

# Análise da história de pacientes HIV positivos: abordagem de modelos markovianos multi-estados

Silvia Shimakura  
Raquel V.C. de Oliveira  
Dayse Campos  
*mailto:silvia.shimakura@ufpr.br*

Universidade Federal do Paraná  
Laboratório de Estatística e Geoinformação

EPI 2008

# Agradecimentos

- Marília Sá Carvalho (ENSP/FIOCRUZ)
- IPEC

# Outline

- 1 Problema
- 2 Análise de sobrevivência
- 3 Modelos markovianos multi-estados
- 4 Inclusão de covariáveis
- 5 Aplicação: Dados HIV
- 6 Resultados
- 7 Comentários

# Acompanhamento de pacientes HIV positivos

- Estudo de fatores associados à mudanças no estado de supressão do sistema imunológico (CD4).
- Comprometimento do sistema imunológico classificado em 4 estados.
- Observação: trajetória de cada paciente no tempo.
- Análise de tempo entre eventos → Análise de Sobrevivência

# Acompanhamento de pacientes HIV positivos

- Estudo de fatores associados à mudanças no estado de supressão do sistema imunológico (CD4).
- Comprometimento do sistema imunológico classificado em 4 estados.
- Observação: trajetória de cada paciente no tempo.
- Análise de tempo entre eventos → [Análise de Sobrevivência](#)

# Acompanhamento de pacientes HIV positivos

- Estudo de fatores associados à mudanças no estado de supressão do sistema imunológico (CD4).
- Comprometimento do sistema imunológico classificado em 4 estados.
- Observação: trajetória de cada paciente no tempo.
- Análise de tempo entre eventos → Análise de Sobrevivência

# Acompanhamento de pacientes HIV positivos

- Estudo de fatores associados à mudanças no estado de supressão do sistema imunológico (CD4).
- Comprometimento do sistema imunológico classificado em 4 estados.
- Observação: trajetória de cada paciente no tempo.
- Análise de tempo entre eventos → [Análise de Sobrevivência](#)

# Acompanhamento de pacientes HIV positivos

- Estudo de fatores associados à mudanças no estado de supressão do sistema imunológico (CD4).
- Comprometimento do sistema imunológico classificado em 4 estados.
- Observação: trajetória de cada paciente no tempo.
- Análise de tempo entre eventos → [Análise de Sobrevivência](#)

# Outline

- 1 Problema
- 2 Análise de sobrevivência**
- 3 Modelos markovianos multi-estados
- 4 Inclusão de covariáveis
- 5 Aplicação: Dados HIV
- 6 Resultados
- 7 Comentários

# Suposições em análise de sobrevivência clássica

Suposições adequadas para análise de eventos como morte e muitas doenças crônicas:

- Sujeitos são saudáveis ou doentes, sem estágios intermediários;
- O tempo de incidência e evolução da doença é conhecido exatamente;
- A doença é diagnosticada sem erro.

# Suposições em análise de sobrevivência clássica

Suposições adequadas para análise de eventos como morte e muitas doenças crônicas:

- Sujeitos são saudáveis ou doentes, sem estágios intermediários;
- O tempo de incidência e evolução da doença é conhecido exatamente;
- A doença é diagnosticada sem erro.

# Suposições em análise de sobrevivência clássica

Suposições adequadas para análise de eventos como morte e muitas doenças crônicas:

- Sujeitos são saudáveis ou doentes, sem estágios intermediários;
- O tempo de incidência e evolução da doença é conhecido exatamente;
- A doença é diagnosticada sem erro.

# O estado de saúde do paciente é dicotômico?

A doença pode:

- ser classificada em graus de severidade (leve, moderada, severa);
- transitar por estados:
  - Estado 1:  $CD4 \geq 350$
  - Estado 2:  $250 \geq CD4 < 350$
  - Estado 3:  $100 \geq CD4 < 250$
  - Estado 4:  $CD4 < 100$
- ser progressiva;

# O estado de saúde do paciente é dicotômico?

A doença pode:

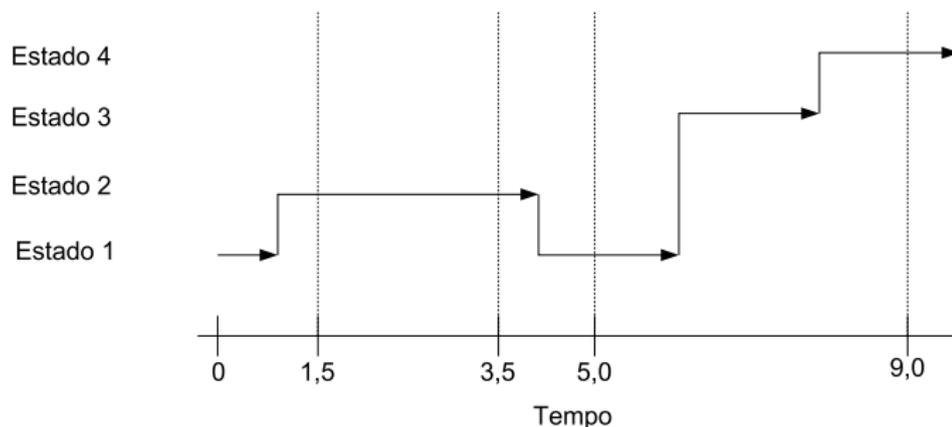
- ser classificada em graus de severidade (leve, moderada, severa);
- transitar por estados:
  - Estado 1:  $CD4 \geq 350$
  - Estado 2:  $250 \geq CD4 < 350$
  - Estado 3:  $100 \geq CD4 < 250$
  - Estado 4:  $CD4 < 100$
- ser progressiva;

# O estado de saúde do paciente é dicotômico?

A doença pode:

- ser classificada em graus de severidade (leve, moderada, severa);
- transitar por estados:
  - Estado 1:  $CD4 \geq 350$
  - Estado 2:  $250 \geq CD4 < 350$
  - Estado 3:  $100 \geq CD4 < 250$
  - Estado 4:  $CD4 < 100$
- ser progressiva;

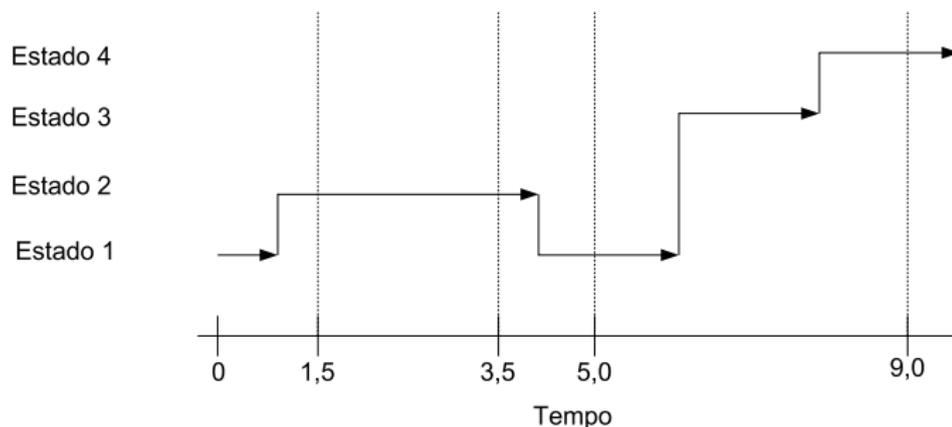
# Quando ocorre o evento?



- Visitas clínicas para diagnose e acompanhamento da doença;
- Não se sabe o que acontece entre visitas consecutivas

CENSURA INTERVALAR

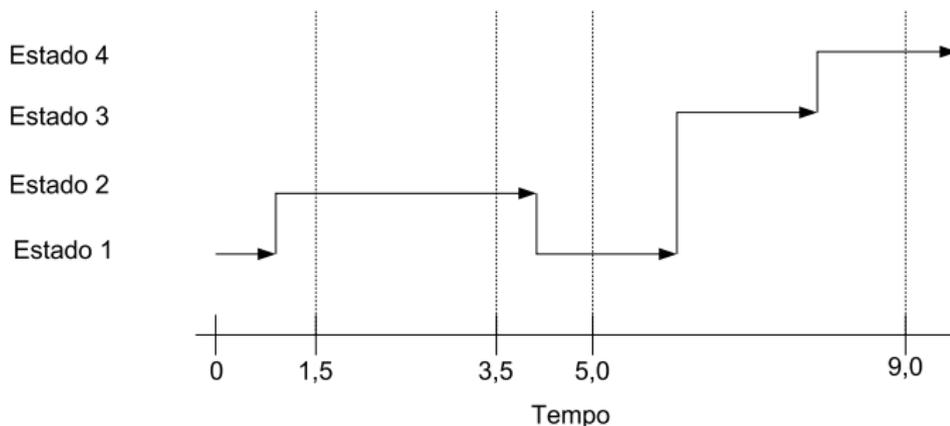
# Quando ocorre o evento?



- Visitas clínicas para diagnose e acompanhamento da doença;
- Não se sabe o que acontece entre visitas consecutivas

CENSURA INTERVALAR

# Quando ocorre o evento?



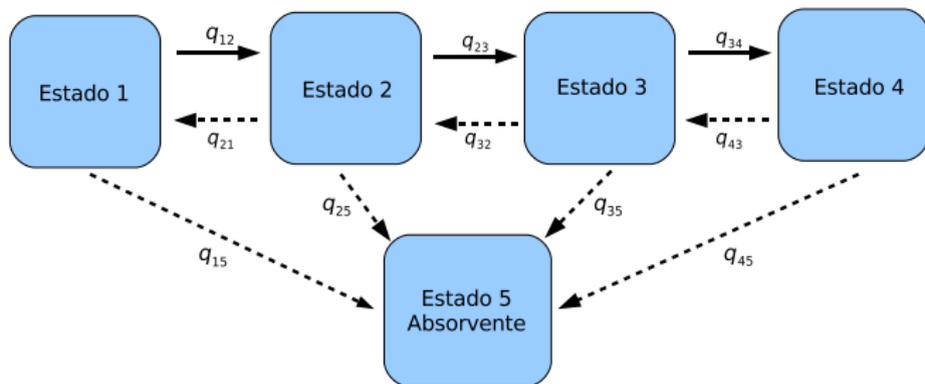
- Visitas clínicas para diagnose e acompanhamento da doença;
- Não se sabe o que acontece entre visitas consecutivas

**CENSURA INTERVALAR**

# Outline

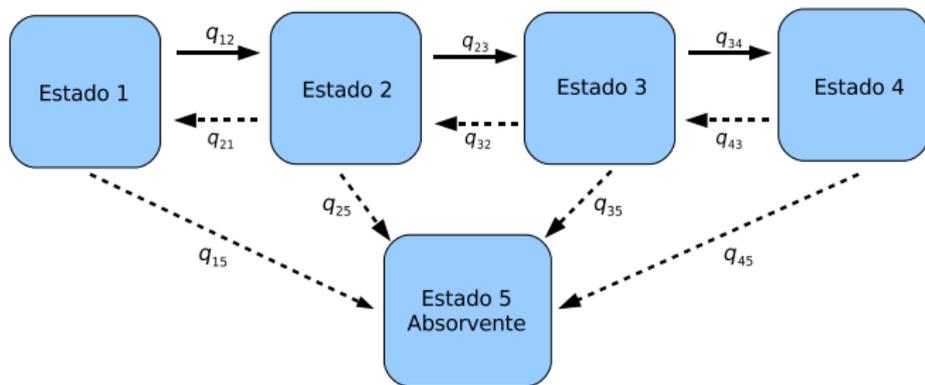
- 1 Problema
- 2 Análise de sobrevivência
- 3 Modelos markovianos multi-estados**
- 4 Inclusão de covariáveis
- 5 Aplicação: Dados HIV
- 6 Resultados
- 7 Comentários

## Modelo para progressão de doenças



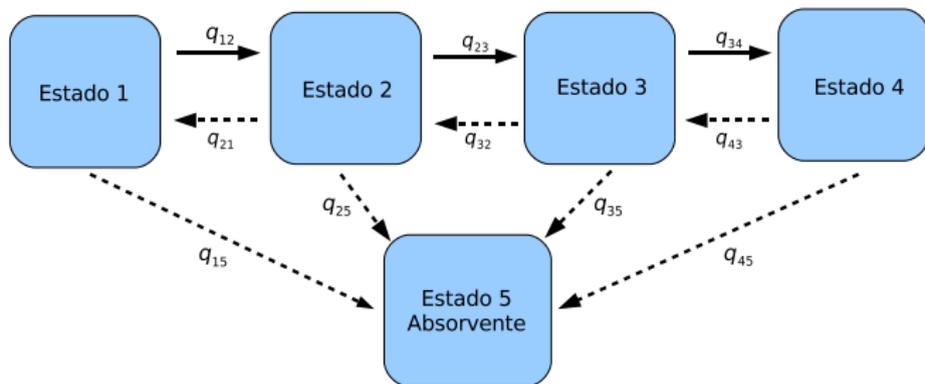
- Estados de gravidade ou de manifestação clínica envolvendo ou não um estado "absorvente";
- Indivíduo pode migrar entre estados adjacentes;
- Indivíduo pode ir, a partir de qualquer estado, para um estado absorvente;
- Indivíduo pode ser observado em qualquer tempo (que pode variar entre indivíduos).

## Modelo para progressão de doenças



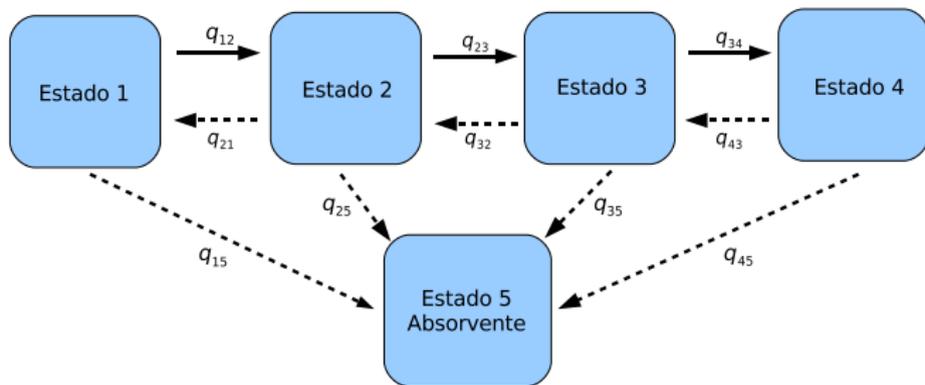
- Estados de gravidade ou de manifestação clínica envolvendo ou não um estado "absorvente";
- Indivíduo pode migrar entre estados adjacentes;
- Indivíduo pode ir, a partir de qualquer estado, para um estado absorvente;
- Indivíduo pode ser observado em qualquer tempo (que pode variar entre indivíduos).

## Modelo para progressão de doenças



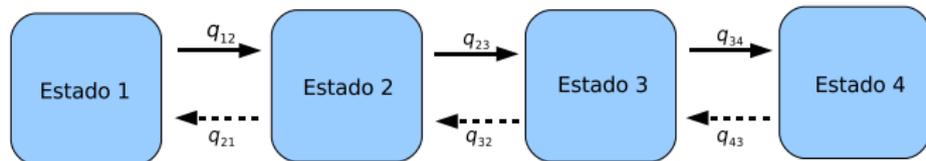
- Estados de gravidade ou de manifestação clínica envolvendo ou não um estado "absorvente";
- Indivíduo pode migrar entre estados adjacentes;
- Indivíduo pode ir, a partir de qualquer estado, para um estado absorvente;
- Indivíduo pode ser observado em qualquer tempo (que pode variar entre indivíduos).

## Modelo para progressão de doenças



- Estados de gravidade ou de manifestação clínica envolvendo ou não um estado "absorvente";
- Indivíduo pode migrar entre estados adjacentes;
- Indivíduo pode ir, a partir de qualquer estado, para um estado absorvente;
- Indivíduo pode ser observado em qualquer tempo (que pode variar entre indivíduos).

# Modelo progressivo sem estado absorvente



- Risco de transição (sem memória):

DE/PARA	Estado 1	Estado 2	Estado 3	Estado 4
Estado 1	$q_{11}$	$q_{12}$	0	0
Estado 2	$q_{21}$	$q_{22}$	$q_{23}$	0
Estado 3	0	$q_{32}$	$q_{33}$	$q_{34}$
Estado 4	0	0	$q_{43}$	$q_{44}$

# Outline

- 1 Problema
- 2 Análise de sobrevivência
- 3 Modelos markovianos multi-estados
- 4 Inclusão de covariáveis**
- 5 Aplicação: Dados HIV
- 6 Resultados
- 7 Comentários

# Efeito de fatores de risco/proteção

- Fatores atuam no risco de transição:

$$q_{rs} = q_{rs}^* e^{X\beta_{rs}}$$

- $q_{rs}^*$  risco de transição basal;
- cada transição pode ter um risco basal diferente.

# Efeito de fatores de risco/proteção

- Fatores atuam no risco de transição:

$$q_{rs} = q_{rs}^* e^{X\beta_{rs}}$$

- $q_{rs}^*$  risco de transição basal;
- cada transição pode ter um risco basal diferente.

# Efeito de fatores de risco/proteção

- Fatores atuam no risco de transição:

$$q_{rs} = q_{rs}^* e^{X\beta_{rs}}$$

- $q_{rs}^*$  risco de transição basal;
- cada transição pode ter um risco basal diferente.

# Outline

- 1 Problema
- 2 Análise de sobrevivência
- 3 Modelos markovianos multi-estados
- 4 Inclusão de covariáveis
- 5 Aplicação: Dados HIV**
- 6 Resultados
- 7 Comentários

## Aplicação: Modelo com 4 estados

- O risco de transição entre estados de comprometimento imunológico está associado a fatores sócio-demográficos?
  - Idade
  - Sexo
  - Escolaridade (analfabeto/fundamental incompleto, fundamento completo/médio, superior)
  - Categoria de exposição (HSH, heterossexual, UDI, outros)

## Aplicação: Modelo com 4 estados

- O risco de transição entre estados de comprometimento imunológico está associado a fatores sócio-demográficos?
  - Idade
  - Sexo
  - Escolaridade (analfabeto/fundamental incompleto, fundamento completo/médio, superior)
  - Categoria de exposição (HSH, heterossexual, UDI, outros)

# Outline

- 1 Problema
- 2 Análise de sobrevivência
- 3 Modelos markovianos multi-estados
- 4 Inclusão de covariáveis
- 5 Aplicação: Dados HIV
- 6 Resultados**
- 7 Comentários

## Resultados - Fator IDADE

Transição	Risco	L	U
2 - 1	0.9788	0.9682	0.9895
1 - 2	0.9791	0.9670	0.9913
3 - 2	0.9859	0.9734	0.9986
2 - 3	0.9773	0.9612	0.9937
4 - 3	1.0007	0.9781	1.0238
3 - 4	0.9841	0.9520	1.0173

- O risco das transições ( $1 \longleftrightarrow 2 \longleftrightarrow 3$ ) tende a diminuir com a idade, ou seja,
- a probabilidade de permanência nos estados 1, 2 e 3 aumenta com a idade.

## Resultados - Fator SEXO FEMININO

Transição	Risco	L	U
2 - 1	0.9661	0.7316	1.2758
1 - 2	0.9660	0.7019	1.3294
3 - 2	0.9632	0.7052	1.3157
2 - 3	0.7033	0.4656	1.0621
4 - 3	0.9864	0.5836	1.6674
3 - 4	0.9757	0.4371	2.1779

- Análise sugere um risco de transição menor para pessoas do sexo feminino (não significativo).

## Resultados - Fator Categoria de Exposição Heterossexual

Transição	Risco	L	U
2 - 1	0.6353	0.4825	0.8366
1 - 2	1.0148	0.7236	1.4231
3 - 2	1.0465	0.7488	1.4626
2 - 3	1.0185	0.6765	1.5334
4 - 3	1.0256	0.5933	1.7730
3 - 4	1.0063	0.4291	2.3600

- Grupo de comparação: HSH
- Risco de transição entre estados ( $2 \rightarrow 1$ ) menor para heterossexuais.

## Resultados - Fator FUND.COMP./SEG.GRAU

Transição	Risco	L	U
2 - 1	0.9174	0.7365	1.1428
1 - 2	0.9590	0.7370	1.2478
3 - 2	0.9710	0.7456	1.2647
2 - 3	0.9607	0.6872	1.3430
4 - 3	0.9459	0.5580	1.6033
3 - 4	0.7834	0.3843	1.5968

- Grupo de comparação: Analfabeto/Fundamental incompleto
- Risco de transição entre estados menor para Fund.Comp/Seg.Grau. (não significativo)

# Outline

- 1 Problema
- 2 Análise de sobrevivência
- 3 Modelos markovianos multi-estados
- 4 Inclusão de covariáveis
- 5 Aplicação: Dados HIV
- 6 Resultados
- 7 Comentários**

# Comentários

- O trabalho de análise destes dados está apenas começando...
- Inserção de novas variáveis: tratamento, aderência, ocorrência de outras doenças;
- Inclusão de estado absorvente: óbito;
- Permitir possível erro no biomarcador CD4;
- Análise da qualidade do modelo;
- Métodos alternativos: medidas repetidas?

# Comentários

- O trabalho de análise destes dados está apenas começando...
- Inserção de novas variáveis: tratamento, aderência, ocorrência de outras doenças;
- Inclusão de estado absorvente: óbito;
- Permitir possível erro no biomarcador CD4;
- Análise da qualidade do modelo;
- Métodos alternativos: medidas repetidas?

# Comentários

- O trabalho de análise destes dados está apenas começando...
- Inserção de novas variáveis: tratamento, aderência, ocorrência de outras doenças;
- Inclusão de estado absorvente: óbito;
- Permitir possível erro no biomarcador CD4;
- Análise da qualidade do modelo;
- Métodos alternativos: medidas repetidas?

# Comentários

- O trabalho de análise destes dados está apenas começando...
- Inserção de novas variáveis: tratamento, aderência, ocorrência de outras doenças;
- Inclusão de estado absorvente: óbito;
- Permitir possível erro no biomarcador CD4;
- Análise da qualidade do modelo;
- Métodos alternativos: medidas repetidas?

# Comentários

- O trabalho de análise destes dados está apenas começando...
- Inserção de novas variáveis: tratamento, aderência, ocorrência de outras doenças;
- Inclusão de estado absorvente: óbito;
- Permitir possível erro no biomarcador CD4;
- Análise da qualidade do modelo;
- Métodos alternativos: medidas repetidas?

# Comentários

- O trabalho de análise destes dados está apenas começando...
- Inserção de novas variáveis: tratamento, aderência, ocorrência de outras doenças;
- Inclusão de estado absorvente: óbito;
- Permitir possível erro no biomarcador CD4;
- Análise da qualidade do modelo;
- Métodos alternativos: medidas repetidas?

# Referências

- Christopher Jackson (2006). `msm`: Multi-state Markov and hidden Markov models in continuous time. R package version 0.6.3.