

ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA

Teoria e aplicações em saúde

Caderno de Respostas

Capítulo 11

Eventos Competitivos

Exercício 11.1: Os dados do estudo dos pacientes em hemodiálise para fins desse exercício estão no banco dialcompete.dat (Apêndice 12.4)

- a) Liste as primeiras 25 linhas e descreva o que aconteceu com os pacientes 4, 5, 6 e 8.

Resposta:

```
# Exercício 11.1
```

```
# Item a
```

```
compete <- read.table("dialcompete.dat", header = T)
```

```
compete[1:25, ]
```

```
   id idade doença motivo tempo status
1   1    50  outr obrenal   27      1
2   2    51 hiper censura   28      0
3   3    30 diab transpl   18      1
4   4    33 diab oboutra   14      1
5   5    35 diab obrenal    1      1
6   6    34 hiper censura   43      0
7   7    42 outr censura    5      0
8   8    30 outr censura   43      0
9   9    27 rim censura   43      0
10  10   49 rim censura    6      0
11  11   55 hiper censura   12      0
12  12   29 rim censura   43      0
13  13   34 rim censura   40      0
14  14   28 rim censura   43      0
15  15   39 outr censura   43      0
16  16   48 hiper oboutra   36      1
17  17   39 hiper censura   32      0
18  18   32 hiper censura   16      0
19  19   33 hiper censura    1      0
20  20   41 hiper obrenal    4      1
21  21   35 rim censura   43      0
22  22   65 diab obrenal    1      1
23  23   38 hiper censura    5      0
24  24   27 rim censura   43      0
25  25   49 hiper censura    1      0
```

O paciente 4 teve insuficiência renal causada por diabetes aos 33 anos, e foi a óbito no 14^o mês de hemodiálise por causa não relacionada à insuficiência renal (oboutra).

O paciente 5 entrou em insuficiência renal aos 35 anos, causada por diabetes, faleceu no 1^o mês de hemodiálise de causa relacionada à insuficiência renal.

O paciente 6 entrou em insuficiência renal por hipertensão aos 34 anos, estava vivo no 43^o mês de hemodiálise.

O paciente 8 entrou em insuficiência renal por causa não especificada aos 30 anos, estava vivo no 43^o mês de hemodiálise.

- b) Descreva como deve ser codificada a variável status do banco de dados para análise de eventos competitivos, para cada tipo de abordagem: até o primeiro evento; risco específico; subdistribuições de risco.

Resposta:

Sobrevivência livre de evento - Até o primeiro evento:

Status = 0 em caso de censura e
Status = 1 em caso de óbito por qualquer causa ou transplante renal.

Risco específico por causa – eventos independentes:

Óbito relacionado com insuficiência renal:

Status = 1 se motivo=obrenal
Status = 0 caso contrário

Óbito não relacionado à insuficiência renal (outra causa):

Status = 1 se motivo=oboutra
Status = 0 caso contrário

Transplante renal

Status = 1 se motivo=transpl
Status = 0 caso contrário

Subdistribuições de risco – eventos dependentes:

Status = 0 se motivo=censura
Status = 1 se motivo=oboutra
Status = 2 se motivo=obrenal
Status = 3 se motivo=transpl

- c) Quais das abordagens para análise de eventos competitivos seriam mais apropriadas para estes dados? Por que?

Resposta:

A melhor abordagem para este estudo é a modelagem com subdistribuição de risco, uma vez que os eventos não são independentes. Essa modelagem ajusta o modelo utilizando a função de incidência acumulada, que pondera e leva em conta a totalidade dos desfechos, isto é, ao sofrer um dos eventos competitivos o indivíduo não é censurado completamente e recebe um peso que decai gradativamente.

Exercício 11.2: Podemos dizer que uma criança ao nascer está em risco para dois eventos competitivos, com relação a uma doença imunoprevenível: adquirir imunidade induzida pela vacina ou adquirir imunidade induzida pela doença. Ambos os desfechos, assumindo imunidade duradoura, retiram a criança do grupo sob risco de adquirir imunidade (um terceiro desfecho que tiraria a criança do grupo sob risco seria óbito pela doença ou outra causa). Suponha que 1.000 crianças tenham sido acompanhadas durante o primeiro ano de vida e as datas da vacinação ou da

infecção tenham sido registradas. A tabela a seguir mostra os dados de algumas crianças.

Criança	Idade (meses)	Evento	Sexo	Prénatal
1	5	Infecção	M	Não
2	6	Vacina	M	Sim
3	4,5	Vacina	F	Sim
4	12	Vacina	F	Não
5	9	Mudou endereço	F	Não
6	60	Fim do estudo	M	Sim
7	5,6	Óbito	M	Sim

- a) Como deveriam ser organizados os dados para ajustar um modelo de Cox considerando subdistribuições de risco?

Resposta:

As duas maneiras de adquirir imunidade duradoura são: infecção e vacina. Note que os dois desfechos retiram a criança do grupo de risco para adquirir imunidade, porque esta já foi alcançada. O desfecho óbito por qualquer causa também retira a criança do grupo sob risco, mas percebemos que não temos informação sobre seu estado imune (se a adquiriu ou não), ou seja, o desfecho óbito não é informativo sobre o estado de imunidade, portanto, deve ser considerado como censura. O único grupo que permanece sob risco para adquirir imunidade é o grupo censura, contribuindo com o tempo até o momento da censura. Na prática temos três eventos competitivos são eles: infecção, vacina e óbito. No banco de dados cada criança teria uma linha, o tempo seria a idade da criança e acrescentaríamos as variáveis, imunidade (sim ou não) e status que no caso de subdistribuições de risco assumiria seguintes valores:

Status 0 = censura ou óbito

Status 1 = infecção

Status 2 = vacina

criança	tempo	evento	sexo	prenatal	imunidade	status
1	5	Infecção	M	Não	sim	1
2	6	Vacina	M	Sim	sim	2
3	4,5	Vacina	F	Sim	sim	2
4	12	Vacina	F	Não	sim	2
5	9	Mudou endereço	F	Não	não	0
6	60	Fim do estudo	M	Sim	não	0
7	5,6	Óbito	M	Sim	não	0

Os eventos “Mudou de endereço”, “Fim do estudo” e “Óbito” são considerados censura porque não conferem imunidade, e por isso o status é zero.

- b) Como você classificaria a criança 7: evento competitivo ou censura? Que critério você usaria para definir se é um ou outro?

Resposta:

O desfecho óbito retira a criança do grupo sob risco de adquirir imunidade, que é o caso da criança 7, porém nada sabemos sobre seu estado imune, ou seja, o desfecho óbito não é informativo sobre o estado da imunidade (mesmo se o óbito tiver sido causado pela doença não deu imunidade – a criança não se curou), e por isso deve ser considerado como censura.

- c) Descreva o modelo a ser ajustado no R para estimar o efeito da covariável pré-natal no risco de adquirir imunidade, por qualquer causa, e separadamente por doença ou por vacina.

Resposta:

Para adquirir imunidade até o primeiro evento (Sobrevivência Livre de Evento) a variável status será:

```
Status = 1 se vacina ou infecção  
Status = 0 se censura ou óbito
```

```
# Modelo imunidade por qualquer via  
# status = 1 se vacina ou infecção e status=0 caso contrário  
prenatal<-coxph(Surv(idade, status) ~ prenatal, data=dados)  
summary(prenatal)
```

No Risco Especifico por Causa a idéia é estimar o efeito de uma covariável sobre um desfecho específico e os demais desfechos são tratados como censura.

```
# Imunidade adquirida por Infecção:  
infec<-coxph(Surv(idade,evento=="Infeccao") ~ prenatal, data=dados)  
summary(infec)
```

```
# Imunidade adquirida por Vacina:  
vac<-coxph(Surv(idade,evento=="Vacina") ~ prenatal, data=dados)  
summary(vac)
```

- d) Descreva o modelo a ser ajustado no R para estimar o efeito da covariável pré-natal sobre o risco de adquirir imunidade, considerando subdistribuições do risco para cada desfecho. Indique como usar os argumentos `trans`, `id`, `keep` da função `crprep`. O que estaria registrado na variável `failcode`?

Resposta:

A função `crprep` da biblioteca `mstate` calcula os pesos e prepara o banco de dados. Para cada tipo de resultado, conforme especificado via `"trans"`, os indivíduos com um tipo de evento competitivo permanecem no risco definido

com um peso que depende dos mecanismos de censura e truncamento nos dados. Normalmente, os pesos mudam ao longo do acompanhamento, e, portanto, tais indivíduos são divididos em várias linhas. A função `crprep` usa os seguintes argumentos:

`trans` = informa os valores de "status" que são os tipos de evento de interesse para cálculo dos pesos
`id` = identifica o indivíduo
`keep` = informa as covariáveis que devem ser mantidas do banco original
`failcode` = registra cada evento competitivo. Neste caso registra as categorias da imunidade (1= infecção e 2=vacina).

```
# Modelagem da Subdistribuição do Risco
```

```
library(mstate)
```

```
cria.peso<-crprep(Tstop="idade", status="status", trans=1:2, id="crianca", keep = c("prenatal","evento", "sexo", "imunidade"), data = cria)
```

```
# Para estimar o efeito do pré-natal em adquirir imunidade pela infecção:
```

```
criaInf<-coxph(Surv(Tstart,Tstop,status==1) ~ prenatal, data = subset(cria.peso,failcode==1), weights=weight.cens)$score  
criaInf  
1-pchisq(criaInf,1)
```

```
# Para estimar o efeito do pré-natal em adquirir imunidade pela vacina:
```

```
criaVac<-coxph(Surv(Tstart,Tstop,status==2) ~ prenatal, data = subset(cria.peso,failcode==2), weights=weight.cens)$score  
criaVac  
1-pchisq(criaVac,1)
```

Exercício 11.3: O banco de dados sobre eventos competitivos em Aids contém variáveis adaptadas a partir de uma coorte de pacientes infectados pelo HIV atendidos no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da UFRJ, com três desfechos possíveis: óbito relacionado à Aids, óbito não relacionados a Aids, além de censura (`competeaids.dat` - Apêndice 12.4). Analise a sobrevivência dos pacientes usando as abordagens discutidas nesse capítulo.

a) Ajuste e faça o gráfico da função de incidência acumulada para cada evento.

Resposta:

As três abordagens vistas para tratar eventos competitivos foram:

- Sobrevivência livre de evento (mais simples) – até o 1º evento
- Risco específico por causa – eventos competitivos independentes
- Modelagem da subdistribuição do risco (FIA) – eventos dependentes

Na primeira abordagem temos uma média ponderada dos efeitos e só faz sentido se tiverem a mesma direção. Na segunda abordagem os eventos competitivos são censurados, mas o desfecho principal deve ser independentes dos eventos competitivos e tem todos os problemas avaliados para Kaplan-Meier (a soma das $F(t)$ não é um). Na modelagem da subdistribuição dos riscos usa mais em conta os eventos competitivos e a Função de Incidência Acumulada (FIA), assim o tempo entre os eventos de interesse podem ser ou não independentes.

Exercício 11.3

item a

```
competeaids<-read.table("competeaids.dat",header=T)
library(survival)
competeaids[1:25,]
```

	id	ini	fim	statusc	sexo	idade	cd4cat
1	690	5	3652	0	Female	37	[200-350)
2	625	5	3652	0	Male	32	[350-500)
3	1305	6	2248	0	Male	28	[200-350)
4	420	7	3652	0	Male	25	[350-500)
5	959	9	3652	0	Female	39	<200
6	1178	12	3264	0	Male	53	>=500
7	349	14	3652	0	Female	39	[350-500)
8	554	16	252	2	Female	44	<200
9	766	16	110	1	Male	16	<200
10	763	21	3652	0	Male	38	<200
11	131	30	2371	1	Female	53	[200-350)
12	188	30	254	0	Female	51	>=500
13	1174	33	3652	0	Male	27	<200
14	109	33	3652	0	Female	37	>=500
15	576	34	3652	0	Male	43	[200-350)
16	358	34	3652	0	Female	25	>=500
17	339	34	82	2	Female	32	[200-350)
18	230	34	966	0	Male	27	[350-500)
19	1334	35	3652	0	Male	65	>=500
20	1114	43	2193	2	Female	25	[350-500)
21	396	47	3652	0	Male	48	[200-350)
22	566	48	1738	1	Female	28	[350-500)
23	1145	48	3652	0	Male	30	[350-500)
24	725	48	2063	1	Female	29	<200
25	588	49	3652	0	Female	44	[350-500)

Calculando o tempo

```
competeaids$tempo=competeaids$fim-competeaids$ini
```

Função de Incidência Acumulada (FIA)

```
fiaaids<-survfit(Surv(tempo, event=statusc>0) ~ 1, etype=statusc,
data=competeaids)
fiaaids
```

```
Call: survfit(formula = Surv(tempo, event = statusc > 0) ~ 1, data =
competeaids,
etype = statusc)
```

```
records n.max n.start events median
```

```

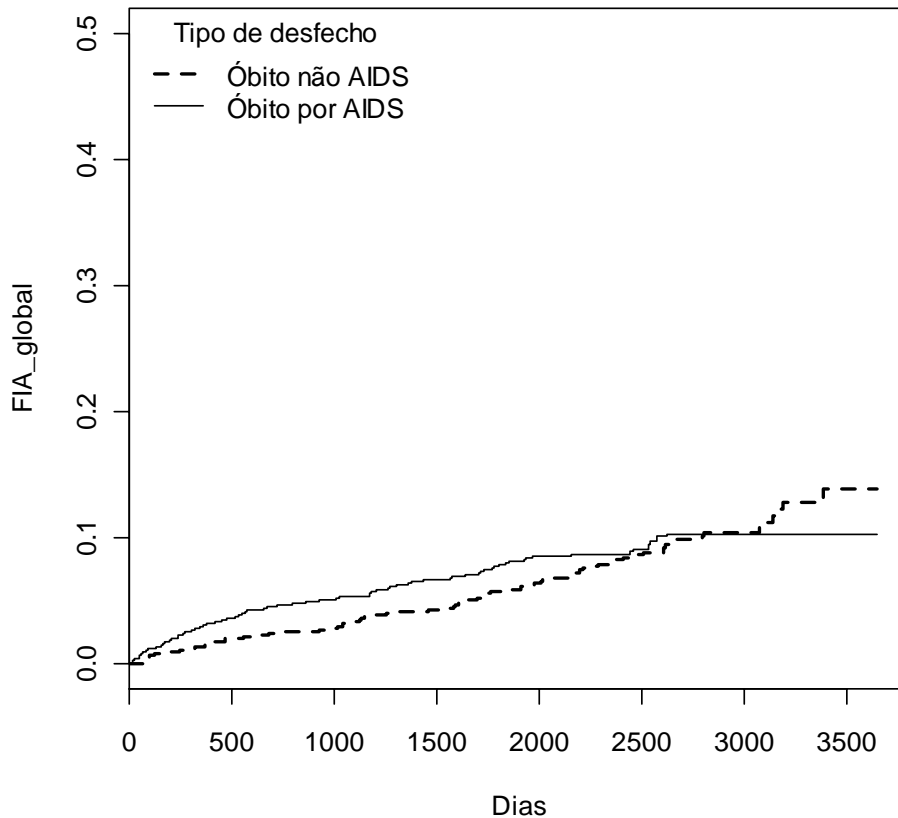
1 1450 1450 1450 202 NA
2 1450 1450 1450 202 NA

```

```

plot(fiaaids,ylab="FIA_global", xlab="Dias", fun ="event", lty=c(2,1), lwd=c(2,1),
ylim=c(0,.5), mark.time=F)
legend("topleft",c("Óbito não AIDS","Óbito por AIDS"), lty=c(2,1),
lwd=c(2,1),title="Tipo de desfecho", bty = "n")

```



b) Avalie a significância estatística do sexo do paciente para cada desfecho considerado.

Resposta:

item b

```
table(competeaids$statusc,competeaids$sexo)
```

```

Female Male
0      644 604
1       44  52
2       45  61

```

Censurados: 644 mulheres e 604 homens

Óbito não relacionado a AIDS em 44 mulheres e 52 homens

Óbito relacionado a AIDS em 45 mulheres e em 61 homens

Risco Específico por Causa - Desfechos independentes


```
# Desfecho: Óbito não relacionado a AIDS, statusc=1
risco.esp_naid<-coxph(Surv(tempo,statusc==1)~sexo, data=competeaids)
summary(risco.esp_naid)
```

```
Call:
coxph(formula = Surv(tempo, statusc == 1) ~ sexo, data = competeaids)
```

```
n= 1450, number of events= 96
```

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z)
sexoMale	0.1403	1.1506	0.2054	0.683	0.495

	exp(coef)	exp(-coef)	lower .95	upper .95
sexoMale	1.151	0.8691	0.7693	1.721

```
Concordance= 0.527 (se = 0.028 )
Rsquare= 0 (max possible= 0.584 )
Likelihood ratio test= 0.47 on 1 df, p=0.494
Wald test = 0.47 on 1 df, p=0.4946
Score (logrank) test = 0.47 on 1 df, p=0.4943
```

```
# Desfecho: Óbito por AIDS, statusc=2
risco.esp_aids <-coxph(Surv(tempo,statusc==2)~sexo, data=competeaids)
summary(risco.esp_aids)
```

```
Call:
coxph(formula = Surv(tempo, statusc == 2) ~ sexo, data = competeaids)
```

```
n= 1450, number of events= 106
```

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z)
sexoMale	0.3375	1.4014	0.1967	1.716	0.0862 .

```
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

	exp(coef)	exp(-coef)	lower .95	upper .95
sexoMale	1.401	0.7136	0.9531	2.061

```
Concordance= 0.558 (se = 0.025 )
Rsquare= 0.002 (max possible= 0.636 )
Likelihood ratio test= 2.98 on 1 df, p=0.08429
Wald test = 2.94 on 1 df, p=0.08621
Score (logrank) test = 2.97 on 1 df, p=0.08473
```

Ser do sexo masculino, comparado ao sexo feminino (referência), não foi um fator de risco significativo para óbito não relacionado à AIDS (statusc=1) ou para óbito relacionado à AIDS (statusc=2), como apontado pelos intervalos de confiança em cada regressão [IC95% 0,7693-1,721] e [IC95% 0,9531-2,061], respectivamente, ou seja, a variável sexo não apresentou significância estatística para os desfechos considerados.

- c) Compare o efeito da variável que mede o CD4 no início do seguimento no modelo de Cox clássico, considerando o óbito seja qual for a causa, com o modelo de risco específico por causa.

Resposta:

Até o primeiro evento (Sobrevivência Livre de Evento) neste caso óbito por qualquer causa, relacionada ou não à Aids, e a variável status será:

Status = 1 se óbito relacionado ou não à Aids
Status = 0 se censura

```
# Item c
# Modelo de Cox clássico - Até o primeiro evento
# Status = 1 se óbito relacionado ou não à Aids e status=0 censura
```

```
# Alterando o status 2 para 1
library(car) # para usar recode
```

```
competeaids$status <- recode(competeaids$statusc, '2=1')
table (competeaids$status)
```

```
  0    1
1248 202
```

```
table (competeaids$statusc)
```

```
  0    1    2
1248  96 106
```

```
# Verificando qual a categoria será referência no modelo
table (competeaids$cd4cat)
```

```
[200-350) [350-500) <200 >=500
          338         290    498    324
```

```
# A categoria usada como referencia (a primeira da tabela) não é adequada
# vamos alterar para >=500
```

```
competeaids$cd4cat <- relevel (competeaids$cd4cat, ref=">=500")
table (competeaids$cd4cat)
```

```
>=500 <200 [200-350) [350-500)
      324      498      338      290
```

```
cd4class<-coxph(Surv(tempo,status)~cd4cat,data=competeaids)
summary(cd4class)
```

```
Call:
coxph(formula = Surv(tempo, status) ~ cd4cat, data = competeaids)
```

```
n= 1450, number of events= 202
```

```
      coef exp(coef) se(coef)      z Pr(>|z|)
cd4cat<200      1.4357      4.2026  0.2548  5.635 1.75e-08 ***
cd4cat[200-350)  0.7484      2.1136  0.2828  2.646  0.00814 **
cd4cat[350-500)  0.7936      2.2114  0.2887  2.749  0.00598 **
---
```

```
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

	exp(coef)	exp(-coef)	lower .95	upper .95
cd4cat<200	4.203	0.2379	2.551	6.925
cd4cat[200-350)	2.114	0.4731	1.214	3.679
cd4cat[350-500)	2.211	0.4522	1.256	3.894

Concordance= 0.652 (se = 0.021)
 Rsquare= 0.032 (max possible= 0.849)
 Likelihood ratio test= 47.15 on 3 df, p=3.233e-10
 Wald test = 41.84 on 3 df, p=4.343e-09
 Score (logrank) test = 46.34 on 3 df, p=4.809e-10

O risco de óbito por qualquer causa foi significativamente associado com todos os níveis CD4 em relação à contagem de CD4≥500 cél.

Modelo de Riscos Específicos por causa – Eventos independentes
 # Status = 1 se óbito não relacionado à Aids
 # Status = 2 se óbito relacionado à Aids
 # Status = 0 se censura

Óbito não relacionado à Aids
 mod_rec1<-coxph(Surv(tempo,statusc==1)~cd4cat,data=competeaids)
 summary(mod_rec1)

Call:
 coxph(formula = Surv(tempo, statusc == 1) ~ cd4cat, data = competeaids)

n= 1450, number of events= 96

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z)
cd4cat[200-350)	0.6501	1.9157	0.3843	1.692	0.090708 .
cd4cat[350-500)	0.6812	1.9762	0.3945	1.727	0.084201 .
cd4cat<200	1.1928	3.2963	0.3483	3.424	0.000616 ***

 Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

	exp(coef)	exp(-coef)	lower .95	upper .95
cd4cat[200-350)	1.916	0.5220	0.9020	4.069
cd4cat[350-500)	1.976	0.5060	0.9121	4.281
cd4cat<200	3.296	0.3034	1.6655	6.524

Concordance= 0.627 (se = 0.031)
 Rsquare= 0.011 (max possible= 0.584)
 Likelihood ratio test= 15.58 on 3 df, p=0.001383
 Wald test = 14.09 on 3 df, p=0.002782
 Score (logrank) test = 15.15 on 3 df, p=0.001693

Óbito relacionado à Aids
 mod_rec2<-coxph(Surv(tempo,statusc==2)~cd4cat,data=competeaids)
 summary(mod_rec2)

Call:
 coxph(formula = Surv(tempo, statusc == 2) ~ cd4cat, data = competeaids)

n= 1450, number of events= 106

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z)
cd4cat[200-350)	0.8568	2.3556	0.4184	2.048	0.0406 *

```

cd4cat[350-500) 0.9177      2.5035      0.4249 2.160      0.0308 *
cd4cat<200      1.6752      5.3397      0.3764 4.450 8.58e-06 ***
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

              exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
cd4cat[200-350)  2.356      0.4245      1.038      5.348
cd4cat[350-500)  2.504      0.3994      1.089      5.758
cd4cat<200      5.340      0.1873      2.553     11.167

Concordance= 0.671 (se = 0.028 )
Rsquare= 0.022 (max possible= 0.636 )
Likelihood ratio test= 32.9 on 3 df,  p=3.388e-07
Wald test              = 28.39 on 3 df,  p=3.011e-06
Score (logrank) test = 32.52 on 3 df,  p=4.075e-07

```

Os riscos por causa específica foram bastante diferentes para cada nível de CD4. Para os óbitos de causa não relacionada apenas o menor nível de CD4 (<200) teve risco significativo em relação ao maior nível de CD4 (>=500). Enquanto que para os óbitos de causa relacionada à Aids todas as categorias indicativas de imunodeficiência foram significativas.

Resumindo:

Desfecho	Variáveis	Risco Relativo	Intervalos de Confiança de 95%
Óbito por qualquer causa	CD4cat>=500	Ref	-
	CD4cat<200	4,203	2,551 ; 6,925
	CD4cat[200-350)	2,115	1,214 ; 3,679
	CD4cat[350-500)	2,211	1,256 ; 3,894
Óbito não AIDS	CD4cat>=500	Ref	-
	CD4cat<200	3,296	1,665; 6,524
	CD4cat[200-350)	1,916	0,902 ; 4,069
	CD4cat[350-500)	1,976	0,912 ; 4,281
Óbito por AIDS	CD4cat>=500	Ref	-
	CD4cat<200	5,340	2,553 ; 11,167
	CD4cat[200-350)	2,356	1,038 ; 5,348
	CD4cat[350-500)	2,504	1,089 ; 5,758

Os modelos consideram os pacientes com $CD4 \geq 500$, nível imunológico normal, como o grupo de referência. O modelo de Cox clássico (até o primeiro evento) ajustado sugere que os pacientes com $CD4 < 200$ têm um risco de 4,2 maior de vir a óbito por qualquer causa do que pacientes com $CD4 \geq 500$ como apontado pelo IC95% de 2,55-6,92. Os efeitos dos níveis $CD4$ [200-350) e $CD4$ [350-500) são também significativos, com riscos de morte de 2,1 e 2,2 em relação a $CD4 \geq 500$, respectivamente.

Os modelos risco específico por causa mostram que pacientes com nível de $CD4 < 200$ têm o triplo de risco de morrer por causas não relacionadas à AIDS e quintuplica o risco de óbito por causa relacionada a AIDS em relação aos pacientes com $CD4 \geq 500$. Indicando que a imunidade baixa pode aumentar o risco de óbito mesmo em casos de doenças não relacionadas à AIDS, mas é muito mais importante nos óbitos relacionados à Aids.

- d) Observe o banco criado com a função `crprep`. Qual o nome da variável que registra o peso atribuído a cada indivíduo quando ele sofre o evento competitivo?

Resposta:

Ao criar o banco com a função `crprep` da biblioteca `mstate` os pesos atribuídos a cada indivíduo quando ele sofre o evento competitivo é registrado na variável `weight.cens`.

```
# Item d
# Criando o banco com a função crprep da biblioteca mstate
library(mstate)
compaids1.peso<-crprep(Tstop="tempo", status="statusc", trans=1:2,
id="id",keep=c("idade","cd4cat","sexo", "statusc"), data=competeaids)
```

```
# Visualizando o individuo 915
compaids1.peso[which(compaids1.peso$id==915),]
```

	id	Tstart	Tstop	status	weight.cens	idade	cd4cat	sexo	statusc	count	failcode
1582	915	0	2017	1	1.0000000	16	[200-350)	Female	1	1	1
8435	915	0	2017	1	1.0000000	16	[200-350)	Female	1	1	2
8436	915	2017	2150	1	0.9140436	16	[200-350)	Female	1	2	2
8437	915	2150	2436	1	0.7563624	16	[200-350)	Female	1	3	2
8438	915	2436	2452	1	0.7512861	16	[200-350)	Female	1	4	2
8439	915	2452	2526	1	0.7020170	16	[200-350)	Female	1	5	2
8440	915	2526	2531	1	0.7003090	16	[200-350)	Female	1	6	2
8441	915	2531	2538	1	0.6985967	16	[200-350)	Female	1	7	2
8442	915	2538	2568	1	0.6831486	16	[200-350)	Female	1	8	2
8443	915	2568	2573	1	0.6779863	16	[200-350)	Female	1	9	2
8444	915	2573	2617	1	0.6520637	16	[200-350)	Female	1	10	2

>

Observamos que como este paciente sofreu o evento 1 (`status=1`, que corresponde a óbito por causa não relacionada à Aids) no tempo 2017 ele recebe peso 1 (`weight.cens=1`) quando `failcode=1`, e ele recebe pesos decrescentes quando `failcode=2` (que corresponde ao evento competitivo, óbito relacionado a Aids) a partir deste momento.

- e) Ajuste o modelo de Cox com subdistribuições da função de risco, usando o banco criado.

Resposta:

```
# Item e
# Como vimos no item a
fiaaids<-survfit(Surv(tempo, event=statusc>0) ~ 1, etype=statusc,
data=competeaids)
fiaaids
```

```
Call: survfit(formula = Surv(tempo, event = statusc > 0) ~ 1, data =
competeaids,
             etype = statusc)
```

```
      records n.max n.start events median
1         1450 1450    1450    202     NA
2         1450 1450    1450    202     NA
```

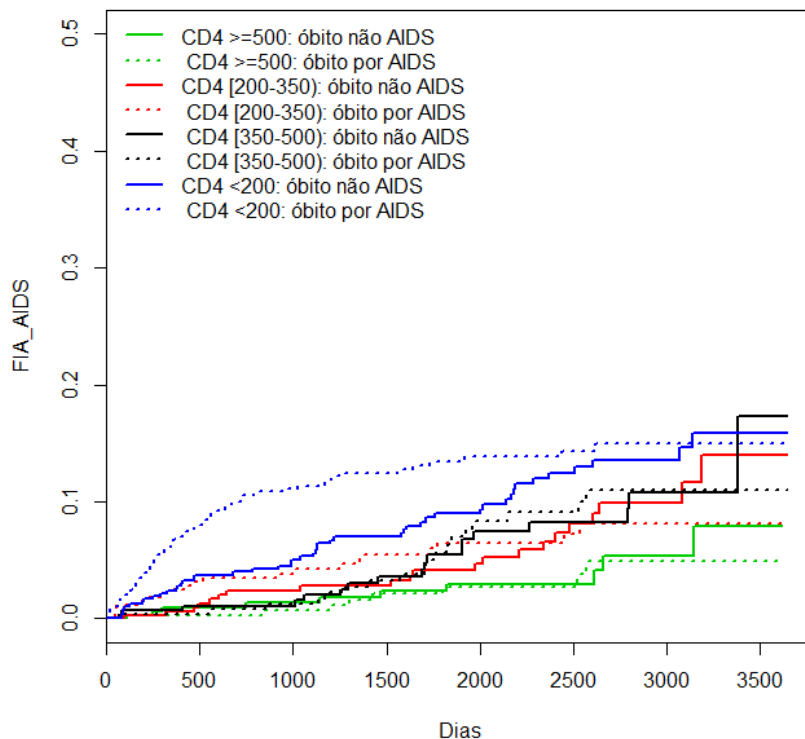
```
# Obtendo a FIA para os desfechos segundo cd4cat
fia.aids<-survfit(Surv(tempo,event=statusc>0)~cd4cat,etype= statusc,
data=competeaids)
fia.aids
```

```
Call: survfit(formula = Surv(tempo, event = statusc > 0) ~ cd4cat,
              data = competeaids, etype = statusc)
```

```
              records n.max n.start events median
1, cd4cat=>=500      324   324    324     18     NA
2, cd4cat=>=500      324   324    324     18     NA
1, cd4cat=[200-350)  338   338    338     41     NA
2, cd4cat=[200-350)  338   338    338     41     NA
1, cd4cat=[350-500)  290   290    290     36     NA
2, cd4cat=[350-500)  290   290    290     36     NA
1, cd4cat=<200       498   498    498    107     NA
2, cd4cat=<200       498   498    498    107     NA
```

Esta saída apresenta a quantidade de casos e eventos em cada categoria de CD4.

```
# Gráfico FIA para os desfechos e por categoria de CD4
plot(fia.aids,ylab="FIA_AIDS", fun="event", xlab="Dias", mark.time=F,
ylim=c(0,.5),
      lty=c(1,3,1,3,1,3,1,3), col=c(3,3,2,2,1,1,4,4), lwd=rep(2,8))
legend("topleft",
      c("CD4 >=500: óbito não AIDS", " CD4 >=500: óbito por AIDS",
"CD4 [200-350): óbito não AIDS", " CD4 [200-350): óbito por AIDS",
" CD4 [350-500): óbito não AIDS", " CD4 [350-500): óbito por AIDS",
"CD4 <200: óbito não AIDS", " CD4 <200: óbito por AIDS"),
      lty=c(1,3,1,3,1,3,1,3), col=c(3,3,2,2,1,1,4,4) , lwd=rep(2,8), bty="n")
```



As funções de Incidência Acumuladas (FIA) dos níveis de CD4 mostram resultados piores para níveis mais baixos, como era esperado, embora os níveis intermediários não sejam muito distintos entre si.

Subdistribuição dos riscos – CD4 (univariado)
Óbito por AIDS status = 2 failcode=2

```
sd_aids<- coxph(formula = Surv(Tstart, Tstop, statusc == 2) ~ cd4cat, data =
compaids1.peso, weights = weight.cens, subset = failcode == 2)
summary(sd_aids)
```

Call:

```
coxph(formula = Surv(Tstart, Tstop, statusc == 2) ~ cd4cat, data =
compaids1.peso,
weights = weight.cens, subset = failcode == 2)
```

n= 4445, number of events= 106

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z)
cd4cat[200-350)	0.8491	2.3375	0.4184	2.029	0.0424 *
cd4cat[350-500)	0.9083	2.4802	0.4249	2.138	0.0326 *
cd4cat<200	1.6366	5.1376	0.3764	4.348	1.38e-05 ***

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

	exp(coef)	exp(-coef)	lower .95	upper .95
cd4cat[200-350)	2.338	0.4278	1.029	5.307
cd4cat[350-500)	2.480	0.4032	1.078	5.704
cd4cat<200	5.138	0.1946	2.457	10.744

Concordance= 0.666 (se = 0.028)

```

Rsquare= 0.007 (max possible= 0.282 )
Likelihood ratio test= 31.09 on 3 df, p=8.149e-07
Wald test = 26.77 on 3 df, p=6.59e-06
Score (logrank) test = 30.48 on 3 df, p=1.093e-06

```

Óbito não AIDS, status=1 failcode=1

```

sd_n aids<- coxph(formula = Surv(Tstart, Tstop, statusc == 1) ~ cd4cat, data =
compaids1.peso, weights = weight.cens, subset = failcode == 1)
summary(sd_n aids)

```

Call:

```

coxph(formula = Surv(Tstart, Tstop, statusc == 1) ~ cd4cat, data =
compaids1.peso,
weights = weight.cens, subset = failcode == 1)

```

n= 7534, number of events= 96

```

              coef exp(coef) se(coef)      z Pr(>|z|)
cd4cat[200-350] 0.6211    1.8610  0.3843  1.616  0.10605
cd4cat[350-500] 0.6552    1.9255  0.3945  1.661  0.09674 .
cd4cat<200      1.0935    2.9847  0.3483  3.139  0.00169 **
---

```

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

```

              exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
cd4cat[200-350]    1.861    0.5373    0.8762    3.952
cd4cat[350-500]    1.926    0.5193    0.8887    4.172
cd4cat<200         2.985    0.3350    1.5080    5.907

```

Concordance= 0.617 (se = 0.031)

Rsquare= 0.002 (max possible= 0.157)

Likelihood ratio test= 12.78 on 3 df, p=0.005147

Wald test = 11.49 on 3 df, p=0.009352

Score (logrank) test = 12.22 on 3 df, p=0.006659

Efeito CD4:

Cox clássico, Risco específico por causa e Subdistribuição de risco

Desfecho	Variáveis	Risco Relativo
Óbito por qualquer causa	CD4cat>=500	Ref
	CD4cat<200	4,203 [2,551 ; 6,925]
	CD4cat[200-350]	2,115 [1,214 ; 3,679]
	CD4cat[350-500]	2,211 [1,256 ; 3,894]
Risco específico: Óbito não AIDS	CD4cat>=500	Ref
	CD4cat<200	3,296 [1,665; 6,524]
	CD4cat[200-350]	1,916 [0,902 ; 4,069]
	CD4cat[350-500]	1,976 [0,912 ; 4,281]
Risco específico: Óbito por AIDS	CD4cat>=500	Ref
	CD4cat<200	5,340 [2,553 ; 11,167]
	CD4cat[200-350]	2,356 [1,038 ; 5,348]
	CD4cat[350-500]	2,504 [1,089 ; 5,758]

Subdistribuição de Risco: Óbito não AIDS	CD4cat \geq 500	Ref
	CD4cat $<$ 200	2,985 [1,508; 5,907]
	CD4cat[200-350)	1,861 [0,876 ; 3,952]
	CD4cat[350-500)	1,926 [0,889 ; 4,172]
Subdistribuição de Risco: Óbito por AIDS	CD4cat \geq 500	Ref
	CD4cat $<$ 200	5,138 [2,457 ; 10,744]
	CD4cat[200-350)	2,338 [1,029 ; 5,307]
	CD4cat[350-500)	2,480 [1,078 ; 5,704]

O uso de subdistribuição de risco no estudo de óbitos em pacientes com Aids pode ser adequado uma vez que muitas doenças consideradas como não relacionadas a Aids estão sendo associadas com o vírus ou o tratamento antirretroviral, entre elas cardiopatias, câncer e doenças ósseas. Nessa abordagem todos os níveis imunológicos baixos passam a ser risco significativo para o óbito relacionado e não relacionado.

Podemos avaliar então como o estado imunológico se comporta frente às demais variáveis disponíveis (idade e sexo).

Subdistribuição dos riscos - Modelo com as variáveis CD4, idade e sexo
Óbito por AIDS status = 2 failcode=2

```
mod_sd_aids<- coxph(formula = Surv(Tstart, Tstop, statusc == 2) ~
  idade + sexo + cd4cat, data = compaids1.peso, weights = weight.cens, subset
= failcode == 2)
summary(mod_sd_aids)
```

Call:

```
coxph(formula = Surv(Tstart, Tstop, statusc == 2) ~ idade + sexo +
  cd4cat, data = compaids1.peso, weights = weight.cens, subset =
failcode == 2)
```

n= 4445, number of events= 106

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z)
idade	0.01708	1.01723	0.00909	1.880	0.0602 .
sexoMale	0.07825	1.08139	0.20129	0.389	0.6975
cd4cat[200-350)	0.78365	2.18945	0.42045	1.864	0.0623 .
cd4cat[350-500)	0.88055	2.41222	0.42539	2.070	0.0385 *
cd4cat $<$ 200	1.55110	4.71666	0.38084	4.073	4.64e-05 ***

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

	exp(coef)	exp(-coef)	lower .95	upper .95
idade	1.017	0.9831	0.9993	1.036
sexoMale	1.081	0.9247	0.7289	1.604
cd4cat[200-350)	2.189	0.4567	0.9604	4.991
cd4cat[350-500)	2.412	0.4146	1.0479	5.553
cd4cat $<$ 200	4.717	0.2120	2.2360	9.950

Concordance= 0.695 (se = 0.029)

Rsquare= 0.008 (max possible= 0.282)

Likelihood ratio test= 34.91 on 5 df, p=1.569e-06

Wald test = 30.65 on 5 df, p=1.1e-05

Score (logrank) test = 34.45 on 5 df, p=1.936e-06

```
# Óbito não AIDS, status=1 failcode=1
```

```
mod_sd_n aids <- coxph(formula = Surv(Tstart, Tstop, statusc == 1) ~
  idade + sexo + cd4cat, data = compaids1.peso, weights = weight.cens, subset
  = failcode == 1)
summary(mod_sd_n aids)
```

Call:

```
coxph(formula = Surv(Tstart, Tstop, statusc == 1) ~ idade + sexo +
  cd4cat, data = compaids1.peso, weights = weight.cens, subset =
  failcode == 1)
```

```
n= 7534, number of events= 96
```

```

              coef exp(coef) se(coef)      z Pr(>|z|)
idade          0.023941  1.024229  0.009346  2.562  0.01042 *
sexoMale       -0.084000  0.919431  0.209535 -0.401  0.68850
cd4cat[200-350) 0.560043  1.750748  0.387345  1.446  0.14822
cd4cat[350-500) 0.626725  1.871471  0.395148  1.586  0.11273
cd4cat<200      1.021467  2.777266  0.353371  2.891  0.00384 **
---

```

```
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

```

              exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
idade          1.0242      0.9763      1.0056      1.043
sexoMale       0.9194      1.0876      0.6098      1.386
cd4cat[200-350) 1.7507      0.5712      0.8194      3.741
cd4cat[350-500) 1.8715      0.5343      0.8626      4.060
cd4cat<200     2.7773      0.3601      1.3894      5.551

```

```
Concordance= 0.639 (se = 0.032 )
```

```
Rsquare= 0.003 (max possible= 0.157 )
```

```
Likelihood ratio test= 18.96 on 5 df, p=0.001955
```

```
Wald test = 18.08 on 5 df, p=0.002852
```

```
Score (logrank) test = 18.93 on 5 df, p=0.001981
```

Resumindo:

Modelo	Cofator	Óbito por AIDS	Óbito não AIDS
	CD4<200	4,717 [2,24-9,95]*	3,410 [2,97-3,92]*
	CD4 [200-350)	2,189 [0,96-4,99]	1,399 [1,19-1,64]*
Subdistribuição de Riscos	CD4 [350-500)	2,412 [1,05-5,55]*	1,511 [1,28-1,78]*
	Idade	1,017 [0,99-1,04]	1,031 [1,03-1,04]*
	Sexo (masc)	1,081 [0,99-1,04]	0,989 [0,91-1,08]

*Valores significativos a 5%

No modelo de subdistribuição de risco com as covariáveis sexo e idade o nível de CD4 ainda se mostra significativamente associado com a ocorrência de óbito por causa relacionada ou não a Aids. Observe que o poder explicativo é muito baixo, ainda que a concordância seja o comum em estudos de sobrevivência.

- f) Verifique os pressupostos do modelo de Cox – proporcionalidade de riscos, valores aberrantes, efeito de alavanca, forma funcional de variável de cada variável – do modelo ajustado no item anterior para todas as covariáveis

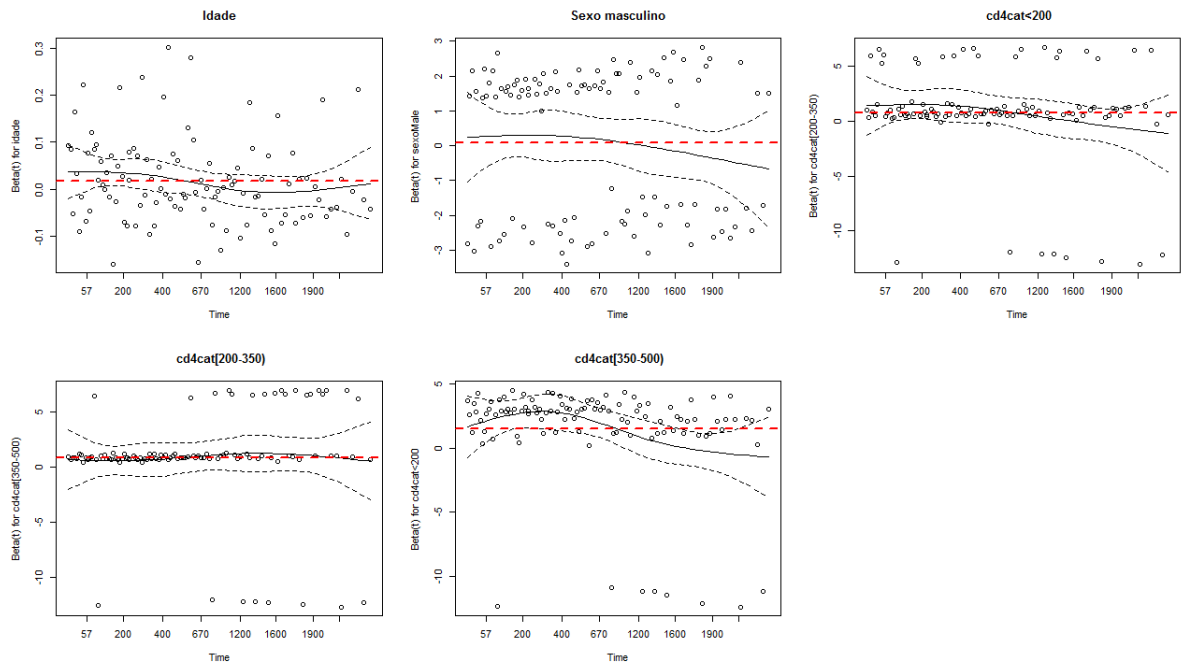
Resposta:

```
# Item f
# Calculando os resíduos de Schoenfeld do modelo com óbito por AIDS
res<-cox.zph(mod_sd_aids)
res
```

	rho	chisq	p
idade	-0.1641	2.672	1.02e-01
sexoMale	-0.1180	1.534	2.15e-01
cd4cat[200-350)	-0.1790	3.386	6.58e-02
cd4cat[350-500)	0.0363	0.138	7.10e-01
cd4cat<200	-0.2667	7.477	6.25e-03
GLOBAL	NA	32.980	3.80e-06

A categoria <200 da variável cd4cat é a única para a qual se rejeita a hipótese de proporcionalidade. O modelo global também teve a hipótese de proporcionalidade rejeitada ($p=3.80e-06$).

```
# Gráfico dos Resíduos Schoenfeld de cada variável do modelo Aids
par(mfrow = c(2, 3))
plot(res[1], main = "Idade")
abline(h = mod_sd_aids$coef[1], lty = 2, col=2,lwd=2)
plot(res[2], main = "Sexo masculino")
abline(h = mod_sd_aids$coef[2], lty = 2, col=2,lwd=2)
plot(res[3], main = " cd4cat<200")
abline(h = mod_sd_aids$coef[3], lty = 2, col=2,lwd=2)
plot(res[4], , main = " cd4cat[200-350)")
abline(h = mod_sd_aids$coef[4], lty = 2, col=2,lwd=2)
plot(res[5], main = " cd4cat[350-500)")
abline(h = mod_sd_aids$coef[5], lty = 2, col=2,lwd=2)
```

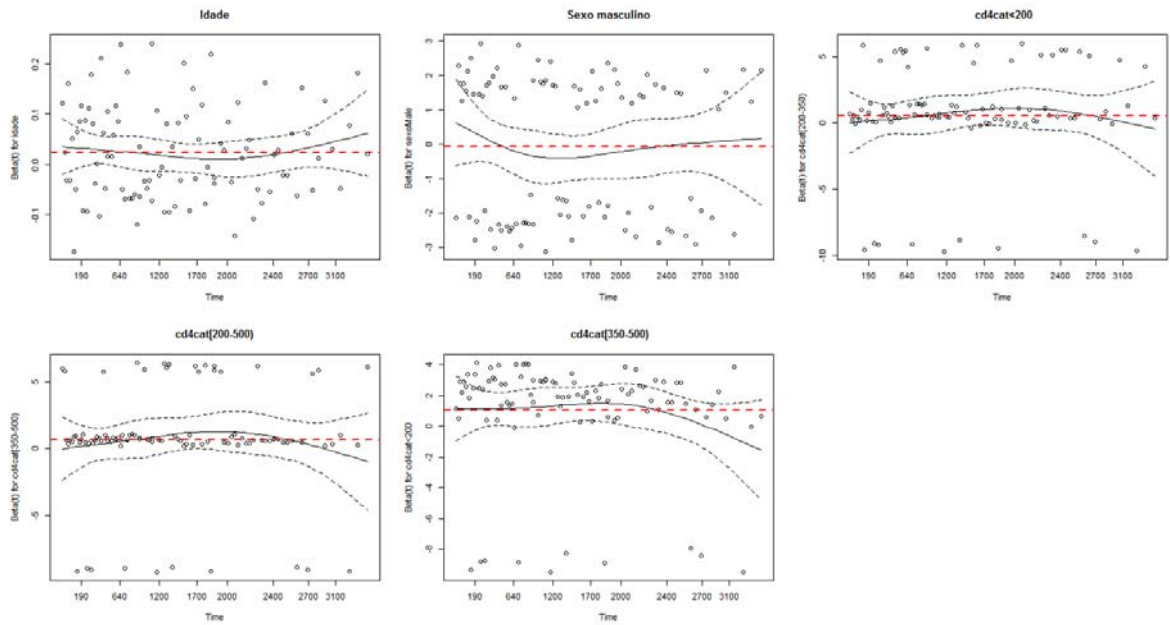


```
# Calculando os resíduos de Schoenfeld do modelo com óbito não AIDS
res_n<-cox.zph(mod_sd_n aids)
res_n
```

	rho	chisq	p
idade	0.00215	0.000459	0.983
sexoMale	-0.03098	0.092261	0.761
cd4cat[200-350)	0.03419	0.116287	0.733
cd4cat[350-500)	0.01315	0.016941	0.896
cd4cat<200	-0.10401	1.069265	0.301
GLOBAL	NA	5.042381	0.411

Para todas as variáveis não se rejeita a hipótese de proporcionalidade. O modelo global também não teve a hipótese de proporcionalidade rejeitada ($p=0,411$).

```
# Gráfico dos Resíduos Schoenfeld de cada variável do modelo Não Aids
par(mfrow = c(2, 3))
plot(res_n[1], main = "Idade")
abline(h = mod_sd_n aids$coef[1], lty = 2, col=2,lwd=2)
plot(res_n[2], main = "Sexo masculino")
abline(h = mod_sd_n aids$coef[2], lty = 2, col=2,lwd=2)
plot(res_n[3], main = " cd4cat<200")
abline(h = mod_sd_n aids$coef[3], lty = 2, col=2,lwd=2)
plot(res_n[4], , main = "cd4cat[200-500)")
abline(h = mod_sd_n aids$coef[4], lty = 2, col=2,lwd=2)
plot(res_n[5], main = " cd4cat[350-500)")
abline(h = mod_sd_n aids$coef[5], lty = 2, col=2,lwd=2)
```



Avaliação da existência de Pontos aberrantes: resíduos deviance

Modelo Aids

```
res.dev <- resid(mod_sd_aids,type="deviance")
```

```
par(mfrow = c(1, 1))
```

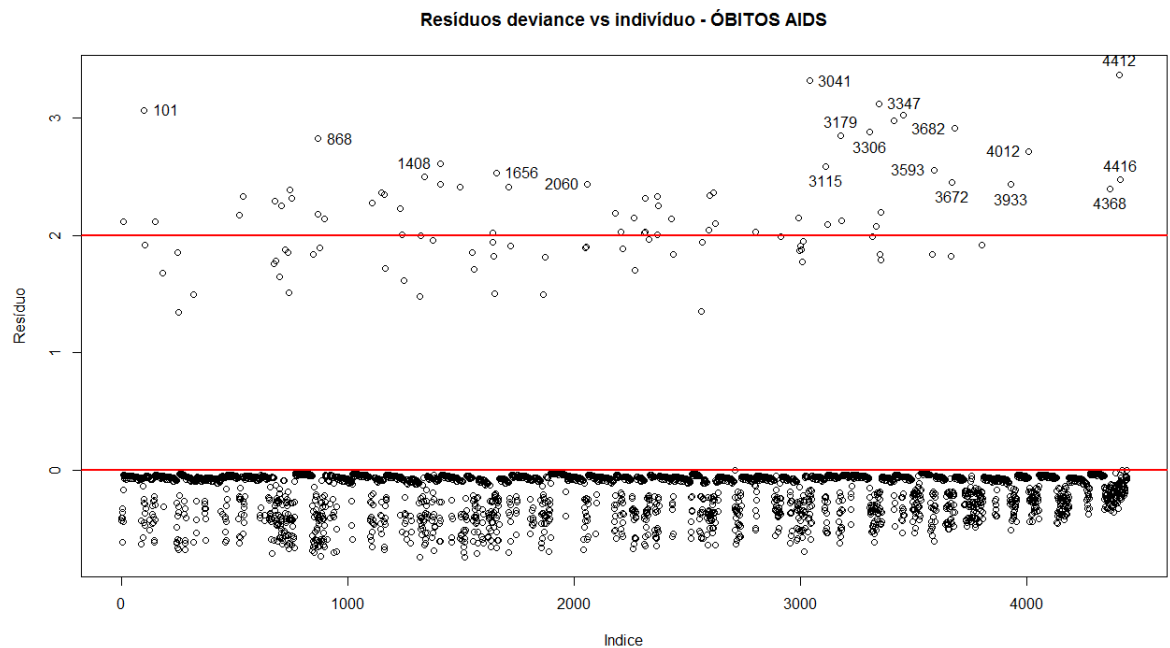
```
plot (res.dev, xlab = "Indice", ylab = "Resíduo", main= "Resíduos deviance vs indivíduo - ÓBITO AIDS")
```

```
abline(h=0,lty=1, col=2, lwd=2)
```

```
abline(h=2,lty=1, col=2, lwd=2)
```

Identificando os pontos aberrantes

```
identify(res.dev)
```



Listando os pontos aberrantes

compaids1.peso[c(101, 148, 523, 537, 744, 754, 868, 1232, 1338,1408,1410,
1498, 1656, 1711, 2060,2181, 2374, 2433, 2619, 3041, 3115,
3179,3306,3347,3358, 3457,3593, 3672 , 3933 ,4012, 4368,4412,4416),]

	id	Tstart	Tstop	status	weight	cens	idade	cd4cat	sexo	statusc	count	failcode
101	339	201	246	2	0.95362717		32	[200-350)	Female	2	10	1
148	339	1903	1966	2	0.51793039		32	[200-350)	Female	2	57	1
523	255	2803	3067	2	0.17604975		41	<200	Male	2	73	1
537	34	0	3431	0	1.00000000		31	[350-500)	Female	0	1	1
744	473	2663	2791	2	0.31287894		48	<200	Female	2	56	1
754	641	0	3381	0	1.00000000		20	>=500	Female	0	1	1
868	595	2166	2190	2	0.46836215		28	<200	Male	2	56	1
1232	1054	0	2803	1	1.00000000		34	[350-500)	Female	1	1	1
1338	1252	1966	1973	2	0.51537619		62	[200-350)	Male	2	58	1
1408	123	1819	1903	2	0.57199430		23	<200	Female	2	44	1
1410	123	1966	1973	2	0.55354350		23	<200	Female	2	46	1
1498	613	0	469	0	1.00000000		30	[200-350)	Male	0	1	1
1656	469	2266	2287	2	0.51122914		31	[200-350)	Male	2	47	1
1711	857	1523	1577	2	0.69414783		32	[200-350)	Female	2	27	1
2060	1261	2266	2287	2	0.75278545		23	[350-500)	Female	2	14	1
2181	550	0	2957	0	1.00000000		23	[200-350)	Female	0	1	1
2374	772	646	681	2	0.78742133		41	<200	Female	2	23	1
2433	772	3186	3380	2	0.06494493		41	<200	Female	2	82	1
2619	205	1523	1577	2	0.80031547		42	<200	Male	2	18	1
3041	871	1298	1456	2	0.69323722		35	[200-350)	Male	2	30	1
3115	939	0	2684	0	1.00000000		23	>=500	Female	0	1	1
3179	644	3186	3380	2	0.09150226		54	<200	Female	2	46	1
3306	446	1708	1721	2	0.82945736		28	>=500	Female	2	14	1
3347	793	0	2541	0	1.00000000		45	[200-350)	Male	0	1	1
3358	124	468	469	2	0.90863870		28	<200	Male	2	11	1
3457	1361	2641	2663	2	0.53454119		23	[350-500)	Female	2	27	1
3593	1047	1221	1252	2	0.79519501		68	<200	Female	2	22	1
3672	898	2015	2017	2	0.69264037		35	[350-500)	Male	2	26	1
3933	203	2166	2190	2	0.68575576		38	>=500	Female	2	25	1
4012	1110	2140	2166	2	0.46234334		45	<200	Male	2	57	1
4368	1166	924	988	2	0.87671622		29	[200-350)	Female	2	10	1
4412	1166	2507	2606	2	0.38140412		29	[200-350)	Female	2	54	1
4416	1166	2663	2791	2	0.29652692		29	[200-350)	Female	2	58	1

Modelo Não Aids

```
res.dev <- resid(mod_sd_n aids,type="deviance")
```

Identificando os pontos aberrantes

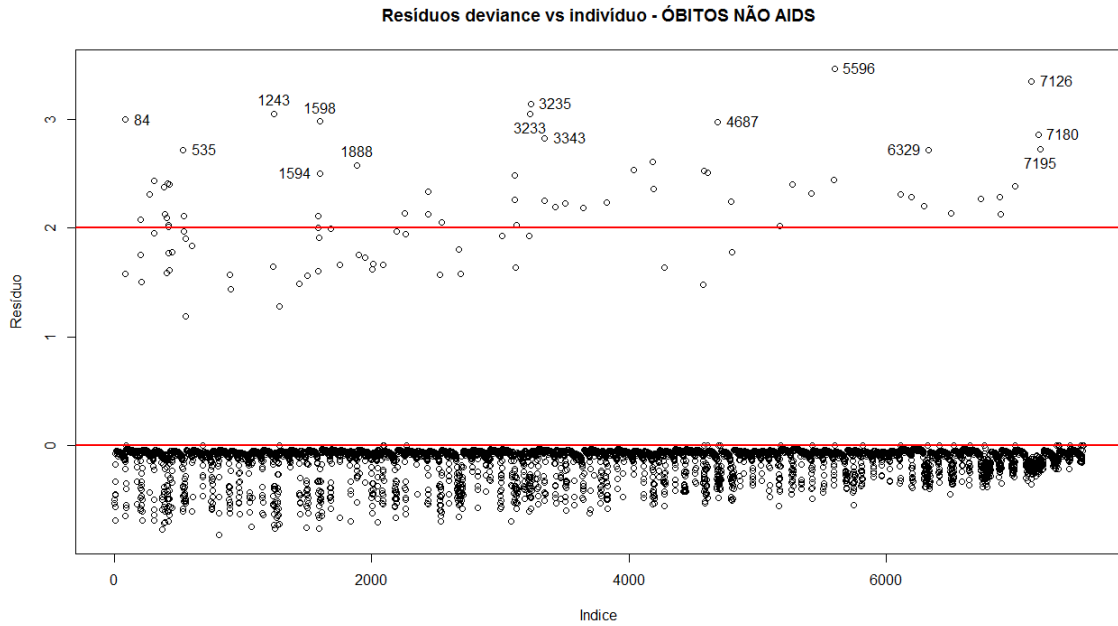
```
par(mfrow = c(1, 1))
```

```
plot (res.dev, xlab = "Indice", ylab = "Resíduo", main= "Resíduos deviance vs indivíduo")
```

```
abline(h=0,lty=1, col=2, lwd=2)
```

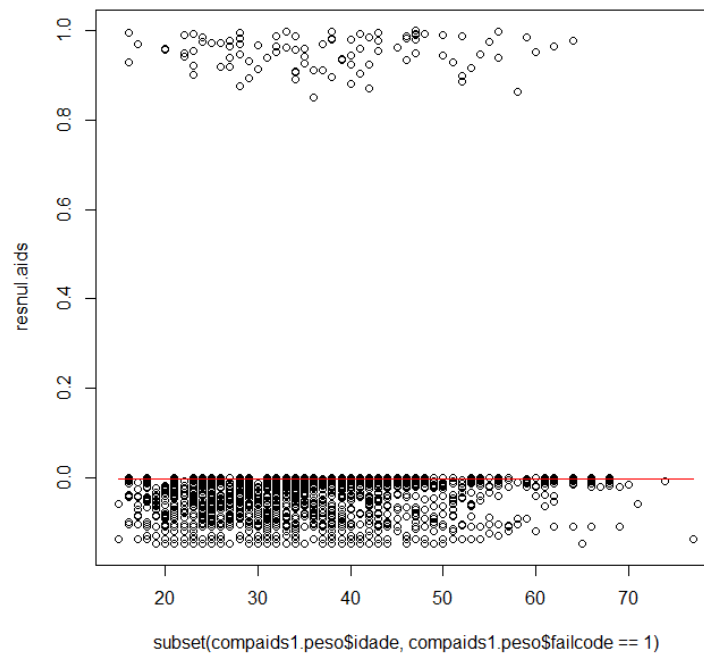
```
abline(h=2,lty=1, col=2, lwd=2)
```

```
identify(res.dev)
```



Forma Funcional
#Modelo Não Aids

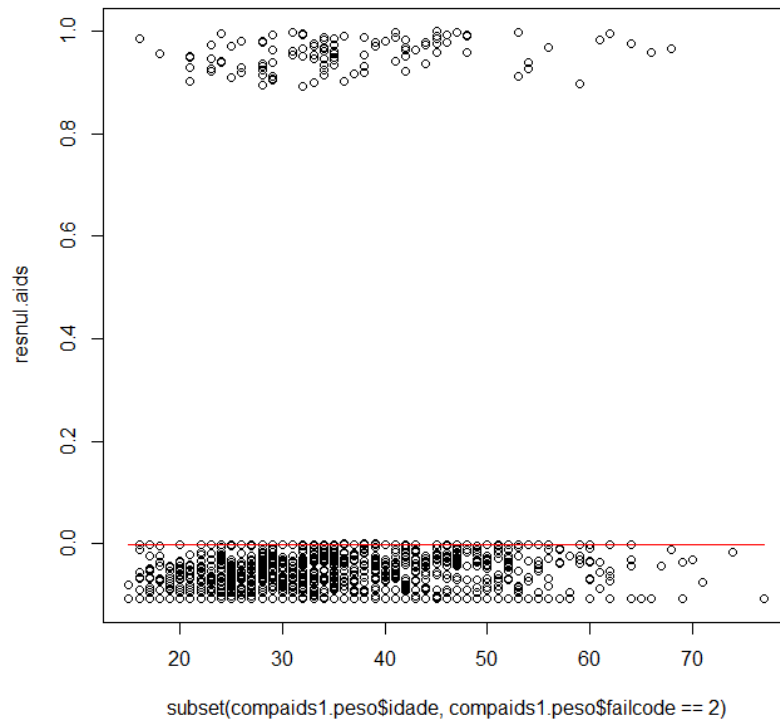
```
nul.naids <- coxph(Surv(Tstart, Tstop, statusc == 1) ~ 1, data =
compaids1.peso, weights = weight.cens, subset = failcode == 1)
resnul.naids <- residuals(nul.naids, 'mar')
plot(subset(compaids1.peso$idade, compaids1.peso$failcode == 1),
resnul.naids)
lines(lowess(subset(compaids1.peso$idade, compaids1.peso$failcode ==
1), resnul.naids, f=.1), col=2)# Modelo Não Aids
```



```

#Modelo Aids
nul.aids <- coxph(Surv(Tstart, Tstop, statusc == 2) ~ 1, data =
compaids1.peso, weights = weight.cens, subset = failcode == 2)
resnul.aids <- residuals(nul.aids, 'mar')
plot(subset(compaids1.peso$idade, compaids1.peso$failcode == 2),
resnul.aids)
lines(lowess(subset(compaids1.peso$idade, compaids1.peso$failcode ==
2), resnul.aids, f=.1), col=2)# Modelo Não Aids

```



Nos modelos de subdistribuições de risco para óbito relacionado ou não a aids a idade não apresenta componente não linear.

```

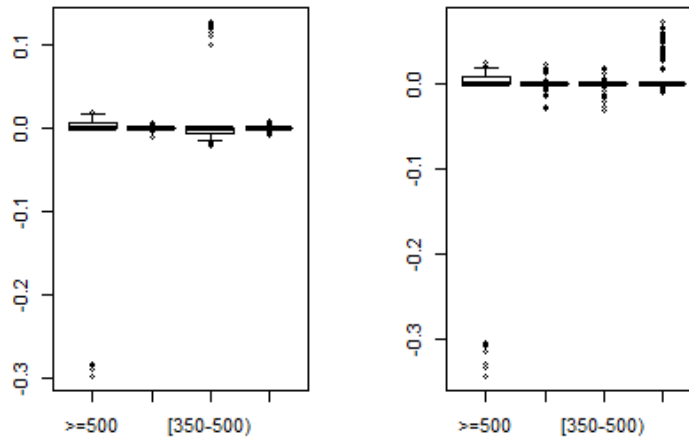
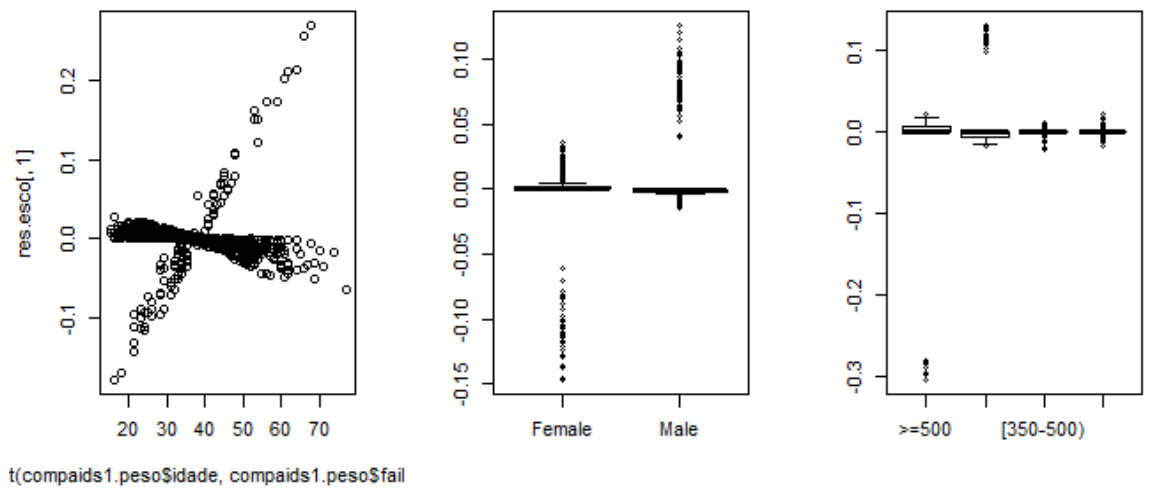
# Resíduo escore: verificando a existência de pontos influentes - Aids
res.esco <- resid(mod_sd_aids,type="dfbetas")
res.esco
mod_sd_aids$call

```

```

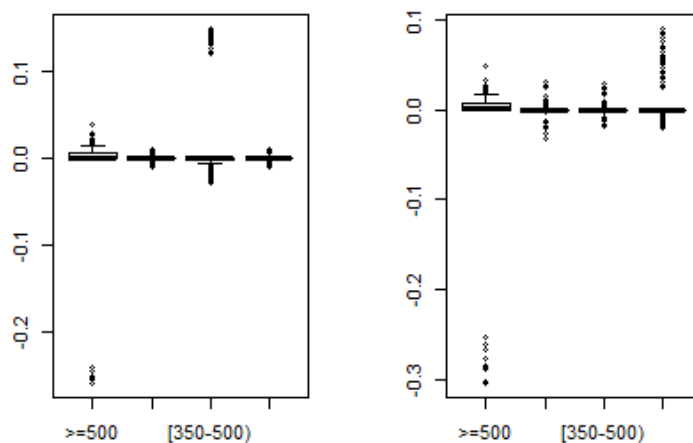
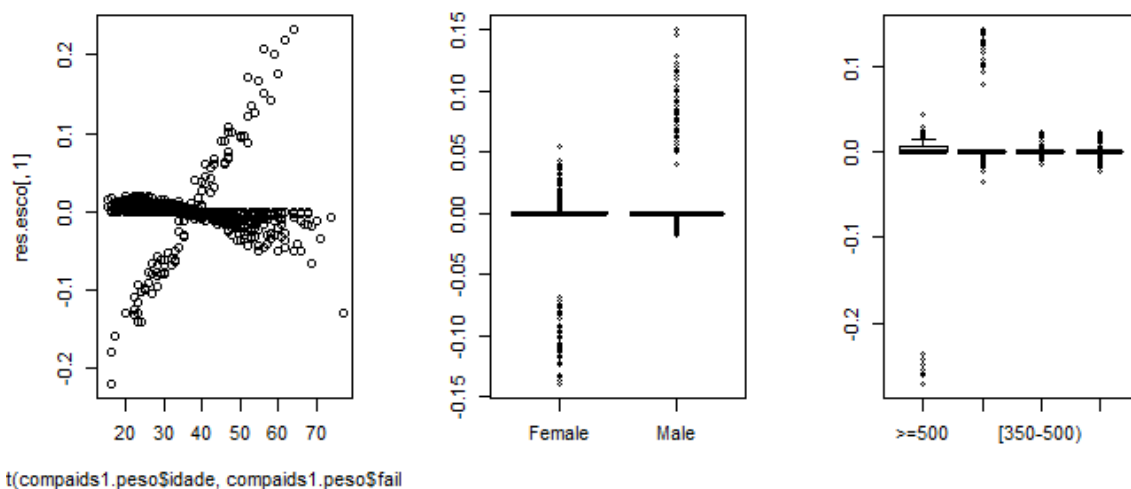
par(mfrow=c(2,3))
plot(subset(compaids1.peso$idade, compaids1.peso$failcode == 2),
res.esco[,1])
plot(subset(compaids1.peso$sexo, compaids1.peso$failcode == 2), res.esco[,2])
plot(subset(compaids1.peso$cd4cat, compaids1.peso$failcode == 2),
res.esco[,3])
plot(subset(compaids1.peso$cd4cat, compaids1.peso$failcode == 2),
res.esco[,4])
plot(subset(compaids1.peso$cd4cat, compaids1.peso$failcode == 2),
res.esco[,5])

```

```
# Resíduo escore: verificando a existência de pontos influentes - NAO Aids
res.esco <- resid(mod_sd_n aids,type="dfbetas")
res.esco
mod_sd_n aids$call
```

```
par(mfrow=c(2,3))
plot(subset(compaids1.peso$idade, compaids1.peso$failcode == 1),
res.esco[,1])
plot(subset(compaids1.peso$sexo, compaids1.peso$failcode == 1),
res.esco[,2])
plot(subset(compaids1.peso$cd4cat, compaids1.peso$failcode == 1),
res.esco[,3])
plot(subset(compaids1.peso$cd4cat, compaids1.peso$failcode == 1),
res.esco[,4])
plot(subset(compaids1.peso$cd4cat, compaids1.peso$failcode == 1),
res.esco[,5])
```



g) Comente o impacto do uso dos modelos para eventos competitivos nesse caso

Resposta:

Vamos fazer um resumo dos resultados e ver outras saídas auxiliares.

Resumo dos modelos

Desfecho	Variáveis	Risco
Óbito por qualquer causa	CD4cat>=500	Ref
	CD4cat<200	4,203 [2,551 ; 6,925]
	CD4cat[200-350)	2,115 [1,214 ; 3,679]
	CD4cat[350-500)	2,211 [1,256 ; 3,894]

Desfecho	Variáveis	Risco específico	Subdistribuição de Risco
Óbito NÃO AIDS (1)	CD4cat \geq 500	Ref	Ref
	CD4cat $<$ 200	3,296 [1,665; 6,524]	2,985 [1,508; 5,907]
	CD4cat[200-350)	1,916 [0,902; 4,069]	1,861 [0,876; 3,952]
	CD4cat[350-500)	1,976 [0,912; 4,281]	1,926 [0,889; 4,172]
Óbito por AIDS (2)	CD4cat \geq 500	Ref	Ref
	CD4cat $<$ 200	5,340 [2,553; 11,167]	5,138 [2,457; 10,744]
	CD4cat[200-350)	2,356 [1,038; 5,348]	2,338 [1,029; 5,307]
	CD4cat[350-500)	2,504 [1,089; 5,758]	2,480 [1,078; 5,704]

Item g

Adicionando informações para a finalização da análise

```
table(competeads$statusc,competeads$cd4cat)
```

```

      >=500 [200-350) [350-500) <200
0      306      297      254  391
1       10       21       18   47
2         8       20       18   60

```

Vendo o Kaplan-Meier por desfecho e CD4

Óbito por qualquer causa

```
y<- Surv(competeads$tempo,competeads$status)
```

```
kaplan<- survfit(y~cd4cat,data=competeads)
```

```
par(mfrow=c(1,3))
```

```
plot(kaplan, xlab="tempo", ylab="S(t)", mark.time=F, lty=c(1:4), main="Óbito por qualquer causa", col=c(3,2,1,4))
```

```
legend("bottomleft", c("CD4  $\geq$ 500", "CD4 [200-350)", "CD4 [350-500)", "CD4 <200"), col=c(3,2,1,4))
```

Óbito por causa não aids

```
y<- Surv(competeads$tempo,(competeads$statusc==1))
```

```
kaplan<- survfit(y~cd4cat,data=competeads)
```

```
plot(kaplan, xlab="tempo", ylab="S(t)", mark.time=F, lty=c(1:4), main="Óbito por causa não aids", col=c(3,2,1,4))
```

```
legend("bottomleft", c("CD4  $\geq$ 500", "CD4 [200-350)", "CD4 [350-500)", "CD4 <200"), col=c(3,2,1,4))
```

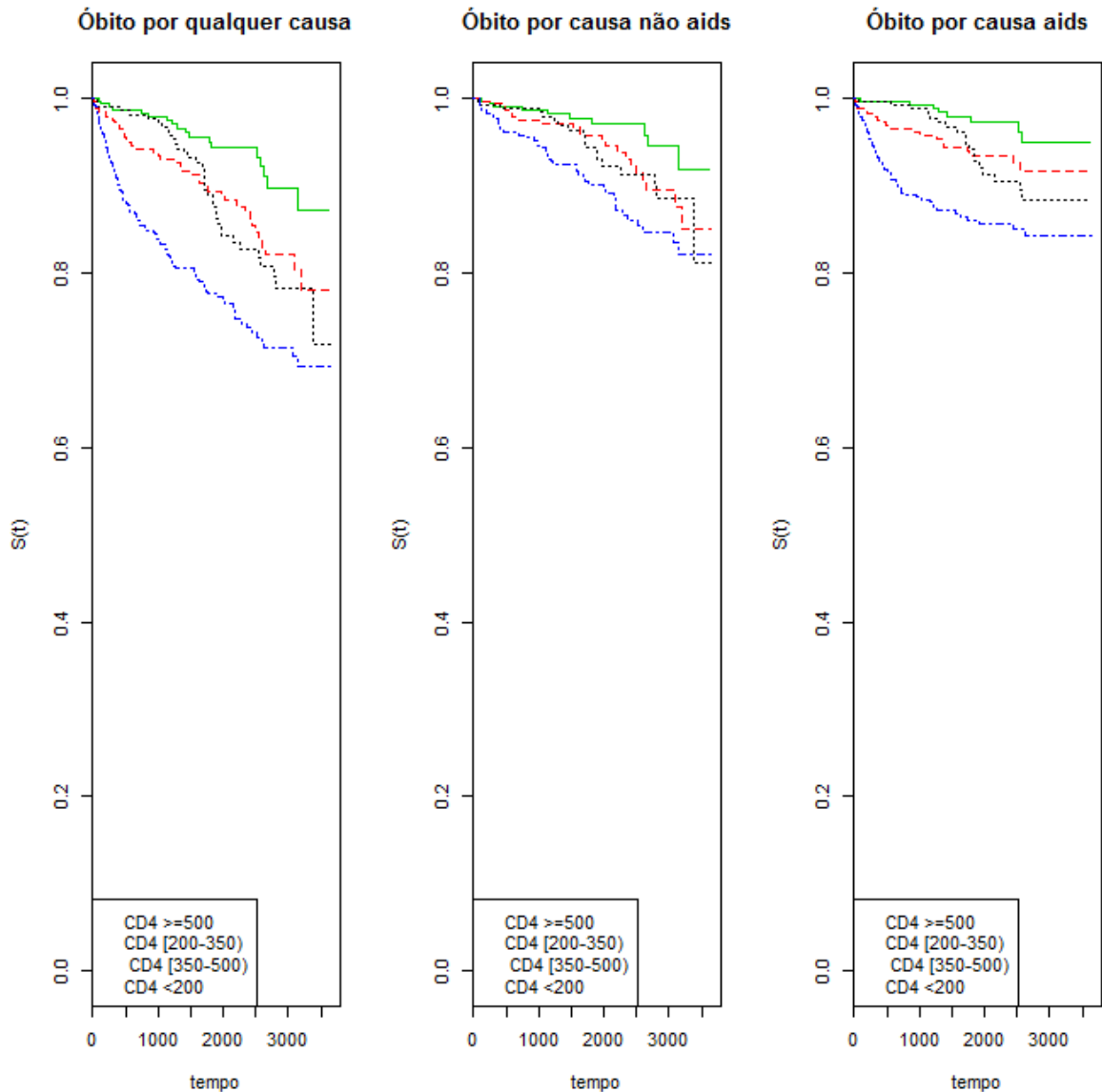
Óbito por causa não aids

```
y<- Surv(competeads$tempo,(competeads$statusc==2))
```

```
kaplan<- survfit(y~cd4cat,data=competeads)
```

```
plot(kaplan, xlab="tempo", ylab="S(t)", mark.time=F, lty=c(1:4), main="Óbito por causa aids", col=c(3,2,1,4))
```

```
legend("bottomleft", c("CD4  $\geq$ 500", "CD4 [200-350)", "CD4 [350-500)", "CD4 <200"), col=c(3,2,1,4))
```



No primeiro modelo, quando se considera todos os óbitos por qualquer causa, se perde a informação dos fatores relacionados à Aids que podem estar associados de forma diferente com estes óbitos. Desta forma, o CD4 é significativo em todos os níveis. Na segunda abordagem, a avaliação por risco específico para cada desfecho, o menor nível de CD4 se mostrou mais fortemente associado com o óbito classificado como não relacionado à Aids em relação a modelagem com subdistribuições. O risco de óbito por Aids por doença relacionada foi elevado para todos os níveis de CD4 em relação ao nível de imunidade normal (≥ 500) nas duas últimas abordagens, mas com estimativas pontuais e IC menores na subdistribuições, não alterando a significância. A quantidade de óbitos por causa não relacionada (96) e relacionada (106) são aproximadas e não justificam as diferenças observadas nos IC. Os gráficos de Kaplan-Meier mostram que as diferenças entre os níveis de CD4 nos dois grupos de Aids são acentuadas. A abordagem de subdistribuições de risco é a mais adequada por corrigir a função de distribuição acumulada e tratar adequadamente os eventos que são, de fato, competitivos.

Modelo	Cofator	Óbito não AIDS	Óbito por AIDS
Subdistribuição de Riscos	CD4<200	3,410 [2,97-3,92]*	4,717 [2,24-9,95]*
	CD4 [200-350)	1,399 [1,19-1,64]*	2,189 [0,96-4,99]
	CD4 [350-500)	1,511 [1,28-1,78]*	2,412 [1,05-5,55]*
	Idade	1,031 [1,03-1,04]*	1,017 [0,99-1,04]
	Sexo (masc)	0,989 [0,91-1,08]	1,081 [0,99-1,04]

Desfecho	Subdistribuição de Risco
Óbito NÃO AIDS (1)	Ref
	2,985 [1,508; 5,907]
	1,861 [0,876 ; 3,952]
Óbito por AIDS (2)	1,926 [0,889 ; 4,172]
	Ref
	5,138 [2,457 ; 10,744]
	2,338 [1,029 ; 5,307]
	2,480 [1,078 ; 5,704]

Ao acrescentar as variáveis idade e sexo ao modelo os riscos dos níveis de CD4 sofrem alterações diferentes para óbitos por Aids e não Aids. Decrescem um pouco para os casos de Aids mas aumenta para os óbitos não Aids para o menor nível de imunidade.