

# ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA APLICADA

Modelo de Aalen- Cap. 7

Enrico A. Colosimo/UFMG

Depto. Estatística - ICEx - UFMG

- ▶ Limitações do modelo de Cox (Aalen, 1989):
  - O modelo de Cox é usado na literatura sem que suas suposições sejam verificadas.
  - Mudanças ao longo do tempo na influência das covariáveis não são facilmente descobertas.
  - Se covariáveis são retiradas do modelo a proporcionalidade é geralmente afetada.

- ▶ Modelo não-paramétrico de Aalen (1980)
  - Um modelo alternativo robusto ao de Cox.
  - Ou seja, permite que tanto as covariáveis quanto os parâmetros mudem com o tempo.
  - Modelo de regressão que generaliza o estimador de Nelson-Aalen.

## Modelo Aditivo de Aalen

Considere uma amostra de tamanho  $n$  em que

$X_i(t) = (1, x_{i1}(t), \dots, x_{ip}(t))$  é a informação das covariáveis do  $i$ -ésimo indivíduo.

$$\lambda(t|x_i(t)) = \alpha_0(t) + \sum_{j=1}^p \alpha_j(t)x_{ij}(t) = \alpha(t)'X_i(t)$$

- ▶  $\alpha(t) = (\alpha_0(t), \alpha_1(t), \dots, \alpha_p(t))'$  é um vetor de funções de regressões desconhecidas.
- ▶ A matriz  $X(t)$  ( $n \times (p + 1)$ ):
  - Se o  $i$ -ésimo indivíduo está sob risco, a  $i$ -ésima linha de  $Y(t)$  é o vetor  $X_i(t) = (1, x_{i1}(t), x_{i2}(t), \dots, x_{ip}(t))'$ .
  - Caso contrário,  $X_i(t)$  contém apenas zeros.

## Estimação no Modelo de Aalen

- ▶ Os estimadores são obtidos de forma similar ao estimador de Nelson-Aalen da função de risco acumulada.
- ▶ A estimação direta das funções de regressão é difícil. Na prática estima-se a função de regressão acumulada.
- ▶ Considere o vetor  $A(t) = (A_1(t), \dots, A_p(t))'$  com elementos  $A_j(t) = \int_0^t \alpha_j(s) ds$ .

## O Estimador de Mínimos Quadrados de Aalen

$$\widehat{A}(t) = \sum_{t_k \leq t} Z(t_k) I(t_k)$$

- ▶  $I(t_k)$  é um vetor de zeros que assume o valor 1 para o indivíduo cujo evento ocorre no tempo  $t_k$  e  $Z(t_k)$  é a inversa generalizada de  $X(t_k)$ .
- ▶  $Z(t_k) = [X(t_k)'X(t_k)]^{-1}X(t_k)'$

## Propriedades de $\hat{A}(t)$

- ▶ Os componentes de  $\hat{A}(t)$  convergem assintoticamente, sob condições apropriadas, para um processo gaussiano.
- ▶ Um estimador da matriz de covariância de  $\hat{A}(t)$  é dado por

$$\widehat{Var}(\hat{A}(t)) = \sum_{t_k \leq t} Z(t_k) I(t_k)^D Z(t_k)'$$

em que  $I(t_k)^D$  é uma matriz diagonal com  $I(t_k)$  como diagonal.

## Efeito das Covariáveis

$$H_j : \alpha_j(t) = 0, \quad t \in [0, T]$$

- ▶ Combinação ponderada da soma do estimador de  $A_j(t)$
- ▶ Estatística de teste  $\rightarrow$  elemento  $U_j$  do vetor:

$$U = \sum_{t_k \leq T} K(t_k) Z(t_k) I(t_k)$$

$$K(t) = \{\text{diag}[(X(t)'X(t))^{-1}]\}^{-1}$$



- ▶ Um estimador da matriz de covariância de  $U$  é

$$V = \sum_{t_k < T} K(t_k) Z(t_k) I(t_k)^D Z(t_k)' K(t_k)'$$

- ▶ A estatística de teste é então  $U_j V_{jj}^{-1/2}$  que sob  $H_0$  tem uma distribuição normal padrão.
- ▶ Esta estatística pode ser facilmente estendida para testar uma hipótese envolvendo mais de um termo  $\alpha$ .

## Gráfico das Funções de Regressão Acumuladas

- ▶ A importância de uma covariável pode mudar durante o período de acompanhamento.
- ▶ As funções de regressão, que estimam a contribuição das covariáveis para a função de risco em cada tempo de falha, podem ser descritas no tempo.

$$\hat{\Lambda}(t) = \hat{A}(t) \quad \textit{versus} \quad t$$

- ▶ Inclinações positivas: aumentos nos valores das covariáveis estão associados com aumento na função de risco.
- ▶ Inclinações negativas: aumentos nos valores das covariáveis estão associados com decréscimos na função de risco.
- ▶ Inclinações aproximadamente iguais a zero: covariáveis não influenciam no risco.

## Adequação do Modelo

- A quantidade  $\hat{A}(t|x)$  pode ser definida como resíduo, como foi mostrado no contexto do resíduo de Cox e Snell.
- Se o modelo estiver bem ajustado, estes resíduos devem ser aproximadamente uma amostra censurada de uma exponencial padrão.
- Desta forma o gráfico deles em função de  $t$  devem ser uma reta.

## APLICAÇÃO: Sinusite em Pacientes com AIDS

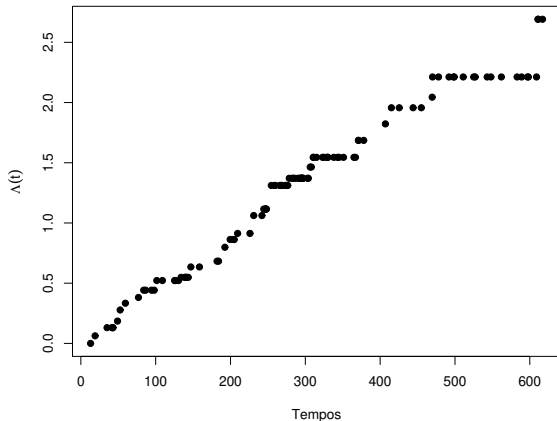
- ▶ Objetivo: avaliar a incidência de sinusite em pacientes infectados pelo HIV.
- ▶ Resposta: tempo desde a primeira consulta até a ocorrência da sinusite.
- ▶ Foram consideradas como variáveis de interesse para explicar a ocorrência da sinusite em pacientes com AIDS:
  - ⇒ Grupos de risco quanto ao HIV (tempo dependente): HIV soronegativo, soropositivo assintomático, com ARC e com AIDS.
  - ⇒ Sexo.
  - ⇒ Idade.

▶ Quando foi ajustado o modelo de Cox considerando a covariável “Grupos de Risco” como dependente do tempo:

- covariável sexo: não significativa
- estimativas obtidas para o modelo de Cox final:

| Covariável           | Coefficiente de Regressão | Erro Padrão | Valor-p | Razão de Riscos Estimado (I.C. 95%) |
|----------------------|---------------------------|-------------|---------|-------------------------------------|
| Idade                | -0,077                    | 0,0313      | 0,014   | 0,926 (0,871; 0,984)                |
| HIV soropos. assint. | -0,730                    | 1,0006      | 0,470   | 0,482 (0,067; 3,424)                |
| com ARC              | 2,273                     | 0,8371      | 0,006   | 9,705 (1,881; 50,064)               |
| com AIDS             | 2,649                     | 0,7897      | <0,001  | 14,141 (3,008; 66,473)              |

- ▶ Ajustando o modelo de riscos aditivos de Aalen:
  - covariável sexo: não significativa
  - avaliação gráfica do ajuste do modelo:



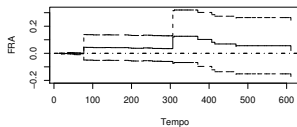
## Estimativas obtidas para o modelo de Aalen final:

| Covariável        | Coefficiente | E. Padrão | valor $p$ | I.C (95%)        |
|-------------------|--------------|-----------|-----------|------------------|
| constante         | 0,020        | 0,112     | 0,40      | ( -0,200; 0,239) |
| idade - $\bar{x}$ | -0,031       | 0,013     | 0,01      | (-0,057;-0,005)  |
| HIV assintomático | 0,004        | 0,136     | 0,49      | (-0,263; 0,271)  |
| ARC               | 0,833        | 0.336     | 0,02      | ( 0,175; 1,491)  |
| AIDS              | 1,544        | 0.536     | 0,00      | ( 0,493; 2,595)  |

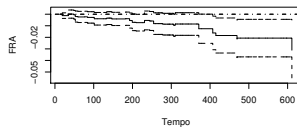


# Funções de Regressão Acumuladas

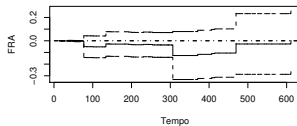
(a) Constante



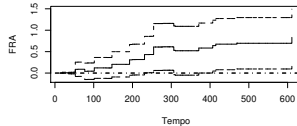
(b) Idade



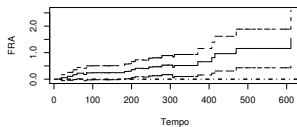
(c) Assintótico em relação HIV-



(d) ARC em relação HIV-



(e) AIDS em relação HIV-



### ▶ DADOS: AIDS

- Modelo de Cox  $\Rightarrow$  Grupos de risco e Idade.
- Modelo de Aalen  $\Rightarrow$  Grupos de risco e Idade.
- A influência da idade diminui com o tempo ao passo que a influência dos grupos cresce e parece estabilizar com o tempo.

### ▶ GERAIS

- O modelo de Aalen é sensível a detecção dos efeitos de covariáveis ao longo do tempo.
- Diferença importante do modelo de Aalen: gráfico das funções de regressão acumuladas.
- As limitações do Modelo de Aalen são: permitir valores estimados negativos para a função de risco e não apresentar uma quantificação para o efeito das covariáveis.