

# ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA APLICADA

Modelo de Aalen- Cap. 7

---

Enrico A. Colosimo/UFMG

Dept. Estatística - ICEx - UFMG

## MODELO ADITIVO DE AALEN

### ► 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 ADITIVO DE AALEN

### ► 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 $\widehat{A}(t)$

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

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

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.

# Gráfico

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

- ▶ 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

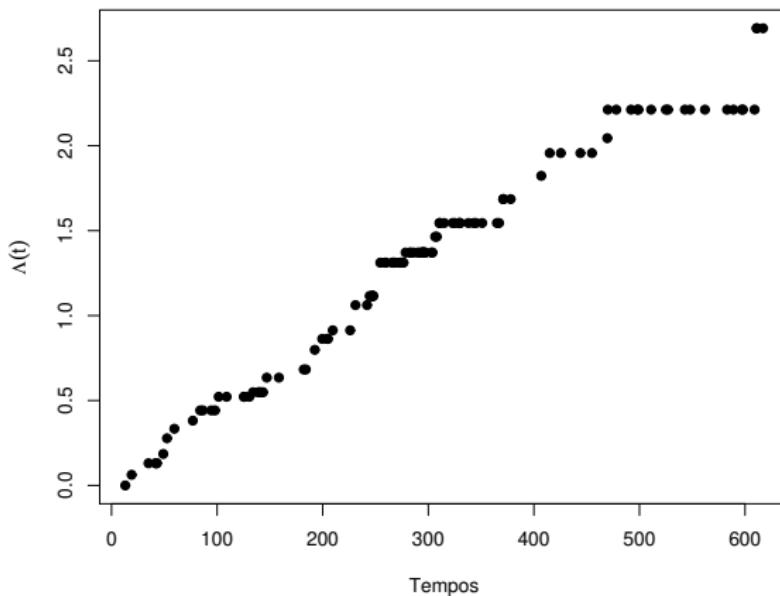
- ▶ Objetivo: avaliar a incidência de sinusite em pacientes infectados pelo HIV.
- ▶ Resposta: tempo desde a primeira consulta até a ocorrência da sinusite.
- ▶ Foram consideradas como variáveis de interesse para explicar a ocorrência da sinusite em pacientes com AIDS:
  - ⇒ Grupos de risco quanto ao 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	Coeficiente 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:

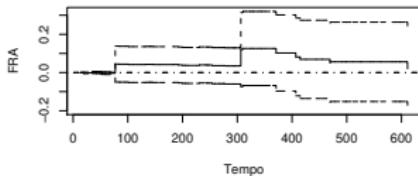


## Estimativas obtidas para o modelo de Aalen final:

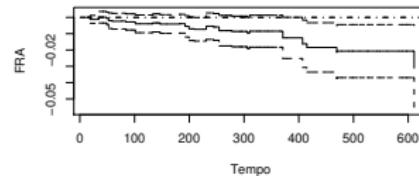
Covariável	Coeficiente	E. Padrão	valor <i>p</i>	I.C (95%)
constante	0,020	0,112	0,40	( -0,200; 0,239)
idade - $\bar{x}$	-0,031	0,013	0,01	(-0,057; -0,005)
HIV assintomático	0,004	0,136	0,49	(-0,263; 0,271)
ARC	0,833	0,336	0,02	( 0,175; 1,491)
AIDS	1,544	0,536	0,00	( 0,493; 2,595)

# Funções de Regressão Acumuladas

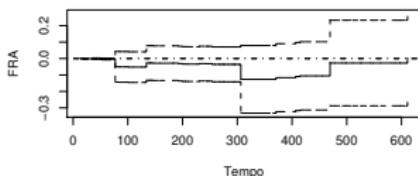
(a) Constante



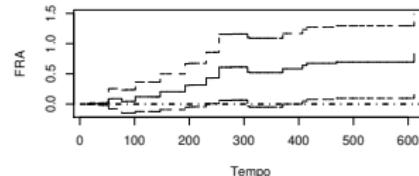
(b) Idade



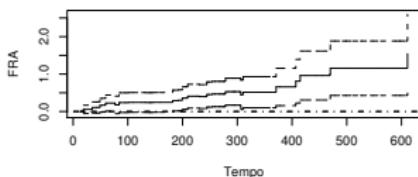
(c) Assintomático em relação HIV-



(d) ARC em relação HIV-



(e) AIDS em relação HIV-



# CONCLUSÕES

## ► DADOS: AIDS

- Modelo de Cox ⇒ Grupos de risco e Idade.
- Modelo de Aalen ⇒ 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.

# CONCLUSÕES

## ► 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.