

# Capítulos 5 a 7

---

## Breve Resumen

# 5. Modelo de Regressão de Cox

---

- Proposto para investigar a influência que um conjunto de covariáveis exerce sobre a taxa de falha em que:

**Resposta:** tempos de sobrevivência

**Covariáveis:** contínuas e/ou categóricas (ordinal/nominal).

- **Dados:**  $(t_i, \delta_i, \mathbf{x}_i)$  em que  $t_i$  é o tempo de sobrevivência,  $\delta_i = 1$  se falha e 0 se censura e  $\mathbf{x}_i$  é o vetor de covariáveis.
- Utilizado quando se tem  $n$  indivíduos independentes.

# Formulação do Modelo de Cox

---

$$\lambda(t | \mathbf{x}) = \lambda_0(t) \exp(\boldsymbol{\beta}'\mathbf{x})$$

$\lambda_0(t)$  → componente não-paramétrico em que não é assumida nenhuma forma paramétrica

$g(\mathbf{x}, \boldsymbol{\beta})$  → componente paramétrico em que é assumido que as covariáveis atuam multiplicativamente na taxa de falha de base pela relação  $\exp(\boldsymbol{\beta}'\mathbf{x})$ .

- Ou em termos da função de sobrevivência:

$$S(t | \mathbf{x}) = [S_0(t)]^{\exp(\boldsymbol{\beta}'\mathbf{x})}$$

## Suposição: riscos ou taxas de falha proporcionais

---

- Implica que a razão de riscos ou das taxas de falha de dois indivíduos quaisquer não depende do tempo
- Na ausência de interações no modelo e mantendo-se fixos os valores das covariáveis, exceto os da  $l$ -ésima

$$\frac{\lambda(t | \mathbf{x}_i)}{\lambda(t | \mathbf{x}_j)} = \exp\{\beta_l (x_{il} - x_{jl})\}$$

# Estimação dos Parâmetros

---

- É feita por meio da função de verossimilhança parcial proposta por Cox (1975)

$$L(\boldsymbol{\beta}) = \prod_{i=1}^n \left( \frac{\exp\{\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_i\}}{\sum_{j \in R_j} \exp\{\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_j\}} \right)^{\delta_i}$$

# Para testar $H_0: \beta_k = 0$ x $H_a: \beta_k \neq 0$

---

- Na ausência de dados *missing* pode-se utilizar o teste da razão de verossimilhanças parciais

$$TRV = 2[ \ln(L(H_0)) - \ln(L(H_a)) ]$$

$L(H_0)$  e  $L(H_a)$ : funções de verossimilhanças parciais sob  $H_0$  e  $H_a$

- Na presença de dados *missing*: teste de Wald

# Estimação de $\lambda_0(t)$

---

- É feita utilizando-se o estimador de Nelson-Aalen-Breslow expresso por

$$\hat{\Lambda}_0(t) = \sum_{j:t_j < t} \frac{d_j}{\sum_{l \in R_j} \exp(\hat{\boldsymbol{\beta}}' \mathbf{x}_l)}$$

- De modo que

$$\hat{\lambda}_0(t) = \begin{cases} \hat{\Lambda}_0(t_1) & j = 1 \\ \hat{\Lambda}_0(t_j) - \hat{\Lambda}_0(t_{j-1}) & j = 2, \dots, k \end{cases}$$

# Resíduos de Schoenfeld

---

- Utilizados para verificar a suposição de riscos proporcionais.
- Para que esta suposição não seja violada, espera-se que os gráficos dos **resíduos padronizados de Schoenfeld versus os tempos** não apresentem tendências ao longo do tempo.
- Coeficientes de correlação de Pearson entre os **resíduos padronizados de Schoenfeld e os tempos** próximos de zero também indicam não violação da suposição.

**Nota:** outros testes estão implementados no pacote `timereg` com a finalidade de avaliar a suposição de RP. Para mais detalhes, ver o livro *Dynamic Regression Models for Survival Data* de Martinussen e Sheike (2006).

# Resíduos de Cox-Snell

---

- São utilizados para verificar a adequação global do modelo de Cox, sendo obtidos para  $i = 1, \dots, n$  por

$$e_i = \hat{\Lambda}(t_i | \mathbf{x}_i) = \hat{\Lambda}_0(t_i) \exp\{\mathbf{x}_i' \hat{\boldsymbol{\beta}}\}$$

- Se tais resíduos seguirem distribuição  $\text{Exp}(1)$ , há evidências a favor do modelo ajustado aos dados.
- Gráficos: pares  $(S_{\text{KM}}(e_i); S_{\text{exp}}(e_i))$   
ou curvas  $S_{\text{KM}}(e_i)$  *versus*  $S_{\text{exp}}(e_i)$

# 6. Extensões do Modelo de Cox

---

## 6.1 Modelo de Cox com covariáveis tempo-dependentes

- Utilizado quando existem covariáveis que mudam seu valor ao longo do estudo, sendo registrados os tempos em que ocorreram as mudanças.
- Exemplos: dosagem de medicamento; estágio da doença; pressão arterial; dentre outros.

$$\lambda(t | \mathbf{x}(t)) = \lambda_0(t) \exp\{\boldsymbol{\beta}'\mathbf{x}(t)\}$$

# 6. Extensões do Modelo de Cox

---

- Este modelo não é mais de riscos proporcionais, pois a razão de taxas de falha depende do tempo (interpretação deve ser feita em função do tempo).
  
- **Procedimento de estimação e inferências:** similares ao do modelo de Cox
  - extensão da função de verossimilhança parcial
  - testes TRV e Wald
  
- **Ajuste global do modelo:** análise dos resíduos de Cox-Snell.

# 6. Extensões do Modelo de Cox

---

## 6.2 Modelo de Cox estratificado

- Utilizado quando a suposição de riscos proporcionais é violada para uma das covariáveis no modelo de Cox

$$\lambda(t | \mathbf{x}_{ij}) = \lambda_{0j}(t) \exp\{\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_{ij}\}$$
$$j = 1, \dots, m \text{ e } i = 1, \dots, n_j$$

- A variável com indicação de violação da suposição de RP é utilizada na estratificação (se contínua deve ser categorizada para formar  $m$  estratos).

## 6. Extensões do Modelo de Cox

---

- Neste modelo, é assumido que os coeficientes associados às covariáveis sem indicação de violação da suposição de RP são comuns para todos os estratos (deve ser testado – TRV)
- **Procedimento de estimação**: feito com base na soma dos logaritmos de funções de verossimilhança parciais
$$\log(L(\boldsymbol{\beta})) = \log(L_1(\boldsymbol{\beta})) + \dots + \log_m(L(\boldsymbol{\beta}))$$
- **Suposição de riscos proporcionais**: resíduos de Schoenfeld.
- **Ajuste global do modelo**: análise dos resíduos de Cox-Snell.

## 7. Modelo de Riscos Aditivos de Aalen

---

- Quando há indicação de violação da suposição de RP para diversas covariáveis, é necessário considerar modelos que levem em conta a presença de efeitos variando ao longo do tempo, isto é,  $\beta(t)$ .

- Um desses modelos, foi proposto por Aalen (1980)

$$\lambda(t | \mathbf{x}_i(t)) = \beta_0(t) + \beta_1(t)x_{i1}(t) + \dots + \beta_p(t) x_{ip}(t)$$

- **Estimação dos coeficientes acumulados**: MQO (dinâmico)
- **Diagnóstico do modelo**: análise dos resíduos de Cox-Snell

## 8. Outras Extensões de Modelos

---

- $\lambda(t | \mathbf{x}(t)) = \lambda_0(t) \exp[\boldsymbol{\beta}'(t)\mathbf{x}(t)] \rightarrow$  modelo de Cox dinâmico (ou com efeito tempo-dependente)
- $\lambda(t | \mathbf{x}(t), \mathbf{z}(t)) = \lambda_0(t) \exp[\boldsymbol{\beta}'(t)\mathbf{x}(t) + \boldsymbol{\gamma}'\mathbf{z}(t)] \rightarrow$  modelo de riscos multiplicativos semiparamétrico
- $\lambda(t | \mathbf{x}(t), \mathbf{z}(t)) = \mathbf{x}(t)\boldsymbol{\beta}(t) + \mathbf{z}(t) \boldsymbol{\gamma} \rightarrow$  modelo de riscos aditivos semiparamétrico

# Resposta .....

---

- ❑ **Por quê o modelo de Cox é dito semiparamétrico?**
- ❑ **O que significa dizer que as taxas de falha são proporcionais?**
- ❑ **Por quê Cox propôs a função de verossimilhança parcial?**
- ❑ **Para estimar o componente  $\lambda_0(t)$  do modelo de Cox é utilizado um estimador paramétrico ou não paramétrico? Qual é este estimador?**
- ❑ **Por quê Cox optou em utilizar a relação  $\exp(\beta'x)$  para  $g(x, \beta)$ ?**
- ❑ **Em um modelo de Cox sem interação, o que significa  $\exp(\beta_k)$ ?**

# Continuando.....

---

- **Como verificar a suposição de riscos proporcionais?**
- **Como verificar a adequação global do modelo de Cox?**
- **Com que finalidade se utiliza os resíduos martingal e deviance?**
- **Como proceder para selecionar as covariáveis com efeito significativo e que, portanto, devem permanecer no modelo de Cox?**
- **Se a suposição de riscos proporcionais for violada, como proceder se:**
  - (a) a suposição for violada somente para uma covariável;**
  - (b) a suposição for violada para mais de uma covariável.**

# Continuando ....

---

- ❑ **Como interpretar o efeito da covariável que foi utilizada no modelo de Cox estratificado para proceder a estratificação?**
- ❑ **Em diversos estudos é comum o registro de covariáveis que apresentam valores que mudam ao longo do tempo. É possível considerá-las na análise?**
- ❑ **O que significa dizer que uma variável apresenta efeito variando no tempo (ou tempo-dependente)?**
- ❑ **O modelo aditivo de Aalen acomoda quais situações?**
- ❑ **No que diferem o modelo de Aalen e o modelo de Cox?**