



AJUSTE DO MODELO WEIBULL DISCRETO COM FRAÇÃO DE CURA PARA ANALISAR A SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES SUBMETIDOS À LIGADURA ELÁSTICA DE VARIZES ESOFÁGICAS

Agda Jéssica de Freitas Galletti¹, Rogério Antonio de Oliveira²,
Liciane Vaz de Arruda Silveira³ e Giovanni Faria Silva⁴

^{1, 2, 3, 4}Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - UNESP.

¹E-mail: agda.galletti@ibb.unesp.br

²E-mail: rogerio@ibb.unesp.br

³E-mail: liciana@ibb.unesp.br

⁴E-mail: giovanni@fmb.unesp.br

RESUMO

Em estudos de dados censurados, espera-se que as observações vivenciem o evento de interesse, do contrário, há indícios de que esses indivíduos estejam curados. Pare esse tipo de situação tem-se que ajustar um modelo de mistura, como o modelo Weibull Discreto com Fração de Cura (WDFC). O trabalho tem como objetivo o ajuste do modelo WDFC para um conjunto de dados censurados. Como exemplo de aplicação, foram considerados os dados de tempos de vida de pacientes submetidos a um procedimento cirúrgico, utilizado no tratamento de varizes esofágicas, em que foram anotados os tempos até o óbito durante o acompanhamento de 129 pacientes. Existem diferentes abordagens para dados censurados, no entanto, será considerado uma abordagem quando os riscos não são proporcionais.

Palavras chave: Análise de sobrevivência; Weibull discreto com fração de cura; riscos não proporcionais.

1 INTRODUÇÃO

A análise de sobrevivência consiste em métodos para estudar dados relacionados ao tempo decorrido até a ocorrência de determinado evento de interesse. Esses dados são caracterizados pelo tempo de falha e pela censura, componentes que constituem a resposta do estudo.

O modelo de Cox é o mais popular entre os modelos utilizados em análise de sobrevivência. A suposição essencial para sua utilização é que os riscos sejam proporcionais. Quando a suposição não é satisfeita, geralmente, utilizam-se modelos probabilísticos.

A distribuição Weibull é uma alternativa ao modelo de Cox, pois a função de risco é flexível, podendo ser crescente, decrescente ou constante. No entanto, quando indivíduos são acompanhados por um longo período e o evento de interesse não ocorre, então, são considerados curados ou não suscetíveis a falhar. Logo, existe a necessidade de utilizar modelos de mistura (Berkson & Gage, 1952), que consideram a distribuição dos tempos dos indivíduos sob risco e curados.

O trabalho tem como objetivo ajustar o modelo Weibull Discreto com fração de cura a fim de avaliar o tempo de sobrevivência de pacientes submetidos a um procedimento cirúrgico para tratar de varizes no esôfago, denominado ligadura elástica de varizes esofágicas (LEVE).

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Descrição dos dados

A aplicação do método será realizada utilizando os dados descritos em Oliveira, Silva & Silveira (2015). Os dados são referentes a 129 pacientes submetidos a um procedimento para tratar de varizes no esôfago, realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da UNESP, Campus Botucatu, SP, a partir de 2006 até 2010.

O intuito é avaliar o tempo, em meses, de sobrevivência de pacientes que realizaram a ligadura elástica de varizes esofágicas (LEVE). Acompanhou-se os pacientes a partir o procedimento cirúrgico até virem a óbito, quando eles não apresentavam óbito relativo a doença, seus tempos eram censurados. Também observou-se a idade do paciente no início do estudo, o sexo, a classificação do grau da cirrose (CHILD, A-estado inicial, B-intermediário ou C-avançado), o uso do medicamento β -bloqueador (B.BLOQ) e se realizou o procedimento Escletoterapia Endoscópica de Varizes Esofágicas (EEVE).

2.2 Regressão Weibull discreto com fração de cura - WDFC

Supondo que o tempo de sobrevivência dos indivíduos suscetíveis segue uma distribuição Weibull discreto, logo a função de sobrevivência para modelo Weibull discreto com fração de curados é expresso por,

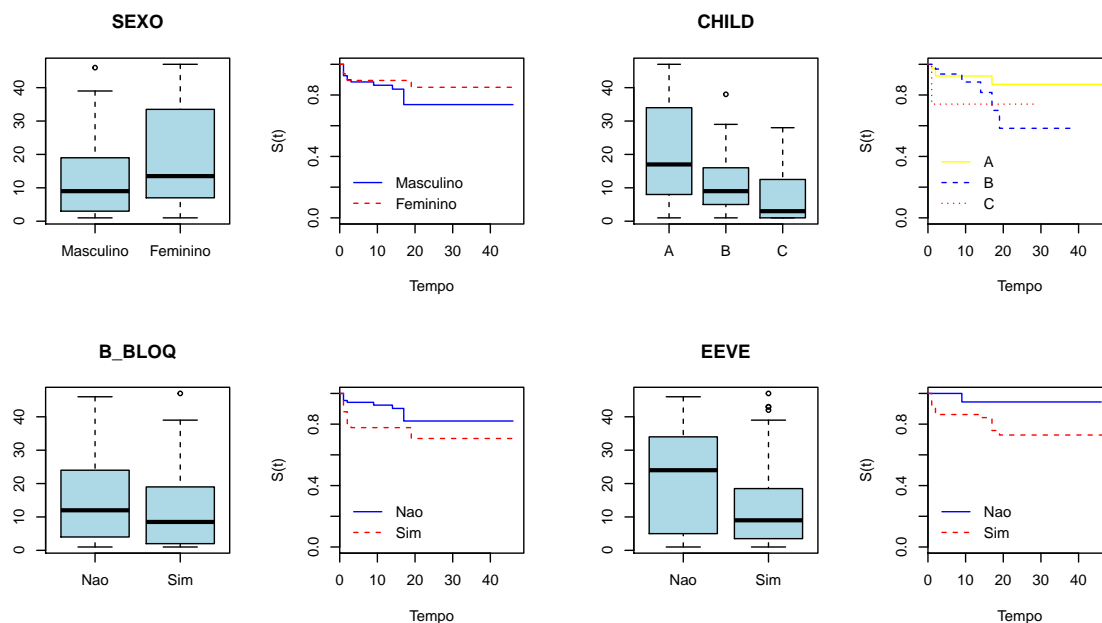
$$S(t) = \phi + (1 - \phi)S_{WD}(t) = \phi + (1 - \phi)q^{(t+1)^\beta}, t = 0, 1, 2, \dots,$$

em que, q e β são parâmetros das distribuição Weibull discreto.

Silva (2015) apresenta a inferência e o método de estimação dos parâmetros desconhecidos da regressão por meio do algoritmo EM (*Expectation Maximization*).

O modelo WDFC ainda não está implementado no software R, mas os estudos de simulações e *scripts* desenvolvidos por Silva (2015) e Garcia (2015), contribuíram para o ajuste do modelo para mais de uma variável regressora.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES



O teste log-rank é utilizado para comparar o efeito das categorias de uma variável qualitativa no tempo. Realizou-se o teste e concluiu-se que há indícios de que o sexo ($pvalor = 0,35$) não é significativo para explicar o tempo de sobrevivência do paciente, enquanto que, o grau da cirrose ($pvalor = 0,03$), o uso do medicamento β -bloqueador ($pvalor = 0,45$) e se realizou o procedimento EEVE ($pvalor = 0,48$) podem explicar a variabilidade do tempo de sobrevivência dos indivíduos.

Oliveira, Silva & Silveira (2015) verificaram a não proporcionalidade dos riscos, logo, o ajuste do modelo de Cox é inadequado para esse conjunto de dados, sendo necessário encontrar um outro modelo.

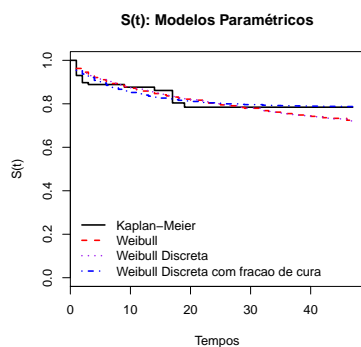


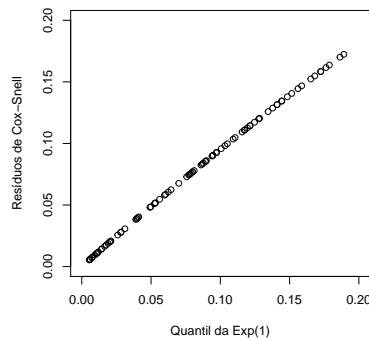
Tabela 1: Estimativas do modelo WDFC

Parâmetro	$\hat{\beta}$	EP	\hat{OR}	p.valor
Intercepto	6.04	1.43	-	0.000
CHILD.2	-1.48	0.59	0.228	0.012
CHILD.3	-2.71	0.66	0.067	0.000
IDADE	-0.07	0.02	0.930	0.001

Pelo gráfico das curvas de sobrevivência, o modelo que melhor se ajusta a curva de sobrevivência empírica de Kaplan-Meier é o Weibull discreto com fração de cura. Portanto, optou-se por utilizar o modelo WDFC.

A Tabela 1 contém as estimativas do melhor modelo ajustado, em que, as variáveis CHILD e idade foram significativas para explicar o tempo de sobrevivência dos pacientes suscetíveis. Com isso, temos que, a chance de um indivíduo em estágio inicial de cirrose sobreviver é quatro vezes maior que um paciente em estágio intermediário. Ao passo que, a chance de um indivíduo em estágio inicial de cirrose sobreviver é quinze vezes maior que um paciente em estágio avançado. Tem-se

também que quanto maior a idade menor a chance do paciente sobreviver, em que cada ano a mais a chance de sobreviver é 1,07 vezes menor. Apesar de ser pouco, se pensar a longo prazo é algo para se preocupar, pois em 10 anos, por exemplo, a chance de sobreviver é quase 11 vezes menor.



Para verificar a qualidade do ajuste do modelo, utilizou-se o resíduo de Cox-Snell, definido por

$$\hat{r}_i = -\log(S_{\hat{\beta}}(t_i)).$$

O modelo é adequado quando $\hat{r}_i \sim \text{Exp}(1)$. Portanto, como a curva é aproximadamente uma reta com inclinação de 45 graus, então, o modelo ajustado parece ser adequado.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O modelo WDFC é bastante útil, quando a pressuposição de riscos proporcionais não é válida, pois os modelos da família Weibull possuem certa flexibilidade no ajuste de dados de sobrevivência. O WDFC pode ser indicado principalmente quando se tem indícios de indivíduos curados e para os casos quando a proporção de censurados é alta.

Com o ajuste do modelo de regressão WDFC, observamos que quanto maior a grau severidade de cirrose e maior a idade do paciente menor é a chance de que eles sobrevivam.

Portanto, ressaltamos a importância de investimentos no combate ao alcoolismo.

Referências

- [1] BERKSON, J.; GAGE, R. P. Survival curve for cancer patients following treatment. **Journal of the American Statistical Association**, 1952. 47, 501-515.
- [2] COLOSIMO, E. A.; GIOLIO, S. R. **Análise de sobrevivência aplicada**. São Paulo: Edgard Blücher, 2006. 392 p.
- [3] COX, D. R. Regression Models and Life Tables (with discussion). **Journal of Royal Statistical Society**, 1972. Series B 34, 187-220.
- [4] GARCIA, P. N. A. **Modelo Weibull discreto com fração de cura e excessos de zeros: uma aplicação sobre o tempo de sobrevivência de pacientes submetidos à intervenção coronária percutânea**. 2015. Dissertação (Mestrado em estatística) - Universidade de Brasília, Brasília - DF.
- [5] OLIVEIRA, R. A., SILVA, G. F., SILVEIRA, L. V. A. Aplicação do método de Buckley-James como alternativa ao modelo de Cox na violação da pressuposição de riscos proporcionais. **Rev. Bras. Biom.**, São Paulo, 2015. v.33, n.3, p.395-402.
- [6] SILVA, C. A. **Modelo de regressão Weibull discreto com fração de cura em dados de sobrevivência**. 2015. Dissertação (Mestrado em estatística) - Universidade de Brasília, Brasília - DF.