

Modelos paramétricos flexíveis para acontecimentos recorrentes

Ivo Sousa-Ferreira

Departamento de Estatística e Investigação Operacional, Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa, Portugal e CEAUL – Centro de Estatística e Aplicações, Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa, Portugal, *ivo.ferreira@staff.uma.pt*

Cristina Rocha

Departamento de Estatística e Investigação Operacional, Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa, Portugal e CEAUL – Centro de Estatística e Aplicações, Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa, Portugal, *cmrocha@fc.ul.pt*

Ana Maria Abreu

Departamento de Matemática, Faculdade de Ciências Exatas e da Engenharia, Universidade da Madeira, Portugal e Centro de Investigação em Matemática e Aplicações, Portugal, *abreu@staff.uma.pt*

Palavras-chave: Acontecimentos recorrentes; *Gap times*; Modelos de sobrevivência paramétricos; *Software R*; *Spline* cúbico restrito

Resumo: Neste trabalho, são propostas duas classes de modelos paramétricos para analisar o tempo entre acontecimentos recorrentes, utilizando *splines* cúbicos restritos. As classes de modelos diferem no modo como se lida com a dependência entre acontecimentos. Além disso, ambas as classes são caracterizadas por uma transformação da função de sobrevivência, através da função de ligação log-log ou –logit. De forma a ilustrar a metodologia proposta, efetua-se uma aplicação a um conjunto de dados reais sobre a recorrência de cancro da bexiga. Os resultados revelam que o uso de *splines* cúbicos restritos permite modelar de forma flexível e adequada o tempo entre acontecimentos sucessivos.

1 Introdução

Em estudos longitudinais é frequente que um certo acontecimento possa ocorrer mais do que uma vez para o mesmo indivíduo como, por exemplo, em estudos biomédicos sobre recaídas de uma certa doença. Para analisar dados relativos a acontecimentos recorrentes, as extensões do modelo semiparamétrico de Cox constituem a classe de modelos que mais tem sido aplicada [8]. A utilização de modelos paramétricos tem sido menos frequente, eventualmente devido ao facto de as distribuições disponíveis na maioria dos programas de *software* estatístico não serem, em geral, suficientemente flexíveis para captar a forma como o risco evolui ao longo do tempo. Nesse sentido, para analisar o tempo até à ocorrência de um único acontecimento, Royston e Parmar [6] propuseram modelar a transformação log-log da função de sobrevivência, ou a transformação $-\text{logit}$ da função de sobrevivência, como uma função *spline* cúbica restrita do logaritmo do tempo, quando os efeitos das covariáveis são expressos na escala de riscos proporcionais (PH), ou na escala de possibilidades proporcionais (PO), respetivamente.

Na análise de acontecimentos recorrentes, um dos maiores constrangimentos é a existência de correlação intra-individual, em virtude de serem registadas várias observações para um mesmo indivíduo. De acordo com Box-Steffensmeier e De Boef [1], este tipo de correlação pode ser proveniente de duas fontes: i) dependência entre acontecimentos, ou seja, a ocorrência de um acontecimento afeta o risco de ocorrência dos acontecimentos subsequentes; e ii) heterogeneidade individual não observada, a qual se deve à existência de fatores de risco desconhecidos ou não mensuráveis. Neste trabalho, aborda-se apenas a primeira fonte de correlação.

Na literatura, têm sido consideradas duas abordagens distintas para lidar com a dependência entre acontecimentos (veja-se [1, 4]). Uma abordagem consiste em considerar que o risco de ocorrência do acontecimento seguinte pode ser caracterizado por uma função do número acumulado de acontecimentos anteriores; a outra baseia-se em estratificar os indivíduos por acontecimento. Como não existe consenso

acerca da melhor abordagem [1, 8], exploram-se aqui estas duas possibilidades.

Neste trabalho, são propostas duas classes de modelos paramétricos flexíveis (com e sem estratificação) para analisar os intervalos de tempo (*gap times*) entre acontecimentos recorrentes, as quais diferem no modo como se lida com a dependência entre acontecimentos. Ambas as classes podem ser vistas como extensões dos modelos de Royston e Parmar [6] para acontecimentos recorrentes, no sentido em que também se recorre ao uso de funções *spline* cúbicas restritas para modelar uma certa transformação da função de sobrevivência. De modo a exemplificar a aplicação dos modelos propostos, são utilizados dados reais sobre recorrências de tumores na bexiga (*Bladder cancer study* [2]). Quanto à restante organização do artigo, a Secção 2 destina-se a formular as novas classes de modelos, a Secção 3 a salientar alguns dos resultados que foram obtidos na aplicação ao conjunto de dados referido e a Secção 4 a tecer alguns comentários finais e a propor trabalho futuro.

2 Metodologia

Um *spline* cúbico é uma função suave definida por um conjunto de funções polinomiais de terceiro grau, as quais são unidas num determinado número pré-definido de pontos. O primeiro e o último desses pontos são designados por nós limite e os restantes por nós internos. Quando este *spline* é restrito a ser linear para além dos nós limite, é designado por *spline* cúbico restrito (SCR).

Para um número m (pré-definido) de nós internos, representados por $r_1 < \dots < r_m$, com nós limite $r_{\min} < r_1$ e $r_{\max} > r_m$, a função SCR de uma observação x pode ser escrita como

$$s(x; \gamma) = \gamma_0 + \gamma_1 x + \gamma_2 v_1(x) + \dots + \gamma_{m+1} v_m(x), \quad (1)$$

onde $\gamma = (\gamma_0, \gamma_1, \dots, \gamma_{m+1})'$ é o vetor de parâmetros e $v_l(\cdot)$ é a l -ésima função base. A complexidade/flexibilidade da curva resultante é regulada pelo número de graus de liberdade (g.l.), que é dado

por g.l.= $m + 1$. Por convenção, g.l.= 1 significa que não são especificados quaisquer nós internos, donde $s(x; \gamma) = \gamma_0 + \gamma_1 x$.

Antes de proceder à formulação dos modelos, importa introduzir alguma notação adicional. Admita-se que existem n indivíduos em estudo e que cada um deles pode sofrer no máximo K recorrências de um certo acontecimento. Seja T_{ik} a variável aleatória (v.a.) que representa o tempo desde o início do estudo até à ocorrência do k -ésimo acontecimento ($i = 1, \dots, n$ e $k = 1, \dots, K$). Define-se a v.a. $Y_{ik} = T_{ik} - T_{i,k-1}$ como sendo o tempo entre dois acontecimentos consecutivos (*gap time*), com $0 \equiv T_{i0} < T_{i1} < \dots < T_{iK}$. Por último, denote-se por $\mathbf{z}_{ik} = (z_{ik1}, \dots, z_{ikp})'$ o vetor de p covariáveis referente ao k -ésimo acontecimento associado ao i -ésimo indivíduo e $\boldsymbol{\beta} = (\beta_1, \dots, \beta_p)'$ o correspondente vetor de coeficientes de regressão.

2.1 Novas classes de modelos paramétricos flexíveis

As duas classes de modelos aqui propostas são caracterizadas por uma transformação da função de sobrevivência, através de uma função de ligação $g(\cdot)$. Para o i -ésimo indivíduo em estudo, a classe de modelos flexíveis não estratificados (FNE) é definida por

$$\begin{aligned} g[S(y; \mathbf{z}_{ik})] &= g[S_0(y)] + \log \rho(k; \boldsymbol{\theta}) + \boldsymbol{\beta}' \mathbf{z}_{ik} \\ &= s(\log y; \boldsymbol{\gamma}) + \log \rho(k; \boldsymbol{\theta}) + \boldsymbol{\beta}' \mathbf{z}_{ik}, \quad y > 0, \end{aligned} \quad (2)$$

e a classe de modelos flexíveis estratificados (FE) por

$$\begin{aligned} g[S(y; \mathbf{z}_{ik})] &= g[S_{0k}(y)] + \boldsymbol{\beta}' \mathbf{z}_{ik} \\ &= s_k(\log y; \boldsymbol{\gamma}_k) + \boldsymbol{\beta}' \mathbf{z}_{ik}, \quad y > 0, \end{aligned} \quad (3)$$

onde $S_0(y)$ representa a função de sobrevivência subjacente comum a todos os acontecimentos, $S_{0k}(y)$ é a função de sobrevivência subjacente específica do acontecimento k , $\rho(k; \boldsymbol{\theta}) \geq 0$ é uma função, parametrizada por um vetor $\boldsymbol{\theta}$, que visa representar o efeito da acumulação de acontecimentos, $s(\log y; \boldsymbol{\gamma})$ é a função SCR dada por (1), e $s_k(\log y; \boldsymbol{\gamma}_k)$ é a função SCR específica do acontecimento k , onde

$\gamma_k = (\gamma_{0k}, \gamma_{1k}, \dots, \gamma_{m_k+1,k})'$. Note-se que a estratificação por acontecimento permite que o número de nós internos em $s_k(\log y; \gamma_k)$ possa ser diferente nos vários estratos e, por isso, designa-se por m_k o número de nós internos específicos do acontecimento k , para $k = 1, \dots, K$. Deste modo, está-se a admitir que os *gap times* pertencentes a diferentes estratos podem ser modelados por distribuições subjacentes distintas. Por conseguinte, é necessário adaptar a notação da função SCR (1), de modo a acomodar funções base específicas, $v_{l,k}(\cdot)$, assim como nós limite e internos específicos, $r_{\min,k} < r_{1,k} < \dots < r_{m,k} < r_{\max,k}$.

Na especificação da função $g(\cdot)$, considerou-se as funções de ligação log-log e -logit que permitem obter modelos PH e PO, respetivamente. Seja $\eta(y; \mathbf{z}_{ik}) = g[S(y; \mathbf{z}_{ik})]$ e represente-se por $G(\cdot) = g^{-1}(\cdot)$ a inversa da função de ligação. Para qualquer uma das classes, as funções de sobrevivência e de risco podem ser calculadas por

$$S(y; \mathbf{z}_{ik}) = G[\eta(y; \mathbf{z}_{ik})],$$

e

$$h(y; \mathbf{z}_{ik}) = \frac{\partial \eta(y; \mathbf{z}_{ik})}{\partial y} \exp[\eta(y; \mathbf{z}_{ik})] \bar{G}[\eta(y; \mathbf{z}_{ik})],$$

respetivamente, onde a função $\bar{G}(\cdot)$ é definida de acordo com a função de ligação considerada. A Tabela 1 sintetiza a informação associada a cada função de ligação.

Tabela 1: Funções de ligação e classificação do modelo resultante.

	$g(S)$	$G(\eta)$	$\bar{G}(\eta)$	Classificação
log-log	$\log(-\log S)$	$\exp(-\exp \eta)$	1	PH
-logit	$\log(S^{-1} - 1)$	$(1 + \exp \eta)^{-1}$	$G(\eta)$	PO

Na classe de modelos FNE (2), é ainda necessário especificar a função $\rho(\cdot)$. Neste ponto, decidi-se considerar a função utilizada por Louzada-Neto [4], que consiste na parametrização $\rho(k; \theta) = \theta^{k-1}$, $\theta > 0$. Uma vez que k toma os valores $1, 2, \dots, K$, esta função é

decrecente para $0 < \theta \leq 1$ e crescente para $\theta > 1$. Esta parametrização tem a vantagem de permitir uma interpretação direta do efeito do número acumulado de acontecimentos, pois k pode ser visto como uma covariável e θ como o seu efeito.

A localização e o número de nós internos da função SCR são baseados na abordagem de Royston e Parmar [6]. Assim, considera-se que os nós limite são o mínimo e o máximo do logaritmo dos *gap times* não censurados e que os nós internos são posicionados em quantis obtidos com base nessas observações. Royston e Parmar [6] referem que a localização dos nós não é muito relevante, em virtude de pouco alterar a forma da curva ajustada. Para a classe de modelos FNE (2), a localização dos nós tem em conta os *gap times* correspondentes a todos os acontecimentos, enquanto para a classe de modelos FE (3), os *gap times* considerados são apenas os do respetivo estrato.

A seleção do número de nós internos em (2) é feita com base no valor do critério de informação de Akaike (AIC) dos modelos ajustados com 0, 1, 2 e 3 nós, mas também examinando informalmente o ganho resultante ao adicionar cada nó. De facto, Royston e Parmar [6] referem que o critério de Akaike não deve ser aplicado mecanicamente, pois é importante analisar se o ganho resultante da inclusão de um novo parâmetro é suficientemente relevante para justificar um aumento no grau de complexidade do modelo. Assim, também se pretende evitar o sobre-ajustamento do modelo aos dados. Já em (3) essa decisão não é tão simples, por ser necessário indicar os números m_1, m_2, \dots, m_K de nós internos específicos. Neste caso, sugere-se que essa escolha seja feita de forma isolada, ou seja, ajustando um modelo de Royston e Parmar por cada estrato de acontecimento. Após este procedimento, efetua-se o ajustamento do modelo estratificado no seu todo. Importa referir que, quando o número de nós internos é zero (isto é, $m = 0$ ou $m_k = 0, \forall k$), os *gap times* são modelados através das distribuições de Weibull ou log-logística, consoante se considere a função de ligação log-log ou -logit, respetivamente. O método de inferência é baseado na teoria de máxima verosimilhança, assumindo que os *gap times* são condicionalmente independentes, dadas as covariáveis observadas. Considere-se uma amostra

em que a cada indivíduo i corresponde o vetor observado $(y_{ik}, \delta_{ik}, z_{ik})$, onde y_{ik} é o *gap time* observado e δ_{ik} denota a variável indicatriz que caracteriza o estado do i -ésimo indivíduo relativamente ao acontecimento k . Além disso, admita-se que as observações estão sujeitas a um mecanismo de censura à direita e que a censura é não informativa. Para ambas as classes de modelos, os estimadores de máxima verosimilhança dos vários parâmetros do modelo podem ser obtidos maximizando o logaritmo da função de verosimilhança dado por $\ell = \sum_{i=1}^n \sum_{k=1}^K \{\delta_{ik} \log h(y_{ik}; z_{ik}) + \log S(y_{ik}; z_{ik})\}$, onde $h(y_{ik}; z_{ik})$ e $S(y_{ik}; z_{ik})$ são, respetivamente, as funções de risco e de sobrevivência do modelo definido em (2) ou em (3).

Embora este método assegure a obtenção de estimadores consistentes e assintoticamente normais, a existência de correlação intra-individual faz com que o estimador usual da matriz de covariância não seja válido para realizar inferência. Na verdade, esta é uma abordagem *naïve* que usualmente deflaciona o erro padrão, originando resultados demasiado otimistas [8]. Deve-se então recorrer a um estimador mais robusto, como seja o estimador *jackknife* “one-step” [3]. Este estimador é assintoticamente equivalente ao bem conhecido estimador *sandwich*, sendo mais fácil de programar computacionalmente. A implementação dos modelos foi desenvolvida no R [5], versão 4.0.2, recorrendo ao método de otimização de Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno. Como o *package flexsurv* permite ajustar o modelo de Royston e Parmar [6], optou-se por também adaptar algumas das suas funcionalidades ao contexto dos acontecimentos recorrentes.

3 Aplicação à recorrência de cancro da bexiga

Com o intuito de ilustrar a metodologia proposta, considera-se o conjunto de dados sobre a recorrência de tumores na bexiga disponível no *package survival*, o qual foi obtido no ensaio clínico aleatorizado descrito em [2]. Em particular, reanalisa-se o conjunto de dados *bladder2*, relativo às 4 primeiras recorrências. Um dos princi-

país interesses do estudo é a estimação do efeito do tratamento com tiotepa sobre o tempo até à recidiva tumoral. Sempre que em cada visita clínica eram observados novos tumores, estes eram removidos. Os dados representam os *gap times* (em meses) até ao aparecimento de um novo tumor na bexiga em 85 indivíduos, dos quais 38 foram tratados com tiotepa e 47 receberam um placebo. O tempo máximo em estudo foi 59 meses. No total, 8, 3, 2 e 5 indivíduos do grupo de tratamento e 10, 4, 6 e 9 indivíduos do grupo de controlo, sofreram exatamente 1, 2, 3 e 4 acontecimentos, respetivamente. A correspondente percentagem de observações censuradas por acontecimento foi de 44.7%, 37.0%, 18.5% e 30.0%. A título ilustrativo, foram incorporadas duas covariáveis nos modelos: tratamento (1: placebo e 2: tiotepa) e número inicial de tumores.

Ao considerar as classes de modelos FNE (2) e FE (3), pretende-se selecionar o modelo mais apropriado, tanto na escala PH como na PO. Para isso, a escolha do número de nós internos é efetuada de acordo com o procedimento descrito na Secção 2.1. Ao ajustar os modelos FNE na escala PH (modelos FNE-PH) com 0, 1, 2 e 3 nós internos, obtiveram-se os valores do AIC de 887.4, 856.9, 854.5 e 855.9, respetivamente. Assim, o modelo FNE-PH com $m = 2$ nós internos revelou-se o mais apropriado. No caso dos modelos FE-PH, efetua-se uma escolha preliminar dos números de nós internos específicos ajustando um modelo de Royston e Parmar para cada um dos 4 estratos, variando o número de nós internos de 0 a 3. Os valores do AIC destes modelos ajustados isoladamente ao primeiro (412.1, 401.8, 396.2 e 397.7), segundo (240.1, 236.2, 235.6 e 235.2), terceiro (145.2, 142.2, 144.1 e 146.1) e quarto (94.7, 92.4, 90.0 e 91.2) estratos, indicam que o mais adequado é considerar o modelo FE-PH com $m_1 = 2$, $m_2 = 2$, $m_3 = 1$ e $m_4 = 2$ nós internos específicos. Repare-se que, no caso do segundo estrato, embora o valor do AIC do modelo com 3 nós internos seja ligeiramente inferior ao do modelo com 2 nós internos, o ganho resultante é negligenciável, sendo então preferível escolher o número de nós internos associado ao modelo mais simples. Contudo, após ajustar o referido modelo FE-PH, verificou-se que este apresenta um valor do AIC igual a 859.4, que

Tabela 2: Estimativas dos parâmetros do modelo FNE-PH mais adequado aos dados sobre a recorrência de cancro da bexiga.

Parâmetro	Estimativa	\widehat{EP}	\widehat{EP}_r	IC a 95%	valor- p
γ_0	-4.965	0.614	0.535	(-6.014, -3.916)	—
γ_1	2.789	0.494	0.612	(1.591, 3.988)	—
γ_2	0.498	0.193	0.230	(0.047, 0.948)	—
γ_3	-0.202	0.132	0.141	(-0.478, 0.075)	—
θ	1.364	0.126	0.137	(1.096, 1.632)	0.008
β_1	-0.318	0.204	0.235	(-0.778, 0.142)	0.175
β_2	0.151	0.049	0.058	(0.037, 0.265)	0.009

é superior ao do modelo FNE-PH com 2 nós internos. Assim sendo, na escala PH o mais adequado é considerar o modelo sem estratificação para analisar este conjunto de dados. Os resultados do melhor modelo FNE-PH estão compilados na Tabela 2. Comparando as estimativas usual e robusta do erro padrão, observa-se que \widehat{EP}_r é, em geral, superior a \widehat{EP} . Este resultado não é inesperado e adverte para a presença de correlação intra-individual. Para avaliar o efeito do número acumulado de acontecimentos (θ), assim como o efeito do tratamento (β_1) e do número inicial de tumores (β_2), aplica-se o teste de Wald robusto. As conclusões que se seguem levam em conta que os resultados foram ajustados para as restantes covariáveis incluídas no modelo. Observa-se que a acumulação de acontecimentos tem influência significativa sobre o tempo até à recorrência de tumores na bexiga. De facto, a ocorrência de um acontecimento anterior leva a um acréscimo estimado de 36% no risco de sofrer uma nova recorrência. Este aspeto reforça a importância de incorporar nos modelos não estratificados uma função que explique a dependência entre acontecimentos. Quanto ao efeito das restantes covariáveis, apenas o número inicial de tumores tem um efeito significativo no tempo, sendo que ter mais um tumor inicialmente origina um acréscimo estimado de 16% no risco de recorrência do cancro. Embora o efeito do tratamento no processo de recorrência não seja significativo, o sinal negativo da sua estimativa indica que o fármaco tiotepa

Tabela 3: Estimativas dos parâmetros do modelo FE-PO mais adequado aos dados sobre a recorrência de cancro da bexiga.

Parâmetro	Estimativa	\widehat{EP}	\widehat{EP}_r	IC a 95%	valor- p
γ_{01}	-4.454	0.834	0.786	(-5.995, -2.913)	—
γ_{11}	3.124	0.753	0.786	(1.582, 4.665)	—
γ_{21}	0.771	0.282	0.314	(0.155, 1.387)	—
γ_{31}	-0.446	0.195	0.193	(-0.825, -0.067)	—
γ_{02}	-4.717	1.050	0.805	(-6.295, -3.139)	—
γ_{12}	3.270	1.051	1.128	(1.060, 5.480)	—
γ_{22}	0.808	0.421	1.222	(-1.587, 3.204)	—
γ_{32}	-0.616	0.391	0.409	(-1.417, 0.186)	—
γ_{03}	-3.975	0.844	0.839	(-5.620, -2.331)	—
γ_{13}	2.177	0.381	0.436	(1.322, 3.031)	—
γ_{04}	-3.990	1.021	1.431	(-6.796, -1.185)	—
γ_{14}	2.127	0.483	0.754	(0.650, 3.604)	—
β_1	-0.388	0.302	0.423	(-1.216, 0.441)	0.359
β_2	0.228	0.081	0.089	(0.053, 0.402)	0.011

tende a provocar uma diminuição do risco.

Relativamente à escala PO, considera-se o mesmo procedimento. Para os modelos FNE-PO ajustados com 0, 1, 2 e 3 nós internos, obtiveram-se os valores do AIC de 878.7, 862.3, 861.1 e 862.6, respetivamente. Entre estes modelos, verifica-se que também o mais apropriado é considerar o modelo FNE-PO com $m = 2$ nós internos. No caso dos modelos FE-PO, os valores do AIC dos modelos de Royston e Parmar para o primeiro (408.6, 401.5, 396.7 e 398.3), segundo (236.4, 235.8, 234.7 e 235.1), terceiro (139.9, 141.3, 143.3 e 145.3) e quarto (90.1, 92.0, 91.5 e 92.7) estratos revelam que o mais adequado é considerar o modelo FE-PO com $m_1 = 2$, $m_2 = 2$, $m_3 = 0$ e $m_4 = 0$ nós internos específicos.

Por conseguinte, é suficiente considerar a distribuição log-logística para modelar os *gap times* relativos ao terceiro e quarto acontecimentos, enquanto para os dois primeiros acontecimentos é necessário considerarmos uma distribuição mais flexível. Após ajustar o referido modelo FE-PO, constatou-se que o seu valor do AIC é de 856.4, o que é inferior ao do modelo FNE-PO com 2 nós internos. Então,

na escala PO o mais adequado é considerar um modelo com estratificação por acontecimento para analisar este conjunto de dados, contrariamente ao que acontece na escala PH. A Tabela 3 apresenta os resultados obtidos no ajustamento do melhor modelo FE-PO. Observa-se novamente que \widehat{EP} é, em geral, inferior a \widehat{EP}_r . Em relação às covariáveis, apenas o efeito do número inicial de tumores tem influência significativa no tempo, revelando que ter mais um tumor inicialmente origina um acréscimo estimado de 26% na possibilidade de surgir um novo tumor, para indivíduos no mesmo grupo de tratamento.

A adequabilidade dos modelos pode ser avaliada, de modo informal, através da representação gráfica das estimativas da função de sobrevivência obtidas pelo estimador de Kaplan-Meier e pelo modelo nulo que estiver a ser considerado, tal como retratado na Figura 1. Adicionalmente, estão também representadas as correspondentes estimativas da função de risco de cada modelo. Verifica-se que as estimativas suaves de ambos os modelos flexíveis estão próximas das estimativas de Kaplan-Meier, indicando que estes modelos são alternativas adequadas para modelar o tempo até à recorrência de cancro da bexiga. Na verdade, as estimativas do modelo FE-PO estão bastante mais próximas das estimativas de Kaplan-Meier, apesar de ser o modelo FNE-PH aquele que detém o menor valor do AIC (854.5 vs 856.4). Quanto às estimativas da função de risco, em ambos os modelos estas apresentam uma forma unimodal e, além disso, o risco de recorrência tende a aumentar à medida que os acontecimentos são observados. Note-se que, embora o modelo FNE-PH considere uma função de risco subjacente comum a todos os acontecimentos, a inclusão de uma função que explica o efeito da acumulação de acontecimentos permite acomodar riscos de ocorrência distintos.

4 Considerações finais e trabalho futuro

Neste trabalho, desenvolveram-se duas novas classes de modelos paramétricos (FNE e FE) para analisar acontecimentos recorrentes,

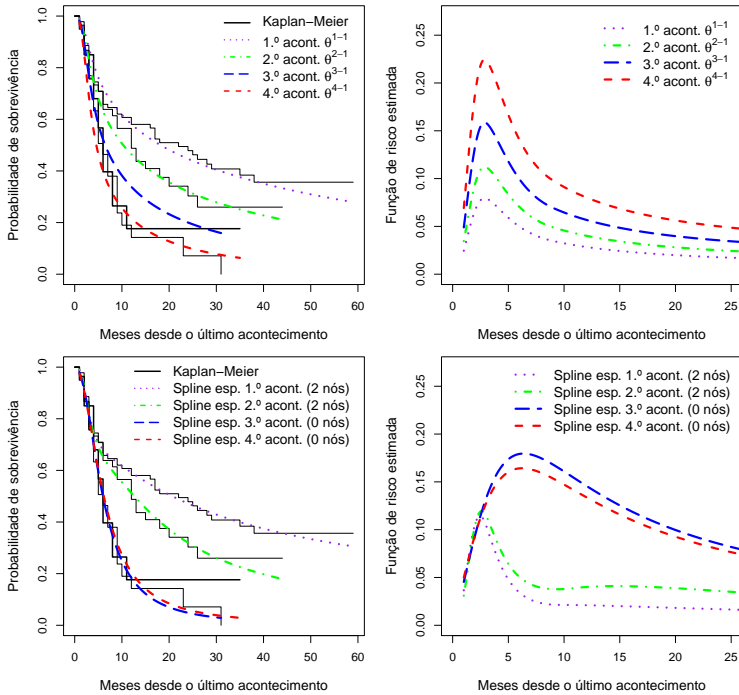


Figura 1: Estimativas da função de sobrevivência de Kaplan-Meier e para: o modelo FNE-PH (superior esquerdo); o modelo FE-PO (inferior esquerdo). Estimativas da função de risco para: o modelo FNE-PH (superior direito); o modelo FE-PO (inferior direito).

tendo em vista abordar dois aspetos: i) a modelação flexível e adequada dos *gap times* entre acontecimentos sucessivos; e ii) a correlação intra-individual causada pela dependência entre acontecimentos. No primeiro caso, propôs-se modelar uma dada transformação da função de sobrevivência como uma função SCR do logaritmo do *gap time*. As funções de ligação consideradas foram: log-log e -logit. Quanto à segunda, considerou-se duas abordagens distintas:

a inclusão de uma função do número acumulado de acontecimentos observados por indivíduo; ou a estratificação por acontecimento.

Na implementação da metodologia proposta, verificou-se que os modelos FNE-PH (com 2 nós internos) e FE-PO (com 2, 2, 0 e 0 nós internos específicos) são adequados para modelar o tempo entre recorrências de cancro da bexiga. Deste modo, não se pode afirmar que existe uma classe de modelos melhor do que a outra pois, para este conjunto de dados, foi selecionado um modelo sem estratificação na escala PH e um modelo com estratificação na escala PO.

Nesta fase da investigação, não se considerou determinante realizar um estudo de simulação para avaliar o desempenho das novas classes de modelos em modelar adequadamente o tempo. O uso de SCR para aproximar funções de risco com formas complexas tem revelado resultados muito promissores. Rutherford *et al.* [7] realizaram um estudo de simulação abrangente sobre o assunto e os seus resultados indicaram que, quando é fornecido um número suficiente de nós internos, o SCR permite obter uma boa aproximação da verdadeira função de risco simulada. Além disso, verificaram que o efeito estimado das covariáveis é robusto a uma incorreta (ou grosseira) especificação da parte *spline*. No entanto, futuramente pretende-se compreender se existem situações em que uma certa classe de modelos é mais apropriada do que outra para lidar com a correlação intra-individual.

Finalmente, reconhece-se que as classes de modelos propostas podem ser estendidas em várias direções. Na análise dos dados sobre a recorrência de cancro da bexiga, obtiveram-se estimativas usuais do erro padrão deflacionadas, apesar da dependência entre acontecimentos ter sido abordada. Este resultado sugere que a correlação intra-individual não está a ser completamente tida em consideração. De facto, em certos cenários importa também ter em conta a heterogeneidade individual não observada. Essa fonte de correlação pode ser captada incorporando um efeito aleatório [1], dando origem a modelos com fragilidade. Outra potencial extensão consiste em usar uma transformação diferente da função de sobrevivência como, por exemplo, a função de ligação –probit.

Agradecimentos

I. Sousa-Ferreira agradece: à Universidade de Lisboa, pela atribuição da sua bolsa de doutoramento; e à Sociedade Portuguesa de Estatística (SPE), pela bolsa concedida para participar no “XXIV Congresso da SPE”. O presente trabalho foi parcialmente financiado por Fundos Nacionais através da FCT – Fundação para a Ciência e a Tecnologia, no âmbito dos projetos UIDB/00006/2020 (Centro de Estatística e Aplicações) e UIDB/04674/2020 (Centro de Investigação em Matemática e Aplicações, grupo de Estatística, Processos Estocásticos e Aplicações).

Referências

- [1] Box-Steffensmeier, J. M., e De Boef, S. (2006). Repeated events survival models: the conditional frailty model. *Statistics in Medicine*, 25(20), 3518–3533.
- [2] Byar, D. (1980). Veterans administration study of chemoprophylaxis for recurrent stage I bladder tumors: comparisons of placebo, pyridoxine and topical thiotepa. *Bladder Tumors and Other Topics in Urological Oncology*, 18, 363–370.
- [3] Lipsitz, S. R., Dear, K. B. G. e Zhao, L. (1994). Jackknife estimators of variance for parameter estimates from estimating equations with applications to clustered survival data. *Biometrics*, 50(3), 842–846.
- [4] Louzada-Neto, F. (2005). A hybrid scale intensity model for recurrent event data. *Communications in Statistics-Theory and Methods*, 33(1), 119–133.
- [5] R Core Team (2020). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.
- [6] Royston, P. e Parmar, M. K. B. (2002). Flexible parametric proportional-hazards and proportional-odds models for censored survival data, with application to prognostic modelling and estimation of treatment effects. *Statistics in Medicine*, 21(15), 2175–2197.
- [7] Rutherford, M. J., Crowther, M. J., e Lambert, P. C. (2015). The use of restricted cubic splines to approximate complex hazard functions

- in the analysis of time-to-event data: a simulation study. *Journal of Statistical Computation and Simulation*, 85(4), 777–793.
- [8] Therneau, T. M. e Grambsch, P. M. (2000). *Modeling Survival Data: Extending the Cox Model*. Springer-Verlag, New York.