Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

**Sobrevida de pacientes com HIV e AIDS nas eras
pré e pós terapia antirretroviral de alta potência**

Mariza Vono Tancredi

Tese apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Saúde Pública
para obtenção de título de Doutor em
Saúde Pública

Área de Concentração: Epidemiologia

Orientador: Prof. Dr. Eliseu Alves Waldman

São Paulo
2010

Sobrevida de pacientes com HIV e AIDS nas eras pré e pós terapia antirretroviral de alta potência

Mariza Vono Tancredi

Tese apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Saúde Pública da
Faculdade de Saúde Pública da Universidade
de São Paulo para obtenção de título de Doutor
em Saúde Pública

Área de Concentração: Epidemiologia

Orientador: Prof. Dr. Eliseu Alves Waldman

**São Paulo
2010**

Dedico este estudo e este poema,
ao meu irmão Mauricio.

Presença

É preciso que a saudade desenhe tuas linhas perfeitas,
teu perfil exato e que, apenas, levemente, o vento
das horas ponha um frêmito em teus cabelos...
É preciso que a tua ausência trescale
sutilmente, no ar, a trevo machucado,
as folhas de alecrim desde há muito guardadas
não se sabe por quem nalgum móvel antigo...
Mas é preciso, também, que seja como abrir uma janela
e respirar-te, azul e luminoso, no ar.
É preciso a saudade para eu sentir
como sinto - em mim - a presença misteriosa da vida...
Mas quando surges és tão outro e múltiplo e imprevisto
que nunca te pareces com o teu retrato...
E eu tenho de fechar meus olhos para ver-te.

Mario Quintana

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Eliseu Alves Waldman, meu orientador pela segunda vez, que agrega um profundo domínio do conhecimento científico. Agradeço pelo estímulo, dedicação, competência e, pela forma tão respeitosa e brilhante de elaborar questionamentos e fomentar profundas reflexões a luz do pensamento epidemiológico.

Ao Prof. Dr. José Maria Pacheco, pelas suas aulas fantásticas de análise de sobrevida, pelas sugestões tão precisas da técnica estatística na metodologia deste estudo. Pela indicação do livro da Prof. Dra. Marília Sá Carvalho, onde pude de fato constatar na leitura, a veracidade de suas palavras: “As técnicas mais recentes e complexas aparecem como consequência natural das mais antigas e simples, em um crescendo suave e encorajador”.

Ao Prof. Dr. Paulo Rossi Menezes, Prof. Dr. Ivan França Junior e Prof. Dra Naila Janilde Seabra Santos pelo entusiasmo e precisão com que apontaram importantes sugestões para a análise, discussão e aprimoramento deste estudo.

Ao Dr. Antonio Tancredi Neto, médico cardiologista e meu marido. Pela participação ativa em todas as fases desse estudo e, pela tenacidade com que apontou sugestões e permaneceu ao meu lado, motivando-me em todas as horas...principalmente nas mais difíceis.

As minhas queridas amigas quero agradecer pela torcida e revisão deste estudo: Prof. Ione Aquemi Guibu, Prof. Dra. Leda Fátima Jamal, Prof. Dra. Cristiane Murta Ramalho Nascimento, Prof. Dra. Emily Anna Catapano Ruiz que também fez a tradução para a língua inglesa do resumo deste estudo e a Prof. Dra. Marcia Moreira Holcman, também pelo atendimento a todas as “consultas de emergência” sobre os comandos de sobrevida do pacote STATA.

A “Grande chefe e amiga” Ângela Tayra, que me abriu portas, incentivou-me e deu-me muitas oportunidades de crescimento e aprendizado em epidemiologia.

Ao Dr. Artur Kalichman e a Dra. Maria Clara Gianna pelo apoio e incentivo, a toda a equipe da Epidemiologia e amigos do CRT-DST/AIDS... profissionais que caminham numa estrada de luta e esperança na felicidade de todos que vivem com HIV/Aids.

A enfermeira e querida amiga Ana Lúcia Carvalho Monteiro pela sua dedicação e empenho no trabalho tão qualificado de levantamento de dados em prontuários.

Ao Alex dos Santos Cardoso, pela colaboração na conversão do formato de algumas figuras e por sua solicitude.

A Sonia Regina e Patricia da biblioteca do CRT-DST/AIDS pela prontidão e auxílio nos levantamentos bibliográficos.

Ao analista de sistemas Glauber Ferreira Cardoso, pelo seu jeito tão amigo de ser, por sua competência, exatidão e dedicação ao trabalho de linkage dos bancos de dados, o que permitiu o aprimoramento das informações deste estudo.

À Prof^a. Naira Jalile Seabra Santos, pela revisão gramatical deste estudo e por sua disponibilidade.

Ao meu pai, Walter, pelos exemplos de amor a vida, seriedade, disciplina para alcançar objetivos e por sua música... sempre em meus ouvidos.

A minha mãe Marina e meus irmãos Walter Silvio e Mauricio, pelos laços de ternura e a sintonia de carinho de uma vida inteira... Quantas saudades!!!

E finalmente, quero agradecer aos meus filhos Vinicius e Livia, pela cumplicidade e por suas sublimes lições de amor... perfeitas como as pétalas na flor.

RESUMO

Introdução: A Aids é uma pandemia que representa um grave problema de saúde pública e o efeito das terapias antirretrovirais tem sido objeto de estudos. **Objetivos:** Estimar a mediana do tempo livre de Aids (MTLA) e o tempo mediano de sobrevivência (TMS) entre pacientes HIV positivos sem e com Aids, respectivamente, e investigar os preditores de Aids e óbito, em duas coortes selecionadas entre 1988 a 2003. **Método:** Estudo de coorte retrospectivo de pacientes adultos de um Centro de Referência de Aids em São Paulo. As variáveis estudadas foram: características sociodemográficas, categorias de transmissão, ano do diagnóstico, níveis de linfócitos T CD4+ e esquemas terapêuticos. Utilizou-se o estimador produto limite de Kaplan-Meier, o modelo de riscos proporcionais de Cox e as estimativas das razões de “hazard” (HR), com respectivos intervalos de confiança de 95% (IC=95%). **Resultados:** A incidência média de Aids foi de 11,6 e de 7,1/1000 pessoas-ano, para os períodos de 1988 a 1996 e de 1997 a 2003. A MTLA sem uso de tratamento antirretroviral (TARV) foi de 53,7 meses, com TARV sem HAART foi de 90,0 meses e com HAART mais de 50% dos pacientes permaneceram livres de Aids até 108 meses. Mostraram-se associados à evolução para Aids independente das demais exposições: receber TARV sem HAART (HR= 2,1, IC 95% 1,6 – 2,8); não ser tratado (HR= 3,0; IC 95% 2,5 – 3,6); pertencer ao grupo etário de 30 a 49 anos (HR= 1,2 ; IC 95% 1,1 – 1,3); possuir 50 anos ou mais (HR= 2,9; IC 95% 2,3 – 5,2); pertencer à raça/etnia negra e parda (HR= 1,4; IC 95% 1,1 – 1,7); pertencer à categoria de exposição HSH (HR= 1,4; IC 95% 1,1 – 1,6); e UDI (HR= 1,7; IC 95% 1,3 – 2,2); ter até oito anos de estudo (HR=1,3; IC 95% 1,1 – 1,5); não ter nenhuma escolaridade (HR=2,0; IC 95% 1,4 – 5,6); ter CD4+ entre 350 e 500 cel/mm³ (HR=1,6; IC 95% 1,3 – 1,9). As taxas médias de mortalidade foram de 17,6/1000 pessoas-ano, 23,2 e 7,8, respectivamente, entre 1988 e 1993, de 1994 a 1996 e de 1997 a 2003. O TMS foi de 13,4 meses entre 1988 e 1993, 22,3 meses entre 1994 e 1996 e, de 1997 a 2003 mais de 50% dos pacientes sobreviveram até 108 meses. Mostraram-se associados ao óbito por Aids independente das demais exposições: diagnóstico de Aids entre 1994 e 1996 (HR= 2,0; IC 95% 1,8 – 2,2); diagnóstico de

Aids entre 1988 e 1993 (HR= 3,2; IC 95% 2,8 – 3,5); pertencer ao grupo etário de 30 a 49 anos (HR= 1,4 ; IC 95% 1,2 – 1,5); possuir 50 anos ou mais (HR= 2,0; IC 95% 1,7 – 2,3); pertencer à categoria de exposição HSH (HR= 1,1; IC 95% 1,1 – 1,2); e UDI (HR= 1,5; IC 95% 1,3 – 1,6); ter até 8 anos de estudo (HR= 1,4; IC 95% 1,3 – 1,5); não ter estudado (HR= 2,1; IC 95% 1,6 – 2,8); ter CD4+ entre 350 a 500 cel/mm³ (HR=1,2; IC 95% 1,1 – 1,2); e abaixo de 350 cel/mm³ (HR=1,3; IC 95% 1,2 – 1,3). **Conclusões:** Nas Coortes São Paulo de HIV e Aids, a mediana do tempo livre de Aids e a sobrevida com Aids foram ampliados com a introdução de diferentes esquemas terapêuticos antirretrovirais e observou-se queda nas taxas de incidência e de mortalidade.

Palavras chave: HIV/Aids, incubação, análise de sobrevida, antirretrovirais, estudos de coorte, Brasil.

ABSTRACT

Background: AIDS is a pandemic which represents a serious public health problem and the effect of antiretroviral therapy has been the object of studies. **Objective:** To estimate median AIDS-free-time and median survival time, among HIV positive patients without AIDS and with AIDS, respectively, and to investigate predictor factors of AIDS and death in two cohorts of patients selected between 1988 and 2003 and followed until the end of 2005. **Methods:** Retrospective cohort study, encompassing adult patients of the Centro de Referência e Treinamento DST/AIDS-SP. Variables studied were: socio-demographic characteristics, transmission categories, calendar periods, year of diagnosis, levels of CD4+ and treatment regimens. The Kaplan-Meier product limit estimator, the Cox proportional risk model and hazard ratios (HR) estimates, with 95% (CI=95%) confidence intervals, were used. **Results:** AIDS incidence rates were 11.6 and 7.1 person-years in the 1988-1996 and 1997-2003 periods, respectively. The median time of progression from HIV infection to AIDS without treatment was 53.7 months; with ART without HAART, 90.0 months; and with HAART, over 50% of patients followed did not progress to AIDS until 108 months. Independent prognostic factors for AIDS-free-time were: treatment with ART without HAART (HR=2.1; CI 95% 1.6-2.8), no treatment regimen (HR=3.0; CI 95% 2.5-3.6); age at HIV infection diagnosis between 30 and 49 years (HR=1.2; CI 95% 1.1-1.3), age over 50 years (HR=2.9; CI 95% 2.3-5.2); black race/color (HR=1.4; CI 95% 1.1-1.7); MSM (HR=1.4; CI 95% 1.1-1.6) and IDU (HR=1.7; CI 95% 1.3-2.2) exposure categories; up to 8 years of schooling (HR=1.3; CI 95% 1.1-1.5) and no schooling (HR=2.0; CI 95% 1.4-5.6); and CD4+ count between 350-500 cells/mm³ (HR=1.6; CI 95% 1.3-1.9). AIDS mortality rates were 17.6, 23.2, and 7.8 person-years in the 1988-1993, 1994-1996 and 1997-2003 periods, respectively. Median progression time from AIDS to death was 13.4 months in the 1988-1993 period; 22.3 months, between 1994 and 1996, and in the 1997-2003 period, over 50% of patients followed survived. Independent predictor factors for death were: AIDS diagnosis period 1994-1996 (HR=2.0; CI

95% 1.8-2.2) and 1988-1993 (HR=3.2; CI 95% 2.8-3.5); AIDS diagnosis age between 30-49 years (HR=1.4; CI 95% 1.2-1.5), age over 50 (HR=2.0; CI 95% 1.7-2.3); MSM (HR=1.1; CI 95% 1.1-1.2) and IDU (HR=1.5; CI 95% 1.3-1.6) exposure categories; up to 8 years of schooling (HR=1.4; CI 95% 1.3-1.5) and no schooling (HR=2.1; CI 95% 1.6-2.8); and CD4+ count between 350-500 cells/mm³ (HR=1.2; CI 95% 1.1-1.2) and less than 350cels/mm³ (HR=1.3; CI 95% 1.2-1.3). **Conclusions:** Results found in the HIV / AIDS Sao Paulo Cohort point toward a heterogeneous increase in AIDS-free-time and AIDS survival with different antiretroviral treatment regimens. Decrease in the incidence and mortality rates were observed.

Keywords: HIV/AIDS, incubation, survival, antiretroviral, cohort studies, Brazil

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	17
1.1	HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO PELO HIV/AIDS	19
1.2	ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS	22
1.3	IMPACTO DA INTRODUÇÃO DOS ANTIRETROVIRAIS	25
1.4	FATORES ASSOCIADOS À SOBREVIVÊNCIA	28
1.4.1	Fatores sociodemográficos e comportamentais	29
1.4.2	Condição clínica ao diagnóstico e doença indicativa de Aids	30
1.5	PERÍODO DE INCUBAÇÃO DA AIDS	31
1.6	O MOMENTO IDEAL PARA O INÍCIO DA HAART	34
2	HIPÓTESES	38
3	OBJETIVOS	39
4	MATERIAL E MÉTODOS	41
4.1	TIPO DE ESTUDO	41
4.2	ÁREA E LOCAL DE ESTUDO	41
4.3	POPULAÇÃO DE ESTUDO	43
4.3.1	Origem da coorte de pacientes estudada	43
4.4	CONCEITOS E DEFINIÇÕES	45
4.4.1	Definição de infecção pelo HIV	45
4.4.2	Definição de caso de Aids em adulto	46
4.4.3	Conceito de categorias de exposição	47
4.4.4	Esquemas de tratamento	47
4.5	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	48
4.6	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	49
4.7	CRITÉRIOS DE PERDA DE SEGUIMENTO	49
4.8	FONTES DE DADOS	50
4.9	PREPARAÇÃO DO BANCO DE DADOS	51
4.10	VARIÁVEIS DE ESTUDO	52
4.11	ANÁLISE DOS DADOS	53
4.11.1	Análise do tempo até o evento	54
4.12	PROGRAMAS UTILIZADOS	56
4.13	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS A RESPEITO DO PROJETO	57

5	RESULTADOS	58
5.1	FORMAÇÃO DAS COORTES ESTUDADAS	58
5.2	DESENHOS DO ESTUDO	60
5.3	RESULTADOS DA COORTE SÃO PAULO-HIV	62
5.3.1	Descrição das características dos indivíduos infectados pelo HIV sem Aids	62
5.3.2	Incidência de Aids	65
5.3.3	Estimativa do tempo livre de Aids	67
5.3.4	Análise bivariada	75
5.3.5	Análise multivariada	77
5.4	RESULTADOS DA COORTE SÃO PAULO-Aids	80
5.4.1	Descrição dos indivíduos com Aids à entrada no estudo	80
5.4.2	Mortalidade por Aids	85
5.4.3	Estimativa da probabilidade acumulada de sobrevida com Aids	88
5.4.4	Análise bivariada	96
5.4.5	Análise multivariada	98
6	DISCUSSÃO	100
6.1	COORTE SÃO PAULO DE HIV - INCIDÊNCIA DE AIDS	100
6.2	COORTE SÃO PAULO DE AIDS - MORTALIDADE POR AIDS	106
7	CONCLUSÕES	114
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	116
APÊNDICES E ANEXOS		
Apêndice 1	Termo de compromisso	125
Apêndice 2	Formulário de dados	126
Apêndice 3:	Análise bivariada	131
Apêndice 4:	Modelo final da análise multivariada	132
Apêndice 5:	Resíduos das variáveis preditoras para Aids	133
Apêndice 6:	Resíduos das variáveis preditoras para óbito	135
Anexo 1	Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa – COEP/FSP	137
Anexo 2	Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa – CRT-DST/AIDS-SES	138
Anexo 3	Curriculo Lattes	139

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ARC	Complexo Relacionado à Aids
ARV	Antirretrovirais
ATV	Atazanavir
ATV/r	Atazanavir potencializado com Ritonavir
AZT	Zidovudina
3TC	Lamivudina
BIP-AIDS	Base Integrada Paulista de Aids
CDC	<i>Centers for Diseases Control and Prevention (Atlanta, EUA)</i>
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisas
CRT-DST/AIDS	Centro de Referência e Treinamento DST/AIDS
CSP-HIV/Aids	Coorte São Paulo de HIV/Aids
CSP-HIV	Coorte São Paulo de HIV
CSP-Aids	Coorte São Paulo de Aids
CVE	Centro de Vigilância Epidemiológica
DIR	Direção Regional de Saúde
DST	Doenças Sexualmente Transmissíveis
EFZ	Efavirenz
ELISA	<i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
ESP	Estado de São Paulo
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HAART	<i>Hight-Active Anti Retroviral Theraphy</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HSH	Homens que fazem sexo com homens
IC	Intervalo de Confiança
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano

IP	Inibidores de Protease
ITRN	Inibidores da Transcriptase Reversa análogos de nucleosídeos
ITRNN	Inibidores da Transcriptase Reversa não análogos nucleosídeos
LPV	Lopinavir
LPV/r	Lopinavir potencializado com Ritonavir
MS	Ministério da Saúde do Brasil
MSP	Município de São Paulo
MTLA	Mediana do Tempo Livre de Aids
OMS	Organização Mundial da Saúde
<i>PCR</i>	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PE DST/AIDS	Programa Estadual de DST/AIDS
PPJ	Pneumonia por <i>P. jiroveci</i> / pneumocistose pulmonar
<i>RNA</i>	<i>Ribonucleic acid</i>
SAME	Serviço de Arquivo Médico
SES	Secretaria do Estado da Saúde
SEADE	Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados
SINAN-AIDS	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SICLOM	Sistema de Controle Logístico de Medicamentos
SISCEL	Sistema de Controle de Exames Laboratoriais
Sistema FAA	Ficha de Acompanhamento Ambulatorial
SMS	Secretaria Municipal da Saúde
SK	Sarcoma de Kaposi
SUS	Sistema Único de Saúde
TARV	Tratamento antirretroviral
TMS	Tempo Mediano de Sobrevida
TRV	Teste da Razão de Verossimilhança
UDI	Usuários de Drogas Injetáveis
VE	Divisão de Vigilância Epidemiológica
<i>WHO</i>	<i>World Health Organization</i>

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características sociodemográficas, comportamentais e marcadores laboratoriais dos pacientes sem Aids à época da seleção da coorte, CSP-HIV, CRT-DST/AIDS, 1988 a 2003	64
Tabela 2 - Distribuição dos casos HIV positivos, pessoas-ano e taxa de incidência de Aids, CSP-HIV, CRT- DST/AIDS, 1988 a 1996	65
Tabela 3 - Distribuição dos casos HIV positivos, pessoas-ano e taxa de incidência de Aids, CSP-HIV, CRT- DST/AIDS, 1997 a 2003	66
Tabela 4 - Mediana do tempo livre de Aids (MTLA) e probabilidade acumulada livre de Aids segundo o esquema terapêutico, CSP-HIV, CRT-CST/AIDS, 1988 a 2003	68
Tabela 5 - Mediana de tempo livre de Aids (MTLA) em meses, segundo algumas características dos pacientes, CSP-HIV, CRT-DST/AIDS, 1988 a 2003	70
Tabela 6 - Análise bivariada, pelo modelo de Cox, dos fatores associados à evolução para Aids dos pacientes da CSP-HIV, CRT-DST/AIDS, 1988 a 2003	76
Tabela 7 - Modelo final da análise multivariada de riscos proporcionais de Cox segundo fatores associados à evolução para Aids dos pacientes da CSP-HIV, CRT-DST/AIDS, 1988 a 2003	79
Tabela 8 - Características sociodemográficas, comportamentais e marcadores laboratoriais dos pacientes com Aids à época da seleção da coorte, CSP-Aids, CRT-DST/AIDS, 1988 a 2003	82
Tabela 9 - Distribuição dos sinais, sintomas e doenças segundo os critérios de definição de caso Rio de Janeiro, CSP-Aids, CRT-DST/AIDS, 1988 a 2003	83
Tabela 10 - Distribuição das doenças indicativas de Aids segundo os critérios de definição de caso CDC Adaptado, CSP-Aids, CRT-DST/AIDS, 1988 a 2003	84

Tabela 11 - Distribuição dos casos de Aids e taxa de mortalidade de Aids por 1000 pessoas-ano, CSP-Aids, CRT-DST/AIDS, 1988 a 1993	86
Tabela 12 - Distribuição dos casos de Aids e taxa de mortalidade de Aids por 1000 pessoas-ano, CSP-Aids, CRT-DST/AIDS, 1994 a 1996	86
Tabela 13 - Distribuição dos casos de Aids e taxa de mortalidade de Aids por 1000 pessoas-ano, CSP-Aids, CRT-DST/AIDS, 1997 a 2003	86
Tabela 14 - Tempo mediano de sobrevida e probabilidade acumulada de óbito segundo período de diagnóstico de Aids, CSP-Aids, CRT-DST/AIDS, 1988 a 2003	88
Tabela 15 - Tempo mediano de sobrevida com Aids (TMS) em meses, de pacientes segundo algumas características, 1988 a 2003, CSP-Aids, CRT-DST/AIDS	91
Tabela 16 - Análise bivariada, pelo modelo de Cox, dos fatores associados à sobrevida entre os pacientes com Aids da CSP-Aids, CRT-DST/AIDS, 1988 a 2003	97
Tabela 17 - Modelo final da análise multivariada de riscos proporcionais de Cox, para fatores associados à sobrevida entre os pacientes com Aids da CSP-Aids, CRT-DST/AIDS, 1988 a 2003	99

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Evolução da doença pelo HIV	21
Figura 2 - Tendência dos casos, óbitos e prevalência de Aids, EUA, 1985 a 2006	23
Figura 3 - Tendência dos casos, óbitos e estimativa de pessoas vivendo com Aids, Município de São Paulo, 1988 a 2005	24
Figura 4 - Diagrama da formação da coorte	45
Figura 5 - Diagrama da formação dos dois grupos incluídos no estudo	59
Figura 6 - Diagrama do desenho do estudo para pacientes HIV positivos, sem Aids	60
Figura 7 - Diagrama do desenho do estudo para pacientes com Aids	61
Figura 8 - Taxa de incidência de Aids por pessoas-tempo e proporção de tratamentos indicados aos pacientes HIV positivos, segundo ano de diagnóstico de infecção pelo HIV, CSP-HIV, CRT-DST/AIDS, 1988 a 2003	67
Figura 9 - Probabilidade acumulada livre de Aids a partir do diagnóstico de infecção pelo HIV, segundo esquema terapêutico, no período de 1988 a 2003, CSP-HIV, CRT-DST/AIDS	68
Figura 10 - Probabilidade acumulada livre de Aids a partir do diagnóstico de infecção pelo HIV segundo sexo, entre os não tratados (A), os TARV sem HAART (B) e com HAART (C), CSP-HIV, CRT-DST/AIDS	71
Figura 11 - Probabilidade acumulada livre de Aids a partir do diagnóstico de infecção pelo HIV segundo faixa etária, entre os não tratados (A), os TARV sem HAART (B) e com HAART (C), CSP-HIV, CRT-DST/AIDS	71
Figura 12 - Probabilidade acumulada livre de Aids a partir do diagnóstico de infecção pelo HIV segundo raça / cor, entre os não tratados (A), os TARV sem HAART (B) e com HAART (C), CSP-HIV, CRT-DST/AIDS	72
Figura 13 - Probabilidade acumulada livre de Aids a partir do diagnóstico de infecção pelo HIV segundo categoria de exposição, entre os não tratados (A), os TARV sem HAART (B) e com HAART (C), CSP-HIV, CRT-DST/AIDS	72

Figura 14 - Probabilidade acumulada livre de Aids a partir do diagnóstico de infecção pelo HIV segundo escolaridade, entre os não tratados (A), os TARV sem HAART (B) e com HAART (C), CSP-HIV, CRT-DST/AIDS	73
Figura 15 - Probabilidade acumulada livre de Aids a partir do diagnóstico de infecção pelo HIV segundo IDH do distrito de residência, entre os não tratados (A), os TARV sem HAART (B) e com HAART (C), CSP-HIV, CRT-DST/AIDS	73
Figura 16 - Probabilidade acumulada livre de Aids a partir do diagnóstico de infecção pelo HIV segundo a primeira contagem de CD4+, entre os não tratados (A), os TARV sem HAART (B) e com HAART (C), CSP-HIV, CRT-DST/AIDS	74
Figura 17 - Taxa de mortalidade por Aids (por 1000 pessoas-ano) e proporção de tratamentos indicados aos pacientes, segundo ano de diagnóstico de aids, CSP-Aids, CRT-DST/AIDS, 1988 a 2003	87
Figura 18 - Probabilidade acumulada de sobrevida a partir do diagnóstico de Aids, segundo os períodos de diagnóstico de Aids, CSP-Aids, CRT-DST/AIDS	89
Figura 19 - Probabilidade acumulada de sobrevida a partir do diagnóstico de Aids segundo sexo, no período de 1988 a 1993 (A), de 1994 a 1996 (B) e de 1997 a 2003 (C), CSP-Aids, CRT-DST/AIDS	92
Figura 20 - Probabilidade acumulada de sobrevida a partir do diagnóstico de Aids segundo faixa etária, no período de 1988 a 1993 (A), de 1994 a 1996 (B) e de 1997 a 2003 (C), CSP-Aids, CRT-DST/AIDS	92
Figura 21 - Probabilidade acumulada de sobrevida a partir do diagnóstico de Aids segundo raça / cor, no período de 1988 a 1993 (A), de 1994 a 1996 (B) e de 1997 a 2003 (C), CSP-Aids, CRT-DST/AIDS	93
Figura 22 - Probabilidade acumulada de sobrevida a partir do diagnóstico de Aids segundo categoria de exposição, no período de 1988 a 1993 (A), de 1994 a 1996 (B) e de 1997 a 2003 (C), CSP-Aids, CRT-DST/AIDS	93
Figura 23 - Probabilidade acumulada de sobrevida a partir do diagnóstico de Aids segundo escolaridade, no período de 1988 a 1993 (A), de 1994 a 1996 (B) e de 1997 a 2003 (C), CSP-Aids, CRT-DST/AIDS	94
Figura 24 - Probabilidade acumulada de sobrevida a partir do diagnóstico de Aids segundo IDH do distrito de residência, no período de 1988 a 1993 (A), de 1994 a 1996 (B) e de 1997 a 2003 (C), CSP-Aids, CRT-DST/AIDS	94
Figura 25 - Probabilidade acumulada de sobrevida a partir do diagnóstico de Aids segundo primeira contagem de CD4+, no período de 1988 a 1993 (A), de 1994 a 1996 (B) e de 1997 a 2003 (C), CSP-Aids, CRT-DST/AIDS	95

1 INTRODUÇÃO

O Brasil tem liderado o caminho entre os países em desenvolvimento desde que sua população inteira tem acesso a medicamentos antirretrovirais através do Sistema Único de Saúde (SUS).

A rápida ampliação dos conhecimentos a respeito da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), da síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) e, particularmente, o desenvolvimento de eficiente arsenal diagnóstico e terapêutico tem permitido o aprimoramento constante dos programas voltados para o seu controle e tem propiciado condições para uma queda expressiva da mortalidade.

Para fortalecer a construção de políticas públicas de saúde, o Brasil necessita de estudos que estimem a mediana do tempo livre de Aids, a incidência de Aids, bem como a sobrevida esperada e a proporção dessa população que faz uso da terapia antirretroviral de alta potência (HAART) (BARBOSA e STRUCHINER, 2003).

Em nosso país são raros os estudos de coorte de indivíduos infectados pelo HIV, antes de desenvolverem a Aids (FONSECA, 1999; BARBOSA e STRUCHINER 2003; BRAGA, 2005). Este estudo de coorte tem como aspecto inovador, em nosso meio, avaliar o efeito da introdução de diferentes esquemas terapêuticos no período de incubação da infecção pelo HIV e da incidência da Aids. A análise dos fatores preditores do tempo livre de Aids, da sobrevida com Aids, das taxas de incidência e de mortalidade, em nosso meio, permitiu a comparação com

aqueles já identificados na literatura (EGGER, 2002; MOCROFT, 2004; WOOD, 2005; STERNE, 2007, STERNE, 2009; LEWTHWAITE e WILKINS 2009).

Além disso, também pode auxiliar na discussão a respeito dos recursos necessários para garantir que a maior parte dos infectados pelo HIV tenha acesso e boa adesão aos tratamentos disponíveis, de forma a prolongar ao máximo o período de incubação e a sobrevida com Aids (BARBOSA e STRUCHINER, 2003).

A existência no Centro de Referência e Treinamento DST/AIDS – SES (CRT-DST/AIDS) de dados relativos a uma coorte de 7.590 indivíduos infectados pelo HIV com e sem Aids, durante 15 anos, constitui uma oportunidade de: estudarmos a história natural da Aids em nosso meio, de observarmos a influência da HAART sobre este agravo e de contribuirmos para o planejamento dos programas de controle do HIV/Aids.

Este estudo também analisa o impacto da política brasileira de controle da Aids, através do SUS a partir de 1996, de acesso gratuito e universal ao tratamento antirretroviral na promoção da equidade em saúde. A “hipótese da equidade inversa” aponta que as intervenções de saúde pública inicialmente ampliam as desigualdades, por alcançar, em primeiro lugar, os indivíduos de nível socioeconômico mais elevado e, só posteriormente, alcançam os de nível socioeconômico mais baixo (VICTORA, 2000).

Em suma, observou-se, neste estudo, de forma semelhante ao que ocorreu no Brasil, uma transformação profunda no período pós-HAART, com aumento significativo da sobrevida e redução expressiva das taxas de incidência e mortalidade.

1.1 HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO PELO HIV

As primeiras descrições, no início da década de 80, de casos de pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* e de sarcoma de Kaposi entre homossexuais jovens até então saudáveis, permitiram caracterizar a Aids. O caráter infeccioso foi a seguir confirmado pelo isolamento do agente etiológico, classificado no gênero retrovírus e que recebeu a denominação de vírus da imunodeficiência humana (HIV) (GALLO e MONTAGNNIER, 2006).

A história natural da infecção humana pelo HIV se inicia pela transmissão do vírus através, principalmente, de três vias: sexual, contato com sangue por transfusões ou uso de drogas injetáveis e via materno-infantil. Após o contágio, ocorre a transposição das barreiras formadas pelas mucosas do hospedeiro e de seus mecanismos de defesa, que combatem a propagação viral após breve período de tempo, ainda não bem estabelecido. A seguir ocorre a interação entre estruturas do HIV e diversos receptores dos linfócitos T CD4+ que pode resultar em invasão de órgãos linfóides e de outros órgãos do indivíduo infectado. Esta é a fase aguda da infecção e nela se observa alta carga viral circulante plasmática e súbita redução nos níveis dos linfócitos T CD4+. Aproximadamente um mês após a infecção, passa a ocorrer produção de anticorpos anti-HIV. A partir desse momento, seu diagnóstico torna-se possível por meio do isolamento do vírus ou de ensaios biológicos como o ELISA (“*enzyme-linked immunosorbent assay*”), testes rápidos ou pela técnica de *Western-Blot* e por meio do diagnóstico de uma das infecções oportunistas características da infecção pelo HIV (BARTLETT, 2002).

O período de incubação definido como o tempo decorrido entre a infecção e o início dos sinais e/ou sintomas clínicos é de difícil determinação por desconhecermos o momento exato do contágio (TAYLOR, 1990) e porque neste período da história natural da infecção HIV/Aids poucas pessoas procuram assistência à saúde.

Embora as taxas de progressão para a Aids apresentem ampla variação entre os indivíduos infectados pelo HIV, o tempo médio entre a infecção e o desenvolvimento da Aids era de aproximadamente 10 anos, na era pré-intervenção (MANDELL, 2005).

Na fase aguda da infecção, que dura semanas, ocorre uma queda inicial nos níveis de linfócitos T CD4+ e aumento da viremia. A seguir, há recuperação dos níveis de linfócitos T CD4+, que posteriormente voltam a diminuir gradualmente ao longo de vários anos, com queda mais acelerada um ano e meio a dois anos antes do evento definidor de Aids (BARTLETT, 2002) (Figura 1).

Na fase aguda os anticorpos ainda estão ausentes, limitando a realização de testes sorológicos e permitindo confirmação de infecção apenas por pesquisa direta através da quantificação do RNA viral. Logo após a infecção, a população viral é mais homogênea, mas logo surgem vírus mutantes não vulneráveis à ação dos anticorpos neutralizantes e demais mecanismos celulares de defesa, como as células T citotóxicas. O processo de replicação viral é muito dinâmico e intenso, o que permite que metade da população viral circulante no plasma seja reposta em menos de 30 minutos, apesar de cada partícula viral (virion) possuir meia-vida muito curta (SIMON, 2006).

Devemos considerar a possibilidade de infecção por mais de uma cepa viral, visto que a primeira infecção não induz imunidade protetora. Infecções por vírus

geneticamente distintos podem produzir vírus recombinantes, ainda que as infecções ocorram após amplos intervalos de tempo. Múltiplas infecções podem estar associadas à progressão mais rápida para Aids, constituindo também obstáculo para a produção de vacinas (SIMON, 2006).

A carga viral e os níveis de células T CD4+ refletem, respectivamente, danos ao sistema imunológico e o grau de imunodeficiência. Em conjunto com as manifestações clínicas, as determinações desses indicadores permitem identificar o estágio da infecção (SIMON, 2006).

Em casos com data de infecção conhecida, por terem ocorrido em decorrência de acidentes ocupacionais, verificou-se que a longa duração da fase aguda da infecção é um preditor para rápida progressão para Aids (VANHEMS, 2004). O tempo de incubação pode ser prolongado com a ação dos antirretrovirais no período pré-Aids, porém existe o risco de aparecimento de resistência às drogas utilizadas (HOOVER, 1994).

Figura 1 - Evolução da doença pelo HIV

Fonte: Adaptado de <http://encyclopedia.quickseek.com/>

1.2 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A epidemia da infecção pelo HIV/Aids é um fenômeno dinâmico que envolve progressivamente mais segmentos da população e sua forma de ocorrência nas diferentes regiões do mundo depende do comportamento humano, individual e coletivo (WOOD, 2002). Devido às desigualdades sociais e regionais no Brasil, a propagação da infecção pelo HIV apresenta dimensões que ocasionam transformações significativas em seu perfil epidemiológico (BRITO, 2001).

Estimou-se que ao final de 2008 existiam cerca de 33,4 milhões de indivíduos vivendo com HIV/Aids em todo o mundo, sendo a região mais atingida a África, com 67% do total, seguida pela Ásia, com 14%. Nas Américas, os países mais atingidos pela epidemia são os Estados Unidos da América (EUA) e o Brasil. De acordo com essas estimativas, a Aids situava-se como a quarta principal causa de óbito em todo o mundo (UNAIDS, 2009).

No Ocidente, o grupo inicialmente mais atingido foi o dos homens, homo ou bissexuais, na faixa etária de 20 a 49 anos. No entanto, a partir dos anos 90, houve aumento expressivo de casos entre mulheres. Na Europa Ocidental, ao final de 2006, 35% de casos novos atingiam mulheres e no Leste Europeu 41% (EUROHIV, 2006).

Nos EUA, entre 1981 e 2007, foram estimados mais de um milhão de casos de Aids e 583.298 óbitos por Aids. De 1993 a 1997 houve expressiva queda na incidência e de 1995 a 1998 verificou-se rápido declínio da mortalidade, provavelmente em decorrência da introdução de novos esquemas terapêuticos

antirretrovirais (Figura 2). Após 1996, o grande aumento na sobrevivência elevou o número estimado de pessoas vivendo com HIV/Aids para 1,0 – 1,2 milhão, dos quais a quarta parte desconhece seu *status* sorológico (CDC, 2006).

Figura 2 - Tendência dos casos, óbitos e prevalência de Aids, EUA, 1985 a 2006

Fonte: CDC 2006.

No Brasil foram notificados, desde o início da epidemia, 506.499 casos de Aids e 205.409 óbitos, até junho de 2008. A taxa de incidência teve crescimento acelerado até 1998, alcançando a taxa máxima de incidência de 20,7/100.000 habitantes em 2003, com posterior redução. Do total de casos notificados, até junho de 2008, 66% foram do sexo masculino e, em 2003, 84% dos casos concentravam-se na faixa etária de 20 a 49 anos; a razão homens/mulheres reduziu-se de 15,0/1 em 1986 para 1,5/1 em 2006. A taxa de mortalidade declinou de 9,7 em 1995 para 6,0/100.000 hab em 2006. Estimou-se que, em 2004, a prevalência da infecção pelo HIV/Aids fosse 0,6 % entre a população de 15 a 49 anos e que entre 300 e 400 mil pessoas não saberiam de sua condição de infectadas pelo HIV. Existem significativas

diferenças no perfil da epidemia nas diversas regiões do país (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

Os primeiros casos notificados de Aids no país foram de homens adultos residentes nas regiões Central e Norte do município de São Paulo. No período de 1986 a 1989, a epidemia disseminou-se para todas as regiões do Município. Entre 1990 e 1992, houve um aumento progressivo do número de casos em todos os Distritos Administrativos. A taxa de incidência de Aids no município apresentou tendência de queda de 1998 a 2005 e a taxa de mortalidade da Aids vem apresentando queda a partir do ano de 1996, em virtude do início da terapia antirretroviral de alta potência. A estimativa do número de pessoas vivendo com Aids foi de 27.000 ao final do ano 2005, cuja tendência revelou aumento constante em todo o período (TANCREDI, 2003) (Figura 3).

Figura 3 - Tendência dos casos, óbitos e estimativa de pessoas vivendo com Aids, município de São Paulo, 1988 a 2005

A distribuição espacial dos casos, segundo categoria de exposição, se faz de modo desigual nas diversas regiões do município. Nos últimos anos, a categoria de exposição heterossexual passou a ser a mais importante, seguida das categorias homossexual masculino e usuários de drogas injetáveis.

1.3 IMPACTO DA INTRODUÇÃO DOS ANTIRRETROVIRAIS

O primeiro medicamento a apresentar efetividade no tratamento da Aids foi a Zidovudina (AZT), aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA), em março de 1987, e introduzido pelo Programa de Controle da Aids no estado de São Paulo, em 1990. Esquemas terapêuticos mais eficazes surgiram no correr dos anos 90 e, até o ano 2000, foram aprovados mais de 15 agentes terapêuticos nos EUA, classificados em três categorias: inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos, não-análogos de nucleosídeos e os inibidores de protease. Entre as classes de drogas disponíveis, mais recentemente, temos o inibidor de fusão T20, que veio reforçar o arsenal terapêutico para situações de resgate em falhas terapêuticas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

O advento dos antirretrovirais (ARV) trouxe significativas mudanças na história da epidemia de HIV/Aids, criando condições para a redução não só da incidência de infecções oportunistas, como também da incidência da Aids e, ainda, do número de internações e da mortalidade dela decorrente, assim como para o aumento da prevalência do HIV/Aids. Ainda como consequência da introdução dos

ARV, houve aumento da sobrevida, melhora da qualidade de vida e o fato de ter mudado a percepção a respeito desse agravo, que tende a apresentar características de uma doença infecciosa de caráter crônico (PALELLA, 1998; SEPKOVITZ, 2001).

Estudo realizado na Itália mostrou menor risco de morrer para pacientes diagnosticados após 1995, fato atribuível ao uso dos novos agentes ARV, especialmente, à introdução da terapia dupla, em 1996, e dos inibidores de protease, em 1997 (PORTA, 1999). Outro estudo de 1987 a 1995 apontou quedas progressivas do risco de óbito por Aids ao comparar pessoas sem tratamento com aqueles submetidos à terapia dupla e terapia tripla, mostrando, também, para o período, uma elevação de 2,9 para 17,6 meses, no tempo mediano de sobrevida (TMS) após o diagnóstico (PEZZOTTI, 1999). Outra investigação realizada nos EUA, com os mesmos objetivos, mostrou que iniciar tratamento antirretroviral nos primeiros três meses após o diagnóstico eleva o TMS de 1,18 anos para 1,75 anos (SAAH, 1994).

Na Europa e Austrália, entre 1983 e 1998, em 20 coortes estudadas, verificou-se uma redução de risco para a maioria das doenças definidoras de Aids comparando os períodos de 1994-1996 e 1997-2001. A pneumonia por *P. jiroveci*, o sarcoma de Kaposi e a candidíase apresentaram redução de risco de 78%, 77% e 70%, respectivamente. A cryptosporidíase e a citomegalovirose tiveram redução do risco de 96% e 90%, respectivamente, enquanto a tuberculose apresentou 59% de redução, com a adoção de quimioprofilaxia das doenças oportunistas e introdução da HAART (BABIKER, 2002).

Se, por um lado, a introdução dos ARV trouxe um impacto favorável na perspectiva de controle do HIV/Aids, o seu uso contínuo associa-se a efeitos adversos, alguns deles graves. Além disso, a maior sobrevida torna mais frequente o

aparecimento de manifestações decorrentes de coinfeções como as hepatites B e C (GONZALES, 2003).

A introdução da HAART gerou tanto benefícios individuais à medida que aumenta a sobrevida e melhora a qualidade de vida, como coletivos, ao diminuir a disseminação do vírus à medida que reduz a carga viral das pessoas vivendo com HIV (LAMPTEY, 2006).

No Brasil, a introdução dos ARV também apresentou grande impacto. Um estudo referente ao período de diagnóstico de Aids entre 1982 e 1989, em pacientes adultos, estimou a sobrevida em 5,1 meses (CHEQUER, 1992). Outro estudo analisou os casos de Aids diagnosticados nos anos de 1995 e 1996 e estimou a sobrevida em 16 e 58 meses, respectivamente. Esse aumento de sobrevida foi atribuído ao acesso universal ao tratamento antirretroviral (MARINS, 2003).

Estudo brasileiro mais recente, realizado nas regiões Sul e Sudeste, entre pacientes adultos com Aids, diagnosticados em 1998 e 1999, revelou que 59% deles sobreviveram 108 meses. As características associadas ao aumento da sobrevida foram: ser do sexo feminino, ter menos de 30 anos, e cor da pele branca. Os UDI atingiram TMS de 72 a 84 meses e aos 108 meses a probabilidade acumulada de sobrevida foi de 45%. Quando o diagnóstico de Aids foi realizado pelo “critério CD4” o paciente sobreviveu mais (71% em 108 meses) do que aqueles diagnosticados com os critérios “CDC modificado” (44% em 108 meses) ou “Rio de Janeiro/Caracas” (50% em 108 meses) (GUIBU, 2008).

O impacto da introdução dos ARV em São Paulo pode ser avaliado pela queda de 23,0 para 8,0/100.000 hab. (65%) na taxa de mortalidade entre 1995 e 2007. Também se verificou queda na taxa de incidência de 34,2 para 12,0/100.000

hab. (65%), entre 1998 e 2007. A queda na mortalidade ocorreu desde o início da terapia combinada, enquanto que na queda na incidência, somente a partir de 1998, um ano após a introdução do esquema HAART (SES, 2008).

Outra pesquisa, focalizando o Estado de São Paulo, mostrou que a probabilidade de sobrevida de dois anos passou de 11,5%, para indivíduos com diagnóstico entre 1985 e 1990, para 66,5% para aqueles com diagnóstico em 1997 (ANJOS, 2000). Estudo mais recente, abrangendo o período de 1998 a 2002, estimou o tempo de progressão para Aids, entre infectados, em 10,3 anos e apontou, como preditor desse desfecho o tipo de tratamento antirretroviral recebido, observando-se menor probabilidade de progressão para Aids entre os pacientes que receberam HAART por período igual ou superior a 50% do tempo de tratamento (BRAGA, 2006).

A efetividade dos antirretrovirais depende de uma infraestrutura tecnológica adequada e de uma rotina no atendimento de saúde pautada no permanente aprimoramento do conhecimento técnico, para garantir melhor qualidade dos serviços prestados aos pacientes com HIV/Aids pela Saúde Pública (NEMES, 2004).

1.4. FATORES ASSOCIADOS À SOBREVIDA

Os fatores mais frequentemente apontados como associados à sobrevida entre pacientes com Aids são: idade ao diagnóstico, sexo, evento definidor do diagnóstico, condição socioeconômica, categoria de exposição, níveis de linfócitos T CD4+ e

carga viral à época do diagnóstico, ano do diagnóstico, esquema terapêutico, acesso a serviços, à terapêutica e adesão ao tratamento (EGGER, 2002; PORTER, 2003; SCHNEIDER, 2005; HAAL, 2006; STERNE, 2007).

1.4.1 Fatores sociodemográficos e comportamentais

Alguns estudos, do período pré-HAART, apontam diferenças nas manifestações da infecção pelo HIV entre homens e mulheres, verificando-se entre elas menor sobrevida, a maior incidência de esofagite por *Candida* e menor incidência de sarcoma de Kaposi (ROTHENBERG, 1987; LEMP, 1992; COTON, 1998).

A menor sobrevida entre as mulheres foi atribuída a fatores como a idade e os níveis de linfócitos T CD4+ à época do diagnóstico inicial e o menor acesso aos serviços de saúde, especialmente, à terapêutica específica (LEMP, 1992; CHAISSON, 1995). Deve-se considerar, também, a existência de diferenças como menor renda e grau de escolaridade do que os homens (COTON, 1998).

Estudos têm apontado que aumentaram as taxas de mortalidade, à medida que aumentou a idade na época da soroconversão, correspondendo a acréscimos de 20% a 45% a cada 10 anos de aumento na idade, tanto no período pré como pós-HAART, (BABIKER, 2001).

As condições socioeconômicas também podem influenciar a sobrevida, principalmente pela diferença ao acesso e/ou à adesão ao tratamento com ARV, que seria menor entre os segmentos mais pobres da população, especialmente em relação à HAART (RAPITI, 2000; FORDYCE, 2002; WOOD, 2002; MCFARLAND, 2003).

No entanto, existe alguma controvérsia a respeito, à medida que alguns autores mostraram que elevada proporção de moradores de rua apresentava boa adesão à terapia ARV (BANGSBERG, 2000).

1.4.2 Condição clínica na época do diagnóstico e doença indicativa de Aids

A melhora da sobrevida com a introdução dos ARV foi específica por infecção oportunista. O declínio do risco de óbitos por pneumonia por *P.jiroveci*, após a introdução da zidovudina (AZT), situou-se em torno de 90%, enquanto que, para óbitos associados ao sarcoma de Kaposi, foi de 40%. O nível de linfócitos T CD4+ no momento do diagnóstico foi outro fator que influenciou a sobrevida, o qual foi duas vezes maior entre aqueles que apresentaram níveis de 200 cel/mm³ comparados àqueles com 50 cel/mm³. O tempo de sobrevida após a introdução da referida droga aumentou aproximadamente 40% (JACOBSON, 1993).

Estudo realizado nos EUA, entre 1989 e 1995, acompanhando pacientes com Aids por tempo médio de 30 meses, verificou que 35% deles evoluíram para óbito e, dessa parcela, 21% não apresentaram nenhuma doença oportunista. O TMS geral foi de 1.100 dias e as infecções mais comuns foram esofagite por *Candida* e pneumonia por *P.jiroveci*. Após ajuste pelo nível dos linfócitos T CD4+, verificou-se que todas as doenças oportunistas estavam associadas, independentemente ao risco de morrer (CHAISSON, 1998).

1.5 PERÍODO DE INCUBAÇÃO DA AIDS

A mensuração do período de incubação da Aids, que expressa o intervalo de tempo entre o momento da infecção e o desenvolvimento dos sintomas clínicos, constitui tarefa árdua, mas relevante para a perfeita descrição da doença, e é fundamental para estimar a magnitude e duração da epidemia (MUÑOZ, 1989).

Os estudos de coorte, que em seu início selecionam indivíduos não infectados pelo HIV, permitem identificar as épocas da soroconversão e do evento definidor da Aids. Esses estudos são também conhecidos como estudos de soroconversores e são os que permitem melhor estimar a duração do período de incubação. Tais estimativas apresentam maiores limitações quando efetuadas em estudos que incluem indivíduos já infectados, mas sem a doença, ou seja, os estudos com soroprevalentes (PORTER, 2000).

Estudo longitudinal, em período anterior à introdução dos ARV, utilizando dados de 233 pacientes soroconversores e de 1.628 soroprevalentes, da mesma coorte, estimou que o período de incubação foi de 11 anos para homens que fazem sexo com homens (HSH) (MUÑOZ, 1989). Outras estimativas efetuadas entre HSH, antes da introdução dos ARV, indicaram que o período de incubação variava de 9,5 a 10,7 anos (TAYLOR, 1990).

Devido ao efeito da idade à época da soroconversão e às diferenças entre as doenças definidoras de Aids em grupos distintos, o período de incubação pode diferir em cada um desses grupos. Dados de literatura apontam variação de 8,3 a 10,7 anos entre HSH, de 10,2 a 11,6 anos entre UDI e de 12,6 a 16,5 anos entre hemofílicos. A

idade à época da soroconversão é um dos únicos fatores fortemente associados à duração do período de incubação. É possível que os indivíduos mais jovens apresentem períodos de incubação mais longos (MUÑOZ, 1997).

Embora o ensaio clínico aleatorizado seja o padrão ouro entre os tipos de estudo para comparar esquemas terapêuticos, estes não fornecem estimativas do impacto do tratamento na população infectada, pelo fato de seus resultados se aplicarem apenas à população participante do ensaio. Os estudos observacionais, tanto com soroconversores quanto com soroprevalentes podem estimar indiretamente para a população a duração do período de incubação e a sobrevida com Aids, bem como suas mudanças ao longo do tempo e associá-las com mudanças nos esquemas terapêuticos. A melhora da sobrevida pode, entretanto, ser superestimada, embora geralmente se realize um ajuste para marcadores biológicos (níveis de linfócitos T CD4+ e carga viral) no momento de entrada no estudo. Coortes de soroprevalentes possuem um número maior de indivíduos e podem detectar mudanças até em períodos mais recentes, mas os achados devem ser relacionados com a época da soroconversão (PORTER, 2000).

Antes da introdução da HAART a idade na época da soroconversão e o tempo decorrido desde a infecção eram considerados como os principais fatores associados à progressão para Aids e óbito (BABIKER, 2000). Após o advento da HAART, Porter et al. (2003) observaram associação entre categoria de exposição e período calendário da infecção pelo HIV. Neste estudo, os riscos foram cada vez menores em três períodos calendários (pré-HAART, início de uso da HAART e uso difundido de HAART) sendo que o risco foi maior entre UDI. Entretanto, a importância da idade e

da categoria de exposição como determinantes de progressão para Aids ou óbito parecem ter mudado ao longo dos períodos calendário.

Um estudo realizado nos EUA, entre 1996 e 2001, identificou como fatores relacionados à progressão para Aids e óbito, a raça, a idade ao diagnóstico e a categoria de exposição (HAAL, 2006).

Outro estudo realizado na mesma época encontrou diferenças de mortalidade segundo a raça/etnia e também entre os níveis socioeconômicos dos locais de residência. Os indivíduos negros e de renda inferior tiveram menor sobrevida (ARNOLD, 2009).

Métodos para estimar a duração do período de incubação, através das estimativas das datas individuais de soroconversão, baseada em marcadores (células T CD4+ e carga viral) na época de entrada no estudo, aprimoram a qualidade dos dados de coortes de soroprevalentes. Esse método foi utilizado em um estudo de coorte de soroprevalentes, em Amsterdam, focalizou indivíduos HSH e mostrou que a idade na época da soroconversão é um cofator significativo para a duração do período de incubação; tal resultado não foi encontrado nos estudos que incluem somente os soroconversores (GESKUS, 2000).

Os estudos de soroconversores, onde os indivíduos são acompanhados até desenvolverem Aids e deste evento até o óbito, podem identificar os efeitos de diferentes tipos de tratamento no período de incubação e na sobrevida com Aids, em diferentes períodos calendário. Comparando o período em que o HAART era disponível com aquele em que se usava a monoterapia, observou-se queda expressiva da incidência de Aids e óbitos entre pessoas da mesma idade e infectadas à mesma época (DETELS, 1998). No mesmo estudo observou-se, fazendo comparação

semelhante, redução de 81% no risco de ocorrência de infecção oportunista definidora de Aids (DETELS, 2001).

O impacto da introdução da HAART em diferentes grupos da mesma população não é homogêneo ao longo do tempo, sendo necessário comparar a progressão da doença em pessoas infectadas durante o mesmo período de tempo em diferentes períodos do calendário. A efetividade do tratamento na população fornece uma medida indireta da acessibilidade, utilização dos serviços e adesão aos tratamentos. Na Espanha, um estudo com soroconvertidores, acompanhados por vinte anos, mostrou que o impacto da HAART foi menor em UDI do que em HSH e maior em mulheres (PÉREZ-HOYOS, 2003).

1.6 O MOMENTO IDEAL PARA O INÍCIO DA HAART

O melhor momento para iniciar a HAART ainda não está bem estabelecido, contudo estudos sugerem benefícios mais duradouros quando a terapia é iniciada bem antes dos níveis de linfócitos T CD4+ atingirem 200 cel/mm³, isto é, com menor comprometimento da função imunológica. Wood et al. (2005) verificaram um risco menor de evolução para Aids entre pessoas cuja terapia foi iniciada com níveis de linfócitos T CD4+ entre 350 e 500 cel/mm³ do que entre pessoas que iniciaram a terapia com níveis abaixo de 200 cel/mm³.

Pacientes, cujo tratamento antirretroviral foi iniciado quando os níveis de linfócitos T CD4+ encontrados eram menores, podem apresentar posteriormente

déficits persistentes na função imunológica, apesar da restauração substancial de seus níveis de linfócitos T CD4+, e esta nunca foi comparável à restauração dos que receberam tratamento em fase mais precoce da doença. Além disso, outros benefícios do início precoce do tratamento foram verificados, como a redução da incidência e da transmissibilidade do HIV (WANG, 2007; KITAHATA, 2009; STERNE, 2009).

O momento ideal de iniciar terapia antirretroviral para pessoas infectadas pelo HIV é de grande importância tanto para a clínica como para a saúde pública. Os benefícios potenciais da terapia antirretroviral devem ser comparados com possíveis efeitos adversos destas drogas, decorrentes da introdução precoce do tratamento, incluindo o desenvolvimento de distúrbios metabólicos, cardiovasculares e emergência de vírus resistentes às drogas, com consequente exaustão das terapias efetivas remanescentes. As pessoas que iniciaram a terapia durante o período de incubação, com níveis de linfócitos T CD4+ mais elevados, apresentaram maior probabilidade de alcançar carga viral indetectável (PALELLA, 2003).

No Brasil, existem poucos estudos com infectados pelo HIV, sem Aids, ou seja, no período de incubação, que revelem o possível impacto do início do tratamento com ARV na dinâmica da epidemia (FONSECA, 1999; BARBOSA e STRUCHINER, 2003; BRAGA, 2005).

O Ministério da Saúde do Brasil recomenda o início da terapia antirretroviral associada à quimioprofilaxia para infecções oportunistas, para todos os pacientes com manifestações clínicas de Aids, independentemente da contagem de linfócitos T CD4+ e da carga viral plasmática, e para aqueles com contagem de linfócitos T CD4+ abaixo de 200 células/mm³, independentemente da presença de sintomas ou da magnitude da carga viral (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

Para indivíduos assintomáticos com contagem de linfócitos T CD4+ entre 200 e 350 cel/mm³, o tratamento passou a ser recomendado em 2009 e, também, indicado nas situações onde não for possível o acompanhamento laboratorial frequente (contagens de linfócitos T CD4+ e da carga viral no mínimo três vezes ao ano). O tratamento deve ser instituído caso a contagem de linfócitos T CD4+ apresente queda significativa (maior que 25%) ou se próxima a 200 células/mm³, especialmente se associada à carga viral plasmática elevada (maior que 100.000 cópias/mm³), idealmente antes que ocorram manifestações clínicas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

Para indivíduos assintomáticos com contagem de linfócitos T CD4+ acima de 350 cel/mm³, o início da terapia não é recomendado porque “os benefícios não estão suficientemente claros para contrabalançar potenciais riscos da terapia” (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

Quanto ao tipo de drogas a utilizar, o consenso recomenda que a terapia inicial sempre deva incluir três drogas: dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo (ITRN) associados a um inibidor de transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo (ITRNN) (primeira opção) ou a um inibidor da protease (IP). Esquemas duplos (apenas com dois ITRN) são contra-indicados.

Quanto às drogas de escolha, para início de tratamento, estão a associação Zidovudina (AZT) e Lamivudina (3TC) entre os análogos nucleosídeos (ITRN), o Efavirenz (EFZ) entre os inibidores não análogos (ITRNN) e o Atazanavir (ATV) e o Lopinavir (LPV), potencializados com Ritonavir (ATV/r e LPV/r) entre os inibidores de protease (IP). As drogas que compõem o esquema antirretroviral escolhido devem ser iniciadas ao mesmo tempo e em doses completas.

Para os pacientes que já estejam utilizando terapia dupla, mesmo aqueles que se encontram estáveis, sob o ponto de vista clínico, imunológico e virológico, recomenda-se modificar o esquema duplo para triplo, pois a terapia dupla não é ideal em termos de supressão viral e evolui mais rapidamente para falha terapêutica (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

2 HIPÓTESES

2.1 O tempo de progressão da infecção pelo HIV até a Aids foi ampliado com a introdução de diferentes esquemas terapêuticos com antirretrovirais, sendo que essa ampliação mostrou-se heterogênea segundo o sexo, idade, ano calendário e categorias de exposição.

2.2 O tempo de progressão da Aids até o óbito foi ampliado com a introdução de diferentes esquemas terapêuticos com antirretrovirais, de forma heterogênea segundo o sexo, idade, ano calendário e categorias de exposição.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Analisar o impacto da introdução das terapias antirretrovirais na progressão para Aids e óbito.

3.2 Objetivos específicos

- 3.2.1 Estimar a mediana do tempo de progressão da infecção pelo HIV até a Aids segundo os tipos de esquemas terapêuticos, em pacientes com 13 anos ou mais, residentes no município de São Paulo e pertencentes a uma coorte de pacientes infectados pelo HIV sem Aids, selecionada entre 1988 e 2003 e seguida até 2005.
- 3.2.2 Estimar a mediana do tempo de progressão da Aids até o óbito, segundo o período do diagnóstico de Aids (de 1988 a 1993; de 1994 a 1996 e de 1997 a 2003), em pacientes com 13 anos ou mais, residentes no município de São Paulo e pertencentes a uma coorte de pacientes com Aids, selecionada entre 1988 e 2003 e seguida até 2005.

- 3.2.3 Investigar fatores associados ao tempo de progressão da infecção pelo HIV até a Aids e desta até o óbito, tomando como exposições de interesse os tipos de esquemas terapêuticos disponíveis por período calendário, categorias de transmissão, sexo, idade, primeira contagem de linfócitos T CD4+ realizada durante o acompanhamento.
- 3.2.4 Estimar as taxas de incidência de Aids e de mortalidade, ano a ano, durante o período de interesse.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo de indivíduos portadores de infecção pelo HIV com e sem Aids, matriculados e acompanhados no CRT-DST/AIDS-SES, no período de 1988 a 2005.

4.2 ÁREA E LOCAL DE ESTUDO

A área de estudo é o município de São Paulo, maior centro urbano brasileiro, com cerca de 10 milhões de habitantes, constituindo uma das áreas mais desenvolvidas do país, de elevada renda *per capita*, mas com disparidades sociais que podem ser identificadas pela ampla variação do Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) dos seus distritos (DRUMOND, 1996; FARIAS, 2002). Dispõe de ampla rede básica de serviços de saúde articulada com centros de atendimento de média e elevada complexidade.

Foi no município de São Paulo que, em meados dos anos 80, se identificaram os primeiros casos de Aids registrados no país e onde, até hoje, se concentra parte significativa dos casos notificados em todo o território nacional (17%) e no estado de São Paulo (39%) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008; SES, 2008). O Programa

Estadual de AIDS (PE/AIDS) de São Paulo foi criado em 1983, tendo sido pioneiro na América Latina e em 1993 ocorreu a junção dos programas estaduais de Doenças sexualmente transmissíveis (DST) e de Aids, o que deu origem ao Programa Estadual de DST/AIDS (PE-DST/Aids).

No município de São Paulo, como em todo território nacional, o acesso ao diagnóstico e tratamento da Aids é universal e gratuito. Os polos de atendimento médico de Aids especializados, no município, são: o Centro de Referência e Treinamento DST/AIDS-SES, o Instituto de Infectologia Emilio Ribas, a Casa da AIDS do Hospital das Clínicas da FMUSP e o Hospital São Paulo da UNIFESP. Além deles, existem dois ambulatorios de especialidades, nove Centros de Testagem e Aconselhamento, dez Serviços de Assistência Especializada e três Centros de Referência de AIDS da Secretaria Municipal de Saúde.

O local de estudo foi o CRT-DST/AIDS-SES, órgão criado em 1988, vinculado à Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo com a atribuição de sediar a coordenação do Programa Estadual de DST/AIDS. Além disso, desenvolve ações de prevenção e assistência às DST/AIDS e de monitoramento da epidemia no âmbito estadual.

Por ser um Centro de Referência, atende pacientes residentes no município de São Paulo e adjacentes e desde o início da formação da clientela a população atendida era predominantemente do sexo masculino, situados na faixa etária de 30 a 49 anos de idade, sendo a maioria homens que faziam sexo com homens (HSH), com alta escolaridade. Até o final de 2005, houve redução proporcional dos casos entre HSH e UDI e aumento dos casos de heterossexuais, embora os HSH tenham permanecido como a maior parcela neste Centro de Referência.

4.3 POPULAÇÃO DE ESTUDO

A população de estudo abrangeu uma coorte de pacientes de ambos os sexos, com 13 anos ou mais de idade, residentes no município de São Paulo, portadores de infecção pelo HIV com e sem Aids e primeira sorologia positiva realizada entre 01/01/1988 e 31/12/2003. Todos eram matriculados no ambulatório do Centro de Referência e Treinamento DST/AIDS-SES e parte deles era também atendida no Hospital-Dia ou internação da mesma instituição.

4.3.1 Origem da coorte de pacientes estudada

A coorte estudada na presente pesquisa foi formada pelos pacientes matriculados no ambulatório do Centro de Referência e Treinamento DST/AIDS-SES cuja primeira sorologia positiva para HIV foi realizada a partir de 1988. Em 1990, foi criada, por iniciativa da equipe da Divisão de Vigilância Epidemiológica (VE) do CRT-DST/AIDS-SES, uma base de dados que incluiu informações obtidas desde 1988. Foi dessa base de dados que se extraiu a maior parte das informações utilizadas nesta investigação.

A formação da referida base de dados se deu com informações levantadas a partir de consultas regulares a prontuários dos pacientes em acompanhamento no Ambulatório, Hospital-Dia e Internação do CRT com a finalidade de identificar aqueles com diagnóstico de infecção pelo HIV com ou sem Aids. Originalmente os

objetivos eram os de identificar casos não notificados e o de criar uma base informatizada com dados sociodemográficos, comportamentais, clínicos, laboratoriais, terapêuticos e epidemiológicos não disponíveis na ficha de notificação do SINAN-AIDS e de fornecer dados para estudos epidemiológicos. Essa base de dados foi armazenada eletronicamente utilizando o *software* EPI INFO, recebendo a denominação de Sistema Informatizado de Controle de Notificação de Casos – Ficha de Acompanhamento Ambulatorial (Sistema-FAA). Em 1998, a mesma foi convertida de EPI INFO para o *software* Borland-Delphi.

No período de 1988 a 2000, foram incluídas no Sistema-FAA informações referentes a todos pacientes atendidos no CRT-DST/AIDS-SES, desde 1980, com diagnóstico de infecção pelo HIV com ou sem Aids, através de digitação rotineira e sistemática, realizada por equipe técnica treinada pela VE, composta por médicos e enfermeiros.

A partir do ano 2000, em virtude da elevada demanda, passaram a ser incluídos no Sistema FAA somente 50% dos pacientes atendidos no ambulatório do CRT com diagnóstico de infecção pelo HIV. O critério seguido foi o de incluir somente pacientes cujos prontuários tivessem numeração ímpar para os meses ímpares e numeração par para os meses pares. Essa base de dados incluía ao final de 2003, 15.663 pacientes com infecção pelo HIV, com ou sem Aids, correspondendo a 85,7% do total de 18.272 atendidos entre 1988 a 2003 (figura 4).

Figura 4 - Diagrama da formação da coorte

4.4 CONCEITOS E DEFINIÇÕES

4.4.1 Definição de infecção pelo HIV

Adotou-se como definição de caso de soropositividade para HIV, a definição vigente no Brasil na época do estudo, isto é, todo indivíduo com 13 anos de idade ou mais, com resultados positivos a dois testes de triagem (ELISA) e, sequencialmente positivo a um terceiro teste confirmatório (*Western-Blot*, Imunofluorescência Indireta

ou PCR), de acordo com os critérios propostos pelo Ministério da Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1987).

O fluxograma de diagnóstico laboratorial foi modificado em 2003, quando passou a ser possível determinar a soropositividade com apenas um teste ELISA e um confirmatório positivo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003).

4.4.2 Definição de caso de Aids em adulto

Definiu-se como caso de Aids em adulto, todo indivíduo com 13 anos de idade ou mais, infectado pelo HIV e que apresente, pelo menos, uma doença indicativa de Aids e/ou níveis de linfócitos T CD4+ abaixo de 350 células/mm³, independentemente da presença de outras causas de imunodeficiência.

Durante o período de estudo houve várias modificações da definição de caso de Aids propostas pelo Ministério da Saúde. Neste estudo seguimos cada uma delas para os respectivos períodos de vigência. De 1988 a 1992 adotou-se a definição de caso de Aids proposta pelos *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), Atlanta, EUA, modificada em 1986 para as condições diagnósticas, laboratoriais e clínicas existentes no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004). Em 1992, foi introduzida a pontuação para sinais, sintomas e doenças, confirmando casos quando a somatória perfazia no mínimo dez pontos (Critério Rio de Janeiro/Caracas) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004).

A partir de 1996, os casos de Aids em adultos passaram a ser confirmados mesmo na ausência de comprovação laboratorial de infecção pelo HIV, incluindo

óbitos mal definidos, com quadro clínico suspeito de Aids e também casos com manifestação do Complexo Relacionado com Aids (ARC). Em 1998, pacientes com níveis de linfócitos T CD4+ abaixo de 350 cel/mm³ e carcinoma cervical invasivo, em indivíduos do sexo feminino com 13 anos de idade ou mais, passam a ser confirmados como caso Aids. Em 2004, houve a inclusão da reativação da doença de Chagas na lista de doenças indicativas de Aids (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004).

4.4.3 Conceito de categorias de exposição

As categorias de exposição para a transmissão do HIV foram hierarquizadas e classificadas de acordo com os critérios do Ministério da Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2000; 2002) em: 1) Heterossexual: paciente cujo único risco identificado de exposição é por meio de relações sexuais com o sexo oposto; 2) HSH: incluem homossexual, paciente do sexo masculino cujo único risco identificado de exposição é por meio de relações sexuais com homens e bissexual, cujo único risco identificado de exposição é por meio de relações sexuais com indivíduos de ambos os sexos; 3) UDI: categoria onde o maior risco identificado de infecção é o decorrente do uso de drogas injetáveis, que sobrepuja os demais riscos.

4.4.4 Esquemas de tratamento

Os esquemas de tratamento foram classificados em três categorias: 1) Monoterapia exclusivamente, 2) Terapia combinada (dupla, ou tríplice) constituída

por inibidor não nucleosídico da transcriptase reversa (ITRNN), precedida ou não de monoterapia, 3) HAART, precedida ou não de outros esquemas. Foi considerada HAART o tratamento com esquema tríplice com um medicamento ITRNN ou com um inibidor de protease, associado a, no mínimo, dois inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa (ITRN) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006). Para as análises, agrupou-se a monoterapia e a combinada, denominando-as como terapia antirretroviral sem HAART (TARV sem HAART).

Os indivíduos que utilizaram diversos esquemas sucessivamente foram classificados como usuários do esquema mais complexo. Os pacientes foram categorizados em três grupos: i) não tratados, ii) que utilizaram TARV e iii) HAART, obedecendo a um período mínimo de 30 dias de uso consecutivo dos esquemas. Esta classificação também foi utilizada por diversos autores (DETELS e MUÑOZ, 1998; PALELLA, 2003; SCHNEIDER e MUÑOZ, 2005).

4.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos no grupo de pacientes infectados pelo HIV, mas sem Aids, somente aqueles que se mantiveram nessa condição pelo tempo mínimo de 12 meses, a partir de sua inclusão no estudo. Consideramos como data da inclusão dessa população no estudo aquela em que ocorreu a confirmação do diagnóstico mediante sorologia positiva para o HIV.

Foram incluídos no grupo de pacientes infectados pelo HIV e com Aids, aqueles que preenchiam os critérios de definição de caso de Aids adulto à época da

inclusão no estudo ou, ainda, aqueles que à época da inclusão no estudo mostravam-se infectados pelo HIV sem Aids, mas que evoluíram para a doença em até 12 meses, após o diagnóstico da infecção pelo HIV. Consideramos como data da inclusão dessa população no estudo aquela em que ocorreu a confirmação do diagnóstico de Aids.

4.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos do estudo os pacientes com as seguintes características: i) os que foram infectados por transmissão materno-infantil notificados com 13 anos de idade ou mais, ou através de transfusão sanguínea; ii) aqueles cujo óbito ocorreu até trinta dias após o diagnóstico de Aids; iii) os que compareceram ao serviço em apenas uma ocasião, isto é, com atendimento único ou que foram acompanhados por período inferior a 30 dias.

4.7 CRITÉRIO DE PERDA DE SEGUIMENTO

A “censura” ocorreu em três situações: i) pacientes que em 31/12/2005, data de encerramento do estudo, estavam vivos e em seguimento (censura administrativa); ii) pacientes que morreram por outra causa que não a Aids, neste caso a censura foi registrada na data do óbito; iii) pacientes que abandonaram o seguimento, isto é, aqueles que não retornaram ao serviço, quando decorrido um ano após a última consulta e, neste caso, a censura foi registrada na data do último atendimento.

4.8 FONTES DE DADOS

A fonte de dados principal foi o Sistema Informatizado de Controle de Notificação de Casos – Ficha de Acompanhamento Ambulatorial (**Sistema-FAA**), do CRT-DST/AIDS-SES.

As fontes de dados complementares foram:

- i) Serviço de Arquivo Médico – (**SAME**) do CRT-DST/AIDS-SES.
- ii) Base Integrada Paulista de Aids (**BIP-AIDS**) criada a partir da base de dados de óbitos da Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados (SEADE) e do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN-AIDS) do Programa Estadual de São Paulo (PE DST/AIDS), elaborado em conjunto pelas duas instituições, com o propósito de melhorar a qualidade das informações sobre a epidemia da Aids no Estado de São Paulo (WALDVOGEL, 2006).
- iii) Ministério da Saúde
 - Base de dados criada pelo Programa Nacional de Aids por meio do relacionamento do Sistema de Controle de Exames Laboratoriais (**SISCEL**) com o (**SINAN-AIDS**) da VE do PE DST/AIDS de São Paulo.
 - Base de dados criada pelo Programa Nacional de Aids através do relacionamento do Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (**SICLOM**) com o (**SINAN-AIDS**) da VE do PE DST/AIDS de São Paulo.

4.9 PREPARAÇÃO DO BANCO DE DADOS E INSTRUMENTOS DE COLETA DOS DADOS

A seleção dos indivíduos que formaram o grupo estudado foi feita a partir dos 15.663 pacientes matriculados no ambulatório do CRT e que compunham a base de dados do Serviço de Epidemiologia do CRT (Sistema-FAA) entre 01 de janeiro de 1988 e 31 de dezembro de 2003.

Para a criação do banco de dados analisado neste estudo, em uma primeira etapa, relacionou-se a base de dados formada por 15.663 pacientes do Sistema-FAA com a BIP-AIDS pelo método de relacionamento (*linkage*) determinístico que faz a identificação nominal em duas ou mais bases de dados (ALMEIDA, 2008).

Na segunda etapa, relacionou-se o Sistema-FAA com o produto do relacionamento do SINAN-AIDS da VE do PE DST/AIDS de São Paulo com o SISCEL pelo método de relacionamento probabilístico com a finalidade de recuperar registros de níveis de linfócitos T CD4+ e de cargas virais.

Na terceira etapa, relacionou-se o Sistema-FAA com o produto do SINAN-AIDS da VE do PE DST/AIDS de São Paulo com o SICLOM pelo método de relacionamento probabilístico com a finalidade de recuperar registros de tratamentos antirretrovirais com as respectivas datas de início de uso.

Nestas três etapas foram recuperadas, complementadas e validadas as informações neles existentes.

O banco resultante dessas três etapas que constitui a base de dados da coorte, objeto do presente estudo, foi submetido à análise de consistência e completude,

confrontando-o com uma amostra aleatória de 100 prontuários. Selecionaram-se as informações relativas ao sexo, escolaridade e categoria de exposição, contidas nos 100 prontuários e compararam-se com os dados existentes nesse banco, aplicando-se a estatística Kappa, um teste de reprodutibilidade do banco de dados cuja medida de concordância encontrada foi valor igual a 1.

Na quarta etapa, formou-se uma equipe de médicos e enfermeiros, devidamente treinada, a qual recuperou, nos prontuários, informações não disponíveis nas fontes que formaram o banco de dados deste estudo. Foram então completadas informações referentes à escolaridade (1.475 pacientes), à categoria de exposição (749 pacientes), além da confirmação das datas de nascimento, matrícula e datas de diagnóstico de infecção pelo HIV, de Aids, datas de início da terapia com ARV, esquemas terapêuticos e de infecções oportunistas (126 pacientes).

Foi utilizado um instrumento de coleta complementar de dados, quando o banco apresentou valores ignorados ou inconsistentes, por exemplo, se havia alguma informação sobre o paciente que o qualificava como “vivo”, mas que constava a data de óbito, ou se havia categoria de exposição HSH em paciente do sexo feminino (Anexo 2). Foi também realizado um pré-teste, com o preenchimento de 20 questionários, para avaliar esse instrumento em pacientes incluídos no estudo.

4.10 VARIÁVEIS DE ESTUDO

As variáveis de estudo foram: características sociodemográficas (sexo, idade no diagnóstico, escolaridade e local de residência), comportamentais (categorias de

exposição para a transmissão do HIV); características relativas ao diagnóstico (ano calendário da infecção pelo HIV ou do diagnóstico de Aids, critério de diagnóstico, primeira contagem de linfócitos T CD4+ e primeira dosagem de carga viral); características relativas à terapêutica (uso de ARV e esquemas terapêuticos); incidência de Aids, tempo de progressão da infecção pelo HIV até a Aids, tempo de progressão a partir do diagnóstico de Aids até o óbito associado à Aids.

4.11 ANÁLISE DOS DADOS

Inicialmente foi realizada uma análise descritiva da população estudada no período de interesse. Foram observadas as distribuições das variáveis categóricas e contínuas, exame dos casos com ou sem desfecho e com verificação da consistência dos dados.

As incidências de Aids e da mortalidade a ela associada, na população estudada, foram estimadas tomando-se como numerador, respectivamente, os casos novos e os óbitos e, como denominador, o total de pessoas-tempo em risco para o evento em meses (SZKLO, 2004).

Na análise da Coorte São Paulo-HIV considerou-se como variável principal o esquema terapêutico.

Na análise da Coorte São Paulo-Aids a variável considerada como principal foi o período calendário, que foi utilizado como *proxy* dos esquemas terapêuticos que

refletem as mudanças na disponibilidade de drogas ARV no serviço, servindo como parâmetro de efetividade populacional (DETELS, 1998; MOCROFT, 2003; PÉREZ-HOYOS, 2003; SCHNEIDER, 2005).

4.11.1 Análise do tempo até o evento

- Para a análise do tempo até o evento (tempo livre de Aids e tempo de sobrevida com Aids) foi utilizado, inicialmente, o estimador produto limite de Kaplan-Meier (KAPLAN e MEIER, 1958). Para comparar o tempo até o evento entre dois ou mais grupos, foi utilizado o teste *log-rank* (MANTEL, 1966). Quando a variável apresentou mais de duas categorias que permitiram ordenação foi calculado o teste *log-rank para tendência* (PETO, 1977).
- O tempo livre de Aids foi determinado pelo intervalo, contado em meses, entre a data de diagnóstico da infecção pelo HIV e a data do diagnóstico de Aids (ocorrência do evento de interesse) ou a censura, para os pacientes que à época do ingresso no estudo apresentavam-se infectados pelo HIV, porém sem Aids. As curvas de Kaplan-Meier foram apresentadas segundo os esquemas de tratamento registrados nos prontuários.
- O tempo de sobrevida com Aids foi determinado pelo intervalo, contado em meses, entre a data de diagnóstico de Aids e a data de óbito (ocorrência do evento de interesse) ou a censura, para os pacientes que à época do ingresso no estudo

apresentavam-se com Aids ou ainda, para aqueles que ingressaram somente infectados, mas que evoluíram para doença durante o seguimento. As curvas de Kaplan-Meier foram apresentadas segundo os períodos de diagnóstico de Aids: 1988-1993; 1994-1996; 1997-2003. Esses intervalos correspondem, respectivamente, aos períodos em que se iniciou a disponibilização de monoterapia, terapia combinada e HAART no CRT-DST/AIDS.

Posteriormente, para a investigação da associação entre as exposições de interesse e os desfechos Aids e óbito relacionado a Aids, foram aplicados o modelo de riscos proporcionais de Cox (COX, 1972), utilizando a razão das funções de risco – *hazard ratio* (HR), com seus respectivos intervalos de confiança (IC= 95%). Os testes de hipótese sobre os parâmetros estimados foram realizados utilizando o teste da razão de verossimilhanças – *likelihood ratio test* (TRV) (MARUBINI e VALSECCHI, 1995), e foi considerado o nível de significância para rejeição da hipótese nula valores de p iguais ou menores que 5%.

A inclusão da variável no modelo multivariado final foi baseada na sua significância estatística na análise univariada da regressão de Cox ($p < 0,25$). Permaneceram no modelo multivariado final as variáveis principais, que para o desfecho Aids foi o esquema terapêutico e para o desfecho óbito foi o período de diagnóstico de Aids. Também permaneceram no modelo final as covariáveis estatisticamente significantes e as que foram consideradas confundidoras para outras variáveis incluídas no modelo.

O modelo de Cox tem como pressuposto que os HR para uma variável independente sejam proporcionais no decorrer do tempo. Foi utilizado o método gráfico do $(-\ln(-\ln(S(t))))$ em função do logaritmo natural do tempo de observação para cada uma das variáveis do modelo final, como estratégia para avaliação da proporcionalidade dos riscos, o qual pressupõe o paralelismo das curvas (KLEINBAUM, 1996).

Foi também utilizada para a verificação do ajuste, a análise de resíduos de Schoenfeld, que utiliza uma estatística qui-quadrado com um grau de liberdade (GL), baseada nas proporcionalidades de sobrevida observadas e esperadas, estimadas sob a hipótese de nulidade de proporcionalidade do modelo (MARUBINI e VALSECCHI, 1995; KLEINBAUM, 1996).

4.12 PROGRAMAS UTILIZADOS

Foram utilizados os programas Epi Info TM versão 3.4.3 para digitação complementar de dados e o STATA versão 10.0 para a análise de sobrevida.

4.13 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS A RESPEITO DO PROJETO

A pesquisa observou as recomendações da Resolução CNS nº 196/96 – Conselho Nacional de Saúde – Comissão Nacional de Ética em Pesquisas – CONEP e teve início somente após a aprovação do protocolo pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Referência e Treinamento de DST/AIDS (Protocolo CEP Nº 211/06) e pelo Comitê de Ética da Faculdade de Saúde Pública da USP (Protocolo CEP Nº 1612).

Os autores do estudo se comprometem a garantir o sigilo e a confidencialidade dos dados obtidos durante a pesquisa e de utilizá-los exclusivamente para os objetivos propostos pelo projeto. Os pesquisadores assumem, também, a responsabilidade de divulgar os resultados da presente pesquisa aos setores interessados, assim como em publicações científicas da área.

5 RESULTADOS

5.1 FORMAÇÃO DAS COORTES ESTUDADAS

Do total de 15.663 pacientes da base de dados Sistema-FAA, com base nos critérios estabelecidos pela pesquisa, não cumpriram os critérios de inclusão 4.398 indivíduos cuja sorologia confirmatória revelou-se negativa e 634 pacientes que apresentaram data de sorologia fora do período do estudo. Além disso, foram excluídos 80 pacientes, cuja categoria de exposição era transmissão vertical ou transfusão sanguínea, 147 cujo óbito ocorreu na data de diagnóstico de Aids e 2.814 pacientes que possuíam comparecimento único ao serviço (Figura 6). Com esses procedimentos foram selecionados 7.590 pacientes infectados pelo HIV sem e com Aids que passaram a formar a Coorte São Paulo de HIV/Aids (CSP-HIV/Aids).

Essa coorte era formada por dois grupos, o primeiro constituído de 1.879 pacientes que no momento do ingresso no estudo estavam infectados pelo HIV, mas sem Aids e assim permaneceram por ao menos 12 meses; o segundo grupo formado à época da seleção por 5.711 pacientes infectados pelo HIV e com Aids. Dos 1.879 pertencentes ao primeiro grupo, 981 evoluíram para Aids durante o acompanhamento. Destes últimos, 883 passaram a ser seguidos como participantes do segundo grupo, por terem evoluído para Aids antes de 31/12/2003. Portanto, ao final do período de observação, este segundo grupo totalizava 6.594 pacientes, ou seja, os 5.711 existentes à época da seleção, acrescido dos 883 (Figura 5).

Figura 5 - Diagrama da formação dos dois grupos incluídos no estudo

5.2 DESENHOS DO ESTUDO

O acompanhamento dos pacientes selecionados para o estudo infectados pelo HIV e sem Aids está apresentado esquematicamente na Figura 6, onde se pode observar a sua distribuição segundo a exposição ao uso de antirretrovirais e a evolução para o desfecho Aids.

Figura 6 - Diagrama do desenho do estudo para pacientes HIV positivos, sem Aids

A figura 7 apresenta esquematicamente o acompanhamento dos pacientes que entraram no estudo com Aids onde se pode observar a sua distribuição segundo os períodos calendários e a evolução para o desfecho óbito.

Figura 7 - Diagrama do desenho do estudo para pacientes com Aids

5.3 RESULTADOS DA COORTE SÃO PAULO-HIV

5.3.1 Descrição das características dos indivíduos infectados pelo HIV sem Aids à entrada no estudo.

As características dos 1.879 pacientes que formavam o grupo de infectados pelo HIV, mas sem Aids à época do ingresso no estudo é apresentada na Tabela 1. Verificamos que 64,3% deles entraram nessa coorte entre 1988 a 1996, houve predomínio do sexo masculino em ambos os períodos analisados, 73,4% e 69%, respectivamente; de brancos (informação auto-referida), mas com um decréscimo do primeiro para o segundo período de 81,9% para 69,3%; os pacientes incluídos no primeiro período eram mais jovens, a mediana das idades foi de 29 anos (25%=24, 75%=35), enquanto no segundo período foi de 30 anos (25%=25, 75%=36); verificou-se aumento da proporção de pacientes com mais de oito anos de escolaridade entre o primeiro e o segundo período, de 51,7% para 68,2%, respectivamente. A proporção de residentes em distritos com IDH acima de 0,610 elevou-se de 49,5% para 55,3% do primeiro para o segundo período.

Verificaram-se, também, diferenças quanto às categorias de exposição, com predomínio de HSH em ambos os períodos, mas com queda importante da proporção da categoria de UDI, de 20,9% para 7,9% e crescimento dos heterossexuais de 32,0% para 43,6%, respectivamente.

Entre os marcadores laboratoriais observou-se que no período de 1988 a 1996 os pacientes foram admitidos com níveis mais baixos de linfócitos T CD4+ (mediana=537 cél/mm³, 25%=429, 75%=694) em relação ao segundo (mediana=574, 25%=462, 75%=755), respectivamente. Dos 1.879 pacientes desse grupo, 674 pacientes não realizaram a contagem de T CD4+, 52,4% deles pertenciam aos pacientes matriculadas no ambulatório no primeiro período.

A porcentagem de pacientes com a primeira carga viral realizada no serviço entre 400 a 100.000 cópias/ml elevou-se de 6,9% para 96,7% entre o primeiro e segundo período, entretanto, houve queda considerável da proporção de carga viral indetectável de 93,1% para 3,3%, respectivamente. Dos 1.879 pacientes desse grupo, 1250 não realizaram avaliação da carga viral.

Tabela 1 - Características sociodemográficas, comportamentais e marcadores laboratoriais dos pacientes sem Aids à época da seleção da coorte, CSP-HIV, CRT-DST/AIDS, 1988 a 2003

Características	Período de Diagnóstico	
	1988 - 1996 (pré-HAART)	1997 - 2003 (pós-HAART)
	n= 1.208 nº (%)	n= 671 nº (%)
Sexo		
Feminino	321 (26,6)	208 (31,0)
Masculino	887 (73,4)	463 (69,0)
Raça / cor		
Branca	989 (81,9)	465 (69,3)
Preta e Parda	210 (17,4)	192 (28,6)
Outras	9 (0,7)	14 (2,1)
Faixa etária (&)		
13-29	642 (53,1)	308 (45,9)
30-49	530 (43,9)	340 (50,7)
50 e mais	36 (3,0)	23 (3,4)
Idade		
mediana	29	30
faixa inter-quartil (25%-75%)	24 - 35	25 - 36
Escolaridade* (&)		
> 8 anos	550 (51,7)	446 (68,2)
até 8 anos	508 (47,7)	203 (31,0)
Nenhuma	6 (0,6)	5 (0,8)
IDH do distrito de residência**		
> 0,610	484 (49,5)	353 (55,3)
0,450 - 0,610	425 (43,4)	231 (36,2)
0 - 0,449	69 (7,1)	54 (8,5)
Categoria de exposição*** (&)		
Heterossexual	382 (32,0)	291 (43,6)
HSH	561 (47,1)	324 (48,5)
UDI	249 (20,9)	53 (7,9)
Contagem do CD4 (#)		
> 500	330 (27,3)	412 (61,4)
350 - 500	245 (20,3)	218 (32,5)
Não realizado	633 (52,4)	41 (6,1)
Carga viral**** (#)		
Indetectável (< 400 cópias/ml)	272 (93,1)	11 (3,3)
400 - 100.000 cópias/ml	20 (6,9)	326 (96,7)

Total de dados ignorados para a variável: *161 pacientes; **263 pacientes; ***19 pacientes

Total de testagens não realizadas: **** 1250

(#) Primeira contagem realizada no serviço; (&) Informação no baseline

5.3.2 Incidência de Aids

Este estudo identificou entre os 1.879 indivíduos portadores do HIV, sem Aids a época da seleção, em um tempo de seguimento total de 98.560 pessoas-ano, a evolução para Aids em 981 deles, ao final do período.

Analisando-se 1208 casos que ingressaram no estudo entre 1988 e 1996, 726 deles evoluíram para Aids, num total de 62.832 pessoas-ano de seguimento, ou seja, uma taxa média de incidência para o período de 11,6/1000 pessoas-ano (Tabela 2). Por sua vez, dos 671 casos que ingressaram no estudo no período de 1997 a 2003, 255 casos evoluíram para Aids num total de 35.728 pessoas-ano de seguimento, equivalendo a uma taxa média de incidência para o período de 7,1/1000 pessoas-ano (Tabela 3). Comparando-se as incidências do segundo com o primeiro período houve uma queda de 38,8%.

Tabela 2 - Distribuição dos casos HIV positivos, pessoas-ano e taxa de incidência de Aids, CSP-HIV, CRT- DST/AIDS, 1988 a 1996

ANO	HIV POSITIVO (A + C)		AIDS (A)		CENSURA (C)		Taxa de Incidência/1000 pessoas-ano
	n	pessoas-ano	n	pessoas-ano	n	pessoas-ano	
1988	156	10455	114	7587	42	2868	10,9
1989	174	9927	117	7181	57	2746	11,8
1990	155	7067	87	4732	68	2335	12,3
1991	120	5559	69	3302	51	2257	12,4
1992	90	4547	58	2828	32	1719	12,8
1993	83	4259	54	2388	29	1871	12,7
1994	101	4835	59	2973	42	1861	12,2
1995	141	7198	80	4086	61	3112	11,1
1996	188	8986	88	4239	100	4747	9,8
TOTAL	1208	62832	726	39315	482	23516	11,6

Tabela 3 - Distribuição dos casos HIV positivos, pessoas-ano e taxa de incidência de Aids, CSP-HIV, CRT- DST/AIDS, 1997 a 2003

ANO	HIV POSITIVO (A + C)		AIDS (A)		CENSURA (C)		Taxa de Incidência/1000 pessoas-ano
	n	pessoas-ano	n	pessoas-ano	n	pessoas-ano	
1997	142	7756	65	3062	77	4694	8,4
1998	146	7891	62	2635	84	5256	7,9
1999	111	6901	52	2221	59	4680	7,5
2000	116	6507	40	1354	76	5153	6,1
2001	76	3954	22	963	54	2991	5,6
2002	39	1518	8	223	31	1295	5,3
2003	41	1202	6	126	35	1076	5,0
TOTAL	671	35728	255	10585	416	25144	7,1

Analísaram-se as taxas de incidência segundo os esquemas terapêuticos, onde se observou que dos 1.227 pacientes HIV positivo sem Aids que não fizeram uso de tratamento antirretroviral em todo o período, 752 evoluíram para Aids, em 59.862 pessoas-ano de seguimento, com taxa média de incidência de 12,6/1000 pessoas-ano.

No mesmo período, entre os 514 pacientes HIV positivo sem Aids, que fizeram uso de TARV sem HAART, 204 evoluíram para Aids, em 29.386 pessoas-ano de seguimento, com taxa média de incidência de 6,9/1000 pessoas-ano.

Por sua vez, entre os 138 pacientes HIV positivo sem Aids que fizeram uso de HAART, 25 evoluíram para Aids em 9.310 pessoas-ano de seguimento, com taxa média de incidência de 2,7/1000 pessoas-ano.

O uso de TARV, entre pacientes atendidos no CRT-DST/AIDS para os pacientes infectados pelo HIV, iniciou-se com a monoterapia em 1991 e representou 5,7% do total dos tratamentos. O tratamento combinado foi oferecido a partir de 1994, e constituiu 32,2% da oferta terapêutica. A partir de 1997 foi introduzida a

HAART com uma cobertura de 62% do universo dos tratamentos até o final de 2005 (Figura 8).

Figura 8 - Taxa de incidência de Aids por pessoas-tempo e proporção de tratamentos indicados aos pacientes HIV positivos, segundo ano de diagnóstico de infecção pelo HIV, CSP-HIV, CRT-DST/AIDS, 1988 a 2003

5.3.3 Estimativa do tempo livre de Aids

Para os 1.227 pacientes HIV positivos, sem Aids e não tratados, a probabilidade acumulada livre de Aids, até 108 meses, foi de 21,9%. Por sua vez, a mediana do tempo livre de Aids (MTLA) foi de 53,7 meses (4,5 anos) (Figura 9; Tabela 4).

Para os 514 pacientes HIV positivos, sem Aids e tratados com TARV sem HAART, a probabilidade acumulada livre de Aids, até 108 meses, foi de 44,4%. A MTLA foi de 90,0 meses (7,5 anos) (Figura 9; Tabela 4).

Para os 138 pacientes HIV positivos, sem Aids e tratados com HAART, a probabilidade acumulada livre de Aids, até 108 meses, foi de 76,8%. Mais de 50% dos indivíduos não apresentaram desfecho Aids (Figura 9; Tabela 4).

Figura 9 - Probabilidade acumulada livre de Aids a partir do diagnóstico de infecção pelo HIV, segundo esquema terapêutico, no período de 1988 a 2003, CSP-HIV, CRT-DST/AIDS

Tabela 4 - Mediana do tempo livre de Aids (MTLA) e probabilidade acumulada livre de Aids segundo o esquema terapêutico, CSP-HIV, CRT-DST/AIDS, 1988 a 2003

Esquema Terapêutico	MTLA (meses)	Probabilidade acumulada livre de aids (%)				
		12 meses	36 meses	60 meses	84 meses	108 meses
Sem tratamento	53,7	98,8	65,2	45,6	32,3	21,9
TARV sem HAART	90,0	99,6	81,4	65,0	53,0	44,4
HAART	•	100,0	90,2	80,9	76,8	76,8

log rank = 131,82; p < 0,001

TARV: tratamento antirretroviral; HAART: terapia antirretroviral de alta potência

(•) Mais de 50% desta categoria permaneceu sem o desfecho aids

As curvas de probabilidade acumulada livre de Aids, segundo o sexo não apresentaram diferenças (teste *log rank*, $p= 0,2558$) (Figura 10). Em relação à faixa etária, o MTLA foi maior com uso de HAART e a probabilidade acumulada do tempo livre de Aids diminuiu à medida que aumentou a faixa etária (teste *log rank* para tendência, $p= 0,004$) (Tabela 5, Figura 11). A raça branca apresentou MTLA mais elevado em relação à negra (teste *log rank*, $p= 0,0075$) e, este se elevou com o uso de HAART (Tabela 5, Figura 12).

A categoria de exposição heterossexual apresentou maior probabilidade acumulada livre de Aids, quando comparada com a categoria HSH, sendo a menor delas referente a categoria UDI (teste *log rank*, $p< 0,001$). A MTLA elevou-se para as três categorias com o uso de HAART. (Tabela 5, Figura 13).

Quanto ao nível de escolaridade, a probabilidade acumulada livre de Aids diminuiu à medida que se reduziram os anos de estudo (teste *log rank*, $p< 0,001$). Observou-se maior MTLA com o uso de HAART (Tabela 5, Figura 14).

No que se refere ao IDH, a probabilidade acumulada livre de Aids diminuiu à medida que se reduziu o índice dos distritos de residência (teste *log rank* para tendência, $p= 0,037$). Para todos os estratos de IDH observou-se aumento da MTLA com o uso de HAART (Tabela 5, Figura 15). Os pacientes que apresentaram a primeira contagem de linfócitos T CD4+ maior que 500 cel/mm³ apresentaram maior probabilidade acumulada livre de Aids em relação àqueles com CD4+ entre 350 e 500 cel/mm (teste *log rank*, $p< 0,001$) e a MTLA mais elevada com o uso de HAART (Tabela 5, Figura 16).

Tabela 5 - Mediana de tempo livre de Aids (MTLA) em meses, segundo algumas características dos pacientes, CSP-HIV, CRT-DST/AIDS, 1988 a 2003

Características	HIV (+)	Casos de aids			MTLA (meses)			Valor de p [§]
	n	sem Tratamento	TARV sem HAART	HAART	sem Tratamento	TARV sem HAART	HAART	
Sexo								0,2558
Feminino	529	132	55	23	49,6	60,9	83,6	
Masculino	1350	433	126	52	40,2	45,7	•	
Faixa etária^(&)								0,004 [£]
13-29	950	294	79	23	47,4	47,9	•	
30-49	870	251	93	42	40,2	40,6	102,4	
50 e mais	59	20	15	10	25,6	17,4	40,7	
Raça / cor*								0,0075
Branca	1454	459	78	103	44,7	45,0	•	
Preta e Parda	402	99	27	42	36,3	42,1	•	
Categoria de exposição**^(&)								< 0,001
Heterossexual	669	203	73	21	55,1	57,2	•	
HSH	887	329	87	46	44,7	47,2	102,4	
UDI		151	21	8	46,5	36,1	78,2	
Escolaridade***^(&)								< 0,001
> 8 anos	996	308	111	48	51,2	55,5	•	
até 8 anos	711	297	65	24	45,6	46,9	102,4	
Nenhuma	11	4	3	1	16,9	21,4	22,6	
IDH distrito de residência****^(&)								0,037 [£]
> 0,610	837	234	89	38	45,1	53,9	•	
0,450 - 0,610	656	205	67	26	39,2	46,4	•	
0 - 0,449	123	16	20	9	27,4	44,9	•	
Contagem de CD4*****^(#)								< 0,001
> 500	742	182	95	43	65,0	64,6	•	
350 - 500	463	172	81	31	54,0	34,7	•	

(#) Primeiro realizado no serviço; (&) Informação no baseline ;

TARV: tratamento antirretroviral; HAART: tratamento antirretroviral de alta potência

• Mais de 50% desta categoria sobreviveu sem o desfecho aids

§ Teste log rank; £ Teste log rank para tendência

Figura 10 - Probabilidade acumulada livre de Aids a partir do diagnóstico de infecção pelo HIV segundo **sexo**, entre os não tratados (A), os TARV sem HAART (B) e com HAART (C), CSP-HIV, CRT-DST/AIDS

Figura 11 - Probabilidade acumulada livre de Aids a partir do diagnóstico de infecção pelo HIV segundo **faixa etária**, entre os não tratados (A), os TARV sem HAART (B) e com HAART (C), CSP-HIV, CRT-DST/AIDS

Figura 12 - Probabilidade acumulada livre de Aids a partir do diagnóstico de infecção pelo HIV segundo **raça / cor**, entre os não tratados (A), os TARV sem HAART (B) e com HAART (C), CSP-HIV, CRT-DST/AIDS

Figura 13 - Probabilidade acumulada livre de Aids a partir do diagnóstico de infecção pelo HIV segundo **categoria de exposição**, entre os não tratados (A), os TARV sem HAART (B) e com HAART (C), CSP-HIV, CRT-DST/AIDS

Figura 14 - Probabilidade acumulada livre de Aids a partir do diagnóstico de infecção pelo HIV segundo **escolaridade**, entre os não tratados (A), os TARV sem HAART (B) e com HAART (C), CSP-HIV, CRT-DST/AIDS

Figura 15 - Probabilidade acumulada livre de Aids a partir do diagnóstico de infecção pelo HIV segundo **IDH do distrito de residência**, entre os não tratados (A), os TARV sem HAART (B) e com HAART (C), CSP-HIV, CRT-DST/AIDS

Figura 16 - Probabilidade acumulada livre de Aids a partir do diagnóstico de infecção pelo HIV segundo a **primeira contagem de CD4+**, entre os não tratados (A), os TARV sem HAART (B) e com HAART (C), CSP-HIV, CRT-DST/AIDS

5.3.5 Análise bivariada

A análise bivariada utilizando o modelo de regressão de Cox é apresentada na Tabela 6. Mostraram-se associados à evolução para Aids, ser tratado com TARV sem HAART (HR= 2,3; IC 95% 1,8 – 3,1); não receber nenhum TARV (HR= 3,7; IC 95% 3,2 – 4,3); pertencer a faixa etária de 50 anos ou mais (HR= 2,7; IC 95% 2,0 – 3,8); pertencer a raça/etnia negra e parda (HR=1,2; IC 95% 1,0 – 1,4); pertencer a categoria de exposição HSH (HR= 1,4; IC 95% 1,2 – 1,6) e a de UDI (HR= 3,8; IC 95% 1,9 – 8,2); ter até oito anos de estudo (HR=1,5; IC 95% 1,3 – 1,7); não ter nenhuma escolaridade (HR=2,8; IC 95% 1,4 – 5,7); residir em distrito com IDH entre 0,450 a 0,0610 (HR=1,4; IC 95% 1,2 – 1,6); residir em distrito com IDH entre 0 a 0,449 (HR=1,6; IC 95% 1,2 – 2,1); apresentar a primeira contagem de CD4+ entre 350 a 500 cel/mm³ (HR=1,6; IC 95% 1,3 – 1,8).

Tabela 6 - Análise bivariada, pelo modelo de Cox, dos fatores associados à evolução para Aids dos pacientes da CSP-HIV, CRT-DST/AIDS, 1988 a 2003

Características	HIV (+)	aids	HR	IC 95%	Valor de p
	n=1879	n=981			
Esquema terapêutico ^(§)					
HAART	454	111	1	-	-
TARV sem HAART	278	199	2,3	1,8 - 3,1	< 0,001
Não tratado	1147	671	3,7	3,2 - 4,3	< 0,001
Sexo					
Feminino	530	269	1	-	-
Masculino	1349	712	1,1	0,9 - 1,2	0,256
Faixa etária ^(&)					
13-29	950	481	1	-	-
30-49	870	459	1,1	1,0 - 1,3	0,011
50 e mais	59	41	2,7	2,0 - 3,8	< 0,001
Raça / cor					
Branca	1454	770	1	-	-
Preta e Parda	402	199	1,2	1,0 - 1,4	0,008
Categoria de exposição ^(&)					
Heterossexual	669	307	1	-	-
HSH	887	477	1,4	1,2 - 1,6	<0,001
UDI	304	190	3,8	1,9 - 8,2	<0,001
Escolaridade ^(&)					
> 8 anos	996	489	1	-	-
até 8 anos	711	398	1,5	1,3 - 1,7	<0,001
Nenhuma	11	8	2,8	1,4 - 5,7	0,004
IDH do distrito de residência ^(&)					
> 0,610	837	434	1	-	-
0,450 - 0,610	656	366	1,4	1,2 - 1,6	<0,001
0 - 0,449	123	55	1,6	1,2 - 2,1	0,001
Contagem de CD4 ^(#)					
> 500/mm³	742	332	1	-	-
350 - 500/mm³	463	305	1,6	1,3 - 1,8	<0,001

HR: (*hazard ratio*), razão das funções de risco

TARV: tratamento antirretroviral; HAART: terapia antirretroviral de alta potência

^(#) Primeira contagem realizada no serviço; ^(§) Informação no baseline ; ^(§) Utilizado o esquema mais completo

5.3.6 Análise multivariada

O primeiro modelo multivariado construído incluiu oito variáveis: esquema terapêutico, sexo, faixa etária no momento do diagnóstico, raça – cor, categoria de exposição, escolaridade, IDH e, primeira contagem de CD4+. O resultado do teste da razão de verossimilhança (TRV) com $p \leq 0,05$ foi o critério adotado para a permanência no modelo.

Os resultados do modelo de Cox final são apresentados na Tabela 7. Mostraram-se associados a evolução para Aids independente das demais exposições: receber TARV sem HAART (HR= 2,1, IC 95% 1,6 – 2,8); não ser tratado (HR= 3,0; IC 95% 2,5 – 3,6); pertencer ao grupo etário de 30 a 49 anos (HR= 1,2 ; IC 95% 1,1 – 1,3); possuir 50 anos ou mais (HR= 2,9; IC 95% 2,3 – 5,2); pertencer a raça/etnia negra e parda (HR= 1,4; IC 95% 1,1 – 1,7); pertencer a categoria de exposição HSH (HR= 1,4; IC 95% 1,1 – 1,6); pertencer a categoria de exposição UDI (HR= 1,7; IC 95% 1,3 – 2,2); ter até oito anos de estudo (HR=1,3; IC 95% 1,1 – 1,5); não ter nenhuma escolaridade (HR=2,0; IC 95% 1,4 – 5,6); apresentar a primeira contagem de CD4+ situada entre 350 a 500 cel/mm³ (HR=1,6; IC 95% 1,3 – 1,9).

Foi utilizado o método gráfico do $(-\ln(-\ln(S(t))))$ em função do logaritmo natural do tempo de observação para cada uma das variáveis do modelo final, como estratégia para avaliação da proporcionalidade dos riscos (KLEINBAUM, 1996). Observou-se paralelismo das curvas para todas as variáveis, indicando que o pressuposto de proporcionalidade provavelmente não foi violado (Apêndice 5A e 5B).

Foi realizada a verificação do ajuste, através da análise de resíduos de Schoenfeld, que utiliza uma estatística qui-quadrado com um grau de liberdade (GL), baseada nas proporcionalidades de sobrevida observadas e esperadas, estimadas sob a hipótese de nulidade de proporcionalidade do modelo (MARUBINI e VALSECCHI, 1995; KLEINBAUM, 1996). Observou-se na avaliação global que este pressuposto foi cumprido (qui-quadrado= 3,45, $p= 0,7761$).

Foi também realizada outra análise multivariada de riscos proporcionais de Cox onde a variável principal “esquema terapêutico” foi substituída pela variável “período de diagnóstico”. Compararam-se os dois modelos finais e observou-se que o melhor ajuste ocorreu com a utilização do “esquema terapêutico”. As análises com o “período de diagnóstico” são apresentadas nos Apêndices 3 e 4.

Tabela 7 - Modelo final da análise multivariada de riscos proporcionais de Cox segundo fatores associados à evolução para Aids dos pacientes da CSP-HIV, CRT-DST/AIDS, 1988 a 2003

Características	população HIV (+) n = 1879		Valor de <i>p</i> [§]
	HR _{aj}	IC 95% (HR _{aj})	
Esquema terapêutico^(§)			
HAART	1	-	-
TARV sem HAART	2,1	1,6 - 2,8	<0,001
Não tratado	3,0	2,5 - 3,6	<0,001
Faixa etária^(§)			
13-29	1	-	-
30-49	1,2	1,1 - 1,3	0,014
50 e mais	2,9	2,3 - 5,2	<0,001
Raça / cor			
Branca	1	-	-
Preta e Parda	1,4	1,1 - 1,7	0,001
Categoria de exposição^(§)			
Heterossexual	1	-	-
HSH	1,4	1,1 - 1,6	0,001
UDI	1,7	1,3 - 2,2	<0,001
Escolaridade^(§)			
> 8 anos	1	-	-
até 8 anos	1,3	1,1 - 1,5	0,002
Nenhuma	2,0	1,4 - 5,6	0,039
Contagem de CD4^(#)			
> 500 cel/mm ³	1	-	-
350 - 500 cel/mm ³	1,6	1,3 - 1,9	< 0,001

HR_{aj} *hazard ratio* ajustado, *hazard ratio*: razão das funções de risco

TARV: tratamento antirretroviral; HAART: terapia antirretroviral de alta potência

^(#) Primeiro realizado no serviço; ^(§) Informação no baseline ; ^(§) Utilizado o esquema mais completo

5.4 RESULTADOS DA COORTE SÃO PAULO-Aids

5.4.1 Descrição dos indivíduos com Aids à entrada no estudo.

As características desse grupo constituído por 6.594 pacientes com Aids, referentes aos que ingressaram nos períodos pré-HAART (1988-1996) e pós-HAART (1997-2003), são apresentadas na Tabela 4. Ingressaram no estudo no primeiro período 52,5% da coorte; em ambos os períodos houve predomínio do sexo masculino, com 81,6% e 71,6%, respectivamente; predominaram também os brancos (informação auto-referida) com 83,6% e 72,2%, respectivamente; no primeiro período os pacientes eram mais jovens, a mediana das idades foi de 32 anos (25%=27, 75%=38) versus 34 anos (25%=29, 75%=40) no segundo.

Verificou-se um aumento da escolaridade do primeiro para o segundo período, com 46,3% e 61,4%, respectivamente, com mais de oito anos de estudo. Nos dois períodos houve predomínio de residentes em distritos com IDH superior a 0,610, com 45,0% e 52,0%, respectivamente.

Observaram-se diferenças quanto às categorias de exposição, com predomínio dos HSH em ambos os períodos, 43,7% versus 41,1%, respectivamente; aumento da proporção de indivíduos na categoria de exposição heterossexual do primeiro para o segundo período, 28,2% versus 45,3%, respectivamente; e queda da proporção de pacientes na categoria UDI do primeiro para o segundo período, 28,1% versus 13,6%.

Houve predomínio de casos definidos pelo critério CDC nos dois períodos, (62,8% e 30,1%), respectivamente, mas elevaram-se as proporções de casos notificados pelos critérios CD4 e Rio de Janeiro/Caracas, entre os dois períodos respectivos.

Quanto aos marcadores laboratoriais, observou-se que no primeiro período a população apresentou a primeira contagem de linfócitos T CD4+ mais elevada (mediana=251, 25%=119 e 75%=405), enquanto que, no segundo período, os níveis foram mais baixos (mediana=220, 25%=83 e 75%=363). Não houve variações expressivas entre os dois períodos com referência à carga viral (Tabela 8).

Tabela 8 - Características sociodemográficas, comportamentais e marcadores laboratoriais dos pacientes com Aids à época da seleção da coorte, CSP-Aids, CRT-DST/AIDS, 1988 a 2003

Características	Período de Diagnóstico	
	1988 - 1996 (pré-HART)	1997 - 2003 (pós-HAART)
	n= 3.464 nº (%)	n=3130 nº (%)
Sexo		
Feminino	636 (18,4)	890 (28,4)
Masculino	2828 (81,6)	2240 (71,6)
Raça / cor		
Branca	2897 (83,6)	2260 (72,2)
Preta e Parda	542 (15,7)	806 (25,8)
Outras	25 (0,7)	64 (2,0)
Faixa etária		
13-29	1283 (37,1)	816 (26,1)
30-49	2000 (57,7)	2126 (67,9)
50 e mais	181 (5,2)	188 (6,0)
Idade		
mediana	32	34
faixa inter-quartil (25%-75%)	27 - 38	29 - 40
Escolaridade *		
> 8 anos	1450 (46,3)	1866 (61,4)
até 8 anos	1656 (52,8)	1123 (37,0)
Nenhuma	29 (0,9)	49 (1,6)
IDH do distrito de residência**		
> 0,610	1264 (45,0)	1529 (52,0)
0,450 - 0,610	1349 (48,0)	1191 (40,4)
0 - 0,449	198 (7,0)	223 (7,6)
Categoria de exposição ***		
Heterossexual	935 (28,2)	1375 (45,3)
HSH	1452 (43,7)	1246 (41,1)
UDI	933 (28,1)	414 (13,6)
Critério de Definição de Caso ****		
CD4	263 (7,6)	901 (28,9)
Rio de Janeiro / Caracas	1022 (29,6)	1282 (41,0)
CDC	2172 (62,8)	940 (30,1)
Contagem de CD4 (#) (&)		
> 500	138 (11,4)	427 (14,4)
350 - 500	144 (11,9)	423 (14,3)
< 350	927 (76,7)	2113 (71,3)
Carga viral (##) (&)		
Indetectável (< 400 cópias/ml)	20 (3,7)	48 (3,4)
400 - 100.000 cópias/ml	427 (78,2)	1055 (73,5)
> 100.000	99 (18,1)	332 (23,1)

Total de dados ignorados para a variável: *421 pacientes; **840 pacientes; *** 239 pacientes; **** 14 pacientes

Total de dosagens não realizadas para: # 2422 pacientes; ## 4613 pacientes

& Primeira contagem realizada no serviço

Os três sinais, sintomas e doenças mais freqüentes como definidoras da doença, segundo o critério Rio de Janeiro/Caracas (Tabela 5), entre 1988 e 1996, foram candidíase oral em 83,7% dos casos; emagrecimento (involuntário superior a 10% do peso habitual, excluída a tuberculose como causa) em 73,3% e diarreia (constante ou intermitente, por um período igual ou superior a um mês) em 54,5%. A tuberculose pulmonar apareceu em 634 (39,1%) casos. No período de 1997 a 2003 os três principais sinais e sintomas foram os mesmos do período anterior, entretanto houve predomínio de emagrecimento (71%) e elevação da proporção de diarreia (59,6%) dos casos e houve aumento da proporção dos casos de tuberculose pulmonar (58,6%) (Tabela 9).

Tabela 9 - Distribuição dos sinais, sintomas e doenças segundo os critérios de definição de caso Rio de Janeiro, CSP-Aids, CRT-DST/AIDS, 1988 a 2003

Critério Rio de Janeiro/Caracas Sinais/ Sintomas e Doenças	1988 a 1996		1997 a 2003	
	n	%	n	%
Candidíase oral	1357	83,7	480	70,3
emagrecimento > 10% peso	1188	73,3	485	71,0
diarreia por > 1 mês	883	54,5	407	59,6
anemia	861	53,1	225	32,9
febre > 38° > 1 mês	782	48,2	270	39,5
astenia	742	45,8	220	32,2
Tb pulmonar / pleural / linfonodos	634	39,1	400	58,6
dermatite persistente	624	38,5	402	58,9
tosse persistente	623	38,4	210	30,7
linfopenia	596	36,8	106	15,5
Linfoadenopatia generalizada	528	32,6	305	44,7
Disfunção SNC	496	30,6	153	22,4
Herpes zoster	492	30,4	285	41,7
Trombocitopenia	287	17,7	125	18,3
Tuberculose extra-pulmonar	256	15,8	285	41,7
Sarcoma de Kaposi	235	14,5	179	26,2
Leucoplasia pilosa	71	4,4	57	8,3

As três doenças indicativas de Aids mais frequentes identificadas entre os casos de Aids, segundo o critério de definição de caso “CDC Adaptado”, estão apresentados na Tabela 10. No período de 1988 a 1996 foram a pneumonia por *P. jiroveci* em 51,5% dos casos, a toxoplasmose cerebral em 33,3% e a candidíase do esôfago em 30,4%. De 1997 a 2003, foram as mesmas, porém a candidíase do esôfago apresentou a proporção mais elevada com 25,9%.

Tabela 10 - Distribuição das doenças indicativas de Aids segundo os critérios de definição de caso CDC Adaptado, CSP-Aids, CRT-DST/AIDS, 1988 a 2003

Critério CDC Adaptado Doenças indicativas de aids	1988 a 1996		1997 a 2003	
	n	%	n	%
Pneumonia por Pneumocistis jiroveci	917	51,5	316	23,7
Toxoplasmose cerebral	588	33,0	299	22,4
Candidíase do esôfago	542	30,4	345	25,9
Herpes simples	330	18,5	168	12,6
Citomegalovirose (não hepato-esplênica)	218	12,2	114	8,6
Criptosporidíase intestinal > 1 mês	216	12,1	44	3,3
Criptococose SNC	184	10,3	90	6,8
Isosporidíase > 1 mês	142	8,0	37	2,8
Histoplasmosse disseminada	18	1,0	17	1,3
Outros linfomas	16	0,9	8	0,6
Linfoma não Hodgkin	12	0,7	19	1,4
Septicemia por Salmonelose	5	0,3	1	0,1
Linfoma primário do cérebro	2	0,1	0	0,0
Leucoencefalopatia multifocal progressiva	1	0,1	9	0,7

5.4.2 Mortalidade por Aids

Foram estudados 6.594 pacientes com Aids à época da seleção ou que evoluíram para Aids durante o seguimento, totalizando 203.008 pessoas-ano, sendo que evoluíram para óbito 2.936 pacientes, ao final do período.

Analisando-se o período de 1988 a 1993, verificamos a ocorrência de 1.552 óbitos num total de 88.103 pessoas-ano seguidas, ou seja, com uma taxa de mortalidade média de 17,6/1000 pessoas-ano, no período (Tabela 11). Efetuando o mesmo cálculo para o período de 1994 a 1996, observaram-se 731 óbitos para um total de 31.468 pessoas-ano de seguidas, com uma taxa média de mortalidade de 23,2/1000 pessoas-ano para o período, portanto, um crescimento de 24,1% (Tabela 12).

Entretanto para o período de 1997 a 2003, verificaram-se a ocorrência de 653 óbitos num total de 83.437 pessoas-ano seguidas, ou seja, com uma taxa de mortalidade média de 7,8/1000 pessoas-ano, no período, portanto, uma queda de 66,0% (Tabela 13).

Tabela 11 - Distribuição dos casos de Aids e taxa de mortalidade de Aids por 1000 pessoas-ano, CSP-Aids, CRT-DST/AIDS, 1988 a 1993

ANO	AIDS (O + C)		ÓBITO (O)		CENSURA (C)		Taxa de mortalidade / 1000 pessoas-ano
	nº	pessoas-ano	nº	pessoas-ano	nº	pessoas-ano	
1988	62	5625	45	1609	17	4016	8,0
1989	128	10435	96	2698	32	7737	9,2
1990	494	24483	415	6865	79	17618	17,0
1991	522	23011	437	7548	85	15462	19,0
1992	390	13187	288	7282	102	5905	21,8
1993	367	11361	271	6314	96	5047	23,9
Total	1963	88103	1552	32317	411	55786	17,6

Tabela 12 - Distribuição dos casos de Aids e taxa de mortalidade de Aids por 1000 pessoas-ano, CSP-Aids, CRT-DST/AIDS, 1994 a 1996

ANO	AIDS (O + C)		ÓBITO (O)		CENSURA (C)		Taxa de mortalidade / 1000 pessoas-ano
	nº	pessoas-ano	nº	pessoas-ano	nº	pessoas-ano	
1994	373	10496	260	6702	113	3794	24,8
1995	474	10255	243	6844	231	3411	23,7
1996	654	10717	228	8019	426	2698	21,3
Total	1501	31468	731	21566	770	9902	23,2

Tabela 13 - Distribuição dos casos de Aids e taxa de mortalidade de Aids por 1000 pessoas-ano, CSP-Aids, CRT-DST/AIDS, 1997 a 2003

ANO	AIDS (O + C)		ÓBITO (O)		CENSURA (C)		Taxa de mortalidade / 1000 pessoas-ano
	nº	pessoas-ano	nº	pessoas-ano	nº	pessoas-ano	
1997	622	12971	164	6842	458	6129	12,6
1998	532	10889	113	3793	419	7096	10,4
1999	446	13151	113	3319	333	9831	8,6
2000	453	14115	110	2936	343	11179	7,8
2001	371	10376	66	1302	305	9074	6,4
2002	360	12369	54	872	306	11497	4,4
2003	346	9567	33	346	313	9221	3,4
Total	3130	83437	653	19410	2477	64027	7,8

O tratamento com ARV passou a ser oferecido para os pacientes com Aids, no CRT-DST/AIDS, em 1991 com a monoterapia. A terapia combinada foi iniciada em 1994 e a partir de 1997 foi introduzida a HAART. Dentre os 3.698 (56,1%) pacientes que foram tratados, 6,7% receberam monoterapia, 37,7% terapia combinada e 55,6% HAART (Figura 17).

Figura 17 - Taxa de mortalidade por Aids (por 1000 pessoas-ano) e proporção de tratamentos indicados aos pacientes, segundo ano de diagnóstico de Aids, CSP-Aids, CRT-DST/AIDS, 1988 a 2003

5.4.3 Estimativa da probabilidade acumulada de sobrevida com Aids

Observou-se entre os pacientes com diagnóstico de Aids ocorrido no período de 1988 a 1993, que a estimativa da probabilidade acumulada de sobrevida até 108 meses foi de 10,6% e o TMS foi de 13,4 meses (1,1 anos) (Tabela 14; Figura 18).

Entretanto, para os pacientes com diagnóstico de Aids ocorrido no período de 1994 a 1996, a probabilidade acumulada de sobrevivência até 108 meses foi estimada em 24,4% e o TMS foi de 22,3 meses (1,8 anos) (Tabela 14; Figura 18).

Observou-se ainda que, entre os pacientes, com diagnóstico de Aids no período de 1997 a 2003, a probabilidade acumulada de sobrevida até 108 meses foi estimada em 72,0% e que mais de 50% não apresentaram o desfecho óbito (Tabela 14; Figura 18).

Tabela 14 - Tempo mediano de sobrevida e probabilidade acumulada de óbito segundo período de diagnóstico de Aids, CSP-Aids, CRT-DST/AIDS, 1988 a 2003

Período de diagnóstico	TMS (meses)	Probabilidade acumulada de sobrevida (%)				
		12 meses	36 meses	60 meses	84 meses	108 meses
1988 - 1993	13,4	55,0	23,2	16,2	13,0	10,6
1994 - 1996	22,3	66,8	40,1	30,4	26,8	24,4
1997 - 2003	•	92,7	86,0	79,9	74,7	72,0

Log rank = 2257,99; p < 0,001

(•) Mais de 50% desta categoria sobreviveu sem o desfecho óbito

As curvas de probabilidade acumulada de sobrevida com Aids e o TMS segundo os períodos de diagnóstico de Aids são apresentadas nas figuras 18 e Tabela 14.

Figura 18 - Probabilidade acumulada de sobrevida a partir do diagnóstico de Aids, segundo os períodos de diagnóstico de Aids, CSP-Aids, CRT-DST/AIDS

As curvas de KM apontaram maior probabilidade acumulada de sobrevida entre mulheres se comparadas aos homens (teste *log rank*; $p < 0,001$). (Figura 19).

Quanto à faixa etária, verificou-se que a probabilidade acumulada de sobrevida diminuiu à medida que aumentou a faixa etária (teste *log rank* para tendência, $p < 0,001$ para os dois períodos) (Figura 20). A raça negra apresentou maior sobrevida em relação à branca ($p < 0,001$), (Figura 21).

A categoria de exposição heterossexual apresentou maior probabilidade acumulada de sobrevida com Aids, seguida pela categoria HSH , e a menor delas foi a categoria UDI ($p < 0,001$) (Figura 22).

Quanto ao nível de escolaridade, a probabilidade acumulada de sobrevida diminuiu à medida que se reduziram os anos de estudo (teste *log rank* para tendência, $p < 0,001$) (Figura 23).

As curvas de KM apontaram maior probabilidade acumulada de sobrevida entre os indivíduos residentes em distritos com IDH $> 0,610$, entretanto no período de 1997 a 2003, elas tornaram-se quase semelhantes (teste *log rank* para tendência, $p < 0,001$) (Figura 24).

Os pacientes com a primeira contagem de linfócitos T CD4+ maior que 500 cel/mm³ apresentaram maior probabilidade acumulada de sobrevida, a seguir foi o grupo com níveis de CD4+ entre 350 a 500 cel/mm³, ficando a menor probabilidade de sobrevida para o grupo com níveis de CD4+ < 350 cel/mm³ ($p < 0,001$) (Figura 25).

Tabela 15 - Tempo mediano de sobrevida com Aids (TMS) em meses, de pacientes segundo algumas características, 1988 a 2003, CSP-Aids, CRT-DST/AIDS

Características	Casos de aids	Número de óbitos			TMS (meses)			Valor de
	n	1988 - 1993	1994 - 1996	1997 - 2003	1988 - 1993	1994 - 1996	1997 - 2003	p [§]
Sexo								< 0,001
Feminino	1526	198	153	166	14,6	29,8	•	
Masculino	5068	1354	578	487	13,3	21,4	•	
Faixa etária^(&)								< 0,001 [£]
13-29	2101	604	210	139	14,8	33,1	•	
30-49	4126	869	462	453	12,8	19,7	•	
50 e mais	367	79	59	61	11,7	12,3	•	
Raça / cor*								< 0,001
Preta e Parda	1348	222	74	156	17,2	66,5	•	
Branca	5157	1323	653	480	13,1	21,3	•	
Categoria de exposição^(&)								< 0,001
Heterossexual	2330	324	217	194	15,2	27,7	•	
HSH	2796	659	281	275	15,6	26,1	•	
UDI	1353	500	188	138	11,6	17,2	•	
Escolaridade^(&)								0,0004 [£]
> 8 anos	3316	507	307	305	18,4	31,1	•	
até 8 anos	2779	841	362	311	12,3	18,8	•	
Nenhuma	78	15	9	24	8,0	6,2	46,7	
IDH do distrito de residência								< 0,001 [£]
> 0,610	2793	305	273	450	19,1	33,6	•	
0,450 - 0,610	2540	233	285	646	12,4	24,3	•	
0 - 0,449	421	51	39	90	12,0	17,8	•	
Contagem de CD4^(#)								< 0,001
> 500	565	7	12	37	20,6	27,5	•	
351 - 500	567	6	19	56	14,8	21,9	•	
< 350	3040	58	239	436	12,3	20,8	•	

(#) Primeiro realizado no serviço; (&) Informação no baseline

(•) Mais de 50% desta categoria sobreviveu sem o desfecho óbito

§ Teste *log rank*; £ Teste *log rank* para tendência

Figura 19 - Probabilidade acumulada de sobrevida a partir do diagnóstico de Aids segundo **sexo**, no período de 1988 a 1993 (A), de 1994 a 1996 (B) e de 1997 a 2003 (C), CSP-Aids, CRT-DST/AIDS

Figura 20 - Probabilidade acumulada de sobrevida a partir do diagnóstico de Aids segundo **faixa etária**, no período de 1988 a 1993 (A), de 1994 a 1996 (B) e de 1997 a 2003 (C), CSP-Aids, CRT-DST/AIDS

Figura 21 - Probabilidade acumulada de sobrevida a partir do diagnóstico de Aids segundo **raça / cor**, no período de 1988 a 1993 (A), de 1994 a 1996 (B) e de 1997 a 2003 (C), CSP-Aids, CRT-DST/AIDS

Figura 22 - Probabilidade acumulada de sobrevida a partir do diagnóstico de Aids segundo **categoria de exposição**, no período de 1988 a 1993 (A), de 1994 a 1996 (B) e de 1997 a 2003 (C), CSP-Aids, CRT-DST/AIDS

Figura 23 - Probabilidade acumulada de sobrevida a partir do diagnóstico de Aids segundo **escolaridade**, no período de 1988 a 1993 (A), de 1994 a 1996 (B) e de 1997 a 2003 (C), CSP-Aids, CRT-DST/AIDS

Figura 24 - Probabilidade acumulada de sobrevida a partir do diagnóstico de Aids segundo **IDH do distrito de residência**, no período de 1988 a 1993 (A), de 1994 a 1996 (B) e de 1997 a 2003 (C), CSP-Aids, CRT-DST/AIDS

Figura 25 - Probabilidade acumulada de sobrevida a partir do diagnóstico de Aids segundo **primeira contagem de CD4+**, no período de 1988 a 1993 (A), de 1994 a 1996 (B) e de 1997 a 2003 (C), CSP-Aids, CRT-DST/AIDS

(A)

(B)

(C)

5.4.5 Análise bivariada

Os resultados da análise bivariada utilizando o modelo de regressão de Cox para investigação de fatores associados à evolução para óbito por Aids é apresentada na Tabela 16.

Na análise bivariada mostraram-se associados ao óbito por Aids: ter sido diagnosticado entre 1994 a 1996 (HR= 2,4; IC 95% 2,2 – 2,7); ter sido diagnosticado entre 1988 a 1993 (HR= 6,9; IC 95% 6,3 – 7,5); pertencer ao sexo masculino (HR=1,6, IC 95% 1,4 – 1,8); ter 50 anos ou mais (HR= 1,4; IC 95% 1,2 – 1,6); ser da raça/etnia branca (HR=1,6; IC 95% 1,5 – 1,8); pertencer a categoria de exposição HSH (HR= 1,5; IC 95% 1,3 – 1,6); e a de UDI (HR= 2,6; IC 95% 2,4 – 2,9); ter até 8 anos de estudo (HR= 2,0; IC 95% 1,8 – 2,1); não ter estudado (HR= 2,8; IC 95% 2,1 – 3,7); residir em distrito cujo IDH esteja entre 0,450 a 0,610 (HR=1,2; IC 95% 1,1 – 1,4); residir em distrito cujo IDH esteja entre 0 a 0,449 (HR= 1,4; IC 95% 1,2 – 1,5); ter primeira contagem de CD4+ entre 350 e 500 cel/mm³ (HR=1,4; IC 95% 1,0 – 1,9) ter primeira contagem de CD4+ com menos do que 350 cel/mm³ (HR=2,5; IC 95% 1,9 – 3,2).

Tabela 16 - Análise bivariada, pelo modelo de Cox, dos fatores associados à sobrevida entre os pacientes com Aids da CSP-Aids, CRT-DST/AIDS, 1988 a 2003

Características	aids	óbitos	HR	IC 95%	Valor de p
	n= 6594	n=2936			
Período de diagnóstico					
1997 - 2003	3130	653	1	-	-
1994 - 1996	1501	731	2,4	2,2 - 2,7	<0,001
1988 - 1993	1963	1552	6,9	6,3 - 7,5	<0,001
Sexo					
Feminino	1526	517	1	-	-
Masculino	5068	2419	1,6	1,4 - 1,8	<0,001
Faixa etária(&)					
13-29	2099	953	1	-	-
30-49	4126	1784	1,0	0,9 - 1,1	0,529
50 e mais	369	199	1,4	1,2 - 1,6	<0,001
Raça / cor					
Preta e Parda	1348	452	1	-	-
Branca	5157	2456	1,6	1,5 - 1,8	<0,001
Categoria de exposição(&)					
Heterossexual	2310	735	1	-	-
HSH	2698	1215	1,5	1,3 - 1,6	<0,001
UDI	1347	826	2,6	2,4 - 2,9	<0,001
Escolaridade(&)					
> 8 anos	3316	1119	1	-	-
até 8 anos	2779	1514	2,0	1,8 - 2,1	<0,001
Nenhuma	78	48	2,8	2,1 - 3,7	<0,001
IDH do distrito de residência					
> 0,610	2793	1028	1	-	-
0,450 - 0,610	2540	1164	1,2	1,1 - 1,4	<0,001
0 - 0,449	421	180	1,4	1,2 - 1,5	0,007
Contagem do CD4(#)					
> 500 cel/mm³	565	56	1	-	-
350- 500 cel/mm³	567	81	1,4	1,0 - 1,9	0,046
< 350 cel/mm³	3040	733	2,5	1,9 - 3,2	< 0,001

HR: (*hazard ratio*), razão das funções de risco

^(#) Primeira contagem realizada no serviço; ^(§) Informação no baseline

5.4.6 Análise multivariada

O primeiro modelo multivariado construído incluiu oito variáveis: período de diagnóstico da Aids, sexo, faixa etária no momento do diagnóstico de Aids, raça / cor, categoria de exposição, escolaridade, IDH e primeira contagem de CD4+. O resultado do teste da razão de verossimilhança (TRV) com $p \leq 0,05$ foi o critério adotado para a permanência no modelo.

Os resultados do modelo de Cox final são apresentados na Tabela 17. Mostraram-se associados ao óbito por Aids independente das demais exposições: diagnóstico de Aids entre 1994 e 1996 (HR= 2,0; IC 95% 1,8 – 2,2); diagnóstico de Aids entre 1988 e 1993 (HR= 3,2; IC 95% 2,8 – 3,5); pertencer ao grupo etário de 30 a 49 anos (HR= 1,4 ; IC 95% 1,2 – 1,5); possuir 50 anos ou mais (HR= 2,0; IC 95% 1,7 – 2,3); pertencer a categoria de exposição HSH (HR= 1,1; IC 95% 1,1 – 1,2); pertencer a categoria de exposição UDI (HR= 1,5; IC 95% 1,3 – 1,6); ter até 8 anos de estudo (HR= 1,4; IC 95% 1,3 – 1,5); não ter estudado (HR= 2,1; IC 95% 1,6 – 2,8); ter primeira contagem de CD4+ entre 350 a 500 cel/mm³ (HR=1,2; IC 95% 1,1 – 1,2); ter primeira contagem de CD4+ abaixo de 350 cel/mm³ (HR=1,3; IC 95% 1,2 – 1,3).

Foi utilizado o método gráfico do $(-\ln(-\ln(S(t))))$ em função do logaritmo natural do tempo de observação para cada uma das variáveis do modelo final e observou-se paralelismo das curvas para todas as variáveis, indicando que o pressuposto de proporcionalidade provavelmente não foi violado (Apêndice 6A e 6B).

Foi realizada a verificação do ajuste, através da análise de resíduos de Schoenfeld, que utiliza uma estatística qui-quadrado com um grau de liberdade (GL), baseada nas proporcionalidades de sobrevida observadas e esperadas, estimadas sob a hipótese de nulidade de proporcionalidade do modelo. Observou-se, na avaliação global, que este pressuposto foi cumprido (qui-quadrado= 3,21, $p= 0,5132$).

Tabela 17 - Modelo final da análise multivariada de riscos proporcionais de Cox, para fatores associados à sobrevida entre os pacientes com Aids da CSP-Aids, CRT-DST/AIDS, 1988 a 2003

Características	População com aids (n=6594)		Valor de <i>p</i>
	HR _{aj}	IC 95% (HR _{aj})	
Período de diagnóstico			
1997 - 2003	1	-	-
1994 - 1996	2,0	1,8 - 2,2	< 0,001
1988 - 1993	3,2	2,8 - 3,5	< 0,001
Faixa etária^(&)			
13-29	1	-	-
30-49	1,4	1,2 - 1,5	< 0,001
50 e mais	2,0	1,7 - 2,3	< 0,001
Categoria de exposição^(&)			
Heterossexual	1	-	-
HSH	1,1	1,1 - 1,2	0,011
UDI	1,5	1,3 - 1,6	< 0,001
Escolaridade^(&)			
> 8 anos	1	-	-
até 8 anos	1,4	1,3 - 1,5	< 0,001
Nenhuma	2,1	1,6 - 2,8	< 0,001
Contagem do CD4^(#)			
> 500 cel/mm ³	1	-	-
350 - 500 cel/mm ³	1,2	1,1 - 1,2	< 0,001
< 350 cel/mm ³	1,3	1,2 - 1,3	< 0,001

HR_{br}: *hazard ratio* bruto; HR_{aj}: *hazard ratio* ajustado, *hazard ratio*: razão das funções de risco

(#) Primeira contagem realizada no serviço; (&) Informação no baseline

6. DISCUSSÃO

Os estudos de coorte têm contribuído para a ampliação do conhecimento a respeito da história natural da infecção pelo HIV, desde a progressão da infecção até a doença e da sobrevivência após o início da Aids. Também têm produzido conhecimento a respeito da resposta do hospedeiro à exposição e à infecção pelo HIV, da patogênese da infecção HIV/Aids, das mudanças na população viral e do hospedeiro infectado, do efeito do tratamento tanto no vírus como no hospedeiro (DETELS, 1994).

O estudo da Coorte São Paulo de HIV/Aids (CSP-HIV/Aids) é uma das primeiras pesquisas efetuadas no Brasil com a finalidade de estimar a mediana do tempo livre de Aids e a incidência dessa doença numa coorte de infectados pelo HIV, a partir da data da primeira sorologia positiva. Com esse objetivo, estudou-se retrospectivamente uma população infectada pelo HIV, com e sem Aids, acompanhado-a por um período de 15 anos, para analisar os desfechos de interesse, Aids ou óbito.

6.1 COORTE SÃO PAULO DE HIV

A terapia antirretroviral de alta potência mostrou grande capacidade de prolongar o tempo livre de Aids, ao ser utilizada antes do estabelecimento da doença, isto é, ainda no período de incubação (DETELS, 1998; BABIKER, 2000; PORTER,

1998 e 2003). Além disso, o uso da HAART reduz a carga viral das pessoas vivendo com HIV (PALELLA, 2003). Em consequência disto desempenha papel protetor em relação à coletividade por redução na disseminação do vírus e favorece, em fase posterior, a diminuição da incidência da Aids (LAMPTEY, 2006; WANG, 2007; STERNE, 2009).

De Cock et al. (2009) salientaram que o diagnóstico e tratamento precoce da infecção pelo HIV constituem a principal estratégia de combate à epidemia, denominada “prevenção positiva”, objetivando a redução da transmissão do HIV em nível populacional, pela redução da carga viral. O alcance dessas metas inclui a ampliação do acesso universal à HAART apoiado em estudo publicado pela Organização Mundial da Saúde (*World Health Organization* – WHO) (GRANICH, 2009) no qual se estimou ser possível reduzir a incidência do HIV em 95% em 10 anos, na África.

Nossos resultados apontam expressivo aumento da mediana do tempo livre de Aids entre infectados pelo HIV sem a doença. Esse aumento foi mais acentuado entre os que receberam HAART quando comparados aos tratados somente com outros esquemas e aos não tratados. Este aspecto de nossos resultados é de extrema relevância, uma vez que pode subsidiar condutas clínicas e intervenções de saúde pública. Entretanto, os resultados desta pesquisa devem ser interpretados com cautela, pois se trata de um estudo observacional, onde a adesão aos esquemas terapêuticos prescritos não foram validados.

Observou-se, em nosso estudo, que a taxa de incidência média (pessoas/tempo), diminuiu cerca de cinco vezes entre os que receberam HAART se comparado com os não tratados e em duas vezes e meia, se comparada aos que

receberam outros esquemas. Existe, portanto, um gradiente entre os não tratados, os que fizeram uso de outros esquemas e os que receberam HAART, sugerindo efeito dose resposta.

Esta pesquisa mostrou que os resultados são consistentes com vários estudos que analisaram o resultado do tratamento antirretroviral em portadores do HIV antes do início da doença. Detels et al. (2001), ao analisar dados do MACS (*The Multicenter AIDS Cohort Study*) e Mocroft et al. (2003), no estudo de Coorte EuroSIDA, mostraram ter ocorrido forte declínio das taxas de incidência a partir da introdução do esquema HAART. Dados relativos à coorte WITS (*Women and Infants Transmission Study*), que inclui apenas mulheres, mostraram que as taxas de incidência partiram de patamares bem mais elevados, mas apresentaram também forte declínio com a introdução da HAART (CHARURAT, 2004).

Na Coorte São Paulo - HIV, a investigação dos fatores associados ao tempo livre de Aids revelou que os preditores de progressão para Aids foram: esquema terapêutico, idade no diagnóstico de infecção pelo HIV, raça/cor, categoria de exposição, escolaridade e primeira contagem de CD4+.

Em nosso estudo, encontramos efeito da idade no tempo livre de Aids. Verificamos que a MTLA diminuiu à medida que aumentou a faixa etária e, além disso, com o uso de HAART, os resultados são significativamente melhores. Tais resultados são semelhantes aos da literatura (MUÑOZ, 1997; PORTER, 1998; BABIKER, 2000; HALL, 2006). Entretanto, no estudo CASCADE, Porter et al. (2003) observaram que a idade após a introdução do HAART passou a ter uma influência menor no tempo de evolução da infecção até a Aids.

Possíveis explicações para esse achado apontam para a função imunológica diminuída nos idosos e a maior prevalência de comorbidades entre eles (HALL, 2006). Esses autores salientaram que a influência da idade persiste inclusive quando ela é ajustada pelo nível de CD4+ e carga viral. Mugavero et al. (2007) salientaram, também, que o diagnóstico da infecção pelo HIV entre idosos é frequentemente tardio, ocorrendo quando a contagem de CD4+ já é inferior a 200 células/mm³, geralmente quando o paciente é hospitalizado.

No presente estudo, não se encontrou risco de ter Aids relacionado ao sexo. Vários estudos também observaram semelhança no tempo livre de Aids entre os sexos (MOCROFT, 2000; PORTER, 2003; BRAGA, 2005; HAAL 2006). Uma possível explicação para tal resultado é o fato de o acesso universal ao tratamento ter ocorrido de forma semelhante entre homens e mulheres no período pós-HAART.

Observou-se, em nosso estudo, que houve associação entre raça/etnia e tempo livre de Aids, com maior tempo de evolução entre os brancos, em concordância com a literatura (HALL, 2006). As prováveis explicações para tal diferença podem ser atribuíveis à menor escolaridade e às piores condições socioeconômicas verificadas entre negros e pardos e, por decorrência, menor acesso aos serviços, fatores que possivelmente retardam o diagnóstico da infecção (HALL, 2006).

Nesta pesquisa, também se encontrou associação entre categoria de exposição e tempo livre de Aids. Observou-se que os heterossexuais apresentaram maior tempo livre de Aids, sob qualquer esquema terapêutico e que os UDI tiveram menor tempo livre de Aids e maior risco para desenvolver a doença. Resultados semelhantes foram observados por outros autores, para os quais as possíveis explicações podem ser relacionadas à menor adesão dos UDI aos tratamentos, se comparados às outras

categorias e também às diferenças nos critérios de prescrições (EGGER, 2002; PORTER, 2003; PÉREZ-HOYOS, 2003).

Encontramos também associação entre escolaridade e tempo livre de Aids, ao verificarmos que a mediana desse tempo foi maior entre aqueles com mais de oito anos de estudo, se comparados aos que foram expostos à menor escolaridade.

O nível de escolaridade é aceito como “*proxy*” de *status* socioeconômico, que, por sua vez, expressa um conjunto de exposições como escolaridade, renda pessoal/familiar, situação de empregabilidade, ser beneficiário de planos de saúde e seguros, fatores que interferem no acesso aos serviços de saúde e na adesão aos tratamentos (MUÑOZ, 2004). O mesmo autor também mostrou ser mais frequente o uso de HAART entre mulheres que dispunham de seguro saúde e empregadas.

Observou-se, na nossa coorte, associação entre a variável contagem de CD4+ à época do ingresso no estudo e o tempo livre de Aids. Os indivíduos com contagem de CD4+ acima de 500 cel/mm³ apresentaram mediana do tempo livre de Aids mais elevada. Tais resultados são consistentes com a literatura (EGGER, 2002; MOCROFT, 2003, 2004; STERNE, 2007, 2009) e tem implicações em condutas clínicas com referência a uma questão polêmica que é a indicação do momento mais adequado para o início do tratamento (WOOD, 2005; LEWTHWAITE e WILKINS 2009).

Em vista destes resultados, podemos sintetizar que se tornaram mais vulneráveis e progrediram mais rapidamente para a Aids os pacientes que não receberam HAART precocemente, os pacientes com mais de 50 anos de idade, os negros e pardos, os usuários de drogas injetáveis e todos que se apresentaram com contagem de CD4+ entre 350 a 500 cel/mm³.

Além disso, ainda que não tenhamos estimado o tempo entre o momento da infecção e a evolução até a Aids, verificamos que o uso da HAART no período de incubação da Aids pode ter impacto na sua incidência.

Os resultados obtidos mostram-se relevantes, à medida que podem subsidiar políticas de saúde pública em intervenções focalizando os grupos identificados como mais vulneráveis, todavia deverão levar em conta, também, aspectos relativos ao risco/benefício, em relação à resistência antirretroviral e aos efeitos colaterais da HAART.

Uma das limitações deste estudo deriva do fato de ser uma coorte formada, em sua imensa maioria, por pacientes HIV positivos, sem Aids, soroprevalentes porque desconhecemos o momento da soroconversão. Em decorrência, não permite estimativas do período de incubação, importante parâmetro para estudarmos o impacto dos novos TARV no curso de epidemia (MUÑOZ, 1993; TYRER, 2003; TODD, 2007).

O presente estudo não validou a adesão aos tratamentos, documentados em prontuários como prescritos, podendo ter produzido vieses nas interpretações, por considerar todos os pacientes de cada grupo terapêutico, como similares, quanto ao uso real dos antirretrovirais (HALL, 2006).

Apesar destas limitações, nossos resultados mostraram-se consistentes com a literatura ao apontar o impacto das terapias antirretrovirais, em particular a HAART, na ampliação do tempo livre de Aids e na redução da incidência de Aids em pacientes submetidos a diferentes esquemas terapêuticos. Mostraram também que, apesar de suas limitações, os estudos observacionais podem ser utilizados na avaliação de intervenções com a finalidade de subsidiar políticas públicas.

6.2 COORTE SÃO PAULO DE AIDS

Expressivas diferenças na sobrevida com Aids, antes e após a introdução da HAART, foram relatadas na literatura. Palella et al. (1998); Porter et al. (2003) e Schneider et al. (2005) apontaram não só o aumento da sobrevida com Aids, mas também a melhora na qualidade de vida e a progressiva transformação da Aids em uma doença crônica, o que implica na discussão de políticas públicas específicas, considerado o aumento expressivo do número de pessoas vivendo com Aids.

O Brasil foi um dos primeiros países em desenvolvimento a garantir o acesso universal e gratuito aos medicamentos antirretrovirais, a partir de 1996 (MARINS, 2003; DOURADO, 2006). Observou-se uma transformação profunda no período pós-HAART, com aumento dramático da sobrevida, da qualidade de vida, e redução expressiva dos episódios de doenças oportunistas (MARINS, 2003; HACKER, 2007).

Em nosso estudo, o tempo mediano de sobrevida e a probabilidade acumulada de sobrevida com Aids apresentou progressivo aumento nos três períodos de diagnóstico de Aids. Na Coorte São Paulo-Aids, a taxa de mortalidade por Aids apresentou queda de 66% no período pós-HAART em relação ao período de 1994 a 1996.

Neste estudo há resultados que podem subsidiar condutas clínicas e intervenções de saúde pública, dentre eles, a identificação de fatores preditivos de evolução para óbito independentes das demais exposições, que foram época do diagnóstico de Aids, idade, categoria de exposição, escolaridade e contagem de

CD4+. Resultados semelhantes foram descritos na literatura, em relação à associação dessas variáveis com o prognóstico de óbito por Aids (MUÑOZ 1993, JACOBSON 1993, OSMOND 1994; DETELS, 1998; MOCROFT, 2003; PORTER, 2003; MUGAVERO, 2007; STERNE, 2007; JARRIN, 2007; EWINGS, 2008).

Em nosso estudo, o período de diagnóstico mostrou-se fortemente associado à sobrevida dos pacientes com Aids. Observamos uma diferença expressiva no TMS nos três períodos analisados, por sua vez, a taxa de mortalidade (pessoas/tempo), ao final de 2003, revelou queda de 86% em relação ao ano de 1994. Estudos desenvolvidos com diferentes coortes (DETELS, 1998; EGGER, 2002; MARINS, 2003; MOCROFT, 2003; PALELLA, 2003; PORTER, 2003; BRAGA, 2005; SCHNEIDER, 2005; STERNE, 2007 e EWINGS, 2008) apontaram fenômeno semelhante na sobrevida de pacientes com Aids, analisando-a com base no ano do diagnóstico.

Quanto à faixa etária, observou-se em nosso estudo sua associação com a sobrevida com Aids. Nossos resultados mostraram que a sobrevida dos pacientes com Aids diminuiu com a idade, independente do período calendário do diagnóstico. Apontou também uma diminuição das diferenças de sobrevida entre as faixas etárias após a introdução da HAART. Tal resultado é importante por suas implicações em condutas clínicas e para a elaboração de estratégias de intervenção. Outros estudos publicados apontaram resultados semelhantes, com sobrevida menor entre os mais idosos e justificaram esse achado pelo diagnóstico tardio, que posterga o início do tratamento, diminuindo a sobrevida (MUGAVERO, 2007; NAVARRO, 2008). Outros autores estimaram que o risco de óbito elevou-se em 49%, para cada aumento de dez anos na idade, à época da soroconversão e atribuíram os resultados à

diminuição da resposta imunológica que ocorre com o aumento da idade (EWINGS, 2008).

Não encontramos associação entre sobrevida e sexo, ainda que tenhamos verificado maior sobrevida no sexo feminino no início da epidemia; entretanto, após a introdução da HAART, essa diferença desapareceu. Resultado semelhante foi verificado no Rio de Janeiro (SIGNORINI, 2005). Outros autores também não observaram diferença no tempo de sobrevida entre os sexos (MOCROFT, 2000; PORTER, 2003; BRAGA, 2005; HALL, 2006). Existem ainda pesquisas, em outros países, mostrando uma sobrevida menor entre as mulheres que seria atribuída ao diagnóstico e tratamentos em fase mais tardia da doença (MUGAVERO, 2007).

A raça-cor na análise bivariada mostrou-se associada à sobrevida; contudo, na análise multivariada, após o controle por escolaridade, esta associação desapareceu, não constituindo preditor independente para óbito, nesta coorte. Arnold et al. (2009) e Hall et al. (2006) apontaram pior sobrevida para a raça negra e também para os indivíduos residentes em regiões de menor nível socioeconômico, mostrando que ambos são fatores independentes e associados ao risco de óbito por Aids e que as disparidades foram reduzidas após o início de TARV.

A categoria de exposição revelou-se associada à sobrevida com Aids. Neste estudo, a categoria heterossexual apresentou o maior tempo de sobrevida e os UDI tiveram a menor sobrevida, nos três períodos de diagnóstico. Alguns autores verificaram resultados semelhantes e apresentaram como possível explicação a co-infecção por vírus da hepatite C (PORTER, 2003; STERNE, 2007; EWINGS, 2008).

Kalichman et al. (2006) analisando uma coorte, também do CRT-DST/AIDS, observou que os UDI apresentaram menor tempo de sobrevida em relação às outras

categorias porque tinham menor acesso a HAART, menor contagem de CD4+ no momento do diagnóstico de Aids e menor escolaridade, o que refletiu a maior vulnerabilidade desse grupo. Vale lembrar que na Coorte São Paulo-Aids, os pacientes UDI também apresentaram escolaridade e contagem de CD4+ inferiores a dos heterossexuais e HSH.

A escolaridade foi um importante fator associado à sobrevida, visto que, esta aumentou à medida em que se elevaram os anos de estudo, nos três períodos de diagnóstico. Segundo Kalichman et al. (2006) a escolaridade, além de ser um marcador dos níveis socioeconômico e cultural, pode estar relacionada com a percepção da doença. Alguns autores defendem a hipótese de que a baixa escolaridade é um preditor do óbito, independente de soropositividade para HIV e que o bom nível de escolaridade possui um efeito protetor para a maioria das causas de óbito. Portanto, a maior sobrevida com Aids entre pacientes de escolaridade mais elevada não pode ser inteiramente atribuída ao acesso ou ao uso da HAART (JARRIN, 2007).

Conforme os resultados apresentados, o IDH do distrito de residência não se mostrou associado à sobrevida dos pacientes com Aids, no entanto, foi observada menor sobrevida entre os residentes em distritos com IDH mais baixo no período anterior à introdução da HAART, diferença que deixa de ser significativa com sua introdução. Este resultado parece sugerir que o acesso universal e gratuito ao tratamento com HAART constituiu um fator de promoção da equidade em saúde.

Estudo recente analisou dados da cidade de São Paulo e apontou uma queda mais acentuada da mortalidade associada a Aids, nos distritos onde vivem segmentos mais pobres da população, sugerindo que o acesso universal à HAART, propiciado

pela política brasileira de controle da Aids, foi uma intervenção que promoveu a equidade em saúde (ANTUNES e WALDMAN, 2005). Egger et al. (2005) ao comentar esses resultados refutaram a tese da “equidade inversa” onde as intervenções efetivas de saúde pública alcançam primeiramente os de nível socioeconômico mais alto, ampliando as desigualdades.

A contagem de CD4+ mostrou-se associada à sobrevida dos pacientes com Aids. Nossos resultados apontam que os pacientes com contagem de CD4+ superior a 500 cel/mm³ apresentaram maior sobrevida. Vários estudos obtiveram resultados semelhantes, o que se justifica pelo fato da contagem de CD4+ constituir importante marcador biológico das condições do estado imunológico do paciente (MUÑOZ 1993, JACOBSON 1993, OSMOND 1994).

Kitahata et al. (2009), no estudo NA-ACCORD, compararam as taxas de óbito entre duas populações: uma delas que iniciou HAART imediatamente após realizar contagem de CD4+ e, outra população, que iniciou tratamento somente seis meses após a realização desse exame. Concluíram que, o início postergado da terapia, aumentou o risco de óbito em 94%, no grupo de indivíduos que apresentavam contagem de CD4+ entre 351 e 500 cel/mm³ e, também, aumentou em 69% naqueles que apresentavam contagem de CD4+ acima de 500 cel/mm³.

Atualmente, a contagem de CD4+, os níveis de carga viral e o quadro clínico são os dados que fundamentam os consensos internacionais para a indicação do início do tratamento (PALELLA, 2003; MOCROFT, 2004; WOOD, 2005; SCHNEIDER, 2005; WANG, 2007; STERNE 2007, 2009; KITAHATA, 2009).

Entre as limitações desse estudo, devemos apontar que as comparações tomaram como referência a disponibilidade de esquemas de tratamento distintos em

diferentes períodos calendário e não o uso efetivo desses tratamentos. No entanto, essa estratégia é usada e defendida por vários autores (DETELS, 1998; BABIKER, 2000; MOCROFT, 2003; EWINGS 2008).

A inclusão de um indivíduo em uma coorte retrospectiva depende do fato de estar vivo, em um dado momento. Tal fato introduz o “viés de sobrevida” que decorre da exclusão daqueles que morrem logo após a soroconversão, o que pode levar a uma superestimativa da sobrevida (MUÑOZ, 1997).

Como é prática habitual em estudos de sobrevida, foi usada a última data do seguimento como data de censura para aqueles pacientes com informação de óbito desconhecida, isto pode levar a um viés superestimando a sobrevida, se, parcela importante dos pacientes que tiveram menor sobrevida, foi perdida para o seguimento (MARINS, 2003).

Outra limitação a ser considerada foi a introdução, ao longo do tempo, de diferentes critérios de definições de caso. A introdução de critérios mais sensíveis provocou um aumento de casos diagnosticados mais precocemente, fato que induziu um viés que superestima a sobrevida, se comparada aos casos diagnosticados anteriormente.

Mocroft et al. (2004) salientaram que a HAART não vai erradicar o HIV e que a meta ideal seria inibir rapidamente a replicação viral e mantê-la por um longo período de tempo, permitindo restauração do sistema imunológico e diminuição dos riscos de transmissão. Todavia, os potenciais riscos do uso prolongado desses medicamentos incluem a resistência, os efeitos adversos das drogas, a ocorrência de reações tóxicas graves e a redução na adesão.

A resposta brasileira à Aids é integrada e busca harmonizar aspectos da promoção da saúde, prevenção e assistência para o combate à epidemia, com os direitos humanos como pilar. Essa política se insere nas diretrizes que regem o SUS e, ao longo destas duas décadas de epidemia, suas ações mostraram-se sustentáveis e renovadas acompanhando a dinâmica epidemiológica e social da Aids, inovando e ampliando ações orientadas a dar atenção integral e universal às pessoas afetadas pela epidemia (UNGASS, 2008).

No Brasil foram numerosas as ações de saúde pública com esses objetivos, como, os programas de prevenção primária e as medidas que visam aumentar a testagem e identificar mais precocemente os indivíduos infectados. Ações desse tipo foram a criação dos Centros de Testagem e Aconselhamento e a mais recente Portaria que ampliou e normatizou a realização de diagnóstico laboratorial nas instituições de saúde, incluindo o incentivo ao uso dos testes rápidos para detecção do HIV (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009 b). Mais recentemente o Ministério da Saúde implantou um sistema que identifica os pacientes com má adesão ao tratamento ou abandono do mesmo, emitindo alerta ao paciente e ao profissional de saúde e, assim, permitindo melhorar a qualidade dos tratamentos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009 a).

As recomendações do Ministério da Saúde para início de tratamento antirretroviral, que estavam em vigor durante o período de seguimento desta coorte, foram atualizadas no último Consenso Brasileiro publicado em 2008. Quanto ao início do tratamento com HAART, este passou a ser recomendado sempre que as contagens de CD4+ atinjam 350 cel/mm³, portanto, em fase mais precoce da doença

em relação ao anteriormente preconizado de 200 cel/mm³ (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

Estudos futuros poderão acrescentar mais informações concernentes aos benefícios aqui demonstrados do início mais precoce da terapia, contrabalançados com os estudos de resistência aos medicamentos e às análises de custo-efetividade.

Esperamos que este estudo possa contribuir nas discussões a respeito dos recursos necessários, para garantir que a maior parte dos infectados pelo HIV tenha acesso à terapia antirretroviral de alta potência, de forma a prolongar ao máximo seu período de incubação e a sobrevida com Aids, com ótima qualidade de vida.

7. CONCLUSÕES

7.1 Conclusão geral

A introdução das terapias antirretrovirais teve expressivo impacto no aumento do período livre de Aids e na sobrevivência com Aids, no estudo das Coortes São Paulo de HIV e Aids, no período de 1988 a 2003, acompanhados até 2005.

7.2 Conclusões específicas

7.2.1 Referentes à Coorte São Paulo-HIV

- ✓ Houve aumento da mediana do tempo livre de Aids com a terapia antirretroviral. Esse aumento foi mais acentuado entre os que receberam HAART quando comparados aos tratados com TARV somente e aos não tratados.
- ✓ Mostraram-se associados ao tempo livre de Aids, como fator prognóstico independente: tratamento antirretroviral, idade na época do diagnóstico da infecção pelo HIV, raça-cor, categoria de exposição, escolaridade e contagem de CD4+.
- ✓ As taxas de incidência de Aids foram crescentes até 1994, e a partir desse ponto decresceu 58,8% até o final de 2003.

7.2.1 Referentes à Coorte São Paulo-Aids

- ✓ A mediana do tempo de sobrevida com Aids aumentou progressivamente nos três períodos analisados.
- ✓ A introdução dos esquemas antirretrovirais de alta potência apresentou expressivo impacto nas taxas de mortalidade por Aids, que foi crescente até 1994, ponto a partir do qual apresentou declínio de 84,5% até 2003.
- ✓ Mostraram-se associados ao tempo de sobrevida com Aids, como fator prognóstico independente: período de diagnóstico de Aids, idade na época do diagnóstico de Aids, categoria de exposição, escolaridade e contagem de CD4+.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Almeida MF, Mello Jorge MHP. O uso da técnica de “Linkage” de sistemas de informação em estudos de coorte sobre mortalidade neonatal. *Rev Saude Publica*. 1996; 30(2): 141-7.
- Anjos RPM. Sobrevida dos pacientes com Aids na região de Sorocaba-SP 1985-1997. [Tese de Doutorado]. São Paulo: Instituto Emilio Ribas; 2000.
- Antunes JLF, Waldman EA, Borrell C. Is it possible to reduce Aids deaths without reinforcing socioeconomic inequalities in health? *Int J Epidemiol*. 2005; 34: 586-92.
- Arnold M, Hsu L, Pipkin S, McFarland W, Rutherford GW. Race, place and AIDS: The role of socioeconomic context on racial disparities in treatment and survival in San Francisco. *Soc Sci Med*. 2009; 69 (1): 121-8.
- Babiker A, Darby S, De Angelis D, Ewart D, Porter K. Time from HIV-1 seroconversion to AIDS and death before widespread use of highly-active antiretroviral therapy: a collaborative re-analysis. In CASCADE Collaboration. Concerted Action on SeroConversion to AIDS and Death in Europe. *Lancet*. 2000; 355: 1131-7.
- Babiker A G, Peto T, Porter K, Walker A S, Darbyshire J H. Age as a determinant of survival in HIV infection. *J Clin Epidemiol*. 2001; 54 (12 suplem): S16-S21.
- Babiker D, Darbyshire J, Pezzotti P, Porte K, Rezza G, Walker AS. Changes over calendar time in the risk of specific first AIDS-defining events following HIV seroconversion, adjusting for competing risks. In CASCADE Collaboration. Concerted Action on SeroConversion to AIDS and Death in Europe. *Int J Epidemiol*. 2002; 31: 951-8.
- Bangsberg D, Hecht FM, Charlebois ED, Zolopa AR, Holodriy M, Sheimer L. Adherence to protease inhibitors, HIV-1 viral load and development of drug resistance in a indigent population. *AIDS*. 2000; 14: 357-66.
- Barbosa MTS, Struchiner CJ. Impacto da terapia antirretroviral na magnitude da epidemia do HIV/Aids no Brasil: diversos cenários. *Cad Saude Publica*. 2003; 19 (2): 535-41.
- Bartlett JG, Gallant JE. Tratamento Clínico da Infecção pelo HIV. Ed 2001-2002 Baltimore: Port Graphics; 2002. 1-18.
- Braga PE. HIV/Aids : gênero e fatores prognósticos para a sua incidência e mortalidade em um Centro de Referência da cidade de São Paulo. [Tese de Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2005.

- Brito AM, Castilho EA e Szwarcwald CL. Aids e infecção pelo HIV no Brasil: uma epidemia multifacetada. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2001; 34 (2): 207-17.
- Carvalho MS, Andreozzi VL, Codeço CT, Barbosa MTS, Shimakura SE. *Análise de sobrevida: Teoria e aplicações em Saúde*. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2005.
- CDC Centers for Disease Control and Prevention. World Health Organization. Twenty-five years of HIV/AIDS – United States, 1981-2006. *MMWR*. 2006; 55 (21) 586-92.
- Chaisson R, Keruly K, Moore R. Race, sex, drug use and progression of human immunodeficiency virus disease. *N Engl J Med*. 1995; 333: 751-6.
- Chaisson R E, Gallant J E, Keruly J C, Moore R D. Impact of opportunistic disease on survival in patients with HIV infection. *AIDS*. 1998; 12: 29-33.
- Charurat M, Blattner W, Hershow R, Buck A, Zorrilla C, Watts D H, et al. Changing Trends in Clinical AIDS Presentations and Survival among HIV1-Infected Women. *J womens health*. 2004; 13 (6): 719-31.
- Chequer P, Hearst N, Hudes ES, Castilho E, Rutherford G, Loures L, Rodrigues L. Determinants of survival in adult Brazilian AIDS patients, 1982-1989. *AIDS*. 1992; 6: 483-7.
- Coton D. Do we still need a cohort study of women with HIV infection? *Epidemiol*. 1998; 9 (2): 111-3.
- Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc*. 1972; 34: 187-202.
- De Cock KM, Crowley SP, Lo YR, Granich RM Williams BG. Preventing HIV transmission with antiretrovirals. *Bull World Health Organ*. [editorial] 2009; 87: 488-9.
- Detels R. The contribution of cohort studies to understanding the natural history of HIV infection. In: Nicolosi A. ed. *HIV Epidemiology, Models and methods*. NY. 1994: 239-51.
- Detels R, Muñoz A, MacFarlane G, Lawrence AK, Margolick JB, Giorgi J, Schragerb LK, Phais JP. Effectiveness of potent antiretroviral therapy on time to AIDS and death in men with known HIV infection duration. *JAMA*. 1998; 280 (17): 1497-503.
- Detels R, Tarwater P, Phair JP, Margolick J, Riddler SA, Muñoz A. Effectiveness of potent antiretroviral therapies on the incidence of opportunistic infections before and after AIDS diagnosis. *AIDS*. 2001; 15: 347-55.
- Dourado I, Veras MA, Barreira D, de Brito AM. AIDS epidemic trends after the introduction of antiretroviral therapy in Brazil. *Rev Saude Publica*. 2006; 40 Suppl: 9-17.

- Drumond MJ. Mortalidade evitável do adulto: desigualdades sócio-espaciais no município de São Paulo. [Tese de Doutorado]. Campinas: Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP; 1996.
- Egger M, May M, Chêne G, Phillips NA, Ledergerber B, Dabis F et al. Prognosis of HIV-1 infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet*. 2002; 360: 119-29.
- Egger M, Boule A, Schechter M, Miotti P. Antiretroviral therapy in resource-poor settings: scaling up inequalities? [editorial] *Int J Epidemiol*. 2005; 34: 509-12.
- EUROHIV. HIV/AIDS Surveillance in Europe. Mid-year report 2005. Saint Maurice: Institut de Veille Sanitaire, 2006. N° 72.
- Ewings FM, Bhaskaran K, McLean K, Hawkins D, Fisher M, Fidler S et al. Survival following HIV infection of a cohort followed up from seroconversion in the UK. *AIDS*. 2008; 22: 89-95.
- Farias NSO. Mortalidade por Aids e condições socioeconômicas no município de São Paulo, 1994-1999. [Tese de Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2002.
- Fonseca LAM, Reingold AL, Casseb JR, Brigido LFM, Duarte AJ. AIDS incidence and survival in a hospital-based cohort of asymptomatic seropositive patients in São Paulo, Brazil. *Int J Epidemiol*. 1999; 28: 1156-60.
- Fordyce JE, Singh TP, Nash D, et al. Survival rates in NYC in the era of combination ART. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002; 30: 111-8.
- Gallo RC, Montagnier L. The Discovery of HIV as the Cause of AIDS. *N Engl J Med*. 2006; 349(24): 2283-85.
- Gekus RB. On the inclusion of prevalent cases in HIV/AIDS natural history studies through a marker-based estimate of time since seroconversion. *Stat Med*. 2000; 19: 1753-69.
- Gonzales SA; Talal AH. Hepatitis C virus in human immunodeficiency virus-infected individuals: an emerging co-morbidity with significant implications. *Semin Liver Dis*. 2003; 23: 149-66.
- Granich RM, Gilks CF, Dye C, De Cock KM, Williams BG. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. *Lancet*. 2009; 373: 48-57.
- Guibu I, Barros MBA, Cordeiro MRD, Tayra A, Alves MCGP, Pereira GFM. Estudo de sobrevida de pacientes de Aids no Brasil, 1998 a 1999 – Fase I – Regiões Sul e Sudeste. Ministério da Saúde. *Boletim Epidemiológico*. 2008; 01: 51-53.

- Hacker MA, Kaida A, Hogg RS, Bastos FI. The first ten years: achievements and challenges of the Brazilian program of universal access to HIV/AIDS comprehensive management and care, 1996-2006. *Cad Saude Publica* 2007; 23 Sup 3: S345-S359.
- Hall HI, McDavid K, Ling Q, Sloggett A. Determinants of Progression to AIDS or Death After HIV Diagnosis, United States, 1996 to 2001. *Ann Epidemiol.* 2006; 16: 824-33.
- Hoover DR, Muñoz A, Yanhua H, Taylor JMG, Kingsley L, Chmiel JS, Saah A. The effectiveness of interventions on incubation of AIDS as measured by secular increases within a population. *Stat Med.* 1994. 13: 2127-2139.
- Jacobson LP, Kirby AJ, Polk S, Phair JP, Besley DR, Saah Aj, et al. Changes in Survival after Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS): 1984-1991. *Am J Epidemiol.* 1993; 138 (11): 952-63.
- Jarrin I, Lumbreras B, Ferreros I, Pérez-Hoyoz S, Hurtado I, Hernández-Aguado I. Effect of education on overall and cause-specific mortality in UDI according to HIV and introduction of HAART. *Int J Epidemiol.* 2007; 36: 187-94.
- Kalichman AO. Access to HAART for injection drug users. *Cad. Saude Publica* 2006; 22(4): 727-28.
- Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observation. *J Am Statist Assoc.* 1958; 53: 478-81.
- Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, Merriman B, Saag MS, Justice AC. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med.* 2009; 360: 1-12.
- Kleinbaum DG. *Survival Analysis: A Self-Learning Text.* New York: Springer; 1996.
- Lamprey PR, Johnson JL, Khan M. The global Challenge of HIV and AIDS. *Population Bulletin.* 2006; 61 (1): 3-17.
- Lemp GF, Hirozawa AM, Cohen J, Derish PA, MacKinney KC, Hernandez SR. Survival for women and men with AIDS. *J Infect Dis.* 1992; 166: 74-9.
- Lewthwaite P, Wilkins EE. Natural history of HIV/AIDS. *MEDICINE.* 2009; 37(7): 333-7.
- Mandell G L, Benett J E, Dolin R. *Principles and practice of infectious diseases.* 6^a ed. New York. 2005 Vol I, p. 1532.
- Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep.* 1966; 50: 163-70.

- Marins JRP, Jamal LF, Chen SY, Barros MB, Hudes ES, Barbosa AA et al. Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. *AIDS*. 2003, 17: 1675- 82.

- Marubini E, Valsecchi MG. Analysing survival data from clinical trials and observational studies. Chichester: John Wiley & Sons; 1995.

- McFarland W; Chen S; Hsu L; Schwarcz S; Katz M. Low socioeconomic status is associated with a higher rate of death in the era of Highly Active Antiretroviral Therapy, San Francisco. *JAIDS*. 2003; 33: 96-103.

- Ministério da Saúde. Recomendações para Prevenção e controle da infecção pelo vírus HIV. Normas e manuais técnicos. Programa Nacional de DST e AIDS. 1987; Série A: 42.2-14.

- Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico AIDS/DST- Notas técnicas. Categorias de exposições hierarquizadas. 2000; 02: 88-9.

- Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico AIDS/DST- Notas técnicas. Revisão da hierarquização das categorias de exposições. 2002; 02: 90-1.

- Ministério da Saúde. Fluxograma para detecção de anticorpos anti-HIV em indivíduos acima de 2 anos. Portaria 59/GM/MS. 28 Janeiro 2003. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. 2003.

- Ministério da Saúde. Critérios de Definição de Casos de Aids em adultos e crianças. Brasil. 2004. 13-23.

- Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico AIDS/DST- 01 a 26 semanas epidemiológicas – janeiro a junho de 2006. 2006; 01: 3-15.

- Ministério da Saúde. Recomendações para terapia antirretroviral em adultos infectados pelo HIV: 2008. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e AIDS. 7. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2008.

- Ministério da Saúde 2009 a. Nota Técnica Nº 208/09 de 18/08/2009. Orientações para abordagem consentida, alerta de má adesão aos antirretrovirais e critério de abandono ao tratamento. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS.

- Ministério da Saúde 2009 b. Portaria SAS Nº 151, de 14 de outubro de 2009. Fluxograma para diagnóstico laboratorial da infecção pelo HIV em instituições de saúde e Normas para uso do teste rápido. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS.

- Mocroft A, Gill MJ, Davidson W, Phillips AN. Are there gender differences in starting protease inhibitors HAART, and disease progression despite equal access to care? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24: 475-82.

- Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, Kirk O, Reiss P, Mongorte AA et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet*. 2003; 362 (9377): 22-29.

- Mocroft A, Ledergerber B. Starting highly active antiretroviral therapy: why, when and response to HAART. *J Antimicrob Chemother*. 2004; 54: 10-13.

- Mugavero MJ, Castellano C, Edelman D, Hicks C. Late diagnosis of HIV infection: The role of age and sex. *Am J Medicine*. 2007; 120: 370-3.

- Muñoz A, Wang M C, Bass S M, Taylor J M G, Kingsley L A, Chmiel J S, Polk B F, - (MACS). AIDS-free time after HIV-1 seroconversion homosexual men. *Am J Epidemiol*. 1989; 130: 530-39.

- Muñoz A, Schrag L K, Bacellar H, Speizer L, Vermund S H, Detels R, et al. Trends in the Incidence of Outcomes Defining Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) in the Multicenter AIDS Cohort Study: 1985-1991. *Am J Epidemiol*. 1993; 137 (4): 423-38.

- Muñoz A, Sabin CA, Phillips A. The incubation period of AIDS. *AIDS*. 1997; 11 (suppl A): S69- S76.

- Muñoz A, Palacio H, Li X, Wilson TE, Sacks H, Cohen MH et al. Healthcare use by varied highly active antiretroviral therapy (HAART) strata: HAART use, discontinuation and naivety. *AIDS*. 2004, 18: 621-30.

- Navarro G, Nogueras MM, Segura F, Casabona J, Miro JM, Murillas et al. HIV-1 infected patients older than 50 years. PISCIS cohort study. *Journal of infection*. 2008; 57: 64-71.

- Nemes MIB, Cavalho HB, Souza MFM. Antiretroviral therapy adherence in Brazil. *AIDS*. 2004; 18 (suppl 3): S 15-20.

- Osmond D, Charlebois E, Lang W, Shiboski S, Moss A. Changes in AIDS survival time in two San Francisco cohorts of homosexual men, 1983 to 1993. *JAMA*. 1994; 271 (14): 1083-7.

- Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J et al. Declining morbidity among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1998; 338 (13): 853-60.

- Palella FJ, Knoll MD, Chmiel JS, Moorman AC, Wood KC, Greenberg AE, et al. Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4+ cell strata. *Ann Intern Med*. 2003; 138: 620-26.

- Pérez-Hoyos S, Amo JD, Muga R, Romero JD, Olalla PG, Guerrero R et al. Effectiveness of HAART in Spanish cohorts of HIV seroconverters: differences by transmission category. *AIDS*. 2003; 17: 353-9.
- Peto R; Pike MC; Armitage P; Breslow NE; Cox DR; Howard SV; et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. Analysis and examples. *Br J Cancer*. 1977; 35: 1-39.
- Pezzotti P, Napoli P A, Acciai F, Boros S, Urciuoli R, Lazzeri V, Rezza G - Tuscany AIDS Study Group. *AIDS*. 1999; 13: 249-55.
- Porta D, Rapiti E, Forastiere F, Pezzotti P, Perucci C A. – Lazio AIDS Surveillance Collaborative Group – Changes in survival among people with AIDS in Lazio, Italy. *AIDS*. 1999; 13: 2125-31.
- Porter K, Beral V, Babiker A, Brettle R, Carne C, Darbyshire JH et al. The AIDS incubation period in the UK estimated from a national register of HIV seroconverters. *AIDS*. 1998; 12: 659-667.
- Porter K, Babiker A, Walker AS, Darbyshire J, Gill N. Effect of ignoring the time of HIV seroconversion in estimating changes in survival over calendar time in observational studies: results from CASCADE. In CASCADE Collaboration. Concerted Action on SeroConversion to AIDS and Death in Europe. *AIDS*. 2000; 14: 1899-906
- Porter K, Walker AS, Bhaskaran K. Determinants of survival following HIV-1 seroconversion after the introduction of HAART. In CASCADE Collaboration. Concerted Action on SeroConversion to AIDS and Death in Europe. *Lancet*. 2003; 362: 1267–74.
- Rapiti E, Porta D, Forastiere F, Fusco D, Perucci CA, Socioeconomic status and survival of persons with AIDS before and after the introduction of highly active antiretroviral therapy. Lazio AIDS Surveillance Collaborative Group. *Epidemiology*. 2000; 11: 406-501.
- Rothenberg R, Woefel M, Stoneburner R, Milberg J, Parker R & Truman, B. Survival with the acquired immunodeficiency syndrome: experience with 5833 cases in New York City. *N Engl J Med*. 1987; 317 (21): 1297-302.
- Saah AJ, Hoover DR, He Y, Kingsley LA, Phair JP. Factors influencing survival after AIDS: report from the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *JAIDS*. 1994; 7 (3): 287-95.
- Schneider MF, Gange SJ, Williams CM, Anastos K, Detels R, Muñoz A. Patterns of the hazard of death after AIDS through the evolution of antiretroviral therapy: 1984-2004. *AIDS*. 2005; 19: 2009-18.
- SES Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo – Programa Estadual DST/AIDS –SP, *Boletim Epidemiológico*. 2008; Ano XXV, nº 1.

- Sepkowitz KA. AIDS -The first 20 years. *N Engl J Med*. 2001; 344 (23): 1764-72.
- Signorini DHP, Codeço CT, Carvalho MS, Campos DP, Monteiro MCM, Andrade MFC. Effect of sociodemographic, clinical-prophylactic and therapeutic procedures on survival of AIDS patients assisted in a Brazilian outpatient clinic *Rev Bras Epidemiol*. 2005; 8 (3): 253-61.
- Simon V, Ho DD, Karin QA. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment. *Lancet*. 2006; 368: 489-504.
- Sterne JAC, May M, Sabin C, Phillips A, Costagliola D, Chêne G et al. Importance of baseline prognostic factors with increasing time since initiation of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007; (46) 5: 607-15.
- Sterne JAC, May M, Costagliola D, Wolf F, Phillips A, Harris R et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1 infected patients:a collaborative analysis of 18 HIC cohort studies. *Lancet*. 2009; 373: 1352-63.
- Szklo M, Javier Nieto F. *Epidemiology Beyond the Basics*. Boston: Jones and Bartlett; 2004. Measuring Disease Occurrence; 55-89.
- Tancredi MV. Tendência da epidemia de AIDS no município de São Paulo, 1985 a 2000. [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP. 2003.
- Taylor JMG, Muñoz A, Bass S M, Saah A J, C, Chmiel J S, Kingsley L A – (MACS). Estimating the distribution of times from HIV seroconversion to AIDS using multiple imputation. *Stat Med*. 1990; 9: 505-14.
- Tyrer F, Walker AS, Gillett J, Porter K, for the UK Register of HIVSeroconverters. The relationship between HIVseroconversion illness, HIV test interval and time to AIDS in a seroconverter cohort. *Epidemiol Infect*. 2003; 131: 1117–23.
- Tood J, Glynn JR, Marston M, Lutalo T, Biraro S, Mwita W et al. Time from HIV seroconversion to death: a collaborative analysis of eight studies in six low and middle-income countries before HAART. *AIDS*. 2007; 21 (suppl 6): S55-S63.
- UNAIDS. Report on the global AIDS epidemic. Geneva; 2009. UNAIDS.
- UNGASS – Resposta Brasileira 2005/2007. Relatório de Progresso do País. Brasil, Ministério da Saúde 2008, 9-10.
- Vanhems P, Voirin N, Philippe P, Hirschel B, Brassard J, Carr A et al. The incubation period of acute retroviral syndrome as a multistep process: a parametric survival analysis. *JAIDS*. 2004; 37 (4): 1529-33.

- Victora CG, Vaughan JP, Barros FC, Silva AC, Tomasi E. Explaining trends in inequities: evidence from brasilian child health studies. *Lancet*. 2000; 356: 1093-8.
- Waldvogel BC. Pesquisa pioneira recupera casos de Aids no Estado de São Paulo: integração das bases do Sinan-AIDS e da Fundação Seade. *Rev Bras Estat*. 2006; 23: 187-190.
- Wang C, Masho S, Dixon D, Nelson KE. When to start HAART for the treatment of HIV infection. *Lancet Infect Dis*. 2007; 7: 5-6.
- Wood E, Julio SG, Montaner, Keith Chan, Mark W. Tyndall, Martin T. Schechter, David Bangsberg, Michael V. O'Shaughnessy, Robert S. Hogg. Socioeconomic status, Access to triple therapy, and survival from HIV-disease since 1996. *AIDS*. 2002; 16: 2065-72].
- Wood E, Hoog RS, Harrigan PR, Montaner JS. When to initiate antiretroviral therapy in HIV-1 infected adults: a review for clinicians and patients. *Lancet Infect Dis*. 2005; 5: 407-14.

Apêndice 1

TERMO DE COMPROMISSO

Nós, abaixo assinados, investigadores responsáveis pelo projeto “Sobrevida de pacientes com HIV e AIDS nas eras pré e pós terapia antirretroviral de alta potência”, comprometemo-nos a preservar o anonimato dos sujeitos da pesquisa, bem como garantir o sigilo e a confidencialidade no manuseio das informações relativas aos pacientes estudados.

Certificamos, outrossim, que os dados coletados serão utilizados exclusivamente com o propósito previsto nos objetivos da pesquisa.

São Paulo, 24 de novembro de 2006.

Mariza Vono Tancredi
(pós-graduanda FSP - USP)

Prof. Dr. Eliseu Alves Waldman
(Orientador)

IV. Dados Epidemiológicos

1. Categoria de Exposição: <i>Assinale com "X" – pode ter mais de uma opção</i>			
1 -Sexual		2 -Sanguínea	
		3 - Vertical	
		9 -Ignorado	
2. Se Sexual:			
Tipo de Prática:		No. de parceiros:	
1 -Homossexual		1 -único	
2 -Bissexual		2 -múltiplos	
3 -Heterossexual		3 -sem parceiros	
		9 -ignorado	
Parceria: <i>Assinale com "X" – pode ter mais de uma opção</i>			
1 -Homossexual		2 -UDI	
2 -bissexual		3 -heterossexual	
3 - transfundido/hemofílico		4 -parc. c/ múltiplos parceiros	
		9 -ignorado	
Parceiro sabidamente HIV/AIDS:			
1 -Sim		2 -Não	
		9 -Ignorado	
3. Se Sanguínea – Tipo:			
1 -UDI		2 -História transfusão a partir de 1980, s/ outra situação de risco	
2 -Hemofílico			
3 -Acid. Trabalho c/possibilidade de transm. do HIV			

V. Dados Laboratoriais

1. Momentos	2. Contagem de CD4 (mm3)	3. Data	4. Carga viral (cópias/ml) e log ()	5. Data
1. O primeiro no serviço:		/ /		/ /
2. O primeiro abaixo de 350/mm3:		/ /		/ /
3. No momento da definição de caso de aids (ou o mais próximo)*		/ /		/ /
3. No momento mais próximo da 1ª Infecção Oportunista		/ /		/ /
4. Último no serviço		/ /		/ /
5. Realizou genotipagem?				
1 -Sim 2 -Não				
6. Resultado da genotipagem:				

VI. Doenças Oportunistas/ condições associadas à AIDS

Tipo de Diagnóstico: P=Presuntivo/ D=Definitivo (para classificação do tipo de diagnóstico, utilizar critérios contidos na "Revisão da Definição Nacional do Caso de AIDS em Adultos", do M.S., de 1998)

Tipo de Diagnóstico	Doenças	Data do 1º episódio
	Câncer cervical invasivo	/ /
	Candidíase (esôfago, traquéia, brônquios e pulmão)	/ /
	Citomegalovirose (em local que não o olho, fígado, baço, linfonodos)	/ /
	Criptococose extrapulmonar	/ /
	Criptosporidíase	/ /
	Doença por micobactéria (outra que não a tuberculose)	/ /
Tipo de Diagnóstico	Doenças	Data do 1º episódio

	Herpes simples muco-cutâneo	/	/
	Histoplasmose disseminada	/	/
	Isosporíase	/	/
	Leucoencefalopatia multifocal progressiva	/	/
	Linfoma não-Hodgkin	/	/
	Linfoma primário do cérebro	/	/
	Neurotoxoplasmose	/	/
	Pneumonia por <i>P. carinii</i>	/	/
	Retinite por Citomegalovírus	/	/
	Salmonelose	/	/
	Anemia e/ou linfopenia e/ou trombocitopenia	/	/
	Astenia (por um período maior ou igual a 1 mês)	/	/
	Candidíase oral	/	/
	Caquexia ou perda de peso maior que 10%	/	/
	Dermatite persistente	/	/
	Diarréia (por um período igual ou superior a 1 mês)	/	/
	Disfunção do SNC	/	/
	Febre maior ou igual a 38°C, por um período maior ou igual a 1 mês.	/	/
	Herpes zoster	/	/
	Leucoplasia pilosa	/	/
	Linfadenopatia por um período maior ou igual a 1 mês (maior ou igual a 1 cm, em 2 ou mais sítios extra-inguinais)	/	/
	Pneumonia (exceto PPC)	/	/
	Sarcoma de Kaposi	/	/
	Tosse persistente	/	/
	Tuberculose dissem/extrapul/não cavitária	/	/
	Tuberculose ganglionar não definidora de caso	/	/
	Tuberculose não especificada	/	/
	Tuberculose pulmonar cavitária	/	/

VII. Definição de Caso:

1. Data de Diagnóstico de AIDS (após revisão):			
		/	/
2. Critério (s) de definição de caso de AIDS (não excludentes):			
1 - R.J. /Caracas	/	/	2 - CDC modificado
			/
			/
			3 - CD4
			/
			/

VIII. Terapêutica Anti-retroviral

1. Uso de ARV	1 -Sim	2 -Não realizado	9 -N.consta/n.informado
---------------	---------	-------------------	--------------------------

*Códigos do motivo da troca: 1. *Falha clínica* 2. *Falha laboratorial* 3. *Resistência* 4. *Intolerância*
 5. *Falha na Adesão* 6. *Abandono* 8. *Não se aplica (não houve troca)* 9.

Ignorado

Uso Assinale com "X"	INIBIDORES DE TRANSCRIPTASE REVERSA (ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEOS E NUCLEOTÍDEOS) – ITRN	Data de início	Data do término	Motivo da troca* (use códigos)
	AZT (Zidovudina, Retrovir, Virustat) – 1	/ /	/ /	
	AZT – 2	/ /	/ /	
	AZT – 3	/ /	/ /	
	ddI (Didanosina, Videx) ddI – 1	/ /	/ /	
	ddI – 2	/ /	/ /	
	ddI – 3	/ /	/ /	
	d4T (Estavudina, Zeritavir) d4T – 1	/ /	/ /	
	d4T – 2	/ /	/ /	
	d4T – 3	/ /	/ /	
	ABC (Abacavir, Ziagen, Ziagenavir) ABC – 1	/ /	/ /	
	ABC – 2	/ /	/ /	
	ABC – 3	/ /	/ /	
	3TC (Lamivudina, Epivir) 3TC – 1	/ /	/ /	
	3TC – 2	/ /	/ /	
	3TC – 3	/ /	/ /	
	ddC (Zalcitabina, Hivid) ddC – 1	/ /	/ /	
	DdC – 2	/ /	/ /	
	DdC – 3	/ /	/ /	
	AZT+3TC (Biovir) AZT+3TC – 1	/ /	/ /	
	AZT+3TC – 2	/ /	/ /	
	AZT+3TC – 3	/ /	/ /	
	Tenofovir (Viread) – 1	/ /	/ /	
	Tenofovir – 2	/ /	/ /	
	Tenofovir – 3	/ /	/ /	

Uso Assinale com "X"	2. INIBIDORES DE TRANSCRIPTASE REVERSA (NAO ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEOS) - ITRNN	Data de início	Data do término	Motivo da troca* (use códigos)
	NVP (Nevirapina, Viramune) NVP – 1	/ /	/ /	
	NVP – 2	/ /	/ /	
	NVP – 3	/ /	/ /	
	DLV (Delavirdina, Rescriptor) DLV – 1	/ /	/ /	
	DLV – 2	/ /	/ /	
	DLV – 3	/ /	/ /	
	EFZ (Efavirenz, Sustiva, Stocrin) EFZ – 1	/ /	/ /	
	EFZ – 2	/ /	/ /	
	EFZ – 3	/ /	/ /	
Uso Assinale com "X"	3. INIBIDORES DE PROTEASE - IP	Data de início	Data do término	Motivo da troca* (use códigos)
	IDV (Indinavir, Crixivan) IDV – 1	/ /	/ /	
	IDV – 2	/ /	/ /	
	IDV – 3	/ /	/ /	
	SQV (Saquinavir, Invirase, Fortovase) SQV – 1	/ /	/ /	
	SQV – 2	/ /	/ /	
	SQV – 3	/ /	/ /	
	LPV/r (Lopinavir/Ritonavir, Kaletra) - 1	/ /	/ /	
	LPV/r – 2	/ /	/ /	
	LPV/r – 3	/ /	/ /	
	RTV (Ritonavir, Norvir) RTV – 1	/ /	/ /	
	RTV – 2	/ /	/ /	
	RTV – 3	/ /	/ /	
	NFV (Nelfinavir, Viracept) NFV – 1	/ /	/ /	
	NFV – 2	/ /	/ /	
	NFV – 3	/ /	/ /	
	APV (Amprenavir, Agenerase) APV – 1	/ /	/ /	
	APV – 2	/ /	/ /	
	APV – 3	/ /	/ /	

Apêndice 3: Análise bivariada, pelo modelo de Cox, dos fatores associados à evolução para Aids dos pacientes da CSP-HIV/Aids - CRT-DST/AIDS, 1988 a 2003

Características	HIV (+)	aids	HR	IC 95%	Valor de p
	n=1879	n=981			
Período diagnóstico^(§)					
1997 - 2003	138	25	1	-	-
1994 - 1996	514	204	2,8	1,8 - 4,0	< 0,001
1988 - 1993	1227	752	5,0	1,4 - 7,5	< 0,001
Sexo					
Feminino	530	269	1	-	-
Masculino	1349	712	1,1	0,9 - 1,2	0,256
Faixa etária^(§)					
13-29	950	481	1	-	-
30-49	870	459	1,1	1,0 - 1,3	0,111
50 e mais	59	41	2,7	2,0 - 3,8	< 0,001
Raça / cor					
Branca	1454	770	1	-	-
Preta e Parda	402	199	1,2	1,0 - 1,4	0,008
Categoria de exposição^(§)					
Heterossexual	669	307	1	-	-
HSH	887	477	1,4	1,2 - 1,6	<0,001
UDI	304	190	3,8	1,9 - 8,2	<0,001
Escolaridade^(§)					
> 8 anos	996	489	1	-	-
até 8 anos	711	398	1,5	1,3 - 1,7	<0,001
Nenhuma	11	8	2,8	1,4 - 5,7	0,004
IDH do distrito de residência^(§)					
> 0,610	837	434	1	-	-
0,450 - 0,610	656	366	1,4	1,2 - 1,6	<0,001
0 - 0,449	123	55	1,6	1,2 - 2,1	0,001
Contagem de CD4^(#)					
> 500/mm ³	742	332	1	-	-
350 - 500/mm ³	463	305	1,6	1,3 - 1,8	<0,001

HR: (hazard ratio), razão das funções de risco

TARV: tratamento antirretroviral; HAART: terapia antirretroviral de alta potência

^(#) Primeira contagem realizada no serviço; ^(§) Informação no baseline ; ^(§) Utilizado o esquema mais completo

Apêndice 4: Modelo final da análise multivariada de riscos proporcionais de Cox segundo fatores associados à evolução para Aids dos pacientes da CSP-HIV/Aids - CRT-DST/AIDS, 1988 a 2003

Características	população HIV (+) n = 1879		Valor de p
	HR _{aj}	IC 95% (HR _{aj})	
Período diagnóstico^(§)			
1997 - 2003	1	-	-
1994 - 1996	2,6	1,7 - 4,0	< 0,001
1988 - 1993	4,5	3,0 - 6,7	< 0,001
Faixa etária^(§)			
13-29	1	-	-
30-49	1,2	1,1 - 1,3	0,015
50 e mais	2,2	1,6 - 3,0	< 0,001
Raça / cor			
Branca	1	-	-
Preta e Parda	1,2	1,1 - 1,4	0,029
Categoria de exposição^(§)			
Heterossexual	1	-	-
HSH	1,4	1,2 - 1,7	< 0,001
UDI	1,8	1,5 - 2,1	< 0,001
Escolaridade^(§)			
> 8 anos	1	-	-
até 8 anos	1,3	1,2 - 1,5	< 0,001
Nenhuma	2,2	1,1 - 4,5	0,025
Contagem de CD4^(#)			
> 500 cel/mm ³	1	-	-
350 - 500 cel/mm ³	1,3	1,1 - 1,3	0,024

HR_{aj} *hazard ratio* ajustado, *hazard ratio*: razão das funções de risco

TARV: tratamento antirretroviral; HAART: terapia antirretroviral de alta potência

^(#) Primeiro realizado no serviço; ^(§) Informação no baseline ; ^(§) Utilizado o esquema mais completo

Apêndice 5-A: Resíduos das variáveis preditoras para Aids pelo método gráfico do $(-\ln(-\ln(S(t))))$ em função do logaritmo natural do tempo de observação

Apêndice 5-B: Resíduos das variáveis preditoras para Aids pelo método gráfico de Cox versus KM para valores observados e esperados.

Apêndice 6A: Resíduos das variáveis preditoras para óbito pelo método gráfico do $(-\ln(-\ln(S(t))))$ em função do logaritmo natural do tempo de observação

Apêndice 6-B: Resíduos das variáveis preditoras para óbito pelo método gráfico de Cox versus KM para valores observados e esperados.

Anexo 1 Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa – COEP/FS

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – COEP/FSP

Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

Of.COEP/ 054 – R/ 07

Protocolo	1612
Projeto de Pesquisa	SOBREVIDA DE PACIENTES COM HIV E AIDS NAS ERAS PRÉ E PÓS HAART
Pesquisador(a)	Mariza Vono Tancredi

20 de ABRIL de 2007.

Prezado(a) Orientador(a),

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo - COEP **analisou**, em sua 2.ª/07 Sessão Ordinária, realizada em 13.04.07, de acordo com os requisitos da Resolução CNS/196/96 e suas complementares, o **protocolo** de pesquisa acima intitulado, e o considerou **APROVADO**.

Lembramos, ainda, que conforme Resolução CNS/196/96 são deveres do(a) pesquisador(a):

1. Comunicar, de imediato, qualquer alteração no projeto e aguardar manifestação deste CEP (Comitê de Ética em Pesquisa), para dar continuidade à pesquisa;
2. Manter sob sua guarda e em local seguro, pelo prazo de 5 (cinco) anos, os dados da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP, no caso eventual auditoria;
3. Comunicar, formalmente a este Comitê, quando do encerramento deste projeto;
4. Elaborar e apresentar relatórios parciais e finais;
5. Justificar, perante o CEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Atenciosamente,

Claudio Tebora

Professor Associado
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa – FSP/COEP

Ilm. Sr.
Prof. Dr. **Eliseu Alves Waldman**
Departamento de Epidemiologia.

Anexo 2 Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa – CRT-DST/AIDS-SES

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENADORIA DE CONTROLE DE DOENÇAS
CENTRO DE REFERÊNCIA E TREINAMENTO DST/AIDS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

São Paulo, 12 de dezembro de 2006.

Ofício CRT-DST/AIDS - CEP nº 211/06.

PROTOCOLO CEP Nº 026/06 – “Sobrevida de Pacientes com HIV e Aids nas Eras Pré e Pós HAART”

Prezada Investigadora,

Após a análise do referido documento pelos membros deste Comitê, em reunião ordinária do dia **11/12/2006**, foi emitido parecer: **APROVADO, com a seguinte recomendação:**

Acrescentar Tabela de Siglas.

Solicitamos que nos seja enviado, com periodicidade de seis meses a contar desta data, um comunicado sucinto sobre o andamento do Projeto.

Atenciosamente,

Eduardo Ronner Lagonegro
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
CRT - DST/AIDS

Ilma. Sra.
Dr^a Mariza Vono Trancredi
Investigador Principal

Centro de Referência e Treinamento DST/AIDS
Rua Santa Cruz, 81 – Ambulatório.
V. Mariana CEP 04121-000 São Paulo / SP
Fone/Fax: 5087-9837
e-mail: cep@crt.saude.sp.gov.br

Anexo 3 – Currículo Lattes

Mariza Vono Tancredi

Graduação em Enfermagem pela Universidade de São Paulo (1982). Especialização em Saúde Pública pela Universidade de São Paulo (1988). Mestrado em Saúde Pública pela Universidade de São Paulo (2003). cursando a partir de 2006 doutorado em Saúde Pública na área de concentração Epidemiologia na Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. Trabalha na Divisão de Epidemiologia do Centro de Referência e Treinamento em DST e AIDS do Estado de São Paulo. Tem experiência na área de Epidemiologia, com ênfase em Vigilância Epidemiológica do HIV e Aids, atuando principalmente nos seguintes temas: HIV, Aids, epidemiologia, análises de sobrevivência e estudos de tendência.

(Texto informado pelo autor)

Última atualização do currículo em 02/01/2010

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/5357049307197051>

Eliseu Alves Waldman

Bolsista de Produtividade em Pesquisa do CNPq - Nível 2

Possui graduação em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (1972), residência médica em Doenças Infecciosas e Parasitárias no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (1973-1976); curso de especialização em Medicina Tropical em 1974; curso de especialização em Saúde Pública pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (1975); Especialização em Administração Pública pela Fundação do Desenvolvimento Administrativo, FUNDAP (1978-1980); Curso de Especialização em Vigilância Epidemiológica (1982); mestrado em Doenças Infecciosas e Parasitárias pela Universidade de São Paulo (1982); doutorado em Saúde Pública pela Universidade de São Paulo (1991) e pós-doutorado na Johns Hopkins University, Baltimore, EUA, como bolsista da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (2001). Tem experiência na área de Saúde Coletiva, com foco em Epidemiologia, atuando principalmente nos seguintes temas: epidemiologia, vigilância e controle de doenças transmissíveis.

(Texto informado pelo autor)

Última atualização do currículo em 25/01/2010

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/8924923035849703>