
(9)

Os resíduos (8) e (9), bem como quantidades cumulativas dos mesmos, são também comumente utilizados para verificar a presença de possíveis observações atípicas, assim como a forma funcional (linear, quadrática, etc.) de cada covariável no modelo como apresentado, por exemplo, em Lin et al. (1993). Mais detalhes sobre a utilização desses resíduos como métodos de diagnóstico e adequação do modelo de Cox e demais modelos considerados neste trabalho, são apresentados na Seção 3.2.3.

Ainda no que diz respeito à qualidade de predição do modelo de Cox, procedimentos que utilizam a curva ROC dinâmica encontram-se propostos na literatura (HEAGERTY; LUMLEY; PEPE, 2000; HEAGERTY; ZHENG, 2005). Tais procedimentos são também discutidos em detalhes na Seção 3.2.3.

De modo geral, os procedimentos de estimação, adequação, predição e diagnóstico de observações atipícas apresentados ou mencionados para o modelo de Cox, encontram-se implementados em pacotes disponíveis no *software* R (R CORE TEAM, 2014). Dentre eles, tem-se os pacotes: *survival, timereg* e *survivalROC*.

3.2.2 Modelos com efeito dinâmico das covariáveis

3.2.2.1 Modelo de riscos multiplicativos com todos os efeitos dinâmicos

Para as situações em que a suposição de taxas de falha proporcionais é violada, modelos alternativos foram propostos. Um deles é uma extensão do modelo de

Cox em que o efeito de cada covariável no modelo é permitido variar com o tempo (efeitos dinâmicos). Nesse caso, a função taxa de falha fica expressa como:

$$\lambda(t \mid \mathbf{x}_{i}(t)) = \lambda_{0}(t) \exp[\beta_{1}(t)x_{i1}(t) + \beta_{2}(t)x_{i2}(t) + \ldots + \beta_{p}(t)x_{ip}(t)]$$

$$= \lambda_{0}(t) \exp[\mathbf{x}_{i}^{T}(t)\boldsymbol{\beta}(t)], \qquad (10)$$

em que $\boldsymbol{\beta}(t) = (\beta_1(t), \beta_2(t), \dots, \beta_p(t))$ é um vetor *p*-dimensional de coeficientes de regressão dinâmicos, ou seja, que variam com o tempo. Embora a notação $\mathbf{x}_i(t)$ indique que os valores das covariáveis são permitidos variar com o tempo, nota-se que é possível ter parte ou nenhuma delas com valores constantes ao longo do tempo. No caso em que todas apresentam valores constantes, a função taxa de falha (10) fica expressa por:

$$\lambda(t \mid \mathbf{x}_i) = \lambda_0(t) \exp[\beta_1(t)x_{i1} + \beta_2(t)x_{i2} + \ldots + \beta_p(t)x_{ip}]$$
$$= \lambda_0(t) \exp[\mathbf{x}_i^T(\boldsymbol{\beta}(t)]].$$

Nota-se que o modelo expresso em (10) pode ser reescrito como:

$$\lambda(t \mid \mathbf{x}_i(t)) = \exp\{\ln[\lambda_0(t)] + \mathbf{x}_i^T(t)\boldsymbol{\beta}(t)\} = \exp[\mathbf{x}_i^{*T}(t)\boldsymbol{\beta}(t)]$$

em que o termo associado à taxa de falha de base $\lambda_0(t)$ é absorvido pela matriz $\mathbf{X}(t)$. De acordo com Martinussen e Scheike (2006), essa parametrização pode ser preferível porque conduz à expressões mais simples.

A ideia do modelo expresso em (10) é permitir que todos os coeficientes sejam funções do tempo com nenhuma forma paramétrica assumida para as mesmas. Daí esse modelo ser dito completamente não paramétrico. Contudo, estimação das funções $\beta_q(t)$, $q = 1, \ldots, p$, não é trivial. As propostas mais usuais fazem uso da função de verossimilhança parcial em conjunto com métodos de suavização, como, por exemplo, a suavização por kernel (WAND; JONES, 1995).

Como estimação das funções $\beta_q(t)$ depende de métodos de suavização, propôs-se, por facilidade e conveniência matemática, estimar os efeitos acumulados, isto é, $B_q(t) = \int_0^t \beta_q(s) ds$, $q = 1, \ldots, p$, como apresentado por Martinussen et al. (2002). É importante mencionar que os estimadores $\widehat{B}_q(t)$ são definidos apenas sobre o intervalo $[0, \tau]$ em que a matriz $\mathbf{X}(t)$ é não singular, com τ o tempo máximo em que tal condição é atendida. A *i*-ésima linha da matriz $\mathbf{X}(t)$ é dada por $(x_{i1}(t), \ldots, x_{ip}(t))$ se o indivíduo *i* está sob risco no tempo *t* e por $(0, \ldots, 0)$, caso contrário. No que diz respeito à distribuição assintótica de $\widehat{\mathbf{B}}(t) = (\widehat{B}_1(t), \dots, \widehat{B}_p(t))$, Martinussen e Scheike (2006) mostraram que:

$$n^{1/2}[\widehat{\mathbf{B}}(t) - \mathbf{B}(t)] \stackrel{D}{\longrightarrow} U,$$

em que U é um processo gaussiano de média zero e variância $\Phi(t)$.

Desse modo, para testar as hipóteses nulas H_{01} : $\beta_q(t) = 0$ e H_{02} : $\beta_q(t) = \beta_q$, para $q = 1, \ldots, p$ e $t \leq \tau$, propuseram, respectivamente, as estatísticas de teste supremo:

e
$$T_{1S} = \sup_{t \in [0,\tau]} |\frac{n^{1/2} \widehat{B}_q(t)}{\Phi_{qq}^{1/2}(t)}|$$

$$T_{2S} = n^{1/2} \sup_{t \in [0,\tau]} |\widehat{B}_q(t) - \frac{\widehat{B}_q(\tau)}{\tau}t|,$$

com $\tau < \infty$ o tempo máximo em que é possível obter $\widehat{B}_q(t)$ e $\Phi_{qq}(t)$ o q-ésimo elemento da diagonal de $\Phi(t)$ no tempo $t, t \leq \tau$. Procedimentos de reamostragem são utilizados para obtenção das distribuições aproximadas de T_{1S} e T_{2S} .

Quanto ao diagnóstico do modelo (10), estudos adicionais são necessários, uma vez que não há muitos procedimentos propostos na literatura para essa finalidade. Um desses procedimentos, apresentado por Martinussen e Scheike (2006), é baseado nos resíduos martingal que, para dados de sobrevivência censurados à direita, são definidos para o modelo (10) por:

$$\widehat{m}_i = \delta_i - \int_0^{t_i} \widehat{\lambda}_0(s) \exp[\mathbf{x}_i^T(s)\widehat{\boldsymbol{\beta}}(s)] ds, \quad i = 1, \dots, n,$$

em que $\delta_i = 1$, se o indivíduo *i* apresentou o evento no tempo $t_i \in 0$, caso contrário.

Outro procedimento proposto para verificar a qualidade de predição do modelo (10) refere-se a uma extensão da curva ROC sob um contexto dinâmico (HEAGERTY et al., 2000; HEAGERTY; ZHENG, 2005). Tal extensão é alvo de estudo neste trabalho, sendo tratada em mais detalhes na Seção 3.2.3.

3.2.2.2 Modelo de riscos multiplicativos com parte dos efeitos dinâmicos

Como em algumas situações não há a necessidade de que todos os coeficientes de regressão do modelo (10) variem com o tempo, pode-se pensar em uma variação deste modelo em que parte dos coeficientes são permitidos variar com o tempo e parte não. Desse modo, a função taxa de falha para o modelo resultante, denominado modelo de riscos multiplicativos semiparamétrico, fica expressa por:

$$\lambda(t \mid \mathbf{x}_i(t), \mathbf{z}_i(t)) = \lambda_0(t) \exp[\mathbf{x}_i^T(t)\boldsymbol{\beta}(t) + \mathbf{z}_i^T(t)\boldsymbol{\gamma}],$$
(11)

em que $\mathbf{x}_i(t)$ e $\mathbf{z}_i(t)$ são vetores de covariáveis de dimensões r e l, respectivamente, tal que $r + l = p, \beta(t)$ é um vetor de coeficientes de regressão dinâmicos de dimensão r e γ é um vetor de coeficientes de regressão tempo-invariantes de dimensão l.

Nota-se a partir do modelo (11) que os efeitos das covariáveis $\mathbf{x}_i(t)$ variam com o tempo, enquanto os efeitos das covariáveis $\mathbf{z}_i(t)$ não. Além disso, o modelo (11) permite que todas, parte ou nenhuma das covariáveis em $\mathbf{x}_i(t)$ e $\mathbf{z}_i(t)$ apresentem seus valores variando ao longo do tempo t. Desse modo, se os valores de todas as covariáveis forem registrados somente na data de admissão dos indivíduos (isto é, em t = 0), tem-se:

$$\lambda(t \mid \mathbf{x}_i, \mathbf{z}_i) = \lambda_0(t) \exp[\mathbf{x}_i^T \boldsymbol{\beta}(t) + \mathbf{z}_i^T \boldsymbol{\gamma}].$$

Quanto às quantidades desconhecidas $\beta(t) \in \gamma$ do modelo (11), Martinussen e Scheike (2006, pg. 218) apresentaram uma maneira de estimá-las, assim como derivaram as propriedades assintóticas dos estimadores $\widehat{\mathbf{B}}(t) \in \widehat{\gamma}$. A ideia do procedimento de estimação é a de, fixado γ , obter equações escore para $\beta(t)$ fazendo uso da expansão em série de Taylor em torno de valores iniciais ($\widetilde{\beta}, \widetilde{\gamma}$). A seguir, obter equações escore para γ e, então, por meio de um procedimento iterativo, resolver essas equações sucessivamente, atualizando as estimativas para $\gamma = (\gamma_1, \ldots, \gamma_l) \in B_q(t) = \int_0^t \beta_q(s) ds, q = 1, \ldots, r$, até que convergência seja obtida.

Apesar de o modelo (11) ser flexível, os procedimentos de estimação não são triviais. Por exemplo, a estimação da função de sobrevivência expressa por:

$$S(t) = \exp\left\{-\int_0^t \lambda_0(s) \exp[\mathbf{x}^T(s)\boldsymbol{\beta}(s) + \mathbf{z}^T(s)\boldsymbol{\gamma}]ds\right\},\tag{12}$$

além de depender de métodos de suavização para obtenção de $\beta(t)$, também apresenta dificuldades na solução da integral em (12).

No que diz respeito às distribuições assintóticas de $\hat{\gamma}$ e $\hat{\mathbf{B}}(t)$, Martinussen e Scheike (2006) mostraram que:

$$n^{1/2}(\widehat{\gamma} - \gamma) \xrightarrow{D} V$$
 (13)

$$n^{1/2}[\widehat{\mathbf{B}}(t) - \mathbf{B}(t)] \xrightarrow{D} U,$$
 (14)

em que V segue distribuição normal com média zero e matriz de variância-covariância Σ e U um processo gaussiano de média zero e variância $\Phi(t)$.

Para se fazer inferências sobre os efeitos das covariáveis, há interesse em testar: a) se os efeitos são ou não significativos e b) se os efeitos são ou não dinâmicos. As hipóteses nulas associadas às situações a) e b) são formuladas, respectivamente, por:

a)
$$\begin{cases} H_{01}: \ \beta_q(t) = 0 \quad \text{ou } H_{01}: \ B_q(t) = 0, \ q = 1, \dots, r \ e \ t \le \tau \\ H_{02}: \ \gamma_s = 0, s = 1, \dots, l \ e \ t \le \tau \end{cases}$$

b)
$$H_{03}: \ \beta_q(t) = \beta_q \quad \text{ou } H_{03}: \ B_q(t) = \beta_q \ t, \ q = 1, \dots, r \ e \ t \le \tau.$$

Considerando os resultados (13) e (14), Martinussen e Scheike (2006, p. 224-226) propuseram testes e bandas de confiança para $B_q(t)$ para testar a hipótese H_{01} definida em a), assim como o teste de Wald para testar H_{02} . Quanto à hipótese H_{03} , propuseram a estatística de teste supremo a seguir,

$$T_{2S} = n^{1/2} \sup_{t \in [0,\tau]} | \widehat{B}_q(t) - \frac{\widehat{B}_q(\tau)}{\tau} t |,$$

com $\tau < \infty$ denotando o tempo máximo em que é possível obter $\widehat{B}_q(t)$ e com a abordagem de reamostragem sendo utilizada para obtenção da distribuição aproximada de T_{2S} .

Assim como para o modelo (10), há poucos procedimentos de diagnóstico e adequação propostos para o modelo (11) até o momento. Extensões dos procedimentos existentes e contribuições adicionais são, portanto, importantes para viabilizar a utilização deste modelo em um número maior de aplicações práticas. Tais extensões foram estudadas neste trabalho e são discutidas na Seção 3.2.3.

Observa-se que para o ajuste dos modelos (10) e (11), Martinussen e Scheike (2006) implementaram o pacote *timereg* no *software* R (R CORE TEAM, 2014).

3.2.2.3 Modelo de riscos aditivos de Aalen

O modelo de riscos aditivos de Aalen (AALEN, 1980, 1989) também permite que o efeito de todas as covariáveis varie com o tempo. Sua respectiva função taxa de falha em um dado instante t é dada por:

е

е

$$\lambda(t \mid \mathbf{x}_{i}(t)) = \beta_{0}(t) + \beta_{1}(t)x_{i1}(t) + \ldots + \beta_{p}(t)x_{ip}(t)$$
$$= \beta_{0}(t) + \mathbf{x}_{i}^{T}(t)\boldsymbol{\beta}(t), \qquad (15)$$

com $\mathbf{x}_i(t) = (x_{i1}(t), \dots, x_{ip}(t))$ um vetor de p covariáveis observadas para o indivíduo i no tempo $t \in [0, \tau], \tau < \infty, i = 1, \dots, n$, e $\boldsymbol{\beta}(t) = (\beta_1(t), \dots, \beta_p(t))$ um vetor de funções de regressão desconhecidas e dependentes do tempo. O termo $\beta_0(t)$ é interpretado como uma função taxa de falha de base, enquanto os $\beta_q(t), q = 1, \dots, p$, são funções de regressão que medem a influência das respectivas covariáveis e são permitidas variar com o tempo.

O modelo (15) também permite que todas, parte ou nenhuma das covariáveis apresentem seus valores variando ao longo do tempo t. Desse modo, se os valores de todas as covariáveis forem constantes o modelo fica expresso por:

$$\lambda(t \mid \mathbf{x}_i) = \beta_0(t) + \mathbf{x}_i^T \boldsymbol{\beta}(t).$$

O modelo (15) é considerado não paramétrico pelo fato de nenhuma forma paramétrica particular ser assumida para as funções de regressão. Além disso, as covariáveis atuam de forma aditiva na função taxa de falha, daí ser denominado modelo aditivo. Também é denominado modelo dinâmico por permitir que as funções de regressão $\boldsymbol{\beta}(t)$ e as covariáveis $\mathbf{x}(t)$ variem ao longo do tempo.

Apesar da flexibilidade do modelo (15), este apresenta a desvantagem de permitir, em certos períodos, que estimativas das taxas de falha sejam negativas ou muito próximas de zero (CORTESE et al., 2009). Por outro lado, estimação direta das funções de regressão $\beta_q(t)$, $q = 1, \ldots, p$, não é trivial. Estimam-se, então, as funções de regressão acumulada, $B_q(t) = \int_0^t \beta_q(u) du$, cujos estimadores são suavizados para obtenção dos estimadores de $\beta_q(t)$, $q = 1, \ldots, p$. Suavização por kernel é usual (HASTIE et al., 2009).

Um estimador proposto para $\mathbf{B}(t)$ é baseado na técnica de mínimos quadrados. Para apresentar tal estimador, considere $\mathbf{X}(t)$ uma matriz de dimensão $n \times (p+1)$ tal que a linha *i* dessa matriz é dada por $\mathbf{X}_i(t) = (1, x_{i1}(t), \dots, x_{ip}(t))$ se o indivíduo *i* está sob risco no tempo *t* e $\mathbf{X}_i(t) = (0, \dots, 0)$, se este indivíduo não está sob risco no tempo *t*. Considere, ainda, $\mathbf{I}(t)$ um vetor $n \times 1$ com o *i*-ésimo elemento igual a 1 se o evento ocorreu para o indivíduo *i* no tempo *t* e igual a 0, caso contrário. Tem-se, então, que o estimador de mínimos quadrados do vetor $\mathbf{B}(t) = (B_0(t), B_1(t), \dots, B_p(t))$ fica dado por:

$$\widehat{\mathbf{B}}(t) = \sum_{t_i \le t} \mathbf{X}^-(t_i) \mathbf{I}(t_i) = \sum_{t_i \le t} [\mathbf{X}^T(t_i) \mathbf{X}(t_i)]^{-1} \mathbf{X}^T(t_i) \mathbf{I}(t_i),$$
(16)

sendo $\mathbf{X}^{-}(t) = [\mathbf{X}^{T}(t)\mathbf{X}(t)]^{-1}\mathbf{X}^{T}(t)$ a inversa generalizada definida para $\mathbf{X}(t)$. Nota-se que outras inversas generalizadas podem ser utilizadas. Dentre elas, Huffer e Mckeague (1991) sugeriram $\mathbf{X}^{-}(t) = [\mathbf{X}^{T}(t)\mathbf{W}(t)\mathbf{X}(t)]^{-1}\mathbf{X}^{T}(t)\mathbf{W}(t)$, com $\mathbf{W}(t)$ uma matriz diagonal de pesos de dimensão $n \times n$.

Quando a inversa generalizada for a utilizada em (16), a correspondente matriz de variância-covariância de $\mathbf{B}(t)$ fica dada por:

$$\widehat{\operatorname{Var}}(\widehat{\mathbf{B}}(t)) = \sum_{t_i \le t} [\mathbf{X}^T(t_i)\mathbf{X}(t_i)]^{-1}\mathbf{X}^T(t_i)\mathbf{I}^0(t_i)\mathbf{X}(t_i)\{[\mathbf{X}^T(t_i)\mathbf{X}(t_i)]^{-1}\}^T$$
(17)

em que $\mathbf{I}^{0}(t_{i})$ é uma matriz diagonal com os elementos da diagonal iguais a $\mathbf{I}(t_{i})$.

Vale ressaltar que o estimador $\widehat{\mathbf{B}}(t)$ é definido apenas sobre o intervalo de tempo $[0, \tau]$ em que a matriz $\mathbf{X}(t)$ é não singular. Assim, τ denota o tempo em que a partir dele esta matriz se torna singular. Os componentes de $\widehat{\mathbf{B}}(t)$ convergem assintoticamente, sob condições apropriadas, para um processo gaussiano (AALEN, 1989).

Como consequência desses resultados, intervalos de confiança para $B_q(t)$, $q = 0, 1, \ldots, p \in t \leq \tau$, podem ser obtidos por:

$$\widehat{B}_q(t) \pm \sqrt{\widehat{\operatorname{Var}}(\widehat{B}_q(t))}.$$

Pode-se, ainda, estimar as funções taxa de falha e de sobrevivência para o indivíduo *i* com vetor $\mathbf{x}_i = (x_{i1}, \dots, x_{ip})$ no tempo t = 0, respectivamente, por:

$$\widehat{\Lambda}(t \mid \mathbf{x}_i) = \widehat{B}_0(t) + \sum_{q=1}^p \widehat{B}_q(t) x_{iq} = \widehat{B}_0(t) + \mathbf{x}_i^T \widehat{\mathbf{B}}(t)$$
$$\widehat{S}(t \mid \mathbf{x}_i) = \exp[-\widehat{\Lambda}(t \mid \mathbf{x}_i)], \quad t \le \tau.$$

е

Considerando que a distribuição assintótica de $n^{1/2}[\widehat{\mathbf{B}}(t) - \mathbf{B}(t)]$ converge para um processo gaussiano de média zero e variância $\Phi(t)$ (MARTINUSSEN; SCHEIKE, 2006, p. 110), estatísticas de teste foram propostas para testar a hipótese nula de efeito não significativo da covariável X_q , isto é, H_{01} : $\beta_q(t) = 0$, o que equivale a H_{01} : $B_q(t) = 0$, para $t \leq \tau.$ Uma dessas estatísticas é dada por:

$$T_{1S} = \sup_{t \in [0,\tau]} | \hat{B}_q(t) |, \qquad q = 1, \dots, p,$$

sendo que para obtenção da distribuição aproximada de T_{1S} é usual a utilização da abordagem baseada em reamostragem.

Adicionalmente, para testar a hipótese nula de efeito constante da covariável X_q para $t \leq \tau$, isto é, H_{02} : $\beta_q(t) = \beta_q$ ou, equivalentemente, H_{02} : $B_q(t) = \beta_q t$, Martinussen e Scheike (2006) propuseram a estatística de teste supremo dada por:

$$T_{2S} = n^{1/2} \sup_{t \in [0,\tau]} | \hat{B}_q(t) - \hat{B}_q(\tau) \frac{t}{\tau} |,$$

cuja distribuição aproximada pode ser obtida por meio da abordagem de reamostragem.

O principal foco do modelo de Aalen (15) está nos gráficos dos coeficientes de regressão acumulados $\widehat{B}_q(t)$, $q = 0, 1, \ldots, p$, versus os tempos. Observando a inclinação desses coeficientes é possível saber se uma particular covariável apresenta efeito constante ou tempo-dependente. Inclinação positiva em certo período indica que a covariável exerce efeito crescente sobre a taxa de falha e, inclinação negativa, efeito decrescente. Inclinação próxima de zero será observada nos períodos em que a covariável não tem efeito sobre a taxa de falha. Para facilitar as interpretações no modelo (15), as covariáveis contínuas são usualmente centradas em seus respectivos valores médios. Desse modo, $\beta_0(t)$ corresponderá à taxa de falha de base para um indivíduo com valor médio para todas as covariáveis.

Apesar de o modelo (15) ser flexível, é importante verificar se o mesmo se ajusta bem aos dados. Nesse sentido, Martinussen e Scheike (2006, p. 151-153) propuseram métodos gráficos e testes baseados nos resíduos martingal que, no contexto de dados censurados à direita, são definidos para este modelo por:

$$\widehat{m}_i = \delta_i - \int_0^{t_i} \widehat{\beta}_0(s) + \mathbf{x}_i^T(s) \widehat{\boldsymbol{\beta}}(s) ds, \qquad i = 1, \dots, n,$$

em que $\delta_i = 1$, se o indivíduo *i* apresentou o evento no tempo $t_i \in 0$, caso contrário.

A curva ROC em um contexto dinâmico também pode ser vista como um procedimento viável para verificar a qualidade de predição do modelo (15). Tal possibilidade é discutida na Seção 3.2.3. Para proceder o ajuste do modelo (15) foram encontrados os pacotes *timereg* e *addreg* do *software* R (R CORE TEAM, 2014).

3.2.2.4 Modelo de riscos aditivos semiparamétrico

Como mencionado para o modelo de riscos multiplicativos (10), nem todas as covariáveis apresentam necessariamente efeito variando com o tempo. Desse modo, o modelo (15) com parte dos coeficientes variando no tempo e parte não, usualmente denominado modelo de riscos aditivos semiparamétrico, fica expresso por:

$$\lambda(t \mid \mathbf{x}_i(t), \mathbf{z}_i(t)) = \beta_0(t) + \mathbf{x}_i^T(t)\boldsymbol{\beta}(t) + \mathbf{z}_i^T(t)\boldsymbol{\gamma},$$
(18)

em que $\mathbf{x}_i(t) = (x_{i1}(t), \dots, x_{ir}(t))$ e $\mathbf{z}_i(t) = (z_{i1}(t), \dots, z_{il}(t)), i = 1, \dots, n$, são vetores de covariáveis de dimensões r e l observadas no tempo $t \in [0, \tau], \tau < \infty, r+l = p$, assim como $\boldsymbol{\beta}(t) = (\beta_1(t), \dots, \beta_r(t))$ e $\boldsymbol{\gamma} = (\gamma_1, \dots, \gamma_l)$ são, respectivamente, os vetores de coeficientes de regressão dependentes e independentes do tempo.

Nota-se que quando todas as covariáveis em $\mathbf{x}_i(t)$ e $\mathbf{z}_i(t)$ não dependem do tempo, as respectivas funções taxa de falha e de sobrevivência correspondentes ao modelo de riscos aditivos semiparamétrico, ficam expressas, respectivamente, por:

$$\lambda(t \mid \mathbf{x}_i, \mathbf{z}_i) = \beta_0(t) + \mathbf{x}_i^T \boldsymbol{\beta}(t) + \mathbf{z}_i^T \boldsymbol{\gamma}$$

е

$$S(t \mid \mathbf{x}_i, \mathbf{z}_i) = \exp(-B_0(t) - \mathbf{x}_i^T \mathbf{B}(t) - \mathbf{z}_i^T \boldsymbol{\gamma} t).$$

Para obter os estimadores de $\mathbf{B}(t) \in \boldsymbol{\gamma}$, considere a matriz $\mathbf{X}(t)$ de dimensão $n \times (r+1)$ em que a linha *i* é dada por $\mathbf{X}_i(t) = (1, x_{i1}(t), \dots, x_{ir}(t))$ se o indivíduo *i* está sob risco em $t \in \mathbf{X}_i(t) = (0, \dots, 0)$, caso contrário, bem como a matrix $\mathbf{Z}(t)$ de dimensão $n \times l$ em que a linha *i* é dada por $\mathbf{Z}_i(t) = (z_{i1}(t), \dots, z_{il}(t))$ se o indivíduo *i* está sob risco em $t \in \mathbf{Z}_i(t) = (0, \dots, 0)$, caso contrário. Seja, ainda, $\mathbf{I}(t)$ um vetor $n \times 1$ com o *i*-ésimo elemento igual a 1 se o evento ocorreu para o indivíduo *i* em t e igual a 0, caso contrário, e $\boldsymbol{\lambda}(t)$ o vetor $n \times 1$ com o *i*-ésimo elemento igual a $d\Lambda(t \mid \mathbf{x}_i, \mathbf{z}_i) = \lambda(t \mid \mathbf{x}_i, \mathbf{z}_i) dt$.

Os estimadores de $\mathbf{B}(t)$ e γ podem ser obtidos a partir das equações de mínimos quadrados ponderados a seguir:

$$\begin{cases} \mathbf{X}^{T}(t)\mathbf{W}(t)[\mathbf{I}(t)-\boldsymbol{\lambda}(t)] = 0 & (\mathbf{I}) \\ \int \mathbf{Z}^{T}(t)\mathbf{W}(t)[\mathbf{I}(t)-\boldsymbol{\lambda}(t)] = 0, & (\mathbf{II}) \end{cases}$$

em que $\mathbf{W}(t)$ é uma matriz diagonal de pesos de dimensão $n \times n$.

Como solução das equações (I) e (II) têm-se:

$$\begin{split} \widehat{\boldsymbol{\gamma}} &= \left(\int_0^\tau \mathbf{Z}^T(t) \mathbf{H}(t) \mathbf{Z}(t) dt\right)^{-1} \int_0^\tau \mathbf{Z}^T(t) \mathbf{H}(t) \mathbf{I}(t) dt\\ \widehat{\mathbf{B}}(t) &= \int_0^t \mathbf{X}^-(s) [\mathbf{I}(s) - \mathbf{Z}(s) \widehat{\boldsymbol{\gamma}} ds], \end{split}$$

е

е

com $\mathbf{H}(t) = \mathbf{W}(t)[\mathbf{I} - \mathbf{X}(t)\mathbf{X}^{-}(t)]$ e $\mathbf{X}^{-}(t) = [\mathbf{X}^{T}(t)\mathbf{W}(t)\mathbf{X}(t)]^{-1} \mathbf{X}^{T}(t)\mathbf{W}(t)$ a inversa generalizada definida para $\mathbf{X}(t)$. Por convenção, $\mathbf{H}(t) = \mathbf{0}$ se a matriz inversa não existe.

Quanto às distribuições assintóticas de $\widehat{\gamma} \in \widehat{\mathbf{B}}(t)$, tem-se que quando $n \to \infty$,

$$n^{1/2}(\widehat{\boldsymbol{\gamma}} - \boldsymbol{\gamma}) \stackrel{D}{\longrightarrow} V$$
$$n^{1/2}[\widehat{\mathbf{B}}(t) - \mathbf{B}(t)] \stackrel{D}{\longrightarrow} U,$$

em que V segue distribuição normal com média zero e matriz de variância-covariância Σ e U um processo gaussiano de média zero e variância $\Phi(t)$.

As hipóteses associadas ao modelo (18) as quais se tem interesse em testar podem ser formalizadas do seguinte modo:

a)
$$\begin{cases} H_{01}: \gamma_s = 0, & \text{para } s = 1, \dots, l, \text{ e } t \leq \tau \\ H_{02}: \beta_q(t) = 0 & \text{ou } H_{01}: B_q(t) = 0, & q = 1, \dots, r \text{ e } t \leq \tau \end{cases}$$

b)
$$H_{03}: \beta_q(t) = \beta_q & \text{ou } H_{03}: B_q(t) = \beta_q t, \quad q = 1, \dots, r \text{ e } t \leq \tau.$$

е

Para as hipóteses definidas em a) utilizam-se, respectivamente, o teste de Wald e bandas de confiança baseadas em um procedimento de reamostragem apresentado por Scheike (2002). Quanto à hipótese H_{03} , dentre as estatísticas de teste propostas (Martinussen e Scheike, 2006, p. 138-139), uma delas é a estatística supremo dada por:

$$T_{2S} = n^{1/2} \sup_{t \in [0,\tau]} | \widehat{B}_q(t) - \widehat{B}_q(\tau) \frac{t}{\tau} |,$$

com $\tau < \infty$ o tempo máximo em que é possível obter $\widehat{B}_q(t)$, $q = 1, \ldots, r$, e com a distribuição aproximada de T_{2S} obtida por meio da abordagem de reamostragem.

Como o modelo (18) é um submodelo do modelo aditivo de Aalen (15), procedimentos similares aos citados na Seção 3.2.2.3 são, em geral, utilizados para verificar se o mesmo se ajusta bem aos dados. Esse tópico é abordado a seguir.

3.2.3 Métodos de adequação dos modelos

Para alguns dos modelos apresentados, diversos métodos foram propostos com a finalidade de investigar a qualidade de ajuste global e de predição desses modelos, assim como investigar a presença de observações atípicas. Já para outros, em particular os modelos dinâmicos, há a necessidade de estudos adicionais.

Apesar dos esforços no sentido de que métodos estejam disponíveis para avaliar a adequação de cada um dos modelos apresentados, há também o interesse em métodos ou medidas que possibilitem a comparação desses modelos entre si auxiliando, assim, na escolha do mais apropriado para a análise de um particular conjunto de dados.

Existem, no entanto, alguns desafios estatísticos em propor métodos ou medidas com a finalidade mencionada. Uma delas, mencionada por Abadi et al. (2011), é a dificuldade em se usar testes estatísticos como o teste da razão de verossimilhanças, tendo em vista que os modelos não são encaixados, exceto em casos especiais. Outra, é a dificuldade em se especificar uma função de verossimilhança para os modelos de riscos aditivos contendo somente termos não paramétricos, o que implica que critérios de seleção como, por exemplo, o Critério de Informação de Akaike (AKAIKE, 1974), ficam difíceis de serem utilizados (HUFFER; MCKEAGUE, 1991).

Nesse sentido, a seção a seguir destina-se a decrever os métodos disponíveis na literatura para avaliar a adequação global dos modelos descritos e os que foram estendidos neste trabalho para, em particular, avaliar a adequação global dos modelos dinâmicos. Uma seção adicional é, ainda, dedicada à apresentação de uma versão tempo-dependente da área sob a curva ROC, a qual está sendo proposta para auxiliar na comparação da qualidade de predição dos modelos abordados.

3.2.3.1 Métodos de adequação global e diagnóstico de observações atípicas

Para que inferências possam ser feitas a partir do modelo ajustado, é importante que seja realizada uma análise de sua adequação aos dados. Nesse sentido, os resíduos são de fundamental importância para essa finalidade.

Como visto na Seção 3.2.1.1, diversos resíduos foram propostos para avaliar a adequação do modelo de Cox expresso em (3). Dentre eles, os resíduos de Cox-Snell, martingal e *deviance*. Cada um desses resíduos foram propostos com o objetivo de examinar um ou mais aspectos da adequação do modelo (3). De modo geral, os resíduos de Cox-Snell são úteis para avaliar a qualidade de ajuste global do modelo, enquanto os resíduos martingal e *deviance* auxiliam na investigação de pontos atípicos ou influentes. Além disso, tem-se também os resíduos de Schoenfeld, que auxiliam a verificar a suposição de riscos proporcionais assumida para o modelo (3). Em geral, técnicas gráficas que fazem uso desses resíduos são utilizadas para avaliação dos aspectos mencionados.

Tendo em vista que diversos outros modelos de sobrevivência foram propostos para acomodar situações não contempladas pelo modelo (3), dentre eles os modelos dinâmicos com estrutura multiplicativa ou aditiva, faz-se também necessário avaliar a adequação desses modelos. Para tanto, parece natural que alguns dos resíduos propostos para o modelo (3) sejam também definidos e utilizados para esses modelos. Nesse sentido, atenção é dada, neste trabalho, aos resíduos de Cox-Snell, martingal e *deviance*.

Os resíduos de Cox-Snell são quantidades definidas para o modelo de Cox por:

$$\widehat{e}_i = \widehat{\Lambda}(t_i \mid \mathbf{x}_i), \quad i = 1, \dots, n,$$

em que $\widehat{\Lambda}(t_i \mid \mathbf{x}_i)$ corresponde à função taxa de falha acumulada obtida a partir do modelo ajustado. Desta definição, segue que os resíduos de Cox-Snell para os modelos abordados na Seção 3.2 ficam definidos, no contexto de dados censurados à direita, de acordo com as expressões apresentadas na Tabela 3. Note que as estimativas obtidas para os parâmetros são utilizadas para o cálculo dos resíduos.

Modelos	Resíduos de Cox-Snell
Cox	$\widehat{e}_i = \widehat{\Lambda}_0(t_i) \exp(\mathbf{x}_i^T \widehat{\boldsymbol{\beta}})$
Riscos multiplicativos dinâmico	$\widehat{e}_i = \int_0^{t_i} \widehat{\lambda}_0(s) \exp[\mathbf{x}_i^T(s)\widehat{\boldsymbol{\beta}}(s)] ds$
Riscos multiplicativos semiparamétrico	$\widehat{e}_i = \int_0^{t_i} \widehat{\lambda}_0(s) \exp[\mathbf{x}_i^T(s)\widehat{\boldsymbol{\beta}}(s) + \mathbf{z}_i^T(s)\widehat{\boldsymbol{\gamma}}] ds$
Riscos aditivos de Aalen	$\widehat{e}_i = \int_0^{t_i} [\widehat{eta}_0(s) + \mathbf{x}_i^T(s) \widehat{m{eta}}(s)] ds$
Riscos aditivos semiparamétrico	$\widehat{e}_i = \int_0^{t_i} [\widehat{\beta}_0(s) + \mathbf{x}_i^T(s)\widehat{\boldsymbol{\beta}}(s) + \mathbf{z}_i^T(s)\widehat{\boldsymbol{\gamma}}] ds$

Tabela 3 – Expressão dos resíduos de Cox-Snell para modelos descritos na Seção 3.2

Os resíduos \hat{e}_i , i = 1, ..., n, são facilmente obtidos para o modelo de Cox, o que não é verdade para os modelos dinâmicos devido às dificuldades em se obter $\hat{\beta}(t)$. A obtenção desses resíduos se torna mais simples, em particular para os modelos aditivos, quando todas as covariáveis apresentam valores constantes. Nesse caso, os resíduos de Cox-Snell ficam definidos para o modelo de riscos aditivos de Aalen e o modelo de riscos aditivos semiparamétrico, para i, \ldots, n , respectivamente, por:

$$\widehat{e}_i = \widehat{\Lambda}(t_i \mid \mathbf{x}_i) = \widehat{B}_0(t_i) + \mathbf{x}_i^T \widehat{\mathbf{B}}(t_i)$$

$$\widehat{e}_i = \widehat{\Lambda}(t_i \mid \mathbf{x}_i) = \widehat{B}_0(t_i) + \mathbf{x}_i^T \widehat{\mathbf{B}}(t_i) + \mathbf{z}_i^T \widehat{\boldsymbol{\gamma}} t_i$$

Tendo em vista que a função taxa de falha acumulada é não negativa, segue que os resíduos \hat{e}_i também são não negativos. Contudo, para os modelos de riscos aditivos, ressalta-se que alguns resíduos com valores negativos podem vir a ser observados em decorrência de tais modelos permitirem, em certos períodos, que estimativas das taxas de falha sejam negativas ou muito próximas de zero (CORTESE et al., 2009).

Além disso, nota-se que estimação nos modelos dinâmicos se restringe aos tempos $t \in [0, \tau]$, com τ o tempo máximo em que a matriz $\mathbf{X}(t)$ apresenta posto completo. Sendo assim, a integração envolvida na obtenção dos resíduos de Cox-Snell (Tabela 3) para os indivíduos em que $t_i > \tau$, ficará restrita aos limites 0 e τ , $\tau < t_i$, o que implica em restrições na obtenção dos resíduos para esses indivíduos.

Uma vez obtidos os resíduos de Cox-Snell, os resíduos martingal e *deviance*, denotados por \widehat{m}_i e \widehat{d}_i , ficam definidos para os modelos listados na Tabela 3 por:

$$\widehat{m}_i = \delta_i - \widehat{e}_i$$

$$\widehat{d}_i = \operatorname{sinal}(\widehat{m}_i) \{ -2[\widehat{m}_i + \delta_i \log(\delta_i - \widehat{m}_i)] \}^{1/2},$$

com \hat{e}_i os resíduos de Cox-Snell e δ_i igual a 1 se falha ocorreu em t_i e 0, caso contrário.

Para avaliar a adequação global do modelo de Cox, foram propostas algumas técnicas gráficas que fazem uso dos resíduos de Cox-Snell (LAWLESS, 2003) e se baseiam no resultado: "Se T é variável aleatória com função de distribuição $F_T(\cdot)$, então $S(T) = 1 - F(T) \sim U(0, 1)$. Logo, $\Lambda(T) = -\ln(1 - F(T)) \sim \text{Exp}(1)$ ". Sendo assim, segue para o modelo de Cox que $\Lambda(T \mid \mathbf{x}) = \Lambda_0(T) \exp(\mathbf{x}^T \boldsymbol{\beta}) \sim \exp(1)$. Na prática, $\Lambda_0(\cdot)$ e $\boldsymbol{\beta}$ não são conhecidos, mas podem ser estimados obtendo-se $\widehat{\Lambda}_0(t_i) \exp(\mathbf{x}^T \hat{\boldsymbol{\beta}}), i = 1, \dots, n$, que correspondem aos resíduos de Cox-Snell. Desse modo, se o modelo de Cox for apropriado e as estimativas $\widehat{\beta}_j$ forem próximas dos valores verdadeiros $\beta_j, j = 1, \dots, p$, os \widehat{e}_i , $i = 1, \dots, n$, deveriam se comportar "aproximadamente" como uma amostra censurada de variáveis aleatórias exponencial padrão (LAWLESS, 2003).

е

е

A partir do resultado apresentado, foi proposto o gráfico dos resíduos de Cox-Snell \hat{e}_i versus $\hat{\Lambda}(\hat{e}_i)$, com a função taxa de falha acumulada $\hat{\Lambda}(\hat{e}_i) = -\ln(\hat{S}(\hat{e}_i))$ estimada por meio do estimador de Nelson-Aalen ou de Kaplan-Meier apresentados na Seção 2.3. Evidências de ajuste satisfatório do modelo de Cox expresso em (3) será obtida se a curva representada no gráfico mencionado seguir aproximadamente uma reta a partir da origem com inclinação 1. Gráfico similar ao mencionado corresponde a representação dos pares $(\hat{S}_{\rm KM}(\hat{e}_i), \hat{S}_{\rm Exp}(\hat{e}_i))$, com $\hat{S}_{\rm KM}(\hat{e}_i)$ obtida pelo estimador de Kaplan-Meier e $\hat{S}_{\rm Exp}(\hat{e}_i) = \exp(-\hat{e}_i)$, isto é, a função de sobrevivência sob a Exp(1). Se esses pares seguirem aproximadamente uma reta com inclinação 1, haverá evidências de ajuste satisfatório do modelo. Alternativamente, pode-se ainda representar as curvas de sobrevivência $\hat{S}_{\rm KM}(\hat{e}_i)$ versus \hat{e}_i e $\hat{S}_{\rm Exp}(\hat{e}_i)$ versus \hat{e}_i em um mesmo gráfico e observar a proximidade entre elas, sendo que quanto mais próximas melhor o ajuste.

Contudo, se ajuste não satisfatório do modelo (3) for sugerido a partir do gráficos mencionados, uma possível razão pode ser a presença de observações atípicas. Para detectá-las é usual a construção de gráficos que fazem uso dos resíduos martingal e deviance. Dentre eles, os gráficos dos resíduos \widehat{m}_i (ou \widehat{d}_i) versus o preditor linear $\mathbf{x}_i^T \widehat{\boldsymbol{\beta}}$ e o dos resíduos \widehat{m}_i (ou \widehat{d}_i) versus os tempos t_i , $i = 1, \ldots, n$. Ausência de observações atípicas ficará evidenciada se os resíduos \widehat{m}_i (ou \widehat{d}_i), em ambos os gráficos, estiverem distribuídos aleatoriamente em torno do valor zero, usualmente dentro do intervalo (-3, 3). Nota-se que os resíduos deviance são mais simétricos em torno de zero do que os resíduos martingal. Logo, a utilização dos resíduos deviance nos gráficos mencionados pode ser preferível.

Como os métodos gráficos apresentados para avaliar a adequação global do modelo de Cox são possíveis de serem estendidos para os modelos dinâmicos, tal extensão foi considerada e ilustrada neste trabalho por meio da análise de dados de alguns estudos descritos na literatura. Para tanto, o modelo de Cox e os modelos dinâmicos com estrutura aditiva e multiplicativa foram ajustados aos dados desses estudos obtendo-se, assim, os resíduos de Cox-Snell, martingal e *deviance* de acordo com as expressões apresentadas na Tabela 3. A seguir, a adequação global dos modelos ajustados foi avaliada por meio dos métodos gráficos descritos previamente. No decorrer das análises foram discutidas as implicações quanto à restrição para obtenção desses resíduos devido ao tempo máximo τ em que estimação é possível nos modelos dinâmicos. Os códigos em R utilizados para um dos conjuntos de dados analisados encontram-se nos Apêndices B, C e D.

3.2.3.2 Qualidade de predição dos modelos

Como mencionado anteriormente, há também interesse em avaliar a qualidade de predição dos modelos de Cox e dinâmicos, bem como compará-los entre si quanto à qualidade de predição. Nesse sentido, algumas pesquisas foram realizadas a fim de se estender para os modelos de sobrevivência o coeficiente de determinação R^2 utilizado nos modelos de regressão linear (SCHEMPER; HENDERSON, 2000, O'QUILEY; XU, 2001). Em contrapartida, Heagerty e Zheng (2005), tendo como foco o modelo de Cox, propuseram um método alternativo ao R^2 , que consiste em uma versão tempo-dependente da área sob a curva ROC, comumente utilizada para avaliar a qualidade de predição em modelos de regressão binomial (HOSMER; LEMESHOW, 2000). Sob essa versão proposta por Heagerty e Zheng, a qualidade de predição do modelo de Cox é avaliada em tempos específicos por meio da área sob a curva ROC em cada tempo t, denotada por AUC(t).

Neste trabalho, o método proposto por Heagerty e Zheng (2005) foi estendido para os modelos dinâmicos abordados na Seção 3.2 com a finalidade de avaliar a qualidade de predição de cada um deles. A comparação dessas áreas entre os modelos também foi proposta neste trabalho como uma ferramenta de comparação entre modelos de sobrevivência com estruturas distintas (aditiva e multiplicativa) nos contextos não paramétrico e semiparamétrico, a qual pode auxiliar na escolha por um deles quando da análise de um particular conjunto de dados.

Para obtenção da AUC(t) são consideradas, no contexto de modelos de sobrevivência, as seguintes definições de sensibilidade e especificidade tempo-dependentes propostas por Heagerty e Zheng (2005):

$$\begin{cases} \operatorname{sens}(c,t) = \operatorname{sensibilidade}(c,t) = P(M_i(t) > c \mid T_i = t) = P(M_i(t) > c \mid \delta_i(t) = 1) \\ \operatorname{esp}(c,t) = \operatorname{especificidade}(c,t) = P(M_i(t) \le c \mid T_i > t) = P(M_i(t) \le c \mid \delta_i(t) = 0), \end{cases}$$

com $M_i(t)$, i = 1, ..., n, um marcador tempo-dependente utilizado para previsão de falha no tempo $t \in c \in \mathbb{R}$ um ponto de corte utilizado como critério para classificar a previsão como falha ou censura no tempo t. Sob essa abordagem, os indivíduos são classificados em cada tempo fixo t como falha ou censura com base no seu real status no tempo t. Assim, se o evento ocorreu para o indivíduo i, este assumirá o status de censura (isto é, $\delta_i(t) = 0$) para todo tempo $t < T_i$ e o status de falha, $\delta_i(t) = 1$ para $t = T_i$.

Tendo em vista que $\operatorname{sens}(c,t)$ e $\operatorname{esp}(c,t)$ são funções tempo-dependentes, a curva ROC para qualquer tempo fixo t, denotada por $\operatorname{ROC}(t)$, pode ser obtida por meio da representação gráfica dos pares $(1 - \exp(c, t), \operatorname{sens}(c, t))$, para todos os valores possíveis de c. Dentre os métodos propostos para estimar $\operatorname{sens}(c, t)$ e $\exp(c, t)$ e, em consequência, a curva ROC(t), dois deles são descritos por Heagerty et al. (2000). O primeiro é baseado no teorema de Bayes e no estimador de Kaplan-Meier (KAPLAN; MEIER, 1958), enquanto o segundo no estimador do vizinho mais próximo (AKRITAS, 1994), denotado por NNE (do inglês *Nearest Neighbor Estimator*). Ambos os métodos estão implementados no pacote survivalROC do software R. De acordo com Heagerty et al. (2000), o estimador baseado no NNE apresenta vantagens em relação ao primeiro, dentre elas, $\operatorname{sens}(c, t)$ e $\exp(c, t)$ são monótonas e limitadas em [0,1].

Os gráficos dispostos na Figura 3 mostram curvas ROC obtidas em tempos t específicos por meio dos métodos baseados nos estimadores KM e NNE. A partir do gráfico (a) é possível notar que as curvas ROC obtidas por meio dos métodos citados são monótonas e limitadas em [0,1], o que não ocorre com a curva ROC obtida pelo método baseado no estimador KM mostrada no gráfico (b). Ou seja, a curva ROC nem sempre será monótona e limitada em [0,1] quando o método baseado no estimador KM for utilizado.



Devido às vantagens mencionadas por Heagerty et al. (2000), ilustradas na Figura 3, optou-se em utilizar o método baseado no estimador do vizinho mais próximo (NNE). De acordo com esse estimador, tem-se:

$$\begin{cases} \widehat{P}(M_i(t) > c \mid \delta_i(t) = 1) = \frac{(1 - \widehat{F}_M(c)) - \widehat{S}_{\lambda_n}(c, t)}{1 - \widehat{S}_{\lambda_n}(t)}\\ \widehat{P}(M_i(t) \le c \mid \delta_i(t) = 0) = 1 - \frac{\widehat{S}_{\lambda_n}(c, t)}{\widehat{S}_{\lambda_n}(t)}, \end{cases}$$

com $\widehat{F}_M(c) = \frac{1}{n} \sum_i \mathbb{1}(M_i(t) \leq c)$ e $\widehat{S}_{\lambda_n}(c,t) = \frac{1}{n} \sum_i \widehat{S}_{\lambda_n}(t \mid M_i(t)) \mathbb{1}(M_i(t) > c)$, em que $\widehat{S}_{\lambda_n}(t \mid M_i(t))$ corresponde a un estimador da função de sobrevivência condicional

caracterizado por um parâmetro λ_n .

O estimador considerado para estimar $S_{\lambda_n}(t \mid M_i(t))$ consiste do estimador de Kaplan-Meier ponderado pela função kernel do vizinho mais próximo, expresso por:

$$\widehat{S}_{\lambda_n}(t \mid M_i(t)) = \prod_{s \in \mathcal{T}_n, s \leq t} \left\{ 1 - \frac{\sum_j K_{\lambda_n}(M_j(t) - M_i(t)) \mathbb{1}(T_j = s) \delta_j}{\sum_j K_{\lambda_n}(M_j(t) - M_i(t)) \mathbb{1}(T_j \geq s)} \right\}$$

com $K_{\lambda_n}(M_j(t) - M_i(t)) = \mathbb{1}\{-\lambda_n < F_M(M_i(t)) - F_M(M_j(t)) < \lambda_n\}$ a função kernel que depende do parâmetro de suavização λ_n , em que $2\lambda_n \in (0, 1)$ representa o percentual de observações incluído em cada vizinhança (exceto para as bordas da distribuição $F_M(\cdot)$), e \mathcal{T}_n é o conjunto de tempos distintos para eventos observados ($\delta_i = 1$). Para auxiliar na escolha de λ_n Akritas (1994) sugeriu usar $\lambda_n = O(n^{-1/3})$.

Como os valores de sensibilidade(c, t) e especificidade(c, t) pertencem ao intervalo [0,1], o marcador $M_i(t)$ será perfeito em discriminar entre falhas e censuras no tempo t quando ambos assumirem o valor 1. Desse modo, a área sob a curva ROC(t), denotada por AUC(t), pode ser utilizada para mensurar a habilidade do marcador $M_i(t)$ em realizar esta discriminação ao longo do tempo. Quanto mais próximo a AUC(t) estiver do valor 1, melhor a capacidade de discriminação deste marcador no tempo t.

Para avaliar a qualidade de predição do modelo de Cox (3) por meio da AUC(t), no caso em que suposição de riscos proporcionais é válida, Heagerty e Zheng (2005) propuseram para $M_i(t)$ o preditor linear $\mathbf{x}_i^T \boldsymbol{\beta}$, i = 1, ..., n. Se, no entanto, a suposição não for válida, sugeriram o uso de $M_i(t) = \mathbf{x}_i^T \boldsymbol{\beta}(t)$, uma vez que um modelo mais geral, como por exemplo o modelo (10), pode ser mais apropriado nesse caso.

De acordo com a proposta para $M_i(t)$ feita por Heagerty e Zheng (2005) no caso do modelo de Cox, bem como da sugestão desses autores em considerar marcadores com parâmetros tempo-dependente para situações mais gerais, foram propostos os seguintes marcadores $M_i(t)$, i = 1, ..., n, para os modelos tratados neste trabalho:

$$M_{i}(t) = \begin{cases} \mathbf{x}_{i}^{T} \boldsymbol{\beta} & \text{para o modelo (3)} \\ \mathbf{x}_{i}^{T}(t) \mathbf{B}(t) & \text{para os modelos (10) e (15)} \\ \mathbf{x}_{i}^{T}(t) \mathbf{B}(t) + \mathbf{z}_{i}^{T}(t) \boldsymbol{\gamma} t & \text{para os modelos (11) e (18),} \end{cases}$$

em que $\boldsymbol{\beta} = (\beta_1, \dots, \beta_p), \, \mathbf{B}(t) = (B_1(t), \dots, B_p(t)) \, \text{com } B_k(t) = \int_0^t \beta_k(u) du, \, k = 1, \dots, p,$ para os modelos (10) e (15), $\mathbf{B}(t) = (B_1(t), \dots, B_r(t)), \, B_k(t) = \int_0^t \beta_k(u) du, \, k = 1, \dots, r$ e $\boldsymbol{\gamma} = (\gamma_1, \dots, \gamma_l), \, \text{com } r + l = p,$ para os modelos (11) e (18). Nota-se que devido às dificuldades em se obter $\widehat{\beta}(t)$ para os modelos (10) e (11), optou-se em propor $M_i(t)$ para esses modelos em função de $\mathbf{B}(t)$ e não de $\beta(t)$. Logo, uma vez obtidos os valores de $M_i(t)$, as áreas AUC(t) em tempos t específicos podem ser obtidas com ao auxílio do pacote survivalROC do software R.

O método de reamostragem *bootstrap* não paramétrico (EFRON, 1982) foi ainda utilizado para obtenção das estimativas dos erros padrão associados às AUC(t). As respectivas estimativas foram obtidas com base em 1.000 reamostragens *bootstrap*.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste capítulo, são apresentados os resultados do estudo de simulação descrito na Seção 3.1.1, bem como os resultados das análises dos dados do estudo de cirrose biliar primária descritos na Seção 3.1.2 e de outros dois estudos descritos na literatura.

4.1 Resultados do Estudo de Simulação

A Tabela 4 mostra as estimativas obtidas para os cenários em que a distribuição Weibull e uma covariável dicotômica foram consideradas no processo de geração dos dados. O tempo máximo em cada amostra variou entre 7 e 9. Para cada combinação de n e percentual de censuras é possível observar, a partir desta tabela, que os modelos apresentaram estimativas similares para as AUC(t). Contudo, para os modelos dinâmicos, estimativas das AUC(t) não puderem ser obtidas para $t \ge 4$ quando n = 100 e para $t \ge 5$ quando n = 300 e 500. A razão é que estimação para esses modelos somente é possível enquanto a matriz $\mathbf{X}(t)$ apresentar posto completo, de modo que estimação ficou restrita a $t \in [0, \tau]$, com $\tau = 4$ quando n = 100 e $\tau = 5$ quando n = 300 e 500.

Tabela 4 – AUC(t) e erros padrão (e.p.) estimados a partir dos modelos: (1) de Cox, (2) de riscos multiplicativos dinâmico e (3) de riscos aditivos dinâmico quando os tempos gerados seguem distribuição Weibull e X_1 é binária com efeito tempo-invariante

			t =	2,0	t =	2, 5	t =	3,0	t =	4,0	t =	5,0	t =	6, 0
%	n	Μ	AUC	e.p.	AUC	e.p.	AUC	e.p.	AUC	e.p.	AUC	e.p.	AUC	e.p.
	100	1	0,8317	0,031	0,8148	0,028	0,7900	0,028	0,7605	0,026	0,7489	0,025	0,7457	0,024
	100	2	0,8297	0,031	0,8089	0,028	0,7859	0,029	-	-	-	-	-	-
	100	3	0,8297	0,031	0,8089	0,028	0,7859	0,029	-	-	-	-	-	-
0	300	1	0,8378	0,016	0,8180	0,016	0,7949	0,014	0,7677	0,014	0,7563	0,014	0,7530	0,013
	300	2	0,8349	0,017	0,8156	0,014	0,7925	0,012	0,7638	0,013	-	-	-	-
	300	3	0,8349	0,017	0,8156	0,014	0,7925	0,012	0,7638	0,013	-	-	-	-
	500	1	0,8379	0,013	0,8184	0,011	0,7953	0,011	0,7683	0,011	0,7574	0,011	0,7539	0,010
	500	2	0,8359	0,013	0,8176	0,010	0,7940	0,010	0,7653	0,011	-	-	-	-
	500	3	0,8359	0,013	0,8176	0,010	0,7940	0,010	0,7653	0,011	-	-	-	-
	100	1	0,8314	0,038	0,8200	0,038	0,7904	0,041	0,7460	0,042	0,7093	0,082	$0,\!6925$	0,098
	100	2	0,8299	0,037	0,8154	0,039	0,7876	0,043	-	-	-	-	-	-
	100	3	0,8299	0,037	0,8154	0,039	0,7876	0,043	-	-	-	-	-	_
	300	1	0,8343	0,022	0,8276	0,018	0,8020	0,018	0,7648	0,026	0,7372	0,048	0,7127	0,090
20	300	2	0,8367	0,019	0,8278	0,016	0,8038	0,014	0,7661	0,023	-	-	-	-
	300	3	0,8367	0,019	0,8278	0,016	0,8038	0,014	0,7662	0,023	-	-	-	-
	500	1	0,8374	0,017	0,8277	0,013	0,8036	0,013	0,7657	0,019	0,7396	0,038	0,7189	0,085
	500	2	0,8376	0,016	0,8302	0,014	0,8055	0,013	0,7683	0,019	-	-	-	-
	500	3	0,8376	0,016	0,8302	0,014	0,8055	0,013	0,7683	0,019	-	-	-	-
	100	1	0,8297	0,063	0,8249	0,064	0,7934	0,067	0,7390	0,069	$0,\!6965$	0,100	$0,\!6751$	0,132
	100	2	0,8233	0,061	0,8146	0,063	0,7877	0,066	-	-	-	-	-	_
	100	3	0,8233	0,061	0,8146	0,063	0,7877	0,066	-	-	-	-	-	-
	300	1	0,8346	0,030	0,8328	0,038	0,8041	0,042	0,7515	0,055	$0,\!6994$	0,093	$0,\!6598$	0,118
40	300	2	0,8256	0,029	0,8307	0,036	0,8026	0,041	0,7507	0,053	-	-	-	-
	300	3	0,8256	0,029	0,8307	0,036	0,8026	0,041	0,7507	0,053	-	-	-	_
	500	1	0,8288	0,024	0,8342	0,024	0,8092	0,029	0,7602	0,042	0,7166	0,070	$0,\!6699$	0,114
	500	2	0,8271	0,023	0,8391	0,022	0,8135	0,026	0,7641	0,041	-	-	-	-
	500	3	0,8271	0,023	0,8391	0,022	0,8135	0,026	0,7641	0,041	-	-	-	-

Nota: % denota o percentual de censuras, n o tamanho da amostra e M o modelo utilizado para análise dos dados de sobrevivência gerados sob o modelo Weibull com $\gamma = 2 \text{ e } \lambda(x_1) = \exp(x_1), X_1 \sim \text{Bin}(0,5).$

A partir da Tabela 4, decréscimos podem também ser observados nos valores dos erros padrão das AUC(t) com o aumento do tamanho amostral. Valores maiores para os erros padrão são, contudo, observados à medida que o percentual de censuras cresce. Além disso, decréscimos nos valores das estimativas das AUC(t) também são observados com o passar do tempo, o que é esperado uma vez que há um decréscimo gradual do tamanho amostral ao longo do tempo com as ocorrências de falhas e censuras. Para $t \ge 4$ nota-se, ainda, um ligeiro decréscimo nos valores das estimativas das AUC(t) com o aumento do percentual de censuras, em particular para 40%. Contudo, como estimação para os modelos dinâmicos ficou restrita a $t \in [0, \tau]$, tal fato não ficou muito evidenciado para esses modelos. De modo geral, os resultados evidenciam que a qualidade de predição dos três modelos não apresentou diferenças marcantes para t no intervalo $[0, \tau]$.

Para os cenários em que os dados foram gerados sob a distribuição Weibull e uma covariável contínua, com tempo máximo em cada amostra entre 6 e 8, tem-se na Tabela 5 os resultados obtidos para as mesmas combinações consideradas na Tabela 4.

Tabela 5 – AUC(t) e erros padrão (e.p.) estimados a partir dos modelos: (1) de Cox, (2) de riscos multiplicativos dinâmico e (3) de riscos aditivos dinâmico quando os tempos gerados seguem distribuição Weibull e X_1 é contínua com efeito tempo-invariante

			<i>t</i> —	2.0	<i>t</i> –	3.0	<i>t</i> —	3 5	<i>t</i> –	4.0	<i>t</i> –	4.5	<i>t</i> –	5.0
%	n	М	$\iota =$	2,0 en	AUC	0,0 en	L = AUC	0,0 en	AUC		AUC	ч, 0 е р	L AUC	0,0 en
	100	1	0.9454	0.020	0.9356	0.022	0.9332	0.023	0.9304	0.026	0.9332	0.027	0.9342	0.033
	100	2	0,0404	0,020	0,0000	0,022	0,0002	0.023	0,0004	0.028	0,0002	0,021	0,0042	0,000
	100	3	0,0002	0.016	0,9400	0,020 0.017	0,943	0.017	0,9403	0.022	_	_	_	_
	300	1	0,9000	0,010 0.017	0,0001	0.018	0,0040	0.017	0,0010	0.020	0.9341	0.020	0.9386	0 022
0	300	2	0.9571	0.013	0.9489	0.016	0.9439	0.016	0,9420	0.018	0,9443	0.019		
0	300	3	0.9633	0.008	0.9516	0.011	0.9499	0.011	0.9486	0.013	0.9519	0.013	_	_
	500	1	0,9474	0.013	0,0010 0.9377	0.013	0.9395	0.013	0.9332	0.016	0,0010 0.9352	0.017	0 9396	0.020
	500	2	0.9601	0.011	0.9491	0.012	0.9487	0.013	0.9476	0.014	0.9478	0.016		
	500	3	0.9635	0.006	0.9518	0.008	0.9491	0.008	0.9493	0.010	0.9591	0.012	_	_
	100	1	0.9363	0.027	0.9041	0.039	0.8835	0.049	0.8554	0.062	0.8199	0.083	0.7741	0.104
	100	2	0.9361	0.027	0.9033	0.040	0.8824	0.049	0.8544	0.062	-	_	_	_
	100	3	0.9279	0.030	0.8854	0.049	0.8425	0.097	0.7960	0.065	_	_	_	_
	300	1	0.9383	0,020	0.9173	0.024	0,9043	0,028	0.8861	0,038	0,8599	0.053	0,8150	0.085
20	300	2	0,9367	0,020	0,9148	0,025	0,9006	0,029	0,8790	0,042	0,8495	0,064	_	_
	300	3	0,9317	0,021	0,9068	0,026	0,8911	0,035	0,8668	0,052	0,8281	0,088	_	_
	500	1	0,9385	0,019	0,9182	0,021	0,9057	0,025	0,8874	0,031	0,8596	0,051	0,8155	0,070
	500	2	0,9375	0,017	0,9169	0,019	0,9022	0,023	0,8849	0,029	0,8585	0,045	-	_
	500	3	0,9320	0,016	0,9119	0,019	0,8998	0,023	0,8828	0,031	0,8559	0,049	-	-
	100	1	0,9050	0,039	0,8516	0,058	0,8182	0,071	0,7792	0,081	0,7344	0,094	0,6859	0,109
	100	2	0,9049	0,039	0,8514	0,058	0,8182	0,071	0,7793	0,081	-	-	-	-
	100	3	0,8868	0,041	0,8094	0,070	0,7542	0,101	0,7062	0,092	_	_	—	_
	300	1	0,9138	0,024	0,8720	0,034	0,8443	0,039	0,8066	0,051	0,7630	0,066	0,7075	0,081
40	300	2	0,9136	0,024	0,8722	0,033	0,8441	0,039	0,8061	0,051	0,7638	0,065	_	_
	300	3	0,9078	0,025	0,8609	0,037	0,8266	0,049	0,7829	0,068	0,7281	0,091	-	_
	500	1	0,9141	0,021	$0,\!8762$	0,029	0,8517	0,035	$0,\!8173$	0,044	0,7702	0,063	0,7126	0,075
	500	2	0,9140	0,021	$0,\!8763$	0,029	0,8517	0,035	0,8171	0,045	0,7698	0,062	-	_
	500	3	0,9129	0,020	$0,\!8719$	0,028	$0,\!8446$	0,038	0,8081	0,045	0,7604	0,065	-	-

Nota: % denota o percentual de censuras, n o tamanho da amostra e M o modelo utilizado para análise dos dados gerados sob o modelo Weibull com $\gamma = 4 \text{ e } \lambda(x_1) = \exp(-0, 3x_1), X_1 \sim \exp(0, 2).$

A partir dos resultados mostrados na Tabela 5 nota-se, similar ao observado para os cenários na Tabela 4, que estimativas das AUC(t) não puderem ser obtidas para os modelos dinâmicos para $t \ge 4,5$ quando n = 100 e para $t \ge 5$ quando n = 300 e 500. Nota-se, também, decréscimos nas estimativas das AUC(t) com o aumento do tempo, bem como decréscimos nos valores dos erros padrão com o aumento do tamanho amostral sendo que, esses erros, se tornam maiores com o aumento do percentual de censuras. Ainda, decréscimos nas estimativas das AUC(t) à medida que o percentual de censuras cresce ficaram mais evidentes na presença de uma covariável contínua do que de uma covariável dicotômica. Na presença de uma covariável contínua, o intervalo de tempo $[0,\tau]$ em que estimação é possível nos modelos dinâmicos também tende a ter amplitude maior. A razão é que o tempo τ em que a matriz $\mathbf{X}(t)$ deixa de ter posto completo é geralmente maior na presença de uma covariável contínua do que foi observado para os cenários considerados na Tabela 5, pode-se concluir que a qualidade de predição dos três modelos também não apresentou diferenças marcantes para t no intervalo $[0, \tau]$.

Quanto aos cenários em que os dados foram gerados sob a distribuição lognormal e uma covariável dicotômica, com t máximo em cada amostra entre 9,5 e 10,5, tem-se na Tabela 6 os resultados obtidos para as combinações consideradas.

Tabela 6 – AUC(t) e erros padrão (e.p.) estimados a partir dos modelos (1) de Cox, (2) de riscos multiplicativos dinâmico e (3) de riscos aditivos dinâmico quando os tempos gerados seguem distribuição lognormal e X_1 é dicotômica com efeito tempo-dependente

			t =	2,5	t =	3,5	t =	4,5	t =	5, 5	t =	6,5	t =	7,5
%	n	Μ	AUC	e.p.	AUC	e.p.	AUC	e.p.	AUC	e.p.	AUC	e.p.	AUC	e.p.
-	100	1	0,7868	0,037	0,8140	0,043	0,7640	0,039	0,7358	0,036	0,7330	0,048	0,7420	0,049
	100	2	0,7868	0,037	0,8140	0,043	0,7640	0,038	-	-	-	-	-	_
	100	3	0,7882	0,034	0,8138	0,039	0,7694	0,037	-	-	-	-	-	_
	300	1	0,7782	0,022	0,8011	0,022	0,7814	0,021	0,7631	0,021	0,7547	0,022	0,7522	0,022
0	300	2	0,7791	0,023	0,8033	0,023	0,7813	0,022	0,7612	0,021	—	_	—	—
	300	3	0,7791	0,023	0,8033	0,023	0,7813	0,022	0,7612	0,021	_	-	_	_
	500	1	0,7763	0,016	0,8003	0,018	0,7837	0,016	0,7666	0,016	0,7550	0,016	0,7509	0,017
	500	2	0,7763	0,016	0,8003	0,018	0,7837	0,016	0,7666	0,016	_	-	_	_
	500	3	0,7764	0,016	0,8003	0,018	0,7837	0,016	0,7666	0,016	-	-	-	-
	100	1	0,7822	0,035	0,7957	0,040	0,7520	0,048	0,7041	0,054	$0,\!6933$	0,092	$0,\!6804$	0,107
	100	2	0,7787	0,037	0,7923	0,036	0,7551	0,051	-	-	_	-	_	_
	100	3	0,7821	0,037	0,7980	0,039	0,7543	0,043	-	-	-	-	-	-
	300	1	0,7685	0,024	0,7853	0,027	0,7708	0,028	0,7544	0,029	0,7444	0,042	0,7316	0,061
20	300	2	0,7693	0,021	0,7835	0,026	0,7687	0,026	0,7535	0,028	_	-	_	_
	300	3	0,7686	0,024	0,7857	0,027	0,7708	0,028	0,7547	0,029	-	-	-	-
	500	1	0,7662	0,019	0,7838	0,020	0,7730	0,020	0,7620	0,024	0,7517	0,030	0,7393	0,045
	500	2	0,7667	0,017	0,7853	0,017	0,7768	0,018	0,7618	0,022	_	-	_	_
	500	3	0,7663	0,018	0,7838	0,017	0,7730	0,021	0,7620	0,024	-	-	-	-
	100	1	0,7733	0,033	0,7760	0,042	0,7264	0,069	0,6621	0,058	$0,\!6299$	0,100	$0,\!6225$	0,116
	100	2	0,7669	0,033	0,7743	0,038	0,7248	0,053	-	-	-	-	-	-
	100	3	0,7743	0,034	0,7813	0,045	0,7359	0,058	-	-	-	-	-	-
	300	1	0,7676	0,024	0,7676	0,027	0,7496	0,031	0,7339	0,040	0,7136	0,074	$0,\!6894$	0,098
40	300	2	0,7618	0,022	0,7678	0,028	0,7481	0,028	0,7302	0,039	-	-	-	-
	300	3	0,7610	0,024	0,7680	0,027	0,7504	0,032	0,7346	0,041	-	-	-	-
	500	1	0,7561	0,019	0,7647	0,021	0,7555	0,026	0,7486	0,036	0,7397	0,045	0,7184	0,065
	500	2	0,7578	0,018	0,7656	0,017	0,7577	0,022	0,7441	0,030	-	-	-	-
	500	3	0,7564	0,019	0,7649	0,021	0,7556	0,026	0,7487	0,035	-	-	-	-

Nota: % denota o percentual de censuras, n o tamanho amostral e M o modelo utilizado para análise dos dados gerados sob o modelo lognormal com parâmetros $\sigma = 0,3$ e $\mu(x_1) = 1 + 0,5 x_1, X_1 \sim \text{Bin}(0,5)$.

A partir dos resultados na Tabela 6, pode-se notar estimativas das AUC(t)

semelhantes para todos os modelos com, no entanto, um ligeiro decréscimo nos valores de tais estimativas com o aumento do percentual de censuras. Além disso, estimativas das AUC(t) para os modelos dinâmicos ficaram restritas a $t \in [0, \tau]$, com $\tau = 4, 5$ para n = 100 e $\tau = 5, 5$ para n = 300 e 500. Como esperado, os valores dos erros padrão apresentaram decréscimos com o aumento do tamanho amostral e acréscimos com o aumento do percentual de censuras. Contudo, o efeito da covariável dicotômica para esses cenários é tempo-dependente e, sendo assim, seria esperado que os modelos dinâmicos apresentassem qualidade de predição superior, o que não ocorreu. Razões que possivelmente justificam esse fato são: *i*) mudanças no efeito da covariável podem não ter ocorrido ou ter ocorrido de forma não muito acentuada no intervalo de tempo $[0, \tau]$ em que estimação ficou restrita para esses modelos e *ii*) os modelos dinâmicos apresentam dificuldades em captar mudanças no efeito de covariáveis categóricas, em particular dicotômicas.

Por fim, pode-se visualizar na Tabela 7 os resultados obtidos para os cenários em que os dados foram gerados sob a distribuição lognormal e uma covariável contínua, com t máximo em cada amostra entre 20 e 23.

Tabela 7 – AUC(t) e erros padrão (e.p.) estimados a partir dos modelos: (1) de Cox, (2) de riscos multiplicativos dinâmico e (3) de riscos aditivos dinâmico quando os tempos gerados seguem distribuição lognormal e X_1 é contínua com efeito tempo-dependente

			t =	2,0	t =	5,0	t =	7,0	t = 1	10,0	t = 1	13,0	t = 1	15,0
%	n	Μ	AUC	e.p.	AUC	e.p.	AUC	e.p.	AUC	e.p.	AUC	e.p.	AUC	e.p.
	100	1	0,9897	0,006	0,9802	0,011	0,9620	0,017	0,9348	0,024	0,9236	0,043	0,9143	0,052
	100	2	0,9902	0,006	0,9738	0,012	0,9530	0,020	0,9244	0,026	0,9192	0,038	-	-
	100	3	0,9907	0,005	0,9712	0,012	0,9522	0,019	0,9252	0,024	0,9150	0,037	_	_
	300	1	0,9905	0,004	0,9710	0,009	0,9539	0,011	0,9290	0,016	0,9223	0,022	0,9205	0,023
0	300	2	0,9908	0,003	0,9733	0,009	0,9544	0,010	0,9308	0,015	0,9232	0,022	0,9195	0,024
	300	3	0,9902	0,003	0,9720	0,008	$0,\!9534$	0,010	0,9312	0,014	0,9239	0,023	0,9225	0,026
	500	1	0,9911	0,002	0,9734	0,007	0,9579	0,008	0,9357	0,013	0,9264	0,017	0,9271	0,021
	500	2	0,9906	0,002	0,9715	0,007	$0,\!9548$	0,006	0,9328	0,012	0,9257	0,016	0,9286	0,021
	500	3	0,9917	0,002	0,9747	0,007	$0,\!9546$	0,009	0,9330	0,012	0,9257	0,016	0,9275	0,021
	100	1	0,9687	0,015	0,9559	0,021	0,9308	0,029	$0,\!8744$	0,052	0,8115	0,056	0,7602	0,064
	100	2	0,9690	0,013	0,9566	0,020	0,9323	0,027	$0,\!8754$	0,048	0,8193	0,064	-	-
	100	3	0,9686	0,016	0,9489	0,024	0,9318	0,028	$0,\!8784$	0,046	0,8284	$0,\!050$	-	-
	300	1	0,9689	0,010	0,9575	0,015	0,9397	0,018	$0,\!8779$	0,028	0,8243	0,040	0,7780	0,058
20	300	2	0,9712	0,011	0,9589	0,013	0,9367	0,014	0,8803	0,021	0,8342	0,041	0,8075	0,051
	300	3	0,9757	0,012	0,9506	0,015	0,9406	0,015	0,8893	0,022	0,8318	0,031	0,8116	0,048
	500	1	$0,\!9700$	0,007	0,9570	0,011	0,9424	0,013	0,8886	0,021	0,8360	0,030	0,8041	0,043
	500	2	0,9752	0,007	0,9605	0,010	0,9403	0,011	0,8836	0,013	0,8436	0,028	0,8132	0,042
	500	3	0,9790	0,006	0,9550	0,010	0,9449	0,012	0,8917	0,012	0,8474	0,023	0,8268	0,040
	100	1	0,9588	0,025	0,9066	0,038	0,8697	0,046	0,7917	0,060	$0,\!6559$	0,078	0,5916	0,091
	100	2	0,9567	0.024	0,9205	0,036	$0,\!8709$	0,045	0,7925	0,059	0,6921	0,076	-	-
	100	3	0,9569	0,022	0,9204	0,036	0,8715	0,046	0,7931	0,062	0,6928	0,078	-	-
	300	1	0,9668	0,014	0,9215	0,021	0,8826	0,024	$0,\!8050$	0,033	0,7355	0,043	0,6648	0,054
40	300	2	0,9598	0,014	0,9275	0,021	$0,\!8877$	0,024	0,8159	0,033	0,7361	0,051	0,7029	0,061
	300	3	0,9583	0,013	0,9213	0,020	0,8822	0,024	0,8066	0,034	0,7405	0,055	0,7065	0,060
	500	1	0,9681	0,010	0,9283	0,015	$0,\!8873$	0,019	0,8139	0,027	0,7409	0,035	$0,\!6866$	0,045
	500	2	0,9609	0,011	0,9298	0,015	$0,\!8917$	0,019	0,8202	0,027	0,7524	0,035	0,7127	0,054
	500	3	0,9641	0,009	0,9248	0,015	0,8992	0,018	0,8193	0,028	0,7625	0,031	0,7157	0,053

Nota: % denota o percentual de censuras, n o tamanho amostral e M o modelo utilizado para análise dos dados gerados sob o modelo lognormal com $\sigma = 0,3$ e $\mu(x_1) = 1 - 0,3 x_1, X_1 \sim \text{Exp}(0,2)$.

A partir da Tabela 7 pode-se notar, na ausência de censuras, que as estima-

tivas das AUC(t) apresentaram valores elevados e similares para todos os modelos. Além disso, decréscimos podem ser observados nos valores dos erros padrão à medida que o tamanho amostral cresce, bem como acréscimos nos valores dos erros padrão à medida que o percentual de censuras aumenta. Já para os cenários em que há 20% ou 40% de censuras, é possível observar que os valores das estimativas das AUC(t) apresentaram diminuição mais acentuada com o tempo do que nos cenários em que não há censuras. Na presença de censuras, os modelos dinâmicos também apresentaram, em geral, estimativas das AUC(t) ligeiramente superiores. Além disso, estimação para os modelos dinâmicos ficou restrita a $t \in [0, \tau]$, com $\tau = 15$ para n = 100 e $\tau = 18$ e 20 para n = 300 e 500, respectivamente. Apesar do efeito tempo-dependente da covariável contínua, os modelos dinâmicos, similar ao observado para os cenários da Tabela 6, não apresentaram, em geral, qualidade de predição superior à do modelo de Cox.

De modo geral, os resultados apresentados para os cenários considerados no estudo de simulação sugerem que os modelos de sobrevivência dinâmicos tendem a apresentar qualidade de predição similar à do modelo de Cox, mesmo na presença de covariáveis com efeito tempo-dependente. Além disso, ficou evidenciado que os procedimentos de estimação para os modelos dinâmicos são fortemente afetados pelo percentual de censuras presente nos dados, pelo tamanho amostral e, também, pela natureza das covariáveis no modelo (categóricas e/ou contínuas), uma vez que o tempo em que a matrix $\mathbf{X}(t)$ deixa de ter posto completo tem influência da natureza das covariáveis. Portanto, se por um lado os modelos de sobrevivência dinâmicos apresentam a flexibilidade de permitir covariáveis com efeito tempo-dependente, por outro lado apresentam procedimentos de estimação mais complexos devido a esta flexibilidade. Em consequência, esses modelos podem se tornar menos atrativos para estudos em que estimação se restringir a um intervalo de tempo com amplitude pequena quando comparada à do seguimento total do estudo, bem como para estudos em que o efeito tempo-dependente da covariável não for muito acentuado.

A seguir, são analisados os dados de três estudos descritos na literatura com o objetivo de avaliar a AUC(t), juntamente com os métodos gráficos de adequação e diagnóstico de modelos, em cenários que ilustram ou complementam os que foram considerados no estudo de simulação, em particular os cenários que contemplam mais de uma covariável.

4.2 Resultados do Estudo de Cirrose Biliar Primária (CBP)

4.2.1 Análise exploratória

Para os dados do estudo CBP, descritos na Seção 3.1.2, foi inicialmente realizada uma análise exploratória. Para tanto, todas as covariáveis foram categorizadas com base em seus valores laboratoriais de referência (MEDICINANET, 2012). A Tabela 8 mostra as frequências absolutas e respectivos percentuais de pacientes, de falhas e de censuras associados às categorias de cada covariável.

Tabela 8 – Frequências absolutas e respectivos percentuais de pacientes, de falhas e de censuras observados em ensaio clínico conduzido com 416 pacientes diagnosticados com CBP

~		(04)		
Covariável	Categoria	N (%)	Censura (%)	Falha (%)
Idade	> 40 anos	344(83)	182 (53)	162 (47)
	≤ 40 anos	72(17)	49(68)	23(32)
Presença de Edema	0: não	352 (85)	215~(61)	137 (39)
	1: sim	64(15)	16(25)	48(75)
Concentração de Albumina	0: 3,5 a 5,5 g/dL	197 (47)	90(46)	107(54)
	$1:<3{,}5~{\rm g/dL}$	219(53)	141 (64)	78(36)
Concentração de Bilirrubina	0: 0,3 a 1 mg/dL	278(67)	114 (41)	164 (59)
	$1: > 1 \mathrm{~mg/dL}$	138 (33)	117 (85)	21 (15)
Tempo de Protrombina	$0: \le 13,1$	318(76)	204(64)	114(36)
	1:>13,1	98(24)	27(28)	71(72)

A partir da Tabela 8, observa-se que 83% dos pacientes apresentaram idade superior a 40 anos, com ausência de edema sendo registrada para 85% dos pacientes e concentração de bilirrubina entre 0,3 e 1,0 mg/dl para 67%. Já para concentração de albumina e tempo de protrombina, as maiores frequências foram observadas para as categorias < 3,5 g/dl e $\leq 13,1$ segundos, 53% e 76%, respectivamente. Ao final do estudo foi registrado um total de 231 observações censuradas, o que corresponde a 55%.

Para os dados desse estudo, a curva de sobrevivência global (i.e., sem considerar covariáveis) foi obtida por meio do estimador de Kaplan-Meier. Tal curva, com os respectivos intervalos de 95% de confiança para t tal que $0 \le t \le 13, 14$, pode ser visualizada na Figura 4. O tempo mediano de vida foi estimado em 8,4 anos.

A seguir, curvas de sobrevivência foram obtidas para cada uma das cinco covariáveis. O teste *logrank* foi utilizado para testar a presença de diferenças significativas entre as curvas obtidas para as categorias de cada covariável. A Figura 5 apresenta as curvas mencionadas juntamente com os resultados do teste *logrank*.



Figura 4 – Curva de sobrevivência global e respectivos intervalos de 95% de confiança obtidos a partir do estimador de Kaplan-Meier para os dados do estudo CBP



Figura 5 – Curvas de sobrevivência estimadas pelo método de Kaplan-Meier para cada covariável e respectivos valores p associados ao teste logrank

A partir da Figura 5, é possível observar diferenças significativas, ao nível de significância de 10%, entre as curvas associadas a cada uma das covariáveis. Esse resultado sugere que todas as covariáveis estariam influenciando no tempo de sobrevivência dos pacientes devendo, portanto, ser consideradas na etapa de modelagem estatística.

4.2.2 Modelagem estatística

Com base nos resultados da análise exploratória, o interesse consiste agora em analisar os dados do estudo CBP por meio dos modelos de sobrevivência abordados neste trabalho e, se possível, indicar o mais adequado para esses dados. Para ajustar os modelos foram consideradas as covariáveis: idade, presença de edema, concentração de albumina, concentração de bilirrubina e tempo de protrombina. Todas registradas somente no início do estudo. Idade foi centrada em seu valor médio e as três últimas covariáveis foram consideradas na escala logarítmica e também centradas em seus respectivos valores médios.

Inicialmente, foi ajustado o modelo de Cox que forneceu as estimativas, erros padrão e valores p associados ao teste de Wald mostrados na Tabela 9. Nota-se, desses resultados, que todas as covariáveis apresentaram efeito significativo (p < 0,05).

Tabela 9 - Resultados do ajuste do modelo de Cox para os dados do estudo CBP

Covariável	Estimativa	Erro padrão	Valor p
Idade	0,023	0,007	0,001
Edema	$0,\!483$	$0,\!183$	0,008
$\log(\text{Albumina})$	-2,680	$0,\!602$	< 0,001
$\log(Bilirrubina)$	$0,\!846$	0,076	< 0,001
$\log(\operatorname{Protrombina})$	1,776	0,716	0,013

Nota: covariáveis contínuas centradas em seus respectivos valores médios.

Como o modelo de Cox assume taxas de falha proporcionais, esta suposição foi investigada a partir de testes realizados com base nos resíduos de Schoenfeld e, também, do coeficiente de correlação de Pearson ρ . Os resultados mostrados na Tabela 10 evidenciam a violação dessa suposição para as covariáveis Edema e log(Protrombina), ambas com valor p < 0.05.

Tabela 10 – Coeficiente de correlação (ρ) e resultados dos testes realizados para avaliar a proporcionalidade das taxas de falha no modelo de Cox ajustado aos dados de CBP

Covariável	rho (ρ)	χ^2	Valor p
Idade	-0,067	0,789	0,374
Edema	-0,154	4,295	0,038
$\log(\text{Albumina})$	0,076	1,181	0,277
$\log(Bilirrubina)$	0,099	1,515	0,218
$\log(\text{Protrombina})$	-0,323	$12,\!692$	< 0,001
GLOBAL	_	25,428	< 0,001

Para avaliar a qualidade de ajuste global do modelo de Cox foram obtidos os três gráficos mencionados na Seção 3.2.3.1. Esses gráficos, que fazem uso dos resíduos de Cox-Snell, podem ser visualizados na Figura 6, sendo possível notar a partir dos gráficos (a) e (b) alguns desvios da reta e do gráfico (c) afastamentos mais acentuados entre as curvas para $\hat{e}_i > 1,5$. De modo geral, os gráficos sugerem ajuste razoável do modelo ajustado.



Figura 6 – (a) resíduos de Cox-Snell \hat{e}_i versus taxa de falha acumulada $\widehat{\Lambda}(\hat{e}_i)$, (b) pares de pontos $(\widehat{S}_{\text{KM}}(\hat{e}_i), \widehat{S}_{\text{Exp}}(\hat{e}_i))$ e (c) curvas de sobrevivência $\widehat{S}_{\text{KM}}(\hat{e}_i)$ e $S_{\text{Exp}}(\hat{e}_i)$ versus \hat{e}_i

Além disso, análise dos resíduos martingal e *deviance*, dispostos na Figura 7, não sugere a existência de observações atípicas, tendo em vista os resíduos estarem distribuídos em torno de zero e entre -3 e 3.



Figura 7 – Resíduos martingal e deviance associados ao modelo de Cox versus tempos

Quanto à qualidade de predição do modelo de Cox ajustado, esta foi avaliada por meio das áreas sob a curva ROC(t), isto é, das AUC(t). Para obtê-las em tempos tpré-estabelecidos foi considerado o marcador $\widehat{M}_i(t) = \mathbf{x}_i^T \widehat{\boldsymbol{\beta}}, i = 1, \dots, n$, e o estimador do vizinho mais próximo (NNE) discutidos na Seção 3.2.3.2. Os resultados das áreas estimadas estão na Tabela 11 e estas sugerem que o modelo apresenta qualidade de predição satisfatória e decrescente com o aumento do tempo t, o que é esperado tendo em vista que o tamanho amostral vai decrescendo no decorrer do estudo.

Tabela 11 – Estimativas das AUC(t) obtidas em seis tempos distintos para avaliar a qualidade de predição do modelo de Cox ajustado aos dados do estudo CBP

t	0,5	1,5	3,0	5,0	7,0	8,0	9,0	11,0	12,0
AUC(t)	0,924	0,851	0,848	0,841	0,818	0,792	0,785	0,812	0,798

De modo geral, pode-se dizer com base nos resultados obtidos que o modelo de Cox apresentou ajuste global e qualidade de predição bastante razoáveis havendo, contudo, indicação de violação da suposição de taxas de falha proporcionais para as covariáveis Edema e log(Protrombina). Sendo assim, modelos de sobrevivência dinâmicos foram considerados para a análise desses dados.

O primeiro modelo dinâmico considerado foi o modelo de riscos multiplicativos descrito na Seção 3.2.2.1 expresso por $\lambda(t \mid \mathbf{x}_i) = \lambda_0(t) \exp[\mathbf{x}_i^T \boldsymbol{\beta}(t)]$. Para o ajuste desse modelo, estimação ficou restrita aos tempos t no intervalo $[0, \tau]$, com $\tau = 8$. Para o referido modelo tem-se na Tabela 12 os resultados dos testes das hipóteses H_{01} : $\beta_q(t) = 0$ e H_{02} : $\beta_q(t) = \beta_q$ ou, equivalentemente, H_{02} : $B_q(t) = \beta_q t$, $q = 1, \ldots, 5$. Tais resultados mostram todas as covariáveis com efeito significativo (valores $p \leq 0, 05$ associados à H_{01}) e rejeição da hipótese H_{02} para Edema e log(Protrombina).

Tabela 12 – Resultados de testes realizados para avaliar o efeito das covariáveis consideradas no modelo de riscos multiplicativos dinâmico ajustado aos dados do estudo CBP

	H_{01} : $\beta_q(t)$	t) = 0	$H_{02}: \beta_q(t)$	$) = \beta_q$
Covariáveis	Estatística*	Valor p	Estatística*	Valor p
Idade	3,83	0,001	0,05	0,612
Edema	3,78	0,002	$3,\!85$	< 0,001
$\log(\text{Albumina})$	$5,\!61$	< 0,001	2,94	0,920
$\log(Bilirrubina)$	$10,\!10$	< 0,001	$0,\!50$	0,740
$\log(\operatorname{Protrombina})$	$6,\!28$	< 0,001	$11,\!00$	0,002

Nota: *Estatísticas de teste supremo apresentadas na seção 3.2.2.1.

Dessa forma, foi ajustado o modelo de riscos multiplicativos semiparamétrico $\lambda(t \mid \mathbf{x}_i, \mathbf{z}_i) = \lambda_0(t) \exp[\mathbf{x}_i^T \boldsymbol{\beta}(t) + \mathbf{z}_i^T \boldsymbol{\gamma}]$, em que parte dos coeficientes são permitidos variar com o tempo e parte não. Similar ao modelo anterior, estimação ficou restrita ao intervalo $[0, \tau] \operatorname{com} \tau = 8$. Estimativas do vetor de coeficientes $\boldsymbol{\gamma}$ associados às covariáveis com efeito tempo-invariante mostradas na Tabela 13 evidenciam que a taxa de falha cresce com o aumento da idade e de log(Bilirrubina) e decresce com o aumento de log(Albumina).

Tabela 13 – Estimativas dos coeficientes associados às covariáveis com efeito tempoinvariante no modelo de riscos multiplicativos semiparamétrico ajustado aos dados CBP

Covariáveis	Coeficientes	Erro Padrão	Z^*	Valor p
Idade	0,019	0,008	1,900	0,058
$\log(\text{Albumina})$	-2,750	$0,\!611$	-4,150	< 0,001
$\log(Bilirrubina)$	0,767	0,088	$9,\!130$	< 0,001

Nota: *Corresponde à estatística Z que segue distribuição normal padrão.

Quanto aos efeitos tempo-dependentes, os coeficientes de regressão acumulados $\hat{B}_q(t)$, q = 1, 2, associados às covariáveis Edema e log(Protrombina) dispostos na Figura 8 com suas respectivas bandas de 95% de confiança, evidenciam períodos de tempo em que há efeito crescente, nulo ou decrescente dessas covariáveis sobre a taxa de falha.



Figura 8 – Coeficientes de regressão acumulados $\hat{B}_q(t)$ e bandas de 95% de confiança obtidos a partir do modelo de riscos multiplicativos semiparamétrico ajustado aos dados CBP

Para avaliar a qualidade de ajuste global do modelo multiplicativo semiparamétrico foram obtidos os resíduos de Cox-Snell e, então, construídos os gráficos (a) e (b) dispostos na Figura 9 que mostram evidências favoráveis ao modelo ajustado, uma vez que há uma correspondência razoável com a linha reta. Ainda, os resíduos *deviance* dispostos no gráfico (c) sugerem ausência de observações atípicas.



Figura 9 – (a) resíduos de Cox-Snell \hat{e}_i versus taxa de falha acumulada $\widehat{\Lambda}(\hat{e}_i)$, (b) pares de pontos $(\widehat{S}_{\text{KM}}(\hat{e}_i), \ \widehat{S}_{\text{Exp}}(\hat{e}_i))$ e (c) resíduos deviance versus tempos referentes ao modelo de riscos multiplicativos semiparamétrico ajustado aos dados do estudo CBP

Quanto à qualidade de predição do modelo de riscos multiplicativos semiparamétrico, esta foi avaliada pela área sob a curva ROC(t) dinâmica, similar ao que foi feito para o modelo de Cox. Para tanto, foi utilizado o marcador $\widehat{M}_i(t) = \mathbf{x}_i^T \widehat{\mathbf{B}}(t) + \mathbf{z}_i^T \widehat{\gamma} t$ proposto na Seção 3.2.3.2 e o estimador do vizinho mais próximo (NNE). As estimativas das AUC(t) mostradas na Tabela 14 indicam qualidade de predição satisfatória do modelo em todos os tempos $t \in [0, 8]$ em que a respectiva área foi avaliada.
Tabela 14 – Estimativas das AUC(t) obtidas para avaliar a qualidade de predição do modelo de riscos multiplicativos semiparamétrico ajustado aos dados de CBP

t	0,5	$1,\!5$	$_{3,0}$	5,0	7,0	8,0
AUC(t)	0,928	0,883	0,867	0,872	0,854	0,835

A seguir, o modelo de riscos aditivos de Aalen $\lambda(t \mid \mathbf{x}_i) = \beta_0(t) + \mathbf{x}_i^T \boldsymbol{\beta}(t)$ foi também considerado para a análise dos dados do estudo CBP. Para esse modelo, os resultados dos testes dispostos na Tabela 15 mostram todas as covariáveis com efeito significativo (p < 0,10), com apenas as covariáveis Edema e log(Protrombina) apresentando, como nos modelos anteriores, evidências de efeito tempo-dependente ($p \le 0,001$).

Tabela 15 – Resultados de testes realizados para avaliar o efeito das covariáveis no modelo aditivo de Aalen ajustado aos dados de CBP com t restrito ao intervalo [0,8]

	$H_{01}:\ \beta_q(t) = 0$		$H_{02}: \beta_q(t)$	$\beta = \beta_q$
Covariáveis	Estatística*	Valor p	Estatística*	Valor p
Idade	2,78	0,086	0,002	0,967
Edema	$3,\!50$	0,012	0,391	< 0,001
$\log(\text{Albumina})$	$3,\!88$	0,006	$0,\!281$	0,955
$\log(Bilirrubina)$	$7,\!67$	< 0,001	$0,\!108$	0,283
$\log(\operatorname{Protrombina})$	$3,\!49$	0,005	$1,\!130$	0,001

Nota: *Estatísticas de teste supremo apresentadas na seção 3.2.2.3.

Evidências de que nem todas as covariáveis apresentam efeito tempodependente também podem ser observadas nos gráficos da Figura 10, que mostram que os processos escore simulados sob a hipótese H_{02} : $\beta_q(t) = \beta_q$ equivalem assintoticamente a um processo escore de média zero para as covariáveis Idade, log(Albumina) e log(Bilirrubina), diferente do que ocorre para as covariáveis Edema e log(Protrombina).



Figura 10 – Processo escore observado (linha em preto) e processos escore simulados (linhas em cinza) para cada covariável no modelo aditivo de Aalen ajustado aos dados CBP

Desse modo, ajustou-se o modelo de riscos aditivos semiparamétrico expresso por $\lambda(t \mid \mathbf{x}_i, \mathbf{z}_i) = \beta_0(t) + \mathbf{x}_i^T \boldsymbol{\beta}(t) + \mathbf{z}_i^T \boldsymbol{\gamma}$, que permite parte das covariáveis com efeito tempodependente e parte não. Para esse modelo, estimativas dos coeficientes tempo-invariantes $\boldsymbol{\gamma} = (\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3)$, mostradas na Tabela 16, evidenciam que a taxa de falha cresce com o aumento da idade e log(Bilirrubina) e decresce com o aumento de log(Albumina).

Tabela 16 – Estimativas dos coeficientes com efeito tempo-invariantes no modelo de riscos aditivos semiparamétrico ajustado aos dados CBP

Covariáveis	Coeficiente	Erro Padrão	Z^*	Valor p
Idade	0,001	0,001	$2,\!27$	0,023
$\log(\text{Albumina})$	-0,269	0,077	-3,94	< 0,001
log(Bilirrubina)	0,081	0,010	$9,\!12$	< 0,001

Nota: *Corresponde à estatística Z que segue distribuição normal padrão.

Quanto aos efeitos tempo-dependentes, os coeficientes de regressão acumulados $\hat{B}_q(t)$, q = 0, 1, 2, mostrados na Figura 11 com suas bandas de 95% de confiança, evidenciam que o efeito das covariáveis Edema e log(Protrombina) mudam com o tempo. O gráfico com os coeficientes $\hat{B}_0(t)$ (intercepto) corresponde à taxa de falha acumulada de um paciente com ausência de edema (edema = 0) e valor médio de log(protrombina).



Figura 11 – Coeficientes de regressão acumulados $\hat{B}_q(t)$, q = 0, 1, 2, com suas respectivas bandas de 95% de confiança associados ao modelo de riscos aditivos semiparamétrico

A seguir, foram obtidos os resíduos de Cox-Snell discutidos na Seção 3.2.3.1 e os gráficos (a) e (b) dispostos na Figura 12 os quais mostram evidências bastante favoráveis ao modelo de riscos aditivos semiparamétrico. Os resíduos *deviance* no gráfico (c) desta mesma figura também sugerem a ausência de observações atípicas, tendo em vista os mesmos estarem distribuídos em torno de zero e entre -3 e 3.

Para avaliar a qualidade de predição do modelo de riscos aditivos semiparamétrico ajustado foram obtidas as áreas sob a curva ROC(t) em alguns tempos $t \in [0, 8]$. Para tanto, utilizou-se o marcador $\widehat{M}_i(t) = \mathbf{x}_i^T \widehat{\mathbf{B}}(t) + \mathbf{z}_i^T \widehat{\gamma} t$, i = 1, ..., n, proposto na Seção 3.2.3.2. As estimativas das AUC(t) mostradas na Tabela 17 evidenciam qualidade de predição bastante satisfatória do modelo ajustado.



Figura 12 – (a) resíduos \hat{e}_i versus taxa de falha acumulada $\widehat{\Lambda}(\hat{e}_i)$, (b) pares $(\widehat{S}_{\text{KM}}(\hat{e}_i), \widehat{S}_{\text{Exp}}(\hat{e}_i))$ e (c) resíduos deviance versus tempos - modelo de riscos aditivos semiparamétrico

Tabela 17 – Estimativas das AUC(t) obtidas para avaliar a qualidade de predição do modelo de riscos aditivos semiparamétrico ajustado aos dados do estudo CBP

t	$0,\!5$	$1,\!5$	3,0	5,0	7,0	8,0
AUC(t)	0,932	0,884	0,869	0,873	0,846	0,828

4.2.3 Análise comparativa dos modelos ajustados

Nesta seção, foi realizada uma comparação entre os três modelos de sobrevivência ajustados aos dados do estudo CBP. Um primeiro aspecto que pode ser destacado na comparação dos modelos diz respeito à seleção das covariáveis. Em todos eles ficou evidenciado efeito significativo de todas as cinco covariáveis, bem como efeito tempo-dependente para duas delas (Edema e log(Protrombina)). Já quanto à qualidade de ajuste global dos modelos, inspeção das curvas dos resíduos de Cox-Snell \hat{e}_i versus $\hat{\Lambda}(\hat{e}_i)$ dispostas na Figura 13 para os três modelos ajustados, mostram evidências mais favoráveis ao modelo de riscos aditivos semiparamétrico (apresenta proximidade mais acentuada com a reta).



Figura 13 – Resíduos \hat{e}_i versus $\hat{\Lambda}(\hat{e}_i)$ para os três modelos ajustados aos dados do estudo CBP

Quanto aos resíduos *deviance*, nota-se a partir dos gráficos mostrados na Figura 14 que os mesmos se distribuíram em torno de zero e entre -3 e 3 para os três modelos, indicando a ausência de observações atípicas.



Figura 14 – Resíduos deviance versus tempos para os modelos ajustados aos dados CBP

Por fim, a qualidade de predição dos três modelos foi comparada com base nas AUC(t), em que seus respectivos erros padrão foram obtidos por meio de reamostragem *bootstrap* (EFRON, 1982). Os resultados estão na Tabela 18.

Tabela 18 – Estimativas das AUC(t) em $t \in [0, 8]$ e respectivos erros padrão (e.p.) obtidos por meio de reamostragem *bootstrap* para os três modelos ajustados aos dados de CBP

	$\operatorname{AUC}(t)$					
Modelos	t = 0, 5	t = 1, 5	t = 3, 0	t = 5, 0	t = 7, 0	t = 8, 0
Cox	0,924(0,031)	$0,851 \ (0,038)$	0,848(0,022)	$0,841 \ (0,023)$	0,818(0,023)	0,792(0,027)
$Multiplicativo^*$	$0,928\ (0,035)$	$0,883 \ (0,029)$	0,867(0,021)	0,872(0,019)	0,854(0,027)	$0,835\ (0,034)$
Aditivo*	0,932 $(0,028)$	0,884(0,031)	0,869(0,021)	0,873 $(0,018)$	$0,846\ (0,020)$	$0,828\ (0,025)$

Nota: *Ambos semiparamétrico dinâmico.

De acordo com os resultados na Tabela 18, há evidências de qualidade de predição superior, embora não muito acentuada, dos modelos dinâmicos (multiplicativo e aditivo semiparamétricos) em relação ao modelo de Cox. Essa superioridade parece razoável, uma vez que a suposição de taxas de falha proporcionais não foi atendida para duas das cinco covariáveis consideradas no estudo.

Também é possível notar, a partir da Tabela 18, que os modelos dinâmicos apresentaram qualidade de predição bem semelhantes ao longo do tempo, o que mostra que modelos de sobrevivência com estruturas distintas podem se ajustar bem a um mesmo conjunto de dados. Sendo assim, pode ser razoável considerar modelos com estruturas aditiva e multiplicativa para a análise de um mesmo conjunto de dados a fim de se obter informações complementares, tendo em vista que modelos de riscos aditivos fornecem informações sobre o risco em termos absolutos e modelos multiplicativos em termos relativos. Por outro lado, para que um determinado modelo seja considerado para a análise dos dados de um estudo, deve ser levado em conta, dentre outros, a facilidade de estimação e interpretação, a quantidade de covariáveis envolvidas no estudo, o tamanho amostral e o percentual de censuras presente nos dados. Para os dados do estudo CBP, por exemplo, tem-se cinco covariáveis, tamanho amostral relativamente grande (n = 416) e percentual de censuras elevado (55%). O maior tempo no estudo corresponde à censura (13,14 anos), sendo 11,48 anos o maior tempo de falha registrado. Para esses dados, notouse, em particular para os modelos dinâmicos, que estimação foi possível para $t \in [0, 8]$, ou seja, estimação não foi possível para todo o período de seguimento, o que pode ocasionar algumas restrições quanto às conclusões obtidas a partir desses modelos.

Logo, se por um lado os modelos dinâmicos são flexíveis por permitirem que o efeito das covariáveis variem com o tempo, por outro lado esta flexibilidade faz com que os procedimentos de estimação fiquem mais complexos, o que pode inviabilizar o uso dos mesmos em algumas situações práticas, em particular aquelas envolvendo tamanho amostral relativamente pequeno e percentual elevado de censuras. Nessa direção, outro aspecto importante diz respeito à violação da suposição de taxas de falha proporcionais. Se a violação não for acentuada pode ser mais plausível o uso de modelos não dinâmicos.

A seguir, são apresentados os resultados obtidos para outros dois estudos descritos na literatura a fim de ilustrar restrições que podem ocorrer na prática quando da análise de dados por meio de modelos dinâmicos devido ao impacto, em particular, do tamanho amostral e percentual de censuras.

4.3 Estudo sobre Câncer de Laringe

4.3.1 Descrição dos dados e análise exploratória

Esse estudo, descrito em Klein e Moeschberger (2003), dispõe dos dados de 90 pacientes do sexo masculino diagnosticados no período de 1970 a 1978 com câncer de laringe e acompanhados até 01/01/1983. Para cada paciente tem-se a idade (em anos) e o estágio da doença (1 se tumor primário, 2 se envolvimento de nódulos, 3 se metástases e 4 se combinações dos 3 estágios anteriores), ambos registrados na data do diagnóstico. Além disso, tem-se os respectivos tempos até o óbito ou censura (em meses), sendo que ao final do estudo registrou-se 40 censuras, o que corresponde a 44,5%. Os maiores tempos de falha e censura registrados no estudo foram 7,8 e 10,7 meses, respectivamente. A Tabela 19 sumariza os dados de acordo com as covariáveis idade e estágio.

Covariável	Categoria	$N \ (\%)$	Censura (%)	Falha (%)
Idade	$>65~{ m anos}$	44(49)	17(39)	27 (61)
	≤ 65 anos	46(51)	23 (50)	23 (50)
Estágio da doença	1	33 (37)	18 (55)	15 (45)
	2	17(19)	10(59)	7(41)
	3	27(30)	10(37)	17(63)
	4	13(14)	2(15)	11 (85)

Tabela 19 – Frequências absolutas e respectivos percentuais de pacientes, de falhas e de censuras observados em estudo realizado com pacientes diagnosticados com câncer de laringe

Nota: covariável idade categorizada em seu valor mediano.

A partir da Tabela 19, nota-se percentuais de falha mais elevados para os estágios 3 e 4 da doença, o que indica sobrevivência menor nesses estágios. As curvas de sobrevivência estimadas pelo método de Kaplan-Meier mostradas na Figura 15 evidenciam esse fato. Quanto à idade, o teste *logrank* apresentou evidências de diferenças não significativas entre as curvas de sobrevivência mostradas nesta mesma figura para as categorias de idade ≤ 65 e > 65 anos (valor p = 0, 591).



Figura 15 – Curvas de sobrevivência estimadas pelo método de Kaplan-Meier para as covariáveis idade e estágio registradas no estudo de câncer de laringe

4.3.2 Modelagem estatística

Para analisar os dados de câncer de laringe por meio de modelos de regressão, foram consideradas as covariáveis X_1 (idade) e X_2 (estágio). A covariável contínua idade foi centrada em seu valor médio. Como estágio apresenta quatro níveis, foram consideradas as variáveis indicadoras:

$$\begin{cases} X_{21} = 1, \text{ se estágio } 2 \neq 0, \text{ caso contrário} \\ X_{22} = 1, \text{ se estágio } 3 \neq 0, \text{ caso contrário} \\ X_{23} = 1, \text{ se estágio } 4 \neq 0, \text{ caso contrário}, \end{cases}$$

de modo que quando $X_{21} = X_{22} = X_{23} = 0$ tem-se o estágio 1.

Inicialmente foi considerado o modelo de Cox com as covariáveis estágio e idade centrada em seu valor médio. Embora o efeito da idade não tenha apresentado significância estatística (p = 0,1866), a mesma foi mantida no modelo devido à sua relevância clínica. Quanto à suposição de taxas de falha proporcionais, esta foi rejeitada para a covariável estágio como mostra os resultados na Tabela 20.

Tabela 20 – Coeficiente de correlação (ρ) e resultados dos testes realizados para avaliar a proporcionalidade das taxas de falha no modelo de Cox ajustado aos dados de laringe

Covariável	rho (ρ)	χ^2	Valor p
Idade	$0,\!1175$	0,9132	0,3393
Estágio 2	-0,0193	0,0195	0,8890
Estágio 3	-0,2653	3,3596	0,0668
Estágio 4	-0,1154	0,5870	$0,\!4436$
GLOBAL	-	4,8345	0,3047

A seguir, foram avaliados o ajuste global, a presença de observações atípicas e a qualidade de predição do modelo de Cox ajustado. Os gráficos (a) e (b) dispostos na Figura 16 sugerem ajuste global satisfatório, enquanto o gráfico (c) indica a ausência de observações atípicas. Quanto à qualidade de predição, as estimativas das AUC(t)mostradas na Tabela 21 indicam que esta foi satisfatória, tendo em vista o tamanho amostral (n = 90) e o percentual de censuras (44,5%).



Figura 16 – (a) resíduos de Cox-Snell \hat{e}_i versus $\widehat{\Lambda}(\hat{e}_i)$, (b) pares $(\widehat{S}_{\text{KM}}(\hat{e}_i), \widehat{S}_{\text{Exp}}(\hat{e}_i))$ e (c) resíduos deviance versus tempos para o modelo de Cox ajustado aos dados de laringe

Na sequência, foi ajustado o modelo de riscos multiplicativos dinâmico, isto é, $\lambda(t \mid \mathbf{x}_i) = \lambda_0(t) \exp[\mathbf{x}_i^T \boldsymbol{\beta}(t)]$, em que estimação ficou restrita ao intervalo $t \in [0; 4,3]$. Similar ao observado para o modelo de Cox, a covariável idade apresentou efeito não significativo (p = 0,36), enquanto a covariável estágio apresentou efeito significativo e tempodependente, como mostra os coeficientes de regressão acumulados $\hat{B}_q(t)$, q = 1, 2, 3, 4, e

	$\operatorname{AUC}(t)$					
Modelos	t = 0, 5	t = 1, 5	t = 3, 0	t = 4, 0	t = 6, 0	t = 7, 5
Cox	0,796(0,077)	0,781 (0,066)	0,762(0,060)	0,721 (0,061)	0,703(0,057)	0,678(0,074)
Multiplicativo	$0,666\ (0,079)$	0,731(0,072)	0,753(0,072)	0,888(0,120)	—	—
Aditivo	$0,717 \ (0,066)$	$0,731 \ (0,068)$	$0,753 \ (0,067)$	$0,766\ (0,151)$	—	—

Tabela 21 – Estimativas das AUC(t) e respectivos erros padrão obtidos por meio de reamostragem *bootstrap* para os modelos ajustados aos dados de laringe

Nota: Modelos com as covariáveis estágio e idade centrada em seu valor médio.

suas bandas de 95% de confiança dispostos na Figura 17.



Figura 17 – Coeficientes de regressão acumulados $\widehat{B}_q(t)$ e suas bandas de 95% de confiança associados ao modelo multiplicativo dinâmico ajustado aos dados do estudo de laringe

Embora a covariável idade tenha apresentado efeito não significativo, esta foi mantida no modelo devido à sua relevância clínica, mas com efeito tempo-invariante. Desse modo, ajustou-se o modelo de riscos multiplicativos semiparamétrico $\lambda(t \mid \mathbf{x}_i, \mathbf{z}_i) = \lambda_0(t) \exp[\mathbf{x}_i^T \boldsymbol{\beta}(t) + \mathbf{z}_i^T \boldsymbol{\gamma}]$ considerando idade com efeito tempo-invariante e estágio com efeito tempo-dependente. Para esse modelo, tem-se estimativa do efeito da idade igual a $\hat{\gamma} = 0,008$ (e.p.= 0,013) e os coeficientes de regressão acumulados $\hat{B}_q(t)$, q = 1, 2, 3, associados à covariável estágio apresentados na Figura 18 que, em particular no período de 0 a 2 meses, mostram que a taxa de falha cresce de acordo com o avanço do estágio.



Figura 18 – Coeficientes de regressão acumulados $\widehat{B}_q(t)$ e bandas de 95% de confiança associados ao modelo de riscos multiplicativos semiparamétrico - dados do estudo de laringe

Quanto à qualidade de ajuste e de predição do modelo, os gráficos (a) e (b) dispostos na Figura 19 e as AUC(t), $t \in [0; 4,3]$, mostradas na Tabela 21, evidenciam qualidade de ajuste satisfatória do modelo para $t \leq \tau = 4, 3$.



Figura 19 – (a) resíduos \hat{e}_i versus $\widehat{\Lambda}(\hat{e}_i)$, (b) pares $(\widehat{S}_{\text{KM}}(\hat{e}_i), \widehat{S}_{\text{Exp}}(\hat{e}_i))$ e (c) resíduos deviance versus t para o modelo multiplicativo semiparamétrico ajustado aos dados de laringe

Por fim, para o modelo de riscos aditivos de Aalen $\lambda(t \mid \mathbf{x}_i) = \beta_0(t) + \mathbf{x}_i^T \boldsymbol{\beta}(t)$ com as covariáveis estágio e idade centrada em seu valor médio, estimação também ficou restrita a $t \in [0; 4,3]$ com efeito não significativo da idade e efeito significativo e tempodependente da covariável estágio, como mostra os resultados dispostos na Tabela 22.

Tabela 22 – Resultados de testes realizados para avaliar o efeito das covariáveis no modelo de riscos aditivos de Aalen ajustado aos dados de câncer de laringe

	$H_{01}: \beta_q(t) = 0$			$H_{02}:\ \beta_q(t) = \beta_q$		
Covariáveis	Estatística	Valor p	Estatística	Valor p		
Idade	1,90	0,365	0,01	0,237		
Estágio 2	$1,\!13$	0,024	$0,\!11$	0,832		
Estágio 3	$2,\!87$	0,034	0,32	0,009		
Estágio 4	$3,\!00$	0,022	$0,\!48$	0,287		

Desse modo, foi ajustado o modelo de riscos aditivos semiparamétrico dado por $\lambda(t \mid \mathbf{x}_i, \mathbf{z}_i) = \beta_0(t) + \mathbf{x}_i^T \boldsymbol{\beta}(t) + \mathbf{z}_i^T \boldsymbol{\gamma}$ com a covariável idade sendo mantida no modelo com efeito tempo-invariante. Para esse modelo, tem-se estimativa do efeito da idade igual a $\hat{\gamma} = 0,001$ (erro padrão = 0,002) e os coeficientes de regressão acumulados $\hat{B}_q(t)$, q = 0, 1, 2, 3, associados à covariável estágio apresentados na Figura 20.



Figura 20 – Coeficientes de regressão acumulados $\hat{B}_q(t)$ e bandas de 95% de confiança associados ao modelo de riscos aditivos semiparamétrico ajustado aos dados de laringe

O gráfico "intercepto" na Figura 20 corresponde à taxa de falha acumulada de um paciente no estágio 1 e idade em seu valor médio (64,61 anos). Os demais gráficos correspondem ao efeito diferencial de cada estágio em relação ao estágio I, sendo possível notar, a partir desses gráficos, que pacientes nos estágios 3 e 4 apresentaram taxa de falha mais elevada em relação à dos pacientes nos estágios 1 e 2, em particular de 0 a 2 meses.

No geral, os gráficos dispostos na Figura 21 e as estimativas das AUC(t) mostradas na Tabela 21 evidenciam qualidade de ajuste e de predição razoáveis do modelo ajustado para $t \le \tau = 4, 3$.



Figura 21 – (a) resíduos \hat{e}_i versus $\widehat{\Lambda}(\hat{e}_i)$, (b) pares $(\widehat{S}_{\text{KM}}(\hat{e}_i), \widehat{S}_{\text{Exp}}(\hat{e}_i))$ e (c) resíduos deviance para o modelo de riscos aditivos semiparamétrico ajustado aos dados de laringe

4.3.3 Análise comparativa dos modelos ajustados

Em uma comparação inicial entre os três modelos de sobrevivência ajustados aos dados de câncer de laringe ressalta-se a concordância quanto à seleção das covariáveis e seus efeitos sobre a sobrevida dos pacientes. Já quanto à qualidade de ajuste global dos modelos, inspeção das curvas dispostas no gráfico (a) da Figura 22 mostra, no geral, evidências favoráveis ao modelo de Cox.



Figura 22 – (a) Resíduos de Cox-Snell \hat{e}_i versus taxa de falha acumulada $\Lambda(\hat{e}_i)$ e (b) estimativas das AUC(t) para os três modelos ajustados aos dados de câncer de laringe

No que se refere à qualidade de predição dos modelos ajustados, comparação das AUC(t) mostradas no gráfico (b) da Figura 22, evidencia que o fato de a estimação nos modelos dinâminos ter ficado restrita aos tempos $t \in [0; 4, 3]$ os tornaram não muito atrativos em relação ao modelo de Cox para a análise desses dados.

Em termos gerais, as análises apresentadas para os dados desse estudo estão de acordo com o que foi observado para os cenários do estudo de simulação que considerou uma covariável dicotômica. Ou seja, modelos de sobrevivência dinâmicos não são opções de análise muito viáveis para estudos que combinam tamanho amostral pequeno, percentual de censuras elevado e predominância de covariáveis categóricas. A razão é que estimação, nesses casos, fica restrita aos tempos t no intervalo $[0, \tau]$ que apresenta, em geral, amplitude pequena se comparada à do intervalo de seguimento do estudo. Em consequência, as conclusões também ficam restritas ao intervalo $[0, \tau]$, o que pode torná-las não muito úteis na prática. No caso dos dados de câncer de laringe, estimação ficou restrita aos tempos t no intervalo [0; 4,3], que apresenta amplitude relativamente pequena se comparada à do intervalo [0; 10,7] de seguimento do estudo.

Vale mencionar, ainda, que se a suposição de taxas de falha proporcionais for questionável para uma única covariável e esta for de natureza categórica, o modelo de Cox estratificado, apresentado na Seção 2.4.3, pode ser considerado uma opção mais atrativa do que os modelos de sobrevivência dinâmicos. Por outro lado, i) se houver interesse em somente uma covariável e esta for de natureza categórica ou ii) se a única covariável com efeito significativo for de natureza categórica, pode ser mais simples e viável o uso de métodos não paramétricos como, por exemplo, o estimador de Kaplan-Meier ou o de Nelson-Aalen descritos na Seção 2.3, em particular se o tamanho amostral for relativamente pequeno e a covariável apresentar poucas categorias, como é o caso da covariável estágio no estudo de câncer de laringe.

4.4 Estudo sobre Insuficiência Cardíaca

4.4.1 Descrição dos dados e análise exploratória

Os dados desse estudo, descrito em Giolo et al. (2012), envolve 500 pacientes com diagnóstico de insuficiência cardíaca. Um dos objetivos do estudo, que teve início em 01/08/2002 e término em 30/03/2004, foi o de avaliar a influência dos fatores (covariáveis): idade, sódio sérico, hemoglobina, creatinina e fração de ejeção ventricular (feve), sobre o tempo de sobrevida dos pacientes, contado desde o diagnóstico até o óbito (em dias). de acordo com as covariáveis mencionadas, sendo que as covariáveis contínuas foram categorizadas com base em seus respectivos valores mediano.

Covariável	Categoria	N (%)	Censura (%)	Falha (%)
Idade	> 60 anos	218 (44)	114(52)	104 (48)
	≤ 60 anos	282(56)	198(70)	84 (30)
Sódio Sérico	0: $\leq 137 \text{ mEq/L}$	229 (46)	167(73)	62(27)
	$1:>137~\mathrm{mEq/L}$	251 (50)	124(49)	127(51)
	sem informação	20 (4)	18 (90)	2(10)
Hemoglobina	$0: \leq 13 \mathrm{~g/dL}$	268(54)	184 (69)	84 (31)
	$1:>13~{ m g/dL}$	210(42)	107(51)	103(49)
	sem informação	22 (4)	21 (95)	1(5)
Creatinina	$0: \leq 1,2 \mathrm{mg/dL}$	220(44)	109(50)	111 (50)
	$1:>1,2~{ m mg/dL}$	266(53)	189(71)	77(29)
	sem informação	14 (3)	14 (100)	0 (0)
Feve	$0: \le 0.35$	258(52)	171 (66)	87 (34)
	$1:>0,\!35$	138(27)	72(52)	66(48)
	sem informação	104(21)	69 (66)	35(34)

Tabela 23 – Frequências absolutas e respectivos percentuais de pacientes, de falhas e de censuras observados nos pacientes diagnosticados com insuficiência cardíaca

De acordo com as informações dispostas na Tabela 23, cerca de 50% dos pacientes com idade superior a 60 anos foram a óbito durante o estudo. Também foram a óbito cerca de 50% dos pacientes com concentração de sódio sérico acima de 137mEq/L, hemoglobina acima de 13g/dL, fração de ejeção ventricular (feve) acima de 0,35 e creatinina igual ou inferior a 1,2mg/dL. Os maiores tempos de falha e censura registrados no estudo foram 991 e 1257 dias, respectivamente.

As curvas de sobrevivência obtidas por meio do estimador de Kaplan-Meier para as categorias de cada covariável no estudo, bem como os resultados do teste *logrank* realizado para avaliar as diferenças entre elas, podem ser visualizados na Figura 23. Tais curvas e testes mostram evidências de associação, ao nível de 5% de significância, entre as covariáveis avaliadas e o tempo até o óbito dos pacientes. Assim, para investigar o efeito desse conjunto de covariáveis sobre o tempo de sobrevida dos pacientes foram considerados, a seguir, alguns modelos de regressão.

4.4.2 Modelagem estatística

Para o ajuste de modelos de regressão aos dados do estudo descrito, as covariáveis contínuas foram centradas em seus respectivos valores médios e 126 pacientes foram



Figura 23 – Curvas de sobrevivência estimadas pelo método de Kaplan-Meier para as categorias de cada covariável e respectivos valores p associados ao teste logrank

excluídos das análises devido à presença de dados faltantes em uma ou mais covariáveis. Desse modo, permaneceu um total de 374 pacientes dos quais 59% foram censurados.

Inicialmente, foi ajustado o modelo de Cox que evidenciou efeito significativo para todas as covariáveis e violação da suposição de taxas de falha proporcionais para as covariáveis creatinina e feve (p < 0, 10), como mostra os resultados na Tabela 24.

Tabela 24 – Coeficiente de correlação (ρ) e resultados dos testes realizados para avaliar a proporcionalidade das taxas de falha no modelo de Cox ajustado aos dados de insuficiência

Covariável	rho (ρ)	χ^2	Valor p
Idade	-0,1008	1,5450	0,2339
Sódio	0,0610	$0,\!4870$	$0,\!4852$
Hemoglobina	0,0869	$1,\!1110$	0,2918
Creatinina	-0,1675	3,9430	0,0471
Feve	0,1300	$2,\!9500$	0,0859
GLOBAL	_	9,9040	0,0780

Quanto à qualidade de ajuste do modelo de Cox, os gráficos (a) e (b) dispostos na Figura 24 sugerem ajuste razoável e o gráfico (c) indica ausência de observações atípicas. No que se refere à qualidade de predição do modelo de Cox, esta foi considerada razoável de acordo com as estimativas apresentadas na Tabela 25.

Tendo em vista a violação da suposição de proporcionalidade das taxas de falha para duas das covariáveis, foi ajustado o modelo de riscos multiplicativos dinâmico



Figura 24 – (a) resíduos de Cox-Snell \hat{e}_i versus $\widehat{\Lambda}(\hat{e}_i)$, (b) pares $(\widehat{S}_{\text{KM}}(\hat{e}_i), \widehat{S}_{\text{Exp}}(\hat{e}_i))$ e (c) resíduos deviance para o modelo de Cox ajustado aos dados de insuficiência cardíaca

Tabela 25 – Estimativas das AUC(t) e respectivos erros padrão obtidos por meio de reamostragem *bootstrap* para os modelos ajustados aos dados de insuficiência cardíaca

	$\operatorname{AUC}(t)$					
Modelos	t = 100	t = 300	t = 400	t = 600	t = 700	t = 800
Cox	0,780(0,026)	0,733(0,027)	0,736(0,024)	0,673(0,022)	$0,669 \ (0,019)$	0,652 (0,024)
$Multiplicativo^*$	0,787(0,028)	0,738(0,027)	0,752(0,028)	$0,720\ (0,030)$	0,723(0,031)	_
Aditivo*	0,769(0,020)	$0,742\ (0,031)$	$0,755\ (0,023)$	$0,714\ (0,022)$	0,717 (0,018)	_

Nota: *Ambos semiparamétrico dinâmico.

considerando $\tau = 750$, de modo que estimação ficou restrita aos tempos $t \in [0, 750]$. De acordo com os resultados dos testes das hipóteses H_{01} : $\beta_q(t) = 0$ e H_{02} : $\beta_q(t) = \beta_q$, $q = 1, \ldots, 5$, mostrados na Tabela 26, nota-se efeito significativo para todas as covariáveis $(p \leq 0, 10 \text{ associados à } H_{01})$ e rejeição da hipótese H_{02} para creatinina e feve.

Tabela 26 – Resultados de testes realizados para avaliar o efeito das covariáveis no modelo de riscos multiplicativos dinâmico ajustado aos dados de insuficiência cardíaca

	$H_{01}:\ \beta_q(t) = 0$		$H_{02}:\ \beta_q(t) = \beta_q$	
Covariáveis	Estatística*	Valor p	Estatística*	Valor p
Idade	2,96	0,061	$3,\!51$	0,698
Sódio	$3,\!18$	0,025	$14,\!30$	$0,\!426$
Hemoglobina	2,53	0,017	$37,\!50$	0,288
Creatinina	4,00	0,003	141,00	0,008
Feve	$3,\!49$	0,010	649,00	0,051

Nota: *Estatísticas de teste supremo apresentadas na seção 3.2.2.1.

Tendo em vista a rejeição da hipótese H_{02} para duas covariáveis, ajustou-se o modelo de riscos multiplicativos semiparamétrico considerando creatinina e feve com efeito tempo-dependente e as demais covariáveis com efeito tempo-invariante. Estimação também ficou restrita a $t \in [0, 750]$. Estimativas dos coeficientes associados às covariáveis com efeito tempo-invariantes são mostradas na Tabela 27, indicando taxa de falha crescente com o aumento da idade e hemoglobina e decrescente com o aumento de sódio sérico.

Covariáveis	Coeficientes	Erro Padrão	Z^*	Valor p
Idade	0,019	0,006	3,130	0,001
Sódio sérico	-0,058	0,018	-3,220	0,001
Hemoglobina	$0,\!108$	0,040	-2,650	0,007

Tabela 27 – Estimativas dos coeficientes tempo-invariantes do modelo de riscos multiplicativos semiparamétrico ajustado aos dados de insuficiência cardíaca

Nota: *Corresponde à estatística Z que segue distribuição normal padrão.

Quanto ao efeito das covariáveis creatinina e feve, os coeficientes de regressão acumulados $\hat{B}_q(t)$, q = 1, 2, apresentados na Figura 25 com suas respectivas bandas de 95% de confiança, mostram que em certos períodos há efeito crescente, nulo ou decrescente dessas covariáveis sobre a taxa de falha.



Figura 25 – Coeficientes acumulados $\widehat{B}_q(t)$ com bandas de 95% de confiança obtidos do modelo de riscos multiplicativos semiparamétrico ajustado aos dados de insuficiência

Inspeção dos gráficos dispostos na Figura 26 indicam ajuste satisfatório do modelo ajustado e ausência de observações atípicas. Quanto à qualidade de predição, as estimativas das AUC(t) mostradas na Tabela 25 evidenciam certa superioridade do modelo de riscos multiplicativos semiparamétrico sobre o modelo de Cox para $t \in [0, 750]$.



Figura 26 – (a) resíduos \hat{e}_i versus $\widehat{\Lambda}(\hat{e}_i)$, (b) pares $(\widehat{S}_{\text{KM}}(\hat{e}_i), \widehat{S}_{\text{Exp}}(\hat{e}_i))$ e (c) resíduos deviance para o modelo de riscos multiplicativos semiparamétrico - dados de insuficiência

Na sequência, foi ajustado o modelo de riscos aditivos de Aalen que, de acordo com os resultados apresentados na Tabela 28, indicou todas as covariáveis com efeito significativo (p < 0, 10) e efeito tempo-dependente das covariáveis: hemoglobina, creatinina e feve ($p \le 0, 05$).

Tabela 28 – Resultados de testes realizados para avaliar o efeito das covariáveis consideradas no modelo de riscos aditivos de Aalen ajustado aos dados de insuficiência cardíaca

	$H_{01}:\ \beta_q(t) = 0$		$H_{02}: \beta_q(t)$	$H_{02}:\ \beta_q(t) = \beta_q$	
Covariáveis	Estatística*	Valor p	Estatística*	Valor p	
Idade	2,85	0,050	0,03	0,243	
Sódio sérico	$3,\!33$	0,016	$0,\!05$	$0,\!289$	
Hemoglobina	2,79	0,067	$0,\!49$	0,030	
Creatinina	$3,\!37$	0,013	$14,\!50$	0,001	
Feve	$3,\!85$	0,002	$65,\!60$	0,005	

Nota: *Estatísticas de teste supremo apresentadas na seção 3.2.2.1.

Como parte das covariáveis apresentou efeito tempo-dependente e parte não, ajustou-se o modelo de riscos aditivos semiparamétrico. Para esse modelo, as estimativas dos coeficientes associados às covariáveis com efeito tempo-invariantes são mostradas na Tabela 29, enquanto as estimativas dos coeficientes de regressão acumulados $\hat{B}_q(t)$, q =0, 1, 2, 3, com suas respectivas bandas de 95% de confiança, na Figura 27.

Tabela 29 – Estimativas dos coeficientes tempo-invariantes no modelo de riscos aditivos semiparamétrico ajustado aos dados de insuficiência cardíaca

Covariáveis	Coeficientes	Erro Padrão	Z^*	Valor p
Idade	$1,63 imes 10^{-5}$	$6,16 \times 10^{-6}$	$2,\!650$	0,008
Sódio sérico	$-8,55 imes10^{-5}$	$2,63 imes10^{-5}$	-3,250	0,001

Nota: *Corresponde à estatística Z que segue distribuição normal padrão.



Figura 27 – Coeficientes de regressão acumulados $\widehat{B}_q(t)$, q = 0, ..., 3, e bandas de 95% de confiança associados ao modelo de riscos aditivos semiparamétrico - dados de insuficiência

De acordo com as estimativas apresentadas, tem-se acréscimo da taxa de falha com o aumento da idade e decréscimo com o aumento do sódio sérico. Já, hemoglobina, creatina e feve, apresentam, em certos períodos, efeito crescente, nulo ou decrescente sobre a taxa de falha. Nota-se, que os coeficientes $\widehat{B}_0(t)$ ("intercepto") correspondem à taxa de falha acumulada de um paciente com todas as covariáveis em seu valor médio.

Quanto à adequação do modelo de riscos aditivos semiparamétrico ajustado, inspeção visual dos gráficos dispostos na Figura 28 indicam ajuste satisfatório do modelo e ausência de observações atípicas. Além disso, as estimativas das AUC(t), para $t \in [0, 750]$, mostradas na Tabela 25, evidenciam qualidade de predição satisfatória do modelo ajustado e superior à do modelo de Cox.



Figura 28 – (a) resíduos de Cox-Snell \hat{e}_i versus $\widehat{\Lambda}(\hat{e}_i)$, (b) pares $(\widehat{S}_{\text{KM}}(\hat{e}_i), \widehat{S}_{\text{Exp}}(\hat{e}_i))$ e (c) resíduos deviance versus tempos para o modelo de riscos aditivos semiparamétrico

4.4.3 Análise comparativa dos modelos ajustados

Um primeiro aspecto quanto à comparação dos modelos considerados para a análise dos dados de insuficiência cardíaca diz respeito à seleção das covariáveis. Os três modelos ajustados selecionaram as mesmas covariáveis com efeito significativo sobre o tempo de sobrevida dos pacientes. No entanto, as covariáveis apresentando efeito tempoinvariante e tempo-dependente não foram exatamente as mesmas. O modelo de riscos aditivos semiparamétrico indicou efeito tempo-dependente para três das cinco covariáveis consideradas (creatinina, hemoglobina e feve), enquanto o modelo de riscos multiplicativos semiparamétrico para duas covariáveis (creatinina e feve).

Quanto à qualidade de ajuste global dos três modelos, é possível notar, a partir das curvas mostradas no gráfico (a) da Figura 29, evidências mais favoráveis ao modelo de riscos aditivos semiparamétrico por este ter apresentado maior proximidade com a reta. Além disso, as estimativas das AUC(t) e suas respectivas bandas de 95% de confiança mostradas no gráfico (b) da Figura 29, evidenciaram qualidade de predição dos modelos dinâmicos ligeiramente superior à do modelo de Cox, o que é razoável tendo em vista a suposição de taxas de falha proporcionais não ter sido atendida para mais de uma das covariáveis consideradas nas análises.



Figura 29 – (a) Resíduos de Cox-Snell \hat{e}_i versus taxa de falha acumulada $\widehat{\Lambda}(\hat{e}_i)$ e (b) Estimativas pontuais e intervalares das AUC(t) para os três modelos ajustados aos dados do estudo de insuficiência cardíaca

No geral, as análises apresentadas para os dados do estudo de insuficiência cardíaca mostraram ligeira superioridade no que se refere à qualidade de predição dos modelos dinâmicos na presença de violação da suposição de taxas de falha proporcionais para mais de uma covariável de natureza contínua. Ligeira indicação nesse sentido havia sido apontada a partir dos resultados obtidos para os cenários do estudo de simulação que considerou uma covariável contínua com efeito tempo-dependente. Contudo, esta superioridade não muito acentuada adicionada ao fato de que estimação para esses modelos usualmente se restringe aos tempos em intervalos não muito amplos, sugerem que para a utilização dos mesmos sejam observadas algumas características dos dados como: o tamanho amostral, o percentual de censuras, a escala de mensuração das covariáveis e, ainda, o quão séria se caracteriza a violação da suposição de taxas de falha proporcionais para as covariáveis sob estudo.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste trabalho, atenção foi dada aos modelos de sobrevivência que permitem covariáveis com efeito constante ou variando no tempo, isto é, aos modelos de sobrevivência dinâmicos. Foram considerados os principais modelos com estrutura aditiva e multiplicativa nos contextos não paramétrico e semiparamétrico com o propósito de investigar métodos de diagnóstico e de adequação para esses modelos. Além disso, a versão tempo-dependente da área sob a curva ROC, proposta por Heagerty et al. (2005) para avaliar a qualidade de predição em modelos de regressão, foi estendida para os modelos considerados neste trabalho viabilizando, assim, a comparação da qualidade de predição entre modelos de sobrevivência com estruturas aditiva e multiplicativa. Ressalta-se que a área mencionada, denotada por AUC(t), foi considerada porque critérios usuais de comparação como, por exemplo, o AIC (Critério de Informação de Akaike) não são viáveis para modelos no contexto não paramétrico, como é o caso do modelo de riscos aditivos de Aalen em que estimação se baseia na técnica de mínimos quadrados.

No que se refere aos modelos de sobrevivência dinâmicos, foi observado que os procedimentos de estimação são mais complexos nesses modelos do que no modelo de Cox e que esta complexidade se acentua à medida que o tamanho amostral decresce e o percentual de censuras cresce. A natureza das covariáveis (se categórica ou contínua) e a quantidade de covariáveis no modelo com efeito variando no tempo também produzem impacto na estimação. A principal razão é que estimação envolve a matriz $\mathbf{X}(t)$, com o estimador $\widehat{\mathbf{B}}(t)$ definido somente enquanto $\mathbf{X}(t)$ apresentar posto completo. Como o tamanho amostral, percentual de censuras e quantidade/natureza das covariáveis influenciam diretamente no tempo em que a matriz $\mathbf{X}(t)$ deixa de ter posto completo, fica justificado o impacto que estas podem causar na estimação.

Quanto ao desempenho da AUC(t) para avaliar a qualidade de predição dos modelos, o estudo de simulação e as análises de dados reais sugeriram que a AUC(t) se constitui em uma ferramenta útil que permite a comparação de modelos de sobrevivência com estruturas distintas (aditiva e multiplicativa). Contudo, como a AUC(t) depende de $\widehat{\mathbf{B}}(t)$, definido enquanto $\mathbf{X}(t)$ apresentar posto completo, segue que obtenção dessa área se restringe aos tempos t no intervalo $[0, \tau]$, com τ o tempo máximo em que a condição de posto completo for válida para $\mathbf{X}(t)$. Logo, se estimação de $\mathbf{B}(t)$ na presença de covariáveis com efeito tempo-dependentes for possível para praticamente todo o intervalo de acompanhamento do estudo, o que implica em τ não muito pequeno relativo ao tempo máximo do estudo, segue que a AUC(t) possivelmente indicará ligeira superioridade dos modelos de sobrevivência dinâmicos em relação ao modelo de Cox quanto à qualidade de predição. Essa situação de ligeira superioridade dos modelos dinâmicos pôde ser observada para os estudos de cirrose biliar primária (CBP) e de insuficiência cardíaca.

Por outro lado, para situações em que houver evidências de covariáveis com efeito tempo-dependentes, mas τ for relativamente pequeno em relação ao tempo máximo do estudo, como foi o caso do estudo de laringe, então a AUC(t) usualmente não indicará qualidade superior dos modelos dinâmicos. Isso ocorre porque os modelos dinâmicos não são, na realidade, muito apropriados nessas situações, seja devido ao tamanho amostral insuficiente ou outras características dos dados que fazem com que estimação de $\mathbf{B}(t)$ fique restrita aos tempos t em um intervalo $[0, \tau]$ de amplitude pequena em relação à do acompanhamento do estudo. Em outras palavras, os modelos dinâmicos nem sempre serão opções viáveis quando houver covariáveis com efeito tempo-dependentes.

No entanto, mesmo quando os modelos dinâmicos se apresentarem como opções viáveis, é relevante ressaltar a importância em se avaliar o quão séria se caracteriza a violação da suposição de taxas de falha proporcionais para as covariáveis que mostrarem evidências dessa violação. Se tal violação não for muito acentuada, o ganho em se ajustar modelos dinâmicos nessas situações pode ser pequeno não justificando o uso dos mesmos. Nesse sentido, os métodos gráficos propostos na literatura para avaliar a referida suposição se constituem em uma ferramenta extremamente útil para essa finalidade. A importância da análise gráfica se deve ao fato de que os testes propostos para a avaliar a referida suposição tendem a rejeitá-la, em particular quando o tamanho amostral for relativamente grande, mesmo quando a violação não for muito acentuada. Além disso, os testes supremo propostos para a avaliação dessa suposição nos modelos dinâmicos podem produzir conclusões distintas em função do tempo máximo τ em que estimação é possível para esses modelos, o que reforça a importância dos métodos gráficos.

Quanto aos métodos gráficos baseados em resíduos para avaliar a qualidade de ajuste global e o diagnóstico de observações atípicas, notou-se que os resíduos para os modelos dinâmicos também dependem de τ (tempo máximo em que estimação é possível) para estarem bem definidos. Por exemplo, os resíduos martingal para dados de sobrevivência com censura à direita e covariáveis com valores fixos, são definidos para o modelo de riscos aditivos de Aalen por $\hat{m}_i = \delta_i - \int_0^{t_i} \hat{\beta}_0(s) + \mathbf{x}_i^T \hat{\boldsymbol{\beta}}(s) ds, \ i = 1, \dots, n$. Logo, para indivíduos em que $t_i > \tau$, a integral ficará "restrita" aos limites 0 e τ , $\tau < t_i$, uma vez a estimação não ser possível para $t_i > \tau$. Há, assim, restrições para obtenção dos resíduos martingal, de Cox-Snell e *deviance* para esses indivíduos. O estudo de laringe ilustra essa situação, podendo ser visto nos gráficos dispostos na Figura 21 a influência da restrição mencionada para $t_i > \tau = 4, 3$.

Quanto à estrutura aditiva e multiplicativa dos modelos, os resultados observados no estudo de simulação e nas análises de dados evidenciaram que modelos dinâmicos com estruturas distintas podem se ajustar bem aos dados de um determinado estudo, embora apresentem restrições de uso em algumas situações. Logo, pode ser razoável considerar modelos tanto com estrutura aditiva quanto multiplicativa para analisar os dados de um estudo a fim de se obter informações sobre a taxa de falha que se complementam. Alguns autores, dentre eles, Cao (2005), Abadi (2011) e Tsujimoto (2015), ao utilizarem tanto o modelo de Cox quanto modelos dinâmicos para a análise de dados, apontaram justamente nessa direção, ou seja, de que o uso de modelos com estruturas distintas para a análise de um mesmo conjunto de dados trazem informações quanto ao comportamento do efeito de certas covariáveis que podem ser muito úteis na prática.

Em síntese, os resultados apresentados neste trabalho indicaram que os métodos gráficos de adequação e diagnóstico (baseados nos resíduos de Cox-Snell, martingal e *deviance*), em conjunto com a versão tempo-dependente da área sob a curva ROC, se constituem em um conjunto de ferramentas estatísticas úteis para o propósito de avaliar modelos de sobrevivência dinâmicos, nos contextos não paramétricos e semiparamétricos, quanto à sua adequação aos dados de um particular conjunto de dados. Além disso, a aplicação desse conjunto de ferramentas em alguns conjuntos de dados evidenciou que se, por um lado, os modelos dinâmicos são atrativos por permitirem covariáveis tempodependentes, por outro lado podem não ser apropriados para qualquer conjunto de dados, tendo em vista que estimação pode se apresentar bastante restritiva para alguns deles.

5.1 Pesquisas Futuras

Os modelos contemplados neste trabalho foram abordados no contexto de dados de sobrevivência com censura à direita aleatória não informativa. Embora esses modelos tenham sido apresentados para situações em que os valores das covariáveis podem mudar com o tempo, tanto o estudo de simulação quanto os dados analisados se restringiram às situações em que os valores das covariáveis são constantes, isto é, são registrados somente na admissão dos indivíduos no estudo. Isto porque o enfoque do trabalho foi o de tratar covariáveis com "efeito" variando no tempo, isto é, $\boldsymbol{\beta}(t)$, e não covariáveis com "valores" variando no tempo, $\mathbf{x}(t)$. Desse modo, estender os métodos abordados neste trabalho para dados de sobrevivência com outros tipos de censura, bem como com covariáveis que apresentem efeito e valores tempo-dependentes ($\boldsymbol{\beta}(t) \in \mathbf{x}(t)$), são possibilidades de pesquisas futuras.

Além disso, a realização de estudos de simulação adicionais que levem em consideração outros cenários (por exemplo, mais de uma covariável, censuras do tipo I, etc.), assim como outras formas de geração dos dados, são também tópicos para pesquisas futuras. Há, ainda, a possibilidade de serem propostos outros marcadores $M_i(t)$, i = 1, ..., n, para obtenção da AUC(t), bem como outros métodos de estimação para a mesma. Adicionalmente, pode-se ainda considerar os métodos tratados neste trabalho para outros modelos como, por exemplo, o modelo de Cox-Aalen proposto por Scheike e Zhang (2002), que combina as estruturas aditiva e multiplicativa permitindo covariáveis com efeito constante e variando no tempo.

REFERÊNCIAS

AALEN, O. O. Nonparametric inference for a family of counting processes. The Annals of Statistics, Beachwood, v. 6, p. 701-726, 1978.

AALEN, O. O. A model for non-parametric regression analysis of counting processes.
Mathematical Statistics and Probability. Lecture Notes in Statistics, New York, v. 2, p. 1-25, 1980.

AALEN, O. O. A linear regression model for the analysis of lifetimes. **Statistics in Medicine**, New York, v. 8, p. 907-925, 1989.

ABADI, A.; SAADAT, S.; YAVARI, P.; BAJDIK, C.; JALILI, P.Comparison of Aalen's Additive and Cox Proportional Hazards Models for Breast Cancer Survival: Analysis of Population-Based Data from British Columbia, Canada. Asian Pacific Journal of Cancer **Prevention**, Bangkok, v. 12, p. 3113-3116, 2011.

AKAIKE, H. A. A new look at the statistical model identification. **IEEE Transactions on Automatic Control**, London, v. 19, p. 716-723, 1974.

AKRITAS, M. G. Nearest neighbor estimaton of a bivariate distribution under random censoring. **The Annals of Statistics**, Beachwood, v. 22, p. 1299-1327, 1994.

ANDERSEN, P. K.; GILL, R. Cox's regression model for counting processes: a large sample study. **The Annals of Statistics**, Beachwood, v. 10, p. 1100-1200, 1982.

BASTOS, L. S. Modelos dinâmicos e estáticos de sobrevivência com fragilidade espacial. 2003. 152 p. Dissertação (Mestrado em Estatística), Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2003.

BASTOS, J.; ROCHA, C. Análise de sobrevivência: conceitos básicos. Arquivos de Medicina (online), Porto, v. 20, n. 5-6, p. 185-187, 2006.

BOURGUIGNON, M.; SILVA, R. .; CORDEIRO, G. M. The Weibull-G family of probability distributions. Journal of Data Science, New York, v. 12, p. 53-68, 2014.

BRESLOW, N. Contribuição à discussão do artigo de D. R. Cox. Journal of the Royal Statistical Society B, Chichester, v. 34, p. 216-217, 1972.

BRESLOW, N.; CROWLEY, J. A large sample study of the life table and product limit estimates under random censorship. **The Annals of Statistics**, Beachwood, v. 2, p. 437-453, 1974.

CAI, Z.; SUN, Y. Local linear estimation for time-dependent coefficients in Cox's regression models. Scandinavian Journal of Statistics, Trieste, v. 30, p. 93-112, 2003.

CAO, H. A Comparison Between the Additive and Multiplicative Risk Models. 2005. 115 p. Dissertação (Programme de Maîtrise en Statistique) - Faculté des Sciences et de Génie, Université Laval, Québec, 2005. CHEN, K.; LIN, H.; ZHOU, Y. Efficient estimation for the Cox model with varying coefficients. **Biometrika**, Oxford, v. 99, p. 379-392, 2012.

CHIANG, C. T.; HUNG, H. Non-parametric estimation for time-dependent AUC. Journal of Statistical Planning and Inference, Amsterdam, v. 140, p. 1162-1174, 2010.

COLOSIMO, E. A. A note on the stratified proportional hazards model. International Journal of Mathematical and Statistical Sciences, Rosemead, v. 6, p. 201-209, 1997.

COLOSIMO, E. A.; GIOLO, S. R. **Análise de sobrevivência aplicada**. São Paulo: Edgard Blucher, 2006. 370 p.

CORDEIRO, G. M.; ORTEGA, E. M. M.; CUNHA, D. C. C. The exponentiated generalized class of distributions. Journal of Data Science (Print), New York, v. 11, p. 777-803, 2013.

CORTESE, G.; SCHEIKE, T. H.; MARTINUSSEN, T. Flexible survival regression modelling. **Statistical Methods in Medical Research**, London, p. 1-24, 2009. doi:10.1177/0962280209105022.

COX, D. R. Regression models and life tables (with discussion). Journal Royal Statistical Society B, Chichester, v. 34, p. 187-220, 1972.

COX, D. R. Partial likelihood. Biometrika, Oxford, v. 62, p. 269-276, 1975.

COX, D. R.; SNELL, E. J. A general definition of residuals. Journal of the Royal Statistical Society B, Chichester, v. 30, p. 248-275, 1968.

COX, D. R.; HINKLEY, D.V. Theoretical statistics. London: Chapman an Hall, 1974. 511p.

EFRON, B. The efficiency of Cox's likelihood function for censored data. Journal of the American Statistical Association, Alexandria, v. 72, p. 557-565, 1977.

EFRON, B. The jackknife, the Bootstrap, and other Resampling Plans. Society for Industrial and Applied Mathematics. Philadelphia, 1982. 92 p.

FLEMING, T. R.; HARRINGTON, D. P. Counting processes and survival analysis. New York: Wiley, 1991. 429 p.

GAMERMAN, D. Dynamic Bayesian models for survival data. Journal of Applied Statistics, Leeds, v. 40, p. 63-79, 1991.

GIOLO, S. R.; KRIEGER, J. E.; MANSUR, A. J.; PEREIRA, A. C. Survival analysis of patients with heart failure: implications of time-varying regression effects in modeling mortality. **PLoS ONE**, San Francisco, 7(6): e37392, 2012. Doi: 10.1371/journal.pone.0037392.

GRAMBSCH, P. M.; THERNEAU, T. M. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. **Biometrics**, Washington, v. 81, p. 515-526, 1994.

HASTIE, T.; TIBSHIRANI, R.; FRIEDMAN, J. The Elements of Statistical Learning: Data Mining, Inference and Prediction. 2nd ed. New York: Springer, 2009. 768 p.

HEAGERTY, P. J.; ZHENG, Y. Survival model predictive accuracy and ROC curves. **Biometrics**, Washington, v. 61, p. 92-105, 2005.

HEAGERTY, P. J.; LUMLEY, T.; PEPE, M. S. Time-dependent ROC curves for censored survival data and a diagnostic marker. **Biometrics**, Washington, v. 56, p. 337-344, 2000.

HEMMING, K.; SHAW, E. H. A parametric dynamical model applied to breast cancer survival times. Journal of Applied Statistics, Leeds, v. 51, p. 421-435, 2002.

HOSMER, D. W.; LEMESHOW, S. Applied Logistic Regression. 2nd ed. New York: John Wiley and Sons, 2000. 429 p.

HUFFER, F. W.; MCKEAGUE, I. W. Weighted least squares estimation for Aalens additive risk model. Journal of the American Statistical Association, Alexandria, v. 86, p. 114-129, 1991.

KAPLAN, E. L.; MEIER, P. Nonparametric estimation from incomplete observations. Journal of the American Statistical Association, Alexandria, v. 53, p. 457-481, 1958.

KLEIN, J. P.; MOESCHBERGER, M. L. Survival analysis: thechniques for censored and truncated. 2nd ed. New York: Springer-Verlag, 2003. 536 p.

LAWLESS, J. F. Statistical models and methods for lifetime data. 2nd ed. New York: John Wiley and Sons, 2003. 664 p.

LIN, D. Y.; WEI, L. J.; YING, Z. Checking the Cox model with cumulative sums of martingale-based residuals. **Biometrika**, Oxford, v. 80, p. 557-572, 1993.

MARTINUSSEN, T.; SCHEIKE, T. H. A flexible additive multiplicative hazard model. **Biometrika**, Oxford, v. 89, p. 283-298, 2002.

MARTINUSSEN, T.; SCHEIKE, T. H. Dynamic regression models for survival data. New York: Springer Verlag, 2006. 470 p.

MARTINUSSEN, T.; SCHEIKE, T. H.; SKOVGAARD, I. M. Efficient estimation of fixed and time-varying covariates effects in multiplicative intensity models. Scandinavian Journal of Statistics, Trieste, v. 29, p. 57–74, 2002.

MARZEC, L.; MARZEC, P. On fitting Cox's regression model with time-dependent coefficients. **Biometrika**, Oxford, v. 84, p. 901–908, 1997.

MAU, J. On a Graphical Method for the Detection of Time-dependent Effects of Covariates in Survival Data. Journal of the Royal Statistical Society B, Chichester, v. 35, p. 245-255, 1986.

MCKEAGUE, I. W.; SASIENI, P. D. A partly parametric additive risk model. **Biometrika**, Oxford, v. 81, p. 501-514, 1994.

MEDICINANET. Valores laboratoriais normais. American College of Physicians, Philadelphia, 2012. Disponível em: https://www.medicinanet.com.br/Conteudos/acp-medicine/4509/valoreslaboratoriaisnormais.htm>.

MEIER, P. Estimation of a distribution function from incomplete observations. **Perspectives** in **Probability and Statistics**. England: Sheffield, p. 67-87. 1975.

MURPHY, S. A.; SEN, P. K. Time-dependent coefficients in a Cox-type regression model. **Stochastic Processes and Their Applications**, Amsterdan, v. 39, p. 153-180, 1991.

NELSON, W. Theory and applications of hazard plotting for censored failure data. **Technometrics**, Alexandria, v. 14, p. 945-965, 1972.

O'QUIGLEY, J.; XU, R. Explained variation in proportional hazards regression. Handbook of Statistics in Clinical Oncology, London, p. 397-409, 2001.

PETO, R. Contribuição à discussão do artigo de D. R. Cox. Journal of the Royal Statistical Society B, Chichester, v. 34, p. 205-207, 1972.

R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria, 2014. Disponível em: http://www.R-project.org/.

RAO, C. R. Large sample tests of statistical hypotheses concerning several parameters with application to problems of estimation. Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society, Oxford, v. 44, p. 50-57, 1948.

SCHEIKE, T. H. The additive nonparametric and semiparametric Aalen model as the rate function for a counting process. Lifetime Data Analysis, Amsterdam, v. 8, p. 247-262, 2002.

SCHEMPER, M.; HENDERSON, R. Predictive accuracy and explained variation in Cox regression. **Biometrics**, Washington, v. 56 p. 249-255, 2000.

SCHOENFELD, D. Partial residuals for the proportional hazard regression model. **Biometrika**, Oxford, v. 69, p. 239-241, 1982.

THERNEAU, T. M.; GRAMBSCH, P. M. Modeling survival data: extending the Cox model. New York: Springer-Verlag, 2000. 350 p.

TIAN, L.; ZUCKER, D.; WEI, L. On the Cox model with time-varying regression coefficients. Journal of the American Statistical Association, Alexandria, v. 100, p. 172-183, 2005.

TSUJIMOTO, T. H. M. Modelos de riscos aditivo-multiplicativos em análise de sobrevivência. 2015. 75 p. Dissertação (Mestrado em Ciências), Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

WALD, A. Tests of statistical hypotheses concerning several parameters when the number of observations is large. **Transactions of the American Mathematical Society**, Providence, v. 54, p. 426-482, 1943.

WAND, M. P.; JONES, M. C. Kernel smoothing. London: Chapman and Hall, 1995. 212 p.

WANG, X.; CHEN, M. H.; YAN, J. Bayesian dynamic regression models for interval censored survival data with application to children dental health. Lifetime Data Analysis, Amsterdam, 2013. DOI 10. 1007/s10985-013-9246-8.

WEI, L. J. Testing goodness of fit for proportional hazards model with censored observations. Journal of the American Statistical Association, Alexandria, v. 79, p. 649-652, 1984.

ZUCKER, D. M.; KARR, A. F. Nonparametric survival analysis with time-dependent covariate effects: A penalized partial likelihood approach. **The Annals of Statistics**, Beachwood, v. 18, p. 329-353, 1990.

APÊNDICES

APÊNDICE A - Códigos em R utilizados na geração dos dados de sobrevivência para alguns dos cenários apresentados na Tabela 2

A1 Dados de sobrevivência gerados sob o modelo Weibull com parâmetros $\gamma = 2$ e $\lambda = \exp(x_1)$ em que n = 100, pc = 20% e covariável dicotômica $X_1 \sim Bin(0,5)$

```
require(survival)
set.seed(171)
                                  # semente
n<-100
                                  # tamanho amostral
d<-1000
                                  # numero de amostras simuladas
gama<-2
s<-1/gama
beta<-as.vector(c(0,1))</pre>
                                 # beta = (beta_0, beta_1)
one < -rep(1,n)
M<-matrix(0,n,d)
                                 # M = matriz com os tempos
Trat<-matrix(0,n,d)
                                 # Trat = vetores X_1
indc<-matrix(0,n,d)
                                  # indc = variaveis indicadoras de censura
for(k in 1:d){
  u<-runif(n)
                                  # uniforme
                          # valor extremo padrao
# valor ...
  vep<-log(-log(u))</pre>
  x1<-rbinom(n,1,0.5)
                                 # X1 \sim binomial p = 0.5
  x<-as.matrix(cbind(one,x1))  # matrix X</pre>
  xb<-x%*%beta
  sv<-s*vep
  lnt < -(xb) + (sv)
                                  # valor extremo(xb,s)
  w<-exp(lnt)
                                  # tempos weibull(gama,exp(xb))
  wx<-as.matrix(cbind(w,x))</pre>
  i<-order(wx[,1])</pre>
  wx<-wx[i,]
                                  # tempos e matriz X ordenados pelo tempo
   for(i in 1:n){
     M[i,k] = wx[i,1]
     Trat[i,k]<-wx[i,3]}</pre>
 }
for(k in 1:d){
  indc[,k]<-rbinom(n,1,0.8)} # aprox. 20% censura aleatoria</pre>
pv<-matrix(0,d,2)</pre>
                                 # valores p - teste de riscos proporcionais (R.P.)
  for(j in 1:d){
   t<-M[,j]
   x1<-Trat[,j]</pre>
   cens<-indc[,j]</pre>
   cens[1]<-1
   data<-data.frame(cbind(t,x1,cens))</pre>
   mod1<-coxph(Surv(t, cens) ~ x1, method="breslow",data)</pre>
   s<-cox.zph(mod1)</pre>
   pv[j,1]<-j
   pv[j,2]<- round(s$table[3],5)</pre>
  }
                                  # valor p: selecao amostras em que teste R.P. > pc
 pc<-0.50
 bv<-pv[pv[,2] > pc,1]
                                  # bv = identificação das amostras com valor p > pc
 tm<-matrix(0,d,2)</pre>
                                  # tmax das amostras com R.P. > pc
  for(j in 1:d){
   tm[j,1]<-bv[j]
   tm[j,2]<-max(M[,bv[j]])</pre>
  }
 bv<-tm[tm[,2]>7 & tm[,2]<9, 1] # amostras com tmax entre 7 e 9
                                  # vizualizando dados da amostra bv[j], j=1
j=1
t<-M[,bv[j]]; x1<-Trat[,bv[j]]; cens<-indc[,bv[j]]
data<-data.frame(cbind(t,x1,cens)); head(data)</pre>
```

A2 Dados de sobrevivência gerados sob o modelo Weibull com parâmetros $\gamma = 4$ e $\lambda = \exp(-0, 3x_1)$ em que n = 100, pc = 20% e covariável contínua $X_1 \sim \text{Exp}(0, 2)$

```
require(survival)
set.seed(171)
                                   # semente
n<-100
                                   # tamanho amostral
d<-1000
                                   # numero de amostras simuladas
gama<-4
s<-1/gama
                                   # parametro de escala
beta < -as.vector(c(0, -0.3))
                                   # beta = (beta_0, beta_1)
one<-rep(1,n)</pre>
                                   #
M<-matrix(0,n,d)</pre>
                                  # M = matriz com os tempos
Trat<-matrix(0,n,d)</pre>
                                  # Trat = vetores X_1
indc<-matrix(0,n,d)</pre>
                                  # indc = variaveis indicadoras de censura
for(k in 1:d){
  u<-runif(n)
                                   # uniforme
  vep<-log(-log(u))</pre>
                                   # valor extremo padrao
  x1 < -round(rexp(n, 0.2), 1)
                                  # X1 ~ exponencial(theta = 1/0.2)
                                   # x1 centrada em seu valor médio
  x1 < -round(x1-mean(x1),2)
  x<-as.matrix(cbind(one,x1))</pre>
                                   # matriz X
  xb<-x%*%beta
  sv<-s*vep
  lnt <-(xb)+(sv)
                                   # valor extremo(xb,s)
  w<-exp(lnt)
                                   # tempos weibull(exp(xb, gama = 1/s)
  wx<-as.matrix(cbind(w,x))</pre>
  i<-order(wx[,1])</pre>
  wx<-wx[i,]
                                   # tempos e matriz X ordenados pelo tempo
   for(i in 1:n){
     M[i,k] = wx[i,1]
     Trat[i,k]<-wx[i,3]}</pre>
 }
 for(k in 1:d){
  indc[,k]<-rbinom(n,1,0.8)} # aprox. 20% censura aleatoria</pre>
 pv<-matrix(0,d,2)</pre>
                                   # valores p - teste de riscos proporcionais (R.P)
  for(j in 1:d){
   t<-M[,j]
   x1<-Trat[,j]</pre>
   cens<-indc[,j]</pre>
   data<-data.frame(cbind(t,x1,cens))</pre>
   mod1<-coxph(Surv(t, cens) ~ x1, method="breslow", data)</pre>
   s<-cox.zph(mod1)</pre>
   pv[j,1]<-j
   pv[j,2]<- round(s$table[3],5)</pre>
 }
 pc<-0.50
                                   # valor p: selecao amostras em que teste R.P. > pc
 bv<-pv[pv[,2] > pc,1]
                                  # bv = identificação das amostras com valor p > pc
                                  # tmax das amostras com R.P. > pc
 tm<-matrix(0,d,2)</pre>
  for(j in 1:d){
   tm[j,1]<-bv[j]
   tm[j,2]<-max(M[,bv[j]])</pre>
 }
 bv<-tm[tm[,2]>6 & tm[,2]<8, 1] # amostras com tmax entre 6 e 8
                                   # vizualizando dados da amostra bv[j], j=1
j=1
t<-M[,bv[j]]; x1<-Trat[,bv[j]]; cens<-indc[,bv[j]]
data<-data.frame(cbind(t,x1,cens)); head(data)</pre>
```

104

A3 Dados de sobrevivência gerados sob o modelo Lognormal com parâmetros $\sigma = 0, 3$ e $\mu = 1 + 0, 5 x_1$ em que n = 100, pc = 20% e covariável $X_1 \sim Bin(0, 5)$

```
require(survival)
set.seed(171)
                                        # semente
n<-100
                                        # tamanho amostral
d<-1000
                                        # numero de amostras simuladas
s<-0.3
beta<-as.vector(c(1,0.5))</pre>
                                        # beta = (beta_0, beta_1)
one<-rep(1,n)
M<-matrix(0,n,d)</pre>
                                       # M = matriz com os tempos
Trat<-matrix(0,n,d)</pre>
                                        # Trat = vetores X_1
indc<-matrix(0,n,d)</pre>
                                        # indc = variaveis indicadoras de censura
for(k in 1:d){
  normp<-rnorm(n,0,1)</pre>
                                       # erros normal padrao
                                        # X1 ~ binomial(n,p)
  x1<-rbinom(n,1,0.5)
  x<-as.matrix(cbind(one,x1))</pre>
                                        # matriz X
  xb<-x%*%beta
  sv<-s*normp
  lnt < -(xb) + (sv)
                                        # normal(xb,s)
  w<-exp(lnt)
                                        # tempos lognormal(exp(xb),s)
  wx<-as.matrix(cbind(w,x))</pre>
  i<-order(wx[,1])</pre>
  wx<-wx[i,]
                                        # tempos e matriz X ordenados pelo tempo
   for(i in 1:n){
     M[i,k] = wx[i,1]
     Trat[i,k] < -wx[i,3]
 }
 for(k in 1:d){
  indc[,k] < -rbinom(n,1,0.8)
                                        # aprox. 20% censura aleatoria
 pv<-matrix(0,d,2)</pre>
                                        # valores p - teste riscos proporcionais (R.P.)
  for(j in 1:d){
   t<-M[,j]
   x1<-Trat[,j]</pre>
   cens<-indc[,j]</pre>
   cens[1]<-1
   data<-data.frame(cbind(t,x1,cens))</pre>
   mod1<-coxph(Surv(t, cens) ~ x1, method="breslow", data)</pre>
   s<-cox.zph(mod1)</pre>
   pv[j,1]<-j
   pv[j,2]<- round(s$table[3],5)</pre>
 }
 pc<-0.05
                                         # valor p: selecao amostras em que teste R.P < pc</pre>
 bv<-pv[pv[,2] < pc,1]
                                         # bv = identificação das amostras com valor p < pc</pre>
 tm<-matrix(0,d,2)</pre>
                                         # tmax das amostras com R.P. < pc</pre>
  for(j in 1:d){
   tm[j,1]<-bv[j]
   tm[j,2]<-max(M[,bv[j]])</pre>
 bv<-tm[tm[,2]>9.5 & tm[,2]<10.5, 1] # amostras com tmax entre 9.5 e 10.5
                                         # vizualizando dados da amostra bv[j], j=1
j=1
t<-M[,bv[j]]; x1<-Trat[,bv[j]]; cens<-indc[,bv[j]]</pre>
data<-data.frame(cbind(t,x1,cens)); head(data)</pre>
```

```
A4 Dados de sobrevivência gerados sob o modelo Lognormal com parâmetros \sigma = 0, 3
e \mu = 1 - 0, 3x_1 em que n = 100, pc = 20\% e covariável contínua X_1 \sim \text{Exp}(0, 2)
```

```
require(survival)
set.seed(171)
                                        # semente
n<-100
                                        # tamanho amostral
d<-200
                                        # numero de amostras simuladas
s<-0.3
beta<-as.vector(c(1,-0.3))</pre>
                                       # beta = (beta_0, beta_1)
one<-rep(1,n)
M<-matrix(0,n,d)</pre>
                                       # M = matriz com os tempos
Trat<-matrix(0,n,d)</pre>
                                        # Trat = vetores X_1
indc<-matrix(0,n,d)</pre>
                                       # indc = variaveis indicadoras de censura
for(k in 1:d){
  normp<-rnorm(n,0,1)</pre>
                                       # erros normal padrao
                                       # X1 ~ exponencial(theta = 1/0.2)
  x1 < -round(rexp(n, 0.2), 1)
  x1 < -round(x1 - mean(x1), 2)
                                       # x1 centrada na média
  x<-as.matrix(cbind(one,x1))</pre>
                                        # matriz X
  xb<-x%*%beta
  sv<-s*normp
  lnt < -(xb) + (sv)
                                        # normal(xb,s)
  w<-exp(lnt)
                                        # tempos lognormal(exp(xb),s)
  wx<-as.matrix(cbind(w,x))</pre>
  i<-order(wx[,1])
  wx<-wx[i,]
                                        # tempos e matriz X ordenados pelo tempo
   for(i in 1:n){
     M[i,k] = wx[i,1]
     Trat[i,k]<-wx[i,3]}</pre>
}
for(k in 1:d){
 indc[,k] < -rbinom(n,1,0.8)
                                      # aprox. 20% censura aleatoria
 pv<-matrix(0,d,2)</pre>
                                        # valores p - teste riscos proporcionais (R.P.)
  for(j in 1:d){
   t<-M[,j]
   x1<-Trat[,j]</pre>
   cens<-indc[,j]</pre>
   cens[1]<-1
   data<-data.frame(cbind(t,x1,cens))</pre>
   mod1<-coxph(Surv(t, cens) ~ x1, method="breslow", data)</pre>
   s<-cox.zph(mod1)</pre>
   pv[j,1]<-j
   pv[j,2]<- round(s$table[3],5)</pre>
 }
 pc<-0.05
                                        # valor p: selecao amostras em que teste R.P < pc</pre>
 bv<-pv[pv[,2] < pc,1]
                                       # bv = identificação das amostras com valor p < pc</pre>
 tm<-matrix(0,d,2)</pre>
                                       # tmax das amostras com R.P. < pc</pre>
  for(j in 1:d){
   tm[j,1]<-bv[j]
   tm[j,2]<-max(M[,bv[j]])</pre>
 }
 bv<-tm[tm[,2]>20 & tm[,2]<23, 1] # amostras com tmax entre 20 e 23
                                        # vizualizando dados da amostra bv[j], j=1
 j=1
 t<-M[,bv[j]]; x1<-Trat[,bv[j]]; cens<-indc[,bv[j]]</pre>
 data<-data.frame(cbind(t,x1,cens)); head(data)</pre>
```

APÊNDICE B - Códigos em R utilizados para ajuste dos modelos de sobrevivência aos dados do estudo CBP apresentados na Seção 4.2

```
require(survival)
require(timereg)
require(survivalROC)
## Leitura dos dados ##
data(pbc); names(pbc); attach(pbc);
i<-order(pbc[,2])</pre>
pbc1<-pbc[i,]</pre>
dim(pbc1); detach(pbc); attach(pbc1)
dat1<-as.data.frame(cbind(age, albumin, bili, edema, protime, time, status))
pbc2<-na.omit(dat1)</pre>
                                             # excluindo dados faltantes
dim(pbc2); detach(pbc1); attach(pbc2)
idade<-age- mean(age)</pre>
                                             # idade centrada na média
logalbum<-log(albumin)-mean(log(albumin)) # log(Albumina) centrada na média
logbili<-log(bili)-mean(log(bili))</pre>
                                             # log(Bilirrubina) centrada na média
logprotime<-log(protime)-mean(log(protime))# log(Protrombina) centrada na média</pre>
Edema<-ifelse(edema==0, 0, 1)</pre>
                                            # Edema em 2 categorias
Status<-ifelse(status==0, 0, 1)</pre>
                                             # indicadora de censura
tempo<-time/365
pbc3<-as.data.frame(cbind(idade,logalbum,logbili,Edema,logprotime,tempo,Status))
detach(pbc2); attach(pbc3)
set.seed(157)
n1<-dim(pbc3)[1]
ei<-rnorm(n1,0,0.001)
tempos<- tempo + ei
                                             # contornando tempos empatados
pbc3$tempos<-tempos
## Modelagem estatística ##
## Modelo de Cox
mod1<-coxph(Surv(tempos,Status) ~ idade + logalbum + logbili + Edema + logprotime,</pre>
method="breslow", data=pbc3)
## Modelo de riscos multiplicativos dinâmico
mod2<-timecox(Surv(tempos,Status) ~ idade + Edema + logalbum + logbili + logprotime,</pre>
max.time=8, data=pbc3)
## Modelo de riscos multiplicativos semiparamétrico
mod2.1<-timecox(Surv(tempos,Status) ~ const(idade) + const(logalbum) + const(logbili)</pre>
+ Edema + logprotime, residuals=1, max.time=8, data=pbc3)
## Modelo de riscos aditivos de Aalen
mod3<-aalen(Surv(tempos,Status) ~ idade + logalbum + logbili + Edema + logprotime,</pre>
residuals=1, max.time=8, data=pbc3)
## Modelo de riscos aditivos semiparamétrico
mod3.1<-aalen(Surv(tempos, Status) ~ const(idade) + const(logalbum) + const(logbili)</pre>
+ Edema + logprotime, residuals=1, max.time=8, data=pbc3)
```
APÊNDICE C - Códigos em R para obtenção das estimativas das AUC(t) e erros padrão via reamostragem *bootstrap* não paramétrico: estudo CBP

C1 Modelo de Cox

```
require(survival)
require(timereg)
require(survivalROC)
mod1<-coxph(Surv(tempos,Status) ~ idade + logalbum + logbili + Edema + logprotime,</pre>
                                                         method="breslow", data=pbc3)
pi_cox<-mod1$linear.predictors</pre>
                                      # marcador Mi(t)
cut<-c(0.5,1.5,3,5,7,8)
                                      # tempos de predição das AUC
AUC<-matrix(0,6,3)
                                      # matriz com estimativas AUC(t)
par(mfrow=c(1,6))
 for(i in 1:6){
  cutoff <- cut[i]</pre>
  ic.1= survivalROC(Stime=pbc3$tempos, status=pbc3$Status, marker = pi_cox,
  predict.time = cutoff, method="NNE", lambda=0.03)
  AUC[i,1]<-ic.1$AUC
  ic.2= survivalROC(Stime=pbc3$tempos, status=pbc3$Status, marker = pi_cox,
  predict.time = cutoff, method="KM")
  AUC[i,2]<-ic.2$AUC; AUC[i,3]<-cut[i]
  plot(ic.2$FP,ic.2$TP, type="l", xlim=c(0,1), ylim=c(0,1))
                                                                         # ROC método KM
  lines(ic.1$FP,ic.1$TP,type="1", xlim=c(0,1), ylim=c(0,1), col=2) # ROC método NNE
 }
colnames(AUC)<-c("AUC_NNE","AUC_KM","t"); AUC</pre>
## Reamostragem bootstrap ##
d<-1000
                                                             # numero de reamostragens
nc<-d*6
AUCF<-matrix(0,nc,4); a<-seq(1,nc+1,6); n1<-dim(pbc3)[1]
for(j in 1:d){
 row<-sample(n1, replace=T)</pre>
 data<-pbc3[row,]</pre>
 i<-order(data[,1])</pre>
 data<-data[i,]</pre>
 mod1<-coxph(Surv(tempos, Status) ~ idade + logalbum + logbili + Edema + logprotime,</pre>
                                                                method="breslow", data)
 pi_cox<-mod1$linear.predictors</pre>
 cut<-c(0.5,1.5,3,5,7,8)
 AUC<-matrix(0,6,4)
 for(i in 1:6){
  cutoff <- cut[i]</pre>
  ic.1= survivalROC(Stime=data$tempos, status=data$Status, marker = pi_cox,
  predict.time = cutoff, method="NNE", lambda=0.03)
  AUC[i,1]<-ic.1$AUC
  ic.2= survivalROC(Stime=data$tempos, status=data$Status, marker = pi_cox,
  predict.time = cutoff, method="KM")
  AUC[i,2]<-ic.2$AUC; AUC[i,3]<-cut[i]; AUC[i,4]<-max(data$tempo)
 7
 AUCF[a[j]:(a[j+1]-1),]<-AUC[1:6,1:4]
7
res<-as.data.frame(AUCF); cut<-c(0.5,1.5,3,5,7,8)
tab<-matrix(0,6,2)</pre>
                                      # matriz com estimativas dos erros padrão
 for(k in 1:6){
  tab[k,1]<-sd(res$V1[res$V3==cut[k]][!is.na(res$V1[res$V3==cut[k]])])
  tab[k,2]<-sd(res$V2[res$V3==cut[k]][!is.na(res$V2[res$V3==cut[k]])])
 }
colnames(tab)<-c("e.p.(AUC_NNE)","e.p.(AUC_KM)"); tab</pre>
```

108

C2 Modelo de riscos multiplicativos semiparamétrico

```
require(survival)
require(timereg)
require(survivalROC)
mod2<-timecox(Surv(tempos, Status) ~ const(idade) + const(logalbum) + const(logbili) +</pre>
                                    Edema + logprotime, residuals=1, max.time=8, pbc3)
cut<-c(0.5,1.5,3,5,7,8)
                                                         # tempos de predição das AUC's
AUC<-matrix(0,6,3)
par(mfrow=c(1,6))
for(i in 1:6){
 cutoff<-cut[i]</pre>
 t1<-max(subset(mod2$cum[-1,1],mod2$cum[-1,1]<=cutoff)) # t mais proximo de cut[i]</pre>
 BF<-(mod2$gamma)*cutoff
                                                         # BF = betas*cut[i]
 B1<-as.matrix(rbind(BF,BV))</pre>
 X<-as.matrix(pbc3[,1:5])</pre>
 pi_cd<- X%*%B1
                                                         # marcador Mi(t) em t = cut[i]
 ic.1= survivalROC(Stime=pbc3$tempos, status=pbc3$Status, marker = pi_cd,
 predict.time = cutoff, method="NNE", lambda=0.03)
 AUC[i,1]<-ic.1$AUC
 ic.2= survivalROC(Stime=pbc3$tempos, status=pbc3$Status, marker = pi_cd,
 predict.time = cutoff, method="KM")
 AUC[i,2]<-ic.2$AUC; AUC[i,3]<-cut[i]
 plot(ic.2$FP,ic.2$TP, type="1", xlim=c(0,1), ylim=c(0,1))
                                                                    # ROC método KM
 lines(ic.1$FP,ic.1$TP,type="1", xlim=c(0,1), ylim=c(0,1), col=2) # ROC método NNE
}
colnames(AUC)<-c("AUC_NNE","AUC_KM","t"); AUC</pre>
## Reamostragem bootstrap ##
d<-1000
                                                         # numero de reamostragens
nc < -d*6
AUCF<-matrix(0,nc,4); a<-seq(1,nc+1,6)
for(j in 1:d){
 row<-sample((n1-1), replace=T)</pre>
 data<-rbind(pbc3[1,],pbc3[row,])</pre>
 i<-order(data[,8])</pre>
 data<-data[i,]</pre>
 mod2<-timecox(Surv(tempos,Status) ~ const(idade) + const(logalbum) + const(logbili) +</pre>
                                    Edema + logprotime, residuals=1, max.time=8, data)
 cut<-c(0.5,1.5,3,5,7,8)
 AUC<-matrix(0,6,4)
 for(i in 1:6){
  cutoff<-cut[i]</pre>
  t1 < -max(subset(mod2$cum[-1,1],mod2$cum[-1,1]<=cutoff))
  BV<-as.matrix(mod2$cum[,3:4][mod2$cum[,1]==t1])</pre>
  BF<-(mod2$gamma)*cutoff
  B1<-as.matrix(rbind(BF,BV))
  X<-as.matrix(data[,1:5])
  pi_cd<- X%*%B1
  ic.1= survivalROC(Stime=data$tempos, status=data$Status, marker = pi_cd,
  predict.time = cutoff, method="NNE", lambda=0.03)
  AUC[i,1]<-ic.1$AUC
  ic.1= survivalROC(Stime=data$tempos, status=data$Status, marker = pi_cd,
  predict.time = cutoff, method="KM")
  AUC[i,2]<-ic.1$AUC; AUC[i,3]<-cut[i]; AUC[i,4]<-max(data$tempos)</pre>
 }
  AUCF[a[j]:(a[j+1]-1),]<-AUC[1:6,1:4]
}
```

```
res<-as.data.frame(AUCF)
cut<-c(0.5,1.5,3,5,7,8)
tab<-matrix(0,6,2)
for(k in 1:6){
  tab[k,1]<-sd(res$V1[res$V3==cut[k]][!is.na(res$V1[res$V3==cut[k]])])
  tab[k,2]<-sd(res$V2[res$V3==cut[k]][!is.na(res$V2[res$V3==cut[k]])])
}
colnames(tab)<-c("e.p.(AUC_NNE)","e.p.(AUC_KM)"); tab</pre>
```

C3 Modelo de riscos aditivos semiparamétrico

```
require(survival)
require(timereg)
require(survivalROC)
mod3<-aalen(Surv(tempos, Status) ~ const(idade) + const(logalbum) + const(logbili)</pre>
                                + Edema + logprotime, residuals=1, max.time=8, pbc3)
cut < -c(0.5, 1.5, 3, 5, 7, 8)
                                                     # tempos de predição das AUC's
AUC<-matrix(0,6,3)
for(i in 1:6){
 cutoff<-cut[i]</pre>
 t1<-max(subset(mod3$cum[-1,1],mod3$cum[-1,1]<=cutoff)) # t mais proximo de cut[i]</pre>
 BV<-as.matrix(mod3$cum[,3:4][mod3$cum[,1]==t1])
                                                            # BV = B(t) em t1 = cut[i]
 BF<-(mod3$gamma)*cutoff
                                                            # BF = betas*cut[i]
 B1<-as.matrix(rbind(BF,BV))
 X<-as.matrix(pbc3[,1:5])</pre>
 pi_A<- X%*%B1
                                                            # marcador Mi(t)em cut[i]
 ic.1= survivalROC(Stime=pbc3$tempos, status=pbc3$Status, marker = pi_A,
 predict.time = cutoff, method="NNE", lambda=0.003)
 AUC[i,1]<-ic.1$AUC
 ic.2= survivalROC(Stime=pbc3$tempos, status=pbc3$Status, marker = pi_A,
 predict.time = cutoff, method="KM")
 AUC[i,2]<-ic.2$AUC; AUC[i,3]<-cut[i]
 plot(ic.2$FP,ic.2$TP, type="l", xlim=c(0,1), ylim=c(0,1))
                                                                        # ROC método KM
 lines(ic.1$FP,ic.1$TP,type="l", xlim=c(0,1), ylim=c(0,1), col=2) # ROC método NNE
}
colnames(AUC)<-c("AUC_NNE","AUC_KM","t"); AUC</pre>
## Reamostragem bootstrap ##
d<-10
                                                          # numero de reamostragens
nc<-d*6
AUCF<-matrix(0,nc,4)
a<-seq(1,nc+1,6)
for(j in 1:d){
 row<-sample((n1-1), replace=T)</pre>
 data<-rbind(pbc3[1,],pbc3[row,])</pre>
 i<-order(data[,8])</pre>
 data<-data[i,]
 mod3<-aalen(Surv(tempos, Status) ~ const(idade) + const(logalbum) + const(logbili)</pre>
                                 + Edema + logprotime, residuals=1, max.time=8, data)
 cut<-c(0.5,1.5,3,5,7,8)
 AUC < -matrix(0, 6, 4)
 for(i in 1:6){
  cutoff<-cut[i]</pre>
  t1<-max(subset(mod3$cum[-1,1],mod3$cum[-1,1]<=cutoff))</pre>
  BV<-as.matrix(mod3$cum[,3:4][mod3$cum[,1]==t1])</pre>
  BF<-(mod3$gamma)*cutoff
  B1<-as.matrix(rbind(BF,BV))
  X<-as.matrix(data[,1:5])</pre>
```

```
pi_A<- X%*%B1
  ic.1= survivalROC(Stime=data$tempos, status=data$Status, marker = pi_A,
  predict.time = cutoff, method="NNE", lambda=0.003)
  AUC[i,1]<-ic.1$AUC
  ic.1= survivalROC(Stime=data$tempos, status=data$Status, marker = pi_A,
  predict.time = cutoff, method="KM")
  AUC[i,2]<-ic.1$AUC
 AUC[i,3]<-cut[i]
 AUC[i,4]<-max(data$tempos)
}
AUCF[a[j]:(a[j+1]-1),]<-AUC[1:6,1:4]
}
res<-as.data.frame(AUCF)</pre>
cut<-c(0.5,1.5,3,5,7,8)
tab<-matrix(0,6,2)</pre>
for(k in 1:6){
tab[k,1]<-sd(res$V1[res$V3==cut[k]][!is.na(res$V1[res$V3==cut[k]])])
tab[k,2]<-sd(res$V2[res$V3==cut[k]][!is.na(res$V2[res$V3==cut[k]])])
}
colnames(tab)<-c("e.p.(AUC_NNE)","e.p.(AUC_KM)"); tab</pre>
```

APÊNDICE D - Códigos em R para obtenção dos gráficos baseados nos resíduos de Cox-Snell, martingal e *deviance* - Estudo CBP

D1 Modelo de Cox

```
mod1<-coxph(Surv(tempos,Status)~idade + logalbum + logbili + Edema + logprotime,</pre>
                                                         method="breslow",data=pbc3)
rd<-resid(mod1,type="deviance")</pre>
                                                            # resíduos deviance
rm<-resid(mod1,type="martingale")</pre>
                                                            # resíduos martingal
delta <- pbc3$Status
ei <- delta - rm
                                                            # resíduos Cox-Snell
r.surv <- survfit(Surv(ei,delta)~1, type="fleming-harrington")</pre>
par(mfrow=c(1,3))
plot(r.surv$time, -log(r.surv$surv),xlab="Residuos Cox-Snell",
     ylab="Taxa de Falha Acumulada",type="s",ylim=c(0,4.5))
t <- seq(0, max(ei),length=100)</pre>
lines(t,t,lwd=2)
title("(a)", cex=1)
t<-r.surv$time
st<-r.surv$surv</pre>
sexp<-exp(-t)</pre>
plot(st, sexp, xlab = "S(ei): K-M",ylab="S(ei): Exp(1)", pch=16)
z<-lm(st~-1+sexp)</pre>
abline(a=0,b=z$coef,lwd=1)
title("(b)", cex=1)
t<-pbc3$tempos
plot(t, rd, ylim=c(-3.5,3.5), xlab="Tempos", ylab="Resíduos deviance", pch=16)
title("(c)", cex=1)
```

D2 Modelo de riscos multiplicativos semiparamétrico

```
mod2.1<-timecox(Surv(tempos, Status)~const(idade) + const(logalbum) + const(logbili)+</pre>
                                            Edema + logprotime, residuals=1, data=pbc3)
n < -dim(pbc3)[1]
rm<-matrix(0,n,1)</pre>
                                                           # rm = resíduos martingal
for(i in 1:n){
rm[i]<-sum(mod2.1$residuals$dM[,i])</pre>
}
delta<-pbc3$Status
                                                           # ei = resíduos Cox-Snell
ei<-delta-rm
rd <- sign(rm)*sqrt(abs(-2*(rm + delta*log(abs(ei))))) # rd = resíduos deviance
r.surv <- survfit(Surv(ei,delta)~1, type="fleming-harrington")</pre>
e<-r.surv$time
He<- -log(r.surv$surv)
par(mfrow=c(1,3))
plot(e,He,type="s",xlab="Resíduos Cox-Snell",ylab="Taxa de Falha Acumulada")
t <- seq(0, max(e),length=100)</pre>
lines(t,t,lwd=2)
title("(a)", cex=1)
st<- r.surv$surv
sexp < -exp(-e) - 0.03
plot(st,sexp,xlab="S(ei): K-M",ylab="S(ei): Exp(1)", pch=16,ylim=c(0,1),xlim=c(0,1))
abline(a=0,b=1,lwd=1)
title("(b)", cex=1)
ti<-pbc3$tempos
plot(ti,rd, pch=16, xlab="Tempos", ylab="Resíduos deviance", ylim=c(-3.5,3.5))
title("(c)", cex=1)
```

112

D3 Modelo de riscos aditivos

```
mod3.2 <- aalen(Surv(tempos, Status)~idade + logalbum + logbili + Edema + logprotime,</pre>
                                                                  residuals=1, data=pbc3)
n < -dim(pbc3)[1]
rm<-matrix(0,n,1)</pre>
                                                              # rm = resíduos martingal
for(i in 1:n){
rm[i] <- sum(mod3.2$residuals$dM[,i])</pre>
}
delta<-pbc3$Status
                                                              # ei = resíduos Cox-Snell
ei<-delta-rm
rd <- sign(rm)*sqrt(abs(-2*(rm + delta*log(abs(ei)))))</pre>
                                                             # resíduos deviance
r.surv <- survfit(Surv(ei,delta)~1, type="fleming-harrington")</pre>
e<-r.surv$time
He<- -log(r.surv$surv)</pre>
## Obs: para este modelo podem ocorrer resíduos de Cox-Snell negativos (e < 0).
## Sugestão: considerar os resíduos e >= 0
par(mfrow=c(1,3))
plot(e[e>=0], He[e>=0], type="s", xlab="Residuos Cox-Snell",
                               ylab="Taxa de Falha Acumulada")
t <- seq(0, max(e),length=100)</pre>
lines(t,t,lwd=2)
title("(a)", cex=1)
st<- r.surv$surv[e>=0]
sexp < -exp(-e[e > = 0])
plot(st,sexp,xlab="S(ei): K-M",ylab="S(ei): Exp(1)", pch=16,ylim=c(0,1),xlim=c(0,1))
abline(a=0,b=1,lwd=1)
title("(b)", cex=1)
ti<-pbc3$tempos
plot(ti,rd, pch=16, xlab="Tempos", ylab="Resíduos deviance", ylim=c(-3.5,3.5))
title("(c)", cex=1)
```