

Aplicações de Modelos Multiestados Markovianos em Análise de Sobrevivência

Henrique Aparecido Laureano

ce063 - Tópicos em Análise de Sobrevivência
Graduação em Estatística
UFPR - Universidade Federal do Paraná

05 de outubro de 2016

Roteiro

Contextualizando

Representações por estados

Conceitos e definições

Modelos multiestados de sobrevivência markovianos

Aplicações

MASS II

Inoculação em frutos

Considerações finais

Contextualizando

Representações por estados



Representações por estados

Representações por estados

- ▶ Representação usual de um dado de sobrevivência:



Representações por estados

- ▶ Representação usual de um dado de sobrevivência:



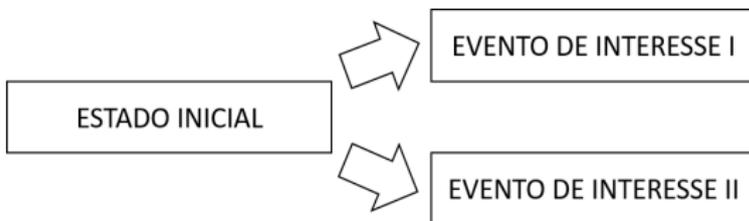
Abordagens multiestados:

Representações por estados

- ▶ Representação usual de um dado de sobrevivência:

**Abordagens multiestados:**

- ▶ Riscos competitivos:



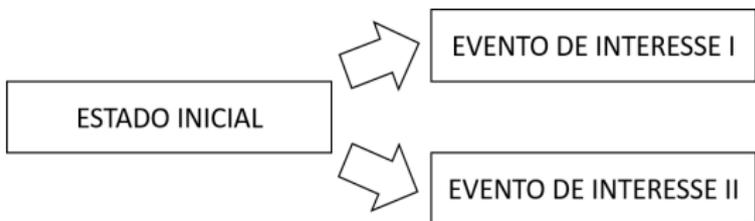
Representações por estados

- ▶ Representação usual de um dado de sobrevivência:

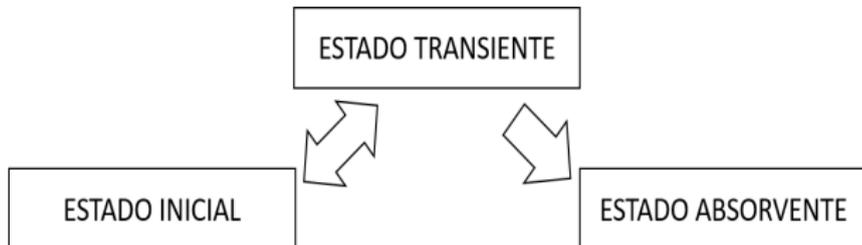


Abordagens multiestados:

- ▶ Riscos competitivos:



- ▶ Multiestados:



Conceitos e definições

Modelos multiestados de sobrevivência markovianos

Modelo usual

Modelo usual

$$q_{rs}(\mathbf{Z}) = q_{rs}^0 \exp(\boldsymbol{\beta}^\top \mathbf{Z})$$

Modelo usual

$$q_{rs}(\mathbf{Z}) = q_{rs}^0 \exp(\boldsymbol{\beta}^\top \mathbf{Z})$$

- ▶ \mathbf{Z} é um vetor de covariáveis em que é assumido efeito comum a todas as transições

Modelo usual

$$q_{rs}(\mathbf{Z}) = q_{rs}^0 \exp(\boldsymbol{\beta}^\top \mathbf{Z})$$

- ▶ \mathbf{Z} é um vetor de covariáveis em que é assumido efeito comum a todas as transições
- ▶ q_{rs}^0 é a intensidade de transição ou taxa de falha de base para a transição do estado r para o estado s ,

Modelo usual

$$q_{rs}(\mathbf{Z}) = q_{rs}^0 \exp(\boldsymbol{\beta}^\top \mathbf{Z})$$

- ▶ \mathbf{Z} é um vetor de covariáveis em que é assumido efeito comum a todas as transições
- ▶ q_{rs}^0 é a intensidade de transição ou taxa de falha de base para a transição do estado r para o estado s ,

$$q_{rs}(t) = \lim_{\delta t \rightarrow 0} \frac{P(X(t + \delta t) = s | X(t) = r)}{\delta t}$$

Um modelo multiestado pode ser:

Um modelo multiestado pode ser:

- ▶ Não markoviano

Um modelo multiestado pode ser:

- ▶ Não markoviano
- ▶ Semimarkoviano

Um modelo multiestado pode ser:

- ▶ Não markoviano
- ▶ Semimarkoviano
- ▶ **Markoviano**

Um modelo multiestado pode ser:

- ▶ Não markoviano
- ▶ Semimarkoviano
- ▶ **Markoviano**

Pressuposto markoviano:

Um modelo multiestado pode ser:

- ▶ Não markoviano
- ▶ Semimarkoviano
- ▶ **Markoviano**

Pressuposto markoviano:

Uma futura transição depende apenas do estado atual

Um modelo multiestado pode ser:

- ▶ Não markoviano
- ▶ Semimarkoviano
- ▶ **Markoviano**

Pressuposto markoviano:

Uma futura transição depende apenas do estado atual

Um modelo multiestado markoviano pode ser de três tipos:

Um modelo multiestado pode ser:

- ▶ Não markoviano
- ▶ Semimarkoviano
- ▶ **Markoviano**

Pressuposto markoviano:

Uma futura transição depende apenas do estado atual

Um modelo multiestado markoviano pode ser de três tipos:

- ▶ Paramétrico

Um modelo multiestado pode ser:

- ▶ Não markoviano
- ▶ Semimarkoviano
- ▶ **Markoviano**

Pressuposto markoviano:

Uma futura transição depende apenas do estado atual

Um modelo multiestado markoviano pode ser de três tipos:

- ▶ Paramétrico
- ▶ Não paramétrico

Um modelo multiestado pode ser:

- ▶ Não markoviano
- ▶ Semimarkoviano
- ▶ **Markoviano**

Pressuposto markoviano:

Uma futura transição depende apenas do estado atual

Um modelo multiestado markoviano pode ser de três tipos:

- ▶ Paramétrico
- ▶ Não paramétrico
- ▶ Semiparamétrico

Modelo paramétrico (*package* msm do R)

Modelo paramétrico (*package* msm do R)

- ▶ Distribuição de probabilidade assumida para o tempo médio de permanência em cada estado transiente r , comumente exponencial

Modelo paramétrico (*package* msm do R)

- ▶ Distribuição de probabilidade assumida para o tempo médio de permanência em cada estado transiente r , comumente exponencial

Dois tipos:

Modelo paramétrico (*package* msm do R)

- ▶ Distribuição de probabilidade assumida para o tempo médio de permanência em cada estado transiente r , comumente exponencial

Dois tipos:

Tempo homogêneo: intensidades de transição constantes ao longo do tempo (independentes de t)

Modelo paramétrico (*package* msm do R)

- ▶ Distribuição de probabilidade assumida para o tempo médio de permanência em cada estado transiente r , comumente exponencial

Dois tipos:

Tempo homogêneo: intensidades de transição constantes ao longo do tempo (independentes de t)

Tempo não homogêneo: intensidades de transição variáveis ao longo do tempo, constantes sob segmentos

Modelo (não e) semiparamétrico (*package* mstate do R)

Modelo (não e) semiparamétrico (*package* mstate do R)

- ▶ Modelo de Cox estratificado por transição

Modelo (não e) semiparamétrico (*package* mstate do R)

- ▶ Modelo de Cox estratificado por transição
- ▶ Na ausência de covariáveis temos um modelo não paramétrico

Modelo (não e) semiparamétrico (*package* mstate do R)

- ▶ Modelo de Cox estratificado por transição
- ▶ Na ausência de covariáveis temos um modelo não paramétrico

Além do modelo usual, permite a especificação de modelos mais elaborados com:

Modelo (não e) semiparamétrico (*package* mstate do R)

- ▶ Modelo de Cox estratificado por transição
- ▶ Na ausência de covariáveis temos um modelo não paramétrico

Além do modelo usual, permite a especificação de modelos mais elaborados com:

- ▶ Diferentes efeitos das covariáveis em cada transição

Modelo (não é) semiparamétrico (*package* mstate do R)

- ▶ Modelo de Cox estratificado por transição
- ▶ Na ausência de covariáveis temos um modelo não paramétrico

Além do modelo usual, permite a especificação de modelos mais elaborados com:

- ▶ Diferentes efeitos das covariáveis em cada transição
- ▶ Intensidades de transição proporcionais

Modelo (não e) semiparamétrico (*package* mstate do R)

- ▶ Modelo de Cox estratificado por transição
- ▶ Na ausência de covariáveis temos um modelo não paramétrico

Além do modelo usual, permite a especificação de modelos mais elaborados com:

- ▶ Diferentes efeitos das covariáveis em cada transição
- ▶ Intensidades de transição proporcionais
- ▶ Covariáveis que aparecem apenas em algumas transições

Inferências

Inferências

- ▶ Probabilidades de transição e de sobrevivência

Inferências

- ▶ Probabilidades de transição e de sobrevivência
- ▶ Tempos médios esperados de permanência em estados e para transição entre estados

Inferências

- ▶ Probabilidades de transição e de sobrevivência
- ▶ Tempos médios esperados de permanência em estados e para transição entre estados

Qualidade do ajuste

Inferências

- ▶ Probabilidades de transição e de sobrevivência
- ▶ Tempos médios esperados de permanência em estados e para transição entre estados

Qualidade do ajuste

Modelo paramétrico: métodos formais e informais

Inferências

- ▶ Probabilidades de transição e de sobrevivência
- ▶ Tempos médios esperados de permanência em estados e para transição entre estados

Qualidade do ajuste

Modelo paramétrico: métodos formais e informais

Modelo (não e) semiparamétrico: verificação usual

Inferências

- ▶ Probabilidades de transição e de sobrevivência
- ▶ Tempos médios esperados de permanência em estados e para transição entre estados

Qualidade do ajuste

Modelo paramétrico: métodos formais e informais

Modelo (não e) semiparamétrico: verificação usual

- ▶ Análise gráfica de resíduos e verificação da suposição de taxas de falha proporcionais (na presença de covariáveis)

Aplicações

MASS II**MASS II**

MASS II

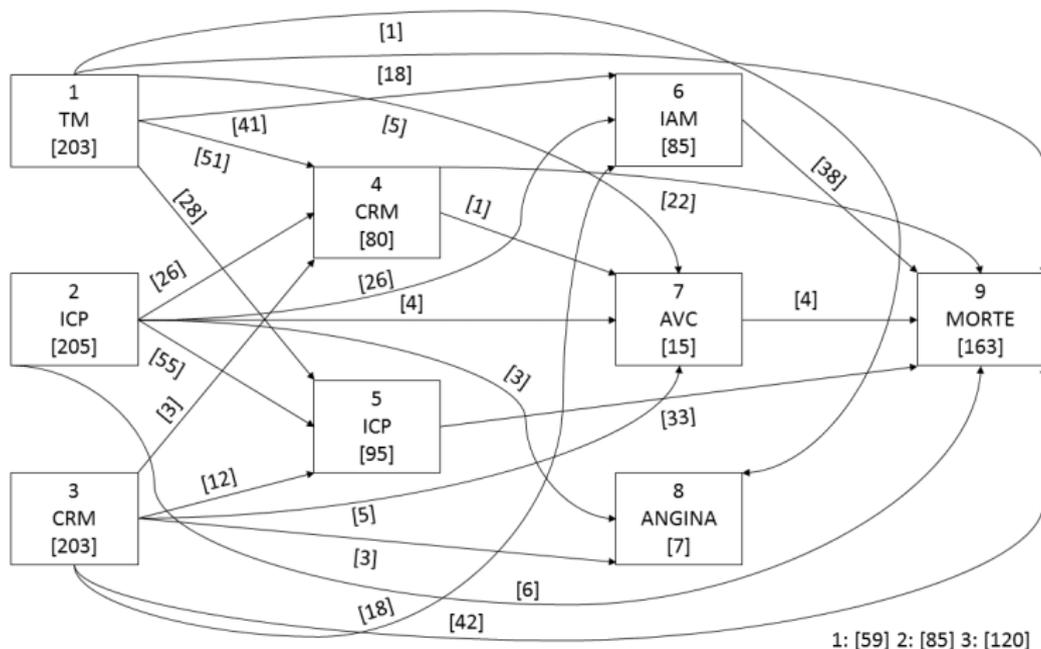
MASS II

Pacientes com doença arterial coronariana multiarterial, angina estável e função ventricular preservada

MASS II

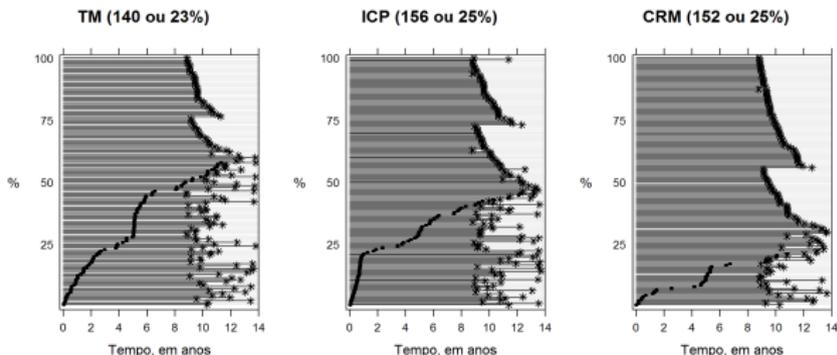
MASS II

Pacientes com doença arterial coronariana multiarterial, angina estável e função ventricular preservada

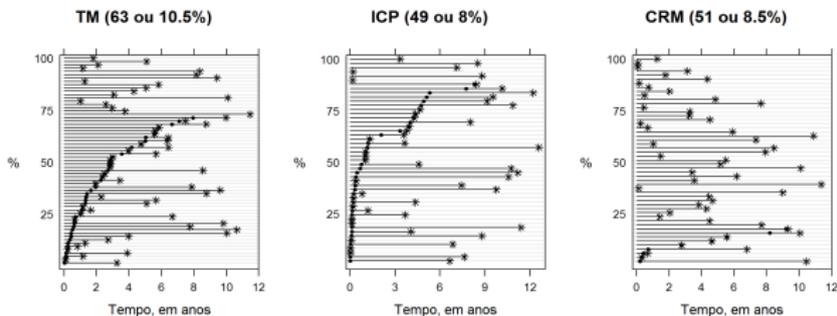


MASS II

Pacientes que não entraram em óbito (448)



Pacientes que entraram em óbito (163)



Tempo até a primeira falha • Tempo de sobrevivência *

Modelo multiestado markoviano paramétrico

MASS II

Modelo multiestado markoviano paramétrico

As covariáveis grupo de risco e histórico de IAM não são significativas

MASS II

Modelo multiestado markoviano paramétrico

As covariáveis grupo de risco e histórico de IAM não são significativas

Tempos médios de permanência, em anos, para cada estado transiente					
ESTADO		Estimativa pontual	Erro padrão	Mínimo - IC de 95%	Máximo - IC de 95%
	1: TM	7.98	0.66	6.71	9.27
	2: ICP	10.26	0.91	8.38	11.99
	3: CRM	19.25	2.13	14.99	23.59
	4: CRM	21.43	4.59	13.51	31.13
	5: ICP	16.41	3.09	11.7	23.98
	6: IAM	11.46	1.9	8.27	16.15
	7: AVC	10.09	5.91	3.9	26.23

MASS II

Modelo multiestado markoviano paramétrico

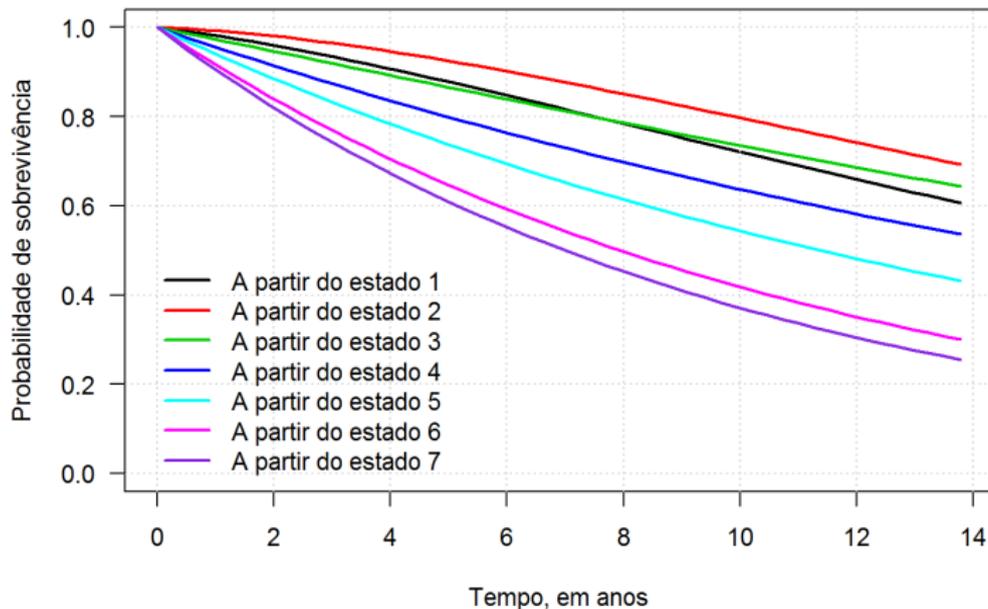
As covariáveis grupo de risco e histórico de IAM não são significativas

PROBABILIDADES DE TRANSIÇÃO ENTRE ESTADOS PARA O PERÍODO DE 1 ANO

		DESTINO								
		1 (TM)	2 (ICP)	3 (CRM)	4 (CRM)	5 (ICP)	6 (IAM)	7 (AVC)	8 (ANGINA)	9 (MORTE)
ORIGEM	1 (TM)	0.882 [0.86 - 0.897]	0	0	0.041 [0.03 - 0.053]	0.022 [0.015 - 0.031]	0.032 [0.024 - 0.043]	0.004 [0.001 - 0.009]	0.008 [0 - 0.005]	0.018 [0.012 - 0.026]
	2 (ICP)	0	0.907 [0.886 - 0.92]	0	0.019 [0.014 - 0.028]	0.041 [0.031 - 0.053]	0.019 [0.013 - 0.028]	0.003 [0.001 - 0.008]	0.002 [0 - 0.007]	0.007 [0.005 - 0.013]
	3 (CRM)	0	0	0.949 [0.935 - 0.958]	0.002 [0 - 0.005]	0.007 [0.004 - 0.012]	0.01 [0.006 - 0.016]	0.003 [0.001 - 0.007]	0.002 [0 - 0.006]	0.026 [0.02 - 0.035]
	4 (CRM)	0	0	0	0.954 [0.929 - 0.968]	0	0	0.002 [0 - 0.013]	0	0.044 [0.03 - 0.065]
	5 (ICP)	0	0	0	0	0.941 [0.918 - 0.958]	0	0	0	0.059 [0.042 - 0.081]
	6 (IAM)	0	0	0	0	0	0.916 [0.885 - 0.939]	0	0	0.083 [0.06 - 0.115]
	7 (AVC)	0	0	0	0	0	0	0.905 [0.769 - 0.964]	0	0.094 [0.035 - 0.23]
	8 (ANGINA)	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	9 (MORTE)	0	0	0	0	0	0	0	0	1

MASS II

Curvas de sobrevivência para os estados transientes



▶ 1 - TM
▶ 2 - ICP

▶ 3 - CRM
▶ 4 - CRM

▶ 5 - ICP
▶ 6 - IAM

▶ 7 - AVC

MASS II

Modelo multiestado markoviano (não e) semiparamétrico

As covariáveis grupo de risco e histórico de IAM não são significativas

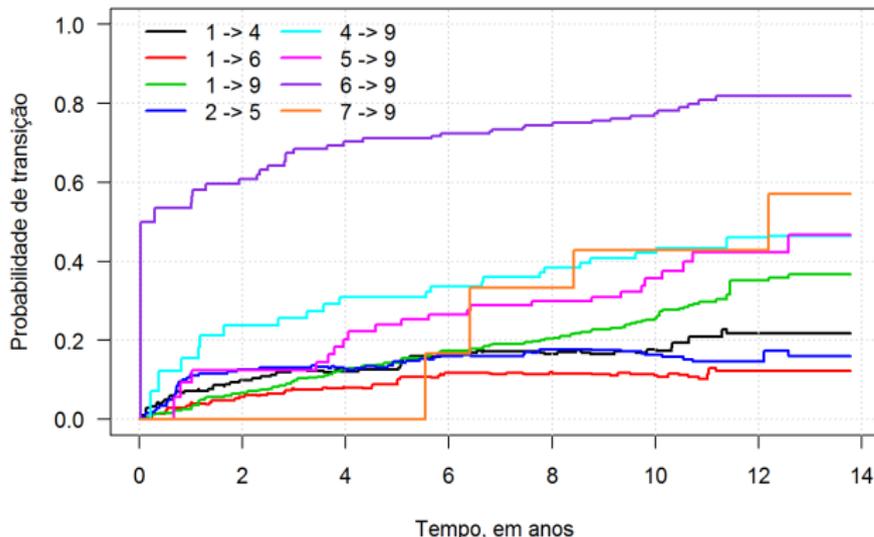
Tempos esperados de permanência, em anos, para cada transição entre estados

		DESTINO								
		1: TM	2: ICP	3: CRM	4: CRM	5: ICP	6: IAM	7: AVC	8: ANGINA	9: MORTE
ORIGEM	1: TM	6.38	0	0	2.11	1.14	1.31	0.14	0.04	2.64
	2: ICP	0	7.28	0	1.07	1.97	0.92	0.1	0.09	2.33
	3: CRM	0	0	9.65	0.13	0.43	0.59	0.14	0.09	2.73
	4: CRM	0	0	0	9.04	0	0	0.05	0	4.67
	5: ICP	0	0	0	0	10.05	0	0	0	3.72
	6: IAM	0	0	0	0	0	3.89	0	0	9.88
	7: AVC	0	0	0	0	0	0	10.44	0	3.33
	8: ANGINA	0	0	0	0	0	0	0	13.77	0
	9: MORTE	0	0	0	0	0	0	0	0	13.77

MASS II

Modelo multiestado markoviano (não e) semiparamétrico

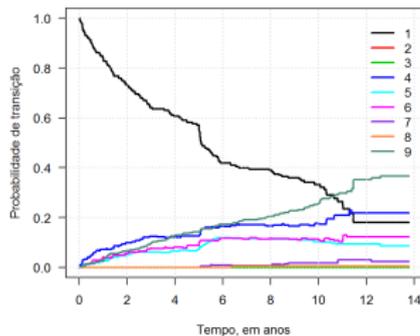
As covariáveis grupo de risco e histórico de IAM não são significativas



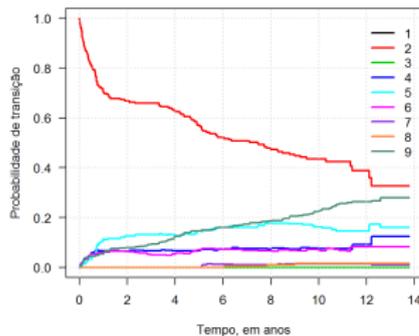
- ▶ 1 - TM
- ▶ 2 - ICP
- ▶ 4 - CRM
- ▶ 5 - ICP
- ▶ 6 - IAM
- ▶ 7 - AVC
- ▶ 9 - MORTE

MASS II

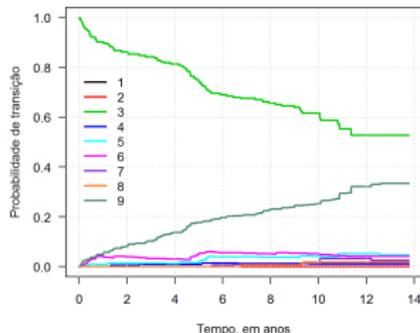
Estado inicial 1 (TM)



Estado inicial 2 (ICP)



Estado inicial 3 (CRM)



- ▶ 1 - TM
- ▶ 2 - ICP
- ▶ 3 - CRM
- ▶ 4 - CRM
- ▶ 5 - ICP
- ▶ 6 - IAM
- ▶ 7 - AVC
- ▶ 8 - ANGINA
- ▶ 9 - MORTE

Inoculação em frutos

Inoculação em frutos

Objetivo

Verificar possíveis diferenças entre gêneros de *Colletotrichum* em relação ao tempo com que a lesão progride nos frutos de maçã, e se existe diferença entre frutos com e sem fermento

Objetivo

Verificar possíveis diferenças entre gêneros de *Colletotrichum* em relação ao tempo com que a lesão progride nos frutos de maçã, e se existe diferença entre frutos com e sem fermento

Colletotrichum?

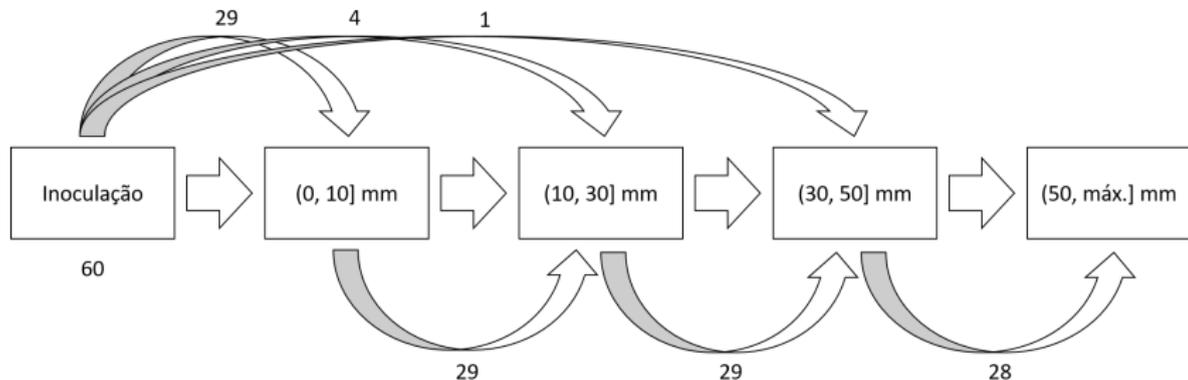
Objetivo

Verificar possíveis diferenças entre gêneros de *Colletotrichum* em relação ao tempo com que a lesão progride nos frutos de maçã, e se existe diferença entre frutos com e sem fermento

Colletotrichum?

- ▶ O fungo *Colletotrichum* é o principal causador da doença Mancha Foliar de *Glomerella* (MFG), muito severa em pomares de macieira do estado do Paraná

Representação dos estados



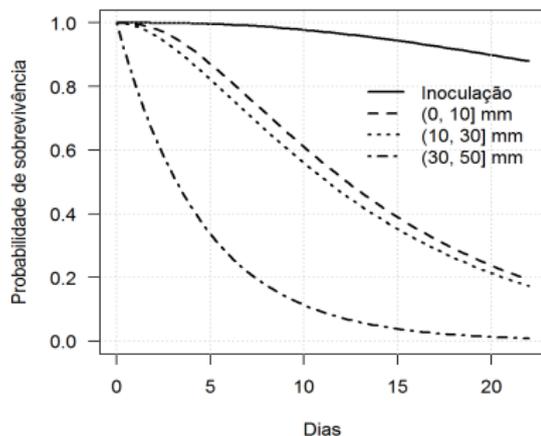
Modelo multiestado markoviano paramétrico

- ▶ Diferença significativa entre frutos com e sem fermento
- ▶ Sem diferença significativa entre os gêneros de *Colletotrichum*

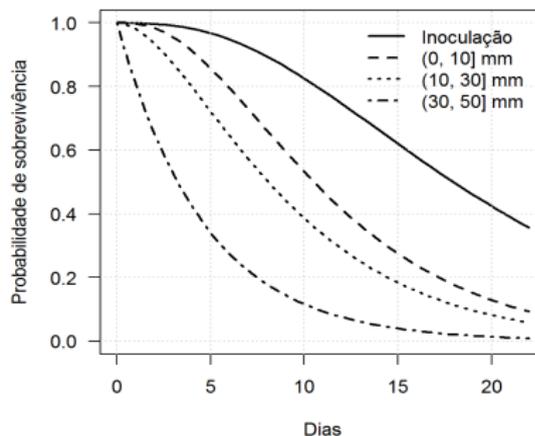
Modelo multiestado markoviano paramétrico

- ▶ Diferença significativa entre frutos com e sem fermento
- ▶ Sem diferença significativa entre os gêneros de *Colletotrichum*

Frutos sem fermento



Frutos com fermento



Modelo multiestado markoviano paramétrico

- ▶ Diferença significativa entre frutos com e sem fermento
- ▶ Sem diferença significativa entre os gêneros de *Colletotrichum*

Tempos médios de permanência, em dias, para cada estado transiente

ESTADO	Frutos sem fermento				Frutos com fermento			
	Estimativa	Erro padrão	Mínimo *	Máximo *	Estimativa	Erro padrão	Mínimo *	Máximo *
1 (Inoculação)	68.87	24.35	34.44	137.71	8.65	1.7	5.89	12.71
2 ((0, 10] mm)	1	0.38	0.48	2.1	2.32	0.49	1.53	3.52
3 ((10, 30] mm)	9.17	3.74	4.12	20.4	5	1.04	3.32	7.52
4 ((30, 50] mm)	4.6	2.06	1.91	11.05	4.65	0.97	3.09	7

* Mínimo e máximo de um intervalo de 95% de confiança

Modelo multiestado markoviano (não e) semiparamétrico

- ▶ Diferença significativa entre frutos com e sem ferimento
- ▶ Sem diferença significativa entre os gêneros de *Colletotrichum*

Modelo multiestado markoviano (não e) semiparamétrico

- ▶ Diferença significativa entre frutos com e sem fermento
- ▶ Sem diferença significativa entre os gêneros de *Colletotrichum*

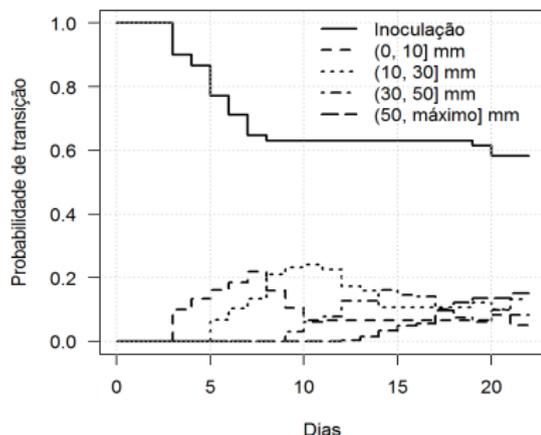
Tempos esperados de permanência, em dias, para cada transição entre estados

		Frutos sem fermento					Frutos com fermento				
		DESTINO					DESTINO				
		1 (Inoculação)	2 ((0, 10] mm)	3 ((10, 30] mm)	4 ((30, 50] mm)	5 ((50, máx.] mm)	1 (Inoculação)	2 ((0, 10] mm)	3 ((10, 30] mm)	4 ((30, 50] mm)	5 ((50, máx.] mm)
ORIGEM	1 (Inoculação)	15.61	1.86	2.44	1.29	0.8	9.04	1.29	3.24	3.21	5.2
	2 ((0, 10] mm)	0	8.93	7.09	3.66	2.31	0	5.59	5.04	4.33	7.04
	3 ((10, 30] mm)	0	0	14.8	4.43	2.77	0	0	10.62	4.33	7.04
	4 ((30, 50] mm)	0	0	0	17.44	4.56	0	0	0	14.61	7.39
	5 ((50, máx.] mm)	0	0	0	0	22	0	0	0	0	22

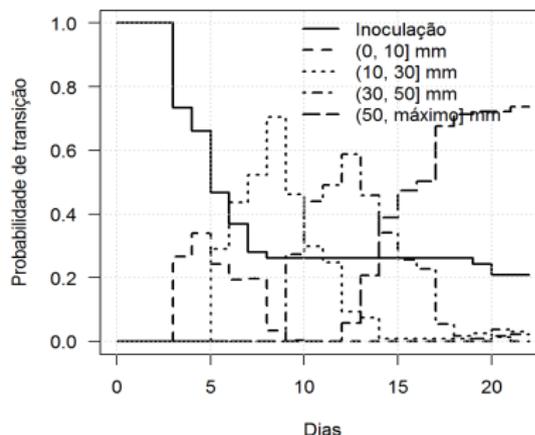
Modelo multiestado markoviano (não e) semiparamétrico

- ▶ Diferença significativa entre frutos com e sem fermento
- ▶ Sem diferença significativa entre os gêneros de *Colletotrichum*

Frutos sem fermento



Frutos com fermento



Considerações finais

Considerações finais

Considerações finais

- ▶ Ambos os modelos geraram inferências muito similares

Considerações finais

- ▶ Ambos os modelos geraram inferências muito similares
- ▶ Modelo (não e) semiparamétrico se mostrou mais robusto

Considerações finais

- ▶ Ambos os modelos geraram inferências muito similares
- ▶ Modelo (não e) semiparamétrico se mostrou mais robusto
- ▶ Ambos os modelos se mostraram altamente dependentes do tamanho amostral

Considerações finais

- ▶ Ambos os modelos geraram inferências muito similares
- ▶ Modelo (não e) semiparamétrico se mostrou mais robusto
- ▶ Ambos os modelos se mostraram altamente dependentes do tamanho amostral
 - Grande amostra
 - Grande amostra em cada transição

Obrigado por seu tempo!