

ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA

Teoria e aplicações em saúde

Caderno de Respostas

Capítulo 12

Fragilidade

Exercício 12.1: Discuta, para cada uma das situações abaixo, por que utilizar o modelo com fragilidade.

- a. Em um estudo de reinternação, em que se procura estimar o efeito de covariáveis associadas ao hospital (tamanho, especialidade clínica) no risco de ocorrer reinternação.

Resposta: Em se tratando de diversos hospitais, a incorporação de efeitos aleatórios ao modelo visa dar conta da estrutura de dependência gerada pelo risco comum dos pacientes do mesmo serviço, e para permitir a estimação das variáveis (tamanho, especialidade clínica) neste nível. A inclusão dos hospitais como uma variável dummy, uma para cada hospital, permite estimar o risco do hospital, mas não permite estimar simultaneamente o efeito do hospital e o efeito das covariáveis relacionadas ao serviço.

- b. Em um estudo sobre efeito do tratamento na reincidência de doenças oportunistas em pacientes com Aids, no qual medidas repetidas são obtidas para cada indivíduo.

Resposta: Neste caso o efeito aleatório deve ser incluído para cada paciente, de forma a permitir a estimação correta dos parâmetros na presença de estrutura de correlação intra-indivíduo (fragilidade individual). Além disso, a inclusão do efeito aleatório permite estimar o efeito de uma "fragilidade" particular de cada indivíduo gerada por covariáveis não medidas.

- c. Em um estudo sobre o efeito do saneamento, na ocorrência de episódios de diarreia, observados em todas as crianças menores de sete anos residentes nos domicílios da área antes e após as obras.

Resposta:

A fragilidade neste caso deve ser atribuída para cada domicílio, como uma forma de estimar os parâmetros na presença de estrutura de correlação intra-familiar (fragilidade compartilhada).

Exercício 12.2: Refaça a análise dos dados de diálise (dialmenor.dat – Apêndice 12.4) que foi vista neste capítulo.

- a. Ajuste um modelo de Cox clássico considerando apenas as variáveis sexo e idade

Resposta:

```
# Exercício 12.2
```

```
# Item a
```

```
# Abrindo o arquivo dialmenor.dat e listando as 10 primeiras linhas.
```

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

```
dialmenor[1:10, ]
```

```
      unidade idade sexo inicio fim status tempo grande causa
1         128   52   1     26  45     0    19     1    out
2         128   76   0     32  33     0     1     1    out
```

```

3      128      61      1      22  24      0      2      1  out
4      128      35      0       7  13      0      6      1  out
5      128      42      0       2  13      0     11      1  out
6      128      44      1       6  30      0     24      1  hip
7      128      41      1       1   6      1      5      1  out
8      128      39      1      10  13      0      3      1  out
9      128      57      0       7  45      0     38      1  out
10     128      71      1      16  33      0     17      1  out

```

```
require(survival)
```

```
# Ajustando Cox com idade e sexo - processo de contagem (SEM fragilidade)
```

```
# Modelo 1
```

```
fit1.cox <- coxph(Surv(inicio, fim, status) ~ idade + sexo, data = dialmenor)
```

```
summary(fit1.cox)
```

```
Call:
```

```
coxph(formula = Surv(inicio, fim, status) ~ idade + sexo, data =
dialmenor)
```

```
  n= 861, number of events= 201
```

```

              coef exp(coef)  se(coef)      z Pr(>|z|)
idade  0.035623  1.036266  0.005204  6.845 7.63e-12 ***
sexo  -0.128889  0.879071  0.141807 -0.909  0.363
---

```

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

```

      exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
idade  1.0363      0.965  1.0257  1.047
sexo   0.8791      1.138  0.6658  1.161

```

```
Concordance= 0.642 (se = 0.022 )
```

```
Rsquare= 0.058 (max possible= 0.929 )
```

```
Likelihood ratio test= 51.13 on 2 df, p=7.906e-12
```

```
Wald test = 47.54 on 2 df, p=4.744e-11
```

```
Score (logrank) test = 48.8 on 2 df, p=2.536e-11
```

A idade é fator de risco significativo (a cada ano o risco aumenta em 3,6%). A variável sexo não é significativa para a ocorrência de óbito entre os pacientes em hemodiálise.

b. Ajuste outro modelo de Cox incluindo a variável unidade como fator, para ajustar um efeito para cada unidade de diálise.

Resposta:

```
# Item b
```

```
# Ajustando um modelo com as variáveis idade e unidade (fator).
```

```
# Vamos incluir também a causa da diálise.
```

```
# Verificando a categoria que será a referência no modelo ajustado
```

```
table(dialmenor$causa)
```

```

con dia hip out ren
49 180 307 133 192

```

```
# A primeira categoria da tabela (congenita) é a categoria de referência
```

```
# A hipertensão é a causa mais freqüente de insuficiência renal
```

```
# Indicando a hipertensão como referência
```

```
dialmenor$causa <- relevel(dialmenor$causa, ref="hip")
table(dialmenor$causa)
```

```
hip con dia out ren
307 49 180 133 192
```

```
# Ajustando Cox com idade, causa e unidade (como fator) em processo de
# contagem ainda SEM fragilidade
```

```
# Considerando a unidade como uma variável dummy
```

```
# Modelo 2
```

```
fit2.cox <- coxph(Surv(inicio, fim, status) ~ idade + causa + factor(unidade),
data = dialmenor)
```

```
summary(fit2.cox)
```

```
Call:
```

```
coxph(formula = Surv(inicio, fim, status) ~ idade + causa + factor(unidade),
data = dialmenor)
```

```
n= 861, number of events= 201
```

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z)	
idade	3.259e-02	1.033e+00	5.544e-03	5.879	4.13e-09	***
causacon	-8.180e-01	4.413e-01	6.029e-01	-1.357	0.17484	
causadia	5.755e-01	1.778e+00	1.851e-01	3.109	0.00187	**
causaout	1.817e-01	1.199e+00	2.975e-01	0.611	0.54130	
causaren	1.999e-01	1.221e+00	2.134e-01	0.937	0.34882	
factor(unidade)217	-1.237e-01	8.836e-01	1.114e+00	-0.111	0.91157	
factor(unidade)344	-6.187e-01	5.387e-01	6.969e-01	-0.888	0.37468	
factor(unidade)561	5.483e-01	1.730e+00	5.385e-01	1.018	0.30862	
factor(unidade)562	8.407e-01	2.318e+00	5.351e-01	1.571	0.11615	
factor(unidade)641	6.596e-01	1.934e+00	5.257e-01	1.255	0.20964	
factor(unidade)741	1.647e+00	5.191e+00	6.633e-01	2.483	0.01302	*
factor(unidade)1048	-1.386e+00	2.502e-01	8.619e-01	-1.608	0.10794	
factor(unidade)1051	-9.941e-01	3.700e-01	6.363e-01	-1.563	0.11817	
factor(unidade)1053	1.676e-01	1.182e+00	6.134e-01	0.273	0.78466	
factor(unidade)1070	-1.242e-01	8.832e-01	5.243e-01	-0.237	0.81281	
factor(unidade)1071	8.385e-01	2.313e+00	1.258e+00	0.666	0.50521	
factor(unidade)1100	1.508e-01	1.163e+00	5.221e-01	0.289	0.77275	
factor(unidade)1159	2.410e+00	1.113e+01	5.117e-01	4.710	2.48e-06	***
factor(unidade)1654	-2.890e-01	7.490e-01	5.957e-01	-0.485	0.62751	
factor(unidade)1692	3.950e-01	1.484e+00	5.478e-01	0.721	0.47086	
factor(unidade)2811	7.000e-01	2.014e+00	7.013e-01	0.998	0.31823	
factor(unidade)2844	1.564e+00	4.780e+00	5.346e-01	2.926	0.00343	**
factor(unidade)5681	-1.395e+01	8.701e-07	1.336e+03	-0.010	0.99167	
factor(unidade)5692	1.205e+00	3.337e+00	1.261e+00	0.956	0.33912	

```
---
```

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

	exp(coef)	exp(-coef)	lower .95	upper .95
idade	1.033e+00	9.679e-01	1.0220	1.044
causacon	4.413e-01	2.266e+00	0.1354	1.439
causadia	1.778e+00	5.624e-01	1.2371	2.556
causaout	1.199e+00	8.338e-01	0.6694	2.149
causaren	1.221e+00	8.188e-01	0.8039	1.856
factor(unidade)217	8.836e-01	1.132e+00	0.0995	7.847
factor(unidade)344	5.387e-01	1.856e+00	0.1374	2.111
factor(unidade)561	1.730e+00	5.779e-01	0.6022	4.972
factor(unidade)562	2.318e+00	4.314e-01	0.8122	6.616
factor(unidade)641	1.934e+00	5.171e-01	0.6901	5.419
factor(unidade)741	5.191e+00	1.926e-01	1.4148	19.049
factor(unidade)1048	2.502e-01	3.997e+00	0.0462	1.355
factor(unidade)1051	3.700e-01	2.702e+00	0.1063	1.288
factor(unidade)1053	1.182e+00	8.457e-01	0.3554	3.935
factor(unidade)1070	8.832e-01	1.132e+00	0.3161	2.468

```

factor(unidade)1071 2.313e+00 4.323e-01 0.1963 27.252
factor(unidade)1100 1.163e+00 8.600e-01 0.4179 3.235
factor(unidade)1159 1.113e+01 8.982e-02 4.0838 30.354
factor(unidade)1654 7.490e-01 1.335e+00 0.2330 2.407
factor(unidade)1692 1.484e+00 6.737e-01 0.5073 4.343
factor(unidade)2811 2.014e+00 4.966e-01 0.5094 7.962
factor(unidade)2844 4.780e+00 2.092e-01 1.6763 13.628
factor(unidade)5681 8.701e-07 1.149e+06 0.0000 Inf
factor(unidade)5692 3.337e+00 2.996e-01 0.2820 39.493

```

```

Concordance= 0.762 (se = 0.022 )
Rsquare= 0.22 (max possible= 0.929 )
Likelihood ratio test= 214.3 on 24 df, p=0
Wald test = 215.9 on 24 df, p=0
Score (logrank) test = 309.9 on 24 df, p=0

```

```

Mensagens de aviso perdidas:
In fitter(X, Y, strats, offset, init, control, weights = weights, :
Loglik converged before variable 20 ; beta may be infinite.

```

Ao ajustar o modelo com as unidades como fator, uma mensagem indica que o beta de uma unidade hospitalar pode ser infinito. Indicando que não houve óbito nesta unidade. Verificando o número de censuras e óbitos na tabela:

```

table(dialmenor$unidade, dialmenor$status)
      0  1
128  24  5
217   4  1
344  47  4
561  30 16
562  27 16
641  53 23
741   6  5
1048 39  2
1051 73  6
1053 26  7
1070 92 23
1071  4  1
1100 59 19
1159 40 25
1654 39  7
1692 52 16
2811  5  4
2844 29 20
5681  5  0
5692  6  1

```

De fato, na unidade 5681 nenhum dos 5 pacientes em hemodiálise evoluiu para óbito.

A idade permanece como fator de risco significativo (a cada ano o risco aumenta em 3,3%). Em relação à hipertensão como causa primária de insuficiência renal que levou à hemodiálise, apenas a diabetes é fator de risco (1,78 [IC95% 1,24-2,56]) para a ocorrência de óbito. As demais causas não foram significativas.

Entre as unidades, apenas três têm efeito significativo (741, 1159 e 2844) e apresentam risco aumentado em relação a unidade de referencia (128). Como

verificamos antes, a unidade 5981 não teve ocorrência de óbitos e por isso não apresenta valor estimado para o limite superior do coeficiente.

Comparando os modelos podemos concluir que os efeitos das variáveis do indivíduo não variam muito, mas o poder explicativo aumenta substancialmente ao incluir a causa e as unidades como covariáveis (passa de 0,058 para 0,22 em um máximo possível de 0,929), assim como a concordância (passa de 64,2% para 76,2%). A inclusão da unidade no modelo impossibilita o uso de outras variáveis que caracterizam a unidade que constam no banco, tais como o porte (grande).

c. Modele a unidade hospitalar como um termo de fragilidade gama.

Resposta:

```
# Item c
# Modelo COM fragilidade Gama
# Fragilidade (unidade hospitalar)
# Com sparse=F (para facilitar estimação – ver pág. 383)
# Modelo 3
fit.gama <- coxph(Surv(inicio, fim, status) ~ idade + causa + frailty(unidade,
sparse = F), data = dialmenor)
summary(fit.gama)
```

Call:

```
coxph(formula = Surv(inicio, fim, status) ~ idade + causa +
frailty(unidade, sparse = F), data = dialmenor)
```

```
n= 861, number of events= 201
```

coef	se(coef)	se2	Chisq	DF	p
idade	0.0325	0.00555	0.00552	34.26	1.0 4.8e-09
causacon	-0.9333	0.51228	0.48190	3.32	1.0 6.8e-02
causadia	0.5980	0.18320	0.18191	10.66	1.0 1.1e-03
causaout	0.1674	0.29820	0.29033	0.32	1.0 5.7e-01
causaren	0.2462	0.21095	0.20909	1.36	1.0 2.4e-01
frailty(unidade, sparse =	123.10	15.6	0.0e+00		

	exp(coef)	exp(-coef)	lower .95	upper .95
idade	1.033	0.968	1.022	1.04
causacon	0.393	2.543	0.144	1.07
causadia	1.819	0.550	1.270	2.60
causaout	1.182	0.846	0.659	2.12
causaren	1.279	0.782	0.846	1.93

Iterations: 10 outer, 37 Newton-Raphson

Variance of random effect= 0.734 I-likelihood = -1059.8

Degrees of freedom for terms= 1.0 3.8 15.6

Concordance= 0.761 (se = 0.022)

Rsquare= 0.216 (max possible= 0.929)

Likelihood ratio test= 210 on 20.4 df, p=0

Wald test = 54.4 on 20.4 df, p=6.09e-05

A distribuição default para o efeito aleatório é gama. O efeito das variáveis do indivíduo não se alterou, e a variância do efeito aleatório foi de 0,734 (não é zero ou desprezível indicando a existência da fragilidade, confirmada pelo teste wald=123,10, p-valor=0,000).

d. Reajuste o mesmo modelo, utilizando fragilidade log-normal.

Resposta:

Observe que a distribuição do efeito aleatório ajustada é log-normal. No programa, entretanto é denominada "gauss".

```
# Item d
```

```
# Modelo com a unidade como um termo de fragilidade log-normal.
```

```
# Com sparse = F (para facilitar estimação – ver pág. 383)
```

```
# Modelo 4
```

```
fit.gauss <- coxph(Surv(inicio, fim, status) ~ idade + causa + frailty(unidade,  
sparse = F, dist = "gauss"), data = dialmenor)
```

```
summary(fit.gauss)
```

```
Call:
```

```
coxph(formula = Surv(inicio, fim, status) ~ idade + causa + frailty(unidade,  
sparse = F, dist = "gauss"), data = dialmenor)
```

```
n= 861, number of events= 201
```

	coef	se(coef)	se2	Chisq	DF	p
idade	0.0326	0.00553	0.0055	34.79	1.0	3.7e-09
causacon	-0.8700	0.50051	0.4765	3.02	1.0	8.2e-02
causadia	0.5953	0.18287	0.1816	10.60	1.0	1.1e-03
causaout	0.1549	0.29136	0.2793	0.28	1.0	5.9e-01
causaren	0.2211	0.21187	0.2106	1.09	1.0	3.0e-01
frailty(unidade, sparse =				128.26	14.7	0.0e+00

	exp(coef)	exp(-coef)	lower .95	upper .95
idade	1.033	0.968	1.022	1.04
causacon	0.419	2.387	0.157	1.12
causadia	1.814	0.551	1.267	2.60
causaout	1.168	0.856	0.660	2.07
causaren	1.247	0.802	0.824	1.89

```
Iterations: 5 outer, 20 Newton-Raphson
```

```
Variance of random effect= 0.697
```

```
Degrees of freedom for terms= 1.0 3.8 14.7
```

```
Concordance= 0.76 (se = 0.022 )
```

```
Rsquare= 0.216 (max possible= 0.929 )
```

```
Likelihood ratio test= 210 on 19.5 df, p=0
```

```
Wald test = 54.9 on 19.5 df, p=3.22e-05
```

O resultado é muito parecido com o anterior. Os termos aleatórios nos dois modelos são significativamente diferentes de zero (coluna p-valor), com variância respectivamente de 0,734 (gama) e 0,697 (gauss), Rsquare e concordância equivalentes.

e. Visualize, através de um histograma, os efeitos aleatórios estimados por cada um dos modelos.

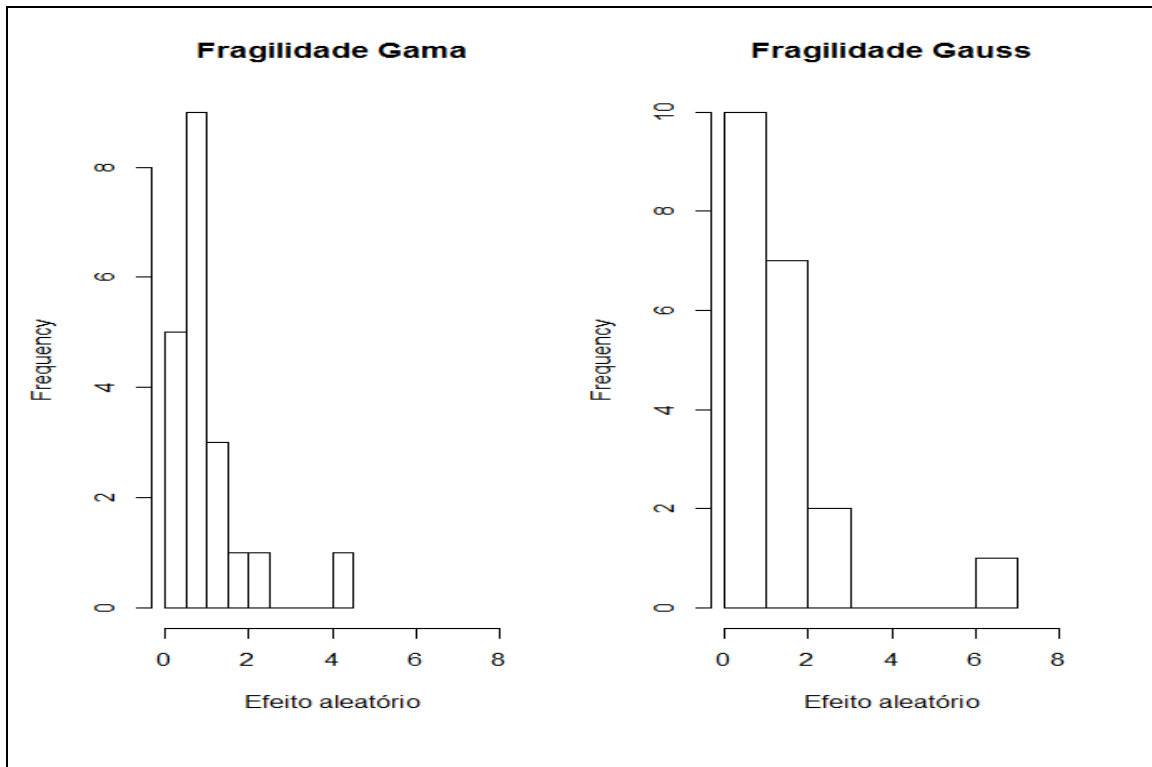
Resposta:

```
# Histograma dos efeitos aleatórios estimados nos modelos.
```

```
par(mfrow=c(1,2))
```

```
hist(exp(fit.gama$frail), xlim = c(0, 8), main = "Fragilidade Gama", xlab = "Efeito  
aleatório")
```

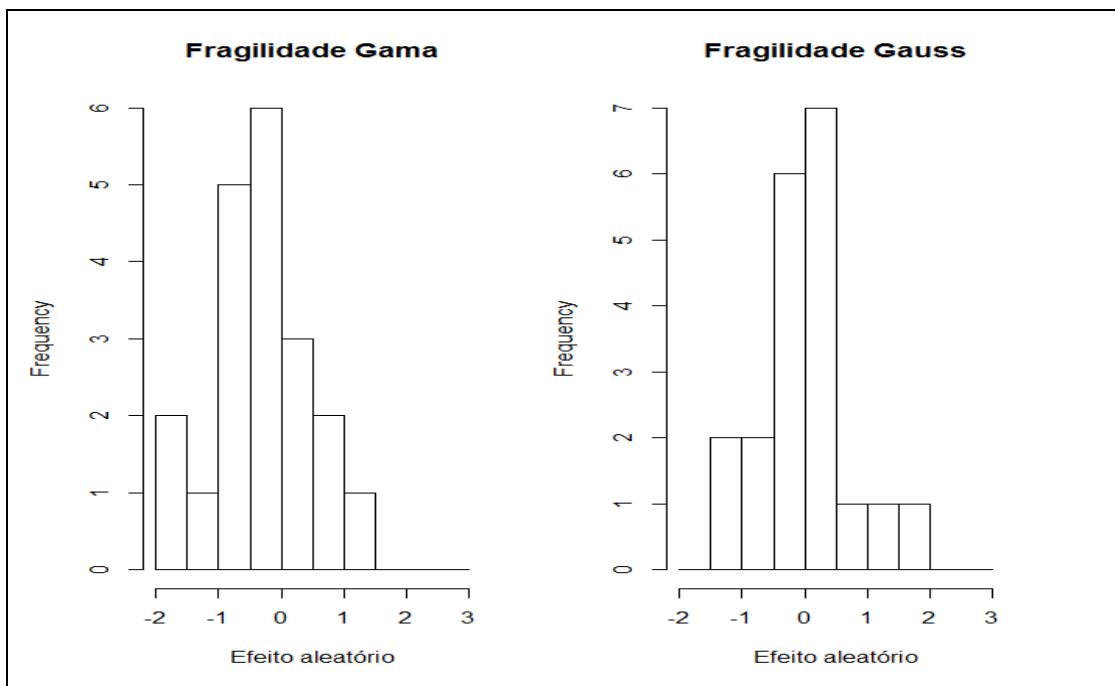
```
hist(exp(fit.gauss$frail), xlim = c(0, 8), main = "Fragilidade Gauss", xlab = "Efeito  
aleatório")
```



Com outros intervalos

```
hist(fit.gama$frail, xlim = c(-2, 3), breaks=seq(-2,3,.5),main = "Fragilidade Gama", xlab = "Efeito aleatório")
```

```
hist(fit.gauss$frail, xlim = c(-2, 3), breaks=seq(-2,3,.5), main = "Fragilidade Gauss", xlab = "Efeito aleatório")
```



Observe que essa segunda versão do histograma foi feita com o valor estimado do parâmetro, e a anterior com a exponencial (na escala do risco). O peso

maior do efeito aleatório com distribuição gama é no menor risco enquanto a Gauss pesa mais para o lado direito da curva.

f. Use a exponencial da fragilidade para obter a estimativa de risco.

Resposta:

As fragilidades estimadas das unidades ficam arquivadas no objeto frail gerado em cada modelo.

```
# Item f
```

```
# Risco Gama
```

```
fit.gama$frail
```

```
[1] -0.5837647816 -0.4341789944 -1.1233954051 -0.1538006424 0.1127867779
[6] -0.0497793320 0.6494229102 -1.6353115463 -1.5565258543 -0.4750678160
[11] -0.8043136302 0.0960941855 -0.5291769713 1.4722768733 -0.8703376349
[16] -0.3013105155 -0.0007268762 0.7686984477 -0.6135441793 0.2200258037
```

```
# Usando a exponencial da fragilidade para obter a estimativa de risco.
```

```
exp(fit.gama$frail)
```

```
[1] 0.5577944 0.6477963 0.3251738 0.8574429 1.1193932
[6] 0.9514394 1.9144357 0.1948916 0.2108674 0.6218429
[11] 0.4473949 1.1008627 0.5890896 4.3591491 0.4188101
[16] 0.7398480 0.9992734 2.1569570 0.5414285 1.2461089
```

Os valores negativos são fatores de proteção e os positivos fatores de risco.

```
# Risco Gauss
```

```
fit.gauss$frail
```

```
[1] -0.290080819 -0.228874723 -0.766878100 0.141467126 0.410370425
[6] 0.251366154 0.938864308 -1.159187317 -1.149616594 -0.189006011
[11] -0.487745343 0.187188647 -0.221165075 1.895268442 -0.542405436
[16] 0.002537972 0.229350388 1.087928271 -0.413473866 0.304091549
```

```
exp(fit.gauss$frail)
```

```
[1] 0.7482031 0.7954282 0.4644608 1.1519626 1.5073761 1.2857808 2.5570757
[8] 0.3137410 0.3167582 0.8277815 0.6140092 1.2058547 0.8015843 6.6543345
[15] 0.5813482 1.0025412 1.2577827 2.9681186 0.6613488 1.3553931
```

Observamos que algumas unidades passaram de proteção para risco na estimativa pontual. Seria necessário avaliar o intervalo de confiança destas estimativas.

g. Faça um gráfico das fragilidades estimadas

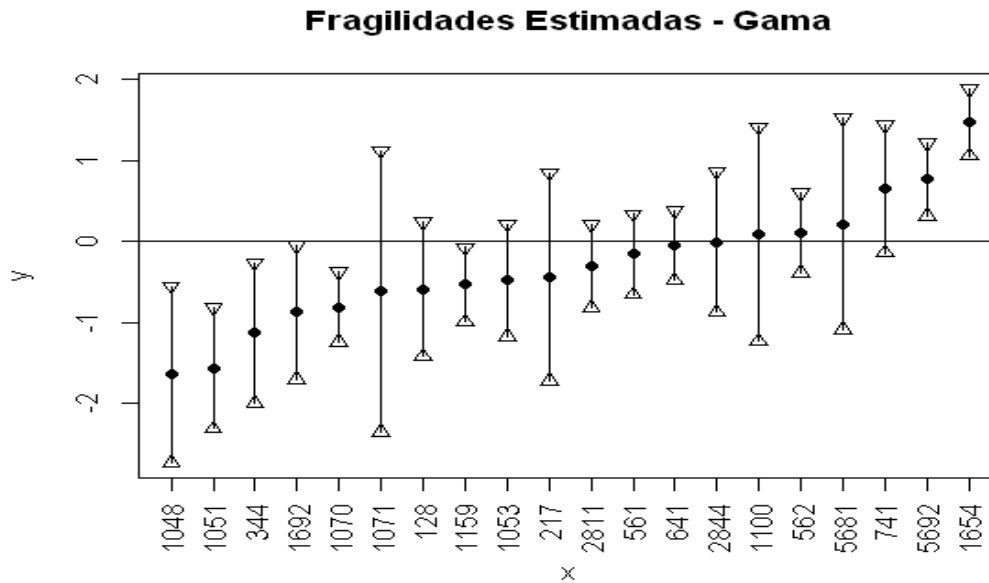
Resposta:

Ainda que a idéia de fazer o gráfico do risco seja atraente, como ao fazer a exponencial a distribuição fica assimétrica, recomenda-se fazer esse tipo de gráfico na escala do parâmetro, não do “hazard”.

Como vimos, uma forma mais apropriada de analisar as fragilidades pode ser realizada com um gráfico especial. Para a elaboração desse gráfico é necessário carregar as funções que estão no arquivo Rfun.r disponibilizada na

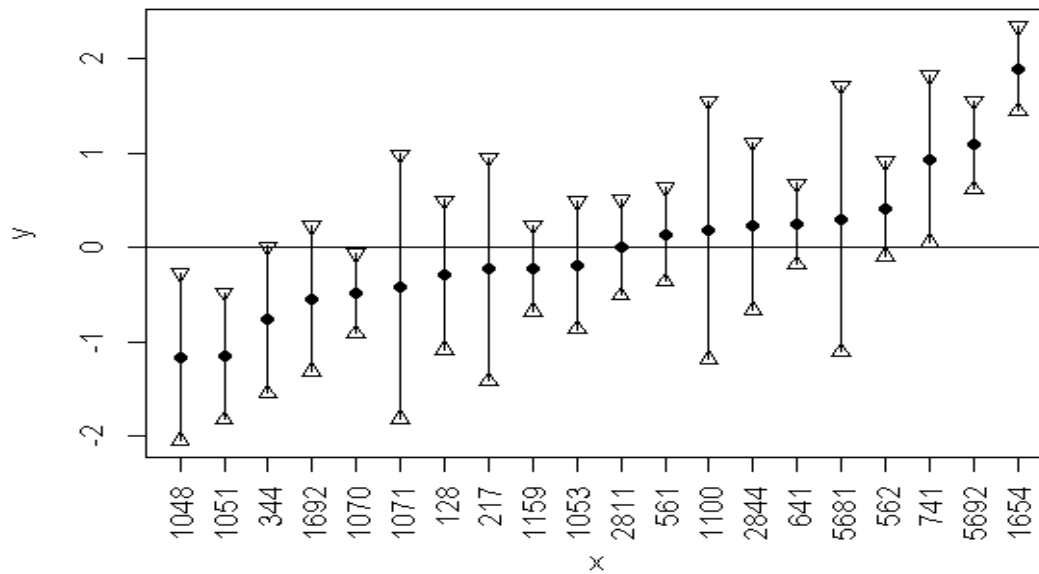
pagina do livro (<http://sobrevida.fiocruz.br/>). Lembrando ainda que é preciso rodar o modelo com `sparse=T`.

```
# Item g
source("Rfun.r")
# Para o gráfico o modelo precisa ter sido gerado com sparse=T (pg. 385)
fit.gama <- coxph(Surv(inicio, fim, status) ~ idade + causa + frailty(unidade,
sparse = T), data = dialmenor)
plot.frail(dialmenor$unidade,fit.gama)
title("Fragilidades Estimadas - Gama")
```



```
fit.gauss <- coxph(Surv(inicio, fim, status) ~ idade + causa + frailty(unidade,
sparse = T, dist = "gauss"), data = dialmenor)
plot.frail(dialmenor$unidade,fit.gauss)
title("Fragilidades estimadas – Gauss")
```

Fragilidades estimadas - Gauss



Devemos lembrar que os valores negativos são fatores de proteção e os positivos fatores de risco. Assim observamos que as unidades com menor risco significativo de morte são as 1048 e 1051, identificadas na fragilidade Gauss, além da 344 identificada também na fragilidade Gama. As unidades identificadas como tendo maior risco significativo de morte foram 5692 e 1654 (Gama e Gauss).

Comparando os principais resultados dos modelos:

Variável	Modelo 1 Cox clássico fit1.cox	Modelo 2 Fator fit2.cox	Modelo 3 Frag. Gama fit.gama	Modelo 4 Frag. Gauss fit.gauss
Sexo	0,88 [0,67-1,16]	-	-	-
Idade	1,04 [1,03-1,05]	1,03 [1,02-1,04]	1,03 [1,02-1,04]	1,03 [1,02-1,04]
Causacon	-	0,40 [0,13-1,40]	0,39 [0,14-1,07]	0,42 [0,16-1,12]
Causadia	-	1,78 [1,24-2,56]	1,82 [1,27-2,60]	1,81 [1,27-2,60]
Causaout	-	1,20 [0,67-2,15]	1,18 [0,66-2,12]	1,17 [0,67-2,07]
Causaren	-	1,22 [0,80-1,86]	1,28 [0,85-1,93]	1,25 [0,82-1,89]
Unidade741	-	5,19 [1,41-19,05]	-	-
Unidade1159	-	11,13 [4,08-30,35]	-	-
Unidade2844	-	4,78 [1,68-10,63]	-	-
Fragilidade	-	-	0,734	0,697
Concordância	0,642	0,762	0,761	0,760
R ²	0,06	0,22	0,216	0,216

No modelo 1 não temos a inclusão da causa de base da diálise nem de nenhuma variável da unidade, por isso o modelo apresenta baixo R² e menor concordância. Ao comparar os resultados dos demais modelos observa-se que apresentam resultados semelhantes para idade e causa, mas devem ser interpretados de forma diferenciada. As unidades que tiveram risco significativo (741, 1159 e 2844) no modelo 3 estão referenciadas a unidade 128. O resultado seria diferente se fosse

tomada outra unidade como referencia. Além das unidades terem diferentes perfis de atendimento e estrutura, que não podem ser incluídas no modelo contendo a unidade como fator. Nos dois últimos modelos, usando a fragilidade (ou efeito aleatório) da unidade hospitalar é possível incluir variáveis das unidades e estimar o risco do paciente ser atendido na unidade, além de corrigir as estimativas dos efeitos das variáveis fixas (idade e causa). Os modelos com fragilidade estimam o risco relativo da diabetes dado que os pacientes são atendidos na mesma unidade hospitalar (unidade típica, com fragilidade =1).

Exercício 12.3: Um estudo sobre infarto busca avaliar o efeito de variáveis relacionadas ao paciente (sexo, idade) e variáveis relacionadas ao hospital, na sobrevivência de pacientes lá atendidos. Para isso, um banco de dados foi criado, com informações de diversos hospitais. Abra o banco de dados infarto.dat no R e identifique as variáveis existentes para os indivíduos e para os hospitais. Note que cada paciente só tem uma linha, e que cada hospital (segundo nível) tem uma linha por paciente atendido, caracterizando uma estrutura aninhada. Para maiores detalhes da descrição desse banco consulte o Apêndice C.9.

- a. Vamos começar supondo que temos apenas as variáveis no nível de indivíduo (sexo e idade). Ajuste um modelo de riscos proporcionais (clássico) e interprete o resultado.

Resposta:

```
# Exercício 12.3
# Após a execução do exercício 9.2 (criando nova variável para tempo)
# Item a
# Modelo1==> sexo + idade (SEM fragilidade)
mod1 <- coxph(Surv(ini, fim, status) ~ idade + sexo, data = infarto)
summary(mod1)
```

```
Call:
coxph(formula = Surv(ini, fim, status) ~ idade + sexo, data = infarto)

n= 3176, number of events= 576

              coef exp(coef)  se(coef)      z Pr(>|z|)
idade  0.045228  1.046267  0.003416 13.239 < 2e-16 ***
sexoM -0.280829  0.755158  0.085296 -3.292 0.000993 ***
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

              exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
idade  1.0463  0.9558  1.0393  1.0533
sexoM  0.7552  1.3242  0.6389  0.8926

Concordance= 0.676 (se = 0.012 )
Rsquare= 0.065 (max possible= 0.869 )
Likelihood ratio test= 213.6 on 2 df, p=0
Wald test = 208.9 on 2 df, p=0
Score (logrank) test = 213.7 on 2 df, p=0
```

O modelo ajustado é diferente do modelo nulo pelos testes da razão de verossimilhança, score e Wald, explicando 7,6% da variabilidade total (Rsquare= 0.065 (max possible= 0.869)). A concordância é razoável (0,68). O

risco de infarto aumenta em 4,63% a cada ano a mais de idade, e o sexo masculino tem risco menor que o feminino, uma vez que sejam internadas. O sobrerisco do sexo feminino é de 1,324: $\exp(-\text{coef})$.

- b. Como existe uma estrutura de correlação, por termos indivíduos atendidos no mesmo hospital, podemos ajustar um modelo com um termo aleatório para cada hospital para estimar um perfil de risco neste nível (apesar da ausência de covariável neste nível). Registre o nível de significância do termo aleatório.

Resposta:

```
# Item b
# Modelo 2 ==> sexo + idade + fragilidade (hospital) - Gama
# Com sparse=F (para facilitar estimação –ver pág. 383)
mod1f <- coxph(Surv(ini, fim, status) ~ idade + sexo + frailty(hospital, sparse = F), data = infarto)
summary(mod1f)
```

```
Call:
coxph(formula = Surv(ini, fim, status) ~ idade + sexo + frailty(hospital, sparse = F), data = infarto)
```

n= 3176, number of events= 576

	coef	se(coef)	se2	Chisq	DF	p
idade	0.0449	0.00342	0.00342	172.2	1.0	0.0e+00
sexoM	-0.3082	0.08601	0.08581	12.8	1.0	3.4e-04
frailty(hospital, sparse)				57.1	14.3	4.6e-07

	exp(coef)	exp(-coef)	lower .95	upper .95
idade	1.046	0.956	1.039	1.053
sexoM	0.735	1.361	0.621	0.870
gamma:a	0.853	1.173	0.571	1.274
gamma:b	0.923	1.084	0.633	1.345
gamma:c	0.861	1.162	0.521	1.422
gamma:d	1.006	0.994	0.695	1.456
gamma:e	1.221	0.819	0.875	1.705
gamma:f	0.634	1.578	0.417	0.964
gamma:g	0.830	1.205	0.527	1.307
gamma:h	1.032	0.969	0.745	1.430
gamma:i	1.367	0.732	1.069	1.748
gamma:j	0.667	1.500	0.476	0.935
gamma:k	0.667	1.499	0.495	0.900
gamma:l	0.923	1.083	0.541	1.576
gamma:m	0.866	1.155	0.638	1.175
gamma:n	1.163	0.860	0.830	1.630
gamma:o	1.104	0.906	0.648	1.881
gamma:p	0.594	1.684	0.399	0.882
gamma:q	1.048	0.954	0.688	1.598
gamma:r	1.158	0.864	0.666	2.012
gamma:s	1.115	0.897	0.677	1.835
gamma:t	0.788	1.269	0.534	1.164
gamma:u	1.351	0.740	1.004	1.818
gamma:v	1.227	0.815	0.895	1.684
gamma:w	1.144	0.874	0.787	1.661
gamma:x	1.373	0.729	1.042	1.807
gamma:y	1.085	0.922	0.706	1.666

```

Iterations: 10 outer, 29 Newton-Raphson
  Variance of random effect= 0.0946   I-likelihood = -3103.4
Degrees of freedom for terms=  1.0  1.0 14.3
Concordance= 0.7   (se = 0.012 )
Rsquare= 0.086   (max possible= 0.869 )
Likelihood ratio test= 287   on 16.3 df,   p=0
Wald test              = 267   on 16.3 df,   p=0

```

O termo aleatório é significativamente diferente de zero ($p=4.6e-07$), com variância estimada em 0,0946.

- c. Adicione ao modelo as variáveis de nível hospitalar: *luti*, *natureza* e *volume*. Elas podem explicar parte da fragilidade estimada no modelo acima. Observe o efeito da inclusão das novas covariáveis no termo aleatório.

Resposta:

```

# Item c
# Incluindo as variáveis passo a passo
# Modelo 3 ==> sexo + idade + luti + fragilidade (hospital). Com sparse=F
mod2f <- coxph(Surv(ini, fim, status) ~ idade + sexo + luti + frailty(hospital,
sparse = F), data = infarto)
summary(mod2f)

```

Call:

```

coxph(formula = Surv(ini, fim, status) ~ idade + sexo + luti +
      frailty(hospital, sparse = F), data = infarto)
n= 3176, number of events= 576

```

	coef	se(coef)	se2	Chisq	DF	p
idade	0.0449	0.00342	0.00342	172.39	1.0	0.0e+00
sexoM	-0.3096	0.08597	0.08579	12.97	1.0	3.2e-04
luti25+	0.1414	0.17181	0.10690	0.68	1.0	4.1e-01
lutin	0.2728	0.23910	0.14750	1.30	1.0	2.5e-01
frailty(hospital, sparse				42.92	12.2	2.6e-05

	exp(coef)	exp(-coef)	lower .95	upper .95
idade	1.046	0.956	1.039	1.053
sexoM	0.734	1.363	0.620	0.868
luti25+	1.152	0.868	0.823	1.613
lutin	1.314	0.761	0.822	2.099
gamma:a	0.827	1.209	0.548	1.249
gamma:b	0.889	1.125	0.600	1.317
gamma:c	0.853	1.172	0.529	1.377
gamma:d	1.051	0.952	0.733	1.506
gamma:e	1.262	0.792	0.909	1.752
gamma:f	0.687	1.457	0.458	1.030
gamma:g	0.816	1.226	0.521	1.277
gamma:h	1.084	0.923	0.785	1.497
gamma:i	1.282	0.780	0.940	1.748
gamma:j	0.719	1.391	0.513	1.007
gamma:k	0.719	1.391	0.531	0.974
gamma:l	0.886	1.129	0.532	1.473
gamma:m	0.922	1.085	0.678	1.253
gamma:n	1.104	0.906	0.769	1.584
gamma:o	1.098	0.911	0.670	1.800
gamma:p	0.639	1.565	0.436	0.937
gamma:q	0.948	1.055	0.603	1.488

```

gamma:r      1.133      0.883      0.680      1.888
gamma:s      1.116      0.896      0.699      1.780
gamma:t      0.840      1.191      0.574      1.227
gamma:u      1.400      0.714      1.041      1.883
gamma:v      1.274      0.785      0.932      1.743
gamma:w      1.177      0.849      0.820      1.691
gamma:x      1.167      0.857      0.774      1.760
gamma:y      1.109      0.901      0.736      1.671

```

```

Iterations: 8 outer, 26 Newton-Raphson
Variance of random effect= 0.0784 I-likelihood = -3102.6
Degrees of freedom for terms= 1.0 1.0 0.8 12.2
Concordance= 0.699 (se = 0.012 )
Rsquare= 0.086 (max possible= 0.869 )
Likelihood ratio test= 285 on 14.9 df, p=0
Wald test = 266 on 14.9 df, p=0

```

```

# Modelo 4==> sexo + idade + luti + natureza + fragilidade(hospital). sparse=F
mod3f <- coxph(Surv(ini, fim, status) ~ idade + sexo + luti + natureza +
frailty(hospital, sparse = F), data = infarto)
summary(mod3f)

```

Call:

```

coxph(formula = Surv(ini, fim, status) ~ idade + sexo + luti +
natureza + frailty(hospital, sparse = F), data = infarto)
n= 3176, number of events= 576

```

	coef	se(coef)	se2	Chisq	DF	p
idade	0.0453	0.00342	0.00342	175.17	1.00	0.00000
sexoM	-0.3113	0.08584	0.08568	13.15	1.00	0.00029
luti25+	0.5477	0.16464	0.12291	11.06	1.00	0.00088
luti<25	0.1467	0.20874	0.15817	0.49	1.00	0.48000
naturezaPE	0.1149	0.33732	0.28899	0.12	1.00	0.73000
naturezaPFU	-0.6899	0.38951	0.33036	3.14	1.00	0.07700
naturezaPM	-0.3453	0.35357	0.30441	0.95	1.00	0.33000
frailty(hospital, sparse)				12.81	5.81	0.04100

	exp(coef)	exp(-coef)	lower .95	upper .95
idade	1.046	0.956	1.039	1.053
sexoM	0.733	1.365	0.619	0.867
luti25+	1.729	0.578	1.252	2.388
luti<25	1.158	0.864	0.769	1.743
naturezaPE	1.122	0.891	0.579	2.173
naturezaPFU	0.502	1.993	0.234	1.076
naturezaPM	0.708	1.412	0.354	1.416
gamma:a	0.950	1.053	0.720	1.252
gamma:b	0.987	1.013	0.754	1.293
gamma:c	0.959	1.043	0.714	1.287
gamma:d	0.943	1.060	0.725	1.228
gamma:e	1.216	0.823	0.953	1.551
gamma:f	0.882	1.134	0.669	1.163
gamma:g	0.862	1.160	0.643	1.156
gamma:h	1.137	0.879	0.893	1.449
gamma:i	1.067	0.937	0.825	1.381
gamma:j	0.899	1.112	0.699	1.157
gamma:k	0.897	1.114	0.706	1.140
gamma:l	0.987	1.014	0.730	1.333
gamma:m	1.052	0.951	0.830	1.332
gamma:n	1.115	0.897	0.864	1.440
gamma:o	1.028	0.973	0.762	1.387

gamma:p	0.943	1.060	0.711	1.252
gamma:q	0.972	1.029	0.714	1.323
gamma:r	1.046	0.956	0.773	1.414
gamma:s	1.022	0.979	0.763	1.368
gamma:t	0.826	1.211	0.628	1.085
gamma:u	1.111	0.900	0.878	1.407
gamma:v	1.046	0.956	0.819	1.337
gamma:w	1.012	0.988	0.778	1.317
gamma:x	1.041	0.960	0.780	1.391
gamma:y	0.998	1.002	0.756	1.317

Iterations: 8 outer, 27 Newton-Raphson
 Variance of random effect= 0.0249 I-likelihood = -3096.6
 Degrees of freedom for terms= 1.0 1.0 1.1 2.0 5.8
 Concordance= 0.698 (se = 0.012)
 Rsquare= 0.084 (max possible= 0.869)
 Likelihood ratio test= 279 on 10.9 df, p=0
 Wald test = 264 on 10.9 df, p=0

```
# Modelo 4 ==> sexo + idade + luti + natureza + volume + fragilidade(hospital)
# Com sparse=F
mod4f <- coxph(Surv(ini, fim, status) ~ idade + sexo + luti + natureza + volume +
frailty(hospital, sparse = F), data = infarto)
summary(mod4f)
```

Call:
 coxph(formula = Surv(ini, fim, status) ~ idade + sexo + luti +
 natureza + volume + frailty(hospital, sparse = F), data = infarto)

n= 3176, number of events= 576

	coef	se(coef)	se2	Chisq	DF	p
idade	0.0455	0.00343	0.00343	175.59	1.00	0.00000
sexoM	-0.3117	0.08586	0.08569	13.18	1.00	0.00028
luti25+	0.5579	0.16516	0.12318	11.41	1.00	0.00073
lutin	0.1313	0.20389	0.15598	0.41	1.00	0.52000
naturezaPE	0.1539	0.33270	0.28860	0.21	1.00	0.64000
naturezaPFU	-0.6504	0.38345	0.32839	2.88	1.00	0.09000
naturezaPM	-0.3078	0.34640	0.30205	0.79	1.00	0.37000
volumevp	0.3457	0.30606	0.28659	1.28	1.00	0.26000
frailty(hospital, sparse				12.91	5.78	0.03900

	exp(coef)	exp(-coef)	lower .95	upper .95
idade	1.047	0.956	1.039	1.054
sexoM	0.732	1.366	0.619	0.866
luti25+	1.747	0.572	1.264	2.415
lutin	1.140	0.877	0.765	1.701
naturezaPE	1.166	0.857	0.608	2.239
naturezaPFU	0.522	1.916	0.246	1.106
naturezaPM	0.735	1.360	0.373	1.449
volumevp	1.413	0.708	0.776	2.574
gamma:a	0.949	1.054	0.719	1.252
gamma:b	0.987	1.013	0.753	1.293
gamma:c	0.959	1.043	0.713	1.288
gamma:d	0.946	1.057	0.727	1.233
gamma:e	1.221	0.819	0.956	1.558
gamma:f	0.885	1.130	0.671	1.167
gamma:g	0.862	1.160	0.642	1.156
gamma:h	1.143	0.875	0.897	1.456
gamma:i	1.069	0.936	0.825	1.384


```

gamma:j      0.904      1.106      0.702      1.164
gamma:k      0.903      1.108      0.710      1.147
gamma:l      0.957      1.045      0.702      1.304
gamma:m      1.058      0.946      0.834      1.340
gamma:n      1.116      0.896      0.864      1.441
gamma:o      1.013      0.987      0.748      1.372
gamma:p      0.945      1.058      0.712      1.256
gamma:q      0.987      1.013      0.726      1.342
gamma:r      1.045      0.957      0.771      1.414
gamma:s      0.986      1.015      0.728      1.334
gamma:t      0.828      1.207      0.630      1.089
gamma:u      1.117      0.895      0.882      1.415
gamma:v      1.051      0.951      0.823      1.343
gamma:w      1.016      0.985      0.780      1.322
gamma:x      1.056      0.947      0.792      1.407
gamma:y      1.000      1.000      0.757      1.321

```

Iterations: 8 outer, 27 Newton-Raphson

Variance of random effect= 0.0251 I-likelihood = -3096

Degrees of freedom for terms= 1.0 1.0 1.1 2.0 0.9 5.8

Concordance= 0.698 (se = 0.012)

Rsquare= 0.084 (max possible= 0.869)

Likelihood ratio test= 280 on 11.8 df, p=0

Wald test = 265 on 11.8 df, p=0

Uma boa forma de comparar vários modelos é resumir em uma tabela:

Variáveis	Modelos			
	1	2	3	4
Idade	1.046*	1.046*	1.046*	1.047*
Sexo	0.735*	0.734*	0.733*	0.732*
Leitos UTI 25+	-	1.152	1.729*	1.747*
Sem Leitos UTI	-	1.314	1.158	1.140
Natureza Estadual	-	-	1.122	1.166
Natureza Federal/Universitário	-	-	0.502	0.522
Natureza Municipal	-	-	0.708	0.735
Volume <25 internações	-	-	-	1.413
Fragilidade (variância)	0.0946*	0.0784*	0.0249*	0.0251*

*valores significativos para intervalo de confiança de 90%

Observe que a variância do efeito aleatório, único valor de fato estimado, diminui com a inclusão das variáveis referentes diretamente ao hospital, principalmente o número de leitos de UTI e a natureza jurídica do hospital.

d. Faça um gráfico das fragilidades em cada modelo. Por que à medida que se incluem novas variáveis do nível do hospital diminui a variância da fragilidade?

Resposta:

Item d

```

hist(mod1f$coeff[3:27], main = "Mod1f: Só variáveis do indivíduo", xlab = "", xlim = c(-0.8, 0.4))

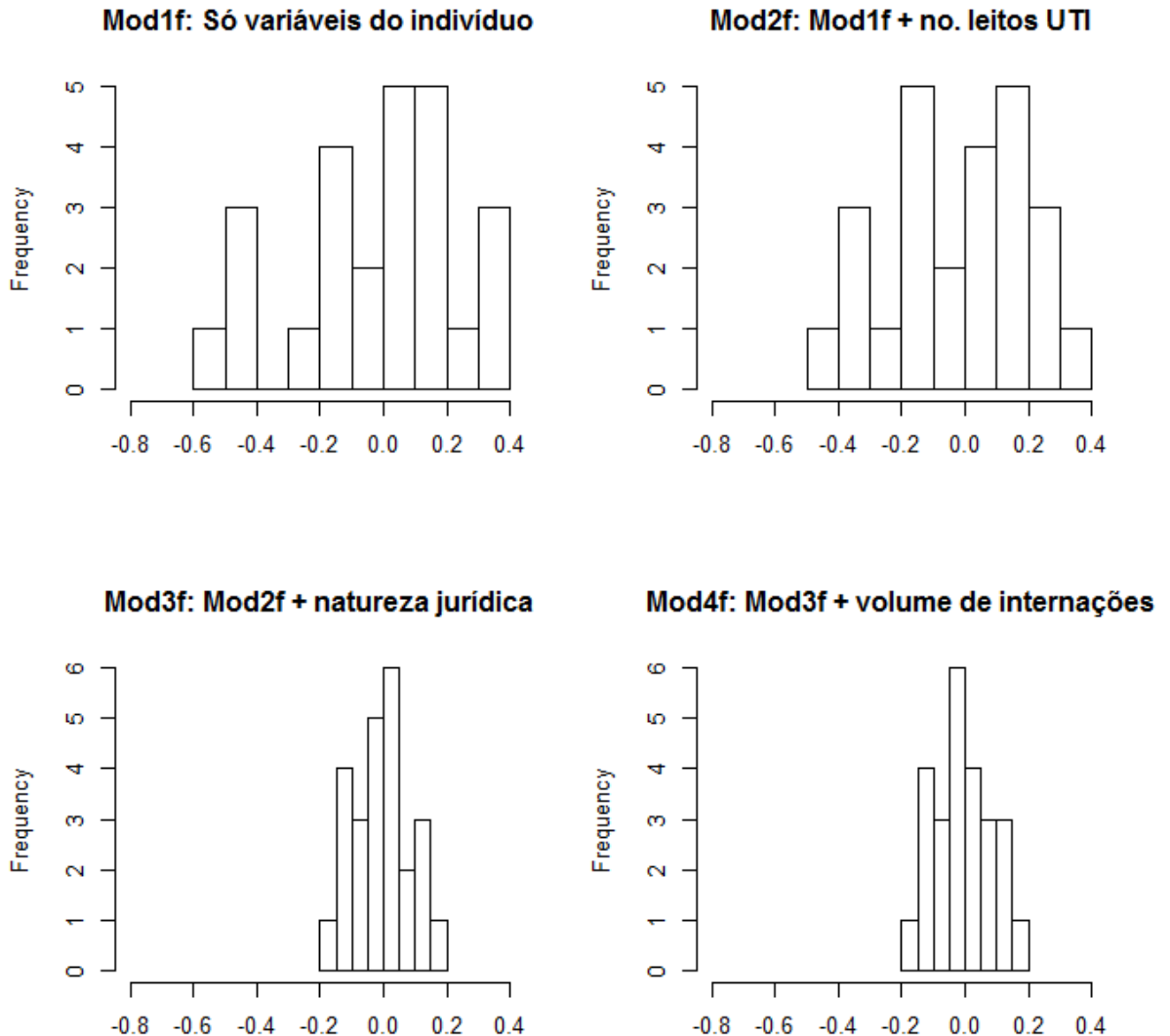
```

```

hist(mod2f$coeff[5:29], main = "Mod2f: Mod1f + no. leitos UTI", xlab = "", xlim = c(-0.8, 0.4))

```

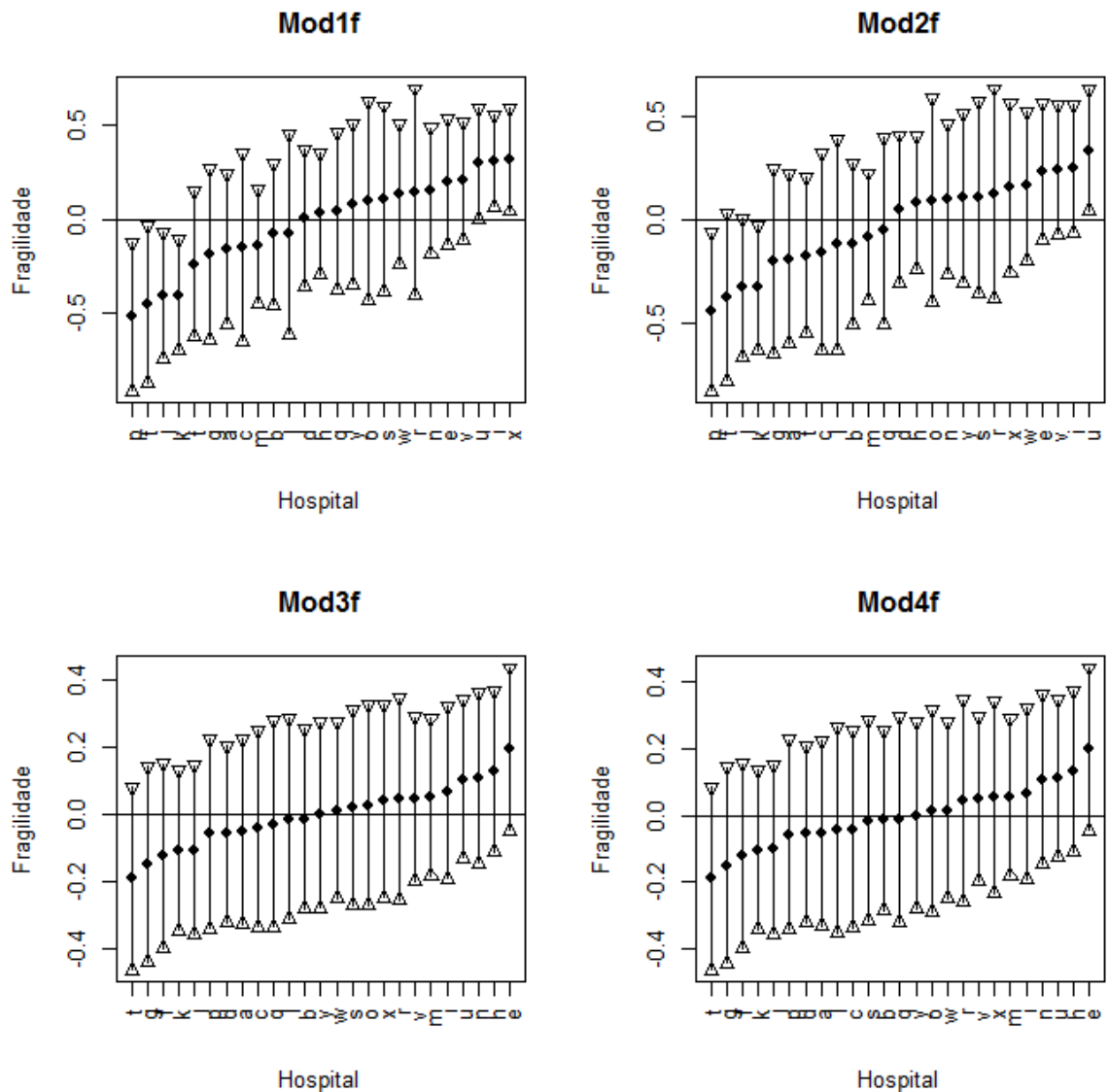
```
hist(mod3f$coeff[8:32], main = "Mod3f: Mod2f + natureza jurídica", xlab = "", xlim = c(-0.8, 0.4))
hist(mod4f$coeff[9:33], main = "Mod4f: Mod3f + volume de internações", xlab = "", xlim = c(-0.8, 0.4))
```



Uma forma mais apropriada de analisar as fragilidades pode ser realizada com um gráfico especial. Para a elaboração desse gráfico é necessário carregar as funções que estão no arquivo Rfun.r disponibilizada na paginado livro (<http://sobrevida.fiocruz.br/>)

```
source("Rfun.r")
plot.frail(infarto$hospital, mod1f, ylab = "Fragilidade", main = "Mod1f", xlab = "Hospital")
plot.frail(infarto$hospital, mod2f, ylab = "Fragilidade", main = "Mod2f", xlab = "Hospital")
plot.frail(infarto$hospital, mod3f, ylab = "Fragilidade", main = "Mod3f", xlab = "Hospital")
```

```
plot.frail(infarto$hospital, mod4f, ylab = "Fragilidade", main = "Mod4f", xlab = "Hospital")
```



Pode-se observar que os gráficos das fragilidades referentes aos modelos 1 (somente variáveis do indivíduo) e 2 (incluindo a variável número de leitos UTI) são muito semelhantes, com as mesmas unidades com menor risco (unidades 16, 6, 10 e 11), embora o intervalo de confiança no segundo modelo inclua o zero. Na outra ponta, a unidade 24, que apresentava o maior risco agora tem perfil de risco médio. A inclusão das demais variáveis do nível do hospital, entretanto, fez com que nenhuma unidade tenha perfil de risco significativamente diferente da média. Ou seja, a inclusão da variável Natureza Jurídica do hospital permitiu explicar o excesso de risco estimado através dos modelos de sobrevivência com efeitos aleatórios. A variável Volume de internações não acrescentou muita informação ao modelo: por um lado, seu efeito não era significativamente diferente de um; por outro, a variabilidade entre os hospitais também não se alterou.

Exercício 12.4: Compare as estimativas do modelo ajustado no exercício anterior, incluindo todas as variáveis, com um modelo semelhante que utilize uma distribuição gaussiana. Há diferença nas estimativas?

Resposta:

Exercício 12.4

Considerando o modelo 3 (sem a variável volume)

```
mod3f.gauss <- coxph(Surv(ini, fim, status) ~ idade + sexo + luti + natureza +
frailty(hospital, sparse = F, dist = "gauss"), data = infarto)
summary(mod3f.gauss)
```

Call:

```
coxph(formula = Surv(ini, fim, status) ~ idade + sexo + luti +
natureza + frailty(hospital, sparse = F, dist = "gauss"),
data = infarto)
```

```

n= 3176, number of events= 576

```

	coef	se(coef)	se2	Chisq	DF	p
idade	0.0451	0.00342	0.00342	173.62	1.00	0.00000
sexoM	-0.3125	0.08601	0.08584	13.20	1.00	0.00028
luti25+	0.5378	0.20180	0.13398	7.10	1.00	0.00770
luti	0.1220	0.25474	0.17018	0.23	1.00	0.63000
naturezaPE	0.0692	0.38162	0.29695	0.03	1.00	0.86000
naturezaPFU	-0.7232	0.44367	0.34186	2.66	1.00	0.10000
naturezaPM	-0.3974	0.39805	0.31400	1.00	1.00	0.32000
frailty(hospital, sparse				19.52	8.83	0.01900

	exp(coef)	exp(-coef)	lower .95	upper .95
idade	1.046	0.956	1.039	1.053
sexoM	0.732	1.367	0.618	0.866
luti25+	1.712	0.584	1.153	2.543
luti	1.130	0.885	0.686	1.861
naturezaPE	1.072	0.933	0.507	2.264
naturezaPFU	0.485	2.061	0.203	1.158
naturezaPM	0.672	1.488	0.308	1.466
gauss:a	0.922	1.085	0.642	1.324
gauss:b	0.981	1.019	0.687	1.401
gauss:c	0.926	1.080	0.620	1.382
gauss:d	0.918	1.089	0.656	1.284
gauss:e	1.391	0.719	0.998	1.940
gauss:f	0.828	1.207	0.585	1.173
gauss:g	0.797	1.254	0.545	1.166
gauss:h	1.228	0.815	0.892	1.691
gauss:i	1.102	0.908	0.773	1.569
gauss:j	0.869	1.151	0.636	1.187
gauss:k	0.875	1.142	0.654	1.172
gauss:l	0.979	1.021	0.639	1.500
gauss:m	1.080	0.926	0.799	1.461
gauss:n	1.189	0.841	0.839	1.684
gauss:o	1.055	0.948	0.680	1.636
gauss:p	0.910	1.099	0.622	1.330
gauss:q	0.948	1.055	0.611	1.470
gauss:r	1.104	0.906	0.701	1.737
gauss:s	1.044	0.958	0.690	1.578
gauss:t	0.761	1.314	0.545	1.064
gauss:u	1.166	0.857	0.858	1.586
gauss:v	1.071	0.934	0.781	1.467
gauss:w	1.022	0.979	0.724	1.442
gauss:x	1.077	0.928	0.711	1.634
gauss:y	0.998	1.002	0.688	1.447

Iterations: 8 outer, 23 Newton-Raphson
 Variance of random effect= 0.054
 Degrees of freedom for terms= 1.0 1.0 0.9 1.5 8.8
 Concordance= 0.7 (se = 0.012)
 Rsquare= 0.099 (max possible= 0.871)
 Likelihood ratio test= 332 on 13.2 df, p=0
 Wald test = 271 on 13.2 df, p=0

Os efeitos das covariáveis fixas praticamente não se alteram, conforme se observa na tabela.

Variáveis	Gama	Gauss
Idade	1.046*	1,046*
Sexo	0.733*	0,732*
Leitos UTI 25+	1.729*	1,712*
Sem Leitos UTI	1.158	1,130
Natureza Estadual	1.122	1,072
Natureza Federal/Universitário	0.502	0,485
Natureza Municipal	0.708	0,673
Fragilidade (variância)	0.0249*	0,054

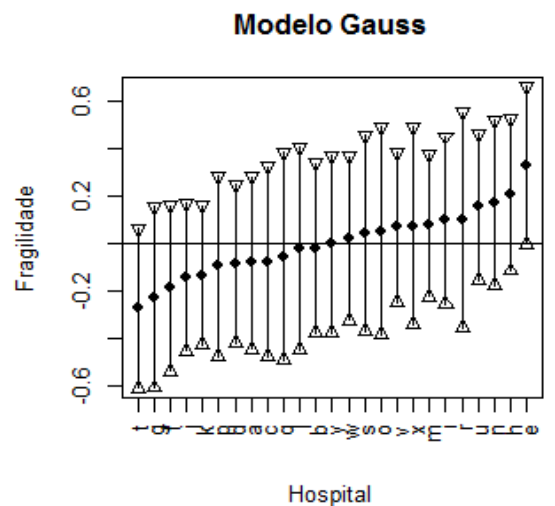
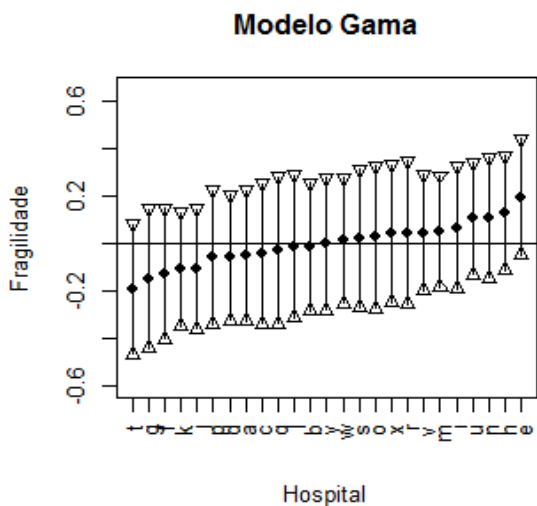
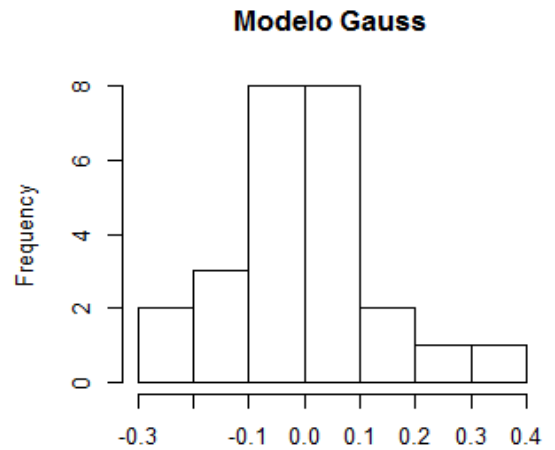
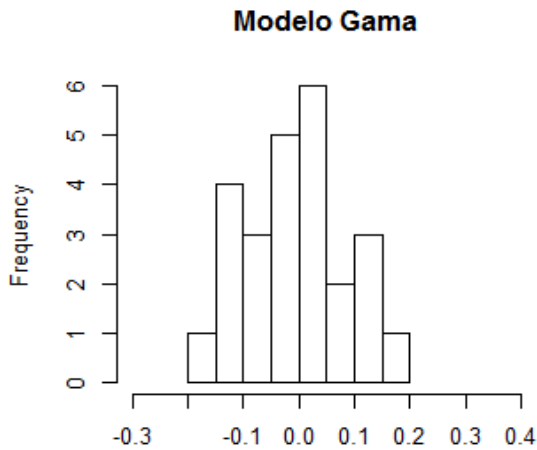
*valores significativos para intervalo de confiança de 90%

As fragilidades estimadas com distribuição gaussiana apresentam uma maior dispersão, mas no essencial os modelos são muito semelhantes.

Gráficos das fragilidades

```
hist(mod3f$coeff[8:32], xlab = "", xlim = c(-0.3, 0.4), main = "Modelo Gama")
hist(mod3f.gauss$coeff[8:32], xlab = "", xlim = c(-0.3,0.4), main = "Modelo Gauss")
plot.frail(infarto$hospital, mod3f, xlab = "Hospital", ylim = c(-0.6, 0.65), ylab = "Fragilidade", main = "Modelo Gama")
plot.frail(infarto$hospital, mod3f.gauss, xlab = "Hospital", ylim = c(-0.6, 0.65), ylab = "Fragilidade", main = "Modelo Gauss")
```

Também nos gráficos se observa que a dispersão é maior no modelo Gauss.



Exercício 12.5: No Capítulo 10, sobre eventos múltiplos, ajustou-se modelos marginais para se avaliar o efeito do tratamento com vitamina A no risco de ocorrência de diarreia infantil (Apêndice 12.4). Como múltiplos eventos eram observados por criança, uma primeira opção de modelo era o modelo marginal, que corrigia a variância dos efeitos para a presença de correlação entre tempos de sobrevivência observados para a mesma criança. Uma outra abordagem para esse problema pode ser feita agora, utilizando-se fragilidade. Podemos considerar que *criança* é a unidade de segundo nível, que agrega as medidas repetidas de tempo. Neste caso, a adição de um termo aleatório irá estimar o efeito da fragilidade das crianças, não explicada pelos efeitos fixos.

- a. Ajuste um modelo marginal de incrementos independentes, como no capítulo 10, e um modelo com fragilidade aos dados.

Resposta:

Exercício 12.5

Item a

```
diar <- read.table("multdiarreia.txt", header = TRUE)
```

```
diar <- diar[diar$numcri <= 100, ]
modelo.inc <- coxph(Surv(ini, fim, status) ~ grupo + idade + cluster(numcri), data
= diar)
summary(modelo.inc)
```

```
Call:
coxph(formula = Surv(ini, fim, status) ~ grupo + idade +
cluster(numcri),
data = diar)
```

```
n= 643, number of events= 547
```

	coef	exp(coef)	se(coef)	robust se	z	Pr(> z)
grupovit	-0.351327	0.703753	0.086937	0.182569	-1.924	0.0543 .
idade	-0.040844	0.959979	0.003612	0.007162	-5.703	1.18e-08 ***

```
---
```

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

	exp(coef)	exp(-coef)	lower .95	upper .95
grupovit	0.7038	1.421	0.4921	1.0065
idade	0.9600	1.042	0.9466	0.9735

```
Concordance= 0.646 (se = 0.013 )
```

```
Rsquare= 0.189 (max possible= 0.999 )
```

```
Likelihood ratio test= 134.7 on 2 df, p=0
```

```
Wald test = 32.79 on 2 df, p=7.598e-08
```

```
Score (logrank) test = 143.2 on 2 df, p=0, Robust = 16.81
p=0.0002239
```

(Note: the likelihood ratio and score tests assume independence of observations within a cluster, the Wald and robust score tests do not).

```
modelo.frag <- coxph(Surv(ini, fim, status) ~ grupo + idade + frailty(numcri,
sparse = F, dist = "gamma"), data = diar)
summary(modelo.frag)
```

```
Call:
coxph(formula = Surv(ini, fim, status) ~ grupo + idade +
frailty(numcri,
sparse = F, dist = "gamma"), data = diar)
```

```
n= 643, number of events= 547
```

	coef	se(coef)	se2	Chisq	DF	p
grupovit	-0.2942	0.18680	0.09192	2.48	1.0	1.2e-01
idade	-0.0424	0.00829	0.00401	26.11	1.0	3.2e-07
frailty(numcri, sparse =				279.56	73.4	0.0e+00

	exp(coef)	exp(-coef)	lower .95	upper .95
grupovit	0.745	1.342	0.5167	1.075
idade	0.959	1.043	0.9431	0.974
gamma:1	2.048	0.488	1.1372	3.687
gamma:2	1.099	0.910	0.4585	2.632
gamma:3	1.212	0.825	0.5753	2.553
gamma:4	3.005	0.333	1.6474	5.481
gamma:5	0.949	1.053	0.3998	2.254
gamma:6	1.748	0.572	0.9662	3.164
gamma:7	0.300	3.335	0.0608	1.479

gamma:8	0.344	2.906	0.1184	1.000
gamma:9	0.652	1.533	0.2536	1.678
gamma:10	0.241	4.141	0.0490	1.189
gamma:11	0.729	1.372	0.2823	1.882
gamma:12	0.624	1.603	0.1789	2.175
gamma:13	0.783	1.278	0.3535	1.732
gamma:14	1.094	0.914	0.4625	2.587
gamma:15	0.441	2.269	0.1523	1.276
gamma:16	0.993	1.007	0.4168	2.364
gamma:17	0.515	1.940	0.2136	1.243
gamma:18	2.293	0.436	1.3586	3.869
gamma:19	0.527	1.897	0.1517	1.832
gamma:20	0.327	3.056	0.0662	1.617
gamma:21	0.296	3.375	0.0602	1.457
gamma:22	0.353	2.832	0.0719	1.735
gamma:23	1.242	0.805	0.6370	2.421
gamma:24	0.497	2.010	0.1426	1.736
gamma:25	0.558	1.793	0.1594	1.951
gamma:26	0.520	1.923	0.2024	1.337
gamma:27	0.219	4.558	0.0445	1.083
gamma:28	0.248	4.032	0.0704	0.874
gamma:29	0.972	1.029	0.4938	1.912
gamma:30	3.747	0.267	2.1035	6.673
gamma:31	1.308	0.764	0.6705	2.552
gamma:32	0.614	1.629	0.2823	1.334
gamma:33	0.924	1.083	0.4169	2.046
gamma:34	0.918	1.089	0.3896	2.164
gamma:35	2.093	0.478	1.0265	4.269
gamma:36	1.592	0.628	0.7892	3.212
gamma:37	0.953	1.050	0.4847	1.872
gamma:38	0.770	1.298	0.2977	1.994
gamma:39	0.479	2.089	0.2004	1.143
gamma:40	0.723	1.382	0.2809	1.863
gamma:41	1.399	0.715	0.6805	2.876
gamma:42	0.910	1.099	0.4395	1.882
gamma:43	0.389	2.572	0.1117	1.353
gamma:44	1.160	0.862	0.5523	2.435
gamma:45	0.250	4.003	0.0505	1.235
gamma:46	0.407	2.457	0.1158	1.431
gamma:47	0.417	2.396	0.1436	1.213
gamma:48	0.608	1.644	0.2367	1.563
gamma:49	0.329	3.042	0.0943	1.146
gamma:50	0.498	2.008	0.1421	1.746
gamma:51	0.574	1.743	0.1639	2.008
gamma:52	0.656	1.525	0.2242	1.917
gamma:53	0.291	3.436	0.0590	1.435
gamma:54	0.266	3.766	0.0539	1.308
gamma:55	1.007	0.993	0.3906	2.597
gamma:56	0.849	1.177	0.4245	1.699
gamma:57	3.027	0.330	1.8405	4.977
gamma:58	0.541	1.848	0.2559	1.145
gamma:59	0.871	1.148	0.3696	2.051
gamma:60	0.898	1.113	0.4730	1.706
gamma:61	1.216	0.823	0.6544	2.258
gamma:62	1.925	0.519	1.1034	3.359
gamma:63	1.063	0.940	0.4777	2.367
gamma:64	0.587	1.704	0.2721	1.266
gamma:65	0.591	1.693	0.2030	1.719
gamma:66	0.229	4.360	0.0651	0.808
gamma:67	0.522	1.916	0.1500	1.815
gamma:68	1.100	0.909	0.5448	2.219

gamma:69	1.800	0.556	0.9465	3.422
gamma:70	1.711	0.584	0.9660	3.031
gamma:71	0.737	1.356	0.2539	2.141
gamma:72	1.828	0.547	1.0718	3.118
gamma:73	0.829	1.206	0.4062	1.693
gamma:74	1.490	0.671	0.7403	2.998
gamma:75	0.518	1.932	0.1054	2.541
gamma:76	1.610	0.621	0.7591	3.413
gamma:77	0.401	2.491	0.1148	1.404
gamma:78	0.733	1.364	0.3103	1.731
gamma:79	0.794	1.260	0.4045	1.558
gamma:80	1.240	0.807	0.6148	2.500
gamma:81	1.484	0.674	0.7183	3.066
gamma:82	1.245	0.803	0.3624	4.274
gamma:83	1.653	0.605	0.9440	2.893
gamma:84	1.956	0.511	1.1630	3.290
gamma:85	0.831	1.204	0.3235	2.134
gamma:86	1.342	0.745	0.6405	2.812
gamma:87	1.025	0.975	0.4875	2.156
gamma:88	0.827	1.209	0.3737	1.830
gamma:89	2.697	0.371	1.6287	4.466
gamma:90	2.316	0.432	1.3914	3.855
gamma:91	0.299	3.342	0.0607	1.475
gamma:92	0.804	1.243	0.3992	1.621
gamma:93	1.202	0.832	0.5382	2.684
gamma:94	0.316	3.162	0.1047	0.955
gamma:95	0.259	3.865	0.0526	1.273
gamma:96	1.136	0.880	0.5140	2.511
gamma:97	0.322	3.105	0.1078	0.963
gamma:98	0.847	1.181	0.2924	2.452
gamma:99	3.393	0.295	2.0468	5.624
gamma:100	0.828	1.207	0.2843	2.413

Iterations: 9 outer, 29 Newton-Raphson

Variance of random effect= 0.651 I-likelihood = -2287.3

Degrees of freedom for terms= 0.2 0.2 73.4

Concordance= 0.77 (se = 0.013)

Rsquare= 0.534 (max possible= 0.999)

Likelihood ratio test= 492 on 73.8 df, p=0

Wald test = 400 on 73.8 df, p=0

b. O termo aleatório foi significativo? Qual a sua variância?

Resposta: Sim ($p=0.0e+00$), com variância 0,651.

c. Os valores estimados para os efeitos fixos mudaram de um modelo para o outro. A interpretação deles também. Explique seu significado em cada modelo.

	exp(coef)	exp(-coef)	lower .95	upper .95
grupovit	0.7038	1.421	0.4921	1.0065
idade	0.9600	1.042	0.9466	0.9735

	exp(coef)	exp(-coef)	lower .95	upper .95
grupovit	0.745	1.342	0.5167	1.075
idade	0.959	1.043	0.9431	0.974

Resposta:

Variáveis	Modelo Marginal (modelo.inc)	Modelo Fragilidade (modelo.frag)
Grupovit	0,7038	0,745
Idade	0,9600*	0,959*

*valores significativos para intervalo de confiança de 90%

O efeito da idade não se alterou, mas o efeito protetor da Vitamina A diminuiu no modelo com efeitos aleatórios. O intervalo de confiança no modelo com fragilidade é um pouco maior.

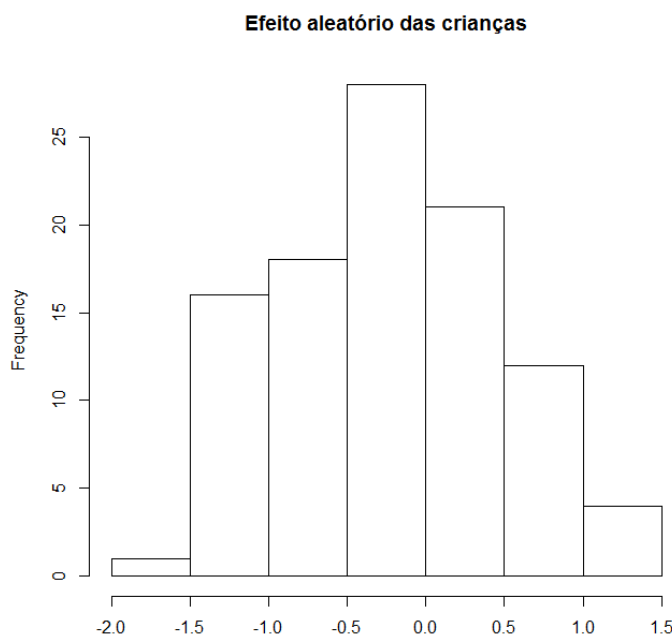
Modelo Marginal (AG): O efeito da idade é protetor: para cada mês a mais o risco de ter diarreia diminui em média em 4%, porém não é significativo. O efeito da vitamina A é de diminuir o risco da diarreia em aproximadamente 30%.

Modelo de Efeitos Aleatórios (Fragilidade): O efeito das duas variáveis é semelhante, mas a formulação correta é: O efeito da vitamina A, condicionado na fragilidade individual, não é significativo. Já o efeito da idade é de proteção de cerca de 4%, dada a variabilidade entre os indivíduos.

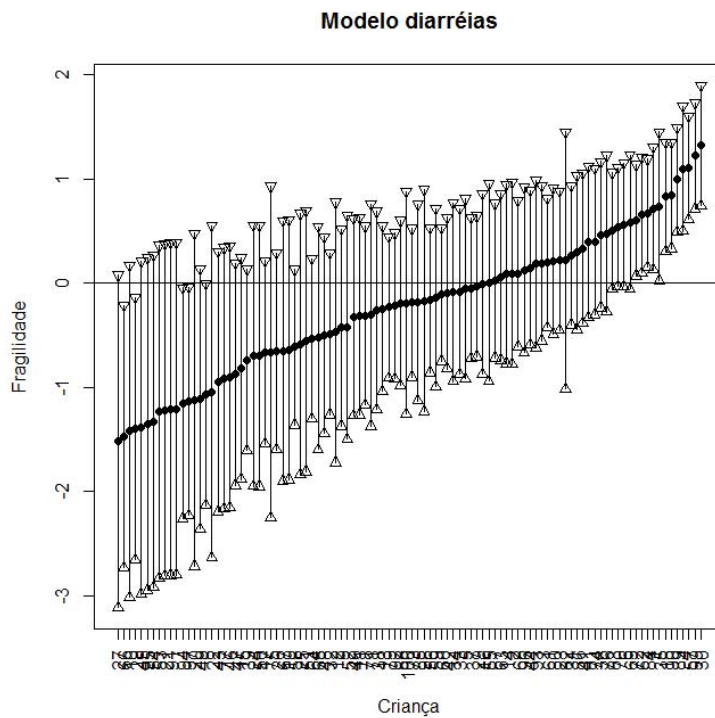
Neste caso é interessante fazer o histograma sobre o risco usando ($\exp(\text{fragilidade})$).

Fazendo os dois gráficos:

```
hist(modelo.frag$coeff[3:length(modelo.frag$coeff)], xlab = "", main = "Efeito aleatório das crianças")
```



```
plot.frail(diar$numcri, modelo.frag, xlab = "Criança", ylab = "Fragilidade", main = "Modelo diarréias")
```



O histograma sugere que algumas crianças apresentam risco muito maior do que a média (até 4 vezes). Por outro lado, o intervalo de confiança das fragilidades individuais diminui à medida que aumenta o risco.