



LAC-FMB

Liga
Acadêmica de
Ciências

A sessão começará às 18h30

Este documento foi gerado a partir de uma sessão da Liga Acadêmica de Ciências da Faculdade de Medicina da Bahia.

Todos os direitos estão reservados aos seus autores e à liga. Não edite o documento, não tire print. A utilização da sua imagem está proibida.

LAC-FMB

Análise de Sobrevivência

Módulo de Bioestatística

Isabelly Ayres
Samira Carvalho



Sumário

Conceitos
básicos

Análise
multivariável

LAC-FMB

Liga Acadêmica de Ciências



Análise de Sobrevivência: Conceitos básicos

#01

Módulo de Bioestatística



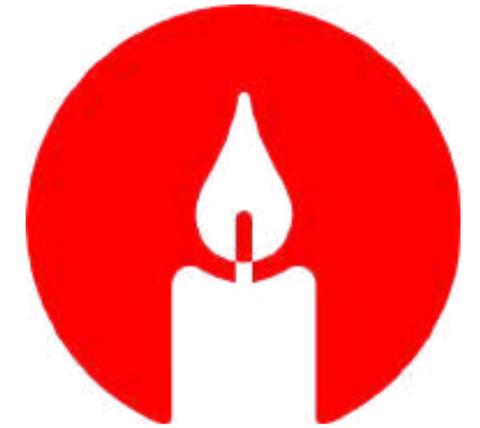
Sumário



LAC-FMB

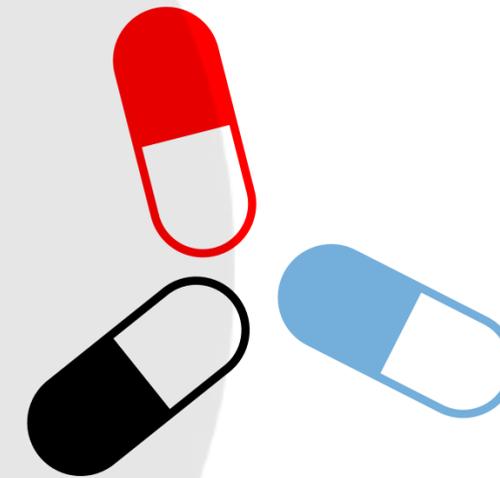
Liga Acadêmica de Ciências

Imagine que....



Tratamento usual

X



Novo tratamento

Qual tem maior **eficácia** em **prevenir hospitalizações** por cetoacidose diabética (DKA)?

Resultados

| | Hospitalizados | Não hospitalizados |
|------------------|----------------|--------------------|
| Nova intervenção | 60 | 40 |
| Tratamento usual | 70 | 30 |

Desfecho:

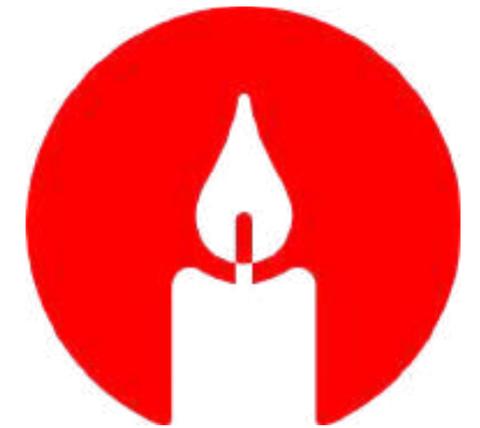
Ocorrência de *pelo menos uma hospitalização* devido à DKA num período de 12 meses após a intervenção.



Análises estatísticas

Razão de chances: 0,64
(0,36-1,16, 95% IC)

Risco relativo: 0,86
(0,70-1,05, 95% IC)





—
—

Não há diferença significativa no **número de hospitalizações** entre as intervenções.



Evelyn

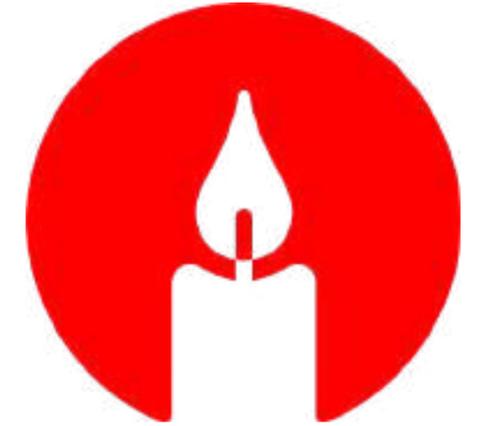
Esse resultado é suficiente
para **descartar** o uso da nova
intervenção?



É possível uma outra perspectiva:
a **Análise de Sobrevivência**

LAC FMD

O que é a Análise de Sobrevivência?

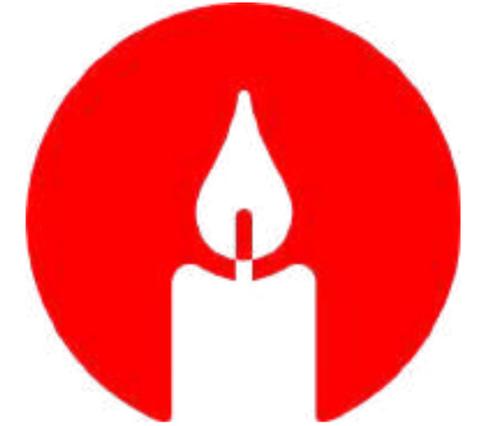


LAG FMD

(KLEINBAUM, 2012)

O que é a Análise de Sobrevivência?

- Seu desfecho é o **tempo até** um **evento** ocorrer;

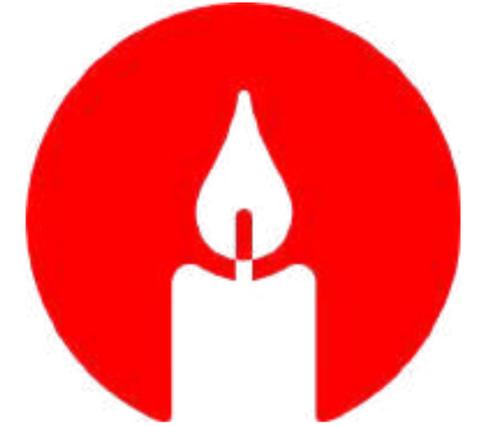


O que é a Análise de Sobrevivência?

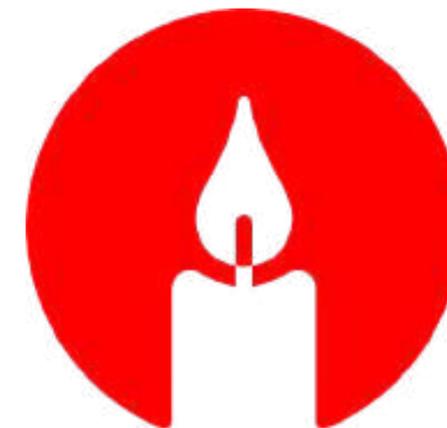
● Seu desfecho é o tempo até um evento ocorrer;



em dias, semanas, meses ou anos;



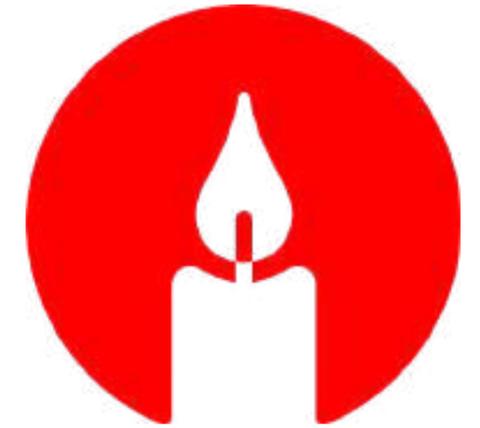
O que é a Análise de Sobrevivência?



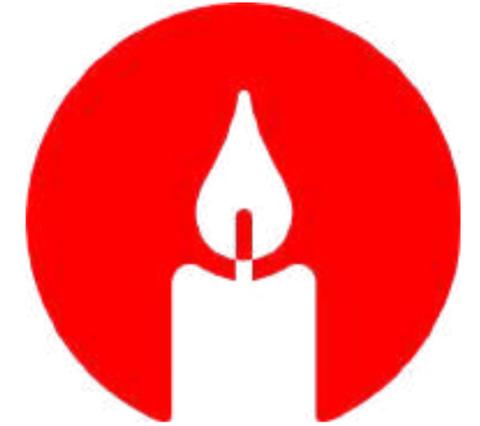
- Seu desfecho é o **tempo até** um **evento** ocorrer;
↓
em dias, semanas, meses ou anos;
- O **período de acompanhamento** é definido (início e fim);

O que é a Análise de Sobrevivência?

- **Evento**: ocorre ao indivíduo (morte, hospitalização, etc.)

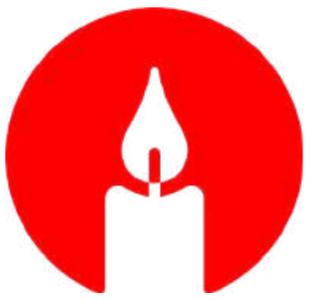


O que é a Análise de Sobrevivência?



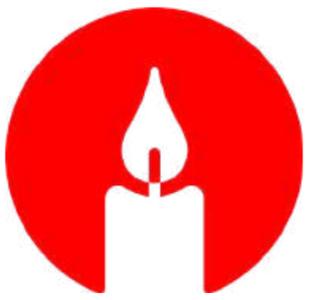
- **Evento**: ocorre ao indivíduo (morte, hospitalização, etc.)
- O evento precisa ser simples e **bem definido**.

O “tempo até o evento” (time-to-event)

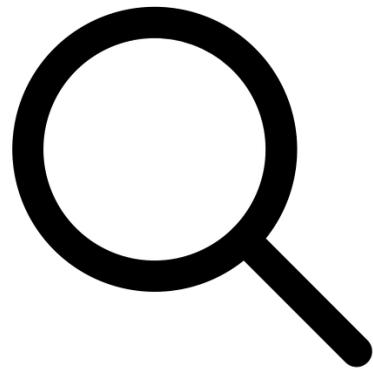


LAG FMD

(KLEINBAUM, 2012)

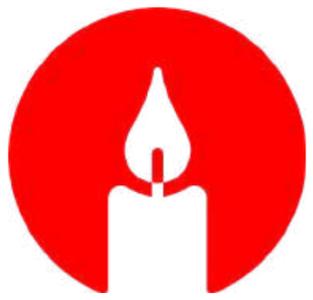


O "tempo até o evento" (time-to-event)

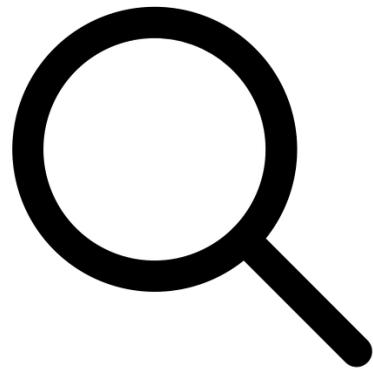


Início da observação
($t = 0$)

LAG FMD



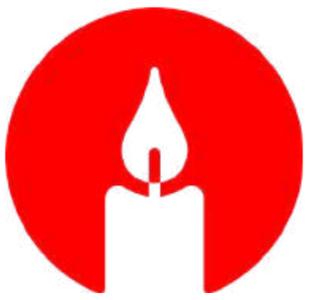
O "tempo até o evento" (time-to-event)



Início da observação
($t = 0$)



LAG FMD



O "tempo até o evento" (time-to-event)



Início da observação
($t = 0$)



Evento ocorre
($t = x$)



O “tempo até o evento” (time-to-event)



Início da observação
($t = 0$)



Desfecho



Evento ocorre
($t = x$)

LAC-FMB

Liga Acadêmica de Ciências

(KLEINBAUM, 2012)

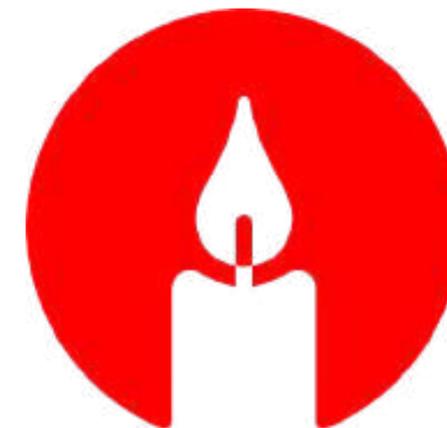
Exemplificando



Período de acompanhamento

LAG FMD

Exemplificando



Período de acompanhamento

LAG FMD

Exemplificando

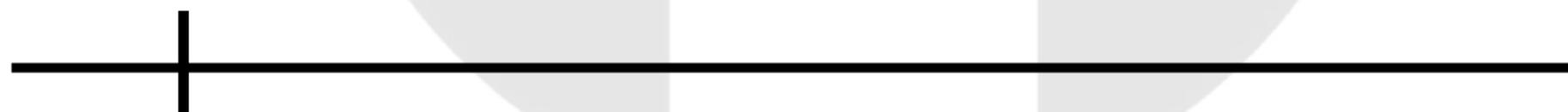


Período de acompanhamento



LAG FMD

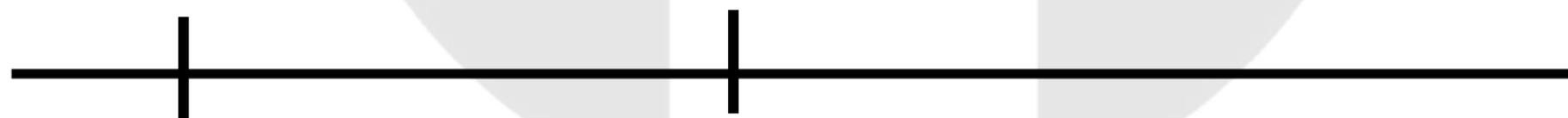
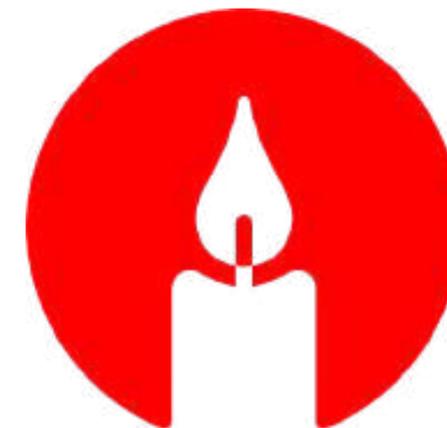
Exemplificando



Período de acompanhamento

LAG FMD

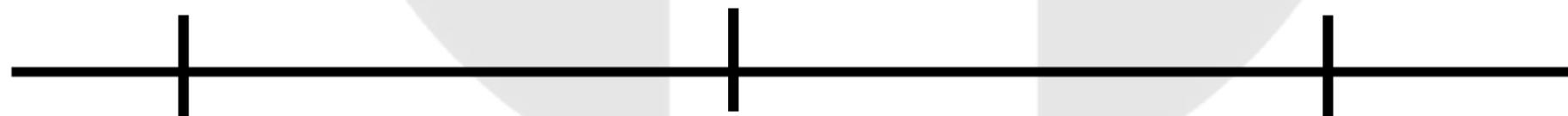
Exemplificando



Período de acompanhamento

LAG FMD

Exemplificando



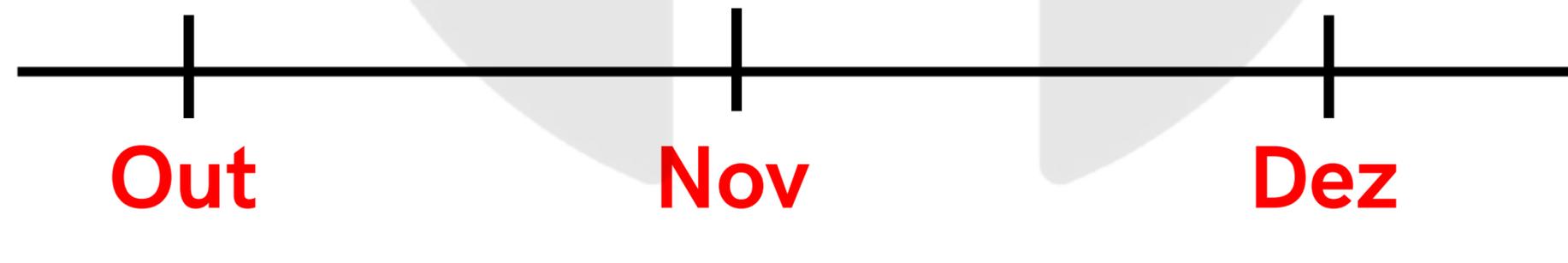
Período de acompanhamento

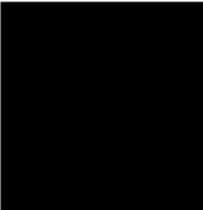
LAG FMD

Exemplificando

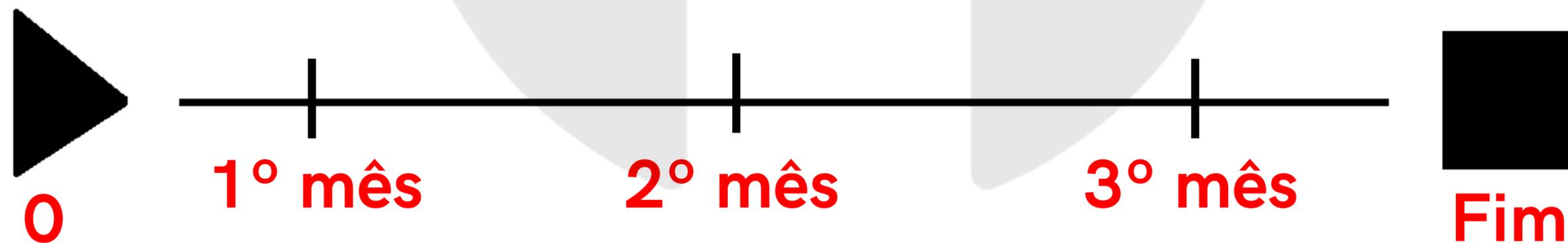



Set




Jan

Exemplificando



A



0



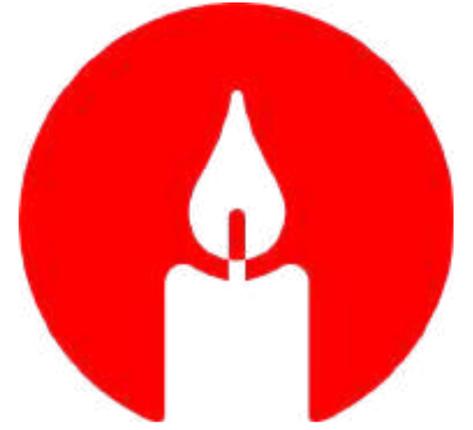
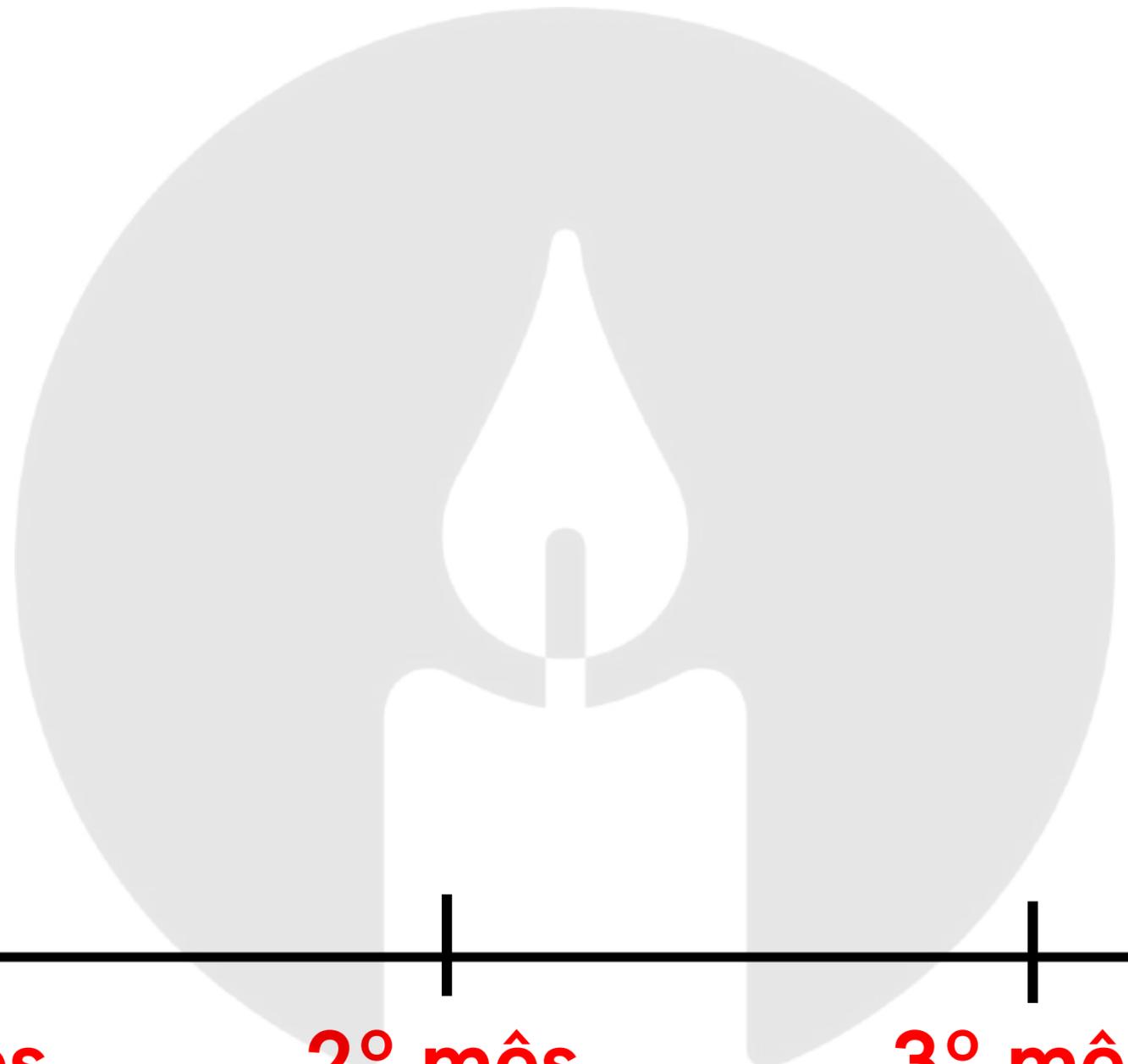
1^o mês

2^o mês

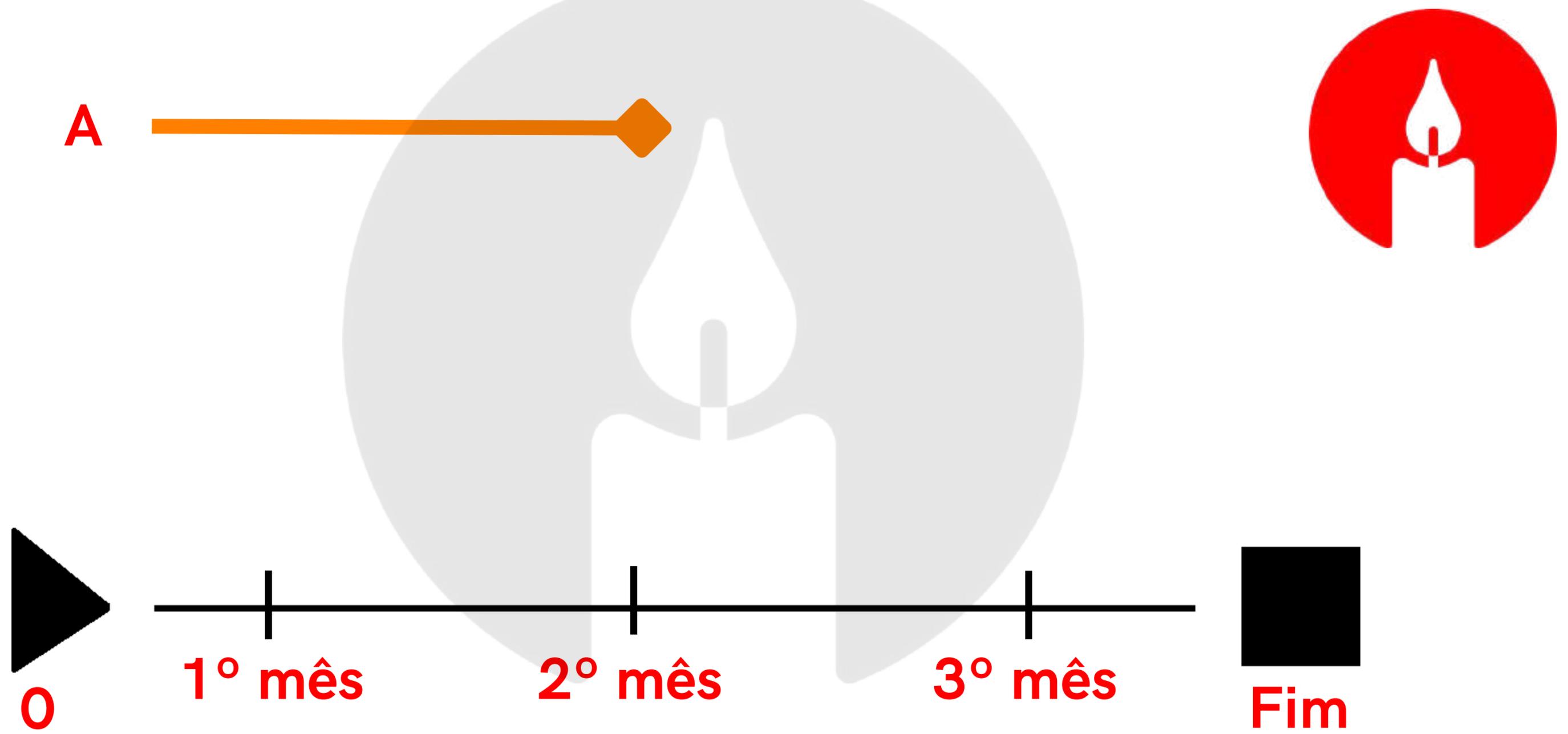
3^o mês



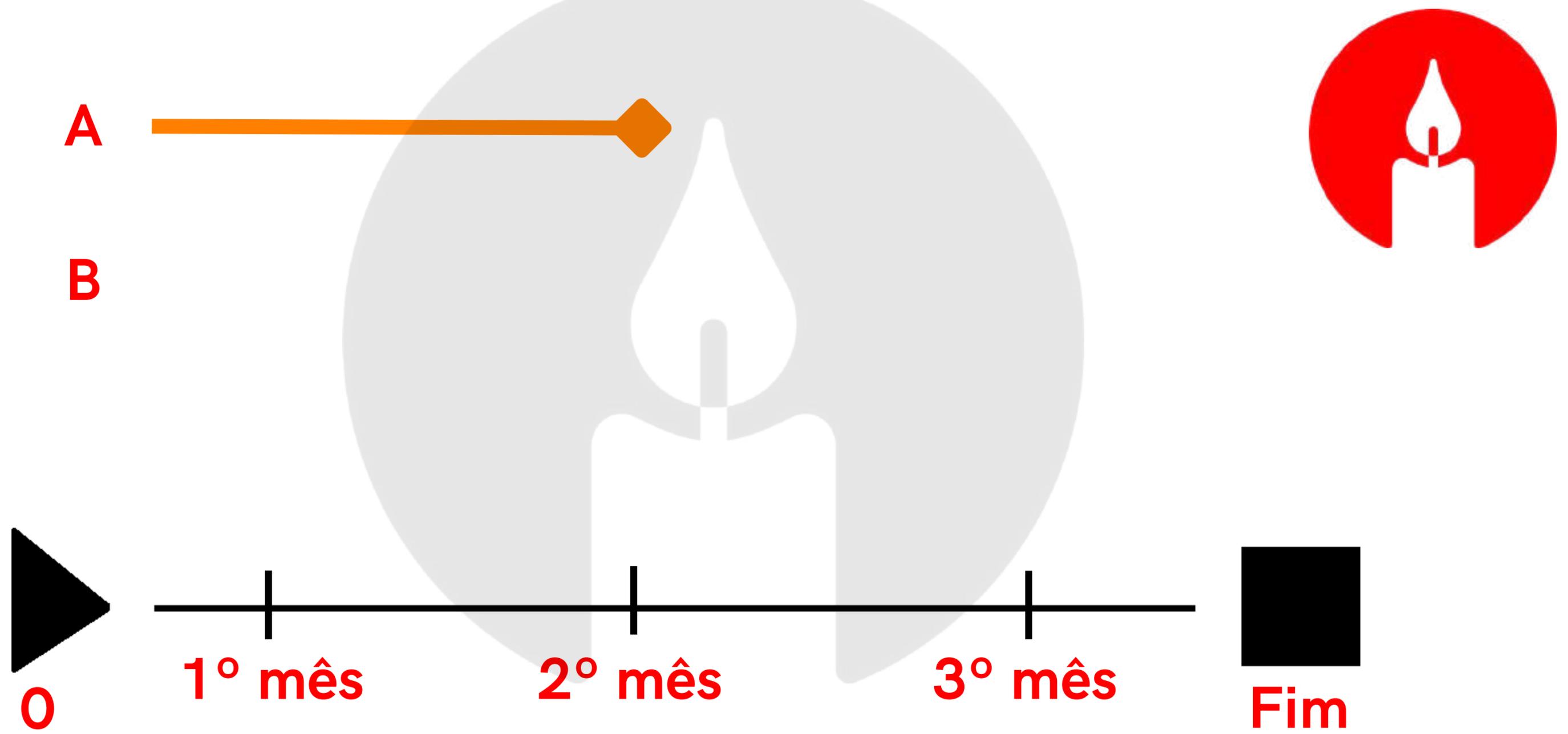
Fim



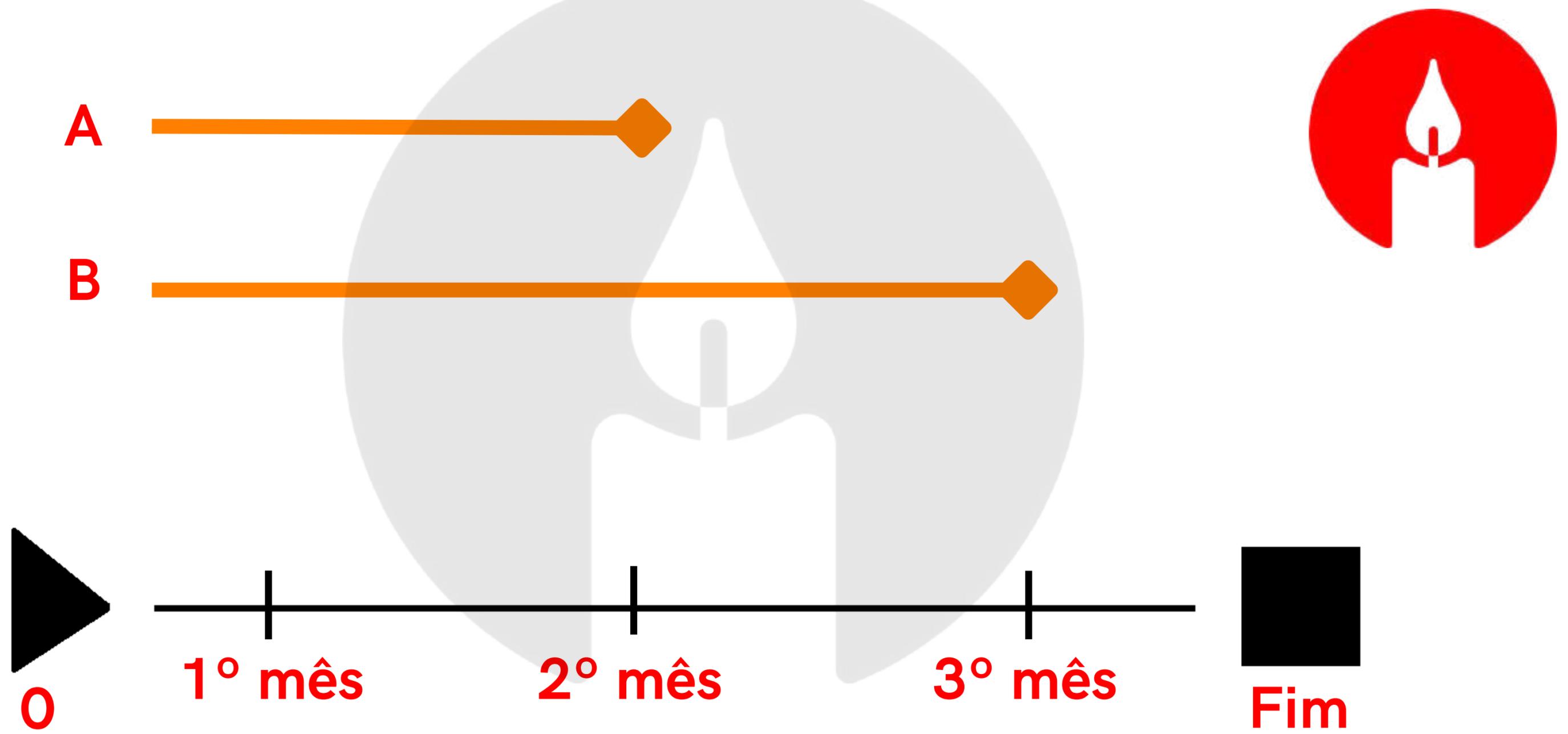
LAG FMD



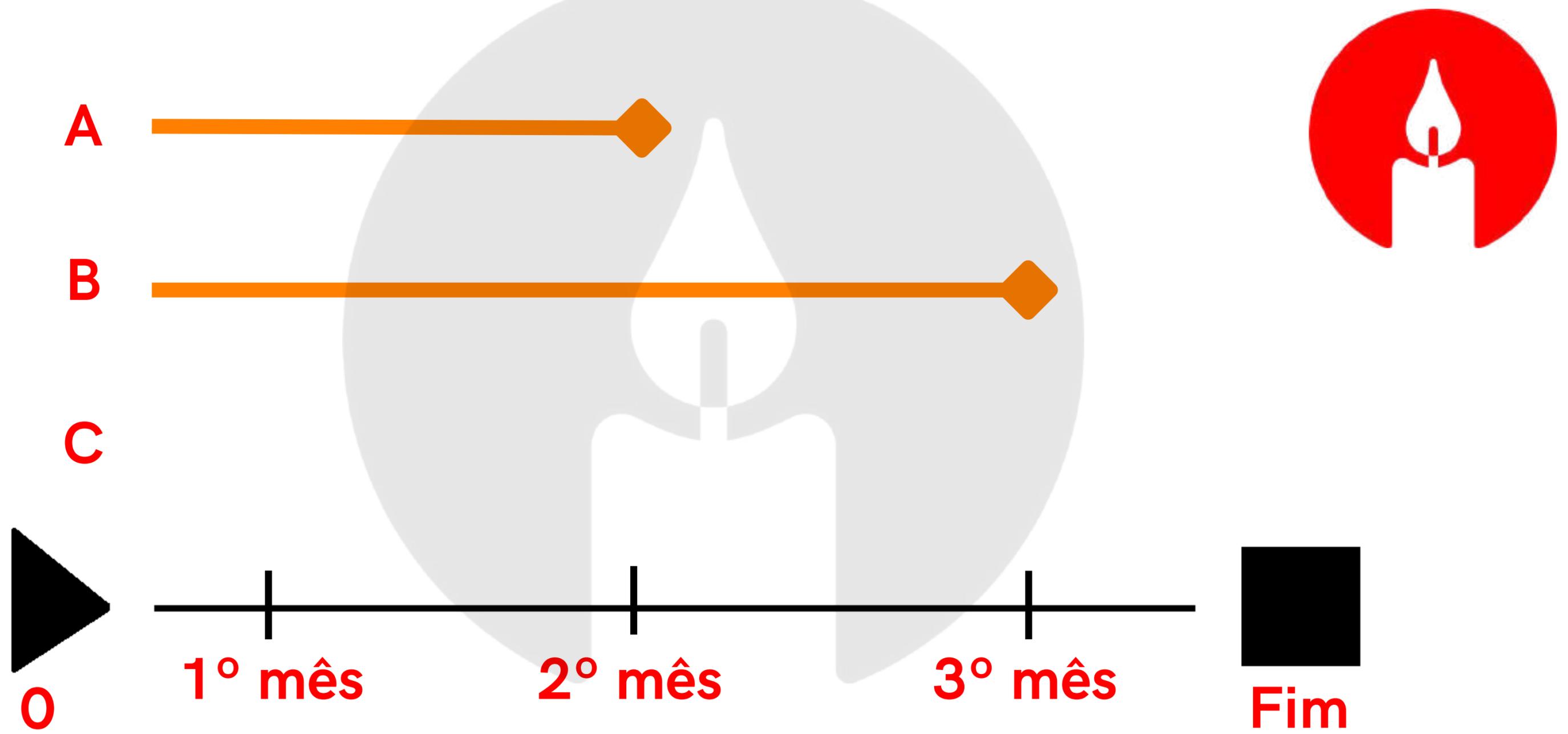
LAG FMD



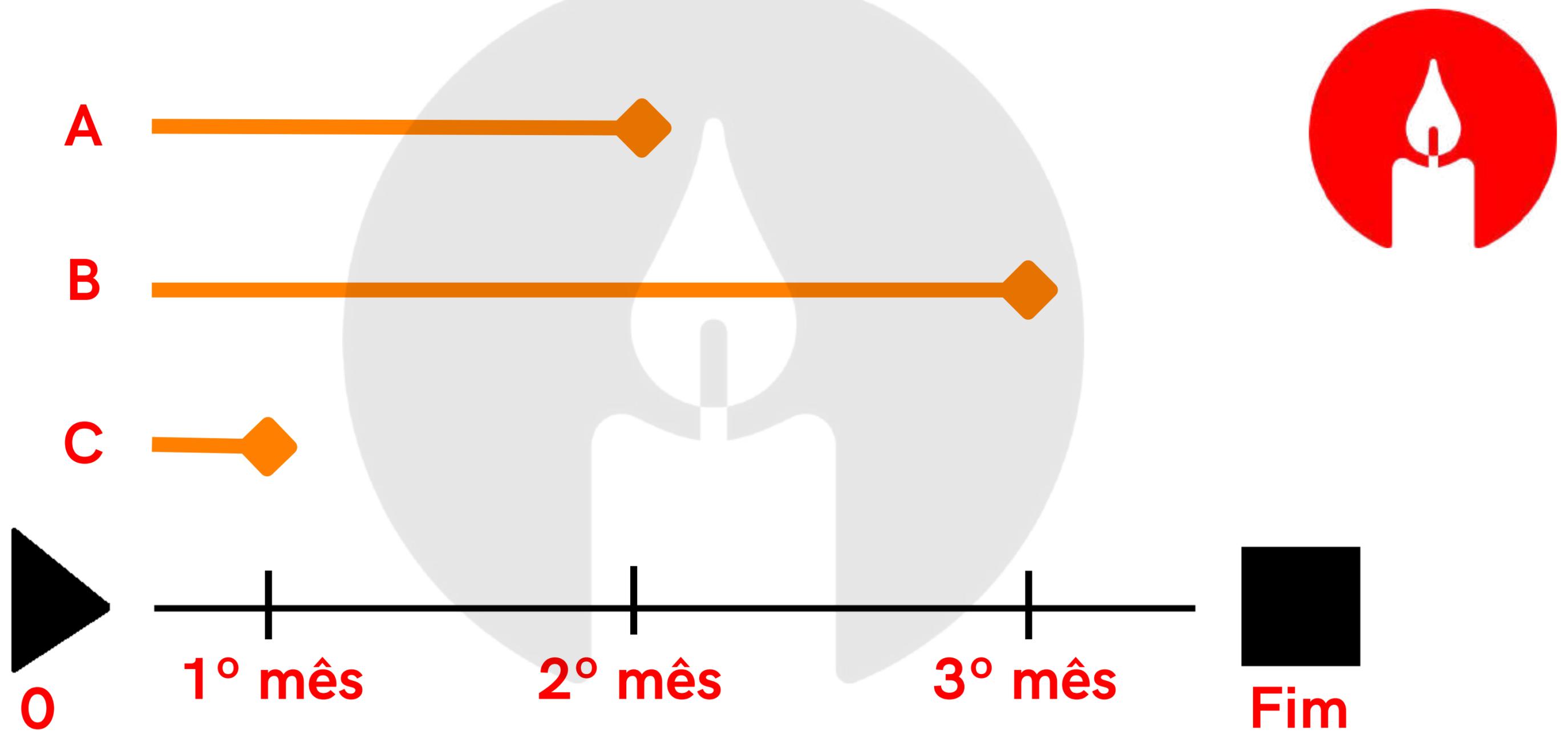
LAG FMD



LAG FMD

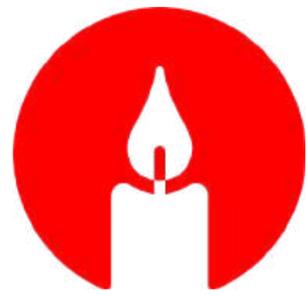


LAG FMD



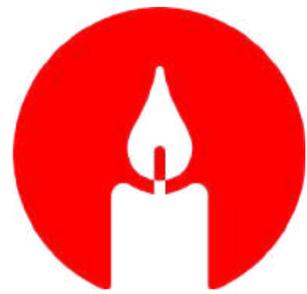
LAG FMD

Resultados para meu desfecho



Paciente

LAG FMD

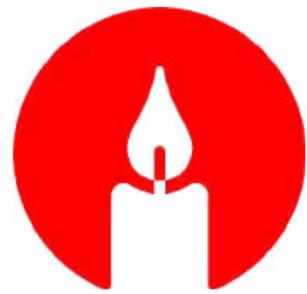


Resultados para meu desfecho

Paciente

Tempo até hospitalização

LAG FMD



Resultados para meu desfecho

| Paciente | Tempo até hospitalização |
|----------|--------------------------|
| A | 2 meses |
| B | 3 meses |
| C | 1 mês |



Outros exemplos de evento


COVID confirmada
($t = 0$)



Tempo

LAC EMP

Outros exemplos de evento



COVID confirmada
($t = 0$)



Tempo



Morte
($t = x$)

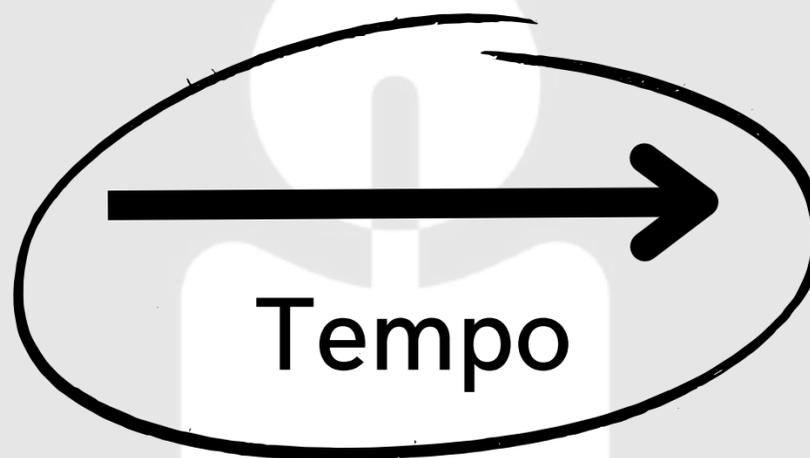
LAC EMP



Outros exemplos de evento



COVID confirmada
($t = 0$)



Morte
($t = x$)

Tempo
de sobrevivência

LAC-FMB

Liga Acadêmica de Ciências

Se fala **tempo de sobrevivência** para o time-event mesmo quando o **evento não é a morte.**





Outros exemplos de eventos



Reabilitação realizada
($t = 0$)



Tempo

LAG EMP



Outros exemplos de eventos



Reabilitação realizada
($t = 0$)



Tempo



Recaída (pelo menos um uso da droga)
($t = x$)

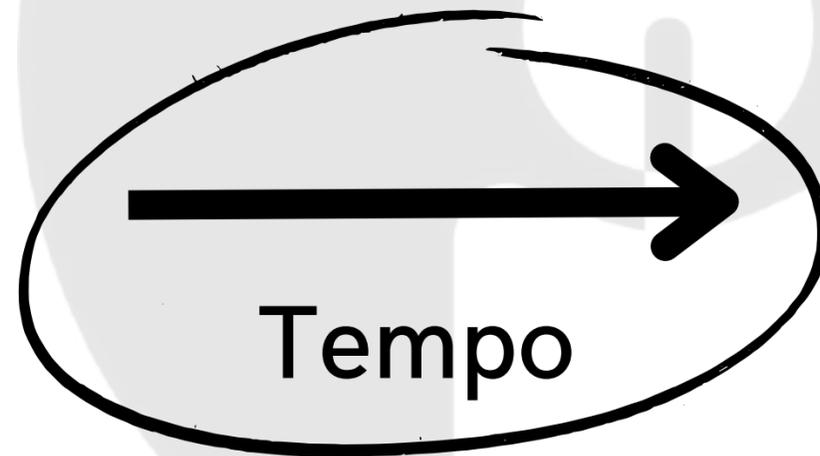
LAG EMP



Outros exemplos de eventos



Reabilitação realizada
($t = 0$)



Recaída (pelo menos um uso da droga)
($t = x$)

Tempo

de sobrevivência

LAC-FMB

Liga Acadêmica de Ciências



Outros exemplos de eventos



Casamento

($t = 0$)



Tempo

LAG EMP



Outros exemplos de eventos



Casamento

($t = 0$)



Tempo



Divórcio

($t = x$)

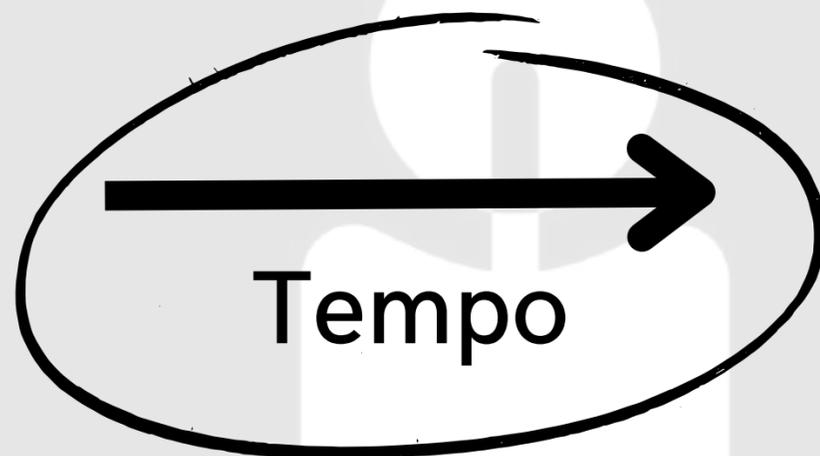
LAG EMP



Outros exemplos de eventos



Casamento
($t = 0$)



Divórcio
($t = x$)

Tempo
de sobrevivência

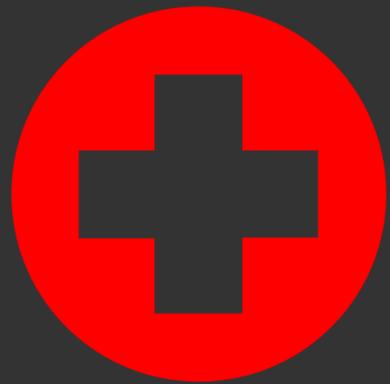
LAC-FMB

Liga Acadêmica de Ciências

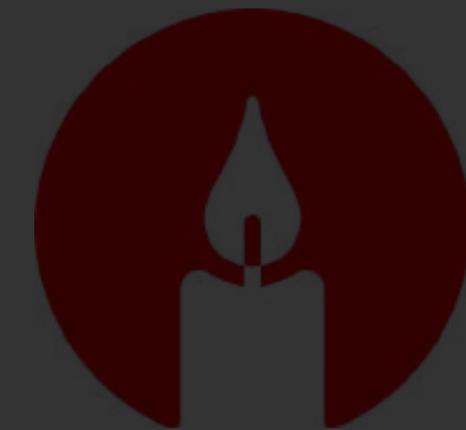
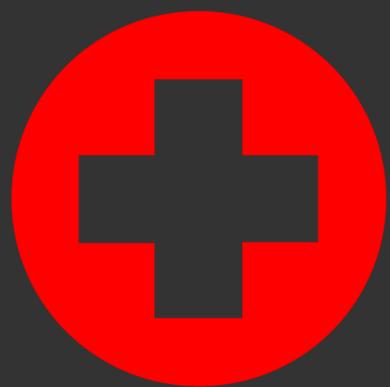
**Quando é útil usar a
Análise de Sobrevivência?**

LAC-FMB

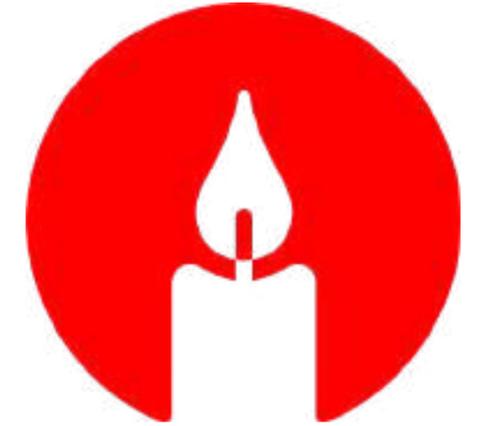




Por exemplo, em situações de doenças crônicas, em que melhorar o prognóstico e **qualidade de vida** do paciente é importante.



Situações em que o que importa é o **tempo** até ocorrer algo, e **não** apenas se **ocorreu** ou não o evento.



Conceitos básicos:

A curva Kaplan-Meier

LAG FMD



O que é e para que serve?

- Mostra **probabilidade cumulativa** de sobrevivência x **tempo**;

UAG FMD



O que é e para que serve?

- Mostra **probabilidade cumulativa** de sobrevivência x **tempo**;
- Indica o **tempo mediano de sobrevivência**.

UAG FMD



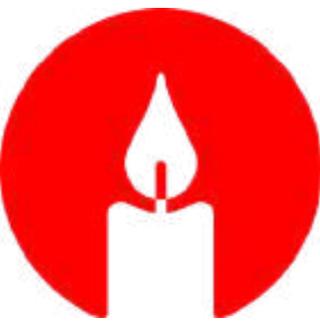
O que é e para que serve?

- Mostra **probabilidade cumulativa** de sobrevivência x **tempo**;
- Indica o **tempo mediano de sobrevivência**.
- Útil para saber prob. de sobreviver até x período de tempo.



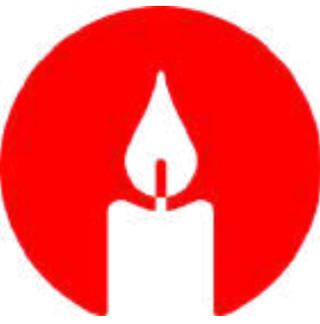
Calma! Vamos
entender os
conceitos básicos?

Probabilidade de sobrevivência em um momento específico



LAC-FMB

*ou dia, semana, ano...



Probabilidade de sobrevivência em um momento específico

*Número de pessoas que não tiveram o evento no mês**

LAC-FMB **ou dia, semana, ano...*

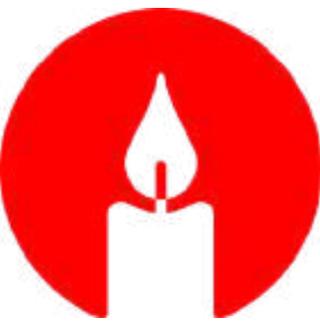


Probabilidade de sobrevivência em um momento específico

*Número de pessoas que não tiveram o evento no mês**
(sobreviventes)

LAC-FMB

*ou dia, semana, ano...



Probabilidade de sobrevivência em um momento específico

*Número de pessoas que não tiveram o evento no mês**
(sobreviventes)

*Pessoas que estavam em risco naquele mês**

LAC-FMB

*ou dia, semana, ano...



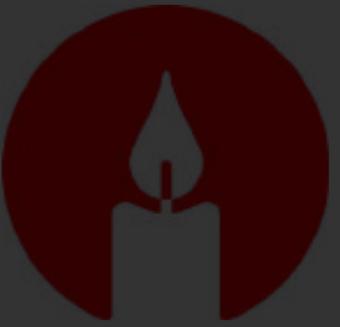
Probabilidade de sobrevivência em um momento específico

*Número de pessoas que não tiveram o evento no mês**
(sobreviventes)

*Pessoas que estavam em risco naquele mês**
(não tiveram o evento antes e poderiam sofrê-lo)

LAC-FMB

*ou dia, semana, ano...



Vamos voltar ao exemplo?

Análise de sobrevivência: tempo até hospitalização por
cetoacidose diabética

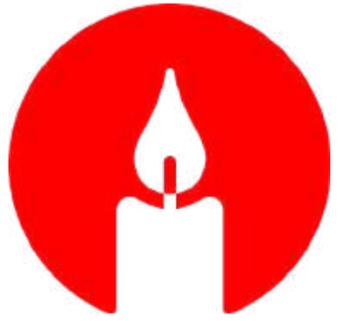
LAC-FMB



No grupo do tratamento usual...

| <i>Mês</i> | <i>Em risco</i> | <i>Não hospitalizados</i> | <i>Probab. sobrevivência</i> |
|------------|-----------------|---------------------------|-----------------------------------|
| 1 | 100 | 90 | $90/100 = 0.90$ |
| 2 | 90 | 82 | $82/90 = 0,91$ |
| 3 | 82 | 46 | $46/82 = 0,56$ |

LAC-FMB



No grupo do tratamento usual...

| <i>Mês</i> | <i>Em risco</i> | <i>Não hospitalizados</i> | <i>Probab. sobrevivência</i> |
|------------|-----------------|---------------------------|-----------------------------------|
| 1 | 100 | 90 | $90/100 = 0.90$ |
| 2 | 90 | 82 | $82/90 = 0,91$ |
| 3 | 82 | 46 | $46/82 = 0,56$ |

Probabilidades de sobrevivência de cada mês (independentes)

LAC-FMB



Probabilidade cumulativa: estimador Kaplan-Meier

- Exemplo: Se paciente sobreviveu ao 2^o mês, ele também sobreviveu ao 1^o mês.



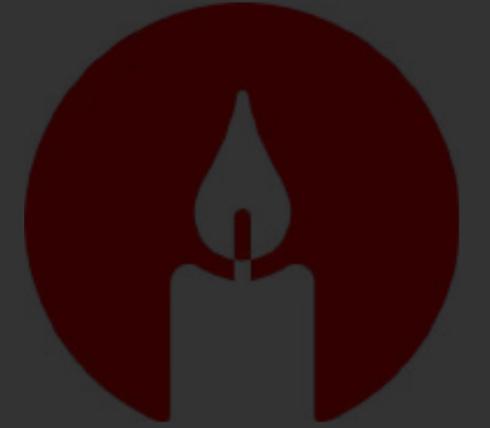
Probabilidade cumulativa: estimador Kaplan-Meier

- Exemplo: Se paciente sobreviveu ao 2º mês, ele também sobreviveu ao 1º mês.

$$P_{\text{cumulativa}} = P_{\text{independ. (1º mês)}} \times P_{\text{independ. (2º mês)}}$$



Ou seja, a probabilidade de sobreviver 2 meses é a probabilidade de sobreviver ao 1^o mês **E** ao 2^o mês



Ou seja, a probabilidade de sobreviver 2 meses é a probabilidade de sobreviver ao 1º mês **E** ao 2º mês

 *Multiplicação*



No grupo do tratamento usual...

| <i>Mês</i> | <i>Em risco</i> | <i>Não hospitalizados</i> | <i>Probab. sobrevivência</i> | <i>Probab. sobrevivência cumulativa</i> |
|------------|-----------------|---------------------------|-----------------------------------|--|
| 1 | 100 | 90 | $90/100 = 0.90$ | 0.90 |
| 2 | 90 | 82 | $82/90 = 0,91$ | $0,90 * 0,91 = \underline{0,82}$ |
| 3 | 82 | 46 | $46/82 = 0,56$ | $0,82 * 0,56 = \underline{0,46}$ |

LAC-FMB



No grupo do tratamento usual...

| <i>Mês</i> | <i>Em risco</i> | <i>Não hospitalizados</i> | <i>Probab. sobrevivência</i> | <i>Probab. sobrevivência cumulativa</i> |
|------------|-----------------|---------------------------|-----------------------------------|--|
| 1 | 100 | 90 | $90/100 = 0.90$ | 0.90 |
| 2 | 90 | 82 | $82/90 = 0,91$ | $0,90 * 0,91 = \underline{0,82}$ |
| 3 | 82 | 46 | $46/82 = 0,56$ | $0,82 * 0,56 = \underline{0,46}$ |

LAC-FMB



No grupo do tratamento usual...

| <i>Mês</i> | <i>Em risco</i> | <i>Não hospitalizados</i> | <i>Probab. sobrevivência</i> | <i>Probab. sobrevivência cumulativa</i> |
|------------|-----------------|---------------------------|-----------------------------------|--|
| 1 | 100 | 90 | $90/100 = 0.90$ | 0.90 |
| 2 | 90 | 82 | $82/90 = 0,91$ | $0,90 * 0,91 = \underline{0,82}$ |
| 3 | 82 | 46 | $46/82 = 0,56$ | $0,82 * 0,56 = \underline{0,46}$ |

LAC-FMB



No grupo do tratamento usual...

| <i>Mês</i> | <i>Em risco</i> | <i>Não hospitalizados</i> | <i>Probab. sobrevivência</i> | <i>Probab. sobrevivência cumulativa</i> |
|------------|-----------------|---------------------------|-----------------------------------|--|
| 1 | 100 | 90 | $90/100 = 0.90$ | 0.90 |
| 2 | 90 | 82 | $82/90 = 0,91$ | $0,90 * 0,91 = \underline{0,82}$ |
| 3 | 82 | 46 | $46/82 = 0,56$ | $0,82 * 0,56 = \underline{0,46}$ |

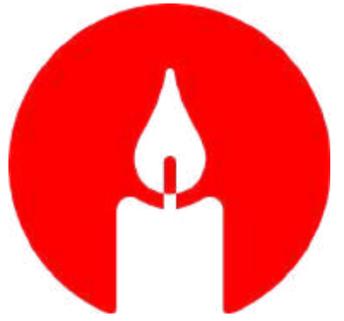
LAC-FMB



No grupo do tratamento usual...

| <i>Mês</i> | <i>Em risco</i> | <i>Não hospitalizados</i> | <i>Probab. sobrevivência</i> | <i>Probab. sobrevivência cumulativa</i> |
|------------|-----------------|---------------------------|-----------------------------------|--|
| 1 | 100 | 90 | $90/100 = 0.90$ | 0.90 |
| 2 | 90 | 82 | $82/90 = 0,91$ | $0,90 * 0,91 = \underline{0,82}$ |
| 3 | 82 | 46 | $46/82 = 0,56$ | $0,82 * 0,56 = \underline{0,46}$ |

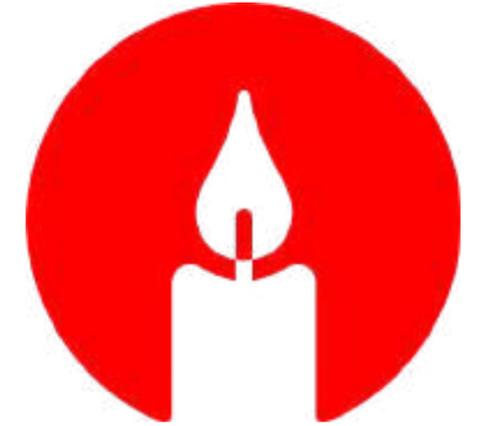
LAC-FMB



No grupo do tratamento usual...

| <i>Mês</i> | <i>Em risco</i> | <i>Não hospitalizados</i> | <i>Probab. sobrevivência</i> | <i>Probab. sobrevivência cumulativa</i> |
|------------|-----------------|---------------------------|-----------------------------------|--|
| 1 | 100 | 90 | $90/100 = 0.90$ | 0.90 |
| 2 | 90 | 82 | $82/90 = 0,91$ | $0,90 * 0,91 = \underline{0,82}$ |
| 3 | 82 | 46 | $46/82 = 0,56$ | $0,82 * 0,56 = \underline{0,46}$ |

LAC-FMB



Construindo a curva Kaplan-Meier

LAG FMD

Eixo X e Eixo Y



Eixo X: Tempo

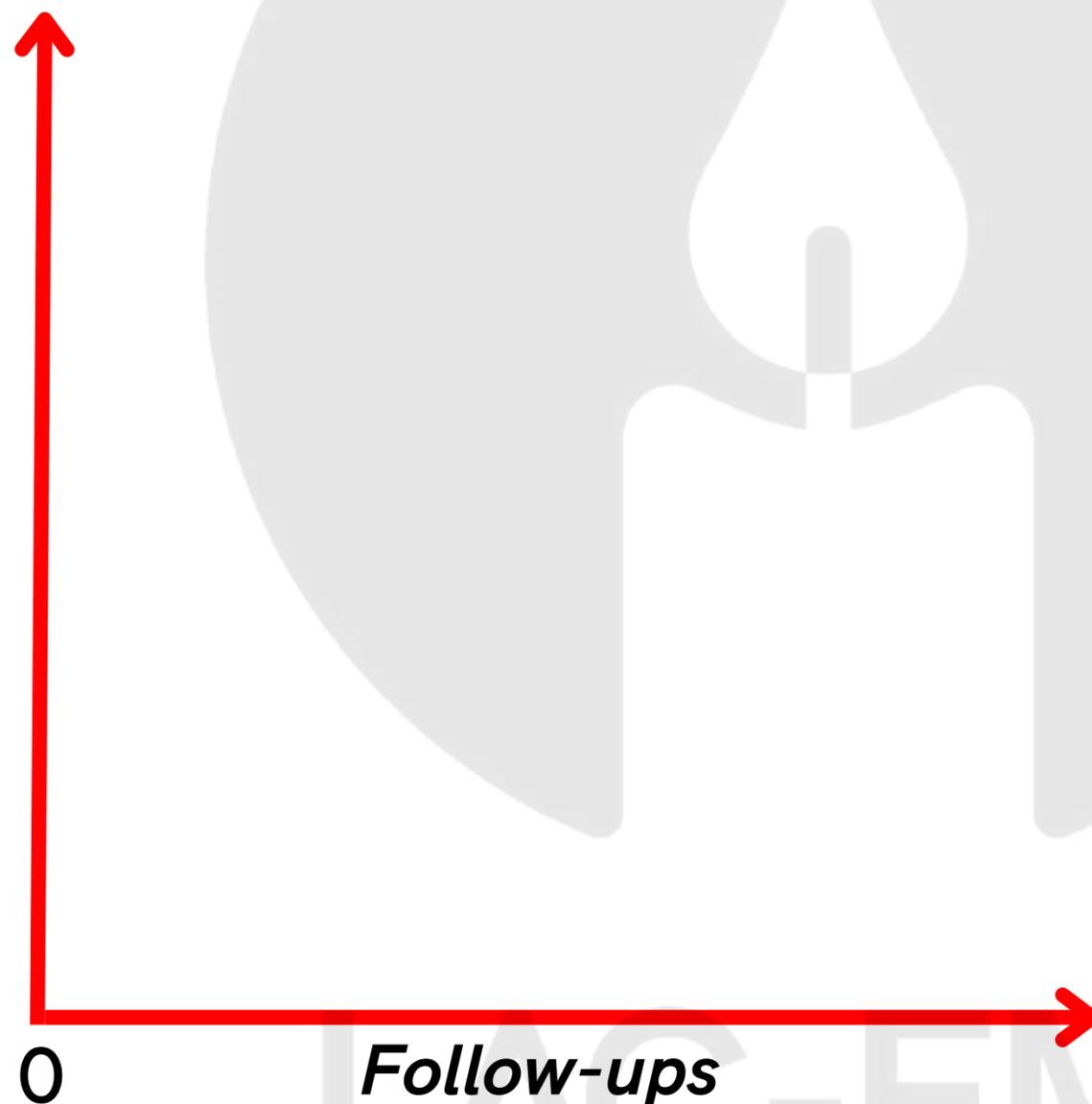
(dividido em intervalos de follow-up)





Eixo X e Eixo Y

Probabilidade
cumulativa
a cada *follow-up*



Eixo X: Tempo

*(dividido em intervalos de
follow-up)*

**Eixo Y: Probab.
cumulativa**

Follow-ups



Exemplo do estudo

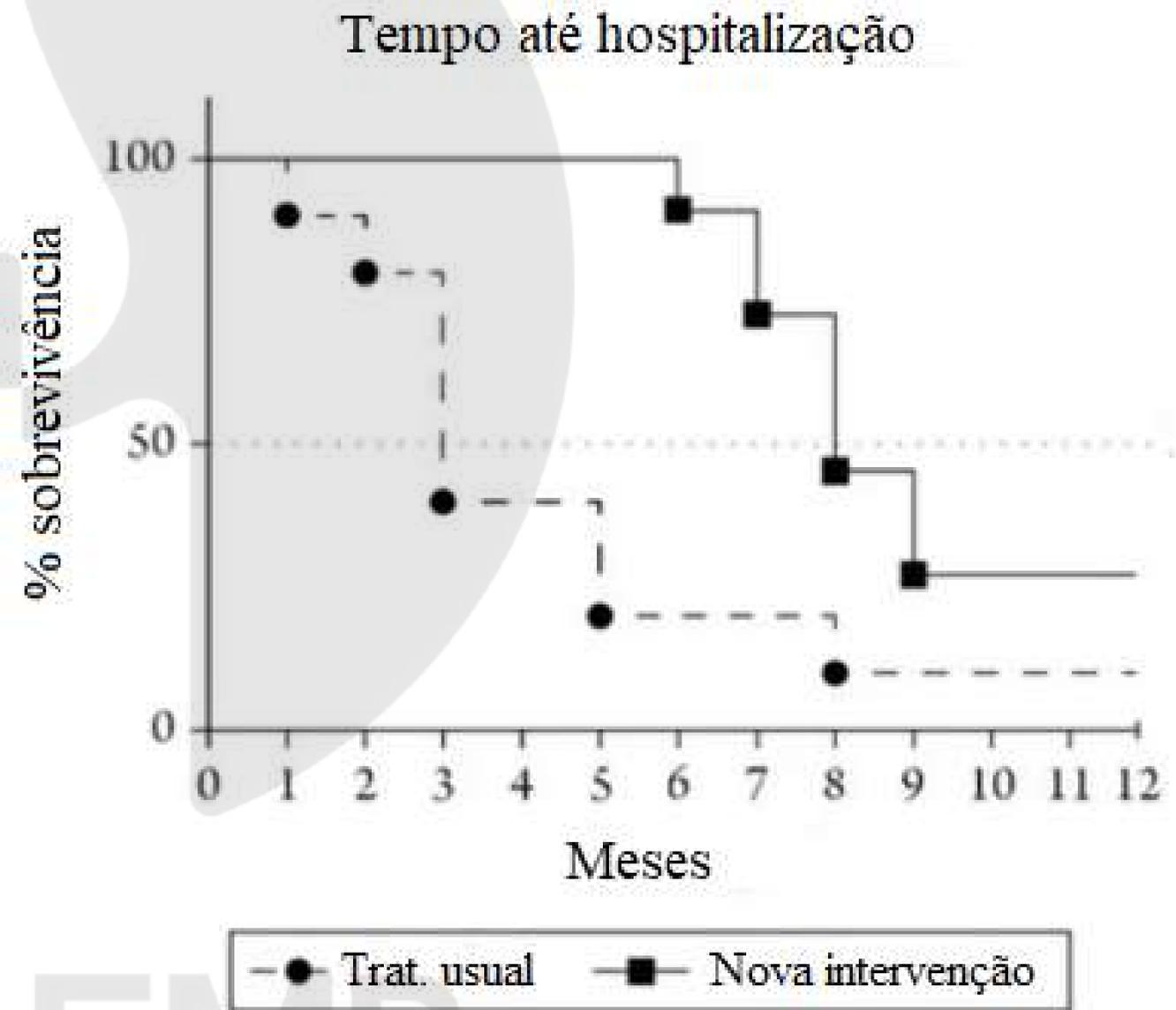
| <i>Mês</i> | <i>Probab. sobrevivência cumulativa</i> |
|------------|---|
| 1 | 0.90 |
| 2 | $0,90 \cdot 0,91 = \underline{0,82}$ |
| 3 | $0,82 \cdot 0,56 = \underline{0,46}$ |

LAC-FMB



Exemplo do estudo

| <i>Mês</i> | <i>Probab. sobrevivência cumulativa</i> |
|------------|---|
| 1 | 0.90 |
| 2 | $0,90 \cdot 0,91 = \underline{0,82}$ |
| 3 | $0,82 \cdot 0,56 = \underline{0,46}$ |



LAC-FMB

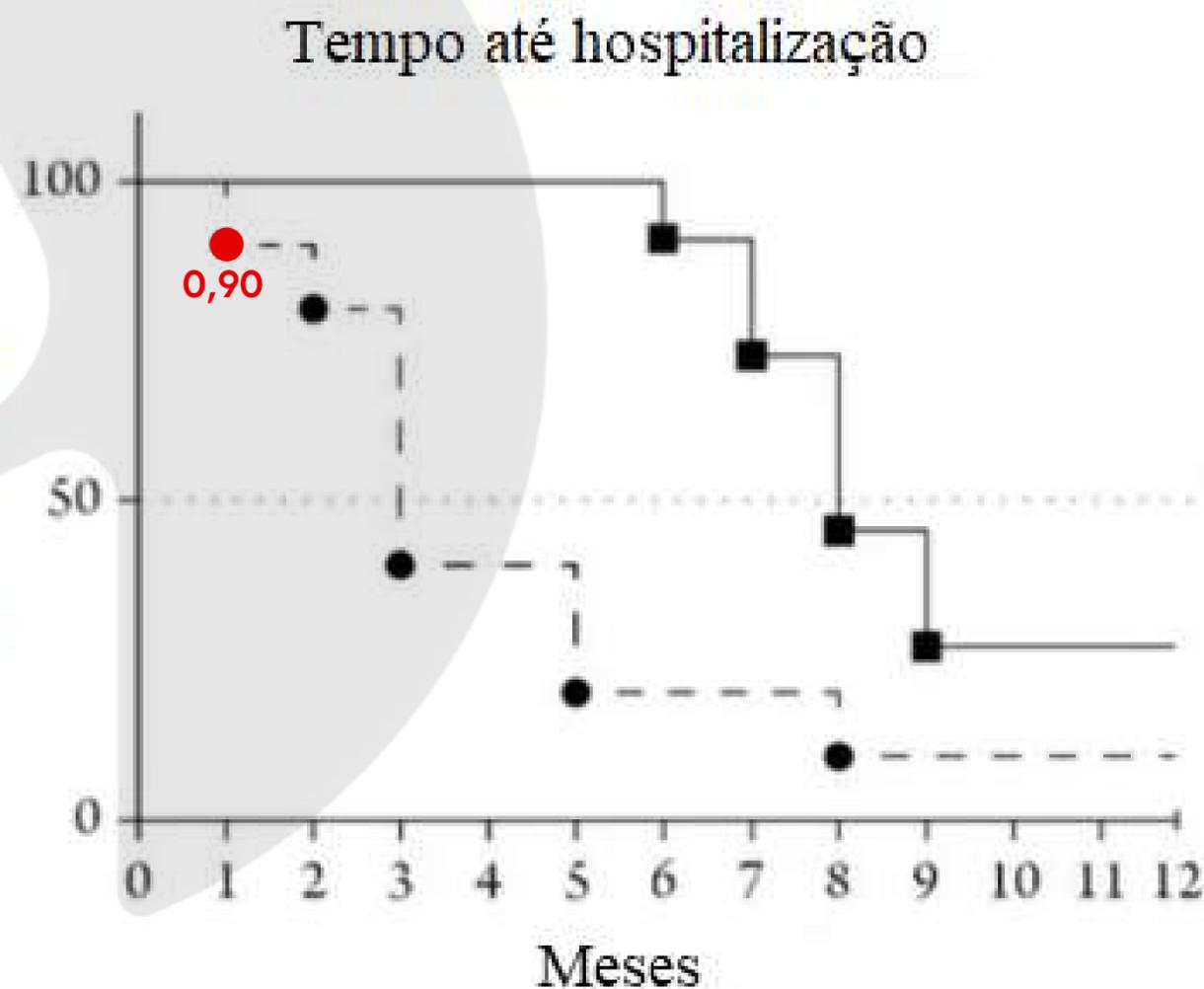


Exemplo do estudo

| <i>Mês</i> | <i>Probab. sobrevivência cumulativa</i> |
|------------|---|
| 1 | 0.90 |
| 2 | $0,90 \cdot 0,91 = \underline{0,82}$ |
| 3 | $0,82 \cdot 0,56 = \underline{0,46}$ |



% sobrevivência



● Trat. usual ■ Nova intervenção

LAC-FMB

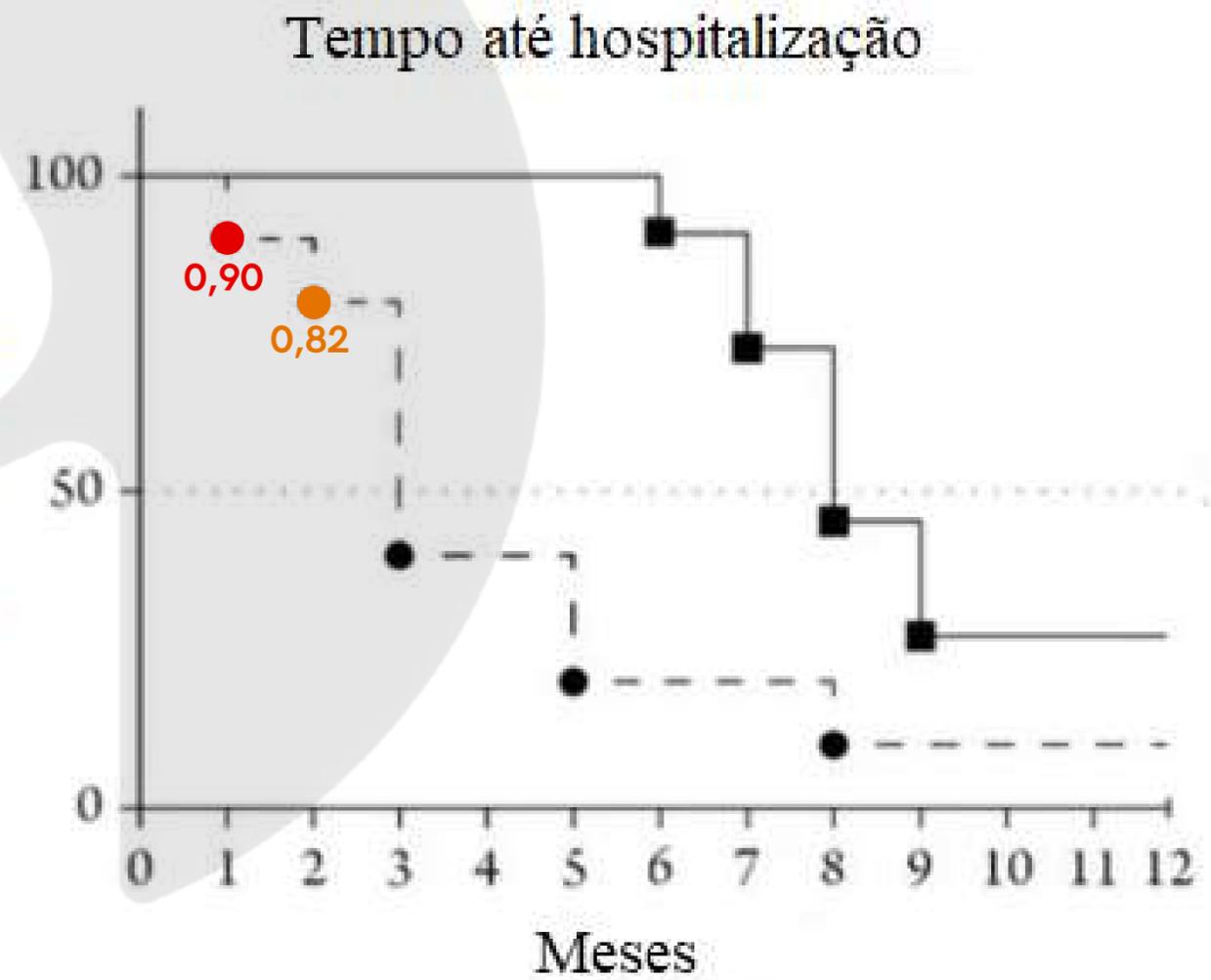


Exemplo do estudo

| Mês | Probab. sobrevivência cumulativa |
|-----|---------------------------------------|
| 1 | 0.90 |
| 2 | $0,90 \times 0,91 = \underline{0,82}$ |
| 3 | $0,82 \times 0,56 = \underline{0,46}$ |



% sobrevivência



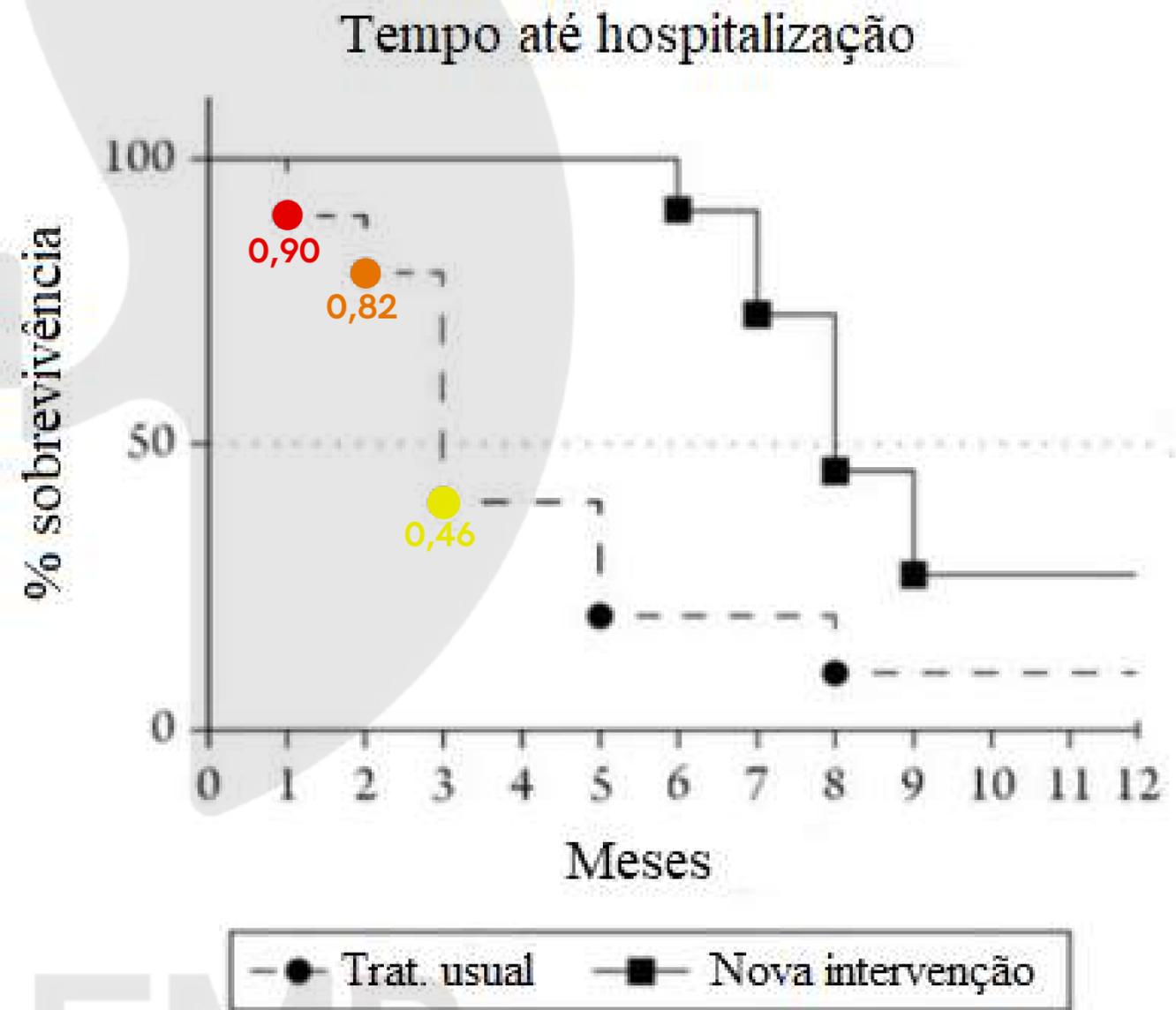
● Trat. usual ■ Nova intervenção

LAC-FMB



Exemplo do estudo

| <i>Mês</i> | <i>Probab. sobrevivência cumulativa</i> |
|------------|---|
| 1 | 0.90 |
| 2 | $0,90 \times 0,91 = \underline{0,82}$ |
| 3 | $0,82 \times 0,56 = \underline{0,46}$ |



LAC-FMB



Tempo de sobrevivência mediano

(Median survival time)

Ponto no tempo em que:

LAC-FMB



Tempo de sobrevivência mediano

(Median survival time)

Ponto no tempo em que:

- 50% desenvolveram o evento;

LAC-FMB



Tempo de sobrevivência mediano

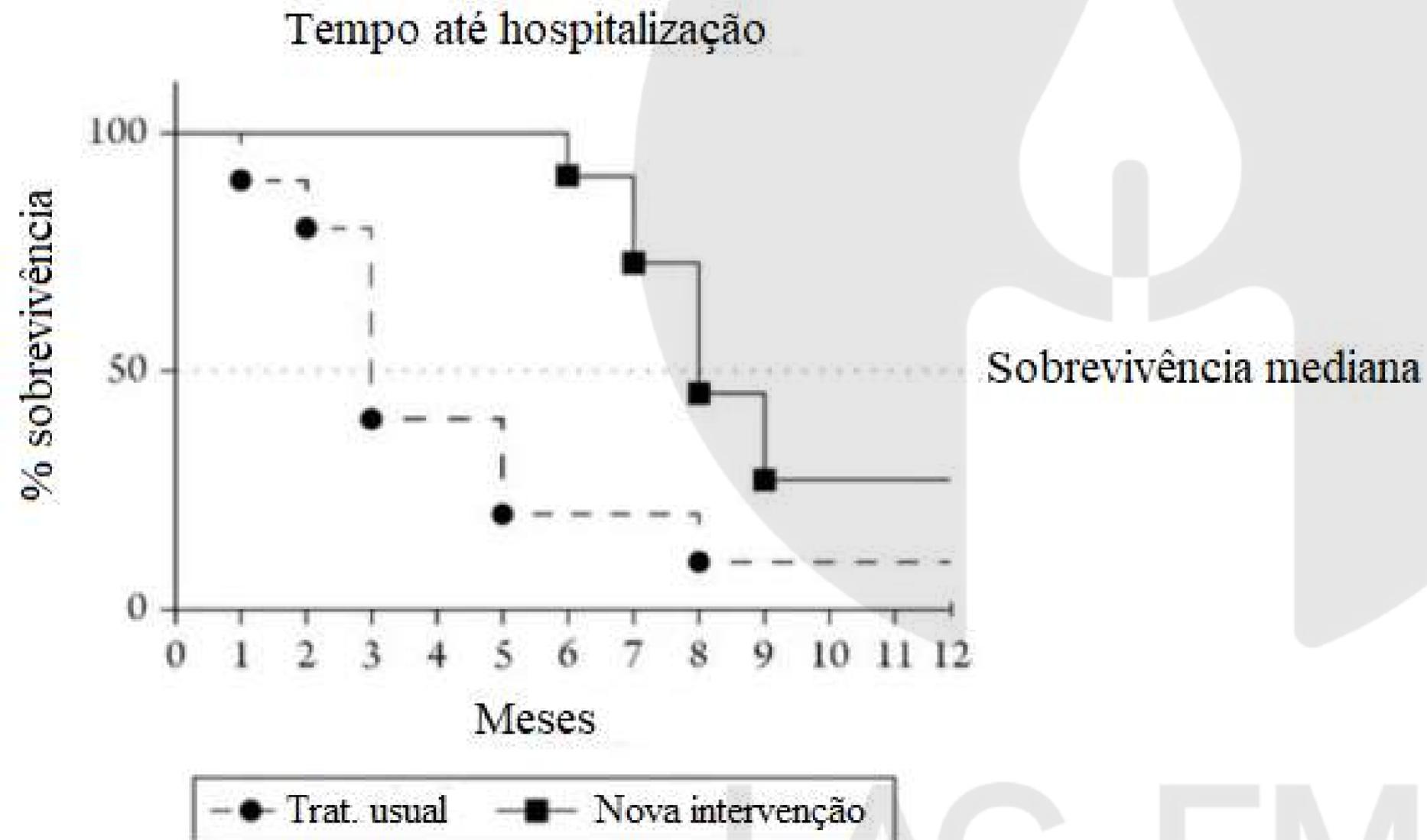
(Median survival time)

Ponto no tempo em que:

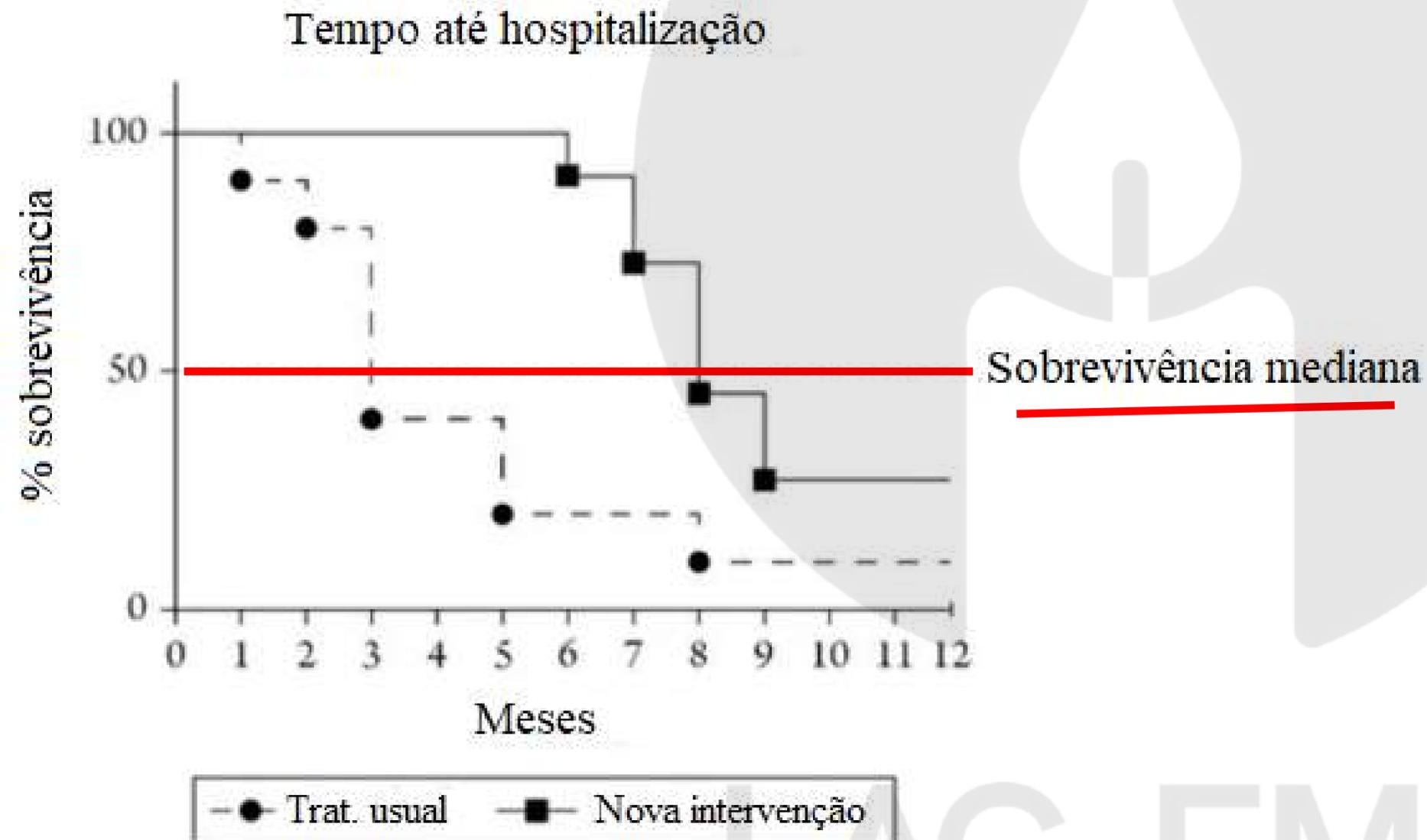
- 50% desenvolveram o **evento**;
- Probabilidade cumulativa de sobrevivência $S(t) = 0.5$

LAC-FMB

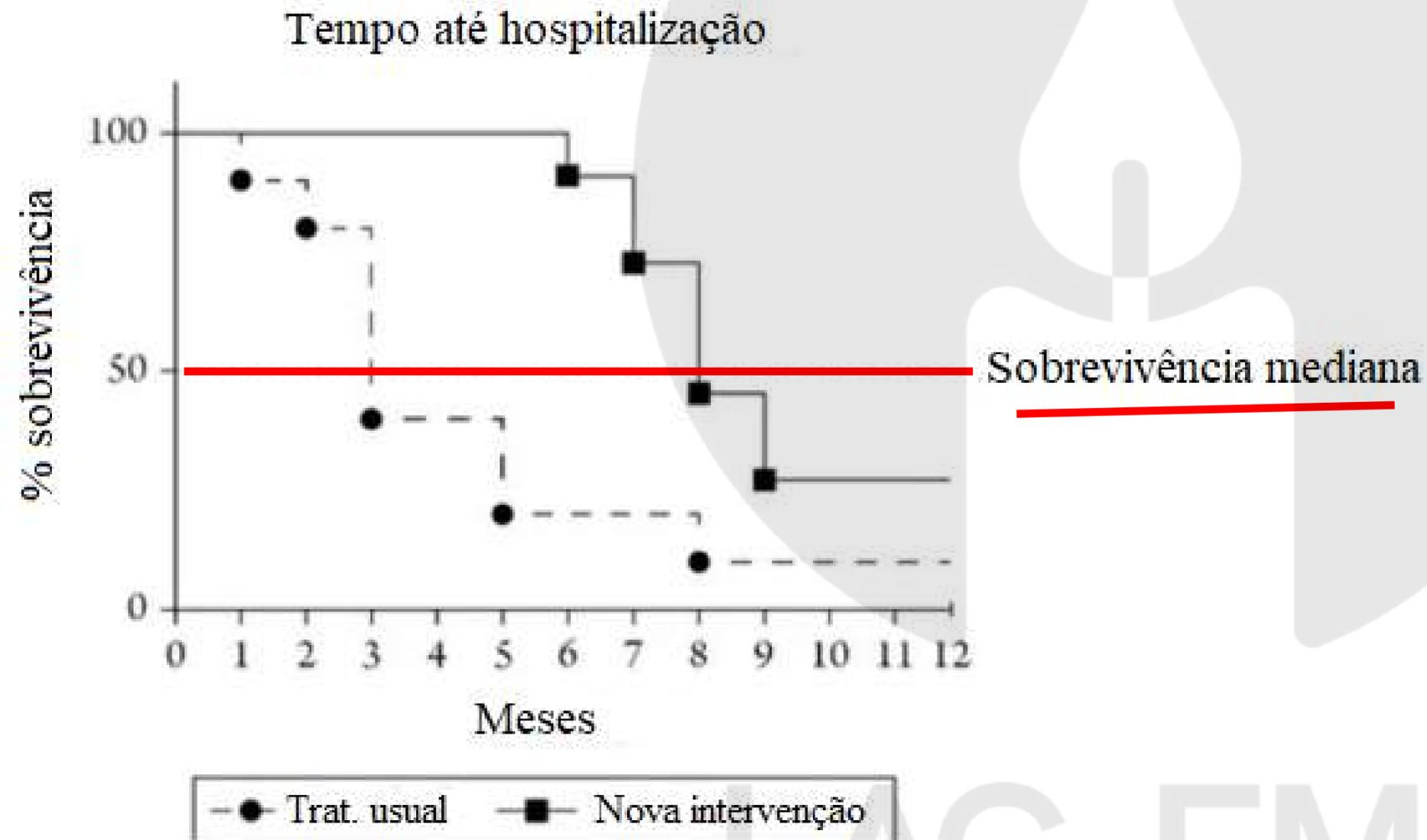
No exemplo....



No exemplo....



No exemplo....



A sobrevivência mediana auxilia a comparação visual entre as intervenções



Como saber se a
diferença de tempo
de sobrevivência
entre os grupos é
significativa?

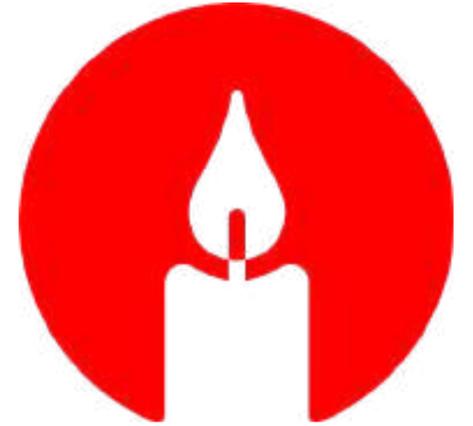


LAC-FMB

O teste

Log-rank

LAG EMAP





O teste Log-rank

Avalia se as curvas Kaplan-Meier de dois grupos são **significativamente diferentes.**

LAC-FMB

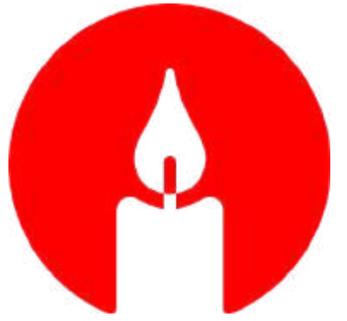


O teste Log-rank

Avalia se as curvas Kaplan-Meier de dois grupos são **significativamente diferentes**.

H_0 **Não há diferença** entre as curvas dos dois grupos

LAC-FMB



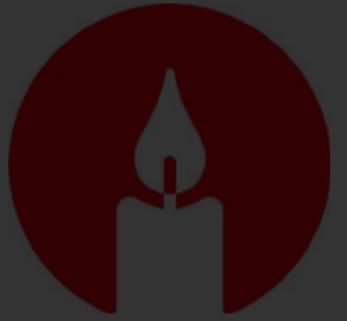
O teste Log-rank

Avalia se as curvas Kaplan-Meier de dois grupos são **significativamente diferentes**.

H_0 **Não há diferença** entre as curvas dos dois grupos

H_1 **Há diferença** entre as curvas dos dois grupos

LAC-FMB



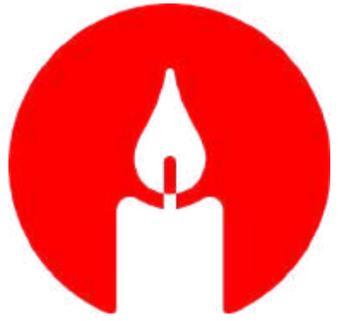
\neq

Ou seja, é testado se a **distribuição** do “tempo até o evento” é **diferente** nos dois grupos.

O valor de p



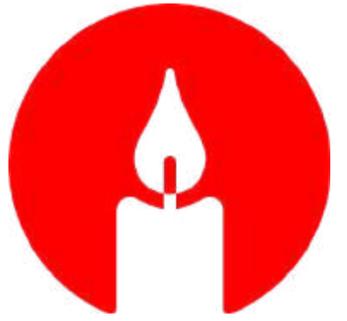
LAC-FMB



O valor de p

$p > 0,05$ - H_0 não é rejeitada

LAC-FMB



O valor de p

$p > 0,05$ - H_0 não é rejeitada

$p < 0,05$ - H_0 rejeitada

LAC-FMB

Saída no SPSS



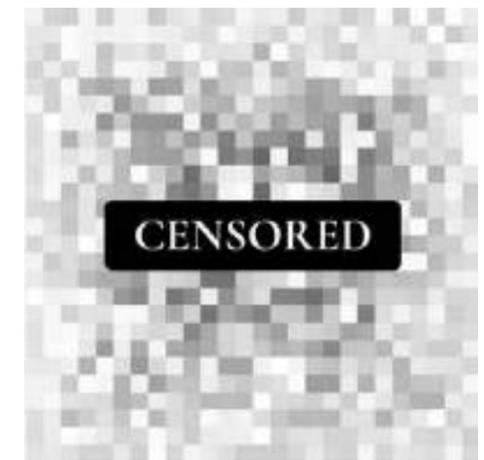
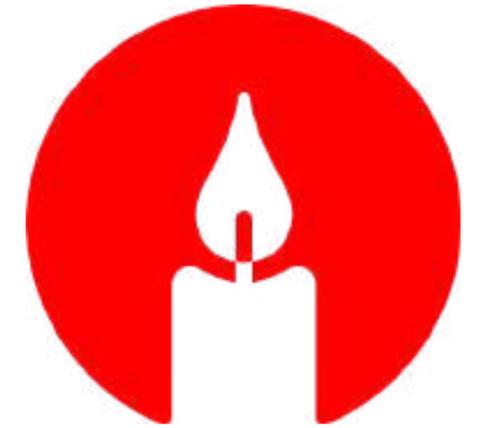
Comparações globais

| | Qui-quadrado | df | Sig. |
|-----------------------|--------------|----|------|
| Log Rank (Mantel-Cox) | 1,465 | 1 | ,226 |

Teste de igualdade de distribuições de sobrevivência para os diferentes níveis de Grupo.

Dados

censurados

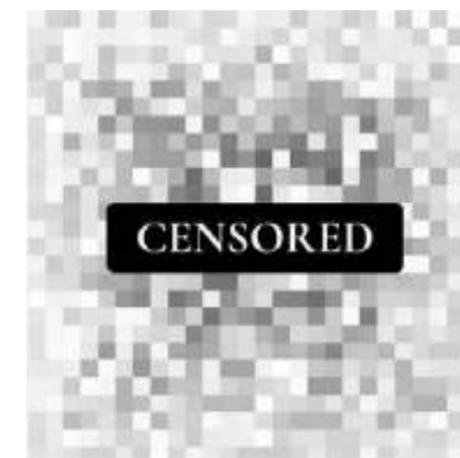


LAG FMD

O que é a censura? (*censoring*)



Ocorre quando não sabemos o exato "tempo até o evento" para uma observação.



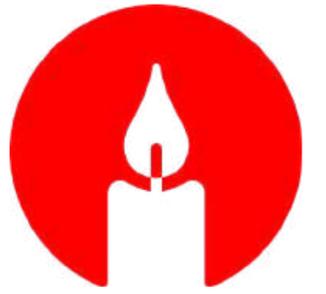
LAG FMD

Ou seja, não sabemos exatamente quando o evento ocorreu.

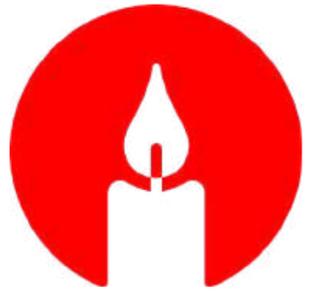


LAC-FMB

Tipos de *censoring*



LAG FMD



Tipos de *censoring*

- Censura à direita (*right censoring*)

LAG FMD



Tipos de *censoring*

- Censura à direita (*right censoring*)
- Censura de intervalo (*interval censoring*)



Tipos de *censoring*

- Censura à direita (*right censoring*)
- Censura de intervalo (*interval censoring*)
- Censura à esquerda (*left censoring*)

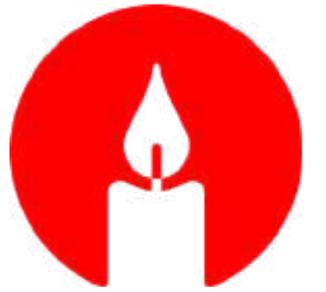


Tipos de *censoring*

O “tempo até o evento” é...

$$t_i < x$$

**Censura
à esquerda**



Tipos de *censoring*

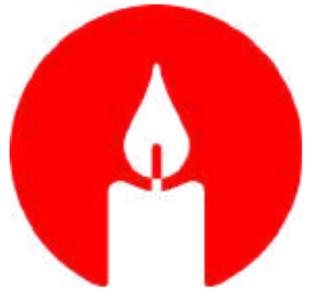
O “tempo até o evento” é...

$$t_i < x$$

**Censura
à esquerda**

$$x_2 < t_i < x_1$$

**Censura de
intervalo**



Tipos de *censoring*

O "tempo até o evento" é...

$$t_i < x$$

**Censura
à esquerda**

$$x_2 < t_i < x_1$$

**Censura de
intervalo**

$$x < t_i$$

**Censura
à direita**

No exemplo das hospitalizações...



LAG FMD



D



0



1^o mês

2^o mês

3^o mês



Fim

LAG FMD



D



0



1^o mês

2^o mês

3^o mês



Fim

LAC FMD



D



$3 < t$

(right censoring)



0



1^o mês

2^o mês

3^o mês



Fim

LAC-FMB

Liga Acadêmica de Ciências



0

E



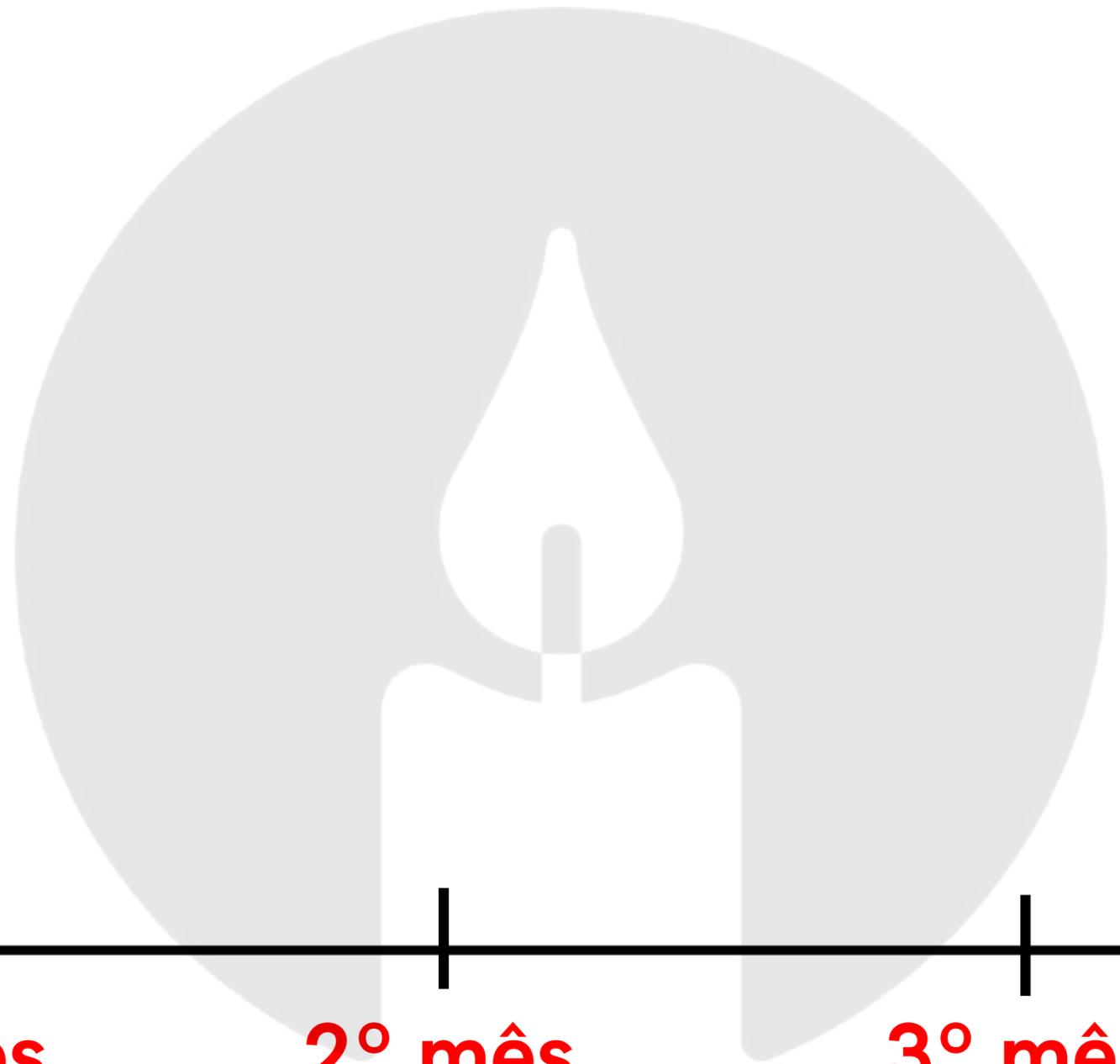
1^o mês

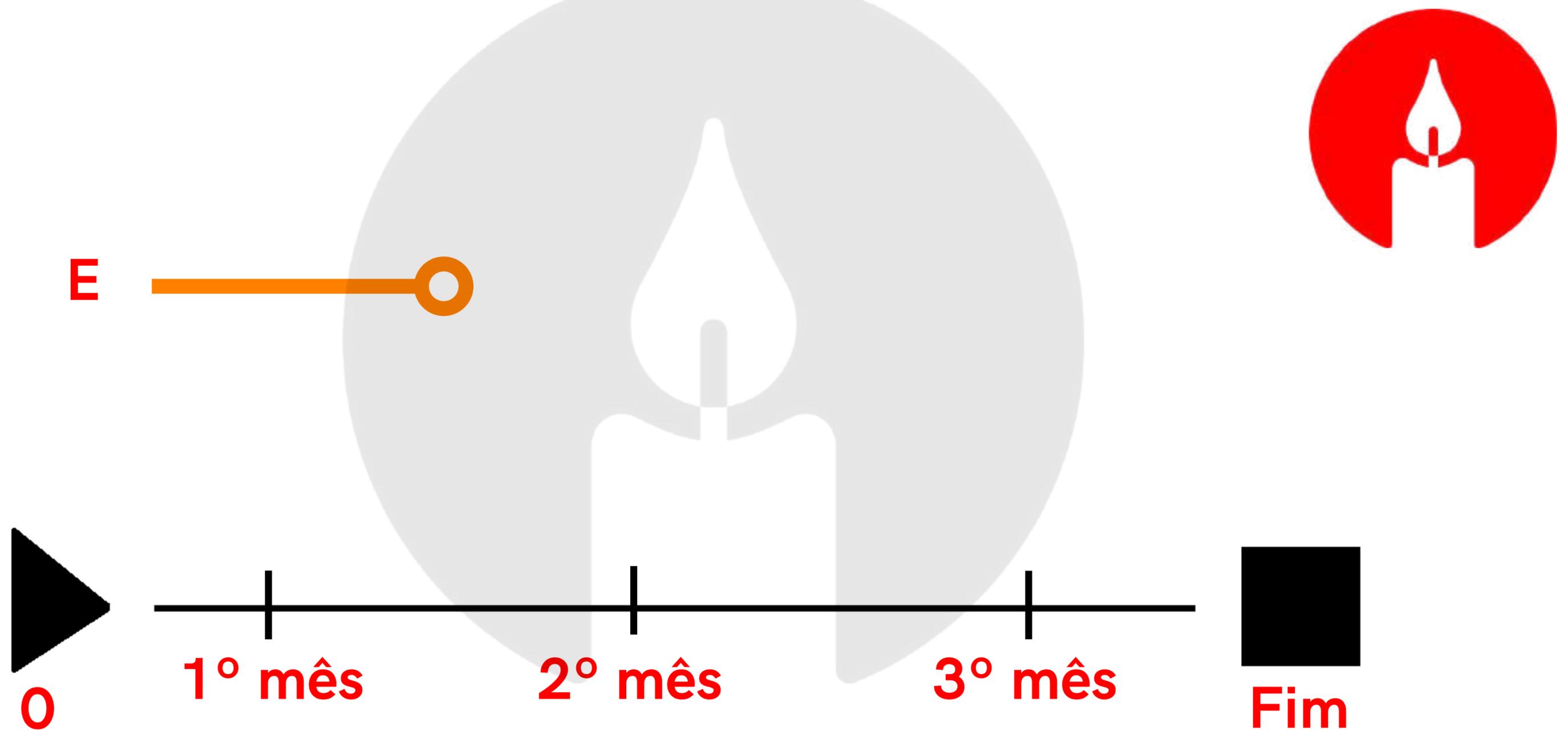
2^o mês

3^o mês

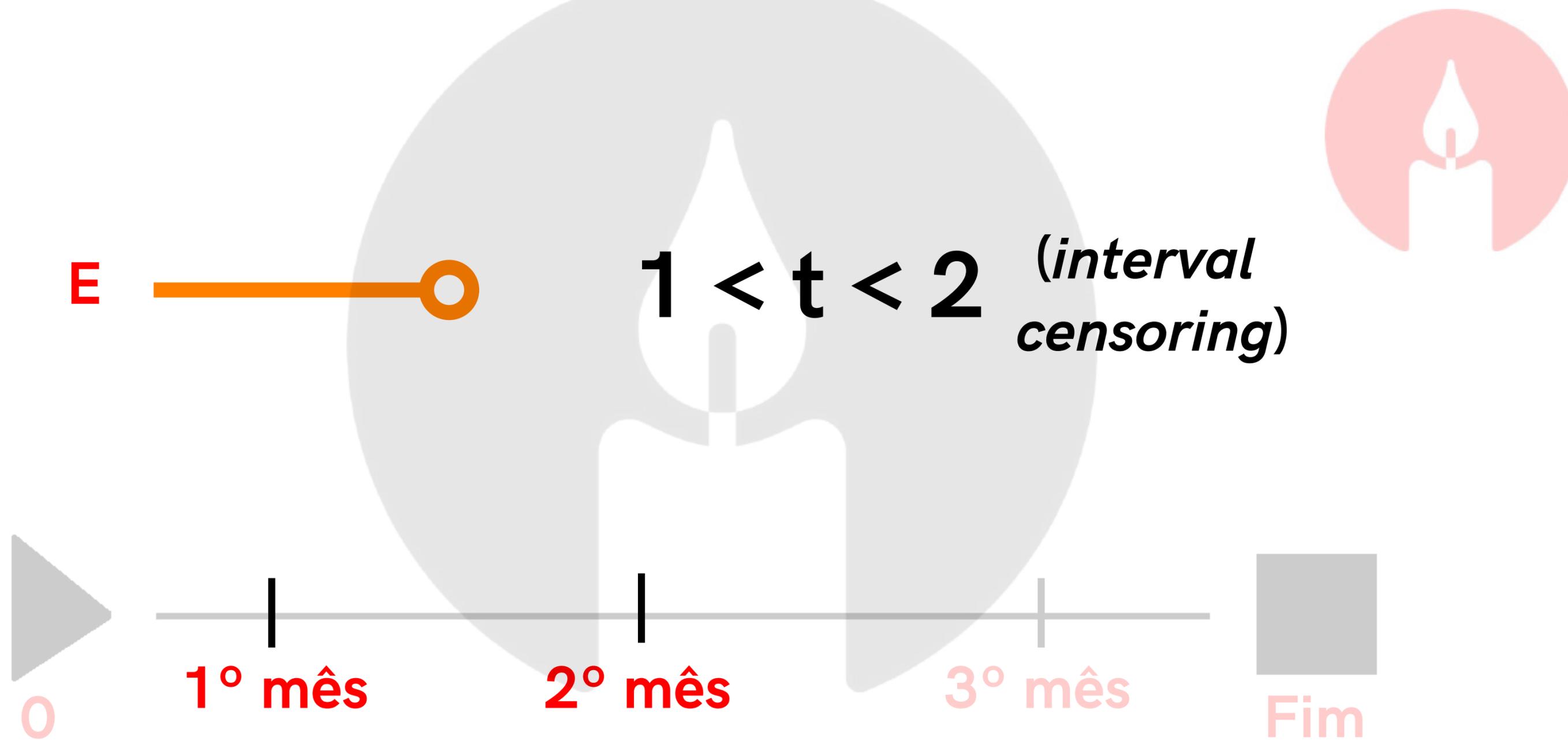


Fim





LAG FMD



LAC-FMB

Liga Acadêmica de Ciências

F



0



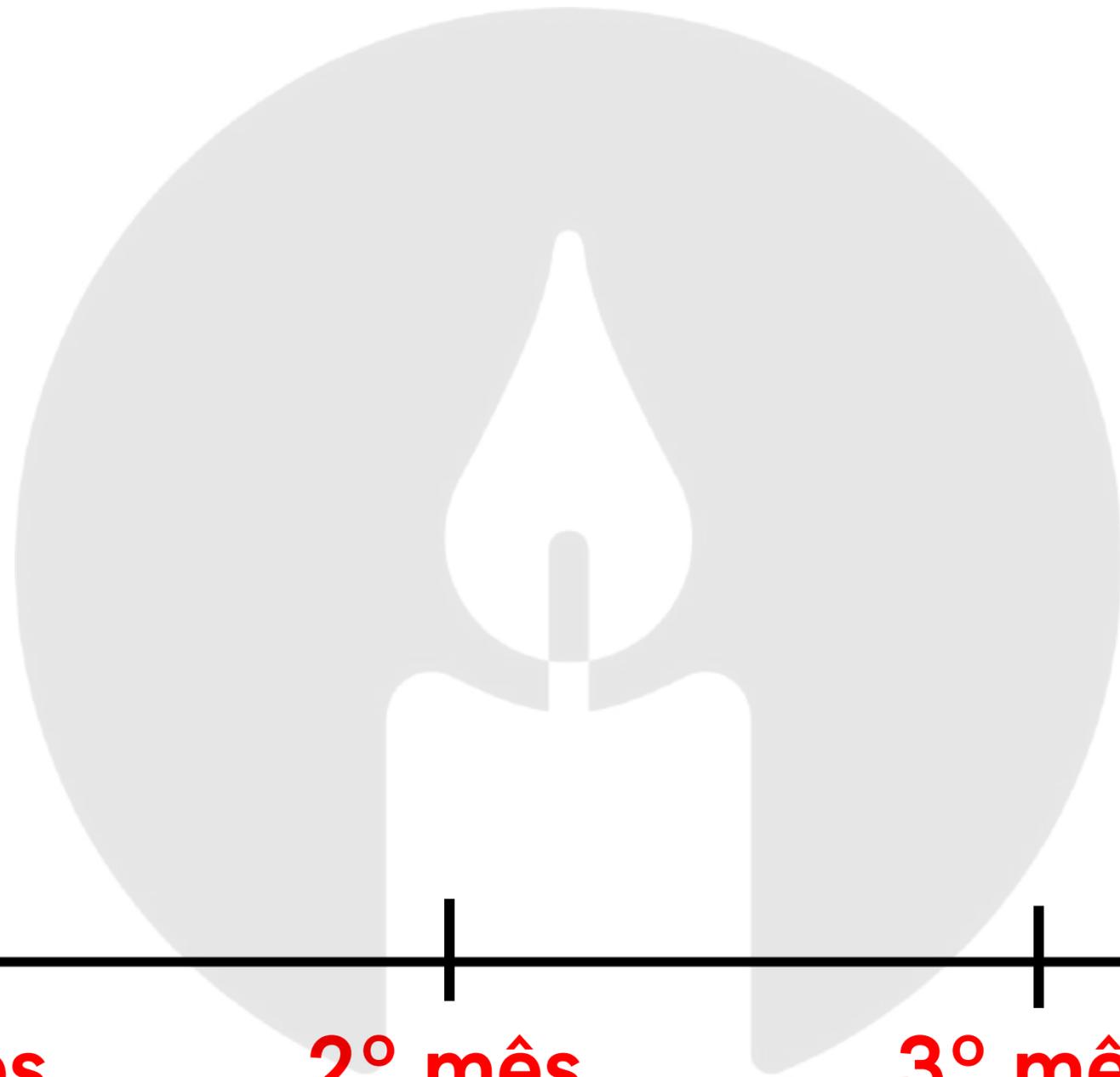
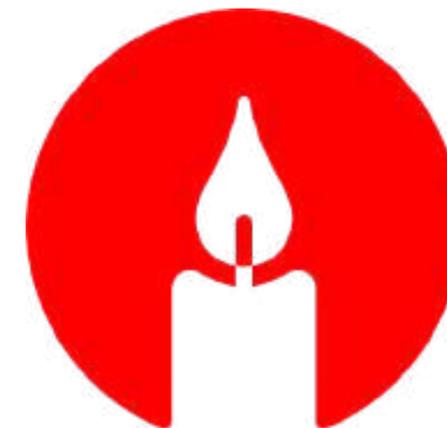
1^o mês

2^o mês

3^o mês



Fim



F O



0



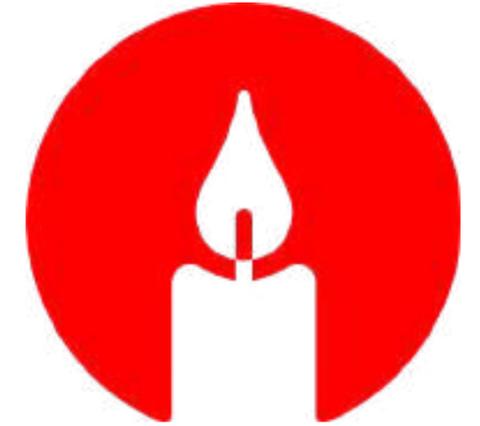
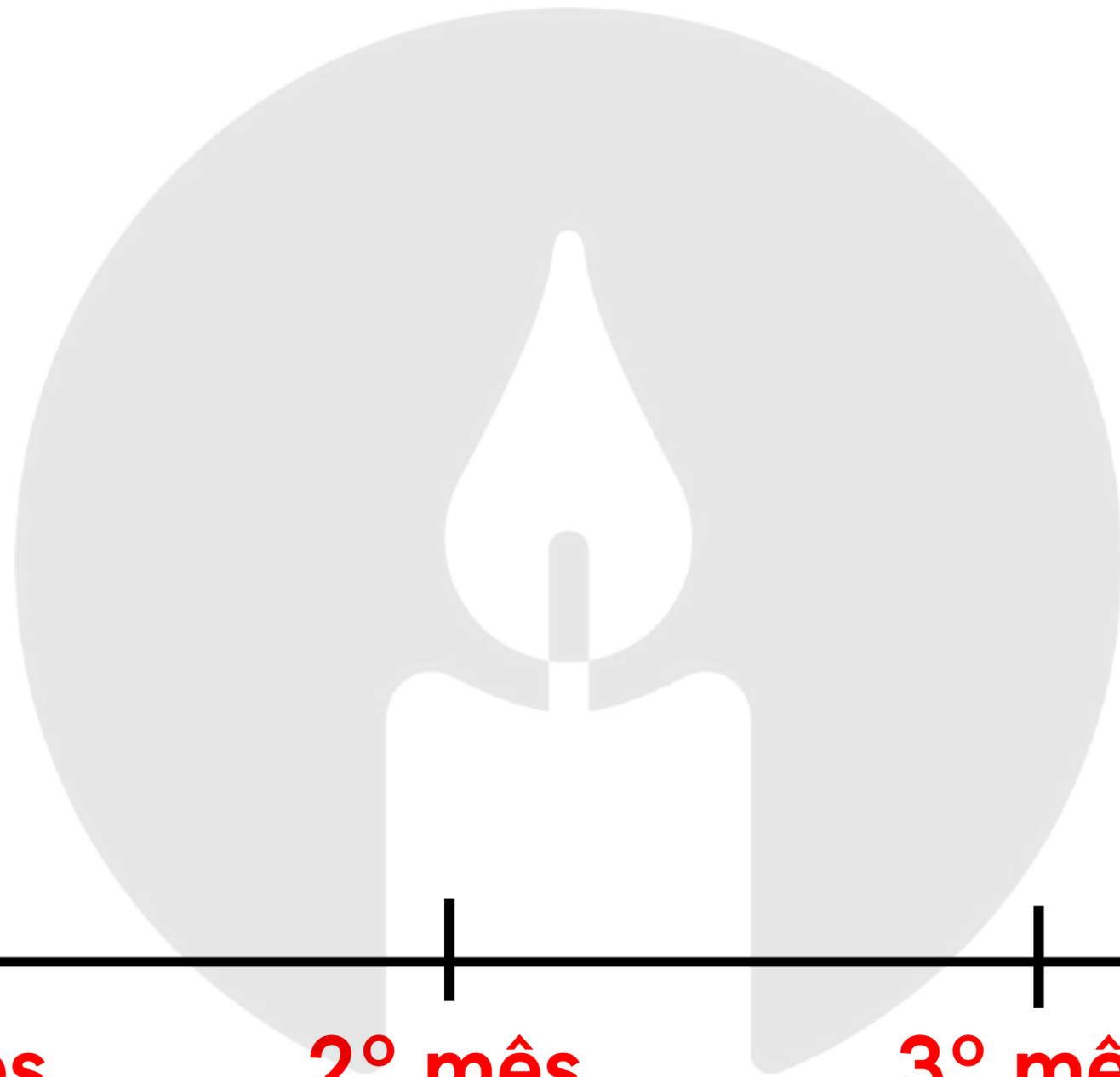
1^o mês

2^o mês

3^o mês



Fim



LAG FMD

F 

(left
censoring)

t < 1



0



1^o mês

2^o mês

3^o mês



Fim



LAC-FMB

Liga Acadêmica de Ciências

Resultados para meu desfecho



Paciente

LAO FMAD



Resultados para meu desfecho

Paciente

Tempo até hospitalização

UAC FMD



Resultados para meu desfecho

| Paciente | Tempo até hospitalização |
|----------|--------------------------|
| D | Censurado |
| E | Censurado |
| F | Censurado |



Como lidar com o *censoring*

- Considerar como dados faltantes (*missing data*);

LAG FMD



Como lidar com o *censoring*

- Considerar como dados faltantes (*missing data*);
- Dar o valor 0, média, mín., máx.; ou valor aleatório.

LAG FMD



Como lidar com o *censoring*

- Considerar como dados faltantes (*missing data*);
- Dar o valor 0, média, mín., máx.; ou valor aleatório.

Funcionam se **poucos** dados censurados



Como lidar com o *censoring*

- Considerar como dados faltantes (*missing data*);
- Dar o valor 0, média, mín., máx.; ou valor aleatório.

LAG FMD



Como lidar com o *censoring*

- Considerar como dados faltantes (*missing data*);
- Dar o valor 0, média, mín., máx.; ou valor aleatório.
- Critérios de exclusão (*left censoring*)



Como lidar com o *censoring*

- Estimação e modelos estatísticos;
- Inserção no cálculo Kaplan-Meier.

LAG FMD

Como **incluir** os dados censurados no estimador Kaplan-Meier?





Vamos relemburar?

LAC-FMB

(CLARK et. al., 2003)



Probabilidade de sobrevivência em um momento específico

*Não tiveram o evento no mês**
(sobreviventes)

*Estavam em risco naquele mês**
(não tiveram o evento antes e poderiam sofrê-lo)

LAC-FMB



Ex: Right censoring (mais comum)

Pac. perdido no follow-up ou tem outro evento incompatível

LAG FMD



Ex: Right censoring (mais comum)

Pac. perdido no follow-up ou tem outro evento incompatível

Regrinha

Até ponto em que é perdido:

LAG FMD



Ex: *Right censoring* (mais comum)

Pac. perdido no follow-up ou tem outro evento incompatível

Regrinha

Até ponto em que é perdido:

- Incluir nos sobreviventes (não tiveram evento);



Ex: *Right censoring* (mais comum)

Pac. perdido no follow-up ou tem outro evento incompatível

Regrinha

Até ponto em que é perdido:

- Incluir nos sobreviventes (não tiveram evento);
- Incluir no denominador (estavam em risco).



Ex: Right censoring (mais comum)

Pac. perdido no follow-up ou tem outro evento incompatível

Regrinha

No ponto seguinte ao que é perdido:

LAG FMD



Ex: *Right censoring* (mais comum)

Pac. perdido no follow-up ou tem outro evento incompatível

Regrinha

No ponto seguinte ao que é perdido:

- Não considerar nos que estão em risco (denominador).

LAG FMD



Exemplo

| <i>Mês</i> | <i>Em risco</i> | <i>Censurados</i> | <i>Não hospitalizados</i> | <i>Probab. Sobrevivência</i> | <i>Probabilidade cumulativa</i> |
|------------|-----------------|-------------------|---------------------------|-----------------------------------|--|
| 1 | 100 | 3 | 90 | $90/100 = 0,90$ | 0,90 |
| 2 | 87 | 8 | 82 | $82/87 = 0,94$ | $0,90 * 0,94 = 0,85$ |
| 3 | 74 | 12 | 46 | $46/74 = 0,62$ | $0,85 * 0,62 = 0,53$ |



Exemplo

| <i>Mês</i> | <i>Em risco</i> | <i>Censurados</i> | <i>Não hospitalizados</i> | <i>Probab. Sobrevivência</i> | <i>Probabilidade cumulativa</i> |
|------------|-----------------|-------------------|---------------------------|-----------------------------------|--|
| 1 | 100 | 3 | 90 | $90/100 = 0,90$ | 0,90 |
| 2 | 87 | 8 | 82 | $82/87 = 0,94$ | $0,90 * 0,94 = 0,85$ |
| 3 | 74 | 12 | 46 | $46/74 = 0,62$ | $0,85 * 0,62 = 0,53$ |



Exemplo

| <i>Mês</i> | <i>Em risco</i> | <i>Censurados</i> | <i>Não hospitalizados</i> | <i>Probab. Sobrevivência</i> | <i>Probabilidade cumulativa</i> |
|------------|-----------------|-------------------|---------------------------|-----------------------------------|--|
| 1 | 100 | 3 | 90 | $90/100 = 0,90$ | 0,90 |
| 2 | 87 | 8 | 82 | $82/87 = 0,94$ | $0,90 * 0,94 = 0,85$ |
| 3 | 74 | 12 | 46 | $46/74 = 0,62$ | $0,85 * 0,62 = 0,53$ |



Exemplo

| <i>Mês</i> | <i>Em risco</i> | <i>Censurados</i> | <i>Não hospitalizados</i> | <i>Probab. Sobrevivência</i> | <i>Probabilidade cumulativa</i> |
|------------|-----------------|-------------------|---------------------------|-----------------------------------|--|
| 1 | 100 | 3 | 90 | $90/100 = 0,90$ | 0,90 |
| 2 | 87 | 8 | 82 | $82/87 = 0,94$ | $0,90 * 0,94 = 0,85$ |
| 3 | 74 | 12 | 46 | $46/74 = 0,62$ | $0,85 * 0,62 = 0,53$ |



Exemplo

| <i>Mês</i> | <i>Em risco</i> | <i>Censurados</i> | <i>Não hospitalizados</i> | <i>Probab. Sobrevivência</i> | <i>Probabilidade cumulativa</i> |
|------------|-----------------|-------------------|---------------------------|-----------------------------------|--|
| 1 | 100 | 3 | 90 | $90/100 = 0,90$ | 0,90 |
| 2 | 87 | 8 | 82 | $82/87 = 0,94$ | $0,90 * 0,94 = 0,85$ |
| 3 | 74 | 12 | 46 | $46/74 = 0,62$ | $0,85 * 0,62 = 0,53$ |



Exemplo

| <i>Mês</i> | <i>Em risco</i> | <i>Censurados</i> | <i>Não hospitalizados</i> | <i>Probab. Sobrevivência</i> | <i>Probabilidade cumulativa</i> |
|------------|-----------------|-------------------|---------------------------|-----------------------------------|--|
| 1 | 100 | 3 | 90 | $90/100 = 0,90$ | 0,90 |
| 2 | 87 | 8 | 82 | $82/87 = 0,94$ | $0,90 * 0,94 = 0,85$ |
| 3 | 74 | 12 | 46 | $46/74 = 0,62$ | $0,85 * 0,62 = 0,53$ |



Exemplo

| <i>Mês</i> | <i>Em risco</i> | <i>Censurados</i> | <i>Não hospitalizados</i> | <i>Probab. Sobrevivência</i> | <i>Probabilidade cumulativa</i> |
|------------|-----------------|-------------------|---------------------------|-----------------------------------|--|
| 1 | 100 | 3 | 90 | $90/100 = 0,90$ | 0,90 |
| 2 | 87 | 8 | 82 | $82/87 = 0,94$ | $0,90 * 0,94 = 0,85$ |
| 3 | 74 | 12 | 46 | $46/74 = 0,62$ | $0,85 * 0,62 = 0,53$ |



Exemplo

| <i>Mês</i> | <i>Em risco</i> | <i>Censurados</i> | <i>Não hospitalizados</i> | <i>Probab. Sobrevivência</i> | <i>Probabilidade cumulativa</i> |
|------------|-----------------|-------------------|---------------------------|-----------------------------------|--|
| 1 | 100 | 3 | 90 | $90/100 = 0,90$ | 0,90 |
| 2 | 87 | 8 | 82 | $82/87 = 0,94$ | $0,90 * 0,94 = 0,85$ |
| 3 | 74 | 12 | 46 | $46/74 = 0,62$ | $0,85 * 0,62 = 0,53$ |



Exemplo

| <i>Mês</i> | <i>Em risco</i> | <i>Censurados</i> | <i>Não hospitalizados</i> | <i>Probab. Sobrevivência</i> | <i>Probabilidade cumulativa</i> |
|------------|-----------------|-------------------|---------------------------|-----------------------------------|--|
| 1 | 100 | 3 | 90 | $90/100 = 0,90$ | 0,90 |
| 2 | 87 | 8 | 82 | $82/87 = 0,94$ | $0,90 * 0,94 = 0,85$ |
| 3 | 74 | 12 | 46 | $46/74 = 0,62$ | $0,85 * 0,62 = 0,53$ |



Probabilidade cumulativa

sem censoring

| <i>Mês</i> | <i>Probab. cumulativa</i> |
|------------|----------------------------------|
| 1 | 0.90 |
| 2 | $0,90 * 0,91 = \underline{0,82}$ |
| 3 | $0,82 * 0,56 = \underline{0,46}$ |

VS

com censoring

| <i>Mês</i> | <i>Probabilidade cumulativa</i> |
|------------|---------------------------------|
| 1 | 0,90 |
| 2 | $0,90 * 0,94 = 0,85$ |
| 3 | $0,85 * 0,62 = 0,53$ |



Probabilidade cumulativa

sem censoring

| <i>Mês</i> | <i>Probab. cumulativa</i> |
|------------|----------------------------------|
| 1 | 0.90 |
| 2 | $0,90 * 0,91 = \underline{0,82}$ |
| 3 | $0,82 * 0,56 = \underline{0,46}$ |

VS

com censoring

| <i>Mês</i> | <i>Probabilidade cumulativa</i> |
|------------|---------------------------------|
| 1 | 0,90 |
| 2 | $0,90 * 0,94 = 0,85$ |
| 3 | $0,85 * 0,62 = 0,53$ |



Probabilidade cumulativa

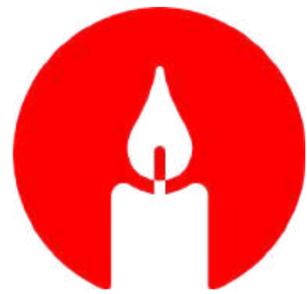
sem censoring

| <i>Mês</i> | <i>Probab. cumulativa</i> |
|------------|----------------------------------|
| 1 | 0.90 |
| 2 | $0,90 * 0,91 = \underline{0,82}$ |
| 3 | $0,82 * 0,56 = \underline{0,46}$ |

VS

com censoring

| <i>Mês</i> | <i>Probabilidade cumulativa</i> |
|------------|----------------------------------|
| 1 | 0,90 |
| 2 | $0,90 * 0,94 = \underline{0,85}$ |
| 3 | $0,85 * 0,62 = 0,53$ |



Probabilidade cumulativa

sem censoring

| <i>Mês</i> | <i>Probab. cumulativa</i> |
|------------|--------------------------------------|
| 1 | 0.90 |
| 2 | $0,90 \cdot 0,91 = \underline{0,82}$ |
| 3 | $0,82 \cdot 0,56 = \underline{0,46}$ |

VS

com censoring

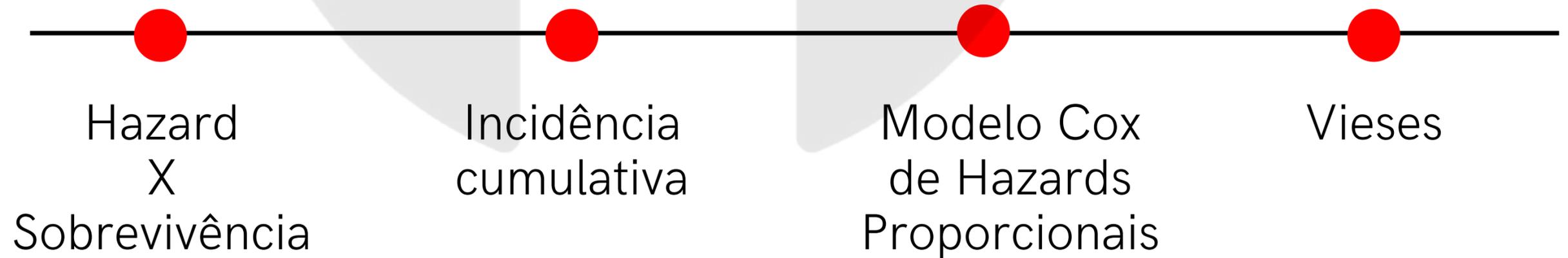
| <i>Mês</i> | <i>Probabilidade cumulativa</i> |
|------------|--------------------------------------|
| 1 | 0,90 |
| 2 | $0,90 \cdot 0,94 = 0,85$ |
| 3 | $0,85 \cdot 0,62 = \underline{0,53}$ |

Análise Multivariável

#02 Módulo de Bioestatística



Sumário



LAC-FMB

Liga Acadêmica de Ciências

Hazard **VS** Sobrevivência



LAG FMD

Probabilidade de Sobrevivência

Função do sobrevivente $S(t)$

Representa a **probabilidade** de um indivíduo **sobreviver** desde o **tempo de origem** até algum **tempo futuro** específico.

LAC-FMB



Probabilidade de Sobrevivência

Função do sobrevivente $S(t)$

Representa a **probabilidade** de um indivíduo **sobreviver** desde o **tempo de origem** até algum **tempo futuro** específico.



importante porque, para diferentes t_s , fornece dados cruciais de tempo até o evento.

LAC-FMB



Hazard $h(t)$

Representa a **probabilidade** de um indivíduo sob observação **desenvolver um evento** em um **tempo t** .

LAC-FMB



Hazard $h(t)$

Representa a **probabilidade** de um indivíduo sob observação **desenvolver um evento** em um **tempo t** .



taxa de eventos instantânea para um indivíduo que já sobreviveu a um tempo t .

LAC-FMB



Probabilidade de
Sobrevivência $S(t)$

VS

Hazard
 $h(t)$

LAC-FMB



**Probabilidade de
Sobrevivência $S(t)$**

VS

**Hazard
 $h(t)$**

- Foca em não ter um evento
- Reflete a não-ocorrência cumulativa

LAC-FMB



Probabilidade de Sobrevivência $S(t)$

Hazard $h(t)$

VS

- Foca em não ter um evento
- Reflete a não-ocorrência cumulativa

- Foca na ocorrência do evento
- Relaciona à taxa de eventos incidentes

LAC-FMB



Probabilidade de
Sobrevivência $S(t)$

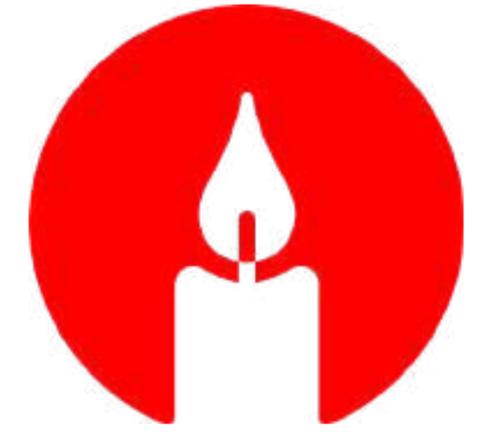
VS

Hazard
 $h(t)$

$$h(t) = -\frac{d}{dt} [\log S(t)].$$

LAC-FMB





Incidência cumulativa

LAG FMD

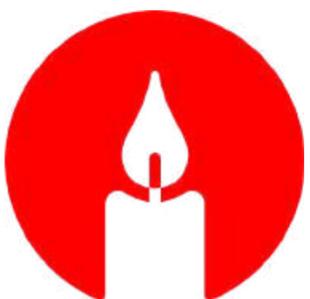
Incidência cumulativa



Pessoas sob risco

LAC-FMB

Liga Acadêmica de Ciências



Incidência cumulativa



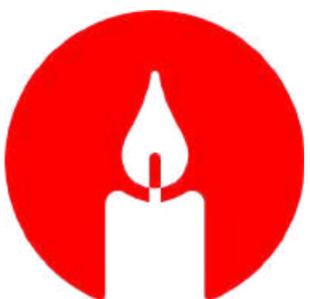
Pessoas sob risco



Seguimento incompleto

LAC-FMB

Liga Acadêmica de Ciências





Guache

Que viés isso gera? E qual o impacto na análise de sobrevivência?

Incidência cumulativa



Pessoas sob risco



Seguimento incompleto

LAC-FMB

Liga Acadêmica de Ciências





Seguimento incompleto

- Diferentes tempos de recrutamento
- Mortes por outras causas
- Perda de seguimento





Seguimento incompleto

- Diferentes tempos de recrutamento
- Mortes por outras causas
- Perda de seguimento

Censura!



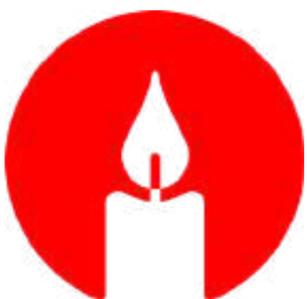


Seguimento incompleto

- Diferentes tempos de recrutamento
- Mortes por outras causas
- Perda de seguimento

Censura!

OBS: Se o tempo de seguimento é longo, **não se aceita** o pressuposto que o **risco é constante**.





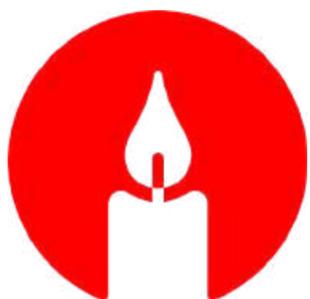
Seguimento incompleto

- Diferentes tempos de recrutamento
- Mortes por outras causas
- Perda de seguimento

Censura!

OBS: Se o tempo de seguimento é longo, **não se aceita** o pressuposto que o **risco é constante**.

O **tempo** precisa ser **dividido em intervalos**.



Incidência cumulativa

Estimada quando há perda de seguimento

- Análise de sobrevida ou tempo até o evento

LAC-FMB



Incidência cumulativa

Estimada quando há perda de seguimento

Expostos

VS

Não expostos

IC de um evento (q)

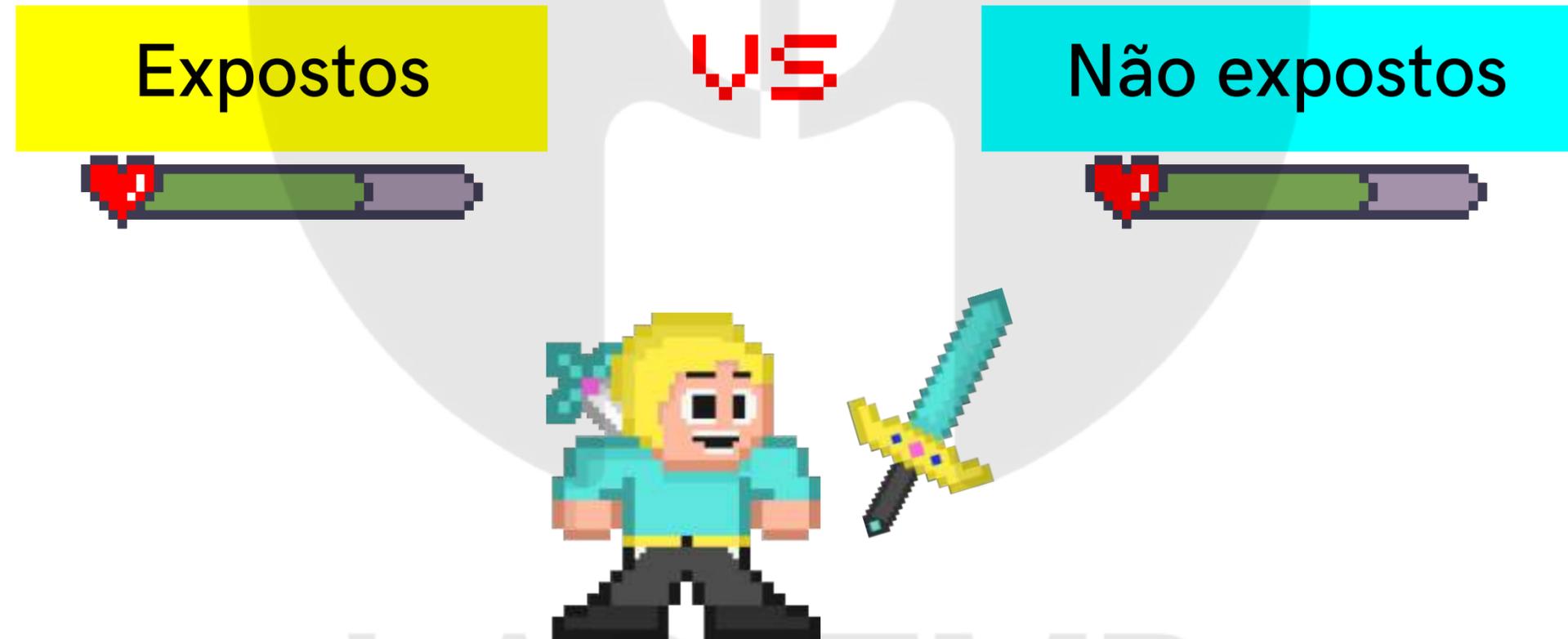
Proporção dos livres do evento ($1-q$)

LAC-FMB



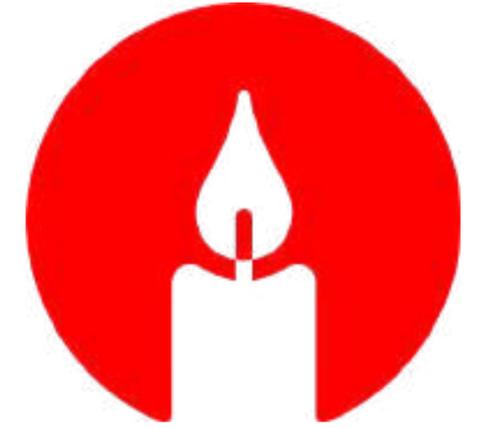
Incidência cumulativa

Estimada quando há perda de seguimento



LAC-FMB





Modelo Cox de Hazards Proporcionais

LAG FMD



O teste Log-rank

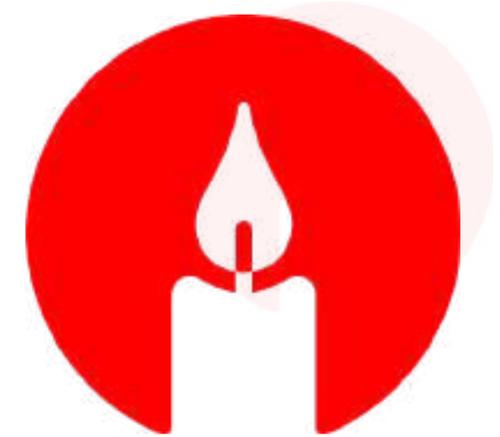


Se as curvas Kaplan-Meier de dois grupos são significativamente diferentes.

H_0 Não há diferença entre as curvas dos dois grupos

Mas o teste logrank não já comparou os grupos?

O teste Log-rank



Avalia se as curvas Kaplan-Meier de dois grupos são significativamente diferentes.

H_0 Não há diferença entre as curvas dos dois grupos

Permite **análise multivariável**
da sobrevivência, além de
tamanho de efeito.

H_1 Há diferença entre as curvas dos dois grupos

LAC-FMB

Liga Acadêmica de Ciências

Modelo de Cox

A análise jamais falada, a metodologia jamais igualada
Conhecidíssima como a noite em Paris.
Poderosíssima como a espada de um samurai.

Meu nome é modelo de riscos proporcionais de Cox,
Modelo Cox de Hazards Proporcionais, Regressão de Cox,
mais conhecido como Modelo de regressão semiparamétrico, Modelo de Cox



Modelo de Cox

Modelo de riscos proporcionais de Cox, Regressão de Cox, Modelo de regressão semiparamétrico

- Análise de sobrevivida ou tempo até o evento

LAC-FMB



Modelo de Cox

Modelo de riscos proporcionais de Cox, Regressão de Cox, Modelo de regressão semiparamétrico

- Análise de sobrevivida ou tempo até o evento
- Avalia o efeito conjunto de variáveis independentes

LAC-FMB



Modelo de Cox

Modelo de riscos proporcionais de Cox, Regressão de Cox, Modelo de regressão semiparamétrico

- Análise de sobrevivência ou tempo até o evento
- Avalia o efeito conjunto de variáveis independentes
- Avalia o impacto de fatores de risco ou prognósticos no tempo até o evento



Modelo de Cox

Modelo de riscos proporcionais de Cox, Regressão de Cox, Modelo de regressão semiparamétrico

Descreve a **relação entre a incidência** do evento, expressada pela função hazard, e um **grupo de covariáveis**.

LAC-FMB



Modelo de Cox

coeficiente ← covariáveis

$$\underline{h(t)} = \underline{h_0(t)} \times \exp\{\underline{b_1 x_1} + \underline{b_2 x_2} + \dots + b_p x_p\}$$

função de base

função hazard

LAC-FMB



Modelo de Cox

O princípio básico é a proporcionalidade dos riscos ao longo do tempo.

$h_1(t)$: tratamento novo

$h_0(t)$: tratamento padrão

LAC-FMB



Modelo de Cox

O princípio básico é a proporcionalidade dos riscos ao longo do tempo.

$h_1(t)$: tratamento novo

$h_0(t)$: tratamento padrão

● Em t , os riscos são proporcionais

● $h_1(t) = \psi h_0(t)$

LAC-FMB



Modelo de Cox

O princípio básico é a proporcionalidade dos riscos ao longo do tempo.

$h_1(t)$: tratamento novo

$h_0(t)$: tratamento padrão

funções de sobrevivência
para h_1 e h_0 são
razoavelmente **paralelas**
ao longo do tempo.

● Em t , os riscos são proporcionais

● $h_1(t) = \psi h_0(t)$

LAC-FMB



Modelo de Cox

O princípio básico é a proporcionalidade dos riscos ao longo do tempo.

$$h_1(t) = \underline{\psi} h_0(t)$$

RR

LAC-FMB



Modelo de Cox

O princípio básico é a proporcionalidade dos riscos ao longo do tempo.

$$h_1(t) = \underline{\psi} h_0(t)$$

RR

● Se $\psi < 1$, o risco de falha em t é menor para h_1

LAC-FMB



Modelo de Cox

O princípio básico é a proporcionalidade dos riscos ao longo do tempo.

$$h_1(t) = \underline{\psi} h_0(t)$$

RR

- Se $\psi < 1$, o risco de falha em t é menor para h_1
- Se $\psi > 1$, o risco de falha em t é maior para h_1

LAC-FMB



Modelo de Cox

$h_i(t)$, $i = 1, 2, \dots, n$

$h_0(t)$: tratamento padrão

LAC-FMB



Modelo de Cox

$h_i(t), i = 1, 2, \dots, n$

$h_0(t)$: tratamento padrão

$\psi h_0(t)$: tratamento novo

LAC-FMB



Modelo de Cox

$h_i(t)$, $i = 1, 2, \dots, n$

$h_0(t)$: tratamento padrão

$\psi h_0(t)$: tratamento novo

● ψ não pode ser negativo, consideramos $\psi = \exp(\beta)$

LAC-FMB



Modelo de Cox

$h_i(t)$, $i = 1, 2, \dots, n$

$h_0(t)$: tratamento padrão

$\Psi h_0(t)$: tratamento novo

● Ψ não pode ser negativo, consideramos $\Psi = \exp(\beta)$

● $\beta = \log \Psi$

LAC-FMB



Modelo de Cox

$$h(t) = h_0(t) \times \exp\{b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_px_p\}$$

LAC-FMB



Modelo de Cox

$$h(t) = h_0(t) \times \exp\{b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_px_p\}$$

- Seja X uma variável indicadora de grupo que é 0 para o tratamento padrão e 1 para o tratamento novo

LAC-FMB



Modelo de Cox

$$h(t) = h_0(t) \times \exp\{b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_px_p\}$$

- Seja X uma variável indicadora de grupo que é 0 para o tratamento padrão e 1 para o tratamento novo
- $h_i(t) = h_0(t) \exp(\beta X_i)$



Modelo de Cox

O princípio básico é a proporcionalidade dos riscos ao longo do tempo.

$$h_i(t) = h_0(t) \exp(\beta X_i)$$



Este modelo é o modelo de risco proporcional de Cox para a comparação de dois tratamentos.

LAC-FMB



Modelo de Cox

$$h_i(t) = h_0(t) \exp(\beta X_i)$$

- Este modelo é produto de dois componentes, um não-paramétrico e o outro paramétrico.

LAC-FMB



Modelo de Cox

componente não-paramétrico

$$h_i(t) = \underline{h_0(t)} \exp(\beta X_i)$$

LAC-FMB



Modelo de Cox

componente não-paramétrico

$$h_i(t) = \underline{h_0(t)} \exp(\beta X_i)$$

- Não é especificado e é uma função não-negativa do tempo

LAC-FMB



Modelo de Cox

componente não-paramétrico

$$h_i(t) = \underline{h_0(t)} \exp(\beta X_i)$$

- Não é especificado e é uma função não-negativa do tempo
- Chamado de função de base pois $h(t) = h_0(t)$ quando $x = 0$.

LAC-FMB



Modelo de Cox

componente paramétrico

$$h_i(t) = h_0(t) \exp(\beta X_i)$$

LAC-FMB



Modelo de Cox

componente paramétrico

$$h_i(t) = h_0(t) \exp(\beta X_i)$$

- Usado na forma multiplicativa garantindo que $h(t)$ seja sempre não-negativa.

LAC-FMB



Modelo de Cox

componente paramétrico

$$h_i(t) = h_0(t) \exp(\beta X_i)$$

- Usado na forma multiplicativa garantindo que $h(t)$ seja sempre não-negativa.
- O componente não-paramétrico absorve o termo constante





Vieses na **Análise de Sobrevivência**

LAG FMD



Distorção que **modifica uma
associação entre **exposição** e
desfecho.**

há diferença entre as curvas dos dois grupos

LAC-FMB

Liga Acadêmica de Ciências



Acontece quando o **seguimento** inclui um **período** de tempo onde participantes do **grupo exposição** não podem **apresentar o desfecho**, se tornando **“imortais”**.

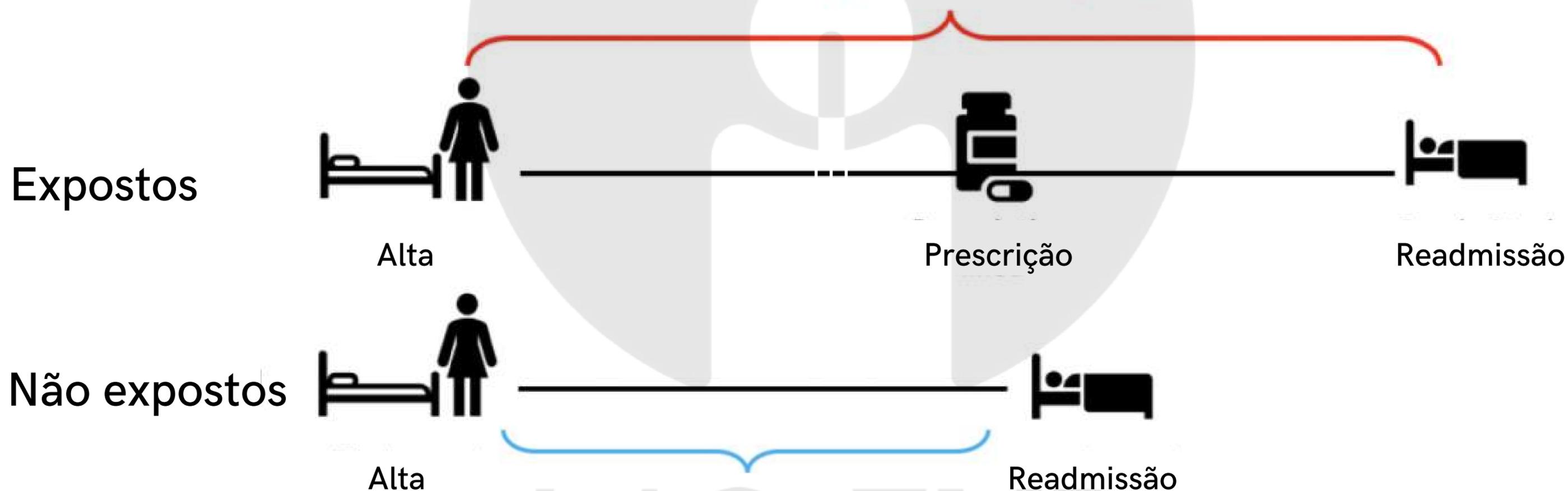
Há diferença entre as curvas dos dois grupos

LAC-FMB

Liga Acadêmica de Ciências

Viés de tempo imortal

Todo o seguimento classificado como grupo "tratado"



Classificado como grupo "não tratado"



Viés de tempo imortal

Tempo imortal classificado como grupo "não tratado"

Tempo de exposição classificado como grupo "tratado"

Expostos



Não expostos



Classificado como grupo "não tratado"



FELIZ CARCARÁ-FEIRA!



Breno Gabriel 258

o intermed são os amigos que
fazemos no caminho

20:14



4

LAC-FMB



Referências



1. BARAKAT A, MITTAL A, RICKETS D, ROGERS BA. Understanding survival analysis: actuarial life tables and the Kaplan-Meier plot. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2019 Nov 2;80(11):642-646;.
2. CLARK, TG, BRADBURN, MJ, LOVE SB, ALTMAN, DG. Survival analysis part I: basic concepts and first analyses. *Br J Cancer*. 2003 Jul 21;89(2):232-8
3. Introduction to survival analysis. *In: KLEINBAUM, D. G. Survival Analysis: a Self-Learning Text*. New York: Springer, 2012. P. 2 - 44.
4. LEITE, J.; CARVALHO, S. Survival Analysis. *In: FREGNI, F.; ILLIGENS, B. M. W. (Org.). Critical Thinking in Clinical Research: applied theory and practice using case studies*. Oxford University Press, 2018. cap 12, p. 1-9.
5. STAINER, T. The Notion of Censoring in Survival Analysis. JIGSO, 12 feb. 2021. Disponível em: <<https://jigso.com/the-notion-of-censoring-in-survival-analysis/>>. Acesso em: oct. 2023.

Obrigado!

Avalie a sessão

Encontre-nos aqui



@lacfmb



Academicast



academiafmb.com



linkme.bio/lacfmb



LAC-FMB

Liga Acadêmica de Ciências

LAC-F

Liga Acadêmica de