

## Estudo sobre Insuficiência Cardíaca

Os dados desse estudo, descrito em Giolo et al. (2012), envolve 500 pacientes com diagnóstico de insuficiência cardíaca. O estudo teve início em 01/08/2002 e término em 30/03/2004, e teve por objetivo avaliar a influência dos fatores (covariáveis): idade, sódio sérico, hemoglobina, creatinina e fração de ejeção ventricular (feve), sobre o tempo de sobrevivência dos pacientes, contado desde o diagnóstico até o óbito (em dias).

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: ≤ 137 mEq/L	229 (46)	167 (73)	62 (27)
	1: > 137 mEq/L	251 (50)	124 (49)	127 (51)
	sem informação	20 (4)	18 (90)	2 (10)
Hemoglobina	0: ≤ 13 g/dL	268 (54)	184 (69)	84 (31)
	1: > 13 g/dL	210 (42)	107 (51)	103 (49)
	sem informação	22 (4)	21 (95)	1 (5)
Creatinina	0: ≤ 1,2 mg/dL	220 (44)	109 (50)	111 (50)
	1: > 1,2 mg/dL	266 (53)	189 (71)	77 (29)
	sem informação	14 (3)	14 (100)	0 (0)
Feve	0: ≤ 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)

```
library(survival)
library(timereg)
# library(survivalROC)

card<-read.table("C:/Temp/card.txt", sep=";", h=T)
attach(card)

set.seed(179)
ei<-rnorm(500,0,0.001)
tempos1<-round(tempos+ei, digits=2)
summary(tempos1) ## devem ser todos positivos, pois T > 0
```

### # Centrando as covariáveis contínuas na média

```
age<-IDADE- mean(IDADE[!is.na(IDADE)])
feve<-FEVE- mean(FEVE[!is.na(FEVE)])
sodio<-SODIOSERI- mean(SODIOSERI[!is.na(SODIOSERI)])
hbser<-HBSERICO- mean(HBSERICO[!is.na(HBSERICO)])
creat<-CREATININA- mean(CREATININA[!is.na(CREATININA)])
dat1<-as.data.frame(cbind(age,sodio,hbser,creat,feve,tempos1,cens))
```

### # eliminando dados missing

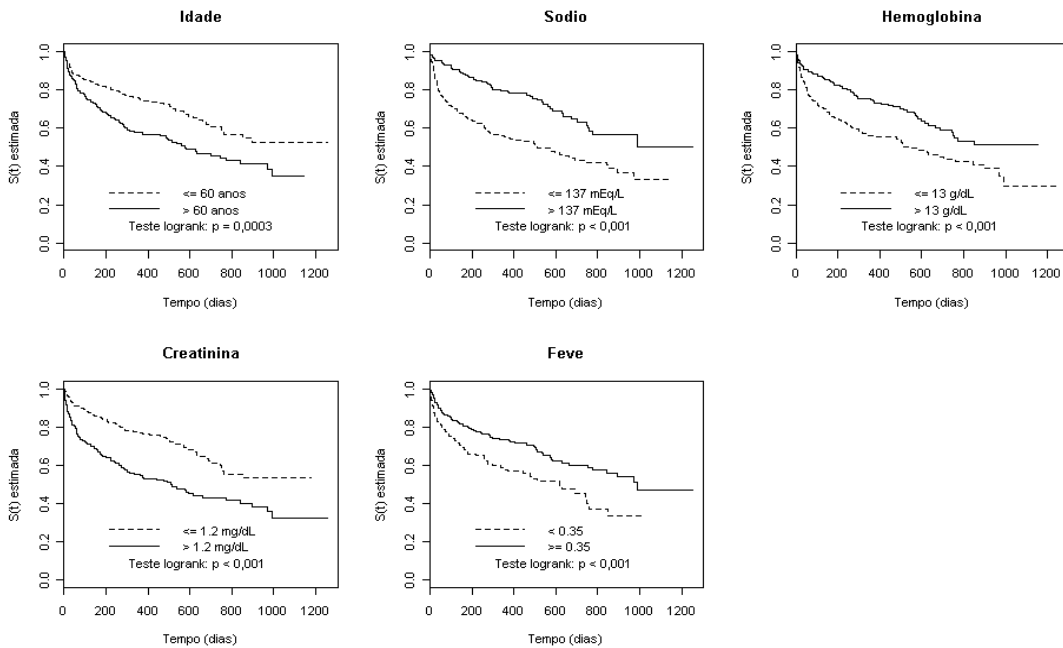
```
dat2<- na.omit(dat1)
```

### # ordenando os dados por tempos1 e salvando em dat3.txt

```
i<-order(dat2[,6])
dat3<-dat2[i,]
dim(dat3)
```

```
[1] 374 7
```

## ## ANÁLISE DESCRITIVA – KAPLAN-MEIER



## MODELO 1 – COX PADRÃO

```
mod1 <- coxph(Surv(tempos1, cens) ~ age + sodio + hbser + creat + feve, dat3, x=T, method="breslow")
summary(mod1)
```

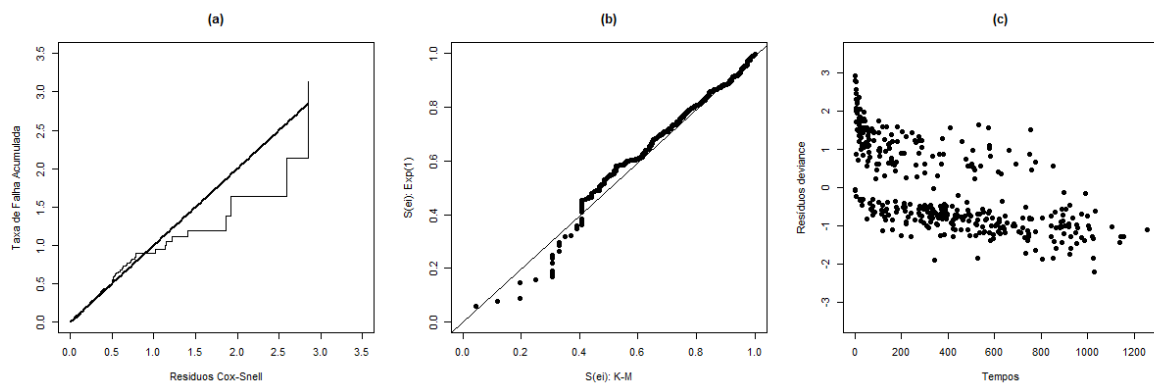
**n = 374, number of events = 152**

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z )
age	0.016964	1.017108	0.005812	2.919	0.003516 **
sodio	-0.052944	0.948433	0.016002	-3.309	0.000937 ***
hbser	-0.128998	0.878976	0.038159	-3.381	0.000723 ***
creat	0.487287	1.627893	0.102919	4.735	2.19e-06 ***
feve	-1.803483	0.164724	0.507907	-3.551	0.000384 ***

```
cox.zph(mod1, transform='log')
```

	rho	chisq	p
age	-0.1008	1.545	0.2139
sodio	0.0610	0.487	0.4852
hbser	0.0869	1.111	0.2918
creat	-0.1675	3.943	<b>0.0471</b>
feve	0.1300	2.950	<b>0.0859</b>
GLOBAL	NA	9.904	0.0780

## ## QUALIDADE DE AJUSTE DO MOELO DE COX PADRÃO



## MODELO 2 - MODELO DE RISCOS MULTIPLICATIVOS (COX DINÂMICO)

```
mod2 <- timecox(Surv(tempo1, cens) ~ age + sodio + hbser + creat + feve, max.time=750, dat3)
```

### Test for non-significant effects

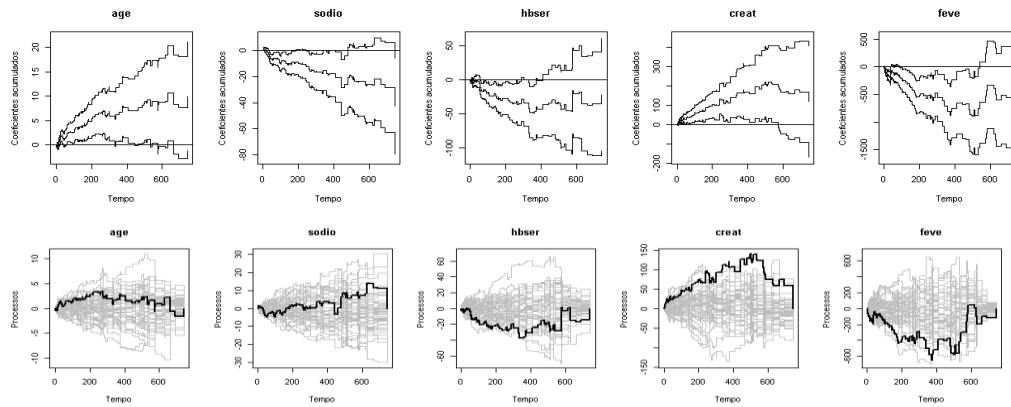
Supremum-test of significance p-value  $H_0: B(t)=0$

(Intercept)	64.60	0.000
age	2.96	0.061
sodio	3.18	0.025
hbser	2.53	0.170
creat	4.00	0.003
feve	3.49	0.010

### Test for time invariant effects

Kolmogorov-Smirnov test p-value  $H_0: \text{constant effect}$

(Intercept)	114.00	0.070
age	3.51	0.698
sodio	14.30	0.426
hbser	37.50	0.288
creat	141.00	0.008
feve	649.00	0.051

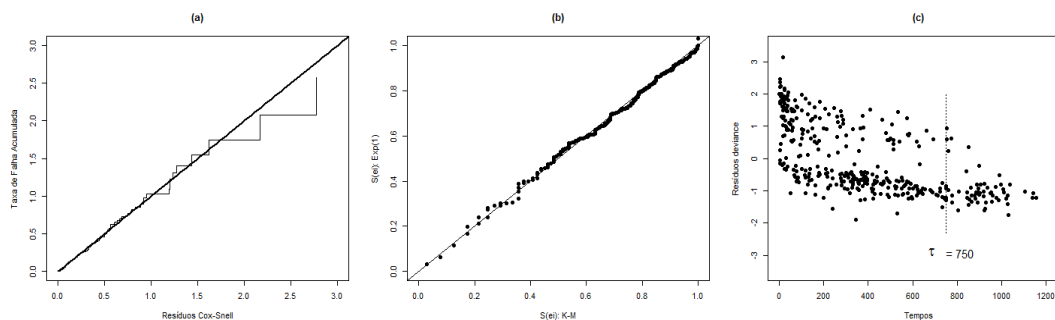
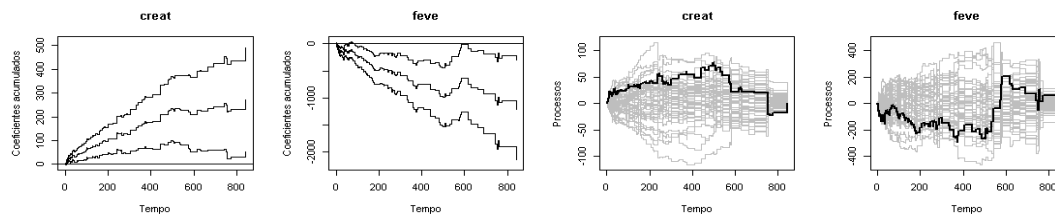


## MODELO 2.1 - MODELO DE RISCOS MULTIPLICATIVOS SEMIPARAMÉTRICO

```
mod2.1 <- timecox(Surv(tempo1, cens) ~ const(age) + const(sodio) + const(hbser) + creat + feve, max.time=750, residuals=1, data=dat3)
```

### Parametric terms:

	Coef.	SE Robust	SE	z	P-val
const(age)	0.018	0.006	0.007	2.73	0.006
const(sodio)	-0.053	0.018	0.019	-2.79	0.005
const(hbser)	-0.105	0.040	0.042	-2.50	0.012



## # Modelo 3 - Modelo Aditivo de Aalen

```
mod3 <- aalen(Surv(tempos1, cens) ~ age+sodio+hbser+creat+feve, max.time=750,data=dat3)
summary(mod3)
```

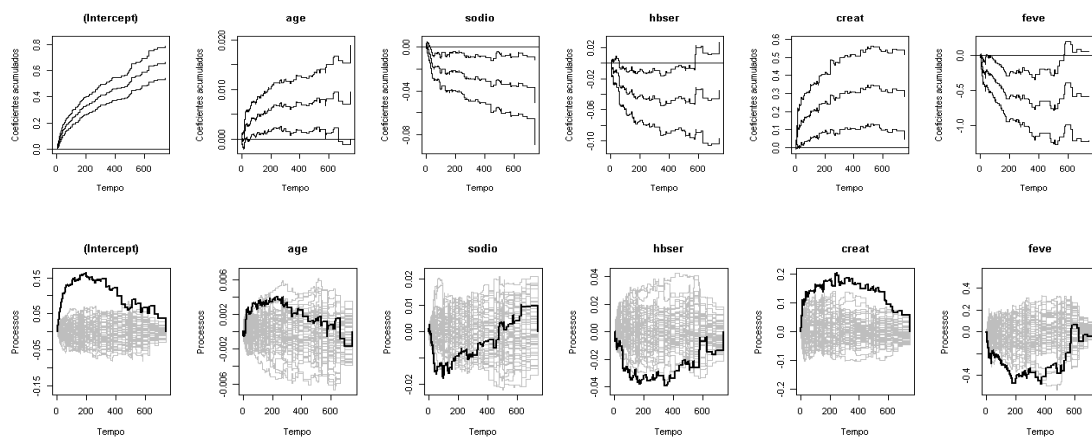
### Test for non-significant effects

	Supremum-test of significance	p-value	H <sub>0</sub> : B(t)=0
(Intercept)	11.00		0.000
age	2.85		0.050
sodio	3.33		0.016
hbser	2.79		0.067
creat	3.37		0.013
feve	3.85		0.002

### Test for time invariant effects

	Kolmogorov-Smirnov test	p-value	H <sub>0</sub> :constant effect
(Intercept)	0.16300		0.000
age	0.00403		0.315
sodio	0.01770		0.196
hbser	0.03890		0.072
creat	0.20300		0.009
feve	0.48100		0.012

	Cramer von Mises test	p-value	H <sub>0</sub> :constant effect
(Intercept)	7.84000		0.000
age	0.00367		0.243
sodio	0.05090		0.289
hbser	0.49100		0.030
creat	14.50000		0.001
feve	65.60000		0.005



## # MODELO 3.1 - Modelo Aditivo Semiparamétrico

```
mod3.1 <- aalen(Surv(tempos1,cens)~const(age)+const(sodio)+hbser+creat+feve,
max.time=750, residuals=1, data=dat3)
summary(mod3.1)
```

### Test for non-significant effects

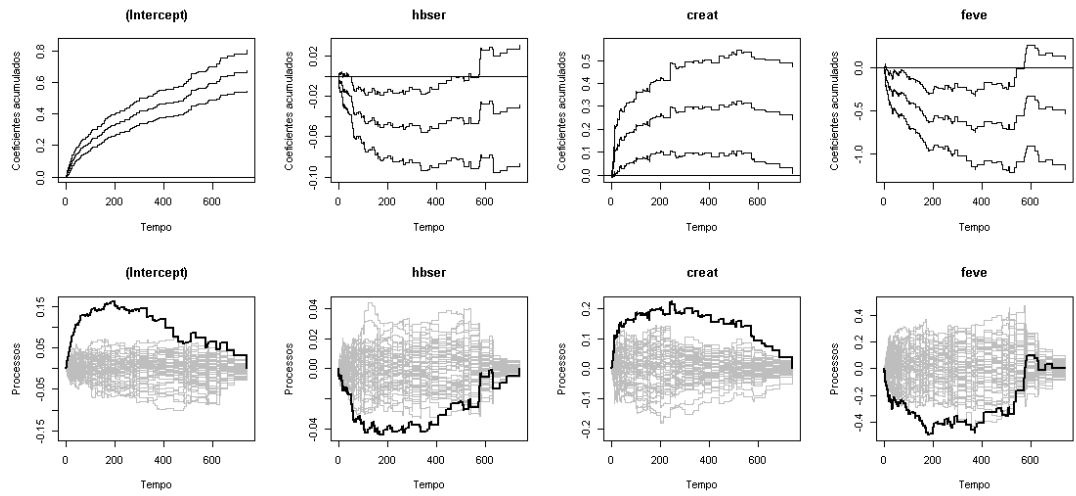
	Supremum-test of significance	p-value	H <sub>0</sub> : B(t)=0
(Intercept)	10.70		0.000
hbser	3.27		0.010
creat	3.43		0.008
feve	3.88		0.002

### Test for time invariant effects

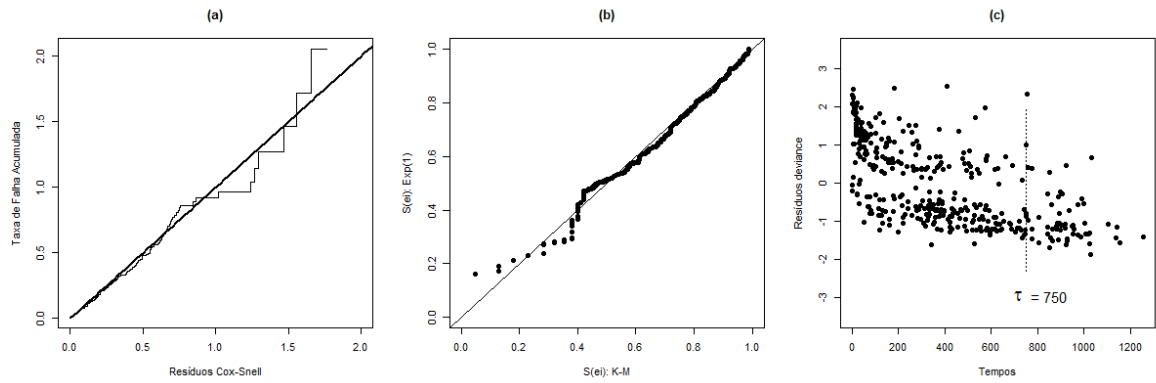
	Cramer von Mises test	p-value	H <sub>0</sub> :constant effect
(Intercept)	7.660		0.000
hbser	0.632		0.009
creat	16.400		0.000
feve	69.800		0.003

**Parametric terms:**

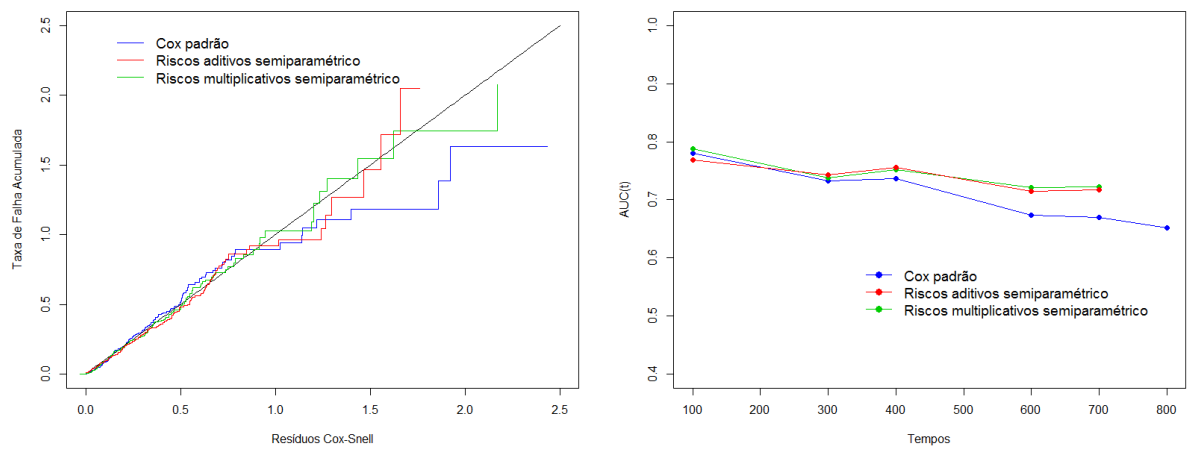
	Coef.	SE	Robust SE	z	P-val
const(age)	1.63e-05	6.16e-06	6.69e-06	2.65	0.00804
const(sodio)	-8.55e-05	2.63e-05	2.75e-05	-3.25	0.00114



**## QUALIDADE DE AJUSTE DO MODELO MOD3.1**



**## COMPARAÇÃO DOS MODELOS**



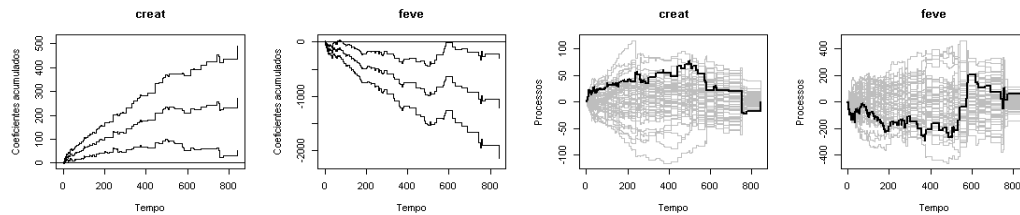
### ### Modelo Selecionado ###

### ### Opção 1 - Modelo de riscos multiplicativos semiparamétrico ###

```
mod2.1 <- timecox(Surv(tempo1, cens) ~ const(age) + const(sodio) + const(hbser) +  
creat + feve, max.time=750, residuals=1, data=dat3)
```

#### Parametric terms:

	Coef.	SE Robust	SE	z	P-val
const(age)	0.018	0.006	0.007	2.73	0.006
const(sodio)	-0.053	0.018	0.019	-2.79	0.005
const(hbser)	-0.105	0.040	0.042	-2.50	0.012



### Expressão do Modelo Ajustado

$$\hat{\lambda}(t | x_i) = \hat{\lambda}_0(t) * \exp[\hat{\beta}_1(t) * (x_1 - \bar{x}_1) + \hat{\beta}_2(t) * (x_2 - \bar{x}_2) + \hat{\beta}_3 * (x_3 - \bar{x}_3) + \hat{\beta}_4 * (x_4 - \bar{x}_4) + \hat{\beta}_5 * (x_5 - \bar{x}_5)]$$

para  $t \in (0, 750]$  em que  $X_1 = \text{creatinina}$ ;  $X_2 = \text{feve}$ ;  $X_3 = \text{age}$ ;  $X_4 = \text{sódio}$  e  $X_5 = \text{hemoglobina}$ .

### Interpretações

```
> summary(IDADE[!is.na(IDADE)])
```

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
18.00	48.00	59.00	58.084	68.00	93.00

- idade 68 e 48 anos  $\rightarrow (68 - 58.084 = 9.916)$  e  $(48 - 58.084 = -10.084)$  e demais fixas na média

$$RR_{68|48} = \exp(0.018 * (9.916 - (-10.084))) = 1.433$$

Logo, o risco de óbito dos pacientes com 68 anos foi em torno de 1,4 vezes o dos pacientes com 48 anos, para  $t \in (0, 750)$  dias, mantida as demais covariáveis fixas.

```
> summary(SODIOSERI[!is.na(SODIOSERI)])
```

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
117.0	134.0	137.0	136.7	140.0	147.0

- sódio sérico 117 e 147 mEg/L  $\rightarrow (117 - 136.7 = -19.7)$  e  $(147 - 136.7 = 10.3)$  e demais fixas na média

$$RR_{117|147} = \exp(-0.053 * (-19.7 - (10.3))) = 4.9$$

Logo, o risco de óbito dos pacientes com sódio sérico igual a 117 mEg/L foi em torno de 4,9 vezes o dos pacientes com 147 mEg/L, para  $t \in (0, 750)$  dias, mantida as demais covariáveis fixas.

```
> summary(HBSERICO[!is.na(HBSERICO)])
```

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
6.60	11.50	13.30	13.06	14.60	18.20

- hemoglobina 11 e 18 g/dL  $\rightarrow (11 - 13.06 = -2.06)$  e  $(18 - 13.06 = 4.94)$  e demais fixas na média

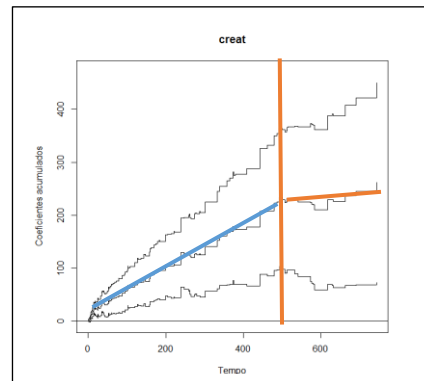
$$RR_{11|18} = \exp(-0.105 * (-2.06 - (4.94))) = 2.08$$

Logo, o risco de óbito dos pacientes com hemoglobina 11 g/L foi em torno de 2 vezes o dos pacientes com 18 g/L, para  $t \in (0, 750)$  dias, mantida as demais covariáveis fixas.

**## creatinina: 1,5 e 0,6 → 0.15 e -0.75 e demais fixas na média**

```
> summary(CREATININA[!is.na(CREATININA)])
  Min. 1st Qu.  Median    Mean 3rd Qu.    Max.
  0.60  1.00  1.20  1.35  1.50  10.00

> head(mod2.1$cum)
  time (Intercept) creat feve
[1,] 0.00  0.000000 0.000000  0.000000
[2,] 1.09 -7.437469 1.742699 -5.651595
[3,] 2.40 -16.031430 1.957993 -15.901753
[4,] 3.26 -21.609285 3.022856 -25.757222
[5,] 3.33 -19.008226 1.635834 -4.391817
[6,] 3.36 -18.487536 2.955956 -13.777568
....
```



```
x<-mod2.1$cum[,1][mod2.1$cum[,1]<=500]
y<-mod2.1$cum[,3][mod2.1$cum[,1]<=500]
lm(y~x)
```

```
(Intercept)          x
 13.2930          0.4322
```

```
x<-mod2.1$cum[,1][mod2.1$cum[,1]>500]
y<-mod2.1$cum[,3][mod2.1$cum[,1]>500]
lm(y~x)
```

```
(Intercept)          x
172.39080          0.0975
```

- Para  $t \in (0, 500]$  →  $RR(t_1)_{1,5|0,6} = \exp(0.4322*(0.15 - (-0.75))) = 1.47$
- Para  $t \in (500, 750]$  →  $RR(t_2)_{1,5|0,6} = \exp(0.0975*(0.15 - (-0.75))) = 1.09$

**## feve: 0.3 e 0,6 → -0.1538 e 0.1462 e demais fixas na média**

```
> summary(FEVE[!is.na(FEVE)])
  Min. 1st Qu.  Median    Mean 3rd Qu.    Max.
 0.0900 0.3000  0.4050  0.4538  0.6200  0.8800
```

Para  $t \in (0, 500]$

```
x<-mod2.1$cum[,1][mod2.1$cum[,1]<=500]
y<-mod2.1$cum[,4][mod2.1$cum[,1]<=500]
lm(y~x)
```

```
(Intercept)          x
 -62.364          -1.808
```

$$RR(t_1)_{0,3|0,6} = \exp(-1.8*(-0.1538 - (0.1462))) = 1.72$$

Para  $t \in (500, 600]$

```
x<-mod2.1$cum[,1][mod2.1$cum[,1]>500 & mod2.1$cum[,1]<=600]
y<-mod2.1$cum[,4][mod2.1$cum[,1]>500 & mod2.1$cum[,1]<=600]
lm(y~x)
```

```
(Intercept)          x
-2602.560          3.257
```

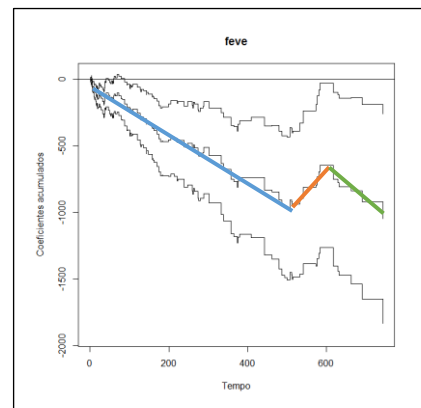
$$RR(t_1)_{0,3|0,6} = \exp(3.257*(-0.1538 - (0.1462))) = 0.37$$

Para  $t \in (600, 750]$

```
x<-mod2.1$cum[,1][mod2.1$cum[,1]>600 & mod2.1$cum[,1]<=750]
y<-mod2.1$cum[,4][mod2.1$cum[,1]>600 & mod2.1$cum[,1]<=750]
lm(y~x)
```

```
(Intercept)          x
 653.351          -2.285
```

$$RR(t_1)_{0,3|0,6} = \exp(-2.285*(-0.1538 - (0.1462))) = 1.98$$



```

mod1<- coxph(Surv(tempos1,cens)~age+sodio+hbser+creat+feve, data=dat3, method="breslow")
n<- dim(dat3)[1]
delta <- dat3$cens
rm<-resid(mod1,type="martingale")      # resíduos martingal
rcs1 <- delta - rm                    # resíduos Cox-Snell
r.surv <- survfit(Surv(rcs1,delta)~1, type="fleming-harrington")
ei<-r.surv$time
Hei<- -log(r.surv$surv)
plot(ei[ei<2.5], Hei[ei<2.5],xlab="Resíduos Cox-Snell",ylab="Taxa de Falha Acumulada",type="s", col=4,
xlim=c(0,2.5),ylim=c(0,2.5))
t <- seq(0, 2.5,length=100)
lines(t,t,lwd=1)

```

```

mod2.1 <- timecox(Surv(tempos1,cens)~ age + sodio + hbser + creat + feve, residuals=1, dat3)
n<-dim(dat3)[1]
rm<-matrix(0,n,1)                    # resíduos martingal
for(i in 1:n){
  rm[i]<-sum(mod2.1$residuals$dM[,i])
}
delta<-dat3$cens
ei<-delta-rm                         # resíduos Cox-Snell
r.surv <- survfit(Surv(ei,delta)~1, type="fleming-harrington")
e<-r.surv$time
He<- -log(r.surv$surv)
lines(e[e<2.5],He[e<2.5],type="s", col=3)

```

```

mod3.1 <- aalen(Surv(tempos1, cens) ~ age+ sodio + hbser + creat + feve, residuals=1, data=dat3)
n<-dim(dat3)[1]
rm<-matrix(0,n,1)                    # resíduos martingal
for(i in 1:n){
  rm[i]<-sum(mod3.1$residuals$dM[,i])
}
delta<-dat3$cens
ei<-delta-rm                         # resíduos Cox-Snell
r.surv <- survfit(Surv(ei,delta)~1, type="fleming-harrington")
e<-r.surv$time
He<- -log(r.surv$surv)
lines(e[e>=0 & He<2.5],He[e>=0 & He<2.5],type="s",col=2)

```

```

legend(0.1, 2.5,lty=c(1,1,1),col=c(4,2,3),c("Cox padrão","Riscos aditivos semiparamétrico",
"Riscos multiplicativos semiparamétrico"), cex=1.2, bty="n")

```

### # Grafico de AUC(t)

```

t<-c(100,300,400,600,700)
t1<-c(100,300,400,600,700,800)
AUC1<-c(0.7804, 0.7327, 0.7361, 0.6736, 0.6698, 0.6519) #Cox
AUC2<-c(0.7876, 0.7382, 0.7525, 0.7207, 0.7228) # Multiplicativo
AUC3<-c(0.7692, 0.7425, 0.7558, 0.7147, 0.7176) # Aditivo
plot(t1,AUC1,ylim=c(0.4,1),ylab="AUC(t)",xlab="Tempos", pch=16, col=4)
lines(t1,AUC1,lty=1,col=4)
points(t,AUC2,pch=16, col=3)
lines(t,AUC2, lty=1, col=3)
points(t,AUC3,pch=16, col=2)
lines(t,AUC3, lty=1, col=2)
legend(350,0.6,c("Cox padrão","Riscos aditivos semiparamétrico","Riscos multiplicativos
semiparamétrico"), col=c(4,2,3), pch=c(16,16,16), lty=c(1,1,1), bty="n", cex=1.2)

```