

ERIVALDO ELIAS JÚNIOR

**CARACTERIZAÇÃO DOS ÓBITOS DE PESSOAS COM HIV SOB A PERSPECTIVA
DA UTILIZAÇÃO DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL ALTAMENTE POTENTE
(HAART), EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DE CAMPO GRANDE, MS, 1992-2008**

**CAMPO GRANDE
2010**

ERIVALDO ELIAS JÚNIOR

**CARACTERIZAÇÃO DOS ÓBITOS DE PESSOAS COM HIV SOB A PERSPECTIVA
DA UTILIZAÇÃO DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL ALTAMENTE POTENTE
(HAART), EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DE CAMPO GRANDE, MS, 1992-2008**

Dissertação apresentada como exigência para a obtenção do grau de mestre do Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias pela Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, sob orientação do Prof. Dr. Rivaldo Venâncio da Cunha.

**CAMPO GRANDE
2010**



Serviço Público Federal
Ministério da Educação
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

**Programa de Pós Graduação em
Doenças Infecciosas e Parasitárias**

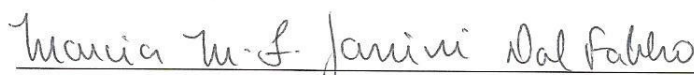


TERMO DE APROVAÇÃO

A dissertação intitulada: “CARACTERIZAÇÃO DOS ÓBITOS DE PESSOAS COM HIV SOB A PERSPECTIVA DA INTRODUÇÃO DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL ALTAMENTE POTENTE (HAART), EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DE CAMPO GRANDE, MS, 1992-2008”, como exigência para a obtenção do título de Mestre em Doenças Infecciosas e Parasitárias, na Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, obteve aprovação.

BANCA EXAMINADORA:


Rivaldo Venâncio da Cunha – UFMS


Marcia Maria Ferrairo Janini Dal Fabbro – SESAU


Anamaria de Mello Miranda Paniago – UFMS

Campo Grande, 04 de agosto de 2010.

Aos queridos Mama, Papa e Tata, pelo amor, incentivo e ensinamentos de perseverança que me fizeram superar os obstáculos da vida.

À minha esposa Lu, e camarada Gaspar, que me acompanham na minha vida e nos meus sonhos com paciência e apoio.

AGRADECIMENTOS

Aos meus preceptores na infectologia pela compreensão e flexibilidade nos horários das atividades permitindo a realização do mestrado e pela contribuição em minha formação como especialista tornando possível este trabalho: Anamaria Paniago, Gracy Regina de Oliveira Leite, Jose Ivan de Albuquerque Aguiar, Maurício Antonio Pompilio, Priscilla Alexandrino de Oliveira, Rivaldo Venancio da Cunha, Silvia Naomi Uehara, Terezinha Alcântara Silva.

Aos meus colegas de residência médica pelas alegrias, lutas, ansiedades e crescimento pessoal: Andyane Tetila, Bruno Baptista Monteiro Filardi, Caroline Franciscato, Delso do Nascimento, Iris Bucker Froes, Ivone Martos.

Aos funcionários do serviço de arquivo de prontuários do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, UFMS, pela disponibilidade em tempo integral.

À Secretaria de Saúde do município de Campo Grande, Serviço de Vigilância Epidemiológica, em especial Dra. Márcia Maria Ferrairo Janini dal Fabbro e Michela.

À todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias da UFMS, em especial às doutoras Elenir Rose Jardim Cury Pontes e Sonia Maria Oliveira de Andrade pelo auxílio neste trabalho.

RESUMO

Em pleno período de vigência da terapia antirretroviral altamente potente (HAART), introduzida a partir de 1996, foram detectadas mudanças significativas nas causas de morte dos pacientes portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV) em alguns locais do mundo. Considerando a escassez de estudos no Brasil sobre óbitos de pacientes infectados pelo HIV, a presente investigação objetivou avaliar as causas de óbito em portadores do vírus; diferenciá-las quanto à sua natureza se relacionadas ou não à AIDS e detectar mudanças no padrão das causas de óbito sob a perspectiva de utilização ou não da terapia HAART. Foi realizado um estudo transversal, com coleta de dados a partir de registros de prontuários médicos de pacientes com HIV maiores de 13 anos de idade, que morreram em hospital de referência para tratamento de AIDS no estado de Mato Grosso do Sul, entre 1992 e 2008. Houve predomínio de óbitos na faixa etária de 30 a 39 anos, com maior frequência de óbitos entre idosos na era HAART (1996-2008). Foram observados 99 óbitos por doenças oportunistas entre os que não utilizaram HAART (60,7%) comparado com 113 óbitos do mesmo tipo nos indivíduos que se beneficiaram dessa terapia (80%), portanto maior proporção na era HAART ($p < 0,001$). Entre as causas relacionadas à AIDS, a tuberculose foi a mais prevalente (23%), seguida da toxoplasmose cerebral (21,7%). As doenças cardiovasculares desempenharam papel importante entre as causas não oportunistas com aumento na prevalência de 3,18 vezes nos óbitos em vigência de terapia HAART. O estudo sugere que as doenças de natureza infecciosa foram e continuam sendo responsáveis pela maior parcela dos óbitos de indivíduos portadores de HIV na área de abrangência deste hospital, independente do tipo de terapia antirretroviral utilizada. E que medidas no combate à tuberculose são necessárias para se conseguir mudança na proporção de óbitos por esta causa que figura como a principal responsável pelos óbitos nesta população.

Palavras-chave: Terapia antirretroviral de alta atividade/mortalidade; adesão à medicação; tuberculose.

ABSTRACT

In the era of the highly potent antiretroviral therapy (HAART) introduced in 1996, significant changes were detected in causes of death of patients infected with human immunodeficiency virus (HIV) worldwide. Considering the scarcity of studies in Brazil on the proportion of deaths by opportunistic diseases in patients infected with human immunodeficiency virus (HIV), this research aimed to evaluate the proportion of specific causes of death in HIV patients and to differentiate them about their nature if related or not to AIDS, and to compare these groups to detect changes in the pattern of deaths in the perspective of use or non-use of the HAART therapy. Cross-sectional study with data collection from medical records during the ambulatories follow-up and hospitalization of patients with HIV over 13 years of age who died in a referral hospital for treatment of AIDS in the state of Mato Grosso do Sul, between 1992 and 2008. There was a predominance of deaths in the age group 30-39 years, with increased frequency of death among elderly people in the HAART era (1996-2008). We observed 99 deaths from opportunistic infections among those who did not use HAART (60.7%) compared with 113 deaths of individuals who benefited from this therapy (80%), therefore a larger proportion in the HAART era ($p < 0.001$). Among the causes related to AIDS, tuberculosis was the most prevalent (23%), followed by cerebral toxoplasmosis (21.7%). Cardiovascular disease played an important role among the causes non related to AIDS with increase in prevalence from 3.18 times among those patients treating with HAART. The study suggests that diseases of infectious nature were and still are responsible for the greatest number of deaths in individuals with HIV in the coverage area of the hospital, regardless of the type of antiretroviral therapy used. And that measures to fight tuberculosis are needed to achieve change in the proportion of deaths from this cause that figure to be the primarily responsible for the deaths in this population.

Keywords: Highly active antiretroviral therapy/mortality; medication adherence; tuberculosis.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	9
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	12
2.1 História do HIV/AIDS.....	12
2.2 O tratamento antirretroviral.....	13
2.3 Epidemiologia no mundo.....	14
2.4 Epidemiologia no Brasil.....	17
2.5 Epidemiologia no Mato Grosso do Sul.....	18
3 OBJETIVOS.....	19
3.1 Objetivos gerais.....	19
3.2 Objetivos específicos.....	19
4 METODOLOGIA.....	20
4.1 Tipo de pesquisa.....	20
4.2 Local e período da pesquisa.....	20
4.3 Sujeitos da pesquisa.....	20
4.3.1 Critérios de exclusão.....	20
4.3.3 Critérios clínico-laboratoriais de inclusão.....	20
4.4 Procedimentos e instrumentos para coleta de dados.....	21
4.4.1 Casuística.....	21
4.4.2 Amostragem.....	21
4.4.3 Dados secundários.....	22
4.5 Estratégias para análise de dados.....	22
5 RESULTADOS.....	23
5.1 Fatores demográficos.....	23
5.2 Fatores clínicos.....	25
5.3 Fatores do tratamento antirretroviral.....	28
5.4 Fatores diagnósticos e laboratoriais.....	33
6 DISCUSSÃO.....	37
6.1 As causas de morte.....	38
6.1.1 Causas de óbito relacionadas ao HIV.....	39
6.1.2 Causas de óbito não relacionadas ao HIV.....	39
6.2 Avaliação laboratorial.....	41
6.3 Comparações segundo períodos pré e pós-introdução da terapia HAART.....	41
6.4 Acessibilidade e qualidade do atendimento em saúde.....	42
6.5 O uso dos antirretrovirais.....	44
6.6 Perspectivas de sucesso no tratamento e meios de contenção dos óbitos.....	44
7 CONCLUSÕES.....	46
REFERÊNCIAS.....	47
ANEXO A – DOENÇAS INDICATIVAS DE AIDS SEGUNDO CRITÉRIO CDC ADAPTADO.....	52
ANEXO B – LISTA DE SINAIS E SINTOMAS INDICATIVOS DE AIDS SEGUNDO CRITÉRIO RIO DE JANEIRO / CARACAS.....	54

1 INTRODUÇÃO

A partir da década de 80, à semelhança do que vinha ocorrendo mundialmente, um novo agravo de saúde passou a fazer parte da rotina dos atendimentos hospitalares na capital do estado de Mato Grosso do Sul (MS). Naquele momento, a nova e inicialmente desconhecida síndrome, posteriormente intitulada Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), foi aos poucos atingindo um grande número de brasileiros que recorreram aos hospitais para receber atendimento, muitas vezes através de socorro urgente devido às perigosas complicações ocasionadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), responsável pelo desenvolvimento da AIDS.

Desde o início da atual pandemia os indivíduos portadores de HIV têm se envolvido em discussões sociais e políticas em busca de valorização e igualdade de direitos individuais e coletivos. Diversos episódios de preconceito ou descaso foram comumente descritos no passado e nos dias de hoje, devido ao medo irracional de uma doença contagiosa ou ao estigma inicial da orientação homossexual dos primeiros casos descritos da doença nos Estados Unidos. Por outro lado, estes fatores contribuíram também para a grande relevância que a AIDS, como agravo de saúde, passou a assumir no mundo, como um “grito de socorro” de pequenos grupos marginalizados na sociedade que passam a ser reconhecidos. O teor destas discussões abrange tanto questões de acesso aos cuidados em saúde até ações e valores de cidadania.

Após o Sistema Único de Saúde (SUS) ter avançado por muito tempo na política de acesso aos medicamentos, a qualidade do atendimento ao indivíduo com HIV nos serviços públicos enfrenta um novo desafio em que a distribuição gratuita de medicações antirretrovirais (ARV) no país não garante o sucesso na abordagem desses pacientes. Alcançar a plenitude de adesão do paciente às condutas propostas pelos profissionais nos serviços especializados de saúde pode envolver a atuação em diversas esferas do bem-estar individual, seja com relação à debilidade do indivíduo no contexto saúde *versus* doença, seja por obstáculos sociais que impedem o acesso ao tratamento adequado ou devido a dificuldades econômicas que não permitem adequada alimentação, moradia e qualidade de vida.

A AIDS é uma doença que torna seus indivíduos sujeitos a manifestações atípicas em razão do seu estado de imunodepressão grave. É de conhecimento que esses pacientes falecem por doenças oportunistas, em sua maior parte de natureza infecciosa, nas enfermarias dos hospitais públicos brasileiros.

Segundo o Boletim Epidemiológico AIDS de 2009 do Ministério da Saúde, em números absolutos o Brasil registrou 217.091 óbitos por AIDS no período de 1980 a 2008, sendo que 2.131 óbitos ocorreram no Mato Grosso do Sul. O mesmo boletim ainda traz dados sobre a proporção de pessoas que continuaram vivendo com AIDS em até cinco anos após o diagnóstico. O estudo foi feito com base no número de pessoas identificadas com a doença nos anos de 2002 a 2004. Os dados apontam que, cinco anos depois de diagnosticadas, cerca de 80% das pessoas com AIDS no Centro-Oeste estavam vivas. A análise mostra que cerca de 15% dos indivíduos diagnosticados com AIDS no Centro-Oeste morreram em até um ano após a descoberta da doença. A fonte de tais informações é baseada em dados de bancos sistematicamente alimentados no SUS como o Sistema de Informação Hospitalar (SIH), Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) e Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), de abrangência nacional e capazes de fornecer informações, demográficas, geográficas e diagnósticas.

No caso particular de óbitos por AIDS é comum a categorização das causas do óbito em grandes grupos, com base na codificação de diagnósticos da Classificação Internacional de Doenças, ao invés de se relatar a condição específica do doente para a qual foi tratado. Portanto, há poucos estudos que visam descobrir a real proporção de doenças oportunistas que acometem esses pacientes. Considerando este e outros possíveis vieses em sistemas de notificação, estudos com o objetivo de avaliar o impacto de doenças oportunistas nos óbitos por AIDS têm sido conduzidos no Brasil e no mundo ao mesmo tempo em que servem de ferramenta para validação para tais sistemas. A infecção pelo HIV e suas consequências ameaçam o desenvolvimento de países com alta prevalência do vírus HIV. O Brasil, de dimensões continentais, é o país com maior número absoluto de casos de AIDS na América Latina e necessita de estudos compreensivos sobre o perfil dos indivíduos portadores de HIV que evoluem para óbito por AIDS ou por causas não relacionadas.

Considerando a escassez desses estudos no estado do Mato Grosso do Sul, este estudo foi realizado para avaliar as causas específicas de óbito em portadores do HIV em Campo Grande, MS, caracterizando-as quanto ao tipo de tratamento realizado para HIV ou período de ocorrência do óbito, se prévio ou após a introdução da terapia antirretroviral altamente potente (HAART). Além disso, o presente estudo também comparou ambos períodos para detectar avanços no tratamento ou mudanças no padrão das causas de óbito dos indivíduos portadores de HIV ao longo do tempo. Logo, este estudo pode servir de auxílio no planejamento de medidas de prevenção para óbitos por causas específicas. O levantamento dos dados demográficos, clínicos e laboratoriais de pacientes que morreram permite identificar fatores

que estejam associados ao óbito, e que possam ser importantes para o aperfeiçoamento das decisões clínicas por parte da equipe multiprofissional.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 História do HIV/AIDS

O HIV é da família dos retrovírus. Esta designação contém pelo menos duas subcategorias de vírus com diferenças consideráveis, o HIV-1 e o HIV-2. O grupo HIV-1, com uma grande variedade de subtipos designados de A a J, foi descoberto e identificado por Luc Montagnier et al. em 1983 no Instituto Pasteur na França, que o chamou inicialmente de LAV (vírus associado à linfadenopatia) (MONTAGNIER et al., 1984, ao mesmo em que um grupo de pesquisa liderado por Robert Gallo nos Estados Unidos isolou e identificou o mesmo vírus, por ele chamado de HTLV-III (vírus linfotrópico de células T humanas, tipo III) como provável causador da AIDS (GALLO et al., 1984; POPOVIC et al., 1984). O HIV-2, mais comum na África Subsaariana e bem incomum em todo o resto do mundo, foi descoberto em 1985 (CLAVEL et al., 1986).

No Brasil, a AIDS foi primeiramente descrita em 1982, com o diagnóstico de jovens homossexuais do sexo masculino, no estado de São Paulo. Nesta época, a doença era chamada “Doença dos 5 H” - Homossexuais, Hemofílicos, Haitianos, Heroinômanos (usuários de heroína injetável), Hookers (profissionais do sexo em inglês). Em 1984, surgiu o primeiro programa brasileiro de controle da AIDS, o Programa da Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo, e em 1986, houve a criação do Programa Nacional de DST e AIDS do Ministério da Saúde. Em 1987, pesquisadores do Instituto Oswaldo Cruz isolaram o HIV pela primeira vez na América Latina (GALVÃO-CASTRO et al., 1987).

Em 1997, ocorreu a implantação da Rede Nacional de Laboratórios para o monitoramento de pacientes com HIV-1 em terapia antirretroviral, encarregada de realizar exames de carga viral e de contagem de linfócitos T-CD4+. O monitoramento do *status* imunológico através desses exames contribuiu para a melhoria no atendimento médico desses indivíduos, pois ajudou a correlacionar os sinais e sintomas clínicos apresentados com o estado de eventual imunossupressão representado pelos níveis de células T-CD4+, além de permitir avaliar a eficácia das terapias que vinham sendo realizadas através da contagem de carga viral.

2.2 O tratamento antirretroviral

A síndrome compreende um conjunto de sintomas e infecções em seres humanos resultantes de um dano específico do sistema imunológico ocasionado pelo vírus. O alvo principal do vírus são os linfócitos T-helper CD4+ fundamentais para a coordenação das defesas do organismo humano. Com o decréscimo dos níveis de linfócitos T-CD4+, o colapso do sistema imune é possível, abrindo caminho para doenças infecciosas oportunistas ou doenças neoplásicas que podem levar à morte.

A “era sombria” (antes da introdução da terapia atual, também conhecida como era pré-HAART) foi marcada por tentativas desesperadas de encontrar algo que pudesse desacelerar a progressão da doença para a morte. Havia pouca ou até mesmo nenhuma lógica nos tratamentos realizados que incluíam isoprinosina, suramina, AL721, HPA-23, ribavirina, timosina, interferon alfa, interleucina 2, implante de timo, transfusão de leucócitos, transfusão de medula óssea e dinitroclorobenzeno (BARTLETT, 2006). A era pré-HAART representou o primeiro passo que foi dado na esquematização do uso racional de medicamentos. A descoberta científica que abriu portas para o surgimento de um medicamento eficaz foi a descoberta do agente viral envolvido na AIDS, que posteriormente foi seguida de diversos estudos sobre sequenciamento do vírus, análise do ciclo de replicação viral e análise de seis genes regulatórios envolvidos, entre outras investigações (GALLO; MONTAGNIER, 2003).

O ponto crucial para a descoberta da primeira classe de medicamentos anti-HIV, foi a identificação de que a enzima transcriptase reversa era essencial para a replicação viral, e drogas passaram a ser então rastreadas para que se pudesse encontrar as candidatas a atuarem como inibidoras do processo. Yarchoan et al. (1986) descobriram que a zidovudina (AZT) tinha essa propriedade e ela foi logo em seguida administrada em um estudo clínico placebo-controlado em pacientes em estágio avançado da doença. A primeira análise dos dados pelo Comitê de Monitoramento de Dados e Segurança em setembro de 1986 mostrou 19 óbitos no grupo placebo comparado com um óbito no grupo exposto ao AZT (FISCHL et al., 1987); o estudo foi interrompido e a Food and Drug Administration (FDA) aprovou o uso do medicamento em tempo recorde. Foram 21 meses entre o ensaio clínico até a aprovação da medicação, um recorde para a FDA nunca antes atingido.

Há medicamentos para a AIDS que diminuem a replicação do vírus interrompendo sua progressão como os inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ex. AZT), inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos, inibidores da protease e inibidores da integrase; ou ainda medicamentos que impedem a entrada do vírus no linfócito

T-CD4+ como os inibidores de fusão e inibidores do co-receptor CCR5, sem cura definida ainda para a infecção pelo HIV. O tratamento da AIDS evoluiu continuamente até que em 1995 nos EUA (1996 no Brasil) foi iniciado o uso combinado de três medicamentos ARV, o que sobrepujou a emergência de resistência viral facilmente observada com o uso da monoterapia ou terapia dupla, mudando totalmente a história natural da doença. Ao esquema de três medicamentos, sendo dois inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos (ITRN) associados a um da classe dos inibidores da protease (IP), foi dado o nome de “coquetel” no Brasil e HAART (*Highly Active Antirretroviral Therapy*) nos Estados Unidos. Estudos com o uso de dois ITRN associado a um inibidor da transcriptase reversa não-nucleosídeo (ITRNN) também mostraram resultados equivalentes nos Estados Unidos (LOMAR; DIAMENT, 2005).

É consenso no Brasil, assim como em outros locais no mundo, que o tratamento com medicações específicas para combater a replicação do vírus da AIDS deve ser iniciado com níveis de linfócitos T-CD4+ no sangue inferiores a $350/\text{mm}^3$ (GOTTLIEB et al., 2002), ou na presença de sintomas ou manifestações clínicas associadas à imunodeficiência relacionada ao HIV, mesmo quando não definidoras de AIDS (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

No período de plena disponibilidade da terapia HAART, a mortalidade global das pessoas infectadas pelo HIV tem diminuído. Como exemplo, em Navarra, Espanha, houve diminuição de 62% na mortalidade. O autor ressalta que nesses pacientes, a hepatite C e o abuso de drogas ilícitas são as principais causas de óbito não relacionadas à AIDS (ALDAZ et al., 2007).

2.3 Epidemiologia no mundo

O sudeste da África é a região do mundo mais severamente acometida pela epidemia do HIV. No Zimbábue, a prevalência entre pessoas de 15 e 49 anos é de 25%. Dados de mortalidade entre 2003 e 2005 na província de Manicaland mostram que 69% das mortes de homens e 74% das mortes de mulheres foram atribuídas ao HIV. As mortes masculinas mantiveram-se estáveis nas áreas urbanas e rurais, porém as mortes femininas aumentaram substancialmente tanto nas áreas urbana e rural, sendo mais pronunciada nas cidades (SMITH et al., 2007). Na maioria dos países do sudeste africano, os sistemas de registro de dados em saúde não fornecem informações acuradas devido ao grande número de casos não notificados. Os registros hospitalares podem oferecer vieses, principalmente em áreas rurais, nas quais muitos pacientes morrem de AIDS no próprio domicílio como forma de se prevenir do estigma causado pela doença. Na África do Sul, a AIDS é também neste momento a principal

causa de morte na população (LOPMAN *et al.*, 2006).

Na realidade da África, as publicações oficiais dão mais importância às informações de proporções das pessoas vivendo com HIV do que proporções de mortes atribuíveis ao HIV ou em quais faixas etárias ocorrem essas mortes. O conhecimento dos óbitos nas diferentes faixas etárias é uma medida de interesse para a análise do impacto demográfico local da epidemia (ZABA *et al.*, 2007).

Em Nova Iorque, foram investigadas as causas de óbito em pessoas utilizando três ou mais ARV (HAART). Os dados foram colhidos entre 1999 e 2004, através do Sistema de Notificação de HIV/SIDA de Nova Iorque, criado em 1981 e com cobertura estimada de 95% da população HIV. Foram detectadas 12.715 mortes, sendo 9.613 (75,6%) por causas relacionadas à AIDS e 3.102 mortes (24,3%) por causas não relacionadas, sendo que estas aumentaram 33% no período, enquanto as mortes relacionadas à AIDS diminuíram 54,9%. As causas não relacionadas mais frequentes foram: abuso de álcool e substâncias ilícitas, doenças cardiovasculares e neoplasias, respectivamente (SACKOFF *et al.*, 2006).

Em Alberta, Canadá, foi observado que as mortes de pacientes soropositivos por causas não relacionadas à AIDS como uso de drogas ilícitas, desordens psicológicas, doenças hepáticas e doenças cardiovasculares aumentaram. A maior causa de morte relacionada à AIDS foi “AIDS múltipla” (quando vários diagnósticos relacionados a imunodeficiência concorriam ao óbito) perfazendo 30% dos casos, seguido de infecção pelo *Mycobacterium avium complex* (18%), pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (10%), linfoma não-Hodgkin (7%), sarcoma de Kaposi (7%), encefalopatia (6%), síndrome consumptiva (5%) e doença por citomegalovírus (CMV) (5%). As hospitalizações declinaram 58% no período de 1995 a 2003. Apesar da queda das admissões relacionadas ao HIV após a introdução da terapia HAART, houve aumento de hospitalizações por outras causas em pacientes soropositivos (KRENTZ; KLIEWER; GILL, 2005).

O Banco de Dados Observacional de AIDS na região da Ásia, Pacífico e Austrália foi criado por iniciativa internacional a partir de estudos de coorte de indivíduos que vivem com HIV. Foram avaliados os pacientes que iniciaram terapia HAART a partir de 1996 e tiveram pelo menos uma consulta de seguimento médico. Ocorreram 215 óbitos registrados até março de 2007, sendo 89 (41,3%) de causas relacionadas à AIDS, 97 (45,1%) de causas não relacionadas, e 29 (13,4%) de causas desconhecidas. As mortes por causas não relacionadas à AIDS aumentaram com o avanço da idade. As mais comuns foram: câncer de pulmão, abuso de drogas ilícitas, infarto do miocárdio e insuficiência hepática, respectivamente. Devido à melhora dos níveis de linfócitos T-CD4+ ao longo dos anos o número de óbitos caiu

drasticamente em ambos os grupos de causas, com queda de 70% nas mortes relacionadas à AIDS (FALSTER *et al.*, 2009).

Na França, um estudo multicêntrico com a participação de uma rede de hospitais de interesse no tratamento de pacientes portadores de HIV, cada óbito de um portador de HIV era reportado pelo médico assistente que preenchia um questionário padronizado de causas de óbito e outras informações. Foram avaliadas 964 mortes no país, dentre as quais 456 (47%) por doenças relacionadas à AIDS, 477 (50%) por causas não relacionadas e 31 (3%) de causa desconhecida. Entre as causas relacionadas à AIDS, as mais frequentes foram a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, doença pelo CMV e toxoplasmose do sistema nervoso central. Neoplasias e hepatite C (HCV) foram as causas mais frequentes entre os óbitos não relacionados à AIDS. O grupo com óbito por neoplasias não relacionadas à AIDS apresentava idade mais avançada (LEWDEN, 2005).

Na Índia, procurou-se identificar fatores determinantes de morte hospitalar para pacientes com HIV e o estudo diz que, ao contrário do que se acreditava, a contagem de linfócitos T-CD4+ não teve efeito, como fator independente, na mortalidade (SHARMA *et al.*, 2005). Isso corrobora com a observação similar feita por outros autores em estudos prévios (SALTMAN; FIGUERAS, 1998; FERGUSON, 2001) em que a virulência do patógeno que está causando a infecção oportunista, independente do estágio de imunossupressão pelo HIV, é que pode influenciar na evolução clínica do paciente em curto prazo. Com isso, um paciente com uma doença oportunista necessitaria de uma intervenção agressiva no momento da sua detecção, e após esta ser sanada, estabelecer o uso adequado de ARV como forma de proteção a longo prazo. A maioria dos pacientes HIV positivos requer hospitalização para o manejo de uma infecção oportunista. O autor ressalta ainda que infecções endêmicas regionais e a desnutrição tendem a influenciar as manifestações e o curso da doença.

A insuficiência respiratória tem sido a causa isolada mais comum de admissão na UTI. Estudos recentes têm mostrado que a proporção de casos de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* diminuiu desde que os ARV passaram a estar disponíveis. As desordens neurológicas mais comuns são encefalite por toxoplasmose e a encefalite pelo fungo *Cryptococcus neoformans*. O linfoma primário do sistema nervoso central é a segunda causa mais comum de lesão focal no SNC em pacientes com AIDS (DAVARO; THIRUMALAI, 2007).

Em dados de necropsia de pacientes que foram a óbito com diagnóstico de tuberculose em indivíduos HIV positivo na África do Sul, verificou-se que 79% tiveram tuberculose confirmada por necropsia, sendo que os 21% restantes foram à óbito devido a broncopneumonia, pneumonia por CMV e pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PPJ). Em

regiões de alta prevalência para HIV o número de mortes por tuberculose está crescendo e está se tornando a manifestação clínica principal do HIV nesses lugares (MARTINSON *et al.*, 2007).

2.4 Epidemiologia no Brasil

O número cumulativo de óbitos para o período de 1980 a 2008 no Brasil foi de 217.091 casos. O coeficiente de mortalidade entre os homens foi maior no ano de 1995 (15,1/100 mil hab.) com declínio até 2006 (8,0/100 mil hab.) e se mantendo no mesmo nível nos dias de hoje. O coeficiente de mortalidade entre as mulheres permaneceu estável em torno de 4,0/100 mil habitantes ao longo da série histórica (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

Na América Latina, o Brasil é o país com maior número absoluto de casos de AIDS. Em um estudo de tendências da epidemia de AIDS no Brasil, aproximadamente 60% dos casos registrados são devido a contato sexual desprotegido e quase metade dos casos (42,9%) é em homens que fazem sexo com homens (HSH). Este grupo contabilizou a maioria dos casos diagnosticados no início da epidemia, e mais tarde a doença se disseminou entre o grupo de usuários de drogas ilícitas endovenosas e receptores de bolsas de transfusão sanguínea e derivados. A partir da metade da década de 90 a epidemia se espalhou entre os heterossexuais, os quais compreendem hoje o subgrupo com maior número de casos (DOURADO *et al.*, 2006).

No Brasil, foi avaliado o impacto da introdução da terapia HAART na redução da mortalidade com os ARV disponíveis a partir de dados coletados entre os anos de 1995 e 2003 no Rio de Janeiro. Houve uma redução de 47,5% nos óbitos no período pós-introdução da nova terapia. A importância desta queda é maior ao considerarmos os efeitos do progressivo envelhecimento da população infectada pelo HIV e do maior tempo de evolução da doença. Não obstante, mesmo no período HAART a AIDS é a causa de morte de quase a metade das pessoas infectadas pelo HIV (SARACENI *et al.*, 2005).

No período HAART houve mudanças significativas nas causas de morte entre pacientes infectados pelo HIV na cidade do Rio de Janeiro, segundo um estudo em que foram acompanhados 1.538 pacientes entre 1997 e 2006 e calculadas as taxas de mortalidade por causas de óbito relacionadas ou não à AIDS. As mortes por causas relacionadas à AIDS diminuíram, enquanto morte por causas não relacionadas à AIDS aumentaram até que estas passaram a ser mais frequentes que as primeiras. Entre as causas de óbito não relacionadas à AIDS destacam-se as doenças cardiovasculares (PACHECO *et al.*, 2009).

2.5 Epidemiologia no Mato Grosso do Sul

Entre 1984, ano do primeiro caso de AIDS no estado do Mato Grosso do Sul, e junho de 2009, foram notificados 4.962 casos de AIDS no SINAN (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009), correspondendo a cerca de 6% do total de casos notificados no Brasil. No período de 1984 a 2008, foram 2.131 óbitos no estado, sendo 979 (46%) óbitos de indivíduos maiores de 13 anos no município de Campo Grande (SESAU, 2009).

A região do estado do Mato Grosso do Sul possui peculiaridades como as endemias de leishmaniose, hepatites virais, paracoccidioidomicose, além de epidemias por dengue; morbidades que podem ser responsáveis pela mortalidade de uma parcela dos pacientes portadores de HIV e que inicialmente não estão incluídas no rol das doenças infecciosas oportunistas e definidoras de AIDS. Do mesmo modo que Sharma et al. (2005) citam que doenças endêmicas regionais podem contribuir como causas de mortalidade de pessoas com HIV, alguns estudo regionais têm documentado tais eventos.

Uma parcela de 66% dos pacientes HIV positivos coinfectados com paracoccidioidomicose (PCM) no MS morreu de manifestações clínicas da infecção pelo fungo. A PCM é uma micose sistêmica endêmica que na coinfecção com HIV tende a se comportar clinicamente como uma doença oportunista (PANIAGO *et al.*, 2005).

A expansão e a urbanização da leishmaniose visceral (LV) em Mato Grosso do Sul tornaram a doença um problema de saúde pública no Estado, sendo que em uma série de 23 casos de coinfectados HIV e LV documentada no período de 2000-2006 foi observado que 80% desses pacientes apresentavam imunossupressão grave, com melhora da LV após tratamento e apenas um caso de óbito naquela amostra (OLIVEIRA, 2007).

A criptococose também é uma infecção frequentemente identificada nessa região, seja em imunodeprimidos ou em imunocompetentes. Em um estudo retrospectivo de 1995-2005 foram documentados 104 casos de criptococose em portadores de HIV que foram atendidos no Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, UFMS, entre os quais a taxa de letalidade foi alta (51%, $p < 0,005$). A maioria se deve ao *Cryptococcus neoformans*, porém em cinco casos de portadores de HIV foi detectado o *Cryptococcus gatti*, sendo este tradicionalmente associado aos indivíduos imunocompetentes (LINDENBERG et al., 2008).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivos gerais

Identificar e estimar a proporção dos óbitos por causas específicas em indivíduos com HIV/AIDS e relacioná-las com o tipo de tratamento realizado (HAART ou não-HAART).

3.2 Objetivos específicos

- a) identificar fatores demográficos, clínicos e laboratoriais associados aos óbitos;
- b) verificar os ARV presentes na combinação terapêutica individual antes do óbito;
- c) verificar a adesão ao tratamento dos indivíduos que morreram;
- d) avaliar a proporção de causas de óbito decorrentes (relacionadas) da AIDS e comparar com os óbitos por causas não decorrentes (não-relacionadas) da AIDS; e

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo de pesquisa

Trata-se de estudo epidemiológico, transversal, analítico que se fundamenta na coleta de dados secundários.

4.2 Local e período da pesquisa

A coleta dos dados foi realizada no Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Campo Grande, pertencente à Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), por se tratar de hospital de referência no atendimento de portadores de HIV no Estado pelo serviço de infectologia, e que concentra os casos de óbitos ocorridos tanto no período prévio à introdução da terapia HAART quando na vigência de HAART. Os casos de óbitos acumulados no presente estudo compreendem os ocorridos nos anos de 1992-1995 (período pré-HAART) e de 1996-2008 (período HAART).

4.3 Sujeitos da pesquisa

A população deste estudo compreende óbitos de indivíduos portadores de HIV maiores de 13 anos de idade, ocorridos no Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian – UFMS.

4.3.1 Critérios de exclusão

- a) Prontuários cujos dados ocasionaram dúvida quanto à ocorrência ou não do óbito.
- b) Indivíduos sem infecção pelo HIV confirmada segundo critérios clínico-laboratoriais (critério adaptado CDC – Centers for Disease Control and Prevention, ou critério Rio de Janeiro/Caracas ou critério excepcional óbito) (BRASIL, 2003, p. 13-23).

4.3.3 Critérios clínico-laboratoriais de inclusão

Foram considerados portadores de HIV/AIDS e incluídos no estudo os pacientes que se enquadraram em pelo menos um dos critérios listados abaixo, adotados pelo Ministério da Saúde para definição de caso de AIDS em indivíduos com 13 ou mais anos.

a) Critério CDC adaptado:

- existência de dois testes de triagem reagentes (ELISA - EIA, ou Imunofluorescência Indireta - IFI ou Immunoblot - IB) ou um confirmatório (Western Blot - WB) para detecção de anticorpos anti-HIV associado ainda à evidência de imunodeficiência quer pelo diagnóstico de pelo menos uma doença indicativa de AIDS (anexo A) e/ou contagem de linfócitos T-CD4+ menor que $350/\text{mm}^3$;

b) Critério Rio de Janeiro/Caracas:

- existência de dois testes de triagem reagentes ou um confirmatório para detecção de anticorpos anti-HIV associado ao somatório de pelo menos 10 pontos, de acordo com uma escala de sinais, sintomas ou doenças (anexo B);

c) Critério excepcional óbito:

- menção à AIDS (ou termos equivalentes) em algum dos campos da Declaração de Óbito (DO) associado à investigação epidemiológica inconclusiva; ou
- menção à infecção pelo HIV (ou termos equivalentes) em algum dos campos da DO, com doença(s) associada(s) a infecção pelo HIV e investigação epidemiológica inconclusiva.

4.4 Procedimentos e instrumentos para coleta de dados

4.4.1 Casuística

Os casos de óbito do estudo foram encontrados a partir de busca no livro-ata de registro de óbitos do serviço de infectologia do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, com registros a partir do ano de 1992 até 2008.

4.4.2 Amostragem

A amostra definida para o estudo foi de no mínimo 303 óbitos partir dos seguintes parâmetros: 559 registros de óbitos no livro-ata, prevalência de 50% (margem de erro de 5%) e nível de significância de 1%. A amostragem foi probabilística e aleatória simples. Houve aumento de 20% do número de casos sorteados em relação à amostra inicialmente estimada devido probabilidade de perdas em decorrência da não localização de prontuários ou erros de registro em prontuários, totalizando 370 óbitos.

4.4.3 Dados secundários

A elaboração do banco de dados foi realizada a partir dos prontuários médicos de pacientes com HIV/AIDS que evoluíram para óbito por qualquer causa, por meio de ficha padronizada de coleta de dados. Foram colhidos os dados das causas básicas de óbito no respectivo item do atestado de óbito e da observação clínica existente no prontuário, assim como as causas consequenciais e diagnósticos associados.

Foram considerados como óbitos por causas relacionadas à AIDS aqueles que possuíam uma das doenças indicativas de AIDS listadas pelo CDC - CENTERS FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION (BRASIL, 2003), constadas no anexo A; ou se enquadraram no critério de Rio de Janeiro/Caracas (anexo B); ou em casos de pneumonia bacteriana com contagem de linfócitos T-CD4+ menor ou igual a 200 céls/mm³.

Os óbitos por causas não-relacionadas à AIDS foram todos aqueles que não possuíam doenças indicativas de AIDS do CDC ou critério Rio de Janeiro/Caracas, ou em casos de pneumonia bacteriana com níveis de T-CD4+ maiores que 200 céls/mm³.

4.5 Estratégias para análise de dados

Os dados foram analisados através dos softwares Epi Info versão 3.5.1 (CENTERS FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION, 2008) e BioEstat versão 5.0 (AYRES *et al.*, 2007). Para análise bivariada das variáveis categóricas foi utilizado o teste Qui-quadrado (χ^2) corrigido por Yates e o teste de Fisher. Para a comparação de médias e medianas foi usado o teste de Mann-Whitney.

4.6 Aspectos éticos

Este estudo foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMS no dia 30 de março de 2009, com protocolo de número 1354 (Anexo C).

5 RESULTADOS

Dos 370 óbitos sorteados do livro-ata de registro de óbitos, foram analisados 304, visto que 66 foram excluídos do estudo: 17 prontuários não foram localizados no arquivo médico do hospital, 16 casos não tinham registros no prontuário da internação em que ocorreu o óbito e 33 pacientes não cumpriram nenhum dos critérios para diagnóstico presuntivo ou definitivo de HIV.

5.1 Fatores demográficos

Foram relatadas as atividades ocupacionais de 264 indivíduos sendo que a maioria deles (71,2%) realizava atividades que não exigem formação de nível superior, com destaque para as profissões de pedreiro (5,7%), motorista (4,9%), comerciante (4,9%) e lavrador (4,2%). Uma parcela de 15,5% das pessoas eram donas-de-casa, representando a principal atividade entre as mulheres que foram a óbito. Cerca de 7% eram aposentados cujas atividades anteriores não puderam ser determinadas, e 3,4% eram estudantes sendo todos maiores de 20 anos de idade. Somente oito indivíduos (3,0%) ocupavam cargos de formação de nível superior: publicidade, jornalismo, direito e enfermagem.

A idade de óbito dos indivíduos variou de 19 a 75 anos de idade, com média de 36 anos, IC 95% (35-37), e mediana de 35 anos. Houve predomínio de casos na faixa etária de 30 a 39 anos (Figura 1). A mediana de idade dos óbitos foi de 31 anos no período pré-HAART (1992-1995) e de 37 anos no período de terapia HAART (1996-2008) ($p < 0,0001$ – Teste de Mann-Whitney).

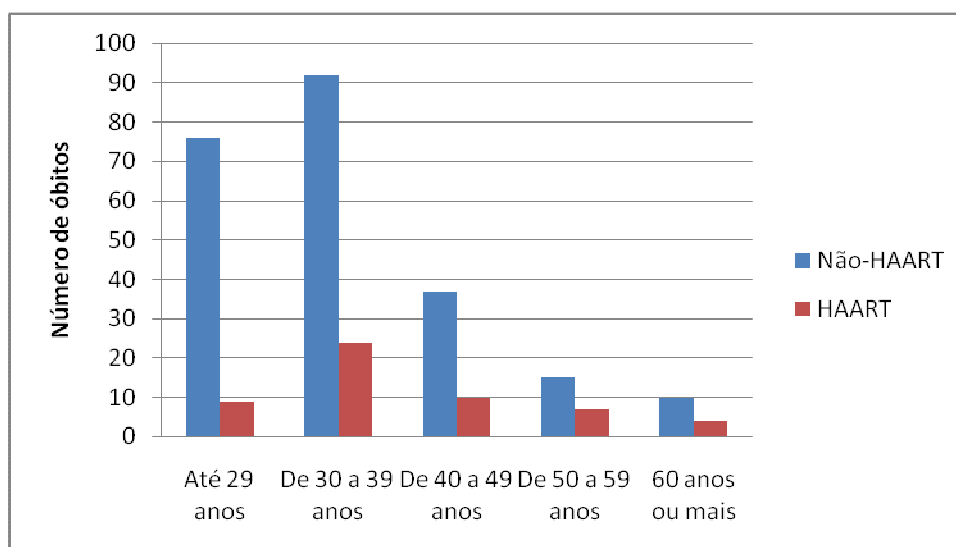


Figura 1 – Distribuição dos óbitos de indivíduos HIV maiores de 13 anos segundo a faixa etária e a utilização ou não de terapia antirretroviral altamente potente (HAART), Hospital Maria Aparecida Pedrossian, Campo Grande - 1992-2008 (n=284).
Nota: Houve 20 pacientes com dados ignorados.

Com relação aos dados demográficos, em todo o período analisado, o perfil predominante do indivíduo com HIV que evoluiu ao óbito no hospital de referência deste estudo é do sexo masculino (75%), solteiro (54,6%), de raça parda (46,7%) ou branca (46,1%) (Tabela 1). A maioria destes residia no próprio estado do Mato Grosso do Sul, com procedência da capital Campo Grande (76,6%), sendo os demais procedentes do interior do estado (21,1%), envolvendo 29 municípios, com destaque para o município de Ponta Porã, com 3,3% dos casos. Outros 3,3% vieram de outros estados da federação.

Tabela 1 - Frequência absoluta e relativa de óbitos de maiores de 13 anos portadores de HIV, segundo características demográficas, Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Campo Grande – 1992-2008 (n=304)

Característica	Nº.	%
Sexo		
Masculino	228	75,0
Feminino	75	24,7
Ignorado	1	0,3
Raça		
Parda	142	46,7
Branca	140	46,1
Preta	11	3,6
Indígena	2	0,7
Amarela	1	0,3
Ignorado	8	2,6
Estado civil		
Solteiro	166	54,6
Casado	82	27,0
Divorciado	19	6,2
União consensual	10	3,3
Viúvo	9	3,0
Ignorado	18	5,9
Naturalidade		
Mato Grosso do Sul	183	60,2
São Paulo	45	14,8
Paraná	21	6,9
Minas Gerais	7	2,3
Mato Grosso	7	2,3
Rio Grande do Sul	7	2,3
Outros	24	7,9
Ignorado	10	3,3
Procedência		
Mato Grosso do Sul	293	96,4
Mato Grosso	5	1,6
São Paulo	3	1,0
Rondônia	2	0,7
Ignorado	1	0,3

5.2 Fatores clínicos

Através dos registros de anamneses médicas em consultas ambulatoriais e em visitas de enfermagem durante as internações hospitalares foram coletados dados de história clínica desses pacientes, entre os quais houve predomínio de indivíduos heterossexuais (44,4%) e sem história prévia de uso de drogas ilícitas devidamente documentadas (42,1%).

O diagnóstico da infecção pelo HIV ocorreu na maior parte dos pacientes em circunstâncias nas quais já havia sinais ou sintomas clínicos de doença avançada pela AIDS (88,2%), o que motivou a solicitação de exame laboratorial para confirmar o caso (Tabela 2).

Uma parcela de 28,5% dos óbitos teve ainda o diagnóstico da infecção pelo HIV somente na última internação hospitalar em que ocorreu o óbito, portanto com desconhecimento pelo paciente da situação prévia de portador do vírus.

Tabela 2 - Frequência absoluta e relativa de óbitos de maiores de 13 anos, segundo características de época e circunstância do diagnóstico de HIV, Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Campo Grande – 1992-2008 (n=304)

Características	Nº.	%
Época de diagnóstico do HIV		
Antes de 1996	178	58,5
1996-2008	113	37,2
Ignorado	13	4,3
Circunstância do diagnóstico de HIV		
Clínica	268	88,2
Triagem	14	4,6
Pré-natal	1	0,3
Banco de sangue	1	0,3
Ignorado	20	6,6

Com relação às comorbidades atuais ou prévias, dividiram-se as doenças segundo as naturezas: doença infecciosa crônica, doença de caráter sexualmente transmissível e doença não-infecciosa. As hepatites B e C foram as coinfeções crônicas mais frequentes (10,9%), e a doença sexualmente transmissível mais comumente presente na história clínica individual foi a sífilis (12,5%). Entre as comorbidades não-infecciosas a hipertensão arterial essencial foi a mais frequente (3,9%) (Tabela 3).

Tabela 3 - Frequência absoluta e relativa de óbitos de maiores de 13 anos portadores de HIV, segundo história clínica, Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Campo Grande – 1992-2008 (n=304)

História clínica	Nº.	%
Uso de drogas ilícitas		
Não	128	42,1
Sim	81	26,7
Ignorado	95	31,2
Homossexualidade		
Não	135	44,4
Sim	51	16,8
Ignorado	118	38,8
Coinfecção crônica ⁽¹⁾		
Hepatite B	22	7,3
Hepatite C	6	2,0
Hepatite B e Hepatite C	5	1,6
HTLV (vírus linfotrópico humano)	1	0,3
Hanseníase	1	0,3
Doença de Chagas	1	0,3
Sem coinfecção relatada	268	88,2
História de outra Doença Sexualmente Transmissível (DST) ⁽¹⁾		
Sífilis	38	12,5
Gonorreia	16	5,3
Herpes genital	10	3,3
Condiloma HPV (papiloma vírus humano)	7	2,3
Molusco contagioso	3	1,0
Cancro mole	1	0,3
Tricomoníase	1	0,3
Sem relato de outra DST	228	75,0
Comorbidade ⁽¹⁾		
Hipertensão arterial	12	3,9
Gastrite	10	3,3
Diabetes mellitus	6	2,0
Ferida de arma de fogo/arma branca	6	2,0
Insuficiência renal crônica	4	1,2
Asma	2	0,7
Esquizofrenia	2	0,7
Sem comorbidade relatada	262	86,2

⁽¹⁾ Cada paciente poderia apresentar uma ou mais doenças neste item da história clínica.

A mediana de consultas ambulatoriais especializadas para os pacientes foi de três (3) consultas, com mínimo de zero e máximo de 57 consultas. A mediana de internações hospitalares foi igual a um (1), com mínimo de uma (1) e máximo de nove (9) internações. A mediana de tempo entre a última consulta especializada e a data do óbito foi de 54 dias.

Uma estimativa da sobrevida dos indivíduos que foram a óbito após o diagnóstico da infecção pelo HIV foi calculada através do intervalo de tempo entre a data do diagnóstico da infecção pelo HIV e a data do óbito, tanto entre os que fizeram uso de terapia HAART quanto os que não se beneficiaram dela (Figura 2).

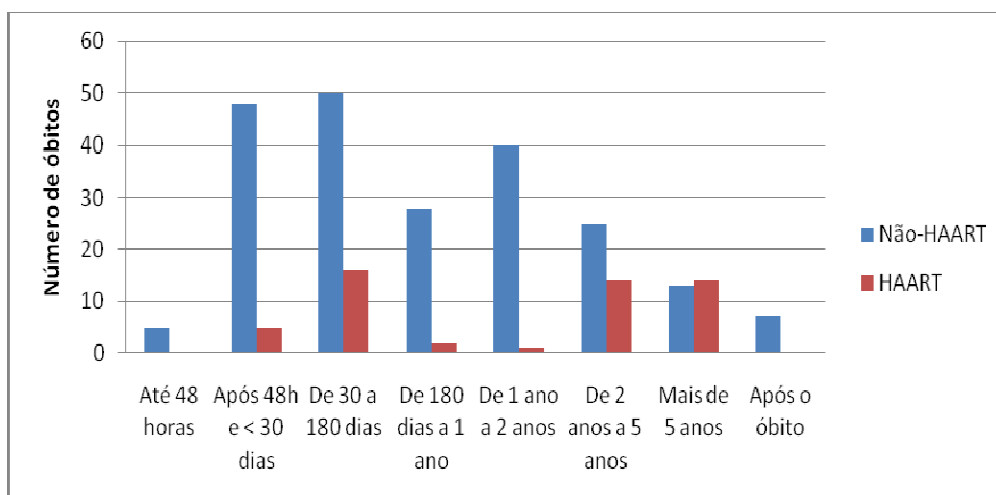


Figura 2 – Distribuição dos óbitos segundo a faixa de tempo entre o diagnóstico de HIV e a data do óbito, e a utilização ou não de terapia HAART, Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Campo Grande - 1992-2008 (n=285). Nota: Houve 19 pacientes com dados ignorados.

5.3 Fatores do tratamento antirretroviral

Do total de 304 pacientes, uma maioria (n=194, 63,8%) já havia feito uso de algum ARV antes do óbito, e destes apenas 49,4% faziam uso regular das medicações.

Com relação ao tratamento medicamentoso nos indivíduos que foram a óbito, a maior parte entre os que faziam uso de ARV no momento do óbito (40,5%) faziam monoterapia (Tabela 4), sendo que 98,4% destes foram a óbito no período que antecede a terapia HAART (1992-1995). De forma esperada, as primeiras combinações triplas de ARV (HAART) puderam ser constatadas somente em pacientes que foram a óbito após 1996 na amostra.

As indicações de antirretrovirais para a combinação tripla (HAART) pelo médico assistente tiveram proporção semelhante no que diz respeito à preferência pelo uso de IP ou de ITRNN, com 29 (52,7%) e 24 (47,3%) respectivamente. Nas combinações com IP, 62% não usavam ainda de forma associada como droga obrigatória o ritonavir, hoje sabidamente com efeito *booster*. O início do uso do ritonavir na amostra estudada ocorreu em fevereiro de 1996, sendo que apenas cinco pacientes que foram a óbito fizeram uso dessa droga até o ano de 2001, quando o lançamento do Kaletra® (Lopinavir/Ritonavir) que co-apresentava o ritonavir na mesma cápsula passou a ser utilizado e logo o ritonavir passou a integrar o esquema HAART com maior frequência. Após o ano de 2001, em dois (2) casos a combinação tripla de antirretrovirais foi considerada fora do padrão HAART por não conter as medicações conforme a definição inicial de esquema antirretroviral altamente potente e portanto tratados com esquema não-HAART.

Houve pacientes que fizeram uso de mais de um esquema medicamentoso com ARV, sendo que 40 (13,2%) indivíduos confirmadamente realizaram mudança da combinação de ARV ao longo do acompanhamento clínico ambulatorial antes do óbito, com média de mudanças de combinação de ARV igual a dois (2) por paciente entre os que fizeram trocas, mínimo de uma (1) e máximo de seis (6) mudanças sucessivas. A mudança de ARV foi mais freqüente entre os pacientes que fizeram uso de HAART (34%) do que entre os que não fizeram uso dela (15,7%) ($p=0,010$). Quando indicadas pelo médico assistente, essas trocas na combinação dos ARV ocorreram por vários motivos, sendo o abandono prévio pelo próprio paciente e a intolerância gastrointestinal os principais, pois ocorreram em 18% dos pacientes (Tabela 5).

Tabela 4 - Frequência absoluta e relativa de óbitos de maiores de 13 anos, segundo aspectos da terapia antirretroviral, Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Campo Grande – 1992-2008 (n=304)

Aspectos terapêuticos	Nº.	%
Contato com ARV antes do óbito		
Sim	194	63,8
Não	99	32,6
Ignorado	11	3,6
Combinação em uso no momento do óbito		
Monoterapia	123	40,5
Terapia dupla	11	3,6
Terapia tripla	55	18,1
Ignorado ⁽¹⁾	5	1,6
Nenhuma	110	36,2
Regularidade no uso de ARV		
Sim	96	31,6
Não	85	28,0
Ignorado	8	2,6
Não se aplica ⁽²⁾	115	37,8
Mudança de combinação de ARV		
Não	149	49,0
Sim	40	13,2
Não se aplica ⁽²⁾	115	37,8
ARV em uso no momento do óbito ⁽³⁾		
Zidovudina (ITRN)	151	49,7
Lamivudina (ITRN)	50	16,4
Didanosina (ITRN)	33	10,8
Efavirenz (ITRNN)	20	6,6
Estavudina (ITRN)	17	5,6
Nelfinavir (IP)	12	3,9
Ritonavir (IP)	12	3,9
Indinavir (IP)	9	2,9
Lopinavir/ritonavir (IP)	6	2,0
Nevirapina (ITRNN)	4	1,3
Saquinavir (IP)	4	1,3
Abacavir (ITRN)	2	0,6
Zalcitabina (ITRN)	1	0,3
Tenofovir (ITRN)	1	0,3

Nota: ARV = antirretroviral(is); ITRN: Inibidor da transcriptase reversa nucleosídeo; ITRNN: Inibidor da transcriptase reversa não nucleosídeo; IP: Inibidor da protease.

⁽¹⁾ Indivíduos com diagnóstico de HIV há mais de seis meses, sem registro em prontuário médico do histórico de esquemas de ARV.

⁽²⁾ Não fizeram uso de ARV

⁽³⁾ Cada paciente poderia fazer uso de um ou mais antirretrovirais.

Tabela 5 - Frequência absoluta e relativa de óbitos de maiores de 13 anos tratados com antirretrovirais, segundo justificativas para mudança do esquema terapêutico, Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Campo Grande – 1992-2008 (n=194)

Justificativas	Nº.	%
Abandono pelo paciente	17	8,7
Intolerância gastrointestinal	17	8,7
Otimização para HAART	12	4,0
Falha clínica	8	2,6
Falha imunológica/viológica	8	2,6
Anemia	5	1,6
Interação medicamentosa	2	0,6
Pancreatite	1	0,3
Hepatite medicamentosa	1	0,3
Tontura	1	0,3
Rash cutâneo	1	0,3
Ignorado ⁽¹⁾	7	2,3
Não se aplica	154	79,3

Nota: Mudanças de esquema antirretroviral somente entre os indivíduos que tiveram indicação. Cada indivíduo poderia apresentar uma ou mais trocas de esquema terapêutico. A média foi de duas trocas por paciente.

HAART= *Highly Active Antiretroviral Therapy* (Terapia antirretroviral altamente potente).

⁽¹⁾ Sem registro na história clínica do motivo de troca de terapia.

Foi calculado, na tentativa de se obter outra medida de estimativa da sobrevida desses pacientes, o tempo entre a data de início da terapia antirretroviral e a data do óbito. Neste caso procurou-se avaliar se houve diferença na sobrevida dos pacientes que fizeram uso de esquema HAART comparado aos que não fizeram benefício dela (Figura 3).

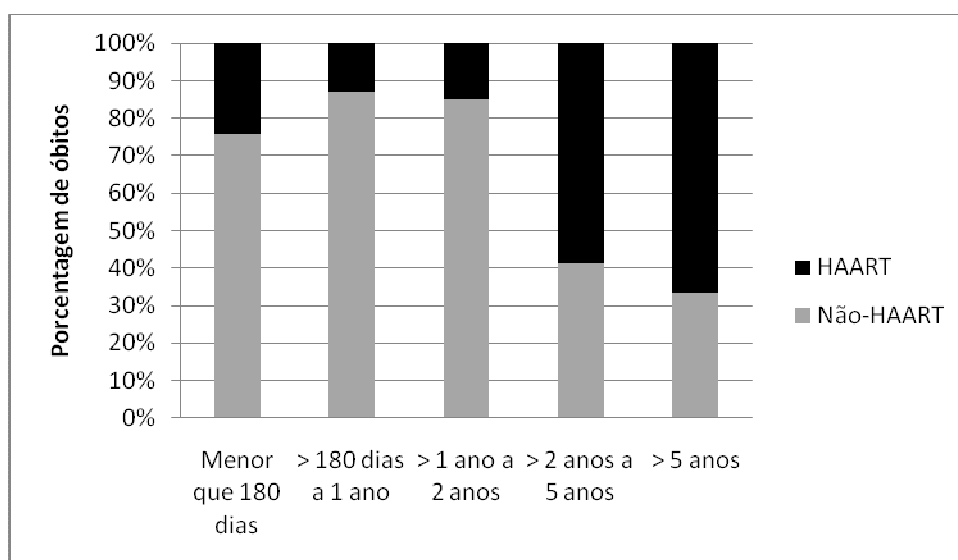


Figura 3 – Distribuição dos óbitos de indivíduos HIV maiores de 13 anos pelo tempo entre início dos antirretrovirais e a data do óbito, segundo utilização da terapia HAART, Hospital Maria Aparecida Pedrossian, Campo Grande - 1992-2008 (n=274).

Nota: Houve 30 pacientes com dados ignorados.

Foram comparados os óbitos entre os indivíduos que tiveram contato com o esquema terapêutico HAART com aqueles óbitos que não puderam se beneficiar deste tratamento, segundo as variáveis demográficas clínicas e laboratoriais (Tabela 6).

Tabela 6 – Fatores associados aos óbitos de maiores de 13 anos portadores de HIV segundo tipo de tratamento antirretroviral realizado, Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Campo Grande - 1992-2008

Variáveis	HAART				p
	Não		Sim		
	Nº	(%)	Nº	(%)	
Sexo					
Masculino	176	75,5	42	76,4	⁽¹⁾ 0,963
Feminino	57	24,5	13	23,6	
Estado Civil ⁽³⁾					
Solteiro	29	60,4	155	69,8	⁽¹⁾ 0,272
Casado	19	39,6	67	30,2	
Faixa etária ≥ 50 anos					
Sim	23	10,0	11	20,4	⁽¹⁾ 0,060
Não	207	90,0	43	79,6	
Óbito em < 48 horas					
Sim	29	13,5	4	7,3	⁽¹⁾ 0,305
Não	186	86,5	51	92,7	
Adesão ao tratamento ARV ⁽⁴⁾					
Sim	101	72,1	17	48,6	⁽¹⁾ 0,013
Não	39	27,9	18	51,4	
Diagnóstico HIV em fase sintomática					
Sim	211	95,9	49	92,5	⁽²⁾ 0,231
Não	9	4,1	4	7,5	
Diagnóstico HIV no óbito					
Sim	70	30,3	11	20,0	⁽¹⁾ 0,174
Não	161	69,7	44	80,0	
Sobrevida > 1 ano					
Sim	77	35,7	29	55,8	⁽¹⁾ 0,012
Não	139	64,3	23	44,3	
Óbitos relacionados à AIDS					
Sim	164	72,0	37	67,2	⁽¹⁾ 0,604
Não	64	28,0	18	32,8	
Anemia ⁽⁵⁾					
Sim	189	90,0	52	4,5	⁽²⁾ 0,222
Não	21	10,0	3	95,5	
Hipoalbuminemia ⁽⁵⁾					
Sim	74	83,1	35	77,7	⁽¹⁾ 0,604
Não	15	16,9	10	22,3	
Imunossupressão T-CD4+<200 céls/mm ³⁽⁶⁾					
Sim	146	67,9	43	78,1	⁽¹⁾ 0,187
Não	69	32,1	12	21,9	

Nota: Se $p \leq 0,05$ – diferença estatisticamente significativa.

⁽¹⁾ Teste Qui-quadrado corrigido por Yates.

⁽²⁾ Teste de Fisher.

⁽³⁾ Indivíduos casados incluem a situação de união estável por mais de cinco anos. Nesta, indivíduos solteiros inclui divorciados e viúvos.

⁽⁴⁾ Falta de adesão foi considerado tempo maior que 90 dias entre o óbito e a última consulta.

⁽⁵⁾ Anemia quando nível de hemoglobina menor que 13g% em homens e 12g% em mulheres. Hipoalbuminemia quando menor que 3,5g/dl.

⁽⁶⁾ A contagem de linfócitos T-CD4+ para indivíduos sem exame recente (mais de 90 dias) foi estimada pela quinta parte da contagem dos linfócitos totais no exame de hemograma.

5.4 Fatores diagnósticos e laboratoriais

Frequentemente os pacientes apresentavam mais de um diagnóstico como causa do óbito. O atestado de óbito e ou circunstâncias clínicas do paciente naquele momento permitiram que fossem verificadas as causas de óbito de natureza imediata (principal e responsável diretamente pelo óbito) e as causas clínicas conseqüentes e associadas (outras condições que foram geradas em decorrência da causa principal ou estiveram associadas). Entre as causas imediatas de óbito, foram observados 212 casos (69,7%) nas quais as mesmas foram consideradas relacionadas à AIDS e 87 (28,6%) por causas imediatas não relacionadas à AIDS. Em cinco pacientes (1%) não foi possível determinar a relação da causa de óbito com a AIDS.

Com relação ao período em que os óbitos ocorreram, houve 163 óbitos no período pré-HAART (1992-1995) e 141 óbitos após introdução de HAART no Brasil (após 1996). No primeiro período foram 99 óbitos (60,7%) por causas diretas relacionadas à AIDS e no período subsequente foram 113 óbitos (80%) pelo mesmo tipo ($p < 0,001$ – Teste Qui-quadrado corrigido por Yates).

Foram listadas todas as causas de óbito devidamente relatadas nos prontuário médicos (Tabela 7). A “Imunodeficiência adquirida” ou ainda “HIV” e “AIDS” como causa associada do óbito foi a causa mais prevalente ($n=287$) e foi retirada das tabelas por motivo de ênfase aos demais diagnósticos. Os relatos de “parada cardio-respiratória” e “insuficiência respiratória” para a causa do óbito foram também comuns nos atestados médicos. Os mesmos foram retirados sendo consideradas as outras causas associadas a esses eventos, assim como a história clínica, o estado imunológico nos últimos três meses ou ainda o tratamento realizado naquele momento para o estabelecimento de uma causa para o óbito.

Todos os 55 indivíduos que fizeram uso de terapia antirretroviral tripla tiveram óbito no período HAART, sendo que 74,5% destes faziam uso desta terapia há mais de 2 meses, e 78% eram imunossuprimidos graves (< 200 céls T-CD4+/mm³).

Tabela 7 - Frequência absoluta e relativa de pacientes maiores de 13 anos portadores de HIV, segundo as causas de óbito, Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Campo Grande – 1992-2008 (n=304)

Causas de óbito	Nº.	%
Causas atribuídas à AIDS ⁽¹⁾		
Tuberculose	70	23,0
Toxoplasmose cerebral	66	21,7
Criptococose extrapulmonar	55	18,0
Pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i>	51	16,7
Candidíase oroesofágica	46	15,1
Pneumonia com T-CD4+ < 200 céls ⁽²⁾	28	9,2
Diarréia crônica	18	6,0
Síndrome consumptiva/caquexia	18	6,0
Isosporidiose intestinal	18	6,0
Citomegalovirose	12	3,9
Histoplasmosse extrapulmonar	12	3,9
Criptosporidiose intestinal	9	2,9
Sarcoma de Kaposi	8	2,6
Herpes zoster em < 60 anos	6	2,0
Leucoencefalopatia multifocal progressiva	4	1,3
Linfoma não-Hodgkin de células B	4	1,3
Câncer de colo de útero invasivo	4	1,3
Hanseníase	1	0,3
Sepse por <i>Salmonella</i>	1	0,3
Causas não atribuídas à AIDS		
Pneumonia bacteriana comunitária	52	17,1
Distúrbio hidroeletrólítico	15	5,0
Hepatite aguda/Insuficiência hepática/Cirrose	11	3,6
Estrongiloidíase	11	3,6
Hemorragia digestiva alta/baixa	9	3,0
Paracoccidiodomicose	6	2,0
Acidente vascular cerebral	5	1,6
Pneumonia bacteriana hospitalar	5	1,6
Diabetes mellitus	5	1,6
Gastreenterite aguda	4	1,3
Arritmia/Insuficiência cardíaca congestiva	4	1,3
Sífilis	4	1,3
Ancilostomíase	4	1,3
Infecção do trato urinário	3	1,0
Meningite Bacteriana	3	1,0
Hepatite medicamentosa	3	1,0
Histoplasmosse pulmonar	2	0,6
Leishmaniose visceral	2	0,6
Teníase	2	0,6
Tromboembolismo	2	0,6
Adenocarcinoma intestinal	1	0,3
Leucemia mieloide aguda	1	0,3
Dissecção de aneurisma aórtico	1	0,3
Outras	8	2,6
Indeterminada	5	1,6

Nota: Considerou-se as causas imediata, conseqüentes e contributivas do atestado de óbito, além das causas de análise decorrente da investigação clínica e também resultados de exames concluídos no período *post-mortem*. Cada paciente poderia apresentar uma ou mais causa de óbito.

⁽¹⁾ Critério CDC Adaptado e critério Rio de Janeiro/Caracas.

⁽²⁾ Não faz parte dos critérios usuais de doença definidora de AIDS, porém pode estar associada devido ao grave estado de imunossupressão.

A relação entre as principais causas de óbito segundo tipo de tratamento medicamentoso realizado está apresentada na Tabela 8. Para a comparação entre os grupos foi considerado o uso ou não da terapia HAART. Na maioria das doenças não houve associação entre a ocorrência de determinada causa de óbito e a utilização ou não da terapia HAART. Com exceção das doenças cardiovasculares (causa não relacionada à AIDS) em que se verificou que estas tiveram aumento proporcional de 3,2 vezes entre os indivíduos que utilizaram HAART.

Tabela 8 – Causas de óbito de maiores de 13 anos portadores de HIV segundo tipo de terapia antirretroviral realizada, Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Campo Grande - 1992-2008 (n=304)

Causas de óbito	HAART				p
	Não (n=245)		Sim (n=54)		
	Nº	(%)	Nº	(%)	
Tuberculose	56	24,0	9	16,3	⁽¹⁾ 0,296
Pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i>	38	16,3	13	23,6	⁽¹⁾ 0,278
Toxoplasmose cerebral	50	21,4	13	23,6	⁽¹⁾ 0,865
Criptococose extrapulmonar	43	18,4	10	4,3	⁽¹⁾ 0,883
Citomegalovirose	7	3,0	3	5,5	⁽²⁾ 0,293
Neoplasias oportunistas	12	5,2	3	7,2	⁽²⁾ 0,376
Doenças cardiovasculares ⁽³⁾	8	3,4	6	10,9	⁽²⁾ 0,032

Nota: Se $p \leq 0,05$ – diferença estatisticamente significativa.

⁽¹⁾ Teste Qui-quadrado corrigido por Yates.

⁽²⁾ Teste de Fisher.

⁽³⁾ Causas relacionadas ao sistema cardiovascular, vascular periférico e acidente vascular cerebral.

A maior parte dos óbitos (83%) apresentava níveis de hemoglobina abaixo dos valores de referência, caracterizando anemia como um sinal freqüente nesses pacientes. Já a hipoalbuminemia, importante sinal de desnutrição protéica, foi observada em 39,4% dos óbitos.

Com relação ao estado imunológico (contagem de linfócitos T-CD4+) e os óbitos por causas relacionadas ou não à AIDS, os níveis foram maiores entre os óbitos por causas não-AIDS. (Tabela 9).

Tabela 9 – Estatística descritiva da contagem de linfócitos T-CD4+ e carga viral segundo causas de óbito relacionadas ou não à AIDS, Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Campo Grande - 1992-2008

Variáveis	Óbito relacionado à AIDS			Óbito não-relacionado			<i>p</i>
	Mediana	Mínimo	Máximo	Mediana	Mínimo	Máximo	
CD4 ⁽¹⁾	143	1	825	189	2	918	0,015
Carga viral	250.000	< Lim detec	5.500.000	190.000	< Lim detec	5.500.000	0,138

Nota: Se $p \leq 0,05$ – diferença estatisticamente significativa. Teste de Mann-Whitney.

⁽¹⁾ A contagem de células T-CD4+ para os indivíduos sem exame recente (há mais de 3 meses) está estimada pela quinta parte da contagem de linfócitos totais do hemograma no momento da admissão hospitalar.

6 DISCUSSÃO

O perfil do portador de HIV que evoluiu para o óbito no hospital de referência deste estudo em todo o período analisado foi de naturalidade e procedência do estado de Mato Grosso do Sul, do gênero masculino, de estado civil solteiro, da raça parda ou branca, sendo homens que fazem sexo com mulheres (HSM) e sem histórico prévio de abuso de drogas ilícitas.

A mediana de idade dos óbitos foi de 35 anos, menor do que as observadas na Ásia e França (41 anos) (FALSTER *et al.*, 2009; LEWDEN *et al.*, 2005), e Nova Iorque (46 anos) (SACKOFF *et al.*, 2006).

A mediana de idade dos óbitos foi de 31 anos, no período pré-HAART, e de 37 anos, no período HAART ($p < 0,0001$), semelhante às obtidas no Rio de Janeiro (33 e 39 anos, respectivamente) (PACHECO *et al.*, 2009). Estes dados estão em acordo com as descrições recentes de que coortes de pessoas com HIV tendem a envelhecer com o passar dos anos (CASAU, 2005). A maioria dos óbitos se concentrou na faixa etária de adultos jovens (30-39 anos) em ambos períodos. Entre os indivíduos que realizaram terapia HAART 20,4% tiveram óbito na faixa etária acima de 50 anos, entre os que não fizeram uso de HAART essa proporção foi de 10%, sem diferença estatística. À medida que pessoas infectadas pelo HIV na terceira idade ganham visibilidade mundialmente, nesta amostra não houve diferença na proporção de óbitos em idosos com HIV segundo a perspectiva da introdução da terapia HAART.

O fenômeno do aumento de casos de HIV em idade avançada em algumas localidades pode estar ocorrendo devido: aumento dos casos incidentes nesta faixa etária ou de casos antigos de portadores de HIV que estão vivendo mais tempo devido avanços no tratamento. Em países desenvolvidos, estudos mostram uma tendência para o crescimento das causas de óbito não relacionadas à AIDS nessa parcela da população (LEWDEN *et al.*, 2004; SACKOFF *et al.*, 2006). No presente estudo cerca de 41% dos óbitos acima de 50 anos de idade (17 casos) tiveram o diagnóstico de infecção pelo HIV somente no momento do óbito e em 52% dos óbitos acima de 60 anos de idade a morte se deve a doenças relacionadas à AIDS. Ou seja, no caso particular da população sul mato-grossense há que se considerar que mesmo nos idosos a AIDS esteve presente como causa principal do óbito, mostrando a importância que devemos dar ao diagnóstico precoce nessa faixa etária.

6.1 As causas de morte

Cerca de 84% das causas de óbito relacionadas à AIDS e 59% das não relacionadas eram de natureza infecciosa. Isso denota o peso que as doenças infecto-parasitárias exercem na história natural da doença nesses indivíduos. Em ambos grupos de causas as síndromes respiratórias foram as mais frequentes, sendo que nos óbitos relacionados à AIDS a tuberculose foi a doença principal (23%) enquanto que no outro grupo a pneumonia bacteriana foi mais prevalente (17,1%). Havia sido observado que a insuficiência respiratória tem sido a causa mais comum de admissão hospitalar nesses pacientes (DAVARO; THIRUMALAI, 2007) sendo que tal evento foi também observado nesta amostra. No entanto ao contrário das afirmações de Martinson et al. (2007) em seu estudo na África do Sul, em que afirma um crescimento do número de óbitos por tuberculose em indivíduos com HIV, nesta amostra aparentemente a prevalência de óbito por tuberculose foi semelhante tanto entre os que fizeram uso de HAART quanto os que não fizeram ($p=0,296$).

O Brasil é o 18º país do mundo em casos novos de tuberculose. Ao analisar a taxa de incidência de tuberculose ao longo dos anos, verifica-se uma redução no Brasil, passando de 56 casos por 100.000 habitantes em 1995 para 38 em 2007 em todas as formas. Acrescenta-se a isso o fato do Mato Grosso do Sul estar situado entre os estados do grupo de menor incidência de casos de tuberculose no Brasil (35,6 casos/100.000 hab., em 2006) com redução progressiva desde 1997 (50,9/100.000 hab.) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010). Apesar dessa redução da frequência da doença e dos avanços no tratamento antirretroviral, não houve diminuição da proporção de óbitos por tuberculose entre os indivíduos que utilizam HAART na amostra estudada. Como foi observado no Rio de Janeiro por Soares et al. em 2006, a tuberculose mantém-se como importante definidor de doença pelo HIV atualmente e inclusive acometendo indivíduos com níveis de CD4 mais elevados quando comparados com outras doenças oportunistas, como PPJ, toxoplasmose e CMV, em que usualmente os níveis de CD4 são baixos.

Há que considerar ainda que a tuberculose é uma das doenças frequentemente associadas à síndrome da reconstituição imunológica naqueles pacientes em início de terapia antirretroviral. A piora clínica paradoxal depois do início dos antirretrovirais caracteriza a síndrome. Os potenciais mecanismos incluem a recuperação parcial do sistema imune ou a resposta imunológica acentuada do hospedeiro contra o estímulo antigênico de um possível agente infeccioso latente, até então não manifestado clinicamente em razão da depressão imunológica causada pelo HIV.

6.1.1 Causas de óbito relacionadas ao HIV

A proporção de tuberculose como causa de óbito (23%) foi maior que na França (7,7%) cuja causa infecciosa mais comum é a doença pelo CMV (LEWDEN *et al.*, 2005). Como citado anteriormente, devido ao fato do Brasil estar entre os principais países com casos incidentes de tuberculose, isso provavelmente impede que no presente estudo prevaleçam as doenças infecciosas oportunistas que acometem com maior frequência os portadores de HIV de países desenvolvidos, como o CMV e PPJ onde assumem o papel principal entre as doenças oportunistas. Na amostra a tuberculose se apresentou de várias formas: 60,3% na forma pulmonar, 19% na forma de acometimento do sistema nervoso central e 9,5% na forma ganglionar. Logo, a forma pulmonar de tuberculose foi a mais importante. Casos de tuberculose intestinal, urinária e pleural também foram descritos, porém em menor proporção.

A toxoplasmose cerebral teve grande importância entre os óbitos relacionados à AIDS (21,7%), sendo seu diagnóstico, na maioria das vezes, de forma empírica com base nos sinais e sintomas de início súbito e na suspeição de lesão neurológica, às vezes confirmada por exames de imagem como tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética. Logo após, em terceiro lugar, esteve a criptococose extrapulmonar que em 86,5% dos casos teve acometimento do sistema nervoso central, facilmente confirmado pela punção líquórica e isolamento do *Cryptococcus sp.* em todos eles.

A PPJ, quarta colocada, é uma doença respiratória que habitualmente apresenta evolução grave e subitamente fatal. Ela teve a maior parte dos casos concentrados no período após 1996 (71%), porém do ponto de vista do tratamento a sua prevalência foi semelhante entre os grupos que fizeram ou não uso de HAART (23,6% versus 16,3%, $p=0,278$). Cerca de metade dos pacientes com diagnóstico de PPJ desconheciam seu estado de portador do vírus HIV e não tiveram acesso à profilaxia medicamentosa adequada com sulfametoxazol-trimetropim, recomendada ao indivíduo imunossuprimido grave com contagem de linfócitos T-CD4+ menor que 200 células.

6.1.2 Causas de óbito não relacionadas ao HIV

Considerando esta amostra que atende em sua maior parte o município de Campo Grande, o padrão dos óbitos por causas não relacionadas à AIDS nesta área de abrangência foi diferente das demais em outros países, cujas causas de óbito não relacionadas à AIDS

frequentemente incorporam as doenças neoplásicas, cardiovasculares e as hepatites virais como as responsáveis pela maior parcela dos óbitos. No Canadá por exemplo, o abuso de drogas ilícitas (29%), neoplasias sem relação com HIV (19%) e doenças cardiovasculares (16%) são as principais (KRENTZ, KLIEWER, GILL, 2005). Em Nova Iorque, o abuso de drogas ilícitas (31%), doenças cardiovasculares (23,8%) e câncer (20,8) estão entre as primeiras. Na Espanha, em Navarra, foi visto que abuso de drogas ilícitas e hepatite C são as principais (ALDAZ *et al.*, 2007). No presente estudo, as doenças de natureza infecciosa como pneumonia bacteriana comunitária em indivíduos com contagem de linfócitos T-CD4+ > 200 céls/mm³, estrogiloidíase, paracoccidioidomicose, pneumonia hospitalar, sífilis e ancilostomíase respondem por cerca de 50% dos óbitos por causas não-relacionadas ao HIV. Há que considerar que doenças infecciosas como as anteriormente citadas são causas prevalentes de óbitos na população em geral de países em desenvolvimento.

Os eventos cardiovasculares (inclui-se o acidente vascular cerebral) corresponderam a 6,7% dos óbitos não relacionados à AIDS. Sua proporção triplicou no período HAART. Sob a perspectiva dos pacientes que realizavam terapia HAART, os óbitos por doenças cardiovasculares foram 3,18 vezes mais prevalentes quando comparado com os que não usavam, e este dado foi considerado estatisticamente significativo ($p=0,032$). Destes óbitos, a maioria dos pacientes fazia uso de ARV há menos de seis meses, com combinações de ARV que incluíam medicamentos da classe dos inibidores de protease (IP). Apesar das possíveis complicações decorrentes do metabolismo de lipídeos pelo uso desta classe de medicamentos, que podem aumentar os níveis séricos de lipídeos assim como o risco para eventos cardiovasculares (SELLMEYER, GRUNFELD, 1996; PENZAK, CHUCK, 2000), nestes casos não foi possível caracterizar o uso crônico dos IP, mas de início recente, sendo necessários maiores estudos para correlacionar o aumento na frequência dos eventos cardiovasculares com o uso de IP nesta população.

A insuficiência hepática, cirrose e hepatites estiveram presentes como terceira causa isolada mais freqüente (3,6% das causas não-AIDS) ao lado das cardiovasculares. Somente em dois casos foi confirmada a relação do vírus da hepatite com a morte do indivíduo, sendo um caso de hepatite B (HBV) e outro de coinfecção entre HBV e HCV. A proporção de coinfectados com o vírus da hepatite C foi de 2%, muito baixa se comparada com a faixa de 20-63% de coinfectados HIV-HCV encontrada nos estudos aqui citados (KRENTZ, KLIEWER, GILL, 2005; SACKOFF *et al.*, 2006). Aldaz *et al.* (2007) afirmam que em locais onde a transmissão do HIV é predominantemente por uso de drogas ilícitas injetáveis, essa coinfecção é mais freqüente, sendo o vírus HIV de transmissão predominantemente sexual.

Devido ao vírus da hepatite C apresentar na região Centro-Oeste como fator de risco o uso de drogas injetáveis (UDI) (prevalência de 6,9% em Goiânia e Campo Grande) (LOPES et al., 2009), decorre que essa via de transmissão pode influenciar a proporção de coinfectados nesta região, pois o perfil predominante dos óbitos nesta amostra foi de não-usuário de drogas ilícitas. É possível também que exista uma falha no rastreamento clínico para as hepatites virais nesses pacientes, pois nem todos os indivíduos com história de DST e que foram a óbito apresentavam o exame sorológico ou menção a algum tipo de investigação para as hepatites virais.

6.2 Avaliação laboratorial

Observou-se que a contagem de linfócitos T-CD4+ que representa o estado imunológico no momento do óbito foi maior no grupo de óbitos não relacionados à AIDS (mediana=189 céls/mm³) quando comparado com os óbitos por doenças oportunistas (mediana=143 céls/mm³) ($p=0,015$). No entanto o estado imunológico era gravemente suprimido em ambos grupos. Isto permite destacar que apesar de certos indivíduos terem falecido por causas não relacionadas à AIDS, não podemos afirmar que esses casos se devem exclusivamente aos sucessos no tratamento de HIV destas pessoas, pois as mesmas já apresentavam grau de imunodepressão que poderiam em outro momento determinar por causas oportunistas.

Além da imunossupressão grave os pacientes apresentavam ainda anemia (83%) com média de hemoglobina sérica igual a 9,5g% e hipoalbuminemia (39,4%), com média de albumina igual a 2,5g/dl. É possível que o aparecimento desses sinais crônicos observados facilmente em exames de hemograma de rotina possam predizer os casos que têm maiores chances de evoluir para gravidade e desfecho do óbito.

6.3 Comparações segundo períodos pré e pós-introdução da terapia HAART

Ao contrário do que observaram outros autores no Canadá e Nova Iorque (KRENTZ, KLEWER, GILL, 2005; SACKOFF *et al.*, 2006) com tendência para aumento dos óbitos por causas não relacionadas à AIDS, os óbitos por doenças oportunistas foram 1,31 vezes mais prevalentes no período HAART do que no pré-HAART (80% versus 60,7%, $p<0,001$ – Teste Qui-quadrado corrigido por Yates). Porém sob o ponto de vista de quem realmente fazia uso de terapia HAART comparado com os que não se beneficiaram dela, não houve mudanças na

prevalência de pessoas que morreram por causas de óbito relacionadas à AIDS entre os que utilizaram ou não a terapia HAART ($p=0,604$), inclusive para a maioria das doenças oportunistas, com exceção das doenças cardiovasculares.

Neste estudo, a proporção de óbitos ocorridos no período de 1992-1995 (pré-HAART) e 1996-2008 (HAART) em mulheres foi de 19% e 31,2%, respectivamente. Houve aumento na proporção dos óbitos femininos entre 1996-2008 e talvez isso tenha ocorrido pelo fato de que somente 29,5% dos óbitos em mulheres no mesmo período tiveram acesso com o esquema HAART, um sinal de que muitas mulheres não realizavam o tratamento adequadamente. É possível que devido à feminização dos casos incidentes de portadores de HIV no país (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006) e devido o perfil predominante na amostra ter sido de indivíduos heterossexuais, tenha ocorrido aumento na prevalência de óbitos em mulheres e nos indivíduos casados nos dois períodos. No entanto, sob a perspectiva de contato ou não com a terapia HAART, não houve diferença estatisticamente significativa na prevalência de óbitos no sexo feminino (76,4% versus 75,5%) ($p=0,963$). O mesmo ocorreu com o estado civil casado (30,2 versus 39,6%) ($p=0,272$).

A partir do momento em que indivíduos mais idosos sofrem com as conseqüências fatais da AIDS e que mulheres e indivíduos heterossexuais estão cada vez mais sujeitos à infecção, deve-se focar a prevenção nesses grupos e também considerar que nos atendimentos hospitalares e ambulatoriais com essas características há cada vez mais riscos dessas pessoas estarem apresentando infecções oportunistas, sem suspeitarem ser portadoras do vírus HIV.

A sobrevida maior que um ano, quando avaliada através do tempo entre o início da terapia antirretroviral e a data do óbito, foi 1,6 vezes mais prevalente entre os indivíduos que tiveram contato com HAART (55,8%), quando comparado com os que não tiveram (35,5%) ($p=0,012$). Isso representa um avanço no tratamento, pois essa mudança provavelmente reflete a melhora imunológica do primeiro grupo de pessoas. O número absoluto de óbitos em indivíduos portadores de HIV reduziu com o advento dos antirretrovirais no país, no entanto as proporções de óbitos por causas específicas se mantêm semelhantes mesmo após introdução da terapia HAART na amostra estudada.

6.4 Acessibilidade e qualidade do atendimento em saúde

Não foi observada na amostra uma redução estatisticamente significativa nos óbito em menos de 48 horas de internação na vigência do uso de terapia HAART. O óbito em menos de 48 horas costuma caracterizar uma situação de gravidade das intercorrências clínicas por

doenças fatais que podem matar o indivíduo em curto espaço de tempo. Esta é uma medida comumente usada para avaliar a melhoria no atendimento hospitalar e suporte desses indivíduos. A mediana de tempo da última internação que levou ao óbito nos períodos pré e pós-introdução da terapia HAART foram de 8 e 14 dias, respectivamente.

A adesão ao tratamento ambulatorial (tempo entre o óbito e a última consulta maior que 90 dias associado ao relato de regularidade no uso das medicações) foi menor no grupo de indivíduos que utilizaram HAART (48,6% versus 72,1%) ($p=0,013$). Neste estudo o maior motivo para mudança da combinação de ARV foi o abandono pelo próprio paciente (8,7%), e essas mudanças foram mais prevalentes entre aqueles que tiveram contato com HAART (34% versus 15,7%) sendo estatisticamente significativa. É possível que diante desse fato, a adequação na posologia e no modo de administração dos medicamentos pelo médico assistente tenha sido uma das práticas na tentativa de manter adesão do paciente que abandonava o tratamento, porém uma abordagem multidisciplinar considerando aspectos educativos, sócio-econômicos, psicológicos ou psiquiátricos desses pacientes se faz necessária na maioria desses casos, em concordância com o que estudos sobre adesão dos pacientes com HIV também afirmam (COLOMBRINI, LOPES, FIGUEIREDO, 2006; MELCHIOR et al., 2007), já que o sucesso terapêutico nesses pacientes não dependem unicamente da prescrição médica estar ou não atualizada.

A proporção de pessoas com desconhecimento prévio da condição de portador do vírus no momento do óbito foi semelhante nos dois períodos pré e pós-HAART (RP=1,52, IC95%=0,86-2,66, $p=0,174$). Cresceu significativamente o número absoluto de casos diagnosticados de pessoas vivendo com AIDS em Campo Grande após 1996 (SESAU, 2009), principalmente após implantação de programas de prevenção como o “Fique Sabendo” e Programa de Proteção à Gestante após 2002. É esperado que uma parcela dos indivíduos portadores do vírus não tenha o diagnóstico de HIV em vida e venha a falecer com outras justificativas (subdiagnóstico) e com isso o aumento de casos com diagnóstico somente no momento do óbito (aqui representado por ainda 28,5% na era HAART). Esse número foi de 14% em Alberta, Canadá (KRENTZ, KLIEWER, GILL, 2005) e 20% na França (LEWDEN et al., 2005). É possível que esse aumento de pessoas sem diagnóstico prévio da infecção pelo HIV ocorra devido à melhoria dos mecanismos de rastreio durante avaliação clínica de pacientes internados, quando então antigamente raramente se suspeitava da AIDS como causa associada para muitos subgrupos da população. Vale ressaltar que na atual amostra nenhum dos pacientes sem diagnóstico prévio e que morreu na era HAART teve acesso ao exame de teste rápido de triagem, sendo que a suspeição do diagnóstico se deveu unicamente pelos

sintomas e sinais clínicos de doença avançada em imunossuprimido (88,1%), com posterior realização dos exames sorológicos ELISA para triagem e *Western Blot* para confirmação. A percepção clínica pela equipe de saúde têm sido o meio mais sensível de diagnóstico da infecção pelo HIV nesses indivíduos em comparação com as intervenções de triagem atualmente divulgadas (ex. campanhas voluntárias, publicidade nos meio de comunicação, pré-natal, doação de sangue). Somente 11,8% foram surpreendidos pelo diagnóstico através de procedimentos de triagem sem apresentarem clínica de AIDS.

6.5 O uso dos antirretrovirais

Considerando o período pós-introdução de HAART, de todos os óbitos ocorridos em pacientes que faziam uso de ARV, cerca de 18% utilizavam monoterapia ou dupla terapia com mediana de tempo de uso de ARV de 11 meses, compreendendo pacientes no período de 1999 até 2004, e virgens de tratamento prévio. Razões para o uso destes esquemas não preconizados não puderam ser detectadas através do registro de prontuários e poucos pacientes vinham fazendo uso do mesmo esquema de mono ou dupla terapia desde a era pré-HAART. Ou seja, 18% dos óbitos em pacientes após o ano de 1999 faziam uso de ARV em mono ou dupla terapia com início do tratamento na durante o período de vigência da terapia HAART. Isso sugere que a adesão aos novos conceitos de tratamento antirretroviral no estado tiveram início mais tardio com possibilidade de ter ocorrido plenamente somente após o ano 2000. Mas outros fatores como a grande quantidade de comprimidos, intolerância medicamentosa ou efeitos adversos podem ter contribuído para que o paciente não tomasse as medicações indicadas.

6.6 Perspectivas de sucesso no tratamento e meios de contenção dos óbitos

Ao passo que novas drogas antirretrovirais de outras classes vão sendo disponibilizadas, os óbitos por causas relacionadas à AIDS permanecem com o mesmo impacto sobre o sistema de saúde ao longo do tempo. Isso decorre do fato de que a maioria dos indivíduos que morrem por AIDS tiveram falhas no seguimento, quer pelo diagnóstico tardio, quer por se beneficiar de um esquema antiretroviral pouco potente ou ainda por falha na adesão. De nada importa existir medicamentos de última geração se estes indivíduos não realizam os passos mínimos necessários para a obtenção do sucesso terapêutico. Torna-se cada vez mais necessário trabalhar aspectos psicológicos ou sociais para se conseguir a adesão ao tratamento, de preferência com equipe multiprofissional, uma vez que a relação médico-

paciente unicamente não conseguirá dar o suporte necessário. Trabalhar mecanismos de triagem precoce e até mesmo de busca ativa de casos de abandono são estratégias que podem fornecer bons resultados em algumas comunidades. Com isso há maior chances de reduzir a proporção de imunossuprimidos graves sujeitos a óbito por doenças infecciosas oportunistas.

As estratégias de prevenção da tuberculose são válidas para esses pacientes, já que esta doença mostrou ser a mais prevalente nessa população. Desta forma se faz necessário investigar o paciente recém-diagnosticado para HIV quanto à propensão em desenvolver a tuberculose. Há a possibilidade da realização de quimioprofilaxia para tuberculose sendo o rastreamento anual com a prova tuberculínica (PPD) e radiografia de tórax, quando necessário, de fácil acesso assim como a melhora do estado nutricional nos casos oportunos, e com isso provavelmente reduzir o número de óbitos por esta enfermidade.

7 CONCLUSÕES

A tuberculose foi a infecção relacionada à AIDS mais comum responsável por 23% dos óbitos na amostra, seguida da toxoplasmose cerebral (21,7%) e criptococose do sistema nervoso central (18%). As infecções por PPJ, CMV e as neoplasias oportunistas ocorreram com menor frequência. A prevalência de tuberculose foi estatisticamente semelhante entre os que tiveram contato ou não com a terapia HAART.

Entre os óbitos não relacionados à AIDS, somente as doenças cardiovasculares tiveram mudança estatisticamente significativa, com prevalência 3,18 vezes maior na vigência da terapia HAART ($p=0,032$).

O estudo sugere que apesar na redução significativa em números absolutos dos óbitos de portadores de HIV na vigência da terapia HAART, a proporção dos óbitos por causas relacionadas à AIDS foi semelhante nos dois períodos estudados, sendo que as doenças infecciosas (ex. pneumonias bacterianas, estrongiloidíase e paracoccidioidomicose) são responsáveis por quase 50% dos óbitos registrados por causas não relacionadas ao HIV.

Houve na era de vigência da terapia HAART aumento de 1,56 vezes na sobrevida maior que um ano após uso de HAART ($p=0,012$). Para alguns fatores como: número de óbitos em menos de 48 horas de internação, sexo, estado civil, faixa etária, natureza do óbito (se por causa relacionada ou não à AIDS), nível de linfócitos T-CD4+, anemia e hipoalbuminemia; não houve diferença estatisticamente significativa segundo utilização ou não da terapia HAART. No entanto no período de vigência da terapia HAART foram detectados alguns problemas como: maior prevalência de perda da adesão ao tratamento ($p=0,013$), semelhança no estado de imunossupressão grave (T-CD4+ < 200 céls) nos óbitos por causas não relacionadas à AIDS ($p=0,015$) e prescrição de esquemas de tratamento pouco potentes (não-HAART) em cerca de 18% dos pacientes.

REFERÊNCIAS

ALDAZ, P.; CASTILHA, J.; MORENO-IRIBAS, C.; IRISARRI, F.; FLORISTÁN, Y.; SOLA-BONETA, J.; MARTINEZ-ARTOLA, V.; FERNÁNDEZ-JAÚREGUI, C.; DORRONSORO, I. Cambios en la mortalidad y en las causas de defunción en las personas con diagnóstico de infección por el VIH, 1985-2004. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, Madrid, v. 25, n. 2, p. 5-10, enero 2007.

AYRES, M.; AYRES JUNIOR, M.; AYRES, D. L.; SANTOS, A. A. S. BioEstat versão 5.0: aplicações estatísticas nas áreas das ciências biomédicas. Belém: UFPA, 2007.

BARTLETT, J. G. A Decade of HAART: Historical Perspective, Successes, Failures, and Future Considerations. **Medscape Today**, Baltimore, Nov. 2006. Disponível em: <<http://www.medscape.com/viewarticle/547646>>. Acesso em: 21 jul. 2010.

Boletim Eletrônico Epidemiológico – Informe Eletrônico da Tuberculose, Brasília, jul. 2009. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/ano09_n02_inf_eletr_tb.pdf>. Acesso em: 21 jul. 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. **Critérios de definição de casos de Aids em adultos e crianças**. Brasília: Ministério da Saúde, 2003.

CASAU, N. C. Perspective on HIV infection and ageing: emerging research on the horizon. **Clinical Infectious Diseases**, Massachusetts, v. 41, n. 6, p. 855-863, Sept. 2005.

CENTERS FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION (CDC). Epi Info 2008, version 3.5.1: programs for use by public health professionals. Atlanta: CDC, 2008.

CLAVEL, F.; GUÉTARD, D.; BRUN-VÉZINET, F.; CHAMARET, S.; REY, M.A.; SANTOS-FERREIRA, M. O.; LAURENT, A. G.; DAUGHET, C.; KATLAMA, C.; ROUZIOUX, C.; KLATZMANN, D.; CHAMPALIMAUD, J.L.; MONTAGNIER, L. Isolation of a New Human Retrovirus from West African Patients with AIDS. **Science**, Washington, v. 233, n. 4761, p. 343-346, Jul. 1986.

COLOMBRINI, M. R. C.; LOPES, M. H. B. M.; FIGUEIREDO, R. M. Adesão à terapia antiretroviral para HIV/AIDS. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, São Paulo, v. 40, n. 4, p. 576-581, 2006.

DAVARO, R. E.; THIRUMALAI, A. Life-threatening complications of HIV infection. **Journal of Intensive Care Medicine**, Worcester, v. 22, n. 2, p. 73-81, Mar./Apr. 2007.

DOURADO, I.; VERAS, M. A. S. M.; BARREIRA, D.; BRITO, A. M. Tendências da epidemia de Aids no Brasil após a terapia anti-retroviral. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 40, supl., p. 9-17, Abr. 2006.

FALSTER, K.; CHOI, J. Y.; DONOVAN, B.; DUNCOMBE, C.; MULHALL, B.; SOWDEN, D.; ZHOU, J.; LAW, M. G.; AUSTRALIAN HIV OBSERVATIONAL DATABASE; TREAT ASIA HIV OBSERVATIONAL DATABASE. AIDS-related and non-AIDS-related mortality in the Asia-Pacific region in the era of combination antiretroviral treatment. **AIDS**, London, v. 23, n. 17, p. 2323-2336, Nov. 2009.

FERGUSON, A. L. Legal implications of clinical governance. In: LUGON, M.; SECKER-WALKER, J. Clinical governance: making it happen. 4. ed. London: Royal Society of Medicine Press, Bell and Bain Ltda, 2001. cap. 9, p. 107-116.

FISCHL, M.A.; RICHMAN, D.D.; GRIECO, M.H.; GOTTLIEB, M.S.; VOLBERDING, P.A.; LASKIN, O.L.; LEEDOM, J.M.; GROOPMAN, J.E.; MILDVAN, D.; SCHOOLEY, R.T. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *New England Journal of Medicine*, New York, v. 317, n. 4, p. 185-191, Jul. 1987.

GALLO, R. C.; SALAHUDDIN, S. Z.; POPOVIC, M.; SHEARER, G.; KAPLAN, M.; HAYNES, B. F.; PALKER, T. J.; REDFIELD, R.; OLESKE, J.; SAFAI, B.; WHITE, G.; FOSTER, P.; MARKHAM, P. D. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. **Science**, Washington, v. 224, n. 4648, p. 500-503, May. 1984.

GALLO, R.C.; MONTAGNIER, L. The discovery of HIV as the cause of AIDS. *New England Journal of Medicine*, London, v. 349, p. 2283-2285, Dec. 2003.

GALVAO-CASTRO, B.; IVO-DOS-SANTOS, J.; COUTO-FERNANDEZ, J. C.; MORGADO, M. G.; BONGERTZ, V.; CHEQUER-BOU-HABIB, D.; SION, F. S.; BARTH, O. M.; PEREIRA, H.; PEREIRA, M. S. Isolation and antigenic characterization of human immunodeficiency virus (HIV) in Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v. 82, n. 4, p. 453-456, Dec. 1987.

GOTTLIEB, G. S.; SOW, P. S.; HAWES, S. E.; NDOYE, I.; REDMAN, M.; COLL-SECK, A. M.; FAYE-NIANG, M. A.; DIOP, A.; KUYPER, J. M.; CRITCHLOW, C.W.; RESPESS, R.; MULLINS, J.I.; KIVIAT, N.B. Equal plasma viral loads predict a similar rate of CD4+ T cell decline in human immunodeficiency virus (HIV) type 1- and HIV-2-infected individuals from Senegal, West Africa. **Journal of Infectious Diseases**, Boston, v. 185, n. 7, p. 905-914, Apr. 2002.

KRENTZ, H. B.; KLIWER, G.; GILL, M. J. Changing mortality rates and causes of death for HIV-infected individuals living in Southern Alberta, Canada, from 1984 to 2003. **HIV Medicine**, Malden, v. 6, n. 2, p. 99-106, Mar. 2005.

LEWDEN, C.; SALMON, D.; MORLAT, P.; BÉVILACQUA, S.; JOUGLA, E.; BONNET, F.; HÉRIPRET, L.; COSTAGLIOLA, D.; MAY, T.; CHÊNE, G.; MORTALITY 2000 STUDY GROUP. Causes of death among human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults in the era of potent antiretroviral therapy: emerging role of hepatitis and cancers, persistent role of AIDS, **International Journal of Epidemiology**, Oxford, vol. 34, n. 1, p. 121-130, Nov. 2005.

LINDENBERG, A. S. C.; CHANG, M. R.; PANIAGO, A. M. M.; LAZÉRA, M. S.; MONCADA, P. M. F.; BONFIM, G. F.; NOGUEIRA, S. A.; WANKE, B. Clinical and epidemiological features of 123 cases of cryptococcosis in Mato Grosso do Sul, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 50, n. 2, p. 75-78, mar./abr. 2008.

LOMAR, A. V.; DIAMENT, D. Tratamento anti-retroviral. In: VERONESI, R. **Tratado de Infectologia**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2005. cap. 8.9, p. 235-242.

LOPES, C. L. R.; TELES, S. A.; ESPIRITO-SANTO, M. P.; LAMPE, E.; RODRIGUES, F. P.; MOTTA-CASTRO, A. R.; MARINHO, T. A.; REIS, N. R.; SILVA, A. M. C.; MARTINS, R.M. Prevalência, fatores de risco e genótipos da hepatite C entre usuários de drogas. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 43, Supl. 1, p. 43-50, ago. 2009.

LOPMAN, B. A.; BARNABAS, R.; HALLETT, T. B.; NYAMUKAPA, C.; MUNDANDI, C.; MUSHATI, P.; GARNETT, G. P. Assessing adult mortality in HIV-1-afflicted Zimbabwe (1998 -2003). **Bulletin of the World Health Organization**, Genebra, v. 84, n. 3, p. 189-197, Mar. 2006.

MARTINSON, N. A.; KARSTAEDT, A.; VENTER, W. D.; OMAR, T.; KING, P.; MBENGO, T.; MARAIS, E.; McINTYRE, J.; CHAISSON, R. E.; HALE, M. Causes of death in hospitalized adults with a premortem diagnosis of tuberculosis: an autopsy study. **AIDS**, London, v. 21, n. 15, p.2043-2050, Oct. 2007.

MELCHIOR, R.; NEMES, M. I. B.; ALENCAR, T. M. D.; BUCHALLA, C. M. Desafios da adesão ao tratamento de pessoas vivendo com HIV/Aids no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 41, Supl. 2, p. 87-93, jul. 2007.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. **Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos Infectados pelo HIV: 2008**. Brasília, 7ª ed., p. 35, 2008.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. **Boletim Epidemiológico – Aids e DST**, Brasília, ano VI, n. 1, p. 25, jan./jun. 2009.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Eletrônico Epidemiológico – Informe Eletrônico da Tuberculose**, Brasília, jul. 2009. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/ano09_n02_inf_eletr_tb.pdf>. Acesso em: 21 jul. 2010.

MONTAGNIER, L.; GRUEST, J.; CHAMARET, S.; DAUGUET, C.; AXLER, C.; GUÉTARD, D.; NUGEYRE, M.T.; BARRÉ-SINOUSI, F.; CHERMANN, J.C.; BRUNET, J.B. Adaptation of lymphadenopathy associated virus (LAV) to replication in EBV-transformed B lymphoblastoid cell lines. **Science**, Washington, v. 225, n. 4657, p. 63-66, Jul. 1984.

OLIVEIRA, P. A. de. **Leishmaniose visceral em pacientes infectados por HIV: estudo de casos observados em Campo Grande, MS, 2000-2006**. 2007. 64 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical) – Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2007.

PACHECO, A. G.; TUBOI, S. H.; MAY, S. B.; MOREIRA, L. F. S.; RAMADAS, L.; NUNES, E. P.; MERÇON, M.; FAULHABER, J. C.; HARISSON, L. H.; SCHECHTER, M. Temporal changes in causes of death among HIV-infected patients in the HAART era in Rio de Janeiro, Brazil. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, Philadelphia, v. 51, n. 5, p. 624-630, Aug. 2009.

PANIAGO, A. M.; DE FREITAS, A. C.; AGUIAR, E. S.; AGUIAR, J. I.; DA CUNHA, R. V.; CASTRO, A. R.; WANKE, B. Paracoccidioidomycosis in patients with human immunodeficiency virus: review of 12 cases observed in an endemic region in Brazil. **Journal of Infection**, Cambridge, v. 51, n. 3, p. 248-252, Oct. 2005.

PENZAK S.R.; CHUCK S.K. Hyperlipidemia associated with HIV protease inhibitor use: pathophysiology, prevalence, risk factors and treatment. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases**, Zug, v. 32, n. 2, p. 11-23, Aug. 2000.

POPOVIC, M.; SARNGADHARAN, M.G.; READ, E.; GALLO, R.C. Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. **Science**, Washington, v. 224, n. 4648, p. 497-500, May. 1984.

SACKOFF, J. E.; HANNA, D. B.; PFEIFFER, M. R.; TORIAN, L. V. Causes of death among persons with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy: New York City. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 145, n. 6, p. 397-406, Sept. 2006.

SALTMAN, R. B.; FIGUERAS, J. Analyzing the evidence on European Health Care Reforms. **Health Affairs**, Copenhagen, v. 17, n. 2, p. 85-108, Mar./Apr. 1998.

SARACENI, V.; DA CRUZ, M. M.; LAURIA, L. M., DUROVNI, B. Trends and characteristics of AIDS mortality in the Rio de Janeiro city after the introduction of highly active antiretroviral therapy. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 9, n. 3, p. 209-215, Oct. 2005.

SELLMEYER D.E.; GRUNFELD C. Endocrine and metabolic disturbances in human immunodeficiency virus infection and the acquired immune deficiency syndrome. **Endocrine Reviews**, Charlotte, v. 17, n. 5, p. 518-532, Oct. 1996.

SESAU. Secretaria Municipal de Saúde Pública. Programa Municipal de DST/AIDS. **Boletim Epidemiológico – 2º trimestre de 2009**, Campo Grande, p. 4, abr./jun. 2009.

SHARMA, S. K.; KADHIRAVAN, T.; BANGA, A.; BHATIA, I.; GOYAL, T.; SAHA, P. K. Determinants of hospital mortality of HIV infected patients from north India. **Sexually Transmitted Infections**, London, v. 81, n. 1, p. 92-93, Feb. 2005.

SMITH, J.; MUSHATI, P.; KURWA, F.; MASON, P.; GREGSON, S.; LOPMAN, B. Changing patterns of adult mortality as the HIV epidemic matures in Manicaland, eastern Zimbabwe. **AIDS**, London, v. 21, Supl. 6, p. S81-86, Nov. 2007.

SOARES, E. C. C.; SARACENI, V.; LAURIA, L. M.; PACHECO, A. G.; DUROVNI, B.; CAVALCANTE, S. C. Tuberculose como doença definidora de síndrome da imunodeficiência adquirida: dez anos de evolução na Cidade do Rio de Janeiro. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 32, n. 5, p. 444-448, Set./Out. 2006.

YARCHOAN, R.; KLECKER, R.W.; WEINHOLD, K.J.; MARKHAM, P.D.; LYERLY, H.K.; DURACK, D.T.; GELMANN, E.; LEHRMAN, S.N.; BLUM, R.M.; BARRY, D.W. Administration of 3'-azido-3'-deoxythymidine, an inhibitor of HTLV-III/LAV replication, to patients with AIDS or AIDS-related complex. **Lancet**, New York, v. 1, n. 8481, p. 575-580, Mar. 1986.

ZABA, B.; MARSTON, M.; CRAMPIN, A. C.; ISINGO, R.; BIRARO, S.; BÄRNIGHAUSEN, T.; LOPMAN, B.; LUTALO, T.; GLYNN, J.R.; TODD, J. Age-specific mortality patterns in HIV-infected individuals: a comparative analysis of African community study data. **AIDS**, London, v. 21, Supl. 6, p. S87-96, Nov. 2007.

**ANEXO A – DOENÇAS INDICATIVAS DE AIDS SEGUNDO CRITÉRIO CDC
ADAPTADO**

LISTA DE DOENÇAS EM ORDEM ALFABÉTICA:

1. Câncer cervical invasivo;
2. Candidose de esôfago;
3. Candidose de traquéia, brônquios ou pulmões;
4. Citomegalovirose em qualquer outro local que não sejam fígado, baço e linfonodos; como a retinite por citomegalovírus;
5. Criptococose extrapulmonar;
6. Criptosporidiose intestinal crônica (período superior a um mês);
7. Herpes simples mucocutâneo, por um período superior a um mês;
8. Histoplasmosse disseminada (localizada em quaisquer órgãos que não exclusivamente em pulmão ou linfonodos cervicais/hilares);
9. Isosporidiose intestinal crônica (período superior a um mês);
10. Leucoencefalopatia multifocal progressiva (vírus JC, um poliomavírus);
11. Linfoma não-Hodgkin de células B (fenótipo imunológico desconhecido) e outros linfomas dos seguintes tipos histológicos: Linfoma maligno de células grandes ou pequenas não clivadas (tipo Burkitt ou não-Burkitt) e Linfoma maligno imunoblástico sem outra especificação (termos equivalentes: sarcoma imunoblástico, linfoma maligno de células grandes ou linfoma imunoblástico);
12. Linfoma primário do cérebro;
13. Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*;
14. Qualquer micobacteriose disseminada em órgãos outros que não sejam o pulmão, pele ou linfonodos cervicais/hilares (exceto tuberculose ou hanseníase);
15. Reativação de doença de Chagas (meningoencefalite e/ou miocardite);
16. Sepses recorrentes por bactérias do gênero *Salmonella* (não tifóide);
17. Toxoplasmose cerebral.

**ANEXO B – LISTA DE SINAIS E SINTOMAS INDICATIVOS DE AIDS SEGUNDO
CRITÉRIO RIO DE JANEIRO / CARACAS**

SOMATÓRIO DE PELO MENOS 10 PONTOS DOS SEGUINTE SINAIS E SINTOMAS:

SINAIS/SINTOMAS/DOENÇAS	DESCRIÇÃO	PONTOS
Anemia e/ou Linfopenia e/ou Trombocitopenia	Anemia: hematócrito inferior a 30% em homens e 25% em mulheres; ou hemoglobina inferior a 6,80 mol/L (menos de 11,0 g/dL) em homens e inferior a 6,20 mmol/L (menos de 10,0 g/dL) em mulheres. Linfopenia: contagem absoluta de linfócitos inferior a $1 \times 10^9/L$ (menos de 1.000 células/mm ³). Trombocitopenia: contagem de plaquetas inferior a $100 \times 10^9/L$ (menos de 100.000 células/mm ³).	2
Astenia	Por um período igual ou superior a um (1) mês, excluída a tuberculose como causa básica.	2
Caquexia	Perda de peso involuntária superior a 10% do peso habitual do paciente com ou sem emaciação, excluída a tuberculose como causa básica.	2
Dermatite persistente	Lesões eczematosas localizadas ou generalizadas de evolução crônica, lesões papulovesiculosas disseminadas sem etiologia definida ou micoses superficiais de evolução crônica resistentes ao tratamento habitual.	2
Diarréia	Constante ou intermitente, por um período igual ou superior a um (1) mês.	2
Febre	Igual ou superior a 38°C, de forma constante ou intermitente, por um período igual ou superior a um (1) mês, excluída a tuberculose como causa básica.	2
Linfadenopatia	Maior ou igual a um (1) centímetro acometendo dois (2) ou mais sítios extra-inguinais, por um período igual ou superior a um (1) mês.	2
Tosse	Tosse persistente associada ou não a qualquer pneumonia (exceto tuberculose) ou pneumonite, determinadas radiologicamente ou por qualquer outro método diagnóstico.	2

Candidose oral ou Leucoplasia pilosa	Candidose oral: inspeção macroscópica de placas brancas removíveis em base eritematosa ou pela inspeção microscópica de material obtido da mucosa oral com achados característicos. Leucoplasia pilosa: placas brancas não removíveis na língua.	5
Disfunção do sistema nervoso central	Confusão mental, demência, diminuição do nível de consciência, convulsões, encefalite, meningites de qualquer etiologia conhecida (exceto a por <i>Cryptococcus neoformans</i>) ou desconhecida, mielites e/ou testes cerebelares anormais, excluídas as disfunções originadas por causas externas.	5
Herpes zoster em indivíduo com até 60 anos de idade	Lesões dermatológicas em diferentes fases de evolução, precedidas e/ou acompanhadas por dor, acometendo um ou mais dermatômos.	5
Tuberculose pulmonar, pleural ou de linfonodos localizados numa única região	Tuberculose de linfonodos com localização única, pleural, pulmonar não-especificada ou cavitária diagnosticada por padrão radiológico específico, inspeção microscópica (histologia ou citologia), cultura ou detecção de antígeno em material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos desse tecido.	5
Outras formas de tuberculose	Tuberculose de linfonodos localizados em mais de uma cadeia, disseminada, atípica ou extra-pulmonar diagnosticada por padrão radiológico específico (miliar, infiltrado intersticial, não cavitário) e/ou inspeção microscópica (histologia ou citologia), pesquisa direta, cultura ou detecção de antígeno em material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos desse tecido.	10
Sarcoma de Kaposi	Diagnóstico definitivo (inspeção microscópica: histologia ou citologia) ou presuntivo (reconhecimento macroscópico de nódulos, tumorações e/ou placas eritematosas/violáceas características na pele e/ou mucosas).	10

ANEXO C – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISAS



Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Comitê de Ética em Pesquisa /CEP/UFMS



Carta de Aprovação

A minha assinatura neste documento, atesta que o protocolo nº 1354 do Pesquisador Erivaldo Elias Júnior intitulado "Aspectos clínicos, laboratoriais e epidemiológicos de indivíduos com HIV ou AIDS que evoluíram ao óbito em Hospital de referência, Campo Grande, MS, 1992-2008", foi revisado por este comitê e aprovado em reunião ordinária no dia 26 de março de 2009, encontrando-se de acordo com as resoluções normativas do Ministério da Saúde.

Prof. Paulo Roberto Haidamus de Oliveira Bastos

Coordenador em exercício do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMS

Campo Grande, 30 de março de 2009.