CASOS NOTIFICADOS DE AIDS NO MUNICÍPIO DO RIO DE JANEIRO, 1983-1993: ANÁLISE DE SOBREVIDA.

ANGELA MARIA JOURDAN GADELHA

Tese apresentada à Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Saúde Pública

ORIENTADOR:

EUCLIDES AYRES DE CASTILHO

SÃO PAULO
1997

Dedicatória :

A meus pais, Carlos e Maria Isabel, in memorian.

Ao Gadelha, por tudo.

À Bia e Carlinhos, nossas verdadeiras "teses".

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Euclides Ayres de Castilho, que além de me converter para a temática da tese e contribuir com sua vasta experiência como epidemiologista e componente do Comitê Nacional do Programa de Aids, se revelou um dedicado guardião da língua mãe.

À Célia Landman Szwarcwald, que me incentivou durante o doutoramento. Na escolha do orientador. Na opção por São Paulo. Nas decisões para a análise. Nas leituras críticas. No apoio carinhoso do dia a dia.

Aos Professores Eduardo Massad e Maria do Rosário Dias de Oliveira Latorre orientadores de meu estágio na Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo.

À Cássia Maria Buchala, cuja tese de doutorado serviu como guia para minha entrada nesse campo da saúde pública.

À Capes, e à vice-presidência de Ensino e Pesquisa da Fundação Oswaldo Cruz, pela concessão da bolsa de estudos.

Aos colegas do Programa de Doenças Sexualmente Transmissíveis/Aids, da Secretaria Estadual e Municipal de Saúde do Rio de Janeiro, na figura de Álvaro Hiroshi Matida, a quem presto minhas homenagens pela garra e dedicação ao Programa, a despeito das adversidades.

Aos colegas do Departamento de Epidemiologia da Escola Nacional de Saúde Pública. Em especial, Joaquim Valente, por tudo que me ensinou de comandos de programação. E, à Dora Chor, com quem mais proximamente dividi essa experiência em São Paulo.

À Deise de Araújo Grigori, que procedeu à correção da revisão bibliográfica.

Às amigas de sempre, Maria do Carmo Leal e Maria Auxiliadora de Oliveira que compõem essa rede de afetos que nos faz sobreviver.

À minha irmã, Maria Amália Jourdan Penedo e sua família, que me apoiaram nesse difícil começo...

À Bia, Carlos e Gadelha, partícipes nessa caminhada.

RESUMO

O objetivo desta tese foi analisar a sobrevida dos pacientes notificados com aids no Município do Rio de Janeiro de 1983 a 1993 enfocando, especialmente, os modelos de Kaplan-Meier e de riscos proporcionais de Cox.

Utilizamos o banco de dados (Aidscon) da Vigilância Epidemiológica do Programa de Doenças Sexualmente Transmissíveis/ Aids, da Secretaria de Saúde do Estado do Rio de Janeiro, onde corrigimos as informações até 1987, considerando as variáveis sexo, escolaridade, ano do diagnóstico, categoria de exposição e doença de apresentação.

Até essa data, a duração da sobrevida mediana correspondeu a 96 dias e, quando foram retirados os indivíduos com somente um dia de observação, esta aumentou para 146 dias. Observou-se uma mediana de 124 dias e 62 dias para indivíduos com idades respectivamente até 35 anos e 36 anos ou mais, cuja razão da função de riscos (HR) correspondeu a 1,41 (95% de I.C. = 1,20 - 1,66) com valor de $p < 0,001$.

Quanto à doença de apresentação, indivíduos que tiveram tuberculose apresentaram uma sobrevida mediana de 197 dias. A razão de riscos quando comparados com as demais doenças de apresentação foi de 0,70, com valor de $p = 0,002$. Para aqueles que tiveram sarcoma de Kaposi como doença de apresentação, a sobrevida mediana correspondeu a 244 dias com HR de 0,72 e valor de $p = 0,007$. Verificamos, também, a existência da associação entre o sarcoma de Kaposi com ou sem candidíase oral como doença de apresentação e a prática homo/bissexual (OR = 3,78). O pior desempenho na duração da sobrevida mediana (49 dias) foi verificado para os pacientes diagnosticados com criptosporidíase com candidíase oral, cuja HR foi 1,45 e valor de $p = 0,016$.

Analisamos conjuntamente os efeitos da idade e da doença de apresentação, observando que estes efeitos eram independentes. As demais variáveis não mostraram diferenças significativas na sobrevida.

No período de 1987-1993, detectamos uma piora no registro de informação da maioria das variáveis, particularmente, na data do óbito, intensificada a partir de 1988, o que inviabilizou a extensão da análise de sobrevida até 1993. A análise comparativa com o SINAN (atual banco de dados utilizado pelo Programa DST-Aids) apontou redirecionamentos em sua estrutura. Foram feitas sugestões para o funcionamento da vigilância epidemiológica, entre elas, a necessidade de ênfase no treinamento dos recursos humanos e a incorporação e melhoria na utilização de outras fontes de dados como o Sistema de Mortalidade e de Registro de Internações Hospitalares.

ABSTRACTS

The aim of this dissertation is to analyze AIDS patients' survival in the municipality of Rio de Janeiro from 1983 to 1993 with special focus on the Kaplan-Meier model and the Cox model proportional risk.

We used the Aidscon database, compiled by the Epidemiologic Vigilance for Sexually-Transmitted Diseases of the Secretariat of Health for the State of Rio de Janeiro, whose information was corrected until 1987 in connection with variables for sex, educational background, year of diagnosis, category of exposure, and presentation disease.

Until 1987, the median duration for patient's survival was 96 days. Upon removing individuals with only one day of observation the latter increased to 146 days. Median durations of 124 and 62 days were observed for individuals aged up to 35 years and 36 years and higher, respectively, whose hazard ratio (HR) corresponded to 1.41 (95% of C.I.=1.20-1.66) with value for $p<0.001$.

With regard to presentation disease, individuals with tuberculosis had a median survival of 197 days. Hazard ratio, compared to other presentation diseases, amounted to 0.70, with $p=0.007$. We also verified the existence of associations between Kaposi's sarcoma with or without oral candidiasis as presentation disease and homosexual/bisexual practices (OR=3.78.) The worst performance for median survival duration (49 days) was held by patients diagnosed with cryptosporidiasis with candidiasis, for whom HR was 1.45, with $p=0.016$.

The effects of age and of presentation disease were analyzed together; their effects were observed to be independent of one another. Remaining variables did not appear to produce significant differences in survival.

For the period 1987-1993, the registry of information for most variables, particularly dates-of-death, was believed to have worsened, especially after 1988, which compromised the feasibility of extending survival analysis to 1993. Comparative analysis with SINAN (the database currently employed by the DST-AIDS Program) pointed out shifts in the latter's structure. Suggestions in regard to epidemiological monitoring operations were proposed, among them: the need for greater emphasis on training in the area of human resources; the incorporation of and improvement in the usage of other sources of data, such as the "Sistema de Mortalidade" [Mortality Registration System] and the "Registro de Internações Hospitalares" [Registry of Hospital Internment,] as well as the improvement in case care.

ABREVIATURAS E SIGLAS UTILIZADAS

-AC - Arquivo Corrigido

-AI - Arquivo Integral

-AO - Arquivo Original

-AIDS/aids - Acquired Immunodeficiency Syndrome. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida.

-ARC - AIDS Related Complex. Complexo-Relacionado à aids

-AZT - Asidothymidine. Zidovudina.

-CDC - Centers for Disease Control and Prevention. Centros de Controle de Doenças e Prevenção (Atlanta, EUA).

-CMV - Citomegalovirus.

-DST - Doença(s) Sexualmente Transmissível(eis).

-ELISA - Enzyme Linked Immunosorbentt Assay. Ensaio Imunoenzimático.

-HIV - Human Immunodeficiency Viruses. Virus da Imunodeficiência Humana.

-HR - Hazard Ratio - Razão da Função de Riscos

-HTLV - Human T-Cell Leukemia Virus.

-KM - Kaplan-Meier.

- OR - ODDS RATIO - Razão de Chances

-PPC - Pneumonia por *Pneumocystis carinii.*

-SK - Sarcoma de Kaposi.

-SINAN - Sistema Nacional de Agravos Notificáveis

-UDI - Usuário de Droga(s) Injetável(eis).

-WHO / OMS - World Health Organization. Organização Mundial da Saúde

OBJETIVO GERAL:

-Determinar, através do procedimento de Kaplan-Meier, a curva de sobrevida dos casos notificados de aids, no Município do Rio de Janeiro, 1983-1993.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

-Verificar a confiabilidade dos dados do Programa de Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro.

-Avaliar a influência de covariáveis (sexo, idade, ano de diagnóstico, categoria de transmissão e doença de apresentação) na duração da sobrevida, através do modelo de riscos proporcionais de Cox.

-Comparar o "antigo" banco de dados do Programa de Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro, com o atual (SINAN).

ÍNDICE

página

RESUMO i

ABSTRACTS ii

ABREVIATURAS E SIGLAS UTILIZADAS iii

OBJETIVO GERAL E OBJETIVOS ESPECÍFICOS iv

I. CAPÍTULO 1

REVISÃO DE CONCEITOS RELACIONADOS AO ESTUDO DE MORTALIDADE E DE ANÁLISE DE SOBREVIDA 1

II. CAPÍTULO 2

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA DOS FATORES QUE INFLUENCIAM NA SOBREVIDA DE INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HIV E COM AIDS

- EVOLUÇÃO DOS CRITÉRIOS DE DEFINIÇÃO DE CASOS E PROPOSTAS DE CLASSIFICAÇÃO DA DOENÇA EM ESTÁGIOS 17

- ESTUDOS DE PREVALÊNCIA E DE COORTES DE CATEGORIAS DE EXPOSIÇÃO. VARIÁVEIS INFLUENTES NA DETERMINAÇÃO DA DURAÇÃO DA SOBREVIDA 26

- A IMPORTÂNCIA DAS CÉLULAS CD4+ COMO VARIÁVEL PREDITORA DA SOBREVIDA 36

- A IMPORTÂNCIA DA CARGA VIRAL COMO VARIÁVEL PREDITORA DA SOBREVIDA 42

III. CAPÍTULO 3
RESULTADOS DA ANÁLISE DE SOBREVIDA DOS PACIENTES COM AIDS NO MUNICÍPIO DO RIO DE JANEIRO - 1983-87

- A CONSTITUIÇÃO DO BANCO DE DADOS 47

- MATERIAL E MÉTODOS PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE E MELHORIA DAS INFORMAÇÕES DOS CASOS 48

- PROCEDIMENTOS PARA MELHORIA DAS INFORMAÇÕES

1. A RECUPERAÇÃO DA DOENÇA DE APRESENTAÇÃO E DA DATA DO DIAGNÓSTICO 50

2. A RECUPERAÇÃO DA DATA DOS ÓBITOS

A. BUSCA ATIVA DE ÓBITOS QUE NÃOTERIAM SIDO NOTIFICADOS 51

B. RECUPERAÇÃO DAS DATAS DE ÓBITOS ATRAVÉS DA REVISÃO DAS FICHAS DE NOTIFICAÇÃO E TELEFONEMAS 53

3. REVISÃO DE PRONTUÁRIOS 54

4. RECUPERAÇÃO DAS INFORMAÇÕES SOBRE CATEGORIA DE EXPOSIÇÃO E ESCOLARIDADE 54

- METODOLOGIA PARA A ANÁLISE DE SOBREVIDA 55

- RESULTADOS

1. DURAÇÃO DO TEMPO DE SOBREVIDA 58

2. IDADE QUANDO DA APRESENTAÇÃO DA PRIMEIRA DOENÇA 63

3. CATEGORIA DE EXPOSIÇÃO 67

4. ESCOLARIDADE 68

5. ANO DE DIAGNÓSTICO 68

6. SEXO 68

7. DOENÇA DE APRESENTAÇÃO 71

8. VERIFICAÇÃO DA PRESSUPOSIÇÃO DA MANUTENÇÃO DA PROPORCIONALIDADE DA RAZÃO DAS FUNÇÕES DE RISCO "HAZARD RATIO" 75

9. SUMÁRIO DOS RESULTADOS ENCONTRADOS 86

IV. CAPÍTULO 4

RESULTADOS DA ANÁLISE DE SOBREVIDA DOS PACIENTES COM AIDS NO MUNICÍPIO DO RIO DE JANEIRO - 1983-93 88

- METODOLOGIA PARA A ANÁLISE DE SOBREVIDA 88

- RESULTADOS DA SOBREVIDA ATÉ 1993 90

- ANÁLISE COMPARATIVA DA MODIFICAÇÃO DA ESTRUTURA DO BANCO DE DADOS RESULTANTE DA INTRODUÇÃO DO SINAN 98

- PROCEDIMENTOS UTILIZADOS PARA COMPATIBILIZAÇÃO DOS DOIS ARQUIVOS DE DADOS 99

- DIFERENÇAS ENTRE OS DOIS ARQUIVOS DE DADOS 101

- SUGESTÕES PARA UM MELHOR FUNCIONAMENTO DA VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA 104

- RESUMO DOS RESULTADOS 107

V. CAPÍTULO 5
DISCUSSÃO E CONCLUSÕES 108

VI. CONCLUSÃO FINAL 128

VII. BIBLIOGRAFIA..... 130

VIII. ANEXOS

IX. LISTA DE GRÁFICOS E TABELAS

página

Tabela 3.1 ..... **49**

Distribuição da proporção de informações presentes nos casos de aids, com idade igual ou superior a 15 anos, do banco da vigilância epidemiológica do Programa de DST/Aids, segundo tipo de informação e ano. Município do Rio de Janeiro, 1983-93

Tabela 3.2 ..... ***52***

Número de óbitos por aids registrados no SIM/MS (*) e não notificados ao Programa DST/Aids, encontrados por busca ativa dos registros do Ministério da Saúde, segundo a causa básica referida. Município do Rio de Janeiro, 1986-88

Tabela 3.3 ..... **53**

Distribuição de casos de aids com recuperação da data de óbito, segundo o processo utilizado. Município do Rio de Janeiro, 1983-87

Tabela 3.4 ..... **54**

Percentual (%) de ausência de registro de informações segundo variáveis selecionadas. Município do Rio de Janeiro, 1983-87

Tabela 3.5 ..... **58**

Sobrevida, em dias, dos pacientes com aids, dos arquivos original (AO), corrigido (AC) e dos indivíduos que tiveram a data do óbito obtidas por busca ativa. Município do Rio de Janeiro, 1983-87

Gráfico 3.1 ..... **59**

Sobrevida Arquivo Original (N=572) (em dias)

Gráfico 3.2 ..... **60**

Sobrevida Arquivo Corrigido (N=644) (em dias)

Tabela 3.6 ..... **61**
Tempo de sobrevida, em dias, nos arquivos original (AO) e corrigido (AC), quando excluídos da análise os indivíduos com tempos correspondentes a 1 dia de observação. Município do Rio de Janeiro, 1983-87

Tabela 3.7 ..... **62**
Sobrevida (em dias), segundo quartis, obtida com o procedimento de Kaplan-Meier nos arquivos AO e AC. Município do Rio de Janeiro, 1983-87

Tabela 3.8 ..... **62**
Sobrevida (em dias), segundo quartis, obtida com o procedimento de Kaplan-Meier, quando excluídos da análise os indivíduos com tempos correspondentes a 1 dia de observação, nos arquivos AO e AC. Município do Rio de Janeiro, 1983-87

Tabela 3.9 ..... **63**
Distribuição etária, nos arquivos AO e AC. Município do Rio de Janeiro, 1983-87

Tabela 3.10 ..... **64**
Sobrevida (em dias), por faixa etária, segundo quartis da análise de Kaplan-Meier, no arquivo AC. Município do Rio de Janeiro, 1983-87

Tabela 3.11 ..... **64**
Resultados da análise de Cox, segundo faixa etária, no arquivo AC. Município do Rio de Janeiro, 1983-87

Tabela 3.12 ..... **65**
Sobrevida (em dias), por faixa etária, segundo quartis da análise de Kaplan-Meier, no arquivo AO. Município do Rio de Janeiro,1983-87

Tabela 3.13 ..... **65**
Resultados da análise de Cox, segundo faixa etária, no arquivo AO. Município do Rio de Janeiro, 1983-87

Tabela 3.14 ..... **66**
Sobrevida (em dias), por *faixa etária*, segundo quartis da análise de Kaplan-Meier, no arquivo AC. Município do Rio de Janeiro, 1983-87

Tabela 3.15 ..... **66**
Sobrevida (em dias), por *faixa etária*, segundo quartis da análise de Kaplan-Meier, no arquivo AO. Município do Rio de Janeiro, 1983-87

Tabela 3.16 ..... **69**
Resultados da análise de Cox, cujas variáveis não foram estatisticamente significantes. Arquivo AC. Município do Rio de Janeiro, 1983-87

Tabela 3.17 ..... **70**
Valores da sobrevida mediana, em dias, das variáveis não significativas estatisticamente. Arquivo AC. Município do Rio de Janeiro, 1983-87

Tabela 3.18..... **71**
Distribuição de casos de aids, no arquivo corrigido, segundo *doenças de apresentação*. Município do Rio de Janeiro, 1983-1987

Tabela 3.19 ..... **72**
Resultados da análise de Cox, segundo *doença de apresentação*, no arquivo AC. Município do Rio de Janeiro, 1983-87

Tabela 3.20 ..... **73**
Sobrevida (em dias), segundo a *doença de apresentação*, por quartis da análise de Kaplan-Meier, no arquivo AC. Município do Rio de Janeiro, 1983-87

Tabela 3.21 ..... **74**
Efeito bruto da *idade acima de 35 anos* comparada à *idade igual ou menor a 35* anos, e efeito controlado pelas *doenças de apresentação*, no arquivo AC. Município do Rio de Janeiro, 1983-87

Tabela 3.22 ..... **75**
Efeito da *doença de apresentação* quando controlado pela *faixa etária acima de 35 anos,* no arquivo AC. Município do Rio de Janeiro, 1983-87

Tabela 3.23 ..... **76**
Resultados de verificação da pressuposição do modelo de Cox da manutenção da proporcionalidade da razão das funções de riscos (HR) no tempo, no arquivo AC. Município do Rio de Janeiro, 1983-87

Tabela 3.24 ..... **77**
Resultados das variáveis significativas na análise de Cox, quando consideramos a presença de *sarcoma de Kaposi* associado ou não à *candidíase oral*, como variável de estratificação dos grupos de risco, no arquivo AC. Município do Rio de Janeiro, 1983-87

Tabela 3.25 ..... **78**
Resultados gerais da análise de sobrevida, em dias, ao considerar como censura os 78 indivíduos que apresentaram como *doença de apresentação* o *sarcoma de Kaposi* associado ou não à *candidíase oral*. Município do Rio de Janeiro, 1983-87

Tabela 3.26 ..... **79**
Resultados da análise de sobrevida, em dias, segundo doença de apresentação, ao considerar como censura, os 78 indivíduos com *sarcoma de Kaposi* associado ou não à *candidíase oral*. Município do Rio de Janeiro, 1983-87

Tabela 3.27 ..... **80**
Distribuição do tempo de sobrevida igual ou maior que um dia segundo a presença ou ausência de *sarcoma de Kaposi* associado ou não à *candidíase oral*. Município do Rio de Janeiro, 1983-87

Tabela 3.28 ..... **81**
Efeito dos novos grupos de *categorias de exposição* na duração da sobrevida no

modelo 3. Município do Rio de Janeiro, 1983-87

Tabela 3.29 ..... **82**

Efeito da introdução de variáveis referentes à *categoria de exposição*, controlado pela *idade acima de 35 anos* e *criptosporidíase* como doença de apresentação, no arquivo AC. Município do Rio de Janeiro, 1983-87

Tabela 3.30 ..... **83**

Efeito da introdução de variáveis referentes à *categoria de exposição*, controlado pela *idade acima de 35 anos* e presença de *pneumonia por PC* como doença de apresentação, no arquivo AC. Município do Rio de Janeiro, 1983-87

Tabela 3.31 ..... **84**

Resultados da distribuição dos indivíduos com *sarcoma de Kaposi* com ou sem *candidíase oral* como doença de apresentação segundo as *categorias de transmissão*. Município do Rio de Janeiro, 1983-87

Tabela 3.32..... **85**

Resultados da análise univariada, não fatorada do modelo de Cox, excluindo os indivíduos com *sarcoma de Kaposi*, no arquivo AC. Município do Rio de Janeiro, 1983-87

Tabela 4.1 ..... **91**

Resultados de verificação da pressuposição da homogeneidade de distribuição de variáveis nos grupos com e sem informação da *data do óbito*, dos pacientes com aids, no Arquivo AI. Município do Rio de Janeiro, 1983-93

Tabela 4.2 ..... **92**

Sobrevida (em dias), no arquivo integral (AI), dos pacientes com aids. Município do Rio de Janeiro, 1983-1993

Tabela 4.3 ..... **93**

Sobrevida (em dias), segundo quartis, obtida com a técnica de Kaplan-Meier no arquivo integral (AI), dos pacientes com aids. Município do Rio de Janeiro, 1983-1993

Tabela 4.4 ..... **93**
Sobrevida (em dias(*)), por grupos de *ano de diagnóstico*, segundo quartis da análise de Kaplan-Meier e função da razão de riscos (HR) de Cox, no arquivo integral (AI), dos pacientes com aids. Município do Rio de Janeiro, 1983-1993

Tabela 4.5 ..... **94**
Comparação da sobrevida (*) até 87 com os anos subsequentes, segundo análise de Kaplan-Meier e de Cox, no arquivo integral (AI), dos pacientes com aids. Município do Rio de Janeiro, 1983-1993

Gráfico 4.1 ..... **95**
Percentual(%) de informação da *data do óbito* por *ano de diagnóstico* - Município do Rio de Janeiro, 1983-1993

Gráfico 4.2 ..... **95**
Percentual(%) com um dia de sobrevida por *ano de diagnóstico* Município do Rio de Janeiro, 1983-1993

Tabela 4.6 ..... **96**
Distribuição percentual dos casos em função do tempo decorrido entre o *ano de diagnóstico* e o *ano do óbito*, no arquivo integral (AI), dos pacientes com Aids. Município do Rio de Janeiro, 1983-1993

Tabela 4.7 ..... **97**
Percentual de presença de registro de informação de variáveis, por grupos de *ano de diagnóstico*. Município do Rio de Janeiro,1983-93

Tabela 4.8 ..... **98**
Sobrevida (em dias), quando se considera a diferença entre a *data do óbito* e a *data do diagnóstico* e quando se considera a diferença entre a *data do óbito* e a *data da notificação*(*), no arquivo integral (AI), dos pacientes com aids. Município do Rio de Janeiro,1983-1993

Tabela 4.9 ..... **100**
Descrição do número e percentual da informação de *datas de óbito* presentes originalmente e após correção, em ambos os arquivos.

Tabela 4.10 ..... **100**
Descrição do número e percentual da informação da *idade* presentes originalmente e após correção, em ambos os arquivos.

CAPÍTULO 1

CAPÍTULO 1

REVISÃO DE CONCEITOS RELACIONADOS AO ESTUDO DE MORTALIDADE E DE ANÁLISE DE SOBREVIDA

A pesquisa epidemiológica objetiva descrever o estado de saúde de uma população, caracterizando a distribuição das doenças por meio de freqüências relativas em grupos e tendências temporais; explicar sua etiologia, assim como o modo de transmissão; predizer o número de novas ocorrências e, finalmente, controlar/erradicar seu desenvolvimento com a prevenção de novos casos e/ou o prolongamento da sobrevida e da qualidade do estado de saúde dos indivíduos (Kleinbaum, 1982).

Uma ferramenta essencial para a obtenção desses objetivos é a Estatística. No artigo de Szwarcwald, 1992, os autores historiam a evolução da aplicação da Estatística na Epidemiologia, apontando que após uma primeira transcrição de informações sobre atividades religiosas, como batizados, casamentos e sepultamentos realizados por clérigos, agregou-se o registro semanal de mortes por peste, em Londres, estendendo, posteriormente, a notificação para outras causas incluindo toda a Inglaterra (Laurenti, 1985).

O conhecimento e a sistematização das características populacionais, abrangendo medidas de morbidade e de mortalidade constituem-se, portanto, em elementos fundamentais para os objetivos citados anteriormente.

Szwarcwald e colaboradores,1992, caracterizam a evolução empírica do conceito de chance até o desenvolvimento do pensamento probabilístico moderno, o que foi incorporado na definição de incidência acumulada ou incidência cumulativa. Esta medida expressa o risco de adoecer ou de morrer em um determinado período de tempo, baseando-se na quantificação do número de casos novos ocorridos em uma população durante um intervalo de tempo específico (Kleinbaum, 1982).

Assim, após uma primeira contagem simples de casos, passou-se a utilizar o conceito de risco, compondo-se então uma estatística de mortalidade que não só considera o número de óbitos, como também o tamanho da população exposta ao risco de morrer.

Este conceito não representa, porém, uma medida adequada se levarmos em consideração o tempo, pois no acompanhamento de uma coorte fechada, a fim de determinar as características de seu padrão de mortalidade, todos os indivíduos, necessariamente, teriam que entrar, simultaneamente, no estudo e teriam que ser acompanhados até o seu término, o que não corresponde à dinâmica real das populações.

Desta forma, ao assumir que os indivíduos são seguidos pelo mesmo período de tempo, o conceito de incidência cumulativa não permite estudar populações dinâmicas (as mais comuns), onde as pessoas entram e saem em vários momentos do período de observação. Por outro lado, também não leva em consideração as perdas que ocorrem por migração, mortes por outras doenças, etc. Além disso, não possibilita avaliar mudanças no estado de exposição a variáveis supostamente relacionadas ao fenômeno. Finalmente, dentre aqueles que desenvolvem o evento, esta medida de incidência não leva em conta o momento exato em que o evento acontece. (Hennekens, 1987; Kahn, 1989).

Para considerarmos a variação individual do tempo de seguimento para o cálculo do risco de morte, o conceito de densidade de incidência (D.I.) é o mais adequado, pois seu denominador corresponde à soma de cada tempo individual em que o indivíduo observado permaneceu sem apresentar o fenômeno. Também chamada de força de morbidade/mortalidade, taxa de risco (hazards rate) ou risco instantâneo, a densidade de incidência é uma taxa e não uma medida de probabilidade (Hennekens, 1987; Morgenstern, 1980 e Kahn, 1989).

É preciso considerar, entretanto, que a densidade de incidência é uma taxa média em um determinado período e não uma taxa instantânea. Segundo Morgenstern, 1980, a taxa de incidência de uma doença corresponde ao potencial instantâneo de troca do estado de saúde (i.e., instalação da doença e, portanto, ocorrência de novos casos) por unidade de tempo, relativo ao tamanho da população livre da doença no

tempo inicial. Referindo-se estritamente à população, não pode ter uma interpretação no nível individual, como o risco. Além disso, é uma medida instantânea, em um ponto do tempo e não em um período de tempo, sendo portanto difícil de ser obtida, optando-se na maioria das vezes pela medida da densidade de incidência.

Ainda que considerando um único evento, a probabilidade e a taxa de morte são geralmente diferentes. No primeiro caso, tomando como exemplo a medida da incidência cumulativa, relacionamos o número de ocorrências durante um determinado intervalo de tempo a uma população fixa, inicialmente exposta ao risco no início do intervalo. Quando, porém, se trata de uma taxa como a densidade de incidência, o denominador representa a população média sob risco durante o intervalo de tempo. Como a população inicial é diferente da população média, mesmo para numeradores iguais, os denominadores da incidência acumulada serão maiores que as taxas de densidade de incidência e, portanto, as medidas de incidência e de taxa serão diferentes (Morgenstern, 1989).

A utilização do conceito de taxa de incidência é mais apropriada para acompanhamentos de coortes abertas, onde, independentemente do momento exato da entrada do indivíduo, contabiliza-se o tempo de observação, até a ocorrência do fenômeno em questão, e considera-se, para efeito de análise, que todos entraram simultaneamente no estudo.

A idéia inerente ao conceito de densidade de incidência é que embora o somatório do tempo de observação sejam similares, a quantidade de pessoas-tempo deriva de diferentes circunstâncias. Como por exemplo, o somatório do tempo de 1000 pessoas seguidas por um ano corresponde àquele de 100 pessoas seguidas por 10 anos. A latência da doença pode, porém, implicar em taxas diferentes. No caso do fator de risco levar entre dois a dez anos para produzir efeito as 1000 pessoas seguidas por somente um ano têm taxas de incidência iguais a zero e as demais, seguidas por 10 anos apresentariam, possivelmente, taxas não nulas. A análise de valores de densidades de incidência deve, portanto, considerar o tempo de latência do fenômeno e densidades de incidência específicas por estratos de tempo.

Várias abordagens de tempo são possíveis quando se estuda a mortalidade ou a sobrevida de uma população. Associamos, intuitivamente, a idade do indivíduo a uma probabilidade de morte. Ultrapassados os primeiros dias de vida, quando se faz necessária uma grande mudança e adaptação biológica para sua sobrevida, e vencido os primeiros anos de vida, onde houve uma maturação de vários sistemas biológicos que reforçam sua capacidade de adaptação e sobrevida, o indivíduo entra numa fase estável com uma diminuição de sua chance de morrer. Aos poucos, com o passar dos anos, esta chance de morrer aumenta progressivamente em função da aquisição de doenças e perda de vitalidade das funções orgânicas. Constitui-se, portanto, a idade do indivíduo em um fator fundamental para sua probabilidade de morte.

No entanto, embora considerando os anos de vida, essa abordagem de tempo ainda é insuficiente, pois não incorpora o ano calendário de nascimento do indivíduo. A chance de sobrevida para uma determinada idade na segunda metade deste século, evidentemente, não é semelhante àquela para a mesma idade, em sua primeira metade, dado que as condições de vida, as possibilidades médicas diagnósticas e terapêuticas modificaram-se profundamente neste período.

Assim, as conseqüências de possíveis fatores que ocorrem em períodos calendários específicos influenciam toda a geração de indivíduos que sofreram sua ação. Portanto, além da idade como medida de tempo, para homogeneizar o efeito desses possíveis fatores, é necessário associarmos à idade o tempo-calendário, conforme proposto no diagrama de Lexis (citado em Kleinbaum, 1982).

Desta forma, um grande desenvolvimento ocorreu com o emprego de tábuas de vida, inicialmente, elaboradas por Graunt, em 1662 (Szwarcwald,1992). Estas estimam o risco de morrer por uma doença, quando o tempo de observação dos indivíduos varia com o tempo. O tempo de sobrevida considerado compreende o intervalo entre a entrada do indivíduo no estudo e a ocorrência do evento ou de uma censura. A censura ocorre em três situações: quando ao término do estudo o indivíduo não apresentou o evento, de fato; quando o indivíduo abandonou o estudo ou foi perdido de seguimento e, portanto, não se obteve a informação sobre a ocorrência do fenômeno estudado ou, ainda, porque o indivíduo morreu de outras causas.

As pessoas que apresentam o fenômeno são consideradas como "falhas" e aquelas que não tiveram o tempo de seguimento completo, são consideradas como "censuradas". Neste caso, classificamos como censura à direita, pois desconhecemos o que se passa a partir da data da perda de seguimento.

Outra possibilidade de censura, denominada como "censura à esquerda", ocorre quando se desconhece a informação de algum fator anterior ao início do estudo. Um exemplo típico é a ausência de informação quanto à data da soroconversão ao HIV, ao estudar coortes de indivíduos soroprevalentes.

Algumas pressuposições para as perdas de seguimento devem ser observadas: estas não podem diferir dos que permanecem sob observação quanto à mortalidade esperada; dentro de um intervalo, o risco de morte em subdivisões do intervalo permanece, aproximadamente, constante; as perdas ocorrem uniformemente dentro dos intervalos; se diferentes períodos-calendários estão associados em um mesmo intervalo (x, x + n) não existe tendência secular no risco (Kahn, 1989).

A probabilidade π_x de morte em uma tábua de vida atuarial é determinada por:

$$\pi_x = \frac{d_x}{O_x - \frac{W_x}{2}} \quad \textbf{(1.1)}$$

Onde:

π_x = probabilidade de morte no período (x, x + n)

d_x = número de mortes ocorridas no período (x, x + n)

O_x = total de indivíduos sadios em x.

W_x = perdas ou indivíduos censurados no período (x, x + n)

Ou seja, π_x refere-se à probabilidade de morte durante o intervalo (x, x + n) para as perdas e para os que se mantêm sob observação, medindo, conseqüentemente, a probabilidade de morte para o total do grupo sob observação no início do intervalo.

Conforme sinalizado por Kahn,1989, apesar da aceitação fácil ou conveniente de muitos investigadores do pressuposto que as perdas ocorrem uniformemente dentro dos intervalos, a única maneira de se sentir seguro sobre as mesmas é que estas aconteçam em pequena quantidade, pois, em grande escala, podem levar a resultados distorcidos. Clayton, 1993, exemplifica a possibilidade de existência de um importante viés, caso ocorram dados censurados em grande quantidade, em decorrência do término da pesquisa, pois estes poderiam representar casos com "contaminação" mais recentes, que ainda não tiveram tempo útil para desenvolver a doença, implicando taxas de sobrevida consideravelmente diferentes das não perdas.

Nos estudos de populações, entretanto, não somente a determinação da probabilidade de morte por determinadas causas é importante, mas também o tempo de sobrevida a partir da existência de determinado fenômeno. Estes estudos visam estimar, uma vez que o indivíduo sobreviveu até um exato período, qual a sua chance de assim permanecer por um próximo tempo determinado.

Três funções são, freqüentemente, utilizadas para caracterizar a distribuição de probabilidade da variável aleatória contínua T (tempo de sobrevida). São elas: a função densidade de probabilidade, a função de sobrevida e a função de riscos, as quais são, matematicamente, equivalentes, uma vez que a partir do conhecimento de qualquer uma delas pode-se derivar as outras (Lee, 1992; Latorre, 1996).

Estas funções são expressas, matematicamente, por :

1. Função Densidade de Probabilidade - $f(t)$:

$$f(t) = \lim_{\Delta t \to 0} \frac{1}{\Delta t} P\left(t \leq T \leq t + \Delta t\right) \qquad \textbf{(1.2)}$$

Onde:

Δt = intervalo de tempo
t = tempo de sobrevida específico
T = variável aleatória contínua (tempo de sobrevida)
P = Probabilidade

Cuja distribuição acumulada é a função $F(t)$, definida por:

$$F(t)=P\left(T\leq t\right)=\int_0^t f(s)ds \quad \textbf{(1.3)}$$

2. Função de sobrevida - $S(t)$:

$$S(t)=P\left(T>t\right) \quad \textbf{(1.4)}$$

3. Função de riscos - $h(t)$:

$$h(t)=\lim_{\Delta t\to 0}\frac{1}{\Delta t}\,P\left(t\leq T\leq t+\Delta t \mid T\geq t\right) \quad \textbf{(1.5)}$$

Desta forma, a função densidade de probabilidade, também denominada taxa de falha não condicional corresponde à probabilidade que um indivíduo falhe num curto intervalo de tempo entre t, $t+\Delta t$ por unidade do intervalo Δt, quando Δt tende a zero. Já a função de sobrevida $S(t)$ expressa a probabilidade de um indivíduo viver além de um tempo t, e finalmente, a função de riscos $h(t)$ refere-se à probabilidade condicional de falha durante um intervalo de tempo muito pequeno, dado que o indivíduo sobreviveu até o início do intervalo.

A função de sobrevida $S(t)$ relaciona-se à função de densidade $f(t)$, através da distribuição $F(t)$,conforme abaixo:

$$S(t)=P\left(T>t\right)=1-P\left(T\leq t\right)=1-F(t) \quad \textbf{(1.6)}$$

Por outro lado, a função de riscos $h(t)$ relaciona-se com as demais através de:

$$h(t) = \frac{f(t)}{1 - F(t)} = \frac{f(t)}{S(t)} \quad \textbf{(1.7)}$$

A função de riscos acumulada $H(t)$ é calculada por :

$$H(t) = \int_0^t h(s)\, ds = -\ln\left(S(t)\right) \quad \textbf{(1.8)}$$

Onde:
ln = logaritmo neperiano, e

$$S(t) = \exp(-H(t)) = \exp\left\{ \int_0^t h(s)\, ds \right\} \quad \textbf{(1.9)}$$

Como o tempo pode variar de zero até infinito, a função de sobrevida $S(t)$ tem uma representação gráfica de uma curva decrescente que, no tempo 0, tem valor igual a 1, porque ainda não ocorreu nenhum evento. Com o tempo tendendo ao infinito, a sobrevida tende a 0, pois teoricamente todos virão a falecer. Se o eixo dos y corresponder à função de riscos $h(t)$, esta não teria que começar em 1 e chegar a 0, mas poderia começar em qualquer ponto e não ter comportamento monotônico, podendo ora crescer, ora decrescer, com o passar do tempo. Em particular, para um valor específico de t, a função de riscos $h(t)$ tem as características de ser sempre não negativa, isto é, igual ou maior que zero e não ter limite superior (Kleinbaum, 1996).

Em um exemplo hipotético, se acompanharmos prospectivamente 100 indivíduos e dois deles morrerem até um mês após o início do acompanhamento, a probabilidade de sobrevida até um mês é 98/100 (0,98). Se passados mais um mês, novamente dois indivíduos falecem, a probabilidade de sobrevida no período de 1 a 2 meses corresponderá a 96/98 (0,97959), o denominador refletindo o número de

indivíduos sujeitos a morrer no início do período e o numerador, o número de sobreviventes até o término do mesmo.

Assim, a sobrevida até dois meses corresponde à probabilidade de sobreviver no primeiro período de 0 a 1 mês e à probabilidade de também sobreviver ao segundo período de 1 a 2 meses. Tratando-se de fenômenos independentes, a chance de sobreviver ao primeiro, assim como ao segundo período resulta da multiplicação dessas probabilidades. Então, 98/100 x 96/98 é 96/100, ou seja a probabilidade de sobreviver de 0 a 2 meses, já que dos 100 indivíduos iniciais, 4 faleceram.

Logicamente, para sobreviver a um tempo $t + \Delta t$ é necessário que o indivíduo esteja vivo no início do período (tempo t), tendo a sobrevida um caráter de probabilidade condicional à sobrevivência até um determinado tempo imediatamente anterior.

Na prática, se não houver dados censurados, podemos calcular diretamente a sobrevida (correspondente à proporção de vivos ao final do estudo) e a curva de sobrevida representa a proporção de vivos (no eixo de Y) em função do tempo de entrada no estudo (no eixo X), em um gráfico de coordenadas euclidianas.

Entretanto, muitas vezes os indivíduos são censurados, o que não permite observar o que aconteceria a todos eles. No nosso exemplo, se na oitava semana um dos indivíduos se retira do estudo, para continuarmos a análise anterior, a chance de sobrevida no período de 2 a 3 meses, no qual 3 indivíduos morreram, é de 92/95= 0,968 (onde os 95 indivíduos do denominador corresponde àqueles que começaram no início do período anterior (98), menos os dois que faleceram, e o indivíduo que foi perdido, e o numerador resultou da diferença entre os 95 que iniciaram o período, e os três que nele faleceram. A sobrevivência no período total, até três meses, resultará da multiplicação da sobrevida de cada período, ou seja : 0,98 x 0,97959 x 0,968 resultando em 0,92 ou 92%. A sobrevida final constitui-se, desta forma, do produtório das sobrevidas dos tempos parciais.

Este tempo pode ser, arbitrariamente, definido de acordo com o objeto do estudo, utilizando-se unidades de medidas como semanas, meses, anos, etc, que melhor compatibilizem com suas características. Kaplan-Meier valendo-se dessa idéia da sobrevida como produtórios das sobrevidas dos tempos parciais, incorporou os

indivíduos que foram perdidos de seguimento após um determinado tempo à população exposta ao risco no tempo imediatamente anterior à saída desses indivíduos. Dessa forma, cada indivíduo contribui com o tempo total e exato de seu seguimento (Kaplan-Meier,1958; Elandt-Johnson, 1980).

Assim, a composição dos grupos de risco em cada intervalo de tempo inclui os indivíduos que sobrevivem a esse tempo, assim como aqueles que sofrem o evento do estudo (indivíduos que falharam) e os que tiveram tempos de observação incompletos, pois foram perdidos após o tempo de estudo em questão (indivíduos censurados).

Com a informação precisa da duração do seguimento de cada indivíduo, não é mais necessário categorizar o tempo de seguimento em intervalos, como no caso da utilização de tábuas de vida. A única condição necessária para efetuar esse raciocínio é que as pessoas perdidas tenham uma probabilidade de ocorrência do evento semelhante àquelas que continuam sob observação.

A expressão produto-limite na análise de Kaplan-Meier refere-se ao fato que a fórmula da probabilidade de sobrevida é limitada ao produto dos termos de sobrevida até a data especificada (Kleinbaum, 1996). Matematicamente, o cálculo do tempo de sobrevida através da técnica de Kaplan-Meier é dado por (Kahn, 1989):

$$\pi_x = \prod_{i \leq n} \left(1 - \frac{d_i}{O_i}\right) \quad \textbf{(1.10)}$$

Onde:

π_x = probabilidade de sobreviver do tempo x ao tempo x + n
O_i = número de indivíduos sob risco no início do tempo i
d_i = número de falhas no tempo i
n = tamanho do intervalo
x = tempo no início do intervalo
i = tempo de sobrevida específica

Do ponto de vista da análise o procedimento de Kaplan-Meier fornece: a sobrevida mediana para cada grupo de expostos e não expostos a uma determinada variável, a qual corresponde simplesmente à mediana de sobrevida, independentemente da existência de

dados censurados; a densidade de incidência média, definida pelo total de ocorrências dividida pela soma dos tempos de sobrevida para cada grupo (obviamente quanto maior a taxa de falha menor a sobrevida) e o gráfico da curva de sobrevida acumulada que fornece uma comparação da sobrevida dos grupos em diferentes tempos de seguimento. O resultado gráfico das curvas de sobrevida apresentam formato em degrau ("step function"). Além desses parâmetros, a técnica de Kaplan-Meier permite o ajuste para variáveis de confundimento e interação por meio de estratificação.

A diferença gráfica de curvas de sobrevida em diferentes grupos não revela, todavia, se essas diferenças são estatisticamente significativas ou decorrem de variações aleatórias da amostra. Conforme refere Lee, 1992, para comparar curvas de sobrevida entre dois grupos, ajustando por outras variáveis, pode-se recorrer ao teste de Mantel-Haenszel, ou "log-rank". Neste, os dados são estratificados por determinada variável, em uma seqüência de tabelas 2 X 2 para cada estrato (s), como representado a seguir:

POPULAÇÃO	NÚMERO DE MORTOS	NÚMERO DE SOBREVIVENTES	TOTAL SOB RISCO
EXPOSTA (1)	d_{1i}	$n_{1i} - d_{1i}$	n_{1i}
NÃO EXPOSTA (2)	d_{2i}	$n_{2i} - d_{2i}$	n_{2i}
TOTAL	D_i	S_i	T_i

Onde:

s = número de estratos
j = número de grupos (j =1,2)
i = número de estratos (i =1,....s)
n_{ji} = número de indivíduos no grupo j e estrato i
d_{ji} = número de falhas no grupo j e estrato i

A hipótese a ser testada é:

$H_0 : p_{i1} = p_{i2}$, i = 1,....s

BIBLIOTECA / CIP
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Onde:

p_{ij} = P (morte | grupo j e estrato i), j = 1,2 e i = 1,....s

Supondo uma aleatoriedade na distribuição dos óbitos entre as duas populações, ou seja, a exposição não tem efeito na mortalidade, calcula-se o teste de χ^2 como se segue:

$$\chi^2 = \frac{\left[\sum_{i=1}^{s} d_{1i} - \sum_{i=1}^{s} E(d_{1i})\right]^2}{\sum_{i=1}^{s} Var(d_{1i})} \quad \textbf{(1.11)}$$

Onde:

$$E(d_{1i}) = \frac{n_{1i} - D_i}{Ti} \quad \textbf{(1.12)}$$

$$Var(d_{1i}) = \frac{n_{1i} \cdot n_{2i} \cdot D_i \cdot S_i}{T_i^2 (T_i - 1)} \quad \textbf{(1.13)}$$

O teste desenvolvido por Mantel-Haenszel pode ser empregado na comparação de curvas de sobrevida por variáveis consideradas como fatores de risco ou por variáveis de confundimento, através da estratificação. Todavia, como representa uma média da sobrevida, quando se trata de populações com sobrevidas muito heterogêneas nos estratos, sua utilização é menos indicada.

Alternativas para comparação de curvas de sobrevida são testes que utilizam médias ponderadas das diferenças entre os valores observados e esperados, ao invés de médias aritméticas, como o teste de Peto,1989, que prioriza as informações do início da curva onde o número de indivíduos sob risco é maior.

Naturalmente, as pessoas não adoecem ou morrem igualmente. Características dos indivíduos, quer sejam genéticas, sociais ou resultantes de comportamentos contribuem para as diferentes curvas de mortalidade de grupos populacionais. Cada característica, isoladamente, como a idade, a exposição a determinados agentes, o sexo, entre outras, pode ter uma importância na determinação da sobrevida. Por outro lado, o efeito individual dessas variáveis pode ser modificado pela presença ou interação com as demais.

O estudo do efeito conjunto de variáveis sobre a sobrevida com o procedimento de Kaplan-Meier é limitado, pois, muitas vezes, não existe número de ocorrências suficiente que suporte estratificações sucessivas e simultâneas das variáveis.

Para verificação do efeito simultâneo de variáveis na sobrevida, a técnica multivariada usualmente utilizada é a regressão de Cox, também chamada Modelo de Riscos Proporcionais de Cox, onde, ao invés da estratificação, utiliza-se o modelo de regressão para controlar o efeito de variáveis de risco e/ou de confundimento (Cox, 1972; Cox, 1984; Kahn, 1989; Gail,1991).

No modelo de Cox a função de riscos $h(t)$ em um tempo t para um indivíduo j, corresponde a:

$$h_j(t) = h_0(t) \cdot exp\left\{\beta_1 X_{1j} + \cdots + \beta_p X_{pj}\right\} \quad \textbf{(1.14)}$$

Onde:

$\{X_1, \cdots X_j\}$ = conjunto de covariáveis não dependentes no tempo

$\{\beta_1, \cdots \beta_p\}$ = conjunto de estimadores dos efeitos das variáveis

$h_0(t)$ = risco basal

Assim, se todos as variáveis independentes forem iguais a zero (indivíduos não expostos) a função de riscos $h(t)$, corresponde a $h_0(t)$, ou função de risco de base ou "hazard basal", geralmente desconhecida e que não tem interesse quando o objeto de estudo é medir o efeito da presença de um determinado fator de risco.

Os parâmetros βi (i = 1, ... p), no modelo de Cox, são estimados por meio do método da máximo-verossimilhança, e o teste de hipótese do efeito de uma variável introduzida no modelo pode ser feito de duas formas (Kleinbaum, 1996; Hayes, 1992; Clayton, 1993). A primeira corresponde ao uso da estatística de Wald, que advém da divisão do coeficiente β por seu erro-padrão, tratando-se esta estatística-teste como uma variável com distribuição normal N (0,1).

A segunda, ao invés de verificar cada parâmetro isoladamente, compara o ajuste de dois modelos onde no primeiro são incluídas todas as variáveis (modelo 1, completo) e, no segundo modelo, sem a(s) variável (eis) de interesse (modelo 2, incompleto), alguns desses parâmetros são iguais a zero sob a hipótese nula. Procede-se, então, ao teste do logaritmo da razão das verossimilhanças de cada modelo, expresso por:

-2 log da razão da verossimilhança (modelo 2 ÷ modelo 1) = - 2 (log L 2 - log L1)

Onde:

log L2 = logaritmo da verossimilhança do modelo 2
log L1 = logaritmo da verossimilhança do modelo 1

Esta estatística tem uma distribuição χ^2 com graus de liberdade correspondentes à diferença do número de parâmetros nos dois modelos, permitindo verificar se a inclusão do conjunto de variáveis contribuiu significativamente para o ajuste do modelo.

A medida de efeito obtida pelo modelo de Cox, a razão de função de riscos ("hazard ratio" - HR), entre duas populações expostas e não expostas a determinados fatores, indica o risco relativo entre as mesmas. Sua interpretação é semelhante à razão dos produtos cruzados ("odds ratio" ou razão de chances) de um estudo caso-controle, ou seja: uma razão de função de riscos (HR) equivalente a 1 indica que não há relação entre a exposição

e o evento, enquanto se HR é ***n*** vezes maior que 1, significa que o grupo exposto tem um risco ***n*** vezes maior que aquele não exposto (Kleinbaum, 1996).

O modelo de Cox tem como pressuposto que a razão de função de riscos (HR) de duas populações expostas e não expostas é constante no tempo, ou seja, os riscos são proporcionais, dependendo somente das variáveis preditoras. Assim:

$$\frac{h_j(t)}{h_0(t)} = \exp\left\{\beta_1 X_{1j} + \cdots \beta_p X_{pj}\right\} \quad \textbf{(1.15)}$$

Tomando logaritmos em ambos os lados da equação, obtém-se:

$$\ln HR = \beta_1 X_{1j} + \cdots + \beta_p X_{pj} \quad \textbf{(1.16)}$$

Portanto o efeito das variáveis explanatórias é aditivo na escala logarítmica e multiplicativo na escala aritmética.

Para se verificar a proporcionalidade das razões de riscos recorre-se, basicamente , a três métodos. O método gráfico do ln(-ln(S(t))) em função do tempo de observação para cada uma das variáveis, o qual pressupõe o paralelismo entre as curvas (Latorre,1996). Porém, este método é subjetivo, já que se baseia, simplesmente, na inspeção visual (Kleinbaum, 1996). Um outro procedimento estatístico é o método da "bondade do ajuste" ("goodness of fit "), que utiliza uma estatística qui-quadrado com um grau de liberdade, baseada nas probabilidades de sobrevida observadas e esperadas, calculadas sob a hipótese nula de proporcionalidade do modelo (Kleinbaum, 1996). O teste é realizado com a introdução de uma variável explanatória adicional, dependente do tempo, cuja significância do parâmetro indica a manutenção da proporcionalidade na razão de riscos, no tempo (Hayes, 1992) .

Outros procedimentos de análise de sobrevida, menos utilizados na prática, partem da caracterização inicial matemática da função de riscos $h(t)$. Como exemplo de modelos

possíveis, destacam-se o modelo exponencial, cuja função de risco é constante no tempo, o modelo lognormal, onde esta função apresenta uma distribuição lognormal, e o modelo de Weibull, que através da estimação de um segundo parâmetro, não aceita mudança de tendência de $h(t)$ (Munõz, 1994).

Finalmente, quando a função de distribuição é desconhecida, pode-se optar por, inicialmente, descrever suas características através de curvas não paramétricas. No caso de haver uma constatação empírica de uma particular função de riscos $h(t)$ ajusta-se o modelo pela função matemática adequada, aumentando assim a sua eficiência.

CAPÍTULO 2

CAPÍTULO 2

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA DOS FATORES QUE INFLUENCIAM NA SOBREVIDA DE INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HIV E COM AIDS

Neste capítulo fazemos uma revisão bibliográfica abordando itens que, a nosso ver, têm influência na determinação da duração da sobrevida. Constituindo quatro grandes blocos abordamos os seguintes aspectos: evolução dos critérios de definição de casos e propostas de classificação em estágios da doença; estudos de prevalência e principais resultados da constituição e acompanhamento de coortes de diferentes categorias de exposição; importância de variáveis na predição da sobrevida, com ênfase na contagem de células CD4 e, para finalizar, uma revisão dos avanços recentes, concernentes ao estudo da carga viral e sua influência na sobrevida.

EVOLUÇÃO DOS CRITÉRIOS DE DEFINIÇÃO DE CASOS E PROPOSTAS DE CLASSIFICAÇÃO DA DOENÇA EM ESTÁGIOS

Uma vez detectada a epidemia de aids (Centers for Disease Control, 1981a, 1981b), a evolução do conhecimento sobre a doença incorreu em sucessivas revisões na definição de casos de aids. Esse aperfeiçoamento visou adequar o sistema de vigilância epidemiológica ao aumento do espectro de doenças associadas ao HIV/aids, assim como permitiu uma padronização e comparação da epidemia em diferentes regiões e países.

Surgiu uma primeira definição pelos Centros de Controle de Doenças e Prevenção ("Centers for Disease Control and Prevention" - CDC), como sendo qualquer síndrome moderadamente indicativa de deficiência na imunidade celular, como o Sarcoma de Kaposi (SK), pneumonia por *Pneumocystis carinii* (PPC), criptococose, candidíase e infecção por outros agentes, uma vez afastada todas as demais possíveis causas de imunodeficiência (Centers for Disease Control, 1982).

Em 1985, foi feita uma revisão da definição de casos pelos CDC, que expandiu o rol de patologias e incorporou resultados sorológicos já então existentes (Centers for Disease Control, 1985). Tal definição foi pouco tempo depois adotada pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 1985). Essas definições, devido às suas exigências técnicas e laboratoriais para identificação de infecções oportunistas, por meio de culturas, biópsias e testes complementares ao ELISA ("enzyme-linked immunosorbent assays") tinha sua aplicabilidade restringida a países mais desenvolvidos. Ainda em 1985, a OMS propôs uma definição baseada em critérios clínicos com o objetivo de facilitar o reconhecimento e a notificação de casos para a vigilância epidemiológica (Colebunders, 1987).

Em 1986, os CDC propuseram uma nova classificação que incluía diversas outras situações clínicas determinadas pelo HIV (Centers for Disease Control, 1986).

Em 1987, os CDC reatualizaram as patologias associadas ao HIV/Aids, incorporando a demência e a síndrome da perda de peso, e propuseram uma nova definição que combinava critérios clínicos e soropositividade ao HIV, que foi internacionalmente aceita (Centers for Disease Control, 1987; Selik, 1990). Esta tinha como característica uma alta especificidade, incluindo poucos falso-positivos sendo, entretanto, pouco sensível na identificação de indivíduos com grande comprometimento do estado imunológico, mas ainda sem a ocorrência de doenças oportunistas. Além disso, a contagem de células CD4, considerada uma variável de grande valor preditivo na evolução da doença, não foi considerada.

Entretanto, estas classificações não implicavam o estabelecimento de prognósticos e, portanto, além da definição de casos, surgiram várias tentativas de classificação da doença em estágios, que visavam ajudar os clínicos quanto ao prognóstico e o tratamento, além de, compor grupos uniformes para pesquisas. Do

ponto de vista teórico, essa classificação permitia uma aplicação sem restrições, por sua fácil execução, e refletia a fisiopatologia da doença.

Assim, uma classificação baseada em testes de reação cutânea a antígenos e contagens de células CD4 com ponto de corte acima e abaixo de 400 por 10^6/l foi proposta em 1986 (Redfield, 1986). Embora baseada em critérios clínicos, a necessidade de repetição dos testes, com visitas periódicas e o emprego de marcadores imunológicos, nem sempre disponíveis, dificultou sua plena utilização. A aplicação em uma coorte de homens em São Francisco evidenciou, também, uma baixa sensibilidade, pois não se pôde classificar uma grande proporção de soropositivos ao HIV (51,9%) assim como não se encontrou prognósticos diferenciados entre os estágios (Royce, 1991).

Outro sistema classificatório baseado em parâmetros imunológicos (Sistema Imunológico de Estágios - ISS) considerava o número absoluto de linfócitos CD4, a relação CD4/CD8 e a linfopenia para compor quatro grupos de pacientes (Zolla-Pazner, 1987). Devido à necessidade do suporte laboratorial e da baixa discriminação prognostica entre os grupos, esta proposta não foi largamente empregada.

Também foi criado um sistema de estágios de evolução da aids baseado na presença ou ausência de manifestações em cavidade oral e na contagem de linfócitos CD4 que, apesar de discriminar uma melhor sobrevida para as fases iniciais, mantinha a necessidade de suporte laboratorial especializado (Lang, 1987).

Em 1989, foi proposto um sistema de estágios de prognósticos, através de escores de comprometimentos clínicos e fisiológicos no momento do diagnóstico, que abrangiam os seguintes itens: diarréia severa ou albumina sérica abaixo de 2,0 g por decilitro, qualquer déficit neurológico, oxigênio arterial igual ou menor que 50 mmHg, hematócrito abaixo de 30%, contagem de linfócitos abaixo de 150 por microlitro, leucócitos abaixo de 2500 e plaquetas abaixo de 140000. Cada um deles contava um ponto, e a soma total de pontos determinavam uma classificação em estágios, a saber: estágio I (zero pontos), estágio II (um ponto) e estágio III (2 a 7 pontos). Este sistema teria uma vantagem em relação ao valor preditivo da contagem de CD4+, pois além da disponibilidade de dados dos registros clínicos, o valor preditivo do CD4+ só é significativo quando feito, pelo menos, dois anos antes do diagnóstico de aids, nos soropositivos ao HIV. No momento do diagnóstico, o

efeito preditivo da contagem é baixo, pois seus valores já se encontram muito alterados (Justice, 1989).

A aplicação deste método em hemofílicos, encontrou uma sobrevida média de 11,5, 4,0 e 6,0 meses para as fases I, II e III respectivamente. Os pacientes classificados nos níveis I e II eram mais idosos e tinham maior ocorrência de PPC (Ragni, 1989).

Outros autores compuseram um Sistema de Estágios Clínico Laboratorial (CLES) que considerava quatro fases (aguda, precoce, intermediária e tardia), associando condições clínicas a parâmetros laboratoriais (linfócitos CD4, antígeno p24 sérico, β_2 microglobulinas e hematócrito) (Chaisson, 1990). Este sistema, além da complexidade laboratorial exigida, é restrito quanto à lista de condições clínicas determinantes de alterações do sistema imune.

Em fevereiro de 1990, foi elaborado o Sistema de Estágios para Infecção pelo HIV e Doença (WHOSS), proposto pelo Programa Mundial de Aids da Organização Mundial da Saúde (OMS), onde os pacientes com infecção comprovada pelo HIV seriam estagiados de acordo com a presença de condições clínicas (Crocchiolo, 1991).

Este sistema foi testado, em 75 pacientes acompanhados, ambulatorialmente, no Hospital Universitário da Universidade Federal do Rio de Janeiro, permitindo a identificação de sobrevida distinta entre aqueles com doença precoce e tardia (Schechter, 1990) e, novamente, validado em um grupo de 103 pacientes (Schechter, 1991).

Ainda em 1990, a OMS definiu um novo sistema classificatório baseado em quatro critérios clínicos (1 = infecção aguda ou linfoadenopatia generalizada persistente ou assintomática; 2 = perda de peso inferior a 10%, manifestações cutâneas simples, herpes zoster nos últimos cinco anos ou infecção recorrente do trato respiratório; 3 = perda de peso maior que 10%, febre ou diarréia inexplicável por mais de um mês, candidíase oral, leucoplasia oral, tuberculose há um ano ou infecções bacterianas severas recurrentes e 4 = aids, pelo critério CDC-1987) combinados com três níveis de contagens de CD4 (A = maior ou igual a 500 por 10^6/l; B = entre 200 e 499 por 10^6/l e C = menor que 200 por 10^6/l) ou três níveis de contagem total de linfócitos (A = maior ou igual a 2000 por 10^6/l; B = entre 1000 e 1999 por 10^6/l e C = menor que 1000 por 10^6/l),

o que resultava em 12 tipos de combinações possíveis (World Health Organization, 1990).

Posteriormente, com o aumento do espectro de doenças e de pessoas com baixas contagens de CD4+, que, entretanto, ainda não tinham desenvolvido qualquer doença indicativa, foi proposta uma nova definição de casos, pelos CDC, em 1993, que reduziu o número de categorias clínicas para três (A = infecção aguda ou linfoadenopatia generalizada persistente ou assintomática; B = todos os sintomas, que não estão incluídos na categoria C mas são atribuíveis à complicações da aids, como candidíase oral e C = definição de aids de 1987, incluindo três novas doenças, quais sejam: tuberculose pulmonar, pneumonia bacteriana recorrente e carcinoma cervical invasivo). Esses critérios clínicos combinados com os três níveis de controle laboratorial de 1990 resultaram em uma matriz de nove possíveis combinações de subgrupos mutuamente exclusivos. Para efeito demonstrativo os pacientes foram assim enquadrados:

Classificação de indivíduos soropositivos ao HIV e com aids (Centers for Disease Control, 1993)

VALORES DE CD4	CATEGORIA CLÍNICA A	CATEGORIA CLÍNICA B	CATEGORIA CLÍNICA C
$\geq$ 500/μl	A1	B1	C1
200 A 499/μl	A2	B2	C2
$<$ 200/μl	A3	B3	C3

A principal introdução nesta classificação foi a incorporação aos casos de aids dos indivíduos assintomáticos (A3) com apenas uma contagem de CD4+ inferiores a 200 por 10^6/l (Centers for Disease Control, 1992). Essa nova definição certamente permitiu uma identificação mais precoce dos casos que estavam sob alto risco de

contrair doenças oportunistas e que necessitavam tratamento médico, contribuindo, assim, para o aumento dos casos prevalentes. Porém, teve um impacto psicológico negativo, pois indivíduos assintomáticos passam a ser classificados como casos de aids.

Um estudo em pacientes atendidos na Clínica da Universidade de Frankfurt, até 1992, identificou a existência de dois padrões de sobrevida. O primeiro correspondendo aos pacientes assintomáticos com CD4 acima de 200 (A1 e A2) e aos pacientes com sintomas menores, porém com CD4 acima de 500 (B1). O segundo grupo incluiria aqueles sem aids com contagens inferiores a 200 (A3 e B3) e pacientes com sintomas menores e contagens entre 200 e 499 (B2). Assim, foi proposto uma recategorização em três níveis de classificação, a saber: estágio I (A1,A2 e B1), estágio II (A3,B2 e B3) e estágio III (C1,C2 e C3) (Kamps, 1994).

Vários trabalhos que serão descritos a seguir exemplificam a influência na determinação da duração da sobrevida, de acordo com o critério classificatório de casos utilizados.

O critério de estágios proposto pela WHO, 1990 foi, inicialmente, validado numa coorte de homossexuais (Montaner, 1992). Posteriormente, uma coorte de usuários de droga(s) intravenosa(s) apresentou, pela técnica de Kaplan-Meier, sobrevida estimada para três anos de 17,1% 10,4% e 6,5%, respectivamente para os estágios um, dois e três. Controlando por raça, sexo, idade e uso de drogas injetáveis, o modelo de Cox evidenciou razões de riscos de 1,5 e 2,4 para os níveis dois e três, quando comparados ao nível um (Aylward, 1994).

Os pacientes atendidos no Hospital da Universidade de Johns Hopkins, no período de 1988 a 1991, apresentaram tempos de sobrevida mediano de 594 ou 947 dias segundo os critérios CDC-1987 ou CDC-1993. A definição de 1993, levou à detecção de um razoável número de assintomáticos, o que explica o aumento do tempo de sobrevida. Além disso, verificou-se a duplicação do número de casos prevalentes com aumento na detecção de mulheres e de usuários de drogas. Entretanto, este aumento de mulheres pode ter decorrido de um efeito coorte, pois estas foram somente mais recentemente infectadas (Chaisson, 1993).

A inclusão daqueles com contagens inferiores a 200 por 10^6/l, trouxe, entretanto, alguns problemas. Como os pacientes podem ser mais precocemente identificados, muitos destes podem vir a falecer de outras causas, antes de desenvolver aids, o que influenciaria os resultados de estudos de mortalidade e de sobrevida. Por outro lado, existem dificuldades na padronização da contagem de células CD4 e especialistas europeus sugerem, para esses casos, além de uma contagem repetida desse exame, uma classificação alternativa não como aids mas como um estágio severo de imunodeficiência (Brettle, 1993).

Os autores acima identificaram na análise de 532 soropositivos ao HIV, diagnosticados até 1991, em Edimburgo, classificados pelo critério CDC-1987 e CDC-1993, uma sobrevida mediana de 20 e 50 meses respectivamente, aumentando em três vezes o número de casos de aids.

Outro problema decorrente do critério de classificação de casos de aids para aqueles com contagens inferiores a 200 por 10^6/l advêm da perda da possibilidade da utilização das condições clínicas, principalmente da doença indicativa, como variável preditora do risco, uma vez que grandes percentuais dos casos foram enquadrados neste critério (Centers for Disease Control, 1994; Sorvilho, 1995).

A testagem empírica de um constructo baseado em opiniões de especialistas, em 3900 indivíduos com aids, em Nova Iorque, diagnosticados entre 1983 e 1986, indicou uma variação de 12 meses entre os incluídos no grupo de definições diagnosticas mais graves e com maior número de complicações, para 43 meses, entre aqueles com definições menos severas e sem complicações (Turner, 1991). Estes resultados, mais uma vez, apontam para a importância da definição de caso na duração da sobrevida.

Na Itália, de 7336 pacientes identificados no período de 1987 a 1991, baseando-se no critério CDC-1987, identificou-se 1220 pacientes com aids, 3439 foram considerados assintomáticos e 2667 tinham doença sintomática, sendo a sobrevida mediana de 24 meses. Quando aplicado o critério CDC-1993 foram classificados como aids um total de 3515 casos, representando um aumento de 188%. Ao final de 57 meses de observação, 53% dos pacientes ainda estavam vivos (Vella, 1994).

Sem dúvida, a maior sensibilidade do critério de 1993 resultou em aumentos de prevalência. Porém , a análise da mudança do padrão da epidemia como, por exemplo, alterações nas incidências das categorias de exposição, requer uma observação bem mais cuidadosa.

Para compararmos as estimativas de incidências de aids baseada na definição de 1993 de maneira consistente com a definição de 1987, precisa-se estimar o número de pacientes diagnosticados pelo critério da contagem de CD4 (CDC,1993) que viriam a desenvolver aids, a partir do número de casos observados pelo CDC,1987. Desta maneira, o número total de casos incidentes de aids (categoria de doenças C da definição de 1987) resultaria da incidência encontrada, adicionada da estimativa daqueles que desenvolveriam a doença, mas que foram diagnosticados somente pela contagem de CD4, ajustando pelo atraso na notificação. Nos EUA, para o ano de 1993, a incidência total foi estimada em 62000 casos, detectando-se um aumento daqueles associados à transmissão heterossexual e usuários de drogas intravenosas (Update,1994).

Igualmente, observou-se, na Espanha, um aumento na incidência de casos diagnosticados no primeiro semestre de 1994, quando passou-se a utilizar o critério CDC-1993. Dos 1713 indivíduos, 355 só preenchiam esse critério, o que incorreu num aumento da incidência total de 26,1%, principalmente em função da incorporação da tuberculose. Vale lembrar que a Espanha tem tido a maior incidência de aids nos anos recentes, e 65,7% dos casos são de usuários de drogas intravenosas (Castilha, 1994).

A incorporação de atividades de vigilância específicas geram informações que refletem modificações na incidência que muitas vezes não são detectadas por atividades de vigilância padrão da aids. Desta forma, a comparação, em Los Angeles dos casos incidentes com CD4 acima de 700 por 10^6/l com casos de aids, pelo critério dos CDC-1993, num total de 1857 indivíduos, indicou que a epidemia está atingindo diferentes sub-populações. Os casos recentemente infectados tinham uma chance respectivamente de 3,4; 1,6 e 2,4 de serem mulheres, negros e homens com práticas homossexuais e usuários de drogas quando comparados aos casos de aids definidos pelo critério CDC-1993. Apesar das limitações apontadas no estudo, os resultados são consistentes com dados de soroprevalência (Sorvilho, 1995).

No Brasil, em agosto de 1986, o Ministério da Saúde reuniu um grupo de especialistas para avaliar os critérios de definição de casos, adaptando-os à realidade brasileira, resultando numa publicação que foi adotada pelo Programa de DST/AIDS da Secretaria Estadual de Saúde do Rio de Janeiro (Brasil, 1987). Em 1989, foi feita uma nova atualização na definição de casos, complementar à dos CDC-1987, que seria melhor adaptada à realidade da América Latina (Brasil, 1989). Os sinais e sintomas/doenças incluídos nesse critério foram, posteriormente, classificados em uma escala de pontos, em reunião organizada pela Organização Pan-americana de Saúde (OPAS), em Caracas. Em 1992, o Ministério da Saúde do Brasil adotou esta revisão que se baseia em dois critérios A e B (não exclusivos), a partir da existência de evidência laboratorial para a infecção pelo HIV (Brasil, 1992).

Pelo critério A considera-se aids para efeito de notificação, o indivíduo com sorologia positiva para o HIV que apresente um conjunto de sinais e sintomas/doenças que somem pelo menos 10 pontos de uma escala que considera os seguintes itens: (SK e tuberculose disseminada/extrapulmonar/pulmonar não cavitária = 10 pontos; candidíase oral ou leucoplasia pilosa, tuberculose pulmonar cavitária ou não especificada, herpes zoster em indivíduo com menos de 60 anos e disfunção do sistema nervoso central = 5 pontos; diarréia durante um mês ou mais, febre igual ou superior a 38 graus Celcius por mais de um mês, caquexia ou perda de peso superior a 10%, astenia durante um mês ou mais, dermatite persistente, anemia e/ou linfopenia e/ou trombocitopenia, tosse persistente ou qualquer pneumonia (exceto tuberculose) e linfadenopatia igual ou superior a 1 centímetro em dois ou mais sítios extra-inguinais durante um mês ou mais = 2 pontos).

Podemos ressaltar sua maior abrangência ao aceitar amostras, repetidamente, positivas somente para o teste de ELISA. Enfatizamos, também, o aumento da sensibilidade na definição de casos ao adotar a contagem de pontos segundo o critério A, que permite selecionar condições clínicas que apesar de não constituírem muitas das vezes uma doença bem caracterizada, são sinais e sintomas com alta prevalência.

Atualmente o Programa Nacional de Aids utiliza como classificação dos casos tanto o critério do CDC-1987 adaptados à realidade brasileira quanto a definição de Caracas (Brasil,1992). Em nosso estudo, utilizaremos as definições que foram então adotadas pelo Programa de Aids/DST do Estado do Rio de Janeiro para classificação de casos, baseadas na definição dos CDC-1987 adaptadas para a realidade brasileira.

ESTUDOS DE PREVALÊNCIA E DE COORTES DE CATEGORIAS DE EXPOSIÇÃO. VARIÁVEIS INFLUENTES NA DETERMINAÇÃO DA DURAÇÃO DA SOBREVIDA

O conhecimento do número de casos de aids sempre foi um desafio para a Saúde Pública, pois somente uma descrição mais completa de suas características clínicas e epidemiológicas permitiria o desenvolvimento de ações específicas para o seu controle.

Entretanto, principalmente no início da epidemia, a doença era carregada de forte conteúdo discriminatório, envolvida pelos estigmas da sociedade contra o homo/bissexual e o usuário de drogas. Freqüentemente, a notificação dos casos era evitada, como resultado do conluio entre médicos e familiares.

Além disso, não somente a determinação do número de doentes, mas também dos infectados pelo HIV assintomáticos seria importante. De certa forma, em função da existência de um subregistro de casos consistentemente alto, sobretudo nos países subdesenvolvidos, as estimativas do número de soropositivos para o HIV representam mais realisticamente a epidemia que a observação dos novos casos.

As informações obtidas pela vigilância epidemiológica através do acompanhamento de coortes (Biggar, 1991) de hemofílicos e transfundidos, homo/ bissexuais,etc, nos EUA, subsidiaram informações que foram utilizadas para se projetar o número de pessoas que seriam diagnosticadas com aids, utilizando-se a técnica denominada de retrocálculo ("back calculation") (Brookmeyer, 1994).

Desenvolvida nos EUA, o retrocálculo é baseado em dois tipos de dados: número de pessoas diagnosticadas com aids por mês ou trimestre, por ano calendário, obtido por intermédio de dados de vigilância e na distribuição de probabilidade do período de incubação (tempo de infecção até o diagnóstico de aids estimado pelos estudos de coorte).

Com base nesses dados, infere-se o número de pessoas infectadas com HIV durante cada mês ou trimestre, por ano calendário, que são necessários para contabilizar o número de pessoas que foram diagnosticadas com aids no mesmo período. O total de casos que serão diagnosticados, no futuro, é projetado a partir das estimativas da curva epidêmica e da distribuição do período de incubação. Essas projeções, habitualmente, são

feitas, separadamente, para os quatro principais grupos de transmissão em adultos e adolescentes: homo/bissexuais, homo/bissexuais usuários de droga intravenosa (UDI), mulheres e outros homens UDI e heterossexuais (Karon, 1992).

A validade desta técnica depende, portanto, da declaração dos casos, com seus problemas inerentes, quais sejam: sub-declaração e retardo entre o diagnóstico e a notificação, assim como da duração da infeçcão, informação que nem sempre é precisa (Centers for Disease Control, Executive Summary, 1990).

Alguns fatores complicadores se adicionam, no caso da aids, para estimativas fidedignas. O principal deles é a dificuldade de se medir a incidência de uma infecção que no seu início, geralmente, não é acompanhada de sintomas, sendo as estimativas baseadas nos resultados do seguimento de coortes ou por medidas seriadas de prevalências. Outra limitação desse método, é a impossibilidade de detecção de trocas recentes na incidência, em decorrência do longo período de incubação da doença.

Estimou-se, nos EUA, que aproximadamente 50%, 75% e 90% de todas as pessoas com aids foram notificadas respectivamente dentro de 3 meses, 1 ano e 2 anos após o diagnóstico. Portanto, resultados de queda da taxa de incidência em anos mais recentes, por exemplo, poderia decorrer mais pelo atraso nas notificações dos casos recentes do que por uma efetiva mudança na incidência da doença (Karon, 1992).

Vários trabalhos foram propostos para a correção dessas taxas através de métodos que estimam e recuperam o efeito do atraso da notificação (Brookmeyer, 1990; Zeger, 1989).

A expansão na definição da vigilância epidemiológica com a inclusão dos indivíduos com imunossupressão ou imunossupressão severa, definidas por contagens inferiores a 500 ou 200 células T-CD4+/μL, respectivamente, também levou à necessidade de extensão desta técnica permitindo a estimação do número de pessoas infectadas com HIV em diferentes estágios da doença (Centers for Disease Control, Executive summary, 1990).

Em estudos de coortes (caracterizados pela observação do efeito de um determinado fator/ infecção, em um grupo de indivíduos que não têm a doença e que entraram expostos - subcoorte de prevalentes - ou serão expostos durante o seguimento - subcoorte de incidência) as taxas obtidas podem apresentar viés. Este viés decorre da existência da "coorte não observada", ou seja dos indivíduos que por terem tempo de

incubação mais curto, desenvolvem mais precocemente a doença e, portanto, ao serem excluídos do estudo, não contribuem com a informação necessária para se estimar os valores reais da duração da incidência (Hoover, 1991a).

As taxas de soroconversão modificaram-se desde o início da epidemia até os dias atuais. O estudo de uma coorte resultante de uma amostra probabilística de homens residentes em São Francisco detectou um aumento da prevalência de soropositivos ao HIV de 22.8% para 48.6% no período de 1982 para 1984 com posterior tendência de estabilidade. Concomitantemente, houve uma redução na taxa de incidência de soroconversão de 18.4% em 1982 para 4.2% no último semestre de 1986. Provavelmente, essa tendência de queda resultou da diminuição de atividades de risco como: sexo com penetração e ejaculação com dois ou mais parceiros e diminuição da prevalência de práticas com 10 parceiros ou mais (Winkelstein, 1987).

A ocorrência de uma diminuição expressiva nas taxas de soroconversão também foi verificada em homossexuais de São Francisco, em 1984. A simultânea queda nas taxas de gonorréia retal e a diminuição do número de parceiros corroboraram a hipótese de declínio, em função de uma mudança no padrão de comportamento de atividades sexuais de risco (Bacchetti, 1989).

Em um estudo da associação entre soroconversão e comportamentos de risco em homossexuais, em Chigago, identificou-se uma diminuição da associação com intercurso anal receptivo, após nove anos de acompanhamento da coorte, em função da diminuição das taxas dessas práticas sexuais. Entretanto, a não utilização de condons foi consistentemente significativa (Intervalo de 95% de confiança da razão de risco = 3,7-4,8) com o risco de soroconversão (Ostrow, 1995).

Na cidade de Chigago, homossexuais que procuraram clínicas para tratamento de doenças sexualmente transmissíveis (DST), tiveram uma redução de 53% para 34% na soroprevalência de HIV, no período de 1988 para 1993. Quando se tratou de indivíduos brancos, essa queda foi ainda mais acentuada, de 47% para 17% e os indivíduos bissexuais tiveram uma diminuição de 41% para 33% (Torian, 1996)

Nas cidades abrangidas pelo estudo multicêntrico de estudos de coortes (Multicenter AIDS Cohort Study - MACS), a soroconversão que foi 13,8% em 1983, diminui para 4,6% em 1985, estabilizando-se em torno de 1,1% a 2,2% nos anos de 1986 a 1990.

Somente até 1985 houve diferenças substanciais entre as taxas das diferentes cidade, e as variáveis associadas às taxas de soroconversão foram a idade, nível educacional e etnia (Hoover, 1991b).

Houve em 1987, uma diminuição na incidência da aids, principalmente entre homens homo/bissexuais não usuários de drogas injetáveis que influenciou as estimativas de prevalência e projeção dos casos. Os possíveis fatores relacionados seriam: um declínio na incidência de novas infecções em homens homossexuais, no início da década de 80 com conseqüente declínio na incidência de casos de aids; o uso de anti-retrovirais e outros tipos de medicamentos apartir dos anos 87, com aumento do período de incubação até o aparecimento de sintomas de AIDS e possível diminuição da completude da informação ou do tempo para ocorrência da notificação dos casos (Centers for Disease Control, 1987; Centers for Disease Control, Executive Summary, 1990).

Por outro lado, a diminuição do período de incubação (entre a soroconversão e o diagnóstico de aids), verificada em anos mais recentes, pode ser conseqüência da maior abrangência da definição de casos e da melhoria dos métodos diagnósticos que possibilitou a detecção de estágios iniciais da doença, encurtando assim o tempo de incubação (Hessol, 1994).

Na investigação de medicamentos que pudessem contribuir para a evolução dos pacientes portadores de aids, foi descoberto o efeito inibidor da replicação do HIV "in vitro" por inibição da enzima transcriptase reversa e interrupção na síntese da cadeia de DNA (ácido desoxi-ribonucleico), pela "asidothymidine" (AZT). Após uma fase inicial onde se verificou a sua relativa tolerância, o AZT estava disponível comercialmente já em junho de 1987, na França (Girard, 1989).

O uso de medicamentos prolongando a vida dos indivíduos foi um fator que contribuiu para a alteração nas estimativas de prevalência. Como exemplo, um estudo duplo cego de pacientes com aids ou complexos de doenças relacionados em participantes de 12 centros médicos dos EUA, evidenciou uma queda da mortalidade e diminuição de infecções oportunistas nos pacientes que receberam AZT, quando comparados ao grupo placebo, além de um aumento sustentado na contagem de células CD4+ entre os pacientes que receberam a terapia, principalmente os portadores de complexos-relacionados à aids (Fischl, 1987).

Para verificar o efeito do AZT em aumentar o período de incubação em pacientes infectados pelo HIV, mas assintomáticos, foi proposto um estudo de ensaio-clínico duplo-cego estratificando os indivíduos em três grupos (placebo, AZT diário na dose de 500 mg e na dose de 1500 mg). Ficou demonstrada sua eficácia em prevenir a ocorrência de aids especialmente na dosagem de 500 mg quando iniciado em pacientes infectados pelo HIV assintomáticos com contagens inferiores a 500 células CD4+ (Volberding, 1990).

A partir desses resultados, a utilização do AZT, no início de 1987, em homo/bissexuais contaminados pelo HIV contribuiu para modificação da incidência de aids e o aumento da sobrevida, principalmente em pacientes com menos de 350 linfócitos CD4+/ ml, após controlar o efeito da profilaxia para pneumonia por *Pneumocistis carinii* (Graham, 1991). Em crianças este tratamento também foi benéfico, resultando em ganho de peso e melhoria das funções cognitivas assim como no aumento da sobrevida (Mckinney, 1991).

A eficácia a longo prazo do AZT, iniciado após o diagnóstico da doença foi avaliada em 4484 casos, atendidos em Centros de Aids, em 17 países europeus. Os resultados indicaram uma taxa de mortalidade constante nos primeiros cinco anos após o diagnóstico entre aqueles que não foram tratados. Os que receberam tratamento, obtiveram taxas acentuadamente menores (razão da função de risco -"HR"- de 0,47) quando comparados aos pacientes que não receberam AZT (Lundgren, 1994).

Alguns trabalhos que identificam um aumento de sobrevida dos pacientes tratados com AZT foram questionados porque os pacientes que não sobreviveram à primeira infecção oportunista não tiveram chance de usar a droga, pois a terapia é geralmente começada somente após o tratamento bem sucedido de uma doença aguda. Assim, aqueles que chegam a usá-la já seriam os pacientes que estariam em melhores condições (Fätkenheuer, 1991).

A associação de um aumento no tempo de sobrevida à utilização de terapias medicamentosas poderiam ser confundidas pela associação de melhores tempos de sobrevida com menores taxas de diminuição de células CD4, pois aqueles indivíduos que tivessem uma rápida perda celular seriam retirados da coorte, pois morreriam em taxas desproporcionalmente mais altas durante os anos iniciais de seguimento e portanto teriam menos chances de receber uma terapia (Osmond, 1994).

Entretanto, a adequação do emprego de um tratamento "profilático" em indivíduos soropositivos ao HIV assintomáticos, foi reforçada pelo resultado do acompanhamento de uma coorte de homossexuais em São Francisco. Neste estudo foram detectadas as seguintes variáveis preditoras da evolução de uma soropositividade para doença: candidíase oral, leucopenia, concentração de β2 globulina e sintomas sistêmicos (Moss, 1988).

Outro medicamento que passou a ser utilizado, o aerossol de pentamidina, previne e diminui a recorrência de pneumonia por *Pneumocystis carinii.* Seu emprego melhorou a qualidade de vida e reduziu os custos de tratamento pela prevenção de internações, ainda que não tenha aumentado o tempo de sobrevida (Girard, 1989; Leoung, 1990; Centers for Disease Control, n. S-5, 1989).

A taxa de progressão dos pacientes soroconvertidos para aids diminuiu, sob a influência da introdução desses medicamentos. Novas conquistas terapêuticas foram efetuadas e, no Brasil, a equipe técnica do Programa Nacional recomenda que os pacientes que não desenvolveram a doença e tenham taxas de CD4 menores que 500 devem receber a terapia com AZT mais um dos inibidores de transcriptase - ddI, ddC ou 3TC (com exceção para gestantes e filhos de mães soropositivas para o HIV). Os medicamentos inibidores de protease -saquinavir, indinavir e ritonavir, associados ou não ao AZT ou a outros medicamentos são recomendados para aqueles com quadro de piora clínica ou imunológica (Brasil, 1994; Brasil, 1996).

O progresso terapêutico entretanto, em que pese o aumento da sobrevida, não resolveu o problema do controle sustentado da diminuição da infectividade dos pacientes soropositivos ao HIV, cuja prevalência, evidentemente, aumentou.

O efeito dessas terapias, assim como a revisão da definição de casos em 1987, modificaram a suposição inicial do método do retrocálculo de que a distribuição da incubação era independente do ano calendário. Foram propostos dois novos métodos: o primeiro, denominado modelo de estagiamento, que decompõe o período de incubação pelo estágio da imunodeficiência e o segundo, chamado modelo do tempo desde a infecção, permitindo uma maior precisão das estimativas pela incorporação de trocas na incidência ou no período de incubação (Rosenberg, 1992). As projeções feitas, apesar de todas as correções propostas, têm, ainda ,uma grande incerteza, pois seus intervalos de

confiança são grandes, incluindo valores mínimos e máximos muito distantes (Karon, 1992).

Outro importante aspecto da caracterização da epidemia de aids é a determinação da duração da sobrevida dos pacientes e dos fatores a ela relacionados. Do ponto de vista médico e individual, a análise de sobrevida permite a análise dos fatores prognósticos mais precisos, e do ponto de vista da Saúde Pública possibilita o planejamento de ações e a comparabilidade entre tratamentos. Os fatores relacionados à sobrevida funcionam como um alerta para a consistência das teorias sobre a fisiopatologia da doença, assim como sugerem intervenções para melhoria de vida dos indivíduos (Chequer, 1992).

Uma das principais dificuldades para se estimar a sobrevida dos doentes uma vez infectados é a incerteza quanto ao momento da ocorrência da infecção devido à imprecisão na data da soroconversão. O pesquisador recorre, em geral, ao tempo médio entre o último exame negativo e o primeiro positivo, implicando o pressuposto de que o risco de infecção mantém-se constante neste período (Lifson, 1988).

Idealmente, a estimativa do tempo entre a soroconversão e a ocorrência de aids seria determinada pelo seguimento de indivíduos soronegativos que passariam a soropositivos ao HIV e que desenvolveriam ou não a doença posteriormente. Entretanto, a dificuldade prática para estabelecer coortes de soronegativos que venham a se tornar soropositivos ao HIV, assim como o longo tempo entre a infecção pelo vírus e o desenvolvimento clínico de aids prejudicam a determinação real do tempo de incubação (Muñoz, 1989).

Um fator, preponderante, nos estudos de sobrevida de indivíduos com aids, é a via de transmissão, que pode auxiliar na determinação da data de infecção. Podemos, nos casos de pacientes hemofílicos ou principalmente transfundidos, identificar com maior precisão a data da infecção, quando comparados aos infectados por via sexual. Entretanto, como, em geral, se tem uma maior disponibilidade de dados a respeito da soroconversão do que da infecção, estima-se a sobrevida em relação ao tempo decorrido entre a data do primeiro exame positivo e o diagnóstico de aids.

Ainda assim, mesmo no caso de aids em hemofílicos ou pacientes transfundidos, as análises podem sofrer viéses, pois a maioria dos estudos ao estimar o tempo de infecção não levam em conta o número de pessoas infectadas por transfusões que ainda

não desenvolveram a doença. No trabalho desenvolvido por Giesecke, 1988, os pacientes transfundidos desenvolveram mais precocemente a aids que os hemofílicos e não houve uma associação com a idade. Entretanto, uma estreita relação entre idades mais velhas na época da soroconversão e maiores taxas de incidência de aids, foi verificado em outra coorte de hemofílicos (Goedert, 1989).

Outro estudo, em receptores de sangue de doadores que, posteriormente, adquiriram a doença, encontrou que os pacientes que receberam sangue contaminado de doadores que apresentaram aids logo após a doação apresentavam a doença mais precocemente (Ward, 1989).

O acompanhamento de hemofílicos mostrou que a incidência anual de aids de 0%, no primeiro ano da soroconversão, aumentou para 25% ± 4,8%, 9 anos após a infecção (Goedert, 1989). Em pacientes transfundidos, 49% dos indivíduos desenvolviam aids dentro de sete anos após a soroconversão (Ward, 1989).

Vários trabalhos foram elaborados para caracterização da história natural da doença em homo/bissexuais. Uma grande ajuda para o conhecimento desta evolução, foi feita a partir da utilização do sangue estocado de um ensaio clínico duplo cego para o estudo de eficácia de vacina para hepatite B, dos pacientes que se soube, posteriormente, serem soronegativos para aids. A análise dessas amostras evidenciou uma soroconversão para o HIV-1 mais precoce, assim como maiores taxas de incidência, em menores de 30 anos. O resultado da regressão de Cox não evidenciou correlação entre idade, raça ou ano da soroconversão e a progressão da aids. A análise das probabilidades de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier revelou que 39% das pessoas desenvolviam a doença 9,2 anos após a infecção (Hessol, 1989).

O acompanhamento de uma coorte de homens com prática homossexual, portadores de HIV, atendidos na clínica de aids do Hospital Geral de São Francisco, mostrou entre infectados pelo HIV, uma progressão atuarial para desenvolver aids de 22% dentro de 3 anos, e estimou-se que 50% dos infectados pelo HIV desenvolveriam aids nos próximos seis anos. Esta progressão estava fortemente associada com a concentração sérica de beta2 globulina e com a contagem de linfócitos-T4, tendo os pacientes com idade igual ou superior a 35 anos um risco duas vezes maior do que aqueles de idade inferiores a esta (Moss, 1988).

BIBLIOTECA / CIR
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

A combinação da informação do acompanhamento de homens que têm práticas homossexuais em São Francisco, que participavam do estudo sobre eficácia de vacina para hepatite B, das coortes de homossexuais do Hospital Geral de São Francisco e do Estudo sobre a Saúde do Homem, assim como de uma amostra aleatória de soropositivos ao HIV, em áreas de São Francisco, evidenciou uma duração da incubação mediana de 9,8 anos, com 45% destes desenvolvendo aids após nove anos de soroconversão (Bacchetti, 1989).

A progressão para aids em um acompanhamento durante três anos em cinco coortes foi de 34,2% para homossexuais de Nova Iorque e 14,9% para as demais coortes. Especificamente na coorte de hemofílicos a aids demora pelo menos dois anos para se desenvolver, havendo ocorrência de casos com até cinco anos após a soroconversão (Goedert, 1989).

Em uma coorte de um estudo multicêntrico, nos EUA, combinando informações hematológicas da coorte incidente com a coorte soroprevalente estimou-se por meio de métodos estatísticos não paramétricos uma média de sobrevida de onze anos sem a ocorrência de aids (Muñoz, 1989).

Hessol, N. A., et al., observaram que homossexuais participantes do estudo para vacina B contra hepatite, em Amsterdã, Nova Iorque e São Francisco, tinham um tempo mediano de soroconversão para aids de 122 meses, o qual estava associado a uma maior progressão quando da presença de idades mais avançadas (Hessol, 1994).

Portanto, o tempo decorrido entre a infecção inicial pelo HIV até o desenvolvimento de manifestações clínicas, em homo/bissexuais, tem variado consideravelmente em diversos estudos, abrangendo um período de incubação mediana que vai de 7 a 12 anos.

Além do estudo da sobrevida que relaciona o tempo entre a soroconversão e a aquisição da doença, podemos também verificar a sobrevida dos pacientes uma vez diagnosticados como portadores da doença até o óbito (tempo entre a data da ocorrência da primeira doença e a data da morte), e analisar os fatores que são preditivos na duração desse tempo.

Os primeiros 500 pacientes com aids, em São Francisco, tiveram uma sobrevida mediana de 11 meses (Bacchetti, 1988). No estudo de 761 homo/bissexuais portadores de HIV, durante o período de 1983 a 1993, a sobrevida mediana geral foi de 15,7 meses. Nos

seguintes períodos calendários, 1983-1986 e 1986-1988 os valores corresponderam respectivamente a 14,7 e 19,1 meses. Para os anos de 1988 a 1993 o valor estimado foi de 15,7 meses (Osmond, 1994).

A sobrevida em geral, depende da doença diagnosticada inicialmente, havendo maior sobrevida para aqueles portadores de SK quando comparados aos portadores de PPC. A sobrevida média de 4323 pacientes de São Francisco estimada através do procedimento de Kaplan-Meier foi de 12,5 meses, com maior duração para faixa de 20-39 anos, para os homens, para os transfundidos e os que tinham SK. As variáveis preditoras significativas selecionadas através do modelo de Cox foram: diagnóstico inicial, a idade do paciente e o ano do diagnóstico (Lemp, 1990a).

O estudo de todas as internações em hospitais de referência do Bronx (Nova Iorque, EUA) mostrou uma sobrevida mediana de 9,5 meses que era maior naqueles diagnosticados com PPC e SK (10,9 e 12,8 meses) quando comparados àqueles com outras infecções oportunistas (4,8 meses). Quando combinados a idade e sexo havia impacto de idades mais precoces com maior sobrevida entre homens. Encontrou-se também uma sobrevida mediana entre homens usuários de drogas injetáveis de 12,2 meses, superior àquela de 10,6 meses para as demais categorias de exposição (Friedland, 1991).

Na análise de casos de aids dos CDC de 01/84 a 12/86, encontrou-se uma sobrevida mediana de 11,5 meses, que decai com a idade, e é menor em negros e mulheres (Piette, 1991).

A análise do banco de dados APIDS ("AIDS Public Information Data Set") com todos os casos ocorridos até setembro de 1987, nos EUA, mostrou um aumento de sobrevida em indivíduos inicialmente diagnosticados com PPC de 10,5 meses para 18 meses, provavelmente decorrente do emprego do AZT, assim como um aumento de sobrevida daqueles diagnosticados mais recentemente (Harris, 1990).

A sobrevida mediana do momento do diagnóstico até a morte em um grupo de homossexuais foi de 20 meses, e a idade mais jovem ao diagnóstico, a SK como doença de apresentação, assim como o diagnóstico em anos calendários mais recentes estavam associados a um maior tempo de sobrevida (Hessol, 1994).

Poucos são os trabalhos com a temática da sobrevida desenvolvidos nos países subdesenvolvidos. Esta ausência, reflete, em parte, a dificuldade de sua execução, decorrente da existência de registros incompletos e do provável grande número de sub-notificações.

No Brasil, uma coorte retrospectiva dos casos ocorridos até junho de 1989 mostrou uma sobrevida mediana após o diagnóstico de aids de 5,1 meses. Este resultado é bem inferior quando comparado à sobrevida em países desenvolvidos (Keet,1994). As variáveis preditoras significativas no modelo foram idade jovem, categoria de transmissão (usuários de droga intravenosa - UDI, seguido de bissexuais) e diagnóstico de apresentação (SK, candidíase esofagiana, tuberculose e outras infecções). As variáveis sexo, nível de educação, área de residência e ano do diagnóstico (antes ou depois de 87) não foram significativas (Chequer, 1992).

A IMPORTÂNCIA DAS CÉLULAS CD4+ COMO VARIÁVEL PREDITORA DA SOBREVIDA

O HIV tem a capacidade de, seletivamente, infectar e incapacitar o sistema imune, favorecendo a ocorrência de infecções oportunistas e neoplasmas.

A base de sua imunopatogênese (Fauci, 1988; Brígido, 1990) é a depleção de linfócitos T, caracterizados pela presença de moléculas CD4 em sua superfície. Essas moléculas têm um mecanismo de tropismo para o vírus, atuando como receptoras através da sua interação com a glicoproteina do envelope viral permitindo que o vírus livre se ligue, entre e infecte a célula. Uma vez internalizado, o genoma do ácido ribo-nucleico (RNA) é transcrito para o ácido desoxi-ribonucleico (DNA) celular por meio da enzima transcriptase reversa (TR).

Após a integração do pró-vírus, a infecção, geralmente, assume uma fase latente, até que a célula infectada seja ativada, ocorrendo a morte celular pelo acúmulo do DNA viral ou pelo aumento da permeabilidade da superfície celular.

No modelo do curso da história natural, durante o período assintomático seguido à infecção, a contagem das células CD8 permanece estável enquanto o número das células CD4 e a razão CD4/CD8 diminui gradualmente (Zolla-Pazner, 1987). Por este motivo, a contagem de células CD4 vem sendo utilizada, rotineiramente, na avaliação e monitoramento de pessoas infectadas pelo HIV. Seu acompanhamento auxilia a determinação do início de terapias anti-retrovirais e da profilaxia para PPC.

Sendo a aids uma doença com múltiplas formas de apresentação, e que ocorre em populações que diferem, substancialmente, quanto às vias de transmissão, grupo etário, gênero, etnia, etc, cada vez mais torna-se necessário o desenvolvimento de métodos mais precisos na determinação da sobrevida o que facilitaria decisões clínicas e o uso apropriado de terapias.

Apesar da doença inicial ser considerada tradicionalmente como importante na duração da sobrevida, o tempo desde a contagem de CD4 com valores de $0,20/10^9$ μL até a morte é o mesmo (aproximadamente três anos), independentemente do diagnóstico clínico inicial, sugerindo que a imunodepressão seria, até então, o fator mais importante na mortalidade (Osmond, 1994).

Para controlar o viés de diferenças de sobrevida decorrente de uma detecção mais precoce ou tardia da infecção, diversos métodos de modelagem da função da infecção são propostos (Lemp, 1990b). A inclusão de medidas de distribuição do estado imunológico, feitas por meio da contagem das células CD4+ nos infectados é, freqüentemente, utilizada para o controle desse tipo de viés (Graham, 1991; Jacobson, 1993).

Em seguida, discorreremos sobre os resultados de alguns estudos que tinham como objetivo a verificação da contagem de células CD4+ enquanto preditoras tanto do curso natural da doença, quanto do efeito sofrido pela introdução de medicamentos.

O acompanhamento de 1415 indivíduos sintomáticos ou não no seu primeiro tratamento com AZT, indicou uma maior sobrevida durante um período de três anos no grupo que não tinha declínio na contagem de CD4+, ou que apresentou aumento de células antes ou após o tratamento. Ajustando por idade, contagem de CD4+ e estágio clínico, no início do tratamento, a presença de valores altos do logaritmo das taxas de declínio do CD4+ no primeiro ano de terapia foi a variável mais importante, aumentando

em três vezes o risco de morte quando comparados àqueles onde não ocorreu declínio ou até tiveram aumento na contagem celular. As demais variáveis significativas foram a presença de diagnóstico de aids, idades mais velhas e baixas contagens de CD4+ no início do tratamento (Easterbrook, 1993).

Também em 747 pacientes tratados com AZT antes do surgimento de doença indicativa de aids, durante um período de 1 a 6 meses, ocorreu um aumento médio na contagem de células CD4+ de 17 células/ml contrapondo-se ao decréscimo médio de 30 células/ml para os não tratados. A razão da função de riscos (HR) foi de 0,71 para cada aumento de 100 células/ml. Com uma terapêutica mais prolongada, de 7 a 12 meses, a contagem de CD4+ foi ainda mais fortemente preditora. Esta contagem, pós tratamento com AZT, teria portanto um valor prognóstico para o desenvolvimento da aids e na sobrevida. Os resultados sinalizam, ainda, que respostas mais duradouras do CD4 parece ser mais importante do que sua magnitude no início do tratamento (Graham, 1993).

De fato, os resultados de dois ensaios clínicos sugerem que o aumento do número de células CD4+ responde por somente pequena parcela do efeito do tratamento com AZT e que uma resposta mais duradoura e sustentada seria necessária para predizer um maior impacto na sobrevida. O emprego do AZT nesses ensaios ocasionou um aumento na contagem do CD4+ seguido de um declínio progressivo. Altas taxas iniciais, a utilização do AZT, presença de maior número de células na primeira medida pós-tratamento, além de um declínio posterior menos intenso, estavam associados a um menor risco de morrer e valores inferiores a 50 células/ml estavam associadas à maior mortalidade (Gruttola, 1993).

A contagem inicial de CD4 no momento do diagnóstico de aids tem diminuído com o tempo, sugerindo uma tendência de diagnóstico em um estágio mais avançado da imunodeficiência, aumentando, portanto, o tempo de sobrevida desde o momento da infecção até o início da doença, em parte em função do uso de terapias anti-retrovirais (Jacobson,1993; Osmond,1994) . Corroborando para esses achados, um estudo em homossexuais considerou dois períodos calendários (1985-1988 e 1989-1993) que serviriam como uma "proxis" de uma exposição potencial maior a terapias anti-retrovirais. A classificação em estágios da doença foi feito através de sintomas clínicos e valores de CD4. Os resultados apontaram uma maior sobrevida no segundo período

calendário, controlando a contagem de CD4. O aumento da mortalidade estava relacionado à presença de aids e diminuía quando de sua ausência e de sintomas relacionados (Enger, 1996).

A partir da inclusão pelos CDC de resultados inferiores a 200 x 10^6/l como condição para definição de casos de aids, vários estudos mediram o impacto de contagens excessivamente baixas na progressão para aids, conforme veremos a seguir.

O acompanhamento de 579 indivíduos homossexuais que tinham valores inferiores a 200 x 10^6/l, durante três anos, observou a ocorrência de aids em 328, dos quais 198 vieram a falecer neste período. Os que permaneceram mais tempo livres da doença foram os que tinham maior nível sócio-econômico, menor declínio da contagem de CD4, maiores níveis de hemoglobina, maior índice de massa corporal e ausência de relato de candidíase. Quando comparados os estratos das variáveis raça, idade mediana e uso de terapias anti-retrovirais, os resultados foram não significativas (Hoover, 1995).

Um outro estudo, com 2682 pacientes de um hospital, identificou uma relação linear logarítmica entre o número de células CD4+ e o percentual de sobrevida em um ano. Contagens inferiores a 200 células por ml aumentavam progressivamente o risco de morte. Valores abaixo de 40 células por ml, aumentavam, substancialmente, a mortalidade, concordando com outros trabalhos já citados. Além disso, a presença de aids aumentava o risco de morte 2,1 vezes (Nigthingale, 1993).

Outra pesquisa salientou a importância do número de células CD4+ para predizer a mortalidade em curto espaço de tempo, demonstrando uma estreita relação de maior mortalidade, dentro de um período de 6 meses, associada a valores inferiores a menos de 50 por 10^6 /l. Entretanto, os avanços terapêuticos nos últimos anos não refletiram trocas na contagem de CD4 antes da morte ou aumentaram a sobrevida em pacientes com contagens muito baixas (Mills, 1993).

A identificação de fatores relacionados ao baixo número de CD4+ com diferentes padrões de sobrevida permitiriam: uma informação prognostica mais acurada, uma determinação de indivíduos com expectativas de sobrevida semelhantes levando à maior homogeneização na admissão de pacientes em ensaios clínicos; um melhor

critério para alocação de recursos e previsão de cuidados de saúde, além de descobrir diferenças que orientem para os mecanismos básicos relacionados à patogênese e à imunodepressão. Em indivíduos que apresentavam contagens inferiores a 100 células por ml, o modelo de Cox indicou quatro variáveis preditoras, a saber: a contagem de CD4+, o valor do hematócrito, o uso de AZT e o número total de linfócitos permitindo com a dicotomização dessas variáveis a criação de 16 possíveis combinações que apresentaram significância estatística na duração da sobrevida. Portanto, o emprego isolado da contagem de CD4+, dissociado de outras variáveis clínicas, deve ser reconsiderado nas análises de sobrevida e enquanto critério para definição de grupos em ensaios clínicos (Colford, 1994).

De fato a existência de muitos indivíduos com contagens superiores a 200 células por ml que desenvolvem aids, enquanto que outros com contagens bem inferiores permanecem livres da doença, sugere a necessidade da incorporação de outros marcadores além do CD4+ na previsão para a progressão da doença. Em uma coorte de 148 indivíduos assintomáticos, com contagens de CD4+ inferiores a 200 células por ml, usando-se a metodologia de caso-controle aninhado, comparou-se os 58 indivíduos que não desenvolveram aids durante dois anos de seguimento com os 63 que desenvolveram. A variável com maior efeito preditor da morbidade foi a presença de variantes do HIV-1 que induzem a formação de sincícios, além do antígeno p24 e baixa resposta das células T às fitohemaglutininas. O tempo mediano sem aids foi de 22 meses e do aparecimento desta até a morte 41 meses. O estudo concluiu também que os indivíduos podem permanecer por mais de quatro anos com baixíssimas contagens de CD4+, sem desenvolver aids, desde que não tenham os demais marcadores em níveis que contribuam para sua ocorrência (Keet, 1994).

Outro exemplo de marcadores da evolução da doença que poderiam ajudar na estratificação de pacientes assintomáticos para ensaios clínicos seriam os níveis séricos de neopterinas e β_2 globulina, que são produtos resultantes da ativação da imunidade celular. A β_2 globulina é produzida numa taxa relativamente constante em indivíduos saudáveis, porém, quando da infecção por HIV e CMV ocorre um aumento em seus níveis, resultante da ativação da população alvo da infecção (linfócitos T4 e macrófagos) (Moss, 1988; Krown, 1991).

Um grande problema quanto à utilização do número de células CD4 como variável preditora é sua grande variabilidade e várias transformações matemáticas têm sido propostas para estabiliza-la, como a sua expressão por meio de raízes cúbicas, logaritmos, percentuais, etc.

Como exemplo, antes do tratamento de AZT, portanto refletindo a história natural da doença, foi identificado em 374 homossexuais o desenvolvimento de 39 ocorrências de aids em um período de 3 anos. A variável com maior poder prognóstico para determinar o tempo de sobrevida livre de aids, foi a variação percentual de células CD4 e não sua contagem em si. Aqueles que mantiveram valores estáveis tinham um risco 35 vezes menor de desenvolver aids do que aqueles que tiveram uma redução de 7% ou mais. Inversamente, um aumento de 2% ao ano no percentual de CD4+ tinha um efeito protetor, reduzindo o risco a menos de 0,20% daqueles com percentuais de CD4 estáveis (Burcham, 1991).

Assim, o aumento percentual mais que a contagem em si de células CD4+ seria indicado para medir o progresso clínico da doença.

Uma vez determinada a importância do monitoramento das células CD4+ na avaliação da evolução da doença, vários estudos passaram a medir qual seria o efeito de uma contagem seriada.

Com este objetivo, em uma coorte de 851 indivíduos assintomáticos, durante uma média de 8 meses, foram feitas três medidas seriadas de contagens de CD4+. Cada uma delas foi, isoladamente, preditora da progressão para desenvolver aids. Entretanto, quando consideradas individualmente, somente a última contagem tinha um valor significante. O risco aumentava em três vezes a cada mudança de nível de contagem na última visita. Concluiu-se que valores mais recentes do CD4+ é muito mais importante do que a extensão do declínio em si (Boutitie, 1994).

Ainda que o período de observação possa ter sido insuficiente, os dados de 359 homens que soroconverteram entre 1984 e 1991, indicaram não haver uma tendência de aumento da virulência do HIV, que seria observada através de mudanças consistentes no padrão seriado dos percentuais de CD4+, através de medidas sucessivas. A única variação detectada foi uma menor contagem mediana percentual nos que soroconverteram em 1988 (O'Brien, 1995).

O acompanhamento de coortes de homossexuais feito pelo Grupo de Estudo Tricontinental de Soroconvertores, que abrange cinco coortes em Vancouver, Sydney, Amsterdã e São Francisco indicou diferenças significativas dos valores de CD4+. Estas não eram atribuíveis à diferenças em relação a incidência de aids, diagnósticos de apresentação ou uso prévio de AZT, mas, sim, à origem das coortes. O emprego de diversos métodos de medida com diferentes validades e confiabilidade no diagnóstico, explicariam os resultados encontrados, sinalizando que a comparação com outros estudos e a generalização de conclusões sobre contagens de CD4+ é limitada, sendo necessário uma padronização nos processos de mensuração para uma efetiva comparabilidade dos resultados (Veugelers, 1993).

Concordamos com Sabin, 1995, que a despeito da variabilidade inerente à contagem de CD4, esta permanece como uma variável prognostica importante.

A IMPORTÂNCIA DA CARGA VIRAL COMO VARIÁVEL PREDITORA DA SOBREVIDA

Além da contagem de CD4+, muitos outros marcadores são importantes para o desenvolvimento da aids, entre eles testes de anergia cutânea, elevação de β_2-microglobulinas e neopterina no sangue, apresentando, porém, limitações em sua sensibilidade, especificidade e valor preditivo.

Resolvemos priorizar a revisão de marcadores de replicação viral, uma vez que eles são o que de mais recente existe na literatura. Com o advento de terapias retro-virais, esses marcadores têm sido considerados como possíveis preditores da evolução clínica e como indicadores para avaliação de efeitos terapêuticos.

O primeiro marcador da replicação viral do HIV, o antígeno p24 porém, só é detectável em 10-15% dos pacientes assintomáticos e em 30-50% dos sintomáticos, sendo seu valor prognóstico em indivíduos não tratados menos informativo que a contagem de CD4+ (Fahey, 1990).

Do ponto de vista técnico, existe uma maior dificuldade de isolamento viral no plasma, comparado às células periféricas mononucleares. Em um estudo de 152 indivíduos soropositivos ao HIV que nunca haviam recebido terapia anti-HIV, encontrou-se 36% e 92% de isolamento respectivamente no plasma e em células periféricas mononucleares. Observou-se também uma estreita relação entre menores contagens de células CD4+ e maior freqüência de isolamento viral, assim como maior detecção em pacientes com aids comparativamente aos com ARC e os assintomáticos (Venet, 1991).

Também nas culturas de plasma de 76 pacientes infectados, avaliados antes e após 4 semanas do inicio de tratamento anti-viral, detectou-se uma positividade de 64%, com uma correlação linear inversa entre a maior probabilidade de cultura positiva e a contagem de células CD4, assim como uma maior chance de cultura positiva para os portadores de aids e ARC (Katzenstein, 1992).

Com a introdução da técnica dos complexos imunes dissociados do antígeno p-24 que quebra os complexos imunes, aumentou-se a capacidade de detecção precoce do antígeno p-24, que como vimos, está ausente no sangue numa proporção muito grande de assintomáticos e mesmo em pacientes com aids.

Um estudo de uma coorte de 18 indivíduos contaminados pelo HIV, em estágio avançado e virgens de tratamento com AZT, acompanhou as medidas da viremia plasmática e celular e do antígeno p-24. A resposta positiva ao tratamento tinha como critério a diminuição de mais de 50% nos níveis de antígeno p-24 e uma diminuição maior que 1 $\log_{10}$ de títulos plasmáticos ou de viremia celular dos valores basais. Entretanto, os marcadores imunológicos foram mais eficientes e mais precoces como preditores da progressão clínica que os marcadores virológicos (Molina, 1994).

Uma outra técnica utilizada para identificação viral é o da reação da cadeia de polimerase (PCR), a qual detecta DNA pro-viral na infecção por HIV-1, sendo especialmente útil quando se deseja verificar: a infecção por HIV prévia à soroconversão; a ocorrência da infecção peri-natal e o monitoramento da carga viral no acompanhamento de terapias anti-virais.

Os indivíduos com estágios menos avançados da infecção por HIV têm menor carga viral, pois a presença de maiores níveis de anticorpos neutralizantes faz com que o DNA pro-viral não possa se expandir. Após contínuas mutações, os vírus escapariam da vigilância do sistema imune e se proliferariam até atingir níveis detectáveis de DNA pro-viral pelo PCR.

Essas foram as considerações resultantes do estudo realizado em uma coorte de homossexuais que encontrou que a saúde relativamente melhor dos indivíduos soropositivos ao HIV e PCR negativos não é casual, mas refletem as condições do hospedeiro, como: maior contagem de células CD4+ e razão CD4/CD8, além de uma menor quantidade de imunoglobulinas (IgA e IgG) e progressão clínica mais lenta (Schechter, 1994).

A técnica do PCR, pode ser especialmente útil portanto, para identificar os indivíduos com maior resistência relativa à infecção pelo HIV e estudar outros fatores que contribuam para as baixas taxas de progressão da doença. Entretanto, a dificuldade de padronização, seu alto custo além do trabalho intensivo e demorado, têm levado a procura de novas técnicas que possam medir a carga viral.

Vários estudos detectaram que pacientes com culturas negativas de plasma ou soro, têm RNA do HIV detectáveis pela amplificação da reação da cadeia de polimerase. Assim, estudos recentes indicam que a quantidade de RNA plasmático, é capaz de predizer a progressão da doença, independente dos níveis de CD4+ (Sheldon, 1996). A despeito do pequeno número de casos e da necessidade de controle de fatores de confundimento, verificou-se uma forte associação entre o número de cópias de RNA do HIV no plasma materno e a probabilidade de transmissão vertical (Dickover, 1996).

Nesta linha de dosagem do RNA-viral plasmático foram desenvolvidos testes de "branched-DNA" que identificaram em 62 homossexuais, uma forte associação entre aqueles que desenvolveram aids tiveram declínio acentuado de células CD4+, em comparação aos que tinham níveis estáveis de CD4+. O complexo CID-Ag p24 só era significativo na análise univariada. Na análise multivariada o nível de RNA plasmático era a mais forte variável preditora com uma razão de produtos cruzados (odds ratio) de 10,8, independente da contagem de CD4+ (Mellors, 1995).

Um grande avanço na compreensão da dinâmica da infecção foram os estudos sobre a carga viral, que determinaram uma duração média de células infectadas de 2,2 dias e de vírus no plasma de 6 horas. Portanto, a falha no mecanismo imune do hospedeiro de suprimir, adequadamente, a viremia durante os estágios iniciais da doença parece ser um fator crítico para o rápido progresso da aids (Perelson, 1996).

A especificidade de resposta precoce na produção de anticorpos reflete a população circulante de vírus no momento da soroconversão (Zwart, 1992) e a postergação do desenvolvimento para aids está relacionada à presença de anticorpos específicos contra antígenos p-24. Indivíduos assintomáticos por longos períodos (7 anos ou mais) tinham , quando da soroconversão, uma carga sorológica de RNA viral inferior, quando comparados àqueles que desenvolveram a doença mais rapidamente, indicando que esta carga inicial definiria o desenvolvimento clínico (Hogervorst, 1994).

O reforço na expressão das células sangüíneas periféricas pode preceder a deterioração imunológica em um ou dois anos (Gupta, 1993), podendo a monitoração do RNA do HIV plasmático vir a substituir o critério de avaliação de terapias anti-virais, permitindo seu emprego previamente ao inicio da progressão clínica ou imunológica da doença (Landesman, 1996).

Após a administração de um inibidor da protease em 20 pacientes infectados, todos tiveram um rápido e intenso declínio da viremia plasmática na primeira semana de tratamento e uma redução na destruição de células CD4+. O rápido "turnover" do HIV-1, gerando uma grande diversidade viral, aumenta a oportunidade do mesmo escapar aos agentes terapêuticos. Assim, a terapia deve ser administrada o mais precocemente possível, ainda quando da soroconversão e os protocolos de monitoramento da atividade viral devem enfatizar os primeiros dias após a administração da droga (Ho, 1995).

As medidas de vírus circulantes deveriam fornecer uma indicação mais direta para a progressão da doença. Contudo, o emprego relativamente recente da carga viral, e tendo a resposta a tratamentos anti-virais se baseado em estudos de curta duração, alguns com relativamente poucos casos, ainda não foi possível correlacionar a progressão clínica a médio e longo prazo com os valores dos marcadores virológicos.

Como exemplo, em 27 pacientes com aids avançada tratados com didanosina (Ddi), aqueles que obtiveram uma redução durante o tratamento cinco vezes ou mais na titulação viral, apresentaram um maior aumento médio no ganho de peso, quando comparados aos que não tiveram esta redução. A presença ou ausência de antiginemia p-24 no inicio do tratamento não influenciava claramente a sobrevida, sendo a viremia um marcador mais sensível para correlações a curto prazo. Entretanto, a correlação clínica a longo prazo foi incerta (Shepp, 1993).

Desta forma, a doença de apresentação, a ocorrência de doenças oportunistas, os valores de exames hematológicos como contagem de células CD4, marcadores virais, entre outros, são fatores que devem ser considerados no estudo de sobrevida dos pacientes com HIV e aids (Portela,1997).

CAPÍTULO 3

CAPÍTULO 3

RESULTADOS DA ANÁLISE DE SOBREVIDA DOS PACIENTES COM AIDS NO MUNICÍPIO DO RIO DE JANEIRO - 1983-87

Neste capítulo, descrevemos as principais características da sobrevida, desde o aparecimento da doença de apresentação até o óbito, dos pacientes diagnosticados com aids, no Município do Rio de Janeiro, no período de 1983 a 1987. Para tal, discorremos sobre os procedimentos para verificação da confiabilidade e melhoria das informações do banco de dados no qual baseamos nossas análises. Avaliamos o efeito da correção de informações por nós efetuadas, comparando os resultados da análise de sobrevida obtidos com o banco de dados original e o banco corrigido. Descrevemos a metodologia empregada para a análise de sobrevida e apresentamos os resultados referentes à sua duração e variáveis significativas. No capítulo seguinte complementaremos a análise da sobrevida até o ano de 1993.

A CONSTITUIÇÃO DO BANCO DE DADOS

Em agosto de 1994, o Programa de Doenças Sexualmente Transmissíveis-Aids da Secretaria Estadual de Saúde do Estado do Rio de Janeiro nos possibilitou o acesso ao banco de dados da Vigilância Epidemiológica desse Programa, que continha as informações do conjunto de prontuários resultantes da notificação de casos de aids desde o início da epidemia. Nossa análise de sobrevida se baseou, portanto, em um conjunto de dados secundários.

Uma das necessidades metodológicas de uma pesquisa, sobretudo quando se trata de um conjunto de dados secundários, onde o investigador não teve influência na coleta dos dados, é a garantia da validade e da confiabilidade dos resultados (Kleinbaum, 1982).

A validade se refere ao quanto os resultados são capazes de medir e representar a realidade. Para tanto, os instrumentos de medida, como exemplos, os aparelhos e testes empregados ou os itens de um questionário devem ser capazes de representar e medir corretamente o constructo teórico que se quer avaliar. A validade se refere, portanto, à consistência da relação entre o conceito teórico e o(s) indicador(es) empregado(s).

Em 1987, como já foi referido no capítulo anterior, os CDC (Centers for Disease Control, EUA) criaram uma definição de caso de aids, baseada em critérios que foram, internacionalmente, aceitos como válidos (Centers for Disease Control, suppl.1S,1987). Esses critérios (Brasil,1987), adaptados para o Brasil, foram utilizados pela Secretaria Estadual de Saúde, para definição dos casos ocorridos até esse período do estudo. Assim, o fato de utilizarmos dados secundários, não nos preocupou quanto ao quesito da validade dos resultados.

O outro quesito, que se refere à qualidade dos dados, denominado de confiabilidade, consiste na verificação do quanto um determinado procedimento de medida ao ser repetido, fornece um mesmo resultado, levando-se em conta, a possibilidade da existência de erro aleatório decorrente da variabilidade do fenômeno .

Decidimos analisar a confiabilidade das medidas, através da análise da consistência entre os dados originalmente registrados e por nós conferidos, afim de garantir a confiabilidade dos resultados da análise de sobrevida. Os métodos utilizados para verificação da confiabilidade e melhoria das informações do banco de dados serão descritos a seguir.

MATERIAL E MÉTODOS PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE E MELHORIA DAS INFORMAÇÕES DOS CASOS

Baseando-nos nas variáveis descritas pela literatura como sendo importantes na determinação da duração da sobrevida e levando em consideração os registros presentes nas fichas de notificação, selecionamos as seguintes variáveis para análise: *idade, sexo, escolaridade, categoria de exposição, ano de ocorrência e primeira doença indicativa de aids.*

A distribuição de freqüência do preenchimento dos itens acima selecionados constitui o conteúdo da tabela a seguir:

Tabela 3.1

Distribuição da proporção de informações ausentes nos casos de aids, com idade igual ou superior a 15 anos, do banco informatizado da vigilância epidemiológica do Programa de DST/Aids, segundo tipo de informação e ano. Município do Rio de Janeiro, 1983-93

ANO DO DIAGNÓSTICO	ESCOLARIDADE	CATEGORIA DE EXPOSIÇÃO	ANO DO ÓBITO	TOTAL DE CASOS
1983	83,3	16,7	16,7	6
1984	100,0	11,8	17,6	17
1985	77,2	12,7	24,1	79
1986	86,9	10,1	23,6	199
1987	80,6	18,4	23,1	445
Subtotal	**82,3**	**15,4**	**23,4**	**746**
1988	55,1	18,4	25,6	668
1989	46,7	25,0	29,5	868
1990	47,0	26,6	30,3	868
1991	37,5	23,1	47,6	903
1992	26,7	22,9	70,1	1025
1993	21,6	16,7	83,7	575
TOTAL	**44,9**	**22,7**	**44,8**	**5684**

Além do alto número de variáveis essenciais sem respostas, como a data do óbito, observamos também que a doença indicativa de aids não constava no arquivo original.

Decidimos rever todas as fichas de vigilância epidemiológica no período de 1983-87, com o intuito de preencher e corrigir o maior número de informações possíveis, afim de comparar o arquivo corrigido com o original e de acordo com os resultados obtidos criar fatores de correção para os anos mais recentes.

Com esse procedimento, verificamos ser possível resgatar a informação da primeira doença, que não constava do arquivo informatizado. Além disso, ocorreu em alguns casos a presença do registro nas fichas das variáveis *escolaridade* e *data do óbito* que não tinham sido incorporadas ao arquivo em meio magnético.

Retornamos, também, ao prontuário médico nos casos em que a *data do óbito* coincidia com a *data do diagnóstico*. Para recuperar e melhorar as informações do banco de dados, realizamos alguns procedimentos que descreveremos a seguir.

PROCEDIMENTOS PARA MELHORIA DAS INFORMAÇÕES

1. A RECUPERAÇÃO DA DOENÇA DE APRESENTAÇÃO E DA DATA DO DIAGNÓSTICO

Com a revisão de todas as fichas, das 746 notificações iniciais, foram eliminados nove registros, cinco porque a *data de diagnóstico* correspondia apenas à data do resultado da sorologia positiva, porém a primeira *doença indicativa de aids* ocorria em anos posteriores a 1987. Os quatro restantes, também tinham a *data do diagnóstico* posterior a 1987, porém devido a erros de digitação tinham sido incluídos em anos anteriores. Nosso banco constou, portanto, de 737 casos.

A Secretaria Estadual de Saúde seguia, até então os critérios dos CDC, posteriormente adaptados pelo Ministério da Saúde para definir não só a data, mas, também, a doença de apresentação. Baseado nesse critério de diagnóstico, através da revisão das fichas, conseguimos obter a informação da doença de apresentação em 95,8% dos casos.

2. A RECUPERAÇÃO DA DATA DOS ÓBITOS

A. BUSCA ATIVA DE ÓBITOS QUE NÃO TERIAM SIDO NOTIFICADOS

Por ser a aids uma doença com conteúdo discriminatório, apresentando muitas vezes dificuldades para o diagnóstico e que suscita questões éticas conflitantes entre os direitos individuais e de saúde coletiva, muitas vezes os óbitos de aids são registrados como tendo outra causa básica, o que dificulta o conhecimento do óbito por parte da vigilância epidemiológica.

Em nosso banco de dados, do total de 737 casos no período de 1983 a 1987 houve 162 casos (22,0%) sem informação da data do óbito. Para tentar resgatar essa informação, elaboramos uma lista de óbitos, cuja causa básica era aids, imunodeficiência, doenças indicativas de aids ou infeções oportunistas e outras patologias que poderiam estar mascarando casos de aids, baseando-nos na lista de causas prováveis de subregistro de aids utilizada por Buchalla, 1993.

Entre as causas que englobaram cerca de 90% dos subregistros dos óbitos de aids detectadas pela referida Autora, identificamos 2957 registros de óbitos do sexo masculino, nos anos de 1986 a 1988, na faixa etária de 15 a 59 anos no Município do Rio de Janeiro. A razão de não procedermos essa análise para os óbitos do sexo feminino decorreu de sua pouca expressão numérica, até então.

Com o número do registro do óbito, conferimos, manualmente, os originais dos atestados de óbito nos arquivos da Secretaria Estadual, com a listagem por ordem alfabética dos pacientes que não tinham a informação da data do óbito. Esta conferência manual se deveu ao fato de que, para os anos trabalhados, as fitas magnéticas com as informações de óbitos do Ministério da Saúde, continham somente o número do registro, não constando o nome do indivíduo. Com esse procedimento obtivemos os resultados apresentados na tabela 3.2.

Tabela 3.2

Distribuição do número de óbitos por aids registrados no SIM/MS (*) e não notificados ao Programa DST/Aids, encontrados por busca ativa dos registros do Ministério da Saúde, segundo a causa básica referida. Município do Rio de Janeiro, 1986-88

CAUSA BÁSICA (**)	ÓBITOS CONFERIDOS POR BUSCA ATIVA	CASOS NÃO NOTIFICADOS
-Aids(279.1)	621	10
-Tuberculose (010-018)	839	2
-Pneumonias e Bronco-pneumonia (480-486)	1010	7
-Pneumocistose e outras Doenças infecciosas e parasitárias (136)	6	-
-Sarcoma de Kaposi (173.9)	12	-
-Criptococose (117.5)	11	-
-Abscesso intracraniano (324.0)	18	-
-Algumas Doenças Inflamatórias do SNC (320-323)	103	-
-Toxoplasmose (130)	9	-
-Imunodeficiência (279.3)	-	-
-Septicemia (038.9)	164	1
-Linfosarcoma e Linfoma (200-202)	164	4
TOTAL	2957	25

(*) Sistema de Informações de Mortalidade / Ministério da Saúde

(**) Organização Mundial da Saúde, 1978

B. RECUPERAÇÃO DAS DATAS DE ÓBITOS ATRAVÉS DA REVISÃO DAS FICHAS DE NOTIFICAÇÃO E TELEFONEMAS

Conforme referimos, anteriormente, a revisão de todas as fichas de notificação permitiu a recuperação de datas de óbitos que não haviam sido informatizadas. Além disso constavam nas fichas, informações de datas mais recentes onde o paciente ainda estava vivo. Essas datas foram consideradas como censura para a análise de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier, como veremos adiante.

Verificamos, também, a presença do registro de telefones de médicos/amigos e familiares. Apesar do tempo já decorrido, e, portanto, de uma possível mudança de proprietários e de números de telefones, a busca de informações através de telefonemas resultou também em uma maneira profícua de diminuir o número de variáveis sem informações.

Combinando os métodos de busca ativa de subnotificação, com revisão de fichas e telefonemas conseguimos reduzir as perdas das datas de óbitos para os seguintes níveis: do total inicial de 162 pacientes que não havia registro da data de óbito recuperamos a informação em 72 casos representando 44,4% de melhoria de informação nessa variável, conforme os processos descritos na tabela 3.3.

Tabela 3.3

Distribuição de casos de aids com recuperação da data de óbito, segundo o processo utilizado. Município do Rio de Janeiro, 1983-87

PROCESSO UTILIZADO	NÚMERO TOTAL RECUPERADO	FREQÜÊNCIA RELATIVA (%)
-Busca Ativa de Atestados	25	34,7
-Revisão de Fichas	7	9,7
-Contatos Telefônicos com Médicos	3	4,2
-Contatos Telefônicos com Familiares/amigos	9	12,5
-Fichas com informação de "censura" (*)	28	38,9
TOTAL	72	100,0

(*) informações que constavam na ficha indicando que o paciente havia sobrevivido até determinada data.

3. REVISÃO DE PRONTUÁRIOS

Fizemos uma listagem dos indivíduos que não tinham a *data do óbito*, ou cuja sobrevida tenha sido igual a um dia, assim como de indivíduos que tinham informações incoerentes (como óbito anterior ao diagnóstico) e procedemos a um levantamento dos prontuários onde os mesmos tiveram sua última consulta. Nos ativemos aos casos dos principais hospitais que concentravam o atendimento a pacientes com aids, na época, a saber: Hospital Gaffrée Guinle da Universidade do Rio de Janeiro, Hospital Clementino de Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Hospital Pedro Ernesto da Universidade Estadual do Rio de Janeiro e Hospital Evandro Chagas da Fundação Oswaldo Cruz. Do total de casos estudados (n= 734), foram revistos cerca de 15 % dos prontuários médicos, com conferência de todas as variáveis consideradas para a análise.

4. RECUPERAÇÃO DAS INFORMAÇÕES SOBRE CATEGORIA DE EXPOSIÇÃO E ESCOLARIDADE

A recuperação dessas informações foi efetuada, basicamente, a partir da revisão de: fichas de vigilância epidemiológica, atestados de óbito que estavam anexados às mesmas, prontuários médicos e, finalmente, através dos telefonemas para médicos, familiares ou amigos.

Os resultados finais, desses procedimentos, mostraram uma expressiva melhoria das informações, sobretudo da variável *nível de escolaridade*, de acordo com a tabela número 3.4.

Tabela 3.4

Percentual (%) de ausência de registro de informações, no banco de dados informatizado do Programa de DST/Aids, segundo variáveis selecionadas. Município do Rio de Janeiro, 1983-87

VARIÁVEL	PERCENTUAIS AUSENTES ORIGINALMENTE(*)	PERCENTUAIS AUSENTES APÓS REVISÃO (**)
Escolaridade	82,3	28,1
Categoria de Exposição	15,4	11,6
Ano do óbito	23,4	12,2
Doença de Apresentação	100,0	4,2

(*) nos 746 casos do banco original

(**) nos 734 casos após revisão

METODOLOGIA PARA A ANÁLISE DE SOBREVIDA

Em função da revisão bibliográfica e das informações que constavam nas fichas de vigilância epidemiológica selecionamos as seguintes variáveis para análise: *sexo, idade, ano do diagnóstico, escolaridade, categoria de exposição e doença de apresentação.*

Na análise de sobrevida aplicamos o procedimento de Kaplan-Meier e a comparação das curvas de sobrevida foi obtida através do teste "score" (Hosmer, 1989). A variável tempo de sobrevida foi determinada como a diferença em dias, entre a *data do óbito* e a *data do diagnóstico*, tratando o indivíduo que morreu como falha (censura = 1). Para aqueles que não tinham precisamente a data do óbito e, sim, a última data em que, comprovadamente, o indivíduo ainda estava vivo, foi considerado como tempo de sobrevida a diferença entre esta data e a *data do diagnóstico*. Neste caso, o indivíduo foi tratado como censura para efeito da análise (n = 28). Aqueles que não possuíam nem a data de óbito ou informações de sobrevivência até alguma data mais recente, como por exemplo, a data da última consulta médica, foram excluídos da análise (90 em 734 = 12,26%). Nossa análise se baseou até o ano de 1987, portanto, em 644 casos.

Utilizamos para análise da sobrevida o aplicativo estatístico "Statistics and Epidemiology Research Corporation: EGRET,1985". Inicialmente consideramos nas análises efetuadas a totalidade dos indivíduos, em seguida, após verificar a presença de indivíduos com observação de somente um dia de duração (n= 106) e a distorção que causavam nos resultados, optamos por excluí-los da análise.

Realizamos um estudo descritivo do tempo de sobrevida utilizando algumas medidas de tendência central (média, moda e mediana) e de variabilidade (desvio-padrão), desconsiderando as censuras.

Com o procedimento de Kaplan-Meier, determinamos o tempo de sobrevida geral e o tempo de sobrevida por estrato estabelecido a partir da categorização de cada variável considerada para análise. No caso de tratar-se de uma variável qualitativa as categorias foram, por vezes, agregadas a fim de evitar a presença de freqüências muito baixas, respeitando a formação de grupos homogêneos. Para variáveis contínuas, criamos categorias de acordo com suas características e segundo análises semelhantes referidas na bibliografia.

Em seguida, utilizamos o modelo de riscos proporcionais de Cox (Hazards Ratio - HR), com o intuito de verificar o efeito uni e multivariado das variáveis de estudo. Os testes de hipótese sobre os parâmetros estimados foram feitos através da estatística da razão de verossimilhança (Clayton, 1993), considerando, o nível de significância para rejeição da hipótese nula os valores igual ou menor que 0,05.

Para as variáveis categóricas, estimou-se os valores dos parâmetros para cada estrato das variáveis, permitindo, então, a identificação de efeitos diferenciados entre os mesmos. Quando se tratou de uma variável contínua, consideramos inicialmente o valor do parâmetro linear, que representa o aumento ocorrido nos estimadores para cada unidade de troca de aumento da variável, e em seguida procedemos à análise com a transformação da variável contínua em categórica.

Foram criados quatro modelos de análise. No primeiro, determinamos a magnitude e a significância dos estimadores de cada uma das variáveis individualmente. Em seguida, procedemos à introdução das variáveis que mostraram efeito significativo simultaneamente, afim de observar seu efeito conjunto e detectar variáveis que tivessem um papel de confundimento ou modificador de efeito. Neste modelo, verificamos a proporcionalidade das razões de riscos, através do teste obtido pela introdução de uma variável explanatória adicional, no caso a função tempo-dependente utilizada no "software" EGRET (Hayes,1992), com o qual foram processados os dados. Com este procedimento, detectamos a ocorrência de falta de manutenção da proporcionalidade da razão de riscos da variável presença de sarcoma de Kaposi como doença de apresentação.

Em decorrência, constituímos o segundo modelo de análise. Neste, compusemos grupos segundo a presença ou ausência da variável presença de *sarcoma de Kaposi* como doença de apresentação. Esse tratamento seria semelhante à introdução dessa variável como variável de confundimento, e os resultados seriam então "controlados" pela sua presença ou ausência.

Dentre as variáveis selecionadas para estudo, a doença de apresentação tinha um caráter de evento competidor. Quando existe a ocorrência de eventos competidores, Veugelers e colaboradores, 1994 sugerem que os indivíduos com essa característica sejam considerados como perdas e, portanto, tratados na análise como censura. Constituímos, então, um terceiro modelo, considerando o sarcoma de Kaposi como evento competidor. Verificamos, também, a

distribuição dos indivíduos com *sarcoma de Kaposi* com ou sem *candidíase oral* como doença de apresentação segundo as *categorias de transmissão*.

Finalmente, o quarto modelo excluiu da análise os indivíduos com esta doença, de acordo com a proposta estabelecida por Carré e colaboradores, 1994.

Inicialmente, analisamos os casos notificados até 1987. Comparamos os resultados obtidos no arquivo original que não sofreu qualquer correção nas variáveis com os resultados do arquivo para os quais foram corrigidas as informações pelos processos descritos anteriormente. O primeiro arquivo continha as informações dos 572 indivíduos que possuíam a *data de óbito* no total de 734 indivíduos. No segundo arquivo às informações desses mesmos 572 indivíduos com suas informações corrigidas foram agregados 72 indivíduos para os quais recuperamos a informação do óbito ou da última data em que estava vivo, em um total de 644 casos.

Esta comparação entre os dois arquivos visou a determinar o grau de concordância entre os resultados desses dois arquivos e, portanto, a medida da possibilidade de estendermos a análise, até anos mais recentes, no arquivo integral (com 5684 indivíduos diagnosticados até 1993) no qual não foram feitas correções nas variáveis de estudo.

Doravante, denominaremos esses arquivos como "arquivo original" (AO, com 572 indivíduos), "arquivo corrigido" (AC, com 644 indivíduos) e "arquivo integral" (AI, com 5684 indivíduos).

RESULTADOS

1. DURAÇÃO DO TEMPO DE SOBREVIDA

A duração da sobrevida quando não levamos em conta as censuras e consideramos apenas as medidas de tendência central (média, moda e mediana) e de variabilidade (desvio-padrão) está disposta na tabela 3.5.

Tabela 3.5

Sobrevida, em dias, dos pacientes com aids, dos arquivos original (AO), corrigido (AC) e dos indivíduos que tiveram a data do óbito obtidas por busca ativa. Município do Rio de Janeiro, 1983-87

SOBREVIDA EM DIAS (*)	ARQUIVO CORRIGIDO (N = 644)	ARQUIVO ORIGINAL (N = 572)	ÓBITO OBTIDO POR BUSCA ATIVA (N = 72)
Média	272	226	591
Mediana	94	61	322
Desvio Padrão	464	404	738

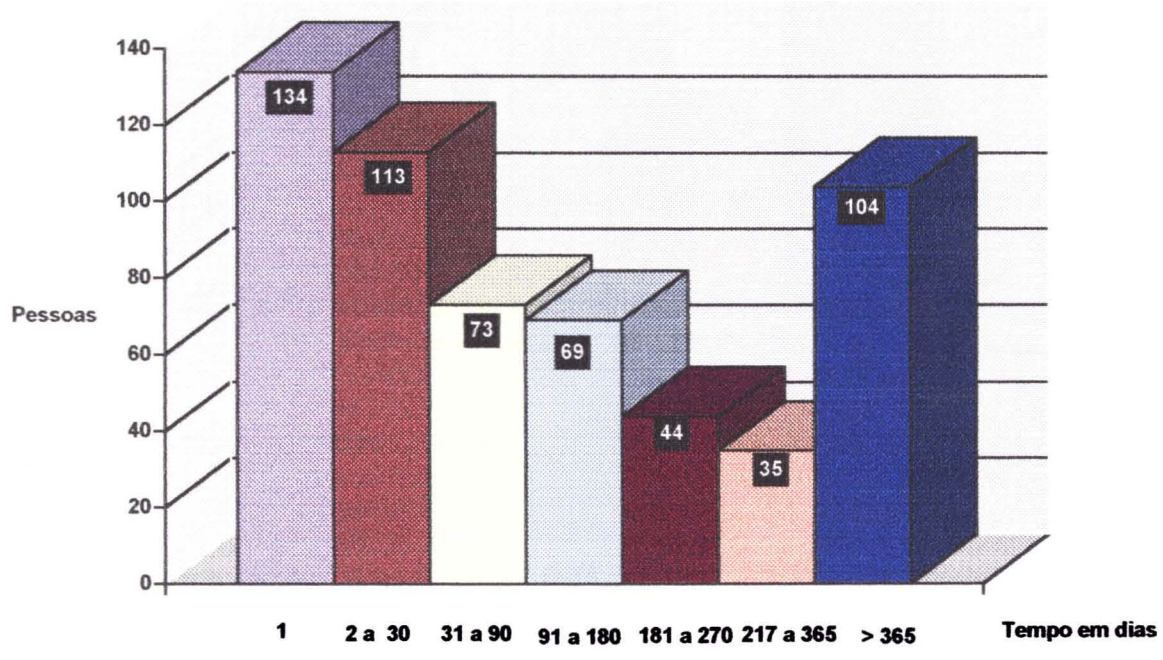
(*)não levando em conta a censura

Em função da correção dos dados, conforme observamos, há uma grande diferença entre os valores da média e da mediana em ambos os arquivos (AO e AC).

Outro item considerado foi a existência de um percentual considerável de indivíduos com sobrevida de um dia, constituindo um grupo de indivíduos que vieram a ser considerados como caso apenas na *data do óbito*, em um total de 134 indivíduos do arquivo original, correspondendo a 23,4% dos casos (vide gráfico 3.1).

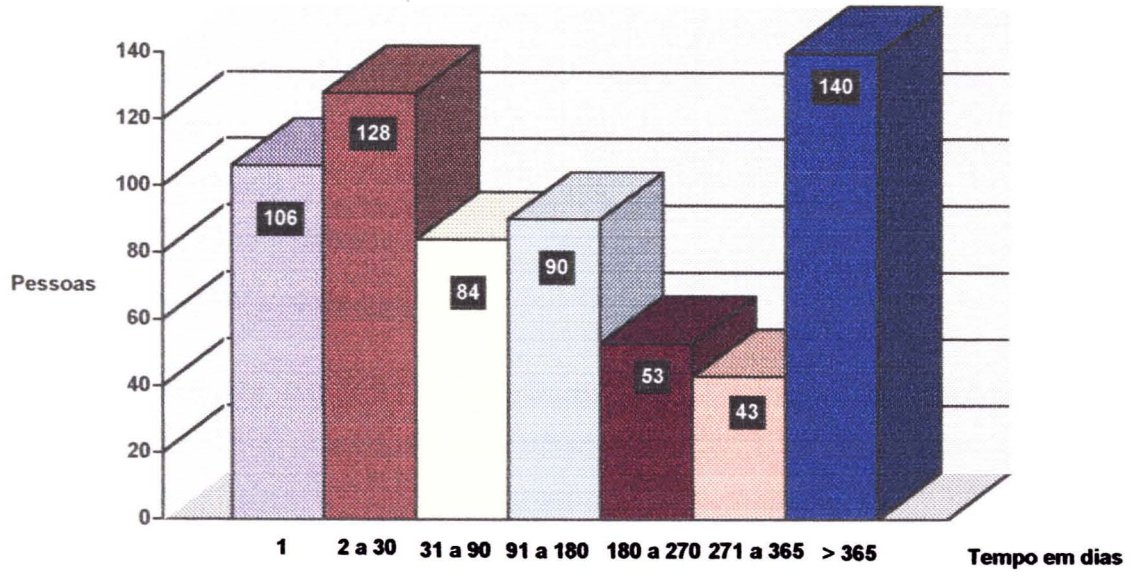
Gráfico 3.1

Sobrevida do Arquivo Original (n=572)



Após a busca nos prontuários e fichas, identificamos com maior precisão a duração da sobrevida de alguns desses indivíduos, e esse percentual caiu para 16,5% no arquivo corrigido (vide gráfico 3.2). Esta incorporação dos novos valores corrigidos, superiores a um dia, também contribuiu para a maior diferença entre os resultados dos arquivos corrigido e original, como sinalizado anteriormente.

Gráfico 3.2



Evidentemente a existência de indivíduos com um dia de sobrevida decorreu não da evolução da doença, mas por questões da capacidade da Vigilância Epidemiológica de detectar, precocemente, ou não os casos.

De acordo com os valores das tabelas 3.5 e 3.6, quando excluímos esses indivíduos encontramos uma grande alteração da média (325-272= 53 dias) e da mediana (135-94= 41 dias) no arquivo corrigido. No arquivo original, esta correção correspondeu a elevação da média em 69,1 dias (295-226= 69 dias) e da mediana em 65 dias (126-61= 65 dias).

Tabela 3.6

Tempo de sobrevida nos arquivos original (AO) e corrigido (AC), quando excluídos da análise os indivíduos com tempos correspondentes a 1 dia de observação. Município do Rio de Janeiro, 1983-87

TEMPO DE SOBREVIDA EM DIAS(*)	ARQUIVO AC (CORRIGIDO)	ARQUIVO AO (ORIGINAL)
Média	325	295
Mediana	135	126
Desvio Padrão	491	439

(*)sem levar em conta a censura

A análise da sobrevida, incorporando as informações de censura, foram estimadas pelo procedimento de Kaplan-Meier, obtendo-se os resultados apresentados nas tabelas 3.7 e 3.8, o mostrando discreta diferença na mediana quando comparado com os valores da tabela 3.5.

Tabela 3.7

Sobrevida (em dias), segundo quartis, obtida com o procedimento de Kaplan-Meier nos arquivos AO e AC. Município do Rio de Janeiro, 1983-87

PERCENTIS (KAPLAN-MEIER)	SOBREVIDA NO ARQUIVO AC	SOBREVIDA NO ARQUIVO AO
75%	10	2
50%	96	61
25%	317	263

Os resultados apontaram uma sobrevida de 35 dias a mais no percentil 50% (96 - 61= 35 dias) quando comparados os arquivos AC com o arquivo AO e uma diferença de 54 dias no percentil 25% (317-263 = 54 dias).

Ao excluirmos aqueles casos com apenas um dia de sobrevida a diferença de sobrevida estimada pelo procedimento de Kaplan-Meier entre os dois arquivos foi de 21 dias (146-125 = 21 dias) para o percentil 50% e de 39 dias para o percentil 25% (385 - 346 = 39 dias), conforme a tabela 3.8. A curva de sobrevida correspondente encontra-se no anexo 1.

Tabela 3.8

Sobrevida (em dias), segundo quartis, obtida com o procedimento de Kaplan-Meier, quando excluídos da análise os indivíduos com tempos correspondentes a 1 dia de observação, nos arquivos AO e AC. Município do Rio de Janeiro, 1983-87

PERCENTIS (KAPLAN-MEIER)	SOBREVIDA NO ARQUIVO AC	SOBREVIDA NO ARQUIVO AO
75%	32	29
50%	146	125
25%	385	346

Na análise de Kaplan-Meier, o impacto da retirada dos indivíduos com somente um dia, também, se fez presente com um grande aumento na duração da sobrevida, para todos os percentis, em ambos os arquivos.

Os resultados acima indicaram que diante do viés resultante da não correção das informações, ao trabalharmos com o arquivo não corrigido, obtivemos sempre o que denominamos de "sobrevida mínima", principalmente quando incluímos os indivíduos com sobrevida de um dia.

Como a duração de um dia de sobrevida é totalmente inverossímil, do ponto de vista da história natural da doença, decidimos excluir das análises esses indivíduos. Optamos por manter todos os demais, mesmo aqueles com sobrevidas entre dois e sete dias, pois o percentual nesta condição foi somente 5,2% dos casos.

Em seguida descreveremos a sobrevida segundo as variáveis apontadas pela literatura como importantes na determinação da sua duração e que estavam presentes nos arquivos, a saber: *idade, sexo, escolaridade, categoria de exposição, ano de ocorrência e primeira doença indicativa de aids.*

2. IDADE QUANDO DA APRESENTAÇÃO DA PRIMEIRA DOENÇA

A distribuição segundo faixa etária em ambos os arquivos foi muito semelhante, conforme descrito na tabela 3.9.

Tabela 3.9

Distribuição etária, nos arquivos AO e AC. Município do Rio de Janeiro, 1983-87

IDADE (EM ANOS)	ARQUIVO AC (CORRIGIDO)	ARQUIVO AO (ORIGINAL)
Média	36,4	36,7
Mediana	35,0	35,0
Desvio-padrão	10,2	10,3

No arquivo AC, tratando a *idade ao diagnóstico* como uma variável contínua, o valor do parâmetro linear no modelo de Cox foi de 1,021 (I.C. a 95% = 1,013 - 1,029) com valor de p <0,001. Para o arquivo AO, o parâmetro linear correspondeu a 1,015 (I.C. a 95% = 1,007 - 1,023) e valor de p <0,001.

Esses resultados indicaram um impacto importante na progressão das taxas para indivíduos que diferiam em suas idades no momento do diagnóstico. Para cada dez anos de incremento da idade ao diagnóstico, correspondeu um aumento da razão da função de riscos (HR) de 1,23 e 1,16 respectivamente nos arquivos AC e AO.

Considerando a *idade* como uma variável categórica, recorrendo a grupos de idade, constituídos de acordo com suas freqüências relativas, obtivemos os resultados contidos na tabela 3.10.

Tabela 3.10

Sobrevida (em dias), por faixa etária, segundo quartis da análise de Kaplan-Meier, no arquivo AC. Município do Rio de Janeiro, 1983-87

FAIXA ETÁRIA (EM ANOS)	PERCENTIL 75 (KAPLAN-MEIER)	PERCENTIL 50 (KAPLAN-MEIER)	PERCENTIL 25 (KAPLAN-MEIER)
15-29	29	145	530
30-34	10	113	386
35-44	10	78	303
45 e +	3	42	206

A análise de Kaplan-Meier apresentou um teste "score" significativo, indicando que existe uma diferença entre as curvas de sobrevida segundo os grupos etários. O efeito da variável idade, na análise de Cox, tomando como grupo basal os indivíduos de 15-29 anos de idade evidenciou que quanto maior a *idade ao diagnóstico*, menor a sobrevida, apresentando os mais velhos uma sobrevida quase duas vezes menor como verificamos na tabela 3.11.

Tabela 3.11

Resultados da análise de Cox, segundo faixa etária, no arquivo AC. Município do Rio de Janeiro, 1983-87

FAIXA ETÁRIA (EM ANOS)	TESTE "SCORE"	VALOR DE P(*)	RAZÃO DE RISCOS (HR)	I.C. a 95%	VALOR DE P(*)
30-34	0,38	0,53	1,25	0,99-1,58	0,57
35-44	2,0	0,114	1,44	1,16-1,78	<0,001
45 e +	15,36	<0,001	1,86	1,45-2,39	<0,001
TOTAL	26,30	<0,001	-	-	<0,001

(*) Nível de significância descritivo

Resultados semelhantes, na análise de Cox, foram encontrados quando retiramos as observações referentes a um só dia de sobrevida.

Para confronto dos arquivos, seguimos os mesmos procedimentos para o AO, verificando a ocorrência do mesmo fenômeno de menor sobrevida para idades mais velhas. Este efeito foi porém amenizado, com os mais velhos apresentando uma sobrevida 50% menor quando comparados aos mais novos conforme as tabelas 3.12 e 3.13.

Tabela 3.12

Sobrevida (em dias), por faixa etária, segundo quartis da análise de Kaplan-Meier, no arquivo AO. Município do Rio de Janeiro,1983-87

FAIXA ETÁRIA (ANOS)	PERCENTIL 75 (KAPLAN-MEIER)	PERCENTIL 50 (KAPLAN-MEIER)	PERCENTIL 25 (KAPLAN-MEIER)
15-29	3	83	381
30-34	9	113	301
35-44	3	47	192
45 e +	1	35	182

Tabela 3.13

Resultados da análise de Cox, segundo faixa etária, no arquivo AO. Município do Rio de Janeiro, 1983-87

FAIXA ETÁRIA (EM ANOS)	TESTE "SCORE"	VALOR DE P(*)	RAZÃO DE RISCOS (HR)	I.C. a 95%	VALOR DE P(*)
30-34	2,02	0,15	1,04	0,82-1,3	0,70
35-44	1,54	0,21	1,26	1,01-1,57	0,04
45 e +	6,96	0,008	1,47	1,14-1,89	0,003
TOTAL	11,72	0,008			0,009

(*) Nível de significância descritivo

Igualmente, quando retiramos os valores de tempo de sobrevida correspondentes a 1 dia, no arquivo AO, não houve modificação significativa nos resultados na análise de Cox.

Ainda com a variável *idade*, criamos uma nova categorização, constituída de dois grupos: os mais jovens com até 35 anos e os mais velhos com 36 ou mais. Este ponto de corte além de ser compatível com a estrutura etária dos dados dos arquivos permitiu a comparabilidade com resultados, freqüentemente, referidos na literatura. Os valores encontrados, levando-se em conta essa distribuição etária, estão contidos na tabela 3.14. A curva de sobrevida segundo grupos etários pode ser observada no anexo 2.

Tabela 3.14

Sobrevida (em dias), *por faixa etária*, segundo quartis da análise de Kaplan-Meier, no arquivo AC. Município do Rio de Janeiro, 1983-87

FAIXA ETÁRIA (ANOS)	PERCENTIL 75 (KAPLAN-MEIER)	PERCENTIL 50 (KAPLAN-MEIER)	PERCENTIL 25 (KAPLAN-MEIER)
Até 35	14	124	410
36 e +	7	62	240

Os resultados da análise de Cox, segundo *faixa etária*, no arquivo AC, indicou uma razão da função de riscos (HR) de 1,41, com 95% de intervalo de confiança (I.C.) correspondente a 1,20-1,66, e valor de p <0,001.

Quando trabalhamos com o arquivo AO os resultados estão descritos na tabela 3.15 foram:

Tabela 3.15

Sobrevida (em dias), por *faixa etária*, segundo quartis da análise de Kaplan-Meier, no arquivo AO. Município do Rio de Janeiro, 1983-87

FAIXA ETÁRIA (ANOS)	PERCENTIL 75 (KAPLAN-MEIER)	PERCENTIL 50 (KAPLAN-MEIER)	PERCENTIL 25 (KAPLAN-MEIER)
Até 35	7	93	355
36 e +	1	34	181

Os resultados da análise de Cox, segundo *faixa etária*, para o arquivo AC, corresponderam à razão da função de riscos (HR) de 1,36, com intervalo de 95% de confiança (I.C.) igual a 1,15-1,60, e valor de p <0,001.

Portanto, para esse ponto de corte os resultados foram semelhantes em ambos os arquivos, havendo uma sobrevida aproximadamente 40 % menor nos mais velhos, quando comparados com os mais novos (igualmente não houve mudança significativa quando excluímos os indivíduos com um dia de sobrevida).

Concluindo, esses resultados indicam que a *idade* quando da doença de apresentação foi significativa na determinação da duração da sobrevida, com aumento progressivo dos riscos de mortalidade a idades mais velhas.

3. CATEGORIA DE EXPOSIÇÃO

A *categoria de exposição* tem sido apontada como uma das variáveis que influenciam no tempo de sobrevida. Em nosso arquivo, existiam 17 tipos de *categorias de exposição* que refletiam combinações múltiplas entre as categorias, tradicionalmente, consideradas, a saber: *homossexuais, bissexuais, hemofílicos, transfundidos, usuários de drogas injetáveis (UDI) e heterossexuais.*

Exploramos a *categoria de exposição* com a criação de diversas variáveis. A princípio verificamos o efeito das categorias, tradicionalmente, utilizadas descritas acima.

Em seguida, em função de sua distribuição de freqüências, reagrupamos essas categorias incluindo em um único estrato todas aquelas que tivessem freqüências inferiores a 9%.

Posteriormente, definimos uma nova variável, com a inclusão nas categorias acima dos indivíduos com exposições múltiplas. Em todos os casos acima, a categoria dos *homossexuais* foi considerada como categoria basal.

Constituímos também variáveis "dummy" para *homossexuais* (=1), *bissexuais* (=1), *hemofílicos* (=1) *transfundidos*(=1), *UDI* (=1), *e heterossexuais* (=1), para observar o efeito individual de cada categoria principal, frente às demais (=0).

E, finalmente, criamos variáveis para verificar o efeito da *transmissão somente sexual* e *transmissão somente sangüínea* frente às demais. No primeiro caso, agrupamos as categorias de *homossexuais*, *bissexuais* e *heterossexuais* (=1), e comparamos com os demais (=0). No segundo caso consideramos a transmissão nos *transfundidos*, *usuários de drogas injetáveis* (UDI) e *hemofílicos* (=1) comparadas com os demais (=0).

Para ambos os arquivos AC e AO nenhuma dessas variáveis relacionadas à *categoria de exposição* obteve resultados significativos.

4. ESCOLARIDADE

Havia, originalmente, a presença de cinco níveis de *escolaridade*: analfabeto, quarta série ou menos, quinta série ou mais, segundo grau completo ou incompleto e superior completo ou incompleto. Igualmente criamos variáveis, reagrupando essas categorias, com o intuito de homogeneizá-las e permitir um aumento do número de observações por nível reagrupado.

No arquivo AC os resultados da análise de Kaplan-Meier e de Cox foram não significativos.

O elevado percentual de ausência de informação no arquivo AO (85,7%) impediu uma comparação entre os arquivos.

5. ANO DE DIAGNÓSTICO

Os *anos de diagnósticos* foram considerados individualmente e reagrupados em duas categorias (até 1986 e 1987). O resultado da análise de sobrevida também foi não significativo em ambos os arquivos.

6. SEXO

O pequeno número de casos do sexo feminino ocorrido no período de estudo não permitiu identificar diferenças de sobrevida entre os *sexos*, em ambos os arquivos.

O resumo da análise de Cox, no arquivo AC, de variáveis cujos resultados não foram estatisticamente significantes encontram-se a seguir, na tabela 3.16. Os valores da sobrevida mediana estão contidos na tabela 3.17.

Tabela 3.16

Resultados da análise de Cox, cujas variáveis não foram estatisticamente significantes. Arquivo AC. Município do Rio de Janeiro, 1983-87

VARIÁVEL	CATEGORIA REFERENTE	TESTE "SCORE"	VALOR DE P	RAZÃO DE RISCOS (HR)	I.C. a 95%	VALOR DE P
SEXO	MASCULINO	0,068	0,794	1,05	0,74 - 1,47	0,796
PRÁTICA HOMOSSEXUAL	PRÁTICA NÃO HOMOSSEXUAL	0,016	0,899	0,98	0,82 - 1,18	0,899
PRÁTICA BISSEXUAL	PRÁTICA NÃO BISSEXUAL	0,043	0,835	0,97	0,78 - 1,21	0,835
PRÁTICA HETEROSSEXUAL	PRÁTICA NÃO HETEROSSEXUAL	0,868	0,352	0,80	0,49 - 1,28	0,336
HISTÓRIA DE TRANSFUSÃO SANGÜÍNEA	SEM HISTÓRIA DE TRANSFUSÃO SANGÜÍNEA	3,048	0,081	1,29	0,96 - 1,72	0,092
UDI	NÃO UDI	0,064	0,800	0,95	0,67 - 1,35	0,798
TRANSMISSÃO SOMENTE SEXUAL	TRANSMISSÃO NÃO SEXUAL	1,117	0,291	0,89	0,71 - 1,10	0,291
TRANSMISSÃO SOMENTE SANGÜÍNEA	TRANSMISSÃO NÃO SANGÜÍNEA	1,388	0,239	1,15	0,90 - 1,45	0,246
ANO DE DIAGNÓSTICO	1983	0,269	0,604	1,02	0,93 - 1,13	0,602
ESCOLARIDADE	ANALFABETO	0,127	0,721	0,98	0,91 - 1,06	0,721

Tabela 3.17

Valores da sobrevida mediana, em dias, das variáveis não significativas estatisticamente. Arquivo AC. Município do Rio de Janeiro, 1983-87

VARIÁVEIS	PERCENTIL 50
SEXO MASCULINO	148
SEXO FEMININO	108
ANO DIAGNÓSTICO 1983	110
ANO DIAGNÓSTICO 1984	177
ANO DIAGNÓSTICO 1985	180
ANO DIAGNÓSTICO 1986	94
ANO DIAGNÓSTICO 1987	130
NÍVEL DE ESCOLARIDADE	
ANALFABETO	118
QUARTA SÉRIE OU MENOS	125
QUINTA SÉRIE OU MAIS	103
SEGUNDO GRAU (COMPLETO / INCOMPLETO)	141
SUPERIOR (COMPLETO/ INCOMPLETO)	164
CATEGORIA DE EXPOSIÇÃO	
HOMOSSEXUAL	164
BISSEXUAL	131
HETEROSSEXUAL	208
TRANSFUNDIDOS	106
HEMOFÍLICOS	213
UDI	148
TRANSMISSÃO SOMENTE SEXUAL	157
TRANSMISSÃO SOMENTE SANGÜÍNEA	114

7. DOENÇA DE APRESENTAÇÃO

Conforme apontado anteriormente esta variável não constava no arquivo da Secretaria de Saúde do Estado do Rio de Janeiro, porém foi por nós incorporada recorrendo à revisão das fichas de notificação. Os resultados referem-se, portanto, ao arquivo corrigido.

Em 27 indivíduos (4,2% dos 644) não foi possível identificar a *doença de apresentação*. Nos demais verificamos a presença de 85 diferentes tipos *de doenças de apresentação*. Desse total, 26 tipos representavam a ocorrência de uma única doença (462 casos), 40 resultavam da combinação de duas doenças (134 casos) e os 19 tipos restantes (21 casos) refletiam a presença de três ou mais doenças simultaneamente ao momento do diagnóstico. A distribuição de freqüências dos grupos de doenças mais freqüentes encontra-se na tabela 3.18.

Tabela 3.18

Distribuição de casos de aids, no arquivo corrigido, segundo *doenças de apresentação*. Município do Rio de Janeiro, 1983-1987

DOENÇA DE APRESENTAÇÃO (*)	NÚMERO DE CASOS(**)	PERCENTUAL (%)
-CRIPTOSPORIDÍASE	51	8,3
-PNEUMONIA POR PC	70	11,3
-TUBERCULOSE	122	19,8
-CANDIDÍASE	79	12,8
-SARCOMA DE KAPOSI	78	12,6
-TOXOPLASMOSE	34	5,5
-DEMAIS DOENÇAS	183	29,7
TOTAL	617	100,0

(*) com ou sem candidíase oral

(**) excluindo os 27 casos sem informação da doença de apresentação

Criamos uma variável "dummy" para cada uma das doenças que tinham uma freqüência superior a 4% e comparamos a sobrevida com as demais *doenças de apresentação.*

Observamos, também, a concomitância, relativamente freqüente, de *candidíase oral* com outras *doenças de apresentação*. Definimos então variáveis constituídas dessas doenças mais freqüentes quando acompanhadas de *candidíase oral*, afim de verificar o efeito desse tipo de combinação de doenças na sobrevida, comparando com as demais doenças de apresentação (*modelo 1*). A análise de Cox, considerando as doenças de apresentação evidenciou os valores expressos na tabela 3.19.

Tabela 3.19

Resultados da análise de Cox, segundo *doença de apresentação*, no arquivo AC. Município do Rio de Janeiro, 1983-87

DOENÇA DE APRESENTAÇÃO	TESTE "SCORE"	VALOR DE P(*)	RAZÃO DE RISCOS (HR)	I.C. a 95%	VALOR DE P(*)
-TUBERCULOSE	9,068	0,003	0,70	0,56-0,88	**0,002**
-TUBERCULOSE COM CAND. ORAL	9,035	0,003	0,73	0,59-0,89	**0,002**
-SARCOMA DE KAPOSI	6,745	0,009	0,72	0,56-0,92	**0,007**
-SARCOMA DE KAPOSI COM CAND. ORAL	5,941	0,015	0,74	0,58-0,94	**0,012**
-CRIPTOSPORIDÍASE	2,705	0,100	1,32	0,95-1,85	0,115
-CRIPTOSPORIDÍASE COM CAND. ORAL	6,432	0,011	1,45	1,08-1,93	**0,016**
-TOXOPLASMOSE	0,908	0,341	0,82	0,55-1,23	0,327
-TOXOPLASMOSE COM CAND. ORAL	0,008	0,929	1,01	0,71-1,44	0,930
-CANDIDA	0,356	0,551	0,93	0,72-1,19	0,547
-PNEUMONIA POR PC	1,583	0,208	1,20	0,90-1,59	0,220
-PNEUMONIA POR PC COM CAND. ORAL	2,750	0,097	1,24	0,96-1,59	0,107

(*) Nível de significância descritivo

Os resultados apontaram que pacientes com *tuberculose* e *sarcoma de Kaposi* associados ou não à presença de *candidíase oral* tiveram uma sobrevida aproximadamente 30% maior quando comparados aos demais tipos de doença de apresentação. Por outro lado, aqueles cuja doença inicial foi *criptosporidíase* associada à *candidíase oral* tiveram uma sobrevida reduzida aproximadamente à metade, quando comparados aos demais. A análise de Kaplan-Meier indicou os seguintes resultados da tabela 3.20. As curvas comparativas, segundo cada doença de apresentação, encontram-se nos anexos 3 a 7.

Tabela 3.20

Sobrevida (em dias), segundo a *doença de apresentação*, por quartis da análise de Kaplan-Meier, no arquivo AC. Município do Rio de Janeiro, 1983-87

DOENÇA DE APRESENTAÇÃO	PERCENTIL 75 (KAPLAN-MEIER)	PERCENTIL 50 (KAPLAN-MEIER)	PERCENTIL 25 (KAPLAN-MEIER)
-TUBERCULOSE	18	197	599
-TUBERCULOSE COM CANDIDÍASE ORAL	10	137	599
-SARCOMA DE KAPOSI	106	244	398
-SARCOMA DE KAPOSI COM CAND. ORAL	78	240	398
-CRIPSTOSPORIDÍASE COM CAND. ORAL	10	49	147

É interessante notar que apesar de um pequeno aumento de 4,3% no número de casos de *tuberculose* com *candidíase oral* houve uma redução na mediana de sobrevida de quase 60 dias quando comparamos os indivíduos com *tuberculose* e *tuberculose* associada à *candidíase oral* frente aos demais.

Anteriormente, já havíamos sinalizado que o efeito bruto das *idades acima de 35* anos indicou uma sobrevida aproximadamente 40% menor quando comparadas à sobrevida em idades mais novas. Uma vez que determinadas doenças também mostraram-se significativas,

decidimos verificar o efeito da *idade* controlada por essas doenças. Os resultados, entretanto, do efeito da *idade* quando controlado pela *doença de apresentação* evidenciou apenas discreta diminuição, conforme os dados da tabela 3.21.

Tabela 3.21

Efeito bruto da *idade acima de 35 anos* comparada à *idade igual ou menor a 35 anos*, e efeito controlado pelas *doenças de apresentação*, no arquivo AC. Município do Rio de Janeiro, 1983-87

EFEITO DA IDADE CONTROLADO PELA DOENÇA DE APRESENTAÇÃO	RAZÃO DA FUNÇÃO DE RISCOS (HR)	VALOR DE P(*)
-EFEITO BRUTO DA IDADE > 35 ANOS	1,41	<0,001
-EFEITO DA IDADE > 35 ANOS CONTROLADO POR TUBERCULOSE	1,34	<0,001
-EFEITO DA IDADE > 35 ANOS CONTROLADO POR TUBERCULOSE E CANDIDÍASE ORAL	1,33	<0,001
-EFEITO DA IDADE > 35 ANOS CONTROLADO POR SARCOMA DE KAPOSI	1,39	<0,001
-EFEITO DA IDADE > 35 ANOS CONTROLADO POR SARCOMA DE KAPOSI E CANDIDÍASE ORAL	1,38	<0,001
-EFEITO DA IDADE > 35 ANOS CONTROLADO POR CRIPTOSPORIDÍASE E CANDIDÍASE ORAL	1,38	<0,001

(*) Nível de significância descritivo

Igualmente, o efeito da *doença de apresentação* controlado pela *idade* sofreu apenas discreta alteração como verificamos através do conteúdo da tabela 3.22.

Tabela 3.22

Efeito da *doença de apresentação* quando controlado pela *faixa etária acima de 35 anos,* no arquivo AC. Município do Rio de Janeiro, 1983-87

DOENÇA DE APRESENTAÇÃO	TESTE "SCORE"	VALOR DE P(*)	RAZÃO DE RISCOS (HR)	VALOR DE P(*)
-TUBERCULOSE	28,827	<0,001	0,70	<0,001
-TUBERCULOSE/ CANDIDÍASE ORAL	29,937	<0,001	0,70	<0,001
-SARCOMA DE KAPOSI	23,329	<0,001	0,81	<0,001
-SARCOMA DE KAPOSI / CAND. ORAL	22,678	<0,001	0,83	<0,001
-CRIPTOSPORIDÍASE/ CAND. ORAL	29,005	<0,001	1,58	<0,001

(*) Nível de significância descritivo

A alteração praticamente irrelevante dos resultados do modelo quando se controla a idade pela doença de apresentação e vice-versa indicou que havia um efeito da *idade* independente da *doença de apresentação*.

8. VERIFICAÇÃO DA PRESSUPOSIÇÃO DA MANUTENÇÃO DA PROPORCIONALIDADE DA RAZÃO DAS FUNÇÕES DE RISCO "HAZARD RATIO"

De acordo com a revisão de técnicas de análise de sobrevida, no capítulo 1, o modelo de Cox tem como pressuposição a manutenção de uma proporcionalidade da razão das funções de riscos (HR) entre os expostos e não expostos (ou categoria basal) à medida que o tempo passa. Esta assumpção pode ser verificada através do teste obtido pela introdução de uma variável explanatória adicional, no caso a função tempo-dependente, utilizada no "software" EGRET (Hayes,1992). Dessa forma, a única variável que apresentou valores de p significantes estatisticamente foi o *sarcoma de Kaposi* com ou *sem candidíase oral*, como pode ser verificado pelos dados da tabela 3.23.

Tabela 3.23

Resultados de verificação da pressuposição do modelo de Cox da manutenção da proporcionalidade da razão das funções de riscos (HR) no tempo, no arquivo AC. Município do Rio de Janeiro, 1983-87

VARIÁVEL	VALOR DE P	RAZÃO DAS "HAZARDS"
-SEXO	0,42	0,91
-IDADE	0,96	0,99
-ESCOLARIDADE	0,19	1,03
-ANO DE DIAGNÓSTICO	0,43	1,04
-PRÁTICA HOMOSSEXUAL	0,75	1,01
-PRÁTICA BISSEXUAL	0,67	0,97
-PRÁTICA HETEROSSEXUAL	0,86	0,98
-HISTÓRIA DE HEMOFILIA	0,46	1,10
-HISTÓRIA DE TRANSFUSÃO SANGÜÍNEA	0,71	0,96
-HISTÓRIA DE USO DE DROGAS INJETÁVEIS	0,86	0,98
-PRESENÇA DE TUBERCULOSE	0,23	1,09
-PRESENÇA DE TUBERCULOSE COM CANDIDÍASE ORAL	0,82	0,98
-PRESENÇA DE SARCOMA DE KAPOSI	**<0,001**	1,38
-PRESENÇA DE SARCOMA DE KAPOSI COM CANDIDÍASE ORAL	**0,002**	1,27
-PRESENÇA DE CRIPTOSPORIDÍASE	0,06	1,31
-PRESENÇA DE CRIPTOSPORIDÍASE COM CANDIDÍASE ORAL	0,86	1,02
-PRESENÇA DE CANDIDÍASE	0,23	0,91
-PRESENÇA DE PNEUMONIA POR PC	0,15	1,20
-PRESENÇA DE PNEUMONIA POR PC COM CANDIDÍASE ORAL	0,25	1,13
-PRESENÇA DE TOXOPLASMOSE	0,53	1,08
-PRESENÇA DE TOXOPLASMOSE COM CANDIDÍASE ORAL	0,54	1,07

Uma vez que a variável *sarcoma de Kaposi*, mostrava uma não proporcionalidade no tempo, da razão das funções de risco, construímos um novo modelo (*modelo 2*), no qual esta variável foi considerada como variável de estratificação para composição dos grupos de risco. Esse procedimento fez com que todas as variáveis estivessem controladas pela presença ou não de SK. Os resultados encontrados pontuaram valores semelhantes ao modelo 1 para a variável *idade acima de 35 anos*. Também a razão das funções de riscos (HR) resultantes da introdução das *doenças de apresentação* foram igualmente semelhantes aos do modelo 1, verificando-se, entretanto, a retirada da *criptosporidíase* e *toxoplasmose com ou sem candida oral* como significativas no modelo, conforme a tabela 3.24.

Tabela 3.24

Resultados das variáveis significativas na análise de Cox, quando consideramos a presença de *sarcoma de Kaposi* associado ou não à *candidíase oral,* como variável de estratificação dos grupos de risco, no arquivo AC. Município do Rio de Janeiro, 1983-87

DOENÇA DE APRESENTAÇÃO	TESTE "SCORE"	VALOR DE P(*)	RAZÃO DE RISCOS (HR)	I.C. a 95%	VALOR DE (*)
-TUBERCULOSE	11,340	<0,001	0,65	0,50-0,83	<0,001
-TUBERCULOSE COM CAND. ORAL	17,720	<0,001	0,66	0,52-0,83	<0,001
-CRIPTOSPORIDÍASE / CAND. ORAL	6,183	0,013	1,49	1,07-2,05	0,019
-IDADE ACIMA DE 35 ANOS	12,967	<0,001	1,38	1,16-1,65	<0,001

(*) Nível de significância descritivo

Como apontado previamente, outras *doenças de apresentação* também foram significativas na duração da sobrevida. Nesse caso, para lidar com situações de eventos competidores, a alternativa proposta para análise foi considerá-los como censuras devido a perdas, ainda que constitua uma violação dos pressupostos de que as observações censuradas e as falhas sejam independentes, e os resultados da razão das funções de riscos (HR) sofram um viés em direção ao valor nulo (Veugelers, 1994). Assim, com um novo modelo *(modelo 3)* considerando os indivíduos com *sarcoma de Kaposi* associado ou não à *candidíase oral* como observações censuradas obtivemos os resultados descritos nas tabelas 3.25 e 3.26.

Tabela 3.25

Resultados gerais da análise de sobrevida, em dias, ao considerar como censura os 78 indivíduos que apresentaram como *doença de apresentação* o *sarcoma de Kaposi* associado ou não à *candidíase oral*. Município do Rio de Janeiro, 1983-87

SOBREVIDA GERAL - VARIÁVEIS	VALORES
PERCENTIL 75 (dias)	162
PERCENTIL 50 (dias)	346
PERCENTIL 25 (dias)	523
FAIXA ETÁRIA IGUAL OU MAIOR QUE 36 ANOS	
SOBREVIDA PERCENTIL 75 (dias)	79
SOBREVIDA PERCENTIL 50 (dias)	170
SOBREVIDA PERCENTIL 25 (dias)	253
TESTE "SCORE"	12,776
VALOR DE P	<0,001
RAZÃO DAS "HAZARDS"	**1,36**
INTERVALO DE CONFIANÇA (dias)	1,150-1,618
VALOR DE P	**<0,001**
HISTÓRIA DE TRANSMISSÃO SÓ SANGÜÍNEA (HEMOFÍLICOS, TRANSFUNDIDOS E UDI)	
SOBREVIDA PERCENTIL 75 (dias)	27
SOBREVIDA PERCENTIL 50 (dias)	54
SOBREVIDA PERCENTIL 25 (dias)	84
TESTE "SCORE"	5,582
VALOR DE P	0,018
RAZÃO DA FUNÇÃO DE RISCOS (HR)	**1,34**
INTERVALO DE CONFIANÇA (dias)	1,050-1,705
VALOR DE P	**0,022**
HISTÓRIA DE TRANSFUSÃO SANGÜÍNEA	
SOBREVIDA PERCENTIL 75 (dias)	16
SOBREVIDA PERCENTIL 50 (dias)	32
SOBREVIDA PERCENTIL 25 (dias)	50
TESTE "SCORE"	6,206
P-VALOR	0,013
RAZÃO DA FUNÇÃO DE RISCOS (HR)	**1,46**
INTERVALO DE CONFIANÇA (dias)	1,082-1,964
P-VALOR	**0,018**
HISTÓRIA DE TRANSMISSÃO SÓ SEXUAL (HOMOSSEXUAIS, BISSEXUAIS E HETEROSSEXUAIS)	
SOBREVIDA PERCENTIL 75 (dias)	110
SOBREVIDA PERCENTIL 50 (dias)	238
SOBREVIDA PERCENTIL 25 (dias)	358
TESTE "SCORE"	4,724
VALOR DE P	0,030
RAZÃO DA FUNÇÃO DE RISCOS (HR)	**0,78**
INTERVALO DE CONFIANÇA (dias)	0,621-0,976
VALOR DE P	**0,034**

Tabela 3.26

Resultados da análise de sobrevida, em dias, segundo *doença de apresentação*, ao considerar como censura, os 78 indivíduos com *sarcoma de Kaposi* associado ou não à *candidíase oral.* Município do Rio de Janeiro, 1983-87

DOENÇA DE APRESENTAÇÃO	VALORES
-PRESENÇA DE CRIPTOSPORIDÍASE COM CANDIDÍASE ORAL	
SOBREVIDA PERCENTIL 75 (dias)	13
SOBREVIDA PERCENTIL 50 (dias)	25
SOBREVIDA PERCENTIL 25 (dias)	26
TESTE "SCORE"	14,310
VALOR DE P	<0,001
RAZÃO DA FUNÇÃO DE RISCOS (HR)	**1,83**
INTERVALO DE CONFIANÇA (dias)	1,067-2,252
VALOR DE P	**0,030**
-PRESENÇA DE CRIPTOSPORIDÍASE	
SOBREVIDA PERCENTIL 75 (dias)	9
SOBREVIDA PERCENTIL 50 (dias)	20
SOBREVIDA PERCENTIL 25 (dias)	28
TESTE "SCORE"	5,382
VALOR DE P	0,020
RAZÃO DA FUNÇÃO DE RISCOS (HR)	**1,55**
INTERVALO DE CONFIANÇA (dias)	1,332-2,515
VALOR DE P	**<0,001**
-PRESENÇA DE PCC COM CANDIDÍASE ORAL	
SOBREVIDA PERCENTIL 75 (dias)	17
SOBREVIDA PERCENTIL 50 (dias)	38
SOBREVIDA PERCENTIL 25 (dias)	52
TESTE "SCORE"	10,729
VALOR DE P	0,001
RAZÃO DA FUNÇÃO DE RISCOS (HR)	**1,59**
INTERVALO DE CONFIANÇA (dias)	1,201-2,097
VALOR DE P	**0,002**
-PRESENÇA DE PCC	
SOBREVIDA PERCENTIL 75 (dias)	14
SOBREVIDA PERCENTIL 50 (dias)	27
SOBREVIDA PERCENTIL 25 (dias)	41
TESTE "SCORE"	6,860
VALOR DE P	0,009
RAZÃO DA FUNÇÃO DE RISCOS (HR)	**1,51**
INTERVALO DE CONFIANÇA (dias)	1,107-2,055
VALOR DE P	**0,01**

Esses resultados, quando comparados com a análise em que os 78 indivíduos com *sarcoma de Kaposi* associado ou não à *candidíase oral* foram considerados como falha *(modelo 1)* e não censura, indicaram uma grande alteração de aumento nos tempos de sobrevida geral: os valores respectivos dos percentis 75, 50 e 25 de 32 dias, 146 dias e 385 dias (tabela 3.8) modificaram-se para 162, 346 e 523 dias (tabela 3.25).

Quanto às variáveis significativas no modelo ocorreu: manutenção da *faixa etária* igual ou acima de 36 anos, inclusão da *categoria de transmissão (história de transmissão somente sangüínea, história de transfusão sangüínea e transmissão somente sexual)* e alteração dos tipos de doença de apresentação (manutenção da *criptosporidíase* associada ou não à *candidíase oral*, exclusão da *tuberculose* e da *toxoplasmose* associada ou não à *candidíase oral*, e inclusão da *pneumonia por Pneumocystis carinii).*

A grande diferença de aumento de sobrevida era de se esperar. O modelo 1, já havia apontado que os indivíduos com *sarcoma de Kaposi* associado ou não à *candidíase oral* tinham sobrevidas maiores, portanto, ao considerá-los como censura no modelo 3, seus tempos de sobrevida elevariam naturalmente os valores da sobrevida geral.

Outro fator que também contribuiu para esse aumento foi o perfil da distribuição dos indivíduos com SK, segundo tempos de sobrevida iguais ou superiores a um dia, pois todos sem exceção apresentavam sobrevidas superiores a esse valor, de acordo com a tabela 3.27.

Tabela 3.27

Distribuição do tempo de sobrevida igual ou maior que um dia segundo a presença ou ausência de *sarcoma de Kaposi* associado ou não à *candidíase oral*. Município do Rio de Janeiro, 1983-87

SARCOMA DE KAPOSI COM CANDIDÍASE ORAL	SOBREVIDA MAIOR QUE UM DIA	SOBREVIDA MENOR QUE UM DIA	TOTAL
NÃO	443	96	539
SIM	78	0	78
TOTAL	521	96	617

Chamou-nos a atenção o fato que nesse modelo 3, pela primeira vez, a *categoria de exposição* apareceu enquanto variável com efeito significativo. Quando consideramos a variável *história de transmissão sangüínea (hemofílicos, transfundidos e UDI = 1)* verificamos uma sobrevida diminuída em 30% quando comparada às demais categorias de transmissão (=0). Dentre os tipos de *transmissão sangüínea*, somente a *história de transfusão* foi relevante, com sobrevidas cerca de 50% inferiores às demais categorias (tabela 3.25).

A comparação do efeito da *categoria de exposição sexual* através de variáveis "dummy" (igual a 1 para determinada categoria e igual a zero para as demais) incorria em uma homogeneização na duração da sobrevida dos grupos de comparação o que não permitia evidenciar a significância específica de cada categoria de transmissão na análise.

Definimos assim, novas categorias de *transmissão sexual*, assim constituídas: os *homossexuais* foram considerados separadamente e comparados com dois outros grupos: o primeiro composto dos indivíduos cuja *transmissão foi sangüínea* e o segundo que incluía os demais indivíduos de *transmissão sexual* (*bi e heterossexuais*). Os *bissexuais* também foram considerados separadamente e comparados com dois outros grupos: aqueles cuja transmissão foi *sangüínea* e os demais englobando os indivíduos cuja transmissão foi *sexual (homo e heterossexuais)*. Com o mesmo critério constituímos uma variável que comparou os *homo/bissexuais* com os *heterossexuais* e os demais.

Com esse procedimento, os testes passaram a indicar níveis descritivos limítrofes aos valores críticos de rejeição, cujos resultados estão contidos na tabela 3.28.

Tabela 3.28

Efeito dos novos grupos de *categorias de exposição* na duração da sobrevida no modelo 3. Município do Rio de Janeiro, 1983-87

VARIÁVEIS	TESTE "SCORE"	VALOR DE P(*)	RAZÃO DE RISCOS (HR)	I.C. a 95%	VALOR DE P(*)
PRÁTICA HOMOSSEXUAL	3,716	0,054	0,78	0,60-1,00	0,059
PRÁTICA BISSEXUAL	3,604	0,058	0,74	0,54-1,01	0,058
PRÁTICA HOMO OU BISSEXUAL	3,688	0,055	0,81	0,65-1,00	0,059

(*) Nível de significância descritivo

O fato do indivíduo percencer à grupos de transmissão sexual (*homo ou bissexuais)* foi um "fator protetor", aumentando a sobrevida em cerca de 20%.

Decidimos então verificar o efeito da introdução das *categorias de exposição* controladas pela *idade acima de 35 anos* e *doenças de apresentação* que foram significativas no modelo 3 (*criptosporidíase e pneumonia por PC* associadas ou não à *candidíase oral)* obtendo os resultados da tabela 3.29.

Tabela 3.29

Efeito da introdução de variáveis referentes à *categoria de exposição*, controlado pela *idade acima de 35 anos* e *criptosporidíase* como doença de apresentação, no arquivo AC. Município do Rio de Janeiro, 1983-87

VARIÁVEIS CONSIDERADAS	TESTE "SCORE	VALOR DE P (*)	RAZÃO DE RISCOS (HR)	I.C. a 95%	VALOR DE P (*)
MODELO A					
IDADE ACIMA DE 35 ANOS	7,545	0,006	1,31	1,08-1,58	0,007
PRESENÇA DE CRIPTOSPORIDÍASE	5,382	0,020	**1,53**	1,06-2,23	0,024
SIGNIFICÂNCIA GERAL DO MODELO		0,002			0,003
MODELO B					
IDADE ACIMA DE 35 ANOS	7,864	0,005	1,34	1,09-1,65	0,004
PRESENÇA DE CRIPTOSPORIDÍASE	6,171	0,013	**1,58**	1,08-2,31	0,019
PRÁTICA HOMO/BISSEXUAL	3,539	0,060	0,80	0,64-0,99	0,047
SIGNIFICÂNCIA GERAL DO MODELO		<0,001			<0,001
MODELO C					
IDADE ACIMA DE 35 ANOS	7,864	0,005	1,29	1,05-1,58	0,015
PRESENÇA DE CRIPTOSPORIDÍASE	6,171	0,013	**1,56**	1,08-2,31	0,019
HISTÓRIA DE TRANSFUSÃO SANGÜÍNEA	7,407	0,006	1,42	1,05-1,93	0,023
SIGNIFICÂNCIA GERAL DO MODELO		<0,001			<0,001
MODELO D					
IDADE ACIMA DE 35 ANOS	7,864	0,005	1,34	1,09-1,64	0,005
PRESENÇA DE CRIPTOSPORIDÍASE	6,171	0,013	**1,60**	1,09-2,34	0,016
TRANSMISSÃO SOMENTE SANGÜÍNEA(**)	4,428	0,035	1,32	1,03-1,69	0,028
SIGNIFICÂNCIA GERAL DO MODELO		<0,001			<0,001

(*) Nível de significância descritivo

(**) Engloba os hemofílicos, UDI e transfundidos

Os resultados evidenciaram que a introdução da variável ter *prática homo/bissexual* (modelo B) praticamente não modificou os efeitos das variáveis idade acima de 35 anos e presença de *criptosporidíase*, e sua significância decorreu, portanto, de efeitos independentes.

Com a introdução das variáveis *história de transfusão sangüínea* (modelo C) e *transfusão somente sangüínea* (modelo D), também praticamente não ocorreu modificação nos efeitos das variáveis *idade acima de 35 anos* e presença de *criptosporidíase*, indicando, assim, efeitos independentes dessas variáveis. Ao estudarmos o efeito da introdução de variáveis referentes à *categoria de exposição,* controlado pela *idade acima de 35 anos*, porém, tomando como doença de apresentação a *pneumonia por PC*, também verificamos que a *prática homo/bissexual (*modelo B') teve efeito independente. A mesma independência de efeitos foi verificada com a introdução no modelo das variáveis *ter sido transfundido (*modelo C') ou *transmissão somente sangüínea* (modelo D'), de acordo com os resultados da tabela 3.30. Os valores obtidos pelos modelos quando consideramos a associação de *candidíase oral* tanto com a presença de *criptosporidíase* quanto com a da *pneumonia por PC* foram semelhantes àqueles encontrados quando não havia essa associação.

Tabela 3.30

Efeito da introdução de variáveis referentes à *categoria de exposição*, controlado pela *idade acima de 35 anos* e presença de *pneumonia por PC* como doença de apresentação, no arquivo AC. Município do Rio de Janeiro, 1983-87

VARIÁVEIS CONSIDERADAS	TESTE "SCORE	VALOR DE P	RAZÃO DE RISCOS (HR)	I.C. a 95%	VALOR DE P
MODELO A'					
IDADE ACIMA DE 35 ANOS	7.545	0.006	1.29	1.06-1.56	0.010
PRESENÇA DE PNEUMONIA POR PC	6.860	0.009	**1.46**	1.07-1.99	0.017
SIGNIFICÂNCIA GERAL		0.001			0.002
MODELO B'					
IDADE ACIMA DE 35 ANOS	7.864	0.005	1.32	1.08-1.62	0.007
PRESENÇA DE PNEUMONIA POR PC	6.565	0.010	**1.46**	1.06-2.00	0.022
PRÁTICA HOMO/BISSEXUAL	3.539	0.060	0.79	0.64-0.99	0.043
SIGNIFICÂNCIA GERAL		<0.001			<0.001
MODELO C'					
IDADE ACIMA DE 35 ANOS	7.864	0.005	1.27	1.04-1.56	0.021
PRESENÇA DE PNEUMONIA POR PC	6.565	0.010	**1.44**	1.04-1.99	0.026
HISTÓRIA DE TRANSFUSÃO SANGÜÍNEA	7.407	0.006	1.41	1.04-1.92	0.025
SIGNIFICÂNCIA GERAL		<0.001			<0.001
MODELO D'					
IDADE ACIMA DE 35 ANOS	7.864	0.005	1.32	1.07-1.62	0.008
PRESENÇA DE PNEUMONIA POR PC	6.565	0.010	**1.48**	1.07-2.04	0.018
TRANSMISSÃO SOMENTE SANGÜÍNEA	0.282	0.035	1.33	1.04-1.70	0.024
SIGNIFICÂNCIA GERAL		<0.001			**<0.001**

Estudamos também a distribuição dos indivíduos com *sarcoma de Kaposi* com ou sem *candidíase oral* como doença de apresentação segundo as *categorias de transmissão* obtendo os seguintes níveis de significância do teste de qui-quadrado, descritos na tabela 3.31.

Tabela 3.31

Resultados da distribuição dos indivíduos com *sarcoma de Kaposi* com ou sem *candidíase oral* como doença de apresentação segundo as *categorias de transmissão*. Município do Rio de Janeiro, 1983-87

VARIÁVEIS	RAZÃO DAS "ODDS"	VALOR DE P (*)
PRÁTICA HOMO OU BISSEXUAL	3,78	**<0,001**
TRANSMISSÃO SOMENTE SEXUAL	3,59	**0,002**
HISTÓRIA DE TRANSFUSÃO SANGÜÍNEA	0,21	**0,018**
TRANSMISSÃO SOMENTE SANGÜÍNEA	0,17	**0,001**
HISTÓRIA DE HEMOFILIA	0,25	0,146
HISTÓRIA DE DROGAS INJETÁVEIS	0,53	0,297
PRÁTICA HETEROSSEXUAL	0,31	0,239

(*) Nível de significância descritivo

Esses valores evidenciaram uma associação entre o *sarcoma de Kaposi* com ou sem *candidíase oral* como doença de apresentação e a *história de homo ou bissexualismo* e *transmissão por transfusão sangüínea*.

No modelo 3, onde os indivíduos que apresentaram SK foram considerados como censura, verificamos um grande diferencial de aumento na sobrevida, pois são indivíduos que contribuíram com maiores tempos. A nosso ver, foi esse aumento no tempo de sobrevida que permitiu "fazer aparecer" o efeito da categoria de *transmissão homo/bissexual*, uma vez que este é um fator associado à distribuição da SK, como já observado anteriormente.

Por outro lado, por ser o sarcoma de Kaposi considerado um evento definidor de aids precoce, decidimos experimentar um quarto e último modelo, excluindo da análise os indivíduos que tinham essa doença como primeira doença indicativa de aids, como sugerido por Carré, 1994. Eliminando-se, portanto, os 78 respectivos indivíduos, obtivemos os seguintes da tabela 3.32.

Tabela 3.32

Resultados da análise univariada, não fatorada do modelo de Cox, excluindo os indivíduos com *sarcoma de Kaposi*, no arquivo AC. Município do Rio de Janeiro, 1983-87

VARIÁVEL(*)	TESTE "SCORE"	VALOR DE P(**)	RAZÃO DE RISCOS(HR)	I.C.(95%)	VALOR DE P(**)
-IDADE	18,86	<0,001	1,45	1,22-1,72	<0,001
-TUBERCULOSE	11,37	<0,001	0,67	0,53-0,84	<0,001
-TUBERCULOSE COM CANDIDA ORAL	11,67	<0,001	0,69	0,56-0,85	<0,001
-CRIPTOSPORIDÍASE COM CANDIDA ORAL	4,07	0,040	1,34	1,00-1,80	0,05

(*) Todas as demais variáveis foram não significantes estatisticamente

(**)Nível de significância descritivo

Neste modelo, as sobrevidas medianas para os indivíduos com idade até 35 anos, os que apresentaram tuberculose, tuberculose com candida oral e criptosporidíase com candida oral foram respectivamente 124, 197, 147 e 67 dias.

Portanto, a exclusão dos indivíduos que tinham *sarcoma de Kaposi* como doença indicativa de aids também não alterou substancialmente os resultados quando comparados ao modelo um e dois, mantendo as mesmas variáveis com pequenas mudanças nos valores das funções das razões de risco (HR).

9. SUMÁRIO DOS RESULTADOS ENCONTRADOS

Propusemos quatro modelos de análise. O primeiro considerou todas as variáveis individualmente e verificou uma interação do tempo com a variável *sarcoma de Kaposi*. Em decorrência dessa interação com o tempo, o segundo modelo constituiu grupos estratificados segundo a presença ou ausência do *sarcoma de Kaposi* como doença de apresentação, cujos resultados foram semelhantes ao primeiro modelo. No terceiro modelo, os indivíduos com *sarcoma de Kaposi* foram considerados como censuras e finalmente no último modelo estes foram excluídos da análise.

Verificamos a existência da associação entre o *sarcoma de Kaposi* com ou sem *candidíase oral* como doença de apresentação e a *história de prática bissexual* (OR = 3,59) ou *prática homo/bissexual* (OR = 3,78) e *transmissão por transfusão sangüínea* (OR = 0,018) ou *transmissão somente sangüínea* (OR= 0,001).

No nosso entender, entre os diversos modelos testados, o modelo inicial onde não houve a exclusão dos indivíduos com *sarcoma de Kaposi* os quais foram considerados como falha, foi o mais indicado, pois permitiu a inclusão da totalidade dos indivíduos e apresentou parâmetros mais precisos, com menores intervalos de confiança.

Os resultados do modelo 1 apontaram que a variável *idade* foi significativa na análise de sobrevida. Para ambos os arquivos houve uma menor sobrevida, na ordem de 40% para aqueles com *idades superiores a 35 anos* comparados aos com idades mais jovens.

As demais variáveis (*categoria de exposição, escolaridade, sexo e ano de diagnóstico*) não apresentaram significância estatística em ambos os arquivos.

Quanto à *doença de apresentação*, presente somente no arquivo corrigido, dentre aquelas com mais de 4% de prevalência, a *pneumonia por Pneumocystis carinii* e a *toxoplasmose* não foram estatisticamente significantes. A *tuberculose* associada ou não à *candidíase oral* evidenciou uma sobrevida aproximadamente 30% maior quando comparada às demais doenças de apresentação. O *sarcoma de Kaposi* também aumentava a sobrevida enquanto aqueles com *criptosporidíase* tinham uma sobrevida menor.

O efeito da *idade* controlado pela *doença de apresentação* sofreu apenas discreta alteração nos valores dos parâmetros.

Quanto à duração da sobrevida verificamos uma sobrevida mediana de 96 dias no arquivo corrigido, que aumentou para 146 dias, quando foram retirados os indivíduos com

somente um dia de observação. Quando trabalhamos com o arquivo original os valores encontrados foram respectivamente 61 e 125 dias.

Apesar da escolha desse modelo, ressaltamos, todavia, o surgimento da *categoria de exposição* como variável cujo efeito era independente da *idade* e da *doença de apresentação*, no modelo 3, reduzindo 50% o tempo de sobrevida daqueles com *história de transfusão sangüínea* e aumentando cerca de 20% para aqueles com *prática homo/bissexual*.

A concordância e semelhança, no que concerne às variáveis identificadas como significativas em ambos os arquivos (original e corrigido), e a introdução de um possível fator de correção que pondere as diferenças de sobrevida apontadas, nos permitiu admitir a extensão da análise de sobrevida para anos mais recentes. Ainda que o arquivo integral não tenha sofrido o mesmo procedimento realizado até 1993, daremos continuidade à análise, embora reconhecendo que estaremos lidando com resultados que indicariam a "sobrevida mínima".

Dessa forma seguiremos no próximo capítulo com a descrição dos resultados até o ano de 1993.

CAPÍTULO 4

CAPÍTULO 4

RESULTADOS DA ANÁLISE DE SOBREVIDA DOS PACIENTES COM AIDS NO MUNICÍPIO DO RIO DE JANEIRO - 1983- 93

Neste capítulo, descrevemos as principais características da duração do tempo de sobrevida, desde o aparecimento da doença de apresentação até o óbito, no arquivo integral (AI), dos pacientes diagnosticados com aids, no Município do Rio de Janeiro, até 1993. Em decorrência da instituição de um novo banco de dados, denominado SINAN (Sistema Nacional de Agravos Notificáveis), que passou a ser utilizado pelo Programas Estadual e Municipal de DST-Aids, fizemos uma comparação deste, com o banco de dados utilizado até 1993 (Arquivo Integral) e daí propomos sugestões para uma melhoria da vigilância epidemiológica .

METODOLOGIA PARA A ANÁLISE DE SOBREVIDA

Para a descrição da duração da sobrevida utilizamos o procedimento da técnica de Kaplan-Meier .

No banco de dados integral (AI), que não incorporou correções, verificamos a qualidade da informação, medida pelo percentual de registro presente das principais variáveis, por ano de diagnóstico.

Para identificar possíveis viéses decorrentes de uma perda de informação da data do óbito que poderia não ter sido aleatória, caso o motivo das perdas estivesse relacionado com o desenlace (sobrevida) que se está medindo, compusemos dois grupos de indivíduos, baseados na presença ou ausência da informação da data de

óbito. Verificamos a distribuição nesses dois grupos das variáveis que seriam levadas em consideração na análise de sobrevida.

Para variáveis contínuas, como a *idade*, aplicamos a estatística-teste "t", afim de identificar diferenças entre as médias de idade entre os dois grupos. Quando tratou-se de variáveis categóricas, a homogeneidade entre os grupos foi avaliada pela estatística χ^2.

Considerando que o indivíduo foi um caso de aids, mesmo que a notificação tenha ocorrido numa data em que ainda não completasse os requisitos para assim ser definido pelos critérios do CDC-1987 e/ou Caracas, foi certamente a suspeita de que era um caso o que motivou sua notificação. A data do diagnóstico foi preenchida posteriormente, quando da confirmação de caso.

Assim, definimos uma outra variável de *tempo de sobrevida* que correspondeu à diferença entre a data da notificação e a data do óbito, toda vez que esta diferença fosse superior àquela diferença entre a data do óbito e a data do diagnóstico.

Esta foi considerada como uma variável "proxis" na determinação da duração da sobrevida, pois resultaria numa sobrevida maior e mais "próxima da real".

A partir de janeiro de 1995, os Programas de Controle das DST-Aids das Secretarias Estadual e Municipal de Saúde do Rio de Janeiro passaram a utilizar um novo banco de dados do Sistema Nacional de Agravos Notificáveis (SINAN), que incluía a aids entre outras doenças de notificação compulsória.

Fizemos uma análise comparativa da modificação da estrutura do banco de dados resultante da introdução do SINAN, através da análise da inclusão e exclusão de variáveis, a nova forma de entrada dos dados e ganhos e perdas na qualidade das informações.

RESULTADOS DA SOBREVIDA ATÉ 1993

Dos 5684 casos de aids ocorridos até dezembro de 1993, 2548 (44,82%) não continham a informação da data do óbito. Comparamos este grupo com aquele constituído dos 3136 indivíduos restantes cuja informação estava presente, verificando a distribuição, nos dois grupos, das variáveis que seriam levadas em consideração na análise de sobrevida.

Se o padrão de distribuição entre os dois grupos fosse do tipo aleatório, suporíamos que o tempo de sobrevida de grupos específicos de indivíduos para os quais tínhamos a informação da data do óbito seria próximo àqueles dos indivíduos de grupos específicos semelhantes para os quais não conseguimos obter esta informação.

Com essa premissa poderíamos nos valer das técnicas de imputação de dados, alocando para aqueles que não tinham a informação da data do óbito, tempos de vida médios, correspondentes aos grupos específicos que estes fizessem parte. Ainda que essas informações atribuídas representassem durações médias, o aumento do número de indivíduos com informação presente, diminuiria a variabilidade na estimação dos parâmetros.

A comparação entre as médias de *idade* quando comparamos os grupos onde a informação da data de óbito estava presente ou não, indicou uma diferença na *idade média* (38 e 36 anos), respectivamente, para cada grupo de comparação. Estas diferenças apesar de estatisticamente significativas (teste-t = 7,96 com valor de $p < 0,001$) não nos pareceram relevantes em função do ponto de vista biológico e da história natural da doença.

Entretanto, os valores de χ^2 referentes às tabelas de contingência utilizadas para as variáveis categóricas indicaram resultados estatisticamente significantes, para a maioria das variáveis, conforme os resultados da tabela 4.1.

Tabela 4.1

Resultados de verificação da pressuposição da homogeneidade de distribuição de variáveis nos grupos com e sem informação da *data do óbito*, dos pacientes com aids, no Arquivo AI. Município do Rio de Janeiro, 1983-93

VARIÁVEL	VALOR DE P	PROPORÇÕES DE REGISTRO	
		GRUPO SEM DATA DE ÓBITO	GRUPO COM DATA DE ÓBITO
ESCOLARIDADE	<0,001	1753/2548	1396/3196
		68,80(%)	44,52(%)
TER PRÁTICA	0,10	985/2153	1106/2295
HOMOSSEXUAL		5,75(%)	48,19(%)
TER PRÁTICA	0,77	422/2153	442/2295
BISSEXUAL		19,16(%)	19,26(%)
TER PRÁTICA	<0,001	478/2153	272/2295
HETEROSSEXUAL		22,20(%)	11,85(%)
TER HISTÓRIA DE	0,006	37/2153	68/2295
HEMOFILIA		1,72(%)	2,96(%)
TER HISTÓRIA DE	<0,001	147/2153	297/2295
TRANSFUSÃO SANGÜÍNEA		6,83(%)	12,94(%)
TER HISTÓRIA DE USO DE	0,67	200/2153	205/2295
DROGAS INJETÁVEIS		9,29(%)	8,93(%)

Além das variáveis acima citadas, também a distribuição de *sexo* e *ano de diagnóstico* estavam associadas segundo os grupos com e sem presença de óbito, com valores de p, respectivos de 0,007 e <0,001. Portanto, a não existência de aleatoriedade na distribuição das variáveis entre os referidos grupos, impediu a utilização da técnica de imputação de dados. Conseqüentemente, os resultados da análise de sobrevida para anos mais recentes são referidos apenas ao conjunto de indivíduos com a informação presente da *data do óbito.*

Dos 3136 casos com essa informação, em 689 (21,97%) a sobrevida correspondeu a somente um dia de vida. A sobrevida resultante da diferença entre a data do óbito e a data do diagnóstico foram descritas na tabela 4.2.

Tabela 4.2

Sobrevida (em dias), no arquivo integral (AI), dos pacientes com aids. Município do Rio de Janeiro, 1983-1993

TEMPO DE SOBREVIDA	TOTAL DE INDIVÍDUOS (N=3136)	INDIVÍDUOS COM SOBREVIDA MAIOR QUE 1 DIA (N=2447)
MÉDIA	173	222
MEDIANA	38	95
DESVIO PADRÃO	295	317

Aplicando-se a técnica de Kaplan-Meier os resultados encontrados encontram-se na tabela 4.3.

Tabela 4.3

Sobrevida (em dias), segundo quartis, obtida com a técnica de Kaplan-Meier no arquivo integral (AI), dos pacientes com aids. Município do Rio de Janeiro, 1983-1993

PERCENTIS (KAPLAN-MEIER)	TOTAL DE INDIVÍDUOS (N=3136)	INDIVÍDUOS COM SOBREVIDA MAIOR QUE 1 DIA (N=2447)
75%	3	19
50%	38	94
25%	220	305

Com a utilização da definição de um ponto de corte do *ano de diagnóstico* até 1987 verificamos que a sobrevida após 1988 diminuía, conforme relatado na tabela 4.4.

Tabela 4.4

Sobrevida (em dias(*)), por grupos de *ano de diagnóstico*, segundo quartis da análise de Kaplan-Meier e função da razão de riscos (HR) de Cox, no arquivo integral (AI), dos pacientes com aids. Município do Rio de Janeiro, 1983-1993

ANO DE DIAGNÓSTICO	PERCENTIL 75 (KAPLAN-MEIER)	PERCENTIL 50 (KAPLAN-MEIER)	PERCENTIL 25 (KAPLAN-MEIER)	RAZÃO DE RISCOS (HR)
Até 1987	28	124	341	
1988-1993	18	88	290	1,29 (**)

(*) indivíduos com mais que um dia de observação

(**)Valor de P = 0,002

Como toda literatura indicava uma tendência de aumento na sobrevida, o que contrariava nossos achados, resolvemos comparar a sobrevida até 87, com cada ano subsequente, encontrando os resultados da tabela 4.5.

Tabela 4.5

Comparação da sobrevida (*) até 87 com os anos subsequentes, segundo análise de Kaplan-Meier e de Cox, no arquivo integral (AI), dos pacientes com aids. Município do Rio de Janeiro, 1983-1993

ANO DO DIAGNÓSTICO	PERCENTIL 50 (em dias)	FUNÇÃO DA RAZÃO DE RISCOS (HR)	VALOR DE P(**)
ATÉ 1987	124	1,00	-
1988	62	1,29	<0,001
1989	58	1,39	<0,001
1990	64	1,40	<0,001
1991	210	1,02	0,825
1992	152	1,32	<0,001
1993	40	2,32	<0,001

(*) indivíduos com mais que um dia de observação

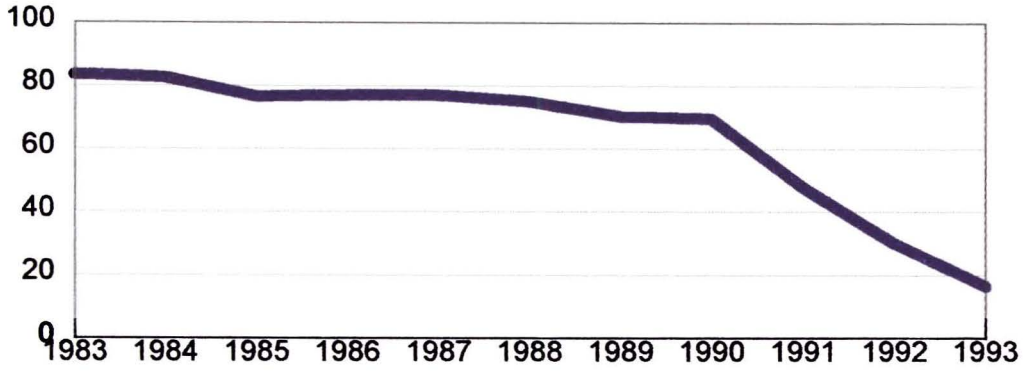
(**) nível de significância descritivo

Esses resultados confirmaram a redução na sobrevida verificada com os anos agrupados (tabela 4.4), evidenciando uma diminuição estatisticamente significante para os anos de 1988 a 1990 e 1992-1993.

A presença do registro da *data do óbito* sofreu uma discreta flutuação com diminuição do percentual de informações nos primeiros anos, tendência que se acentuou a partir de 1990, conforme se observa no gráfico 4.1.

Gráfico 4.1

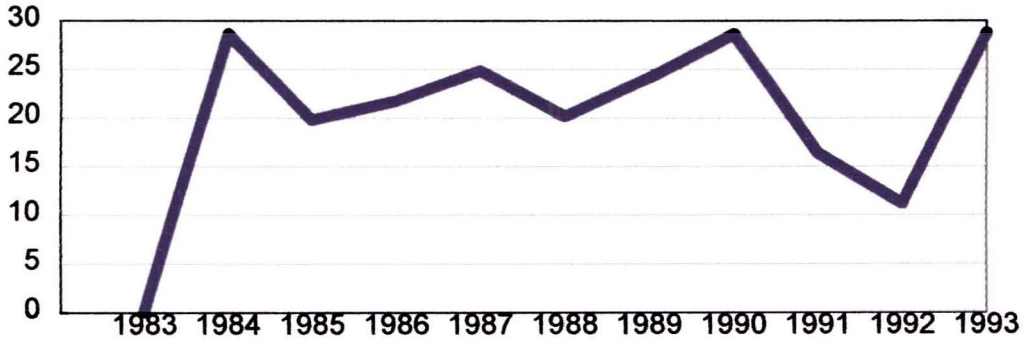
Percentual (%) de informação da *data do óbito* por *ano de diagnóstico* - Município do Rio de Janeiro, 1983-1993



O percentual de registros de tempo de sobrevida correspondendo a um dia por ano de diagnóstico, entretanto, não evidenciou uma piora com o passar dos anos, como se observa no gráfico 4.2.

Gráfico 4.2

Percentual (%) com um dia de sobrevida por *ano de diagnóstico*
Município do Rio de Janeiro, 1983-1993



Verificamos também que a maior parte dos óbitos (84,2%) ocorreu no mesmo ano de diagnóstico e quase a totalidade (em torno de 95%) dos casos diagnosticados morreram num período até dois anos após o diagnóstico conforme registra a tabela 4.6.

Houve um aumento de 9% para 18,7% entre os óbitos que ocorreram um a dois anos após o diagnóstico para os anos de diagnóstico até 87 e 91 a 93. Entretanto, as médias (495 e 497) e medianas (480 e 472) dos tempos de sobrevida para esses mesmos períodos indicam que esse percentual aumentado não se expressa em um maior tempo de sobrevida para anos mais recentes.

Tabela 4.6

Distribuição percentual dos casos em função do tempo decorrido entre o *ano de diagnóstico* e o *ano do óbito*, no arquivo integral (AI), dos pacientes com aids. Município do Rio de Janeiro, 1983-1993

ANO DO DIAGNÓSTICO	ÓBITO NO MESMO ANO DO DIAGNÓSTICO	ÓBITO 1 A 2 ANOS APÓS DIAGNÓSTICO	ÓBITO 3 OU MAIS ANOS APÓS DIAGNÓSTICO	TOTAL
ATÉ 87	481	53	54	588
	(81,8%)	(9,0%)	(9,2%)	(100%)
88-90	1505	121	92	1718
	(87,6%)	(7,0%)	(5,4%)	(100%)
91-93	653	155	22	830
	(78,7%)	(18,7%)	(2,6%)	(100%)
TOTAL	2639	329	168	3136
	(84,2%)	(10,6%)	(5,4%)	(100%)

A qualidade das demais variáveis medida pela presença do registro de informação por anos de diagnóstico das demais variáveis encontra-se na tabela 4.7.

Tabela 4.7

Percentual de presença de registro de informação de variáveis, por grupos de *ano de diagnóstico*. Município do Rio de Janeiro,1983-93

ANO DE DIAGNÓSTICO	ESCOLARIDADE (%)	INFORMAÇÃO DO ÓBITO (%)	CATEGORIA DE EXPOSIÇÃO (%)	IDADE (%)
ATÉ 1987	18,2	76,9	84,0	99,9
1988 - 1990	57,9	71,1	76,2	99,9
1991- 1993	70,7	33,2	78,4	99,9

A variável *escolaridade* obteve um registro mais adequado, com o evoluir dos anos. O mesmo não ocorreu com as informações das *categorias de exposição* e da *data do óbito* que pioraram com o tempo.

Infelizmente, esses dados nos impediram de fazer uma análise da influência das variáveis selecionadas na duração da sobrevida, uma vez que os resultados por categoria das variáveis, estariam condicionados ao ano de diagnóstico.

Uma vez que os valores encontrados da duração da sobrevida, principalmente nos anos mais recentes foram pequenos, ensaiamos a análise de sua duração criando uma variável *"proxis"* que indicaria uma sobrevida maior e mais "próxima do real". Esta nova variável criada, considerou a sobrevida em dias, como a diferença entre a *data do óbito* e da *notificação*, toda vez que esta diferença fosse superior àquela decorrente da diferença entre a *data de óbito* e a *data do diagnóstico*.

Em 343 casos, correspondendo a 10,94% do total de 3136 esta nova definição de sobrevida incorreu em um aumento de sua duração. Entretanto, este aumento não alterou significativamente os resultados totais como verificamos na tabela 4.8.

Tabela 4.8

Sobrevida (em dias), quando se considera a diferença entre a *data do óbito* e a *data do diagnóstico* e quando se considera a diferença entre a *data do óbito* e a *data da notificação* (*), no arquivo integral (AI), dos pacientes com aids. Município do Rio de Janeiro,1983-1993

TEMPO DE SOBREVIDA	MÉDIA	MEDIANA
-CONSIDERANDO A DIFERENÇA ENTRE		
A DATA DO ÓBITO E A DATA DO DIAGNÓSTICO	222	95
-CONSIDERANDO A DIFERENÇA ENTRE		
A DATA DO ÓBITO E A DATA DA NOTIFICAÇÃO	233	100

(*) quando esta for maior que a anterior

Como a duração da sobrevida com a utilização desta variável *"proxis"* foi muito próxima dos resultados anteriores, e o *ano de diagnóstico* interferiu nos resultados, a análise de sobrevida estendida para anos mais recentes ficou definitivamente inviabilizada.

ANÁLISE COMPARATIVA DA MODIFICAÇÃO DA ESTRUTURA DO BANCO DE DADOS RESULTANTE DA INTRODUÇÃO DO SINAN

Nosso objetivo, com essa tese foi a descrição das características da sobrevida dos pacientes com aids, no Município do Rio de Janeiro. Os resultados desta análise de sobrevida apontaram a necessidade de uma avaliação do sistema de vigilância epidemiológica do Programa DST-Aids no Município do Rio de Janeiro.

O aprofundamento desse tema, entretanto, foge ao escopo desse trabalho e dado sua extensão e o reconhecimento de que este constituir-se-ia uma outra tese, pretendemos neste item apontar os resultados de uma análise comparativa da modificação da estrutura dos bancos de dados resultante da introdução do SINAN, e propor sugestões para uma melhoria da vigilância epidemiológica .

PROCEDIMENTOS UTILIZADOS PARA COMPATIBILIZAÇÃO DOS DOIS ARQUIVOS DE DADOS

Conforme já referimos, o Arquivo Integral era composto do registro de 5684 casos ocorridos até 1993, e o arquivo do SINAN continha as informações de 8645 casos ocorridos até 1995, no Município do Rio de Janeiro.

Inicialmente, verificamos que haviam duas variáveis, a saber: o *número de identificação* e o *nome*, que seriam passíveis de relacionar as informações entre os arquivos. Utilizando o programa DBASE, modificamos a estrutura dos mesmos a fim de verificar a correspondência dessas variáveis nos dois arquivos.

No arquivo integral (AI), dos 5684 casos, somente nos primeiros 1000 registros, havia a identificação nominal dos casos. Ao compararmos nos dois arquivos os nomes de números de registros iguais, houve discordância em apenas 8 nomes, para o mesmo número de registro.

Esse fato se deveu à substituição do registro de indivíduos que considerados, inicialmente, como habitantes da cidade não foram como tal confirmados (informação pessoal do Coordenador do Programa da Secretaria Municipal de Saúde). Acreditamos que, por sua pequena dimensão, não haja interferência nos resultados finais.

Calculamos o tempo de sobrevida, considerado como a diferença entre a *data do diagnóstico* e a *data do óbito* para o arquivo SINAN. Retornamos às fichas de notificação epidemiológicas para as situações em que houve divergência na diferença dos tempos de sobrevida entre os arquivos, de mais de 90 dias (10 casos) e de mais de 180 dias (54 casos).

Também analisamos 84 fichas de notificação epidemiológica onde a diferença entre a *data do óbito* e a *data do diagnóstico* resultou em números negativos, indicando um possível erro de digitação.

Percebemos em várias situações o registro da data de óbito no arquivo integral, mas sua ausência no arquivo SINAN. Recuperamos esta informação para o arquivo SINAN, recorrendo a um programa computacional por nós desenvolvido, o que resultou na reutilização da informação de 586 datas de óbitos que a vigilância epidemiológica já

tinha conhecimento, mas que se perderam quando da introdução do arquivo SINAN, conforme demonstra a tabela 4.9.

Tabela 4.9

Número e percentual da informação de *datas de óbito* presentes originalmente e após correção, em ambos os arquivos.

	ARQUIVO INTEGRAL	ARQUIVO SINAN
-NÚMERO DE ÓBITOS INICIAIS	3136	3260
-TOTAL CASOS	5684	8645
-PERCENTUAL ÓBITOS/ CASOS	55,17%	37,71%
-ÓBITOS INCORPORADOS	-	586
-NOVO TOTAL DE ÓBITOS	-	3846
-NOVO PERCENTUAL ÓBITOS/ CASOS	-	44.49%

Igualmente com a variável *idade* ocorreu a mesma situação, ou seja, presença de informação em alguns casos, no arquivo integral e ausência no arquivo SINAN. Utilizando procedimento semelhante à recuperação da data de óbito, reavemos 300 registros de idade, de acordo com a tabela 4.10.

Tabela 4.10

Descrição do número e percentual da informação da *idade* presentes originalmente e após correção, em ambos os arquivos.

	ARQUIVO INTEGRAL	ARQUIVO SINAN
-IDADE SEM INFORMAÇÃO	80	371
-TOTAL CASOS	5849	8646
-PERCENTUAL SEM INFORMAÇÃO	1,37 %	4,29 %
-IDADES INCORPORADAS	-	300
-NOVO TOTAL DE IDADE SEM INFORMAÇÃO	-	71
-NOVO PERCENTUAL DE IDADE S/ INFORMAÇÃO	-	0,82 %

DIFERENÇAS ENTRE OS DOIS ARQUIVOS DE DADOS

O arquivo integral continha 19 variáveis que se referiam a itens como: *identificação, sexo, idade, escolaridade, categoria de exposição,, residência, unidade de saúde de atendimento, ocorrência de infecções oportunistas* e *datas da notificação, diagnóstico e óbito.*

O arquivo SINAN, foi constituído de 84 variáveis abrangendo os mesmos itens do arquivo integral, porém com maior detalhamento dos mesmos, os quais nos referimos mais adiante.

Ambos os arquivos têm a estrutura do "software" DBASE. Este permite a definição dos tipos das variáveis segundo os seguintes critérios: numérico, data e caracteres não numéricos, como por exemplo letras ou nomes. Esses critérios têm um caráter prático, pois permitem entre outros exemplos de uso, análises estatísticas quando a variável é considerada numérica, cálculos de tempo decorrido entre duas datas quando as variáveis são definidas como data e listagens nominais ordenadas ou não quando a variável é do tipo alfanumérica ou caracter.

O arquivo SINAN, não tem, entretanto, uma adequação apropriada da definição do tipo de inúmeras variáveis, considerando que informação elas fornecem e sua utilização futura. Como exemplo citamos as variáveis: *idade* e *data do diagnóstico* e *data da realização de transfusão sangüínea* consideradas como variáveis caracter.

Evidentemente que a transformação dessas variáveis para definições de tipos mais adequadas é viável, porém requer tempo e conhecimento específico que muitas vezes não está ao alcance ou não é do conhecimento dos técnicos da vigilância epidemiológica.

A maioria das informações do banco integral foram convertidas para o arquivo SINAN, através de um programa computacional elaborado pelo Programa Nacional de DST-Aids do Ministério da Saúde. Se por um lado essa conversão automática permitiu a diminuição do trabalho de transcrição e ocorrência de erros de digitação trouxe, entretanto, alguns problemas.

Alguns, como a menor quantidade de informação de idade por nós detectada, resultou do fato que na nova estrutura, essa informação foi obtida automaticamente pela diminuição entre a data do nascimento e a data do diagnóstico. Esta forma de entrada de dados, evidentemente, aumentou a precisão da informação. Entretanto, quando não havia a informação da data do nascimento, a idade foi considerada como sem informação, mesmo estando constando da ficha de notificação e/ou do arquivo original.

Outra situação problemática, criada pela conversão automática, decorreu da ausência de um programa de crítica de entrada de dados, de maior abrangência. Tais programas, permitem a sinalização de incoerências de informações, permitindo sua conferência e correção. Dessa forma, por exemplo, erros como: *datas de diagnósticos* anteriores a 1980, tempos de sobrevida negativos, *categorias de exposição* não compatíveis com o *sexo*, *escolaridade* não compatível com *ocupação*, entre outros, seriam detectados e eliminados.

Esse problema se torna maior, pois o SINAN já traz em um de seus módulos, que produz um relatório de informações, tabelas pré determinadas, que muitas vezes não permitem a detecção desses tipos de erros.

Do ponto de vista das variáveis que foram incorporadas no arquivo SINAN, muitas delas permitiram um maior detalhamento de informações.

A *identificação* do indivíduo está melhor caracterizada, pois além do *número da ficha, nome e iniciais,* inclui a *data do nascimento* e o *nome de sua mãe*, o que diminui a probabilidade de ocorrência de duplicação de casos, ou seja mais de um registro para um mesmo paciente.

Além disso, existe uma série de variáveis como: *endereço, telefone, ponto de referência, localização por bairro, área geográfica, cidade e estado,* que além de facilitar um acompanhamento da vigilância epidemiológica, permitem análises da dinâmica da epidemia no tempo e no espaço.

Outras variáveis não presentes no arquivo integral, foram incorporadas ao SINAN, através da digitação de informações da ficha de notificação. O manuseio dessa ficha permitiu uma melhoria de informações, como a melhora significativa no registro da

escolaridade que tinha um percentual de preenchimento no arquivo integral de 55,1% e subiu para 73.8% dos casos no arquivo SINAN.

Uma variável importante que foi acrescentada no arquivo SINAN, foi a *doença de apresentação*. Neste arquivo, existem 29 variáveis que se referem a sinais, sintomas e doenças presentes na classificação de Caracas e do CDC-1987 para confirmação de caso.

Todas essas variáveis foram consideradas do tipo caracter e para cada uma delas é determinada a sua ausência ou presença. Entretanto, com essa forma de codificação não é possível a identificação imediata por qual critério de classificação o indivíduo foi considerado como caso de aids, informação importante em análises de sobrevida.

Além disso, a própria descrição das *doenças de apresentação* requer uma programação computacional específica para discriminar e descrever as situações de múltiplas ocorrências.

Outra falha na caracterização das *doenças de apresentação* é o fato das mesmas já serem predefinidas, não existindo um espaço para codificação de outros novos tipos, que pudessem refletir uma mudança de padrão de ocorrência de doenças, em nosso meio. Um exemplo histórico é o recrudescimento da tuberculose que passou a ter importância como doença de apresentação nos casos de aids, o que só foi possível detectar pela existência de seu registro.

Se a introdução da informação das doenças de apresentação foi um fator muito importante, a decisão de não manter no arquivo SINAN, a informação de *infecções oportunistas*, foi a nosso ver uma perda. Embora o papel da vigilância epidemiológica das Secretarias Estadual/Municipal do Rio de Janeiro tenha se caracterizado, primordialmente, pela notificação de casos, não havendo um acompanhamento sistemático dos mesmos que pudesse originar um registro da evolução dos casos, muitas vezes, mesmo quando da notificação foi possível resgatar a informação da ocorrência de infecções oportunistas. Essa informação seria de grande valia não só para caracterizar a "história natural" da doença em nosso meio, quanto para a programação do atendimento dos pacientes.

Outra informação que ainda permaneceu ausente foi aquela referente à utilização de medicamentos. A incorporação do conhecimento informatizado dos tipos de tratamentos que são utilizados permitirão uma avaliação tanto dos resultados terapêuticos, quanto dos custos.

SUGESTÕES PARA UM MELHOR FUNCIONAMENTO DA VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

Um dos itens que ficaram mais evidenciados foi a perda na qualidade das informações. Com exceção da variável *escolaridade*, as demais sofreram piora nos seus registros com o evoluir da epidemia. A nosso ver, em parte pelo aumento vertiginoso dos casos a cada ano, e em parte pela própria introdução do SINAN.

Quando do manuseio das fichas de notificação, até o ano de 1987, verificamos a anexação da cópia dos atestados de óbito. Essa cópia permitiu, muitas vezes, incorporar e corrigir informações da ficha de vigilância. Para anos mais recentes, isto ocorreu esporadicamente, mesmo quando havia informação da *data do óbito*. A volta desse procedimento de acoplar sistematicamente às fichas de notificação os atestados de óbito, seria de grande valia.

Como pudemos verificar, além do grande número de casos sem determinação da data do óbito, muitas vezes foi do conhecimento do Programa de Mortalidade o registro de óbitos com causa básica de aids, sem que, entretanto, essa informação fosse repassada para o Programa de Aids.

É de nosso conhecimento, o esforço que tem sido feito entre os Programas de DST/Aids em níveis Federal, Estadual e Municipal para um planejamento de ações que visem a monitorar a ocorrência de óbitos. Assim, uma integração sistemática, recorrendo ao envio de relatórios periódicos com conferência de informações por meio de programação computacional entre os arquivos da notificação epidemiológica e os arquivos de mortalidade se faz necessária.

Esta listagem deveria incluir não somente os casos identificados de morte por aids, mas também as causas básicas presumíveis como aids. Para os primeiros, seus nomes seriam conferidos e incluídos no banco de dados do SINAN retornando-se aos prontuários médicos, quando necessário. Além disso, periodicamente, por amostragem, poder-se-ia voltar aos prontuários médicos desses indivíduos mortos por causas presumíveis para se estimar a subnotificação de casos.

No nosso arquivo original havia 134 casos com um dia de sobrevida, no arquivo corrigido, esse número decaiu para 106, indicando uma identificação em 28 deles (21%) de um novo tempo de sobrevida, que em muito contribuiu para a diferentes resultados da duração da sobrevida.

Portanto, para o total ou amostra dos casos que tenham a duração de somente um dia, também há que se rever as fichas de notificação epidemiológica e prontuários.

A entrada de dados do SINAN, por tudo que sinalizamos, merece um aprimoramento, que incluiria uma programação de crítica de entrada de dados e adequação das variáveis.

Por outro lado, em nossos telefonemas para os profissionais de saúde e amigos/familiares, obtivemos uma alta receptividade para colaborar com o fornecimento de informações dos pacientes, uma vez que lhes era esclarecido o motivo do trabalho, daí o Sistema de Vigilância poder recorrer sistematicamente a este procedimento.

Vários profissionais de saúde, entretanto, ainda tinham uma visão distorcida de que não havia necessidade de notificação dos casos, entre outros motivos porque "seria apenas um papel na burocracia da Secretaria de Saúde".

A maioria dos médicos que recorremos atendia em consultórios particulares e eram referências para tratamento de indivíduos com aids.

O trabalho da vigilância epidemiológica de treinamento e sensibilização junto aos profissionais de saúde, deve englobar não somente aqueles que trabalham em postos de saúde e hospitais públicos, mas também os que exercem a medicina "liberal" e que por sua experiência e acompanhamento dos casos, representam uma importante fonte de identificação de casos. É necessário desenvolver formas de facilitar a comunicação entre esses e aumentar a captação dos casos.

O desenvolvimento de um controle na distribuição de medicamentos que permita a incorporação dessa informação ao SINAN e a identificação de casos novos também será de grande valia.

Outra importante fonte de identificação de casos é o registro pelo Ministério da Saúde das internações hospitalares, através das Autorizações de Internações Hospitalares (AIH). Este sistema abrange quase todos os hospitais, tem uma periodicidade de atualização praticamente mensal com contemporaneidade nas informações. Pode, não somente, fornecer informações através do diagnóstico, mas, também, detectar subregistros de casos por intermédio do registro de terapêuticas e procedimentos utilizados.

A restruturação do Programa em nível municipal, requer uma maior adequação da vigilância epidemiológica, que vise ao aumento de detecção e acompanhamento de casos. Aí incluímos a necessidade de ações voltadas, especificamente, aos infectados pelo HIV, com ênfase de práticas sexuais seguras e distribuição seletiva de condons.

RESUMO DOS RESULTADOS

A partir do arquivo integral (AI), verificou-se uma associação na distribuição das categorias de variáveis, condicionada à existência ou não do registro de óbitos. Este fato impediu a utilização da técnica de imputação de dados, restringindo a análise de sobrevida aos indivíduos com informação da data do óbito, incorrendo em possíveis viéses na interpretação dos resultados.

Identificamos uma piora no registro de informação da maioria das variáveis, particularmente, na *data do óbito para anos mais recentes*, o que inviabilizou a extensão da análise de sobrevida até 1993.

A análise comparativa com o novo banco de dados SINAN apontou redirecionamentos em sua estrutura.

Foram feitas sugestões ao funcionamento da vigilância epidemiológica que apontam para: a necessidade de ênfase no treinamento dos recursos humanos; incorporação e melhoria na utilização de outras fontes de dados como o Sistema de Mortalidade e de Registro de Internações Hospitalares e para a importância de um acompanhamento direcionado aos soropositivos ao HIV.

CAPÍTULO 5

CAPÍTULO 5:

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

A análise da sobrevida até o ano de 1987, se por um lado foi limitada aos primeiros anos de início da epidemia, por outro teve a vantagem de impedir o aparecimento dos viéses no cálculo do tempo de sobrevida, decorrentes da introdução de medicamentos, refletindo a "história natural" da doença.

Nosso resultado do tempo de duração mediano de 146 dias correspondente a cerca de 4,9 meses (tabela 3.8) foi semelhante àquele de 5,1 meses, de uma amostra de casos no Brasil, até o ano de 1989 (Chequer, 1992). Trabalhos desenvolvidos em um hospital universitário no Rio de Janeiro, indicaram sobrevidas superiores respectivamente de 7 e 9,15 meses, ainda que não representassem uma amostra expressiva e utilizassem outro padrão classificatório (WHOSS) (Schechter, 1991 e Lima, 1992).

Pode ser considerado, entretanto, um tempo reduzido quando comparado aos tempos de sobrevida em países mais desenvolvidos, onde em sua maioria, encontraram-se valores superiores. Piette, 1991, analisando todos os casos de aids registrados nos CDC até 1986, encontrou uma sobrevida mediana de 11,5 meses. Friedland, 1991, verificou em pacientes tratados em dois hospitais de Nova Iorque em 1987, uma sobrevida mediana de 9,5 meses. Mills, 1993, encontrou em indivíduos tratados em um hospital na Austrália de 1986 a 1991, uma sobrevida mediana de 11,9 meses. Em uma coorte de homossexuais em Amsterdã, a mediana de sobrevida após o diagnóstico de aids foi de 41 meses (Keet,1994).

Na última década, as estimativas na sobrevida após o diagnóstico de aids sofreram um aumento de 6 a 12 meses (Harris, 1990).

As possíveis hipóteses que explicariam tais diferenças seriam decorrentes de diferenças na história natural da doença, do efeito do tratamento e cuidados profiláticos, da demora na detecção dos casos e maior número de subnotificações.

Do ponto de vista de diferenças na história natural da doença, uma vez que a epidemia em nosso meio, provavelmente, advém da importação da epidemia nos EUA, com caracterização viral semelhante (Morgado, 1996), a não ser pela diferença de doenças de apresentação, não seria de esperar que a evolução da doença apresentasse diferenças de duração tão acentuadas.

Quanto aos cuidados terapêuticos, ainda que considerássemos que o atendimento de suporte para complicações na evolução da doença pudessem ter uma maior qualidade nos países desenvolvidos, a inexistência até então de tratamentos específicos para aids, fizeram-nos acreditar que os cuidados terapêuticos não poderiam responder por uma parcela significativa dessa diferença encontrada dos tempos de sobrevida.

Acreditamos que as diferenças do tempo de sobrevida decorreram da subnotificação e do atraso no diagnóstico. Este atraso se fez evidente em diversas observações.

Quando analisamos as *doenças de apresentação*, no arquivo corrigido (AC), existiu um percentual de 25,12% (155/617) dos casos onde ocorreu a presença de duas ou mais doenças simultaneamente ao diagnóstico. Em países com um sistema de vigilância epidemiológica mais estruturado o resultado foi bem inferior, com somente 6% de ocorrência de múltiplas doenças quando do momento do diagnóstico (Jacobson, 1993).

Também a existência de um percentual elevado de pessoas com duração da sobrevida de somente um dia (23,4% dos casos do arquivo original), correspondendo àqueles que foram somente diagnosticados quando do óbito, evidentemente resultou do comprometimento da capacidade de detecção precoce dos casos pelo sistema de vigilância.

Outro possível viés na determinação da duração do tempo de sobrevida decorreu do alto percentual de casos sem a correspondente data do óbito (44,83% no arquivo integral e 62,29% no arquivo SINAN). A hipótese de que não teria havido ainda tempo suficiente para a morte, justificando a queda percentual significativa da informação do óbito a partir do ano de 1991 não deve corresponder à realidade, pois o tempo de sobrevida mediano de 4,9 meses até 1987 foi curto o suficiente para eliminar

essa hipótese. Embora esse tempo de sobrevida já estivesse comprometido pelas razões expostas acima, os valores dos tempos de sobrevida medianos de outros estudos citados, anteriormente, também nos fazem acreditar que uma grande parte dos indivíduos diagnosticados em anos mais recentes teriam tido tempo suficiente para que o óbito ocorresse.

Encontramos em nossa análise uma redução na sobrevida para os anos de 1988 a 1990 e 1993 quando comparados a 1987. Por outro lado, o conhecimento da data do óbito que flutuava em torno de 75% dos casos por ano, até o final da década, sofre uma queda abrupta a partir de então (gráfico 4.1).

É interessante saber que em outros países acontece comportamento semelhante. Em um estudo de confiabilidade das estatísticas de óbito obtidas pelo sistema de notificação de casos e de registro de mortalidade, realizado na Austrália, verificou-se que o excesso de registro de morte variava com o tempo. De 1983 a 1987 a estimativa baseada nos atestados de óbitos foi 6% maior que o número de casos notificados. Em 1988, essa discrepância foi de 24% (Donovan, 1991).

Por outro lado, a redução do tempo de sobrevida para anos mais recentes em comparação aos anos iniciais da epidemia, contrariamente, ao esperado por toda literatura (Blum, 1994), indicou mais uma vez uma demora na detecção dos casos.

Uma das maneiras de comprovarmos que a detecção dos casos estaria sendo tardia, seria o estagiamento através da contagem e da razão de células CD4 e CD8. Estes exames, por seu alto custo, infelizmente ainda são indisponíveis para uma parcela razoável de casos e não existe, até então, uma coleta sistemática dessa informação para aqueles casos nos quais eles tenham sido efetuados o que impediu a realização desse estagiamento.

É difícil estimar o número de casos que sequer foram do conhecimento dos Programas Estadual e Municipal de DST-Aids no Município do Rio de Janeiro, mas certamente, o desconhecimento de suas sobrevidas incorreram em uma importante fonte de viéses.

A revisão bibliográfica sinalizou que são vários os fatores que devem ser levados em consideração para determinação da sobrevida os quais atuam como co-fatores que afetam a sobrevida, entre eles a *idade à soroconversão*, assim como a *idade quando do aparecimento da primeira doença indicativa de aids*.

Até 1993, 10% dos casos nos EUA tinham idade acima de 50 anos. Embora com um pequeno número de indivíduos (33 pacientes com idade igual ou maior que 55 anos) um estudo fez comparações entre este grupo mais velho com três amostras de indivíduos mais jovens afim de: comparar a relação da idade com a presença de vários fatores de risco; estudar seu efeito na taxa de progressão para aids e na duração da sobrevida após o diagnóstico de aids. Concluiu-se que havia maior incidência de transfundidos nos mais velhos e maior presença indicativa de aids. Quanto à progressão 13 em 21 (62%) dos mais velhos e 9 em 42 (21%) dos mais jovens desenvolveram aids. O tempo médio de progressão foi respectivamente de 23,2 e 16,7 meses. O tempo médio do diagnóstico para morte foi de 6,3 e 16,5 meses, sendo a mortalidade, significativamente, maior entre os mais velhos (Ferro, 1992).

Em outro estudo, examinou-se o impacto da idade na sobrevida em estados avançados da aids, estudando 846 indivíduos, com alta proporção de pacientes mais velhos, facilitando com uma estratificação mais refinada a estimação do papel dessa variável. O uso de exames indicativos do estado imunológico, permitiu distinguir uma sobrevida aparentemente menor em decorrência de um atraso do diagnóstico. As variáveis presença de aids anteriormente ou de outra doença indicativa de aids, as contagens total e percentual de CD4+, a razão CD4+/CD8 estavam associadas significativamente à menor duração da sobrevida, enquanto maiores valores de CD8 e do hematócrito prediziam uma sobrevida maior e a etnia e o sexo não tinham influência. Tomando como referência o grupo de idade de menos de 40 anos, após ajustar pelas outras variáveis significativas, não houve diferença no grupo de 40-49 anos. Entretanto, houve uma tendência crescente em diminuir a sobrevida nas idades de 50-59 e igual ou maior de 60 anos, respectivamente com "hazard ratio" de 1,32 e 1,56 (Martin, 1995).

Em uma coorte, casos prevalentes e incidentes classificados pela proposta de Walter-Reed, foram divididos em dois grupos. O primeiro, constituído de 1183 indivíduos nos estágios 1 e 2 e o segundo grupo com 260 indivíduos no estágio 5. A progressão do primeiro grupo para o estágio 5 ocorreu em 15,7% dos indivíduos,

enquanto a progressão para o estágio 6 ocorreu em 53,7% no segundo grupo. A contagem de CD4+ foi o marcador de progressão mais importante. A idade mais velha (maiores de 40 anos) estava associada a uma maior progressão da doença em ambos os grupos de estagiamento. Não houve diferença entre raça e sexo (Gardner, 1992).

Os resultados do estudo de 23324 casos ocorridos em Nova Iorque até junho de 1990 evidenciou uma maior sobrevida para idades mais jovens (adolescentes de 13 a 19 anos tiveram uma sobrevida mediana de 19,4 meses e adultos com idades igual ou acima de cinqüenta anos sobreviveram 10,6 meses) (Blum, 1994).

No Brasil, a *idade* também foi identificada como uma variável determinante na duração da sobrevida do momento do diagnóstico até a morte. A duração mediana foi de 7,3 meses e 4,5 meses quando se comparou indivíduos com menos de 30 anos e 31 anos ou mais (Chequer, 1992). Também a análise de uma coorte hospitalar, no Município do Rio de Janeiro indicou uma maior sobrevida para pacientes mais jovens (Lima, 1996).

Em nossos resultados, verificamos que a *idade quando do diagnóstico da doença* foi relevante na duração do tempo de sobrevida até a morte. No arquivo corrigido, considerando a *idade ao diagnóstico* como uma variável contínua, o valor do parâmetro linear no modelo de Cox foi de 1,021 (I.C. de 95% = 1,013 - 1,029) com nível de significância <0,001. Esses resultados indicaram um impacto importante na progressão das taxas para indivíduos que diferiam em suas idades no momento do diagnóstico. Para cada dez anos de incremento da *idade ao diagnóstico* correspondeu um aumento da razão das "hazards" de 1,23.

O resultado da análise de Cox, comparando indivíduos com *idades até 35 anos* e aqueles com *idades de 36 ou mais*, indicou uma razão das "hazards" de 1,41, com um intervalo de 95% de confiança de 1,20 - 1,66, e nível de significância <0,001. Portanto, houve uma sobrevida aproximadamente 40% menor nos mais velhos, quando comparados com os mais novos.

Os motivos levantados para justificar o efeito da idade são variados. Entretanto, o esclarecimento da separação do efeito da idade per si no sistema imune, da contribuição de condições médicas é, metodologicamente, de difícil execução. O próprio conceito de idade "mais velha", que usualmente baseia-se no critério

cronológico, pode não refletir o "envelhecimento" do indivíduo, constituindo uma fonte de viés (Saltzman, 1987).

Na revisão de Gardner, 1980, existem inúmeros fatores envolvidos na susceptibilidade de pessoas idosas à infecção, tais como: trocas na estrutura e função vital dos órgãos; presença de condições patológicas de base, viabilizando uma invasão microbiana; alterações circulatórias e no sistema nervoso e deficiência prolongada subclínica de vitaminas e minerais. Também as respostas imunes afetadas durante o envelhecimento têm importância fundamental na ocorrência das infeções. A imunidade não específica mediada pelas células fagocitárias como macrófagos e neutrófilos, entretanto, não sofre um declínio significante. É o comprometimento da imunidade humoral com redução na produção de anticorpos e principalmente a alteração da imunidade mediada por células que desempenha um papel preponderante na maior ocorrência das infeções entre os idosos. Outros fatores que influenciariam a resposta à infecção seriam a menor resposta devido à febre, a ocorrência de trocas degenerativas e a associação com outras doenças da velhice.

A diminuição da sobrevida nas idades mais velhas, de pacientes portadores de HIV ou com a presença instalada da doença, decorreria da menor capacidade destes indivíduos em combater o HIV e as infeções oportunistas. Sendo a infecção do HIV uma infecção de caráter intracelular, um defeito na imunidade mediada por células seria um dos principais fatores que permitiriam a progressão e a severidade da infecção.

Assim, alguns trabalhos foram desenvolvidos com uma abordagem fisio-patológica, verificando-se que a cultura de linfócitos de indivíduos mais velhos produzem menor quantidade de fator de crescimento das células T do que a de indivíduos mais jovens. Além disso, a proporção de células CD4+ e CD4+5RA+, precursoras de células de memória, declinou como uma função linear da idade (Gillis,1981). Estas células de memória maduras são mais susceptíveis à infecção do HIV, à replicação dos vírus e à morte por apoptose (Cayota, 1990).

Entretanto, o efeito da idade não deve ser conseqüência somente da diminuição da contagem de CD4+ no sangue periférico, pois no estudo realizado por Gardner, 1992, não havia diferença na contagem média de CD4+ com o progredir da idade.

Os fatores de confundimento devem ser, especialmente, controlados nos estudo de sobrevida que levem em consideração a questão etária. Por exemplo, a restrição do uso de medicamentos, em função de uma menor tolerância às drogas nos pacientes com mais idade e, portanto, menor possibilidade de aumento de sobrevida merece uma observação cuidadosa.

As manifestações clínicas da aids têm se alterado em função da experiência adquirida no manejo das principais doenças oportunistas, com o estabelecimento de diagnósticos mais precoces, e a introdução de medidas profiláticas e de tratamento. Desta forma, outra variável, freqüentemente, referida como tendo influência na duração da sobrevida é o *tipo de doença apresentada quando do diagnóstico de aids*, entre elas o *sarcoma de Kaposi* (SK).

Este foi detectado logo no início da epidemia, sendo um neoplasma maligno relativamente raro, constituído de múltiplos nódulos vasculares crônicos na pele e em outros órgãos. Até então, afetava principalmente homens idosos e o aumento de sua ocorrência em indivíduos mais jovens e com práticas homossexuais com concomitância de baixa imunidade e infecção por CMV contrastava com sua evolução tradicional (Friedman-Kien, 1981).

Alguns pacientes apresentaram manifestações cutâneas limitadas e assintomáticas, semelhantemente ao SK clássico. Outros desenvolveram múltiplas lesões de pele, com envolvimento da mucosa gastrintestinal e pulmonar de resultado fulminante (Rutheford, 1989), sendo a infecção oportunista decorrente da queda nas defesas imunológicas a causa de 50% das mortes.

A incidência do SK nos EUA, antes de 1980, era de 2,9 e 0,7/milhão por ano, respectivamente, em homens e mulheres (Biggar, 1984). Em 1989, essa taxa elevou-se para 147/milhão e a idade média de 57,5 anos diminuiu para 38,2 anos (Biggar, 1994).

Outro tumor maligno associado à aids é o linfoma-não-Hodgkin. O risco de desenvolvê-lo, entre os pacientes que tinham SK, aumentou 198 vezes na última década (Biggar, 1994 e Ridolfo, 1996). Tem-se observado também, um aumento de freqüência de outros canceres como: doença de Hodgkin de morfologia blástica, canceres de reto, anus e canal anal.

Entretanto, enquanto tumor, o SK constitui a mais importante neoplasia relacionada à aids. Sua distribuição geográfica reflete a prevalência de aids sexualmente adquirida, com maior percentual nos EUA, Canadá e Norte da Europa. Na Itália e Espanha, onde há predomínio da categoria de usuários de drogas injetáveis, sua prevalência é menor (Tirelli, 1994).

No entanto, nem a infecção por HIV nem a presença de imunodepressão sozinhas são causas suficientes para ocasionar a doença, já tendo sido referida a presença do SK em homens com práticas homossexuais, sem infecção por HIV (Friedman-Kien, 1990).

Nos EUA o SK ocorreu dez vezes mais freqüentemente em homens com práticas homossexuais comparativamente às demais categorias de transmissão, com predominância nas idades de 25-44 anos. Sua distribuição regional mais freqüente em homossexuais da Califórnia e de Nova Iorque que no restante do País, sugeriu uma introdução recente e provavelmente relacionada à do HIV.

Algumas hipóteses para explicar sua maior prevalência entre homo/bissexuais foram formuladas como: uso de nitritos, associação com determinados agentes infecciosos como o citomegalovirus e doenças sexualmente transmissíveis.
Entretanto, em um estudo de uma coorte de homossexuais não houve associação significativa segundo etnia, comportamentos sexuais, doenças entéricas; doenças sexualmente transmissíveis entre aqueles que tinham ou não SK (Lifson, 1990).

Outros trabalhos, reforçaram o conceito que um agente infeccioso transmissível sexualmente poderia ser a causa ou um cofator. Além da correlação com a homo/bissexualidade, mulheres heterossexuais que desenvolveram aids, apresentaram um risco 4,9 vezes maior de desenvolver SK se seus parceiros eram homens bissexuais em comparação aos parceiros usuários de drogas injetáveis e transfundidos (Serraino,D et al., 1995). A via de transmissão heterossexual também foi validada por sua distribuição nas mulheres, que apresentaram o risco de desenvolvimento do SK intimamente relacionado ao grupo ao qual pertenciam seus parceiros sexuais (Peterman, 1993).

Em um estudo com 1044 pacientes, 12,5% apresentaram o SK como doença de apresentação e 13,7% a desenvolveram posteriormente, sendo a sobrevida mediana

de 408 dias. As variáveis significativas para sua ocorrência foram: presença de herpes simples (OR = 1,56) e de citomegalovirus (OR = 1,56), cor branca (OR = 1,64) e baixas contagens de células CD4 (OR = 1,43). A prática homossexual indicou uma razão de chances de 3,71 (Gallant, 1994).

Em relação à etiologia, sugeriu-se que o SK seria um tumor ativo decorrente de respostas a citocinas induzidas pelas células infectadas pelo HIV (Nakamura,1988).

Embora não se tenha conseguido, até então, demonstrar uma associação etiológica do SK e aids com vários tipos de vírus, foi identificado uma seqüência de herpes vírus associado à SK que definiria um novo herpes vírus humano - HHV-8 - (Chang, 1994), o qual tem sido cogitado, atualmente, como agente causal do sarcoma clássico e de homossexuais com SK sem HIV (Moore, 1995; Sirianni, 1997).

Quanto à via de transmissão, uma hipótese levantada foi o contato oral-anal em homo/bissexuais os quais tiveram um aumento do risco de desenvolver SK (Beral,1992; Darrow, 1992). Entretanto, outros estudos sugerem a existência de outras vias de infecção (Peterman, 1992).

As diferenças substanciais ocorridas em muitas diferentes regiões, mesmo dentro de um mesmo país, tornaram a hipótese genética menos provável. O acompanhamento de uma coorte de indivíduos dinamarqueses indicou um declínio progressivo por ano calendário do percentual de homo/bissexuais diagnosticados por meio do SK. As variáveis significativas no desenvolvimento do SK foram: idades mais velhas, diminuição da contagem de CD4 no momento do diagnóstico em anos mais recentes e maior risco de desenvolver SK quando de contagens de CD4 inferiores a 200 vezes 10^6 /ml. Esses resultados corroboraram a hipótese do SK decorrer de um tipo de agente de uma infecção latente outra que não o HIV, sexualmente transmissível com preferência para homens com práticas homossexuais (Lundgren, 1995).

As características dos pacientes com aids no Reino Unido refletiram o fenômeno que se passou nos EUA: o percentual do SK declinou com o tempo e houve uma variação com a idade, com um pico entre 35-44 anos. Entre os homossexuais, o SK foi mais comum quando a fonte de infecção foi estrangeiros originários dos EUA (31%) e África (26%). Também reforçando a hipótese de transmissão sexual, ocorreram 566 casos do SK em indivíduos com aids na Inglaterra, até 1990. Desses, 537 eram

homens homo/bissexuais, 9 eram homo/bissexuais e usuários de droga intravenosa, 14 tiveram sua contaminação por contato heterossexual e os restantes não tinham informação da categoria de exposição. Nenhum dos pacientes que adquiriu SK teve outra forma de infecção além da sexual (Beral, 1991).

Em 15 países europeus, igualmente, se verificou uma significativa tendência de queda na proporção do SK. Em homens com práticas homossexuais, os valores foram de 40,5% em 1983 e 26,5% em 1988. Nos demais grupos, a redução foi respectivamente de 12,2% e 3,6% (Casabona, 1991).

Os autores acima citados pontuam que a tendência de declínio verificada em proporções e não por taxas de incidência, se fez necessária, pela desinformação do número de indivíduos soropositivos para o HIV, sob risco de desenvolver aids. E que o declínio proporcional do SK refletiu ao menos em parte o aumento da incidência das demais doenças.

Até 1989, 15% de todos os adultos com aids, nos EUA, desenvolveram SK, sendo a freqüência maior entre homo/bissexuais que nos demais adultos (respectivamente 21 e 3%) (Selik, 1987; Rutheford, 1989; Rutheford, 1990). No estudo de uma coorte de homossexuais, houve a partir de 1987, uma tendência de queda na proporção de pessoas com aids que apresentam SK. O menor tempo de incubação (média e mediana de 77 e 78 meses) comparado com o tempo daqueles que não desenvolveram SK (média e mediana de 83 e 86 meses) sugeriu que essa diminuição proporcional adviria do seu desenvolvimento, precocemente, no início da epidemia, entre aqueles indivíduos mais sujeitos a desenvolvê-lo (Lifson, 1990).

No Reino Unido, 347 pacientes homo/bissexuais apresentaram uma diminuição percentual de 30 para 20% no diagnóstico de SK nos períodos de 1984 a 1989, assim como ocorreu um aumento de sobrevida daqueles com SK, provavelmente em diminuição das mortes por doenças oportunistas. A sobrevida mediana dos pacientes aumentou de 10 para 20 meses nos períodos de 1984-86 e 1987, após a introdução do AZT. Como conseqüência, cada vez mais, pacientes morrem por SK visceral extenso (Peters, 1991).

Contrapondo-se ao ocorrido em diversos outros estudos, verificou-se inexistência de associação estatística entre anos calendários mais recentes e proporção de casos com diagnóstico com SK, em um estudo entre homossexuais participantes do ensaio clínico para vacinas contra hepatite B. Entretanto, tal resultado, pode ter advindo do pequeno número de observações do mesmo (Hessol, 1994).

O SK mais freqüentemente encontrado no início da epidemia é, atualmente, identificado como uma manifestação terminal da aids e está, provavelmente, mais associado a um curso mais agressivo.

A relação do tempo de sobrevida e ocorrência do SK tem sido controvertida. Os 547 casos atendidos em uma clínica, em Milão, até 1990 tiveram uma sobrevida mediana de 12 meses. As únicas variáveis significativas foram: maior sobrevida para os indivíduos mais jovens (menores de 35 anos) e menor sobrevida para os que tiveram CMV como doença índice. Observou-se uma forte associação entre prática sexual do tipo homossexual e SK (OR = 9,1), mas tanto os grupos de exposição quanto a presença do SK foram não significativas (Monforte, 1992).

Em outro estudo, realizado também em Milão, a probabilidade de sobrevida mediana foi de 6 meses, e a sobrevida dos indivíduos com SK não diferiu da dos indivíduos que iniciaram o quadro com PPC ou candidíase esofágica (Ridolfo, 1996).

Nos EUA, o seguimento dos casos do SK, feito pelo Instituto Nacional de Câncer, indicou um tempo médio de sobrevida de 1,26 anos (Biggar, 1994). Em outro estudo, observou-se sobrevidas médias de 12,8 meses em pacientes com SK como doença índice em comparação à sobrevida de 4,8 meses quando de infeções oportunistas (Friedland, 1991).

O diagnóstico inicial de SK, idades mais jovens ao diagnóstico e ano calendário mais recente estavam associados a uma progressão mais lenta para morte em um estudo entre homossexuais (Hessol, 1994).

No estudo de Blum, 1994, a sobrevida mediana geral foi de 14 meses. Entre os indivíduos que tiveram SK como doença de apresentação e que nunca apresentaram pneumonia por *Pneumocistis carinii* a sobrevida mediana encontrada foi de 18 meses,

comparada a 14,6 para aqueles que foram diagnosticados com pneumonia por *Pneumocistis carinii.*

No Brasil, 8% do total de casos no período de 1980 a 1987, tiveram o diagnóstico de *sarcoma de Kaposi* como doença de apresentação, representando a sexta doença mais freqüente. Também se verificou a mesma tendência de queda ocorrida em outros países, reduzindo-se a 4% do total de casos no período de 1988-1995 (Dados,1996).

Nossa coorte, no período de 1983-87, foi constituída, principalmente, de homo/bissexuais (67,9%), não sendo possível identificar a doença de apresentação em 27 indivíduos (4,2% dos 644). Nos demais verificamos a presença de 85 diferentes tipos de doenças de apresentação. Desse total, 26 tipos representavam a ocorrência de uma única doença (462 casos), 40 resultavam da combinação de duas doenças (134 casos) e os 19 tipos restantes (21 casos) refletiam a presença de três ou mais doenças simultaneamente ao momento do diagnóstico. O SK associado ou não à candidíase oral, representou 12,1% dos casos, ocupando o quarto lugar entre as doenças mais freqüentes (tabela 3.17).

Testamos vários modelos e selecionamos o modelo inicial onde não houve a exclusão dos indivíduos com *sarcoma de Kaposi* como o mais indicado, pois permitiu a inclusão da totalidade dos indivíduos e apresentou parâmetros mais precisos, com menores intervalos de confiança.

Os resultados estimados pela técnica de Kaplan-Meier indicaram uma sobrevida de 106, 244 e 398 dias respectivamente para os percentis 75,50 e 25. Quando ocorreu a associação com *candidíase oral* esses valores passaram a 78, 240 e 398 dias (tabela 3.19). A análise de Cox demonstrou que os pacientes com *sarcoma de Kaposi* associados ou não à presença de candidíase oral tiveram uma sobrevida de cerca de 30% maior quando comparados aos demais tipos de doença de apresentação (tabela 3.18). Quando foi controlado o efeito da presença do *sarcoma de Kaposi* pela *idade*, não houve alteração significativa dos parâmetros estimados (tabela 3.21).

Encontramos uma associação significativa entre a *presença do SK* e *a prática homo ou bissexual* (OR = 3,78 com nível de significância <0,001) e com a *história de transfusão sangüínea* (OR = 0,21 com nível de significância correspondente a 0,018).

Observamos também que o SK foi a única variável que mostrou interação com o tempo (tabela 3.22). Por este motivo, consideramos os indivíduos que apresentaram o *sarcoma de Kaposi* como censuras devido a perdas conforme sugerido por Veugelers,P.J., et al., 1994 encontrando um aumento da sobrevida geral, com valores correspondendo a 162, 346 e 523 dias respectivamente aos percentis 75,50 e 25. Também foi evidenciado uma associação entre a *categoria de exposição* e a sobrevida, com aumento de sobrevida para os *homo* e *bissexuais* (20% a mais) quando comparados aos demais e diminuição (50% a menos) quando o indivíduo pertencia à categoria de *transfusão de sangue*.

Outra doença que os estudos relatam como influente na determinação da sobrevida é a *tuberculose*. Com o desenvolvimento da epidemia de HIV, nos EUA, ocorreu um aumento do número de casos de tuberculose, com mudança de padrão etário, atingindo adultos jovens, e com aspectos clínicos diferentes dos usuais, como o acometimento extra-pulmonar e o envolvimento freqüente de múltiplos órgãos, sugerindo um comportamento mais virulento da *Mycobacterium tuberculosis* nos pacientes portadores de HIV (Sunderam, 1986). A tuberculose ativa, por outro lado, aceleraria o curso clínico da infecção pelo HIV (Wallis, 1993).

Quanto à infectividade, verificou-se entre contatos de pacientes respectivamente soropositivos e soronegativos para o HIV, respostas tuberculínicas positivas de 52% e 71% (Elliot, 1993).

Do ponto de vista clínico, em um estudo de prevalência de aids de indivíduos hospitalizados com tuberculose, aqueles com imunossupressão severa (contagens de CD4 inferiores a 100 por 10^6/l) apresentaram tuberculose disseminada ou comprometimento hilar/ mediastinal em radiografias torácicas, enquanto os indivíduos com tuberculose localizada tinham contagens de CD4 superiores a 200 por 10^6/l. Em função da ocorrência de resistência ao tratamento recomendou-se o tratamento com pelo menos quatro drogas anti-tuberculose (Shafer, 1991).

Os inquéritos que evidenciavam uma correlação entre tuberculose e aids não permitiam determinar o risco de tuberculose entre os soropositivos. Com o emprego da metodologia de estudos prospectivos, uma coorte de usuários de drogas na cidade de Nova Iorque, indicou que embora as prevalências de testes de PPD positivos fossem semelhantes entre aqueles soronegativos e soropositivos ao HIV, o risco de tuberculose ativa foi mais elevado entre os indivíduos soropositivos ao HIV, sugerindo a recomendação de quimioprofilaxia contra tuberculose para os indivíduos positivos para o HIV e PPD (Selwyn, 1989). A maioria dos casos de tuberculose nesses pacientes decorreu da reativação da infecção primária por diminuição da imunidade celular (CDC,1989).

A associação entre tuberculose e aids observada em grupos com alta prevalência de infecção tuberculosa, como os usuários de drogas intravenosas (Reichman, 1979) e haitianos não se restringiu a esses grupos, atingindo homo/bissexuais (Pitchenik, 1984). Vários surtos de tuberculose em pacientes HIV positivos internados foram descritos (Di-Perri, 1989), e devido a sua extensão, a tuberculose passou a ser considerado como um importante problema de Saúde Pública (American Thoracic Society, 1987).

Em 1987, os Centros de Controle de Doenças, incluíram os indivíduos soropositivos com tuberculose extra-pulmonar, como sendo casos de aids (CDC,1987). Com a detecção de anticorpos para o HIV em indivíduos recentemente diagnosticados com tuberculose, passou-se a recomendar o "screening" de HIV em pacientes com tuberculose em áreas onde o HIV é endêmico (Theuer,C.P., 1990). Entretanto, a inclusão da tuberculose pulmonar acompanhada de sorologia para o HIV como diagnóstico de aids, só foi aceita a partir de 1993 (Centers for Disease Control, 1992).

Estimou-se existir nos países subdesenvolvidos, na faixa etária de 15-49 anos, três milhões de pessoas infectadas, simultaneamente pelo HIV e pela tuberculose, com predomínio nos países da África ao sul do Saara (Mlika-Cabanne, 1993). O aumento da tuberculose decorreu, em parte, pela disseminação da epidemia de aids (CDC, 1989b). Esse fenômeno também ocorreu em outros países.

Na Itália, no período de 1985 a 1989, a proporção de pacientes diagnosticados com aids que desenvolveram tuberculose dentro de 12 meses após o diagnóstico foi 8,2% (226/2760) (Antonucci, 1992). No Reino Unido, 6% dos pacientes com aids desenvolveram tuberculose (Helbert, 1990). Na Espanha, onde dois terços dos pacientes com aids são usuários de drogas injetáveis, a tuberculose extra-pulmonar foi a doença de apresentação em 29,1% dos casos ocorridos entre 1988 e 1993 (Castilha, 1995). No sudoestes da França, a taxa de incidência de tuberculose em pacientes portadores de HIV aumentou de 0,45 por 100 pessoas/ano para 2,67, entre os anos de 1985 e 1993 (Dupon, 1995).

A taxa de mortalidade em pacientes com tuberculose e aids encontrada em um estudo de base-populacional em São Francisco foi alta, com taxas de fatalidade de 77% quando comparada ao valor de 11% nos pacientes controle que tinham tuberculose sem aids. A sobrevida mediana desde o momento do diagnóstico de aids foi de 8,1 meses, enquanto para aqueles cuja doença de apresentação foi a tuberculose a sobrevida mediana correspondeu a 7,4 meses (Chaisson, 1987).

O estudo de pacientes soropositivos para o HIV e com tuberculose indicou uma sobrevida mediana de 16 meses. Em 78 casos (59%) a tuberculose ocorreu previamente ao diagnóstico de aids, tendo a sobrevida mediana desse grupo correspondido a 18,4 meses. A sobrevida mediana em 36 outros pacientes que já tinham aids, quando contraíram a tuberculose foi de 10,6 meses, indicando que indivíduos em estágios mais avançados da aids tinham piores prognósticos. Apesar da maior incidência de reações adversas ao tratamento, a terapia convencional para a tuberculose promoveu melhoras clínicas e radiológicas (Small, 1991).

O estudo de 5249 pacientes que estavam vivos e sem apresentar diagnóstico de tuberculose um mês após a diagnóstico de aids, em 52 centros de 17 países na Europa, mostrou uma sobrevida mediana de 22 meses para aqueles que desenvolveram tuberculose, enquanto os que não desenvolveram tiveram uma sobrevida mediana menor, correspondente a 16 meses. Por outro lado, considerando a tuberculose como uma variável tempo-dependente, observou-se que a ocorrência da mesma, aumentava o risco de morte (razão da função de risco = 1,30). Os autores, interpretaram essa aparente contradição explicando que os indivíduos que teriam maior sobrevida apresentariam maiores chances de desenvolver a tuberculose, mas entre

aqueles que não tinham até então desenvolvido tuberculose, quando o fazem, morrem mais precocemente. Além disso, como a tuberculose pode se manifestar clinicamente mais rapidamente que outras doenças, a sobrevida aparentemente maior encontrada em pacientes cuja primeira doença de apresentação foi a tuberculose pode ser decorrente do diagnóstico precoce (Perneger, 1995).

Em nossa coorte, 19,8% dos casos tiveram a tuberculose como doença indicativa de aids. A sobrevida mediana desses pacientes diagnosticados até 1987, foi de 197 dias, ou seja, 6,6 meses (tabela 3.19). A razão de riscos de 0,70 indicou uma melhor sobrevida quando comparamos esses pacientes com os que tiveram outras doenças de apresentação (tabela 3.18). Ao controlarmos o efeito da *idade* esses valores não se modificaram.

Os resultados da análise de outro estudo feito no Brasil, (Chequer, 1992) também evidenciaram a *tuberculose* como uma doença que tinha tempos de sobrevida superiores quando comparada às demais doenças.

Dando continuidade à análise feita até 1987, estendemos os resultados até o ano de 1993. A ocorrência da não aleatorização na distribuição das variáveis entre os grupos com e sem informação do óbito (tabela 4.1) impediu a utilização da técnica de imputação de dados e os resultados foram baseados apenas no conjunto de indivíduos com presença da data do óbito. Dos 3136 casos com essa informação, em 689 (21,97%) a sobrevida correspondeu a somente um dia de vida.

Contrariando os resultados da literatura que apontaram um aumento da sobrevida em anos recentes, encontramos uma diminuição da sobrevida em relação aos anos iniciais (tabela 4.5). Em conseqüência da interferência do *ano de diagnóstico* nos resultados, a análise de co-fatores estendida até anos recentes ficou inviabilizada.

A partir de janeiro de 1995, passou-se a utilizar um novo banco de dados do Sistema Nacional de Agravos Notificáveis (SINAN), que consta de 8646 casos até dezembro de 1995. Fizemos uma análise comparativa da modificação da estrutura do banco de dados que evidenciou ganhos e perdas na qualidade das informações.

Resumidamente, apontamos para uma piora no registro da informação do óbito, idade e categoria de exposição, a necessidade de um programa mais adequado de crítica de entrada de dados e da redefinição do tipo de algumas variáveis. Verificamos a existência de um maior número de variáveis no arquivo SINAN. A maior precisão na identificação do indivíduo favoreceria não somente a detecção de casos repetidos, como também o acompanhamento pela vigilância epidemiológica. A introdução de informações a respeito da doença de apresentação foi importante, embora a decisão de não manter a informação de infecções oportunistas, tenha sido uma perda. Referimos também o expressivo aumento na qualidade da informação da escolaridade.

Sugerimos que o desenvolvimento de um controle na distribuição de medicamentos que permitisse a incorporação dessa informação ao SINAN seria de grande valia, inclusive para a identificação de casos novos.

Observamos também a importância da anexação da cópia dos atestados de óbito e propomos uma integração sistemática da vigilância epidemiológica com o setor de estatísticas de mortalidade, através do envio de relatórios periódicos e de cruzamento de informações por meio de programação computacional entre os arquivos da notificação epidemiológica e os arquivos de óbitos. Este relatório deveria incluir não somente os casos identificados como morte por aids, mas também as causas básicas presumíveis como aids. Em ambas os casos, haveria uma retorno aos prontuários e aqueles falecidos por causas básicas presumíveis teriam seus nomes conferidos com os registros do banco de dados do SINAN.

Outra importante fonte de identificação de casos que deveria ser acoplada ao sistema de vigilância epidemiológica são as Autorizações de Internações Hospitalares (AIH), pois constitui-se em um sistema que abrange um razoável contigente de hospitais e tem uma periodicidade de atualização, praticamente, mensal com contemporaneidade nas informações.

Estudos especiais, acoplados ao sistema de notificação, realizados em outros países, demostraram sua capacidade em fornecer importantes informações em relação a diagnósticos subsequentes à definição de casos de aids, particularmente aqueles que ocorrem tardiamente, sendo tais informações essenciais para a estimativa de recursos profiláticos e terapêuticos (Jones, 1994).

Apesar da atual constituição do programa em nível municipal, com a redefinição da atuação da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro incluindo o atendimento e investigação dos casos e portanto maior descentralização e número de profissionais envolvidos, a qualidade da investigação epidemiológica continua "longe de ser razoável", conforme apontou Carvalho, 1989.

Basicamente, quase toda informação advém da notificação de casos confirmados cuja investigação em prontuários permite o preenchimento da ficha de investigação. A inadequada qualidade de preenchimento dos prontuários e das fichas e o atraso das notificações de rotina, refletem as condições de trabalho e de desestímulo dos profissionais.

A restruturação do Programa de DST-Aids no nível municipal, requer uma maior adequação da vigilância epidemiológica, que vise ao aumento de detecção e acompanhamento de casos. Deste modo, o trabalho da vigilância epidemiológica de treinamento e sensibilização junto aos profissionais de saúde, deve ser intensificado, englobando não somente aqueles que trabalham em postos de saúde e hospitais públicos, mas também os que exercem a medicina liberal.

Ressaltamos, porém, que a piora na qualidade de informações é um fenômeno complexo e que não se restringe apenas aos dados do Programa de Aids. Não nos compete analisar suas causas, mas gostaríamos de apontar sua ocorrência em outros sistemas de registros de saúde.

A análise da evolução da mortalidade neonatal por causa, no Estado do Rio de Janeiro, constatou uma ausência de especificação de causa básica em parte substancial dos atestados, que foi aumentando com o tempo, assim como um crescimento generalizado na classificação das causas relacionadas ao aparelho respiratório, ao contrário do ocorrido em outros países. Esta falta de especificidade dos óbitos neonatais foi comparável ao aumento percentual de óbitos com ausência de definição das causas de morte nas demais faixas etárias, o que desqualificando a informação do óbito, dificulta o conhecimento da realidade e a implementação de políticas de intervenção (Leal, 1996).

De fato, o Sistema de Informações de Óbitos do Ministério da Saúde contem entre outros problemas, como defasagem de cinco anos na atualização dos dados, um grande contigente de subenumeração de óbitos e queda na qualidade do preenchimento das declarações de óbito. Esta piora da qualidade se evidencia, sobretudo, no sistema de registros de óbitos de menores de um ano, onde se verificou uma redução no Piauí, no período de 1980 a 1994, três vezes maior que em São Paulo, certamente provocada não pela melhoria das condições de vida, mas por deficiência na remessa de informações para os cartórios (Szwarcwald, 1995; Szwarcwald,C.L., 1997).

Os autores concluem que a piora na qualidade da declaração de óbito evidencia a falta de percepção do profissional de saúde da necessidade do seu preenchimento adequado que permitisse estudos analíticos. Os autores referem que, "como os dados não são coletados por quem analisa, e, por sua vez, a análise das informações não chega a quem coleta, entra-se em um processo de deterioração da qualidade do sistema".

O papel da vigilância epidemiológica no contínuo reciclamento e devolução da informações é, portanto, fundamental para a adesão dos profissionais, pois mesmo em países desenvolvidos (Inglaterra e País de Gales), a desmotivação dos mesmos foi o principal fator identificado que gerava a subnotificação e a incompletude das informações (Durrheim, 1994).

Apesar das limitações na utilização de banco de dados com informações secundárias, estes são produtos concretos, e de que valeu todo o esforço em constituí-los se não resultarem em informações geradoras de reflexões e orientadoras de condutas.

Na revisão bibliográfica também verificamos uma grande utilização de dados secundários. E em nosso trabalho apontamos a adequação do uso dos dados secundários para sinalizar grandes direções, indicativas da necessidade de ajustes nos Programas DST/Aids das Secretarias Estadual e Municipal do Rio de Janeiro. As informações corrigidas serão repassadas para a Vigilância Epidemiológica dessas Secretarias.

Acreditamos que os cuidados de validação dos resultados extraídos de fontes secundárias se revestiram da mais alta importância, minimizando possíveis viéses e permitindo obter conclusões consistentes.

Para finalizar, a atualização contínua e o aprofundamento do conhecimento do papel das variáveis significativas na duração da sobrevida é importante sob vários aspectos: ajudam a elucidação da história natural da doença, permite o aprimoramento na aplicação dos métodos de retrocálculo e um melhor acompanhamento individual com adequação no manejo clínico, além de uma maior adequação do sistema logístico de distribuição gratuita de medicamentos, prevista, no Brasil, por lei (BRASIL, 1996).

CONCLUSÃO FINAL

VI. CONCLUSÃO FINAL

- No arquivo corrigido, até 1987, a duração mediana da sobrevida foi de 96 dias. Quando excluídos os indivíduos com somente um dia de observação, os percentis 75, 50 e 25 da análise de Kaplan-Meier corresponderam, respectivamente a 32, 146 e 385 dias.

- A idade quando da doença de apresentação mostrou-se significativa na duração da sobrevida, com aumento progressivo dos riscos de mortalidade a idades mais velhas, traduzidos pelos seguintes indicadores:

A cada dez anos de incremento da idade ao diagnóstico, ocorreu um aumento da razão de função de riscos de 1,23.

Segundo os grupos de faixa etária, os indivíduos com idades de 36 anos ou mais comparados aos indivíduos mais jovens, apresentaram valores medianos de sobrevida, respectivamente, de 124 e 62 dias e uma razão de função de riscos de 1,41 (I.C.= 1,20 - 1,66), com valor de $p < 0,001$.

- A doença que definiu o diagnóstico de aids também foi significativa para a duração da sobrevida.

Para indivíduos com tuberculose, a sobrevida mediana foi de 197 dias e a comparação com os que tiveram outras doenças de apresentação indicou uma melhor sobrevida com o valor da razão de função de riscos de 0,70 (I.C.= 0,56 - 0,88) e valor de $p = 0,002$.

Igualmente os indivíduos com sarcoma de Kaposi, cuja sobrevida mediana foi de 244 dias, tiveram melhores sobrevidas quando comparados aos demais, com a razão de função de riscos de 0,72 (I.C.= 0,56 - 0,91) e valor de $p = 0,007$.

O pior desempenho na duração da sobrevida mediana (49 dias) foi verificado para os pacientes diagnosticados com criptosporidíase com candidíase oral, cuja razão de função de riscos foi 1,45 (I.C. = 1,08 - 1,93) e valor de $p = 0,016$.

A alteração, irrelevante, dos resultados, quando se controla a idade pela doença de apresentação e vice-versa, indicou que havia um efeito da idade independente da doença de apresentação.

As demais variáveis analisadas (sexo, escolaridade, ano de diagnóstico e categoria de exposição não foram estatisticamente significativas).

O teste de manutenção da proporcionalidade da razão das funções de risco, no tempo, indicou que a única variável significativa foi o sarcoma de Kaposi com p valor <0,001.

No modelo em que esses indivíduos foram considerados como observação censurada, os percentis 75,50 e 25 de Kaplan-Meier modificaram-se, respectivamente, para 162, 346 e 523 dias. As variáveis significativas foram: idade acima de 35 anos, doença de apresentação (toxoplasmose, PPC e criptosporidíase). Ressaltamos, também, o aparecimento da categoria de exposição como variável significativa, cujo efeito era independente da idade e da doença de apresentação, ocorrendo redução de 50% do tempo de sobrevida daqueles com história de transfusão sangüínea e aumento de cerca de 20% para aqueles com prática homo/bissexual, quando comparados às demais categorias de exposição.

A extensão da análise de sobrevida até 1993 evidenciou um percentual expressivo da falta de informação do óbito (44,82%) e de casos com tempos de observação de somente um dia (21,97%).

Os resultados apontaram uma redução da sobrevida para anos mais recentes e, uma vez que os valores por categorias de variáveis estavam condicionados ao ano de diagnóstico, não foi possível analisar a influência das variáveis selecionadas na duração da sobrevida.

Foi feita uma análise comparativa com o banco de dados do SINAN, propondo-se redirecionamentos em sua estrutura.

Os resultados de sobrevida, para anos mais recentes, apontam para uma avaliação do sistema de vigilância epidemiológica do Programa de DST/Aids da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro; para a necessidade de maior ênfase no treinamento dos recursos humanos, assim como para a incorporação e melhoria na utilização de outras fontes de dados como o Sistema de Mortalidade e de Registro de Internações Hospitalares.

BIBLIOGRAFIA

VII. BIBLIOGRAFIA

-AMERICAN THORACIC SOCIETY. Medical section of the American Lung Association:mycobacteriosis and the acquired immunodeficiency syndrome. *American Review of Respiratory Diseases,* vol. 135, p. 492-496, 1987.

-ANTONUCCI, G., GIRARDI, E., ARMIGNACCO,O. et al. Tuberculosis in HIV-infected subjects in Italy: a multicentre study. *AIDS*, v. 5, n. 9, 1992.

-AYLWARD, R. B., VLAHOV, D., MUÑOZ, A., et al. Validation of the proposed World Health Organization staging system for HIV disease and infection in a cohort of intravenousdrugusers. *AIDS*, v. 8, n. 8, p. 1129-1133,1994.

-BACCHETTI, P., MOSS, A. R. Incubation period of AIDS in San Francisco. *Nature*, v. 338, p. 251-253,1989.

-BACCHETTI, P., OSMOND, D., CHAISSON, R. E., et al. Survival patterns of the first 500 patients with AIDS in San Francisco. *Journal of Infectious Disease*, v. 157, p. 104-107,1988.

-BERAL, V. BULL, D., JAFFE, H., et al. Is risk of Kaposi's sarcoma in AIDS patients in Britain increased if sexual partners came from United States or Africa? *British Medical Journal*, v. 302, p. 624- 625,1991.

-_____. Risk of Kaposi's sarcoma and sexual practices associated with faecal contactin homosexual or bisexual men with AIDS. *The Lancet*, v. 339, p. 632-635, 1992.

-BIGGAR, R. J. The incidence of Kaposi's sarcoma and Mycosis fungoides in the United States and Puerto Rico. *Journal of National Cancer Institute*, v. 73, p. 89-94,1984.

-_____. International Registry of Seroconverters. AIDS incubation in 1891 HIV seroconverters from different exposures groups. *AIDS*, v. 4, p. 1059-1066, 1991.

-BIGGAR, R. J., CURTIS, R. E., COTE, T. R., et al. Risk of others cancers following Kaposi's sarcoma relation to acquired immunodeficiency syndrome. *American Journal of Epidemiology*, v. 139, p. 362-368, 1994.

-BLUM, S., SINGH, T. P., GIBBONS, J., et al. Trends in survival among persons with acquired immunodeficiency syndrome in New York City. *American Journal of Epidemiology,* v. 139, n. 4, p. 351-361, 1994.

-BOUTITIE, F., POCOCK, S. J. Predictive value of repeated measurements of CD4 lymphocyte counts on progression to AIDS. *AIDS*, v. 8, n. 1, p. 35-41,1994.

-BRASIL. Leis, decretos, etc. Lei nº 9313 de 13 de novembro de 1996. *Diário Oficial [República Federativa do Brasil]*, Brasília, nº 222.

-BRASIL. Ministério da Saúde. *Recomendações para prevenção e controle da infecção pelo virus HIV (SIDA-AIDS).* Brasília: Centro de Documentação do Ministério da Saúde, 1987. (Série A: normas e manuais técnicos).

-_____. Definição de caso de AIDS em adultos para fins de vigilância epidemiológica. AIDS. *Boletim Epidemiológico*, v. 2, n. 8, 1989.

-BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis. *Revisão da Definição Nacional do caso de Aids em Adultos.* Brasília, 1992.

-_____. *Guia de condutas clínicas em DST/Aids* - adulto. Brasília, 1994. p. 56

-_____. *Documento de Consenso sobre Terapia Antiretroviral em Adultos.* Brasília, 1996. 8 p.

-BRETTLE, R . P., GORE, S. M., BIRD, G., et al. Clinical and epidemiological implications of the Centers for Disease Control / World Health Organization reclassification of AIDS cases. *AIDS*, v. 7, n. 4, p. 531-539, 1993.

-BRÍGIDO, L. F. M. O HIV e o sistema imune. *Ciência e Cultura*, v. 42, n. 8, p. 530-536,1990.

-BROOKMEYER, R., LIAO, J. The analysis of delays in disease reporting: methods and results for the acquired imunodeficiency syndrome. *American Journal of Epidemiology*, v. 132, n. 2, p. 355-365,1990.

-BROOKMEYER, R., GAIL, H. M. *AIDS Epidemiology: A quantitative approach.* Oxford University Press,1994. 354 p.

-BUCHALLA, C. M. *A síndrome da imunodeficiência adquirida e a mortalidade masculina, de 20 a 49 anos, no município de São Paulo. 1983 a 1986.* Orientador: Ruy Laurenti. São Paulo,1993. 118 p. Dissertação (Doutor em Saúde Pública) - Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo,1993.

-BURCHAM, J., MARMOR, M. DUBIN, N., et al. CD4% is the best predictor of development of AIDS in a cohort of HIV-infected homosexual men. *AIDS*, v. 5, n. 4, p. 365-372,1991.

-CARRÉ, N., DEVEAU, C. BELANGER, F. et al. Effect of age exposure group on the onset of AIDS in heterosexual and homosexual HIV-infected patients. *AIDS*, v. 8, n. 6, p. 797-802,1994.

-CARVALHO, M. S. A vigilância epidemiológica e a infecção pelo HIV. *Cadernos de Saúde Pública. Rio de Janeiro,* v. 5, n. 2, p. 160-168, abr./jun.,1989.

-CASABONA, J., MELBYE, M., BIGGAR, R.J., et al. Kaposi's sarcoma and non-Hodgking's lymphoma in european AIDS cases. No excess risk of Kaposi's sarcoma in mediterranean countries. *International Journal of Cancer*, v. 47, p. 49-53,1991.

-CASTILHA, J., GUTIÉRREZ-RODRIGUEZ, A., SÁNCHEZ, M. F. Marked impact of the expanded AIDS case definition in Spain. *AIDS*, v. 8, n. 11, p. 1632-1633, 1994.

-CASTILHA, J., GUTIÉRREZ-RODRIGUEZ, A., TELLO, O. Sociodemographic predictors and temporal trends of extrapulmpnary tuberculosis as an AIDS-defining disease in Spain. *AIDS*, v. 9, n. 4, p. 383-388, 1995.

-CAYOTA, A. et al. Preferential replication of HIV-1 in memory CD4+ subpopulation. *The Lancet*, v. 336, p. 941,1990.

-CENTERS FOR DISEASE CONTROL. *Pneumocystis* pneumonia - Los Angeles. *Morbility and Mortality Weekly Report*, v. 30, n. 21, p. 250-252,1981a.

-_____. Kaposi's sarcoma and *Pneumocystis* pneumonia among homosexual men - New York city and California. *Morbility and Mortality Weekly Report*, v. 30, n. 25, p. 305-308,1981b.

-_____. Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS)- United States. *Morbility and Mortality Weekly Report*, v. 31, p. 507-508, 513-514,1982.

-_____. Revision of the case definition of acquired immunodeficiency syndrome for national reporting- United States. *Morbility and Mortality Weekly Report*, v. 34, p. 373- 375, 1985.

-_____. Classifications system for human T-lymphotropic virus type III / lymphadenophaty - associated virus infection. *Morbility and Mortality Weekly Report*, v. 5, p. 34-339,1986.

-_____. Revision of the Centers for Disease Control surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. *Morbility and Mortality Weekly Report,* v. 36 (suppl 1S), p. 1S-15S,1987.

-_____. Guidelines for prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia for persons infected with human immunodeficiency virus. *Morbility and Mortality Weekly Report*, v. 38, n. S-5, 1989.

-_____. Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection: recommendations of the advisory committeee for the elimination of tuberculosis. *Morbility and Mortality Weekly Report*, v. 38, p. 236-250,1989.

-_____. HIV prevalence estimates and AIDS case projections for the United States: report based upon a workshop - Executive Summary. *Morbility and Mortality Weekly Report*, v. 39 ,n. RR-16, 1990.

-_____. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *Morbility and Mortality Weekly Report,* v. 41, n. RR-*17*, p. 1-*19,1992.*

-_____. Update: impact of the expanded AIDS surveillance case definition for adolescents and adults on case reporting - United States, 1993. *Morbility and Mortality Weekly Report,* v. 43, p. 160-170,1994.

-CHANG, Y., CESARMAN, E., PESSIN, M. S., et al. Identification of Herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science*, v. 266, p. 1865-1869,1994.

-CHAISSON, R.E., VOLBERDING, P.A. Clinical Manifestations of HIV infection. In: Mandell G.L., Douglas, R.G., Bennett, J.E. *Principles and practice of infections diseases*. Churchill Livingstone, 1990. p. 1059-1092.

-CHAISSON, R.E., STANTON, D. L., GALLANT, J. E., et al. Impact of the 1993 revision of the AIDS case definition on the prevalence of AIDS in a clinical setting. *AIDS*, v. 7, n. 6, p. 857- 862,1993.

-CHAISSON, R.E., SCHECTER, G. F., THEUER, C. P. et al.Tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *American Review of Respiratory Disease*, vol. 136, p. 570-574,1987.

-CHEQUER, P., HEARST, P., HUDES, E. S. et al. Determinants of survival in adult brazilian AIDS patients, 1982-1989. *AIDS*, v. 6, n. 1, p. 483-487, 1992.

-CLAYTON, D., HILLS, M. *Statistical models in epidemiology*. Oxford University Press, 1993.

-COLENBUNDERS, R. et al. Evaluation of a clinical case definition of AIDS in Africa. *The Lancet*, v. 1, p. 492-494, 1987.

-COLFORD, J. M. JR., NGO, L., TAGER, I. Factors associated with survival in human immunodeficiency virus-infected patients with very low CD4 counts. *American Journal of Epidemiology*, v. 139, n. 2, p. 206-218, 1994.

-COX, D. R. Regression models and life tables (with discussion). *Journal of the Royal Statistical Society, Series B,* v. 34, p. 187-220, 1972.

-COX, D. R. , OAKES, D. *Analysis of survival data*. London, Chapman & Haal, 1984.

-CROCCHIOLO, P. Report of the satellite meeting on clinical and surrogate endpoints in drug efficacy trials. Dakar, Senegal, 15 december,1991.

-DADOS. RADIS. AIDS. *As Doenças Oportunistas*. Rio de Janeiro: Fiocruz, n. 18, maio, 1996.

-DARROW, W. W. , PETERMAN, T. A., JAFFE, H. W., et al. Kaposi's sarcoma and exposure to faeces. *The Lancet*, v. 33, p. 685, 1992.

-DICKOVER, E. R., GARRATTY, E. M., HERMAN, S. A., et al. Identification of levels of maternal HIV-1 RNA associated with risk of perinatal transmission: effect of maternal zidovudine treatment on viral load. *Journal of American Medical Association*, v. 275, p. 599-605, 1996.

-DI-PERRI,G., DANZI, M. C., CHECCHI, G., et al. Nosocomial epidemic active tuberculosis among HIV-infected patients.*The Lancet*, vol. 2, p.1502-1504, 1989.

-DONOVAN, J. W. Inconsistencies in statistics of deaths from AIDS. *Medical Journal of Australian*, v. 154, p. 90-92, 1991.

BIBLIOTECA / CIR
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

-DUPON, M., TEXIER-MAUGEIN,J., LEROY, V., et al. Tuberculosis and HIV infection: a cohort study of incidence and susceptibility to antituberculous drugs, Bordeaux, 1985-1993. *AIDS*, v. 9, n. 6, p. 577-583, 1995.

-DURRHEIM, D. N., THOMAS, J. General practice awareness of notifiable infections diseases. *Public Health*, v. 108, p. 273-278, 1994.

-EASTERBROOK, P. J., EMAMI, J., GAZZARD, B.. Rate of CD4 cell decline and prediction of survival in zidovudine-treated patients. *AIDS*, v. 7, n. 7, p. 959-967, 1993.

-ELANDT-JOHNSON, R. C., JOHNSON, N. L. *Survival models and data analysis*. John Wiley and Sons, New York, 1980. 457 p.

-ELLIOT, A. M., HAYES, R. J., HALWIINDI, B., et al. The impact of HIV on infectiousness of pulmonary tuberculosis: a commumity study in Zambia. *AIDS*, v. 7, n. 7, p. 981-987, 1993.

-ENGER, C., GRAHAM, N., PENG-Y, et al. Survival from early, intermediate, and late stages of HIV infection. *Journal of American Medical Association, v.* 275, n. 17, p. 1329-1334, 1996.

-FAHEY, J. L. , TAYLOR, J. M. G., DETELS, R., et al. The prognostic value of cellular and serologic markers in infection with human immunodeficiency virus type I. *New England Journal of Medicine*, v. 322, p. 166-172, 1990.

-FÄTKENHEUER, G., STÜTZER, , H., SALZBERGER, B., et al. Zidovudine and the natural history of AIDS. *New England Journal of Medicine,* v. 325, n. 18, p. 1311-1312, 1991.

-FAUCI, A. S. The human immunodeficiency virus: infectivity and mechanisms of pathogenesis. *Science*, v. 239, p. 617-622, 1988.

-FERRO, S., SALIT, I. E. HIV infection in patients over 55 years of age. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, v. 5, n. 4, p. 348-355, 1992.

-FISCHL, M. A., UTTAMCHANDANI, R. B., RESNICK,L., et al. A phase study of recombinant human interferon-α_{2A} of human lymphoblastoid interferon-α_{N1} and concomitant zidovudine in patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, v. 4, n. 1, p.1-10, 1991.

-FISCHL, M. A., RICHMAN, D. D., GRILCO, M. H., et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of the patients with AIDS and AIDS-related complex: a double-blind, placebo-controlled trial. *New England Journal of Medicine,* v. 317, n. 4, p. 192-197, 1987.

-FORDYCE, E. J., BLUM, S., SHUM, R., et al. The changing AIDS epidemic in New York city: a descriptive birth cohort analysis of AIDS incidence and age at diagnosis. *AIDS*, v. 9, n, 6, p. 605-610, 1995.

-FRIEDLAND, G. H., SALTZMAN, B., VILENO, J., et al. Survival differences in patients with AIDS. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome,* v. 4, n. 2, p. 144-153, 1991.

-FRIEDMAN-KIEN, A. E. Disseminated Kaposi's sarcoma syndrome in young homosexual men. *Journal of Academy of Dermatology*, v. 5, p. 468-471, 1981.

-FRIEDMAN-KIEN, A. E., SATZMAN, B., VILENO, J., et al. Kaposi's Sarcoma in HIV-negative homosexual men. *The Lancet*, v. 335, p.168-169,1990.

-GAIL, M. H. A bibliography and comments on the use of statistical models in epidemiology in the 1980s. *Statistics in Medicine*, v. 10, n. 12, p. 1819-1885, 1991.

-GALLANT, J. E., MOORE, R. D., RICHMAN, D. D., et al. Risk factors of Kaposi's sarcoma in patients with advanced human immunodeficiency virus disease treated with zidovudine. *Archive of Internal Medicine*, v. 154, p. 566-572, 1994.

-GARDNER, I. D. The effect of aging on susceptibility to infection. *Reviews of Infectious Diseases*, v. 2, n. 5, p. 801-810, 1980.

-GARDNER, L. I., Jr., BRUNDAGE, J. F., MCNEIL, J.G. et al. Predictors of HIV-1 disease progression in early-and late-stage patients:The U.S. Army natural history cohort. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome,* v. 5, n. 8, p. 782-793, 1992.

-GIESECKE, J., SCALIA-TOMBA, G., BERGLUND, O., et al. Incidence of symptoms and AIDS in 146 Swedish haemophiliacs and blood transfusion recipients infected with human immunodeficiency virus. *British Medical Journal*, v. 297, p. 99-102, 1988.

-GILLIS, S., KOZAK, R., DURANTE, M. et al. Immunological studies of aging. Decreased production of and response to T cell growth factor by lymphocytes from aged humans. *Journal of Clinical Investigation*, v. 67, p. 937-942, 1981.

-GIRARD, P.M., GAUDEBOUT, C., LOTTIN, P., et al. Prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia relapse by pentamidine aerosol in zidovudine-treated AIDS patients. *The Lancet*, v. 5, p. 1348-1353, 1989.

-GOEDERT, J. J., KESSLER, C. M., ALEDORT, L. M., et al. A prospective study of human immunodeficiency virus type 1 infection and the development of AIDS in subjects with hemophilia. *New England Journal of Medicine*, v. 321, n. 17, p. 1141-1147, 1989.

-GRAHAM, N. M. H., ZEGER, S. L., PARK, L. P., et al. Effect of zidovudine and *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis on progression of HIV-1 infection to AIDS. *The Lancet*, v. 338, n. 8762, p. 265-269, 1991.

-GRAHAM, N. M. H., PIANTADOSI, S., PARK, L.P., et al. CD4+ lymphocyte response to zidovudine as a predictor of AIDS- free time and survival time. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome,* v. 6, n. 11, p. 1258-1266, 1993.

-GRUTTOLA,V., WULFSOHN, M., FISCHL, M. A. et al. Modeling the relationship between survival and CD4 lymphocytes in patients with AIDS and AIDS-related complex. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome,* v. 6, n. 4, p. 359-365, 1993.

-GUPTA, P., KINGSLEY, L., ARMSTRONG, J., et al. Enhaced expression of human immunodeficiency type I correlates with development of Aids. *Virology,* v. 196, p. 586-595, 1993.

-HAYES, R., MAUDE, G., BENNETT, S. , al. Short course in advanced epidemiological *methods. Course handbook.* London School of Hygiene and Tropical Medicine. Londres, 1992.

-HARRIS, J. E. Improved short-term survival of AIDS patients initially diagnosed with *Pneumocystis carinii* pneumonia, 1984 Through 1987. *Journal of American Medical Association,* v. 263, n. 3, p. 397-401, 1990.

-HELBERT, M., et al. Mycobacterial infection in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Thorax*, v. 45, p. 45-48, 1990.

-HENNEKENS, C. H. , BURING, J. E. *Epidemiology in medicine.* Little Brown and Company, Boston, 1987. 211 p.

-HESSOL, N. A., LIFSON, A. R., O'MALLEY, P. M., et al. Prevalence, incidence, and progression of human immunodeficiency virus infection in homosexual and bisexual men in hepatitis B vaccine trials, 1978-1988. *American Journal of Epidemiology,* v. 130, p. 1167-1175, 1989.

-HESSOL, N. A., KOBLIN, B. A., GRIENSVEN, G. J. P., BACCHETTI, P., et al. Progression of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection among homosexual men in hepatites B vaccine trial cohorts in Amsterdam, New York city and San Francisco 1978-1991. *American Journal of Epidemiology*, v. 139, p. 1077-1087, 1994.

-HO, D. D., NEUMANN, A. U., PERELSON, A. S., et al. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature*, v. 373, p. 123-126, 1995.

-HOGERVORST, E., JURRIAANS, S., WOLF, F., et al. Predictors for non-and slow progression in human Immunodeficiency virus (HIV) type 1 infection: low viral RNA copy numbers in serum and maintenance of high HIV1 p24-specific but not V3-specific antibody levels. *Journal of Infectious Diseases*, v. 171, p. 811-821, 1994.

-HOOVER, D. R., MUÑOZ, A., CAREY, V., et al. The unseen sample in cohort studies: estimation of its size and effect. *Statistics in Medicine*, v. 10, n. 12, p. 1993-2003, 1991a.

-HOOVER, D. R., MUÑOZ, A., CAREY, V., et al. Estimating the 1978-1990 and future spread of human immunodeficiency virus type-1 in subgroups of homosexual men. *American Journal of Epidemiology*, v. 134, n. 10, p. 1190-1205, 1991b.

-HOOVER, D. R., RINALDO, C., HE, Y., et al. Long-term survival without clinical AIDS after CD4+ cell counts fall bellow 200 x 10^6/l. *AIDS*, v. 9, n. 2, p. 145-152, 1995.

-HOSMER, D. W., Jr. , LEMESHOW, S. *Applied Logistic Regression.* USA: Wiley, 1989. 263 p.

-JACOBSON, L. P., KIRBY, A. J., POLK, S., et al. Changes in survival after acquired immunodeficiency syndrome (AIDS):1984-1991. *American Journal of Epidemiology*, v. 138, p. 952-964, 1993.

-JONES, J. L., HANDSON, D. L., CHU, S.Y., et al. Surveillance of AIDS-defining conditions in the United States. *AIDS*, v. 8, n. 10, p. 1489-1493,1994.

-JUSTICE, A. C., FEINSTEIN, A. R., WELLS, C. K., et al. A new prognostic staging system for the acquired immunodeficiency syndrome. *New England Journal of Medicine*, v. 320, p. 1388-1393, 1989.

-KAHN, H. A., SEMPOS, C. T. *Statistical methods in epidemiology.* New York: Oxford University Press, 1989. 292 p.

-KALBFLEISCH, J. D., PRENTICE, R. L. *The statistical analysis of failure time data.* New York: Wiley, 1980.

-KAMPS, B. S., BRODT, H. R., STASZEWSKI, S., et al. AIDS-free survival and overall survival in HIV infection: the new CDC classification system (1993) for HIV disease and AIDS. *Clinical Investigation*, v. 7, p. 283-287, 1994.

-KAPLAN, E., MEIER, P. Non-parametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association*, v. 53, p. 457-481, 1958.

-KARON, J. M., BUEHLER, J. W., BYERS, R. H., et al. Projections of the number of persons diagnosed with AIDS and the number of immunosuppressed HIV-infected persons - United States, 1992-1994. *Morbility and Mortality Weekly Report, v.* 41, n. RR-18, 1992.

-KATZENSTEIN, D. A., HOLODNIY, M., ISRAELSKI, D. M., et al. Plasma viremia in human immunodeficiency virus infection: relationship to stage of disease and antiviral treatment. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, v. 5, n. 2, p. 107-112, 1992.

-KEET, I. P. M., KROL, A., KOOT, M., et al. Predictors of disease progression in HIV- infected homosexual men with CD4+ cells < 200 X 10^6 ml but free of AIDS-defining clinical disease. *AIDS*, v. 8, n. 11, p. 1577-1583,1994.

-KLEINBAUM, D. G., KUPPER, L. L., MORGENSTERN, H. *Epidemiologic Research:principles and quantitative methods.* New York: Van Nostrand Reinhold Company, 1982. 529 p.

-KLEINBAUM,D.G. *Survival Analysis. A Self-Learning Text (Statistics in the Health Sciences).* Springer Verlag,1996.

-KROWN, S. E., NIEDZWIECKI, D., BHALLA, R. B., et al. Relationship and prognostic value of endogenous interferon-α , β_2 - microglobulin, and neopterin serum levels in patients with Kaposi's sarcoma and AIDS. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome,* v. 4, n. 9, p. 871-880, 1991.

-LANDESMAN, H. S., BURNS, D. Quantifying HIV. *Journal of American Medical Association,* v. 275, n. 8, p. 640-641, 1996.

-LANG, W., ANDERSON, R. E., PERKINS, H., et al. Clinical, immunologic and serologic finding in men at risk for acquired immunodeficiency syndrome. The San Francisco men's health study. *Journal of American Medical Association, v.* 257, p. 330-336, 1987.

-LATORRE, M. R. D. O. *Comparação entre alguns métodos estatísticos em análise de sobrevivência em uma coorte de pacientes com câncer de pênis.* Orientador: Eduardo Massad. São Paulo, 1996. p.179. Dissertação (Doutorado em Saúde Pública)- Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo.

-LAURENTI, R., JORGE, M. H. P. M., LEBRÃO, M. L., et al. *Estatísticas de saúde.* São Paulo: Editora Pedagógica e Universitária Ltda., 1985.

-LEAL, M. C. *Evolução da mortalidade infantil no Estado do Rio de Janeiro na década de 80: o componente neonatal.* Orientador: Celia Landman Szwarcwald. Rio de Janeiro, 1996. Dissertação (Doutorado em Saúde Pública)- Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz.

-LEE, E. T. *Statistical methods for survival data analysis.* Wiley series and mathematical statistics: applied probability and statistics section. New-York: Wiley-Interscience, 1992. 483 p.

-LEMP, G. F., PAYNE, S. F., RUTHEFORD, G. W., et al. Projections of AIDS morbidity and mortality in San Francisco. *Journal of American Medical Association,* v. 263, n. 11, p. 1497-1501, 1990a.

-LEMP, G. F., PAYNE, S. F., NEAL, D., et al. Survival trends for patients with AIDS. *Journal of American Medical Association, v.* 263, n. 3, p. 402- 406, 1990b.

-LEOUNG, G. S., FEIGAL, D. W., MONTGOMERY, B., et al. Aerosolized pentamidine for prophilaxys against *Pneumocystis carinii* pneumonia. *New England Journal of Medicine,* v. 323, n. 12, p. 769-775, 1990.

-LIFSON, A. R., RUTHEFORD, G. W., JAFFE, H. W., et al. The natural history of human immunodeficiency virus infection. *Journal of Infectious Disease*, v. 158, p. 1360-1370, 1988.

-LIFSON, A. R., DARROW, W. W., HESSOL, N. A., et al. Kaposi's sarcoma in a cohort of homosexual and bisexual men. *American Journal of Epidemiology*, v. 131, n. 2, p. 221-231, 1990.

-LIMA, L. A. A. *Validação do sistema de estágios proposto pela Organização Mundial de Saúde para infecção e doença pelo HIV em adolescentes e adultos.* 72 p. Rio de Janeiro, 1992. Dissertação (Doutorado em Doenças Infecciosas e Parasitárias) - Departamento de Medicina Preventiva, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

-LIMA, D. B. Análise de sobrevida de uma coorte de pacientes no Rio de Janeiro. Rio de Janeiro: SN, 1996. Poster apresentado na Conferência Ecos de Vancouver, XI Conferência Internacional de AIDS. Fatos e Perspectivas.

-LUNDGREN, J. D., PHILLIPS, A. N., PEDESERSEN, C., et al. Comparison of long-term prognosis of patients with AIDS treated and not treated with zidovudine. *Journal of American Medical Association,* v. 271, n. 14, p. 1088-1092, 1994.

-LUNDGREN, J. D., MELBYE, M., PEDERSEN, C., et al. Changing patterns of Kaposi's sarcoma in danish acquired immunodeficiency syndrome patients with complete follow-up. *American Journal of Epidemiology*, v. 141, n. 7, p. 652-658, 1995.

-MARTIN, J. N., COLFORD, J. M. Jr., NGO, L. et al. Effect of older age on survival in human immunodeficiency virus (HIV) disease. *American Journal of Epidemiology*, v. 142, n. 11, p. 1121-1230, 1995.

-MCKINNEY, R. E., MAHA, M. A., CONNOR, E. M., et al. A multicenter trial of oral zidovudine in children with advanced human immunodeficiency virus disease. *New England Journal of Medicine,* v. 324, n. 15, p. 1018-1025, 1991.

-MELLORS, J. W., KINGSLEY, L. A., RINALDO, C. R., Jr., et al. Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Annals of Internal Medicine,* v. 122, n. 8, p. 573-579, 1995.

-MILLS, G. D., JONES, P. D. Relationship between CD4 lymphocyte count and AIDS mortality, 1986-1991. *AIDS*, v. 7, n. 10, p. 1383-1386, 1993.

-MLIKA-CABANNE, N., LAROUZÉ, B. La tuberculose à l'heure du SIDA. *Revue Epidémiologique et Santé Publique,* v. 41, p. 433-453, 1993.

-MOLINA, J. M., FERCHAL, F., CHEVRET, S., et al. Quantification of HIV-1 virus load under zidovudine therapy in patients with symptomatic HIV infection: relation to disease progression. *AIDS*, v. 8, n. 1, p. 27-33, 1994.

-MONFORTE, A. D'A., MAININI, F., BINI, P., et al. Survival differences for 547 AIDS cases in Milan. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome, v.* 5, n. 12, p. 1276-1277, 1992.

-MONTANER, J. S. G., LE,T.N., LE, N., et al. Application of the World Health Organization system for HIV infection in a cohort of homosexual men in developing a prognostically meaningful staging system. *AIDS*, v. 6, p. 719-724, 1992.

-MOORE, P., CHANG, Y. Detection of Herpes-virus-like DNA sequences in Kaposi's sarcoma in patients with and those without HIV infection. *New England Journal of Medicine*, v. 332, p. 1181-1185, 1995.

-MORGADO, M. G., GUIMARÃES, M. L., GRIPP, C. B. G., et al. HIV-1 diversity in patients from Rio de Janeiro, Brazil. In: Internatonal Conference of AIDS, 11, Vancouver, 1996, *Abstract book*, s.n.t.

-MORGENSTERN, H. *Epidemiologic methods I-II class notes*. Los Angeles: UCLA School of Public Health, Division of Epidemiology, 1989.

-MORGENSTERN, H. et al. Measures of disease incidence used in epidemiologic research. *International Journal of Epidemiology*, v. 9, p. 97-104, 1980.

-MOSS, A. R., BACCHETTI, P., OSMOND, D., et al. Seropositivity for HIV and the development of AIDS or AIDS related condition: three year follow up of the San Francisco general hospital cohort. *British Medical Journal*, v. 96, p. 45-75, 1988.

-MUÑOZ, A., WANG, M. C., BASS, S., et al. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)- free time after human immunodeficiency virus type-1 (HIV-1) seroconversion in homosexual men. *American Journal of Epidemiology*, n. 130, v. 3, p. 530-539, 1989.

-MUÑOZ, A. *Curso de Análise de Sobrevida.* Belo Horizonte: Departamento de Medicina Preventiva e Social da Faculdade de Medicina da UFMG, 1994 (apostila)

-NAKAMURA, S., SALAHUDDIN, S. Z., BIBERFELD, P. , et al. Kaposi's sarcoma cells: long-term culture with growth factor from retrovirus-infected CD4+ T cells. *Science*, v. 242, p. 426-430, 1988.

-NIGHTINGALE, S. D., JOCKUSCH, J. D., HASLUND, I., et al. Logarithmic relationship of CD4 count to survival in patients with human immunodeficiency virus infection. *Archive of Internal Medicine*, v. 153, p. 1313-1318, 1993.

-O'BRIEN, T. R., HOOVER, D. R., ROSENBERG, P., et al. Evaluation of secular trends in CD4+ lymphocyte loss among human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-infected men with known dates of seroconvertion. *American Journal of Epidemiology,* v. 142, n. 6, p. 636-642, 1995.

-ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Manual da classificação internacional de doenças, lesões e causas de óbito; Nona revisão, 1975. São Paulo, Centro Brasileiro para a Classificação de Doenças, 1978.

-OSMOND, D., CHARLEBOIS, E., LANG, W., et al. Changes in AIDS survival time in two San Francisco cohorts of homosexual men, 1983 to 1993. *Journal of American Medical Association,* v. 271, n. 14, p. 1083-1087, 1994.

-OSTROW, D. G., DIFRANCESCO, W. J., CHMIEL, J. S., et al. A case-control study of human immunodeficiency virus type 1 seroconversion and risk-related behaviors in the Chicago MACS/CCS cohort,1984-1992. *American Journal of Epidemiology*, v. 142, n. 8, p. 875-883, 1995.

-PADIAN, N., MARQUIS, L., FRANCIS, D. P., et al. Male-to female transmission of human immunodeficiency virus. *Journal of American Medical Association, v.* 258, p. 788-790, 1987.

-PERELSON, A. S., NEUMAN, A. U., MARKOWITZ, M., et al. HIV-1 Dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science*, v. 271, p. 1582-1586, 1996.

-PERNEGER, T. P., SUDRE, P., LUNDGREN, J. D., et al. Does the onset of tuberculosis in AIDS preedict shorter survival? Results of a cohort study in 17 european countries over 13 years. *British Medical Journal*, v. 311, p. 1468-1471, 1995.

-PETERMAN, T. A., FRIEDMAN-KIEN, A. E., JAFFE, H. W., et al. Kaposi's sarcoma and exposure to faeces. *The Lancet*, v. 339, p. 685-686, 1992.

-PETERMAN, T. A., JAFFE, H. W., BERAL, V. Epidemiologic clues to the ethiology of Kaposi's sarcoma. *AIDS*, v. 7, n. 5, p. 605-611, 1993.

-PETERS, B. S., BECK, E. J., COLEMAN, D. G., et al. Changing disease patterns in patients with AIDS in a referral centre in the United Kingdom: the changing face of AIDS. *British Medical Journal*, v. 302, p. 203-207, 1991.

-PETO, R. PIKE, M. C., ARMITAGE, P., et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. Analysis and examples. *British Journal of Cancer*, v. 35, p. 1-39, 1977.

-PHILLIPS, A. N., LEE, C. A., ELFORD, J., et al. More rapide progression to AIDS in older HIV-infected people: the role of CD4+ T-cell counts. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, v. 4, n. 10, p. 970- 975, 1991.

-PIETTE, J., MOR, V., FLEISHMAN, J. Patterns of survival with AIDS in the United States. *Health Services Researchs*, v. 26, n. 1, p. 74- 95, 1991.

-PITCHENIK,A.E. et al. Tuberculosis, atypical mycobacteriosis and the acquired immunodeficiency syndrome among Haitian and non-Haitian patients in south Florida. *Annals of Internal Medicine*, vol. 101, p. 641-645, 1984.

-PORTELA,M.C., SIMPSON,K.N. Markers,Cofactors and Staging Systems in the Study of HIV Disease Progression: AS Review. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, v. 92, n. 4, p. 437-457, jul/aug., 1997.

-RAGNI, M. V., KINGLSLEY, L. A. Importance of age in prognostic staging system for AIDS. *New England Journal of Medicine*, v. 321, n. 20, p. 1408-1409, 1989.

-REDFIELD, R. R., WRIGHT, D. C., TRAMONT, E. C., et al. The Walter Reed staging classification for HTLV III/LAV infection. *New England Journal of Medicine*, v. 314, p. 131-132, 1986.

-REICHMAN, L.B., FELTON, C. P., EDSALL, J. R., et al. Drug dependence, a possible new risk factor for tuberculosis disease. *Archive of Internal Medicine*, v. 139, p. 337-339, 1979.

-RIDOLFO, A. L., SANTAMBROGIO, S., MAININI, F., et al. High frequency of non-Hodgkin's lymphoma in patients with HIV-associated Kaposi's sarcoma. *AIDS*, v. 10, n. 2, p. 181-185, 1996.

-ROYCE, R. A., LUCKMANN, R. S., FUSARO, R. E., et al. The natural history of HIV-1 infection: staging classifications of disease. *AIDS*, v. 5, n. 4, p. 355-364, 1991.

-ROSENBERG, P.S., GAIL, M. H., CARROLL, R. J. Estimating HIV prevalence and projecting AIDS incidence in the United States: a model that accounts for therapy and changes in the surveillance definition of AIDS. *Statistics in Medicine*, vol. II, p. 1633-1655, 1992.

-RUTHEFORD, G. W., LIFSON, A. R., HESSOL, N. A., et al. Course of HIV-1 infection in a cohort of homosexual and bisexual men: an 11 year follow-up study. *British Medical Journal*, v. 301, p. 1183-1188, 1990.

-RUTHEFORD, G. W., SCHARCZ, S. K., LEMP, G. F., et al. The epidemiology of AIDS-related Kaposi's sarcoma in San Francisco. *The Journal of Infectious Disease,* v. 159, p. 569-572, 1989.

-SABIN, C. A., MOCROFT, A., PHILLIPS, A. N. The use of CD4 counts as prognostic markers in HIV infection. *AIDS*, v. 9, n. 10, p. 1205-1206, 1995.

-SALTZMAN, R. L., PETERSON, P. K. Immunodeficiency of the elderly. *Reviews of Infectious Diseases*, v. 9, n. 6, p. 1127-1139, 1987.

-SCHECHTER, M., MAY, S., PEREZ, M., et al. A pre-evaluation of a new, WHO-proposed staging system for HIV- infection. In: International Conference on AIDS, 6, Francisco, California, 1990. *Abstract book*, s.n.t.

-_____. *Survival of HIV-1 infected brazilian individuals: a model based on the new WHO staging system.* In: International Conference on AIDS, 7, Florença, Itália, 1991. (Apresentado na reunião informal sobre "Cohort studies on the natural history of HIV infection: implications for clinical definitions and classification systems).

-SCHECHTER, M. T., NEUMANN, P. W., WEAVER, M. S., et al. Low HIV-1 proviral DNA burden detected by negative polymerase chain reaction in seropositive individuals correlates with slower disease progression. *AIDS*, v. 5, n. 4, p. 373-379, 1994.

-SELIK, R. M., STARCHER, E. T. Opportunistic diseases reported in AIDS patients: frequencies, associations, and trends. *AIDS*, v.1, p.175-182, 1987.

-SELIK, R. M., et al. Impact of the 1987 revision of the case definition of acquired immunodeficiency syndrome in the United States. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome, v.* 3, p. 73-82, 1990.

-SELWYN, P. A., HARTEL, D., LEWIS, V. A., et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *The New England Journal of Medicine*, v. 320, n. 9, 1989.

-SERRAINO, D., FRANCESCHI, S., DAL MASO, L., et al. HIV transmission and Kaposi's sarcoma among european women. *AIDS*, v. 9, n. 8, p. 971-973, 1995.

-SHAFER, R. W., CHIRGWIN, K. D., GALTT, A. E., et al. HIV prevalence, immunosuppression, and drug resistance in patients with tuberculosis in an area endemic for Aids. *AIDS*, v. 5, n. 4, p. 399-405, 1991.

-SHELDON, H. L. Quantifying HIV. *Journal of American Medical Association,* v. 275, n. 8, p. 640-641,1966.

-SHEPP, D. H., ASHAF, A. Effect of didanosine on human immnunodeficiency virus viremia and antiginemia in patients with advanced disease: correlation with clinical response. *The Journal of Infectious Disease*, v. 167, p. 30-35, 1993.

-SIRIANNI, M. C., UCCINI, S., ANGELONI, A., et al. Circulating spindle cells: correlation with human herpesvirus-8 (HHV-8) infection and Kaposi's sarcoma. *The Lancet*, vol. 349, p. 255, 1997.

-SMALL, P. M., SCHECTER, G. F., GOODMAN, P. C., et al. Treatment of uberculosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *The New England Journal of Medicine*, vol. 324, n. 5, 1991.

-SORVILHO, F., KERNDT, P., CHENG, K-J, et al. Emerging patterns of HIV transmission: in the value of alternative surveillance methods. *AIDS*, v. 9, n. 6, p. 625-629, 1995.

-STATISTICS AND EPIDEMIOLOGY RESEARCH CORPORATION: EGRET. User's Manual. Seattle:SERC,1985.

-SUNDERAM,G., MCDONALD, R. J., MANIATIS, T., et al. Tuberculosis as manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Journal of American Medical Association*, vol. 256, n. 3, p. 362- 366, 1986.

-SZWARCWALD, C. L., CASTILHO, E. A. Os caminhos da estatística e suas incursões pela epidemiologia. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 8, n. 1, p. 5-21, 1992.

-_____. Estimativas de mortalidade infantil no Brasil, década de 80: proposta de procedimento metodológico. *Revista de Saúde Pública*, São Paulo, v. 29, n. 6, p. 451-462, 1995.

-SZWARCWALD, C. L. et al. Mortalidade infantil no Brasil. Belíndia ou Bulgária? *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 13, n. 2, p. 1997. No prelo.

-THEUER, C. P., HOPELWELL, P. C., ELIAS, D., et al. Human immunodeficiency virus infection in tuberculosis patients. *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 162, p. 8-12, 1990.

-TIRELLI, U., FRANCESCHI, S., CARBONE, A. Malignant tumours in patients with HIV infection. *British Medical Journal,* v. 308, p. 1148-1153, 1994.

-TORIAN, L. V., WEISFUSE, I. B., MAKKI, H. A., et al. Trends in HIV seroprevalence in men who have sex with men: New York city Department of Health Sexually Transmitted Disease Clinics, 1988-1993. *AIDS*, v. 10, n. 2, p. 187-192, 1996.

-TURNER, B. J., MARKSON, L. E., MCKEE, L., et al. The AIDS-defining dianosis and subsequent complication: a survival-based severity index. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, v. 4, n. 10, p. 1059-1071, 1991.

-UPDATE :Trends in AIDS diagnosis and reporting under the expanded surveillance definition for adolescents and adults - United States,1993. *Journal of American Medical Association*, v. 272, n. 23, p. 1815-1816, 1994.

-VELLA, S., CHIESE, A., VOLPI, A., et al. Differential survival of patients with AIDS according to the 1987 and 1993 CDC case definitions. *Journal of American Medical Association,* v. 271, n. 15, p. 1197-1199, 1994.

-VENET, A., LU, W., BELDJORD, K., et al. Correlation between CD4 cell counts and cellular and plasma viral load in HIV-1-seropositive individuals. *AIDS*, v. 5, p. 283-288, 1991.

-VEUGELERS, P. J., SCHECHTER, M. T., TINDALL, B., et al. Differences in time from HIV seroconversion to CD4+ lymphocyte end-points and AIDS in cohorts of homosexual men. *AIDS*, v. 7, n. 10, p. 1325-1329, 1993.

-VEUGELERS, P. J., STATHDEE, S. A., TINDALL, B., et al. Increasing age is associated with faster progression to neoplasms but not opportunistic infections in HIV - infected homosexual men. *AIDS*, v. 8, n. 10, p. 1471-1475, 1994.

-VOLBERDING, P. A., LAGAKOS, S. W., KOCH, M. A., et al. Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection: a controlled trial in persons with fewer than 500 CD4 - positive cells per cubic millimeter. *New England Journal of Medicine,* v. 322, n. 14, p. 941-949, 1990.

-ZEGER, S. L., SEE, L. C., DIGGLE, P. J. Statistical methods for monitoring the AIDS epidemic. *Statistics in Medicine,* v. 8, p. 3-21, 1989.

-ZOLLA-PAZNER, S., DES-JARLAIS, D. C., FRIEDMAN, S. R., et al. Nonrandom development of immunologic abnormalities after infection with human immunodeficiency virus: implications for immunologic classification of the disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,* v. 84, n. 5404-5408, 1987.

-ZWART, G., WOLFS, T. F., VALK, M. et al. Characterization of the specificity of the human antibody response to the V3 neutralization domain of HIV-1. Aids Researchs Human Retroviruses, v. 8, p. 1897-1908, 1992.

-WALLIS, R. S., VJECHA, M., AMIR-TAHMASSEB, M., et al. Influence of tuberculosis on human immunodeficiency virus (HIV-1): enhanced cytokine expression and elevated β_2-microglobulin in HIV-1-associated tuberculosis. *Journal of Infectious Disease*, v. 167, p. 43-48, 1993.

-WARD, J. W., BUSH, T. J., PERKINS, H. A., et al. The natural history of transfusion- associated infection with human immunodeficiency virus. *New England Journal of Medicine*, v. 321, n. 14, p. 947-952, 1989.

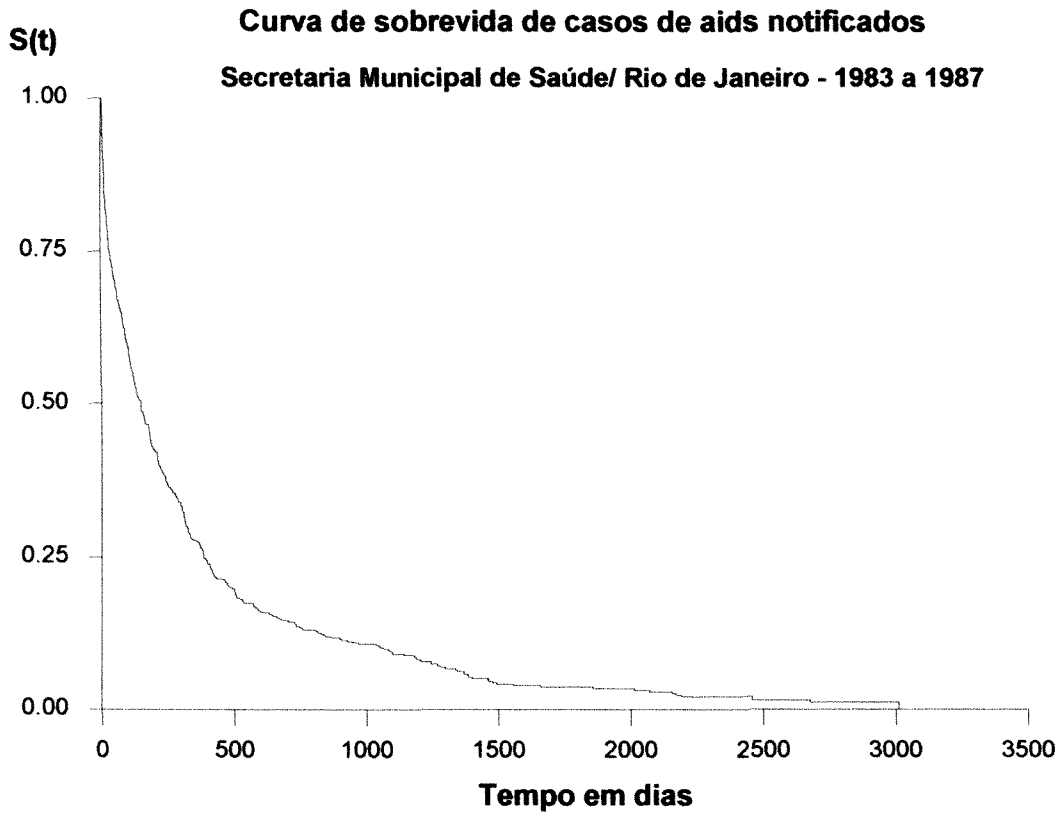
-WINKELSTEIN, W. JR., SAMUEL, M. PADIAN, N. S., et al. The San Francisco men's health study : III. Reduction in human immunodeficiency virus transmission among homosexual/bisexual men, 1982-86. *American Journal of Public Health*, v. 76, n. 9, p. 685-689, 1987.

-WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Acquired Immunodeficiency Syndrome. Revision of the case definition of AIDS. *Weekly Epidemiological Recorder*, v. 35, p. 270-271, 1985.

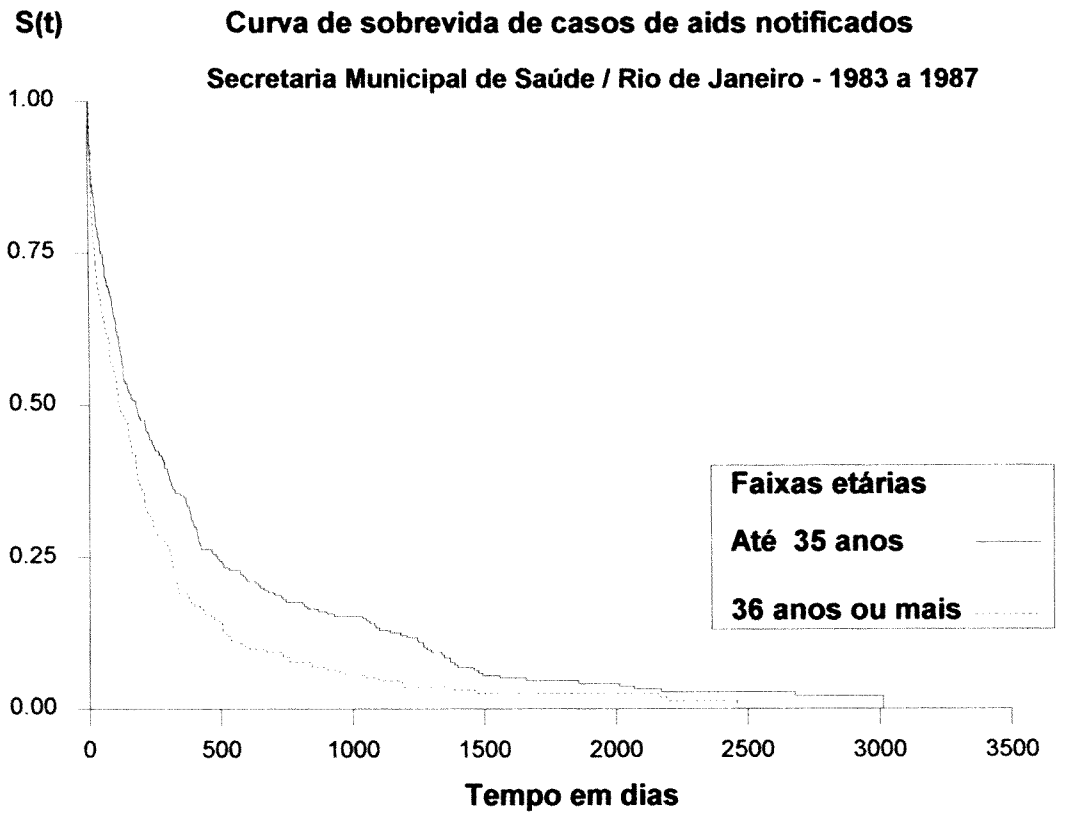
-_____. Acquired immune deficiency syndrome (AIDS): interim proposal for a WHO staging system for HIV infection and disease. *Weekly Epidemiological Recorder,* v. 65, p. 221-224, 1990.

ANEXOS

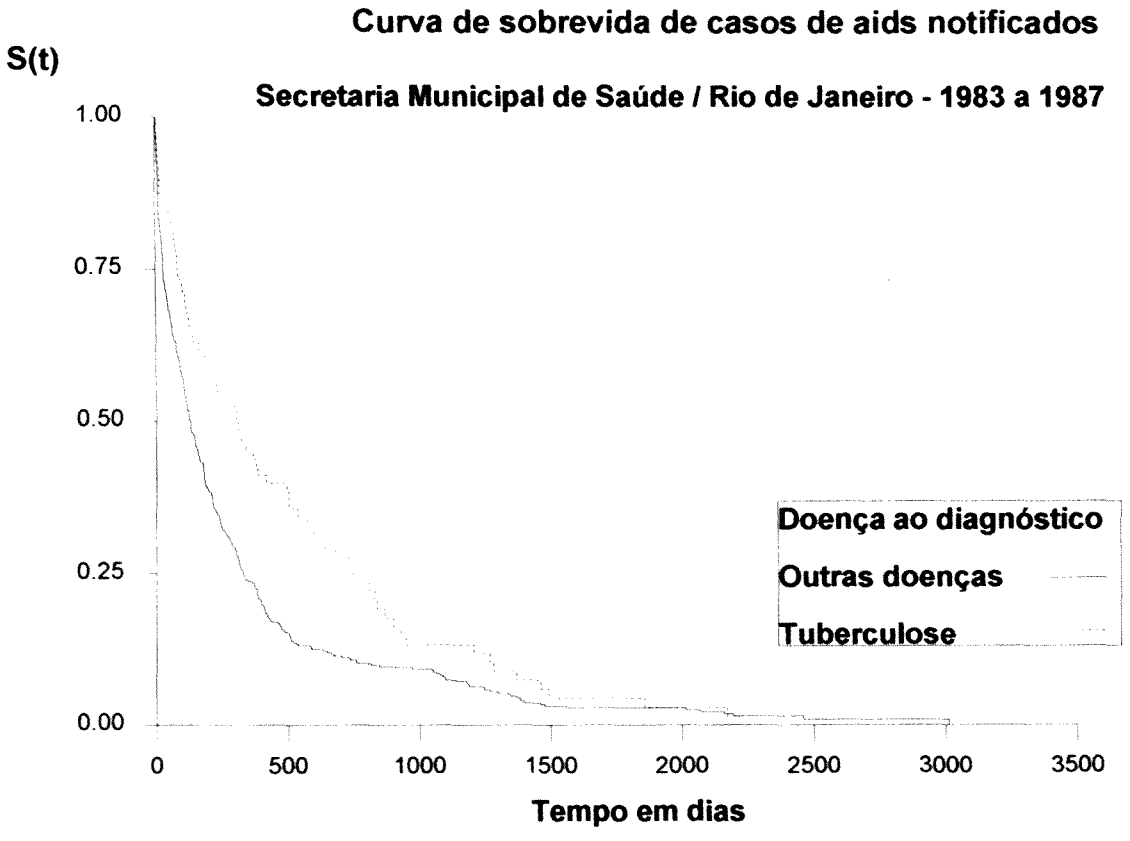
ANEXO 1


Curva de sobrevida de casos de aids notificados
Secretaria Municipal de Saúde/ Rio de Janeiro - 1983 a 1987
S(t)
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
0
500
1000
1500
2000
2500
3000
3500
Tempo em dias

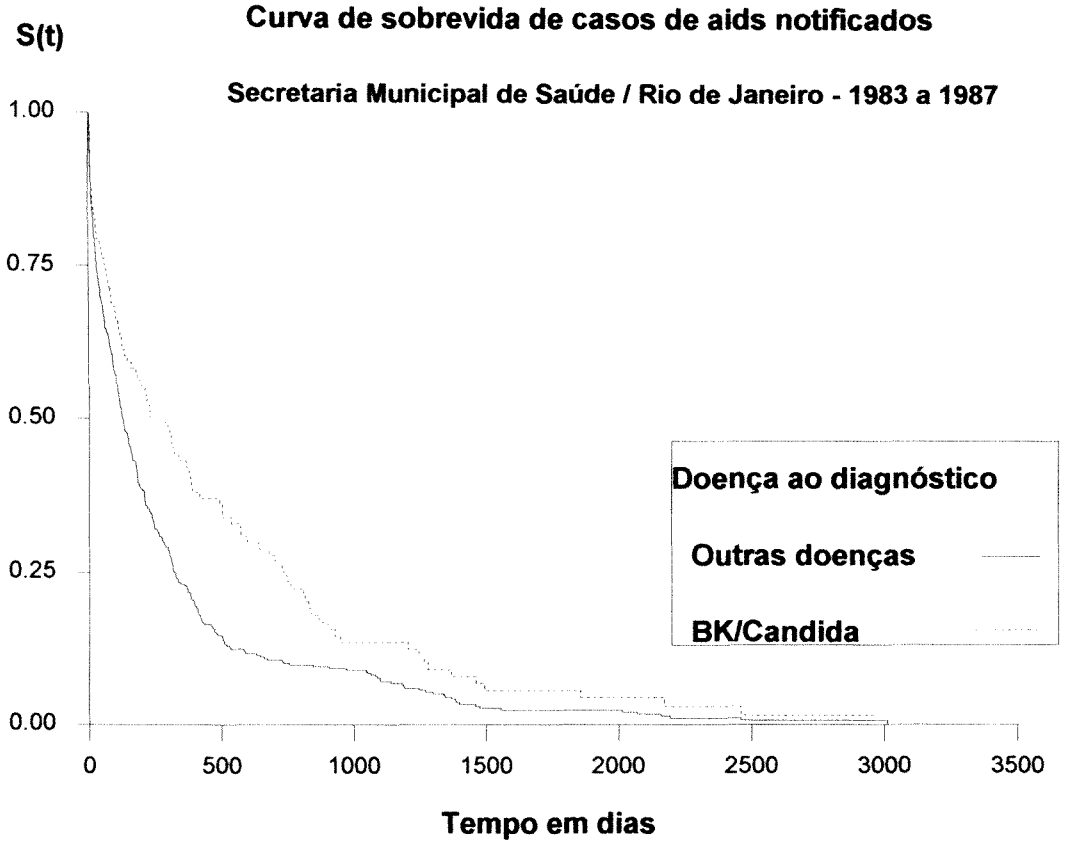
ANEXO 2


S(t)
Curva de sobrevida de casos de aids notificados
Secretaria Municipal de Saúde / Rio de Janeiro - 1983 a 1987
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
0
500
1000
1500
2000
2500
3000
3500
Tempo em dias
Faixas etárias
Até 35 anos
36 anos ou mais

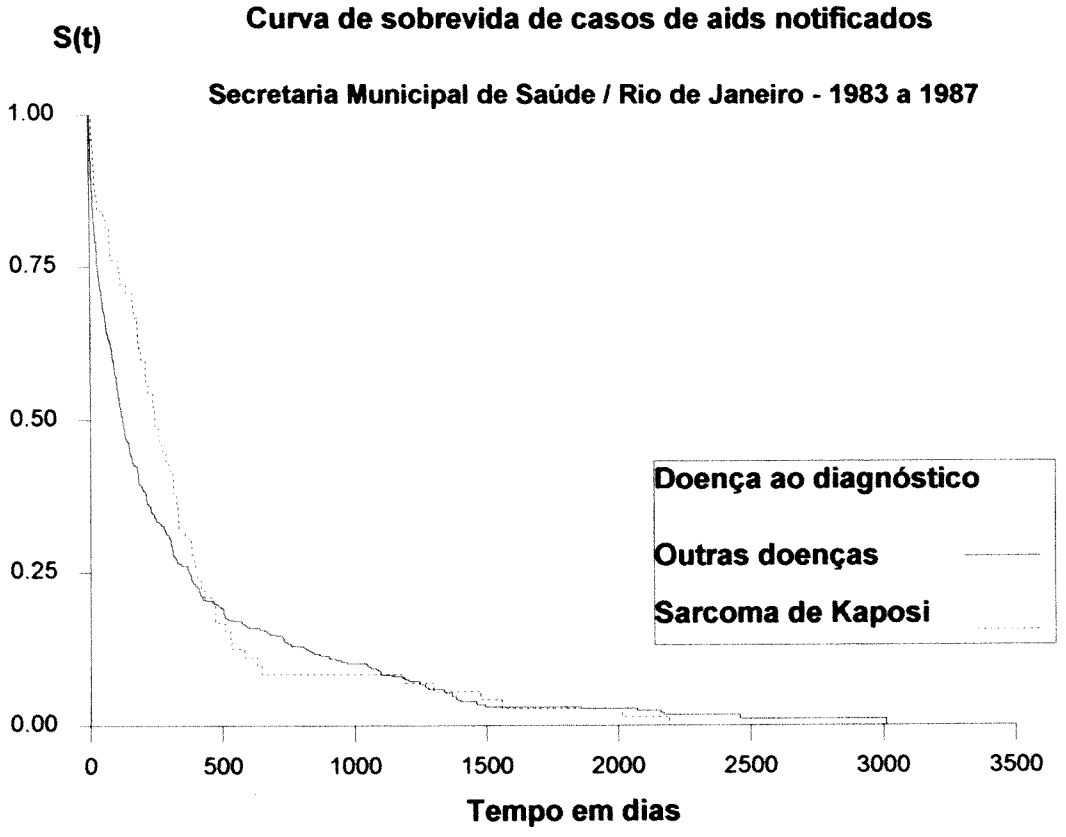
ANEXO 3


Curva de sobrevida de casos de aids notificados
Secretaria Municipal de Saúde / Rio de Janeiro - 1983 a 1987
S(t)
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
0
500
1000
1500
2000
2500
3000
3500
Tempo em dias
Doença ao diagnóstico
Outras doenças
Tuberculose

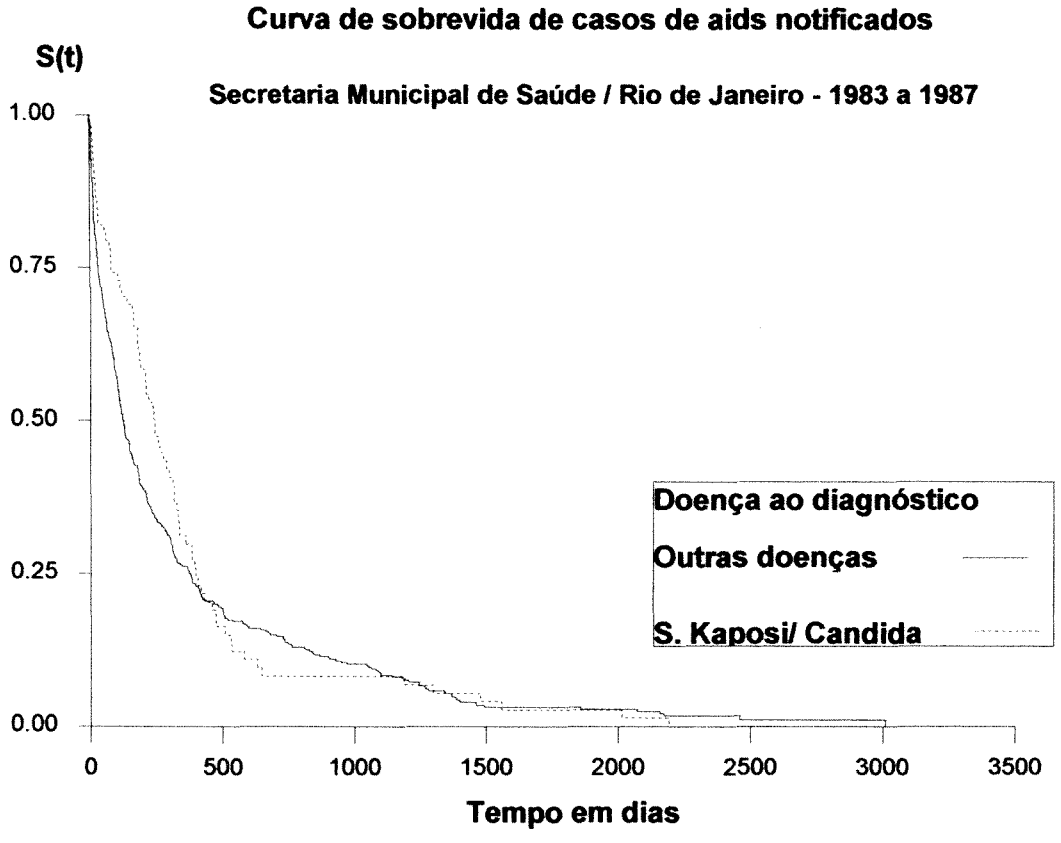
ANEXO 4


Curva de sobrevida de casos de aids notificados
Secretaria Municipal de Saúde / Rio de Janeiro - 1983 a 1987
S(t)
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
0
500
1000
1500
2000
2500
3000
3500
Tempo em dias
Doença ao diagnóstico
Outras doenças
BK/Candida

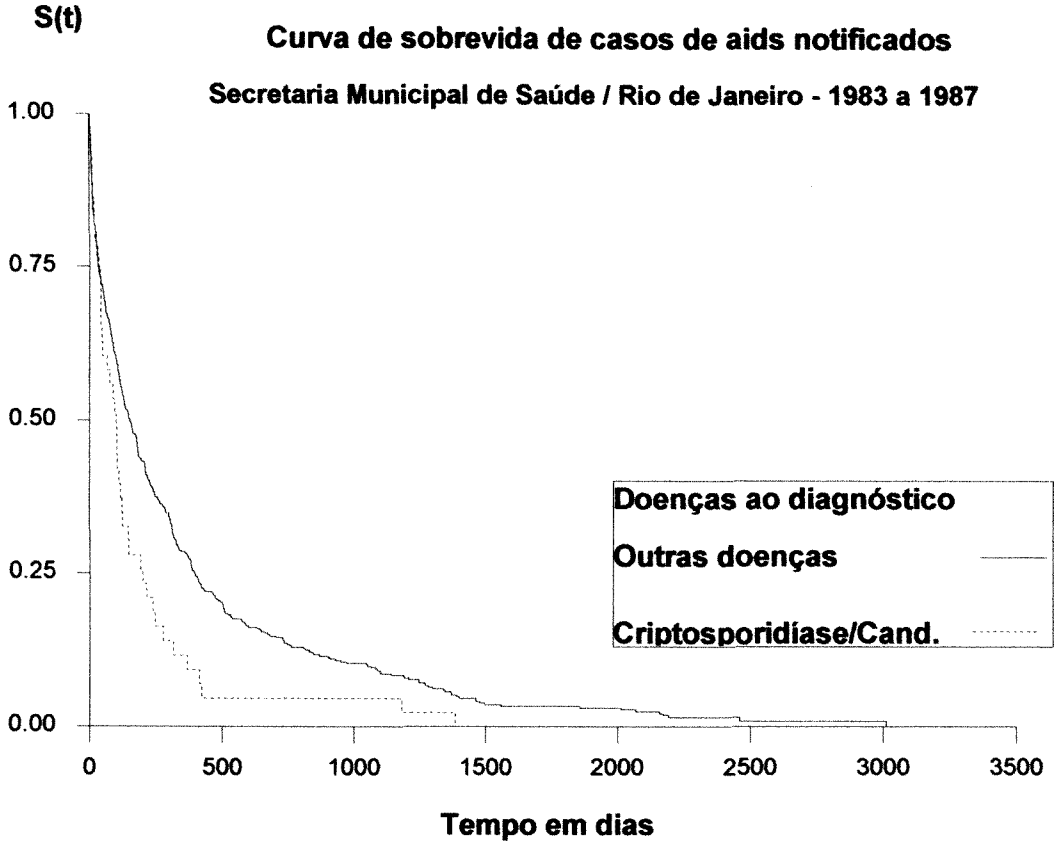
ANEXO 5


Curva de sobrevida de casos de aids notificados
Secretaria Municipal de Saúde / Rio de Janeiro - 1983 a 1987
S(t)
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
0
500
1000
1500
2000
2500
3000
3500
Tempo em dias
Doença ao diagnóstico
Outras doenças
Sarcoma de Kaposi

ANEXO 6


Curva de sobrevida de casos de aids notificados
Secretaria Municipal de Saúde / Rio de Janeiro - 1983 a 1987
S(t)
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
0
500
1000
1500
2000
2500
3000
3500
Tempo em dias
Doença ao diagnóstico
Outras doenças
S. Kaposi/ Candida

ANEXO 7


S(t)
Curva de sobrevida de casos de aids notificados
Secretaria Municipal de Saúde / Rio de Janeiro - 1983 a 1987
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
0
500
1000
1500
2000
2500
3000
3500
Doenças ao diagnóstico
Outras doenças
Criptosporidíase/Cand.
Tempo em dias