

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
- Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - IPEC/FIOCRUZ
- Comissão organizadora do EPI2008

Outline

- 1 Problema
- 2 Análise de sobrevivência
- 3 Modelos markovianos multi-estados
- 4 Efeito de fatores de risco/proteção
- 5 Aplicação: Dados de 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 transições → [Análise de Sobrevida](#)

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 transições → [Análise de Sobrevida](#)

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 transições → [Análise de Sobrevida](#)

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 transições → [Análise de Sobrevida](#)

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 transições → [Análise de Sobrevida](#)

Outline

- 1 Problema
- 2 Análise de sobrevivência**
- 3 Modelos markovianos multi-estados
- 4 Efeito de fatores de risco/proteção
- 5 Aplicação: Dados de 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: $250 \leq CD4 < 350$
 - Estado 3: $100 \leq CD4 < 250$
 - Estado 4: $CD4 < 100$
- ser progressiva;

O estado de saúde do paciente é dicotômico?

A doença pode:

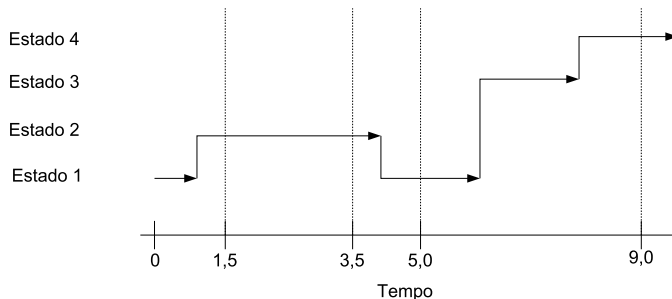
- ser classificada em graus de severidade (leve, moderada, severa);
- transitar por estados:
 - Estado 1: $CD4 \geq 350$
 - Estado 2: $250 \leq CD4 < 350$
 - Estado 3: $100 \leq CD4 < 250$
 - Estado 4: $CD4 < 100$
- ser progressiva;

O estado de saúde do paciente é dicotômico?

A doença pode:

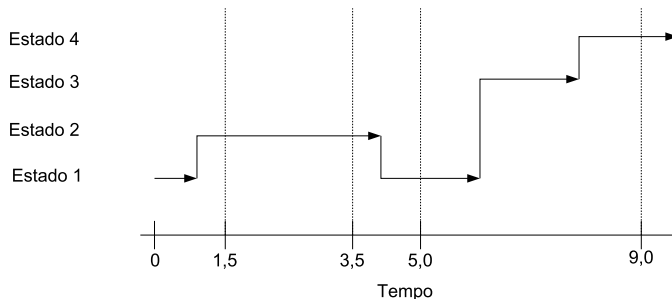
- ser classificada em graus de severidade (leve, moderada, severa);
- transitar por estados:
 - Estado 1: $CD4 \geq 350$
 - Estado 2: $250 \leq CD4 < 350$
 - Estado 3: $100 \leq CD4 < 250$
 - Estado 4: $CD4 < 100$
- ser progressiva;

Quando ocorre o evento?



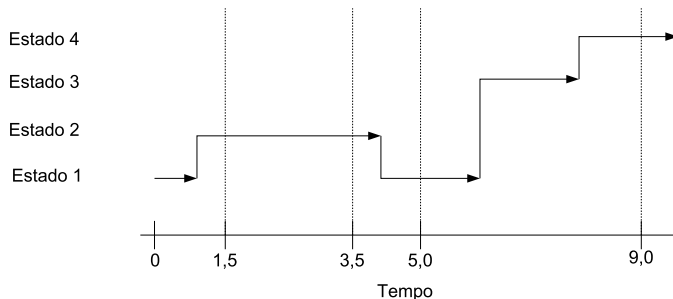
- Não se sabe o que acontece entre visitas consecutivas
CENSURA INTERVALAR
- O estágio da doença pode ser desconhecido numa dada visita
ESTADO CENSURADO

Quando ocorre o evento?



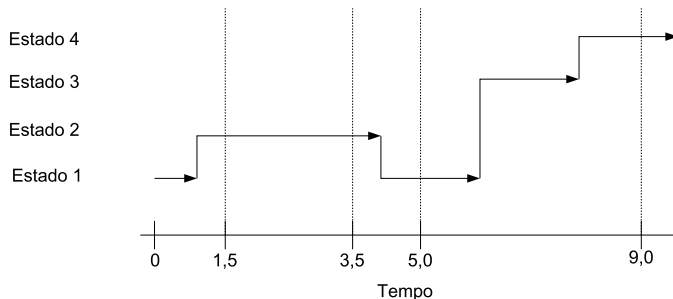
- Não se sabe o que acontece entre visitas consecutivas
CENSURA INTERVALAR
- O estágio da doença pode ser desconhecido numa dada visita
ESTADO CENSURADO

Quando ocorre o evento?



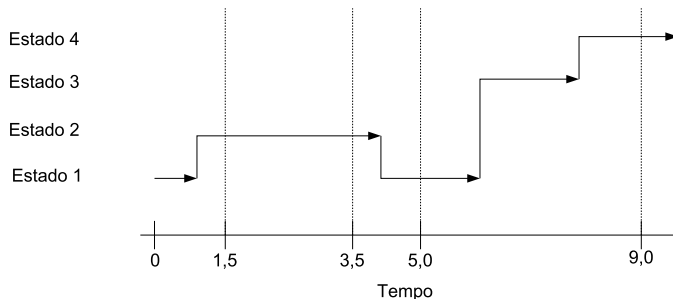
- Não se sabe o que acontece entre visitas consecutivas
CENSURA INTERVALAR
- O estágio da doença pode ser desconhecido numa dada visita
ESTADO CENSURADO

Quando ocorre o evento?



- Não se sabe o que acontece entre visitas consecutivas
CENSURA INTERVALAR
- O estágio da doença pode ser desconhecido numa dada visita
ESTADO CENSURADO

Quando ocorre o evento?

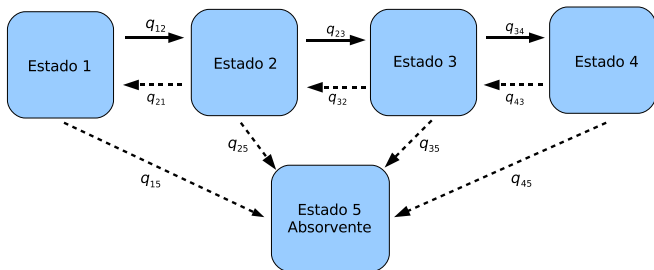


- Não se sabe o que acontece entre visitas consecutivas
CENSURA INTERVALAR
- O estágio da doença pode ser desconhecido numa dada visita
ESTADO CENSURADO

Outline

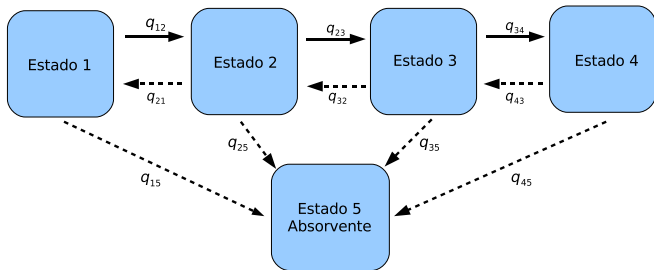
- 1 Problema
- 2 Análise de sobrevivência
- 3 Modelos markovianos multi-estados**
- 4 Efeito de fatores de risco/proteção
- 5 Aplicação: Dados de HIV+
- 6 Resultados
- 7 Comentários

Modelo geral para progressão de doenças



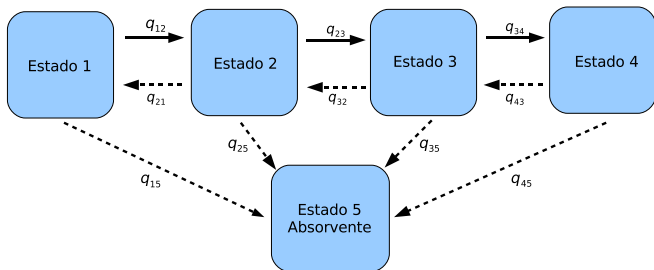
- Estados de gravidade ou de manifestação clínica envolvendo ou não um estado "absorvente";
- Indivíduo pode migrar entre estados adjacentes;
- Indivíduo pode ir, a partir de qualquer estado, para um estado absorvente;
- Indivíduo pode ser observado em qualquer tempo (que pode variar entre indivíduos).

Modelo geral para progressão de doenças



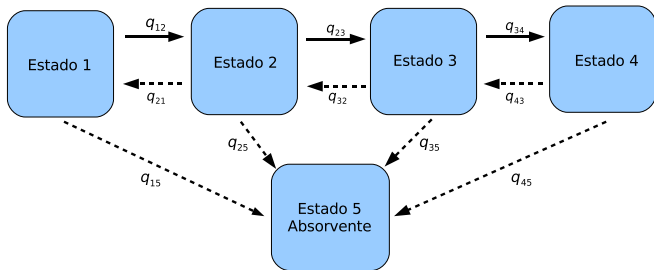
- Estados de gravidade ou de manifestação clínica envolvendo ou não um estado "absorvente";
- Indivíduo pode migrar entre estados adjacentes;
- Indivíduo pode ir, a partir de qualquer estado, para um estado absorvente;
- Indivíduo pode ser observado em qualquer tempo (que pode variar entre indivíduos).

Modelo geral para progressão de doenças



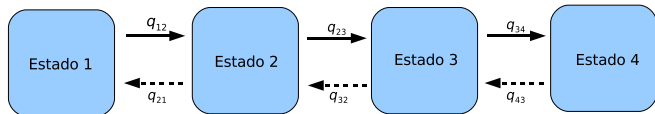
- Estados de gravidade ou de manifestação clínica envolvendo ou não um estado "absorvente";
- Indivíduo pode migrar entre estados adjacentes;
- Indivíduo pode ir, a partir de qualquer estado, para um estado absorvente;
- Indivíduo pode ser observado em qualquer tempo (que pode variar entre indivíduos).

Modelo geral 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 entre estados: 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 Efeito de fatores de risco/proteção**
- 5 Aplicação: Dados de HIV+
- 6 Resultados
- 7 Comentários

Estudo do efeito de fatores de risco/proteção

- Relação multiplicativa entre o risco de transição e covariáveis:
Modelo de riscos proporcionais

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

- q_{rs}^* risco de transição basal;
- Cada transição pode ter:
 - risco basal diferente;
 - efeitos dos fatores diferentes.

Estudo do efeito de fatores de risco/proteção

- Relação multiplicativa entre o risco de transição e covariáveis:
Modelo de riscos proporcionais

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

- q_{rs}^* risco de transição basal;
- Cada transição pode ter:
 - risco basal diferente;
 - efeitos dos fatores diferentes.

Outline

- 1 Problema
- 2 Análise de sobrevivência
- 3 Modelos markovianos multi-estados
- 4 Efeito de fatores de risco/proteção
- 5 Aplicação: Dados de 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?
- Estudados 540 pacientes HIV+ do IPEC:
 - **Idade** (homens 36 anos, mulheres 35 anos)
 - **Sexo** (homens 58%, mulheres 42%)
 - **Escolaridade:**
 - Analfabeto/Fundamental incompleto 56%
 - Fundamental completo/Ensino médio 29%
 - Superior 15%
 - **Categoria de exposição:**
 - HSH 35%, heterossexual 57%, UDI 3%, outros 5%

Aplicação: Modelo com 4 estados

- O risco de transição entre estados de comprometimento imunológico está associado a fatores sócio-demográficos?
- Estudados 540 pacientes HIV+ do IPEC:
 - **Idade** (homens 36 anos, mulheres 35 anos)
 - **Sexo** (homens 58%, mulheres 42%)
 - **Escolaridade:**
 - Analfabeto/Fundamental incompleto 56%
 - Fundamental completo/Ensino médio 29%
 - Superior 15%
 - **Categoria de exposição:**
 - HSH 35%, heterossexual 57%, UDI 3%, outros 5%

Aplicação: Modelo com 4 estados

- O risco de transição entre estados de comprometimento imunológico está associado a fatores sócio-demográficos?
- Estudados 540 pacientes HIV+ do IPEC:
 - **Idade** (homens 36 anos, mulheres 35 anos)
 - **Sexo** (homens 58%, mulheres 42%)
 - **Escolaridade:**
 - Analfabeto/Fundamental incompleto 56%
 - Fundamental completo/Ensino médio 29%
 - Superior 15%
 - **Categoria de exposição:**
 - HSH 35%, heterossexual 57%, UDI 3%, outros 5%

Outline

- 1 Problema
- 2 Análise de sobrevivência
- 3 Modelos markovianos multi-estados
- 4 Efeito de fatores de risco/proteção
- 5 Aplicação: Dados de HIV+
- 6 Resultados**
- 7 Comentários

Resultados - Fator IDADE

Transição	Risco	(IC 95%)
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	(IC 95%)
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	(IC 95%)
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	(IC 95%)
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 Efeito de fatores de risco/proteção
- 5 Aplicação: Dados de 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 de ajuste 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 de ajuste 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 de ajuste 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 de ajuste 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 de ajuste 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 de ajuste do modelo;
- Métodos alternativos: medidas repetidas?

Referências

- R.C. Gentleman, J.F. Lawless, J.C. Lindsey, P. Yan, Multi-state Markov models for analysing incomplete disease history data with illustrations for HIV disease, Stat Med vol. 13 pp. 805-821, 1994.
- C. Jackson. msm: Multi-state Markov and hidden Markov models in continuous time. R package version 0.6.3, 2006.

Contato:

<http://www.leg.ufpr.br/doku.php/pessoais:silvia>

email: silvia.shimakura@ufpr.br

Verossimilhança

- Matriz de intensidades de transição Q ;
- Matriz de probabilidades de transição $P(t) = \text{Exp}(tQ)$;
- Seja o par de estados sucessivos $r(t_j), s(t_{j+1})$ observados em $t = t_{j+1} - t_j$;
- A contribuição para a verossimilhança deste par de estados é

$$L = p_{r(t_j)s(t_{j+1})}(t)$$

- Quando há censura do estado no tempo t_{j+1} , a contribuição será:

$$L = \sum_{I \in C} p_{r(t_j)I}(t)$$

em que C é o conjunto de estados ao qual $s(t_{j+1})$ pode pertencer.

- A verossimilhança completa é o produto de todas as contribuições de todos os indivíduos e todas as transições.

Verossimilhança

- Matriz de intensidades de transição Q ;
- Matriz de probabilidades de transição $P(t) = \text{Exp}(tQ)$;
- Seja o par de estados sucessivos $r(t_j), s(t_{j+1})$ observados em $t = t_{j+1} - t_j$;
- A contribuição para a verossimilhança deste par de estados é

$$L = p_{r(t_j)s(t_{j+1})}(t)$$

- Quando há censura do estado no tempo t_{j+1} , a contribuição será:

$$L = \sum_{l \in C} p_{r(t_j)l}(t)$$

em que C é o conjunto de estados ao qual $s(t_{j+1})$ pode pertencer.

- A verossimilhança completa é o produto de todas as contribuições de todos os indivíduos e todas as transições.

Verossimilhança

- Matriz de intensidades de transição Q ;
- Matriz de probabilidades de transição $P(t) = \text{Exp}(tQ)$;
- Seja o par de estados sucessivos $r(t_j), s(t_{j+1})$ observados em $t = t_{j+1} - t_j$;
- A contribuição para a verossimilhança deste par de estados é

$$L = p_{r(t_j)s(t_{j+1})}(t)$$

- Quando há censura do estado no tempo t_{j+1} , a contribuição será:

$$L = \sum_{l \in C} p_{r(t_j)l}(t)$$

em que C é o conjunto de estados ao qual $s(t_{j+1})$ pode pertencer.

- A verossimilhança completa é o produto de todas as contribuições de todos os indivíduos e todas as transições.