

Análise de Sobrevivência

Eventos Múltiplos

Valeska Andreozzi¹

valeska.andreozzi@fc.ul.pt

&

Marilia Sá Carvalho²

cavalho@fiocruz.br

¹Centro de Estatística e Aplicações da Universidade de Lisboa, Portugal

²Escola Nacional de Saúde Pública e Programa de Computação Científica da Fundação
Oswaldo Cruz, Brasil

Julho, 2008

Programa

1 Múltiplos Eventos

Objetivos

- Identificar os diversos modelos existentes para análise de sobrevida com eventos múltiplos.
- Definir conceitualmente os diversos modelos, descrever seus pressupostos e propriedades.
- Indicar o tipo de modelo adequado a cada situação observada.
- Interpretar as estimativas ajustadas em cada modelo.

Exemplos

- Eventos que podem acontecer mais de uma vez para um mesmo indivíduo:
 - gestações,
 - internações,
 - cáries,
 - infartos do miocárdio
 - fraturas.
- Diferentes tipos de eventos decorrentes de um mesmo fator de risco em estudo:
 - efeitos adversos de medicamentos,
 - doenças oportunistas da aids,
 - óbito de um paciente, quando são possíveis várias causas.

Perguntas

- Quais são os fatores de risco associados aos tempos até as ocorrências de eventos em um mesmo indivíduo?
- Como analisar diferentes eventos como desfecho de uma mesma situação de risco?

O que difere

- o registro de mais de um tempo por indivíduo → tempo até cada cárie, tempo até o óbito, considerando duas possíveis causas competindo
- a utilização direta do modelo de Cox **não** serve, mesmo com processo de contagem, pois os intervalos de tempo de cada indivíduo **não** são independentes entre si
- não havendo independência entre observações → erro na estimação dos parâmetros e dos intervalos de confiança
- composição do grupo de risco → os indivíduos podem (ou não) se manter no grupo de risco mesmo após a ocorrência de algum evento

Estratégias possíveis

- ajustar Poisson \rightarrow variável dependente é uma contagem dos eventos
 - não diferencia eventos próximos no tempo de distantes
- modelar apenas **um** evento
 - até o primeiro, entre o segundo e o terceiro,
 - apenas uma das causas de interesse censurando a outra e vice-versa
 - simplifica, mas pode não ser adequada
- modelos multi-nível (último capítulo)

Modelos Marginais

Classificação

O que deve ser observado:

- a população em risco \rightarrow montagem do banco de dados
- o risco basal (λ_0) \rightarrow no modelo semi-paramétrico não é estimado, mas pode ser o mesmo para todos os eventos ou ser diferente conforme o estrato
- a estrutura temporal (ordenação) \rightarrow definida simultaneamente pela forma do banco de dados e pela indicação de presença de estratos ordenados
- a estrutura de dependência entre os eventos \rightarrow métodos robustos para corrigir a variância dos estimadores

Classificação dos eventos

- **competitivos** → só é possível observar o tempo até a ocorrência do primeiro evento que impede a realização de qualquer outro (óbito por diferentes causas e um mesmo fator de risco)
- **paralelos** → a ocorrência de um evento não exclui a ocorrência de outro evento e não há qualquer ordem preferencial (doenças oportunistas, efeitos colaterais, perda de dente)
- **ordenados** → a sucessão de tempos segue obrigatoriamente uma ordem, que é dada seja pela estrutura de datas de início e fim de cada evento, seja por assumir-se uma ordem nos estratos de risco relacionados a cada desfecho ou ambos

Eventos ordenados

Combinando definição de grupo sob risco e estrutura do risco basal (λ_0) são três tipos de problemas:

1) **Eventos ordenados independentes** - o risco basal é o mesmo em todos os intervalos de tempo analisados. O indivíduo retorna ao grupo de risco após cada evento.

Ex: IRA. Ordenado, pois não podem ocorrer simultaneamente, e o indivíduo sai do risco na vigência de um episódio.

Modelo de incrementos independentes ou de Andersen-Gill (**AG**)

Eventos ordenados

2) **Eventos ordenados com risco concomitante** - o indivíduo está sempre em risco de sofrer o primeiro, segundo, terceiro, n-ésimo evento. Cada evento tem um risco basal diferente, dependendo de sua posição na sequência de eventos, mas não do tipo de evento.

Ex. reações adversas (cefaléia, náuseas, tremores e sonolência). O risco basal para cada efeito adverso depende apenas da ordem em que ele aparece, e não do tipo de efeito. O tempo até a ocorrência é contado sempre a partir de zero para todos os indivíduos (não se utiliza a estrutura de contagem).

Modelo **marginal**, também chamado modelo **WLW** (Wei, Lin & Weissfeld)

Eventos ordenados

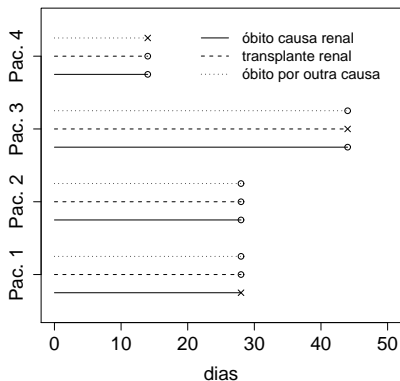
3) **Eventos ordenados com risco condicional** - o indivíduo só entra em risco de sofrer o n -ésimo evento depois que o evento de ordem $n - 1$ tiver ocorrido. O risco basal para um segundo evento é zero até que o primeiro ocorra enquanto que o risco do terceiro evento é zero até que o segundo ocorra.

Ex. IAM. O risco de base se altera à medida em que o indivíduo sofre novos eventos, ou seja, os eventos, além de ordenados no tempo, são ordenados segundo o risco basal.

Modelo **condicional**, ou modelo **PWP** (Prentice, Williams & Peterson)
(todos são marginais!)

Eventos competitivos

Um dos eventos exclui a possibilidade de ocorrência de outro. Por exemplo, o indivíduo em diálise está em risco para três eventos, a ocorrência de um evento cessa o risco em relação aos demais.



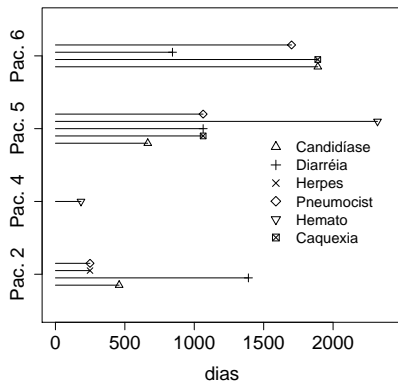
Eventos competitivos – banco de dados

O banco de dados informa quem está em risco a cada momento do tempo e quantos eventos cada indivíduo já experimentou.

id	idade	doença	status	motivo	tempo	endpoint
1	50	outr	1	obrenal	27	1
1	50	outr	0	obrenal	27	2
1	50	outr	0	obrenal	27	3
2	51	hiper	0	censura	28	1
2	51	hiper	0	censura	28	2
2	51	hiper	0	censura	28	3
3	30	diab	0	transpl	18	1
3	30	diab	0	transpl	18	2
3	30	diab	1	transpl	18	3
4	33	diab	0	oboutra	14	1
4	33	diab	1	oboutra	14	2
4	33	diab	0	oboutra	14	3

Eventos paralelos

Tempo de sobrevivência de três pacientes portadores do vírus HIV. O tempo foi mensurado desde o acompanhamento do paciente até a ocorrência de algumas doenças oportunistas.



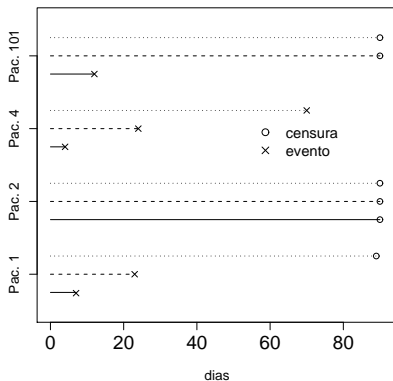
Eventos paralelos – banco de dados

Neste modelo não há ordenação, ou não há interesse em considerar a ordenação entre os eventos.

reg	sex	esc	idade	udi	sexual	ini	oport	fim	status	tempo
2	M	2	38	1	0	2884	Candida	3343	1	459
2	M	2	38	1	0	2884	Diarreia	4274	1	1390
2	M	2	38	1	0	2884	Herpes	3133	1	249
2	M	2	38	1	0	2884	Pneumo	3133	1	249
4	M	3	43	0	0	3780	Hemato	3964	1	184
5	F	3	32	0	1	2923	Candida	3588	1	665
5	F	3	32	0	1	2923	Caquex	3987	1	1064
5	F	3	32	0	1	2923	Diarreia	3987	1	1064
5	F	3	32	0	1	2923	Hemato	5243	1	2320
5	F	3	32	0	1	2923	Pneumo	3987	1	1064
6	M	2	33	0	0	2938	Candida	4828	1	1890
6	M	2	33	0	0	2938	Caquex	4828	1	1890
6	M	2	33	0	0	2938	Diarreia	3785	1	847
6	M	2	33	0	0	2938	Pneumo	4639	1	1701

Eventos ordenados

Tempo até o surgimento de efeitos colaterais de medicamentos em quatro pacientes



Eventos ordenados – BD

Ninguém sai do grupo de risco, exceto se 3 eventos ocorrerem.

Linhas do banco de dados = indivíduos X número de eventos

```
reg ttto enum status tempo idade
```

```
1 1 1 1 8 25
```

```
1 1 2 1 24 25
```

```
1 1 3 0 90 25
```

```
2 1 1 0 90 29
```

```
2 1 2 0 90 29
```

```
2 1 3 0 90 29
```

Outras formas
de modelar?

```
4 1 1 1 5 26
```

```
4 1 2 1 25 26
```

```
4 1 3 1 71 26
```

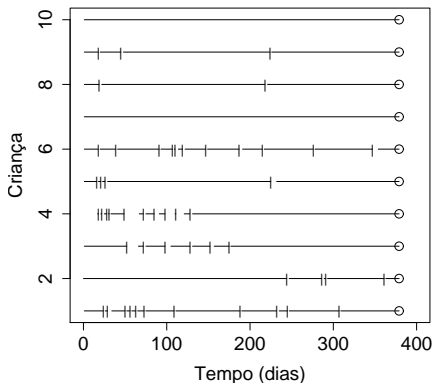
```
101 2 1 1 13 24
```

```
101 2 2 0 90 24
```

```
101 2 3 0 90 24
```

Eventos ordenados

Tempos observados entre episódios recorrentes de diarreia



Eventos ordenados – BD

numcri	grupo	sexo	idade	ini	fim	enum	status
2	pla	fem	48	1	244	1	1
2	pla	fem	48	247	286	2	1
2	pla	fem	48	289	291	3	1
2	pla	fem	48	293	361	4	1
2	pla	fem	48	363	379	5	0
5	pla	fem	42	1	16	1	1
5	pla	fem	42	18	21	2	1
5	pla	fem	42	23	26	3	1
5	pla	fem	42	29	225	4	1
5	pla	fem	42	232	379	5	0

Duração do evento

- pontual: sem duração mensurável \rightarrow o tempo do indivíduo sob risco é contínuo, sem interrupção
- IAM: o indivíduo pode ainda não ter se recuperado de um infarto, e já estar em risco de outro
- com duração: o evento tem início e fim \rightarrow o tempo do indivíduo sob risco exclui o tempo de duração (diarréia)
- evitar a fragmentação do evento

Modelos marginais

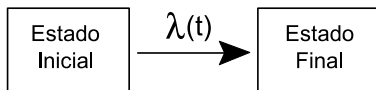
- Modelar-se a resposta média como função das covariáveis
- Interpretação igual
- Estimativa robusta da variância por *Jackknife*
- Etapas:
 - identificar conceitualmente o modelo
 - definir está sob risco em cada momento → construir banco de dados
 - ajustar modelo de Cox simples
 - modelar usando mais de uma estrutura

Modelos marginais

- Modela-se a resposta média como função das covariáveis
- Interpretação igual
- Estimativa robusta da variância por *Jackknife*
- Etapas:
 - identificar conceitualmente o modelo
 - definir está sob risco em cada momento → construir banco de dados
 - ajustar modelo de Cox simples
 - modelar usando mais de uma estrutura

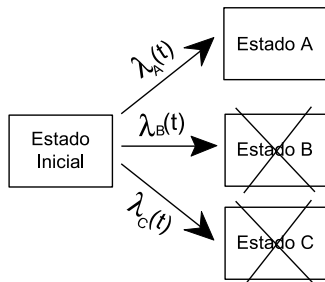
Modelos multiestados

A - Modelo de Cox



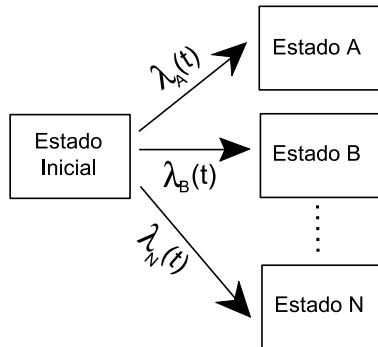
Modelos multiestados

B - Eventos Competitivos



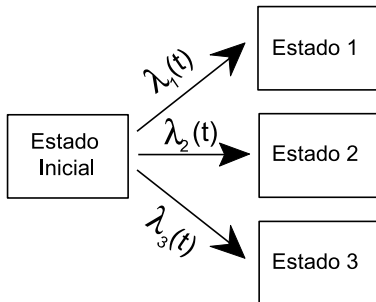
Modelos multiestados

C - Eventos Paralelos



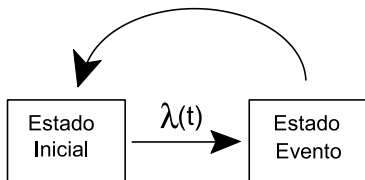
Modelos multiestados

D - Marginal ou WLW



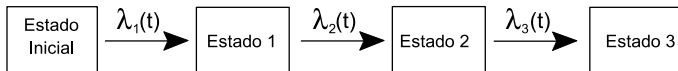
Modelos multiestados

E - Incrementos Independentes ou AG



Modelos multiestados

E - Condicional ou PWP



Eventos Competitivos – diálise

- Três possíveis desfechos:
 - óbito pela doença renal
 - óbito por outra causa
 - transplante
- Será que há interesse em estimar o efeito das variáveis para estes desfechos?
- Ou talvez só para os óbitos por diferentes causas?

Modelo Competitivo – diálise

Call:

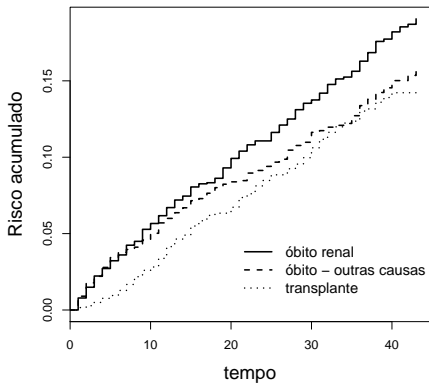
```
coxph(formula = Surv(tempo, status) ~ idade + doenca +
      cluster(id) + strata(endpoint), data = compete)
```

	coef	exp(coef)	se(coef)	robust se	z	p
idade	0.0113	1.011	0.00285	0.00297	3.796	0.00015
doencacong	0.1626	1.177	0.23711	0.22998	0.707	0.48000
doencadiab	0.5089	1.663	0.11609	0.11938	4.263	0.00002
doencaoutr	-0.0602	0.942	0.12731	0.12549	-0.479	0.63000
doencarim	-0.1346	0.874	0.09478	0.09407	-1.431	0.15000

Likelihood ratio test=53.8 on 5 df, p=2.28e-10
 n=7359 (12 observations deleted due to missing)

Modelo Competitivo – diálise

Risco acumulado basal para óbito por causa renal, óbito por outras causas e transplante, em pacientes submetidos à hemodiálise



Modelo Competitivo – diálise

Call:

```
coxph(formula = Surv(tempo, status) ~ idade +
      doenca + cluster(id) + strata(endpoint),
      data = compete, subset = endpoint < 3)
```

	coef	exp(coef)	se(coef)	robust se	z	p
idade	0.0319	1.032	0.00330	0.00333	9.566	0.0e+00
doencacong	-0.0300	0.970	0.28540	0.27459	-0.109	9.1e-01
doencadiab	0.5921	1.808	0.12270	0.12658	4.678	2.9e-06
doencaoutr	-0.0853	0.918	0.15155	0.14993	-0.569	5.7e-01
doencarim	-0.3501	0.705	0.12025	0.11953	-2.929	3.4e-03

Likelihood ratio test=171 on 5 df, p=0
 n=4906 (8 observations deleted due to missing)

Interação – diálise

Interação entre a covariável de interesse e o desfecho

Call:

```
coxph(formula = Surv(tempo, status) ~ obrenal.diab +
      oboutr.diab + transp.diab + cluster(id) +
      strata(motivo), data = compete)
```

n= 7371

	coef	exp(coef)	se(coef)	robust se	z	p
obrenal.diab	0.592	1.81	0.155	0.148	4.010	6.1e-05
oboutr.diab	0.365	1.44	0.172	0.151	2.417	1.6e-02
transp.diab	0.259	1.30	0.455	0.343	0.757	4.5e-01

[...]

Rsquare= 0.002 (max possible= 0.647)

[...]

Interação – diálise

Interação entre a covariável de interesse e o desfecho: construindo a interação

```
> attach(competes)
> obrenal.diab<-(doenca=="diab")*(motivo=="obrenal")
> oboutr.diab<-(doenca=="diab")*(motivo=="oboutra")
> transp.diab<-(doenca=="diab")*(motivo=="transpl")
> competes<-data.frame(competes,obrenal.diab,
  oboutr.diab,transp.diab)
> competes.fit3<-coxph(Surv(tempo,status)~obrenal.diab+
  oboutr.diab + transp.diab + cluster(id)+
  strata(motivo),data=competes)
> summary(competes.fit3)
```

Eventos paralelos – aids

- o termo *cluster* é necessário para corrigir a variância da estimativa
- para preservar a não ordenação no tempo o modelo deve ser $Surv(\text{tempo}, \text{status})$, nunca usando $Surv(\text{início}, \text{fim}, \text{status})$
- pode-se ou não estratificar, dependendo do risco de base para cada evento ser igual ou não:

$$\lambda_A(t) = \lambda_B(t)$$

$$\lambda_A(t) \neq \lambda_B(t)$$

Banco de dados – eventos paralelos

reg	sex	esc	idade	udi	sexual	ini	oport	fim	status	tempo
2	M	2	38	1	0	2884	Candida	3343	1	459
2	M	2	38	1	0	2884	Diarreia	4274	1	1390
2	M	2	38	1	0	2884	Herpes	3133	1	249
2	M	2	38	1	0	2884	Pneumo	3133	1	249
4	M	3	43	0	0	3780	Hemato	3964	1	184
5	F	3	32	0	1	2923	Candida	3588	1	665
5	F	3	32	0	1	2923	Caquex	3987	1	1064
5	F	3	32	0	1	2923	Diarreia	3987	1	1064
5	F	3	32	0	1	2923	Hemato	5243	1	2320
5	F	3	32	0	1	2923	Pneumo	3987	1	1064
6	M	2	33	0	0	2938	Candida	4828	1	1890
6	M	2	33	0	0	2938	Caquex	4828	1	1890
6	M	2	33	0	0	2938	Diarreia	3785	1	847
6	M	2	33	0	0	2938	Pneumo	4639	1	1701

Modelo eventos paralelos

Pode-se ajustar um modelo para cada doença oportunista, estimando os diferentes riscos para cada uma delas:

```
> hem.fit <- coxph(Surv(tempo,status)~udi+sexual+sex+
  factor(esc),data=op,subset=(oport=="Hemato"))
> her.fit<- coxph(Surv(tempo,status)~udi+sexual+sex+
  factor(esc),data=oport, subset=(oport=="Herpes"))
> can.fit<- coxph(Surv(tempo,status)~udi+sexual+sex+
  factor(esc),data=op,subset=(oport=="Candida"))
> caq.fit<- coxph(Surv(tempo,status)~udi+sexual+sex+
  factor(esc),data=op,subset=(oport=="Caquex"))
> dia.fit<- coxph(Surv(tempo,status)~udi+sexual+sex+
  factor(esc),data=op,subset=(oport=="Diarreia"))
> pne.fit<- coxph(Surv(tempo,status)~udi+sexual+sex+
  factor(esc),data=op,subset=(oport=="Pneumocist"))
> tub.fit<- coxph(Surv(tempo,status)~udi+sexual+sex+
  factor(esc),data=op,subset=(oport=="Tuberc"))
```

Efeitos de covariáveis – eventos paralelos

Efeitos de covariáveis sobre o risco de desenvolver algumas doenças oportunistas

Covs	hem.fit	her.fit	can.fit	caq.fit	dia.fit	pne.fit	tub.fit
<i>udi</i>	0.820	0.458	0.982	0.628	1.075	0.527	2.578
<i>sexual</i>	0.746	0.957	0.806	0.732	1.335	0.709	0.799
<i>Idade</i>	1.004	1.011	1.012*	1.020*	1.015	0.995	1.017
<i>sex</i>	1.374*	0.730	1.090	0.939	0.668*	1.193	1.086
<i>esc1</i>	0.731	0.443	0.745	1.644	0.777	2.222*	4.776
<i>esc2</i>	0.739	0.517	0.757	1.308	0.689	2.950*	4.622
<i>esc3</i>	0.722	0.534	0.632	1.494	0.653	3.256*	6.289
<i>esc4</i>	0.509	0.453	0.622	NA	0.620	NA	1.262

*Efeito significativo ao nível de 10%

Modelo para eventos paralelos

Call:

```
coxph(formula = Surv(tempo, status) ~ udi +
      sexual + idade + sex + factor(esc) +
      cluster(reg), data = op)
```

[...]

	exp(coef)	exp(-coef)	lower .95	upper .95
udi	0.800	1.250	0.586	1.09
sexual	0.829	1.206	0.627	1.10
idade	1.008	0.992	0.997	1.02
sexM	1.097	0.911	0.906	1.33
factor(esc)1	0.892	1.120	0.463	1.72
factor(esc)2	0.894	1.118	0.470	1.70
factor(esc)3	0.861	1.162	0.452	1.64
factor(esc)4	0.613	1.632	0.314	1.19

Rsquare= 0.025 (max possible= 1)

[...]

Eventos paralelos – comparando

- efeito médio de todas as covs não significativo, por que?
- diferentes linhas de base?
- modelo para cada doença separadamente não permite comparar riscos
- ajustar cada doença como um estrato

Eventos paralelos – diferentes estratos

Call:

```
coxph(formula = Surv(tempo, status) ~ udi+sexual+idade+sex+
      factor(esc)+cluster(reg)+strata(oport),data = oport)
```

[...]

	exp(coef)	exp(-coef)	lower .95	upper .95
udi	0.786	1.273	0.572	1.08
sexual	0.811	1.234	0.618	1.06
idade	1.007	0.993	0.997	1.02
sexM	1.114	0.897	0.934	1.33
factor(esc)1	0.930	1.076	0.434	1.99
factor(esc)2	0.924	1.082	0.435	1.96
factor(esc)3	0.900	1.111	0.424	1.91
factor(esc)4	0.620	1.613	0.287	1.34

Rsquare= 0.027 (max possible= 1)

[...]

Modelo marginal - WLW

- eventos são estratificados considerando a ordenação entre eles
- o indivíduo muda de estado com risco $\lambda_1(t)$ de sofrer o primeiro evento, $\lambda_2(t)$ de sofrer o segundo evento e assim sucessivamente
- o tempo é contado sempre a partir do instante zero para cada indivíduo
- a formulação é a mesma dos eventos paralelos, sendo necessário incluir o termo para a correção da variância (*cluster()*), pois os tempos até a ocorrência de cada evento se superpõem

WLW – efeitos colaterais

Call:

```
coxph(formula = Surv(tempo, status) ~ idade+factor(ttto)+
      cluster(reg)+ strata(enum),data = colateral)
```

n= 600

	coef	exp(coef)	se(coef)	robust se	z	p
idade	-0.0168	0.983	0.0189	0.0239	-0.703	0.4800
factor(ttto)2	-0.5162	0.597	0.1323	0.1802	-2.864	0.0042

	exp(coef)	exp(-coef)	lower .95	upper .95
idade	0.983	1.02	0.938	1.03
factor(ttto)2	0.597	1.68	0.419	0.85

Rsquare= 0.027 (max possible= 0.981)

[...]

Incrementos independentes – AG

- o indivíduo retorna ao estado inicial sempre com o mesmo risco $\lambda(t)$ de sofrer qualquer evento
- pressuposto de risco igual para qualquer evento assume que o histórico do indivíduo não afeta seu risco presente
- Ex: risco de engravidar, diarreias, IRAs.
- a formulação é a mesma dos eventos paralelos, sendo necessário incluir o termo para a correção da variância (`cluster()`), pois os tempos até a ocorrência de cada evento se superpõem
- não se usa *strata* – a ordenação é dada pelo `Surv(ini, fim, status)`

Incrementos independentes – diarreia

Call:

```
coxph(formula = Surv(ini, fim, status) ~ grupo+sexo+idade+
      cluster(numcri), data = diarreja)
n= 5592
```

	coef	exp(coef)	se(coef)	robust se	z	p
grupopla	0.1621	1.176	0.02911	0.06394	2.536	0.011
sexomasc	0.0597	1.061	0.02914	0.06398	0.933	0.350
idade	-0.0339	0.967	0.00122	0.00256	-13.265	0.000

	exp(coef)	exp(-coef)	lower .95	upper .95
grupopla	1.176	0.850	1.037	1.333
sexomasc	1.061	0.942	0.936	1.203
idade	0.967	1.035	0.962	0.971

Rsquare= 0.135 (max possible= 1)

Para avaliar se este modelo é adequado, comparar **se(coef)** e **robust se**. Se forem muito diferentes é porque deve haver uma estrutura de correlação entre os tempos, logo não seriam incrementos independentes.

Modelo condicional ou PWP

- condicional apenas no nome, porque considera-se que o evento de ordem j somente pode acontecer se o de ordem $j - 1$ tiver acontecido

- não é condicional na forma de estimar – também é marginal

Modelo PWP – diarreia

Call:

```
coxph(formula = Surv(ini, fim, status) ~ grupo+sexo+idade+
      strata(enum)+cluster(numcri), data = diarreja)
```

n= 5592

	coef	exp(coef)	se(coef)	robust se	z	p
grupopla	0.0470	1.048	0.02991	0.03574	1.31	0.19
sexomasc	0.0529	1.054	0.02974	0.03571	1.48	0.14
idade	-0.0160	0.984	0.00132	0.00153	-10.48	0.00

	exp(coef)	exp(-coef)	lower .95	upper .95
grupopla	1.048	0.954	0.977	1.124
sexomasc	1.054	0.948	0.983	1.131
idade	0.984	1.016	0.981	0.987

Rsquare= 0.027 (max possible= 0.999)

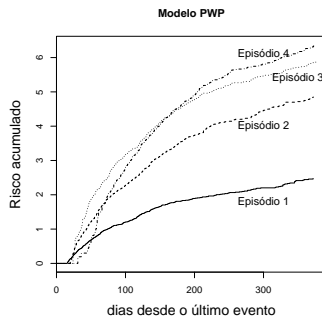
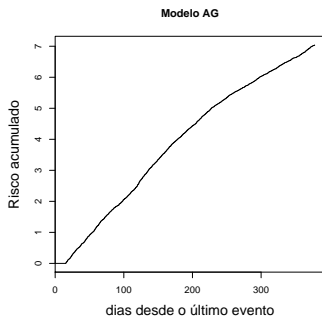
Likelihood ratio test= 155 on 3 df, p=0

Wald test = 112 on 3 df, p=0

Score (logrank) test = 154 on 3 df, p=0, Robust = 105 p=0

Modelo PWP – diarreia

Risco acumulado basal para ocorrência de novo episódio diarreico



Não existe modelo perfeito!

- Pensar bem sobre o modelo conceitual para o problema (estratificação, covariáveis tempo-dependentes, etc).
- Montar o banco de dados é trabalhoso e sujeito a erros, defina cuidadosamente qual o modelo que será ajustado.
- Sempre verificar no banco:
 - a estrutura temporal,
 - a variável indicativa de censura,
 - o tempo que indica término do estudo,
 - as mudanças de covariáveis no tempo,
 - a variável indicativa de estrato.
- Ajustar o modelo de Cox simples.
- Corrigir a estimativa de variância, calculando uma variância robusta, caso necessário.
- Introduzir a estratificação.

Não existe modelo perfeito!

- Pensar bem sobre o modelo conceitual para o problema (estratificação, covariáveis tempo-dependentes, etc).
- Montar o banco de dados é trabalhoso e sujeito a erros, defina cuidadosamente qual o modelo que será ajustado.
- Sempre verificar no banco:
 - a estrutura temporal,
 - a variável indicativa de censura,
 - o tempo que indica término do estudo,
 - as mudanças de covariáveis no tempo,
 - a variável indicativa de estrato.
- Ajustar o modelo de Cox simples.
- Corrigir a estimativa de variância, calculando uma variância robusta, caso necessário.
- Introduzir a estratificação.

Não existe modelo perfeito!

- Pensar bem sobre o modelo conceitual para o problema (estratificação, covariáveis tempo-dependentes, etc).
- Montar o banco de dados é trabalhoso e sujeito a erros, defina cuidadosamente qual o modelo que será ajustado.
- Sempre verificar no banco:
 - a estrutura temporal,
 - a variável indicativa de censura,
 - o tempo que indica término do estudo,
 - as mudanças de covariáveis no tempo,
 - a variável indicativa de estrato.
- Ajustar o modelo de Cox simples.
- Corrigir a estimativa de variância, calculando uma variância robusta, caso necessário.
- Introduzir a estratificação.

Não existe modelo perfeito!

- Pensar bem sobre o modelo conceitual para o problema (estratificação, covariáveis tempo-dependentes, etc).
- Montar o banco de dados é trabalhoso e sujeito a erros, defina cuidadosamente qual o modelo que será ajustado.
- Sempre verificar no banco:
 - a estrutura temporal,
 - a variável indicativa de censura,
 - o tempo que indica término do estudo,
 - as mudanças de covariáveis no tempo,
 - a variável indicativa de estrato.
- Ajustar o modelo de Cox simples.
- Corrigir a estimativa de variância, calculando uma variância robusta, caso necessário.
- Introduzir a estratificação.

Não existe modelo perfeito!

- Pensar bem sobre o modelo conceitual para o problema (estratificação, covariáveis tempo-dependentes, etc).
- Montar o banco de dados é trabalhoso e sujeito a erros, defina cuidadosamente qual o modelo que será ajustado.
- Sempre verificar no banco:
 - a estrutura temporal,
 - a variável indicativa de censura,
 - o tempo que indica término do estudo,
 - as mudanças de covariáveis no tempo,
 - a variável indicativa de estrato.
- Ajustar o modelo de Cox simples.
- Corrigir a estimativa de variância, calculando uma variância robusta, caso necessário.
- Introduzir a estratificação.

Não existe modelo perfeito!

- Pensar bem sobre o modelo conceitual para o problema (estratificação, covariáveis tempo-dependentes, etc).
- Montar o banco de dados é trabalhoso e sujeito a erros, defina cuidadosamente qual o modelo que será ajustado.
- Sempre verificar no banco:
 - a estrutura temporal,
 - a variável indicativa de censura,
 - o tempo que indica término do estudo,
 - as mudanças de covariáveis no tempo,
 - a variável indicativa de estrato.
- Ajustar o modelo de Cox simples.
- Corrigir a estimativa de variância, calculando uma variância robusta, caso necessário.
- Introduzir a estratificação.

Ajuste e resíduos

Tudo igual

Sumário

Principais características dos modelos de eventos não ordenados.

Modelo	Desfecho	Risco de base
Eventos competitivos	Desfechos são mutuamente exclusivos	Não varia de um desfecho para o outro
Eventos paralelos	Desfechos independentes, em número variável	Pode variar de um desfecho para o outro

Sumário

Principais características dos modelos de eventos ordenados.

Modelo	Desfecho	Risco de base
Marginal WLW	Desfechos ordenados tratados como se fossem um problema de eventos competitivos	Varia de um evento para o outro
Incrementos independentes AG	Supõe observações mutuamente independentes para um indivíduo	Não varia de um evento para o outro
Condicional PWP	Assume estrutura de dependência entre os eventos	Associa a cada evento, um diferente estrato, em que a função de risco basal varia

Banco de Dados – eventos não ordenados

Evento	ind	inicio	fim	tempo	desfecho	status
Competitivo	1	1	10	9	óbito	1
	1	1	10	9	transplante	0
	2	1	15	14	óbito	0
	2	1	15	14	transplante	1
	3	8	20	12	óbito	0
	3	8	20	12	transplante	0
Pararelo	1	1	10	9	doença1	1
	1	1	12	11	doença2	1
	1	1	16	15	doença3	1
	2	1	15	14	doença1	1
	2	1	15	14	doença5	1
	3	8	20	12	doença7	1

Banco de Dados – eventos ordenados

Modelo	ind	início	fim	status	enum
AG (incremento independente)	1	0	12	1	
	1	12	33	1	
	1	33	54	1	
	2	3	20	1	
	2	20	43	0	
PWP (condicional)	1	0	12	1	1
	1	12	33	1	2
	1	33	54	1	3
	2	3	20	1	1
	2	20	43	0	2
WLW (marginal)	1	0	12	1	1
	1	0	33	1	2
	1	0	54	1	3
	2	0	20	1	1
	2	0	43	1	2
	2	0	43	1	3

Grupo de risco

Quem está sob risco no dia 38 quando um indivíduo experimentava o segundo evento?

- AG: todos os indivíduos em observação no dia 38.
- PWP: todos os indivíduos em observação no dia 38 que não tenham experimentado o segundo evento e tenham experimentado o primeiro evento.
- WLW: todos os indivíduos que estão em observação no dia 38 e não tenham ainda experimentado o terceiro evento.

Sintaxe no R

- AG:

```
coxph(Surv(inicio,fim,status) ~ covariáveis+  
cluster(id),data=banco
```

- PWP:

```
coxph(Surv(inicio,fim,status) ~ covariáveis+  
cluster(id)+strata(enum),data=banco
```

- WLW:

```
coxph(Surv(tempo,status) ~ covariáveis+  
cluster(id)+strata(enum),data=banco
```