

# RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)  
autor(a), o texto completo desta tese  
será disponibilizado somente a partir  
de 04/06/2020.

INDICADOR DE RISCO DE ÓBITO DE PACIENTES COM AIDS NO  
MUNICÍPIO DE CAMPINAS SOB UMA ABORDAGEM DE  
MODELOS ESPAÇO-TEMPORAIS EM ANÁLISE DE  
SOBREVIVÊNCIA

**Thiago Santos Mota**

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” para a obtenção do título de Doutor em Biometria.

BOTUCATU  
São Paulo - Brasil  
Junho – 2018

INDICADOR DE RISCO DE ÓBITO DE PACIENTES COM AIDS NO  
MUNICÍPIO DE CAMPINAS SOB UMA ABORDAGEM DE  
MODELOS ESPAÇO-TEMPORAIS EM ANÁLISE DE  
SOBREVIVÊNCIA

**Thiago Santos Mota**

Orientadora: Profa. Dra. **Liciana Vaz de Arruda Silveira**

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” para a obtenção do título de Doutor em Biometria.

BOTUCATU  
São Paulo - Brasil  
Junho – 2018

## Ficha Catalográfica

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Mota, Thiago Santos.

Indicador de risco de óbito de pacientes com AIDS no município de Campinas sob uma abordagem de modelos espaço-temporais em análise de sobrevivência / Thiago Santos Mota. - Botucatu, 2018

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu

Orientador: Liciane Vaz de Arruda Silveira  
Capes: 90194000

1. AIDS (Doença). 2. Mortalidade. 3. Terapia antirretroviral de alta atividade. 4. Análise espacial (Estatística). 5. Análise de sobrevivência (Biometria).

Palavras-chave: AIDS; Distribuição espacial; HAART; INLA; Mortalidade.

## **Dedicatória**

Dedico este trabalho aos meus pais, Severina e Antonio (in memoriam),  
que proporcionaram uma infância alegre e com muitos ensinamentos.

## Agradecimentos

Primeiramente, agradeço aos meus pais, Severina e Antonio (in memoriam), pela minha educação, sem eles não seria a pessoa que sou hoje.

A minha esposa, Flávia Priscila Ventura, companheira de todas as horas que compartilhou todos momentos da elaboração desta tese no dia a dia, as privações, alegrias e angústias.

A todos os professores do curso de doutorado em Biometria e demais funcionários do departamento de Bioestatística, que direta ou indiretamente contribuíram nesta etapa da minha formação.

À banca de qualificação, composta pelos professores Dr. José Eduardo Corrente e Dr. Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza, pelas correções e sugestões que foram essenciais para a melhoria deste trabalho.

À profa. Dra. Licianá Vaz de Arruda Silveira pela atenciosa orientação na elaboração deste trabalho, colaborando assim na minha formação acadêmica.

À profa. Dra. Maria Rita Donalisio da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, pela colaboração e coorientação na discussão dos resultados, pelo suporte em sanar dúvidas do banco de dados e questões referentes a epidemia da AIDS.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela minha bolsa de doutorado no primeiro ano do curso.

# Sumário

	Página
<b>RESUMO</b>	<b>vii</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>ix</b>
<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>1</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b>	<b>3</b>
2.1 Análise de Sobrevivência . . . . .	3
2.1.1 Modelo de Cox . . . . .	4
2.1.2 Modelo de Cox estratificado . . . . .	7
2.2 Modelo Linear Generalizado . . . . .	8
2.3 Modelo Aditivo Generalizado . . . . .	9
2.4 Inferência Bayesiana . . . . .	12
2.5 Método de estimação INLA . . . . .	15
2.6 Modelo espaço-temporal na análise de dados de Sobrevida . . . . .	16
2.7 AIDS . . . . .	18
<b>3 MATERIAL E MÉTODOS</b>	<b>21</b>
3.1 Dados . . . . .	21
<b>Artigo 1</b>	<b>23</b>
<b>Artigo 2</b>	<b>43</b>
<b>4 DISCUSSÃO E CONCLUSÃO GERAL</b>	<b>64</b>

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

vi

**66**

**APÊNDICES**

**70**



**INDICADOR DE RISCO DE ÓBITO DE PACIENTES COM AIDS NO  
MUNICÍPIO DE CAMPINAS SOB UMA ABORDAGEM DE  
MODELOS ESPAÇO-TEMPORAIS EM ANÁLISE DE  
SOBREVIVÊNCIA**

Autor: THIAGO SANTOS MOTA

Orientadora: Prof. Dr. LICIANA VAZ DE ARRUDA SILVEIRA

**RESUMO**

O objetivo principal desta tese foi avaliar a sobrevida e o risco espacial de óbito de pacientes portadores de HIV/AIDS em três períodos de tempo, por meio de modelos de sobrevida espaço-temporais. A justificativa desse estudo se deve a lacuna de trabalhos na área de epidemiologia que abordem simultaneamente técnicas estatísticas de análise espacial e sobrevivência na análise de dados de AIDS. Essas técnicas são úteis para um melhor entendimento sobre a epidemia, para auxiliar no monitoramento clínico, avaliar a mortalidade e obter os fatores de risco que influenciam na sobrevida de pacientes portadores de HIV/AIDS. Os dados foram obtidos do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e dos óbitos que constam no banco de dados do sistema de informação sobre mortalidade (SIM) de moradores de Campinas. O banco dados foi dividido em três coortes retrospectivas, sendo a primeira composta de 286 indivíduos notificados nos primeiros anos

da epidemia de 1980 a 1990 (coorte 1), uma segunda coorte com 1456 indivíduos notificados de 1996 a 2000 e uma terceira coorte com 1342 indivíduos notificados de 2001 a 2005 (coorte 3). Nestas coortes o tempo de seguimento médio foi de 10 anos. Na modelagem utilizou-se duas abordagens, na primeira, bayesiana, ajustou-se um modelo semi-paramétrico bayesiano empregando o método de Aproximação de Laplace Aninhada e Integrada (INLA) agregando as localizações das residências dos indivíduos que pertenciam ao mesmo setor censitário. Na segunda abordagem, frequentista, utilizou-se uma extensão do modelo de risco proporcionais, incorporado nos Modelos Lineares Aditivos Generalizados (GAM), considerando uma função de suavização com as localizações espaciais dos indivíduos (latitude e longitude). Como resultado, obteve-se os mapas de risco que apontaram tendência de queda da mortalidade e evidenciaram os setores que apresentaram maior e menor risco, além disso obteve-se os fatores de risco de óbito dos indivíduos portadores de HIV/AIDS. As duas abordagens diferem em alguns resultados, mas indicam a diminuição do risco de morte por AIDS nos últimos anos, após o acesso à terapia anti-retroviral altamente ativa. Os mapas e os fatores de risco obtidos orientam possíveis ações e monitoramento da doença no município.

# INDICATOR OF DEATH RISK IN AIDS PATIENTS IN THE CITY OF CAMPINAS IN A SPATIO-TEMPORAL MODELS APPROACH TO SURVIVAL ANALYSIS

Author: THIAGO SANTOS MOTA

Adviser: Prof. Dr. LICIANA VAZ DE ARRUDA SILVEIRA

## SUMMARY

The main objective of this thesis was to evaluate the survival and spatial risk of death of patients with HIV/AIDS in three periods of time, through of spatio-temporal survival models. The justification for this study is due to a gap in work in the area of the epidemiology that simultaneously addresses statistical techniques of spatial analysis and survival in the analysis of AIDS data. These techniques are useful for a better understanding of the epidemic, to assist in clinical monitoring, to evaluate mortality and to obtain the risk factors that influence the survival of patients with AIDS. The data were obtained from the Information System for Notifiable Diseases (SINAN) and from the deaths in the database of the mortality information system (SIM) of residents of Campinas. The data was divided into three retrospective cohorts, the first consisting of 286 individuals reported in the first years

of the epidemic from 1980 to 1990 (cohort 1), a second cohort with 1456 individuals reported from 1996 to 2000 and a third cohort with 1342 individuals reported from 2001 to 2005 (cohort 3). In these cohorts the mean follow-up time was 10 years. In the modeling we used two approaches, in the first, Bayesian, adjusted a Bayesian semi-parametric model using the Approximation Laplace Nested and Integrated (INLA) aggregating the locations of the residences of individuals belonging to the same census sector. In the second approach, frequentist, we used a proportional extension of the risk model, incorporated Generalized Additive Models (GAM), considering a spatial locations of individuals (latitude and longitude). As a result, we obtained the risk maps that indicated a tendency of mortality decrease and evidenced the sectors that presented higher and lower risk, in addition to the risk factors were obtained from individuals with HIV/AIDS. The two approaches differ in some indicate a reduction in the risk of death from AIDS in recent years, after access to highly active antiretroviral therapy. The maps and the risk factors obtained guide possible actions and monitoring of the disease in the municipality.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BESAG, J.; KOOPERBERG, C. On conditional and intrinsic autoregressions. **Biometrika**, v.82, n.4, p.733–746, 1995.

BLANGIARDO, M.; CAMELETTI, M. **Spatial and Spatio-temporal Bayesian Models with R - INLA**. West Sussex: Wiley, 2015. 308p.

BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO CRT– PE – DST/AIDS/CVE. Secretária de estado da Saúde de São Paulo, São Paulo, Brasil, 2015. ISBN 1984-64x.

BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO HIV/AIDS. Secretária de Vigilância e Saúde – Ministério da Saúde, Brasília, Brasil, 2016. ISBN 2358-9450.

BRESLOW, N. Contribution to the discussion of the paper by D.R Cox. **Journal of the Royal Statistical Society B**, v.34, n.1, p.216–217, 1972.

CARLIN, B. P.; LOUIS, T. A. **Bayesian Methods for Analysis**. 3. ed. New York: Chapman & Hall/CRC, 2009. 520p.

CARVALHO, M.; SOUZA-SANTOS, R. Análise de dados espaciais em saúde pública: métodos, problemas, perspectivas. **Cad. Saúde Pública**, v.21, n.2, p.361–378, 2005.

CHEQUER, P.; HEARST, N.; HUDES, E. S.; CASTILHO, E.; RUTHERFORD, G.; LOURES, L.; RODRIGUES, L. Determinants of survival in adult Brazilian AIDS patients, 1982-1989. The Brazilian State AIDS Program Co-Ordinators. **AIDS (London, England)**, v.6, n.5, p.483–487, 1992.

COLOSIMO, E. A.; GIOLO, S. R. **Análise de sobrevivência aplicada**. São Paulo: Edgard Blücher, 2006. 392p.

COX, D. R. Regression models and life-tables. **Journal of the Royal statistical Society-B**, v.34, n.1, p.187–220, 1972.

COX, D. R. Partial likelihood. **Biometrika**, v.62, n.2, p.269–276, 1975.

FONSECA, M. G. P.; BASTOS, F. I. Twenty-five years of the AIDS epidemic in Brazil: principal epidemiological findings, 1980-2005. **Cadernos de saude publica / Ministerio da Saude, Fundacao Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saude Publica**, 2007.

GOTTLIEB, M. S.; SCHROFF, R.; SCHANKER, H. M.; WEISMAN, J. D.; FAN, P. T.; WOLF, R. A.; SAXON, A. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. **New England Journal of Medicine**, v.305, n.24, p.1425–1431, 1981.

GUIBU, I. A.; BARROS, M. B. D. A.; DONALÍSIO, M. R.; TAYRA, Â.; ALVES, M. C. G. P. Survival of AIDS patients in the Southeast and South of Brazil: analysis of the 1998-1999 cohort. **Cadernos de saude publica / Ministerio da Saude, Fundacao Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saude Publica**, v.27 Suppl 1, p.S79–S92, 2011.

HASTIE, T.; TIBSHIRANI, R. Generalized Additive Models. **Statistical Science**, v.1, n.3, p.297–310, 1986.

HASTIE, T.; TIBSHIRANI, R. **Generalized Additive Models**. Boca Raton, Florida: Chapman & Hall/CRC, 1990. 329p.

KILLIAN, M. S.; LEVY, J. A. HIV/AIDS: 30 years of progress and future challenges. **European journal of immunology**, v.41, n.12, p.3401–3411, 2011.

LAWLESS, J. F. **Statistical models and methods for lifetime data**. New Jersey: Wiley, 2002. 621p.

LIMA, V. D.; HOGG, R. S.; HARRIGAN, P. R.; MOORE, D.; YIP, B.; WOOD, E.; MONTANER, J. S. G. Continued improvement in survival among HIV-infected individuals with newer forms of highly active antiretroviral therapy. **AIDS (London, England)**, v.21, n.6, p.685–692, 2007.

MARTINO, S.; AKERKAR, R. Approximate Bayesian Inference for Survival Models. **Statistics**, 2010.

MCMAHON, J.; WANKE, C.; TERRIN, N.; SKINNER, S.; KNOX, T. Poverty, hunger, education, and residential status impact survival in HIV. **AIDS and Behavior**, 2011.

MENESIA, E. O.; PASSOS, A. D. C.; MONTEIRO, M. E.; DAL-FABBRO, A. L.; LAPREGA, M. R. Sobrevivência de pacientes com AIDS em uma cidade do Sudeste Brasileiro. **Rev. Panam. Salud Pública**, v.1, n.10, p.29–36, 2001.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. O que é o HIV? <http://www.aids.gov.br/pt-br/publico-geral/o-que-e-hiv>, 2017. [Online; acessado 16-AGOSTO-2017].

NELDER, J.; WEDDERBURN, R. General linearized models. **J. Roy. Stat. Soc. Ser. A**, v.135, p.370–384, 1972.

PETO, R. Contribution to the discussion of the paper by D.R Cox. **Journal of the Royal Statistical Society B**, v.34, n.1, p.205–207, 1972.

R DEVELOPMENT CORE TEAM. **R: A Language and Environment for Statistical Computing**. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2016. ISBN 3-900051-08-9.

RIBEIRO JR, P. J.; BONAT, W. H.; KRAINSKI, E. T.; ZEVIANI, W. M. Métodos Computacionais em Inferência Estatística. In: 20º SINAPE - SIMPÓSIO NACIONAL DE PROBABILIDADE E ESTATÍSTICA, João Pessoa, 2012. **Minicurso**; resumos. João Pessoa: ABE, 2012. 277.

RUE, H.; MARTINO, S.; CHOPIN, N. Approximate Bayesian inference for latent Gaussian models by using integrated nested Laplace approximations. **Journal of the Royal Statistical Society. Series B: Statistical Methodology**, v.71, n.2, p.319–392, 2009.

SANTOS, N. J. S.; TAYRA, A.; SILVA, S. R.; BUCHALLA, C. M.; LAURENTI, R. A aids no Estado de São Paulo: as mudanças no perfil da epidemia e perspectivas da vigilância epidemiológica. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v.5, n.3, p.286–310, 2002.

SCHOENFELD, D. Partial Residuals for The Proportional Hazards Regression Model. **Biometrika**, v.69, n.1, p.239–241, 1982.

SOUSA, A. I. A. D.; PINTO JÚNIOR, V. L. Análise espacial e temporal dos casos de aids no Brasil em 1996-2011: áreas de risco aumentado ao longo do tempo. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v.25, n.3, p.467–476, 2016.

UNAIDS. 90-90-90 An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. Rel. téc., 2014.

WOOD, S. N. **Generalized Additive Models: An Introduction with R**. Boca Raton, Florida: Chapman & Hall/CRC, 2006. 391p.