

MODELAGEM AVANÇADA EM ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA: TEORIA E PRÁTICA COM RISCOS COMPETITIVOS

Reinalda Souza Oliveira



EDITORA CONHECIMENTO LIVRE

Reinalda Souza Oliveira

Modelagem Avançada em Análise de Sobrevida: Teoria e Prática com Riscos Competitivos

1ª ed.

Piracanjuba-GO
Editora Conhecimento Livre
Piracanjuba-GO

1ª ed.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Oliveira, Reinalda Souza
O49M Modelagem Avançada em Análise de Sobrevivência: Teoria e Prática com Riscos
Competitivos
/ Reinalda Souza Oliveira. – Piracanjuba-GO

Editora Conhecimento Livre, 2024

34 f.: il

DOI: 10.37423/2024.edcl1005

ISBN: 978-65-5367-544-5

Modo de acesso: World Wide Web

Incluir Bibliografia

1. análise-de-sobrevivência 2. riscos-competitivos 3. modelo-paramétrico I. Oliveira, Reinalda
Souza II. Título

CDU: 318

<https://doi.org/10.37423/2024.edcl1005>

O conteúdo dos artigos e sua correção ortográfica são de responsabilidade exclusiva dos seus respectivos autores.

EDITORIA CONHECIMENTO LIVRE

Corpo Editorial

MSc Edson Ribeiro de Britto de Almeida Junior

MSc Humberto Costa

MSc Thays Merçon

MSc Adalberto Zorzo

MSc Taiane Aparecida Ribeiro Nepomoceno

PHD Willian Douglas Guilherme

MSc Andrea Carla Agnes e Silva Pinto

MSc Walmir Fernandes Pereira

MSc Edisio Alves de Aguiar Junior

MSc Rodrigo Sanchotene Silva

MSc Adriano Pereira da Silva

MSc Frederico Celestino Barbosa

MSc Guilherme Fernando Ribeiro

MSc. Plínio Ferreira Pires

MSc Fabricio Vieira Cavalcante

PHD Marcus Fernando da Silva Praxedes

MSc Simone Buchignani Maigret

Dr. Adilson Tadeu Basquerote

Dra. Thays Zigante Furlan

MSc Camila Concato

PHD Miguel Adriano Inácio

MSc Anelisa Mota Gregoleti

PHD Jesus Rodrigues Lemos

MSc Gabriela Cristina Borborema Bozzo

MSc Karine Moreira Gomes Sales

Dr. Saulo Cerqueira de Aguiar Soares

MSc Pedro Panhoca da Silva

MSc Helton Rangel Coutinho Junior

MSc Carlos Augusto Zilli

MSc Euvaldo de Sousa Costa Junior

Dra. Suely Lopes de Azevedo

Dr. Francisco Odecio Sales

MSc Ezequiel Martins Ferreira

MSc Eliane Avelina de Azevedo Sampaio

MSc Carlos Eduardo De Oliveira Gontijo

Dr. Rodrigo Couto Santos

Dra. Milena Gaion Malosso

PHD Marcos Pereira Dos Santos

PREFÁCIO

A análise de sobrevivência ocupa um papel central em diversas áreas do conhecimento, fornecendo as bases metodológicas para a investigação de eventos em múltiplos contextos, como saúde, demografia, economia e engenharia. Este livro, intitulado *Modelagem Avançada em Análise de Sobrevivência: Teoria e Prática com Riscos Competitivos*, representa o resultado de um estudo detalhado e sistemático sobre a aplicação de modelos avançados e flexíveis para a análise de dados de sobrevivência.

Ao longo de minha trajetória como professora na Universidade Estadual de Feira de Santana, compreendi que as metodologias tradicionais, embora poderosas, muitas vezes carecem de flexibilidade para captar nuances importantes dos dados. Foi com essa percepção que nasceu a proposta de exploração de abordagens inovadoras, como os modelos paramétricos flexíveis e o uso de splines cúbicas. Essas ferramentas oferecem uma precisão aprimorada na estimativa de funções de risco e abrem portas para uma compreensão mais rica e específica das dinâmicas subjacentes aos eventos em estudo. Além disso, a modelagem de riscos competitivos, amplamente explorada neste trabalho, amplia as possibilidades de aplicação da análise de sobrevivência em cenários complexos e multifatoriais.

Este livro destina-se a um público amplo, incluindo pesquisadores, profissionais e estudantes de nível avançado, que buscam aprofundar seus conhecimentos sobre as técnicas modernas de análise de sobrevivência. A obra combina uma fundamentação teórica sólida com exemplos práticos, criando um equilíbrio que visa facilitar a compreensão das metodologias abordadas e cultivar sua aplicação em contextos reais.

A elaboração desta obra reflete não apenas um esforço de pesquisa, mas também a busca por contribuir com o avanço do campo de análise de sobrevivência, promovendo o desenvolvimento de ferramentas mais robustas e adequadas às demandas contemporâneas. Espero que este trabalho inspire novas investigações e sirva como referência para aqueles que, assim como eu, se dedicam ao desafio de explorar e compreender as características sonoras que regem os dados de sobrevivência.

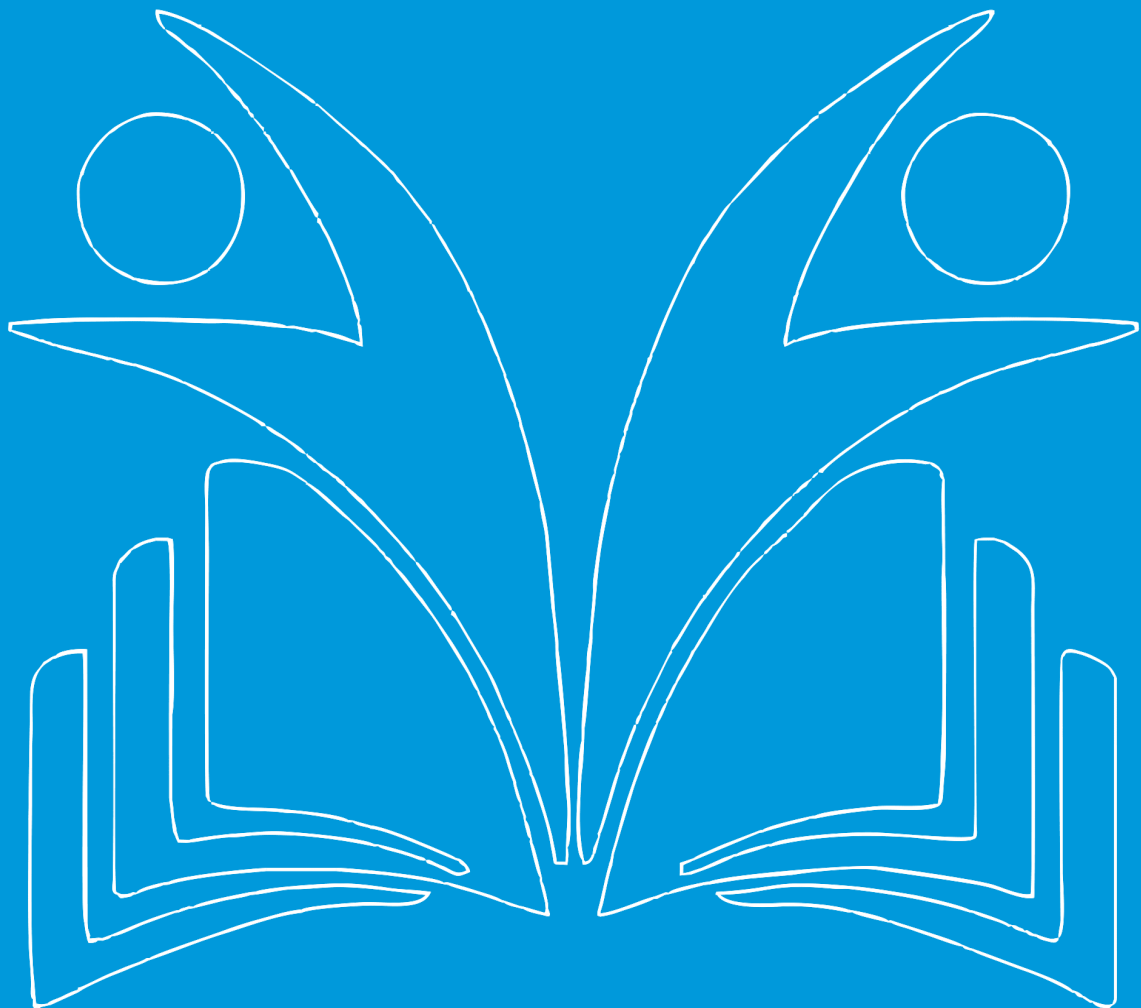
Reinalda Souza Oliveira

Professora Adjunta

Universidade Estadual de Feira de Santana



10.37423/2024.edcl1005



Sumário

PREFÁCIO.....	5
CAPÍTULO 1.....	7
INTRODUÇÃO	7
VISÃO GERAL DA ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA.....	8
ESTUDO DE CASO.....	10
CAPÍTULO 2.....	10
FUNDAMENTOS E TÉCNICAS DA ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA.....	10
ESTIMADOR DE KAPLAN-MEIER	11
APLICAÇÕES DO TESTE LOG-RANK	11
MODELO DE RISCO PROPORCIONAIS DE COX	11
EXPLORAÇÃO DE MODELOS PARAMÉTRICOS NA ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA	12
MODELO EXPONENCIAL.....	12
UTILIZAÇÃO DE SPLINES NA ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA	13
MODELOS PARAMÉTRICOS FLEXÍVEIS	14
ABORDAGENS PARA ANÁLISE DE RISCOS COMPETITIVOS.....	14
CAPÍTULO 3.....	15
ESTRATÉGIAS METODOLÓGICAS E COORTES DE ESTUDO.....	15
DIETA PADRÃO MEDITERRÂNEA	15
COMPONENTES DA DIETA MEDITERRÂNEA	16
PONTUAÇÃO MDAI.....	16
CAPÍTULO 4.....	19
EXPERIMENTO E RESULTADOS.....	19
RISCOS COMPETITIVOS	20
A IMPORTÂNCIA DOS RESULTADOS	21
CAPÍTULO 5.....	23
CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES	23

ANÁLISE DAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E DE SAÚDE	23
RESULTADOS DAS ESTIMATIVAS DE KAPLAN-MEIER	23
RESULTADOS DO MODELO DE RISCOS PROPORCIONAIS DE COX	23
DISCUSSÃO SOBRE RISCOS COMPETITIVOS	24
PRÁTICAS CLÍNICAS	24
CONSIDERAÇÕES SOBRE DADOS AUTODECLARADOS	24
ESTUDOS LONGITUDINAIS	25
CONSIDERAÇÕES	26
REFERÊNCIAS	28

PREFÁCIO

Este livro é o resultado de um estudo aprofundado sobre a análise de sobrevivência e modelagem de riscos competitivos. Foi escrito com o objetivo de oferecer um recurso abrangente e acessível a pesquisadores, profissionais da área de saúde e estudantes que desejam expandir seu conhecimento sobre metodologias estatísticas avançadas aplicadas à análise de sobrevivência. Um estudo de caso de aplicação da análise de sobrevivência é apresentado como orientação.

A análise de sobrevivência é uma área crucial da estatística que se concentra no estudo do tempo até a ocorrência de eventos de interesse, como a morte, recaída de doença, falha de equipamentos, entre outros. Tradicionalmente, métodos como o estimador de Kaplan-Meier e o modelo de riscos proporcionais de Cox têm sido amplamente utilizados para estimar funções de sobrevivência e avaliar os efeitos das covariáveis no risco de ocorrência de eventos. No entanto, esses métodos possuem limitações, especialmente quando se trata de dados com múltiplos desfechos possíveis, conhecidos como riscos competitivos.

Neste livro, propõe-se uma abordagem inovadora e flexível para a análise de sobrevivência, explorando a aplicação de modelos paramétricos flexíveis e técnicas avançadas como splines cúbicos. Essas metodologias proporcionam maior precisão na estimativa das funções de risco e permitem uma compreensão mais profunda das dinâmicas subjacentes aos dados de sobrevivência.

A estrutura do livro é cuidadosamente delineada para conduzir o leitor desde os fundamentos teóricos até as aplicações práticas. Nos primeiros capítulos, são abordados os conceitos básicos da análise de sobrevivência, incluindo a definição de termos essenciais e a introdução às metodologias clássicas. Em seguida, avança-se para técnicas mais complexas, discutindo a modelagem de riscos competitivos e a aplicação de modelos paramétricos flexíveis.

Para ilustrar a aplicação prática dessas metodologias, apresenta-se um estudo de caso utilizando dados de coortes de pacientes do sul da Itália. Este estudo investiga a relação entre hábitos alimentares, especificamente a adesão à dieta mediterrânea, e a mortalidade. As coortes italianas, abrangendo as cidades de Castellana Grotte e Putignano, fornecem um conjunto de dados robusto e diversificado. A Coorte Multicêntrica Italiana sobre Colelitíase (MICOL) e a Coorte de Nutrição e Hepatologia (Nutriep) são exploradas em detalhe, destacando as características demográficas, de saúde e hábitos alimentares dos participantes. Através deste exemplo, demonstra-se a utilidade e a

eficácia dos modelos discutidos, proporcionando insights valiosos que podem influenciar a prática clínica e as políticas de saúde pública.

Além do conteúdo teórico e das aplicações práticas, incluem-se também discussões sobre as implicações clínicas dos achados, destacando a importância das intervenções dietéticas na promoção da saúde e na redução da mortalidade.

A expectativa é que este livro se torne uma referência essencial para aqueles que buscam uma compreensão aprofundada da análise de sobrevivência e modelagem de riscos competitivos. Através de uma combinação de teoria sólida, exemplos práticos e discussões aplicadas, espera-se capacitar os leitores a aplicar essas metodologias em suas próprias pesquisas e práticas profissionais.

Que esta obra seja uma ferramenta valiosa no desenvolvimento acadêmico e profissional dos leitores, promovendo uma maior compreensão e aplicação das técnicas de análise de sobrevivência em diversos contextos.

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

A análise de sobrevivência é um campo essencial da estatística que se dedica ao estudo do tempo até a ocorrência de eventos específicos, como a morte, a recaída de doenças ou a falha de sistemas.

Tradicionalmente, métodos como o estimador de Kaplan-Meier e o modelo de riscos proporcionais de Cox têm sido amplamente utilizados para estimar funções de sobrevivência e avaliar os efeitos das covariáveis no risco de ocorrência de eventos. No entanto, esses métodos possuem limitações, especialmente quando se trata de dados com múltiplos desfechos possíveis, conhecidos como riscos competitivos.

Neste contexto, este livro propõe uma abordagem inovadora e flexível, explorando a aplicação de modelos paramétricos avançados, como splines cúbicos, que proporcionam maior precisão na estimativa das funções de risco. A estrutura do livro é cuidadosamente delineada para conduzir o leitor desde os fundamentos teóricos até as aplicações práticas.

Nos primeiros capítulos, são abordados os conceitos básicos da análise de sobrevivência, incluindo a definição de termos essenciais e a introdução às metodologias clássicas. Em seguida, avança-se para técnicas mais complexas, discutindo a modelagem de riscos competitivos e a aplicação de modelos paramétricos flexíveis. Para ilustrar a aplicação prática dessas metodologias, apresenta-se um estudo de caso utilizando dados de coortes de pacientes do sul da Itália, investigando a relação entre hábitos alimentares, especificamente a adesão à dieta mediterrânea, e a mortalidade.

Além do conteúdo teórico e das aplicações práticas, incluem-se discussões sobre as implicações clínicas dos achados, destacando a importância das intervenções dietéticas na promoção da saúde e na redução da mortalidade. Também são abordadas as limitações do estudo e sugeridas direções para pesquisas futuras, incentivando a continuidade da investigação nesta área tão relevante.

Espera-se que este livro se torne uma referência essencial para aqueles que buscam uma compreensão aprofundada da análise de sobrevivência e modelagem de riscos competitivos. A combinação de teoria sólida, exemplos práticos e discussões aplicadas visa capacitar os leitores a aplicar essas metodologias em suas próprias pesquisas e práticas profissionais, promovendo avanços significativos na área da saúde e em outros campos de aplicação.

VISÃO GERAL DA ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA

A análise de fatores que contribuem para a mortalidade em diferentes desfechos na pesquisa clínica é frequentemente realizada através de métodos de análise de sobrevivência. Entre esses métodos, destacam-se o estimador de Kaplan-Meier, que estima funções de sobrevivência, e o modelo de riscos proporcionais de Cox, que avalia os efeitos das covariáveis no risco de ocorrência de eventos (Nelson et al., 2007; Royston & Parmar, 2002; Choodari-Oskoei et al., 2012).

A análise de sobrevivência compreende um conjunto de procedimentos estatísticos em que a variável dependente é o tempo, medido desde um ponto inicial definido até a ocorrência de um evento específico de interesse, conhecido como falha ou desfecho (Colosimo & Giolo, 2006; Carvalho et al., 2011). O período desde o início do estudo até o evento de interesse é denominado "tempo de vida" ou "tempo de falha".

A estimativa da probabilidade de falha antes de um determinado tempo é crucial para estudos que envolvem análise de sobrevivência e tem sido amplamente discutida nas últimas décadas (Collett, 2014).

Na análise de sobrevivência, os dados são medidos a partir de um ponto de partida definido até o evento de interesse ou um ponto final escolhido. Por exemplo, para determinar a incidência de morte por câncer gastrointestinal entre pacientes com câncer intestinal, cada paciente é monitorado desde uma data inicial (como diagnóstico ou data da cirurgia) até a data da morte. Um paciente que morre de câncer intestinal durante o estudo é considerado um "evento" na data da morte, enquanto um paciente vivo no final do estudo é considerado "censurado". Assim, cada paciente fornece duas informações: tempo de seguimento e status (evento ou censurado); se um paciente morre por uma causa diferente da que está sendo estudada, esse evento não é considerado.

O método de Kaplan-Meier e o modelo de Cox (Cox, 1972) consideram apenas um tipo de desfecho como a variável de resposta, criando uma limitação, pois um indivíduo pode experimentar um evento diferente do escolhido. Na análise de sobrevivência clássica, cada indivíduo é registrado pelo tempo até a ocorrência de um único evento. No entanto, dados de sobrevivência frequentemente apresentam falhas devido a várias causas distintas. Uma alternativa à análise de sobrevivência clássica é a análise de sobrevivência com riscos competitivos.

Em estudos de oncologia clínica, a taxa de sobrevivência ou a proporção de pacientes esperados para sobreviver ao câncer varia de acordo com o tipo e estágio da doença, e a mortalidade relacionada ao

câncer pode ser um interesse primário (Rashidkhani et al., 2011). No entanto, estudar outras causas de morte, relacionadas ou não ao câncer, também pode ser importante, pois influencia os resultados da pesquisa.

Zhang (2017) afirma que, na pesquisa clínica, quando há mais de um desfecho possível durante o monitoramento de dados de sobrevivência, estes são conhecidos como eventos competitivos. Quando a morte é considerada um evento censurado, o modelo de riscos proporcionais de Cox pode estimar os efeitos das covariáveis no risco. No entanto, o efeito do risco não pode ser diretamente afetado pela função de incidência cumulativa (CIF).

A CIF permite quantificar a probabilidade de um indivíduo experimentar um evento pertencente a um conjunto de causas distintas (Geskus, 2015). Nesse contexto, outros métodos de modelagem devem ser empregados como alternativas aos modelos clássicos mencionados.

Dadas as limitações impostas pelo modelo de Cox, o uso de modelos flexíveis com splines cúbicos tornou-se bastante recorrente para obter estimativas distintas de funções de risco base para cada tipo de evento e permitir a estimativa de efeitos de covariáveis dependentes do tempo. Belot et al. (2010), Lambert & Hinchliffe (2013) e Mozumder et al. (2017) são alguns trabalhos que empregam modelos flexíveis para estimar eventos competitivos.

Royston & Parmar (2002) desenvolveram uma nova família de modelos paramétricos para aumentar a flexibilidade em comparação com os modelos existentes, mantendo as vantagens do modelo de Cox. Os autores propuseram a inclusão de nós internos para melhorar o processo de estimativa das funções de sobrevivência em comparação com outros modelos comumente usados, como os modelos Weibull e log-logístico. Eles também discutiram o uso de modelos paramétricos flexíveis de riscos proporcionais e probabilidades proporcionais para dados de sobrevivência censurados com aplicações em modelagem prognóstica e estimativa de efeito de tratamento.

Existem duas abordagens importantes na modelagem de riscos competitivos:

1. Modelar riscos específicos de causa e transformar para obter a CIF.
2. Modelar diretamente a CIF (Lau et al., 2009).

A primeira abordagem, risco específico de causa, envolve ajustar um modelo para cada tipo de falha, sendo o modelo de Cox o mais utilizado. Essa abordagem é criticada por não medir diretamente o efeito da covariável na CIF.

A segunda abordagem, a função de risco de subdistribuição, permite a medição direta dos efeitos das covariáveis na CIF. O modelo ajustado nesta abordagem é o desenvolvido por Fine & Gray (1999), um modelo de regressão de sobrevivência baseado na CIF que descreve a probabilidade de um evento ocorrer antes de um tempo específico. A abordagem de Fine e Gray tornou-se um método padrão para análise de risco competitivo (Austin et al., 2016).

Embora o modelo de Fine e Gray seja utilizado na modelagem de dados de risco competitivo, o modelo paramétrico flexível desenvolvido por Royston & Parmar (2002) se apresenta como uma alternativa ao permitir a incorporação de splines, tornando a estimativa das funções de sobrevivência mais robusta.

ESTUDO DE CASO

A aplicação de modelos avançados, como splines cúbicos, permite uma maior flexibilidade e precisão na estimativa das funções de risco, abordando as limitações dos métodos clássicos. Portanto, no estudo de caso foi aplicado splines cúbicos.

Para realizar o experimento foram usados dados de duas coortes no sul da Itália: a Coorte Multicêntrica Italiana sobre Colelitíase (MICOL) e a Coorte de Nutrição e Hepatologia (Nutriep). Essas coortes forneceram um conjunto de dados para investigar a relação entre hábitos alimentares e desfechos de saúde, particularmente a adesão à dieta mediterrânea e sua influência na mortalidade.

A seguir, os capítulos deste livro detalham os fundamentos teóricos da análise de sobrevivência, descrevem a metodologia utilizada para a realização do experimento, apresentam os resultados obtidos e discutem as implicações clínicas. A expectativa é que este livro se torne uma referência para pesquisadores e profissionais da saúde que buscam aprimorar suas habilidades em análise de sobrevivência e modelagem de riscos competitivos.

CAPÍTULO 2

FUNDAMENTOS E TÉCNICAS DA ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA

A análise de sobrevivência abrange um conjunto de métodos estatísticos usados para analisar o tempo até que um evento de interesse ocorra. O evento pode ser morte, recaída, falha de um sistema mecânico ou qualquer desfecho definido. As seções seguintes delineiam os conceitos e metodologias-chave na análise de sobrevivência, fornecendo a base para compreender e aplicar essas técnicas.

ESTIMADOR DE KAPLAN-MEIER

O estimador de Kaplan-Meier é um método não-paramétrico usado para estimar a função de sobrevivência a partir dos tempos de sobrevivência observados. É particularmente útil ao lidar com dados censurados, onde o evento de interesse não foi observado para alguns indivíduos durante o período do estudo. Esse estimador é calculado multiplicando sucessivas probabilidades condicionais de sobrevivência em cada tempo de evento observado. O estimador é dado por:

$$\hat{S}(t) = \prod_{i:t_{(i)} \leq t} \left(1 - \frac{d_i}{n_i}\right)$$

Onde d_i é o número de eventos no tempo $t_{(i)}$ e n_i é o número de indivíduos em risco pouco antes do tempo $t_{(i)}$.

A curva resultante de Kaplan-Meier é uma função que diminui em cada tempo do evento, fornecendo uma representação visual da probabilidade de sobrevivência ao longo do tempo.

APLICAÇÕES DO TESTE LOG-RANK

O teste log-rank é um método estatístico usado para comparar as distribuições de sobrevivência de dois ou mais grupos. É particularmente útil em ensaios clínicos para determinar se há diferenças significativas na sobrevivência entre os grupos de tratamento. O teste compara o número observado de eventos com o número esperado de eventos sob a hipótese nula de não diferença na sobrevivência.

Hipótese:

- **Hipótese nula** (H_0): Não há diferença na sobrevivência entre os grupos.
- **Hipótese alternativa** (H_1): Há diferença na sobrevivência entre os grupos.

O teste log-rank é mais eficaz quando as razões de risco entre os grupos são proporcionais ao longo do tempo.

MODELO DE RISCO PROPORCIONAIS DE COX

O modelo de risco proporcionais de Cox é um modelo semi-paramétrico usado para investigar a associação entre o tempo de sobrevivência dos sujeitos e uma ou mais variáveis preditoras. Este

modelo assume que a razão de risco é constante ao longo do tempo, significando que o risco relativo é proporcional. O modelo é dado por:

$$h(t; x) = h_0(t) \exp(\beta'x)$$

Onde $h(t; x)$ é a função de risco no tempo t para um sujeito com vetor de covariáveis x , $h_0(t)$ é a função de risco base e β é o vetor de coeficientes para as covariáveis.

O modelo de Cox fornece estimativas das razões de risco, que indicam como o risco muda com uma variação unitária na variável preditora.

EXPLORAÇÃO DE MODELOS PARAMÉTRICOS NA ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA

Modelos paramétricos assumem que os tempos de sobrevivência seguem uma distribuição estatística específica. Esses modelos são úteis quando a distribuição subjacente dos tempos de sobrevivência pode ser razoavelmente assumida.

MODELO EXPONENCIAL

O modelo exponencial é um dos modelos paramétricos mais simples, caracterizado por uma taxa de risco constante ao longo do tempo.

Função de Risco: $h(t) = \lambda$, para $\lambda > 0$

Função de Sobrevida: $S(t) = \exp(-\lambda t)$

Modelo Weibull

O modelo Weibull generaliza o modelo exponencial, permitindo que a taxa de risco varie ao longo do tempo.

Função de Risco:

$$h(t) = \lambda \gamma (t^{\gamma-1}) \ln L_i = d_i \ln \lambda - \lambda t_i$$

Função de Sobrevida:

$$S(t) = \exp(-\lambda t^\gamma) \ln L_i - d_i \ln \lambda - \lambda t_i$$

$$f(t) = \lambda \gamma (t^{\gamma-1}) \exp(-\lambda t^\gamma) \ln L_i = d_i \ln \lambda - \lambda t_i$$

Modelo Log-Normal

O modelo log-normal assume que o logaritmo dos tempos de sobrevivência segue uma distribuição normal.

Função de Sobrevida:

$$S(t) = 1 - \Phi\left(\frac{\ln(t) - \lambda}{\gamma}\right)$$

Onde Φ é a função de distribuição cumulativa da distribuição normal padrão e μ e σ são a média e o desvio padrão dos tempos de sobrevivência transformados pelo logaritmo.

UTILIZAÇÃO DE SPLINES NA ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA

Splines são funções polinomiais segmentadas usadas para fornecer modelagem flexível das relações nos dados. Na análise de sobrevivência, splines podem ser usados para modelar a função de risco de forma mais flexível do que as formas paramétricas tradicionais.

Splines cúbicos usam polinômios cúbicos segmentados para modelar dados, garantindo suavidade nos pontos onde as peças se unem (nós). A função spline cúbica é dada por:

$$s(x) = \sum_{j=0}^n \beta_j x^j + \sum_{i=j}^C \sum_{j=0}^N \beta_{ij} (x - c_i)^j + u_+$$

$$u_+ = \begin{cases} u, & \text{se } u > 0 \\ 0, & \text{se } u \leq 0 \end{cases}$$

Onde β_j e γ_i são coeficientes e $c_1 < \dots < c_k$ são nós.

Splines cúbicos restritos impõem restrições para garantir que a função se torne linear além dos nós mais externos, melhorando a estabilidade do ajuste. A fórmula para splines restritas é dada por:

$$s(x) = y_0 + y_1 z_1 + y_2 z_2 + \dots + y_{C-1} z_{C-1}$$

$$z_1 = x$$

$$z_j = (x - c_j)_+^3 - \lambda_j (x - c_j)_+^3 - (1 - \lambda_j) (x - c_k)_+^3, j = 2, \dots, C - 1$$

$$\lambda_j = \frac{c_{\max} - c_j}{c_{\max} - c_{\min}} \text{ e } (x - a)_+ = \max(0, x - a).$$

Com restrições para garantir a linearidade além da faixa dos dados.

MODELOS PARAMÉTRICOS FLEXÍVEIS

Os modelos paramétricos flexíveis estendem os modelos paramétricos tradicionais incorporando splines na função de risco. Isso permite uma maior flexibilidade na captura da verdadeira forma da função de risco ao longo do tempo. Um modelo paramétrico flexível é dado por:

$$\ln[H(t|x_i)] = \ln[H_0(t)] + x_i\beta$$

Onde $H(t|x)$ é a função de risco cumulativa, $H_0(t)$ é a função de risco base cumulativa e β é o vetor de coeficientes das covariáveis.

ABORDAGENS PARA ANÁLISE DE RISCOS COMPETITIVOS

Riscos competitivos ocorrem quando um indivíduo está em risco de múltiplos eventos e a ocorrência de um evento impede a ocorrência dos outros eventos. Métodos tradicionais de análise de sobrevivência precisam ser adaptados para levar em conta essa complexidade.

O modelo de risco específico de causa estima o risco de um evento específico na presença de riscos competitivos:

$$h_k(t|x) = h_{k,0}(t) \exp(\beta_k x_k)$$

Onde $h_{k,0}(t)$ é o risco específico de causa para o evento k .

O modelo de risco de subdistribuição, introduzido por Fine e Gray, foca na probabilidade de um evento específico ocorrer antes de um determinado tempo, considerando riscos competitivos.

$$\bar{\lambda}_k(t|x) = \bar{\lambda}_{k,0}(t) \exp(\beta_k^T x)$$

Onde $\lambda_k(t|x)$ é o risco de subdistribuição para o evento k .

CAPÍTULO 3

ESTRATÉGIAS METODOLÓGICAS E COORTES DE ESTUDO

A análise apresentada no experimento baseou-se em dados de duas coortes no sul da Itália: a Coorte Multicêntrica Italiana sobre Colelitíase (MICOL) e a Coorte de Nutrição e Hepatologia (Nutriep). Essas coortes foram selecionadas por seus dados estarem disponíveis para consulta pública, permitindo uma investigação detalhada dos fatores de risco associados à sobrevivência.

A Coorte Multicêntrica Italiana sobre Colelitíase (MICOL) é um conjunto abrangente de dados que envolve indivíduos de várias regiões da Itália. Esta coorte foi estabelecida para investigar a prevalência, incidência e fatores de risco associados à colelitíase (doença dos cálculos biliares). Os participantes foram recrutados por meio de um método de amostragem estratificada para garantir a representação de diferentes grupos demográficos.

Características principais da coorte MICOL incluem:

- População do Estudo: Indivíduos com idades entre 30 e 69 anos no momento do recrutamento.
- Coleta de Dados: Dados de linha de base foram coletados por meio de entrevistas estruturadas, exames físicos e testes laboratoriais.
- Acompanhamento: Os participantes foram acompanhados por um período mediano de 10 anos para monitorar a ocorrência de cálculos biliares e outros desfechos de saúde.

A Coorte de Nutrição e Hepatologia (Nutriep) foca na relação entre hábitos alimentares, função hepática e saúde geral. Esta coorte compreende indivíduos dos municípios de Castellana Grotte e Putignano.

Características principais da coorte Nutriep incluem:

- População do Estudo: Indivíduos com idades entre 25 e 75 anos, selecionados com base no seu registro eleitoral.
- Coleta de Dados: Avaliações dietéticas abrangentes, testes de função hepática e questionários detalhados de saúde foram administrados na linha de base.
- Acompanhamento: Os participantes foram monitorados por um período mediano de 10 anos para acompanhar desfechos de saúde relacionados à função hepática e padrões alimentares.

DIETA PADRÃO MEDITERRÂNEA

Para analisar o impacto dos hábitos alimentares nos desfechos de saúde, uma dieta padrão baseada no padrão alimentar mediterrâneo foi utilizada.

A adesão a essa dieta foi medida usando o Índice de Adesão à Dieta Mediterrânea (MDAI).

COMPONENTES DA DIETA MEDITERRÂNEA

- A dieta enfatiza o consumo de frutas, vegetais, grãos integrais, legumes, nozes, azeite de oliva e consumo moderado de peixes e aves.
- Limita a ingestão de carne vermelha, alimentos processados e doces.

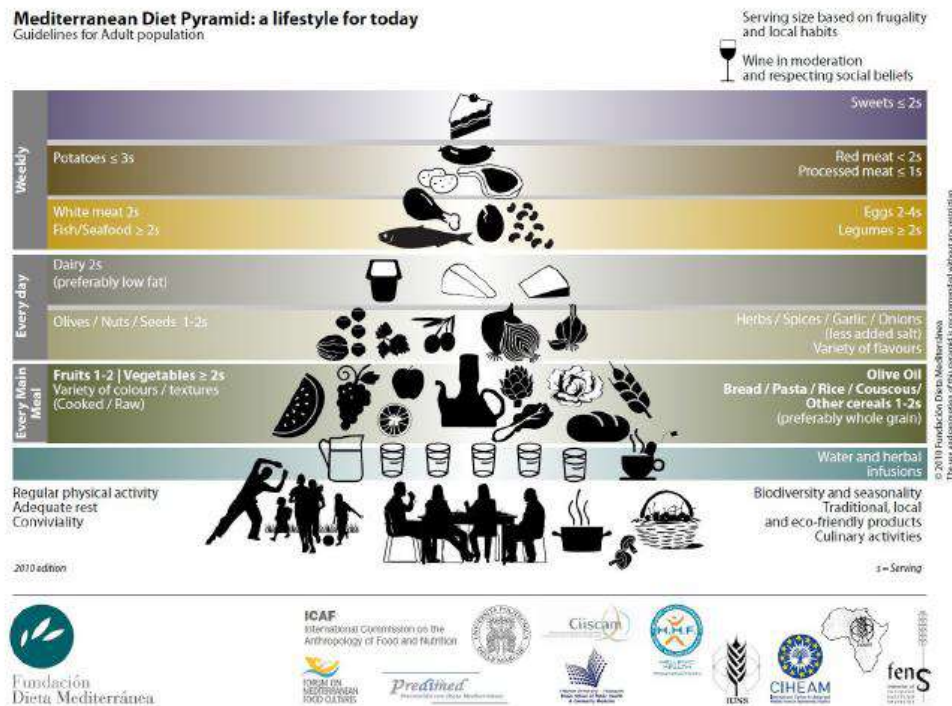


Figura 1: Pirâmide da dieta Mediterrânea

Fonte: Public Health Nutre (Alwan et al., 2011).

PONTUAÇÃO MDAI

- O índice varia de 0 a 10, com pontuações mais altas indicando maior adesão à dieta mediterrânea.

Métodos Analíticos Utilizados

A abordagem metodológica empregada no experimento para analisar os dados do estudo de caso de sobrevivência e avaliar o impacto de várias covariáveis foi uma combinação de estatísticas descritivas, técnicas de análise de sobrevivência e modelos paramétricos flexíveis.

As estatísticas descritivas resumiram as características demográficas e de linha de base das coortes, incluindo idade, gênero, hábitos alimentares e estado de saúde.

A análise de sobrevivência utilizou estimadores de Kaplan-Meier e modelos de riscos proporcionais de Cox para estimar funções de sobrevivência e razões de risco.

Incorporou-se modelos paramétricos flexíveis com adição de splines, para estimar riscos específicos de causa e funções de incidência cumulativa. Esses modelos proporcionam maior flexibilidade na captura da verdadeira forma da função de risco ao longo do tempo.

Funções Spline foram usadas para modelar a função de risco base mais precisamente, permitindo variações na taxa de risco em diferentes pontos de tempo.

Os parâmetros foram estimados usando estimativa de máxima verossimilhança e a qualidade do ajuste foi avaliada por meio de gráficos de diagnóstico e testes estatísticos.

Dada a presença de riscos competitivos nos dados, métodos especializados foram aplicados para considerar adequadamente esses riscos: o Modelo de risco específico de Causa e o Modelo de Risco de Subdistribuição.

O modelo de risco específico de causa estimou o risco de cada tipo específico de evento (por exemplo, morte por câncer gastrointestinal) na presença de outros eventos competitivos. E o modelo de risco de subdistribuição utilizou o modelo de Fine e Gray() para estimar a função de incidência cumulativa para cada tipo de evento, fornecendo uma medida direta da probabilidade do evento ocorrer antes de um determinado tempo.

As análises estatísticas foram conduzidas usando software projetados para análise de sobrevivência e modelagem paramétrica flexível. As análises foram realizadas usando o software R e Stata, ambos oferecendo bibliotecas extensivas para análise de sobrevivência e modelagem paramétrica flexível.

O estudo foi conduzido de acordo com diretrizes e regulamentações éticas exigidas pelo órgão fiscalizador italiano. Dentre as diretrizes para uso de informações de pessoas estão:

- 1) Consentimento Informado: Todos os participantes forneceram consentimento informado antes da participação no estudo.
- 2) Confidencialidade dos Dados: Medidas foram tomadas para garantir a confidencialidade e segurança dos dados dos participantes, incluindo anonimização e armazenamento seguro dos dados.
- 3) Aprovação Ética: O protocolo do estudo foi revisado e aprovado pelos conselhos de revisão institucional e comitês éticos apropriados.

Apesar da abordagem metodológica apropriada e já testada em outros experimentos, é importante ressaltar algumas limitações do método:

- 1) Qualidade dos Dados: A precisão das informações dietéticas e de saúde autodeclaradas pode estar sujeita a viés de memória.
- 2) Generalizabilidade: Os achados podem não ser generalizáveis para populações fora das regiões específicas estudadas.
- 3) Censura: O manejo dos dados censurados, embora metodologicamente sólido, ainda pode introduzir algum viés nas estimativas de sobrevivência.

Este capítulo descreveu a estrutura metodológica empregada na análise de dados de sobrevivência das coortes MICOL e Nutriep, coortes usadas no experimento.

CAPÍTULO 4

EXPERIMENTO E RESULTADOS

O passo inicial na análise envolveu um exame abrangente das características demográficas e de linha de base das coortes Micol e Nutriep. A avaliação das características demográficas e dos hábitos alimentares foi essencial para compreender o perfil dos participantes e contextualizar os resultados subsequentes.

A coorte do estudo compreendeu 2.623 indivíduos dos municípios de Castellana Grotte e Putignano, na Itália. A distribuição etária variou de 25 a 75 anos, com uma idade mediana de 50 anos. A coorte incluiu 1.320 homens (50,3%) e 1.303 mulheres (49,7%).

O estado de saúde de linha de base foi avaliado por meio de questionários autodeclarados, exames físicos e testes laboratoriais. Indicadores de saúde importantes incluíram índice de massa corporal (IMC), pressão arterial e níveis de colesterol. Os hábitos alimentares foram avaliados usando o Índice de Adesão à Dieta Mediterrânea (MDAI), que variou de 0 a 10.

O estimador de Kaplan-Meier foi utilizado para gerar curvas de sobrevivência para toda a coorte, estratificada pela adesão à dieta mediterrânea. As curvas de sobrevivência indicaram uma tendência de melhora nas probabilidades de sobrevivência entre indivíduos com maior adesão à dieta mediterrânea (pontuação MDAI ≥ 7).

Observou-se que as curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier mostraram uma diferença significativa na sobrevivência entre os grupos de alta e baixa adesão, com o teste log-rank confirmando a significância estatística ($p < 0,001$). Estas curvas evidenciaram que uma maior adesão à dieta mediterrânea está associada a taxas de sobrevivência mais altas.

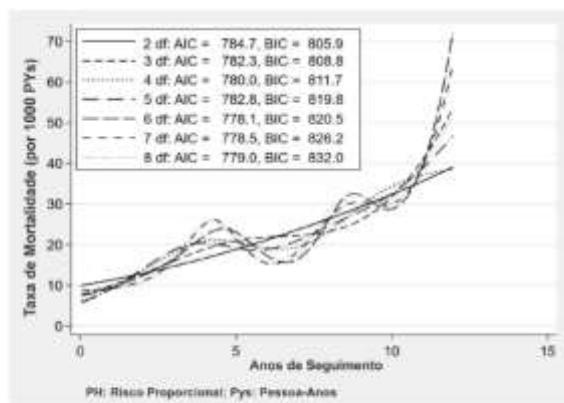


Figura 2: Efeito da variação do número de nós na função *spline* na estimação da função de risco basal
Fonte: Elaborada pela autora.

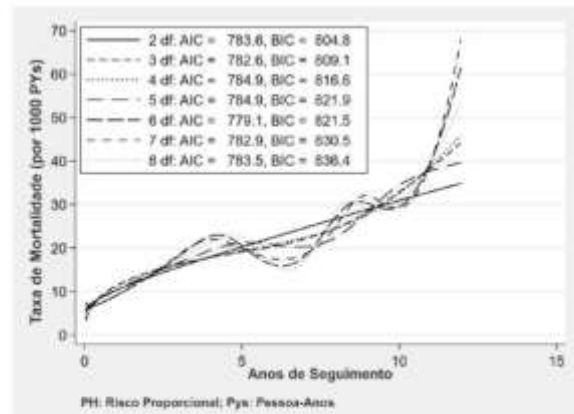


Figura 3: Efeito da variação do número de nós no log do tempo
Fonte: Elaborada pela autora.

Um modelo de riscos proporcionais de Cox foi ajustado para estimar as razões de risco associadas a várias covariáveis, incluindo idade, gênero, IMC, hipertensão, hipercolesterolemia e pontuação MDAI. Os resultados demonstraram que maior adesão à dieta mediterrânea está associada a uma redução de 30% no risco de mortalidade ($HR = 0,70$, $p < 0,001$).

Modelos paramétricos flexíveis com splines cúbicos foram utilizados para fornecer estimativas mais precisas das funções de risco. Esses modelos revelaram efeitos dependentes do tempo das covariáveis sobre o risco de mortalidade.

Os modelos baseados em splines permitiram a visualização da forma das funções de risco ao longo do tempo, indicando riscos não proporcionais para certas covariáveis, como hipertensão e hipercolesterolemia.

Esses resultados sugerem que o risco associado a essas condições varia significativamente ao longo do período do estudo.

RISCOS COMPETITIVOS

Dada a presença de riscos competitivos, especificamente morte por câncer gastrointestinal versus outras causas, modelos de riscos competitivos foram aplicados.

O modelo de risco específico de causa foi estimado para mortalidade por câncer gastrointestinal e outras causas.

Os resultados indicaram perfis de risco distintos para esses eventos, com a razão de risco para mortalidade por câncer gastrointestinal sendo significativamente maior, enfatizando a importância de intervenções específicas para esse risco.

O modelo de Fine e Gray foi utilizado para estimar a função de incidência cumulativa para cada tipo de evento, considerando os riscos competitivos. As funções de incidência cumulativa fornecem uma visão clara da probabilidade de cada tipo de evento ocorrer ao longo do tempo, destacando o impacto diferencial dos riscos competitivos.

A análise confirma que a adesão à dieta mediterrânea está significativamente associada a melhores desfechos de sobrevivência (ver Tabela 1).

Modelos paramétricos flexíveis e análise de riscos competitivos forneceram insights mais profundos sobre os efeitos dependentes do tempo das covariáveis e o impacto de múltiplos fatores de risco.

Tabela 1: Modelo de regressão de Fine e Gray sobre o risco de subdistribuição para cada um dos desfechos: morte por câncer gastrointestinal e morte por outras causas – coortes Micol e Nutriep

	Câncer Gastrointestinal				Outras Causas			
	RR	EP	IC _{95%}		HR	EP	IC _{95%}	
IADM _{≥4}	0,42	0,38*	0,2	0,89	0,71	0,14*	0,54	0,94
Idade (anos)	0,98	0,01	0,96	1,01	1,07	0,00**	1,07	1,08
Sexo	2	0,33*	1,05	3,83	0,95	0,11	0,77	1,18
Escore Ocidental	0,99	0,2	0,67	1,47	0,87	0,07*	0,76	0,99
Escore Rico em Açúcar	0,91	0,19	0,63	1,33	0,9	0,07	0,79	1,02

Legenda: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; RR: Razão de Risco; EP: Erro Padrão;

IC: Intervalo de Confiança; IADM: Índice de Aderência Mediterrânea.

Fonte: Elaborada pela autora.

A IMPORTÂNCIA DOS RESULTADOS

Os achados ressaltam a importância das intervenções dietéticas na redução do risco de mortalidade, especialmente para o câncer gastrointestinal. Os clínicos devem considerar a promoção da adesão à dieta mediterrânea como parte das estratégias de cuidado abrangente aos pacientes.

Embora o estudo forneça evidências robustas, várias limitações devem ser reconhecidas. A dependência de dados dietéticos autodeclarados pode introduzir viés, e a generalização dos achados para outras populações requer investigação adicional. Pesquisas futuras devem focar na validação desses resultados em diversas coortes e na exploração dos mecanismos subjacentes às associações observadas.

Em conclusão, os resultados e discussões destacam o papel crítico da dieta na influência dos desfechos de sobrevivência e as vantagens de usar modelos estatísticos avançados para capturar dinâmicas complexas de risco. Os insights obtidos deste estudo podem informar tanto a prática clínica quanto os esforços de pesquisa futura no campo da análise de sobrevivência e saúde pública.

CAPÍTULO 5

CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

Este livro teve como objetivo explorar e validar o uso de modelos paramétricos flexíveis na análise de sobrevivência, com um foco particular em riscos competitivos. A análise utilizou dados de duas coortes bem definidas no sul da Itália, investigando a relação entre hábitos alimentares, especificamente a adesão à dieta mediterrânea, e a mortalidade. Os principais achados do estudo são resumidos a seguir:

ANÁLISE DAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E DE SAÚDE

A coorte do estudo consistiu em 2.623 indivíduos, com uma distribuição equilibrada de idade e gênero. As avaliações de saúde de linha de base revelaram condições prevalentes como hipertensão e hipercolesterolemia, destacando a relevância desses fatores no contexto da análise de sobrevivência.

RESULTADOS DAS ESTIMATIVAS DE KAPLAN-MEIER

As curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier indicaram uma probabilidade de sobrevivência mais alta para indivíduos com maior adesão à dieta mediterrânea. O teste log-rank confirmou a significância estatística dessas diferenças, evidenciando a importância da dieta mediterrânea na melhoria dos desfechos de sobrevivência.

RESULTADOS DO MODELO DE RISCOS PROPORCIONAIS DE COX

O modelo de Cox demonstrou que maior adesão à dieta mediterrânea reduz significativamente o risco de mortalidade. Outras covariáveis significativas incluíram idade, gênero, hipertensão e hipercolesterolemia. Esses achados sublinham a importância das variáveis estudadas na determinação dos riscos de sobrevivência.

Resultados dos Modelos Paramétricos Flexíveis

Modelos paramétricos flexíveis com splines proporcionaram uma compreensão mais detalhada das funções de risco, revelando efeitos dependentes do tempo para certas covariáveis. Esses modelos ofereceram melhor ajuste e flexibilidade em comparação com modelos paramétricos tradicionais, permitindo uma análise mais precisa das dinâmicas de risco.

DISCUSSÃO SOBRE RISCOS COMPETITIVOS

Modelos de risco específico de causa e de risco de subdistribuição foram usados para considerar adequadamente os riscos competitivos. A análise mostrou perfis de risco distintos para mortalidade por câncer gastrointestinal e outras causas, destacando o impacto diferencial dos eventos competitivos e a necessidade de abordagens específicas para cada tipo de risco.

PRÁTICAS CLÍNICAS

Os achados deste estudo têm várias implicações importantes para a prática clínica, fornecendo recomendações baseadas em evidências para a promoção da saúde e a redução da mortalidade.

Promover a adesão à dieta mediterrânea deve ser considerado um componente-chave das estratégias de saúde preventiva. A dieta mediterrânea demonstrou reduzir significativamente o risco de mortalidade, especialmente por câncer gastrointestinal. Aconselhamento e educação dietética podem desempenhar um papel crucial na promoção de hábitos alimentares saudáveis entre os pacientes.

O uso de modelos paramétricos flexíveis permite uma melhor estratificação de risco, possibilitando que os profissionais de saúde identifiquem indivíduos de alto risco com mais precisão. A capacidade de modelar efeitos dependentes do tempo aprimora a compreensão de como os fatores de risco impactam a sobrevivência ao longo de diferentes períodos, permitindo intervenções mais direcionadas e eficazes.

Considerar riscos competitivos é essencial para fornecer uma avaliação abrangente de risco, garantindo que as intervenções sejam direcionadas e eficazes. Os achados apoiam a necessidade de abordagens holísticas que considerem múltiplos desfechos potenciais e suas inter-relações, proporcionando uma visão mais completa dos fatores que influenciam a sobrevivência.

CONSIDERAÇÕES SOBRE DADOS AUTODECLARADOS

A dependência de dados dietéticos autodeclarados pode introduzir viés de memória e imprecisões. Estudos futuros devem buscar usar medidas mais objetivas da ingestão dietética, como registros alimentares detalhados e biomarcadores, para melhorar a precisão dos dados e a validade dos resultados.

Os achados baseiam-se em coortes de regiões específicas do sul da Itália e podem não ser generalizáveis para outras populações. A replicação do estudo em coortes diversas é necessária para

validar os resultados e assegurar que as conclusões sejam aplicáveis a diferentes contextos e grupos populacionais.

ESTUDOS LONGITUDINAIS

Períodos de acompanhamento mais longos e ondas adicionais de coleta de dados poderiam fornecer insights mais abrangentes sobre os efeitos de longo prazo dos hábitos alimentares na sobrevivência. Estudos longitudinais permitirão avaliar melhor as mudanças nos hábitos alimentares ao longo do tempo e seu impacto nos desfechos de saúde.

Investigar os mecanismos biológicos subjacentes aos efeitos protetores da dieta mediterrânea poderia fornecer insights valiosos sobre seu papel na prevenção de doenças e promoção da saúde. Estudos experimentais e pesquisas translacionais são necessários para elucidar os processos fisiológicos e moleculares envolvidos.

O desenvolvimento e aplicação de modelos estatísticos avançados, incluindo abordagens de aprendizado de máquina, podem aprimorar a precisão e o poder preditivo das análises de sobrevivência. Técnicas de modelagem inovadoras devem ser exploradas para capturar as complexidades dos dados de sobrevivência de maneira mais eficiente.

Estudo de intervenção ou ensaios controlados randomizados e estudos de intervenção são necessários para estabelecer causalidade e avaliar a eficácia das intervenções dietéticas em diferentes populações. Esses estudos ajudarão a validar as recomendações baseadas em observações epidemiológicas e a desenvolver diretrizes clínicas mais robustas.

Assim, ressalta-se a importância da dieta alimentar, particularmente a adesão à dieta mediterrânea, na influência dos desfechos de sobrevivência. A aplicação de modelos paramétricos flexíveis e análise de riscos competitivos utilizada no estudo, proporcionou uma compreensão mais profunda da complexa interação entre vários fatores de risco e a mortalidade.

Os insights obtidos deste estudo podem informar a prática clínica, orientando os profissionais de saúde no desenvolvimento de intervenções direcionadas que promovam a longevidade e melhorem os desfechos de saúde. Além disso, os avanços metodológicos demonstrados neste estudo destacam a importância de adotar abordagens flexíveis e abrangentes na análise de sobrevivência para abordar a natureza multifacetada da saúde e da doença.

A exploração contínua das influências dietéticas na saúde, combinada com modelagem estatística sofisticada, oferece grande promessa para avançar a compreensão dos determinantes da sobrevivência e melhorar a eficácia das intervenções de saúde pública.

CONSIDERAÇÕES

Este livro apresentou uma análise detalhada e abrangente das metodologias de sobrevivência, com um enfoque especial na aplicação de modelos paramétricos flexíveis e na análise de riscos competitivos. Através dos capítulos, foram explorados os fundamentos teóricos, as técnicas avançadas e as aplicações práticas dessas metodologias em dados de coortes italianas, destacando a relação entre hábitos alimentares e mortalidade.

A abordagem inovadora e flexível permitiu uma compreensão mais profunda das dinâmicas subjacentes aos dados de sobrevivência, evidenciando a importância da dieta mediterrânea na melhoria dos desfechos de saúde. A aplicação de splines cúbicos e outros modelos avançados proporcionou uma análise mais precisa e robusta, superando as limitações dos métodos tradicionais de análise de sobrevivência.

Os resultados obtidos reforçam a necessidade de intervenções dietéticas como parte das estratégias de saúde preventiva. A promoção da adesão à dieta mediterrânea mostrou-se eficaz na redução do risco de mortalidade, especialmente por câncer gastrointestinal. Esses achados têm implicações significativas para a prática clínica, sugerindo que os profissionais de saúde incorporem recomendações dietéticas em suas abordagens de cuidado ao paciente.

Além disso, este livro destacou a importância de considerar riscos competitivos na análise de sobrevivência. A modelagem de riscos específicos de causa e de risco de subdistribuição forneceu uma visão mais completa e detalhada dos fatores que influenciam a sobrevivência, permitindo uma avaliação mais precisa dos riscos associados a diferentes desfechos.

As limitações identificadas no estudo, como a dependência de dados autodeclarados e a necessidade de generalização dos achados para outras populações, foram discutidas. A continuidade da investigação nesta área é essencial para validar os resultados e expandir a aplicação dessas metodologias a diferentes contextos e grupos populacionais.

Em conclusão, este livro oferece um recurso valioso para pesquisadores, profissionais da saúde e estudantes interessados em análise de sobrevivência e modelagem de riscos competitivos. As metodologias apresentadas, combinadas com exemplos práticos e discussões aplicadas,

proporcionam uma base sólida para a aplicação dessas técnicas em diversas áreas da saúde e além. Espera-se que este livro contribua para o avanço do conhecimento e para a implementação de estratégias eficazes de promoção da saúde e prevenção de doenças.

REFERÊNCIAS

- AUSTIN, P. C.; LEE, D. S.; FINE, J. P. Introduction to the Analysis of Survival Data in the Presence of Competing Risks. *Am J Epidemiol*, v.133, n.6, p.601–609, 2016.
- BUCKLAND, G.; BACH-FAIG, A.; SERRA-MAJEM, L. Obesity and the Mediterranean diet: a systematic review of observational and intervention studies. *Obes Rev*, v.9, p.582 – 593, 2008.
- CARVALHO, M. S.; ANDREOZZI, V. L.; CODECO, C. T.; BARBOSA, M. T. S.; SHIMAKURA, S. E. Análise de sobrevida: Teoria e aplicações em saúde. 2. ed. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2011. 396p.
- CHODDARI-OSKOOEI, B.; ROYSTON, P.; PARMAR, M. K. B. A simulation study of predictive ability measures in a survival model I: explained variation measures. *Statistics in medicine*, v.31, n.23, p.2627–2643, 2012.
- COLLETT, D. *Modelling Survival Data in Medical Research*. 2. ed. Florida: Chapman and Hall/CRC, 2014. 548p.
- COLOSIMO, E. A.; GIOLO, S. R. Análise de sobrevivência aplicada. São Paulo: Blucher, 2006. 370p.
- COX, D. R. Regression models and life-tables (with discussion). *Journal of the Royal Statistical Society*, v.34, p.187–220, 1972.
- FINE, J. P.; GRAY, R. J. A proportional hazards model for the subdistributions of a competing risk. *Journal of the American Statistical Association*, v.94, n.446, p.496–509, 1999.
- GESKUS, R. B. *Data Analysis with Competing Risks and Intermediate States*. A Chapman and Hall/CRC, 2015. 245p.
- KLEINBAUM, D. G.; KLEIN, M. *Survival Analysis: A Self-Learning Text*. 3. ed. New York: Springer-Verlag, 2012. 700p. *Statistics for Biology and Health*.
- LAMBERT, P. C.; HINCHLIFFE, S. R. Flexible parametric modelling of cause-specific hazards to estimate cumulative incidence functions. *BMC Medical Research Methodology*, v.13, p.1471–2288, 2013.
- LAMBERT, P. C.; ROYSTON, P. Further development of flexible parametric models for survival analysis. *The Stata Journal*, v.9, n.2, p.265–290, 2009.
- LAU, B.; COLE, S. R.; GANGE, S. J. Competing risk regression models for epidemiologic data. *Am J Epidemiol*, v.170, n.2, p.244–256, 2009.
- MISCIAGNA, G.; D'IAZ, M. D. P.; CARAMIA, D. V.; BONFIGLIO, C.; FRANCO, I.; NOVIELLO, M. R.; CHILOIRO, M.; ABBRESCIA, D. I.; TANZI, A. M. M.; CARUSO, M. G.; CORREALE, M.; REDDAVIDE, R.; CISTERNINO, R. I. A. M.; OSELLA, A. R. Effect of a Low Glycemic Index Mediterranean Diet on non-alcoholic fatty liver disease. A randomized controlled clinical trial. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, v.21, n.4, p.404–412, 2017.
- MOZUMDER, S. I.; RUTHERFORD, M. J.; LAMBERT, P. C. A flexible parametric

competing-riks model using a direct likelihood approach for the cuse-specific cumulative incidence function. *The Stata Journal*, v.17, p.462–489, 2017.

NELSON, C. P.; LAMBERT, C. P.; SQUIRE, I. B.; JONES, D. R. Flexible parametric models for relative survival, with application in coronary heart disease. *Statistic in Medicine*, v.26, n.30, p.5486–5498, 2007.

RASHIDKHANI, B.; JESSRI, M.; HAJIZADEH, B.; J, B.; KREIGER, N.; BAJDIK, C. D. Adherence to dietary recommendations and risk of esophageal squamous cell carcinoma: A case-control study in Iran. *Ann Nutr Metab*, v.59, n.2-4, p.166–175, 2011.

ROYSTON, P.; PARMAR, M. K. B. 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*, v.21, n.15, p.2175–2197, 2002.

STATA. Corp LP (USA), 2017. WOLBERS, M.; KOLLER, M. T.; STEL, V. S.; SCHAER, B.; JAGER, K. J.; AAND G HEINZE, K. S. L. Competing risks analyses: objectives and approaches. *European Heart Journal*, v.35, n.42, p.2936–2941, 2014.

ZHANG, Z. Survival analysis in the presence of concurrent risks. *Annals of Translational Medicine*, v.5, n.3, p.47, 2017.

MODELAGEM AVANÇADA EM ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA: TEORIA E PRÁTICA COM RISCOS COMPETITIVOS



conhecimentolivre.org/home



contato@conhecimentolivre.org



[editoraconhecimentolivre](#)

Reinalda Souza Oliveira



EDITORA CONHECIMENTO LIVRE