

Modelo de regressão quantílica com fração de cura: uma aplicação aos dados de COVID- 19 grave na população materna

Monografia I - 2022/1 | Orientadora: Agatha Sacramento Rodrigues | Coorientador: Patrick Borges

Ornella Scardua Ferreira

Introdução

Contexto

- Na Análise de Sobrevida, um dos principais objetivos está em investigar o efeito de covariáveis sobre o tempo até a ocorrência do evento de interesse, denominado **tempo de falha**.
- Modelos de **taxas de falha proporcionais** (Cox, 1972) e de **taxa de falha acelerada** (Prentice, 1978) fazem inferências em termos das taxas de falha ou da média do logaritmo dos tempos de falha, respectivamente, e assumem que todo indivíduo "irá falhar".
- Entretanto, boa parte dos indivíduos pode ser **curada** ou estar **imune** ao evento de interesse.
- Modelos de sobrevida que consideram uma fração de cura têm sido constantemente usados, os quais são conhecidos como **modelos de fração de cura** ou **modelos de sobrevida de longo prazo**.
- A abordagem mais comum para modelos de fração de cura é o modelo de **mistura padrão** (Boag, 1949; Berkson and Gage, 1952), mas também existem os modelos baseados em **distribuições defeituosas** (Balka, Desmond e McNicholas, 2009).

- Há o interesse em avaliar como os coeficientes de regressão das covariáveis mudam para diferentes quantis de tempo de sobrevivência.
- Modelos de mistura padrão e defeituosos **não** abordam a estimativa da função quantílica.
- Existem poucas referências sobre **regressão quantílica** em uma configuração de fração de cura, sendo as únicas abordagens: Wu and Yin (2013) e Gupta et al. (2016) (abordagens não-paramétricas) e Rodrigues et al. (2021) (abordagem paramétrica).
- Com esta **monografia**, espera-se desenvolver um modelo de regressão quantílica para dados de sobrevivência na presença de sobreviventes de longa duração considerando a distribuição generalizada de Gompertz em uma versão defeituosa, convenientemente reparametrizada em termos do q -ésimo quantil ligado a covariáveis por meio da função de ligação logarítmica.

Objetivos

- **Desenvolver** o modelo de regressão quantílica de mistura padrão com distribuição Gompertz generalizada para o tempo de vida dos suscetíveis.
- **Comparar** o modelo de regressão anterior com o modelo de regressão quantílica defeituoso com distribuição Gompertz generalizada por meio de estudos de simulação de Monte Carlo.
- **Aplicar** os modelos estudados aos dados de gestantes e puérperas internadas com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) por COVID-19.

Metodología

Distribuição Gompertz generalizada (GG)

- Introduzida por El-Gohary et al. em 2013.
- Função **densidade**:

$$f(t | \lambda, \alpha, \theta) = \lambda \theta \exp\left\{ \alpha t - \frac{\lambda}{\alpha} (\exp\{\alpha t\} - 1) \right\} \left(1 - \exp\left\{ -\frac{\lambda}{\alpha} (\exp\{\alpha t\} - 1) \right\} \right)^{\theta-1}.$$

- Função de **sobrevivência**:

$$S(t | \lambda, \alpha, \theta) = 1 - \left(1 - \exp\left\{ -\frac{\lambda}{\alpha} (\exp\{\alpha t\} - 1) \right\} \right)^\theta,$$

em que $\lambda, \alpha > 0$ são os parâmetros de **escala** e $\theta > 0$ é o parâmetro de **forma** e $t > 0$.

casos especiais: (i) distribuição exponencial generalizada quando α vai para zero; (ii) distribuição Gompertz quando $\theta = 1$; e (iii) distribuição exponencial quando α vai para zero e $\theta = 1$.

- Função de risco:

$$h(t \mid \lambda, \alpha, \theta) = \frac{\lambda \theta \exp\{\alpha t - \frac{\lambda}{\alpha}(\exp\{\alpha t\} - 1)\} \left(1 - \exp\{-\frac{\lambda}{\alpha}(\exp\{\alpha t\} - 1)\}\right)^{\theta-1}}{1 - \left(1 - \exp\{-\frac{\lambda}{\alpha}(\exp\{\alpha t\} - 1)\}\right)^\theta}.$$

forma funcional: (i) crescente se $\alpha > 0$ e $\theta = 1$; (ii) constante se $\alpha = 0$ e $\theta = 1$; (iii) crescente quando $\theta > 1$; (iv) decrescente quando $\alpha = 0$ e $\theta < 1$; e (v) banheira $\alpha > 0$ se $\theta < 1$.

- Função quantílica:

$$\mu_q = \mu(q \mid \lambda, \alpha, \theta) = \frac{1}{\alpha} \log\left(1 - \frac{\alpha}{\lambda} \log\left(1 - q^{1/\theta}\right)\right), \quad 0 < q < 1.$$

- O parâmetro θ é obtido ao isolá-lo na função quantílica:

$$\theta = \frac{\log(q)}{\log\left\{1 - \exp\left[-\frac{\lambda}{\alpha}(e^{\alpha\mu_q} - 1)\right]\right\}}.$$

Modelo de mistura padrão

- Ajusta a mistura de duas distribuições, em que uma representa o tempo de falha dos suscetíveis e outra, o tempo de sobrevivência dos imunes.
- Atribui uma variável latente Bernoulli Z com probabilidade de sucesso $P(Z = 1) = 1 - p_0$ e probabilidade de fracasso $P(Z = 0) = p_0$ associada a cada observação.
- Função de sobrevivência:

$$\begin{aligned} S_{MP}(t) &= P(T \geq t) = \sum_{z=0}^1 P(T \geq t, Z = z) = P(T \geq t, Z = 0) + P(T \geq t, Z = 1) \\ &= P(T \geq t \mid Z = 0)P(Z = 0) + P(T \geq t \mid Z = 1)P(Z = 1) \\ &= p_0 + (1 - p_0)S_1(t), \end{aligned}$$

em que $S_1(\cdot)$ denota a função de sobrevivência dos indivíduos suscetíveis ao evento de interesse.

|| se $p_0 = 0$, então $S_{MP}(t) = S(t)$; $S_{MP}(0) = 1$; $\lim_{t \rightarrow \infty} S_{MP}(t) = p_0$.

- Função **densidade**:

$$f(t) = (1 - p_0)f_1(t).$$

- O modelo de regressão é construído impondo que o quantil μ_q de T satisfaz a seguinte relação funcional:

$$\mu_q(\boldsymbol{\beta}, \mathbf{x}) = \mu_q = \exp(\mathbf{x}^\top \boldsymbol{\beta}_q),$$

em que $\mathbf{x}^\top = (1, x_1, \dots, x_p)$ é o vetor de covariáveis e $\boldsymbol{\beta}_q = (\beta_{q0}, \beta_{q1}, \dots, \beta_{qp})^\top$ é o vetor de parâmetros da regressão a serem estimados.

- Assume-se que a fração de cura p_0 pode ser relacionada a um vetor de r covariáveis, $\mathbf{z}^\top = (1, z_1, \dots, z_r)$, por meio de uma função logito

$$p_0(\boldsymbol{\gamma}, \mathbf{z}) = p_0 = \exp\{\mathbf{z}^\top \boldsymbol{\gamma}\}/(1 + \exp\{\mathbf{z}^\top \boldsymbol{\gamma}\}),$$

em que $\boldsymbol{\gamma} = (\gamma_0, \gamma_1, \dots, \gamma_r)^\top$ é o vetor de parâmetros da regressão também a serem estimados.

- Os vetores das covariáveis \mathbf{x} e \mathbf{z} podem ser os mesmos, ou seja, $\mathbf{x} = \mathbf{z}$.
- $\boldsymbol{\vartheta}_q = (\boldsymbol{\beta}_q^\top, \boldsymbol{\gamma}^\top, \lambda, \alpha)^\top$ é o vetor de parâmetros a ser estimado.

- Função densidade reparametrizada:

$$\begin{aligned}
f(t \mid \boldsymbol{\vartheta}_q, \mathbf{x}, \mathbf{z}) &= \left(1 - \frac{\exp\{\mathbf{z}^\top \boldsymbol{\gamma}\}}{1 + \exp\{\mathbf{z}^\top \boldsymbol{\gamma}\}}\right) \times \lambda \left[\frac{\log(q)}{\log\left\{1 - \exp\left[-\frac{\lambda}{\alpha}(e^{\alpha \exp(\mathbf{x}^\top \boldsymbol{\beta}_q)} - 1\right]\right\}} \right] \\
&\quad \times \exp\left\{\alpha t - \frac{\lambda}{\alpha}(\exp\{\alpha t\} - 1)\right\} \\
&\quad \times \left(1 - \exp\left\{-\frac{\lambda}{\alpha}(\exp\{\alpha t\} - 1)\right\}\right)^{\frac{\log(q)}{\log\left\{1 - \exp\left[-\frac{\lambda}{\alpha}(e^{\alpha \exp(\mathbf{x}^\top \boldsymbol{\beta}_q)} - 1\right]\right\}} - 1}, t > 0,
\end{aligned}$$

- Função de sobrevivência reparametrizada:

$$\begin{aligned}
S(t \mid \boldsymbol{\vartheta}_q, \mathbf{x}, \mathbf{z}) &= \frac{\exp\{\mathbf{z}^\top \boldsymbol{\gamma}\}}{1 + \exp\{\mathbf{z}^\top \boldsymbol{\gamma}\}} + \left(1 - \frac{\exp\{\mathbf{z}^\top \boldsymbol{\gamma}\}}{1 + \exp\{\mathbf{z}^\top \boldsymbol{\gamma}\}}\right) \\
&\quad \times \left[1 - \left(1 - \exp\left\{-\frac{\lambda}{\alpha}(\exp\{\alpha t\} - 1)\right\}\right)^{\frac{\log(q)}{\log\left\{1 - \exp\left[-\frac{\lambda}{\alpha}(e^{\alpha \exp(\mathbf{x}^\top \boldsymbol{\beta}_q)} - 1\right]\right\}} - 1}\right], \quad t > 0.
\end{aligned}$$

Modelo defeituoso

- As principais distribuições são a **Gama** e a **Gompertz**.
- São obtidas ao mudar o espaço paramétrico de um dos parâmetros de tal forma que o limite da função de sobrevivência converge para um valor limitado no intervalo $(0, 1)$ quando o tempo vai para infinito.
- Não há necessidade de assumir a existência de uma fração curada antes de modelar.
- Tem a **vantagem** de não precisar incluir um parâmetro para a fração de cura, mas tem a **desvantagem** de sobrealarcar os parâmetros da distribuição.
- Nesses modelos, a função quantílica não é bem definida, dado que a distribuição é defeituosa.
- **Solução:** pode ser reescrito como um modelo de mistura padrão.

- A distribuição GG se torna uma distribuição defeituosa se $\alpha < 0$. Assim, a **fração de cura** é:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} S(t | \lambda, \alpha, \theta) = 1 - (1 - \exp\{\frac{\lambda}{\alpha}\})^\theta = p_0(\lambda, \alpha, \theta) \in [0, 1].$$

- Um modelo de regressão quantílica considerando a distribuição GG em uma versão defeituosa foi proposto por Rodrigues et al. (2021).
- Uma variável indicadora Y assume valor 0 se o indivíduo é imune e 1 se o indivíduo é suscetível, isto é, $P[Y = 0] = p_0(\lambda, \alpha, \theta)$ e $P[Y = 1] = 1 - p_0(\lambda, \alpha, \theta)$.
- Função de **sobrevida defeituosa**:

$$S(t | \lambda, \alpha, \theta) = p_0(\lambda, \alpha, \theta) + [1 - p_0(\lambda, \alpha, \theta)]S_2(t | \lambda, \alpha, \theta),$$

em que $S_2(\cdot)$ denota a função de sobrevida dos suscetíveis.

- A partir da função de sobrevida defeituosa, uma expressão para S_2 é:

$$S_2(t | \lambda, \alpha, \theta) = \frac{S(t | \lambda, \alpha, \theta) - p_0(\lambda, \alpha, \theta)}{1 - p_0(\lambda, \alpha, \theta)}.$$

- S_2 é uma função de sobrevivência própria com função quantílica dada por:

$$\mu_q^1 = \mu^1(q | \lambda, \alpha, \theta) = \frac{\log\left(\lambda - \alpha \log\left(1 - q^{\frac{1}{\theta}} \left(1 - \exp\left\{\frac{\lambda}{\alpha}\right\}\right)\right)\right) - \log(\lambda)}{\alpha}, \quad 0 < q < 1.$$

- O parâmetro θ é obtido ao isolá-lo na função quantílica:

$$\theta = -\frac{\log(q)}{\log\left(1 - \exp\left\{\frac{\lambda}{\alpha}\right\}\right) - \log\left(1 - \exp\left\{-\frac{\lambda}{\alpha} \left(e^{\alpha\mu_q^1} - 1\right)\right\}\right)}.$$

- Função densidade reparametrizada:

$$f(t | \lambda, \alpha, \mu_q^1) = \lambda \left[-\frac{\log(q)}{\log\left(1 - \exp\left\{\frac{\lambda}{\alpha}\right\}\right) - \log\left(1 - \exp\left\{-\frac{\lambda}{\alpha} \left(e^{\alpha\mu_q^1} - 1\right)\right\}\right)} \right] \\ \times \exp\left\{ \alpha t - \frac{\lambda}{\alpha} (\exp\{\alpha t\} - 1) \right\} \\ \times \left(1 - \exp\left\{ -\frac{\lambda}{\alpha} (\exp\{\alpha t\} - 1) \right\} \right)^{-\frac{\log(q)}{\log\left(1 - \exp\left\{\frac{\lambda}{\alpha}\right\}\right) - \log\left(1 - \exp\left\{-\frac{\lambda}{\alpha} (e^{\alpha\mu_q^1} - 1)\right\}\right)}}.$$

- Função de sobrevivência reparametrizada:

$$S(t \mid \lambda, \alpha, \mu_q^1) = 1 - \left(1 - \exp \left\{ -\frac{\lambda}{\alpha} (\exp\{\alpha t\} - 1) \right\} \right)^{-\frac{\log(q)}{\log\left(1-\exp\left\{\frac{\lambda}{\alpha}\right\}\right)-\log(1-\exp\{-\frac{\lambda}{\alpha}(e^{\alpha\mu_q^1}-1)\})}}.$$

- Fração de cura:

$$p_0(\lambda, \alpha, \mu_q^1) = 1 - \left(1 - \exp \left\{ \frac{\lambda}{\alpha} \right\} \right)^{-\frac{\log(q)}{\log\left(1-\exp\left\{\frac{\lambda}{\alpha}\right\}\right)-\log(1-\exp\{-\frac{\lambda}{\alpha}(e^{\alpha\mu_q^1}-1)\})}}.$$

- O modelo de regressão é construído impondo que o quantil μ_q^1 de T satisfaz a seguinte relação funcional:

$$\mu_q^1(\boldsymbol{\beta}_q, \mathbf{x}) = \mu_q^1 = \exp(\mathbf{x}^\top \boldsymbol{\beta}_q),$$

em que $\mathbf{x}^\top = (1, x_1, \dots, x_p)$ são os vetores de covariáveis e $\boldsymbol{\beta}_q = (\beta_{q0}, \beta_{q1}, \dots, \beta_{qp})^\top$ é o vetor desconhecido dos parâmetros de regressão a serem estimados.

- $\boldsymbol{\vartheta}_q^1 = (\boldsymbol{\beta}_q^\top, \lambda, \alpha)^\top$ é o vetor dos parâmetros a ser estimado.

Inferência

- Suponha que o tempo de vida \mathbf{T} pode não ser observado, isto é, ele é limitado por um tempo de falha censurado à direita, e seja \mathbf{C} o tempo de censura.
- Em uma amostra de tamanho n , observa-se o i -th tempo de vida $t_i = \min(T_i, C_i)$, e i -th indicador de falha $\delta_i = I(T_i \leq C_i)$, onde $\delta_i = 1$ se T_i for observado e $\delta_i = 0$ caso contrário, para $i = 1, \dots, n$.
- Assume-se que cada tempo de censura C_i é **independente** do tempo de vida T_i e consideramos a suposição de censura não informativa.

- No modelo de mistura padrão, a **função de verossimilhança de $\boldsymbol{\vartheta}_q$** é:

$$\begin{aligned}
L(\boldsymbol{\vartheta}_q; \mathbf{D}) &\propto \prod_{i=1}^n [f(t_i \mid \boldsymbol{\vartheta}_q, \mathbf{x}_i, \mathbf{z}_i)]^{\delta_i} [S(t_i \mid \boldsymbol{\vartheta}_q, \mathbf{x}_i, \mathbf{z}_i)]^{1-\delta_i} \\
&\propto \prod_{i=1}^n \left\{ \left(1 - \frac{\exp\{\mathbf{z}^\top \boldsymbol{\gamma}\}}{1 + \exp\{\mathbf{z}^\top \boldsymbol{\gamma}\}} \right) \times \lambda \left[\frac{\log(q)}{\log\left\{ 1 - \exp\left[-\frac{\lambda}{\alpha} \left(e^{\alpha \exp(\mathbf{x}_i^\top \boldsymbol{\beta}_q)} - 1 \right) \right] \right\}} \right] \right. \\
&\quad \times \exp\left\{ \alpha t - \frac{\lambda}{\alpha} (\exp\{\alpha t\} - 1) \right\} \\
&\quad \times \left(1 - \exp\left\{ -\frac{\lambda}{\alpha} (\exp\{\alpha t\} - 1) \right\} \right)^{\frac{\log(q)}{\log\{1 - \exp[-\frac{\lambda}{\alpha} (e^{\alpha \exp(\mathbf{x}_i^\top \boldsymbol{\beta}_q)} - 1)]\}} - 1} \}^{\delta_i} \\
&\quad \times \left\{ \frac{\exp\{\mathbf{z}^\top \boldsymbol{\gamma}\}}{1 + \exp\{\mathbf{z}^\top \boldsymbol{\gamma}\}} + \left(1 - \frac{\exp\{\mathbf{z}^\top \boldsymbol{\gamma}\}}{1 + \exp\{\mathbf{z}^\top \boldsymbol{\gamma}\}} \right) \right. \\
&\quad \times \left. \left[1 - \left(1 - \exp\left\{ -\frac{\lambda}{\alpha} (\exp\{\alpha t\} - 1) \right\} \right)^{\frac{\log(q)}{\log\{1 - \exp[-\frac{\lambda}{\alpha} (e^{\alpha \exp(\mathbf{x}_i^\top \boldsymbol{\beta}_q)} - 1)]\}} - 1} \right]^{1-\delta_i} \right\},
\end{aligned}$$

- No modelo defeituoso, a função de verossimilhança de $\boldsymbol{\vartheta}_q^1$ é:

$$\begin{aligned}
L(\boldsymbol{\vartheta}_q^1; D) &\propto \prod_{i=1}^n [f(t_i \mid \boldsymbol{\vartheta}_q^1, \mathbf{x}_i,)]^{\delta_i} [S(t_i \mid \boldsymbol{\vartheta}_q^1, \mathbf{x}_i,)]^{1-\delta_i} \\
&\propto \prod_{i=1}^n \left\{ \lambda \left[-\frac{\log(q)}{\log\left(1 - \exp\left\{\frac{\lambda}{\alpha}\right\}\right) - \log\left(1 - \exp\left\{-\frac{\lambda}{\alpha}\left(e^{\alpha \exp(\mathbf{x}_i^\top \boldsymbol{\beta}_q)} - 1\right)\right\}\right)} \right] \right. \\
&\quad \times \exp\left\{\alpha t - \frac{\lambda}{\alpha}(\exp\{\alpha t\} - 1)\right\} \\
&\quad \times \left(1 - \exp\left\{-\frac{\lambda}{\alpha}(\exp\{\alpha t\} - 1)\right\}\right)^{-\frac{\log(q)}{\log\left(1 - \exp\left\{\frac{\lambda}{\alpha}\right\}\right) - \log\left(1 - \exp\left\{-\frac{\lambda}{\alpha}(e^{\alpha \exp(\mathbf{x}_i^\top \boldsymbol{\beta}_q)} - 1)\right\}\right)}} - 1 \} \\
&\quad \left. \left\{ 1 - \left(1 - \exp\left\{-\frac{\lambda}{\alpha}(\exp\{\alpha t\} - 1)\right\}\right)^{-\frac{\log(q)}{\log\left(1 - \exp\left\{\frac{\lambda}{\alpha}\right\}\right) - \log\left(1 - \exp\left\{-\frac{\lambda}{\alpha}(e^{\alpha \exp(\mathbf{x}_i^\top \boldsymbol{\beta}_q)} - 1)\right\}\right)}} \right\}
\end{aligned}$$

- O processo inferencial será feito sob o **paradigma Bayesiano**.
- No modelo de mistura padrão, a distribuição a posteriori é dada por:

$$\pi(\boldsymbol{\vartheta}_q | D) \propto \pi(\boldsymbol{\vartheta}_q) L(\boldsymbol{\vartheta}_q; D).$$

- No modelo defeituoso, a distribuição a posteriori é dada por:

$$\pi(\boldsymbol{\vartheta}_q^1 | D) \propto \pi(\boldsymbol{\vartheta}_q^1) L(\boldsymbol{\vartheta}_q^1; D).$$

- Para as distribuições a priori de $\boldsymbol{\vartheta}_q$, assume-se distribuição Gama com média **1** e variância **100** para α e λ . Para os outros parâmetros, assume-se distribuição Normal com média **0** e variância **100** para cada β e para cada γ .
- Para as distribuições a priori de $\boldsymbol{\vartheta}_q^1$, dada a parametrização da função de sobrevivência $S_2(t)$, assume-se distribuição Normal truncada no intervalo $(-\infty, 0)$ com média **-0,1** e variância **100** para $\alpha < 0$. Para os outros parâmetros, assume-se distribuição Gama com média **1** e variância **100** para λ e uma distribuição Normal para cada β com média **0** e variância **100**.
- As distribuições a priori de $\boldsymbol{\vartheta}_q$ e $\boldsymbol{\vartheta}_q^1$ têm que ser independentes.
- A distribuição a posteriori não tem forma fechada, então os parâmetros serão estimados por **Monte Carlo via Cadeias de Markov** (MCMC).

Aplicação

Descrição

- O **COVID-19**, causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, é transmitida de pessoa infectada para pessoa sadia através de gotículas de secreção eliminadas pela boca ou nariz ou aerossóis.
- Os sintomas mais comuns são **febre, cansaço** (fadiga) e **tosse seca** e os menos comuns são **perda de paladar** ou **olfato, dor de garganta, vômito e diarreia**.
- Infectados podem apresentar **nenhum** sintoma (assintomático), sintomas **leves, moderados** ou **graves**. Sintomas graves podem evoluir para **óbito**.
- A população de **mulheres na gestação, parto e puerpério** foi bastante afetada pelo COVID-19.

em 2020, a taxa de mortalidade materna aumentou em cerca 20% no Brasil (Francisco et al., 2021);

em 2021, no Brasil ocorreram, em média, 107 mortes maternas a cada 100 mil nascimentos, segundo Painel de Monitoramento da Mortalidade Materna, do Ministério da Saúde.

Dados

- Coletados dos bancos de dados de Síndrome Respiratória Aguda Grave (**SRAG**) disponibilizados pelo Ministério da Saúde, no portal openDataSUS.
- Foram **11.503** registros de gestantes ou puérperas infectadas pelo COVID-19 no Brasil datados desde o início da pandemia até março de 2022.
- Foram **7 covariáveis de caracterização** (ano da infecção, variante, idade gestacional, faixa etária, raça, zona de residência e vacina COVID-19), **7 de sintomas** (febre, dispneia, desconforto respiratório, saturação, vômito, perda de olfato e perda de paladar) e **1 de comorbidade** (obesidade).
- Foi considerado como evento de interesse o **tempo até o óbito causado por complicações do COVID-19**.

variável evolução foi indicadora para se tempo de falha (óbito) ou de censura (cura);

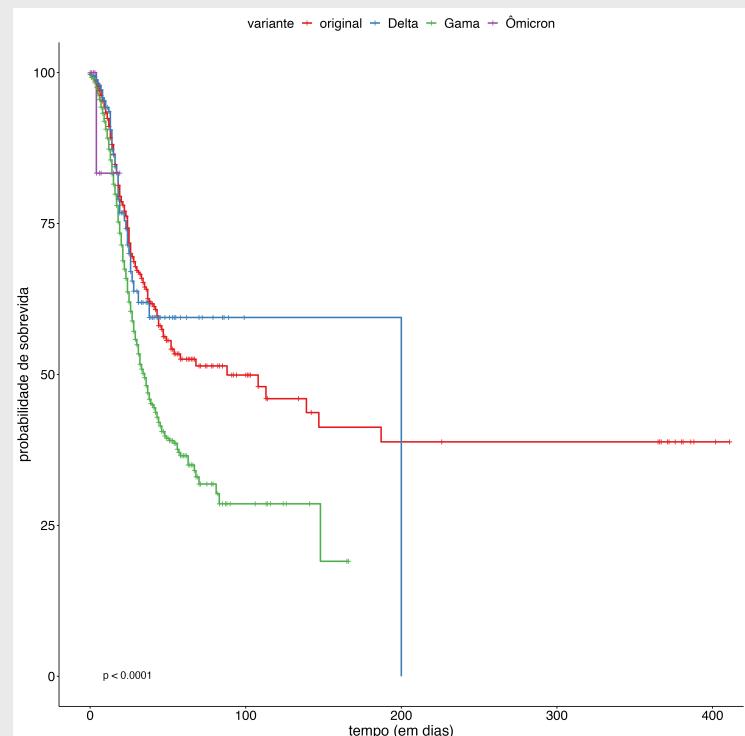
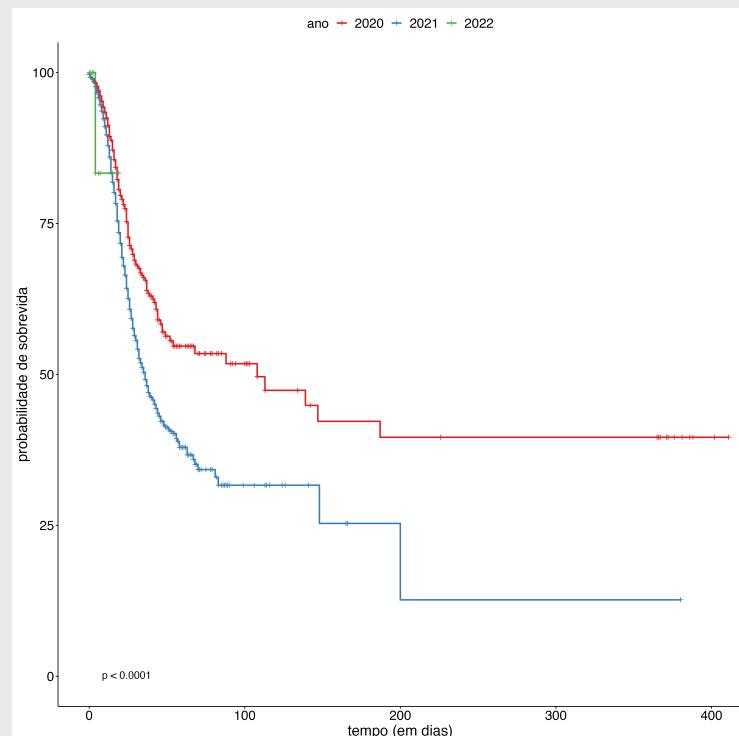
1.262 (11%) tempos de falha, 9.433 (82%) censuras à direita e 805 (7%) dados faltantes.

Análise descritiva

- As covariáveis foram caracterizadas em termos de **frequências absolutas** e **relativas**.
- As funções de sobrevivência para as covariáveis de caracterização, sintoma e comorbidade foram estimadas por meio do **estimador de Kaplan-Meier** (K-M).
- A diferença entre as funções de sobrevida foram atestadas pelo **Teste de Log-Rank** ao nível de significância de 5%.
- Somente as covariáveis **estatisticamente significativas** (isto é, valor-p < 0,05) serão apresentadas.

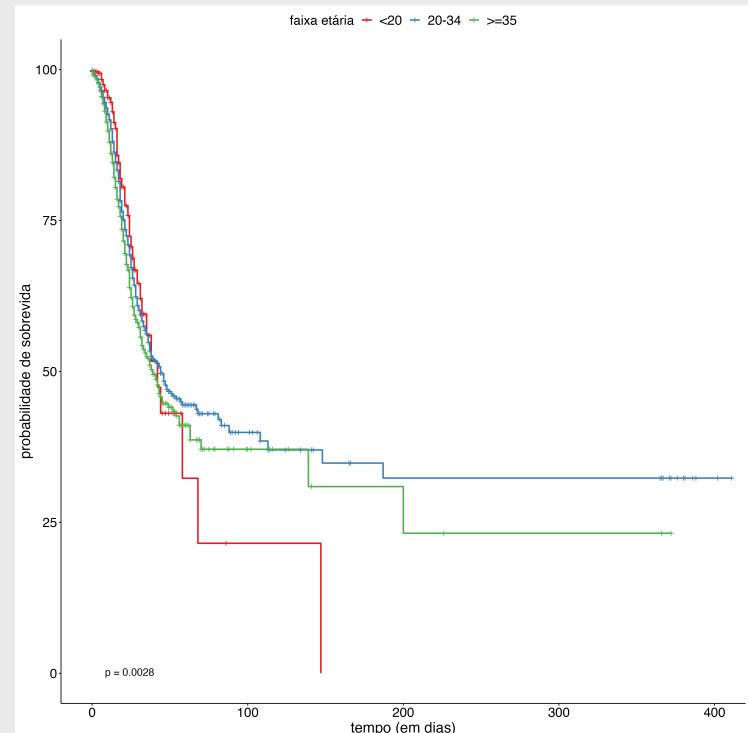
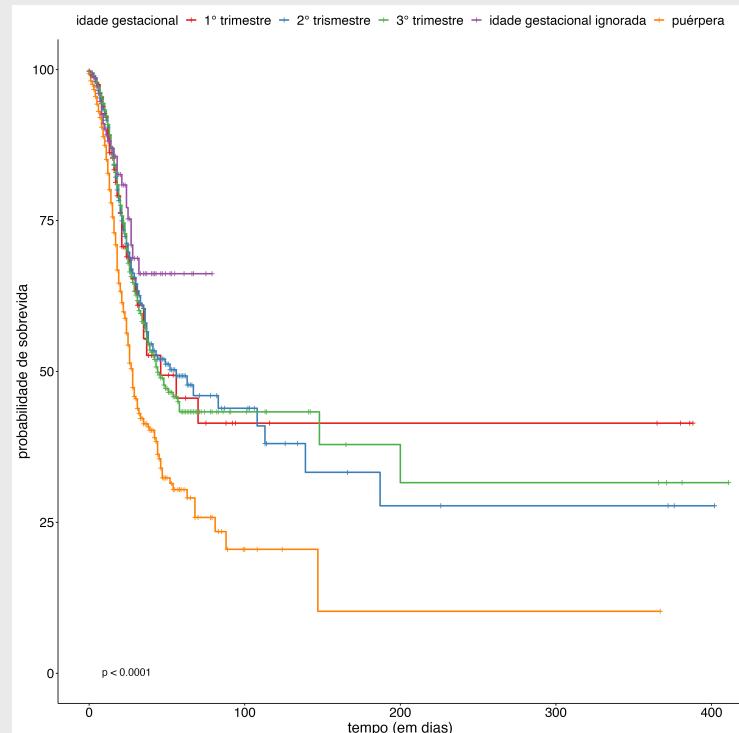
ano de infecção e variante

- **ano de infecção:** 2020 (4.556; 39,61%), 2021 (6.929; 0,24%) e 2022 (18; 0,15%)
- **variante:** original (4.999; 43,46%), Delta (706, 6,14%), Gama (5.780; 50,25%) e Ômicron (18; 0,16%)



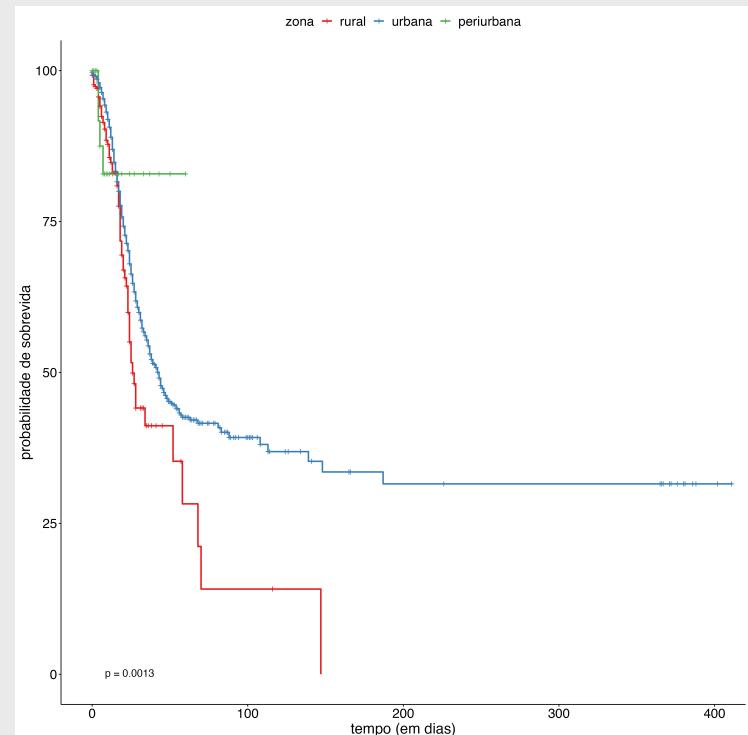
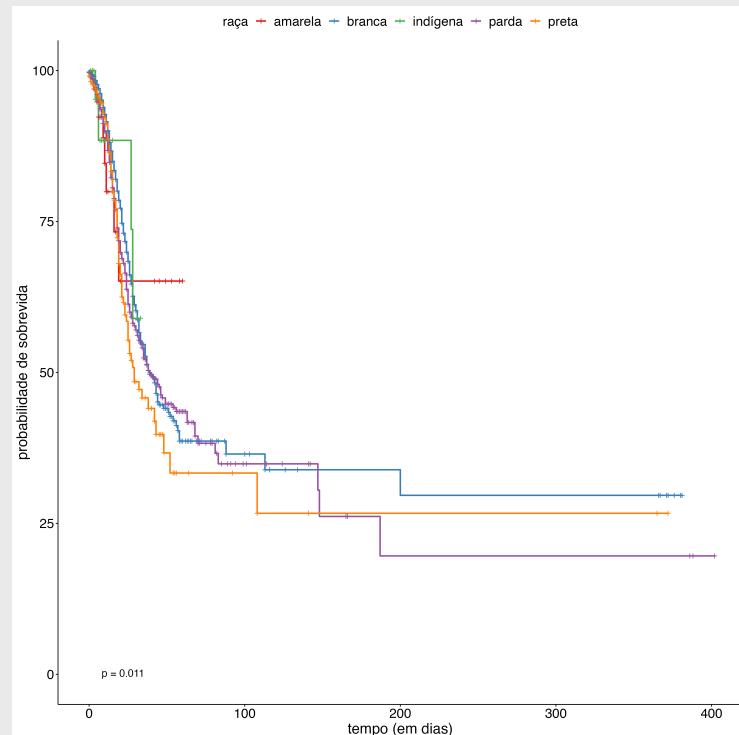
idade gestacional e faixa etária

- **idade gestacional:** 1º trimestre (840; 7,3%), 2º trimestre (2.453; 21,32%), 3º trimestre (5.659; 49,2%), ignorada (407; 3,54%) e puérperas (2.144; 18,64%)
- **faixa etária:** < 20 anos (710; 6,17%), 20-34 anos (7.846; 65,08%) e ≥ 35 anos (3.307; 28,75%)



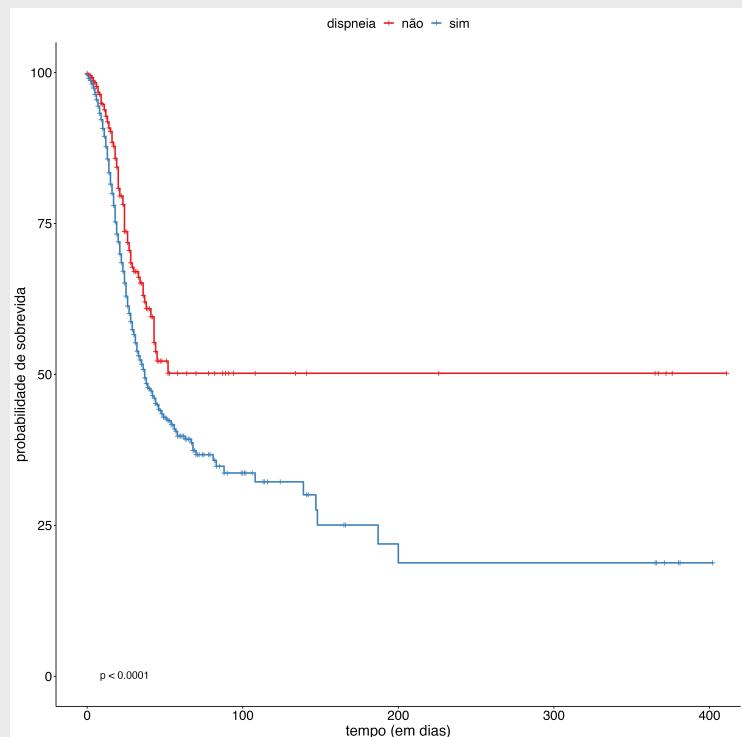
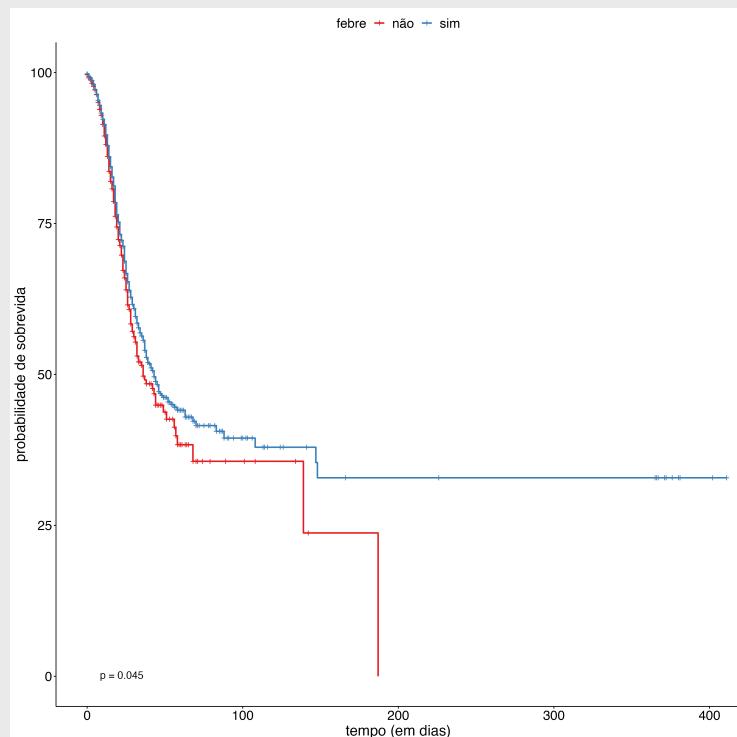
raça e zona de residência

- **raça:** amarela (92; 0,8%), branca (4.372; 38,01%), indígena (35; 0,3%), parda (4.513; 39,23%) e preta (613; 5,33%)
- **zona de residência:** rural (481; 4,18%), urbana (9.821; 85,38%) e periurbana (41; 0,36%)



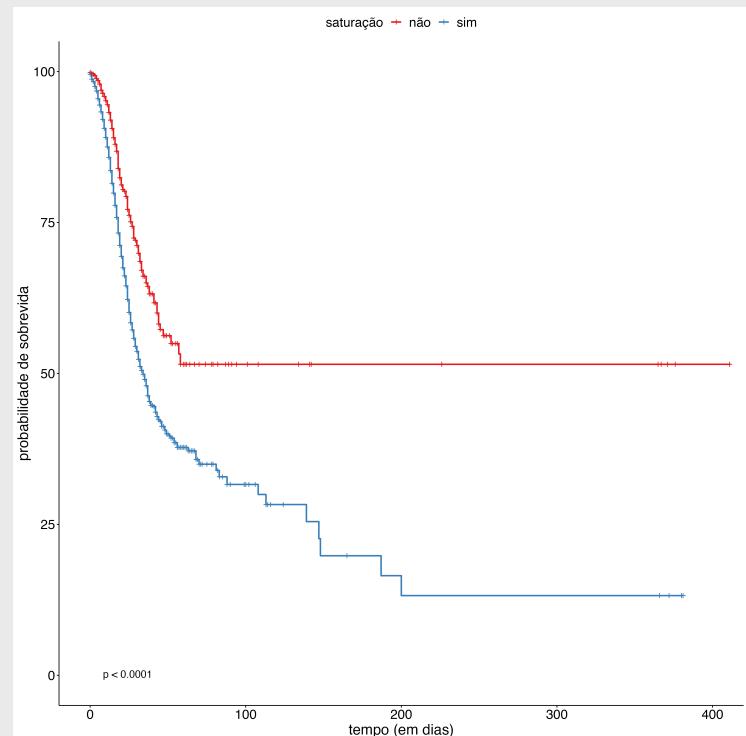
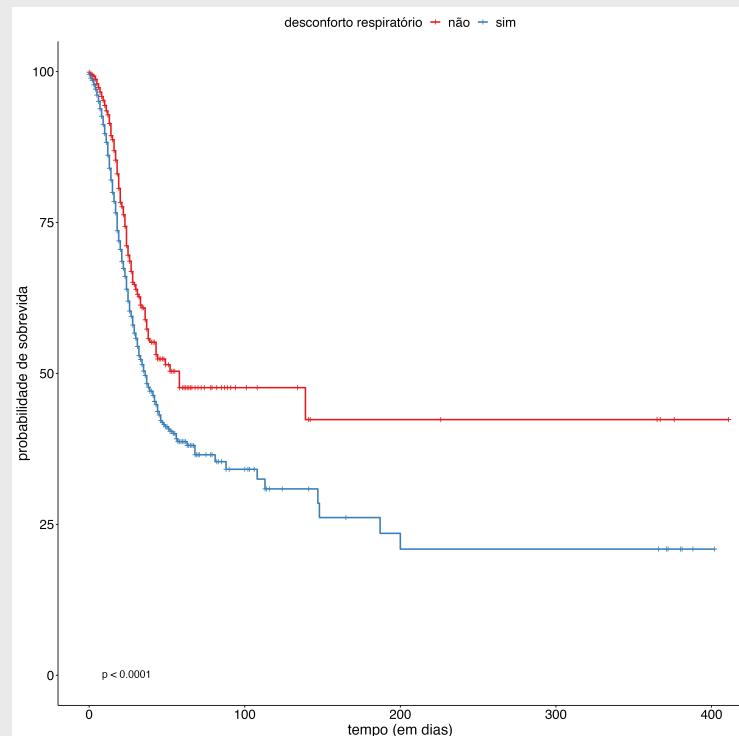
febre e dispneia

- **febre:** sim (6.434; 55,93%)
- **dispneia:** sim (6.730; 58,51%)



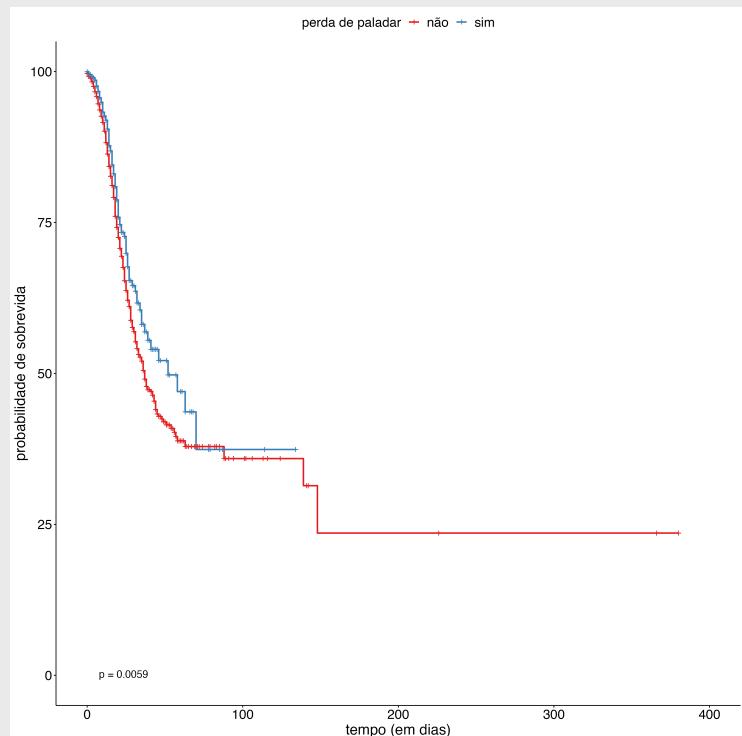
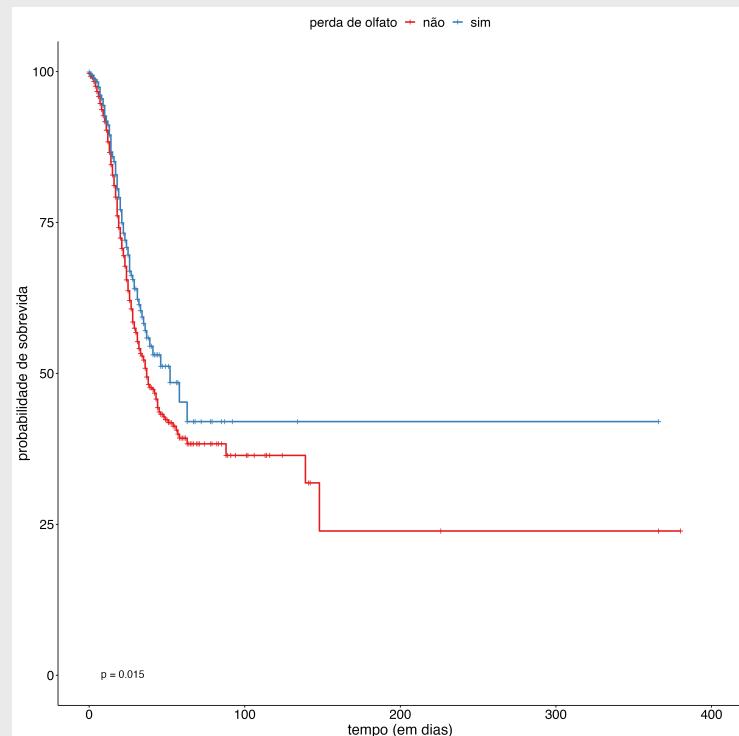
desconforto respiratório e saturação

- **desconforto respiratório:** sim (5.185; 45,08%)
- **saturação:** sim (4.543; 39,49%)



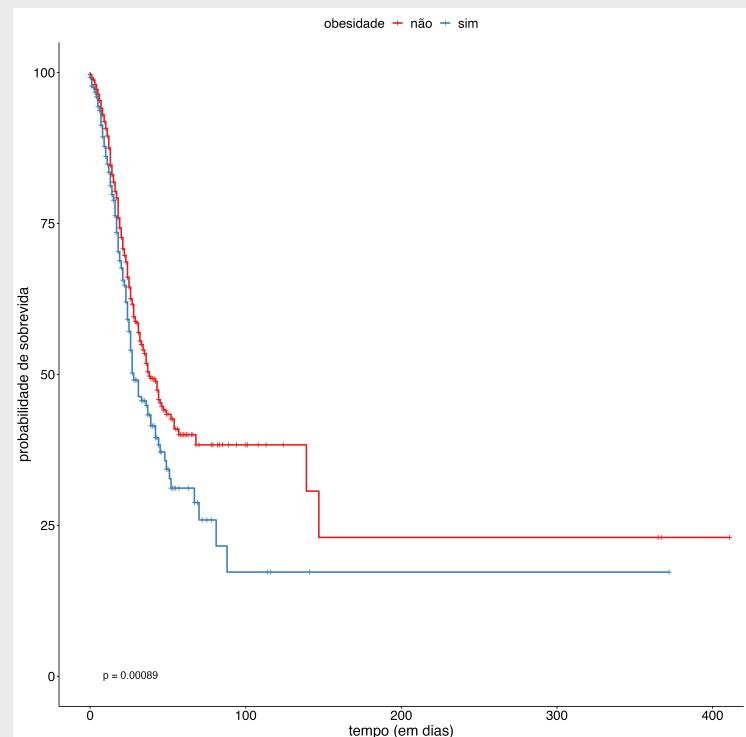
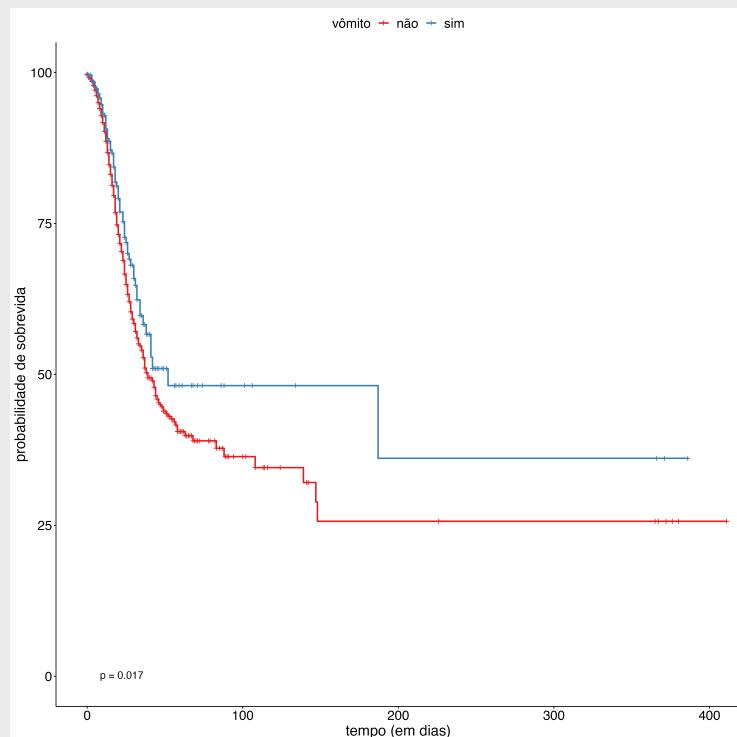
perda de olfato e perda de paladar

- **perda de olfato:** sim (1.522; 13,23%)
- **perda de paladar:** sim (1.394; 12,12%)



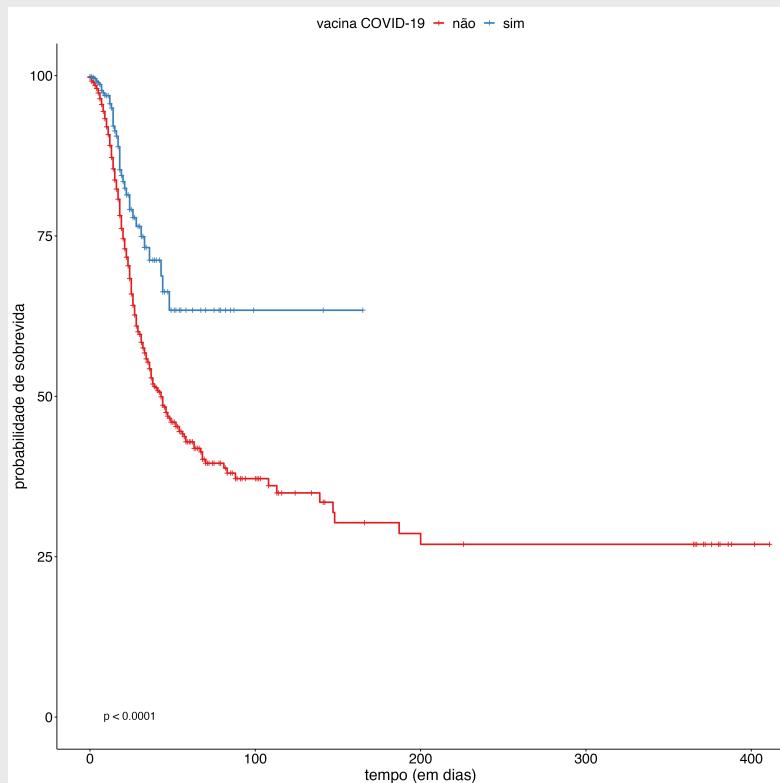
vômito e obesidade

- **vômito:** sim (1.089; 9,47%)
- **obesidade:** sim (788; 6,85%)



vacina

- vacina: sim (796; 6,92%)



Cronograma

Próximos passos

- **09/22:** definir as covariáveis da aplicação que serão consideradas nos modelos.
- **09 a 10/22:** ajustar os modelos de mistura padrão Gompertz generalizada com reparametrização quantílica e defeituoso aos dados da aplicação.
- **10 a 12/22:** realizar estudos de simulação gerando dados pelo modelo de mistura padrão e pelo modelo defeituoso.
- **01/23:** finalizar o relatório da Monografia II e realizar a apresentação pública do trabalho.

Obrigada!

slides criados via pacote R:

xaringan
gadenbuie/xaringanthemer

o chakra vem de remark.js, knitr e R Markdown.