

JOSÉ RICARDO PIO MARINS

**ESTUDO DE SOBREVIDA DOS PACIENTES DE AIDS
SEGUNDO ESCOLARIDADE, C0-INFECÇÃO POR
HEPATITE C E TUBERCULOSE. COORTE
BRASILEIRA 1995-1996**

CAMPINAS

2004

JOSÉ RICARDO PIO MARINS

**ESTUDO DE SOBREVIDA DOS PACIENTES DE AIDS
SEGUNDO ESCOLARIDADE, C0-INFECCÃO POR
HEPATITE C E TUBERCULOSE. COORTE
BRASILEIRA 1995-1996**

**Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas, para obtenção do título de
Doutor em Saúde Coletiva, área de concentração em
Saúde Coletiva.**

Orientadora: *Prof^a. Dr^a. Marilisa Berti de Azevedo Barros*

CAMPINAS

2004

DE/	BC
AMADA	
UNICAMP	
3390	
EX	
BC/	66860
16.193-06	
☐	☒
O	11.00
912106	
D	

ID 374914

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS UNICAMP
 Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira CRB 8ª./ 6044

M339e

Marins, José Ricardo Pio

Estudo de sobrevivência dos pacientes de aids segundo escolaridade e
 coinfeções por hepatite C e tuberculose. Coorte brasileira – 1995/
 1996 / José Ricardo Pio Marins. Campinas, SP : [s.n.], 2004.

Orientador : Marilisa Berti de Azevedo Barros

Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade
 de Ciências Médicas.

I. Tuberculose. I. Barros, Marilisa Berti de Azevedo. II.
 Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.
 III. Título.

(Slb/fcm)

Banca examinadora da Tese de Doutorado

Orientador: Profa. Dra. Marilisa Berti de Azevedo Barros

Membros:

- 1. Profa. Dra. Marilisa Berti de Azevedo Barros**
- 2. Prof. Dr. Euclides Ayres de Castilho**
- 3. Profa. Dra. Gerusa Maria Figueiredo**
- 4. Prof. Dr. Rogério de Jesus Pedro**
- 5. Profa. Dra. Maria Rita de Camargo Donalisio**

Curso de pós-graduação em Saúde Coletiva da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 26/02/2004

200603938

v

**BIBLIOTECA CENTRAL
DESENVOLVIMENTO
COLEÇÃO
UNICAMP**

DEDICATÓRIA

AOS QUE ENCONTRAM FORÇAS, ONDE PARA NÓS PARECE NÃO EXISTIR!

E especialmente a meus pais.

AGRADECIMENTOS

Ao Ministério da Saúde - Programa Nacional de DST/AIDS pelo suporte financeiro e técnico; Centro de Estudos Dr. Augusto Leopoldo Ayrosa Galvão da Faculdade de Medicina da Santa Casa de São Paulo pelo suporte administrativo; ao Dr. Dráurio Barreira, Dr. Marco Vitória e Maria R. Otero pela disponibilização de dados e leitura crítica do trabalho e a Dra Yone Guibu pelo suporte na Administração; a Sônia Regina Santos Conceição pela colaboração na revisão bibliográfica; a Enf. Ana Lúcia C. Monteiro pela revisão de dados, ao Sérgio Giannelli pela digitação dos dados; ao Dr. Aristídes Barbosa Junior - PNDST/Aids, Dr. José Eluf Neto -MUSP, Dra Célia Landman- Fiocruz, Dra Ângela Jordan Gadelha - Secretaria de Saúde - RJ, Dra. Ana Costa -UFPE, Dr. Fernando Proietti - UFMG e Dra. Maria Inês Dourado - UFBA. pela colaboração na definição do desenho inicial do projeto e crítica revisão do projeto; ao Dr. Paulo Teixeira e Dr. Pedro Chequer pelo apoio incondicional à realização da pesquisa; e a todos os coordenadores, supervisores e investigadores dos Programas Estaduais ou Municipais, além das diversas Instituições Hospitalares envolvidas, pela coleta de dados.

Este estudo foi financiado pelo Programa Nacional de DST/Aids- MS- Brasil.

*“Estou convencido de que é o preconceito
que provoca tamanha desumanidade,
associado a uma ignorância completa
sobre a epidemia.”*

Herbert Daniel

	Pág
RESUMO.....	<i>xxvii</i>
ABSTRACT.....	<i>xxxi</i>
1- INTRODUÇÃO.....	35
1.1- UMA PANDEMIA.....	37
1.2- A Aids No Mundo.....	38
1.3- A epidemia no Brasil suas tendências.....	41
1.3.1- A epidemia inicial.....	41
1.3.2- A epidemia atual.....	43
1.3.3- Desafios impostos pela epidemia, após a introdução da terapia anti-retroviral.....	46
2- OBJETIVOS.....	51
2.1- Objetivos Gerais.....	53
2.2- Objetivos Específicos.....	53
3- MATERIAL E MÉTODOS.....	55
4- RESULTADOS.....	63
4.1- ARTIGO 1 - Desigualdades sociais na sobrevivência e no padrão epidemiológico dos casos de Aids.....	65

4.2- ARTIGO 2 – Estudo nacional da sobrevida de pacientes com Aids, co-infectados com hepatite c, no Brasil 1995-1996.....	99
4.3- ARTIGO 3 - Estudo nacional da sobrevida de pacientes com Aids e tuberculose no Brasil. Coorte de 1995-1996.....	129
5- CONCLUSÃO.....	157
6- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	169
7- ANEXOS.....	185
7.1- Anexo 1.....	187
7.2- Anexo 2.....	195

LISTA DE ABREVIATURAS

CDC	Center for Disease Control
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
UDI	Usuário de drogas injetáveis
ARV	Droga Anti-Retroviral
IP	Inibidor de Protease
HAART	High Active Anti-Retroviral Therapy
HBV	Vírus da Hepatite B
HCV	Vírus da Hepatite C
HDV	Vírus da Hepatite D
IO	Infecção Oportunista
PPC	Pneumonia por Pneumocistis Carinii
Tb	Tuberculose
PCR	Polimerase Chain Reaction
HbsAg	Antígeno de superfície do vírus da Hepatite B
HR	Hazards Ratios
SUS	Sistema Único de Saúde
SAS	Statistical Analysis System
RR	Risco Relativo

TARV	Terapia Anti-Retroviral
RP	Razão de Prevalência
RNA	Àcido Ribonucleico
HG	Hepatotoxicidade Grave
HS	Hepatotoxicidade Severa
FH	Falência Hepática
Mt	Micobacterium tuberculosis
MDR	Bacilo multidroga - resistente
Mt MDR	Micobacterium tuberculosis multidroga - resistente
MAC	Micobacterium Avium Complex
BK	Bacilo de Kock
OMS	Organização Mundial da Saúde
WHO	World Health Organization
UNAIDS	United Nation for AIDS

As demais abreviaturas encontram-se por extenso no texto, entre parênteses.

LISTA DE TABELAS

	<i>Pág</i>
Tabela 1- Distribuição percentual dos pacientes de Aids por sexo, idade e categoria de exposição, segundo escolaridade, Brasil, 1995-1996....	80
Tabela 2 Prevalência (em %) de sinais e sintomas ao diagnóstico, dos pacientes de Aids, segundo escolaridade, Brasil, 1995 – 1996.....	81
Tabela 3 Prevalência (em %) de infecções oportunistas em pacientes de Aids, segundo escolaridade, Brasil, 1995-1996.....	82
Tabela 4- Proporção de pacientes de Aids por critério de diagnóstico, utilização de terapia Antiretroviral e profilaxias primárias, segundo escolaridade, Brasil, 1995-1996.....	83
Tabela 5- Percentual de pacientes de Aids, com sobrevida de ao menos 60 meses, por ano diagnóstico, sexo, idade, exposição, critério diagnóstico e uso de ARV, segundo a escolaridade, Brasil, 1995-1996.....	84
Tabela 6- Análise univariada e multivariada pelo modelo de Cox.....	85
Tabela 7- Realização de sorologia Anti-HCV e prevalência da infecção por HCV em pacientes de Aids, segundo características sócio-demográficas e de exposição, Brasil, 1995-1996.....	109
Tabela 8- Prevalência de Sinais/Sintomas e Infecções Oportunistas em pacientes com AIDS segundo a situação sorológica para HCV, Brasil, 1995-1996.....	110

Tabela 9-	Condições de diagnóstico, profilaxias e tratamento dos pacientes de Aids segundo situação sorológica para HCV, Brasil 1995-1996.....	111
Tabela 10-	Percentual de pacientes de AIDS, com sobrevida aos menos 60 meses, resultados dos testes de Log-Rank das curvas de Kaplan-Meier e riscos proporcionais de Cox de acordo com características sócio-econômicas, condições de diagnóstico e uso de ARV, segundo a sorologia para HCV, Brasil 1995-1996.....	113
Tabela 11-	Análise univariada e multivariada pelo modelo de Cox.....	115
Tabela 12-	Prevalência de tuberculose segundo características sócio-demográficas e de exposição em pacientes de Aids. Brasil, 1995-1996.....	140
Tabela 13-	Prevalência de Sinais/Sintomas e Infecções Oportunistas no momento do diagnóstico de Aids, segundo a presença de Tuberculose. Brasil, 1995-1996.....	141
Tabela 14-	Condições de diagnóstico, coinfeções, profilaxias e tratamento dos pacientes com Aids segundo coinfeção por Tb. Brasil, 1995-1996..	142
Tabela 15-	Percentual de pacientes de Aids com sobrevida aos 35 meses e resultados dos testes de log-rank das curvas de Kaplan-Meier de acordo com características sócio-econômicas, condições de diagnóstico, coinfeções e uso de ARV, segundo a coinfeção por Tb. Brasil 1995-1996.....	143
Tabela 16-	Análise univariada e multivariada pelo modelo de Cox.....	144

LISTA DE FIGURAS

	<i>Pág</i>
Figura 1- Curvas de sobrevida por Escolaridade, segundo Ano Diagnóstico.....	77
Figura 2- Curvas de sobrevida por Escolaridade, segundo Ano Diagnóstico.....	77
Figuras 3- Curvas de sobrevida por Escolaridade, segundo uso de ARV.....	78
Figuras 4- Curvas de sobrevida por Escolaridade, segundo uso de ARV.....	78
Figura 5- Curvas de sobrevida por Escolaridade, segundo uso de “HAART”	79
Figura 6- Curvas de sobrevida de pacientes de Aids com 12 anos ou mais, segundo a coinfeção por Hepatite C (HCV), Brasil 1995-1996.....	112

RESUMO

A epidemia de Aids teve um crescimento explosivo, com elevada mortalidade e reduzida sobrevida até 1995-1996. Após a terapia Tripla em 96, a mortalidade se reduziu e a sobrevida elevou-se sensivelmente. Estes avanços substanciais têm se mantidos, porém com o aumento da longevidade, coinfeções como a Hepatite B e C emergiram, assim como a disseminação da doença para as populações pauperizadas, agregaram a estes novos eventos o efeito das más condições de vida e de morbididades como a Tb. Este estudo analisa o efeito das desigualdades sociais, da co-infecção HIV/HCV e HIV/Tb na sobrevida dos afetados e seus preditores de risco, procurando identificar se estes elementos constituem-se em fator de limitação aos efeitos da terapia Tripla.

Método: Estudo de coorte prospectivo não concorrente, de uma amostra de 2821 pacientes de Aids de 1995-1996, agrupados em quatro regiões do país. Participaram 18 cidades com representatividade de capitais e cidades do interior. Critérios de inclusão: ter 13 anos ou mais, ser residente do município, ter sido diagnosticado em 1995-96, ter informação da UF e data de nascimento. Coletaram-se informações sócio-demográficas, epidemiológicas, clínicas, uso de TARV e profilaxias primárias para PPC e Tb.

Resultados: A1- A maioria dos afetados tinha baixa escolaridade, eram homens, e houve maior transmissão heterossexual. Nos de menor escolaridade, houve maior proporção de mulheres, de pacientes com menos de 25 anos, de UDI e Hetero. Os mais pobres tiveram maior número de sinais e sintomas e menor de IO, apesar da Tb ser mais freqüente entre estes os quais tiveram menor acesso a TARV (RR=2,73). A sobrevida dos menos escolarizados foi menor em todas variáveis estudadas, exceto segundo tipos de TARV. Permaneceu na análise de Cox, a diferença entre os extremos de escolaridade, o critério de diagnóstico, o número de sintomas, ano de diagnóstico e a TARV. **A2-** 29,5% de 2821 doentes fizeram anti-HCV, sendo os UDI e os de menor escolaridade mais investigados. Nos 833 testados, a prevalência da coinfeção foi 33,4%, com RP de 1,54 nos homens, 2,76 para os de menor escolaridade e 8,55 para os UDI. Febre, anemia e astenia mostraram-se associadas a coinfeção assim como a neurotoxoplasmose. A sobrevida na univariada foi menor nos homens, nos com idade de 25-34 anos e nos com $CD4 \geq 200$ células/ml. A sobrevida na multivariada não foi diferente entre coinfectados ou não coinfectados. **A3-** A prevalência de HIV/Tb foi de 25,9%. Foram mais afetados homens (76,3%), UDI (33,8%),

os de baixa escolaridade (32,6%) e os de 25 a 34 anos (28,9%). Sinais/sintomas típicos da Tb foram mais freqüentes nos HIV/Mt, destacando-se a febre (RP=1,49). Os coinfectados foram mais diagnosticados por sinais/sintomas e receberam menos terapia Tripla (1,35). A sobrevida foi menor no sexo feminino, nos de menos idade, nos UDI e naqueles que não receberam a terapia Tripla. Na análise multivariada a Tb não permaneceu no modelo, identificando-se como fatores de risco número de sinais/sintomas/IO, a ocorrência concomitante de neurotoxo, criptococose e PPC, sendo o não uso de terapia Tripla o preditor de maior expressão.

Conclusão: A reduzida sobrevivência nos de menor escolaridade evidencia que mesmo com o acesso universal persiste a exclusão. A epidemia entre os mais escolarizados, ainda é predominantemente “gay”, enquanto que nos de menor escolaridade há predomínio em UDI e elevado número de mulheres. A coinfeção HIV/HCV mostrou-se freqüente, constituindo-se uma ameaça à sobrevivência dos co-infectados, apesar do HCV possivelmente não acelerar por si a evolução da Aids. A variável associada a redução da sobrevida dos HIV/HCV foi a exclusão ao acesso a terapia Tripla. A co-infecção HIV/Tb, também foi elevada sendo a maioria dos afetados novamente os UDI e aqueles com baixa escolaridade. Em todas as análises, o fator que se revelou como o grande modificador das chances de sobrevivência foi inequivocamente o uso da terapia Tripla.

ABSTRACT

The AIDS epidemic had an explosive growth, with high mortality and diminished survival until 1995-1996. After the introduction of triple antiretroviral therapy (ART) in 1996, there was a decline in mortality, as well as a significant increase in survival time. These advances have been maintained. However, with increased survival, co-infections such as hepatitis B and C have emerged, and the disease gradually gained more significance among poorer populations. In addition, inadequate living conditions and diseases like tuberculosis (TB) contributed to the new scenario. This study analyzes the effect of social inequalities, HIV/HCV and HIV/TB co-infections in the survival of patients and its risk factors. An evaluation was conducted to assess if these elements are limiting factors for the effect of triple ART.

Methods: Non-concurrent prospective cohort study, with AIDS patients diagnosed in 1995-1996, grouped in 4 regions of Brazil. Data included sociodemographic, epidemiological and clinical information, ART use, primary prophylaxis. The following criteria were used for the definition of cases: Brazilian AIDS case definition, 1 positive anti-HCV ELISA, positive HbsAg, positive bacilloscopy and/or X-ray and/or biopsy and/or presumptive diagnosis in cases of TB.

Results: A1 – Most of the individuals were male, with low schooling, and heterosexual transmission. Among those with less education, there was a higher proportion of women, of patients under 25 years of age, of injection drug users (IDU) and heterosexuals. The poorest showed higher number of signs and symptoms and lower number of opportunistic infections, although TB was more frequent among them and they had less access to ART (RR=2,73). Survival of those with less educational attainment was shorter in all variables under study, with the exception of type of ART. In the Cox regression analysis, differences in survival were detected according to schooling, diagnostic criterion, number of symptoms, year of diagnosis and ART. **A2-** 29,5% of the 2821 patients had an anti-HCV test, while IDU and those with less education had higher testing frequency. The prevalence of co-infection was 33,4%, with a prevalence ratio (PR) of 1,54 for males, 2,76 for those with less schooling and 8,55 for IDU. Fever, anemia and asthenia were found to be associated with co-infection, as well as neurotoxoplasmosis. Survival, according to univariate analysis, was shorter in males, in those between 25 and 34 years old and in

patients with CD4 T cell count ≥ 200 cells/ml. In the multivariate analysis, survival was not different between individuals with and without co-infection. **A3-** Prevalence of HIV/TB co-infection was 25,9%. The most affected were: males (76,3%), IDU (33,8%) patients with low schooling (32,6%) and those between 25 and 34 years old (28,9%). Typical TB signs and symptoms were more common in HIV/TB patients, especially fever (PR=1,49). Co-infection was more frequently diagnosed through signs and symptoms and these patients received less triple ART (RP=1,35). Survival was worse for females, younger individuals, IDU and those who did not get triple therapy. In multivariate analysis TB did not remain in the model. The strongest risk factor was lack of triple ART.

Conclusion: The shorter survival among patients with less education indicates that even with universal access to therapy, the process of exclusion of these individuals still remains a reality. In this group, the AIDS epidemic is characterized by a strong IDU component and a significant number of women, while among those with a college degree its profile is still preponderantly homosexual. HIV/HCV co-infection was frequent, threatening these patients' survival, in spite of the fact that HCV itself probably does not speed AIDS disease progression. Frequency of the HIV/TB co-infection was also high, with low schooling patients and IDU being once more the most affected groups. In all analyses, the most important factor that was associated with changes in survival time was undoubtedly use of triple ART.

1- INTRODUÇÃO

1.1- Uma pandemia

Os primeiros casos da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS), foram descritos nos Estados Unidos, mais precisamente em Los Angeles e logo em seguida, na cidade de Nova York, nos anos de 1979 e 1980 (WORMSER et al., 1983).

Neste primeiro momento, a ocorrência de óbitos em adultos jovens, provocados por infecções como a pneumonia por *Pneumocystis carinii*, candidíase, toxoplasmose e neoplasias como o Sarcoma de Kaposi, que até então se apresentavam como doenças de rara incidência na população adulta, indicava pelo comportamento não usual destas patologias, que uma nova entidade nosológica poderia estar emergindo (AMATO & BALDY, 1988; VERONESI, 1991)

O Centro de Controle de Doenças de Atlanta - (CDC), nos Estados Unidos, passou, então, a investigar os casos notificados, tendo detectado várias características comuns entre os afetados.

Logo no princípio, observou-se o acometimento apenas de indivíduos do sexo masculino que tinham em comum hábitos ou práticas coincidentes, como a orientação homossexual, o uso de drogas injetáveis e o uso de hemoderivados - hemofílicos. A exclusividade de acometimento em homens persistiu por um período bastante pequeno, surgindo logo em seguida os primeiros casos de AIDS em mulheres que também se apresentavam relacionados a práticas sexuais ou exposição a sangue.

Em função das características das doenças presentes e do quadro clínico deduziu-se que esta síndrome era decorrente de um estado bastante acentuado de imunodepressão, visto até aquele momento, em geral associado a doenças de base como as neoplasias ou doenças congênitas do sistema imune.

Associando os dados clínicos e epidemiológicos referentes a tempo, espaço e características das pessoas, foi levantada a hipótese de tratar-se de uma doença causada por um agente etiológico e transmissível, provavelmente através de fluidos orgânicos, principalmente pelo sangue e ou pelo espermatozoide.

A nova entidade nosológica foi então denominada de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida - AIDS.

Nos anos seguintes, o número de casos cresceu em proporções alarmantes, sendo registrados, de maneira quase concomitante, em países da América Central - Caribe, Europa, África e América do Sul, configurando-se rapidamente como um problema mundial de saúde pública (MANN et al.,1993).

Em 1983, o pesquisador francês Luc Montagnier, do Instituto Pasteur de Paris, isolou pela primeira vez um retrovírus, hoje conhecido como HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana, que era o agente etiológico causador desta Síndrome. Tal fato possibilitou posteriormente, o desenvolvimento de técnicas laboratoriais para a detecção da infecção, estudos sobre a fisiopatologia da doença e para o desenvolvimento de intervenções terapêuticas antiretrovirais.

1.2- A Aids no mundo

O que se tem presenciado desde o início desta pandemia, considerada por alguns autores como a “primeira grande pandemia da Era Moderna”, é o crescimento explosivo de casos, atingindo todos os continentes (MANN et al. 1993).

A doença, na medida que a pandemia se expandiu, mostrou acometer ambos os sexos e todas as faixas etárias, independente de religião ou etnia, com evidente tendência a maior crescimento nas populações mais pobres. A publicação “AIDS Epidemic up date da “Joint United Nations Programme on HIV/AIDS”- UNAIDS (2002) aponta que a pandemia continua em crescimento e traz uma estimativa mundial do número de casos de AIDS no mundo, até Dezembro 20 de 2002, de 42 milhões de pessoas infectadas nos cinco continentes. Deste total, 38,6 milhões são adultos de ambos os sexos e 3,2 milhões são crianças (Figura 1). A expectativa do número de novas infecções para 2002 era de 5 milhões de casos e a estimativa de mortes por AIDS somente neste ano era de 3,1 milhões.

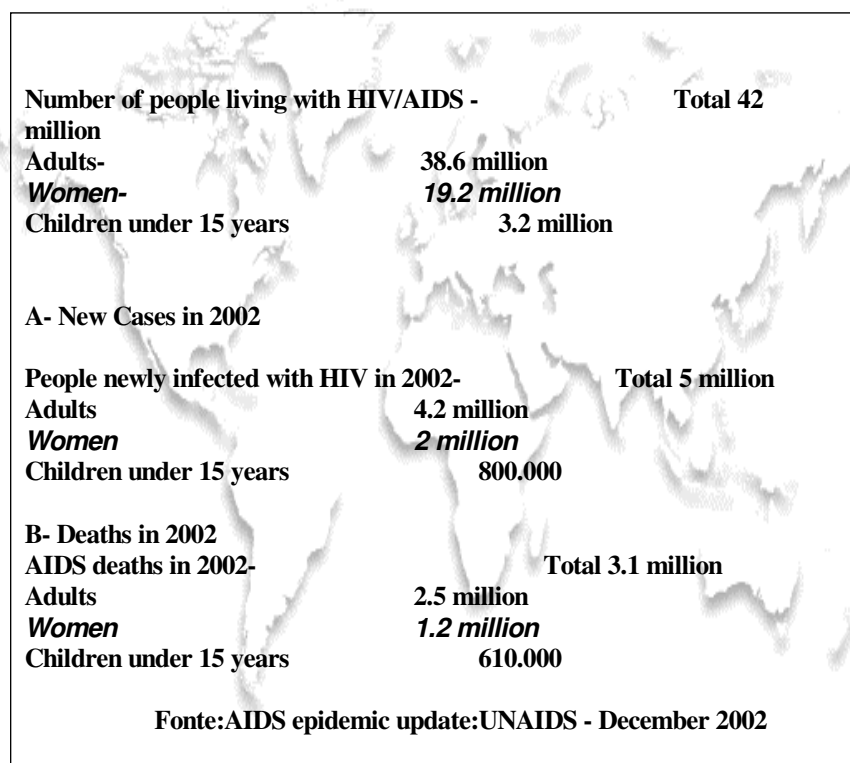


Figura 1 - Aids no mundo. UNAIDS,2002.

Nesta publicação encontra-se a visão mais completa da pandemia no mundo, de onde se depreende as seguintes informações:

1 - Observa-se que a distribuição geográfica dos casos é bastante heterogênea, sendo que somente no continente Africano, encontra-se quase 30 milhões dos infectados, além de ser o único continente que apresenta maior proporção de casos no sexo feminino (56,5%). A região Subsaariana da África é acentuadamente mais afetada, concentrando 29,4 milhões dos casos com uma prevalência média de 8,8% da infecção entre adultos de 15-49 anos. Há situações dramáticas especialmente em quatro países, pois as prevalências atingiram valores inesperados. Botswana tem atualmente 38,8% de sua população adulta infectada sendo a situação não menos grave em Lesotho (31%) e na Swazilândia (33,4%).

2 - O continente Asiático é uma das novas fronteiras da pandemia. Acumula 7,2 milhões de casos e a despeito da baixa prevalência da infecção encontrada na maioria dos países, existem aqueles já bastante afetados como Tailândia, Mianmar e Cambodia. Países como a China e Índia, que concentram as maiores populações mundiais têm uma situação

preocupante, pois já contam com epidemias localizadas expressivas e o número de novas infecções é crescente. Na China, dados oficiais informaram que somente no primeiro semestre de 2002 houve um crescimento de 17% das novas infecções em relação ao ano anterior.

3 - A situação na Europa não é mais confortável, os países do leste europeu mostram epidemias em rápida expansão, apesar de ainda terem baixas prevalências. A Estônia, a Federação Russa, Ucrânia e Latvia são os países com as piores perspectivas, dado que nestas localidades as taxas de crescimento do número de novas infecções em 2000, como se verifica na figura 2, são bastante acentuadas. Países como Belarus, República da Moldova, Casaquistão, Lituania, Georgia e Usbesquistão vivenciam também a expansão da epidemia, embora com menor velocidade.

Um aspecto de grande importância da epidemia do leste Europeu é o fato de que a forma de transmissão mais frequente da infecção tem se dado por meio do compartilhamento de agulhas e seringas entre os usuários de drogas injetáveis. O número de usuários de heroína nesta região do globo é elevado, sendo estimado que o uso desta substância é feito por 1% da população. Este fato é um indicador do potencial risco de se ter nestes países uma epidemia maciça, haja visto que se estabelece entre os UDI, um grupo populacional que pode disseminar rapidamente a infecção para grande número de parceiros sexuais. Estudos na Federação Russa verificaram na cidade de Togliatti que 56% dos UDI desta localidade, de cerca de 1 milhão de habitantes, estão infectados pelo HIV e que 40% das mulheres profissionais do sexo e UDI, investigadas nesse universo, revelaram que não usam consistentemente preservativos com seus parceiros fixos e 25% não usam na prática de sexo comercial. Em Moscou uma pesquisa entre estudantes do nível secundário registrou que 4% dos alunos já tinham usado drogas injetáveis, ou seja, a infecção está se disseminando entre pessoas muito jovens e que ainda estão iniciando a vida sexual.

4 - Na América Latina e Caribe, há situações bem distintas. O Caribe é a área mais afetada, havendo países com prevalências próximas as da África Subsaariana. O Haiti e Bahamas são os países mais afetados, apresentando prevalências de 6% e 3,5% respectivamente, sendo a transmissão sexual a mais frequente e com predomínio heterossexual, embora os estudos atuais revelem que há expressiva prática bissexual. Esta

realidade não é muito diferente dos países da América Central e do Sul, embora as prevalências estejam ao redor de 1% na região centro-americana e 0,6% na América do Sul. Exceção a este padrão encontra-se no Brasil, Argentina, Chile, Paraguai e Uruguai, onde além da transmissão sexual, a disseminação do vírus por meio do uso de drogas injetáveis, também é importante.

A situação brasileira é a mais confortável da região tendo em vista que este é o único país onde a epidemia decresce (BRASIL, 2002) e que desde 1996 tem garantido o tratamento para todos os infectados (LEVI & VITÓRIA, 2002), o que tem determinado um perfil de sobrevivência dos afetados, similar a dos países industrializados (MARINS et al., 2003).

5 - Nos países ricos a epidemia que já é bem estabelecida, está em fase decrescente, havendo, no entanto, uma heterogeneidade nas taxas de infecção nos diferentes grupos de maior vulnerabilidade. Enquanto se observa prevalência estável de 20-30% entre UDI na Espanha e de 10-23% na França, há informações que metade das novas infecções ocorridas em 2000 e 2001 em Portugal ocorreram neste grupo populacional. Outro aspecto que caracteriza a região é o crescimento proporcional da transmissão heterossexual, porém é importante salientar, como visto na Inglaterra, Irlanda e em outros países europeus, que significativa parte destes novos infectados são originários de outros países ou viveram em países de alta prevalência.

Em decorrência a estas características, tem-se observado, tanto na Europa como nos Estados Unidos, que a epidemia tem crescido entre as populações mais pauperizadas e em grupos sociais marginalizados, como a população afro-americana e comunidade hispânica.

1.3- A Epidemia no Brasil e suas tendências

1.3.1- A epidemia inicial

A epidemia de AIDS no Brasil teve início quase simultâneo ao verificado nos Estados Unidos, apresentando, porém uma menor magnitude. O primeiro caso de AIDS no país, data de 1980, sendo que os seguintes só foram registrados em 1982 (BRASIL, 1987).

No início da epidemia (1982-86), verificou-se um predomínio da transmissão sexual da doença (83,5%) e dentro desta categoria, destacava-se o contato homossexual (54,3%) como o de maior importância, seguido do contato bissexual (24,4%) e um pequeno percentual de 4,8% ocorrido através do contato heterossexual (BRASIL, 1987).

A transmissão por sangue também foi registrada logo no início da epidemia, sendo que nos primeiros dois anos, esta só se deu por hemoderivados e transfusões. Porém, já em 1984, surgem os primeiros casos atribuídos ao uso de drogas injetáveis (UDI) no país (BRASIL, 1987).

No período de 1982 a 86, a transmissão por via sangüínea totalizou 10,6% dos casos, sendo as drogas injetáveis responsáveis por 5,1% deste total. Assim, nesta época, a transmissão por UDI sinalizava sua importância no futuro da epidemia, a qual se confirmou nos anos seguintes. Durante esta primeira década o número de transmissões por UDI cresceu rapidamente, representando 20,3% do modo de transmissão de todos os casos de 81-90.

Em relação à razão de masculinidade, na primeira fase da epidemia, verificou-se um grande predomínio de acometimento dos indivíduos do sexo masculino (BRASIL, 1992), sendo acentuada a desproporção homem/mulher, a qual atingiu em 1984 a cifra de 18:1. No entanto, esta proporção, na medida em que a epidemia se estabelecia, foi se reduzindo, demonstrando que o HIV tinha também outras rotas de circulação na população brasileira.

Tal mudança de perfil se define entre os anos de 1986-87, quando coincidentemente observa-se o crescimento da transmissão pelo uso de drogas endovenosas (BRASIL, 2002).

A faixa etária mais acometida inicialmente era o grupo de 25 a 40 anos apesar de já se observar proporções não desprezíveis entre aqueles de 15 a 25 e 40 a 50 anos. Com o passar do tempo, verificou-se que este padrão inicial sofreu mudanças, possivelmente em função do acesso do vírus a novas vias de transmissão, como também pela mudança do comportamento ocorrido em alguns subgrupos populacionais mais susceptíveis, podendo então se observar maior crescimento dos casos em outras faixas de idade, apesar de ainda se manter o maior número de ocorrências entre aqueles de 25 a 40 anos (BRASIL, 1994).

1.3.2- A epidemia atual

Nos dados de 2002 do Ministério da Saúde (BRASIL, 2002), constata-se a ocorrência de um decréscimo significativo da transmissão sanguínea, tornando-se a transmissão por sangue e hemoderivados um evento raro no Brasil.

Nota-se que a proporção de transmissão por uso de drogas injetáveis (UDI) que atingiu seus valores mais elevados em 1991 (31,2%), decresceu continuamente nesta década, a partir deste ano, de forma a reduzir-se para 12,1% dos casos atualmente.

A categoria de transmissão sexual, contrariamente das demais, apesar de no começo da década de 90 ter se reduzido em relação àquela por UDI, a partir de 1996 se amplia novamente, chegando a representar 74,4% dos casos no momento. No entanto, observa-se que a proporção de transmissão homo/bissexual caiu de 45,5% dos casos em 1990 para 16,3% em 2002 enquanto que a transmissão heterossexual, no mesmo período, aumentou de 16,4% para 58,0%, ou seja, houve uma heterossexualização da epidemia brasileira (BRASIL, 2002).

Provavelmente a expressiva transmissão do HIV via uso de drogas injetáveis na década de 80 e início na de 90, foi o fato de maior expressão na mudança do perfil da epidemia. Acredita-se que o uso de drogas injetáveis tenha sido a ponte da transmissão do vírus para o grupo heterossexual, dada a alta incidência observada entre os UDI (BRASIL, 1993). Em estudo realizado por Weniger et al. (1994) na Tailândia, observou-se a correlação descrita acima, além das seguintes etapas envolvidas na disseminação do vírus:

- 1ª - Rápida disseminação do HIV entre usuários de drogas injetáveis durante os anos de 1987-88.
- 2ª - Aumento rápido da prevalência entre as prostitutas.
- 3ª - Aumento rápido da transmissão entre homens não usuários de drogas injetáveis.
- 4ª - Transmissão do HIV para as parceiras regulares de homens não usuários de drogas injetáveis.
- 5ª - Identificado o aumento da transmissão perinatal.

Desta forma, parece que a disseminação do vírus entre usuários de drogas injetáveis é seguida pela transmissão secundária a heterossexuais não usuários (prostitutas, parceiros e parceiras de UDI).

No Brasil, esta cadeia de transmissão parece ter acontecido, sendo bastante sugestivo que o uso de droga injetável (UDI) constituiu-se na mais importante via de acesso do vírus, envolvida na expansão da epidemia para mulheres, recém-nascidos e adolescentes, além de também estar associada as distinções regionais observadas no país. Enquanto no Rio Grande do Norte o coeficiente de incidência aumentou de 0,6 para 1,9 por 100.000 habitantes entre 1987-91, no Mato Grosso do Sul o aumento foi de 0,8 para 4,4, em igual período de tempo. Esta diferença tem sido atribuída à maior frequência do uso de drogas injetáveis no Mato Grosso do Sul, onde observa-se que 22% dos casos de AIDS relatados estão associados a esta via de infecção, enquanto que no Rio Grande do Norte apenas 7% dos casos apresentam exposição (BRASIL, 1993).

O grau de escolaridade dos afetados evidencia outra distinção da epidemia atual em relação a observada na primeira década. Até 1990, havia uma proporção, entre os casos com escolaridade conhecida, de 45% entre aqueles com 8 ou mais anos de escolaridade, enquanto que 55,0% tinham de nenhum a 7 anos. Em 2002 a proporção daqueles com maior escolaridade reduziu-se para 34,1% e aqueles com menos de 7 anos totalizaram 65,9%. Considerando o nível de escolaridade como um estimador de nível sócio-econômico, pode-se inferir que a epidemia ampliou-se nas populações mais empobrecidas (BRASIL, 2002).

A distribuição regional dos casos no país também mudou. Nos anos iniciais, a doença se manteve muito concentrada nas regiões que foram o epicentro da epidemia, ou seja, inicialmente nos estados de São Paulo, Rio de Janeiro e posteriormente nos estados de Minas Gerais e Rio Grande do Sul, com predomínio dos casos em grandes cidades. No momento atual o que se observa é a ocorrência da doença em todas regiões do país e uma desconcentração dos casos para cidades de médio e pequeno porte, fato que tem sido descrito como interiorização da epidemia.

Observa-se ainda uma mudança de padrão ao se observar a distribuição da faixa etária dos casos. Nos anos iniciais (até 90), nota-se a maior incidência da doença entre aqueles de 25-34 anos, que totalizavam 41,5% dos casos, em 2002 a faixa etária predominante foi daqueles com 35-49 anos, a qual passou a concentrar 44,9% dos casos atuais (BRASIL, 2002), caracterizando um deslocamento de faixa etária, que indica que a infecção ou a doença está ocorrendo mais tardiamente.

É importante ressaltar que apesar da expansão dos casos por contato heterossexual, em mulheres, em populações mais pauperizadas e do fenômeno da desconcentração espacial, o número de novos casos vem decrescendo continuamente desde 1998, ano em que a epidemia atingiu seu ponto máximo (17335). Em 2001, foi verificada uma redução de 10% de casos em relação a 98. A mortalidade neste mesmo período mostrou também redução significativa, tendo o número de óbitos declinado de 7724 em 98 para 1423 em 2002 (BRASIL, 2002). O deslocamento de faixa etária observado, pode estar indicando que tem havido menor taxa de infecção, interpretação esta que ganha força ao se verificar que em estudos sentinelas realizados em gestantes e adultos jovens do sexo masculino (conscritos do exército) observou-se redução das prevalências em ambos grupos populacionais. Em conjunto com estes três indicadores, recente estudo de sobrevida nacional demonstrou que enquanto a sobrevida mediana dos afetados era de 5,1 meses em 1889 (CHEQUER et al., 1992), em 1996 tal estimativa passou para 58 meses (MARINS et al, 2003) e que o impacto da AIDS na esperança média de vida ao nascer que em 1996 era representado pela perda de 0,31 ano, em 2000 reduziu-se para 0,24 ano (GOTLIEB, CASTILHO e BUCHALLA, 2002).

Portanto os dados atuais mostram que a epidemia no Brasil está em fase de regressão, apesar de nos últimos anos o vírus ter se disseminado a grupos que tem grande potencial de levar a um recrudescimento da epidemia, dada a grande vulnerabilidade destes novos segmentos sociais atualmente envolvidos na cadeia de transmissão.

1.3.3- Desafios impostos pela epidemia, após a introdução da terapia anti-retroviral de alta potência.

No início da epidemia, o desconhecimento da doença, da sua etiologia e de seus mecanismos fisiopatológicos, determinaram aos acometidos um tempo de sobrevivência muito reduzido, além de evidenciar que esta nova patologia tinha letalidade de 100%. Outro aspecto observado nesta fase foi a dramática deterioração da qualidade de vida experienciada por tais doentes, dado o caráter insidioso da nova morbidade.

Infelizmente, apesar dos anos se passarem, esta situação pouco se modificou mesmo com os avanços no manejo das infecções oportunistas, da anti-bioticoterapia profilática, da descoberta dos primeiros medicamentos antiretrovirais (ARVs) como os inibidores da transcriptase reversa, e do desenvolvimento de cuidados clínicos e psico-social mais adequados dos afetados.

Neste período, as diferenças no tempo de sobrevida dos doentes em países pobres e ricos, já eram percebidas, no entanto mesmo com todas as vantagens tecnológicas existentes, o ganho de tempo de sobrevivência em países desenvolvidos, diferenciava-se dos demais por apenas poucos meses. Esta realidade foi retratada por MOCROFT et al. (1996) em um artigo de metanálise, no qual todos os estudos de sobrevida publicados nos principais periódicos existentes foram analisados, tendo sido observado que:

- Nos Estados Unidos, as medianas de sobrevida variaram de 11,4 meses em 1987 a 16,4 meses em 1993, sendo que na última referência que foi de 1994, registrou-se 15,9 meses. Foram revisados 13 estudos e, como pode se notar, houve aumento na sobrevivência, apesar de pouco significativo.
- Na Europa, as medianas variaram de 12,4 meses em 1988 a 20 meses em 1996, tendo sido relacionados estudos no Reino Unido, Itália, Noruega, Holanda e Dinamarca.
- Na Austrália verificou-se uma mediana em 1990 de 10,4 meses, em 1994 de 11,8 e de 14,3 meses em 1995.

Dentre os países em desenvolvimento, somente o Brasil e a Tailândia tinham estudos relacionados, sendo a sobrevida mediana ambas inferiores as demais. No Brasil o estudo de CHEQUER et al. (1992) referente ao período de 82 a 89, estimou uma sobrevida mediana de 5,1 meses e na Tailândia este valor foi de 7,0 meses.

Este cenário pouco animador só se modificou em junho de 1996, ano em que a história da AIDS mudou. Na 11ª Conferência Mundial de Aids-Vancouver (Canadá), foi apresentada a mais significativa intervenção sobre a história natural da doença. Uma nova classe de anti-retrovirais - “os inibidores de protease”(IP) havia sido descoberta e foi apresentada como muito promissora.

Demonstrou-se em estudos clínicos, que os IP associados ao uso de mais dois inibidores de transcriptase reversa (HO, 1996), tinham grande impacto na recuperação imunológica dos afetados, no aumento do tempo de sobrevivência, na redução da mortalidade e na qualidade de vida dos doentes. A partir destas evidências, os países ricos imediatamente passaram a utilizar esta nova associação denominada “HAART (High Active Anti-retroviral Therapy) ou terapia anti-retroviral de alta potência, também conhecida no nosso meio como terapia tripla ou “coquetel”. No Brasil, apesar dos altos custos destas moléculas, garantiu-se o acesso a esta terapia de maneira universal a partir de dezembro de 1996 (LEVI & VITÓRIA, 2002).

Nesta nova fase da epidemia, denominada em função da alta eficácia da terapia anti-retroviral como “pós-HAART”, vários estudos objetivando verificar se o impacto do “HAART” em condições não controladas se traduziram nos mesmos ganhos vistos nos estudos clínicos, foram feitos em diversos países do mundo e no Brasil, respectivamente. Os resultados encontrados no nosso país foram similares àqueles de vários países industrializados. Pacientes diagnosticados em San Francisco–USA (SCHWARCS et al., 2000) no biênio 95-96 tiveram uma sobrevida mediana de 31 meses, enquanto o estudo nacional brasileiro (MARINS et al., 2003), no mesmo período encontrou 36 meses. Na Austrália em 1996 a mediana de sobrevida foi de 28 meses (LY et al., 2000). Aos 36 meses, 67% dos casos de Aids diagnosticados nos Estados Unidos no ano de 96 ainda estavam vivos (LEE et al., 2001), enquanto que esta proporção foi de 58% no mesmo período no Brasil (MARINS et al., 2003). Valores pouco mais elevados se encontrou nos

países europeus – 78 a 88% (CHIESE et al., 1999), porém há que se considerar que o acesso à Terapia Tripla se deu mais precocemente em muitos destas localidades quando comparadas com o Brasil.

Diante disto, a era “pós-HAART” se configurou como uma realidade, havendo nesta fase uma longevidade acentuadamente maior e atribuível a introdução e acesso a este novo esquema terapêutico, possibilitando níveis de sobrevivência agora, de anos e não mais de meses (MARINS et al., 2003). O efeito desta terapêutica no curso clínico da AIDS foi notável, tendo sido observada drástica redução das infecções oportunistas típicas do período “pré-HAART” e introduzido uma nova percepção da doença, que passou a ser considerada uma doença crônica e tratável.

No entanto, dentro deste novo cenário mais favorável, observa-se que se agregaram outros desafios. O uso contínuo dos medicamentos ARV, por longo período de tempo, evidenciou com maior intensidade os efeitos tóxicos destes medicamentos. Passou-se a observar a ocorrência de efeitos adversos graves como pancreatite aguda e a toxicidade mitocondrial, além de distúrbios metabólicos como a resistência periférica a insulina, a hipercolesterolemia, a hipertrigliceridemia e alterações na distribuição de gorduras corporais, que tem efeitos estéticos deformantes como a lipodistrofia e a lipoatrofia (BARTLETT e GALLANT, 2002). Lamentavelmente até o momento, estas complicações que são de alto risco para a sobrevivência e para o conforto dos doentes, tem poucas perspectivas de solução.

Outra questão de relevância, decorrente do ganho de maior longevidade, refere-se ao aparecimento do efeito das co-infecções, que no período “pré-HAART” devido a rápida evolução dos casos de AIDS para o óbito, não tinham papel significativo no desfecho clínico desta patologia. O ganho de sobrevivência, como já visto para outras patologias, possibilitou que as hepatites virais, que eram co-infecções já conhecidas como de alta prevalência devido as vias comuns de transmissão com o vírus HIV, emergissem de maneira tipicamente oportunista, pois a imunodepressão consequente a ação do HIV tem sido relatada como um fator associado a maior velocidade de evolução tanto da hepatite B como da hepatite C (GONZALES e TALAL, 2003).

Sabendo-se que a hepatite C é de grande infectividade por via parenteral, que a taxa de cronificação do vírus da hepatite C (HCV) é de 50 a 85% (FOCCACIA, SCILIANO e SANTOS, 2002; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003; LINCON, PETOMENEUS e GORE, 2003) enquanto do vírus da hepatite B está ao redor de 10% e que na epidemia brasileira cerca de 20% dos casos contraíram a infecção por uso de drogas injetáveis (BRASIL, 2002), nos quais estima-se que a prevalência de HCV seja de 50 a 80% (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003), há atualmente no Brasil um expressivo número de doentes co-infectados por HIV/HCV que podem estar tendo sua sobrevida reduzida ou pela ação da imunodepressão acelerando a evolução da hepatite ou pela ação do próprio HCV induzindo de maneira sinérgica a imunodepressão.

Não menos importante é a influência da redução das condições sócio-econômicas dos afetados, nesta nova fase da epidemia. Como vários estudos clássicos têm demonstrado (TOWNSEND et al., 1993; MARMOT & WILKINSON, 1999; KRIEGER, 2001; PAIM, 1997; SILVA e BARROS, 2002), os riscos de morbimortalidade destas populações são sempre maiores ao se comparar com os grupos sociais de maior poder aquisitivo, seja porque o meio social as expõe mais aos agentes, seja pelas condições nutricionais desvantajosas que debilitam a resposta imunológica aos patógeno, seja pelo fato de que este segmento social tem menor acesso ao conhecimento, o que reduz as possibilidades de realização do auto cuidado ou ainda pelas restrições vividas por estas pessoas ao acesso a serviços e a novas terapêuticas, mesmo que estes sejam públicos.

Tendo em vista que as desigualdades sociais no Brasil são intensas, é possível que estas fragilidades do tecido social brasileiro estejam atuando como um fator gerador de diferenciação na possibilidade de sobrevivência dos afetados pela AIDS, per si ou como um substrato que agrega à epidemia comorbidades típicas de ambientes com condições desfavoráveis de vida, como a tuberculose. Tal hipótese ganha força ao se observar que em 1989 no Brasil, esta patologia era a segunda infecção oportunista (IO) mais freqüente (CHEQUER et al., 1992) dentre os afetados e que em 1995-96, período onde já se observava maior acometimento daqueles de menor nível sócio-econômico, a tuberculose passou a ser a (IO) mais freqüente (MARINS et al., 2003). Este fato é preocupante, considerando-se que vários estudos têm demonstrado ser a co-infecção Tb/HIV indutora de

acentuada elevação dos coeficientes de incidência de Tb (DYE et al., 1999; WILLIANS et al., 2003) e de altas taxas de mortalidade entre os pacientes de AIDS, dado o sinergismo existente entre a micobacteriose e a infecção pelo HIV (DEL AMO et al., 1999; MUKABI et al., 2001)

Desta maneira, mesmo tendo-se encontrado no Brasil, um tempo de sobrevida para os pacientes de Aids praticamente igual a dos países desenvolvidos, o que é inegavelmente consequência de uma política pública exituosa, considerando-se a grande iniquidade social ainda presente em nosso meio, faz-se necessário analisar como esta pode atuar no comportamento da epidemia brasileira e como as antigas e novas comorbidades representadas pela Tuberculose e a Hepatite C estão modificando os risco de sobrevivência das pessoas infectadas frente a esta nova face da AIDS.

2- OBJETIVOS

2.1. Objetivos Gerais

1. Verificar a influência das condições sócio-econômicas no perfil da epidemia e na sobrevida dos afetados pela Aids, na coorte de 1995-1996.
2. Identificar a prevalência da co-infecção HIV/HCV entre os pacientes testados para HCV em 1995-1996, comparando características sócio-demográficas, presença de sintomas e infecções oportunistas, acesso a terapia e tempo de sobrevida entre co-infectados e monoinfectados.
3. Identificar a prevalência da tuberculose na coorte de 1995-1996, segundo características sócio-demográficas, presença de sintomas e infecções oportunistas, acesso a terapia antiretroviral e comparar a sobrevida destes pacientes com aqueles que tiveram o diagnóstico de AIDS realizado por outras patologias definidoras de Aids.

2.2. Objetivos Específicos

- 1.1. Analisar as diferenças do padrão epidemiológico da AIDS entre segmentos sociais no Brasil.
- 1.2. Analisar segundo segmento social, as condições clínicas no momento do diagnóstico.
- 1.3. Analisar o uso de medicamentos anti-retrovirais nos diferentes níveis sócio-econômicos.
- 1.4. Verificar a sobrevida mediana dos pacientes aos 60 meses, de acordo com os níveis sócio-econômicos para as variáveis sócio-demográficas, epidemiológicas, condições clínicas e uso de medicamentos anti-retrovirais (ARV).
- 1.5. Verificar a frequência do uso de profilaxias para pneumonia por *Pneumocystis carinii* (PPC) e tuberculose (TB) nos diferentes níveis sócio-econômicos, bem como o impacto destas na sobrevida.

- 2.1. Verificar a frequência de realização de sorologia anti-HCV.
- 2.2. Identificar a prevalência da co-infecção HIV/HCV no grupo de pacientes que realizaram sorologia anti-HCV.
- 2.3. Verificar a distribuição da co-infecção HIV/HCV segundo dados sócio- demográficos e epidemiológicos.
- 2.4. Comparar a prevalência de sinais/sintomas e de infecções oportunistas (IO) entre co-infectados e monoinfectados pelo vírus HIV.
- 2.5. Comparar a frequência da co-infecção em relação a monoinfecção por HIV segundo critérios de diagnóstico, ano de diagnóstico, infecção por hepatite B, profilaxia para TB e PPC e utilização de ARV.
- 2.6. Comparar a sobrevida dos co-infectados aos 60 meses segundo variáveis sócio-econômicas, epidemiológicas, critério diagnóstico, quadro clínico e uso de ARV.
- 2.7. Verificar se a co-infecção pelo vírus da hepatite C é um fator de redução na sobrevida dos afetados pelo HIV.
- 3.1. Identificar a prevalência de TB ao diagnóstico, segundo aspectos sócio-econômicos, demográficos, epidemiológicos e uso de ARV.
- 3.2. Verificar a frequência de sinais/sintomas e outras I.O. associadas ao diagnóstico da comorbidade AIDS/TB.
- 3.3. Verificar a prevalência de TB segundo critério diagnóstico de Aids, ano de diagnóstico, infecção por hepatite B e C, tipo de terapia ARV utilizada e uso de profilaxias para TB e PPC.
- 3.4. Comparar a sobrevida dos pacientes de Aids que tiveram TB com os que tiveram outras IO.
- 3.5. Verificar a sobrevida dos pacientes de Aids que tiveram TB e que receberam profilaxia com os que não receberam.

3- MATERIAL E MÉTODOS

Este é um estudo tipo coorte não concorrente. A coorte analisada foi composta por 2821 pacientes de Aids que constituem uma amostra dos 40.587 casos da doença notificados à Coordenação Nacional de DST/Aids - MS e diagnosticados em 1995 e 1996.

O cálculo do tamanho mínimo da amostra, necessário para estimar a sobrevida mediana para cada ano de estudo, considerou um intervalo de confiança de 95%, um erro aceitável de 20 dias em torno da mediana, e uma estimativa do desvio padrão da sobrevida mediana obtida em estudo prévio (CHEQUER et al., 1992).

Definido o tamanho amostral, os casos foram agrupados em quatro estratos segundo as regiões Sul, Sudeste, Nordeste e Centro-Oeste/Norte do país. A amostra retirada foi proporcional ao número de pacientes dos estratos dentro de cada região, selecionou-se estados que tivessem maior número de casos e melhor qualidade do sistema de notificação.

Desta forma foram selecionados: Pará, Mato Grosso, Pernambuco, São Paulo, Paraná, Minas Gerais e Rio de Janeiro. Para cada estado selecionado, foram listados todos os municípios que tinham no mínimo 40 casos notificados em 1995 e em 96. Foi selecionado primeiro a capital, caso esta estivesse listada, e secundariamente os municípios do interior, de forma que se mantivesse a proporcionalidade da distribuição dos casos por região e a representação de cidades grandes e médias. A seleção dos casos em cada município foi aleatória, quando não foram tomados todos os casos. Desta forma, as frações amostrais variaram de 100% em várias cidades a 11% dos casos na cidade de São Paulo. Foram selecionadas 18 cidades, assim distribuídas: no Paraná - Curitiba e Londrina; em São Paulo - São Paulo, Bauru, Jacareí, Sorocaba, S. Bernardo do Campo, São J. dos Campos, S.J. do Rio Preto; em Minas Gerais - Belo Horizonte, Uberlândia e Juiz de Fora; no Rio de Janeiro - Rio de Janeiro, São Gonçalo e Niterói; em Pernambuco - Recife e Olinda; no Pará foi selecionada apenas Belém como capital e no Mato Grosso, apenas Rondonópolis, pois estes estados não tinham outras cidades com ao menos 40 casos notificados em cada ano de estudo.

Foram critérios de inclusão dos casos: ter 13 anos ou mais de idade no momento do diagnóstico, ser residente no município que foi selecionado, ter sido diagnosticado em 1995 ou 1996 e ter, na ficha de notificação, informação sobre o número

da unidade notificante bem como a data de nascimento. Foram excluídos os casos que tinham menos de sete dias entre a data de diagnóstico e a data do óbito e aqueles notificados por critério óbito, pelo fato de fornecerem informações muito limitadas ao estudo. Os dados de óbito foram baseados em informações dos prontuários, dos boletins epidemiológicos locais e do Banco Nacional de Aids.

Dos 3930 casos da amostra original, um total de 1109 foram excluídos pelas seguintes razões:

- a) 252 casos, segundo o prontuário, tinham data de diagnóstico em período anterior ou posterior a 1995-96.
- b) 65 não preenchiam nenhum critério de diagnóstico para Aids.
- c) 110 sobreviveram menos de 7 dias em relação a data do diagnóstico.
- d) 20 eram duplicações.
- e) 292 não tiveram o prontuário médico localizado no município notificante.
- f) 165 tinham prontuários sem dados suficientes.
- g) 160 não foram incluídos porque o prazo para a coleta de dados havia terminado.
- h) 45 casos foram excluídos por outras razões

*Após as exclusões, resultaram para a análise 2821 casos.

Os revisores dos prontuários foram enfermeiros e médicos que já atuavam em Vigilância Epidemiológica de Aids, treinados para a coleta de dados do presente estudo e que dispunham de um manual de instruções pormenorizadas (anexo 2).

A coleta de dados ocorreu entre abril de 2000 e janeiro de 2002. Todas as informações coletadas dos prontuários foram checadas com as existentes na ficha de notificação oficial, inclusive as datas de diagnóstico. Os dados coletados foram revisados

por supervisores de campo local, devidamente treinados, e pelo pesquisador principal, após serem recebidos pelo nível central. Fichas incompletas e dados inconsistentes foram devolvidos para nova verificação, antes da digitação no banco de dados. O banco para entrada dos dados foi elaborado com o programa EPIINFO 6.04c (1998) e a digitação foi feita por técnico treinado.

A ficha de coleta de dados (anexo 1) incluiu os seguintes conjuntos de variáveis: a) dados de identificação do serviço notificante- Município, unidade federada, unidade de saúde, fone/fax da unidade de saúde, data de preenchimento do questionário, data de matrícula no serviço, data do diagnóstico de Aids na ficha de investigação epidemiológica, data da notificação do caso, descrição do serviço; b) dados de identificação do paciente- nome, número do prontuário, data de nascimento, sexo, nome da mãe, escolaridade e município de residência; c) dados relativos ao diagnóstico de Aids e situação atual - data da primeira consulta médica no serviço, data do diagnóstico de Aids após revisão do prontuário, data da última consulta ou segmento, dados de transferência para outros serviços, situação vital atual e critério(s) de definição de caso utilizando-se a definição do “Center for Disease Control-CDC” modificado-1992, definição do consenso Rio de Janeiro/Caracas e definição de contagem de linfócitos CD4<350 nos notificados a partir de 98 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1998); d) dados epidemiológicos - categoria de transmissão sexual por tipo de prática, categoria de transmissão sangüínea por tipo de contato com sangue, categoria de transmissão vertical e a categoria ignorada; e) presença de infecção oportunista que contribuiu para a definição do caso e seu respectivo tipo de diagnóstico; f) outras condições associadas à Aids, até o momento de diagnóstico; g) outras doenças não associadas à Aids, no momento diagnóstico; h) dados de exames laboratoriais - hemograma com número total de leucócitos e linfócitos no momento diagnóstico, contagem de CD4, realização de sorologia para hepatite, situação sorológica para hepatite B e C; i) dados de terapia antiretroviral - uso de ARV, data do início do primeiro esquema de ARV e seu tipo, esquemas de ARV utilizados na vida em ordem cronológica e por tipo de medicamento; j) dados de terapias profiláticas para pneumonia por *Pneumocystis carinii* e para Tuberculose.

Utilizaram-se as informações sobre escolaridade para a inferência de nível sócio-econômico, estratificada nas seguintes faixas: Ignorado/ 1º Grau incompleto para aqueles que não tinham nenhuma escolaridade ou tinham até 8ª série escolar incompleta; 1º Grau completo/ 2º Grau incompleto para os que tinham a 8ª série escolar completa e o Colegial incompleto, 2º Grau completo para os que tinham finalizado o Colegial e Superior para os que tinham no mínimo iniciado alguma série do nível superior.

O diagnóstico da co-infecção por Hepatite C foi realizado através da constatação de registro no prontuário de uma sorologia positiva em prova imunoenzimática -ELISA. Não foram utilizadas provas confirmatórias por imunoblot e PCR HCV-RNA porque não eram realizadas na rotina, no período 1995-1996.

O diagnóstico da Hepatite B, foi feito por meio da presença do marcador HbsAg, que possibilita a identificação de casos em fase aguda ou crônica da infecção e descarta os casos de cicatriz sorológica (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003). É importante destacar que nos anos estudados as sorologias tanto para a Hepatite B como para a Hepatite C ainda não eram recomendadas como rotina para todos os pacientes portadores de HIV.

Os casos de tuberculose foram definidos pela presença de baciloscopia positiva para *m. tuberculosis* e ou exame radiológico compatível e ou biópsia e ou diagnóstico clínico presuntivo. Não se considerou a diferenciação de formas clínicas (pulmonares e extra-pulmonares).

Para a análise foram feitas tabelas de frequência das variáveis categóricas e estatísticas descritivas (média, desvio padrão, mínimo e máximo) das variáveis contínuas.

Para medir a associação entre 2 variáveis categóricas foi utilizado o teste Qui-Quadrado ou, quando necessário, o teste exato de Fisher. Para comparar os valores de uma variável contínua entre as classes de uma variável categórica foi utilizado o teste de Mann-Whitney (para variáveis com 2 categorias) e o teste de Kruskal-Wallis (para variáveis com 3 ou mais categorias). Para analisar a sobrevida dos pacientes foi utilizado o método de estimação de Kaplan-Meier, com o qual também calculou-se a porcentagem de sobreviventes aos 60 meses do diagnóstico. Para comparar a sobrevida

entre os grupos de interesse foi utilizado o teste Log-Rank. Para analisar a influência conjunta das variáveis de interesse na sobrevida dos pacientes com AIDS, foi utilizada a Análise de Regressão de Cox com a estimação dos “hazards ratios” (HR). O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5%. Para a realização das análises utilizou-se o pacote estatístico SAS -STATISTICAL ANALYSIS SYSTEM VERSION 8.02, 2002.

O protocolo de estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Programa Estadual de Aids de São Paulo.

4- RESULTADOS

4.1. ARTIGO 1 - Desigualdades Sociais na Sobrevivência e no Padrão Epidemiológico dos casos de Aids. Coorte Brasileira de 1995-96.

Marins, José Ricardo Pio *@; Barros, Marilisa Berti de Azevedo*; Letícia Chile*; Hearst, Norman §; Chen, Sanny ‡; Machado, Helymar da Costa*; Jamal, Leda de Fátima †.

*Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brazil.

@Programa Nacional de DST/Aids, Brazil

§ University of California, San Francisco, United States

‡ Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, United States

† Coordenação Estadual de DST/Aids de São Paulo, Brazil

Correspondência para

José Ricardo Pio Marins, MD, MPH, Ministério da Saúde - Programa Nacional de DST/Aids. Av. W3 Norte, SEPN

511, bloco C, COD-70750-00, Brasília- DF- Brazil.

Telefax: +55 61 4488005; Email: piomarins@aids.gov.br.

RESUMO

É consistente na literatura a relação entre condições sócio-econômicas e saúde. No Brasil apesar do acesso universal aos ARV, tem-se que considerar a influência da pauperização dos pacientes de Aids na determinação de diferenças na sobrevida dos afetados. Este estudo analisou as características demográficas, clínicas, acesso a ARV e sobrevida dos afetados segundo as condições sócio-econômicas, utilizando como indicador a escolaridade. Resultados: 51,3% dos afetados tem menos de 8 anos de escolaridade, 72,7% são do sexo masculino, 45,2% dos casos tiveram transmissão heterossexual. Nos de menor escolaridade em relação aos de maior, há maior proporção de mulheres, de pacientes com menos de 25 anos, maior proporção de transmissão por UDI e Heterossexual. Há maior prevalência de caquexia, febre, diarreia, anemia, tosse e astenia entre os mais pobres, bem como estes, tem maior número de sinais e sintomas e menor de IO. A Tuberculose foi mais freqüente entre os de menor escolaridade enquanto que SK, CMV disseminado, Herpes simples e Candidíase esofágica, foram mais comum nos de maior. O acesso a TARV foi 2,73 vezes menor entre os mais pobres. A análise de Kaplan-Meier mostra que a sobrevida dos menos escolarizados foi menor em todas estratificações de sexo, idade, exposição, critério diagnóstico, e ano de diagnóstico, não se mantendo diferenças segundo tipos de TARV. A análise de regressão de Cox revelou que são fatores associados às diferenças encontradas, a diferença entre os extremos de escolaridade, o critério de diagnóstico, o número de sintomas, ano de diagnóstico e a TARV. Discussão: A diferença de condição sócio-econômica, apesar do acesso universal a terapia, determina perfil distinto da epidemia entre os mais pobres e os de melhores condições de vida. O fato do acesso a ARV ser menor entre os mais pobres, determinou menor chance de sobrevivência para aqueles com condições muito precárias de vida (menos de 8 anos de escolaridade), fato que mesmo com o grande efeito dos ARV, não desapareceu na análise multivariada. Portanto é preciso reconhecer que o acesso universal a serviços ameniza as diferenças, mas não garante a equidade e que ações promotoras para melhorar as condições de vida e de assistência aos grupos menos favorecidos precisam ser implementadas para anular tais diferenças.

INTRODUÇÃO

No Brasil, haviam sido registrados 257.588 casos de Aids até Dezembro de 2002 (BRASIL, 2002). A epidemia atual, que está em fase decrescente apesar de ainda ter elevado número de casos novos (BRASIL, 2002), apresenta predomínio da transmissão por via heterossexual, crescimento da proporção de casos em mulheres e expansão dos grandes centros urbanos para as médias e pequenas cidades (Fonseca et al., 2000; BRASIL, 2002; Szwarcwald et al., 1997).

O país conta com um Sistema Único de Saúde (SUS) que tem como princípio o acesso universal à promoção e proteção à saúde. Este sistema dispõe de uma ampla rede de serviços dedicados a Aids que realizam assistência especializada e, também, diversas ações no campo da prevenção (BASSO, 2002). A disponibilização de anti-retrovirais teve início em 1992 com a monoterapia, seguindo-se a introdução da terapia dupla e, no final de 1996, frente às evidências da expressiva redução da mortalidade e aumento da sobrevida em ensaios clínicos (HO, 1996), passou-se a utilizar a terapia tripla em todo o território nacional, a despeito de seu alto custo.

Assim como em diversos países desenvolvidos (GEBHARDT et al., 1998; CONTI et al., 2000; LEE et al., 2001; SCWARCZ et al., 2000; PORTA et al., 1999; MOORE et al., 1999; PEZZOTI et al., 1999; LI et al., 2000; KHOLOUD et al., 2000; HOGG et al., 1998), após a introdução deste último regime terapêutico, observou-se abrupta redução da mortalidade em nosso meio (CASSEB et al., 1999, BRASIL, 2002), tendo a sobrevida mediana ampliado de 5,1 meses, em casos diagnosticados até 1989 (CHEQUER et al., 1992), para 58 meses, nos diagnosticados em 1996 (MARINS et al., 2003).

No entanto, é importante considerar que o Brasil é um país com grandes carências e desigualdades sociais e que a observação da evolução da epidemia, apenas para o conjunto da população, poderia estar omitindo perfis diversos, com facetas específicas que poderiam estar presentes nos distintos segmentos sociais. Uma epidemia pode ser a composição de várias outras que estejam se desenvolvendo, simultaneamente ou não, nas diferentes classes sociais. Barata (2000), desvelou o padrão da epidemia de meningite

ocorrida na década de 70 em São Paulo, detectando as especificidades de intensidade e cronologia com que a epidemia se desenvolvia nos distintos segmentos sociais conformados segundo a área de residência no município.

É consistente na literatura a observação da relação entre condições de vida e saúde. Autores têm procurado situar a história de vida e analisar os processos envolvidos nessa relação (TOWNSEND et al., 1993; MARMOT & WILKINSON, 1999; KRIEGER, 2001; PAIM, 1997; SILVA e BARROS, 2002). Os estudos registram fartamente maiores taxas de incidência, letalidade e mortalidade nos segmentos sociais de pior condição socio-econômica, para a maior parte das doenças. Pesquisas com diferentes desenhos de estudo (de base individual ou ecológicos), voltadas para diversificados eventos de saúde e utilizando diferentes medidas de disparidades (BORREL et al., 1997) têm detectado significativos, e mesmo, crescentes graus de desigualdade em saúde (SINGH, 2003). É de se destacar que além de condições materiais de vidas desvantajosas (habitação, saneamento, alimentação, transporte, condições de trabalho, etc) os segmentos socialmente espoliados têm acesso mais restrito aos novos conhecimentos sobre saúde e menores possibilidades de desenvolverem comportamentos “saudáveis”. Pesquisas que analisam as desigualdades sociais segundo a prevalência de comportamentos relacionados à saúde têm registrado as maiores prevalências de práticas não saudáveis nos grupos de menor nível de renda, sendo estas também aquelas que tendem a apresentar maior dificuldade em abandoná-las (JARVIS et al., 1999). Os autores apontam a tendência de ampliação das iniquidades em saúde em decorrência do crescente distanciamento entre os segmentos sociais na adoção de práticas saudáveis (DOLL, 1998).

A AIDS é uma das doenças que, diferente da maioria, apresentou taxas mais elevadas nos segmentos economicamente favorecidos inicialmente. Estudos de base ecológica revelaram maiores taxas de mortalidade por Aids em áreas de melhor nível socio-econômico (LUNA, DRUMOND e BARROS, 2000), FONSECA et al. (2000) mostraram que, no Brasil, em 1996, a taxa de incidência da Aids em homens era mais elevada no grupo de maior escolaridade, embora as diferenças entre os estratos viessem progressivamente diminuindo e tivessem sido muito mais expressivas em 1989. Apenas na região sudeste, na qual ocorre 60% dos casos de AIDS do país, a taxa já havia se tornado,

desde 1994, mais elevada nos de menor escolaridade; nas outras regiões, a incidência ainda era, em 1996, mais elevada nos homens de maior escolaridade. Nas mulheres, considerando os dados globais do país e o da região sudeste, as taxas haviam sido sempre mais elevadas no estrato de menor escolaridade. Os resultados deste estudo indicam com clareza a presença mais significativa da doença, considerando a população masculina, nos estratos de melhor nível de escolaridade, especialmente no início da epidemia, e o expressivo crescimento que a epidemia brasileira vem apresentando nos segmentos de baixo nível sócio-econômico.

Em outros países têm sido detectadas maiores taxas de incidência e mortalidade por AIDS nos grupos socialmente desfavorecidos. Em estudo ecológico que analisou diferenciais intra-urbanos em Roma, MICHELLOZZI et al. (1999) verificaram que em homens jovens, AIDS e intoxicação por drogas foram as causas de morte responsáveis pelas maiores diferenças entre os grupos sociais, em prejuízo do estrato de nível sócio-econômico inferior. Estudo de base individual, realizado em Madri e Barcelona, também revelou que a AIDS é a responsável pela maior diferença das taxas de mortalidade entre os grupos de menor e maior nível educacional (BORREL et al., 1997).

Quanto ao acesso ao tratamento e à sobrevida, é provável que os grandes ganhos em esperança de vida conseguidos com a terapia tripla no Brasil não sejam homogêneos entre os estratos sociais, mesmo dispondo-se de um sistema de saúde universal e de uma política de medicamentos abrangente. Em pesquisa realizada na Itália, RAPITI et al. (2000), encontraram para 1996-97, menor sobrevida entre os pacientes de baixo nível sócio-econômico (HR=2,81), sendo que usando a mesma metodologia não observavam diferença de sobrevida para o período 1993-95. Nos Estados Unidos, BING et al. (1999) e SORVILHO et al. (1999), observaram menor uso de terapia tripla nos de pior renda e na Suíça, JUNGHANS et al. (1999) verificou que aqueles de piores condições econômicas haviam começado mais tardiamente o tratamento potente (Tripla), o que certamente determinou redução da sobrevida nestes pacientes, já que o acesso a esta terapia, na literatura, tem sido identificado como o preditor de maior importância para a sobrevivência (MARINS et al., 2003). A exceção a estes estudos é o de KATZ et al. (1998) que não encontraram em Los Angeles, em pacientes que haviam sido diagnosticados entre 1985 e 95, diferenças de sobrevivência segundo o nível sócio-econômico.

Dada a existência das profundas e persistentes desigualdades sócio-econômicas no Brasil e as evidências de como estas diferenças podem influenciar o curso das condições de saúde de uma população, considera-se necessário desvendar como tais fatores podem estar interferindo na epidemia brasileira de Aids, com o intuito de verificar se estão sendo imprimidos padrões epidemiológicos distintos e se estão presentes desigualdades de prognósticos, o que implica na necessidade de formulação de políticas públicas que venham a garantir maior equidade.

Este trabalho tem como objetivo analisar as diferenças do padrão epidemiológico da AIDS entre segmentos sociais no Brasil, utilizando o nível de escolaridade como “proxy” da classe social dado os numerosos trabalhos que tem validado tal indicador (Fonseca et al., 2000), considerando o perfil epidemiológico, as condições clínicas no momento do diagnóstico, o uso de profilaxias, de medicamentos anti-retrovirais e em especial da sobrevida dos pacientes.

MÉTODO

Este é um estudo tipo coorte não concorrente. A coorte analisada foi composta por 2821 pacientes de AIDS que constituem uma amostra dos 40.587 casos da doença notificados à Coordenação Nacional de DST/Aids - MS e diagnosticados em 1995 e 1996.

O cálculo do tamanho mínimo da amostra necessário para estimar a sobrevida mediana para cada ano de estudo considerou um intervalo de confiança de 95%, um erro aceitável de 20 dias em torno da mediana, e uma estimativa do desvio padrão da sobrevida mediana obtida em estudo prévio (CHEQUER et al., 1992).

Definido o tamanho amostral, os casos foram agrupados em quatro estratos segundo as regiões Sul, Sudeste, Nordeste e Centro-Oeste/Norte do país. A amostra retirada foi proporcional ao número de pacientes dos estratos e dentro de cada região, selecionou-se estados que tivessem maior número de casos e melhor qualidade do sistema de notificação. Desta forma foram selecionados: Pará, Mato Grosso, Pernambuco, São Paulo, Paraná, Minas Gerais e Rio de Janeiro.

Para cada estado selecionado, foram listados todos os municípios que tinham no mínimo 40 casos notificados em 1995 e em 96. Foi selecionado primeiro a capital, caso esta estivesse listada, e secundariamente os municípios do interior, de forma que se mantivesse a proporcionalidade da distribuição dos casos por região e a representação de cidades grandes e médias. A seleção dos casos em cada município foi aleatória, quando não foram tomados todos os casos. Desta forma as frações amostrais variaram de 100% em várias cidades a 11% dos casos na cidade de São Paulo.

Foram selecionadas 18 cidades, assim distribuídas: no Paraná - Curitiba e Londrina; em São Paulo - São Paulo, Bauru, Jacareí, Sorocaba, S. Bernardo do Campo, São J. dos Campos, S.J. do Rio Preto; em Minas Gerais - Belo Horizonte, Uberlândia e Juiz de Fora; no Rio de Janeiro - Rio de Janeiro, São Gonçalo e Niterói; em Pernambuco - Recife e Olinda; no Pará foi selecionada apenas Belém como capital e no Mato Grosso, apenas Rondonópolis, pois estes estados não tinham outras cidades com ao menos 40 casos notificados em cada ano de estudo.

Foram critérios de inclusão dos casos: ter 13 anos ou mais de idade no momento do diagnóstico, ser residente no município que foi selecionado, ter sido diagnosticado em 1995 ou 1996 e ter, na ficha de notificação, informação sobre o número da unidade notificante bem como a data de nascimento.

Foram excluídos os casos que tinham menos de sete dias entre a data de diagnóstico e a data do óbito e aqueles notificados por critério óbito, pelo fato de fornecerem informações muito limitadas ao estudo. Os dados de óbito foram baseados em informações dos prontuários, dos boletins epidemiológicos locais e do Banco Nacional de Aids.

Dos 3930 casos da amostra original, um total de 1109 foram excluídos pelas seguintes razões:

- a) 252 casos, segundo o prontuário, tinham data de diagnóstico em período anterior ou posterior a 1995-96.
- b) 65 não preenchiam nenhum critério de diagnóstico para Aids.
- c) 110 sobreviveram menos de 7 dias em relação a data do diagnóstico.
- d) 20 eram duplicações.

- e) 292 não tiveram o prontuário médico localizado no município notificante.
- f) 165 tinham prontuários sem dados suficientes.
- g) 160 não foram incluídos porque o prazo para a coleta de dados havia terminado.
- h) 45 casos foram excluídos por outras razões.

*Após as exclusões, resultaram para a análise 2821 casos.

Os revisores dos prontuários foram enfermeiros e médicos que já atuavam em Vigilância Epidemiológica de AIDS, treinados para a coleta dos dados do presente estudo, que dispunham de um manual de instruções pormenorizadas.

A coleta de dados ocorreu entre abril de 2000 e janeiro de 2002. Todas as informações coletadas dos prontuários foram checadas com as existentes na ficha de notificação oficial, inclusive as datas de diagnóstico. Os dados coletados foram revisados por supervisores de campo local, devidamente treinados, e pelo pesquisador principal, após serem recebidos pelo nível central. Fichas incompletas e dados inconsistentes foram devolvidos para nova verificação, antes da digitação no banco de dados. O banco para entrada dos dados foi elaborado com o programa EPIINFO 6.04c (1998) e a digitação foi feita por técnico treinado.

As variáveis analisadas neste estudo foram: sexo, idade, escolaridade, categoria de transmissão, critério diagnóstico segundo definição do Center for Disease Control- Atlanta - USA modificado-1992 (CDC modificado), definição do consenso de Rio de Janeiro/Caracas (RJ/CARACAS) e contagem de linfócitos CD4<350 nos notificados a partir de 98 (BRASIL, 1998), diagnósticos de infecções oportunistas, sinais e sintomas no momento do diagnóstico de AIDS doença, contagem de CD4, terapia ARV segundo tipo de regime utilizado, profilaxia primária para PPC e para TB.

Utilizaram-se as informações sobre escolaridade para a inferência de nível sócio-econômico, agrupando-as em 5 estratos: Ignorado/ 1ºGrau incompleto para aqueles que não tinham nenhuma escolaridade ou tinham até 8 anos de escolaridade incompletos; 1º

Grau completo/ 2º Grau incompleto para os que tinham mais de 8 anos e menos de 11 anos, 2º Grau completo para os que tinham 11 anos completos e Superior para os que tinham no mínimo iniciado a universidade. Compararam-se os resultados observados entre aqueles que tinham esta informação com os 815 casos, onde o grau de escolaridade era ignorado.

Para a análise foram feitas tabelas de frequência das variáveis categóricas e estatísticas descritivas (média, desvio padrão, mínimo e máximo) das variáveis contínuas. Para medir a associação entre 2 variáveis categóricas foi utilizado o teste Qui-Quadrado ou, quando necessário, o teste exato de Fisher. Para comparar os valores de uma variável contínua entre as classes de uma variável categórica foi utilizado o teste de Mann-Whitney (para variáveis com 2 categorias) e o teste de Kruskal-Wallis (para variáveis com 3 ou mais categorias). Para analisar a sobrevida dos pacientes foi utilizado o método de estimação de Kaplan-Meier, com o qual também calculou-se a porcentagem de sobreviventes aos 60 meses do diagnóstico. Para comparar a sobrevida entre os grupos de interesse foi utilizado o teste Log-Rank. Para analisar a influência conjunta das variáveis de interesse sobre a escolaridade na sobrevida dos pacientes com AIDS, foi utilizada a Análise de Regressão de Cox com a estimação dos “hazards ratios” (HR). O nível de significância adotado para os testes estatísticos, foi de 5%. Para a realização das análises utilizou-se o pacote estatístico SAS - STATISTICAL ANALYSIS SYSTEM versão 8.02 (2001).

O protocolo de estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Programa Estadual de Aids de São Paulo.

RESULTADOS

A distribuição segundo sexo, idade e categoria de exposição (tabela 1) revela para o conjunto dos casos, predomínio do sexo masculino (72,7%), da faixa etária de 25 a 34 anos (45,2%) e da forma de exposição heterossexual (41,1%). Os analfabetos ou com 1º grau incompleto constituem a maioria dos pacientes (51,3%) sendo que aqueles com 2º grau completo e com instrução superior representam 12,1% e 12,5% dos casos, respectivamente.

O padrão epidemiológico difere muito entre os estratos definidos por nível de escolaridade. No grupo de menor escolaridade tem-se 32,7% de mulheres, enquanto no nível superior, estas representam apenas 14,8% dos casos. A proporção de pessoas mais jovens (<25 anos) é mais elevada no grupo de menor instrução (13,9%), em contraste com a participação de apenas 2,4% entre os de nível superior. Nos pacientes de escolaridade mais elevada é observada a maior proporção de casos com 35 anos ou mais (60,1%).

As categorias de exposição heterossexual e UDI são mais frequentes entre os pacientes que tem 1º grau incompleto, enquanto no nível superior predomina a categoria homo/bissexual (60,0%). Destaca-se o fato de que os UDI representam 36,6% daqueles com menor escolaridade e somente 5,7% entre os de maior nível de instrução.

Analisando o tipo de exposição em cada sexo, verifica-se entre os homens de menor escolaridade, que a categoria UDI (45,2%) é 7,3 vezes mais prevalente que nos pacientes de nível superior (6,2%); nestes últimos, a proporção de homo/bi atinge 70,0% dos casos. Nas mulheres, não existe diferença estatisticamente significativa quanto à forma de exposição entre os estratos de escolaridade, embora a categoria UDI represente 19,0% no grupo de 1º grau incompleto e apenas 3% nas pacientes de nível superior.

As médias de idade são significativamente superiores nos pacientes de maior escolaridade, em ambos os sexos e nas várias categorias de exposição (dados não apresentados). Nos homens, a média de idade é 37,7 (dp= 8,14) no nível superior e 34,1 (dp= 9,31) nos pacientes com até 1º grau incompleto ($p<0,001$). Em todos os grupos de escolaridade os homens apresentam médias de idade mais elevadas do que as mulheres e os de exposição sanguínea e heterossexual apresentam médias de idade mais elevadas que os demais; os UDI apresentam as médias mais baixas (dados não apresentados).

Os sinais e sintomas de maior prevalência (tabela 2) foram a caquexia (54,1%), febre (47,6%) e astenia (44,7%), sendo estes sintomas mais a diarreia, anemia e tosse significativamente mais frequentes entre os doentes de menor escolaridade. Nota-se ainda que enquanto a caquexia e febre têm prevalências de 60,5% e 54,0% neste grupo, nos de nível superior estes valores são de 33,2% e 34,4% respectivamente, sendo portanto o RR bastante elevado ($RR=1,76$ e $1,63$), e a astenia que não era o sintoma mais prevalente nos de menor escolaridade, passa a ser nos de maior (36,0%).

O segmento dos doentes de menor escolaridade teve maior número médio de sinais e sintomas (média= 3,0; dp= 1,91) que os de nível superior (média=2,01; dp=1,85), sendo esta diferença consistente nos vários estratos de idade, sexo e formas de exposição (dados não apresentados).

Os diagnósticos mais freqüentes (tabela 3) foram a candidíase oral (54,7%), a tuberculose (28,0%), a pneumonia por *Pneumocystis carinii* (18,9%) e a neurotoxoplasmose (16,8%). A tuberculose em todas suas formas ocorreu 2,27 vezes mais entre os pacientes de 1º grau incompleto em comparação aos de nível superior, sendo esta diferença ainda mais intensa para a tuberculose disseminada (RR=3,21). Entretanto, o sarcoma de Kaposi, a citomegalovirose não ocular, a candidíase esofágica e o herpes simples, mostraram-se mais prevalentes, entre os doentes de maior grau educacional.

Em relação ao número de diagnósticos, a média revelou-se crescente com o aumento da escolaridade: de 1,35 (dp=0,92) nos casos com até 1º grau incompleto a 1,57 (dp=0,93) nos de nível superior (p=0,012). Esta diferença foi estatisticamente significativa apenas nos homens e na categoria de exposição heterossexual. A média de infecções oportunistas tendeu a ser maior nos pacientes com mais idade (> 35 anos), em todos os estratos de escolaridade (teste não realizado).

A análise da distribuição dos casos segundo o critério diagnóstico utilizado (tabela 4) revelou que pacientes com 1º grau incompleto foram diagnosticados pelo critério CDC (73,6%) em maior proporção que os demais.

Quanto ao acesso à terapia observou-se que a proporção dos que não fizeram uso de ARV foi acentuadamente maior nos pacientes de menor escolaridade (30,6%) que naqueles de nível superior (11,2%) definindo um RR de 2,73 com IC95%: 2,27-5,42. O uso de terapia tripla foi de apenas 34,5% nos casos com 1ºG incompleto atingindo 62,0% nos de maior instrução.

As proporções de pacientes que fizeram profilaxias primárias para PPC e TB não apresentaram diferenças entre os estratos de escolaridade. Constatou-se, porém, no conjunto da população estudada a baixa proporção de profilaxia primária para tuberculose.

A tabela 5 apresenta a proporção de pacientes que sobreviveram 60 meses ou mais após o diagnóstico, estimadas por meio das análises de sobrevivência pelo método de Kaplan-Meier. Observou-se que os menos escolarizados tiveram os menores percentuais de sobrevivência em todos os estratos de sexo, de idade, de categoria de exposição, de critério diagnóstico e ano do diagnóstico. Nos homens com até 1o grau incompleto apenas 31,6% haviam sobrevivido 60 meses, enquanto nos de nível superior esse percentual atingiu 61,3%. A proporção de sobreviventes foi maior nos pacientes diagnosticados em 1996, nas mulheres e nos que usaram terapia tripla, em todos os estratos de escolaridade. Os pacientes da categoria de exposição heterossexual apresentaram maior proporção de sobreviventes que os homo/bissexuais em todos os estratos de escolaridade; nos casos de menor escolaridade, os pacientes com exposição UDI tiveram apenas 26,5% de sobreviventes aos 60 meses após o diagnóstico. Os mais jovens (<25 anos) apresentaram maior sobrevivência que os mais velhos, com exceção dos pertencentes ao estrato de escolaridade inferior. Os pacientes diagnosticados por RJ/Caracas - CD4 apresentaram proporção maior de sobrevivência que os diagnosticados pelo critério CDC, com exceção dos de nível de escolaridade superior.

As diferenças de sobrevivência (Kaplan Meier) observadas entre os grupos de escolaridade não se mantiveram estatisticamente significativas quando a análise foi estratificada segundo o tipo de terapia (tabela 5). Observa-se, no entanto, gradientes que privilegiam com as maiores sobrevivências os pacientes de nível de escolaridade superior, sendo que entre os pacientes que utilizaram terapia tripla, a diferença entre os níveis de escolaridade se situa próxima ao limiar de significância estatística, ($p=0,0657$).

A análise de sobrevivência pelo modelo de regressão de Cox (tabela 6) indicou que quando ajustadas para o conjunto das variáveis de interesse persistem como associadas à sobrevivência: a escolaridade, o critério diagnóstico, o número de sintomas, o ano de diagnóstico e o esquema terapêutico.

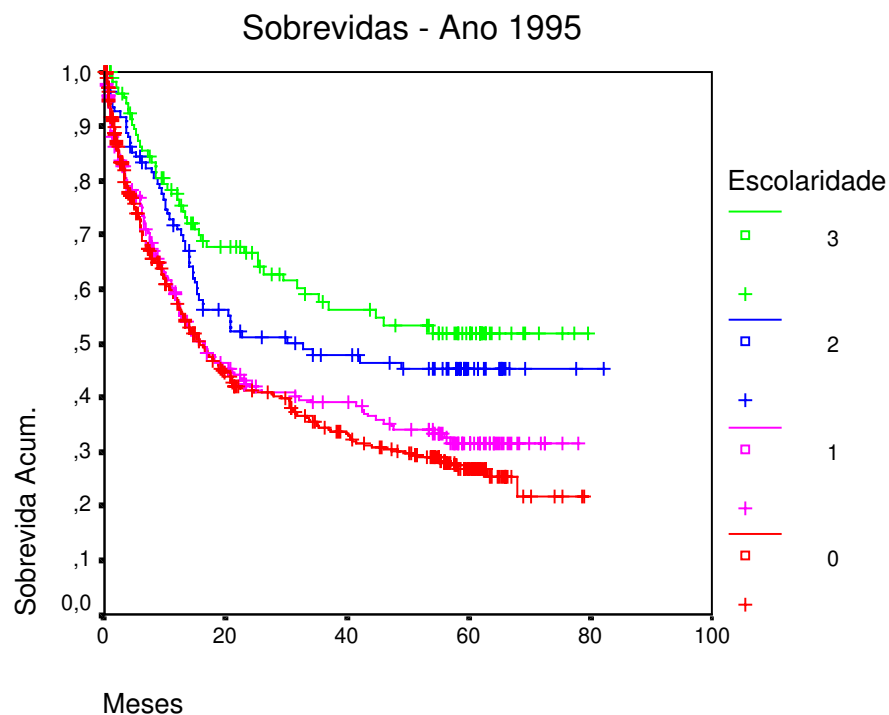


Figura 1- Curvas de sobrevida por Escolaridade, segundo Ano Diagnóstico.

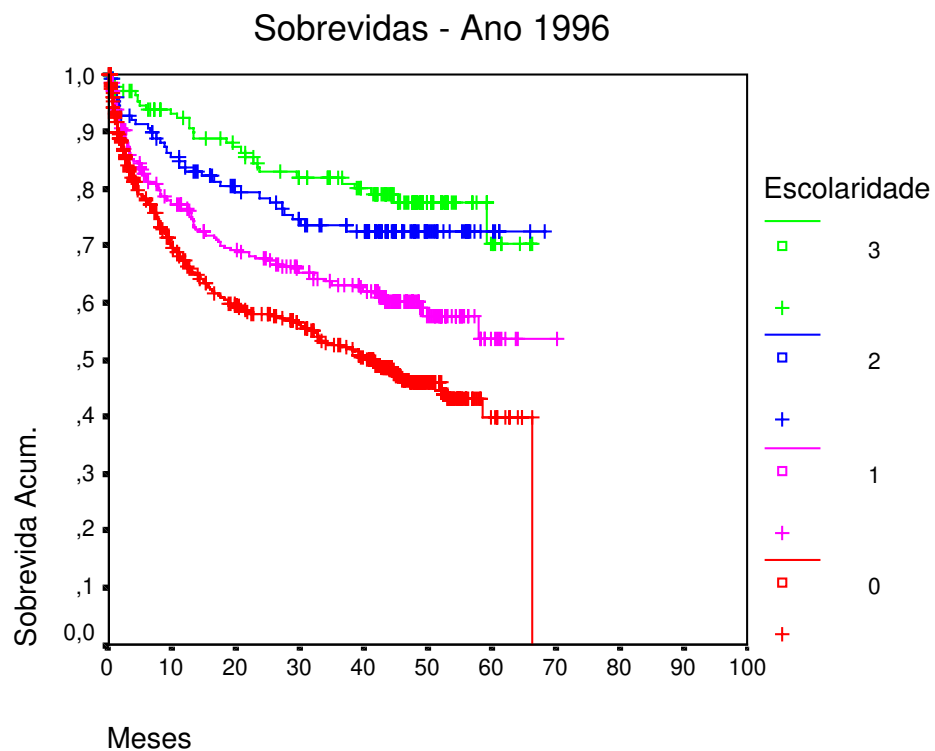


Figura 2- Curvas de sobrevida por Escolaridade, segundo Ano Diagnóstico.

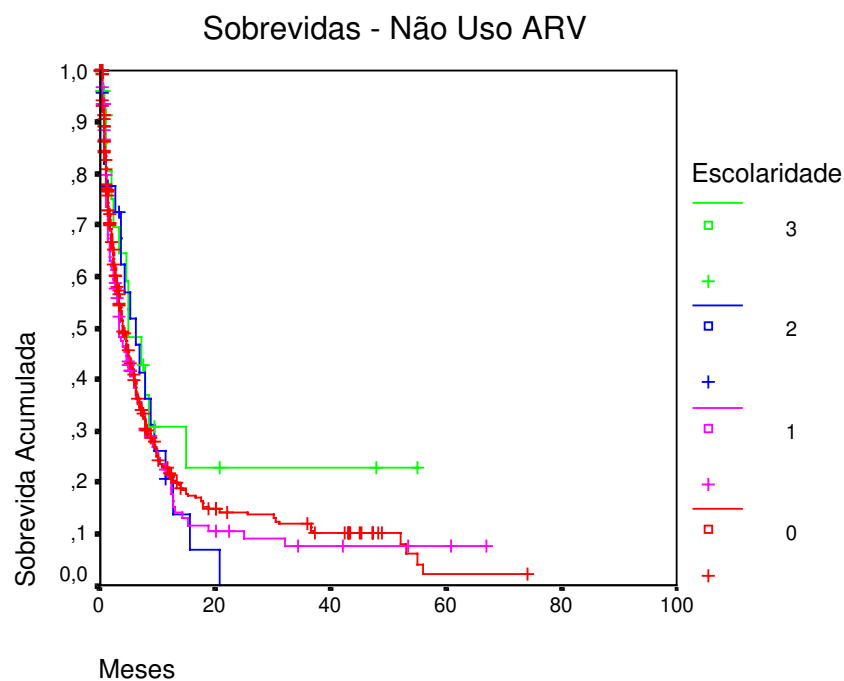


Figura 3- Curvas de sobrevida por Escolaridade, segundo uso de ARV.

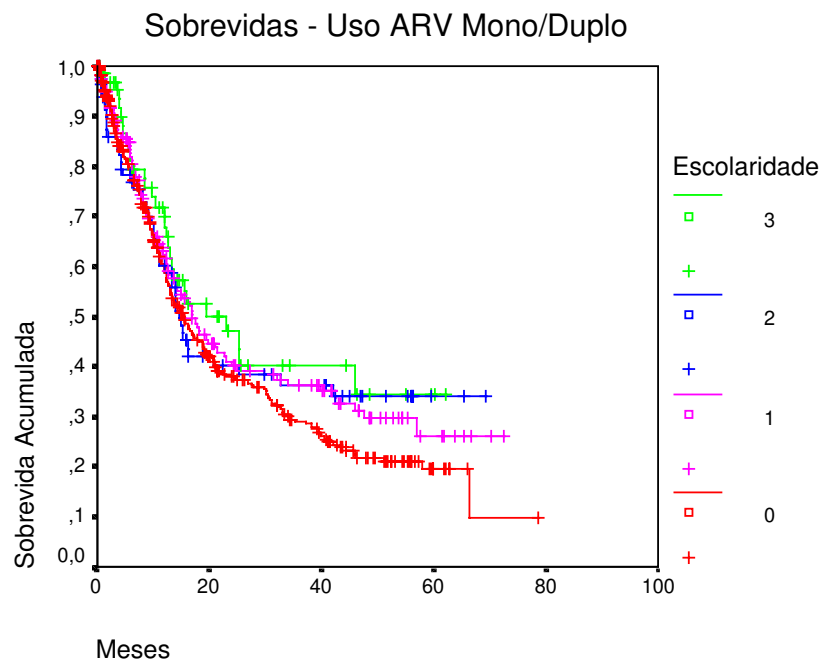


Figura 4- Curvas de sobrevida por Escolaridade, segundo uso de ARV.

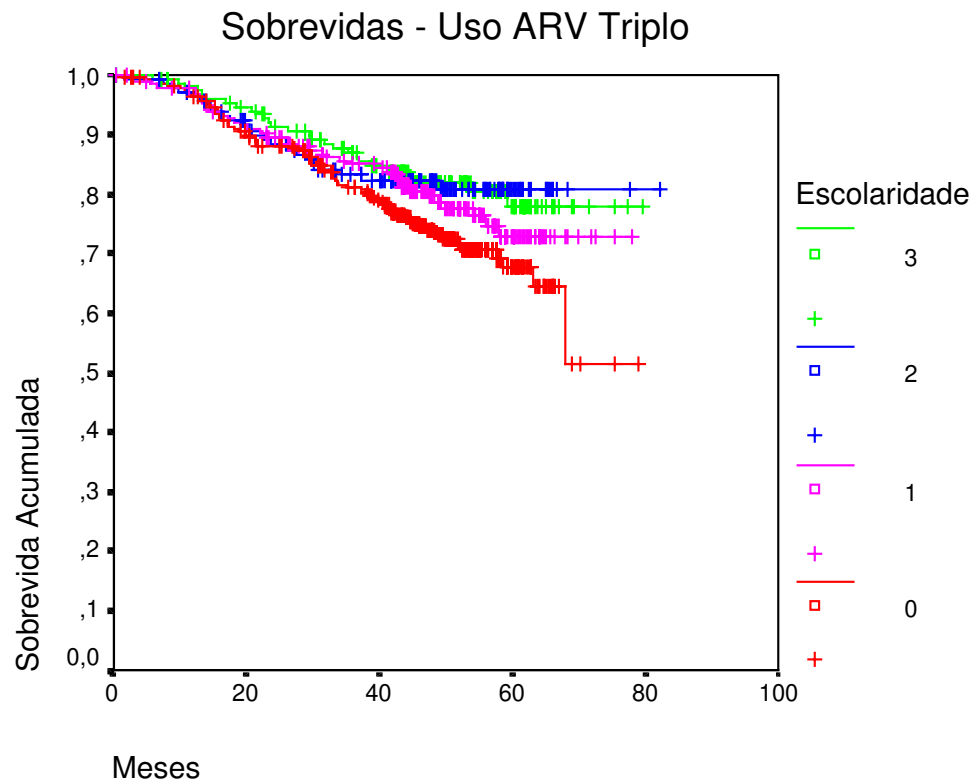


Figura 5- Curvas de sobrevida por Escolaridade, segundo uso de “HAART”.

Tabela 1- Distribuição percentual dos pacientes de Aids por sexo, idade e categoria de exposição, segundo escolaridade, Brasil, 1995-1996.

Características		Escolaridade					
do paciente		Total	1ºG incomp.	1º G comp.	2ºG comp.	Superior	P
Sexo		*(2006)	(1029)	(484)	(243)	(250)	<.001
	Masc	72,7	67,2	73,6	81,8	85,2	
	Fem	27,2	32,7	26,4	18,1	14,8	
Idade		(2001)	(1028)	(484)	(243)	(246)	<.001
	<25 anos	11,0	13,9	12,8	4,5	2,4	
	25-34 anos	45,2	46,6	46,0	50,2	37,4	
	35 e + anos	43,6	40,4	41,1	45,2	60,1	
Exposição		(1777)	(930)	(423)	(214)	(210)	<.001
	Homo/Bi	28,0	15,0	30,5	49,0	60,0	
	Hetero	41,1	45,2	40,1	33,6	32,8	
	UDI	27,6	36,6	25,3	14,4	5,7	
	Sangüínea	3,1	3,0	4,0	2,8	2,3	
Exposição/Sexo							
Masc		(1283)	(625)	(307)	(174)	(177)	<.001
	Homo/Bi	38,8	22,4	42,0	60,3	70,0	
	Hetero	26,5	29,6	25,0	22,9	22,0	
	UDI	31,8	45,2	28,9	14,3	6,2	
	Sanguinea	2,8	2,7	3,9	2,3	1,6	
Fem		(494)	(305)	(116)	(40)	(33)	.476
	Hetero	79,1	77,3	80,1	80,0	90,9	
	UDI	16,8	19,0	15,5	15,0	3,0	
	Sangüínea	4,0	3,6	4,3	5,0	6,0	

*(n) = número de casos por categoria

Tabela 2- Prevalência (em %) de sinais e sintomas ao diagnóstico, dos pacientes de Aids, segundo escolaridade, Brasil, 1995 - 1996.

<i>Escolaridade</i>								
Sinais e								
Sintomas	Total	1º G incomp.	2ºG incomp.	2º G comp.	Superior	RR	IC95%	p
	*(2006)	(1029)	(484)	(243)	(250)			
SNC								
	14,0	14,9	13,4	12,3	13,2	1,13	0,76-1,77	.659
Diarréia	34,3	38,1	31,6	30,8	27,6	1,38	1,12-2,22	.002
Febre	47,6	54,0	44,2	42,3	33,2	1,63	1,35-1,96	<.001
Caquexia	54,1	60,5	53,3	48,9	34,4	1,76	1,47-2,10	<.001
Astenia	44,7	47,2	44,6	43,2	36,0	1,31	1,10-1,57	.015
Dermatite	22,1	23,6	19,2	24,6	19,6	1,20	0,92-1,58	.136
Anemia	32,0	36,9	28,5	27,1	23,6	1,56	1,23-1,98	<.001
Tosse	38,0	43,6	38,8	30,0	21,2	2,06	1,60-2,64	<.001
Linfadenopatia	17,0	17,6	15,0	19,7	15,6	1,13	0,83-1,56	.355

*(n)= número de casos em cada categoria

Tabela 3- Prevalência (em %) de infecções oportunistas em pacientes de Aids, segundo escolaridade, Brasil, 1995-1996.

Infecções Oportunistas	Escolaridade					RR	IC 95%	p
	Total	1º G	2ºG	2º G	Superior			
		incomp.	incomp.	comp.				
	*(2006)	(1029)	(484)	(243)	(250)			
Tuberculose geral	28	32,6	24,1	22,2	14,4	2,27	1,66-3,11	<.001
Disseminada	9,8	12,8	8,2	6,5	4,0	3,21	1,71-6,01	<.001
Outras	18,2	21,3	16,7	15,6	10,8	1,98	1,36-2,88	<.001
Pneumonia	5,3	4,8	7,0	4,5	5,2	0,93	0,52-1,69	.323
P.P.carinii	18,9	17,5	21,6	15,6	22,4	0,79	0,60-1,02	.063
Retinite por CMV	1,3	1,1	2,2	0,8	1,2	0,97	0,28-3,42	.342
CMV não ocular	2,5	2,2	1,8	1,6	6,0	0,37	0,20-0,70	.003
S.Kaposi	3,0	1,3	3,7	5,3	6,4	0,21	0,11-0,43	<.001
Candidíase esof.	14,8	12,2	14,8	19,7	20,8	0,59	0,44-0,79	<.001
Candidíase oral	54,7	57,8	52	51,4	52,4	1,09	0,96-1,25	.121
Criptococose	2,6	2,7	2,0	3,7	2,8	0,97	0,43-2,20	.640
Criptosporidíase	2,3	2,2	1,6	3,2	3,6	0,62	0,29-1,33	.302
Herpes Simples	4,5	3,9	3,9	4,1	8,4	0,47	0,29-0,79	.020
Herpes Zoster	7,8	6,9	8,0	9,8	9,2	0,75	0,48-1,18	.343
Isosporidíase	0,7	1,0	0,4	0,8	0,4	2,67	0,35-20,6	.606
L. Pilosa	1,7	1,3	2,8	1,6	1,6	0,79	0,26-2,40	.174
Neurotoxo	16,8	17,7	16,9	14,8	14,8	1,2	0,87-1,66	.549

*(n)= número de casos em cada categoria

Tabela 4- Proporção de pacientes de Aids por critério de diagnóstico, utilização de terapia Anti--retroviral e profilaxias primárias, segundo escolaridade, Brasil, 1995-1996.

Escolaridade						
Características dos pacientes	Total	1º G incomp.	2º G incomp.	2º G comp.	Superior	p
C. Diagnóstico	*(1985)	(1022)	(477)	(239)	(247)	<.001
CDC	68,4	73,6	66,7	66,5	52,2	
RJ/Caracas	27,8	24,2	28,3	28	41,7	
CD4	3,8	2,3	5	5	6,1	
Terapia ARV	(2006)	(1029)	(484)	(243)	(250)	<.001
Não usou	24,5	30,6	25,4	10,3	11,2	
Mono/Dupla	33,5	34,9	34,1	33,7	26,8	
Tripla e +	42	34,5	40,5	56	62	
Profilaxia PPC	(2005)	(1029)	(483)	(243)	(250)	.508
Não	54	54,1	55,9	53,9	50	
Sim	46	45,9	44,1	46,1	50	
Profilaxia TB	(2004)	(1028)	(483)	(243)	(250)	.236
Não	94,4	95,2	94	94,2	92	
Sim	5,6	4,8	6	5,8	8	

*(n)= número de casos em cada categoria

Tabela 5- Percentual de pacientes de Aids, com sobrevida de ao menos 60 meses, por ano diagnóstico, sexo, idade, exposição, critério diagnóstico e uso de ARV, segundo a escolaridade, Brasil, 1995-1996.

Características dos casos	Escolaridade				
	1ºG. incomp.	2ºG. incomp.	2ºG. comp.	Superior	*p
Ano diagnóstico					
1995	26,8	31,6	45,2	51,8	<.0001
1996	39,6	53,6	72,4	70,4	<.0001
Sexo					
Masculino	31,6	38,4	58,4	61,3	<.0001
Feminino	40,7	57,3	62,6	81,7	<.0005
Idade					
<25 anos	29,1	50,0	72,3	80,0	.0321
25-34 anos	30,1	43,1	64,5	61,6	<.0001
>35 anos	41,3	41,8	52,3	63,1	<.0001
Exposição					
Homo/Bi	38,7	39,6	57,0	66,2	<.0001
Hetero	42,4	47,1	62,3	76,7	<.0001
UDI/Sanguínea	26,5	46,5	66,9	0,0	.0007
Crit. Diagnóstico					
CDC	31,1	39,4	47,7	67,3	<.0001
RJ/Caracas-CD4	38,4	46,2	70,9	58,9	<.0001
Uso de ARV					
Não Usou	2,0	7,5	0,0	22,9	.5500
Mono/ Dupla	19,4	26,2	33,9	34,5	.2573
Tripla ou +	67,7	72,8	80,9	77,7	.0657

*p para teste do logrank das curvas de sobrevida pelo M. Kaplan Meier

Tabela 6- Análise univariada e multivariada pelo modelo de Cox.

Variável	Estratos de comparação	Univariada		Multivariada	
		RR	p-valor	RR	p-valor
Escolaridade	Analf+1º grau incomp	1,67	0,0001	1,26	0,0121
	1º grau comp	1,47	0,0001	1,19	0,1002
	Ignorada	1,48	0,0001	1,09	0,3822
	>=2º grau completo	1			
Crit. de Diagnóstico	Grave	1,13	0,0316	1,17	0,0044
	Leve/ Moderado	1			
Número de Sintomas	1-3	1,44	0,0001	1,29	0,0041
	>=4	1,64	0,0001	1,44	0,0001
	Nenhum	1			
Esquema Terapêutico	Não Uso	3,34	0,0001	3,06	0,0001
	Mono+Duplo	2,74	0,0001	2,56	0,0001
	Tripla	1			
Ano Diagnóstico	1995	1,39	0,0001	1,14	0,0194
	1996	1			

DISCUSSÃO

Se consideradas as características do conjunto dos casos de AIDS da população brasileira, verifica-se que a epidemia em 1995-96, apresentava-se mais heterossexualizada, feminilizada e pauperizada que o padrão observado na década de 80 (BRASIL, 2002; FONSECA et al., 2000) e em sintonia com as tendências que vem sendo observadas em países desenvolvidos (UNAIDS, 2002; DUNE et al., 1997), embora nestes, tais fenômenos ocorram de maneira menos intensa.

Entretanto, a análise do perfil da doença nos diferentes estratos de escolaridade revela epidemias com padrões distintos. No segmento de escolaridade superior, a epidemia é fortemente predominante nos homens, com 5,8 casos neste grupo para cada caso em mulheres, com a forma de exposição homo/bissexual constituindo 70% dos casos no sexo masculino, e predominando nos mais velhos, visto que 60,1% dos casos tem 35 anos ou mais. Em contraste, a epidemia no segmento de menor escolaridade, ainda que predominando no sexo masculino, atinge um componente grande de mulheres com razão de masculinidade de apenas 2:1. Predominam as formas de exposição hetero e UDI, sendo que entre os homens desse segmento de escolaridade, a forma mais importante de exposição é UDI, a qual é responsável por 45,2% dos casos, sendo que nas mulheres, esta forma de exposição atinge 19% dos casos. RAPITI et al. (2000) na Itália, KATZ et al. (1998) nos Estados Unidos e AMO et al. (2000) na Espanha observaram distribuição semelhante nestes três países. Na Itália, dentre aqueles com piores condições sócio-econômicas verificou-se 79% de UDI e 13,9% de transmissão heterossexual enquanto nos de nível elevado, apesar dos UDI ainda perfazerem 47,0% dos casos, em função da característica da epidemia Italiana ser muito vinculada a UDI, o segundo grupo mais afetado foram os Homo/Bi que totalizam 29,3% dos casos. Em San Francisco - EUA, através da utilização de três indicadores de nível sócio-econômico combinados (distribuição geográfica, ocupação e nível de escolaridade) verificou-se que as mulheres, aqueles não brancos e heterossexuais UDI, eram mais freqüentes no grupo social menos favorecido. Há que se destacar, no entanto, que este estudo não analisou a prática Hetero isoladamente, possivelmente pelo fato de que a epidemia naquela época ainda estava muito concentrada em Homo/Bi e com grande participação de UDI. Na Espanha, entre aqueles com menor escolaridade, os IDU

representaram 43,5% enquanto nos de nível superior esta proporção foi de 5,7% , porém a análise das proporções de Hetero nos dois segmentos também ficou prejudicada pelo baixo nº da amostra.

Em relação à distribuição de faixa etária dos casos, RAPITI et al. (2000) também observaram 55% dos casos com 35 anos ou mais, entre os de melhor nível sócio-econômico, enquanto nos de piores condições esta proporção foi de 40,7%. DEL AMO et al. (2002) na Espanha, analisando a idade de soroconversão verificou que nos de nível sócio-econômico mais baixo, esta se dá mais cedo, sendo de 1 ano antes do que naqueles de melhores condições e que este grupo é 1 a 2 anos mais jovem que os demais grupos sociais. Uma possível explicação para este fato seria que, como visto, nos grupos sociais desfavorecidos, há maior concentração de UDI e estes sempre são mais jovens que os demais afetados. Tal achado parece compreensivo, pois sabe-se que o uso de drogas injetáveis é maior em pessoas mais jovens, em função deste tipo de comportamento ser ligado às condições psicológicas desta faixa etária ou pelo fato de nestes, ocorrer uma seleção por idade, tendo em vista que a mortalidade em UDI ser mais alta e precoce que na população em geral.

Dos 9 sinais e sintomas mais usualmente associados a Aids, 6 foram mais freqüentes entre os de menor nível de escolaridade, sendo os de maior prevalência a tosse, febre e caquexia, o que pode estar associado a maior incidência de Tuberculose neste grupo. De fato ao se analisar as I.O. mais comuns, se verifica que esta patologia tem um R.R. de 2,27 quando se compara o grupo menos escolarizado com os de nível superior. Ao se refinar a análise estratificando a Tuberculose por tipo de forma clínica, nota-se que a tuberculose disseminada tem um R.R. ainda mais acentuado, chegando a ser 3,21 vezes entre os de menor escolaridade. A maior freqüência de sinais e sintomas encontrada neste grupo sugere uma baixa capacidade deste grupo em discriminar e julgar riscos (BING et al., 1999) levando conseqüentemente mais diagnósticos tardios ou os dados podem estar apontando, que, mesmo que o país tenha um serviço de saúde universal, ainda há dificuldades no acesso a estes, como sugerido também em estudos realizados no Canadá (STRATHDEE et al., 1998), EUA (KATZ et al., 1998) (CHAISSON et al., 1999), Itália (RAPITI et al., 2000) e Espanha (DEL AMO et al., 1998).

Em contraste com a situação acima, a menor prevalência de sinais e sintomas entre os de nível superior poderia ser explicada pelo fato de este grupo ter mais acesso a serviços médicos, reduzindo-se a intensidade dos quadros clínicos. Esta hipótese se complementa com o achado de que doenças como citomegalovirose não ocular, sarcoma de Kaposi, candidíase de esôfago e herpes simples ocorreram com maior frequência entre os de melhor escolaridade, provavelmente consequência novamente da maior possibilidade de acesso à tecnologias de diagnóstico, de discriminação de riscos e auto-cuidado.

Pertencer a segmentos sociais distintos implicou em acesso diferenciado à terapia ARV. No estrato de 1º Grau incompleto, 30% dos pacientes não usaram TARV e apenas 34,5% usaram a terapia Tripla (Inibidor de Protease) enquanto que nos de nível superior apenas 11,2% não usaram TARV e 62% usaram a terapia Tripla. Tais diferenças, a despeito das maiores possibilidades dos países ricos, também foram verificados por RAPITI et al.(2000) na Itália e por KATZ et al.(1998), BING et al.(1999) e SORVILLO et al.(1999), nos Estados Unidos, por DEL AMO et al. (1999) na Espanha e por JUNGHANS et al.(1999) na coorte Suíça.

Diferença notável de percentual de sobreviventes é observada entre os diferentes segmentos sociais. No estrato de escolaridade inferior, apenas 26,8% dos pacientes conseguiam sobreviver 5 anos após o diagnóstico entre os casos diagnosticados em 1995. Mesmo com o aumento da sobrevida ocorrido entre 1995 e 96, apenas 39,6% dos pacientes deste segmento sobrevivem 60 meses, o que é inferior ao percentual observado nos pacientes de nível superior de escolaridade já no ano de 1995.

As diferenças significativas entre os segmentos sociais quanto ao percentual de pacientes que sobrevivem ao quinto ano após o diagnóstico, ocorrem em ambos os sexos, em todas as faixas de idade, nas diferentes formas de exposição e inclusive em relação à categoria do paciente segundo o critério diagnóstico. Embora os gradientes estejam presentes, com maiores sobrevidas nos de maior escolaridade, as diferenças não atingem significância estatística na análise estratificada pelo tipo de terapia (tabela 5).

A sobrevivência, no entanto, não se mostrou diferente entre as classes socio-econômicas, naqueles que não usaram os ARV, tal fato provavelmente se explica pela grande virulência da doença quando não há intervenção, o que determina a morte dos

afetados em tão curto prazo, impedindo a manifestação das diferenças econômicas e possivelmente de outras características, como tem sido visto na maioria dos estudos internacionais (MARINS et al., 2003), (KATZ et al., 1998), (PORTA et al.,1999), (LY et al.,2000), (DETELS et al.,1998).

Os que receberam terapia Mono/Dupla tiveram percentuais de sobrevivência já bem maiores, porém, ainda muito abaixo daqueles que receberam a terapia Tripla e, muito embora haja uma percentagem de sobreviventes um pouco menor entre os mais pobres nestas duas categorias de tratamento, as percentagens de sobreviventes estatisticamente não difere segundo os grupos sócio-econômicos.

A maior proporção de sobreviventes aos 60 meses nos diagnosticados em 1996 é significativa e é atribuída à terapia Tripla, já que não houve nenhuma mudança na estrutura epidemiológica da doença e que tal terapia tem sua eficácia amplamente documentada em diversos países do mundo (KLEEBERGER et al., 2003) e inclusive no Brasil (MARINS et al. ,2003).

Verificaram-se os menores percentuais de sobreviventes para cada nível sócio-econômico nos homens. Este achado, além de apontar a influência da situação econômica, também deve estar relacionado ao fato de que a maioria dos UDI são homens e que estes, habitualmente procuram menos serviços médicos. Este comportamento ligado ao gênero, causa conseqüentemente, menor número de visitas ao médico, determinando acesso diferenciado aos regimes mais complexos e ou má adesão aos medicamentos como descreve KLEEBERGER et al. (2003) e STRATHDEE et al. (1998).

Diferenças semelhantes também observa-se em função do critério diagnóstico, sendo que era esperado que os casos diagnosticados por RJ/Caracas-CD4 tivessem maior longevidade porque sabe-se que estes critérios definem doença em etapa da infecção onde a imunidade está mais preservada.

Na análise univariada da regressão de COX, o nível inferior de escolaridade, quando comparado com aqueles de nível superior, apresentou um HR de 1,67, sendo o $p= 0,0001$. Ao se proceder a análise multivariada, a escolaridade se manteve no modelo, indicando que na comparação entre os dois extremos de instrução, a menor

escolaridade e conseqüentemente as piores condições de vida (habitação, nutrição, acesso a serviços de saúde, transporte, etc), constituem-se como um fator indutor de menor sobrevivência entre os afetados, bem como o critério de diagnóstico, o número de sintomas, o ano diagnóstico e a terapia anti-retroviral utilizada.

Como o critério diagnóstico, o número de sintomas e o ano diagnóstico revelam o grau de deficiência imunológica de acordo com a manifestação clínica. Era esperado que tais variáveis estivessem associadas à possibilidade de sobrevivência. De fato, as ocorrências de tipos específicos de patologias já foram descritas como preditores de evolução da doença.

A evidência de que os esquemas ARV alteram sobremaneira a possibilidade de sobreviver, já é conhecida e bem documentada, no entanto, a mensuração do efeito destas terapias é importante ser verificada, pois constitui a intervenção de maior influência na sobrevivência dos afetados, considerando-se que o H.R. identificado para aqueles que não usaram a terapia Tripla foi de 12,0. Este achado reafirma a acertividade da política brasileira de acesso universal aos ARV e demonstra que mesmo sem as condições ideais, os benefícios determinados pela TARV, que são indiscutíveis, se mantêm (MARINS et al.,2003).

Por outro lado, a identificação de que o baixo nível de escolaridade reduz as possibilidades de sobrevivência, nos remete a uma reflexão sobre as ações desenvolvidas para o enfrentamento da doença, ou seja, é necessário reconhecer que mesmo com serviços de acesso universal, persistem mecanismos de exclusão. É necessário ponderar que talvez a pauperização vivenciada por este segmento, seja de tal intensidade, que torna-se inviável para muitos, assumir os custos indiretos do tratamento, como o transporte para se chegar aos serviços, alimentação para o longo período fora de casa, o custo das faltas no trabalho, etc. Tem-se que reconhecer também que em muitas situações, as dificuldades para manter as condições básicas de vida, são mobilizadoras de tal maneira, que os cuidados com a saúde podem ficar em segundo plano, frente à gama de outras necessidades insatisfeitas que fazem parte do cotidiano destas pessoas.

A prática dos serviços pode estar contribuindo na determinação de desigualdades, sendo possível que, dada as condições de extrema carência dos afetados, considere-se que estes não tenham condições para fazer o uso dos ARV, devido às complexidades posológicas destes regimes terapêuticos e suas implicações econômicas (hora para alimentação, tipo de alimentação, esquema posológico complexo, etc), introduzindo-se assim um viés na oferta de tratamento. Outro ponto, no mesmo sentido, refere-se à dificuldade dos serviços em trabalhar com os UDI, pois há relatos na literatura internacional que sugerem haver uma “crença” de que este tipo de paciente não adere ao tratamento, o que os exclui a priori, da prescrição dos ARV (BING et al., 1999). Ainda é preciso pensar na influência da organização destes serviços, pois esta pode atuar como barreira ao acesso. Esta situação se materializa por meio das freqüentes denúncias feitas por parte da clientela a respeito da impropriedade dos horários de coleta de exames, da dificuldade de marcação e remarcação de consultas, da falta de especialidades médicas, da existência de barreiras arquitetônicas para os portadores de seqüelas físicas e da não rara inadequação dos recursos humanos existentes no SUS frente as especificidades dos grupos mais vulneráveis a AIDS.

Não se pode excluir ainda desta análise, que todos os aspectos apontados estão permeados pelo preconceito que a AIDS ainda evoca. Certamente, este é o sentimento mais difícil de ser superado, mas, no entanto, precisa ser explicitado, pois atua de forma subliminar e interfere tanto nas decisões individuais em relação à doença, como a nível institucional.

AGRADECIMENTOS

Ao Ministério da Saúde - Programa Nacional de DST/AIDS pelo suporte financeiro e técnico; Centro de Estudos Dr. Augusto Leopoldo Ayrosa Galvão da Faculdade de Medicina da Santa Casa de São Paulo pelo suporte administrativo; a Dra Yone Guibu pelo suporte na Administração, a Sônia Regina Santos Conceição pela colaboração na revisão bibliográfica, a Enf. Ana Lúcia C. Monteiro pela revisão de dados, ao Dr. José Eluf Neto -FMUSP, Dra Célia Landman - Fiocruz, Dra Ângela Jordan Gadelha - Secretaria de Saúde - RJ, Dra. Ana Costa -UFPE, Dr. Fernando Proietti - UFMG, e Dra. Maria Inês Dourado - UFBA. pela colaboração na definição do desenho inicial do projeto e crítica revisão do projeto; ao Dr. Paulo Teixeira e Dr. Pedro Chequer pelo apoio incondicional à realização da pesquisa; e todos os coordenadores, supervisores e investigadores dos Programas Estaduais ou Municipais, além das diversas Instituições Hospitalares envolvidas, pela coleta de dados.

Este estudo foi financiado pelo Programa Nacional de DST/Aids - MS- Brasil.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BARATA, R.C. AIDS e grau de escolaridade no Brasil: evolução temporal de 1986 a 1996. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 16(Sup.1):77-87, 2000.
2. BASSO, C.R.. O programa nacional de DST/AIDS no SUS. In: Negri, B; Viana, ALA; **O Sistema Único de Saúde em dez anos de desafio**, pg. 135-162, SOBRAVIME/CEALAG, São Paulo, 2002.
3. BING, E.C.; KILBOURNE A.M.;BROOKS, R.A.,et al. Protease inhibitor use among a community samples of people with HIV disease. **J Acquir Immune Defic Syndr**, 20:474-480,1999.
4. BORRELL C. Métodos utilizados no estudo das desigualdades sociais em saúde. In: Barata RB (ed) Condições de vida e situação de saúde. Rio de Janeiro: **Abrasco**; p. 167-95,1997a.
5. BORRELL, C.; PLASÈNCIA, A.; PASARÍN, I.; ORTUN, V.. Widening social inequalities in mortality: the case of southern european city (Barcelona). **J. Epidemiol Community Health** 51:659-667,1997b.
6. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. PN DST/Aids. **Revisão da definição nacional de caso de Aids**. Brasília; Ministério da Saúde,1998.
7. BRASIL. Ministério da Saúde. PNDST/A. AIDS - **Boletim Epidemiológico**. 2002. 1.
8. CASSEB J.; PEREIRA, L.C.; SILVA, G.L. ET AL. Decreasing mortality and morbidity in adults AIDS patients from 1995 to 1997 in São Paulo, Brazil. **AIDS patient care STDs** 13:213-214,1999.
9. CHAISSON, R.E.; KERULI, J.C.; MOORE, M. D.; Race, Sex, Drug Use, and Progression of Human Immunodeficiency Virus Disease, **The New England Journal of Medicine**, 333 (12):751-6,1995.

10. CHEQUER, P.; HEARST, N.; HUDES, E.S.; et al. Determinants of survival in adults Brazilian AIDS patients, 1982- 1989. **AIDS**, 6: 483-487, 1992.
11. CONTI, S.; MASOCCO, M.; PEZZOTI, P.; TOCCACELI, V.; VICHÍ, M.; BOROS, S.; URCIOLI, R.; VALDARCHI, C.; REZZA, G. Differential Impact of Combined Antiretroviral Therapy on the Survival of Italian Patients With Specific AIDS- Defining Illnesses. **JAIDS**, 25:451-458, 2000.
12. DEL AMO , J.; PETRUCKEVITCH, A; PHILLIPS,A.; JOHNSON, M. A.; STEPHENSON, J.; DESMOND, N.;et al.. Disease progression and survival in HIV-1-infected Africans in London. **AIDS**, 12:1203-1209, 1998.
13. DEL AMO, J.;DEL ROMERO, J.; BARRASA, A.; PÉRES-HOYOS, S.; RODRIGUES, C.; DIEZ, M.; GARCIA, S.; SORIANO, V.; CASTILLA, and the grupo de soroconvertores de la comunidad de Madrid. Sex. Factors influencing HIV progression in a seroconverter cohort in Madrid from 1985 to 1999. **Transm. Infect.**, 78: 255-260, 2002.
14. DETELS, R.; MUÑOZ, A.; MCFARLANE, G.; KINGSLEY, L.A.; MARGOLICK, J.B.; GIORGI, J.; SCHRAGER, L.K.; PHAIR, J.P.; FOR THE MULTICENTER AIDS COHORT STUDY INVESTIGATORS. Effectiveness of Potent Antiretroviral Therapy on Time to AIDS and Death in Men With Known HIV Infection Duration. **JAMA**, 280:1497-1503. 1998.
15. DOLL, S.R. Impact of Socioeconomics Status on Survival with AIDS. **Am. J Epidemiol.**, 148:282-291, 1998.
16. DUNE, M.T.; RUSKIN, J.H. and MULCAHY, FM. Survival with AIDS in Ireland. **AIDS**, 11:1281-1290, 1997.
17. EPI INFO (programa de computador). Versão 6.04c. Atlanta: Center for Disease Control and Prevention, 1998.

18. FONSECA, M.G.; BASTOS, I.F.; DERRICO, M.; ANDRADE, C.T.; TRAVASSOS, C.; SZWARCWALD, C.L. AIDS e grau de escolaridade no Brasil: evolução temporal de 1986 a 1996. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 16(Sup.1):77-87, 2000.
19. GEBHARDT, M.; RICKENBACH, M.; EGGER, M. AND THE SWISS COHORT STUDY. Impact of antiretroviral combination therapies on AIDS surveillance reports in Switzerland. **AIDS**, 12:1195-1201, 1998.
20. HO, D.. **Plenary Abstrat Th19* in XI International Conference on AIDS**. Vancouver July 7-12, 1996.
21. HOGG, R.S.; HEATH, K.V.; YIP B.; CRAIB, K.J.P.; O'SHAUGHNESSY MO.; SCHECHTER MT, MONTANER JSG. Improved Survival Among Following Initiation of Antiretroviral Therapy. **JAMA** 279:450-454, 1998.
22. JARVIS, M.J.; WARDLE, J. Social patterning of individual health behaviours: the case of cigarette smoking. In: Marmot, M.; Wilkinson, R.G. Social determinants of health, Oxford, UK, Oxford Un. Press, p.240-255, 1999.
23. JUNGHANS, C.; NICOLA, L.; CHAN, P.; WITSCHI, A.; VERNAZZA, P.; EGGER, M.; for the Swiss cohort study. **AIDS**, 13 (18): 2547-2554, 1999.
24. KATZ, H.M.; HSU, L.C.; LINGO, M.; et al.. **Impact of Socioeconomics Status on Survival with AIDS**. Am. J Epidemiol., 148:282-291, 1998.
25. KHOLOUD P AND CASCADE COLLABORATION. Survival after introduction of haart in people with known duration of hiv-1 infection. **The Lancet** 355:1158-1159, 2000.
26. KLEEGERGER, C.A.; PHAIR J.P.; STRATHDEE, S. A.; DETELS, R.; KINGSLEY, L.; JACOBSON, L.P.. Determinants of heterogeneous adherence to HIV-antiretroviral therapies in the multicenter AIDS cohort study. **JAIDS**, 2001, 26:82-92.
27. KRIEGER, N. Theories for social epidemiology in the 21st century: an ecosocial perspective. **Int J Epidemiol**, 30: 668-677, 2001.

28. LEE, L.M.; KARON, J.M.; SELIK, R.; et al. Survival after AIDS Diagnosis in Adolescents and Adults During the Treatment ERA, United States, 1984-1997. **JAMA**, 285:1308-1315, 2001.
29. LI, Y.; MCDONALD, A.M.; DORE, G.J.; et al. Improving survival following AIDS in Australia, 1991-1996. **AIDS**, 14: 2349-2354, 2000.
30. LUNA, E.; BARROS, M.B.A.; DRUMOND, M.. AIDS e grau de escolaridade no Brasil: evolução temporal de 1986 a 1996. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 16(Sup.1):77-87, 2000.
31. MARINS, J.R.P.; JAMAL, L.F.; CHEN, S.Y.; et al. Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. **AIDS**, 17:1675-1682, 2003.
32. MARMOT, M. & WILKINSON, R.G. (ed). **Social determinants of health**, New York, Oxford University Press, 1999.
33. MICHELLOZZI, P.; PERUCCI, C.A.; FORESTIERE, F.; FUSCO, D.; ANCONA, C.; DELL'ORCO, V.. Inequality in health: increasing socioeconomic differentials in mortality in Rome, 1990-95. **J. Epidemiol. Community Health**, 53:687-693, 1999.
34. MOORE, R.D. AND CHAISSON RE. Natural history of HIV infection in the era of combination antiretroviral therapy. **AIDS** 13:1933-1942, 1999.
35. PAIM, J.S.. Abordagens teórico-conceituais em estudos de condições de vida e saúde: Notas para reflexão e ação. In: Barata, RB (org) Condições de vida e situação de saúde. Rio de Janeiro, Abrasco, 7-30, 1997.
36. PEZZOTI, P.; NAPOLI, P.; ACCIAI, BOROS, S.; URCIUOLI, R.; LAZZERI V AND REZZA, G. FOR THE TUSCANY AIDS STUDY GROUP. Increasing survival time after AIDS in Italy: the role of new combination antiretroviral therapies. **AIDS** 13:249-255, 1999.

37. PORTA, D.; RAPITI, E.; FORASTIERE, F.; PEZZOTI, P. AND PERUCCI, C.A., FOR THE LAZIO AIDS SURVILLANCE COLLABORATIVE GROUP. Changes in Survival among people with AIDS in Lazio, Italy from 1993-1998. **AIDS** 13:2125-2131, 1999.
38. RAPITI, E.; PORTA, D.; FORESTIERE, F.; FUSCO, D.; PERUCCI, C.A.. Socioeconomic status and survival of persons with AIDS before and after the introduction of highly active antiretroviral therapy. **Epidemiology**, 11 (5), 496-501, 2000.
39. SCHWARCZ, S.K.; HSU, L.C.; VITTINGHOFF, E.; et al.. Impact of protease Inhibitors and Antiretroviral Treatments on Acquired Immunodeficiency Syndrome Survival in San Francisco, California, 1987-1996. **Am J Epidemiol**, 152:178-185, 2000.
40. SILVA, J.B. & BARROS, M.B.A.. Epidemiologia e desigualdade: notas sobre a teoria e a história. **Rev Panam Salud Publica** 12(6), 2002.
41. SINGH, N.; SQUIER C.; SIVEK C.; et al. Determinants of compliance with antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus: prospective assessment with implications for enhancing compliance. **AIDS CARE** 8:261-269,2003.
42. SORVILHO, F.; KERNDT, P.; ODEM, S.; CASTILLON, M.; CARRUTH, A.; CONTRERAS, R.. Use of protease inhibitors among persons with AIDS in Los Angeles County. **AIDS CARE** , 11(2): 147-155,1999.
43. STRATHDEE, S. A.; PALEPU, A.; CORNELISSE P.G.A.; et al. Barriers to use of free antiretroviral therapy in injection drug users. **JAMA**, 280:547-549,1998.
44. SZWARCWALD, C.L.; BASTOS, F.I.; ANDRADE, C.L.T.; et al. Aids: O mapa ecológico do Brasil, 1982-1994. In: **A epidemia da Aids no Brasil: situação e tendências**. Coordenação Nacional de DST/AIDS. Brasília, 1997.

45. The SAS System for Windows (Statistical Analysis System) [programa de computador]. Versão 8,02. Cary, NC, USA: SAS Institut INC.; 2001.
46. TOWNSEND, P.; DAVIDSON, N.; WHITEHEAD, M.. **Inequalities in Health - the Black Report and the Health Divide**. London, Penguin, 1993.
47. UNAIDS. **AIDS epidemic update- December 2002**. UNAIDS, Switzerland, 2002.
48. VERONESI, R.. **Doenças Infecciosas e Parasitárias**. 8ª edição, Rio de Janeiro, Ed. Guanabara - Koogan, 1991.

4.2. ARTIGO 2 – Estudo Nacional da Sobrevida de Pacientes com Aids, Co-Infectados com Hepatite C, no Brasil 1995-1996.

***FORMATO DA APRESENTAÇÃO SEGUNDO REVISTA JAIDS. ARTIGO JÁ ENVIADO PARA PUBLICAÇÃO.**

Marins, José Ricardo Pio *@; Barros, Marilisa Berti de Azevedo*; Hearst, Norman §; Chen, Sanny ‡; Machado, Helymar da Costa*; Jamal, Leda de Fátima †.

*Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brazil.

@Programa Nacional de DST/Aids, Brasil

§ University of California, San Francisco, United States

‡ Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, United States

† Coordenação Estadual de DST/Aids de São Paulo

Correspondencia para

José Ricardo Pio Marins, MD, MPH, Ministério da Saúde-Programa Nacional de DST/Aids.

Av. W3 Norte, SEPN 511, bloco C, COD-70750-00, Brasília- DF- Brazil.

Telefax: +55 61 4488005; Email: piomarins@aids.gov.br.

RESUMO

A co-infecção AIDS (HIV) - hepatite C (HCV) é de alta prevalência e constitui potencial risco aos co-infectados. A hepatite C se agrava com a AIDS mas o contrário é controverso. Este estudo nacional analisa a frequência de sorologia anti-HCV, prevalência de HIV/HCV por variáveis socio-demográficas, epidemiológicas, terapia anti-retroviral (ARV) e o efeito do HCV sobre a AIDS. 29,5% de 2821 doentes fizeram anti-HCV, sendo os usuários de drogas injetáveis (UDI) e os de menor escolaridade mais investigados. Nos 833 testados, a prevalência da co-infecção foi 33,4%, com razão de prevalência (RP) de 1,54 nos homens, 2,76 para os de menor escolaridade e 8,55 para os UDI. Febre, anemia e astenia mostraram-se associadas à co-infecção assim como a neurotoxoplasmose. A sobrevida na univariada foi menor nos homens, nos com idade de 25-34 anos e nos com $CD4 \geq 200$ células/ml. A sobrevida na multivariada não foi diferente entre co-infectados ou não, porém a redução de 26% observada na univariada de Cox é atribuível a menor sobrevivência dos homens, intermediada pela maior proporção de UDI e pela gravidade da doença no momento de diagnóstico. A não influência da infecção por HCV na sobrevida, não deve ser descartada, pois com o aumento da longevidade, o efeito da co-infecção pode emergir.

Palavras chaves: sobrevida, co-infecção, hiv/hcv, hepatite C, progressão, uso de drogas injetáveis.

INTRODUÇÃO

Até julho de 1996, apesar de muito ter se avançado no esclarecimento dos mecanismos fisiopatogênicos da Aids, do manejo clínico das infecções oportunistas (IO) e sobre as bases da terapia anti-retroviral (TARV), poucas mudanças haviam sido observadas na história natural da doença frente a extrema agressividade do vírus HIV.

Neste período, segundo Mocroft et al.¹, as sobrevidas medianas após o diagnóstico, eram muito reduzidas (de 5 a 20 meses) e as desigualdades do curso clínico da doença entre países pobres e ricos, apesar de já existirem, eram bem menos pronunciadas.

A partir do surgimento no cenário mundial da terapia tripla, ou também denominada terapia de alta eficácia (highly active antiretroviral therapy - HAART), esta situação sofreu profundas transformações, pois a morbidade e a mortalidade caíram abruptamente²⁻¹¹ e conseqüentemente a sobrevida mediana elevou-se de maneira significativa nos países desenvolvidos¹²⁻¹⁵ e também no Brasil, onde a sobrevida de 5 meses observada no período 82-89¹⁶, ampliou-se para 58 meses no ano de 1996¹⁷.

Tais avanços, no entanto, deparam-se no momento atual com uma variedade de novos desafios, entre os quais destaca-se a necessidade de ampliar o acesso a TARV¹⁸, controlar os efeitos indesejáveis desta terapia^{19,20}, bem como a necessidade de reconhecer e manejar as co-morbidades emergentes, que no período “pré-HAART”, não tinham grande expressão. De fato, o conhecimento das co-infecções do HIV com os vírus hepatotrópicos (vírus da hepatites C – HCV e da hepatite B - HCB) não é novo²¹, mas devido à substancial mudança da longevidade dos pacientes em TARV, tais co-infecções passaram a ter a possibilidade de progredir de forma concomitante com a infecção por HIV, constituindo-se em riscos adicionais importantes aos doentes de AIDS²².

Em função dos diferentes agentes etiológicos e comportamentos clínicos, as hepatites causam danos distintos para os pacientes co-infectados. A hepatite C, dentre elas, tem se mostrado como a de maior relevância clínico-epidemiológica pois dissemina-se rapidamente entre os usuários de drogas injetáveis, em função de se transmitir por via parenteral de forma até mais eficaz que o HIV^{23,24}, além de ser a única que atinge taxas de cronificação de 55% a 85%^{25,26}.

O impacto da presença da co-infecção HIV/HCV na epidemia de AIDS evidencia-se pela sua magnitude e transcendência, haja visto que em vários países, a prevalência do HCV em usuários de drogas injetáveis (UDI) atinge valores de 50 a 90%²⁷⁻³⁰. No Brasil cerca de 20% dos casos de AIDS diagnosticados desde o início da epidemia, ocorre entre UDI31, cifra que atinge 30% nos Estados Unidos³².

Várias pesquisas publicadas na década de 90 verificaram que a imunodepressão induzida pela Aids acelerava a evolução da Hepatite C^{21,33-36}. Revisões mais recentes acrescentam que a transmissibilidade^{37,38} e a cronificação da infecção pelo HCV é maior em portadores de HIV³⁹. A co-infecção causa maior replicação viral do HCV, acelera a fibrose, intensifica o processo necroinflamatório hepático e aumenta a ocorrência de cirrose e falência hepática^{25, 34}, o que tem levado autores como Gonzalez et al²⁵ a propor que a Hepatite C, deva ser considerada como mais uma infecção oportunista na constelação daquelas presentes na AIDS.

Ainda existem dúvidas a respeito do impacto da hepatite C sobre a evolução da infecção por HIV ou da AIDS. No período “pré-HAART”, Wright et al.³⁴, Chaillon et al.⁴⁰ e Dorucci et al⁴¹ estudando pacientes co-infetados nos EUA, França e na Itália, respectivamente, não encontraram diferenças na sobrevida entre este grupo e os sem a co-infecção. Ockenga et al.³⁵ entretanto, verificou em estudo realizado na Alemanha que os pacientes HIV+/HCV tiveram menor sobrevida que os HIV sem HCV. Mais recentemente, já no período “pós-HAART”, o estudo da coorte Suíça⁴², encontrou risco de progressão para Aids e de morte substancialmente maiores entre co-]infectados, achados também encontrados em estudo realizado no Canadá⁴³. Porém no estudo de coorte da Johns Hopkins⁴⁴ bem como na coorte do “The Australian HIV Observational Database”²², nenhuma diferença foi encontrada.

Considerando a controvérsia presente na literatura atual e a inexistência de estudos de âmbito nacional realizados no Brasil sobre a co-infecção HIV/HCV, este estudo se propõe a analisar o perfil sócio-demográfico e clínico dos co-infectados, e verificar o impacto da co-infecção na sobrevida dos pacientes de uma coorte brasileira.

MÉTODO

Este é um estudo tipo coorte não concorrente. A coorte analisada foi composta por 2821 pacientes de AIDS, que constituem uma amostra dos 40.587 casos da doença notificados à Coordenação Nacional de DST/Aids- MS e diagnosticados em 1995 e 1996.

O cálculo do tamanho mínimo da amostra necessário para estimar a sobrevida mediana para cada ano de estudo, considerou um intervalo de confiança de 95%, um erro aceitável de 20 dias em torno da mediana, e uma estimativa do desvio padrão da sobrevida mediana obtida em estudo prévio ¹⁶.

Definido o tamanho amostral, os casos foram agrupados em quatro estratos segundo as regiões Sul, Sudeste, Nordeste e Centro-Oeste/Norte do país. A amostra retirada foi proporcional ao número de pacientes dos estratos e dentro de cada região, selecionou-se estados que tivessem maior número de casos e melhor qualidade do sistema de notificação. Desta forma foram selecionados: Pará, Mato Grosso, Pernambuco, São Paulo, Paraná, Minas Gerais e Rio de Janeiro. Para cada estado selecionado, foram listados todos os municípios que tinham no mínimo 40 casos notificados em 1995 e em 96. Foi selecionada primeiro a capital, caso esta estivesse listada, e secundariamente os municípios do interior, de forma que se mantivesse a proporcionalidade da distribuição dos casos por região e a representação de grandes e médias cidades. A seleção dos casos em cada município foi aleatória quando não foram tomados todos os casos. Desta forma, as frações amostrais variaram de 100% em várias cidades a 11% dos casos na cidade de São Paulo.

Foram selecionadas 18 cidades, assim distribuídas: no Paraná - Curitiba e Londrina; em São Paulo - São Paulo, Bauru, Jacareí, Sorocaba, S. Bernardo do Campo, São J. dos Campos, S.J. do Rio Preto; em Minas Gerais - Belo Horizonte, Uberlândia e Juiz de Fora; no Rio de Janeiro - Rio de Janeiro, São Gonçalo e Niterói; em Pernambuco - Recife e Olinda; no Pará foi selecionada apenas Belém como capital e no Mato Grosso, apenas Rondonópolis, pois estes estados não tinham outras cidades com ao menos 40 casos notificados em cada ano de estudo.

Foram critérios de inclusão dos casos: ter 13 anos ou mais de idade no momento do diagnóstico, ser residente no município que foi selecionado, ter sido diagnosticado em 1995 ou 1996 e ter, na ficha de notificação, informação sobre o número da unidade notificante bem como a data de nascimento.

Os casos que no Banco Nacional de Aids, tinham menos de sete dias entre a data de diagnóstico e a data do óbito, e aqueles notificados por critério óbito, foram excluídos pelo fato de fornecerem informações muito limitadas ao estudo. Os dados de óbito foram baseados em informações dos prontuários, de boletins epidemiológicos locais e do Banco Nacional de Aids.

Dos 3930 casos da amostra original, um total de 1109 foram excluídos pelas seguintes razões:

- a)** 252 casos segundo o prontuário, tinham data de diagnóstico em período anterior ou posterior a 1995-96.
- b)** 65 segundo o prontuário não preenchiam nenhum critério de diagnóstico para Aids.
- c)** 110 sobreviveram menos de 7 dias em relação a data do diagnóstico, após a revisão.
- d)** 20 eram duplicações.
- e)** 292 não tiveram o prontuário médico localizado no município notificante.
- f)** 165 tinham prontuários sem dados suficientes.
- g)** 160 não foram incluídos porque o prazo para a coleta de dados havia terminado.
- h)** 45 casos foram excluídos por outras razões

*Após as exclusões, resultaram para a análise 2821 casos.

Os revisores dos prontuários foram enfermeiros e médicos que atuavam em Vigilância Epidemiológica de Aids e que foram treinados para a coleta das informações, que tinham disponível um manual de instruções pormenorizadas.

A coleta de dados ocorreu entre abril de 2000 e janeiro de 2002. Todas as informações coletadas dos prontuários foram checadas com as existentes na ficha de notificação oficial ⁴⁵, inclusive as datas de diagnóstico. Os dados coletados foram revisados por supervisores de campo local, devidamente treinados e pelo pesquisador principal, após serem recebidos a nível central. Fichas incompletas e dados inconsistentes foram devolvidos para nova verificação, antes da digitação no banco de dados. O banco para entrada dos dados foi elaborado com o programa EPIINFO 6.04c ⁴⁶ e a digitação foi feita por técnico treinado.

As variáveis analisadas neste estudo foram: sexo, idade, escolaridade, categoria de transmissão, critério diagnóstico (CDC modificado-1992, RJ/Caracas e CD4<350 nos notificados a partir de 98), diagnósticos de infecções oportunistas, e sinais e sintomas no momento do diagnóstico de Aids doença, contagem de CD4, terapia ARV segundo tipo de regime utilizado, profilaxia primária para PPC e para TB, presença de infecção por hepatite C (HCV) e por hepatite B (HCB).

O diagnóstico da co-infecção por Hepatite C, foi realizado através da constatação de registro no prontuário de sorologia positiva em prova imunoenzimática -ELISA. Não utilizou-se provas confirmatórias por imunoblot e PCR HCV-RNA, pelo fato de estas não serem realizadas na rotina no período 1995-1996.

O diagnóstico da Hepatite B, foi feito por meio da presença do marcador HbsAg, possibilitando desta forma a identificação de casos em fase aguda ou crônica da infecção, ficando descartados os casos de cicatriz sorológica, segundo recomendações do Ministério da Saúde ⁴⁷. É importante destacar que nos anos estudados as sorologias tanto para a Hepatite B como para a Hepatite C ainda não eram recomendadas como rotina para todos os pacientes portadores de HIV.

Foram analisadas as distribuições das porcentagens de realização do teste anti-HCV para os 2821 casos e desenvolvidas análises entre co-infectados e não co-infectados para os 833 casos que tinham resultados da sorologia. Para a análise foram feitas tabelas de frequência das variáveis categóricas e estatísticas descritivas (média, desvio padrão, mínimo e máximo) das variáveis contínuas. Para medir a associação entre 2 variáveis categóricas foi utilizado o teste Qui-Quadrado ou, quando necessário, o teste exato de Fisher. Para comparar os valores de uma variável contínua entre as classes de uma variável categórica, foi utilizado o teste de Mann-Whitney (para variáveis com 2 categorias) e o teste de Kruskal-Wallis (para variáveis com 3 ou mais categorias). Para analisar a sobrevida dos pacientes, foi utilizado o método de estimação de Kaplan-Meier, com o qual também calculou-se a porcentagem de sobreviventes aos 60 meses do diagnóstico. Para comparar a sobrevida entre os grupos de interesse, foi utilizado o teste Log-Rank. Para analisar a influência conjunta das variáveis de interesse e da co-infecção por Hepatite C na sobrevida dos pacientes com AIDS, foi utilizada a Análise de Regressão de Cox com a estimação dos “hazards ratios” (HR). O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5%. Para a realização das análises utilizou-se o pacote estatístico SAS(Statistical Analysis System) versão 8.02⁴⁸.

O protocolo de estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Programa Estadual de Aids de São Paulo.

RESULTADOS

Dos 2821 casos analisados, somente 29,5% (833) tinham realizado sorologia para Hepatite C, sendo a frequência de testagem praticamente a mesma entre homens e mulheres e nos estratos de idade (tabela 7). As diferenças das proporções de realização do teste aparecem entre as regiões do país, verificando-se que a região Sudeste tem a maior proporção (38,1%) enquanto que a região Norte-Nordeste-Centro-Oeste apresentou uma proporção de apenas 1,9%. Quanto às categorias de exposição, verifica-se que os UDI foram os mais investigados (37,6%) e que os receptores de hemoderivados, embora tenham a mesma via de exposição, apresentaram uma prevalência de testagem de apenas 21,6%. Diferenças mais atenuadas, também se mostram em relação aos níveis de instrução, sendo maior a realização do exame nos de menor escolaridade (32,0%) e menor entre aqueles com 2º grau completo e nível superior.

Dentre os 833 casos que tinham sorologia (tabela 7), observou-se uma prevalência de co-infecção de 33,4%.

Tal prevalência mostrou-se distinta segundo sexo, sendo que os homens apresentaram-se mais afetados que as mulheres, com uma razão de prevalência de 1,54. Entre os pacientes de 25-34 anos a razão de prevalências foi de 1,27 em relação aos de 35 anos ou mais, embora a diferença entre o conjunto das faixas etárias não tenha sido estatisticamente significativa.

Nos UDI concentrou-se grande número de co-infectados, observando-se uma prevalência de 71,2%, que é 8,5 vezes a observada nos homo/bi. Este fato se repete para os hetero, porém com menor intensidade (RP=2,18). Quanto ao nível de instrução, nota-se a presença de prevalências decrescentes, com o aumento da escolaridade, atingindo o valor de apenas 14,0% entre os que tinham nível superior. A prevalência nos de menor escolaridade foi 2,76 vezes maior.

Em relação aos sinais e sintomas, febre, astenia e anemia foram mais frequentes nos HCV+ (tabela 8), sendo que a febre apresentou a maior diferença de prevalência entre os dois grupos. A neurotoxoplasmose foi a única infecção oportunista (IO) que se mostrou mais prevalente entre os co-infectados (20,0%), apesar de se notar que ocorre entre estes pacientes, maior prevalência de formas de tuberculose não disseminada (19,0%) e de Herpes Zoster (10,0%), bem como menor prevalência de PPC, porém tais diferenças não foram estatisticamente significativas.

Na Tabela 9 observa-se menor proporção de diagnósticos, feito pelo critério CD4 entre os pacientes HCV+, os quais também foram menos submetidos à profilaxia para tuberculose (4,30%); além disso verifica-se que a prevalência de infecção crônica pelo HVB nos pacientes com Aids e Hepatite C, foi o dobro da observada entre aqueles com Aids e sem HCV. Destaca-se que os pacientes co-infectados com HCV usaram ARV em menor proporção que os não co-infectados, em especial a terapia Tripla.

A análise das curvas de sobrevida (tabela 10 e figura 6) mostrou que os pacientes co-infectados tiveram menor sobrevivência que os não co-infectados. No entanto, esta redução foi observada somente entre os homens e não entre mulheres; entre os casos com idade entre 25 a 34 anos e entre os pacientes com CD4 maior ou igual a 200 céls/ml.

A análise de regressão de Cox para sobrevida, feita em função da presença ou não da co-infecção por estratos (tabela 10), reiterou as diferenças observadas entre as curvas de Kaplan-Meier, sendo possível estimar que os pacientes portadores de HIV/HCV tiveram um risco 26% maior que os não infectados de ter sobrevida menor. O maior “hazard ratio” (2,59) foi observado nos pacientes que tinham CD4 ≥ 200 céls/ml.

A regressão múltipla de Cox (tabela 11), incluindo todas as variáveis de interesse, identificou como associadas à menor sobrevida apenas a categoria de transmissão dos UDI/sangue, a presença de uma ou mais patologias, critério diagnosticado pelo CDC e as terapias menos complexas que a Tripla (dados não apresentados), não tendo a infecção por HCV persistido no modelo. Também quando a análise de regressão multivariada de Cox é realizada apenas para o sexo masculino a infecção por HCV não persiste entre as variáveis associadas ao tempo de sobrevida.

Tabela 7- Realização de sorologia Anti-HCV e prevalência da infecção por HCV em pacientes de Aids, segundo características sócio-demográficas e de exposição, Brasil,1995-1996.

		Testados								
Características do paciente		Total	P/ HCV	%	P	HCV+	%Prev	RP*	IC 95%**	p
Sexo	Masculino	2058	597	29,0		222	37,1	1,54	1,20-1,97	
	Feminino	763	236	30,9		57	24,1	1	-	
	Total	2821	833	29,5	.320	279	33,4			.0001
Idade	<25 anos	312	97	31,0		32	32,9	1,12	0,81-1,55	
	25-34 anos	1273	385	30,2		144	37,4	1,27	1,03-1,56	
	>=35 anos	1227	346	28,2		102	29,4	1	-	
	s/informação	9								
	Total	2821	828	29,4	.424	278	33,5			.076
Região	S	454	101	22,2		35	34,6	1,56	0,45-5,45	
	SE	1872	714	38,1		241	33,7	1,52	0,45-5,18	
	NE/N/CO	457	9	1,9		2	22,2	1		
	s/ informação	23								
	Total	2821	824	29,5	<.0001	278				.751
Escolaridade	1ºG incomp.	1029	330	32,0		128	38,7	2,76	1,43-5,33	
	2ºG incomp.	484	132	27,2		41	31,0	2,21	1,11-4,42	
	2ºG comp.	243	55	22,6		13	23,6	1,68	0,76-3,74	
	Superior	250	57	22,9		8	14,0	1	-	
	s/ informação	815								
	Total	2006	574	28,6	.002	190	33,1			<.001
Exposição	Homo/Bi	631	168	26,6		14	8,3	1	-	
	Hetero	999	314	31,4		57	18,1	2,18	1,25-3,79	
	UDI	674	254	37,6		181	71,2	8,55	5,15-14,21	
	Sanguínea	74	16	21,6		3	18,7	2,25	0,72-7,01	
	s/informação	443								
	Total	2821	752	31,6	<.001	255	33,9			.001

*RP= Razão de prevalências

** IC95%= Intervalo de confiança de 95%

Tabela 8- Prevalência de Sinais/Sintomas e Infecções Oportunistas em pacientes com AIDS segundo a situação sorológica para HCV, Brasil, 1995-1996.

<i>Sinais e Sintomas</i>	HCV + (%)	HCV - (%)	RP*	IC95%**	P	HCV ign. (%)
Neurológicos	12,19	11,91	1,02	0,76-1,36	.909	14,54
Diarréia	31,18	31,41	0,99	0,81-1,22	.947	35,11
Caquexia	54,84	51,81	1,08	0,89-1,31	.408	54,53
Dermatite	19,35	18,05	1,06	0,83-1,35	.647	20,98
Tosse	42,29	36,28	1,18	0,97-1,43	.092	37,12
Febre	54,48	42,24	1,39	1,14-1,68	.001	47,79
Astenia	40,86	32,67	1,26	1,04-1,53	.020	44,72
Anemia	36,20	29,06	1,24	1,02-1,50	.036	30,63
Linfadenopatia	13,98	15,16	0,94	0,71-1,24	.649	16,05
<i>Inf. Oportunistas</i>						
Tuberculose geral	29,03	25,81	1,11	0,90-1,37	.323	25,05
Tb dissem	11,11	10,29	1,06	0,78-1,43	11,11	9,56
Outras Tb	19,00	16,06	1,14	0,90-1,45	19,00	16,95
Cand. Esôfago	9,68	10,29	0,96	0,69-1,32	.782	15,64
Cand. Oral	49,10	52,35	0,92	0,76-1,11	.377	52,62
CMV sistêmico	1,43	2,17	0,74	0,32-1,74	.467	2,67
CMV ocular	1,08	1,08	1,00	0,39-2,52	1.000	1,36
Criptococose	2,51	2,89	0,91	0,48-1,69	.753	3,27
Criptosporidíase	2,15	3,07	0,77	0,39-1,55	.445	1,96
Herpes Simples	3,94	2,17	1,45	0,93-2,24	.140	4,78
Herpes Zoster	10,04	6,86	1,30	0,96-1,75	.109	6,99
Isosporidíase	1,08	0,90	1,12	0,46-2,76	1.000	0,96
Leuc. Pilosa	1,08	1,99	0,64	0,23-1,74	.406	1,66
Neurotoxo	20,07	13,90	1,32	1,05-1,66	.022	16,75
Pneumonia	8,60	9,03	0,97	0,68-1,36	.839	5,63
S. Kaposi	1,43	3,61	0,50	0,20-1,22	.076	3,12
PPC	13,62	16,92	0,84	0,63-1,12	.212	19,97

* RP= razão de Prevalências

➤ IC95% = Intervalo de Confiança de 95%

Tabela 9- Condições de diagnóstico, profilaxias e tratamento dos pacientes de Aids segundo situação sorológica para HCV, Brasil 1995-1996.

Características dos pacientes		HCV +		HCV -		RP [#]	IC95% ^{##}	p
		n	%	n	%			
diagnóstico*	CD4	13	4,68	46	8,36	0,64	0,36-1,14	.048
	RJ/Caracas	137	49,28	232	42,18	1,12	0,97-1,30	
	CDC	128	46,04	272	49,45	1	-	
Ano diagnóstico								
	1995	113	40,05	214	38,63	1,05	0,88-1,25	.601
	1996	166	59,50	340	61,37	1	-	
Infecção por VHB**	HbsAg positivo	34	13,88	33	6,68	2,02	1,29-3,18	.002
	HbsAg negativo	211	86,12	448	93,14	1	-	
Profilaxia TB								
	SIM	12	4,30	44	7,96	1	-	.047
	NÃO	267	95,70	509	92,04	1,04	1,00-1,08	
Profilaxia PPC								
	SIM	135	48,39	294	53,07	1	-	.202
	NÃO	144	51,61	260	46,93	1,10	0,95-1,27	
Utilização de TARV								
	ñ usado	57	20,43	84	15,16	1,56	1,17-2,07	.001
	Mono/Dupla	111	39,78	168	30,32	1,40	1,17-1,67	
	Tripla ou +	111	39,78	302	54,51	1		

5 casos sem informação

** 107 sem informação

RP=Razão de prevalências

IC95% - Intervalo de Confiança de 95%

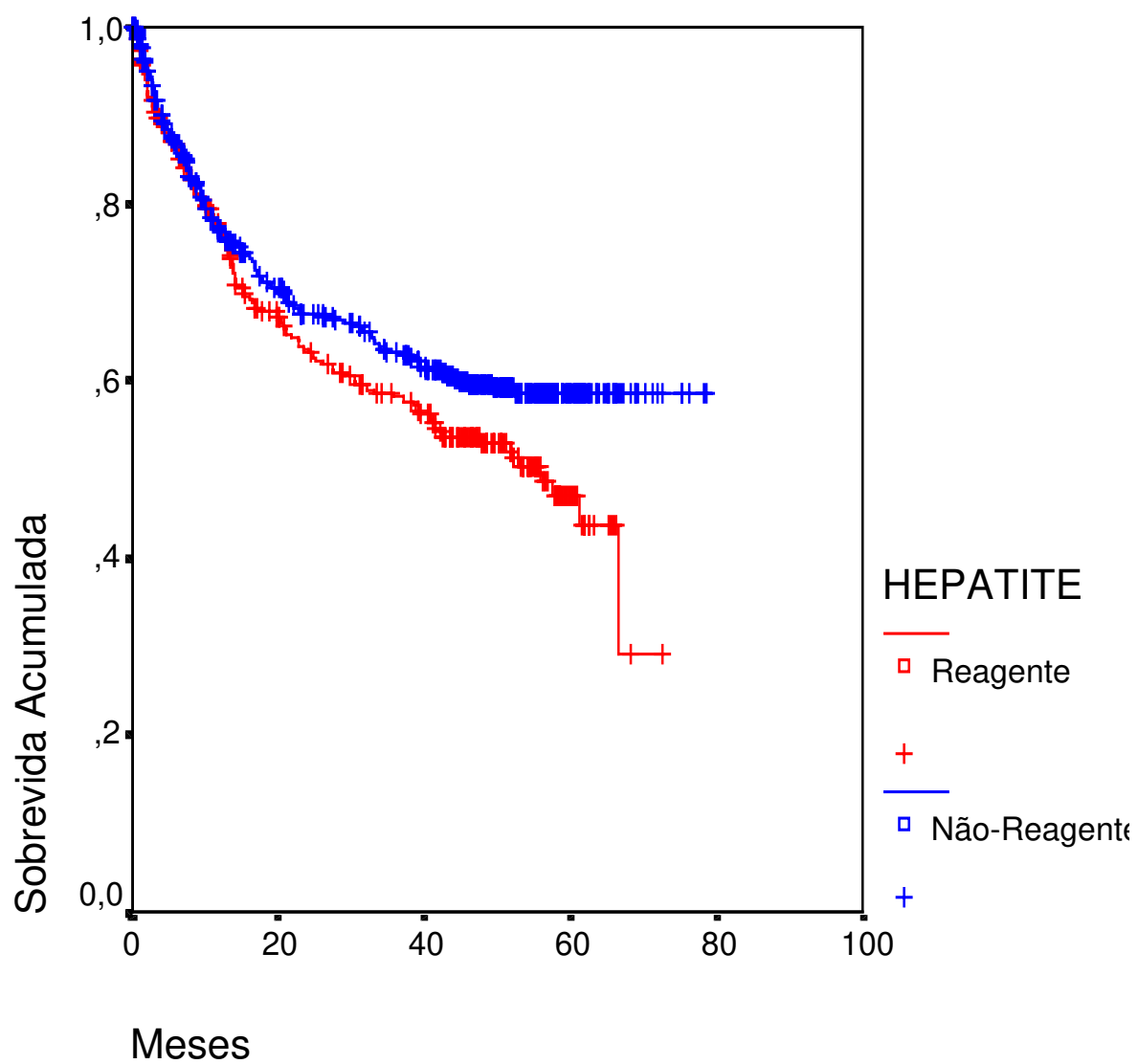


Figura 6- Curvas de sobrevida de pacientes de Aids com 12 anos ou mais, segundo a coinfeção por Hepatite C (HCV), Brasil 1995-1996.

Tabela 10- Percentual de pacientes de AIDS, com sobrevida aos menos 60 meses, resultados dos testes de Log-Rank das curvas de Kaplan-Meier e riscos proporcionais de Cox de acordo com características sócio-econômicas, condições de diagnóstico e uso de ARV, segundo a sorologia para HCV, Brasil 1995-1996.

Características do paciente		Curvas de Kaplan-Meier com % de sobreviventes aos 60 meses			Regressão de Cox para sobrevida em função da coinfeção		
		HCV+	HCV-	p(log-rank)	R.R.*	p	IC 95%**
Todos pacientes		47,00	58,63	0,0439	1,26	0,0444	1,01-1,58
Sexo	Masculino	41,17	59	0,0098	1,4	0,0098	1,09-1,81
	Feminino	67,29	57,72	0,3422	0,77	0,3436	0,45-1,32
Idade	<25 anos	32,8	45,87	0,9910	0,99	0,991	0,54-1,85
	25-34 anos	42,04	60,92	0,001	1,69	0,0011	1,23-2,32
	>=35 anos	57,52	58,95	0,5261	0,88	0,5265	0,59-1,31
Escolaridade	Analf+1ºG	39,04	47,82	0,8553	1,04	0,8253	0,75-1,44
	1ºG inc+2ºG inc	53,88	62,56	0,2294	1,44	0,232	0,79-2,62
	2º G comp + Sup	79,33	75,51	0,6807	0,8	0,6815	0,27-2,35
Exposição	Homo/Bi	37,3	63,55	0,1192	1,86	0,1252	0,84-4,11
	Hetero	59,52	73,69	0,0748	0,6	0,078	0,34-1,06
	UDI/Sangue	39,11	44,64	0,0713	0,97	0,8714	0,67-1,40
Ano diagnóstico	1995	40,75	48,65	0,4826	1,12	0,483	0,81-1,56
	1996	54,72	64,14	0,0632	1,34	0,0642	0,98-1,84

Crit.							
Diagnóstico	CD4+Caracas	49,36	63,12	0,107	1,31	0,1081	0,94-1,81
	CDC	44,59	53,35	0,2123	1,22	0,2132	0,89-1,67
Hepatite B	HbsAg +	21,33	44,92	0,7173	1,13	0,7175	0,58-2,19
	HbsAg-	53,91	59,67	0,1455	1,21	0,1462	0,93-1,58
CD4	>=200 cels/ml	61,94	82,97	0,0088	2,59	0,0116	1,24-5,43
	<200 cels/ml	58,31	60,84	0,4459	0,83	0,4466	0,52-1,33
Terapêutica							
ARV	Não uso	10,24	16,01	0,9538	0,99	0,9539	0,66-1,49
	Mono/ Duplo	33,33	32,12	0,0981	0,76	0,0993	0,55-1,05
	Triplo ou +	73,08	80,09	0,3754	1,24	0,3764	0,77-2,01

RR= Razão de Risco para menor sobrevida em função de coinfeção por HCV.

** IC 95% RR= Intervalo de 95% de Confiança para a Razão de Riscos.

Variável independente: HCV(+/-). Número de eventos (Óbitos):322

n=833

Tabela 11- Análise univariada e multivariada pelo modelo de Cox.

Variável	Estratos de comparação	Univariada		Multivariada	
		RR	p-valor	RR	p-valor
Categoria de Exposição					
Crit. Diagnóstico	Sangue+Drogas	1,75	0,0001	1,5	0,0023
	Homo+bi	1,01	0,9486	0,99	0,9732
	Ignorada	1,32	0,1844	1,08	0,7144
	Hetero	1			
Número de Patologias	Grave	1,4	0,0026	1,48	0,0018
	Leve+Moderado	1			
Esquema Terapêutico	1-2/nenhum	1,81	0,0003	1,97	0,0001
	>= 3/ Nenhum	1,79	0,0159	1,71	0,0424
	Nenhum	1			
	Não Uso	14,85	0,0001	17,53	0,0001
	Mono+Duplo/ Tripla	5,42	0,0001	5,6	0,0001
		1			

DISCUSSÃO

A proporção de pacientes testados para anti-HCV foi baixa na coorte 95-96, visto que apenas 29,53% destes haviam sido submetidos à sorologia. A realização do exame ocorreu em proporções semelhantes nos homens e mulheres e nas diferentes faixas etárias. Observa-se diferença importante na frequência de testagem entre as regiões do país, provavelmente associada à baixa frequência de UDI e à menor estruturação dos serviços de saúde nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste⁴⁹. Era esperado que os UDI fossem mais investigados, devido ao maior risco associado a esta exposição, porém o achado de que os receptores de hemoderivados foram os menos testados possivelmente sofre um viés, pois estes pacientes habitualmente são previamente testados em serviços de hematologia, sendo desnecessária nova testagem nos serviços de Aids.

A prevalência encontrada de 33,49% de infecção por HCV nos pacientes submetidos à sorologia é bastante elevada, quando comparada com a população em geral, pois verificou-se valores de 1,42% na cidade de São Paulo-BR ²⁶ e de 1,0-1,5% ⁴⁷, para o Brasil. Em relação à co-infecção com HIV, este valor ainda se mantém elevado ao se comparar com a prevalência de 10,1% encontrado na Austrália ²², 12,7% no Malawi ⁵⁰ e de 15% no Canadá ⁴³, mas é muito próximo do observado na Suíça (37,2%)⁴² e na França (34,2%)⁴⁰, sendo inferior ao registrado nos EUA (44,6%)⁴⁴.

A co-infecção segundo sexo, mostrou que os homens são mais afetados, o que tem sido verificado em outros estudos^{22,35,40,43} mas não em todos. Sulkowski et al.⁴⁴ não encontraram diferença entre os sexos e GREUB et al.⁴², opostamente verificou maior risco de co-infecção entre as mulheres. Neste estudo 71,26% dos UDI eram infectados pelo HCV, valor este muito elevado, mas já descrito como esperado para este grupo^{25,40,44} devido a via comum de infecção entre o HIV/HCV.

Tem sido descrito que a transmissão sexual do HCV ocorre, mas de maneira pouco efetiva ^{26,47,51}. Dentro deste contexto, a transmissão por prática Homo/Bi seria mais freqüente que a transmissão Hetero ⁵², no entanto encontrou-se uma prevalência de 18,15% entre Hetero e uma razão de prevalência destes em relação a Homo/Bi de 2,18. Tais dados são discordantes da literatura internacional, em que os Homo têm apresentado prevalências mais elevadas^{43,25}. Uma das interpretações possíveis para este achado, é que talvez o HCV esteja sinalizando subnotificação das categorias de exposição UDI e bissexual, como sugere Lincoln et al.¹¹ ou mesmo que os padrões mistos de exposição são mais freqüentes e pouco evidenciados.

Observou-se que os pacientes de menor escolaridade tiveram uma razão de prevalência de 2,76 em relação aos de nível superior. A relação da prevalência do HCV com nível de escolaridade tem sido pouca explorada, no entanto este achado também foi encontrado no estudo da coorte Suíça⁴², onde nível educacional permaneceu na análise multivariada como fator associado (2,26 e IC95%=1.82-2,80). Tal situação, provavelmente reflete a menor capacidade deste segmento populacional ter acesso à informações sobre riscos e de promover o auto-cuidado, expondo-se mais a infecções através de uso de drogas injetáveis e por via sexual, fatos que apontam às autoridades sanitárias a necessidade de estratégias mais efetivas, junto a este estrato social.

Nosso estudo, diferente daqueles das coortes da Johns Hopkins⁴⁴, Suíça⁴², e do Canadá⁴³, analisou a ocorrência de IO somente no momento do diagnóstico de AIDS e não a sua ocorrência no tempo como marcadores da progressão para a AIDS, o que dificulta a comparação com os estudos citados. Porém, estes dados podem contribuir para discussão, pois verificou-se que dentre as IO mais freqüentes na Aids, a Neurotoxoplasmose foi a única que ocorreu com maior prevalência entre os co-infectados de maneira estatisticamente significativa.

A alta prevalência de Hepatite B entre os pacientes com AIDS e Hepatite C quando comparada com a encontrada nos pacientes sem HCV, evidencia a importância da via parenteral como o meio de veiculação de vários agentes, nesta epidemia. A prevalência de 10,16% de co-infecção HBV/HIV observada de forma independente da co-infecção por HCV é concordante com a estimativa de 10% feita anteriormente pelo Ministério da Saúde⁴⁷. No entanto, o dado de que 13,88% dos casos de co-infecção HIV/HBV, tem também Hepatite C e o fato deste número representar 4,68% de todos os casos testados, é inédito e de importância, haja visto que este valor é mais que o dobro do encontrado por Lincoln et al. (1,8%)²² e Ockenga et al. (2%)³⁵.

A identificação da co-existência destas várias infecções demonstra o potencial risco que esta situação constitui para os pacientes de HIV na atualidade, pois como se sabe, tanto a Hepatite B como a Hepatite C, de forma independente, tem pior prognóstico de evolução diante da imunodepressão causada pelo HIV e provavelmente a interação das três infecções simultaneamente potencializa tais riscos^{36,53}.

O conhecimento de que os ARV são potencialmente hepatotóxicos²⁰ e a pré-concepção de que os UDI são pouco aderentes ao tratamento, provavelmente explica o achado de haver maior prevalência de co-infectados entre os casos que não usaram ARV ou que usaram terapia dupla. Tanto na coorte Suíça⁴² como na da Johns Hopkins⁴⁴, os usuários de drogas injetáveis receberam terapia Tripla em menor proporção que os demais pacientes, porém destaca-se que no estudo de Klein et al.⁴³, não houve diferença nas prescrições.

Recentemente, vários estudos têm apontado para a maior hepatotoxicidade dos ARV, especialmente dos Inibidores de Protease, entre os co-infectados⁵⁴. Porém, a causa de maior frequência de hepatotoxicidade grave (HG) pode ter outra origem como proposto por Puoti et al.¹⁹. Neste estudo, apesar de ter se encontrado maior incidência de HG e falência hepática (FH) entre co-infectados, verificou-se que ocorreu a reativação da hepatite C nestes casos, com aumento de transaminase glutâmico-pirúvica (ALT) e de CD4. Em função disto, o autor sugere que estes quadros graves não ocorreram pela ação tóxica dos ARV, mas sim, em consequência da Síndrome de reconstituição imune, fenômeno já conhecido para outras IO¹⁰.

A hipótese acima é corroborada pelos resultados do estudo de Uberti-Foppa et al.⁵⁵, no qual os pacientes co-infectados, previamente tratados para Hepatite C, antes de iniciarem o uso de “HAART”, tiveram seu risco de HG reduzido em 10% indicando que o controle prévio da Hepatite C, poderia reduzir os danos hepáticos consequentes à recuperação imunológica induzido pelos ARV.

Neste estudo, observou-se pelas análises de Kaplan-Meier e de Regressão de Cox menor sobrevivência entre os pacientes co-infectados por HCV. Os co-infectados tiveram um risco aumentado em 26% de ter menor sobrevida. Mas, essa diferença só foi encontrada nos homens, nas de idade de 25 a 35 anos e para os pacientes que tinham CD4 maior ou igual a 200 céls/ml.

Na análise multivariada, a hepatite C, não se manteve no modelo, sugerindo que as diferenças encontradas, são intermediadas por especificidades referentes à gênero, gravidade do quadro clínico no momento de diagnóstico, uso de drogas injetáveis e sobretudo, pelo acesso ao “HAART”. Este contexto explicaria a menor sobrevida encontrada apenas em homens e naqueles com idade de 25-35 anos, pois sabe-se que os UDI são na sua maioria do sexo masculino, mais jovens e que tem tradicionalmente mais dificuldade de acesso a serviços e de adesão a medicamentos⁵⁶. Quanto ao gênero, apesar de haver poucos dados na literatura, recentemente verificou-se que a taxa de progressão da fibrose em homens, é um fator independente, sendo marcadamente maior que nas mulheres, tanto em função de ocorrer com maior precocidade como pela maior intensidade⁵⁷.

O achado de que a co-infecção HIV/HCV influencia a sobrevida de segmentos dos afetados desta coorte brasileira, mas que não resulta da “infecção em si”, mas de diferenças de gênero, de categoria de exposição e de acesso à “HAART”, é concordante com os estudos de SABIN et al.³⁶ e Ockenga et al.³⁵ no pré-”HAART” e com o estudos da coorte Australiana²² e da Johns Hopkins⁴⁴, na era pós “HAART”. Esta última coorte era constituída por grande número de pacientes (873 co-infectado) e verificou também que não houve resposta menor entre os portadores de HIV/HCV na reconstituição da população de CD4 com a introdução da terapia Tripla, bem como não houve maior progressão da AIDS e mortalidade neste grupo de pacientes, mesmo quando se fez a análise estratificada por tipo de terapia, níveis de imunodepressão, carga viral e situação clínica na inclusão. Porém, tais constatações não são homogêneas, pois no mesmo período pré-”HAART” Wright et al.³⁴ observou sobrevidas reduzidas nos co-infectados e no período da terapia mais efetiva as discordâncias persistem, pois o estudo Canadense⁴³ e o da coorte Suíça⁴² verificaram sobrevidas substancialmente menores entre os HIV/HCV. É importante destacar, que a coorte Suíça era ainda maior que a coorte dos EUA e que nestes dois estudos citados, os pacientes co-infectados tiveram menor reconstituição imune após introdução de “HAART” e progrediram mais para AIDS. O estudo suíço além de fazer a análise estratificada, tal como o estudo americano, ainda utilizou um outro modelo, no intuito de eliminar confundimentos, introduzindo variáveis de controle de aderência ao tratamento, frequência de consultas médicas, estilo de vida, frequência de exames CD4, carga viral, nível de educação, padrão socio-econômico, massa corporal, co-infecção com HBV, atividade ou não de uso de droga injetável e mesmo assim a presença da co-infecção continuou sendo o preditor mais importante de menor sobrevivência⁴².

Estas divergências de resultados podem ser conseqüentes a especificidades da Hepatite C, que não foram consideradas na maioria dos estudos atuais. Há que se observar que o HCV tem vários genótipos (1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3b, 4, 5, 6) e que Sabin et al.³⁶ encontraram progressão maior para a AIDS e ocorrência de morte entre os co-infectados pelo genótipo 1. O conhecimento sobre a distribuição geográfica dos subtipos virais é importante pois existe grande variabilidade genotípica, segundo diferentes localidades, apesar de se reconhecer que o genótipo 1 é o de maior prevalência³⁰.

O tempo da co-infecção, a idade dos co-infectados e o grau de atividade necro-inflamatória hepática são variáveis também relevantes⁵⁷. Desta forma, ao se tomar uma amostra de co-infectados, sem a identificação destes fatores, obtém-se grupos com heterogeneidade de riscos, tanto para evolução da hepatite C como para a suposta interação do HCV sobre o curso da infecção por HIV.

Há ainda as imprecisões relacionadas ao método diagnóstico da Hepatite C, que precisam ser levadas em consideração, pois os métodos imunoenzimáticos quando usados isoladamente, não definem doença crônica com a melhor acurácia. Estima-se que 25% 26, 29 a 45% ²⁵ daqueles que têm anticorpos circulantes para HCV, podem ter clareado o vírus, portanto não seriam portadores da doença.

Finalmente, outros fatores como o abuso do álcool, que já se demonstrou ter importante papel como fator sinérgico para o agravamento da evolução da doença⁵⁷, as diferenças dependentes de gênero que atualmente parecem ser preditoras independentes de risco⁵⁷ e as diferenças étnicas, que apesar de serem pouco estudadas, possivelmente determinam respostas imunológicas de intensidades variáveis aos mesmos patógenos, não podem ser ignoradas devido o potencial confundimento que podem constituir em estudos de coortes não controladas.

Este conjunto de variáveis apontadas sugere que os estudos existentes podem ter diferenças importantes na sua composição e que o nosso estudo também está sujeito a estas limitações. Os casos por nós estudados não representavam uma amostra aleatória do universo; o diagnóstico da hepatite C crônica foi definido por um teste ELISA; não se obteve dados do tempo da infecção por HCV; não se verificou o grau de atividade necro-inflamatória; não foram analisados os genótipos de HCV bem como sua distribuição de frequência e não se dispôs de dados sobre o nível de imunodepressão determinado pela AIDS, pois poucos pacientes na época dispunham destes marcadores imunológicos, bem como não se dispôs de informações referentes a consumo de álcool e sobre a etnia dos pacientes analisados.

O estudo atual, como característico das coortes prospectivas não concorrentes, traz ainda outros limites. Por razões de factibilidade, excluiu-se da amostra, cidades com poucos casos de AIDS e áreas que tinham fragilidades no sistema de vigilância. É possível

que pacientes destas áreas e com falta de dados no prontuário médico, pudessem ser co-infectados e ter pior sobrevida, o que poderia constituir um viés na sobrevida encontrada. Utilizou-se a informação do último contato com o serviço como censura para os pacientes cujo óbito era desconhecido, o que também pode ter contribuído para uma estimativa aumentada da sobrevida se o paciente que perdeu o seguimento sobreviveu menos, bem como a exclusão da amostra de pacientes que sobreviveram apenas uma semana após a realização do diagnóstico, pode ter influenciado no mesmo sentido.

Embora estes fatores possam significar que a sobrevida foi superestimada, eles não invalidam os principais achados do estudo, dado que os demais estudos utilizam habitualmente o mesmo critério para censura e que a hepatite C, devido seu caráter crônico de longa evolução, não constitui um fator causal de magnitude para episódios de mortes abruptas.

Apesar das limitações, os resultados mostram, neste que é o primeiro grande estudo nacional que avalia o efeito da co-infecção HIV-HCV na sobrevivência dos pacientes, que pacientes co-infectados do sexo masculino têm risco 40% maior de ter menor sobrevida, mas que esta diferença decorre de diferenças de acesso ao tratamento e da porcentagem de UDI entre eles e que a infecção por HCV não determinou por si diferenças nos riscos de sobrevivência dos pacientes com a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, no período analisado.

Porém, diante do fato de que novos ARV têm sido introduzidos após o período estudado, os quais possivelmente tem ampliado ainda mais as sobrevidas já estimadas e que há grande número de pacientes co-infectados, é possível que com a maior longevidade, o efeito da co-infecção possa ser evidenciado. Desta forma, tratar a infecção por HCV, como já tem sido indicado por consensos internacionais^{58,59} e pelo Brasileiro⁶⁰ é uma necessidade incontestável. Além do mais, impõe-se como mandatório que todos os pacientes com HIV/AIDS sejam testados adequadamente para HCV e que medicamentos como o interferon e a ribaverina passem a compor de forma urgente, o arsenal terapêutico dos serviços que tratam AIDS, já que a infecção por HCV tem-se caracterizado como uma infecção oportunista e pode representar uma limitação importante na sobrevivência dos afetados, a despeito da alta eficácia do arsenal de novos medicamentos anti-retrovirais.

AGRADECIMENTOS

Ao Ministério da Saúde - Programa Nacional de DST/AIDS pelo suporte financeiro e técnico; ao Centro de Estudos Dr. Augusto Leopoldo Ayrosa Galvão da Faculdade de Medicina da Santa Casa de São Paulo pelo suporte administrativo, ao Dr. Dráurio Barreira, Dr. Marco Vitória e Maria Rebeca Otero pela disponibilização de dados e leitura crítica do trabalho, a Dra Yone Guibu pelo suporte na Administração, a Sônia Regina Santos Conceição pela colaboração na revisão bibliográfica, a Enf. Ana Lúcia C. Monteiro pela revisão de dados, a Sérgio Giannelli pela digitação dos dados; aos Dr. Aristídes Barbosa Júnior - PNDST/Aids, Dr. José Eluf Neto - FMUSP, Dra Célia Landman - Fiocruz, Dra Ângela Jordan Gadelha - Secretaria de Saúde - RJ, Dra. Ana Costa - UFPE, Dr. Fernando Proietti - UFMG, e Dra. Maria Inês Dourado - UFBA. pela colaboração na definição do desenho inicial do projeto e crítica revisão do projeto; ao Dr. Paulo Teixeira e Dr. Pedro Chequer pelo apoio incondicional a realização da pesquisa; e a todos os coordenadores, supervisores e investigadores dos Programas Estaduais ou Municipais, além das diversas Instituições Hospitalares envolvidas, pela coleta de dados.

Este estudo foi financiado pelo Programa Nacional de DST/Aids- MS- Brasil.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mocroft A, Johnson MA and Phillips NA. Factors affecting survival in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *AIDS* 1996; 10:1057-1065.
2. Hogg RS, Heath KV, Yip B, et al. Improved survival among following initiation of antiretroviral therapy. *JAMA* 1998; 279:450-454.
3. Casseb J, Pereira LC, Silva GL, et al. Decreasing mortality and morbidity in adults AIDS patients from 1995 to 1997 in São Paulo, Brazil. *AIDS patient care STDs* 1999;13:213-214.
4. Teixeira PR, Vitória MA, Barcarolo J. Brazilian experience in proving universal access to antiretroviral therapy. In: Moati JP, Coriat B, Souteyrand Y, Barnett T, Dumoulin J, Flori YA eds. *Economics of Aids Care in Developing Countries*. Issues and Challenges. Paris: Le Publier;2003.
5. Fonseca MG, Barrera D. A evolução da mortalidade por AIDS no País, segundo distribuição geográfica. In: Ministry of Health eds. *Aids Epidemiological Bulletin* Brasília 2001;XIII(3).
10. Lee LM, Karon JM, Selik R, Neal JJ, et al. Survival after AIDS diagnosis in adolescents and adults during the treatment era, United States, 1984-1997. *JAMA* 2001; 285:1308-1315.
7. Detels R, Muñoz A, Mcfarlane G, et al. Effectiveness of potent antiretroviral therapy on time to AIDS and death in men with known HIV infection duration. *JAMA* 1998; 280:1497-1503.
8. Kholoud P and CASCADE Collaboration. Survival after introduction of HAART in people with known duration of HIV-1 infection. *THE LANCET* 2000; 355:1158-1159.
9. Pezzoti P, Napoli PA, Acciai S, et al. Increasing survival time after AIDS in Italy: the role of new combination antiretroviral therapies. *AIDS* 1999; 13:249-255.

10. Moore RD and Chaisson RE. Natural history of HIV infection in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 1999; 13:1933-1942.
11. Porta D, Rapiti E, Forastiere F, et al. Changes in Survival among people with AIDS in Lazio, Italy from 1993-1998. *AIDS* 1999; 13:2125-2131.
12. Schwarcz SK, Hsu LC, Vittinghoff E, et al. Impact of protease inhibitors and antiretroviral treatments on acquired immunodeficiency syndrome survival in San Francisco, California, 1987-1996. *Am J Epidemiol* 2000, 152:178-185.
13. Kats HM, Hsu L, Lingo M, Woelffer, et al. Impact of socioeconomic status on survival with AIDS. *Am. J Epidemiol* 1998; 148:282-291.
14. Chiesi A, Mocroft A, Dally LG, et al. Regional survival differences across Europe in HIV-positive people: the Euro- SIDA study. *AIDS* 1999;13:2281-2288.
15. Li Y, McDonald AM, Dore GJ, et al. Improving survival following AIDS in Australia, 1991-1996. *AIDS* 2000; 14: 2349-2354.
16. Chequer P, Hearst N, Hudes ES, et al. Determinants of survival in adults Brazilian AIDS patients, 1982-1989. *AIDS* 1992;6:483-487.
- 108 17. Marins JRP, Jamal LF, Chen SY, et al. Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. *AIDS* 2003, 17:1675-1682.
18. Drouhin N, Touzé V, Ventelou B. AIDS and economic growth in Africa: a critical Assessment of the “Base-case Scenario” approach. In: Moati JP, Coriat B, Souteyrand Y, Barnett T, Dumoulin J, Flori YA eds. *Economics of Aids Care in Developing Countries*. Issues and Challenges. Paris: Le Publier;2003.
19. Puoti M, Torti C, Ripamonti D, et al. Severe hepatotoxicity during combination antiretroviral treatment: incidence, liver histology, and outcome. *J Acquir Immune Defic Syndr*.2003;32:259-267.

20. Bartlett JG and Gallant JE eds. 1st ed.2002. *Medical Management of HIV Infection*. Baltimore: Port Graphics.
21. MacNair ANB, Main J, Thomas HC. Interactions of the human immunodeficiency virus and the hepatotropic viruses. *SEMINARS IN LIVER DISEASE* 1992;12(2):188-196.
22. Lincoln D, Petoumenos K and Dore GJ. HIV/HBV and HIV/HCV coinfection, and outcomes following highly active antiretroviral therapy. *British HIV Association HIV Medicine* 2003; 4:241-249.
23. Des Jarlais DC, Diaz T, Perlis T, et al. Variability in the incidence of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and hepatitis C virus infection among young injecting drug users in New York City. *Am J Epidemiol* 2003; 157:467-471.
24. Crofts N, Campbell KA, Kaldor JM. The force of number: Why hepatitis C spreading among Australian injecting drug users while HIV is not. *MJA* 1999;170:220-221.
25. Gonzales S A, and Talal AH. Hepatitis C virus in human immunodeficiency virus-infected individuals: an emerging comorbidity with significant implications. *SEMINARS IN LIVER DISEASES* 2003; 23:149-166.
26. Foccacia R, Siciliano RF, Santos EDB, et al. Hepatitis C: a critical analysis of therapy response predictors. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2002; 6(2):74-81.
27. Mohsen AH, Easterbrook P. Hepatitis C testing in HIV infected patients. *Sex Transm Infect* 2003; 79(1):76.
28. Frequently asked questions and answers about coinfection with HIV and hepatitis C virus. CDC. Division of HIV/AIDS Prevention, August 2001. Available at: http://www.cdc.gov/hiv/pubs/facts/HIV-HCV_Coinfection.htm.
29. Estrada A. Epidemiology of HIV/AIDS, hepatitis B, hepatitis C, and tuberculosis among minority injection drug users. *Oxford Journal Public Health Reports* 2002; 117:S126-S134.

30. Ministério da Saúde - BR, eds. Recomendações para tratamento da co-infecção entre HIV e hepatites virais. Brasília: Ministry of Health; 2003.
31. Drug-associated HIV transmission continues in United States. CDC. Division of HIV/AIDS Prevention, march 2002. Available at: <http://www.cdc.gov/hiv/pubs/facts/idu.htm>.
32. Ministry of Health, eds. *Aids Epidemiological Bulletin* 2002;XV(01).
33. Horvath J and Raffantti SP. Clinical aspects of interactions between human immunodeficiency virus and the hepatotropic viruses. *Clinical Infectious Diseases* 1994; 18:339-47.
34. Wrigth TL, Hollander H, Pu X, et al. Hepatitis C in HIV-infected patients with and without AIDS: prevalence and relationship to patients survival. *Hepatology* 1994; 20(5):1152-1155.
35. Ockenga J, Tilmann HL, Trautwein C, et al. Hepatitis B and C in HIV-infected patients. prevalence and prognostic value. *Journal of Hepatology* 1997; 27:18-24.
36. Sabin CA, Telfer P, Phillips NA, et al. The association between hepatitis C virus genotype and human immunodeficiency virus disease progression in a cohort of hemophilic men. *JID* 1997; 175:164-168.
37. Sulkowski MS, Thomas D. Hepatitis C in the HIV-infected person. *Ann Intern Med* 2003;138(3):197-207.
38. Souci M, Richardson LC, Evatt BL, et al. Risk factors for infection with HBV and HCV in a large cohort of hemophilic males. *TRANSFUSION* 2001; 41:338-343.
39. Sabin CA, Griffioen A, Yee TT, et al. Markers of HIV-1 disease progression in individuals with haemophilia coinfectd with hepatitis C virus: a longitudinal study. *Lancet* 2002; 360: 1546-1551.

40. Chaillon S, Berthelot P, Pozzetto B, et al. Etude pronostique comparative d'une population SIDA en fonction du statut sérologique VHC. *Presse Med* 1999; 28:1101-1104.
41. Dorucci M, Pezzoti P, Phillips NA, et al. Coinfection of hepatitis C virus with human immunodeficiency virus and progression to AIDS. Italian Seroconversion Study. *J Infect Dis.* 1995; 172:1503-1508.
42. Greub G, Ledergerber B, Battegay M, et al. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 2000;356:1800-1805.
43. Klein MB, Lalonde RG, Suissa S. The impact of hepatitis C virus coinfection on HIV progression before and after highly active antiretroviral therapy. *J. Acquir Immune Defic Syndr.* 2003; 33:365-372.
44. Sulkowski MS, Moore RD, Metha SH, et al. Hepatitis C and progression of HIV disease. *JAMA* 2002; 288(2):199-206.
45. Ministério da Saúde - BR. National STD/AIDS Program: Review of national AIDS case definition. Brasilia: Ministry of Health; 1998.
46. Epi Info [computer program]. Version 6.04c. Atlanta: Center for Disease Control and Prevention, 1998.
47. Ministerio da Saúde - BR. Programa nacional de hepatitis virais : Hepatites Virais. O Brasil está atento. Brasília: Ministry of Health; 2003.
48. The SAS System for Windows (Statistical Analysis System) [computer program]. Version 8,02. Cary, NC, USA: SASInstitut INC.;2001.
49. Ministry of Health, eds. Aids Epidemiological Bulletin 2001;XV(01).
50. Sutcliffe S, Taha TE, Kumwenda NI, et al. HIV-1 prevalence and herpes simplex virus 2, hepatitis C virus, and hepatitis B virus infections among male workers at a sugar estate in Malawi. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002 ;31:90-97.
51. Scaraggi Fa, Lomuscio S, Perrici A, et al. Intrafamilial and sexual transmission of hepatitis C virus. *Lancet* 1993;342:1300-1301.

52. Marinchovitch B, Castilha J, Del Romero J, et al. Absence of hepatitis C virus transmission in a prospective cohort of heterosexual serodiscordant couples. *Sex Transm Infect* 2003 ;79(2):160-162.
53. Dieterich DT. Human immunodeficiency virus and the liver: lessons learned and still to be learned. *SEMINARS IN LIVER DISEASE* 2003; 23(2):107-114.
54. Bossi P, Gilles P, Lamotte C, et al. High indinavir plasma concentration in HIV-positive patients co-infected with hepatitis B or C treated with low doses of indinavir and zidovudine (400/100 mg twice a day) plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *AIDS* 2003; 17(7):1108-1110.
55. Uberti-Foppa C, De Bona A, Morsica G, et al. Pretreatment of chronic active hepatitis C in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus reduces the hepatotoxicity associated with subsequent antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003; 33:146-152.
56. Bing EC, Kilbourne AM, Brooks RA, et al. Protease inhibitor use among a community samples of people with HIV disease. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1999; 20:474-480.
57. Poynard T, Mathurin P, Lai C, et al. A comparison of progression in chronic liver diseases. *Journal of Hepatology* 2003;38:257-265.
58. Grupo de Estudio de Sida de la Sociedad Española de enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, eds. Practice guidelines for the management of HIV infection (2000-2002). Madrid: Ediciones Doyma, S.L., 2002.
59. Delfraissy JF eds. Prise en charge des personnes infectées par le VIH. Paris: Rapport:2002.
60. Ministério da Saúde - BR. Guia de tratamento: recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV: 2002-2003. Brasília: Ministry of Health; 2003.

4.3. ARTIGO 3 - Estudo Nacional da Sobrevida de Pacientes com Aids e Tuberculose no Brasil. Coorte de 1995-1996.

Marins, José Ricardo Pio *@; Barros, Marilisa Berti de Azevedo*; Hearst, Norman §; Chen, Sanny ‡; Machado, Helymar da Costa*; Jamal, Leda de Fátima †.

*Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brazil.

@Programa Nacional de DST/Aids, Brasil

§ University of California, San Francisco, United States

‡ Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, United States

† Coordenação Estadual de DST/Aids de São Paulo

Correspondência para:

José Ricardo Pio Marins, MD, MPH, Ministério da Saúde-Programa Nacional de DST/Aids.

Av. W3 Norte, SEPN 511, bloco C, COD-70750-00, Brasília- DF- Brazil.

Telefax: +55 61 4488005; Email: piomarins@ aids.gov.br

RESUMO

Com a pandemia de AIDS, a tuberculose recrudescu no mundo. A co-infecção HIV/Mt é a comorbidade mais freqüente entre os pacientes de AIDS e o risco de desenvolvimento de Tb ativa neste grupo é 20 vezes maior que em monoinfectados. A Tb é a IO mais freqüente no Brasil e em vários países industrializados. Método: Estudo de coorte retrospectivo não concorrente para a análise da prevalência de Tb segundo aspectos sócio-demográficos, epidemiológicos, clínicos com comparação entre co-infectados e monoinfectados da sobrevida e preditores de risco. Resultados: A prevalência de 25, 9% de Tb/AIDS está em níveis intermediários. Foram mais afetados homens (76,3%), UDI (33,8%), os de baixa escolaridade (32,6%) e os de 25 a 34 anos (28,9%). Sinais/sintomas típicos da Tb foram mais freqüentes nos HIV/Mt, destacando-se a febre (RP=1,49). Os co-infectados foram mais diagnosticados pelo critério RJ/Caracas e receberam menos terapia Tripla com RP= 1,35. A sobrevida é menor no sexo feminino, nos de menos idade, nos UDI e naqueles que não receberam a terapia Tripla. Na análise multivariada a Tb não permaneceu no modelo, identificando-se como fatores de risco o número de sinais/sintomas/IO, a ocorrência concomitante de neurotoxo, criptococose e PPC, sendo o não uso de terapia Tripla o preditor de maior expressão. Discussão: A Tb acelera a evolução da AIDS, porém o uso da terapia Tripla, ameniza a interação existente entre o HIV/Mt, mostrando ser o acesso a tal terapêutica, uma intervenção altamente eficaz no controle da comorbidade, dado que reduz o risco da ocorrência da TB ativa em mais de 16 vezes (HR=16,24). A maior freqüência da co-infecção e as baixas sobrevidas encontradas nos grupos acima citados, salienta a correlação da Tb com a pobreza e o menor acesso destes ao tratamento. O tratamento adequado da TB e o uso de ARV, portanto, constituem-se no momento como uma medida eficaz para a reversão da pandemia mundial de TB, sendo por isto imperativo que a comunidade internacional envide todos os esforços para garantir acesso a estas terapias a todas as populações afetadas.

INTRODUÇÃO

A tuberculose, que com a melhoria das condições de vida nos países industrializados e o advento da descoberta dos quimioterápicos na década de 40, estava desenhando uma tendência de possível erradicação, repentinamente recrudeceu (Global report- WHO,1996; Willians et al., 2003). Os coeficientes de incidência, a partir de meados de 1980, voltaram a se elevar tanto em países ricos como em pobres, sendo mais grave nestes últimos, dada a conhecida associação da doença com as más condições de vida (ZUMLA et al., 1999). Tal retrocesso tem sido associado à ocorrência dos seguintes fatores: a desorganização político-social ocorrida em vários países nas últimas décadas, a pauperização observada em vários continentes neste mesmo período (PÉREZ-PERDOMO et al., 2000; McKEE & JACOBSON, 2000) ao surgimento da epidemia de Aids e à aparição da epidemia de tuberculose multidroga-resistente –Tb MDR (ZUMLA et al., 1999).

A coexistência e a associação destes fatores tem sido preocupante, pois os infectados por HIV têm um risco de desenvolver Tb 20 vezes maior do que a população infectada somente por Mt (ZUMLA et al., 1999) e os pacientes que tem Tb e HIV desenvolvem formas mais graves desta micobacteriose, gerando mortes evitáveis e cepas multi-resistentes de Mt (COLLINS et al., 2002; WOHL et al., 2001; LAWN et al., 2004). Sabendo-se que existem atualmente cerca de 40 milhões de pessoas no mundo vivendo com HIV/Aids e que estima-se que um terço da população mundial está infectada por micobactérias do complexo tuberculose (*M. tuberculosis* e *M.Bovis*) (HUNG et al., 2003), depreende-se a real dimensão do problema ora abordado.

A infecção por HIV eleva sobremaneira o risco do desenvolvimento de tuberculose ativa, devido á severa deficiência da imunidade celular que determina nos afetados (ZUMLA et al., 1999; WILLIANS et al., 2003). Com a insuficiência da resposta macrofágica e da reação granulomatosa induzidas por este retrovirus, os co-infectados desenvolvem a tuberculose por reativação da infecção primária ou por infecção exógena. Além disso, torna-se mais freqüente a disseminação hematogênica dos bacilos, o que eleva as prevalências de Tb extrapulmonar, da Tb disseminada (acometimento de mais de um órgão) e das infecções por outras micobacterias que não as do complexo *tuberculosis*, tais

como o *M. avium* (MAC), *M. kansasii* e as denominadas não específicas (MOTT) (ZUMLA et al., 1999; MOLINA-GAMBOA et al., 1996).

Constituindo um mecanismo de “feed back” positivo, a ocorrência de tuberculose em pacientes de Aids, provavelmente em decorrência a hiperativação disfuncional do mesmo sistema macrofagocitário, desencadeia aumento da replicação viral do HIV, que por sua vez aumenta a depleção de células CD4, agravando ainda mais a imunodepressão (LEONARD et al., 2002; ZUMLA et al., 1999). Desta forma, os pacientes com tuberculose e infectados pelo HIV progredem para Aids mais rápido e evoluem com pior prognóstico (METHA et al., 1999; HUNG et al., 2003).

Tal sinergismo evidencia-se no cenário mundial ao se verificar elevadas taxas de mortalidade e reduzidas proporções de sobrevivência em estudos de coortes de pacientes HIV/Tb realizados em Uganda (MUKADI et al., 2001), bem como na França e na Espanha no período pré-terapia anti-retroviral de alta potência (LEROY et al., 1997; WHALEN et al., 2000). Mais evidências do impacto conseqüentes a associação destas duas epidemias verifica-se pelos seguintes dados: na região subsaariana da África constatou-se que 43-54% dos pacientes que foram a óbito por Aids, tinham na necropsia, tuberculose ativa (LUCAS & NELSON 1994); um terço das mortes por Tb no mundo tem ocorrido nesta mesma região africana que tem as maiores prevalência de infecção por HIV (UNAIDS –2002); em países com boa resposta a epidemia de Aids, como o Brasil, a Tuberculose atualmente é a infecção oportunista (IO) de maior prevalência entre os novos casos da Aids (BRASIL, 2002 e MARINS et al., 2003); as taxas de infecção por Mt nos EUA chegam a 57% entre UDI, população esta com os mais elevados coeficientes de prevalência de HIV neste país e na Espanha apesar das boas condições sócio-econômicas, a Tb tornou-se a doença indicadora de Aids mais importante (GODOY et al., 1998).

Provavelmente os danos conseqüentes a esta co-infecção seriam da mesma intensidade nas diversas partes do mundo, não fosse a grande iniquidade existente entre os países (McKEE & JACOBSON, 2000). Certamente a superior condição socio-econômica das populações de países ricos, per si, é um fator de proteção expressivo, porém foi o surgimento da terapia anti-retroviral de alta potência, também denominada de “HAART” em 1996 (HO, 1996), que trouxe novas perspectivas. Tal terapia mostrou-se efetiva na

redução a mortalidade (GEBHARDT et al.,1998; CONTI et al., 2000; LEE et al., 2001; SCWARCZ et al., 2000; PORTA et al., 1999; MOORE & CHAISON., 1999; PEZZOTI et al., 1999, LI et al., 2000; KHOLOUD et al., 2000; HOGG et al., 1998; CASSEB et al.,1999) e na ampliação da sobrevivência (MARINS et al., 2003; SCHWARCS et al., 2000; KATZ et al., 1998; CHIESI et al., 1999; Li et al., 2000) de forma praticamente independente das condições de vida dos afetados, haja visto que a sobrevida dos pacientes de Aids no Brasil não se diferenciou daquela encontrada em San Francisco no período de 1995-1996 (MARINS et al., 2003; SCHAWRCZ et al., 2000).

Em decorrência à supressão viral induzida pela terapia Tripla, as populações linfocitárias reestabelecem-se a níveis protetores, revertendo a vulnerabilidade orgânica aos agentes infecciosos, o que tem causado uma expressiva redução das infecções oportunistas nos pacientes em uso de TARV (CASSEB et al., 1998; MOORE & CHAISON, 1999). A Tuberculose felizmente, não tem sido exceção a regra, pois dados da região mais afetados pela Aids no Brasil demonstraram que a incidência de Tb ativa, nestes pacientes, reduziu-se em 45% após introdução do HAART (SP, 2000), bem como ao mesmo tempo se registrou redução de igual intensidade na Espanha (CATALÁN et al.,1999).

No entanto, apesar de se saber que a terapia Tripla em muito incrementa a boa evolução clínica dos portadores de HIV/Tb, não é conhecido se este efeito é suficiente para conferir aos pacientes co-infectados, os mesmos benefícios que confere àqueles monoinfectados. Caso isto não ocorra, possivelmente existam outros mecanismos fisiopatogênicos. associados à co-infecção que ainda não foram desvendados e que certamente merecem atenção, dada a magnitude deste problema para a saúde pública nos dias atuais.

Este estudo tem por objetivo verificar a prevalência da co-infecção por HIV/Mt, a sua distribuição segundo fatores sócio-econômicos, demográficos e epidemiológicos, as diferenças de manifestações clínicas da doença entre mono e co-infectados, além de comparar a sobrevida entre pacientes de Aids com e sem Tb.

MÉTODO

Este é um estudo tipo coorte não concorrente. A coorte analisada foi composta por 2821 pacientes de AIDS que constituem uma amostra dos 40.587 casos da doença notificados à Coordenação Nacional de DST/Aids- MS e diagnosticados em 1995 e 1996.

O cálculo do tamanho mínimo da amostra necessário para estimar a sobrevida mediana para cada ano de estudo, considerou um intervalo de confiança de 95%, um erro aceitável de 20 dias em torno da mediana, e uma estimativa do desvio padrão da sobrevida mediana obtida em estudo prévio (CHEQUER et al., 1992).

Definido o tamanho amostral, os casos foram agrupados em quatro estratos segundo as regiões Sul, Sudeste, Nordeste e Centro-Oeste/Norte do país. A amostra retirada foi proporcional ao número de pacientes dos estratos e dentro de cada região, selecionou-se estados que tivessem maior número de casos e melhor qualidade do sistema de notificação. Desta forma foram selecionados: Pará, Mato Grosso, Pernambuco, São Paulo, Paraná, Minas Gerais e Rio de Janeiro.

Para cada estado selecionado, foram listados todos os municípios que tinham no mínimo 40 casos notificados em 1995 e em 96. Foi selecionado primeiro a capital, caso esta estivesse listada, e secundariamente os municípios do interior, de forma que se mantivesse a proporcionalidade da distribuição dos casos por região e a representação de cidades grandes e médias. A seleção dos casos em cada município foi aleatória, quando não foram tomados todos os casos. Desta forma as frações amostrais variaram de 100% em várias cidades a 11% dos casos na cidade de São Paulo.

Foram selecionadas 18 cidades, assim distribuídas: no Paraná - Curitiba e Londrina; em São Paulo - São Paulo, Bauru, Jacareí, Sorocaba, S. Bernardo do Campo, São J. dos Campos, S.J. do Rio Preto; em Minas Gerais - Belo Horizonte, Uberlândia e Juiz de Fora; no Rio de Janeiro - Rio de Janeiro, São Gonçalo e Niterói; em Pernambuco - Recife e Olinda; no Pará foi selecionada apenas Belém como capital e no Mato Grosso, apenas Rondonópolis, pois estes estados não tinham outras cidades com ao menos 40 casos notificados em cada ano de estudo.

Foram critérios de inclusão dos casos: ter 13 anos ou mais de idade no momento do diagnóstico, ser residente no município que foi selecionado, ter sido diagnosticado em 1995 ou 1996 e ter, na ficha de notificação, informação sobre o número da unidade notificante bem como a data de nascimento.

Foram excluídos os casos que tinham menos de sete dias entre a data de diagnóstico e a data do óbito e aqueles notificados por critério óbito, pelo fato de fornecerem informações muito limitadas ao estudo.

Dos 3930 casos da amostra original, um total de 1109 foram excluídos pelas seguintes razões:

a) 252 casos, segundo o prontuário, tinham data de diagnóstico em período anterior ou posterior a 1995-96.

b) 65 não preenchiam nenhum critério de diagnóstico para Aids.

c) 110 sobreviveram menos de 7 dias em relação a data do diagnóstico.

d) 20 eram duplicações.

e) 292 não tiveram o prontuário médico localizado no município notificante.

f) 165 tinham prontuários sem dados suficientes.

g) 160 não foram incluídos porque o prazo para a coleta de dados havia terminado.

h) 45 casos foram excluídos por outras razões

*Após as exclusões, resultaram para a análise 2821 casos.

As informações foram obtidas da ficha de notificação e dos prontuários dos pacientes. Os dados de óbito foram baseados em informações dos prontuários, dos boletins epidemiológicos locais e do Banco Nacional de Aids.

Os revisores dos prontuários foram enfermeiros e médicos que já atuavam em Vigilância Epidemiológica de Aids, treinados para a coleta dos dados do presente estudo, que dispunham de um manual de instruções pormenorizadas.

A coleta de dados ocorreu entre abril de 2000 e janeiro de 2002. Todas as informações coletadas dos prontuários foram checadas com as existentes na ficha de notificação oficial, inclusive as datas de diagnóstico. Os dados coletados foram revisados por supervisores de campo local, devidamente treinados, e pelo pesquisador principal, após serem recebidos pelo nível central. Fichas incompletas e dados inconsistentes foram devolvidos para nova verificação, antes da digitação no banco de dados. O banco para entrada dos dados foi elaborado com o programa EPIINFO 6.04c (1998) e a digitação foi feita por técnico treinado.

As variáveis analisadas neste estudo foram: sexo, idade, escolaridade, categoria de transmissão, critério diagnóstico segundo definição do Center for Disease Control- Atlanta - USA modificado-1992 (CDC modificado), definição do consenso de Rio de Janeiro/Caracas (RJ/CARACAS) e contagem de linfócitos CD4<350 nos notificados a partir de 98 (BRASIL, 2004), diagnósticos de infecções oportunistas, sinais e sintomas no momento do diagnóstico de Aids doença, contagem de CD4, terapia ARV segundo tipo de regime utilizado, profilaxia primária para PPC e para TB.

Considerou-se caso de Tb aquele em que este diagnóstico constava no prontuário e não se fez distinção entre os que tinham registro de escarro (BK) positivo ou não. Para a análise não foram utilizadas as informações sobre as formas clínicas da doença. A profilaxia para Tuberculose foi considerada realizada somente se caracterizada como primária e com o esquema terapêutico correto, ou seja, uso de isoniazida por seis meses.

Para a análise, foram feitas tabelas de frequência das variáveis categóricas e estatísticas descritivas. Para medir a associação entre 2 variáveis categóricas, foi utilizado o teste Qui-Quadrado ou, quando necessário, o teste exato de Fisher. Para analisar a sobrevida dos pacientes, foi utilizado o método de estimação de Kaplan-Meier, com o qual também calculou-se a porcentagem de sobreviventes aos 35 meses do diagnóstico. Para

comparar a sobrevida entre os grupos de interesse, foi utilizado o teste log-rank. Para analisar a influência conjunta das variáveis de interesse sobre a escolaridade na sobrevida dos pacientes com AIDS, foi utilizada a Análise de Regressão de Cox com a estimação dos “hazards ratios”(HR). O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5%. Para a realização das análises utilizou-se o pacote estatístico SAS - STATISTICAL ANALYSIS SYSTEM versão 8.02 (2001).

O protocolo de estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Programa Estadual de Aids de São Paulo.

RESULTADOS

A prevalência de tuberculose na coorte brasileira de pacientes de aids de 1995-1996 foi expressiva, estando presente como uma patologia definidora de caso ou como contributória para isto em cerca de um quarto dos afetados (Tabela 12).

A distribuição da tuberculose mostrou-se heterogênea, sendo mais prevalente nos homens que nas mulheres, os quais apresentaram um risco acrescido de 20% (RP=1,20). Em relação à idade, o grupo de 25 a 34 anos foi o mais acometido, embora os mais jovens tenham apresentado também risco acrescido de 16%. A maior diferença de prevalência foi observada entre os extremos de escolaridade: 32,6% nos pacientes com 1º grau incompleto e de 14,4% nos de nível superior. Verificou-se um gradiente decrescente dos co-eficientes com o aumento da escolarização. Quanto à distribuição da doença, segundo as formas de transmissão do HIV, verificou-se que os UDI foram os mais afetados por esta patologia, registrando a prevalência mais elevada em relação a todas as demais categorias de transmissão.

Dos nove sinais e sintomas mais freqüentemente associados a AIDS (Tabela 13), a caquexia, tosse, febre e linfadenopatia mostraram-se mais freqüentes nos pacientes co-infectados com Tb. A febre foi o sintoma que ocorreu com maior prevalência entre os que desenvolveram as duas patologias, registrando uma RP de 1,49. De modo oposto, as dermatites, sinais e sintomas neurológicos e a diarreia, apareceram como sendo menos freqüentes nos co-infectados. Entre as doenças oportunistas, foram menos freqüentes naqueles que além da AIDS tinham Tb (Tabela 13), a candidíase de esôfago, a candidíase oral, a criptococose, herpes zoster, neurotoxoplasmose e o sarcoma de kaposi.

Os co-infectados foram diagnosticados quase duas vezes mais pelo critério Rio de Janeiro-Caracas (Tabela 14), sendo que dentre os 122 casos que foram definidos pela contagem de CD4, apenas um apresentava Tb quando do diagnóstico de AIDS. Entre os portadores de AIDS e Tb observou-se um acréscimo de 41% no risco de infecção pelo vírus da Hepatite B (VHB), no entanto em relação ao vírus da Hepatite C (VHC), tal fato não se verificou. A prevalência de Tb foi menor entre os pacientes que fizeram a profilaxia primária específica para a doença, havendo uma redução de risco de quase 40%. Pacientes co-infectados com Tb, mais frequentemente que os demais, não utilizaram terapia anti-retroviral. A ocorrência de infecções oportunistas como a neurotoxoplasmose e criptococose, como já verificado na tabela anterior, mostrou-se reduzida nestes pacientes, no momento de diagnóstico da AIDS, porém a PPC não apresentou distinção de ocorrência entre os dois grupos.

Tomando o conjunto dos pacientes, a sobrevida mostrou-se menor nos pacientes co-infectados, sendo esta reduzida em quase 6 meses, em relação aos monoinfectados. Esta redução se manteve para as mulheres, embora com menor intensidade do observado para a totalidade dos casos. A estratificação por idade demonstra que aqueles de 25-34 anos viveram menos, porém a curva de Kaplan-Meier daqueles com menos de 25 anos, apesar do log-rank ser = 0,3118, desenha uma tendência bastante similar (curva não apresentada). O ano de 1996 registra uma redução da sobrevida dos co-infectados, fato que não ocorreu em 95. Os portadores de AIDS e Tb diagnosticados por RJ/Caracas tiveram maior perda de tempo de sobrevivência do que o observado nos diagnosticados pelo critério CDC, embora a sobrevivência deste último grupo seja menor tanto em mono como em co-infectados, quando comparados àqueles identificados pelo critério de menor gravidade. Não houve diferença estatisticamente significativa na sobrevida dos pacientes co-infectados que tiveram, além de AIDS e Tb, neurotoxoplasmose, criptococose e pneumocistose, mas é importante destacar que a frequência destas infecções triplas era baixa no momento do diagnóstico.

A análise de regressão de Cox (Tabela-16), na univariada verificou-se que a Tuberculose como co-infecção estava associada à menor sobrevida, assim como a sobrevida variava em função do sexo, idade, categoria de transmissão, critério diagnóstico,

sinais e sintomas, número de IO, ano diagnóstico, regime terapêutico utilizado e ocorrência concomitante de neurotoxoplasmose, criptococose e PPC. Na multivariada (Tabela-16), a Tuberculose não se manteve no modelo, permanecendo como a variável de maior força a terapia Tripla, a qual apresentou um RR de 16,24 em relação aos pacientes que não usaram nenhum ARV. O maior número de sintomas e de IO no momento de diagnóstico, também se mostrou como fator que aumenta o risco para uma menor sobrevida. Ao se observar o efeito específico das IO mais frequentes na sobrevivência dos co-infectados HIV e TB, permaneceram no modelo como fatores preditores de pior evolução, a criptococose com um RR= 1,96, a neurotoxoplasmose e a pneumocistose.

Tabela 12- Prevalência de tuberculose segundo características sócio-demográficas e de exposição em pacientes de Aids. Brasil, 1995-1996.

Características do paciente		Prevalência				
		Totalde pacientes	de Tb n	%	P	RP* IC 95%**
Sexo	Masculino	2058	558	27,1		1,20 1,03-1,39
	Feminino	763	173	22,6		1
	Total	2821	731	25,9	0,017	
Idade (anos)						
	<25	312	82	26,2		1,16 0,93-1,43
	25-34	1273	368	28,9		1,27 1,11-1,45
	>=35	1227	279	22,7		1
	Total	2812	729	25,9	0,002	
Escolaridade						
	1ºG incomp.	1029	336	32,6		2,27 1,66-3,11
	2ºG incomp.	484	117	24,1		1,68 1,19-2,36
	2ºG comp.	243	54	22,2		1,54 1,05-2,26
	Superior	250	36	14,4		1
	Ignorada					
	Total	2006	543	27,0	<0,001	
Exposição						
	Homo/Bi	631	148	23,4		1
	Hetero	999	241	24,1		1,04 0,87-1,24
	UDI	674	228	33,8		1,44 1,21-1,72
	Sanguínea	74	17	22,9		0,98 0,63-1,52
	Ignorada					
	Total	2378	634	26,6	<0,001	

*RP= Razão de prevalências

** IC95%= Intervalo de confiança de 95%

Tabela 13- Prevalência de Sinais/Sintomas e Infecções Oportunistas no momento do diagnóstico de Aids, segundo a presença de Tuberculose. Brasil, 1995-1996.

Sinais e Sintomas	Tb+	Tb-	RP	IC95%	p
Neurológicos	10,94	14,78	0,77	0,54-0,93	0,010
Diarréia	30,26	30,37	0,85	0,74-0,97	0,016
Caquexia	59,37	52,15	1,24	1,09-1,41	<0,001
Dermatite	15,73	21,82	0,74	0,62-0,88	<0,001
Tosse	41,86	35,93	1,20	1,06-1,36	0,004
Febre	57,32	43,88	1,49	1,32-1,69	<0,001
Astenia	41,72	42,06	0,99	0,87-1,12	0,875
Anemia	32,28	30,38	1,07	0,93-1,22	0,338
Linfadenopatia	19,02	14,50	1,26	1,08-1,47	0,004
Infecções Oportunistas					
Cand. Esôfago	9,71	15,50	0,66	0,53-0,82	<0,001
Cand. Oral	48,97	53,35	0,88	0,78-1,00	0,042
CMV sistêmico	1,78	2,68	0,72	0,44-1,18	0,175
CMV ocular	0,82	1,44	0,64	0,31-1,33	0,203
Criptococose	1,37	3,73	0,43	0,24-0,77	0,002
Criptosporidíase	1,50	2,44	0,68	0,40-1,17	0,138
Herpes Simples	3,97	4,26	0,95	0,69-1,31	0,735
Herpes Zoster	4,92	8,09	0,66	0,49-0,90	0,005
Isosporidíase	0,96	0,96	1,00	0,53-1,90	0,999
Leuc. Pilosa	1,37	1,77	0,82	0,47-1,47	0,464
Neurotoxo	9,85	18,85	0,55	0,44-0,69	<0,001
Pneumonia	5,88	6,84	0,89	0,68-1,16	0,368
S. Kaposi	1,23	3,68	0,40	0,21-0,74	<0,001
PPC	16,83	19,43	0,88	0,74-1,04	0,121

* RP= razão de prevalências

* IC95% = Intervalo de confiança de 95%

Tabela 14- Condições de diagnóstico, coinfeções, profilaxias e tratamento dos pacientes com Aids segundo coinfeção por Tb. Brasil, 1995-1996.

Características dos pacientes	Total	Tb+		Tb-		RP	IC95%	P
		n	%	n	%			
Critério diagnóstico*								
CD4	122	1	0,1	121	5,9	0,04	0,01-0,31	
RJ/Caracas	1209	455	62,6	754	36,6	2,02	1,78-2,31	
CDC	1458	271	37,3	1187	57,6	1		<0,001
Ano diagnóstico								
1995	1278	327	44,7	951	74,4	1		
1996	1543	404	55,3	1139	54,5	1,02	0,90-1,16	0,719
Infecção por VHB**								
HbsAg positivo	104	36	13,1	68	8,5	1,41	1,06-1,87	
HbsAg negativo	967	238	86,9	729	91,5	1		0,026
Infecção por VHC								
VHC positivo	279	81	36,2	198	32,5	1,12	0,89-1,42	
VHC negativo	554	143	63,8	411	67,5	1		0,323
Profilaxia TB								
SIM	147	24	3,3	123	5,9	0,62	0,43-0,90	
NÃO	2674	707	96,7	1967	94,1	1		0,006
Profilaxia PPC								
SIM	1240	337	46,1	903	43,2	1,09	0,96-1,34	
NÃO	1581	394	53,9	1187	56,8	1		0,175
Utilização de TARV								
Não usado	769	232	31,7	537	25,7	1,35	1,14-1,56	
Mono/Dupla	968	254	34,7	714	34,2	1,16	1,00-1,35	
Tripla ou +	1084	245	33,5	839	40,1	1		<0,001
Neurotoxoplasmose								
SIM	466	72	9,85	394	18,9	0,55	0,44-0,69	
NÃO	2355	659	90,15	1696	81,1	1		<0,001
Criptococose								
SIM	88	10	1,37	78	3,7	0,43	0,24-0,77	
NÃO	2733	721	98,63	2012	96,3	1		0,002
P.P. carinii								
SIM	529	123	16,83	406	19,4	0,88	0,74-1,04	
NÃO	2292	608	83,17	1684	80,6	1		0,121

* 5 casos sem informação

** 107 sem informação

RP=Razão de prevalências

IC95% - Intervalo de Confiança de 95%

Tabela 15- Percentual de pacientes de Aids com sobrevida aos 35 meses e resultados dos testes de log-rank das curvas de Kaplan-Meier de acordo com características sócio-econômicas, condições de diagnóstico, coinfeções e uso de ARV, segundo a coinfeção por Tb. Brasil 1995-1996.

Características do paciente		Proporção de sobreviventes aos 35 meses		p(log-rank)
		Sem Tb	Com Tb	
Todos os pacientes		51,70	46,35	0,0303
Sexo	Masculino	50,10	47,50	0,3088
	Feminino	55,90	43,11	0,0142
Idade	<25 anos	46,10	34,36	0,3118
	25-34 anos	53,28	43,22	0,0027
	>=35 anos	51,27	53,80	0,6833
Escolaridade	Analf+1ºG	45,96	43,33	0,8359
	1ºG inc+2ºG inc	52,29	50,05	0,2626
	2º G comp + Sup	67,11	64,22	0,4403
Exposição	Homo/Bi	59,60	55,07	0,1258
	Hetero	55,78	48,06	0,1330
	UDI/Sangue	43,86	41,69	0,4540
Ano diagnóstico	1995	41,21	37,81	0,5883
	1996	60,25	53,20	0,0128
Crit. Diagnóstico	CD4+Caracas	57,68	48,83	0,0164
	CDC	46,94	41,92	0,0849
Terapêutica ARV	Não uso	9,39	13,50	0,1330
	Mono/Duplo	32,82	32,17	0,9406
	Tripla	85,07	80,24	0,0503
PPC	SIM	44,14	37,68	0,1051
	NÃO	53,53	48,10	0,0703
Neurotoxo	SIM	39,75	47,08	0,2104
	NÃO	54,40	46,25	0,0010
Criptococose	SIM	28,24	11,25	0,3408
	NÃO	52,59	46,87	0,0192

RR= Razão de Risco para menor sobrevida em função de coinfeção por HCV.

** IC 95% RR= Intervalo de 95% de Confiança para a Razão de Riscos.

Variável independente: HCV(+/-). Número de eventos (Óbitos):322

n=833

Tabela 16- Análise univariada e multivariada pelo modelo de Cox.

Variável	Estratos de comparação	Univariada		Multivariada	
		RR	p-valor	RR	p-valor
Tuberculose	SIM	1,14	0,0305		
	NÃO	1			>0,05
Escolaridade	Até 1G incompleto	2,10	0,0001		>0,05
	1G completo+2G incompleto	1,72	0,0001		
	Ignorada	2,06	0,0001		>0,05
	>= 2G completo	1			
Sexo	Masculino	1,15	0,0246		>0,05
	Feminino	1			
Idade	<25 anos	1,22	0,0246		>0,05
	25-34 anos	1,02	0,6998		>0,05
	>=35 anos	1			
Cat. Exposição	Sangue+Drogas Injetáveis	1,36	0,0001		>0,05
	Homo+Bi	0,87	0,0702		>0,05
	Ignorada	1,47	0,0001		>0,05
	Hetero	1			
Crit. Diagnóstico	Grave	1,27	0,0001		>0,05
	Leve/moderado	1			
Número de doenças	1-2	1,34	0,0002	1,47	0,0001
	> ou = 3	1,60	0,0001	1,29	0,0364
	Nenhuma	1		1	
Número de sintomas	1-3	1,65	0,0001	1,49	0,0001
	>= 4	2,02	0,0001	1,90	0,0001
	Nenhum	1		1	
Criptococose	SIM	1,93	0,0001	1,95	0,0001
	NÃO	1		1	
Neurotoxoplasmose	SIM	1,38	0,0001	1,49	0,0001
	NÃO	1		1	
P.P.carinii	SIM	1,30	0,0001	1,40	0,0001
	NÃO	1		1	
Terapêutica ARV	Não Uso	15,57	0,0001	16,24	0,0001
	Mono+Duplo/	5,71	0,0001	5,84	0,0001
	Tripla	1		1	

DISCUSSÃO

A prevalência de Tb encontrada no momento de diagnóstico na coorte de pacientes de 1995-96 é elevada, porém situa-se em um padrão intermediário quando comparado aos coeficientes de 8,1 a 10% encontrado nos EUA (MEHTA et al., 1999,) 12% na Itália (GIUNDICE et al., 1996), 25,6% no México (MOLINA-GAMBOA et al.,1996), 41,9% na Espanha (GODOY et al.,1998) e 60% nos países subsaharianos (WILLIANS et al., 2003).

A maior prevalência observada entre homens já foi observada também em outros países, porém tal fato tem sido atribuído a maior exposição ambiental ao agente e não a especificidade por sexo (GODOY et al., 1998). Há maior acometimento na faixa etária de 25 a 34 anos, caracterizando um deslocamento de faixa etária em função da co-infecção, pois anteriormente a pandemia de AIDS a Tuberculose incidia predominantemente em crianças e pacientes idosos (MEHTA et al.,1999; ORDOBÁS et al., 2003). Provavelmente pela maior exposição, pelas más condições de vida e pela própria ação lesiva das substâncias inaladas, os UDI foram o grupo com os maiores coeficientes de prevalência o que tem sido registrado em várias outras publicações (GOLLUB et al., 1997; GODOY et al., 1998; PÉREZ-PERDOMO et al., 2000). O fato dos pacientes co-infectados com baixa escolaridade terem um RR de 2,27 em relação aos que tem nível superior, reafirma a estreita relação da tuberculose com a pobreza, pois de acordo com a OMS, 96% dos casos de Tb no mundo ocorrem em países pobres e estudos mostram concentração da doença nas áreas pobres das grandes cidades, a exemplo do observado na cidade de Londres (MEHTA et al., 1999; MCKEE et al., 2000).

Os sinais e sintomas que tiveram maior frequência entre os co-infectados foram os típicos da tuberculose, o que faz sentido já que é freqüente que a Tb ativa ocorra em pacientes com níveis de CD4 mais elevados (acima de 50 céls/ml), havendo portanto preservação parcial dos mecanismos de produção de interleucinas como o TNF alfa (Fator de necrose tumoral) (WHALEN et al., 2000; DEL AMO et al., 1999). A maior frequência de linfadenopatia pode estar relacionada apenas com o estado de linfoproliferação reacional ou pode ser a expressão da TB em sua forma ganglionar, já que está descrito que estes pacientes têm maior frequência das formas extrapulmonares da

doença e que dentre elas a de maior prevalência é a ganglionar (LEONARD et al., 2002; ALPERT et al., 1997; HUNG et al., 2003; GIUNDICE et al., 1996). Nenhuma outra IO teve prevalência significativa no grupo co-infectado, no entanto, tal achado pode estar enviesado, já que o estudo identificou as IO no momento de diagnóstico e não durante o seguimento clínico dos pacientes, embora HUNG et al. (2003), também não tenha observado maior frequência de outras IO ao diagnóstico e nem no seguimento clínico posterior.

O fato da Tb produzir sintomas mais evidentes como a caquexia, tosse, febre e linfadenopatia deve explicar a maior frequência de diagnóstico realizados pela definição de Rio de Janeiro/Caracas do que pelo critério CDC modificado (BRASIL, 2003), pois esta definição de casos utiliza um “score” de sinais e sintomas, independente de exames laboratoriais. Outra possível explicação para este fato é a frequente ocorrência de TB ativa com BK negativo nos casos de co-infecção, sendo necessários outros exames subsidiários para a identificação do Mt, os quais são de acesso mais restrito em algumas regiões do país.

O maior RR entre os co-infectados para a infecção pelo VHB encontrado nesta coorte, provavelmente se dá pelo fato de haver elevado número de UDI, grupo que sabidamente tem altas taxas desta infecção por este vírus (LINCOLN et al., 2003).

A sobrevida geral mostrou-se menor nos pacientes co-infectados, mas apenas entre as mulheres ($p=0,014$) e não entre homens. É importante lembrar que a coorte estudada era de pacientes que tinham acesso à terapia anti-retroviral, porém no período inicial da introdução do HAART, não se recomendava o uso dos inibidores de protease aos co-infectados, sendo recomendado que se esperasse o final do tratamento da Tb para o seu início ou que se prescrevesse a terapia dupla ou monoterapia para os afetados por HIV/Mt (MMWR, 1996), caracterizando esta coorte como heterogênea em relação a terapêutica utilizada. Além disso, o fato dos quimioterápicos terem risco de hepatotoxicidade e causarem frequentemente intolerância gastrointestinal, fazia com que muitos médicos evitassem utilizar ARV conjuntamente com o tratamento da TB, pelo temor da não adesão. Como já visto, o atraso do início do uso de HAART está associado a maior mortalidade (PALLELA et al., 1998; ALPERT et al., 1997). De qualquer forma, a proporção de 46,35% de sobreviventes encontrada nos co-infectados aos 35 meses ultrapassa a verificada em

outros estudos feitos na era pré-HAART, demonstrando que mesmo com uma terapia anti-retroviral considerada pouco potente, a sobrevida se elevou. Neste período, no México (MOLINA-GAMBOA et al., 1996) a sobrevida mediana encontrada foi de apenas 12 meses enquanto que em Porto Rico (PÉREZ-PERDOMO et al., 2000) e na Espanha (SERRAT et al., 1996) verificou-se respectivamente uma mediana de 21,4 e 28 meses.

O fato de a sobrevida ser menor nas mulheres pode estar relacionado a uma suspeição mais tardia da co-infecção neste grupo, como já foi verificado nos EUA (CEGIELSKI et al., 1997) ou que a utilização da terapia anti-retroviral tenha sido menor entre elas, fato que sabidamente causa grande diferença (MARINS et al., 2003). A menor sobrevida observada nos pacientes mais jovens, provavelmente é reflexo da concentração das mulheres nos estratos de menor idade e a menor sobrevida nos co-infectados em 1996, deve ser o reflexo da não utilização de terapia Tripla (Inibidores de protease -IP) nestes pacientes.

A análise da sobrevida por regime terapêutico mostra que aqueles que utilizaram a terapia Tripla tiveram as maiores sobrevidas independentemente da presença da co-infecção e que nos com Tb ativa não houve redução significativa da sobrevivência dos afetados ($p=0,05$). A terapia dupla proporcionou uma sobrevivência substancialmente menor do que naqueles que tomaram a terapia mais complexa. HUNG et al. (2003), na Tailândia, analisando uma coorte com tamanho similar à analisada neste estudo, encontrou entre os que não utilizaram ARV, uma sobrevida mediana inferior a dois anos e que tal qual observamos no Brasil, a sobrevida daqueles que utilizaram a terapia Tripla, ainda não tinha atingido a mediana após 2000 dias de observação (mais de 60 meses). Este dramático efeito da terapia Tripla sobre a tuberculose também foi registrado nos países industrializados (CATALÁN et al., 1999; PALLELA et al., 1998; LEONARD et al., 2002) e no Brasil (SANTORO-LOPES et al., 2002).

A ampla utilização do HAART em co-infectados traz, portanto, múltiplos benefícios pois em função da reconstituição imune que promove, há a amenização da hiperativação imune indutora do aumento da progressão da AIDS e conseqüentemente tem-se a redução da mortalidade e do surgimento de cepas de Mt MDR (DEL AMO et al., 1999; McKEE et al., 2000; WILLIAMS et al., 2003; PINTO et al., 1996; COLLINS et al., 2002).

Ainda por este mesmo mecanismo, reduz sobremaneira o desenvolvimento da Tb pela reativação da infecção primária, Tb pós-primária ou por super-infecção (CATALÁN et al., 1999; PALLELA et al., 1998; GIRARDI et al., 2000; WILIANS et al., 2003; SANTORO-LOPES et al., 2002) reduzindo o surgimento de novos casos de Tb ativa entre o grande número de pacientes co-infetados.

A análise multivariada reafirmou os achados da análise de Kaplan-Meier, evidenciando que o desenvolvimento de Tuberculose ativa, quando controlada pela gravidade do estado clínico dos portadores de AIDS e acesso à terapia anti-retroviral, não reduz a sobrevivência dos afetados. Isto significa dizer que a redução da sobrevida das mulheres com co-infecção com Tb, observada na análise univariada, decorre basicamente da diferença de acesso à terapia Tripla.

Considerando a magnitude da pandemia de AIDS e de Tuberculose no mundo, a existência da intensa interação entre ambas, a elevada mortalidade determinada por estas patologias, a co-relação destas doenças com a pobreza, a ampla disseminação do Mt tanto para pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA) como para a comunidade em geral e o grande impacto da HAART no controle destas pandemias, é imperativo que todos os esforços da comunidade internacional sejam envidados, no intuito de garantir acesso ao tratamento anti-retroviral de alta potência às populações afetadas, pois esta é a única intervenção capaz de reverter a ameaça que tal situação representa na atualidade para todos os povos e sobretudo é a única possibilidade de reduzir o sofrimento humano gerado pela iniquidade mundial.

AGRADECIMENTOS

Ao Ministério da Saúde - Programa Nacional de DST/AIDS pelo suporte financeiro e técnico; Centro de Estudos Dr. Augusto Leopoldo Ayrosa Galvão da Faculdade de Medicina da Santa Casa de São Paulo pelo suporte administrativo; a Dra Yone Guibu pelo suporte na Administração, a Sônia Regina Santos Conceição pela colaboração na revisão bibliográfica, a Enf. Ana Lúcia C. Monteiro pela revisão de dados, ao Dr. José Eluf Neto -FMUSP, Dra Célia Landman - Fiocruz, Dra Ângela Jordan Gadelha - Secretaria de Saúde - RJ, Dra. Ana Costa -UFPE, Dr. Fernando Proietti - UFMG, e Dra. Maria Inês Dourado - UFB. pela colaboração na definição do desenho inicial do projeto e crítica revisão do projeto; ao Dr. Paulo Teixeira e Dr. Pedro Chequer pelo apoio incondicional à realização da pesquisa; e todos os coordenadores, supervisores e investigadores dos Programas Estaduais ou Municipais, além das diversas Instituições Hospitalares envolvidas, pela coleta de dados.

Este estudo foi financiado pelo Programa Nacional de DST/Aids- MS- Brasil.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALPERT, L. P.; MUNSIFF, S.S.; GOUREVITCH, M.N.; GREENBERG, B.; KLEIN, R.S.- A prospective study of tuberculosis and human immunodeficiency virus infection: clinical manifestations and factors associated with survival. **Clinical Infectious Diseases**, 24:661- 668, 1997.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. PNDST/A. AIDS - **Boletim Epidemiológico**. 2002.
3. BRASIL. Ministério da Saúde.Secretaria de Vigilância a Saúde. PNDST/A. **Critério de definição de casos de aids em adultos e crianças**. Ministério da Saúde, SVS, PNDST/Aids. Brasília: Ministério da Saúde, 2003.
4. CASSEB, J.; PEREIRA, L.C.; SILVA, G.L.; et al. Decreasing mortality and morbidity in adults AIDS patients from 1995 to 1997 in São Paulo, Brazil. **AIDS patient care STDs**,13:213-214,1999.
5. CATALÁN, J.C.; ROMERO, G.L.; CAMPOS, JC.; ZAMBARO, I.N., VÁZQUEZ, P.. - Descenso de la incidencia de Tuberculosis siguiendo a la introducción de los nuevos tratamientos frente al VIH. **Rev Clin Esp**, 199 (3): 186:187,1999.
6. CEGIELSKI, J.P.; GOETZ, M. B.; JACOBSON, J.M.; COHN, S.E.; WEINSTEIN, R.A.; DeHOVITZ, A. J.; BENNET,C.L.- Gender differences in early suspicion of Tuberculosis in hospitalized, high-risk patients during 4 epidemic years, 1987 to 1990.**Infection Control and Hospital Epidemiology**, 18(4):237-243, 1997.
7. CHAISSON, R.E.; KERULI, J.C. ; MOORE, M. D. Race, Sex, Drug Use, and Progression of Human Immunodeficiency Virus Disease. **The New England Journal of Medicine**, 333(12):751-6, 1995.
8. CHEQUER, P.; HEARST, N.; HUDES, E.S.; et al. Determinants of survival in adults Brazilian AIDS patients, 1982-1989. **AIDS**, 6: 483-487, 1992.
9. CHIESI, A.; MOCROFT, A.; DALLY, L.G.; et al.. Regional survival differences across Europe in HIV-positive people: the EuroSIDA study. **AIDS**, 13:2281-2288, 1999.

10. COLLINS, K.R.; QUINONES-MATEU, M.E.; WU, M.; LUZZE, H.; JOHNSON, J.L.; HIRSCH, C.; TOOSSI, Z., and ARTS, E. J.. – Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) quasiespecies at the sites of Mycobacterium tuberculosis infection contribute of Systemic HIV-1 heterogeneity. **J. Virol.**, 76:1697-1706, 2002.
11. CONTI, S.; MASOCCO, M.; PEZZOTI, P.; TOCCACELI, V.; VICHI, M.; BOROS, S.; URCIOLI, R.; VALDARCHI, C.; REZZA, G.. Differential Impact of Combined Antiretroviral Therapy on the Survival of Italian Patients With Specific AIDS- Defining Illnesses. **JAIDS**, 25:451-458, 2000.
12. DEL AMO, J.; MALIN, A.S.; POZNIAK, A.; DE COCK, K.M.. – Does Tuberculosis accelerate the progression of HIV disease? Evidence from basic science and epidemiology. **AIDS**, 13: 1151-1158, 1999.
13. Epi Info (programa de computador). Versão 6.04c. Atlanta: Center for Disease Control and Prevention, 1998.
14. GEBHARDT, M.; RICKENBACH, M., EGGER, M.; AND THE SWISS COHORT STUDY. Impact of antiretroviral combination therapies on AIDS surveillance reports in Switzerland. **AIDS**, 12:1195-1201, 1998.
15. GIRARDI, E.; ANTONUCCI, G.; VANACORE, P.; LIBANORE, M.; ERRANTE, I.; MATEELLI, A.; IPPOLITO, G.; and the Grupo Italiano di Studio Tuberculosis e AIDS (GISTA). - Impact of combination antiretroviral therapy on the risk of tuberculosis among persons with HIV infection. **AIDS**, 14:1985-1991, 2000.
16. GIUNDICE, V.; BRUNI, L. G.; DE SANTIS, S.; PLASTINO, A.; LEPORACE, I.; CAVALCANTI, P.; GIRALDI, G.; GREGO, L.M.- Il polmone nell' AIDS. **MINERVA MED**, 87:347-354, 1996.
17. GODOY, P.; CASTILHA, J.; RULLAN, J. U.- Incidencia y factores de riesgo de la asociación del SIDA y la Tuberculosis en España. **Medicina Clin**, 110 (6): 205-208, 1998.

18. GOLLUB, E.L.; TRINO, R.; MELINDA, L.; MOORE, L.; DEAN, J.L.; DAVIDSON, B. – Co-occurrence of AIDS and Tuberculosis: results of database “match” and investigation. **J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol**, 16(1): 44-49, 1997.
19. HO, D.. **Plenary Abstrat Th19* in XI International Conference on AIDS.** Vancouver July 7-12, 1996.
20. HOGG, R.S.; HEATH, K.V.; YIP, B.; CRAIB, K.J.P.; O'SHAUGHNESSY, M.O.; SCHECHTER, M.T.; MONTANER, J.S.G.. Improved Survival Among Following Initiation of Antiretroviral Therapy. **JAMA**, 279:450-454, 1998.
21. HUNG, C. C.; CHEN, M.; HSIAO, C.; HSIEH, S.; SHENG, W.; CHANG, S. – Improvement outcomes of HIV-1 infected adults with tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. **AIDS**, 17;2615-2622, 2003.
22. KATZ, H.M.; HSU, L.C.; LINGO, M.; et al.. Impact of Socioeconomics Status on Survival with AIDS. **Am. J Epidemiol.**, 148:282-291, 1998.
23. KHOLOUD, P. AND CASCADE COLLABORATION. Survival after introduction of HAART in people with Known duration of HIV-1 infection. **THE LANCET**, 355:1158-1159, 2000
24. LAWN, S. D. – AIDS in Africa: the impact of coinfections on the pathogenesis of HIV-1 infection. **Journal of Infection**, 48, 1-12, 2004.
25. LEE, L.M.; KARON, J.M.; SELIK, R.; et al.. Survival after AIDS Diagnosis in Adolescents and Adults During the Treatment ERA, United States, 1984-1997. **JAMA**, 285:1308-1315, 2001.
26. LEONARD, M.K.; LARSEN, N.; DRCHSLER, H.; BLUMBERG, H.; LENNOX, J.L.; ARRELANO, M.; et al. Incresed survival of persons with Tuberculosis and Immunodeficiency virus infection, 1991-2000. **CID**, 34: 1002-7, 2002.
27. LEROY, V.; SALMI, L.R.; DUPON, M.; SENTILHES, A.; TEXIER-MAUGEIN, J.; DEQUAE, L.; DABIS, F.; and SALAMON, R for the GROUPE d'EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE DU SIDA en AQUITANE (GECSA). Progression of human immunodeficiency virus infection in patients with Tuberculosis disease. **Am J Epidemiol**, 145(4):293- 300, 1997.

28. LI, Y.; MCDONALD, A.M.; DORE, G.J.; et al.. Improving survival following AIDS in Australia, 1991-1996. **AIDS**, 14: 2349-2354, 2000.
29. LINCOLN, D.; PETOUMENOS, K.; DORE, G.J.. HIV/HBV and HIV/HCV coinfection, and outcomes following highly active antiretroviral therapy. **British HIV Association HIV Medicine**, 4:241-249, 2003.
30. MARINS, J.R.P.; JAMAL, L.F.; CHEN, S.Y.; et al.. Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. **AIDS**, 17:1675-1682, 2003.
31. McKEE, M.; JACOBSON, B.- Public health in Europe. **THE LANCET**, 356:665-670, 2000.
32. METHA, B. J.; ROY, T. M.; HUGHES, S.K.; BYRD, R. P.; HAVILL, M. L.- Demographic changes in Tuberculosis: high risk groups. **SOUTHER MEDICAL JOURNAL**, 92(3):280-284,1999.
33. MOLINA-GAMBOA, J., PONCE-DE-LEÓN,S.; SIFUENTES-OSORNIO, J., DEL VALLE, M. B.; RUIZ-PALACIOS, G. M. - Mycobacterial infection in Mexican AIDS patients. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology**, 11(1):53-58, 1996.
34. MOORE, R.D. AND CHAISSON, R.E.. Natural history of HIV infection in the era of combination antiretroviral therapy. **AIDS**, 13:1933-1942,1999.
35. MUKADI, D.Y.; MAHER, D.; HARRIES, A.. Tuberculosis case fatality rates in high HIV prevalence populations in sub-saharan Africa. **AIDS**, 15: 143:152, 2001.
36. ORDOBÁS, M.; GANDARILHAS, A.; HOZ, K. F.; RODRÍGUEZ – Mortalidad y Tuberculosis: análisis por causas múltiples em la comunidad de Madrid (1991-1998). **Rev Esp Salud Pública**, 77: 189-200, 2003.
37. PALLELA, F.J.; DELANEY, K.L.; MOORNAN, A.C.; LOVELESS, M.O.; FUHRER, J.; SATTEN, G.A.; ASCHMAN, D.J.; HOLMBERG, S. D., and outpatients study investigators. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. **The New England Journal of Medicine**, 338(13):853-860.
38. PÉREZ- PERDOMO, R.; PÉREZ-CARDONA, C.M.; SUÁREZ- PÉREZ, E.. The epidemiology of Tuberculosis in patients with AIDS in Puerto Rico: morbidity and survival, 1981-1998. **INT J TUBERC LUNG DIS**, 4(8):713-718, 2000.

39. PEZZOTI, P.; NAPOLI, P.A.; ACCIAI, S.; BOROS, S.; URCIUOLI, R.; LAZZERI, V. AND REZZA, G. FOR THE TUSCANY AIDS STUDY GROUP. Increasing survival time after AIDS in Italy: the role of new combination antiretroviral therapies. **AIDS**, 13:249-255, 1999.
40. PINTO, W.P.; HADDAD, D.J.; PALHARES, M.C.A.; FERRAZOLI, L.; TELES, M.T.F.; PLACCO, A.L.N.; SAVAIA, N.; PALACI, M. – Drug resistance of M. Tuberculosis isolated from patients with infection seen at an AIDS reference center in São Paulo, Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop.** São Paulo, 38(1): 15-22, 1996.
41. PORTA, D.; RAPITI, E.; FORASTIERE, F.; PEZZOTI, P.; AND PERUCCI, C.A.; FOR THE LAZIO AIDS SURVILLANCE COLLABORATIVE GROUP. Changes in Survival among people with AIDS in Lazio, Italy from 1993-1998. **AIDS**, 13:2125-2131, 1999.
42. SANTORO-LOPES, G.; PINHO, A.M.F.; LEE, H. H. and Schechter, M.. - Reduced risk of Tuberculosis among Brazilian patients with advanced human immunodeficiency virus infection treated with highly active antiretroviral therapy. **Clinical Infectious Diseases**, 34:543-546, 2002.
43. SCHWARCZ, S.K.; HSU, L.C.; VITTINGHOFF, E.; et al.. Impact of protease Inhibitors and Antiretroviral Treatments on Acquired Immunodeficiency Syndrome Survival in San Francisco, California, 1987-1996. **Am J Epidemiol**, 152:178-185, 2000.
44. The SAS System for Windows (Statistical Analysis System) [programa de computador]. Versão 8,02. Cary, NC, USA: SAS Institut INC.; 2001.
45. WHALEN, C.C.; NSUBUGA, P.; OKWERA, A.; JOHSON, J.L.; HOM, D.L.; MICHAEL, N. L.; MUGERWA, R.D.; ELLNER, J.J..- Impact of pulmonary tuberculosis on survival of HIV- infected adults: a prospective epidemiologic study in Uganda. **AIDS**, 14: 1219-1228, 2000.
46. WHO – **Global report of Tb**, UNAIDS, 2002.

47. WILLIAMS, B. G.; DYE, C.- Antiretroviral drugs for Tuberculosis control in the era of HIV/AIDS. **Science**, 301(5639):1535-1537, 2003.
48. WOHL, A.R.; LU, S.; ROLLINS, J.N.; SIMON, P.A.; GROSSER, S.; KERNDT, P.R. – Comparison of AIDS Progression and survival in persons with pulmonary versus extrapulmonary Tuberculosis in Los Angeles. **AIDS Patients Care STDS**, 15(9):463-471, 2001.
49. ZUMLA, A.; SQUIRE, S. B.; CHINTO, C.; GRANGE, J. M. – The Tuberculosis pandemic: implications for health in the tropics. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, 93, 113-117, 1999.

5- CONCLUSÃO

A epidemia de AIDS no Brasil, no período de 1995-1996, apresentou-se mais heterossexualizada, feminilizada e pauperizada que a observada na década de 80 (BRASIL, 2002; FONSECA et al., 2000), fato este que está em sintonia com as tendências que vêm sendo observadas em países desenvolvidos (UNAIDS, 2002; DUNE et al., 1997), embora nestes, tais fenômenos ocorram de maneira menos intensa.

O uso da variável escolaridade, como indicadora de nível sócio-econômico, demonstrou que há diferentes perfis da epidemia de acordo com o grau de escolaridade dos afetados. No grupo que minimamente iniciou o nível superior, a epidemia ainda tinha forte predomínio em homens, com uma razão de masculinidade de 5,8 : 1, em 60% dos casos a exposição era homo/bissexual e 60,1% tinha idade igual ou superior a 35 anos. Entre os analfabetos ou com o 1º grau incompleto, a epidemia tinha outra face; a participação de casos do sexo feminino aumentou de forma importante, reduzindo-se a razão de masculinidade para apenas 2:1, a exposição predominante passou a ser a heterossexual (45,2%) e a faixa etária mais atingida era menor, tendo 46,6% dos afetados, idade de 25 a 34 anos. É de se destacar que ao se analisar somente os homens de maior escolaridade, a exposição homossexual atingiu 70% dos casos em contraste com apenas 6,2% por UDI, já nos de baixa escolaridade se deu o inverso, totalizando a exposição homo/bi apenas 22,4%, enquanto o uso de drogas injetáveis mostrou-se como a exposição mais freqüente, atingindo 45,2 % dos afetados como visto na Itália (RAPITI et al., 2000), nos EUA (KATZ et al., 1998) e na Espanha (DEL AMO et al., 2002), ou seja, em 1995-96 a epidemia brasileira entre os homens com alta escolaridade ainda predominava em gays e naqueles menos escolarizados, esta predominava entre UDI.

A análise da prevalência de sinais/sintomas e de diagnósticos, bem como do número dos mesmos, revelou que os de menor escolaridade em relação aos de maior, têm mais manifestações clínicas ao diagnóstico, sendo os mais freqüentes dentre estes, febre, tosse e a caquexia o que é coerente com o achado de que estes têm o dobro da prevalência de Tuberculose em geral e mais que o triplo da prevalência de Tuberculose de forma disseminada. Tais fatos podem estar indicando a menor capacidade deste grupo discriminar riscos, levando a ocorrência de diagnósticos tardios como observou BING et al. (1999) ou então que este grupo tem menor acesso a serviços de saúde (STRATHDEE et al., 1998; KATZ et al., 1998; CHAISSON et al., 1995; RAPITI et al., 2000).

As diferenças entre as proporções medianas de sobreviventes, demonstradas pelas curvas de Kaplan-Meier, ao se comparar os grupos de menor e maior escolaridade, mostraram-se dramáticas. As sobrevidas medianas nos de 1º grau incompleto foram acentuadamente menores em ambos os sexos, em todas as faixas etárias, nas diferentes categorias de exposição, além de serem menores também de acordo com o ano diagnóstico e critério diagnóstico. Em contraste com estas realidades observadas, tais desigualdades, no entanto, não foram estatisticamente significantes quando a análise foi feita observando-se o acesso à ARV e o tipo de regime utilizado, embora se note a existência de um gradiente crescente de acordo com o aumento da escolaridade.

A análise multivariada de Cox identificou como fatores associados ao risco de menor sobrevivência: ter a menor escolaridade, ter maior número de sinais /sintomas, ter sido diagnosticado em 1995, ter sido diagnosticado pelo critério do CDC modificado (grave) e não ter recebido a terapia Tripla. Como o maior número de sintomas, o diagnóstico pelo critério CDC modificado e possivelmente o ano diagnóstico, são marcadores de um avançado estado de imuno-deficiência, era esperada a associação destas variáveis com a redução da sobrevida. O grande impacto da terapia Tripla na ampliação da sobrevida, também já estava demonstrado em vários países do mundo e aqui no Brasil (KATZ et al., 1998; MARINS et al., 2003). No entanto, o achado de que o grupo com a menor escolaridade teve 26% de risco acrescido de ter sua sobrevivência reduzida, suscita reflexões.

É necessário reconhecer que mesmo com o acesso universal aos medicamentos anti-retrovirais, persistem mecanismos de exclusão. A condição de extrema pauperização deste segmento traz consigo outras limitações que provavelmente não se está considerando. É importante ter em conta que as dificuldades vividas por esta população são prementes, que a luta cotidiana pela manutenção da vida impõe outras necessidades que a levam a relegar os cuidados com a saúde a uma outra ordem de prioridades. Possivelmente, mesmo não tendo que arcar com o custo direto da assistência médica e dos medicamentos, há um custo indireto do tratamento como o transporte, a alimentação para os dias de consultas, o dia de trabalho perdido, entre outros que não são desprezíveis e que tais pessoas não têm como arcar. Além disto, não se pode esquecer que os serviços de saúde também têm

participação nesta exclusão, pelo preconceito institucional que atua negando acesso a tratamento em função da crença que a situação de pobreza, impossibilita a realização de um tratamento com várias exigências, pela incapacidade dos próprios profissionais de saúde em lidar com condições comportamentais dos afetados ou ainda pela insensibilidade de gerar demandas como os inúmeros retornos à instituição para coleta de exames laboratoriais, para marcação de consultas, para o atendimento em outras especialidades, sem mencionar o não raro despreparo técnico existente em muitos serviços da rede pública.

A introdução da terapia Tripla (uso de 2 ITRN + 1 IP), como visto na análise por escolaridade, foi a intervenção de maior impacto na sobrevivência dos afetados desde o início da epidemia (MARINS et al., 2003; SCHWARCS et al., 2000; HOGG et al., 1998), porém o aumento da longevidade evidenciou a potencial ameaça que co-infecções, que já eram conhecidas, como a Hepatite C, constituem a estes expressivos ganhos.

O HCV, no início da epidemia, não afetava a sobrevivência dos afetados, porque as sobrevidas eram de tal maneira reduzidas (MOCROFT et al., 1996), que não havia tempo das lesões induzidas por este vírus emergirem no horizonte clínico, no entanto, com as sobrevidas observadas atualmente (MARINS et al., 2003; SCHWARCS et al., 2000), a progressão concomitante desta hepatopatia infecciosa, pode constituir-se como uma séria limitação à sobrevivência dos co-infectados.

Estudando a prevalência de HIV/HCV nesta coorte, observou-se uma co-infecção de 33,5%, embora somente 29,5% dos afetados tenham sido submetidos ao teste, pois no período de estudo a sorologia ainda não era disponível amplamente. Este valor é elevado, sendo praticamente igual ao encontrado na França (CHAILON et al., 1999), na Suíça (GREUB et al., 2000) e somente menor que aquela registrada nos EUA (SULKOWSKI et al., 2002). Provavelmente, isto se explica pela elevada proporção de UDI existente nos países mencionados e no Brasil, possivelmente, devido ao fato da transmissão do HIV e do HCV ter via comum e ser a transmissão via sanguínea a mais efetiva forma de infecção para ambos os vírus. O achado de que o grupo mais infectado foi o dos UDI, apresentando uma taxa de 71,2%, somente vem reiterar tais hipóteses, porém o fato de ter-se encontrado que os heterossexuais tiveram uma RP de 2,17 em relação aos homo/bissexuais chama a atenção, pois na literatura, o risco de transmissão do HCV

tem sido relatado como maior nas relações anais do que nos intercursos vaginais (MARINCHOVITCH et al., 2003), o que pode estar indicando haver erro na classificação das formas de transmissão (LINCOLN et al., 2003). A baixa escolaridade também se mostrou associada a um maior risco de infecção para o HCV (RR= 2,76), fato que já havia sido observado, como fator independente de risco na coorte Suíça (GREUB et al., 2000), reiterando novamente a possível redução da capacidade deste segmento social em ter acesso à informação sobre riscos e sobre os mecanismos de promoção de auto-cuidado, levando-o a se expor mais ao uso de drogas injetáveis e a práticas sexuais desprotegidas.

O achado de uma prevalência de 4,68% de coinfeção tripla HIV/HCV/HBV entre os casos estudados é preocupante, pois LINCOLN et al. (2003) encontraram uma prevalência de 1,8% na Austrália e OCKENGA et al. (1997) nos EUA, observaram 2,0%. A identificação da co-existência de várias infecções demonstra o potencial risco que esta situação constitui aos pacientes de AIDS, dado que ambas as hepatites quando em co-infecção com o HIV, evoluem mais rapidamente diante da imunodepressão induzida pelo HIV (McNAIR et al., 1992; CDC, 2002; SABIN et al., 1997) e provavelmente pela interação destes vírus hepatotrópicos com o HIV, há também aceleração da progressão da AIDS (SABIN et al., 1997; DIETERICH, 2003).

O uso da terapia Tripla em co-infectados mostrou-se reduzido, pois 54,5% dos monoinfectados a usaram, enquanto somente 39,7% dos casos portadores de HIV/HCV tiveram este acesso, além disto, a RP em pacientes co-infectados que usaram a terapia dupla ou que não receberam ARV foi respectivamente de 1,40 e 1,56 revelando que estes pacientes ou tiveram maior probabilidade de receber um tratamento anti-retroviral menos efetivo, ou pior, tiveram um risco expressivo de não serem tratados (GREUB et al., 2000; SULKOVISKI et al., 2002). Nota-se a mesma redução de acesso ao se observar a baixa proporção de pacientes co-infectados que receberam a profilaxia primária para a Tuberculose. Estes achados devem estar associados ao fato da terapia Tripla ser reconhecidamente hepatotóxica (BARTLETT & GALLANT, 2002), o que possivelmente levou a comunidade médica a evitar a utilização de tais medicamentos pelo temor da potencialização deste efeito indesejável, haja visto a hepatopatia já determinada pelo HCV e a também conhecida hepatotoxicidade da isoniazida. Estes temores a princípio pareciam

precedentes, no entanto, estudos atuais (PUOTI et al., 2003), mostram que é possível a utilização da terapia Tripla para estes pacientes, pois os quadros de hepatotoxicidade leve e moderado, os quais de fato são mais freqüentes na vigência de Terapia Tripla, reverterem-se com a suspensão da terapêutica, podendo haver sua re-introdução sem maiores problemas posteriormente, e os casos de hepatotoxicidade severa (PUOTI et al., 2003; UPERTI-FOPPA et al. 2003) recentemente têm sido mais atribuídos à Síndrome de reconstituição imune do que a ação direta dos ARV.

A comparação da sobrevida entre co-infectados e mono infectados, mostrou que os casos com a dupla infecção tiveram um risco aumentado em 26% de ter a sobrevivência reduzida, porém a mesma análise de Kaplan-Meier e a univariada de Cox, feita por estratos, revelou que esta redução se deu somente entre homens, nos casos com idade de 25 a 35 anos e para os pacientes com CD4 igual ou maior a 200 céls/ml. A análise multivariada de Cox, entretanto, revelou que a redução da sobrevida observada nos co-infectados, estava de fato sendo intermediada pela gravidade do quadro clínico ao diagnóstico, pela freqüência de uso de drogas injetáveis e sobretudo pelo reduzido acesso à terapia anti-retroviral mais complexa, a qual mostrou-se como o fator mais importante associado a sobrevivência (RR de 17,53 para os co-infectados que não utilizaram a terapia Tripla) e não a presença da co-infecção. Estes achados são condizentes com os encontrados em outros estudos, pois a taxa de progressão precoce e de maior intensidade para a fibrose em homens já foi descrita anteriormente (SULKOWSKI et al., 2002), além de que se tem observado que os UDI são com maior freqüência do sexo masculino, mais jovens e têm tradicionalmente mais dificuldade de acesso a serviços e de adesão ao tratamento ARV (BING et al., 1999).

A não associação da co-infecção HIV/HCV com a redução da sobrevida encontrada neste estudo, que é o maior já realizado sobre o tema no Brasil, é concordante com os achados dos estudos de SABIN et al., 1997 e OCKENGA et al., 1997 realizados na era pré-TARV de alta potência e com os encontrados, já na era pós-TARV de alta potência nas coortes Australiana (LINCOLN et al., 2003) e na da Johns Hopkins (SULKOWSKI et al., 2002), no entanto, estes achados não são homogêneos dado que no primeiro período, WRIGTH et al. (1994) encontraram este fator associado à redução da sobrevivência, bem como no segundo período, o mesmo fenômeno também foi registrado

na coorte canadense (KLEIN et al., 2003) e na Suíça (GREUB et al., 2000). A existência destes dados conflitantes provavelmente é decorrente da diversidade metodológica utilizada nos diferentes estudos, haja visto que o tempo de infecção pelo HCV não é fácil de ser determinado, de que provavelmente estas coortes eram constituídas por indivíduos em diferentes estágios de evolução da hepatopatia, de que há uma diversidade nos genótipos de HCV os quais podem determinar diferentes cursos clínicos, no entanto, tais variáveis não invalidam os resultados encontrados neste estudo e nos demais, mas sim indicam a necessidade de realização de novas investigações onde estas variáveis sejam controladas.

A outra co-infecção de grande importância é a Tuberculose, pois tal morbidade além de estar associada às condições de pobreza (METHA et al., 1999; McKEE e JACOBSON, 2000; ZUMLA et al., 1999), tem sido apontada como sendo a IO mais freqüente entre pacientes de AIDS no Brasil (MARINS et al., 2003) e em outros países (WHO, 2002), fato que indica um retrocesso no controle desta endemia. De fato a Tuberculose que estava em franco declínio no mundo até início da década de 80, com a desorganização dos serviços de saúde ocorrido em muitas regiões do mundo no final do último século (países do antigo bloco soviético, países africanos, entre outros) e, sobretudo, com o surgimento da epidemia de AIDS, se revigora a ponto de levar a WHO em 1993, declará-la novamente como uma emergência mundial (PÉREZ-PERDOMO et al.,2000).

A interação da infecção ativa pelo Mt com o HIV já é bastante conhecida (ZUMLA et al., 1999), estando o mecanismo de hiperestimulação imunológica decorrente destes processos infecciosos relacionados com o aumento da carga viral plasmática do HIV e conseqüentemente com a maior depleção das células Cd4 e surgimento de cepas de Mt MDR (ZUMLA et al., 1999). Esta espoliação sabidamente induz a evolução mais rápida da AIDS, o que possibilita a ocorrência de outras IO e por conseguinte a redução da sobrevivência. Por outro lado, na medida que a imunidade celular se debilita pela ação direta do HIV em espoliar a subpopulação de CD4 e macrófagos, a infecção primária de Mt, dada a disfuncionalidade das reações granulomatosas pode ser reativada ou ainda uma nova infecção ativa por Mt pode advir pela ocorrência de uma infecção exógena (WILLIAMS e DYE, 2003).

O estudo desta coorte mostrou que a prevalência da infecção ativa de Tb, no momento do diagnóstico, foi de praticamente 26%, o que certamente é muito elevado se compararmos com a população em geral. No entanto quando se analisa somente o grupo portador da infecção por HIV, este padrão torna-se intermediário, pois nos EUA foram registradas prevalências de 8,1 a 10% nesta população (METHA et al., 1999), porém há prevalências descritas de 41,9% na Espanha (GODOY et al., 1998) e 60% nos países subsaarianos (WILLIAMS e DYE, 2003).

Os homens apresentaram-se mais afetados, bem como aqueles de 25 a 34 anos, os UDI e os de baixa escolaridade. A relação com o gênero tem sido atribuída à maior exposição dos homens ao ambiente e portanto, maior contato com o agente (GODOY et al., 1998), já o fato de haver maior prevalência entre aqueles de 25 a 34 anos é novo, dado que previamente, a epidemia de AIDS, a tuberculose era tipicamente uma doença que acometia os extremos de idade (ORDOBAS et al., 2003). Novamente o uso de drogas injetáveis aparece como a exposição de maior risco, sendo aventada a hipótese de que isto possa ocorrer também devido à maior exposição ao agente, adicionada às ações lesivas da própria droga ou ainda conseqüentemente às precárias condições de vida experienciadas por este grupo.

Como na co-infecção por Hepatite C, a prevalência da co-infecção HIV/Mt mostrou-se na análise univariada também associada à baixa escolaridade, o que reitera os dados de literatura que associam a Tuberculose às condições de pobreza (GOLLUB et al., 1997; PÉREZ-PERDOMO et al., 2000; GODOY et al., 1998).

A maior frequência de sinais/sintomas como a caquexia, febre, tosse e linfadenopatia, mostram que os casos afetados ainda tinham alguma condição imunológica de reagir à co-infecção, o que provavelmente está associado ao fato de parte dos casos de Tb ocorrerem em fases ainda intermediárias de imunodepressão (WHALLEN et al., 2000; DEL AMO et al., 1999). Possivelmente este mesmo fato possa também explicar a não observação da ocorrência de outras IO na co-infecção, haja visto que a maioria delas ocorrem em estados mais avançados de imunodepressão (BARTLETT & GALLANT, 2002).

A análise da sobrevida dos casos em geral aos 35 meses, mostrou que os co-infectados tiveram um risco aumentado em 14% de ter menor sobrevivência, mas a mesma análise feita estratificadamente, apontou que isto se deu apenas nas mulheres, nos de 25 a 34 anos, nos diagnosticados pelos critérios de maior gravidade e nos diagnosticados em 1996.

É importante lembrar que no início da era da terapia Tripla, não se recomendava o uso de tal terapêutica associada ao uso concomitante de quimioterápicos (CDC, 1996), fato que deve explicar a disparidade de sobrevivência vista no ano de 1996, o qual foi o ano de introdução deste novo esquema de tratamento. Na análise multivariada, como na Hepatite C, verificou-se que a co-infecção em si, não estava associada à redução da sobrevivência e, sim, o que estava determinando estas diferenças encontradas era a gravidade da imunodepressão existente no momento diagnóstico, revelada pelo maior número de sinais/sintomas, diagnósticos e fundamentalmente o acesso à terapia Tripla.

Vale destacar que a diferença de sobrevida entre aqueles que não tomaram ARV com os que tomaram a terapia Tripla é brutal, sendo o RR de 16,24, efeito este também registrado em outros países (CATALÁN et al., 1999, PALLELA et al., 1998; LEONARD et al., 2002). Portanto, a menor sobrevida observada nas mulheres na univariada, decorre basicamente da diferença do acesso à terapia Tripla.

Considerando a magnitude da pandemia de AIDS e Tb, a existência da intensa interação entre ambas, o risco da disseminação do Mt tanto para pessoas vivendo com HIV como para comunidade em geral, o risco da disseminação das cepas MDR e o grande impacto da terapia Tripla no controle destas pandemias e de seus riscos secundários, é imperativo que todos os esforços sejam feitos para garantir acesso a todas as populações afetadas à terapia Tripla, pois esta parece constituir-se no momento como uma das únicas intervenções capazes de reverter a ameaça de tal situação e o que a co-infecção HIV/Mt representa na atualidade para todos os povos e, sobretudo, é a única possibilidade de reduzir o sofrimento humano gerado pela iniquidade mundial.

Este estudo traz portanto, contribuições valiosas, pois identificou-se uma reduzida sobrevivência entre aqueles com as mais baixas escolaridades e, por conseguinte, pertencentes às classes sociais menos favorecidas, evidenciando que mesmo com o acesso universal, persiste a exclusão. Além do que, demonstrou que a epidemia de AIDS entre aqueles com nível superior, ainda afeta predominantemente gays, enquanto que nos de menor escolaridade esta tem uma predominância em UDI e inclui grande número de mulheres. A análise da co-infecção HIV/HCV revela que esta, presente está, em um terço dos casos estudados, constituindo-se uma ameaça à sobrevivência destes grupos, por estar associada ao maior risco de ocorrência de rápida evolução da hepatopatia e em relação a AIDS, apesar do HCV possivelmente não acelerar por si a evolução desta doença, a co-infecção é marcadora de um pior prognóstico pelas condições de risco vivenciadas pela população afetada, tais como a alta prevalência de UDI, as precárias condições sócio-econômicas e a exclusão no acesso ao uso da terapia Tripla. Em relação à co-infecção HIV/Tb, a situação não foi muito diferente, pois novamente se registrou que a prevalência desta comorbidade foi de 26%, que a maioria dos afetados eram os UDI, e aqueles com baixa escolaridade, reafirmando a associação desta doença com a situação de pobreza e agregando a informação de que as mulheres experienciaram menor sobrevivência, não devido à co-infecção, mas provavelmente pelo atraso na suspeição clínica da existência da AIDS/Tb.

Em todas as análises, o fator que se revela como o grande modificador das chances de sobrevivência, foi certamente o uso da terapia Tripla, sendo este de tal maneira intenso que além do indiscutível benefício que representa para o tratamento, demonstra tal eficácia na redução da ocorrência da Tb ativa, que tem sido recomendado por vários autores como uma das mais importantes estratégias para reduzir a carga da doença em países onde a epidemia de HIV/AIDS é significativa.

Estes achados demonstram que ainda há muito que fazer para reduzir a iniquidade no Brasil e no mundo, porém, certamente se o acesso aos medicamentos anti-retrovirais fosse garantido a todas as populações afetadas, considerando-se suas especificidades e necessidades de forma mais integral, estas desigualdades já se reduziriam significativamente, fato que representaria um substancial avanço na agenda mundial, no que diz respeito a obediência do direito mais fundamental – o direito à vida!

6- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALPERT, L. P.; MUNSIFF, S.S.; GOUREVITCH, M.N.; GREENBERG, B.; KLEIN, R.S.- A prospective study of tuberculosis and human immunodeficiency virus infection: clinical manifestations and factors associated with survival. **Clinical Infectious Diseases**, 24:661- 668, 1997.
2. AMATO NETO, V e BALDY, J. L. S.. **Doenças Transmissíveis**. 3ª ed. São Paulo, Ed. Savier,1988.
3. BARATA, R.C.. AIDS e grau de escolaridade no Brasil: evolução temporal de 1986 a 1996. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 16(Sup.1):77-87, 2000.
4. BARTLETT, J.G.; GALLANT, J.E.. **Medical Management of HIV Infection**. 1st ed., Baltimore, Ed. Port Graphics, 2002.
5. BASSO, C.R.. O programa nacional de DST/AIDS no SUS. In: Negri, B; Viana, ALA; **O Sistema Único de Saúde em dez anos de desafio**, pg. 135-162, SOBRVIME/CEALAG, São Paulo, 2002.
6. BING, E.C.; KILBOURNE A.M.; BROOKS R.A.,ET AL. Protease inhibitor use among a community samples of people with HIV disease. **J Acquir Immune Defic Syndr**. 20:474-480, ,1999.
7. BORRELL, C.; PLASÈNCIA, A.; PASARÍN, I.; ORTUN, V.. Widening social inequalities in mortality: the case of southern european city (Barcelona). **J. Epidemiol Community Health**, 51:659-667,1997.
8. BORRELL, C.; REGIDOR, E.; ARIAS, L. C.; NAVARRO, P.; PUIGPINÓS, R.; DOMINGUES, V.; PLÀSENCIA, A..Inequalities in mortality according to educational level in two large southern european cities. **International Journal of Epidemiology**, 28: 58-63,1999.
9. BORRELL,C. Métodos utilizados no estudo das desigualdades sociais em saúde. In: Barata RB (ed) Condições de vida e situação de saúde. Rio de Janeiro: **Abrasco**, p. 167-95,1997.

10. BOSSI, P.; GILLES, P.; LAMOTTE, C., et al. High indinavir plasma concentration in HIV-positive patients co-infected with hepatitis B or C treated with low doses of indinavir and zidovudine (400/100 mg twice a day) plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors. **AIDS**, 17(7):1108-1110, 2003.
11. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. PN DST/Aids. **Revisão da definição nacional de caso de Aids**. Brasília; Ministério da Saúde, 1998.
12. BRASIL. Ministério da Saúde. PNDST/A. AIDS - **Boletim Epidemiológico**. 1987. 5.
13. BRASIL. Ministério da Saúde. PNDST/A. AIDS - **Boletim Epidemiológico**. 1992. 2.
14. BRASIL. Ministério da Saúde. PNDST/A. AIDS - **Boletim Epidemiológico**. 1993. 7.
15. BRASIL. Ministério da Saúde. PNDST/A. AIDS - **Boletim Epidemiológico**. 1994. 8.
16. BRASIL. Ministério da Saúde. PNDST/A. AIDS - **Boletim Epidemiológico**. 2002. 1.
17. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Programa Nacional de Hepatites Virais. **Hepatites Virais. O Brasil está atento**. Ministério da Saúde, 2003.
18. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Recomendações para tratamento da co-infecção entre HIV e hepatites virais**. Brasília: Ministério da Saúde ; 2003.
19. CASSEB, J.; PEREIRA, L.C.; SILVA, G.L.; MEDEIROS, L.C. Decreasing mortality and morbidity in adults AIDS patients from 1995 to 1997 in São Paulo, Brazil. **AIDS patient care STDs**, 13:213-214; 1999.
20. CATALÁN, J.C.; ROMERO, G.L.; CAMPOS, J.C.; ZAMBARO, I.N., VÁZQUEZ, P.. - Descenso de la incidencia de Tuberculosis siguiendo a la introducción de los nuevos tratamientos frente al VIH. **Rev Clin Esp**, 199 (3): 186:187, 1999.
21. CDC. Division of HIV/AIDS Prevention, march 2002. Drug-associated HIV transmission continues in United States. Available at: <http://www.cdc.gov/hiv/pubs/facts/du.htm>.

22. CDC. Division of HIV/AIDS Prevention. **Frequently asked questions and answers about coinfection with HIV and hepatitis C virus.** August 2001. Available at: http://www.cdc.gov/hiv/pubs/facts/HIV-HCV_Coinfection.htm.
23. CDC. Frequently asked questions and answers about coinfection with HIV and hepatitis C virus. Division of HIV/AIDS Prevention, August 2001. Available at: http://www.cdc.gov/hiv/pubs/facts/HIV-HCV_Coinfection.htm.
24. CEGIELSKI, J.P.; GOETZ, M. B.; JACOBSON, J.M.; COHN, S.E.; WEINSTEIN, R.A.; DeHOVITZ, A. J.; BENNET, C.L.- Gender differences in early suspicion of Tuberculosis in hospitalized, high-risk patients during 4 epidemic years, 1987 to 1990. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, 18(4):237-243, 1997.
25. CHAILLON, S.; BERTHELO, T. P.; POZZETTO, B.; FRÉSARD, A., PEGUE-LAFEUILLE, H.; BEYTOUT, J.; et al. Etude pronostique comparative d'une population SIDA en fonction du statut sérologique VHC. **Presse Med** , 28:1101-1104, 1999.
26. CHAISSON, R.E.; KERULI, J.C. ; MOORE, M. D. Race, Sex, Drug Use, and Progression of Human Immunodeficiency Virus Disease. **The New England Journal of Medicine**, 333(12):751-6, 1995.
27. CHEQUER, P.; HEARST, N.; HUDES, E.S.; CASTILHO, E.A.; RUTHERFORD, G.; LOURES, L.; et al. Determinants of survival in adults Brazilian AIDS patients, 1982-1989. **AIDS**, 6: 483-487, 1992.
28. CHIESI, A.; MOCROFT, A.; DALLY, L.G.; MILLER, V.; KATLAMA, C.; LEDERBERG, B.; PEDERSEN, C.; PHILILIPS, A. N.; ARCIERI, R.; LUNDGREN, D.J., for the EUROSIDA study group. Regional survival differences across Europe in HIV-positive people: the EuroSIDA study. **AIDS**, 13:2281-2288, 1999.
29. COLLINS, K.R.; QUINONES-MATEU, M.E.; WU, M.; LUZZE, H.; JOHNSON, J.L.; HIRSCH, C.; TOOSSI, Z., and ARTS, E. J.. – Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) quasispecies at the sites of Mycobacterium tuberculosis infection contribute of Systemic HIV-1 heterogeneity. **J. Virol.**, 76:1697-1706, 2002.

30. CONTI, S.; MASOCCO, M.; PEZZOTI, P.; TOCCACELI, V.; VICHI, M.; BOROS, S.; URCIOL, R.; VALDARCHI, C.; REZZA, G. Differential Impact of Combined Antiretroviral Therapy on the Survival of Italian Patients With Specific AIDS-Defining Illnesses. **JAIDS**, 25:451-458,2000.
31. CROFTS, N., CAMPBELL, K.A., KALDOR, J.M.. The force of number: Why hepatitis C spreading among Australian injecting drug users while HIV is not. **MJA**,170:220-221,1999..
32. DEL AMO, J.; DEL ROMERO, J.; BARRASA, A.; PÉRES-HOYOS, S.; RODRIGUES, C.; DIEZ, M.; GARCIA, S.; SORIANO, V.; CASTILLA, and the grupo de soroconvertores de la comunidad de Madrid. **Sex. Transm. Infect**, 78: 255-260,2002.
33. DEL AMO, J.; MALIN, A.S.; POZNIAK, A.; DE COCK, K.M.. – Does Tuberculosis accelerate the progression of HIV disease? Evidence from basic science and epidemiology. **AIDS**, 13: 1151-1158, 1999.
34. DEL AMO, J.; MALIN, A.S.; POZNIAK, A.; DE COCK, K.M.. – Does Tuberculosis accelerate the progression of HIV disease? Evidence from basic science and epidemiology. **AIDS**, 13: 1151-1158, 1999.
35. DELFRAISSY, J.F., eds. **Prise en charge des personnes infectés par le VIH**. Paris: Rapport:2002.
36. DELL'ORCO, V.. Inequality in health: increasing socioeconomic differentials in mortality in Rome, 1990-95. **J. Epidemiol. Community Health**,53:687-693,1999.
37. DES JARLAIS, D.C.; DIAZ, T.; PERLIS, T.; VLAHOV, D.; CAREY, M.; MARY, L.; et al. Variability in the incidence of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and hepatitis C virus infection among young injecting drug users in New York City. **Am J Epidemiol** ,157:467-471,2003.
38. DETELS, R.; MUÑOZ, A.; MCFARLANE, G.; KINGSLEY, L.A.;MARGOLICK, J.B.; GIORGI, J.; SCHRAGER LK; PHAIR, J.P.; FOR THE MULTICENTER AIDS COHORT STUDY INVESTIGATORS. Effectiveness of Potent Antiretroviral Therapy on Time to AIDS and Death in Men With Known HIV Infection Duration. **JAMA** , 280: 1497-1503,1998.

39. DIETERICH, D.T.; Human immunodeficiency virus and the liver: lessons learned and still to be learned. **SEMINARS IN LIVER DISEASE**, 23(2):107-114, 2003.
40. DOLL, S.R.. Impact of Socioeconomics Status on Survival with AIDS. **Am. J Epidemiol.**, 148:282-291,1998.
41. DORUCCI, M.; PEZZOTI, P.; PHILLIPS, N.A , LEPRI, C.A., REZZA, G. Coinfection of hepatitis C virus with human immunodeficiency virus and progression to AIDS. Italian Seroconversion Study. **J Infect Dis**, 172:1503-1508,1995.
42. DROUHIN, N.; TOUZÉ, V.; VENTELOU, B. AIDS and economic growth in Africa: a critical Assessment of the “Base-case Scenario” approach. In: Moati JP, Coriat B, Souteyrand Y, Barnett T, Dumoulin J, Flori YA eds. **Economics of Aids Care in Developing Countries**. Issues and Challenges. Paris: Le Publier;2003.
43. DUNE, MT; RUSKIN, JH and MULCAHY, FM. Survival with AIDS in Ireland. **AIDS**,11:1281-1290,1997.
44. DYE, C.; SCHEELE, S.; DOLIN, P.; PATHANIA, V.; RAVIGLIONE, M. C.; for the WHO Global Surveillance and Monitoring Project. – Global burden of Tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. **JAMA**, 282(7): 677-686, 1999.
45. EPI INFO (programa de computador). Versão 6.04c. Atlanta: Center for Disease Control and Prevention,1998.
46. ESTRADA A. Epidemiology of HIV/AIDS, hepatitis B, hepatitis C, and tuberculosis among minority injection drug users. **Oxford Journal Public Health Reports**, 117:126-134. 2002
47. FOCCACIA, R.; SICILIANO, R.F.; SANTOS, E.D.B.; BOCCARDO,E.; CONCEIÇÃO, O. J.G.; BARBOSA, U.O.; GALANTE, V.C. Hepatitis C: a critical analysis of therapy response predictors. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, 6(2):74-81.2002.

48. FONSECA, M.G.; BASTOS, I.F.; DERRICO, M.; ANDRADE, C.T.; TRAVASSOS, C.; SZWARCOWALD. AIDS e grau de escolaridade no Brasil: evolução temporal de 1986 a 1996. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 16(Sup.1):77-87, 2000.
49. GEBHARDT, M.; RICKENBACH, M.; EGGER M AND THE SWISS COHORT STUDY. Impact of antiretroviral combination therapies on AIDS surveillance reports in Switzerland. **AIDS**, 12:1195-1201, 1998.
50. GIRARDI, E.; ANTONUCCI, G.; VANACORE, P.; LIBANORE, M.; ERRANTE, I.; MATEELLI, A.; IPPOLITO, G.; and the Grupo Italiano di Studio Tuberculosis e AIDS (GISTA). - Impact of combination antiretroviral therapy on the risk of tuberculosis among persons with HIV infection. **AIDS**, 14:1985-1991, 2000.
51. GIUNDICE, V.; BRUNI, L. G.; DE SANTIS, S.; PLASTINO, A.; LEPORACE, I.; CAVALCANTI, P.; GIRALDI, G.; GREGO, L.M.- Il polmone nell'AIDS. **MINERVA MED**, 87:347-354, 1996.
52. GODOY, P.; CASTILHA, J.; RULLAN, J. U.- Incidencia y factores de riesgo de la asociación del SIDA y la Tuberculosis en España. **Medicina Clin**, 110 (6): 205-208, 1998.
53. GOLLUB, E.L.; TRINO, R.; MELINDA, L.; MOORE, L.; DEAN, J.L.; DAVIDSON, B. – Co-occurrence of AIDS and Tuberculosis: results of database “match” and investigation. **J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol**, 16(1): 44-49, 1997.
54. GONZALES, S. A.; TALAL, A.H.. Hepatitis C virus in human immunodeficiency virus-infected individuals: an emerging comorbidity with significant implications. **Seminars In Liver Diseases**, 23:149-166, 2003.
55. GOTLIEB, S.L.D.; CASTILHO, E.A.; BUCHALLA, C.M.. O impacto da Aids na esperança de vida, Brasil, 2000. Brasil. Ministério da Saúde. PNDST/Aids- **Boletim Epidemiológico**. 2002.1.
56. GREUB, G.; LEDERGERBER, B.; BATTEGAY, M.; GROB, P.; PERRIN, L.; FIRRER, H.; et al. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study. **Lancet**, 356:1800-1805, 2000.

57. HO, D.. Plenary Abstrat **Th19* in XI International Conference on AIDS**. Vancouver July 7-12, 1996.
58. HOGG, R.S.; HEATH, K.V.; YIP, B.; CRAIB, K.J.P.; O'SHAUGHNESSY, M.O.; SCHECHTER, M.T.; MONTANER, J.S.G. Improved Survival Among Following Initiation of Antiretroviral Therapy. **JAMA**, 279:450-454,1998.
59. HUNG, C. C.; CHEN, M.; HSIAO, C.; HSIEH, S.; SHENG, W.; CHANG, S. – Improvement outcomes of HIV-1 infected adults with tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. **AIDS**, 17;2615-2622, 2003.
60. JARVIS, M.J.; WARDLE,J. **Social patterning of individual health behaviours: the case of cigarette smoking**. In: Marmot, M.; Wilkinson, R.G. Social determinants of health, Oxford, UK, Oxford Un. Press, p.240-255,1999.
61. JUNGHANS, C.; NICOLA, L.; CHAN, P.; WITSCHI, A.; VERNAZZA, P.; EGGER, M.; for the Swiss cohort study. **AIDS**, 13 (18): 2547-2554,1999.
62. KATZ, H.M.; HSU, L.C.; LINGO, M.; WOLFER, G.; SCHWARCS, S.K. Impact of Socioeconomics Status on Survival with AIDS. **Am. J Epidemiol.**, 148:282-291,1998.
63. KHOLOUD,P. AND CASCADE COLLABORATION. Survival after introduction of haart in people with known duration of hiv-1 infection. **The Lancet** , 355:1158-1159,2000.
64. KLEEBERGER, C.A.; PHAIR J.P.; STRATHDEE, S. A.; DETELS, R.; KINGSLEY, L.; JACOBSON, L.P.. Determinants of heterogeneous adherence to HIV-antiretroviral therapies in the multicenter AIDS cohort study. **JAIDS**, 26:82-92,2001.
65. KLEIN,M.B.; LALONDE, R.G.; SUISSA, S. The impact of hepatitis C virus coinfection on HIV progression before and after highly active antiretroviral therapy. **J. Acquir Immune Defic Syndr.** 33:365-372,2003.
66. KRIEGER, N. Theories for social epidemiology in the 21st century: an ecosocial perspective. **Int J Epidemiol**, 30: 668-677, 2001.

67. LAWN, S. D. – AIDS in Africa: the impact of coinfections on the pathogenesis of HIV-1 infection. **Journal of Infection**, 48, 1-12, 2004.
68. LEE, L.M.; KARON, J.M.; SELIK, R.; NEAL, J.J.; FLEMING, P.L. Survival after AIDS Diagnosis in Adolescents and Adults During the Treatment ERA, United States, 1984-1997. **JAMA**, 285:1308-1315, 2001.
69. LEONARD, M.K.; LARSEN, N.; DRCHSLER, H.; BLUMBERG, H.; LENNOX, J.L.; ARRELANO, M.; et al. Increased survival of persons with Tuberculosis and Immunodeficiency virus infection, 1991-2000. **CID**, 34: 1002-7, 2002.
70. LEROY, V.; SALMI, L.R.; DUPON, M.; SENTILHES, A.; TEXIER-MAUGEIN, J.; DEQUAE, L.; DABIS, F.; and SALAMON, R for the GROUPE d'EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE DU SIDA en AQUITANE (GECSA). Progression of human immunodeficiency virus infection in patients with Tuberculosis disease. **Am J Epidemiol**, 145(4):293- 300, 1997.
71. LEVI, G; VITÓRIA, M.A.. Fighting against AIDS: the Brazilian experience. **AIDS**, 16:2373-2383, 2002.
72. LI, Y.; MCDONALD, A.M.; DORE, G.J.; KALDOR, J.M. for the National HIV Surveillance Communittee. Improving survival following AIDS in Australia, 1991-1996. **AIDS**, 14:2349-2354, 2000.
73. LINCOLN, D.; PETOUMENOS, K.; DORE, G.J.. HIV/HBV and HIV/HCV coinfection, and outcomes following highly active antiretroviral therapy. **British HIV Association HIV Medicine**, 4:241-249, 2003.
74. LUNA, E.; BARROS, M.B.A.; DRUMOND, M.. AIDS e grau de escolaridade no Brasil: evolução temporal de 1986 a 1996. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 16(Sup.1):77-87, 2000.
75. MACNAIR, A .N.B.; MAIN, J.; THOMAS, H.C.. Interactions of the human immunodeficiency virus and the hepatotropic viruses. **Seminars In Liver Disease** 12(2):188-196, 1992.

76. MANN, J.; TARANTOLA, M.J.D.; NETTER, W.T.. **A Aids no mundo. História social da AIDS**. Rio de Janeiro, Relume Dumará: ABIA: IMS,UERJ, 1993.
77. MARINCHOVITCH, B.; CASTILHA, J.; DEL ROMERO, J., GARCIA,J.; HERMANO, S.;RAPOSO, M.; et al. Absense of hepatitisC vírus transmission in a prospective cohort of heterossexual serodiscordant couples. **Sex Transm Infect**, 79(2):160-162,2003.
78. MARINS, J.R.P.; JAMAL, L.F.; CHEN, S.Y.; BARROS, M.B.A.; HUDES, E. S.; BARBOSA, A.A.; CHEQUER, P.; TEIXEIRA, P.R., HEARST, N. Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. **AIDS**, 17:1675-1682, 2003.
79. MARMOT, M. & WILKINSON, R.G. (ed). **Social determinants of health**, New **YorK**. Oxford University Press, 1999.
80. McKEE, M.; JACOBSON, B.- Public health in Europe. **THE LANCET**, 356:665-670, 2000.
81. METHA, B. J.; ROY, T. M.; HUGHES, S.K.; BYRD, R. P.; HAVILL, M. L.- Demografic changes in Tuberculosis: hight risk groups. **SOUTHER MEDICAL JOURNAL**, 92(3):280-284,1999.
82. MICHELLOZZI, P.; PERUCCI, C.A.; FORESTIERE, F.; FUSCO, D.; ANCONA, C.;
83. MINISTÉRIO DA SAÚDE - BR. **Guia de tratamento: recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV: 2002-2003**. Brasilia: Ministry of Health; 2003.
84. MOCROFT, A.; JOHNSON, M.A.; PHILLIPS, N.A.. Factors affecting survival in patients with acquired immunideficiency syndrome. **AIDS**, 10:1057-1065, 1996.
85. MOHSEN, A.H.; EASTERBROOK, P. Hepatitis C testing in HIV infected patients. **Sex Transm Infect**. 79(1):76, 2003.

86. MOLINA-GAMBOA, J., PONCE-DE-LEÓN,S.; SIFUENTES-OSORNIO, J., DEL VALLE, M. B.; RUIZ-PALACIOS, G. M. - Mycobacterial infection in Mexican AIDS patients. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology**, 11(1):53-58, 1996.
87. MOORE, R.D. AND CHAISSON, R.E. Natural history of HIV infection in the era of combination antiretroviral therapy. **AIDS**, 13:1933-1942, 1999.
88. MUKADI, D.Y.; MAHER, D.; HARRIES, A. Tuberculosis case fatality rates in high HIV prevalence populations in sub-saharan Africa. **AIDS**, 15: 143:152, 2001.
89. OCKENGA, J.; TILMANN, H.L.; TRAUTWEIN, C.; STOLL,M.; MANNS, P.M.; SCHIMITD, E.R. Hepatitis B and C in HIV-infected patients. prevalence and prognostic value. **Journal of Hepatology** , 27:18-24,1997.
90. ORDOBÁS, M.; GANDARILHAS, A.; HOZ, K. F.; RODRÍGUEZ – Mortalidad y Tuberculosis: análisis por causas múltiples em la comunidad de Madrid (1991-1998). **Rev Esp Salud Pública**, 77: 189-200, 2003.
91. PAIM, J.S.. **Abordagens teórico-conceituais em estudos de condições de vida e saúde: Notas para reflexão e ação**. In: Barata, RB (org) condições de vida e situação de saúde. Rio de Janeiro, Abrasco, 7-30, 1997.
92. PALLELA, F.J.; DELANEY, K.L.; MOORNAN, A.C.; LOVELESS, M.O.; FUHRER, J.; SATTEN, G.A.; ASCHMAN, D.J.; HOLMBERG, S. D., and outpatients study investigators. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. **The New England Journal of Medicine**, 338(13):853-860, 1998.
93. PÉREZ- PERDOMO, R.; PÉREZ-CARDONA, C.M.; SUÁREZ- PÉREZ, E.. The epidemiology of Tuberculosis in patients with AIDS in Puerto Rico: morbidity and survival, 1981-1998. **INT J TUBERC LUNG DIS**, 4(8):713-718, 2000.

94. PEZZOTI, P.; NAPOLI, P.A.; ACCIAI, S.; BOROS, S.; URCIUOLI, R.; LAZZERI, V. AND REZZA, G. FOR THE TUSCANY AIDS STUDY GROUP. Increasing survival time after AIDS in Italy: the role of new combination antiretroviral therapies. **AIDS**, 13:249-255, 1999.
95. PINTO, W.P.; HADDAD, D.J.; PALHARES, M.C.A.; FERRAZOLI, L.; TELES, M.T.F.; PLACCO, A.L.N.; SAVAIA, N.; PALACI, M. – Drug resistance of M. Tuberculosis isolated from patients with infection seen at an AIDS reference center in São Paulo, Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop.** São Paulo, 38(1): 15-22, 1996.
96. PORTA, D.; RAPIT, I. E.; FORASTIERE, F.; PEZZOTI, P. AND PERUCCI, C.A., FOR THE LAZIO AIDS SURVILLANCE COLLABORATIVE GROUP. Changes in Survival among people with AIDS in Lazio, Italy from 1993-1998. **AIDS**, 13:2125-2131, 1999.
97. POYNARD T, MATHURIN P, LAI C, GUYADER, D.; POUPON, R.; TAINTURIER, M.; MYERS,R.P.; et al. A comparison of progression in chronic liver diseases. **Journal of Hepatology**, 38:257-265,2003.
98. PUOTI, M.; TORTI, C.; RIPAMONTI, D.;CASTELLI, F.; ZALTRON, S.; ZANINI, B.; SPINETTI, A; et al. Severe hepatotoxicity during combination antiretroviral treatment: incidence, liver histology, and outcome. **J Acquir Immune Defic Syndr**, 32:259-267, 2003.
99. RAPITI, E.; PORTA, D., FORESTIERE, F., FUSCO, D.; PERUCCI, C.A.. Socioeconomic status and survival of persons with AIDS before and after the introduction of highly active antiretroviral therapy. **Epidemiology**, 11(5) 496-501, 2000.
100. SABIN, C.A.; GRIFFOEN, A.; YEE, T.T.; EMERY, V.C.; HERRERO-MARTINEZ, E.; PHILLIPS, A. N.; LEE, C.A. Markers of HIV-1 disease progression in individuals with haemophilia coinfectd with hepatitis C virus: a longitudianl study. **Lancet** , 360: 1546-1551,2002.

101. SABIN, C.A.; TELFER, P.; PHILLIPS, N.A., BHAGANI, S.; LEE, C.A. The association between hepatitis C virus genotype and human immunodeficiency virus disease progression in a cohort of hemophilic men. **JID**, 175:164-168, 1997.
102. SANTORO-LOPES, G.; PINHO, A.M.F.; LEE, H. H. and Schechter, M.. - Reduced risk of Tuberculosis among Brazilian patients with advanced human immunodeficiency virus infection treated with highly active antiretroviral therapy. **Clinical Infectious Diseases**, 34:543-546, 2002.
103. SÃO PAULO. Secretaria Estadual da Saúde. Centro de Vigilância Epidemiológica-CVE. **BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO "AIDS"**. 1998.
104. SCARAGGI, F.A ; LOMUSCIO, S.; PERRICI, A.; DE MITRIO, V.; NAPOLI, N.; SCHIRALDI, O. Intrafamilial and sexual transmission of hepatitis C virus. **Lancet**, 342: 1300-1301, 1993.
105. SCHWARCZ, S.K.; HSU, L.C.; VITTINGHOFF, E.; KATZ, M.H. Impact of protease Inhibitors and Antiretroviral Treatments on Acquired Immunodeficiency Syndrome Survival in San Francisco, California, 1987-1996. **Am J Epidemiol**, 152:178-185, 2000.
106. SILVA, J.B. & BARROS, M.B.A.. Epidemiologia e desigualdade: notas sobre a teoria e a história. **Rev Panam Salud Publica** 12(6), 2002.
107. SINGH, N.; SQUIER C.; SIVEK C.; et al. Determinants of compliance with antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus: prospective assessment with implications for enhancing compliance. **AIDS CARE**, 8:261-269, 1996.
108. SORVILHO, F.; KERNDT, P., ODEM, S.; CASTILLON, M.; CARRUTH, A.; CONTRERAS, R.. Use of protease inhibitors among persons with AIDS in Los Angeles County. **AIDS CARE**, 11(2): 147-155, 1999.

109. SOUCIE, M.; RICHARDSON, L.C.; EVATT, B.L.; LINDEN, J.V.; EWENSTEIN, B.M., STEIN, S.F.; et al. Risk factors for infection with HBV and HCV in a large cohort of hemophilic males. **TRANSFUSION** , 41:338-343, 2001.
110. STRATHDEE, S. A.; PALEPU, A.; CORNELISSE P.G.A.; YIP, B.; O'SHAUGHNESSY, M.V.; MONTANER, J.S.G.; et al. Barriers to use of free antiretroviral therapy in injection drug users. **JAMA**, 280:547-549, 1998.
111. SULKOWSKI, M.S.; MOORE, R.D.; METHA, S.H.; CHEISSON, R.E.; THOMAS, D.L. Hepatitis C and progression of HIV disease. **JAMA** , 288(2):199-206, 2002.
112. SULKOWSKI, M.S.; THOMAS, D. Hepatitis C in the HIV-infected person. **Ann Intern Med** 2003;138(3):197-207.
113. SUTCLIFFE, S.; TAHA, T.E.; KUMWENDA, N.I.; TAYLOR, E.; LIOMBA, G. N. HIV-1 prevalence and herpes simplex virus 2, hepatitis C virus, and hepatitis B virus infections among male workers at a sugar estate in Malawi. **J Acquir Immune Defic Syndr**. 31:90-97, 2002.
114. SZWARCOWALD, C.L.; BASTOS, F.I.; ANDRADE, C.L.T; et al. Aids: **O mapa ecológico do Brasil**, 1982-1994. In: A epidemia da Aids no Brasil: situação e tendências. Coordenação Nacional de DST/AIDS. Brasília, 1997.
115. The SAS System for Windows (Statistical Analysis System) [computer program]. Version 8,02. Cary, NC, USA: SAS Institut INC.; 2001.
116. TOWNSEND, P.; DAVIDSON, N.; WHITEHEAD, M.. **Inequalities in Health - the Black Report and the Health Divide**. London, Penguin, 1993.
117. UBERTI-FOPPA, C., DE BONA, A.; MORSICA, G., GALLI, L.; GALLOTA, G.; BOERI, E.; LAZZARINI, A. Pretreatment of chronic active hepatitis C in patients coinfectd with HIV and hepatitis C virus reduces the hepatotoxicity associated with subsequent antiretroviral therapy. **J Aquir Immune Defic Syndr**. 33:146-152, 2003.
118. UNAIDS. AIDS epidemic update- December 2002. **UNAIDS**, Switzerland, 2002.

119. VERONESI, R.. **Doenças Infecciosas e Parasitárias**. 8ª edição, Rio de Janeiro, Ed. Guanabara - Koogan, 1991.
120. WENIGER, W.; ET AL. - Economic Impact of the AIDS epidemic in the European Community:towards Multinational Scenarios on Hospital care and costs. **AIDS**, 7:541-553,1993.
121. WHALEN, C.C.; NSUBUGA, P.; OKWERA, A.; JOHSON, J.L.; HOM, D.L.; MICHAEL, N. L.; MUGERWA, R.D.; ELLNER, J.J.- Impact of pulmonary tuberculosis on survival of HIV- infected adults: a prospective epidemiologic study in Uganda. **AIDS**, 14: 1219-1228, 2000.
122. WHO – **Global report of Tb**, UNAIDS, 2002.
123. WILLIAMS, B. G.; DYE, C.- Antiretroviral drugs for Tuberculosis control in the era of HIV/AIDS. **Science**, 301(5639):1535-1537, 2003.
124. WOHL, A.R.; LU, S.; ROLLINS, J.N.; SIMON, P.A.; GROSSER, S.; KERNDT, P.R. – Comparison of AIDS Progression and survival in persons with pulmonary versus extrapulmonary Tuberculosis in Los Angeles. **AIDS Patients Care STDS**, 15(9):463-471, 2001.
125. WORMSER, G.P.; KRUPP, B.L.; HANRAHAN, P.J.; et al.. Acquired Immunodeficiency virus infection and others sexually transmitted diseases. **Annals of Internal Medicine**, 98: 297-303,1983.
126. WRIGTH TL, HOLLANDER H, PU X, HELD, M.J.; LIPSON, P.; QUAN, S.; POLITO, ^a; THALER, M.M.; BACCHETTI, P.; SCHARSCHMIT, B. Hepatitis C in HIV-infected patients with and without AIDS: prevalence and relationship to patients survival. **Hepatology** , 20(5):1152-1155,1994.
127. ZUMLA, A.; SQUIRE, S. B.; CHINTO, C.; GRANGE, J. M. – The Tuberculosis pandemic: implications for health in the tropics. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, 93, 113-117, 1999.

7- ANEXOS

7.1- Anexo 1

I. Dados do Serviço Notificante:

ESTUDO DE SOBREVIDA EM PACIENTES COM AIDS No. SINAN:

Período de diagnóstico: 01/01/95 a 31/12/96

Coordenação Nacional de DST/Aids - M. S.

1. Município: _____ 2. UF: |____|

3. Unidade de Saúde: _____

4. Fone/Fax: (____)(_____)

5. Data de Preenchimento do Questionário: ____/____/____

6. Data de matrícula no serviço: ____/____/____

7. Data de Diagnóstico de Aids (da FIE): ____/____/____

8. Data de notificação: ____/____/____

9. Descrição do Serviço: |____| Unidade Básica de Saúde |____| Hospital Universitário

|____| Hospital Especializado DST/Aids |____| Unidade Ambulatorial DST/Aids

|____| Hosp. Geral |____| clínica particular

|____| Outros (Especifique: _____)

10. Investigador: _____

e-mail/ fone: _____

II. Dados de identificação do paciente:

1. Nome: _____

2. Prontuário: _____ 3. Data de nascimento: ____/____/____

3. Sexo: ☐ 1.masculino 2.feminino.

4. Nome da mãe: _____

5. Escolaridade: ☐ 1-Analfabeto 2 - 1º grau 3 - 2º grau

4 - Superior 9 - Ignorado

Especifique ☐ 1 - Completo 2 - Incompleto 9 - Ignorado

6. Município de residência: _____ 7. UF (resid): ☐

III. Dados relativos ao diagnóstico de AIDS e situação atual:

Categoria de Exposição:

1. Sexual: ☐ 1- Sim 2- Não 9- Ignorado

Tipo de Prática: ☐ 1-Homossexual 2-Bissexual 3-Heterossexual

Nº de parceiros ☐ 1-único 2- múltiplos 3- sem parceiros 9. ignorado

2. Sanguínea ☐ 1- Sim 2- Não 9- Ignorado

Tipo: ☐ 1- Usuário de droga injetável 2- Hemofílico

3- História de transfusão a partir de 1980, s/ outra situação de risco.

4- Acidente de trabalho com possibilidade de transmissão do HIV

3. Vertical ☐ 1- Sim 2- Não 9- Ignorado

4. Ignorado ☐ 1- Sim 2- Não se aplica

IV. Dados Epidemiológicos

1. Data da primeira consulta médica (excluir saúde mental e odonto) : ____/____/____

2. Data do diagnóstico de AIDS (após revisão):____/____/____

3. Data da última consulta ou seguimento: ____/____/____

Se transferido, para onde: _____

4. Situação atual: ☐ 1- Vivo 2- Morto 9- Ignorada

Data do óbito: ____/____/____

5. Critério(s) de definição de caso de AIDS (não excludentes): ☐

1- R.J./Caracas 2- CDC modificado 3- CD4

* Não considerar triagem como primeira consulta, a não ser que tenha sido feita pelo médico e com dados clínicos.

V. Doenças Oportunistas, que contribuíram para a definição de caso até o momento do diagnóstico:

Tipo de Diagnóstico: P=Presuntivo D=Definitivo

Assinalar com um “X”

Obs: para classificação do tipo de diagnóstico, utilizar critérios contidos na “Revisão da Definição Nacional de Caso de Aids em Adultos”, do M.S., de 1998.

Doenças Tipo de Diagnóstico

() Candidíase (esôfago, traquéia, brônquios e pulmão) ☐

() Candidíase oral ☐

() Câncer cervical invasivo ☐

() Citomegalovirose (em local que não o olho, fígado, baço, linfonodos ☐

() Criptococose extra-pulmonar ☐

() Criptosporidíase ☐

() Doença por micobactéria (outra que não a tuberculose) ☐

- () Herpes simples muco-cutâneo |__|
- () Herpes zoster |__|
- () Histoplasmose disseminada |__|
- () Isosporíase |__|
- () Leucoencefalopatia multifocal progressiva |__|
- () Leucoplasia pilosa |__|
- () Linfoma não-Hodgkin |__|
- () Linfoma primário do cérebro |__|
- () Neurotoxoplasmose |__|
- () Pneumonia (exceto PPC) |__|
- () Pneumonia por P. carinii |__|
- () Retinite por citomegalovirus |__|
- () Salmonelose |__|
- () Sarcoma de Kaposi |__|
- () Tuberculose dissem/extrapul/não cavit |__|
- () Tuberculose pulmonar cavitária |__|
- () Tuberculose ganglionar não definidora de caso |__|
- () Tuberculose não especificada |__|

VI. Condições associadas à Aids, até o momento do diagnóstico:

Assinalar com um “X”

1. ☐ Infecções. Especifique

2. ☐ Neoplasias. Especifique:

3. ☐ Outros diagnósticos. Especifique:

VII. Outras doenças/condições não associadas à Aids, no momento do diagnóstico:

Assinalar com um “X” (Utilizar critérios da definição de caso de 1998)

☐ Disfunção do SNC

☐ Diarréia (por um período igual ou superior a 1 mês)

☐ Febre maior ou igual a 38°C, por um período maior ou igual a 1 mês.

☐ Caquexia ou perda de peso maior que 10%

☐ Astenia (por um período maior ou igual a 1 mês)

☐ Dermatite persistente

☐ Anemia e/ou linfopenia e/ou trombocitopenia

☐ Tosse persistente

☐ Linfadenopatia por um período maior ou igual a 1 mês (maior ou igual a 1 cm, em 2 ou mais sítios extra-inguinais)

VIII. Dados Laboratoriais:

A) Hemograma no momento do diagnóstico de AIDS (ou o mais próximo)*:

A1. Número total de leucócitos: _____

A2. Número total de linfócitos: _____ /mm³ e _____ % data: __/__/__

B) Contagem de CD4 (por citometria de fluxo):

B1. o primeiro no serviço: _____/mm³ Data: __/__/__ |__| não consta

B2. o primeiro abaixo de 350/mm³: _____/mm³ Data: __/__/__ |__| não consta

B3. no momento da definição de caso (ou o mais próximo)*:

_____/mm³ Data: __/__/__ |__| não consta

* obs: considerar período máximo de 3 meses anteriores ou posteriores à data de diagnóstico.

C) Sorologia para hepatite (utilize os códigos abaixo):

1- Reagente 2- Não reagente 3- Não realizado 9- Ignorado

C1. Hepatite B:

|__|HBsAg |__|Anti-HBs |__|Anti-HBc |__|Anti-HBc IgM

|__|Anti-Hbe |__|HbeAg

C2. Hepatite C: |__|anti-HCV

IX. Terapêutica Anti-retroviral

1. Uso de ARV |__| 1- Sim 2- Não 9- Ignorado

2. Data de início de ARV (o mais precoce): __/__/__

Tipo de terapia: |__| 1- Monoterapia 2- Terapia Dupla

3- Terapia tripla 4- Terapia Quádrupla

9- Ignorado

3. Esquemas utilizados e data de início:

Assinalar com um “X” o tipo de terapia e transcrever nas caselas o número das drogas utilizadas

(utilize os códigos abaixo):

3.1. () monoterapia: |__| __/__/__

3.2. () terapia dupla: |__| e |__| __/__/__

3.3. () terapia tripla: |__| e |__| e |__| __/__/__

3.4. () terapia quádrupla: |__| e |__| e |__| e |__|. __/__/__

3.5. () 5 ou mais drogas : |__| e |__| e |__| e |__| e |__| __/__/__

1. AZT (zidovudina, Retrovir.)

2. DDI (Didanosina, Videx.)

3. DDC (Zalcitabina, Hivid.)

4. 3TC (Lamivudine, Epivir.)

5. D4T (Stavudine, Zeritavir.)

6. INDINAVIR (Crixivan.)
7. SAQUINAVIR (Invirase., Fortovase.)
8. RITONAVIR (Norvir.)
9. NELFINAVIR (Viracept.)
10. NEVIRAPINA (Viramune.)
11. DELAVIRDINA (Rescriptor.)
12. EFAVIRENZ (Sustiva., Stocrin.)
13. AMPRENAVIR (Agenerase.)
14. ABACAVIR (Ziagen.)
15. HIDROXIURÉIA

X. Terapêuticas Profiláticas*:

1. ☐ PPC: 1- Sim 2 - Não 9 - Ignorado

data de início ____/____/____ Droga inicial_____

2. ☐ TB: 1- Sim 2 - Não 9 - Ignorado

data de início ____/____/____ Droga inicial_____

* considerar profilaxia primária, em qualquer época.

7.2- Anexo 2

PROJETO “SOBREVIDA DE AIDS EM ADULTOS - 1995 - 1996”

Instruções para o preenchimento do questionário

OBSERVAÇÕES GERAIS:

1. Critérios de inclusão:

- Casos com diagnóstico de Aids entre 01/01/95 e 31/12/96 (segundo banco de Aids do M.S.), com 13 anos ou mais de idade.
- Casos com intervalo maior que 7 dias entre data de diagnóstico de Aids e data de óbito (necessário para que haja coleta suficiente de dados, mesmo que paciente tenha dado entrada no serviço já com doença indicativa de AIDS).

2. Critérios de exclusão:

- Casos que tenham participado de ensaios clínicos fechados de drogas anti-retrovirais, pois não é possível a identificação dos anti-retrovirais utilizados (por exemplo, o ensaio MK)

2. Não deixar campos em branco em questões onde estão sendo fornecidos códigos para seu preenchimento:

Com exceção do número do SINAN, dos campos 7 e 8 do Quadro I (data de diagnóstico e notificação de caso, constante do banco do MS) e campo 1 do Quadro II (nome do paciente), todos os outros campos do questionário (caselas tipo ou precedidas de () preenchidas) deverão ser preenchidos pelo investigador. Campos em branco podem significar não verificação do dado, o que acarretará nova averiguação no prontuário.

3. Visto que este é um estudo de sobrevida, dados muito importantes deste levantamento referem-se aos exames laboratoriais (CD4 e hemograma) e uso de anti-retrovirais. Assim, especial cuidado deve ser dispensado no preenchimento destes ítems.

4. Caso você tenha alguma dúvida no levantamento de algum dado solicitado e não haja alternativa no questionário, escreva ao lado. Como estaremos supervisionando diretamente a digitação dos mesmos, poderemos avaliar a resposta preenchida (ou o não preenchimento do dado) de acordo com observações anotadas

QUADROS DO QUESTIONÁRIO:

I. Dados do serviço notificante:

1 e 2: Município e à unidade federada: Referem-se, respectivamente, onde se situa a unidade notificadora do caso.

3 e 4: Unidade de Saúde e fone/fax: Coloque o nome e/ou número da unidade notificadora e o número de telefone ou fax.

5. Data de preenchimento do questionário: se o preenchimento tomou mais de um dia, utilize a data em que a transcrição começou.

6. Data de matrícula no serviço: considerar a data de matrícula no serviço como a data em que foi aberto o prontuário do paciente, tenha este sido avaliado, nesta ocasião, por um profissional de saúde ou não.

7. Data de diagnóstico de Aids (da FIE): esta data já virá preenchida, pois consta do banco de dados de Aids.

Posteriormente, será comparada com a data de diagnóstico de Aids que o investigador considerará, após revisão do prontuário (ítem 2 do Quadro III).

8. Data de notificação: também virá preenchida . Servirá para que, no ítem 5 do Quadro III (critérios de definição de caso de Aids), se considere critério CD4, em vigor no país somente após 01/01/1998.

9. Descrição do serviço: coloque a descrição referente ao serviço notificante. Caso não se enquadre em nenhuma delas, escreva ao lado a descrição.

10. Investigador: O nome do investigador e seu telefone ou endereço eletrônico devem estar escritos de forma legível, para permitir ao supervisor o esclarecimento de dúvidas quanto ao preenchimento.

II. Dados de Identificação do paciente:

1. Nome: Coloque o nome completo do paciente. Não use abreviaturas.
2. Prontuário: transcreva o número do prontuário no serviço (esse onde o dado está sendo coletado).
4. Nome da mãe: não use abreviaturas.
5. Município de residência e UF (resid.): a seleção dos casos foi feita por município de residência (constante na notificação do caso). Em casos em que haja uma discordância com o município constante no prontuário, transcreva o que você encontrar.

III. Dados relativos ao diagnóstico de AIDS e situação atual:

1. Data da primeira consulta médica: Informe a data da primeira consulta médica na qual conste avaliação clínica do paciente; somente considere triagem como primeira consulta caso esta tenha sido feita por um profissional médico, e com avaliação clínica.
2. Data de diagnóstico de Aids (após revisão): Esta data de diagnóstico de Aids será preenchida após a revisão do prontuário, considerando-se as doenças e/ou condições associadas à Aids. Caso seja diferente da data constante do Quadro I (ítem 7), o caso deverá ser discutido com o supervisor do município, antes de considerá-la como a mais correta (pois haverá correção no banco de Aids do M.S.).
3. Data da última consulta ou seguimento: Colocar a última vez que paciente passou pelo serviço, seja em consulta médica ou não-médica (odontológica, serviço social, etc.). Caso tenha sido transferido, dê o máximo de indicações possíveis da unidade de transferência, para que o caso, se houver necessidade, possa ser localizado.

4. Situação atual: caso o último comparecimento na unidade tenha sido há mais de 3 meses e não haja nenhuma outra informação complementar, considere situação atual ignorada.

5. Critério(s) de definição de caso de Aids: Os critérios a serem utilizados serão a) o critério RJ/Caracas, o b) critério CDC modificado e o c) critério CD4. Este último (critério CD4) somente será utilizado para casos que tenham sido notificados após 01/01/1998, quando este passou a vigorar em todo território nacional.

Portanto, antes de uma eventual modificação da data de diagnóstico, verificar a data de notificação do caso (se anterior a 01/01/98, não será possível a utilização do critério CD4). Os critérios não são excludentes.

Assim, um paciente poderá ter um, dois ou até três critérios de notificação.

IV. Dados epidemiológicos:

Na especificação da categoria de exposição, não deixe nenhuma casela em branco. Marque todas as categorias de exposição ou situações de risco referidas.

Se o paciente recebeu uma transfusão de sangue após a infecção pelo HIV ter sido constatada, não anote esta informação no formulário. Anote somente se a transfusão ocorreu antes da detecção da infecção pelo HIV.

V. Doenças oportunistas que contribuíram para a definição de caso até o momento do diagnóstico:

O objetivo deste Quadro e do Quadro VI é “datar” o início da Aids e verificar se uma determinada doença foi diagnosticada definitivamente ou presuntivamente.

Liste aqui as doenças já diagnosticadas constantes do prontuário do paciente, mesmo que tenham sido diagnosticadas em outro serviço e desde que tenham sido

consideradas como tal, pelo médico consultante. Não considere doenças citadas na história clínica, em antecedentes pessoais (por exemplo, uma tuberculose que o paciente apresentou antes da descoberta de sua soropositividade; considere, no entanto, se, na vigência dessa doença, foi detectada a soropositividade ao HIV).

Não deixe de especificar o tipo de diagnóstico, se definitivo ou presuntivo; caso não seja possível a definição, considere “presuntivo”. Para classificação do tipo de diagnóstico, utilize sempre os critérios para definição de caso de Aids, de 1998, do M.S.. Se o diagnóstico definitivo de uma doença for feito após a data de diagnóstico de Aids, considere esta doença como tendo diagnóstico definitivo, desde que ela ainda esteja em atividade. Por exemplo: se o médico diagnosticou sarcoma de Kaposi em 30/03/1995 e iniciou tratamento com base nessa observação clínica (tendo sido esta a data de diagnóstico de Aids), o diagnóstico será considerado como definitivo se houve realização, mesmo que posterior, de uma biópsia confirmatória.

Não considere doenças que acometeram o paciente após já ter sido diagnosticado Aids (para facilitar, escreva ao lado do quadro a data de diagnóstico de Aids- item 7 do quadro I).

Será essa avaliação, juntamente com a do Quadro VI (*condições associadas*) que permitirá uma revisão da data de diagnóstico.

VI. Condições associadas à Aids, até o momento do diagnóstico:

Na especificação das condições associadas à Aids, assinale aquelas constantes até o momento do diagnóstico (para facilitar, escreva no quadro a data de diagnóstico de Aids considerada). Não considere as condições posteriores ao diagnóstico.

Utilize aqui os critérios de definição de caso de 1998 (para, por exemplo, anemia, linfopenia ou

plaquetopenia).

VII. Outras doenças/condições não associadas à Aids, no momento do diagnóstico:

Especifique as doenças/condições vigentes, no momento do diagnóstico. Por exemplo, uma infecção urinária, diabetes, um câncer em tratamento, etc.

VIII. Dados laboratoriais:

OS DADOS LABORATORIAIS SOLICITADOS REFEREM-SE A:

- hemograma: número total de leucócitos e de linfócitos - transcreva o resultado com a data de coleta mais próxima à data de diagnóstico de Aids (considere resultado dentro de um período máximo de 3 meses anteriores ou posteriores à data de diagnóstico);

- contagem de CD4: considere aqui somente os exames realizados através de citometria de fluxo. O primeiro resultado de CD4 abaixo de 350/mm³ pode ter sido realizado em outro serviço; considere, portanto, este resultado, desde que este tenha sido realizado através de citômetro de fluxo. Os três valores de CD4 solicitados podem ser o resultado de um único exame. Por exemplo, o primeiro exame realizado no serviço foi o primeiro exame do paciente abaixo de 350/mm³ e foi realizado na época do diagnóstico de Aids; nessa situação, o resultado e a data dos exames serão os mesmos, nos 3 campos.

- sorologia para hepatite: há serviços que realizam somente anti-HBs e anti-HCV; transcreva o que constar no prontuário, e coloque o código 3 (*não realizado*) para aqueles não realizados.

IX. Terapêutica Anti-retroviral:

Esta é uma parte muito importante do questionário, pois o tempo de sobrevivência do paciente provavelmente estará co-relacionado ao uso de terapêutica anti-retroviral.

Caso não tenha sido utilizado nenhum anti-retroviral ou não haja qualquer referência a isso, coloque o código adequado: 2 (*não*) ou 9 (*ignorado*).

Como pode ocorrer inúmeras mudanças no esquema anti-retroviral (ARV) de um paciente, não será possível uma análise de todos os esquemas utilizados. Precisamos saber, no entanto, se:

a) o esquema ARV inicial foi de uma, duas ou três drogas, quais foram elas e qual a data de início;

b) caso tenha sido feito monoterapia, terapia dupla ou terapia tripla, quais as drogas utilizadas e sua data de início.

O uso de ARV será avaliado até a data atual ou até o óbito. Não será necessário transcrever as mudanças de esquema terapêutico.

Por exemplo, se um paciente iniciou o uso de ARV com AZT +3TC em 30/04/1998, coloque o código 1 (*sim*) para o item 1 (uso de ARV), a data de 30/04/1998 e o código 2 (*terapia dupla*) para o item 2, assinale com X à frente de terapia dupla (item 3.2), colocando o número 1 para AZT e o número 4 para 3TC, além da data de 30/04/1998. Se, após algum tempo, o 3TC foi mudado para outra droga, não será necessário transcrever essa mudança. Caso, no entanto, tenha sido acrescentada uma terceira droga ao esquema, coloque qual foi a data no item 3.3. (*terapia tripla*) e os códigos das 3 drogas.

X. TERAPÊUTICAS PROFILÁTICAS:

Estamos analisando, aqui, somente as profilaxias primárias para pneumonia por *P. carinii* (PPC) e para tuberculose, realizadas em qualquer época da vida do paciente HIV/Aids (“qualquer época” refere-se a uma profilaxia instituída em um paciente já HIV positivo).

Não deixe caselas em branco. Coloque o código 9 (ignorado) caso o paciente não tenha utilizado terapêutica profilática até a última consulta no serviço e seu seguimento tenha sido perdido (abandono do serviço). Coloque o código 2 (não), no entanto, se o paciente esteja comparecendo regularmente (ou tenha comparecido regularmente até o óbito) e não haja nenhuma referência a esquemas profiláticos para TB ou PPC.