

Análise de Sobrevida  
Teoria e Aplicações em Saúde

**Caderno de Respostas**

Marilia Sá Carvalho  
Valeska Lima Andreozzi  
Claudia Torres Codeço  
Maria Tereza Serrano Barbosa  
Silvia Emiko Shimakura

# 11

## Fragilidade

### Exercícios

**Exercício 11.1:** Discuta, para cada uma das situações abaixo, por que utilizar o modelo com fragilidade.

1. 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.

2. 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. Além disso, a inclusão do efeito aleatório permite estimar o efeito de uma "fragilidade" particular de cada indivíduo gerada por covariáveis não medidas.

**Exercício 11.2:** Um dos exemplos apresentados no texto é sobrevida em diálise. Refaça a análise dos dados de diálise apresentada no texto, utilizando os comandos do R disponíveis no texto. Estude os comandos e seus usos.

1. Abra o arquivo *dialmenor.dat* e liste 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

2. Coloque a hipertensão como referência, na variável causa.

Para ver qual a categoria que está como referência, é útil fazer uma tabela da variável. A primeira categoria é sempre a categoria de referência:

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

con dia hip out ren
49 180 307 133 192

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

hip con dia out ren
307 49 180 133 192

3. Ajuste um modelo de Cox clássico considerando apenas as variáveis sexo e idade, e outro contendo a variável unidade como fator. Este último modelo ajusta um efeito para cada unidade de diálise.

```
> require(survival)
```

[1] TRUE

```
> fit1.cox <- coxph(Surv(inicio, fim, status) ~ idade + sexo, data = dialmenor)
> fit2.cox <- coxph(Surv(inicio, fim, status) ~ idade + sexo +
+   factor(unidade), data = dialmenor)
```

Ao ajustar o modelo com as unidades como fator, uma mensagem de aviso indica que o beta de uma unidade pode ser infinito. Isso em geral significa que não houve óbito nesta unidade. Veja o número de pacientes e de 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

Analisando os resultados dos dois modelos ajustados:

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

Call:

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

n= 861

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	p
idade	0.0356	1.036	0.0052	6.845	7.6e-12
sexo	-0.1289	0.879	0.1418	-0.909	3.6e-01

	exp(coef)	exp(-coef)	lower .95	upper .95
idade	1.036	0.965	0.965	1.036
sexo	0.879	1.138	0.879	1.138

idade	1.036	0.965	1.026	1.05
sexo	0.879	1.138	0.666	1.16

Rsquare= 0.058 (max possible= 0.929 )  
 Likelihood ratio test= 51.1 on 2 df, p=7.9e-12  
 Wald test = 47.5 on 2 df, p=4.74e-11  
 Score (logrank) test = 48.8 on 2 df, p=2.54e-11

> summary(fit2.cox)

Call:

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

n= 861

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	p
idade	0.0342	1.03e+00	5.47e-03	6.2528	4.0e-10
sexo	-0.1780	8.37e-01	1.46e-01	-1.2180	2.2e-01
factor(unidade)217	-0.1142	8.92e-01	1.10e+00	-0.1041	9.2e-01
factor(unidade)344	-0.6101	5.43e-01	6.74e-01	-0.9046	3.7e-01
factor(unidade)561	0.7304	2.08e+00	5.15e-01	1.4192	1.6e-01
factor(unidade)562	0.9614	2.62e+00	5.16e-01	1.8639	6.2e-02
factor(unidade)641	0.6416	1.90e+00	4.94e-01	1.2986	1.9e-01
factor(unidade)741	1.9697	7.17e+00	6.38e-01	3.0855	2.0e-03
factor(unidade)1048	-1.6302	1.96e-01	8.38e-01	-1.9460	5.2e-02
factor(unidade)1051	-0.8905	4.10e-01	6.11e-01	-1.4580	1.4e-01
factor(unidade)1053	0.3384	1.40e+00	5.88e-01	0.5755	5.6e-01
factor(unidade)1070	-0.0196	9.81e-01	4.94e-01	-0.0396	9.7e-01
factor(unidade)1071	-0.0679	9.34e-01	1.10e+00	-0.0619	9.5e-01
factor(unidade)1100	0.2468	1.28e+00	5.04e-01	0.4894	6.2e-01
factor(unidade)1159	2.5284	1.25e+01	4.94e-01	5.1143	3.1e-07
factor(unidade)1654	-0.1994	8.19e-01	5.88e-01	-0.3390	7.3e-01
factor(unidade)1692	0.4452	1.56e+00	5.21e-01	0.8553	3.9e-01
factor(unidade)2811	0.5290	1.70e+00	6.72e-01	0.7878	4.3e-01
factor(unidade)2844	1.6087	5.00e+00	5.02e-01	3.2041	1.4e-03
factor(unidade)5681	-14.9412	3.24e-07	1.32e+03	-0.0113	9.9e-01
factor(unidade)5692	0.2720	1.31e+00	1.10e+00	0.2475	8.0e-01

	exp(coef)	exp(-coef)	lower .95	upper .95
idade	1.03e+00	9.66e-01	1.0238	1.05
sexo	8.37e-01	1.19e+00	0.6285	1.11
factor(unidade)217	8.92e-01	1.12e+00	0.1038	7.66
factor(unidade)344	5.43e-01	1.84e+00	0.1449	2.04
factor(unidade)561	2.08e+00	4.82e-01	0.7570	5.69
factor(unidade)562	2.62e+00	3.82e-01	0.9516	7.19
factor(unidade)641	1.90e+00	5.26e-01	0.7213	5.00
factor(unidade)741	7.17e+00	1.39e-01	2.0513	25.05

factor(unidade)1048	1.96e-01	5.11e+00	0.0379	1.01
factor(unidade)1051	4.10e-01	2.44e+00	0.1240	1.36
factor(unidade)1053	1.40e+00	7.13e-01	0.4431	4.44
factor(unidade)1070	9.81e-01	1.02e+00	0.3724	2.58
factor(unidade)1071	9.34e-01	1.07e+00	0.1087	8.03
factor(unidade)1100	1.28e+00	7.81e-01	0.4764	3.44
factor(unidade)1159	1.25e+01	7.98e-02	4.7562	33.03
factor(unidade)1654	8.19e-01	1.22e+00	0.2587	2.59
factor(unidade)1692	1.56e+00	6.41e-01	0.5626	4.33
factor(unidade)2811	1.70e+00	5.89e-01	0.4552	6.33
factor(unidade)2844	5.00e+00	2.00e-01	1.8676	13.37
factor(unidade)5681	3.24e-07	3.08e+06	0.0000	Inf
factor(unidade)5692	1.31e+00	7.62e-01	0.1522	11.32

Rsquare= 0.209 (max possible= 0.929 )  
 Likelihood ratio test= 202 on 21 df, p=0  
 Wald test = 203 on 21 df, p=0  
 Score (logrank) test = 293 on 21 df, p=0

Os efeitos das variáveis do indivíduo não varia muito entre os modelos, o poder explicativo aumenta substancialmente ao incluir as unidade como co-variáveis (passa de 0,058 para 0,209 em um máximo possível de 0,929). Entre as unidades, apenas 3 têm efeito significativo.

#### 4. Modele a unidade hospitalar como um termo de fragilidade gama.

```
> fit.gama <- coxph(Surv(inicio, fim, status) ~ idade + sexo +
+ frailty(unidade, sparse = T), data = dialmenor)
> summary(fit.gama)
```

Call:

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

n= 861

	coef	se(coef)	se2	Chisq	DF	p
idade	0.0338	0.00549	0.00546	37.90	1.0	7.4e-10
sexo	-0.1638	0.14578	0.14529	1.26	1.0	2.6e-01
frailty(unidade, sparse =				136.66	16.8	0.0e+00

	exp(coef)	exp(-coef)	lower .95	upper .95
idade	1.034	0.967	1.023	1.05
sexo	0.849	1.178	0.638	1.13

Iterations: 10 outer, 26 Newton-Raphson

Variance of random effect= 0.855 I-likelihood = -1068.2

```
Degrees of freedom for terms= 1.0 1.0 16.8
Rsquare= 0.204 (max possible= 0.929 )
Likelihood ratio test= 197 on 18.8 df, p=0
Wald test = 38.5 on 18.8 df, p=0.00464
```

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 0,855.

5. Ajuste o mesmo modelo, utilizando fragilidade gaussiana.

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

Call:

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

```
n= 861
```

	coef	se(coef)	se2	Chisq	DF	p
idade	0.034	0.00547	0.00544	38.65	1.0	5.1e-10
sexo	-0.165	0.14590	0.14547	1.29	1.0	2.6e-01
frailty(unidade, sparse =				151.29	15.7	0.0e+00

	exp(coef)	exp(-coef)	lower .95	upper .95
idade	1.035	0.967	1.024	1.05
sexo	0.848	1.180	0.637	1.13

Iterations: 5 outer, 16 Newton-Raphson

Variance of random effect= 0.792

```
Degrees of freedom for terms= 1.0 1.0 15.7
```

```
Rsquare= 0.204 (max possible= 0.929 )
```

```
Likelihood ratio test= 197 on 17.7 df, p=0
```

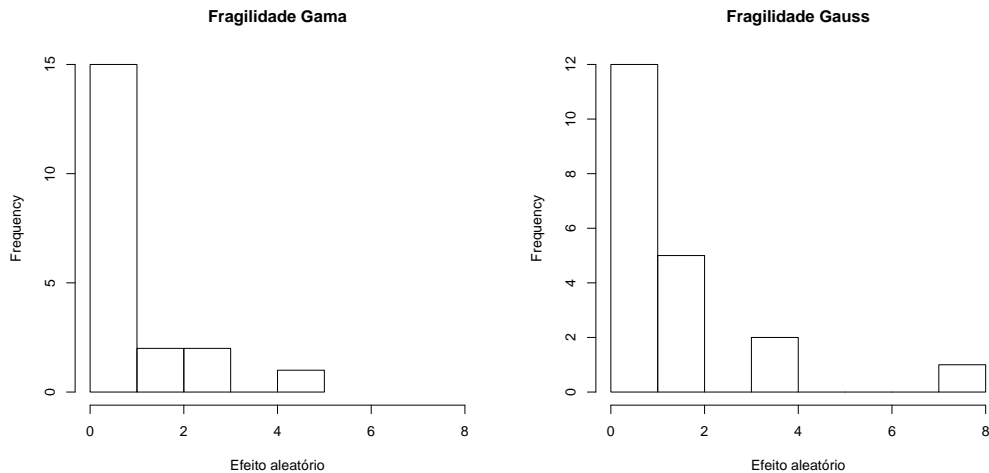
```
Wald test = 39.3 on 17.7 df, p=0.00221
```

**Resposta:** O resultado é muito parecido com o anterior. Os termos aleatórios nos dois modelos são significativamente diferentes de zero (ver a coluna *p*), com variância respectivamente de 0,855 (gama) e 0,792 (gauss).

Os efeitos aleatórios estimados por cada um dos modelos pode ser visualizado através de um histograma. Podemos usar a exponencial da fragilidade para obtermos a estimativa de risco. Os valores ficam arquivados sob o nome *frail* no objeto resultado do modelo.

```
> 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")
```



**Exercício 11.3:** 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.

```
> infarto <- read.table("infarto.dat", header = T)
> names(infarto)
```

```
[1] "hospital" "id"      "ini"      "fim"      "status"   "sexo"
[7] "idade"    "natureza" "volume"   "luti"
```

1. 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.

Mod1: sobrevivida = sexo + idade

```
> 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
      coef exp(coef) se(coef)      z      p
idade  0.0452     1.046  0.00342 13.23 0.000
sexoM -0.2801     0.756  0.08531 -3.28 0.001

      exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
idade     1.046     0.956     1.039     1.053
sexoM     0.756     1.323     0.639     0.893

```

```

Rsquare= 0.065 (max possible= 0.868 )
Likelihood ratio test= 213 on 2 df, p=0
Wald test           = 209 on 2 df, p=0
Score (logrank) test = 214 on 2 df, p=0

```

**Resposta:** O modelo ajustado é diferente do modelo nulo pelos testes da razão de verossimilhança, score e Wald, explicando 7,5% da variabilidade total (Rsquare= 0.065 (max possible= 0.868)). O risco de infarto aumenta em 4,6% a cada ano a mais de idade, e o sexo masculino tem risco menor que o feminino, uma vez internados em hospital. O sobrerisco do sexo feminino é de 1,323 – exp(-coef).

2. 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.

Modlf:  $\text{sobrevida} = \text{sexo} + \text{idade} + \text{frailty}(\text{hospital}, \text{sparse}=\text{F})$

```

> modlf <- coxph(Surv(ini, fim, status) ~ idade + sexo + frailty(hospital,
+ sparse = F), data = infarto)
> summary(modlf)

```

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

```

n= 3176
      coef      se(coef) se2      Chisq DF      p
idade      0.0449  0.00342  0.00342 172.1  1.0  0.0e+00
sexoM     -0.3069  0.08602  0.08582  12.7  1.0  3.6e-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	0.736	1.359	0.622	0.871
gamma:a	0.852	1.174	0.570	1.273
gamma:b	0.925	1.081	0.635	1.348
gamma:c	0.862	1.161	0.522	1.423
gamma:d	1.007	0.993	0.696	1.457
gamma:e	1.221	0.819	0.874	1.705
gamma:f	0.634	1.578	0.417	0.964
gamma:g	0.831	1.203	0.528	1.309
gamma:h	1.033	0.968	0.746	1.431
gamma:i	1.366	0.732	1.068	1.747
gamma:j	0.667	1.500	0.476	0.934
gamma:k	0.667	1.499	0.495	0.899
gamma:l	0.924	1.082	0.542	1.577
gamma:m	0.866	1.154	0.639	1.175
gamma:n	1.163	0.860	0.830	1.630
gamma:o	1.102	0.908	0.647	1.877
gamma:p	0.593	1.686	0.399	0.882
gamma:q	1.051	0.951	0.690	1.602
gamma:r	1.158	0.864	0.666	2.012
gamma:s	1.113	0.898	0.676	1.833
gamma:t	0.786	1.272	0.532	1.161
gamma:u	1.348	0.742	1.002	1.813
gamma:v	1.228	0.814	0.895	1.685
gamma:w	1.144	0.874	0.788	1.662
gamma:x	1.374	0.728	1.043	1.809
gamma:y	1.086	0.921	0.707	1.668

Iterations: 10 outer, 25 Newton-Raphson  
Variance of random effect= 0.0945 I-likelihood = -3095  
Degrees of freedom for terms= 1.0 1.0 14.3  
Rsquare= 0.086 (max possible= 0.868 )  
Likelihood ratio test= 287 on 16.3 df, p=0  
Wald test = 267 on 16.3 df, p=0

**Resposta:** O termo aleatório é significativamente diferente de zero.

3. Agora vamos adicionar ao modelo as variáveis de nível hospitalar. Elas devem explicar parte da fragilidade mensurada no modelo acima. Ajuste cada um dos modelos abaixo. Observe o efeito da inclusão das novas covariáveis no termo aleatório.

Mod2f: sobrevida = sexo + idade + luti +  
frailty(hospital, sparse=F)

Mod3f:  $\text{sobrevida} = \text{sexo} + \text{idade} + \text{luti} + \text{natureza} + \text{frailty}(\text{hospital}, \text{sparse}=\text{F})$

Mod4f:  $\text{sobrevida} = \text{sexo} + \text{idade} + \text{luti} + \text{natureza} + \text{volume} + \text{frailty}(\text{hospital}, \text{sparse}=\text{F})$

Mod2f:  $\text{sobrevida} = \text{sexo} + \text{idade} + \text{luti} + \text{frailty}(\text{hospital}, \text{sparse}=\text{F})$

```
> 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

	coef	se(coef)	se2	Chisq	DF	p
idade	0.0449	0.00342	0.00342	172.24	1.0	0.0e+00
sexoM	-0.3084	0.08597	0.08580	12.86	1.0	3.3e-04
luti25+	0.1420	0.17153	0.10690	0.69	1.0	4.1e-01
lutin	0.2762	0.23887	0.14753	1.34	1.0	2.5e-01
frailty(hospital, sparse				42.76	12.1	2.7e-05

	exp(coef)	exp(-coef)	lower .95	upper .95
idade	1.046	0.956	1.039	1.053
sexoM	0.735	1.361	0.621	0.869
luti25+	1.153	0.868	0.823	1.613
lutin	1.318	0.759	0.825	2.105
gamma:a	0.827	1.209	0.548	1.248
gamma:b	0.891	1.123	0.601	1.319
gamma:c	0.854	1.171	0.530	1.378
gamma:d	1.052	0.951	0.734	1.507
gamma:e	1.262	0.793	0.909	1.751
gamma:f	0.687	1.455	0.458	1.030
gamma:g	0.817	1.224	0.523	1.278
gamma:h	1.085	0.922	0.786	1.498
gamma:i	1.281	0.781	0.939	1.746
gamma:j	0.719	1.390	0.514	1.007
gamma:k	0.719	1.390	0.531	0.974
gamma:l	0.886	1.129	0.533	1.473
gamma:m	0.923	1.084	0.679	1.254
gamma:n	1.104	0.906	0.770	1.584
gamma:o	1.096	0.913	0.669	1.795
gamma:p	0.639	1.565	0.436	0.937
gamma:q	0.949	1.054	0.605	1.490
gamma:r	1.133	0.883	0.680	1.885

gamma:s	1.114	0.898	0.699	1.776
gamma:t	0.838	1.193	0.574	1.224
gamma:u	1.397	0.716	1.039	1.878
gamma:v	1.275	0.784	0.932	1.743
gamma:w	1.178	0.849	0.820	1.691
gamma:x	1.165	0.858	0.773	1.756
gamma:y	1.111	0.900	0.738	1.672

Iterations: 8 outer, 22 Newton-Raphson  
 Variance of random effect= 0.0781 I-likelihood = -3094.2  
 Degrees of freedom for terms= 1.0 1.0 0.8 12.1  
 Rsquare= 0.086 (max possible= 0.868 )  
 Likelihood ratio test= 285 on 14.9 df, p=0  
 Wald test = 265 on 14.9 df, p=0

Mod3f:  $\text{sobrevida} = \text{sexo} + \text{idade} + \text{luti} + \text{natureza} + \text{frailty}(\text{hospital}, \text{sparse}=\text{F})$

```
> 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

	coef	se(coef)	se2	Chisq	DF	p
idade	0.0453	0.00342	0.00342	175.04	1.00	0.00000
sexoM	-0.3100	0.08585	0.08569	13.04	1.00	0.00031
luti25+	0.5475	0.16462	0.12292	11.06	1.00	0.00088
luti	0.1501	0.20863	0.15813	0.52	1.00	0.47000
naturezaPE	0.1140	0.33698	0.28888	0.11	1.00	0.74000
naturezaPFU	-0.6889	0.38916	0.33024	3.13	1.00	0.07700
naturezaPM	-0.3447	0.35318	0.30426	0.95	1.00	0.33000
frailty(hospital, sparse				12.80	5.81	0.04200

	exp(coef)	exp(-coef)	lower .95	upper .95
idade	1.046	0.956	1.039	1.053
sexoM	0.733	1.363	0.620	0.868
luti25+	1.729	0.578	1.252	2.387
luti	1.162	0.861	0.772	1.749
naturezaPE	1.121	0.892	0.579	2.169
naturezaPFU	0.502	1.992	0.234	1.077
naturezaPM	0.708	1.412	0.355	1.415
gamma:a	0.949	1.054	0.720	1.251
gamma:b	0.988	1.012	0.755	1.294

gamma:c	0.959	1.043	0.715	1.287
gamma:d	0.944	1.059	0.725	1.229
gamma:e	1.215	0.823	0.953	1.550
gamma:f	0.882	1.134	0.669	1.163
gamma:g	0.863	1.158	0.644	1.157
gamma:h	1.138	0.879	0.893	1.449
gamma:i	1.067	0.937	0.825	1.380
gamma:j	0.899	1.112	0.699	1.157
gamma:k	0.897	1.115	0.706	1.139
gamma:l	0.987	1.014	0.731	1.332
gamma:m	1.052	0.951	0.830	1.332
gamma:n	1.116	0.896	0.864	1.440
gamma:o	1.027	0.974	0.761	1.386
gamma:p	0.943	1.061	0.710	1.251
gamma:q	0.973	1.028	0.715	1.323
gamma:r	1.046	0.956	0.773	1.414
gamma:s	1.021	0.979	0.762	1.368
gamma:t	0.825	1.212	0.628	1.084
gamma:u	1.110	0.901	0.877	1.406
gamma:v	1.047	0.955	0.820	1.338
gamma:w	1.013	0.987	0.779	1.317
gamma:x	1.041	0.961	0.779	1.390
gamma:y	0.999	1.001	0.757	1.318

Iterations: 8 outer, 25 Newton-Raphson

Variance of random effect= 0.0249 I-likelihood = -3088.2

Degrees of freedom for terms= 1.0 1.0 1.1 2.0 5.8

Rsquare= 0.084 (max possible= 0.868 )

Likelihood ratio test= 278 on 10.9 df, p=0

Wald test = 264 on 10.9 df, p=0

Mod4f: sobrevida = sexo + idade + luti + natureza +  
volume + frailty(hospital, 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

	coef	se(coef)	se2	Chisq	DF	p
idade	0.0454	0.00343	0.00343	175.44	1.00	0.00000
sexoM	-0.3104	0.08586	0.08570	13.07	1.00	0.00030
luti25+	0.5576	0.16512	0.12320	11.40	1.00	0.00073

lutin	0.1353	0.20384	0.15596	0.44	1.00	0.51000
naturezaPE	0.1532	0.33254	0.28858	0.21	1.00	0.65000
naturezaPFU	-0.6491	0.38329	0.32838	2.87	1.00	0.09000
naturezaPM	-0.3070	0.34623	0.30202	0.79	1.00	0.38000
volumevp	0.3402	0.30606	0.28665	1.24	1.00	0.27000
frailty(hospital, sparse)				12.89	5.78	0.03900

	exp(coef)	exp(-coef)	lower .95	upper .95
idade	1.046	0.956	1.039	1.054
sexoM	0.733	1.364	0.620	0.868
luti25+	1.746	0.573	1.264	2.414
lutin	1.145	0.873	0.768	1.707
naturezaPE	1.166	0.858	0.607	2.237
naturezaPFU	0.522	1.914	0.247	1.107
naturezaPM	0.736	1.359	0.373	1.450
volumevp	1.405	0.712	0.771	2.560
gamma:a	0.949	1.054	0.719	1.252
gamma:b	0.988	1.013	0.754	1.294
gamma:c	0.959	1.043	0.714	1.288
gamma:d	0.947	1.056	0.727	1.233
gamma:e	1.220	0.820	0.956	1.557
gamma:f	0.885	1.130	0.671	1.167
gamma:g	0.863	1.159	0.643	1.157
gamma:h	1.143	0.875	0.897	1.456
gamma:i	1.068	0.936	0.825	1.383
gamma:j	0.904	1.107	0.702	1.164
gamma:k	0.903	1.108	0.710	1.147
gamma:l	0.957	1.044	0.703	1.304
gamma:m	1.058	0.946	0.835	1.340
gamma:n	1.116	0.896	0.864	1.441
gamma:o	1.012	0.988	0.747	1.371
gamma:p	0.945	1.058	0.711	1.255
gamma:q	0.988	1.012	0.727	1.342
gamma:r	1.045	0.957	0.772	1.414
gamma:s	0.986	1.014	0.729	1.334
gamma:t	0.828	1.208	0.630	1.088
gamma:u	1.116	0.896	0.881	1.413
gamma:v	1.052	0.951	0.823	1.344
gamma:w	1.016	0.984	0.781	1.322
gamma:x	1.055	0.948	0.792	1.405
gamma:y	1.001	0.999	0.758	1.322

Iterations: 8 outer, 25 Newton-Raphson

Variance of random effect= 0.0251 I-likelihood = -3087.7

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

Rsquare= 0.084 (max possible= 0.868 )

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

Wald test = 265 on 11.8 df, p=0

**Resposta:** Uma boa forma de comparar vários modelos é resumir em uma tabela como esta:

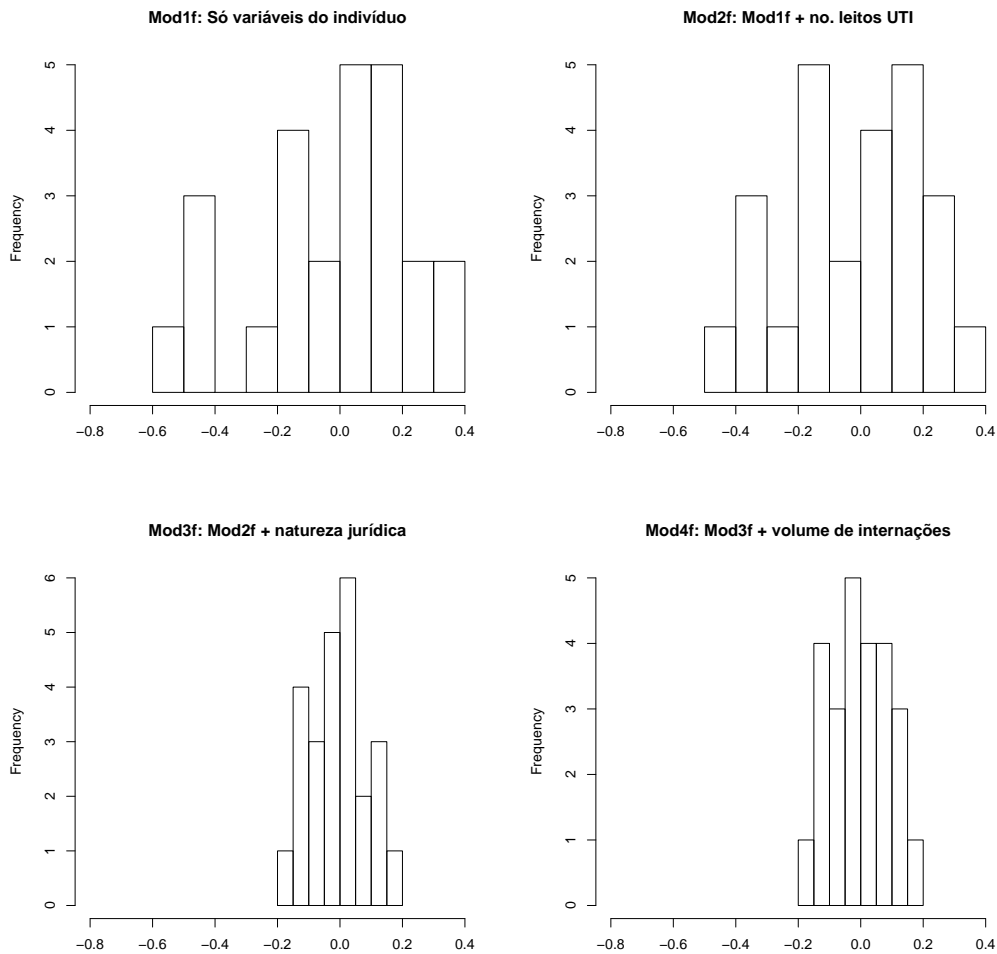
Variáveis	Modelos			
	1	2	3	4
Idade	1.046*	1.046*	1.046*	1.046*
Sexo	0.736*	0.735*	0.733*	0.733*
Leitos UTI 25+	-	1.153	1.729*	1.746*
Sem Leitos UTI	-	1.318	1.162	1.145
Natureza Estadual	-	-	1.121	1.166
Natureza Federal/Universitário	-	-	0.502	0.522
Natureza Municipal	-	-	0.708	0.736
Volume <25 internações	-	-	-	1.405
Fragilidade (variância)	0.0945*	0.0781*	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 no nível do hospital, principalmente o número de leitos de UTI e a natureza jurídica do hospital.

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

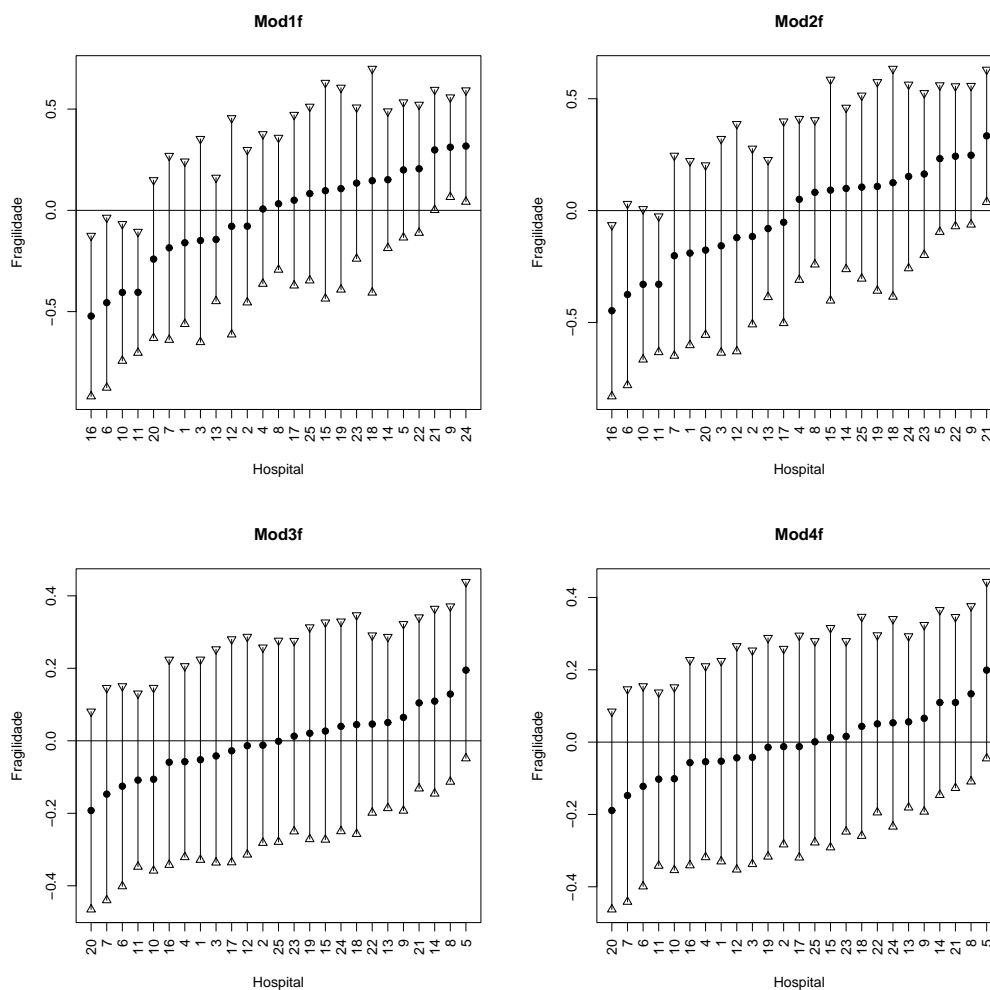
```
> hist(mod1f$coeff[3:27], main = "Mod1f: Só variáveis do indivíduo",
+      xlab = "", xlim = c(-0.8, 0.4))
> hist(mod2f$coeff[5:29], main = "Mod2f: Mod1f + no. leitos UTI",
+      xlab = "", xlim = c(-0.8, 0.4))
> hist(mod3f$coeff[8:32], main = "Mod3f: Mod2f + natureza jurídica",
+      xlab = "", xlim = c(-0.8, 0.4))
> hist(mod4f$coeff[9:33], main = "Mod4f: Mod3f + volume de internações",
+      xlab = "", xlim = c(-0.8, 0.4))
```



Uma forma de olhar as fragilidades é com um gráfico do tipo a seguir. Para a elaboração desse gráfico é necessário carregar as funções que estão no arquivo *Rfun.r* disponibilizada na página <http://dengue.procc.fiocruz.br/~sobrevida/dados/>

```
> 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")
```





**Resposta:** Pode-se observar que os gráficos das fragilidades referentes aos modelos 1 (somente variáveis do indivíduo) e 2 (incluindo a variável *nº 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, o 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 do modelos de sobrevida 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 11.4:** Compare as estimativas do modelo *mod3f* com fragilidade, estimado no exercício anterior, com um modelo semelhante que utilize uma distribuição gaussiana. Houve diferença nas estimativas?

```
> 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

	coef	se(coef)	se2	Chisq	DF	p
idade	0.0451	0.00342	0.00342	173.48	1.00	0.0000
sexoM	-0.3112	0.08602	0.08585	13.08	1.00	0.0003
luti25+	0.5375	0.20180	0.13405	7.09	1.00	0.0077
luti	0.1259	0.25463	0.17014	0.24	1.00	0.6200
naturezaPE	0.0693	0.38121	0.29682	0.03	1.00	0.8600
naturezaPFU	-0.7211	0.44329	0.34173	2.65	1.00	0.1000
naturezaPM	-0.3957	0.39759	0.31383	0.99	1.00	0.3200
frailty(hospital, sparse				19.51	8.83	0.0190

	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+	1.712	0.584	1.153	2.542
luti	1.134	0.882	0.689	1.868
naturezaPE	1.072	0.933	0.508	2.263
naturezaPFU	0.486	2.057	0.204	1.159
naturezaPM	0.673	1.485	0.309	1.467
gauss:a	0.921	1.086	0.641	1.323
gauss:b	0.983	1.018	0.688	1.403
gauss:c	0.926	1.080	0.620	1.383
gauss:d	0.919	1.088	0.657	1.285
gauss:e	1.391	0.719	0.998	1.939
gauss:f	0.828	1.207	0.585	1.173
gauss:g	0.798	1.253	0.546	1.167
gauss:h	1.228	0.814	0.892	1.691
gauss:i	1.101	0.908	0.773	1.568

```

gauss:j      0.869      1.151      0.636      1.186
gauss:k      0.875      1.143      0.653      1.172
gauss:l      0.979      1.022      0.639      1.500
gauss:m      1.081      0.925      0.799      1.461
gauss:n      1.189      0.841      0.839      1.685
gauss:o      1.053      0.949      0.679      1.634
gauss:p      0.909      1.101      0.622      1.328
gauss:q      0.949      1.053      0.612      1.472
gauss:r      1.104      0.906      0.701      1.737
gauss:s      1.043      0.959      0.690      1.577
gauss:t      0.760      1.315      0.544      1.062
gauss:u      1.165      0.859      0.857      1.583
gauss:v      1.072      0.933      0.782      1.469
gauss:w      1.023      0.978      0.725      1.443
gauss:x      1.076      0.929      0.710      1.632
gauss:y      0.999      1.001      0.689      1.449

```

Iterations: 7 outer, 17 Newton-Raphson

Variance of random effect= 0.054

Degrees of freedom for terms= 1.0 1.0 0.9 1.5 8.8

Rsquare= 0.099 (max possible= 0.87 )

Likelihood ratio test= 332 on 13.2 df, p=0

Wald test = 271 on 13.2 df, p=0

**Resposta:** Os efeitos das covariáveis fixas (ver tabela a seguir) praticamente não se altera.

Variáveis	Modelos	
	Gama	Gauss
Idade	1.046*	1.046*
Sexo	0.733*	0.733*
Leitos UTI 25+	1.729*	1.712*
Sem Leitos UTI	1.162	1.134
Natureza Estadual	1.121	1.072
Natureza Federal/Universitário	0.502	0.486
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 o modelo é muito semelhante.

```

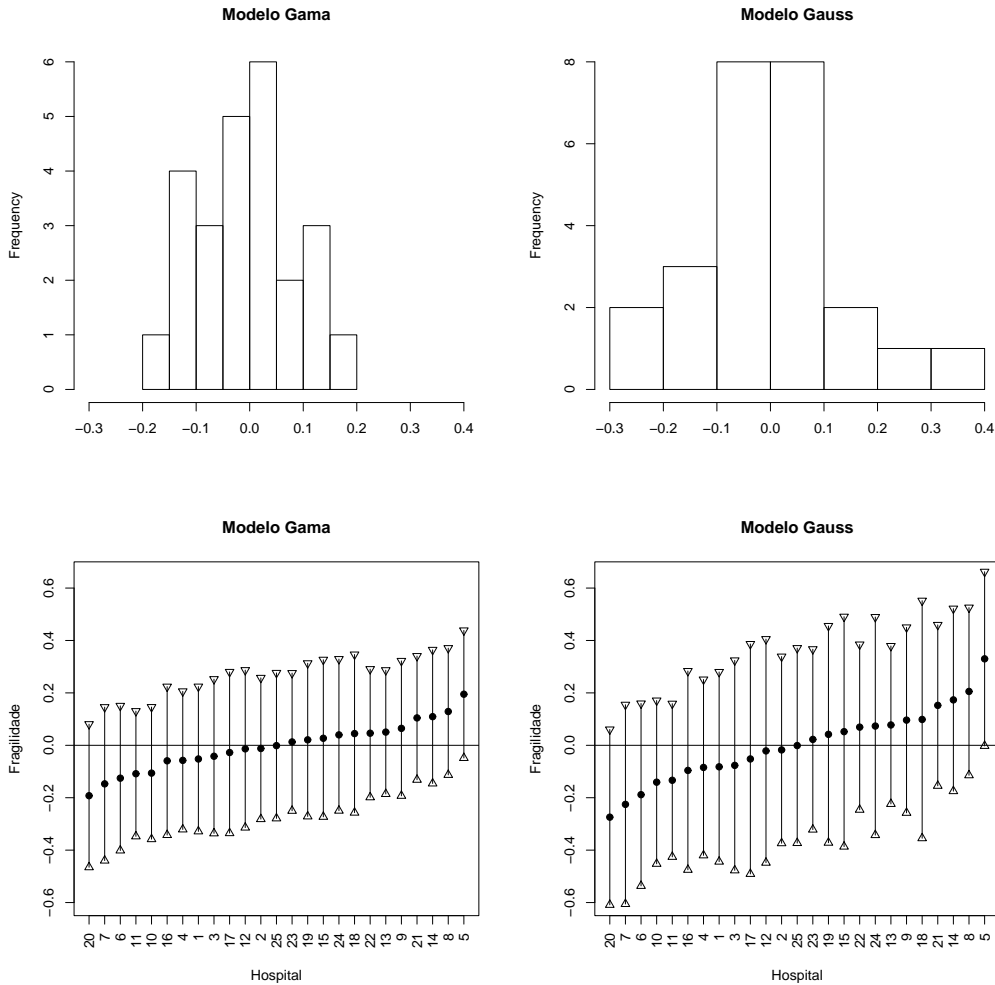
> hist(mod3f$coeff[8:32], xlab = "", xlim = c(-0.3, 0.4), main = "Modelo Gama")
> hist(mod3f.gauss$coeff[8:32], xlab = "", xlim = c(-0.3, 0.4),

```

```

+   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")

```



**Exercício 11.5:** 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. 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. Abra o arquivo *multdiarreia.txt* e selecione as primeiras 100 crianças:

```
> diar <- read.table("multdiarreia.txt", header = TRUE)
> diar <- diar[diar$numcri <= 100, ]
```

1. Ajuste um modelo marginal de incrementos independentes e um modelo com fragilidade aos dados.

```
> 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

	coef	exp(coef)	se(coef)	robust se	z	p
grupovit	-0.3513	0.704	0.08694	0.18257	-1.92	5.4e-02
idade	-0.0408	0.960	0.00361	0.00716	-5.70	1.2e-08

	exp(coef)	exp(-coef)	lower .95	upper .95
grupovit	0.704	1.42	0.492	1.007
idade	0.960	1.04	0.947	0.974

Rsquare= 0.189 (max possible= 0.999 )

Likelihood ratio test= 135 on 2 df, p=0

Wald test = 32.8 on 2 df, p=7.6e-08

Score (logrank) test = 143 on 2 df, p=0, Robust = 16.8 p=0.000224

(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

	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, 26 Newton-Raphson

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

Degrees of freedom for terms= 0.2 0.2 73.4

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

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

**Resposta:** Sim, com variância 0,651.

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

**Resposta:**

Variáveis	Modelos	
	AG (IC)	Fragilidade (IC)
grupovit	0.704 (0.492, 1.007)	0.745 (0.5167, 1.075)
idade	0.960 (0.947, 0.974)	0.959 (0.9431, 0.974)

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 AG:

O efeito da idade é protetor: para cada mes a mais o risco de ter diarreia diminui **em média** em 4%, porém não é significativo. O efeito da vitamina A é de diminui o risco da diarreia em aproximadamente 30%.



Modelo de Efeitos Aleatórios:

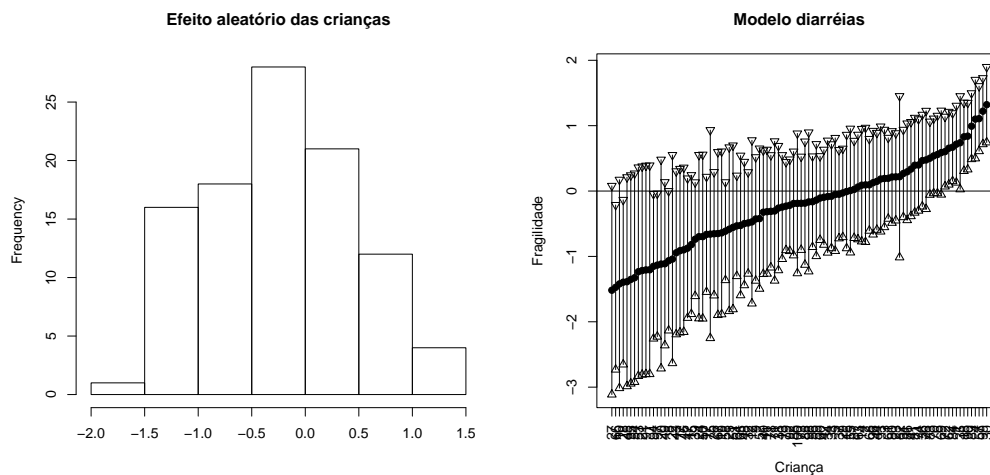
O efeito das duas variáveis é semelhante, mas a formulação correta é: O efeito da vitamina A, **condicionado na fragilidade individual**, não é significativo. Já o efeito da idade é de proteção de cerca de 4%, dada a variabilidade entre os indivíduos.

4. Faça um histograma das fragilidades estimadas. O que ele sugere?

**Resposta:** Neste caso é interessante fazer o histograma sobre o risco usando ( $exp(fragilidade)$ ).

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 diarreias")
```



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, exatamente porque têm mais episódios de diarreia.