

Angelita Cristine de Melo

OCORRÊNCIA DE DOENÇAS OPORTUNÍSTICAS E UTILIZAÇÃO DE
SERVIÇOS EM INDIVÍDUOS VIVENDO COM O HIV/AIDS: 1986-2002

Universidade Federal de Minas Gerais
Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública

Belo Horizonte – MG

2008

Angelita Cristine de Melo

OCORRÊNCIA DE DOENÇAS OPORTUNÍSTICAS E UTILIZAÇÃO DE
SERVIÇOS EM INDIVÍDUOS VIVENDO COM O HIV/AIDS: 1986-2002

Tese apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Saúde Pública da
Universidade Federal de Minas Gerais,
como requisito final para a obtenção de
título de Doutor em Saúde Pública área
de Epidemiologia

Orientadora:

Profa. Dra. Waleska Teixeira Caiaffa

Co-orientadores:

Profa. Dra. Cibele Comini César

Prof. Dr. Bernard François Couttolenc

Belo Horizonte – MG

2008

Melo, Angelita Cristine de.
M528o Ocorrência de doenças oportunistas e utilização de serviços em indivíduos vivendo com o HIV/AIDS: 1986-2002 [manuscrito]. / Angelita Cristine de Melo. -- Belo Horizonte: 2008. 125f.; il.
Orientador: Waleska Teixeira Caiaffa.
Co-orientador: Cibele Comini Cesar.
Co-orientador: Bernard François Couttolenc
Área de concentração: Saúde Pública - Epidemiologia.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.
1. HIV. 2. Síndrome de imunodeficiência adquirida. 3. Serviços de saúde/utilização. 4. Dissertações acadêmicas. I. Caiaffa, Waleska Teixeira. II. Cesar, Cibele Comini. III. Couttolenc, Bernard François. IV. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. V. Título
NLM : WC 503
CDU : 616.988

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Ronaldo Tadêu Pena

Vice-Reitora: Heloisa Maria Murgel Starling

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Jaime Arturo Ramirez

Pró-Reitor de Pesquisa: Carlos Alberto Pereira Tavares

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor: Prof. Francisco José Penna

Chefe do Departamento de Medicina Preventiva e Social: Prof^a. Maria da Conceição Juste Werneck Cortes

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA

Coordenadora: Prof^a. Sandhi Maria Barreto

Sub-Coordenadora: Prof^a. Mariângela Leal Cherchiglia

Representação docente

Prof^a. Ada Ávila Assunção

Prof^a. Elizabeth Barboza França

Prof. Fernando Augusto Proietti

Prof. Francisco de Assis Acurcio

Prof^a. Maria Fernanda F. L. Costa

Prof^a. Soraya Almeida Belisário

Prof. Tarcísio Márcio Magalhães Pinheiro

Prof^a. Waleska Teixeira Caiaffa

Representação Discente

Cristiane Amorim Andrade

Aline Dayrell Ferreira

DECLARAÇÃO DE DEFESA

*Dedico este trabalho às pessoas que
vivem com o HIV, Júlia, Marcelo e
Jairo.*

AGRADECIMENTOS

Tudo começou como um projeto articulado pelo Prof. Bernard... Para mim iniciou com o convite da Profa. Waleska e seria impossível sem a sua eficiente orientação. Sempre: “uma luz” um passo a frente em qualquer problema, estimulando o encontro de soluções... Além do compromisso com o ético, técnico e científico; garantia contínua de suavidade e elegância na condução. A Profa. Cibele foi essencial: pessoa iluminada, amorosa, disponível, dotada de visão científica aguda e de profunda delicadeza nas críticas (fundamentais) e na proposição de soluções. Vocês me ensinaram muito do técnico, científico e humano nesses anos de caminhada. Muitíssimo obrigada por tudo! Levo muito de vocês comigo, verdadeiros mestres.

Nessa caminhada fui presenteada com duas “preciosidades”: a Júlia e o Marcelo. Às vezes tive que priorizar o doutorado, mas esses conhecimentos (espero) me farão uma pessoa melhor para ser digna do aprendizado com vocês (pequenos grandes mestres). Amo muito vocês e agradeço a compreensão. Ao Jairo, “sócio” nos dois presentes, marido amoroso, sempre presente e suporte para todos os projetos que assumi. Sua tranquilidade e equilíbrio foram, mais uma vez, fundamentais para mim.

E os colegas? Fundamentais! Nossas conversas no “GPW” foram ora alentadoras, esclarecedoras, informativas..... Foi “um luxo” conviver com vocês! Entretanto gostaria de ressaltar algumas pessoas (mesmo correndo o risco de esquecer alguém...): Aline Lopes (que me apresentou esse mundo fantástico), Mery (obrigada pelos valiosos conselhos “estatístico-epidemiológicos”) e Vítor (pequeno/grande “gênio”), Aline Dayrell (conselheira e colega de várias disciplinas: tempos desafiadores....). Ao Ricardo e à Brena que iniciaram a estruturação dos bancos de dados: obrigada e uma brilhante jornada profissional (agora como médico e farmacêutica).

Finalmente este estudo foi realizado pelas: Universidade de São Paulo e Universidade Federal de Minas Gerais. A disponibilização dos prontuários por: Centro de Referência ao Tratamento de Belo Horizonte e Hospital Eduardo de Menezes (Minas Gerais); Hospital Universitário Oswaldo Cruz (Recife); Hospital Universitário Clementino de Fraga Filho (Rio de Janeiro); Hospital-Dia de Itajaí (Itajaí); Centro de Referência ao Tratamento e Hospital Santa Marcelina de São Paulo (São Paulo). Com o apoio dos técnico e financeiro do Programa Nacional de DST e AIDS.

*“Em todo ser vivo, aquilo que designamos como partes
constituintes forma um todo inseparável, que só pode ser
estudado em conjunto, pois a parte não permite reconhecer o
todo, nem o conjunto deve ser reconhecido nas partes...”*

Goethe

RESUMO

A evolução natural da infecção pelo HIV caracteriza-se por depleção progressiva dos linfócitos T_{CD4}, em conjunto com outras alterações imunes, levando à Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS). Na história natural da AIDS estão descritas as doenças oportunistas, sendo a co-infecção HIV e *Mycobacterium tuberculosis* um potente risco para a morbi-mortalidade dos indivíduos. No Brasil, a partir de 1996, foi descrito novo capítulo na história da epidemia do HIV/AIDS devido à implantação de políticas públicas visando a estruturação dos serviços de saúde e o acesso universal dos pacientes às terapias anti-retrovirais de alta eficiência (HAART). O estudo multicêntrico “Avaliação dos Custos e Impacto da Terapia Anti-retroviral no Brasil (ACITARVB)” foi delineado com o objetivo de avaliar a utilização de serviços por pacientes vivendo com HIV/AIDS e fatores associados. Esta tese apresenta resultados de parte do estudo referente à consulta aos prontuários de pacientes atendidos em centros de referência ao tratamento, de janeiro de 1986 a junho de 2002, com delineamento de coorte não concorrente. Na constituição da amostra aleatória, proporcional à incidência de casos de AIDS notificados ao PN DST/AIDS em cinco cidades brasileiras (Belo Horizonte Recife, Rio de Janeiro, Itajaí e São Paulo), e estratificada conforme disponibilidade de anti-retrovirais no Brasil: 1986-1990 TARV indisponível; 1991-1995 início da TARV e 1996-2002 instituição da HAART e de políticas para o acesso universal aos serviços de saúde. Foi utilizado na coleta dos dados instrumento contendo informações: indicadoras de utilização dos serviços, condições clínico-laboratoriais, ocorrência e profilaxia para doenças oportunistas. Nas comparações de proporções utilizou-se o teste qui-quadrado e de distribuições Mann-Whitney U. No primeiro estudo que avaliou a morbidade associada à TB, por meio de: a) ter ou não TB e b) episódios de TB/tempo livre de qualquer doença oportunística. Realizaram-se análises bi/multivariadas, modelos: logístico e de Poisson. A ocorrência de TB esteve associada à ausência de prescrição de ARV e de profilaxia para qualquer doença oportunística, sexo masculino, usuários de drogas injetáveis (UDI), com entrada no serviço entre 1991 e 1995; seguida por 1986 a 1990 e que tiveram outras doenças oportunistas. A recorrência de TB à: ser mulher, não UDI, com baixas contagens de CD4 e outras doenças oportunistas. A divergência, quanto à exposição, entre a ocorrência e recorrência, sugere perfis distintos para manifestação ou possibilidade de um viés de sobrevivência. Outro achado foi menor risco de adoecimento por TB no período calendário de 1996-2002, coincidindo com políticas públicas para a implantação do acesso universal à HAART e melhoria na provisão, supervisão do tratamento da TB. No segundo artigo estudaram-se indicadores de utilização de serviço, comparando-se UDI e não UDI. Indicadores de utilização de serviços tais como consultas médicas, contagens de CD4 e de carga viral foram analisados gráfica e pelo modelo logístico para verificação de efeitos calendário, fonte de exposição e sexo. Os achados principais foram: UDI entraram no serviço majoritariamente entre 1991 a 1995; tiveram menor utilização de serviços propedêuticos e terapêuticos, seja na primeira ou em todas as consultas e também demoraram mais a obter atenção médica. O acesso aos serviços de saúde em quantidade inferior ao necessário ou em demora superior ao recomendado pode contribuir para quadros de doenças mais graves nesse estrato de indivíduos vivendo com o HIV/AIDS. Considerando as correlações entre HIV/AIDS, tuberculose e uso de drogas demonstradas, recomenda-se a instituição de serviços especializados que atendam, de forma conjunta, essas condições e também o delineamento de estudos prospectivos para entender as prováveis relações entre a utilização de serviços de saúde HIV/AIDS, o uso de drogas e morbidade associada ao HIV na era HAART.

ABSTRACT

The natural evolution of HIV infection is a progressive depletion of T_{CD4} lymphocytes, along with other immune alterations, which leads to the Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). In AIDS natural history, opportunistic diseases are described, and the co-infection HIV and *Mycobacterium tuberculosis* is a potential risk for the individuals morbid-mortality. In Brazil, since 1996, a new chapter in the history of HIV/AIDS epidemics was written. That was possible because of the implementation of public policies aiming the structuring of health services and the universal access by the patients to high efficiency anti-retroviral therapies (HAART). The multicenter study “Avaliação dos Custos e Impacto da Terapia Anti-retroviral no Brasil (ACITARVB)” (Assessment of Costs and Impact of Anti-retroviral Therapy in Brazil) was designed to evaluate the use of services by patients living with HIV/AIDS and related factors. This thesis presents results of part of that study which refers to the consultation of medical registers of patients assisted in reference centers that offer such treatment, from January 1986 to June 2002, with design of non-concurrent cohort. The constitution of the random sample is proportional to the incidence of AIDS cases informed to PN DST/AIDS in five Brazilian cities (Belo Horizonte, Recife, Rio de Janeiro, Itajaí and São Paulo), and is stratified according to availability of anti-retroviral treatments in Brazil: 1986-1990 TARV unavailable; 1991-1995 beginning of TARV use and 1996-2002 implementation of HAART and policies to universal access to health services. In the data collection an instrument was used which contained information that indicates the use of services, clinic-lab conditions, occurrence and prophylaxis for opportunistic diseases. The qui-square test and Mann-Whitney U distributions were used to compare the proportions. In the first study, morbidity related to TB was assessed by means of: a) bearing or not TB and b) episodes of TB/period free from any opportunistic disease. Bi/multivariate logistic analyses and Poisson models were carried out. The occurrence of TB was associated to the absence of ARV prescription and prophylaxis for any opportunistic disease, in males, injecting drug users (IDU), who entered in the service between 1991 and 1995; the next segment is the 1986 to 1990 period, those who had other opportunistic diseases. Recurrence of TB is related to being woman, non IDU, with low counts of CD4 and other opportunistic diseases. The divergence, as to the exposition, between occurrence and recurrence, suggests distinct profiles for the manifestation or possibility of a continuation of life. Another finding was the smaller risk of disease by TB during the 1996-2002 period, which concurs with public policies towards the implementation of universal access to HAART and improvements in the provision and supervision of TB treatment. In the second paper the indicators of service use were used to compare IDU and non IDU. Indicators of service use such as medical consultations, CD4 viral load countings were analyzed both graphically and by the logistic model to check calendar effects, exposition source and gender. The main findings were: UDI entered in the service mainly between 1991 and 1995; had smaller use of propaedeutic and therapeutic services, whether in the first consultation or in all consultations, and took longer to get medical attention. The access to health services lesser than the necessary or the delay greater than is recommended can contribute to conditions of more serious diseases in the segment of individuals living with HIV/AIDS. Taking into consideration the co-relations among HIV/AIDS, tuberculosis and use of drugs which were demonstrated, it is recommended the institution of specialized services which meet in a whole such conditions and also the design of prospective studies to understand the possible relations between the use of health services, IV/AIDS, drug use and morbidity associated to HIV in the HAART age.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS: síndrome da imunodeficiência adquirida

ARV: anti-retroviral

HAART: terapia anti-retroviral de alta eficiência

HIV: vírus da imunodeficiência humana

PN DST/AIDS: Programa Nacional DST/AIDS

SIM: Sistema de Informação de Mortalidade

SINAN: Sistema de Informação de Agravos de Notificação

TARV: terapia anti-retroviral

TB: tuberculose

SUMÁRIO

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	15
1.1 OBJETO DA TESE.....	15
1.2 DESENVOLVIMENTO DA TESE.....	17
2 OBJETIVOS.....	22
2.1 GERAL.....	22
2.2 ESPECÍFICOS.....	22
3 ARTIGO 1 – OCORRÊNCIA E RECORRÊNCIA DE TUBERCULOSE EM INDIVÍDUOS VIVENDO COM HIV/AIDS.....	23
3.1 INTRODUÇÃO.....	26
3.2 MÉTODO.....	29
3.2.2 VARIÁVEIS.....	30
3.2.3 ANÁLISES.....	30
3.3 RESULTADOS.....	32
3.4 DISCUSSÃO.....	35
4 ARTIGO 2: UTILIZAÇÃO DE SERVIÇOS DE REFERÊNCIA PARA O HIV/AIDS: COMPARANDO PACIENTES USUÁRIOS E NÃO USUÁRIOS DE DROGAS INJETÁVEIS.....	50
4.1 INTRODUÇÃO.....	53
4.2 MÉTODO.....	55
4.2.1 AMOSTRAGEM E COLETA DE DADOS.....	55
4.2.2 VARIÁVEIS.....	56
4.2.3 ANÁLISE.....	57
4.3 RESULTADOS.....	58
4.4 DISCUSSÃO.....	61
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	75
APÊNDICES.....	77
APÊNDICE A: ARTIGO PUBLICADO.....	78
APÊNDICE B: ARTIGO SUBMETIDO.....	89
APÊNDICE C: PROJETO DE PESQUISA.....	109
APÊNDICE D: INSTRUMENTO DE COLETA.....	119
ANEXOS.....	123
ANEXO A: APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA UFMG.....	124
ANEXO B: APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA USP.....	124
ANEXO C: CERTIFICADO DE QUALIFICAÇÃO.....	126

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1.1 OBJETO DA TESE

A evolução natural da infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida humana, HIV, caracteriza-se por depleção progressiva dos linfócitos T_{CD4}, em conjunto com outras alterações imunes, levando à Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS). Embora na história natural do HIV/AIDS as doenças oportunistas mais frequentes sejam a pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, citomegalovirose e candidíase esofágica (PIRZADA et al., 2006; SULLIVAN et al., 2007), muitos autores defendem que a co-infecção HIV e *Mycobacterium tuberculosis* representa um potente e frequente risco para a morbi-mortalidade de ambas as condições, principalmente em países onde a tuberculose apresenta indicadores alarmantes (SACKS & PENDLE, 1998; SAWERT et al., 1998; CORBETT et al., 2003; SYLLA et al., 2007).

Estima-se que 60% dos indivíduos com TB sejam também HIV positivos na África do Sul (ABDOOL KARIM et al., 2004). No Brasil ainda há dificuldade em estimar-se a co-infecção, mas SELIG et al. (2004) apontam que em 1998, no Rio de Janeiro, dos 13989 casos de tuberculose notificados ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), apenas 4141 foram testados para o HIV e desses 26,5% eram positivos. DOMINGOS et al. (2008) analisaram casos notificados, em Recife, ao SINAN/TB e Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) entre 1996 e 2000, e encontraram co-infecção com HIV em 3,16% dos casos de TB, sendo que 86,8% dos óbitos ocorreram nos indivíduos co-infectados. A tendência a co-infecção é observada desde a década de 80 verificando-se como conseqüências falhas terapêuticas, surgimento de cepas multi-resistentes do bacilo, e, elevação da prevalência e das taxas de mortalidade da TB (RAVIGLIONE, 2003). Apesar disso, há estudos demonstrando que a profilaxia e o tratamento adequados para a TB (SAWERT et al., 1998; CORBETT et al., 2003; RAVIGLIONE, 2003), somados à terapia para o HIV poderiam solucionar o problema propiciando a esperança de transformação de uma condição de elevada mortalidade em outra com baixa morbidade (RAVIGLIONE, 2003; BALL, 2007).

Inicialmente o custo dessas terapias era proibitivo limitando o tratamento aos países e pessoas ricas infectadas. No Brasil, a partir de 1996, foi descrito novo capítulo na história da epidemia

do HIV/AIDS devido às políticas públicas para a estruturação dos serviços de saúde e o acesso universal dos pacientes às terapias antiretrovirais de alta eficiência (HAART). Essa mudança foi decisiva para a redução da morbi-mortalidade e melhoria na qualidade de vida dos portadores (ACURCIO et al., 1998; BASSETTI et al., 1999; CAIAFFA et al., 2003; BOILY et al., 2004; TEIXEIRA et al., 2004; BALL, 2007). Desta forma a terapêutica do HIV/AIDS é dividida, nesse país, em três momentos históricos: até 1990 quando a terapia anti-retroviral (TARV) não era disponível; de 1991 a 1995 com o início da TARV (modalidades de monoterapia e terapia dupla) e a partir de 1996 quando ocorreu a instituição da HAART e de políticas para o acesso universal dos indivíduos aos serviços de saúde (TEIXEIRA et al., 2004; BALL, 2007).

Apesar da estruturação das políticas públicas de acesso universal, alguns autores mostram que, tanto características dos pacientes quanto dos prestadores podem exercer interferências indesejadas no acesso e utilização de serviços e, por conseqüência, nos resultados do acompanhamento clínico dos pacientes. Destacam-se fatores como etnia (melhor acesso aos caucasianos), idade (idosos com menor chance de utilização), escolaridade (baixa escolaridade como risco ao não uso quando indicado), uso de drogas injetáveis (pior acesso/utilização) e percepção do prescritor sobre a adesão do paciente (menor prescrição *a priori* aos com “suposta” baixa adesão) (BASSETTI et al., 1999; ROMPALO et al., 2001; BOILY et al., 2004; MOORE et al. 2004; NEMES et al., 2004; ACEIJAS et al., 2006; MORRIS et al., 2007; BALL, 2007; BOBROVA et al., 2007; WOLFE, 2007).

No Brasil, como em outros locais, há indícios de implementação diferenciada de recursos terapêuticos conforme períodos de estudo (TEIXEIRA et al., 2004; BALL, 2007) e status de uso de drogas injetáveis (PECHANSKY et al., 2000; ACEIJAS et al., 2006), mesmo com os esforços do Ministério da Saúde, Programa Nacional DST/AIDS para o acesso universal, assim como há escassos estudos sobre a morbidade associada ao HIV na era pós HAART (DOMINGOS, 2007), mesmo assim esses são prejudicados pela deficiência dos sistemas de notificação (STYBLO, 1988; FERREIRA, 1999; GOVERNO... 1999; SELIG et al., 2004). Isto justifica estudos que avaliem a morbidade associada à co-infecção HIV e *Mycobacterium tuberculosis*, e a influência do uso de drogas injetáveis na utilização de serviços.

1.2 DESENVOLVIMENTO DA TESE

No regulamento do Programa de Pós-graduação em Saúde Pública, 2007, capítulo V, parágrafo 3 versa “Para a defesa de doutorado pelo menos um artigo científico relacionado ao tema da tese deverá estar aceito para publicação em periódico Qualis Nacional A ou superior, independente do formato escolhido”. Nessa tese optou-se pelo formato: artigo, sendo também determinado nesse regulamento o mínimo de dois (capítulo V, parágrafo 1). As informações analisadas em ambos os artigos foram provenientes da pesquisa denominada “Avaliação dos Custos e Impacto da Terapia Anti-retroviral no Brasil” (COUTTOLENC et al. 2004), financiada pelo Programa Nacional DST/AIDS (PN DST/AIDS). Nesse projeto tive a oportunidade de participar de algumas discussões na estruturação dos formulários de coleta de informações e também da coleta propriamente dita, no sítio do Rio de Janeiro. E posteriormente da estruturação dos bancos de dados e elaboração do relatório ao PN DST/AIDS.

A pesquisa Avaliação dos Custos e Impacto da Terapia Anti-retroviral no Brasil originalmente buscava propiciar inferências para a população brasileira (cada uma das regiões do país) por meio de coleta de dados e sete estados (mais de um sítio por estado): São Paulo, Rio de Janeiro, Minas Gerais, Santa Catarina, Distrito Federal, Pernambuco e Pará. Entretanto, na operacionalização, devido às características continentais do país e aos elevados custos, essa foi implementada em São Paulo, Rio de Janeiro, Minas Gerais, Santa Catarina e Pernambuco. Em cada estado foi eleito um sítio de coleta para pacientes adultos, sendo que em Santa Catarina houve troca do sítio de coleta de Florianópolis para Itajaí, por disponibilidade do serviço. Em São Paulo e Recife, além das papeletas de adultos, também houve coleta de informações de crianças. Devido às alterações amostrais houve perda da possibilidade de inferência para o país, mas essa persistiu para cada um dos sítios eleitos para o estudo. Para os cinco sítios base para informações de adultos, o cálculo amostral inicial previa amostra mínima de 521 e máxima de 716 casos, e foram obtidos 694 indivíduos.

Conforme dito por SELIG et al. (2004) sobre a dificuldade de estudos de morbidade de TB por meio de sistemas de notificação, houve muitas dificuldades na constituição do banco de dados a partir de prontuário médico não padronizado. Inicialmente eram vários bancos de dados separados conforme cada página do instrumento de pesquisa (8) e por sítio de estudo (5 sítios em pacientes adultos) totalizando 40 sub-bancos. Como no prontuário médico a lógica

de estruturação gira em torno da consulta médica, também os bancos foram estruturados nesse nexo. Entretanto na maioria dos estudos epidemiológicos de saúde pública a unidade de análise é o indivíduo, desta forma após a unificação das informações, seguiu-se à estruturação do mesmo para o indivíduo ao invés do número da consulta. Nessa etapa era necessária uma variável de ligação a todas as outras e infelizmente para as informações clínicas e laboratoriais não havia esse elo comum (devido à dificuldade da coleta). Foi necessário retornar aos instrumentos de pesquisa e atribuir o número da consulta que gerou a solicitação daquele exame e, posteriormente refazer o banco de dados.

Na condução temporal das análises e escrita dos artigos partiu-se da comparação entre UDI e não UDI (segundo artigo apresentado nessa tese), pois nas análises descritivas iniciais do banco unificado havia indícios de diferenças significativas nessas duas subamostras e houve com possibilidade de publicação em suplemento específico sobre redução de danos. Mas nesse estudo ficando pendente, nesta época, a análise das condições clínicas do paciente em relação ao uso de drogas injetáveis, pelas dificuldades mencionadas anteriormente.

Quando foi possível padronizar as informações de doenças oportunistas existentes no banco, pensou-se em analisar o impacto da profilaxia na manifestação de pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, toxoplasmose e tuberculose. Mas novamente, houve pouquíssimo relato de prescrição de profilaxia e também poucos eventos dessas doenças adequadamente registrados para pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* e toxoplasmose. Então no segundo artigo analisou-se a morbidade pela tuberculose (TB), sendo o critério para diagnóstico de TB o relato no prontuário médico da doença, que apresentou número de desfechos razoável (87 doentes entre os 694 indivíduos em análise) e informações consistentes das covariáveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDOOL KARIMA, S. S.; ABDOOL KARIMA, Q.; FRIEDLAND, G.; LALLOO, U.; SADR, W. M.; START PROJECT. Implementing antiretroviral therapy in resource constrained settings: opportunities and challenges in integrating HIV and tuberculosis care. *AIDS*. v. 18, p. 975–979, 2004.
- ACURCIO, F. A.; CÉSAR, C. C.; GUIMARÃES, M. D. C. Health care utilization and survival among patients with AIDS in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. *Cad. Saúde Pública*. v. 14, p. 811-820, 1998.
- BALL, A. L. Universal access to HIV/AIDS treatment for injecting drug users: keeping the promise. *International Journal of Drug Policy*. v. 18, p. 241-245, 2007.
- BASSETTI, S.; BATTEGAY, M.; FURRER, H.; RICKENBACH, M.; FLEPP, M.; KAISER, L et al. Why Is Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) Not Prescribed or Discontinued? *JAIDS*. v. 21, p. 114-119, 1999.
- BOBROVA, N.; SARANG, A.; STUIKYTE, R.; LEZHENTSEV, K. Obstacles in provision of anti-retroviral treatment to drug users in Central and Eastern Europe and Central Asia: A regional overview. *International Journal of Drug Policy*. v. 18, p. 313–318, 2007.
- BOILY, M. C.; BASTOS, F. I.; DESAI, K.; MASSE, B. Changes in the transmission dynamics of the HIV epidemic after the wide-scale use of antiretroviral therapy could explain increases in sexually transmitted infections: results from mathematical models. *Sex Transm Dis*. v. 31, p. 100-113, 2004
- CAIAFFA, W. T.; MINGOTI S. A.; PROIETTI, F. A.; CARNEIRO-PROIETTI, A. B.; SILVA, R. C.; LOPES, A. C.; DONEDA, D. Estimation of the number of injecting drug users attending an outreach syringe-exchange program and infection with human immunodeficiency virus (HIV) and hepatitis C virus: the AjUDE-Brasil project. *J Urban Health*. v. 80, p. 106-114, 2003.
- CORBETT, E. L.; WATT; NEFF WALKER, C. J.; MAHER, D.; WILLIAMS, B. G.; RAVIGLIONE, M. C.; DYE, C. The Growing Burden of Tuberculosis - Global Trends and Interactions With the HIV Epidemic. *Arch Intern Med*. v. 163, p. 1009-1021, 2003.
- COUTTOLENC, B. F.; CAIAFFA, W. T.; PLUCIENNICK, A. M. A.; SANTOS, N. J.; WALDVOGEL, B.; MARQUES, H. H. S.; AVEIRO, M. I. G.; CORNETTA, V. K.; MELO, A. C.; CARDOSO, M. N. Análise de Custo e Impacto da Terapia Antiretroviral - Relatório Final de Pesquisa. Convênio Faculdade de Saúde Pública-Coordenação Nacional DST/AIDS-UNESCO, São Paulo, 2004.
- DOMINGOS, M. P. Tuberculose em Recife, PE: o efeito da estratégia DOTS e fatores associados ao óbito e ao abandono de tratamento, 1996 a 2005. [Tese em Saúde Pública] Belo Horizonte: Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais. 2007.
- DOMINGOS, m. P.; caiaffa, w. T.; coloismo, e. A. Mortality, TB/HIV co-infection, and Treatment Propout: Predictors of Tuberculosis Prognosis in Recife, PERNANBUCO STATE, BRAZIL. *Cad. Saúde Pública*. v. 24, p. 1-10, 2008.

FERREIRA, V. M. B. Análise da subnotificação de casos de Aids no contexto da assistência hospitalar coberta pelo SUS: implicações e intervenções potenciais. [Dissertação de mestrado em Saúde Pública]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz 1999. In: SELIG, L.; BELO, M.; CUNHA, A. J. L. A.; TEIXEIRA, E. G.; BRITO, R.; LUNA, A. L.; TRAJMAN, A. Óbitos atribuídos à tuberculose no Estado do Rio de Janeiro. J Bras Pneumol. v. 30, p. 417-424, 2004.

GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO. Secretaria de Estado de Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação de Tuberculose 1998. Análise de dados Assessoria de Pneumologia Sanitária 1999. In: SELIG, L.; BELO, M.; CUNHA, A. J. L. A.; TEIXEIRA, E. G.; BRITO, R.; LUNA, A. L.; TRAJMAN, A. Óbitos atribuídos à tuberculose no Estado do Rio de Janeiro. J Bras Pneumol. v. 30, p. 417-424, 2004.

MOORE, R. D. KERULY, J. C. CHAISSON, R. E. Differences in HIV Disease Progression by Injecting Drug Use in HIV-Infected Persons in Care. *Acquir Immune Defic Syndr.* v. 35, 46-51, 2004

MORRIS, J. D.; GOLUB, E. T.; MEHTA, S. H.; JACOBSON, L. P.; GANGE, S. J. Injection drug use and patterns of highly active antiretroviral therapy use: an analysis of ALIVE, WIHS, and MACS cohorts. *AIDS Research and Therapy*, v. 4, 2007, 8p.

NEMES, M. I. B.; CARVALHO, H. B.; SOUZA, M. F. M. Antiretroviral therapy adherence in Brazil. *AIDS*. 2004; 18 Suppl 3: S15-S20

PECHANSKY, F.; INCIARDI, J. A.; SURRATT, H.; LIMA, A. F. B. S.; KESSLER, F. P.; SOIBELMAN, M. et al. Estudo sobre as características de usuários de drogas injetáveis que buscam atendimento em Porto Alegre, RS. *Rev. Bras. Psiquiatr.* v. 22, p. 164-171, 2000.

PIRZADA, Y.; KHUDER, S.; DONABEDIAN, H. Predicting AIDS-related events using CD4 percentage or CD4 absolute counts. *AIDS Research and Therapy.* v. 3, 2006. 6p.

RAVIGLIONE, M. C. The TB epidemic from 1992 to 2002. *Tuberculosis.* v. 83, p. 4-14, 2003

ROMPALO, A. M.; SHAH, N.; MAYER, K.; SCHUMAN, P.; KLEIN, R. S.; DAWN, K.; VLAHOV, D. Influence of injection drug use behavior on reported antiretroviral therapy use among women in the HIV epidemiology research study: on-site versus referral care. *J Acquir Immune Defic Syndr.* v. 28, p. 28-34, 2001.

SACKS, L. V.; PENDLE, S. Factors Related to In-hospital Deaths in Patients With Tuberculosis. *Arch Intern Med.* v. 158, p. 1916-1922, 1998.

SAWERT, H.; GIRARDI, E.; ANTONUCCI, G.; RAVIGLIONE, M. C.; VIALE, P.; IPPOLITO, G.; GISTA. Preventive Therapy for Tuberculosis in HIV-Infected Persons: Analysis of Policy Options Based on Tuberculin Status and CD4+ Cell Count. *Arch Intern Med.* v. 158, p. 2112-2121, 1998

SELIG, L.; BELO, M.; CUNHA, A. J. L. A.; TEIXEIRA, E. G.; BRITO, R.; LUNA, A. L.; TRAJMAN, A. Óbitos atribuídos à tuberculose no Estado do Rio de Janeiro. *J Bras Pneumol.* v. 30, p. 417-424, 2004.

STYBLO, K. Epidemiologia descriptiva de la tuberculosis. Chile 1988; 7-27. In: SELIG, L.; BELO, M.; CUNHA, A. J. L. A.; TEIXEIRA, E. G.; BRITO, R.; LUNA, A. L.; TRAJMAN, A. Óbitos atribuídos à tuberculose no Estado do Rio de Janeiro. J Bras Pneumol. v. 30, p. 417-424, 2004.

SULLIVAN, P. S.; DENNISTON, M.; MCNAGHTEN, A. D.; BUSKIN, S. E.; BROYLES, S. T.; MOKOTOFF, E. D. Use of a population-based survey to determine incidence of AIDS-defining opportunistic illnesses among HIV-positive persons receiving medical care in the United States. AIDS Research and Therapy. v. 4, 2007, 7p.

SYLLA, L; BRUCE, D; KAMARULZAMAN, A; ALTICE, FL. Integration and co-location of HIV/AIDS, tuberculosis and drug treatment services. International Journal of Drug Policy. v. 18, p. 306-312, 2007.

TEIXEIRA PR, VITORIA MA, BARCAROLO J. Antiretroviral treatment in resource-poor settings: the Brazilian experience. AIDS 2004; 18 Suppl 3: S5-S7.

WOLFE, D. Paradoxes in antiretroviral treatment for injecting drug users: Access, adherence and structural barriers in Asia and the former Soviet Union. International Journal of Drug Policy. v. 18, p. 246-254, 2007

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Estudar o perfil de morbidade dos indivíduos que vivem com o HIV/AIDS atendidos em serviços de referência e os fatores associados à utilização de serviços pelos sujeitos.

2.2 ESPECÍFICOS

- Estudar a tuberculose e os fatores associados a sua manifestação em indivíduos atendidos em serviços de referencia ao tratamento do HIV/AIDS.
- Analisar os fatores associados à utilização de serviços propedêuticos e terapêuticos para o HIV/AIDS, comparando indivíduos usuários e não usuários de drogas injetáveis.

3 ARTIGO 1 – OCORRÊNCIA E RECORRÊNCIA DE TUBERCULOSE EM INDIVÍDUOS VIVENDO COM HIV/AIDS

Angelita Cristine de Melo¹

Bernard François Couttolenc²

Cibele Comini César³

Waleska Teixeira Caiaffa^{1,4,5,6}

¹Programa de Pós Graduação em Saúde Pública, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG); ²Departamento de Práticas de Saúde Pública, Faculdade de Saúde Pública – USP; ³Departamento de Estatística - UFMG, ⁴Grupo de Pesquisa em Epidemiologia-UFMG; ⁴Departamento de Medicina Preventiva e Social, Faculdade de Medicina, da UFMG, ⁵Observatório de Saúde Urbana de Belo Horizonte (OSUBH), ⁶ Bolsista de Produtividade em Pesquisa do CNPq

RESUMO

Introdução: A co-infecção tuberculose (TB)/HIV e uso de drogas injetáveis é freqüente e representa potente risco para cada uma das condições elevando a ocorrência de desfechos desfavoráveis. **Objetivo:** Conhecer o perfil da ocorrência da TB em indivíduos HIV/AIDS. **Método:** Amostra aleatória proporcional e estratificada de prontuários de indivíduos HIV/AIDS formou coorte não concorrente, entre 1986-2002, de cinco cidades brasileiras: Belo Horizonte, Recife, Rio de Janeiro, Itajaí e São Paulo. Foram considerados: ocorrência de TB e número de episódios de TB por tempo livre doenças oportunistas em relação a variáveis: sócio-demográficas, exposição ao HIV, período atendimento, utilização de serviço, condições clínicas e laboratoriais. Utilizaram-se análises descritivas e modelos: Logístico e de Poisson. **Resultados:** Dos 694 sujeitos, 67,4% eram homens, com mediana de 9,0 anos de estudo e sem profilaxia para doença oportunística (91,1%). A TB foi descrita para 12,5% dos casos. A ocorrência de TB associou-se a: sexo masculino não UDI *odds ratio* (OR) 2,06 [1,22; 3,48], masculino UDI {OR=2,35 [1,24; 4,47]}, feminino UDI {OR 4,08 [1,22; 13,69]}; baixa escolaridade {OR 1,11 [1,03; 1,20]}, período de ingresso no serviço entre 1991-1995 {OR 5,02 [3,02; 8,35]} seguido de 1986-1990 {OR 2,86 [1,09; 7,48]} (referência 1996-2002); por fim a cada nova doença oportunística do indivíduo {OR de 2,71 [2,16; 3,41]}. Ao número de episódios de TB por tempo livre de doenças oportunistas se associaram: sexo masculino e não UDI risco relativo (RR) 0,4 [0,3; 0,6], feminino e UDI {RR 0,1 [0,0; 0,3]}, masculino e UDI {RR 0,1 [0,0; 0,2]}, referência mulher e não UDI (modificação do risco para ocorrência de TB); redução da escolaridade {RR 1,38 [1,32; 1,44]}; número máximo de ARV prescritos {RR 5,13 [4,58; 5,75]}, contagem de CD4 com {RR 1,22 [1,20; 1,24]}, ambos com elevação do risco ao reduzir uma unidade da variável explicativa, e a manifestação de outras doenças oportunistas RR 1,34 [1,27; 1,42]. **Conclusão:** Enquanto a ocorrência de TB esteve associada ao sexo masculino e UDI, a recorrência ao feminino e não UDI, sugerindo-se diferença entre grupos com perfis distintos para ocorrência e recorrência, ou viés de sobrevivência. Prevaleceu a ausência de prescrição de ARV e contagens baixas de CD4 apontando para possível falha na instituição de recursos profiláticos, terapêuticos e propedêuticos em todo o grupo de estudo.

Palavras-chave: HIV, AIDS, tuberculose, doenças oportunistas, ocorrência e recorrência

ABSTRACT

Introduction: Tuberculosis (TB), HIV coinfection and injection drug use (IDU) represent risk for each of these conditions. **Objective:** To ascertain the profile of TB occurrence and recurrence among individuals with HIV/AIDS. **Method:** TB-occurrence and number of TB-episodes/time-free from opportunistic diseases were evaluated in a non-concurrent cohort of HIV/AIDS individuals, in five Brazilian cities, 1986-2002. Explanatory variables (socio-demographics, HIV-exposure, service utilization and clinical/laboratory) were analyzed by the logistic and Poisson models. **Results:** Of the 694 subjects, 67.4% were men (67.4% did not have prophylaxis for opportunistic disease). TB was described in 12.5%. TB occurrence was associated with non-IDU-males (OR=2.1), IDU-males (OR=2.4), IDU-females (OR=4.08); low schooling (OR=1.1), admission to treatment between 1991-1995 (OR=5.0); followed by 1986-1990 (OR=2.9); new opportunistic diseases (OR=2.7)}. The number of TB-episodes/time was associated with non-IDU-males (RR=0.4), IDU-females (RR=0.1) and IDU-males (RR=0.1); low schooling (RR=1.4); antiretroviral (RR=5.1) and CD4-count (RR=1.2), both with increased risk on reduction of one unit of the explanatory-variable; and manifestation of other opportunistic diseases (RR=1.3). **Conclusion:** TB-occurrence was associated with drug use among males while recurrence was associated with non-IDU-females, suggesting either distinct profiles of occurrence/recurrence or survival bias. Absence of antiretroviral was prevalent in low CD4-counts, indicating possible failure to prophylactic-therapeutic and propaedeutic measures.

3.1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) continua sendo um importante problema de saúde pública em especial nos países em desenvolvimento, detentores da maioria dos casos notificados e também dos óbitos registrados (SACKS & PENDLE, 1998; SAWERT et al., 1998; NUNN et al., 2005; SHARMA et al., 2005; CORBETT et al., 2006; HINO et al., 2007; VERMUND & YAMAMOTO, 2007). A doença acarreta grande impacto negativo especialmente em populações negligenciadas (SAWERT et al., 1998; CREPO et al., 1999; RAVIGLIONE, 2003; NUNN et al., 2005), sendo uma importante causa de morte entre os indivíduos vivendo com HIV/AIDS (SACKS & PENDLE, 1998; SAWERT et al., 1998; CARVALHO et al., 2002; RAVIGLIONE, 2003; NUNN et al., 2005; CORBETT et al., 2006; SYLLA et al., 2007; HINO et al., 2007; KIBIKI et al., 2007), pobres e UDI (HINO et al., 2007; SYLLA et al., 2007). O vírus da imunodeficiência humana é um potente risco para tuberculose (TB), não somente por elevar a chance de ativação do *Mycobacterium tuberculosis* latente, mas também por induzir uma rápida progressão da doença e re-infecções (SACKS & PENDLE, 1998; SAWERT et al., 1998; BUCHER et al., 1999; CORBETT et al., 2003; SHARMA et al., 2005; CORBETT et al., 2006; REID et al., 2006; KIBIKI et al., 2007; LANGFORD et al., 2007; VERMUND & YAMAMOTO, 2007). Além de poder retardar o diagnóstico da TB, em especial pelos métodos tradicionais, com resultados falsos negativos (SHARMA et al., 2005; CORBETT et al., 2006; KIBIKI et al., 2007) pode elevar a toxicidade, sobretudo hepática, do tratamento por interações medicamentosas entre fármacos anti-TB e ARV (DWORKIN et al., 2005; SHARMA et al., 2005; REID et al., 2006). Acredita-se que em torno de 13% dos óbitos por HIV/AIDS seja consequência da infecção pelo *M. tuberculosis* (CORBETT et al., 2003; SHARMA et al., 2005; VERMUND & YAMAMOTO, 2007).

No Brasil, poucos estudos estimam co-infecção TB e HIV (STYBLO, 1988; FERREIRA, 1999; GOVERNO... 1999; CARVALHO et al., 2002; SELIG et al., 2004; HINO et al., 2005; DOMINGOS et al., 2008). Entretanto CARVALHO et al. (2002) relataram prevalência de 26,7% de co-infectados TB-HIV e desses casos estudados no Rio de Janeiro entre 1995 e 1997, 73,9% tinham outras condições definidoras de AIDS. Já HINO et al. (2005) encontraram 41,6% de co-infectados entre 1998 e 1999, sob tratamento supervisionado em Ribeirão Preto, São Paulo; valores superiores aos encontrados por SELIG et al. (2004), em 1998, no Rio de Janeiro, em que dos 13989 casos de tuberculose notificados ao Sistema de

Informação de Agravos de Notificação (SINAN), apenas 4141 foram testados para o HIV e desses 26,5% eram positivos. SCHERER et al. (2007) encontraram prevalência de 48,8% de tuberculose ativa entre indivíduos HIV de um hospital universitário em Porto Alegre, Brasil, coletados entre 2003-2004. E DOMINGOS et al. (2008) analisaram casos notificados, em Recife, ao SINAN/TB e Sistema Informação de Mortalidade (SIM) entre 1996 e 2000, e encontraram co-infecção com HIV em 3,16% dos casos de TB, sendo que 86,8% dos óbitos por TB ocorreram nos indivíduos co-infectados. Esses valores são significativamente menores que em locais de elevada prevalência do HIV, como a África do Sul aonde se acredita que 60% dos indivíduos com TB sejam também HIV (ABDOOL KARIM et al., 2004).

A tendência à co-infecção é observada desde a década de 80, período em que as notificações de TB nos Estados Unidos se elevaram começando relatos de falhas terapêuticas e surgimento de cepas multi-resistentes ao bacilo em pacientes hospitalizados (em torno de 23%), sendo a maioria HIV positivos. Estes dados sugeriam não só a importância futura da co-relação entre essas duas infecções, mas também descortinavam uma pobre implementação da terapia entre os doentes, com aproximadamente 89% de cobertura para início de tratamento (RAVIGLIONE, 2003). Em contraponto ao descontrole da doença no final da década de 80, nos anos 90 iniciaram-se estudos demonstrando que a terapia específica para a TB possuía parâmetros farmacoeconômicos favoráveis com custo em torno de 80 a 100 dólares por cura em tratamento ambulatorial. E ainda que o diagnóstico precoce, redução da não adesão, profilaxia e o tratamento adequado da TB, somados à terapia para o HIV poderiam solucionar o problema da alta prevalência e resistência da doença, elevando a sobrevivência à doença reduzindo, portanto os custos associados à mortalidade (HUNG et al., 2003; RAVIGLIONE, 2003; CURRIE et al., 2005; CORBETT et al., 2006).

Sabe-se, contudo que a tríade: co-infecção HIV, tuberculose e o uso de drogas injetáveis contribui para o aumento da incidência e morbi-mortalidades de cada uma das três condições (CORBETT et al., 2003; RAVIGLIONE, 2003; MOORE et al. 2004; SELIG et al., 2004; CURRIE et al., 2005; HINO et al. 2007; LANGFORD et al., 2007; SYLLA et al. 2007), sendo as interfaces dessas associadas ao sexo, características socioeconômicas, nutricionais e culturais (CORBETT et al., 2003; RAVIGLIONE, 2003; LANGFORD et al., 2007; SYLLA et al. 2007). Apesar disso, os especialistas discutem que pouca atenção é dispensada ao desenvolvimento de um cuidado holístico para esses problemas o que reduz a efetividade dos serviços de saúde (NUNN et al., 2005). Esse cuidado envolveria o tripé: detecção e tratamento

para a tuberculose; teste, aconselhamento e tratamento para o HIV/AIDS e finalmente tratamento adequado para o uso e dependência a drogas (NUNN et al., 2005; BALL, 2007; SYLLA et al. 2007). Há ainda poucos estudos que avaliam a morbidade associada à manifestação de TB em indivíduos que vivem com HIV e a sua associação com o uso de drogas, justificando esforços nesse sentido.

3.2 MÉTODO

Este estudo fez parte de um projeto financiado pelo Programa Nacional DST/AIDS (PN DST/AIDS) denominado Avaliação dos Custos e Impacto da Terapia Anti-retroviral no Brasil (COUTTOLENC et al. 2004). Envolveu pesquisa em bases de dados nacionais e consulta a prontuários de indivíduos vivendo com HIV/AIDS atendidos em centros de referência para o tratamento da doença, sendo utilizados nesse somente os dados das papeletas médicas. O delineamento adotado foi de uma coorte não concorrente.

3.2.1 AMOSTRAGEM

A fim de estudar a manifestação de tuberculose (em qualquer sítio e padrão de manifestação), foi obtida por meio de consulta a prontuários de indivíduos vivendo com HIV/AIDS em seguimento ambulatorial e/ou hospital-dia, de janeiro de 1986 a junho de 2002, uma amostra aleatória ponderada baseada na incidência de casos de AIDS notificados ao PN DST/AIDS (MINISTÉRIO..., 2005). Essa foi estratificada em períodos conforme a disponibilidade de anti-retrovirais no Brasil da seguinte forma: 1986-1990 quando a TARV não era disponível (5,8%, n= 40); 1991-1995 época do início da TARV com monoterapia e terapia dupla (34,7%, n= 241), e 1996-2002 quando ocorreu a instituição da HAART (terapia anti-retroviral de alta eficiência) e de políticas para o acesso universal dos indivíduos aos serviços de saúde (59,5%, n= 413) (TEIXEIRA et al., 2004).

Foram critérios de inclusão amostral possuir idade superior a 18 anos, ter diagnóstico de HIV/AIDS e pelo menos um atendimento nos centros de referência para o tratamento do HIV/AIDS das cidades eleitas para o estudo: Belo Horizonte, Minas Gerais, (Centro de Referência ao Tratamento de Belo Horizonte e Hospital Eduardo de Menezes); Recife, Pernambuco (Hospital Universitário Oswaldo Cruz); Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (Hospital Universitário Clementino de Fraga Filho); em Itajaí, Santa Catarina (Hospital-Dia de Itajaí); São Paulo, São Paulo (Centro de Referência ao Tratamento e Hospital Santa Marcelina de São Paulo). Foram registradas as informações desde a entrada do sujeito no serviço até óbito, transferência, abandono ou fim do estudo definido em 30/06/2002. A coleta de dados foi realizada por profissionais de saúde de nível superior, previamente treinados durante o mês de julho de 2003.

O poder de detecção obtido para o evento principal, ocorrência de doenças oportunistas, foi de 92% (LWANGA & LEMESHOW, 1991). Considerando-se os 694 indivíduos que atenderam aos critérios de inclusão, nível de precisão de 1%, prevalência mínima de ocorrência de doenças oportunistas de 62,8% e população de pacientes com AIDS (casos notificados PN DST/AIDS) nos cinco estados em 2002 de 235.216 indivíduos (MINISTÉRIO..., 2005).

3.2.2 VARIÁVEIS

Foi utilizado na coleta dos dados um instrumento, estruturado e pré-codificado, contendo informações do indivíduo: indicadores de utilização dos serviços, condições clínicas e, ocorrência e profilaxia para doenças oportunistas. A partir desse foi estruturado um banco de dados com base em todas as consultas dos indivíduos de 1986 a 2002, sendo, *a posteriori*, agregadas as informações para o indivíduo.

As variáveis respostas utilizadas como indicadores de morbidade pela TB (critério diagnóstico: relato da manifestação da doença em prontuário médico da doença) em indivíduos vivendo com HIV/AIDS foram: a) manifestar ou não TB; b) número de episódios de tuberculose por tempo livre, registrado em prontuário, de qualquer doença oportunística (sucintamente: tempo livre de doença oportunística), sendo que se assumiram os casos novos como *proxy* de incidência uma vez que não é possível, pela fonte de pesquisa, distinguir falha terapêutica, recidiva ou re-infecção. As explicativas incluíram: sócio-demográficas (sexo e escolaridade), exposição ao HIV (fonte provável e parcerias sexuais), período em que o paciente foi atendido, marcadores de utilização de serviço (número de consultas e de ARV prescritos), condições clínicas e laboratoriais [contagens de linfócitos T_{CD4}, número total de doenças oportunistas manifestada (qualquer doença) e total de episódios dessas doenças].

3.2.3 ANÁLISES

As comparações de proporções entre os indivíduos que manifestaram e ou não tuberculose foram realizadas pelo qui-quadrado e de distribuições de frequência pelos métodos de Mann-Whitney U (FISHER & BELLE, 1993). As estatísticas bivariadas foram realizadas pelos modelos de Poisson e logístico e, multivariadas pelo modelo de Poisson (LONG, 1997). Os critérios de seleção das variáveis candidatas ao modelo multivariado foram: valor $p \leq 0,25$, plausibilidade biológica e relevância epidemiológica. Para a permanência das variáveis no modelo final foram considerados $p \leq 0,05$, plausibilidade biológica e relevância

epidemiológica (HOSMER & LEMESHOW, 1989). Foram usados os programas SPSS 11.5 e Stata 8.0.

Essa pesquisa foi aprovada pelos COEP das Universidade de São Paulo (170/02) e Universidade Federal de Minas Gerais (053/03).

3.3 RESULTADOS

Dos 694 portadores de HIV/AIDS, 67,4% (n=468) eram do sexo masculino e tinham mediana de 9,0 anos de estudo (P₂₅: 4,0; P₇₅: 9,0; amplitude de 1,0 a 9,0 anos). Esses indivíduos relataram, predominantemente, parcerias sexuais únicas ou ausentes 58,7% (n=202) em relação às múltiplas 41,3% (n=142) mas, em grande parte deles essa informação era desconhecida (n=350). Havia também preponderância de não usuários de drogas injetáveis (não UDI) 77,0% (n=398) em contraposição a 23,0% de UDI (n=119), sendo o histórico de uso de drogas desconhecido em 177 doentes (25,5% dos casos). A maior parte dos indivíduos foi atendida em centros de referência de São Paulo 40,6% (n=282), seguindo-se Itajaí 24,4% (n=169), Recife 14,0% (n=97), Belo Horizonte 13,0% (n=90,0) e Rio de Janeiro 8,0% (n=56), (TAB 1).

A manifestação de doenças oportunistas ocorreu em 64,1% dos sujeitos. O número de episódios e tipo de doenças oportunistas manifestadas foram: candidíase 30,5% (n=849), tuberculose (TB) 12,5 % (n=87), pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* 10,4% (n=289 manifestações) e outras doenças com 38,6% das manifestações (herpes simples e zoster, citomegalovirose, tumores malignos, toxoplasmoses entre outras doenças mais raras). Entre os indivíduos que manifestaram TB, foram registrados 573 relatos de episódios da doença (dados não apresentados em tabela). Quando se comparou os indivíduos que manifestaram a doença com àqueles que não, verificou-se que a maioria dos que adoeceu era do sexo masculino 82,8% (n=72; p<0,01); com escolaridade mediana de 4,0 anos de estudo (P₂₅: 3,0; P₇₅: 9,0; amplitude de 2,0 a 9,0 anos; p<0,01) e parcerias sexuais únicas/sem parceiros em 59,0% (n=23) dos casos (p= 0,56). A maioria dos pacientes com TB eram não UDI 68,1% (n=47), (p= 0,05). O atendimento desses pacientes ocorreu majoritariamente em São Paulo 56,3% (n=49), seguindo-se Itajaí 29,9% (n=26), Recife 8,0% (n=7), Belo Horizonte 3,4% (n=3) e Rio de Janeiro 2,3% (n=2), (p<0,01). A manifestação de episódios de TB ocorreu em maior proporção em indivíduos que entraram nos serviços de referência entre 1991 a 1995 com 65,5% (n=57), a seguir entre àqueles que iniciaram atendimento entre 1996 e 2002 com 27,6% (n=24) e finalmente para os de 1986 a 1990 com 6,9% (n=6) (p<0,01) (TAB 1).

Ainda na TABELA 1 observam-se informações sobre a utilização de serviço e características clínicas dos indivíduos que manifestaram TB. Em relação aos 694 indivíduos da amostra, obteve-se número mediano de 14,5 consultas/indivíduo (P₂₅: 6,0; P₇₅: 27,3; amplitude de 1,0 a

118,0), sendo o tempo mediano sem a manifestação de nenhuma doença oportunística (tempo livre de doença) e também sem a manifestação de TB idênticos sendo 928,0 dias (P₂₅: 301,8; P₇₅: 1717,5). A minoria realizou profilaxia para alguma doença oportunística (incluindo-se outras além de TB) 8,9% (62 indivíduos). A prescrição de ARV apresentou mediana de 2,0 para o número máximo por indivíduo (P₂₅: 1,0; P₇₅: 3,0). A ocorrência de doenças oportunísticas teve mediana de 1,0 doença/indivíduo (P₂₅: 1,0; P₇₅: 2,0), sendo que essas doenças manifestaram-se em número mediano de um único episódio por portador do HIV/AIDS (P₂₅: zero; P₇₅: 1,0). E finalmente, a mediana da contagem máxima de linfócitos T_{CD4} foi de 492,0 células/mm³ (P₂₅: 287,8; P₇₅: 713,8).

Ao analisar os casos que manifestaram TB, comparando-se aos que não tiveram a doença, a mediana de consultas foi maior, 19,0 (P₂₅: 8,0; P₇₅: 31,0; amplitude de 2,0 a 118,0), (p<0,01); mediana do tempo livre de doença menor, 810,0 dias (P₂₅: 273,0; P₇₅: 1937,0) (p<0,01) assim como o tempo livre de TB mediano de 450,0 dias (P₂₅: 91,0; P₇₅: 1437,0) (p<0,01). Novamente não houve tendência à rotina de profilaxia para a TB, sendo que essa ocorreu em 2,3% dos casos (n=2), sem distinção estatística entre os indivíduos que manifestaram ou não a doença (valor p= 0,08). O número de ARV prescrito para esses indivíduos na consulta anterior à TB teve mediana de zero (P₂₅: zero; P₇₅: 1,0) e o número total de doenças oportunísticas, por indivíduo, mediana de 2,0 (P₂₅: 1,0; P₇₅: 3,0) (p<0,01). As contagens máximas de linfócitos T_{CD4} tiveram mediana de 377,0 (P₂₅: 179,0; P₇₅: 686,5) (p<0,01) e na consulta anterior à manifestação de tuberculose a mediana foi de 234,0 (P₂₅: zero; P₇₅: 668,5). A mediana do número total de doenças oportunísticas manifestadas pelos doentes com TB foi de 2,0 (P₂₅: 1,0; P₇₅: 3,0; valor p<0,01). Avaliando-se especificamente as taxas relativas à TB encontraram-se mediana de 1,0 episódio (P₂₅: 1,0; P₇₅: 4,0). E quando um indivíduo tinha TB ele apresentava uma mediana de um único episódio da doença (P₂₅: 1,0; P₇₅: 4,0), sendo a taxa mediana de episódios de TB por tempo livre de doenças oportunísticas de 1,1 (P₂₅: 0,4; P₇₅: 4,0). O número máximo de ARV prescrito para os sujeitos não teve distinção estatística entre os que adoeceram e não pela TB (p= 0,31) (TAB 1).

Os fatores associados, ao primeiro indicador de morbidade pelo HIV - ocorrência ou não da TB – para os 694 indivíduos da amostra, estão apresentados na TABELA 2. Observou-se que a ocorrência de TB associou-se a: sexo masculino não UDI *odds ratio* (OR) 2,06 [1,22; 3,48], masculino UDI {OR=2,35 [1,24; 4,47]}, feminino UDI {OR 4,08 [1,22; 13,69]}. Além disso, a cada ano de escolaridade que se reduz entre os indivíduos a chance de desenvolvimento de

TB é incrementada em 1,11 vezes ($p < 0,01$). Comparando-se os indivíduos quanto ao período de ingresso no serviço, verifica-se que em relação aos que entraram entre 1996 a 2002, os admitidos entre 1991 e 1995 têm uma chance cerca de cinco vezes maior (OR 5,0 [3,0; 8,4]) de desenvolverem TB ($p < 0,01$); e para aqueles entre 1986 e 1990 essa é incrementada em 2,9 [1,1; 7,5] vezes ($p = 0,03$). Por fim, o número de outras doenças oportunistas que o indivíduo possui também se associou à TB, com um incremento de 2,7 [2,2; 3,4] na chance de manifestação de TB a cada nova doença oportunística que o indivíduo apresentar. Não foram significantes para a ocorrência de TB: o tipo de parcerias sexuais, o número de ARV e a contagem máxima de linfócitos T_{CD4} ($p = 0,97, 0,34$ e $0,91$, respectivamente)

Também na TABELA 2, há a representação dos fatores associados ao segundo indicador de morbidade pelo HIV em estudo: número de episódios de TB por tempo livre de doenças oportunistas. Serão apresentadas, no texto, somente as razões de incidência ajustadas na análise multivariada. No primeiro indicador a categoria de menor risco de morbidade eram mulheres não UDI. Já nesse indicador houve modificação do risco, sendo as mulheres não UDI àquelas que mais experimentaram o evento em estudo (maior risco). Os homens não UDI têm menor risco de desenvolver um episódio de TB por cada ano livre de doenças oportunistas quando comparados às mulheres não UDI, OR 0,4 [0,3; 0,6] ($p < 0,01$); assim como as mulheres UDI, OR 0,1 [0,0; 0,3] ($p = 0,02$) e os homens UDI menos risco OR 0,1 [0,0; 0,2] ($p < 0,01$).

A cada ano de escolaridade que é reduzido entre os indivíduos vivendo com HIV/AIDS há elevação de 1,4 [1,3; 1,4] vezes no risco de desenvolvimento de um episódio de TB por ano livre de doenças oportunistas ($p < 0,01$). O número máximo de ARV prescritos para o sujeito também se mostrou influente sendo que a cada ARV que se reduz na prescrição há um incremento no risco de 5,1 [4,6; 5,7] episódios de TB por ano livre de doenças. A contagem máxima de linfócitos T_{CD4} também se mostrou influente sendo que há o incremento de 1,2 episódios de TB por ano livre de doenças oportunistas na redução de uma unidade dessa contagem e finalmente a manifestação de outras doenças oportunistas eleva o risco de um novo episódio de TB em 1,3 vezes por cada ano livre dessas doenças. O tipo de parcerias sexuais dos indivíduos apesar de apresentar um risco não ajustado elevado: OR de 3,2 [2,2; 4,6] episódios de TB a cada ano livre de doenças oportunistas ($p < 0,01$), não foi incluído nas análises multivariadas devido ao grande número de indivíduos com tal informação desconhecida ($n=350$).

3.4 DISCUSSÃO

Neste estudo foi observada falta de prescrição de ARV na consulta anterior à manifestação da TB, além de ausência de prescrição de profilaxia para qualquer doença oportunística em pacientes com HIV/AIDS atendidos em serviços especializados e que tiveram, na consulta subsequente, diagnóstico de TB. Maior chance de manifestação de TB foi observada em indivíduos do sexo masculino, usuários de drogas injetáveis (UDI), com entrada no serviço entre 1991 e 1995; seguida por 1986 a 1990 e que tiveram outras doenças oportunísticas. Considerando-se outro indicador de morbidade representado pelo número de episódios de TB por tempo livre de doenças oportunísticas, foi encontrado maior risco entre não UDI, em mulheres, naqueles com baixa contagem de linfócitos T_{CD4} e que também apresentaram manifestação de outras doenças oportunísticas. Estes últimos resultados relacionados ao número de episódios, em que se encontrou uma inversão nos indicadores de morbidade relacionados à fonte de exposição e sexo, sugerem fortemente a possibilidade de um viés de sobrevivência uma vez que diferenças na gravidade da doença e no acesso e utilização de serviços poderiam gerar mortalidade superior em UDI e pessoas do sexo masculino.

A co-infecção HIV/TB encontrada nesse estudo (12, 5%) foi condizente com dados apresentados para outras cidades brasileiras que flutuam entre 3,16 e 48,8% em diferentes fontes de informação e períodos calendários (CARVALHO et al., 2002; SELIG et al., 2004; SHERER et al., 2007; DOMINGOS et al., 2008) e também de outros países (CRESPO et al., 1999; NUNN et al., 2005). A co-infecção HIV/TB pode significar falha em estratégias de prevenção e controle de ambas as doenças (SAWERT et al., 1998; HUNG et al., 2003; RAVIGLIONE, 2003; DEPARTMENT..., 2005; NUNN et al., 2005; CORBETT et al., 2006; PIRZADA et al., 2006; SULLIVAN et al., 2007). É descrito por alguns autores (SAWERT et al., 1998; GRABAR et al., 2000; HUNG et al., 2003; ZHOU & KUMARASAMY, 2005; PIRZADA et al., 2006) que contagens baixas de linfócitos T_{CD4} são preditoras do desenvolvimento de doenças oportunísticas. Além disto, pesquisadores (BURCHAM et al., 1991; GRABAR et al., 2000; ZHOU & KUMARASAMY, 2005; PIRZADA et al., 2006; REID et al., 2006; LANGFORD et al., 2007; SULLIVAN et al., 2007) afirmam que o tempo para o desenvolvimento de AIDS pode ser previsto pelas mesmas. DEPARTMENT..., (2005) e WORLD... (2006) propõem o início da terapia anti-retroviral (TARV) com contagens de cerca de 350 células/mm³. Considerando que neste estudo a maioria dos indivíduos que manifestou TB apresentou contagens baixas de linfócitos T_{CD4} tanto nos valores medianos

máximos quanto da consulta anterior ao diagnóstico da TB, podemos afirmar que, apesar do recomendado, prevaleceu a ausência de prescrição de ARV na consulta anterior a manifestação da doença.

Observou-se que além das baixas contagens de linfócitos T_{CD4} e da ausência de prescrição de ARV na consulta anterior à manifestação da doença, a maior parte dos indivíduos vivendo com HIV/AIDS não tem relato de profilaxia para doenças oportunistas (91,1%), em detrimento da recomendação da profilaxia por protocolos internacionais para os indivíduos sintomáticos com baixas contagens de linfócitos T_{CD4} (SAWERT et al., 1998; HUNG et al., 2003; RAVIGLIONE, 2003; DEPARTMENT..., 2005; PIRZADA et al., 2006; SULLIVAN et al., 2007). Este achado é comentado por SELIG et al. (2004) e HINO et al. (2007), os autores discutem que no Brasil a assistência à saúde prestada ao indivíduo com TB ainda é insuficiente com: terapêutica irregular ou inapropriada, diagnóstico tardio da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*; falha em ações de prevenção e na procura por casos sintomáticos. Quadro de carência na estruturação dos serviços de saúde para o atendimento da TB, semelhante ou mais grave ao descrito para o Brasil é relatado por outros autores para outras regiões (HUNG et al., 2003; RAVIGLIONE, 2003; ABDOOL KARIMA et al., 2004; SELIG et al., 2004; CORBETT et al., 2007; ZHANG et al., 2007).

Alternativamente ao foco do problema na TB, alguns autores apontam à ocorrência de doenças oportunistas em indivíduos vivendo com HIV/AIDS como falência da prevenção secundária ao HIV (SAWERT et al., 1998; ABDOOL KARIMA et al., 2004; CORBETT et al., 2007; HINO et al., 2007; SULLIVAN et al., 2007). Esta omissão pode ocasionar um incremento nos prognósticos desfavoráveis da doença e está associada ao diagnóstico tardio da infecção pelo vírus, ou na ligação entre o diagnóstico do HIV e o cuidado efetivo (instituição de TARV e profilaxias específicas quando elegíveis e de condutas propedêuticas para monitorização das condições de saúde do paciente); à ausência ou inadequação da prescrição de antiretrovirais (ARV), profilaxia para doenças oportunistas ou resistência aos ARV prescritos (SAWERT et al., 1998; HUNG et al., 2003; RAVIGLIONE, 2003; ABDOOL KARIMA et al., 2004; NUNN et al., 2005; MELCHIOR et al., 2006; CORBETT et al., 2007; SULLIVAN et al., 2007). Subsidiando a hipótese de prognóstico desfavorável nos co-infectados e que o suporte efetivo para o controle da TB e do HIV ainda não está amplamente instalado, DOMINGOS et al. (2008) encontraram que 86,8% dos óbitos por TB ocorreram em co-infectados, apesar de haver o relato espontâneo de co-infecção para a minoria dos casos de

TB (3,16%) em Recife. CARVALHO et al. (2002), após 350 dias de acompanhamento de indivíduos com TB, encontraram probabilidade de sobrevivência à doença de 80% em monoinfectados e somente de 49,4% em co-infectados com o HIV ($p < 0,001$) e um risco relativo de 4,2 para a infecção pelo HIV em pacientes com TB.

Em nosso estudo encontrou-se também maior chance para manifestar TB em homens de forma semelhante à demonstrada por outros autores em outras populações e períodos calendários (ANTUNES & WALDMAN, 1999; SELIG et al., 2001; CARVALHO et al., 2002; VÁZQUEZ et al., 2003; DWORKIN et al., 2005; HINO et al., 2005; MOSAM et al., 2005; NUNN et al., 2005; SHARMA et al., 2005; CORBETT et al., 2007; LANGFORD et al., 2007; MUGA et al., 2007; SULLIVAN et al., 2007). HINO et al. (2007), em um estudo com a população brasileira e em período de tempo similar (1981 a 2001), encontraram características demográficas e manifestação de TB semelhantes as da amostra. Fato também relatado por CARVALHO et al. (2002) e SELIG et al. (2004) para o estado do Rio de Janeiro.

Apesar disso, houve maior risco de manifestação de vários episódios de TB em mulheres. A explicação para a divergência entre os dois indicadores de morbidade (ter ou não TB e número de episódios da doença no tempo) pode estar associada à maior letalidade da doença em homens o que ocasionaria um viés de sobrevivência na amostra. HINO et al. (2007) encontraram, no Brasil, taxas de óbito por TB superiores para homens corroborando essa hipótese. A letalidade diferencial entre os sexos, além de associada a maior prevalência da doença em homens (HINO et al., 2007; DOMINGOS et al., 2008), provavelmente está também associada a características comportamentais favoráveis nas mulheres com maior acesso e utilização dos serviços de saúde (BARNES et al., 2003; HINO et al., 2007) o que propiciaria um melhor controle das infecções tanto pelo *Mycobacterium tuberculosis* quanto pelo HIV. Além disso, os homens com TB apresentam maior tempo entre o início da doença e a procura por tratamento e maior prevalência de alcoolismo (preditor de doença grave) (HINO et al., 2007).

Contrastando com esses autores, SIMWAKA et al. (2007) encontraram maior risco de adoecimento por TB em Malawi para as mulheres, sendo esse achado, provavelmente, fruto da confusão entre o gênero e a maior pobreza no sexo feminino. Já SACKS & PENDLE (1998) mostraram maior mortalidade hospitalar pela TB entre mulheres na África do Sul. Os autores, entretanto não discutem a influência da utilização de serviços ou da pobreza nesse

indicador. Semelhantemente a esses autores HUONG et al. (2007) encontraram maior atraso no tempo para o diagnóstico da doença em mulheres. Os autores aventam a possibilidade de que no Vietnã as mulheres tenham menor acesso aos serviços de saúde e também procuram, com maior frequência, profissionais com baixa qualificação quando comparadas aos homens. Entretanto VREE et al. (2007) afirmam não haver mortalidade diferencial entre os sexos no Vietnã, em estudo de uma coorte.

Além da importância do sexo na morbidade diferencial por TB, a interação entre as variáveis: sexo e fonte de exposição também propiciaria divergência nesses indicadores. Isto porque os UDI são predominantemente do sexo masculino. E, a co-infecção HIV, TB e o uso de drogas injetáveis possuem interfaces aonde cada uma das condições contribui para o aumento da incidência e morbi-mortalidades das outras (LANGFORD et al., 2007; MUGA et al., 2007; SYLLA et al. 2007). Nesse sentido o uso de drogas injetáveis propiciaria uma porta para a infecção para vírus HIV, com práticas de compartilhamento de utensílios não seguras (CAIAFFA et al. 2003a,b; NASH et al., 2005; FERREIRA et al. 2006; LANGFORD et al., 2007), menor acesso e utilização de serviços de saúde, e maior mortalidade por outras causas (STRATHDEE et al., 1998; BASSETTI et al. 1999; MOCROFT et al., 1999; JUNGHANS et al. 1999; ROMPALO et al., 2001; MOCROFT et al. 2004; MOORE et al. 2004; SHARMA et al., 2005; ACEIJAS et al., 2006; NASH et al., 2005; CARDOSO et al., 2006; MELO et al., 2006; VLAHOV et al., 2006; BOBROVA et al., 2007; LANGFORD et al., 2007; MORRIS et al., 2007; MUGA et al., 2007).

Corroborando a hipótese de mortalidade diferencial para UDI, SULLIVAN et al. (2007) encontraram uma taxa de infecções oportunistas em UDI superior (14,9 diagnósticos por 100 pessoas em cuidado) aos não usuários de drogas injetáveis (13,4 diagnósticos por 100 pessoas em cuidado) ($p < 0,01$). Assim como alguns autores afirmam haver maior mortalidade entre os UDI (NASH et al., 2005; HINO et al., 2007; LANGFORD et al., 2007; DOMINGOS et al., 2008). MOORE et al. (2004) relatam menor tempo de duração da HAART e maior chance de adoecimento por doenças oportunistas para os UDI, em análise estratificada pelos períodos de implementação da TARV. Em contraponto aos achados anteriormente citados, MORRIS et al. (2007) afirmaram não haver distinção quanto ao risco de modificação de esquema terapêutico conforme o uso de drogas injetáveis em estudo com três coortes americanas.

Nesse estudo o maior risco de morbidade esteve associado a entrar no serviço de saúde entre 1991 a 1995, seguido por 1986 a 1990, sendo o período de 1996 a 2002 com menor risco de adoecimento por TB. Esses achados então em acordo com os relatos históricos de TEIXEIRA et al. (2004) sobre a estruturação dos serviços de saúde e implantação universal da HAART (terapia anti-retroviral de alta eficiência) para o atendimento dos indivíduos vivendo com HIV/AIDS a partir de 1996. Outros autores também relatam à redução das morbimortalidades por TB na era pós HAART (MOTA et al., 2003; ABDOOL KARIMA et al., 2004; JERENE et al., 2006; HINO et al., 2007; MUGA et al., 2007). Provavelmente a inversão de risco entre os períodos 1986-1990 e 1991-1995 esteja relacionada à mortalidade superior no primeiro período, época aonde havia dificuldade e atraso no diagnóstico do HIV/AIDS e ausência de ARV disponíveis, mesmo em modalidades de mono ou terapia dupla (parcialmente disponíveis a partir de 1991) (TEIXEIRA et al., 2004; RAVIGLIONE, 2003; PIRZADA et al., 2006; HINO et al., 2007), possibilitando a ocorrência de viés de sobrevivência na amostra. Essa hipótese é corroborada por achados semelhantes de MUGA et al. (2007) em períodos calendários: antes de 1992, 1992 a 1996 e 1997 a 2004 e duas coortes espanholas (Catalunha e Valencia).

Esse estudo objetivou estudar a morbidade associada ao HIV/AIDS, por meio de dois indicadores para as infecções pelo *Mycobacterium tuberculosis*: ter ou não TB e o número de episódios da doença manifestada pelo tempo livre de doenças oportunistas. Contudo não se pretendeu distinguir entre as falhas de tratamento ou re-infecções de um mesmo indivíduo. Além disso, as contagens de linfócitos T_{CD4} foram utilizadas como indicadores de condição clínica, não sendo objetivo a discussão de critérios de elegibilidade dos pacientes a receberem tratamento, que nesse estudo trata-se de “intenção de tratamento” registrada por meio de prescrição.

A fonte de informação utilizada foi o prontuário médico o que possibilita a ocorrência de viés de sobrevivência pela procura diferencial por atendimento dos casos mais leves, sobreviventes, à doença e também de viés de informação e anotação. Desta forma, não pode ser descartada a possibilidade de registro diferencial dos dados de um dos indicadores ou para alguma das categorias de exposição ou sexo em estudo. Na coleta dos dados foi realizado estudo de concordância das respostas somente para o piloto, sítio de São Paulo, apesar de haver outras equipes além da paulista. Também não foi possível agregar informações sobre a densidade da

prevalência de TB e HIV nos diferentes sítios em estudo o que pode implicar em viés de prevalência nas variáveis indicadoras de morbidade.

Como o estudo analisou somente a tuberculose como indicador de morbidade pela infecção do HIV e os recursos terapêuticos registrados tratam-se de “intenção de tratamento”, recomendam-se estudo observacionais prospectivos, com entrevistas aos indivíduos HIV/AIDS, que determinem, para o Brasil, as doenças oportunistas sentinela na era HAART, e se possível, com instrumentos padronizados para o registro das informações. Assim como a avaliação dos critérios de elegibilidade ao início da terapia, verificação da adequação da monitorização dos tratamentos e da satisfação dos usuários com os serviços. Tudo isso objetivando a prevenção da ocorrência de doenças oportunistas nos sujeitos que vivem com o HIV, reduzindo por conseqüência a morbi-mortalidades associadas à AIDS.

Outras sugestões seriam: a) o desenvolvimento de centros de cuidado holístico dos sujeitos com tratamento de DST, tuberculose e do uso de drogas com ações que propiciem a adesão aos tratamentos; detecção e tratamento para a tuberculose; teste, aconselhamento e tratamento para DST e finalmente tratamento para o uso e dependência a drogas, conforme já apontado por alguns autores (ABDOOL KARIMA et al., 2004; GUNN et al., 2005; NUNN et al., 2005; LANGFORD et al., 2007; SYLLA et al. 2007); b) e que nesses centros de cuidado houvesse a interação entre poder público, sociedade civil organizada e academia de forma a propiciar tratamentos adequados e custo efetivos a todos os estratos populacionais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDOOL KARIMA, S. S.; ABDOOL KARIMA, Q.; FRIEDLAND, G.; LALLOO, U.; SADR, W. M.; START PROJECT. Implementing antiretroviral therapy in resource constrained settings: opportunities and challenges in integrating HIV and tuberculosis care. *AIDS*. v. 18, p. 975–979, 2004.

ACEIJAS, C.; OPPENHEIMER, E.; STIMSON, G. V.; ASHCROFT, R. E.; MATIC, S.; HICKMAN, M.; REFERENCE GROUP ON HIV/AIDS PREVENTION AND CARE AMONG IDU IN DEVELOPING AND TRANSITIONAL COUNTRIES. Antiretroviral treatment for injecting drug users in developing and transitional countries 1 year before the end of the ‘Treating 3 million by 2005. Making it happen. The WHO strategy’ (‘3by5’). *Addiction*. v. 101, p. 1246–1253, 2006.

ANTUNES, J. L. F., WALDMAN, E. A. Tuberculosis in the twentieth century: time-series mortality in São Paulo, Brazil, 1900-1997. *Cad Saúde Pública*. v. 15, p. 463-76, 1999.

BARNES, P. M.; ADAMS, P. F.; SCHILLER, J. S. Summary health statistics for the U.S. population: National Health Interview Survey, 2001. *Vital Health Stat* 10. 2003; 217:1-82.

BASSETTI, S.; BATTEGAY, M.; FURRER, H.; RICKENBACH, M.; FLEPP, M.; KAISER, L et al. Why Is Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) Not Prescribed or Discontinued? *JAIDS*. v. 21, p. 114-119, 1999.

BOBROVA, N.; SARANG, A.; STUIKYTE, R.; LEZHENTSEV, K. Obstacles in provision of anti-retroviral treatment to drug users in Central and Eastern Europe and Central Asia: A regional overview. *International Journal of Drug Policy*. v. 18, p. 313–318, 2007.

BUCHER, H. C.; GRIFFITH, L. E.; GUYATT, G. H. et al. Isoniazid prophylaxis for tuberculosis in HIV infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *AIDS*. v. 13, p. 501-507, 1999.

BURCHAM, J.; MARMOR, M.; DUBIN, N.; TINDALL, B.; COOPER, D. A.; BERRY, G.; PENNY, R: CD4% is the best predictor of development of AIDS in a cohort of HIV-infected homosexual men. *AIDS*. v. 5, p. 365-372, 1991.

a CAIAFFA, W. T.; MINGOTI S. A.; PROIETTI, F. A.; CARNEIRO-PROIETTI, A. B.; SILVA, R. C.; LOPES, A. C.; DONEDA, D. Estimation of the number of injecting drug users attending an outreach syringe-exchange program and infection with human immunodeficiency virus (HIV) and hepatitis C virus: the AJUDE-Brasil project. *J Urban Health*. v. 80, p. 106-114, 2003.

b CAIAFFA, W. T.; PROIETTI, F. A.; CARNEIRO-PROIETTI, A. B.; MINGOTI, S. A.; DONEDA, D.; GANDOLFI, D.; REIS, A. C.; EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF INJECTION DRUG USERS IN BRAZIL (AJUDE-BRASIL PROJECT). The dynamics of the human immunodeficiency virus epidemics in the south of Brazil: increasing role of injection drug users. *Clin Infect Dis*. suppl 5, S376-381, 2003.

CARDOSO, M. N.; CAIAFFA, W. T.; MINGOTI, S. A. et al. Incidência de AIDS e mortalidade em usuários de drogas injetáveis: Projeto AjUDE-Brasil II. *Cad. Saúde Pública*. v. 22, p. 827-837, 2006.

CARVALHO, A. C.C.; NUNES, Z. B.; MARTINS, M. et al. Clinical presentation and survival of smear-positive pulmonary tuberculosis patients of a University General Hospital in a developing country. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. v.97, p.1225-1230, 2002.

CORBETT, E. L.; WATT; NEFF WALKER, C. J.; MAHER, D.; WILLIAMS, B. G.; RAVIGLIONE, M. C.; DYE, C. The Growing Burden of Tuberculosis - Global Trends and Interactions With the HIV Epidemic. *Arch Intern Med*. v. 163, p. 1009-1021, 2003.

CORBETT, E. L.; MARSTON, B.; CHURCHYARD, G. J.; DE COCK, K. M. Tuberculosis in sub-Saharan Africa: Opportunities, challenges and change in the era of antiretroviral treatment. *Lancet*. v. 367, p. 926-937, 2006.

CORBETT, E. L.; BANDASON, T.; CHEUNG, Y. B.; MUNYATI, S.; GODFREY-FAUSSETT, P. ; HAYES, R.; CHURCHYARD, G.; BUTTERWORTH, A.; MASON, P. Epidemiology of Tuberculosis in a High HIV Prevalence Population Provided with Enhanced Diagnosis of Symptomatic Disease. *PLoS Medicine* v. 4, 164-172, 2007.

COUATOLENC, B. F.; CAIAFFA, W. T.; PLUCIENNICK, A. M. A.; SANTOS, N. J.; WALDVOGEL, B.; MARQUES, H. H. S.; AVEIRO, M. I. G.; CORNETTA, V. K.; MELO, A. C.; CARDOSO, M. N. Análise de Custo e Impacto da Terapia Antiretroviral - Relatório Final de Pesquisa. Convênio Faculdade de Saúde Pública-Coordenação Nacional DST/AIDS-UNESCO, São Paulo, 2004.

CRESPO, M. P.; CORRAL, R. H.; ALZATE, A. CARRASQUILLA, G.; SÁNCHEZ, N. Infecciones micobacterianas en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en Cali, Colombia. *Annals of Internal Medicine*. v. 133, p. 401-410, 2000.

CURRIE, C. S. M.; FLOYD, K.; WILLIAMS, B. G.; DYE, C. Cost, affordability and cost-effectiveness of strategies to control tuberculosis in countries with high HIV prevalence *BMC Public Health*. v. 5, 2005, 14p.

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Clinical Guidelines for the Treatment and Management of HIV. 2005. 118p.

DOMINGOS, M. P.; CAIAFFA, W. T.; COLOISMO, E. A. Mortality, TB/HIV co-infection, and Treatment Propout: Predictors of Tuberculosis Prognosis in Recife, Pernambuco State, Brazil. *Cad. Saúde Pública*. v. 24, p. 1-10, 2008.

DWORKIN, M.; ADAMS, M. R.; COHN, D. L.; DAVIDSON, A. J.; BUSKIN, S.; HORWITCH, C.; MORSE, A.; SACKOFF, J.; THOMPSON, M.; WOTRING, L.; MCCOMBS, S. B.; JONES, J. L. Factors That Complicate the Treatment of Tuberculosis in HIV-Infected Patients. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. v. 39, p. 464-470, 2005.

FERREIRA, V. M. B. Análise da subnotificação de caos de Aids no contexto da assistência hospitalar coberta pelo SUS: implicações e intervenções potenciais. [Dissertação de mestrado

em Saúde Pública]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz 1999. In: SELIG, L.; BELO, M.; CUNHA, A. J. L. A.; TEIXEIRA, E. G.; BRITO, R.; LUNA, A. L.; TRAJMAN, A. Óbitos atribuídos à tuberculose no Estado do Rio de Janeiro. *J Bras Pneumol.* v. 30, p. 417-424, 2004.

FERREIRA, A. D.; CAIAFFA, W. T.; BASTOS, F. I. et al. Usuários de drogas injetáveis que (des)conhecem seu status sorológico para a infecção pelo HIV: achados do Projeto AJUDE-Brasil II. *Cad. Saúde Pública.* v.22, p. 815-826, 2006.

FISHER, L. D.; BELLE, G. V. *Biostatistics: A Methodology for Health Sciences.* New York: John Wiley & Sons. 1993.

GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO. Secretaria de Estado de Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação de Tuberculose 1998. Análise de dados Assessoria de Pneumologia Sanitária 1999. In: SELIG, L.; BELO, M.; CUNHA, A. J. L. A.; TEIXEIRA, E. G.; BRITO, R.; LUNA, A. L.; TRAJMAN, A. Óbitos atribuídos à tuberculose no Estado do Rio de Janeiro. *J Bras Pneumol.* v. 30, p. 417-424, 2004.

GRABAR, S.; MOING, V.; GOUJARD, C.; LEPORT, C.; KAZATCHKINE, M. D.; COSTAGLIOLA, D.; WEISS, L. Clinical Outcome of Patients with HIV-1 Infection according to Immunologic and Virologic Response after 6 Months of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Annals of Internal Medicine.* v. 133,p. 401-410, 2000.

GUNN, R. A.; LEE, M. A.; CALLAHAN, D. B.; GONZALES, P.; MURRAY, P. J.; MARGOLIS, H. S. Integrating Hepatitis, STD, and HIV Services into a Drug Rehabilitation Program. *American Journal of Preventive Medicine.* v. 29, p. 27–33, 2005.

HINO, P.; SANTOS, C. B.; VILLA, T. C. S; MUÑIZ, J. N.; MONROE. Tuberculosis patients submitted to Supervised Treatment. Ribeirão Preto- São Paulo-Brazil. 1998 and 1999. *Rev Latino-am Enfermagem.* v. 13, p. 27-31, 2005.

HINO, P.; COSTA-JÚNIOR, M. L.; SASSAKI, C. M.; OLIVEIRA, M. F.; VILLA, T. C. S.; SANTOS, C. B. Time series of tuberculosis mortality in Brazil (1980-2001). *Rev Latino-am Enfermagem.* v. 15, p. 936-41, 2007.

HOSMER, D.W.; LEMESHOW, S. 1989. *Applied Logistic Regression.* New York, John Wiley, 307p.

HUNG, C.; CHEN, M.; HSIAO, C.; HSIEH, S.; SHENG, W.; CHANG, S. Improved outcomes of HIV-1-infected adults with tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* v. 17, p. 2615–2622, 2003.

HUONG, N. T.; VREE, M.; DUONG, B. D.; KHANH, V. T.; LOAN, V. T.; CO, N. V.; BORGDORFF, M. W.; COBELENS, F. G. Delays in the diagnosis and treatment of tuberculosis patients in Vietnam: a cross-sectional study. *BMC Public Health.* v. 7, 2007, 8p.

JERENE, D.; NÆSS, A. LINDTJØRN, B. Antiretroviral therapy at a district hospital in Ethiopia prevents death and tuberculosis in a cohort of HIV patients. *AIDS Research and Therapy.* v. 3, 2006. 8p.

JUNGHANS, C.; LOW, N.; CHAN, P.; WITSCHI, A.; VERNAZZA, P.; EGGER, M. Uniform risk of clinical progression despite differences in utilization of highly active antiretroviral therapy: Swiss HIV Cohort Study. *AIDS*. v. 13, p. 2547-2554, 1999.

KIBIKI, G. S.; MULDER, B.; VEN, A. J. A. M.; SAM, N.; BOREE, M. J.; ZENDEN, A.; DOLMANS, W. M. V. Laboratory diagnosis of pulmonary tuberculosis in TB and HIV endemic settings and the contribution of real time PCR for *M. tuberculosis* in bronchoalveolar lavage fluid. *Tropical Medicine and International Health*. v. 12, p. 1210-1217, 2007.

LANGFORD, S. E.; ANANWORANICH, J.; COOPER, D. A. Predictors of disease progression in HIV infection: a review. *AIDS Research and Therapy*. v. 4, 2007. 14p.

LONG, J. S. Regression Models for categorical and limited dependent variables. Sage Publications. 296p. 1997.

LWANGA SK, LEMESHOW S. Sample size determination in health studies: a practical manual. Geneva: World Health Organization. 1991.

MELCHIOR, R.; NEMES, M. I. B.; BASSO, C. R.; CASTANHEIRA, E. R. L.; ALVES, M. T. S. B.; BUCHALLA, C. M.; DONINI, A. A.; EQUIPE QUALIAIDS. Evaluation of the organizational structure of HIV/AIDS outpatient care in Brazil. *Rev. Saúde Pública*. v. 40, p. 1-9, 2006.

MELO, A. C.; CAIAFFA, W. T.; CÉSAR, C. C.; DANTAS, R. V.; COUTTOLENC, B. F. Utilization of HIV/AIDS treatment services: comparing injecting drug users and other clients. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 22, p. 803-813, 2006.

(a) MINISTÉRIO DA SAÚDE. Consenso sobre Terapia Anti-retroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV: 1997. <http://www.AIDS.gov.br> (acessado em 10/nov/2004)

(b) MINISTÉRIO DA SAÚDE. Consenso sobre Terapia Anti-retroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV: 1998. <http://www.AIDS.gov.br> (acessado em 10/nov/2004)

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Informações de Saúde: População Residente – Brasil. http://www.AIDS.gov.br/tabnet_AIDS.htm (acessado em 13/mar/2005)

MOCROFT, A.; MADGE, S.; JOHNSON, A. M.; LAZZARIN, A.; CLUMECK, N.; GOEBEL, F. D et al. A comparison of exposure groups in the EuroSIDA study: starting highly active antiretroviral therapy (HAART), response to HAART, and survival. *J Acquir Immune Defic Syndr*. v. 22, p. 369-378, 1999.

MOCROFT A, GATELL J, REISS P, LEDERGERBER B, KIRK O, VELLA S et al. Causes of death in HIV infection: the key determinant to define the clinical response to anti-HIV therapy. *AIDS*. v. 19, p. 2333-2337, 2004.

MOSAM, A.; CASSOL, E.; PAGE, T.; BODASING, U.; CASSOL, S.; DAWOOD, H. et al. Generic antiretroviral efficacy in AIDS-associated Kaposi's sarcoma in sub-Saharan Africa. *AIDS*. v. 19, p. 441-443, 2005.

MOTA, F. F.; VIEIRA-DA-SILVA, L. M.; PAIM, J. S.; COSTA, M. C. N. Distribuição espacial da mortalidade por tuberculose em Salvador, Bahia, Brasil: Spatial distribution of tuberculosis mortality in Salvador, Bahia, Brazil. *Cad. Saúde Pública*. v. 19, p. 915-922, 2003.

MUGA, R.; FERREROS, I.; LANGOHR, K.; OLALLA, P. G.; ROMERO, J.; QUINTANA, M.; ALASTRUE, I.; BELDA, J.; TOR, J.; PÉREZ-HOYOSB, S.; AMO, J.; SPANISH MULTICENTER STUDY GROUP OF SEROCONVERTERS (GEMES). Changes in the incidence of tuberculosis in a cohort of HIV-seroconverters before and after the introduction of HAART. *AIDS*. v. 21, p. 2521-2527, 2007.

NASH, D.; KATYAL, M.; SHAH, S. Trends in predictors of death due to HIV-related causes among persons living with AIDS in New York City: 1993-2001. *Journal of Urban Health-Bulletin of the New York Academy of Medicine*. v. 82, p. 584-600, 2005.

NUNN, P.; WILLIAMS, B.; FLOYD, K.; DYE, C.; ELZINGA, G.; RAVIGLIONE, M. Tuberculosis control in the era of HIV. *Nature Reviews*. v. 5, p.810-826, 2005.

PIRZADA, Y.; KHUDER, S.; DONABEDIAN, H. Predicting AIDS-related events using CD4 percentage or CD4 absolute counts. *AIDS Research and Therapy*. v. 3, 2006. 6p.

RAVIGLIONE, M. C. The TB epidemic from 1992 to 2002. *Tuberculosis*. v. 83, p. 4-14, 2003.

REID, A.; SCANO, F.; GETAHUN, H.; WILLIAMS, B.; DYE, C.; NUNN, P.; DE COCK, K. M.; HANKINS, C.; MILLER, B.; CASTRO, K. G.; RAVIGLIONE, M. C. Towards universal access to HIV prevention, treatment, care, and support: the role of tuberculosis/HIV collaboration. *Lancet Infect Dis*. v. 6, p. 483-495, 2006.

ROMPALO, A. M.; SHAH, N.; MAYER, K.; SCHUMAN, P.; KLEIN, R. S.; DAWN, K.; VLAHOV, D. Influence of injection drug use behavior on reported antiretroviral therapy use among women in the HIV epidemiology research setudy: on-site versus referral care. *J Acquir Immune Defic Syndr*. v. 28, p. 28-34, 2001.

SACKS, L. V.; PENDLE, S. Factors Related to In-hospital Deaths in Patients With Tuberculosis. *Arch Intern Med*. v. 158, p. 1916-1922, 1998.

SAWERT, H.; GIRARDI, E.; ANTONUCCI, G.; RAVIGLIONE, M. C.; VIALE, P.; IPPOLITO, G.; GISTA. Preventive Therapy for Tuberculosis in HIV-Infected Persons: Analysis of Policy Options Based on Tuberculin Status and CD4+ Cell Count. *Arch Intern Med*. v. 158, p. 2112-2121, 1998.

SHARMA, S. K.; MOHAN, A.; KADHIRAVAN, T. HIV-TB co-infection: epidemiology, diagnosis and management. *Indian J Med Res*. v. 121, p. 550-567, 2005.

SCHERER, L. C.; SPERHACKE, R. D.; JARCZEWSKI, C.; CAFRUNE, P. I.; MINGHELLI, S.; RIBEIRO, M. O.; MELLO, F. C.; RUFFINO-NETTO, A.; ROSSETTI, M.;

KRITSKI, A. L. PCR colorimetric dot-blot assay and clinical pretest probability for diagnosis of Pulmonary Tuberculosis in Smear-Negative patients. *BMC Public Health*. v. 20, 2007, 28p.

SELIG, L.; BELO, M.; CUNHA, A. J. L. A.; TEIXEIRA, E. G.; BRITO, R.; LUNA, A. L. et al. Óbitos atribuídos à tuberculose no Estado do Rio de Janeiro. *J Bras Pneumol*. v. 30, p. 417-424, 2001.

SIMWAKA, B. N.; BELLO, G.; BANDA, H.; CHIMZIZI, R.; SQUIRE, B. S. B.; THEOBALD, S. J. The Malawi National Tuberculosis Programme: an equity analysis. *International Journal for Equity in Health*. v. 6, 2007, 20p.

STRATHDEE, S. A.; PALEPU, A.; CORNELISSE, P. G.; YIP, B.; O'SHAUGHNESSY, M. V.; MONTANER, J. S et al. Barriers to use of free antiretroviral therapy in injection drug users. *JAMA*. v. 12, p. 547-549, 1998.

STYBLO, K. Epidemiologia descriptiva de la tuberculosis. Chile 1988; 7-27. In: SELIG, L.; BELO, M.; CUNHA, A. J. L. A.; TEIXEIRA, E. G.; BRITO, R.; LUNA, A. L.; TRAJMAN, A. Óbitos atribuídos à tuberculose no Estado do Rio de Janeiro. *J Bras Pneumol*. v. 30, p. 417-424, 2004.

SULLIVAN, P. S.; DENNISTON, M.; MCNAGHTEN, A. D.; BUSKIN, S. E.; BROYLES, S. T.; MOKOTOFF, E. D. Use of a population-based survey to determine incidence of AIDS-defining opportunistic illnesses among HIV-positive persons receiving medical care in the United States. *AIDS Research and Therapy*. v. 4, 2007, 7p.

SYLLA, L.; BRUCE, D.; KAMARULZAMAN, A.; ALTICE, FL. Integration and co-location of HIV/AIDS, tuberculosis and drug treatment services. *International Journal of Drug Policy*. v. 18, p. 306-312, 2007.

TEIXEIRA, P. R.; VITÓRIA, M. A.; BARCAROLO, J. Antiretroviral treatment in resource-poor settings: the Brazilian experience. *AIDS* 2004; 18 Suppl 3: S5-S7.

VÁZQUEZ, E. G.; CEDILLOS, R. A.; WHEELER, D. A. Clinical and demographic features of HIV infection in El Salvador. *Pan Am J Public Health*. v.13, p. 327-331, 2003.

VLAHOV, D.; METZGER, D. S.; CELENTANO, D. D. Access to highly active antiretroviral therapy for injection drug users: adherence, resistance and death. *Cad Saúde Pública*. v. 22, 705-731, 2006.

VERMUND, S. H.; YAMAMOTO, N. Co-infection with human immunodeficiency virus and tuberculosis in Ásia. *Tuberculosis*. v. 87, p. S18-S25, 2007.

VREE, M.; HUONG, N. T.; DUONG, B. D.; SY, D. N.; VAN, L. N.; CO, N. V.; COBELENS, F. G.; BORGDORFF, M. W. Mortality and failure among tuberculosis patients who did not complete treatment in Vietnam: a cohort study. *BMC Public Health* v. 7, 2007, 8p.

ZHANG, T.; TANG, S.; JUN, G.; WHITEHEAD, M. Persistent problems of access to appropriate, affordable TB services in rural China: experiences of different socio-economic groups. *BMC Public Health*. v. 7, 2007, 12p.

ZHOU, J.; KUMARASAMY, N. Predicting short-term disease progression among HIV-infected patients in Asia and the Pacific region: preliminary results from the TREAT Asia HIV Observational Database (TAHOD). *HIV Medicine*.v. 6, p. 216–223, 2005.

WOLFE, D. Paradoxes in antiretroviral treatment for injecting drug users: Access, adherence and structural barriers in Asia and the former Soviet Union. *International Journal of Drug Policy*. v. 18, p. 246-254, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION: Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents in resource-limited settings: towards universal access. Geneva: Suíça. World Health Organization. 2006.

Tabela 1: Características sócio-demográficas, de utilização de serviços e informações clínicas de indivíduos portadores HIV/AIDS atendidos em centros de referência de cinco cidades brasileiras de 1986 a 2002 em relação à manifestação de Tuberculose

Características	Todos (n=694)	Tuberculose		p valor *
		Não (n=607)	Sim (n=87)	
<i>Sexo</i> ¹				
Masculino	468,0 (67,4)	396,0 (65,2)	72,0 (82,8)	<0,01
Feminino	226,0 (32,6)	211,0 (34,8)	12,0 (17,2)	
<i>Escolaridade</i> ^{2,3}	9,0 (4,0; 9,0)	9,0 (4,0; 9,0)	4,0 (3,0; 9,0)	<0,01
<i>Parcerias sexuais</i> ^{1,4}				
Única/sem parceiros	202,0 (58,7)	179,0 (58,7)	23,0 (59,0)	0,56
Múltipla	142,0 (41,3)	126,0 (41,3)	16,0 (41,0)	
<i>Fonte de exposição</i> ^{1,5}				
Não UDI	398,0 (77,0)	351,0 (78,3)	47,0 (68,1)	0,05
UDI	119,0 (23,0)	97,0 (21,7)	22,0 (31,9)	
<i>Município de origem</i> ^{1,6}				
São Paulo	282,0 (40,6)	233,0 (38,4)	49,0 (56,3)	<0,01
Itajaí	169,0 (24,4)	143,0 (23,6)	26,0 (29,9)	
Recife	97,0 (14,0)	90,0 (14,8)	7,0 (8,0)	
Belo Horizonte	90,0 (13,0)	87,0 (14,3)	3,0 (3,4)	
Rio de Janeiro	56,0 (8,0)	54,0 (8,9)	2,0 (2,3)	
<i>Período entrada no serviço</i> ¹				
1996 a 2002	413,0 (59,5)	389,0 (64,1)	24,0 (27,6)	<0,01
1991 a 1995	241,0 (34,7)	184,0 (30,3)	57,0 (65,5)	
1986 a 1990	40,0 (5,8)	34,0 (5,6)	6,0 (6,9)	
Dados de utilização de serviços				
<i>Consultas</i> ²	14,5 (6,0; 27,3)	14,5 (6,0; 27,0)	19,0 (8,0; 31,0)	<0,01
<i>Tempo de contribuição livre de doenças oportunistas (dias)</i> ²	928,0 (301,8; 1717,5)	960,0 (341,0; 1714,0)	810,0 (273,0; 1937,0)	<0,01
<i>Tempo de contribuição livre de tuberculose (dias)</i> ²	928,0 (301,8; 1717,5)	931,0 (341,0; 1666,0)	450,0 (91,0; 1437,0)	<0,01
<i>Profilaxia específica</i> ^{1,4}	62,0 (8,9)	2,0 (0,3)	2,0 (2,3)	0,08
<i>Número máximo de ARV prescrito</i>	2,0 (1,0; 3,0)	2,0 (1,0; 3,0)	2,0 (zero; 3,0)	0,31
<i>Número de ARV na consulta anterior à tuberculose</i> ²	-	-	zero (zero; 1,0)	
Informações clínicas				
<i>Número total de Doenças Oportunistas</i> ^{2,7}	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 2,0)	2,0 (1,0; 3,0)	<0,01
<i>Contagem máxima de LT_{CD4}</i> ^{2,8}	492,0 (287,8; 713,8)	502,0 (293,0; 720,5)	377,0 (179,0; 686,5)	<0,01
<i>Contagem de LT_{CD4} na consulta anterior à tuberculose</i> ²	-	-	234,0 (zero; 668,5)	-
<i>Episódios da doença</i> ²	-	-	1,0 (1,0; 4,0)	-
<i>Episódios da doença/tempo livre doença (anos)</i> ¹	-	-	1,1 (0,4; 4,0)	-

*Comparação entre quem teve ou não tuberculose. ¹n (%); ²mediana (P₂₅; P₇₅); ³Casos ignorados: 4_{total}, 3_{não manifestado TB}; ⁴Casos ignorados: 350_{total}, 302_{não manifestado TB}; ⁵Casos ignorados: 177_{total}, 159_{não manifestado TB}; ⁶Comparando quem teve com quem não teve em cada sítio isoladamente; ⁷Casos ignorados: 258_{não manifestado TB}; ⁸Casos ignorados: 114_{não manifestado TB}; ⁹Para o grupo de todos os indivíduos, considerou-se qualquer profilaxia específica

Tabela 2: Análise multivariada da chance de ter ou não tuberculose, pelo modelo logístico; e análise bivariada e multivariada, pelo modelo de Poisson, da taxa de ocorrência de tuberculose por tempo livre de doenças oportunistas (pessoa/ano) em indivíduos portadores de HIV/AIDS em cinco cidades brasileiras de 1986 a 2002

Características	Chance de manifestar Tuberculose		Número de episódios de TB por tempo livre de doenças oportunistas (pessoa/ano)			
	OR [IC 95] ¹	p valor	RI [IC 95] ²	p valor	RI _{ajustado} [IC 95]	p valor
Sócio-demográficas e de exposição ao HIV						
<i>Sexo e Fonte de exposição</i>						
Feminino, não UDI	1		1			
Masculino, não UDI	2,1 [1,2; 3,5]	< 0,01	0,6 [0,5; 0,7]	< 0,01	0,4 [0,3; 0,6]	< 0,01
Feminino, UDI ³	4,1 [1,2; 13,7]	0,02	0,2 [0,1; 0,5]	< 0,01	0,1 [0,0; 0,3]	0,02
Masculino, UDI ⁴	2,3 [1,2; 4,5]	< 0,01	0,8 [0,6; 0,9]	0,02	0,1 [0,0; 0,2]	< 0,01
<i>Escolaridade (anos)⁵</i>	1,1 [1,0; 1,2]	0,01	1,2 [1,2; 1,3]	< 0,01	1,4 [1,3; 1,4]	< 0,01
<i>Parcerias sexuais⁶</i>						
Única/sem parceiros	1		1			
Múltipla	1,0 [0,5; 2,0]	0,97	3,2 [2,2; 4,6]	< 0,01	-	
Características da epidemia						
<i>Período entrada no serviço</i>						
1996 a 2002	1		1			
1991 a 1995	5,0 [3,0; 8,4]	< 0,01	0,9 [0,8; 1,1]	0,36	-	
1986 a 1990	2,9 [1,1; 7,5]	0,03	0,6 [0,4; 0,9]	0,02	-	
Informações de utilização de serviços						
<i>Número máximo de antiretrovirais prescritos</i>	1,1 [1,0; 1,3]	0,34	3,1 [2,8; 3,3]	< 0,01	5,1 [4,6; 5,7]	< 0,01
Informações de condições clínicas						
<i>Contagem máxima de Linfócitos T_{CD7}</i>	1,0 [1,0; 1,0]	0,91	1,3 [1,3; 1,3]	< 0,01	1,2 [1,2; 1,2]	< 0,01
<i>Número de doenças oportunistas</i>	2,7 [2,1; 3,4]	< 0,01	1,7 [1,6; 1,8]	< 0,01	1,3 [1,3; 1,4]	< 0,01

¹OR= odds ratio; ²RI= razão das incidências ³RI_{ajustado}= 0,100 [0,032; 0,316]; ⁴RI_{ajustado}= 0,074 [0,036; 0,151]; ⁵OR= 1,109 [1,025; 1,199]; ⁶Essa variável não entrou na análise multivariada devido ao elevado número de informações ignoradas. ⁷Raiz quadrada, OR= 1,000 [0,991; 1,010], RI= 1,298 [1,279; 1,317], RR_{ajustado}= 1,219 [1,202; 1,236];

4 ARTIGO 2: UTILIZAÇÃO DE SERVIÇOS DE REFERÊNCIA PARA O
HIV/AIDS: COMPARANDO PACIENTES USUÁRIOS E NÃO USUÁRIOS DE
DROGAS INJETÁVEIS

Angelita Cristine de Melo¹

Waleska Teixeira Caiassa^{2,3,4,5}

Cibele Comini César⁶

Ricardo Vieira Dantas³

Bernard François Couttolenc⁷

¹Programa de Pós Graduação em Saúde Pública, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG); ²Grupo de Pesquisa em Epidemiologia-UFMG; ³Departamento de Medicina Preventiva e Social, Faculdade de Medicina, da UFMG, ⁴Observatório de Saúde Urbana de Belo Horizonte (OSUBH), ⁵Conselho Nacional de Desenvolvimento de Pesquisa – CNPq, ⁶Departamento de Estatística - UFMG, ⁷Departamento de Práticas de Saúde Pública, Faculdade de Saúde Pública – USP

RESUMO

Este estudo objetivou descrever a utilização de serviços comparando Usuários de Drogas Injetáveis (UDI) e não-UDI. Informações coletas nos prontuários de pacientes em atendimento para HIV/Aids, de 1986 a 2002, formaram uma coorte não concorrente. Incluíam: sócio-demográficas, exposição ao HIV/Aids e utilização de serviço (consultas, prescrições e solicitações de exames). Análises descritivas e verificação dos efeitos calendário e de coorte foram realizadas. Dos 170 pacientes, com idade mediana de 30 anos, 39,4% eram UDI, 71,8% homens e com baixa escolaridade, 86,5% não recebeu, na primeira consulta, prescrição ARV nem solicitação de CD₄ ou carga viral (CV). UDI tiveram menor chance de prescrição de ARV, solicitação de CD₄ e carga viral, seja na primeira ou em todas as consultas, apesar do número de consultas não diferir entre ser ou não-UDI. Observou-se incremento na utilização dos serviços para pacientes não-UDI com o tempo, coincidindo com a implementação de políticas públicas brasileiras para o acesso; porém, tal impacto, não foi observado entre UDI. Evolução diferencial da doença com piores prognósticos em UDI sugerem deficiências na adesão e manutenção do tratamento ARV.

Palavras-chave: utilização de serviços de saúde, HIV/Aids, usuários de drogas injetáveis, efeito idade-calendário-coorte, anti-retrovirais

ABSTRACT

This study compared the health care utilization among Injecting Drug Users (IDU) and non-IDU. Information data were abstract from patients' medical records, in referral health services for HIV/AIDS care, from 1986 to 2002, forming a non concurrent cohort study. Variables included: socio-demographics, HIV/AIDS exposure group, health care utilization (consultations, procedures and prescriptions). Descriptive analysis included age-period and cohort effect. Out of 170 patients, on average with 30 years old, 39.4% were IDU, 71.8% male and low educated. On the first visit, 86.5% neither received any antiretroviral (ARV) prescription nor CD₄ or viral load (VL) solicitations. IDU, as compared to non-IDU, were less likely to receive ARV prescription as well as CD₄ and VL solicitation, regardless the number of visits made; the number of visits did not differ between the two groups. An incremental of health care utilization was observed in calendar-year among the non-IDU group coincidentally with the implementation of the Brazilian public health politics for universal care. However, the same trend failed to be observed among IDU. Differential outcomes for HIV/AIDS among IDU towards worse prognosis suggest difficulties in adherence and maintenances of ARV therapy in this group.

Key words: Health care utilization, HIV/Aids, injecting drug users, age-period-cohort analysis, antiretroviral,

4.1 INTRODUÇÃO

A partir de 1996, com o aparecimento das HAART (terapia anti-retroviral de alta eficiência) e seus respectivos protocolos de utilização, novo curso na história da epidemia do HIV/AIDS foi descrita (CARPENTER et al., 1997; MOCROFT et al., 1999; POUDESTONE et al., 2001; KAHN et al. 2002; MOCROFT et al., 2004). No Brasil, as políticas públicas para a estruturação dos serviços de saúde e o acesso universal dos pacientes às HAART foram decisivas para a redução da morbi-mortalidade e melhoria na qualidade de vida dos portadores (TEIXEIRA et al., 2004; BALL, 2007). Entretanto, alguns autores mostram que, tanto características dos pacientes quanto dos prestadores podem exercer interferências nefastas no acesso e utilização de serviços e, por conseqüência, nos resultados do acompanhamento clínico dos pacientes. Destacam-se fatores como etnia, idade, escolaridade, uso de drogas injetáveis e percepção do prescritor sobre a adesão do paciente (CHAISSON et al. 1995; BANGSBERG et al. 1997; CELENTEANO et al. 1998; STRATHDEE et al. 1998; BASSETTI et al. 1999; SHAPIRO et al., 1999ab; WAIDMANN & RAJAN, 2000; KAHN et al. 2002, SCHOENBAUN et al., 2002; MOORE et al., 2004; BALL, 2007; LANGFORD et al., 2007).

Caucasianos teriam maior acesso quando comparados a americanos africanos (SHAPIRO et al. 1999ab, WAIDMANN & RAJAN, 2000) ou iniciariam a HAART em estágio mais recente da infecção (KAHN et al. 2002). Pacientes com a idade superior a 50 anos apresentaram 1,4 vezes mais chance de inadequação inicial ao tratamento quando comparados aos mais jovens (BASSETTI et al. 1999). Usuários de drogas injetáveis apresentaram menor chance de receberem a HAART (CHAISSON et al. 1995; BANGSBERG et al. 1997; CELENTEANO et al. 1998; STRATHDEE et al. 1998; BASSETTI et al. 1999; SHAPIRO et al., 1999ab; WAIDMANN & RAJAN, 2000; KAHN et al. 2002, SCHOENBAUN et al., 2002) notadamente aqueles que relataram não utilização de Programas de Redução de Danos (PRD) (BASSETTI et al. 1999; VLAHOV et al., 2006).

Quanto às questões dos prestadores, segundo BASSETTI et al. (1999), a percepção do prescritor relativa à adesão ao tratamento é apontada como a primeira causa de não prescrição de HAART, mesmo quando indicada. Os prescritores geralmente avaliam a adesão de forma empírica e

possuem baixa capacidade de julgamento para esse parâmetro (SOLLITTO et al. 2001; VLAHOV et al. 2006). Nesse contexto, há relatos de suposta baixa adesão dos UDI aos tratamentos (FREEMAN et al., 1995; STRATHDEE et al., 1998; BASSETTI et al., 1999; POUNDSTONE et al., 2001; CARVALHO et al. 2003; NEMES et al. 2004) com conseqüente menor utilização de serviços. Porém, há indicativos que, após o início do tratamento, os UDI apresentam adesão similar aos não UDI (BASSETTI et al. 1999; MOCROFT et al. 1999). De qualquer forma, a conduta de não prescrever HAART a pacientes com suposta baixa adesão é controversa, especialmente quanto aos aspectos éticos, com possibilidades de criação de categorias marginalizadas ao acesso a recursos terapêuticos (SOLLITTO et al. 2001).

Em detrimento dos esforços do Ministério da Saúde, Programa Nacional DST/AIDS, na implementação de políticas públicas para o controle da infecção pelo HIV, incluindo o acesso universal à HAART, existem indícios que o uso de drogas injetáveis pode influenciar a utilização/acesso dos indivíduos a esses. O estudo da evolução da utilização de serviços para o tratamento do HIV/AIDS justifica-se devido aos escassos estudos no Brasil sobre o assunto (PECHANSKY et al., 2000) e ao histórico de implementação de recursos terapêuticos diferenciada conforme períodos. Além disso, a comparação entre pacientes UDI e não UDI poderá esclarecer a influência do uso de drogas injetáveis na utilização de serviços e os fatores associados à essa utilização.

4.2 MÉTODO

Este estudo fez parte de um projeto financiado pelo Programa Nacional DST/AIDS, visando avaliar o impacto e custos da terapia anti-retroviral (TARV), denominado Avaliação dos Custos e Impacto da Terapia Anti-retroviral no Brasil (COUTTOLENC et al. 2004). Envolveu pesquisa em bases de dados nacionais e consulta a prontuários de indivíduos vivendo com HIV/AIDS atendidos em centros de referência para o tratamento da doença. O delineamento adotado foi de uma coorte não concorrente.

4.2.1 AMOSTRAGEM E COLETA DE DADOS

As informações relativas aos pacientes adultos do Hospital Dia de Itajaí, Estado de Santa Catarina, do estudo maior, foram escolhidas para a comparação da utilização de serviços entre UDI e não UDI. Foram consideradas as características locais no que tange à incidência de casos de AIDS notificados 194/100.000 (MINISTÉRIO, 2005b; MINISTÉRIO, 2005c), a relativa alta proporção desses casos em UDI (40,9%) e à existência de serviço de saúde local estruturado para o tratamento do HIV/AIDS, composto por um Centro de Testagem, um Hospital-Dia e um PRD. Além disso, considerando o total de UDI do estudo nacional (n=77) foi observada a maior porcentagem de casos de UDI em Itajaí (87%).

Utilizando critérios aleatórios e sistemáticos, os prontuários dos pacientes com HIV/AIDS em seguimento ambulatorial e/ou hospital-dia, foram selecionados a partir da lista local, no período de janeiro de 1986 a junho de 2002. Foi também critério de seleção amostral a estratificação em períodos (baseada nos casos de AIDS notificados ao PN DST/AIDS), conforme a disponibilidade de anti-retrovirais no Brasil, da seguinte forma: 1986-1990 quando a TARV não era disponível; 1991-1995 época do início da TARV com monoterapia e terapia dupla e 1996-2002 quando ocorreu a instituição da HAART e de políticas para o acesso universal dos indivíduos aos serviços de saúde (TEIXEIRA et al., 2004).

O cálculo da amostra foi realizado utilizando-se nível de significância 95%, a prevalência mínima do uso de anti-retrovirais de 35% e a população de pacientes com AIDS (casos notificados PN DST/AIDS) nos cinco estados em 2002 (n=235.216), sendo a amostra mínima de 368 pacientes

para o estudo de prontuários de abrangência nacional (MINISTÉRIO, 2005a). O poder de detecção para essa sub-amostra, considerando o evento principal solicitação de carga viral, está entre 90 e 95% (LWANGA & LEMESHOW, 1991).

Foram registradas as informações desde a entrada do paciente no serviço até óbito, transferência, abandono ou fim do estudo definido com a data de 30/06/2002. A coleta de dados foi realizada por profissionais de saúde de nível superior, previamente treinados durante o mês de julho de 2003.

4.2.2 VARIÁVEIS

O instrumento utilizado continha perguntas estruturadas e pré-codificadas, incluindo informações do indivíduo e indicadores de utilização dos serviços. Aquelas referentes ao indivíduo incluíram: sócio-demográficas, fontes de exposição ao vírus HIV, categorizada segundo MINISTÉRIO (2003) e parcerias sexuais. As informações sobre a utilização de serviços referiram-se às consultas médicas, prescrições de anti-retrovirais (ARV) e solicitação de exames incluindo contagem de linfócitos T_{CD4} e carga viral, quando possível ou disponível.

A existência ou não de prescrição de ARV e as associações medicamentosas foram analisadas conforme a adequação ao preconizado pelos consensos/diretrizes brasileiros utilizando o referencial teórico MINISTÉRIO (2004a,b,c,d). O primeiro consenso/diretriz brasileiro entrou em vigor em 1996, sendo analisada a adequação da terapia a partir desse ano (MINISTÉRIO, 2004a). Para efeitos de operacionalização foi considerado prazo de seis meses para implantação do consenso após sua respectiva data de publicação.

A partir de um banco de dados estruturado com base em todas as consultas dos indivíduos de 1986 a 2002, as informações foram agregadas para o indivíduo. Foram consideradas as seguintes variáveis: escolaridade e parcerias sexuais na primeira consulta, data da primeira e da última consulta, número total de consultas, prescrição de ARV na primeira consulta, número de ARV prescritos (somatório e mediana), adequação da associação de ARV ao consenso/diretriz da época (proporção adequada a partir de 1996), solicitação de contagem de linfócito T_{CD4} e da carga viral (data primeira solicitação e somatório).

4.2.3 ANÁLISE

A análise subdividiu-se em estatística e gráfica. A análise estatística univariada incluiu comparação de distribuições pelo método de Mann-Whitney U e de proporções pelo χ^2 (FISHER & BELLE, 1993). A fim de verificar prováveis efeitos calendário, da fonte de exposição e do sexo nas variáveis indicadoras de utilização de serviços foi conduzida análise estratificada nos períodos de maior concentração de atendimentos 1991-1995 e 1996-2002. Na análise multivariada dos fatores associados à solicitação de carga viral em alguma consulta, foi realizada regressão logística em cada grupo (UDI e não UDI), separadamente. As variáveis explicativas sócio-demográficas e indicadoras de utilização de serviço foram: idade na admissão no serviço, sexo, escolaridade, parcerias sexuais, ano da admissão no serviço, número de consultas (total e por mês), tempo mediano de acompanhamento, indicadores de uso de ARV, tempo decorrido entre a primeira consulta e a contagem de carga viral. A solicitação de contagem de linfócitos T_{CD4} , não foi incluída entre as variáveis explicativas do modelo, por ser muito *proxi* ao evento, uma vez que, os consensos/diretrizes para a utilização da HAART recomendam a solicitação de ambas as provas para a monitorização da efetividade dos tratamentos (MINISTÉRIO, 2004a,b,c,d) e devido à elevada correlação de Pearson (0,871_{não UDI} e 0,821_{UDI}). Os critérios de seleção das variáveis candidatas ao modelo multivariado foram valor $p \leq 0,25$, plausibilidade biológica e relevância epidemiológica (FISHER & BELLE, 1993) e $p \leq 0,05$ (FISHER & BELLE, 1993) para os modelos finais.

A análise gráfica, objetivando investigar possíveis efeitos idade, calendário e coorte de admissão (KLEINBAUN et al. 1982) incluiu as seguintes variáveis indicadoras de utilização do serviço de referência HIV/AIDS: mediana do número de consultas/mês, somatório das contagens de linfócitos T_{CD4} e das contagens de carga viral. A idade foi categorizada conforme os quartis de idade dos UDI (18-27; 28-32; 33-61) e o ano calendário nas faixas de 1990-1992, 1993-1994, 1995-2001. Foram utilizados os programas SPSS 11.5 e Excel 2003.

Essa pesquisa foi aprovada pelos COEP das Universidade de São Paulo (170/02) e Universidade Federal de Minas Gerais (053/03).

4.3 RESULTADOS

Dos 170 prontuários pesquisados de indivíduos portadores de HIV/AIDS, 57,1% eram não UDI (n=97) e 39,4% UDI (n=67); em 6 registros não havia referência quanto ao grupo de transmissão (3,5%). A idade mediana na admissão foi de 30,0 anos (P₂₅: 26,0; P₇₅: 36,0), não variando (p= 0,19) entre UDI (29,0) e não UDI (31,0). Quanto à distribuição por sexo, 71,8% eram do masculino (n=122) e 28,2% do feminino (n=48), com razão homem:mulher de 2,5:1,0 [p< 0,01, comparando UDI (91,0%) e não UDI (57,7%)]. A escolaridade menor que o primeiro grau ocorreu em praticamente a metade dos casos (48,8%), sendo ignorada em 7,6% dos indivíduos [p= 0,59; comparando UDI (50,0%) e não UDI (45,6%)]. As parcerias sexuais múltiplas foram observadas em 23,5% dos pacientes (n=40) e a ausência de parceiros ou parceria única ocorreu em 44,7% (n=76), variando significativamente (p< 0,01) entre UDI com 90,0 % da última opção e não UDI com 40,70%. A informação sobre o número de parceiros sexuais era desconhecida em 31,8% dos indivíduos.

Quanto à utilização de serviços na linha de base, verifica-se que, na primeira consulta, não foi encontrada prescrição de ARV para 86,5% dos indivíduos independente de ser (91,0%) ou não UDI (82,5%), (p= 0,11), e também não receberam solicitação de contagem de linfócitos T_{CD4} (61,8%, n=105), com percentual significativamente (p<0,01) maior entre UDI (77,6%) que não UDI (50,5%). O mesmo perfil foi encontrado para as solicitações de carga viral: ausentes em 132 indivíduos (77,6%), sendo 85,1% entre UDI e 71,7% entre não UDI (p= 0,04). Todas as informações até aqui apresentadas estão na Tabela 1.

A Tabela 2 apresenta informações de 3217 consultas encontradas e registradas, estratificadas em 1990-1995 e 1996-2002, para verificação de possível efeito do período. Entre 1990-1995 não há distinção entre UDI e não UDI nem para recursos propedêuticos nem para terapêuticos (valor p variando entre 0,11-0,91), possivelmente por prevalecer o efeito calendário com difícil acesso ao tratamento, diferente de 1996-2002. Desta forma, quanto aos indicadores de utilização de serviços serão descritas as distinções encontradas somente entre 1996-2002. A mediana do total de consultas/paciente foi 14,0, amplitude de 1-86, sem distinção (p= 0,66) entre UDI (7,0) e não UDI (14,0). O tempo mediano de acompanhamento para todos os pacientes foi de 2,6 anos (P₂₅:

1,3; P₇₅: 5,4), também não diferindo conforme uso de drogas injetáveis (p= 0,17; 2,0_{UDI} e 2,2_{não UDI}). Entretanto, após a primeira consulta, a solicitação da primeira contagem da carga viral teve mediana de 52,2 meses para todos os pacientes (P₂₅: 14,2; P₇₅: 126,4), diferindo significativamente (p< 0,01), entre UDI (56,7) e não UDI (19,3). Semelhante à solicitação de linfócitos T_{CD4}, de 12,4 meses para todo grupo (P₂₅: 2,1; P₇₅: 54,3), significativamente diferente conforme uso de drogas injetáveis (p= 0,03), porém somente antes da estratificação por períodos aonde a distinção não é mais encontrada (valor p 0,11₁₉₉₀₋₁₉₉₅ e 0,93₁₉₉₆₋₂₀₀₂).

Quanto ao total de solicitações de contagens de carga viral por paciente, a mediana foi 1,0 (P₂₅: 0,0; P₇₅: 4,0) e para linfócitos T_{CD4} de 3,0 (P₂₅: 1,0; P₇₅: 6,0). Em ambas as solicitações foram observadas diferenças significativas (p< 0,01) entre UDI (medianas: 1,0_{CV}/3,0_{LT_{CD4}}) e não UDI (medianas: 4,0_{CV}/5,0_{LT_{CD4}}). Foram encontradas 1601 prescrições de ARV, sendo que 77,3% dos não UDI apresentaram pelo menos uma prescrição de ARV em contraposição a 61,2% dos UDI (p= 0,03). O número mediano de ARV prescritos em todas as consultas de cada paciente foi 13,5 (P₂₅: 0,0; P₇₅: 36,0), havendo distinção (p< 0,01) entre UDI (11,0) e não UDI (23,0). A análise da proporção de prescrições com associações de ARV adequadas aos consensos/diretrizes vigentes, realizada após 1996, demonstrou maior adequação em não UDI (mediana 63,6%; P₂₅: 44,0; P₇₅: 82,4) que em UDI (mediana 38,9%; P₂₅: 15,8; P₇₅: 60,1), diferindo conforme uso de drogas injetáveis (p< 0,01). Parece não haver influência do sexo em ambos os períodos analisados para todas as informações (valor p flutuando entre 0,05 a 0,97 para todos os indicadores).

Na verificação dos efeitos idade, calendário e coorte de admissão ao serviço, comparando-se indivíduos UDI (n=1485 consultas) e não UDI (n=8745 consultas), foi observado, no decorrer dos anos, incremento na utilização dos serviços de atendimento ao HIV/AIDS, tanto para UDI quanto para não UDI, sugerindo a existência do efeito calendário ou período, independente da idade. Enquanto que a mediana de consultas não mostrou diferenças gráficas sugestivas de efeitos coorte de admissão e/ou calendário entre os UDI não UDI (resultado não apresentado). A média de solicitações de contagem de linfócitos T_{CD4} e carga viral (CV) por paciente, com resultados semelhantes entre si, mostraram padrões distintos conforme uso de drogas injetáveis. Foi observado, para ambos (na Figura 1 está mostrada somente a carga viral), um possível efeito coorte de admissão em não UDI, em geral, com maiores valores destas solicitações para

indivíduos entre 28 e 32 anos, seguidos pela faixa etária de 18 a 27 anos e os menores níveis para 33 a 61 anos. Ao contrário, entre UDI, não se pode perceber, graficamente, esse efeito. Da mesma forma, na verificação de efeito calendário, observou-se um incremento no somatório de solicitações, especialmente a partir de 1995, porém com perfil gráfico distinto, independente da faixa etária; para UDI, estas solicitações variaram de 0 a 4 por paciente e, para não UDI variou de 0 a 7,0, com efeito calendário nítido, notadamente para o último período, em que foram encontradas flutuações de 4,5 a 7,0 solicitações.

A análise multivariada para investigar fatores associados independentes à solicitação de carga viral em alguma consulta, e utilizando modelos separados para UDI e não UDI, os resultados, nada adicionaram aos encontrados na análise univariada. Para não UDI, somente a variável representada pelo somatório do número de ARV ficou no modelo final e, para os UDI a proporção de prescrições adequadas das associações de ARV.

4.4 DISCUSSÃO

Neste estudo, UDI tiveram entrada no serviço de referência para HIV/AIDS, em sua maioria, de 1991 a 1995, enquanto os não UDI em 1996 a 2002. Apesar de não diferirem em relação ao número médio de consultas e apresentarem tempo mais longo de acompanhamento, UDI, significativamente, tiveram menor chance de prescrição de ARV, solicitação de CD₄ e carga viral, seja na primeira ou em todas as consultas. Também, comparativamente ao tempo, UDI demoraram mais a obter atenção médica relacionada às solicitações propedêuticas, ou seja de CD₄ e carga viral. Na análise de coorte descritiva, observa-se incremento temporal na utilização dos serviços para pacientes não-UDI, coincidindo com a implementação de políticas públicas brasileiras para o acesso; porém, entre UDI, tal impacto não foi observado.

Alguns autores afirmam que os ganhos significativos com a implementação da HAART, evidenciados pela redução no tempo de AIDS e nas taxas de mortalidade, não têm sido evidenciados nos UDI, da mesma forma que nos não UDI (STRATHDEE et al., 1998; POUNDSTONE et al., 2001; ACEIJAS et al., 2006). Em contraponto, outros estudos demonstram que, quando submetidos à HAART, os UDI apresentam resultados similares aos demais indivíduos portadores do HIV/AIDS (CHAISSON et al. 1995; JUNGHANS et al. 1999; MOCROFT et al., 1999; MOCROFT et al. 2004), deixando aberta para discussão a influência do acesso/utilização dos serviços de saúde e da adesão nos resultados clínicos.

Nesse estudo, verificou-se que tanto a prescrição de ARV quanto as solicitações de exames que monitoram as HAART foram diferenciais conforme o grupo de transmissão que pertenciam os pacientes. Mesmo considerando possíveis efeitos produzidos pela intensa dinâmica da epidemia caracterizada pela variabilidade dos grupos de transmissão nos mais de 10 anos de epidemia (CAIAFFA et al, 2003), observou-se que, o grupo usuário de drogas injetáveis, apresentava, exceto para o número de consultas totais, menores indicadores de utilização do serviço demandando maior tempo entre os procedimentos. Este perfil vem ocorrendo, em detrimento da implantação de políticas públicas para o acesso universal dos indivíduos à terapia para o HIV/AIDS a partir de 1996 (TEIXEIRA et al., 2004; ACEIJAS et al., 2006). UDI continuaram se distinguindo, agora de forma significativa aos não UDI, quanto à menor frequência de ARV

prescritos e solicitações de CD₄/carga viral e também quanto à maior demora na solicitação destes exames.

TEIXEIRA et al (2004) discutem sobre as dificuldades de acesso ao tratamento de todos os indivíduos antes da implantação de políticas públicas para o universal às HAART. Entretanto, sabe-se que dificuldades outras ligadas às características dos pacientes, neste caso uso de drogas injetáveis, quanto dos prestadores poderiam operar exercendo interferências negativas nos resultados do acompanhamento clínico dos pacientes, mesmo em um ambiente de acesso universal às HAART (CHAISSON et al. 1995; BANGSBERG et al. 1997; CELENTEANO et al. 1998; STRATHDEE et al. 1998; BASSETTI et al. 1999; SHAPIRO et al., 1999ab; WAIDMANN & RAJAN, 2000; KAHN et al. 2002, SCHOENBAUN et al., 2002; LANGFORD et al., 2007).

Destaca neste estudo que cerca de 39% dos UDI não tinham nenhuma prescrição ARV quando comparados aos 23% não UDI (22,7%). Apesar de não ser possível uma análise detalhada da elegibilidade ao tratamento e os fatores associados à ausência de prescrição, estimativas de outros estudos, variando de 33 a 60% em que UDI elegíveis para tratamento, segundo a recomendação local, nunca receberam HAART, sugerem a universalidade deste problema (STRATHDEE et al., 1998; SHAPIRO et al., 1999ab; POUNDSTONE et al., 2001; VLAHOV et al., 2006; LANGFORD et al., 2007).

Em uma coorte suíça de indivíduos vivendo com HIV/AIDS, com idade superior a 16 anos, e pelo menos seis meses de acompanhamento, BASSETTI e colaboradores (1999) encontraram que 25,1% dos pacientes elegíveis ao tratamento segundo consenso/diretriz vigente, nunca o receberam e UDI apresentavam uma chance 1,68 vezes maior de não possuírem prescrição quando comparados aos homens que fazem sexo com homens (HSH). STRATHDEE et al. (1998) encontraram, em uma coorte na Inglaterra, 60% dos UDI elegíveis (idades variando de 27 a 40 anos) sem uso de ARV. Entre os que usavam, 17% estavam em monoterapia, 66% em terapia dupla e somente 17% em terapia tripla. Vale ressaltar que resultados bastante semelhantes foram encontrados em nosso estudo considerando a primeira consulta, respectivamente 16,7% para monoterapia, 66,7% para terapia dupla e 16,6% para a tripla.

Apontam alguns autores que fatores associados como uso ativo de drogas, baixa qualidade do serviço de saúde HIV/AIDS, falta de medicamento e encarceramentos poderiam contribuir para este painel (STRATHDEE et al., 1998; MOCROFT et al. 1999; SCHOENBAUN et al. 2002; VLAHOV et al., 2006), e entre UDI, fatores associadas à não prescrição de ARV se associariam a ser do sexo masculino {OR 2,53 [1,06; 5,93]}, ter idade da primeira injeção em torno de 17 anos, não participar de programa de redução de danos e/ou de tratamento do alcoolismo e ter um prescritor com menor número de pacientes HIV/AIDS para os médicos com baixa experiência (STRATHDEE et al., 1998).

Em nosso estudo, além dos fatores apresentados por STRATHDEE et al., (1998), aqui parcialmente investigados, poderíamos estar sofrendo uma confusão devido ao período de entrada do indivíduo no serviço. Este coincidente com uma fração importante de participação dos UDI no momento epidêmico do HIV/AIDS: meados da década de 90 e também a inexistência ou escassa das HAART e ausência de políticas públicas de acesso ao tratamento, implementadas. Porém, na análise estratificada por períodos, não foram observadas diferenças nos estratos temporais que poderiam corroborar com esta possibilidade.

Também a entrada de mulheres como parcela importante de pacientes com HIV/AIDS, coincidindo com a chamada feminilização da epidemia (BOILY et al, 2004), após 1996, poderia estar alterando o este perfil destes pacientes em acompanhamento, uma vez que sabe-se que mulheres utilizam mais os serviços de tratamento que os homens (BARNES et al., 2003). Entretanto, novamente, não foram encontradas diferenças quanto à contribuição de mulheres, comparando-se os indicadores de utilização por sexo e por períodos distintos.

Há poucos estudos que analisam outros indicadores de utilização de serviço além da prescrição da HAART. ACURCIO et al. (1998) em uma amostra de pacientes HIV/AIDS atendidos de um serviço de referência, de 1989 a 1992, encontraram mediana de consultas de 17,7 por ano e uso de zidovudina em 51,4%; menores indicadores de utilização do que aqui encontrado (19,3 consultas/paciente/ano e mediana de 13,5 pelo tempo mediano de 3,0 anos). Vale ressaltar que o período analisado por estes autores era marcado pela escassez de políticas públicas definidas e, de

recursos terapêuticos para o tratamento do HIV (TEIXEIRA et al., 2004), possivelmente acarretando elevado número de consultas em detrimento da utilização de outras possibilidades tais como ARV e exames de monitorização da infecção.

O nosso estudo foi inovador em relação à análise da solicitação, pelo prescritor, da contagem de linfócitos T_{CD4} e da carga viral como indicadores de utilização de serviços. Apesar disso, encontraram-se estudos focalizando as dificuldades relacionadas aos prescritores de HAART para certos grupos vulneráveis ao HIV/AIDS (SHAPIRO et al, 1999ab; BASSETTI et al. 1999; LANGFORD et al., 2007), como os UDI. Por correlação pode-se supor que a distinção na solicitação dos recursos propedêuticos, encontrada nesse estudo, para UDI e não UDI deva estar intimamente associada à instituição ou não da HAART, isto porque esses são recomendados para a monitorização da efetividade da terapia (MINISTÉRIO 2004a,b,c,d).

SHAPIRO e colaboradores (1999ab) investigaram alguns indicadores relativos às possíveis falências de tratamento ou seguimento em uma coorte suíça de pacientes HIV/AIDS. Os resultados indicaram que os UDI (85%) consultaram mais de 2 vezes em 6 meses (perdendo somente para HSH, com 87%), relataram maior proporção de procura por mais de um atendimento em serviço de emergência e mais de uma hospitalização em 6 meses (30% e 25%, respectivamente). Argumentam estes autores que estes indicadores talvez estivessem associados ao maior percentual de indivíduos que nunca receberam ARV (9%), conforme encontrado nesse estudo (38,8% dos UDI com ausência de prescrição em todas as consultas, comparando-se a 22,7% para não UDI, $p=0,03$). BASSETTI et al. (1999) estudaram alguns fatores associados à ausência de prescrição da HAART, quando indicada por consenso/diretriz local. Sob a ótica dos prestadores, o principal motivo mencionado para não instituição dessa terapia, quando a mesma estava indicada, era o suposto risco de não adesão do paciente (BASSETTI et al. 1999). A suposição de baixa adesão dos UDI, ocorreu em detrimento de alguns estudos que apontam que UDI participantes de PRD têm adesão similar aos não UDI (BASSETTI et al. 1999; MOCROFT et al., 1999; ESCAFFRE et al. 2000; PERETTI-WATEL et al., 2006; WOOD et al., 2006), além dos consensos/diretrizes recomendarem que essa terapia seja ofertada universalmente (BANGSBERG et al., 1997; CARPENTER et al., 1997; MINISTÉRIO 2004a,b,c,d; ORGANIZACIÓN, 2004; WORLD... 2006; LANGFORD et al., 2007).

Outro vértice na adoção da adesão, como parâmetro para instituição da HAART tem sido discutido por alguns autores focalizando agora a baixa capacidade dos prescritores para avaliar, de forma empírica, a adesão dos pacientes. Estes estudos realçam a ocorrência de inferências freqüentemente inadequadas, mesmo na presença de uma suposta capacidade empírica razoável. Destacam as possíveis questões éticas em não ofertar tratamento a um indivíduo por possuir suposta baixa adesão, correndo-se o risco de fomentar categorias marginalizadas quanto ao acesso à HAART (BANGSBERG et al., 1997; SOLLITTO et al., 2001; LANGFORD et al., 2007).

Há ainda, na literatura, discussão em sentido inverso, onde é proposto o compartilhamento das responsabilidades da adesão entre o paciente e o serviço/profissional de saúde, especialmente em alguns tipos de população (BANGSBERG et al., 1997; CLARKE et al., 2002; LUCAS et al., 2004; MACALINO et al., 2004; LANGFORD et al., 2007; WOLFE, 2007). Essa co-responsabilidade pela adesão seria relevante principalmente em condições sociais adversas que podem influenciar negativamente a adesão. Assim, serviços e profissionais de saúde deveriam propiciar condições favoráveis ao acesso e utilização dos doentes aos tratamentos propiciando encaminhamentos necessários para condições de moradia estável, tratamentos para uso de drogas ou para doenças mentais e facilitando o cumprimento da terapia com esquemas mais cômodos incluindo até possibilidades de observação direta do paciente (BANGSBERG et al., 1997; ORGANIZACIÓN, 2004; LANGFORD et al., 2007).

No entanto, QUEIROZ (2005), analisando profissionais de saúde, de equipes de saúde da família, quanto à influência de valores sociais no atendimento clínico encontrou elevado nível de rejeição ao atendimento de usuários de drogas (54,2%) e ex-presidiários (59,7%). Neste estudo, os profissionais também se mostraram contrários à proposta de adoção de redução de danos para esses indivíduos (56,8% adotaria com dificuldade ou não adotaria redução de danos e 67,5% não se sentiria bem se tivesse que conviver com redução de danos em seu trabalho), o que dificultaria sobremaneira o compartilhamento de responsabilidades proposto por BANGSBERG et al. (1997) e LANGFORD et al. (2007).

Além da possível influência dos valores sociais dos profissionais de saúde coexistem neste universo as, ainda não mencionadas, dificuldades estruturais do sistema de saúde (LANGFORD et al., 2007), CARDOSO et al. (2006) analisando três PRD de uma coorte brasileira de UDI não encontrou diferenças na evolução para AIDS nem a mortalidade em UDI que frequentaram os PRD. Os autores, por outro lado, apontam que a ausência de moradia foi um dos fatores importantes nesses dois eventos desfavoráveis, sendo que os UDI sem moradia tinham uma chance seis vezes maior de desenvolver a síndrome.

Esse estudo objetivou comparar indicadores de utilização de serviços entre UDI e não UDI, sem contudo pretender mensurar resultados clínicos ou mesmo o impacto da HAART nos indivíduos. Também critérios de elegibilidade dos pacientes a receberem tratamento e adesão desses ao serviço ofertado não foram analisados, restringindo-se a marcadores de utilização, tais como consultas, prescrições de HAART, solicitações de contagem de linfócitos T_{CD4} e carga viral, apresentando, portanto, limitações. Também não foi possível agregar informações sobre o uso de PRD pelos UDI em tratamento para o HIV/AIDS, mas, possivelmente, os UDI atendidos pelo PRD têm maiores possibilidades de utilização de serviço que os demais, assim como maior adesão ao mesmo (STRATHDEE et al., 1998; BASSETTI et al. 1999; MOCROFT et al., 1999; JUNGHANS et al. 1999; MOCROFT et al. 2004; VLAHOV et al., 2006), havendo possibilidade de subestimação das diferenças entre UDI e não UDI, uma vez que muitos autores discutem que o atendimento nesse tipo de serviço pode implicar em maior acesso/utilização de outros serviços pelos indivíduos. Entretanto, variáveis bastantes características da população de UDI, tais como altas prevalências de indivíduos do sexo masculino (71,8%), assemelham-se a vários outros estudos em UDI nacionais e não (MOCROFT et al., 1999; PECHANSKY et al. 2000; CAIAFFA et al, 2003), ACEIJAS et al. 2004; FERREIRA et al. 2006), com níveis variando de 71,8 a 89,0%, sugerindo validade externa do estudo.

Outra limitação que deve ser discutida refere-se à fonte de informação, o prontuário médico. A possibilidade da ocorrência de *bias* de informação por possibilidade de subregistro diferencial das informações em UDI, não pode ser descartada. Também, deve ser antecipada a impossibilidade de qualquer estimativa sobre o acesso aos serviços de saúde e, quanto ao uso de ARV, somente pode ser inferido, com todas as limitações anteriormente apresentadas, a intenção de tratamento,

dato pelo encontro do registro de prescrições nas papeletas, inviabilizando, portanto, qualquer inferência sobre a adesão.

Como na oferta de serviços não foram analisadas as justificativas médicas e do serviço para a ausência de instituição da HAART, assim como a elegibilidade dos indivíduos a terapia, acredita-se justificado o delineamento de estudos especialmente para esses fins no intuito de entender as prováveis relações entre a solicitação para a utilização de serviços de saúde HIV/AIDS e o uso de drogas injetáveis, assim como centralizar nos aspectos relacionados à adesão desses indivíduos aos serviços ofertados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACEIJAS, C.; STIMSON, G. V.; HICKMAN, M.; RHODES, T. Global overview of injecting drug use and HIV infection among injecting drug users. *AIDS*. v. 18, p. 2295-2303, 2004.

ACEIJAS, C.; OPPENHEIMER, E.; STIMSON, G. V.; ASHCROFT, R. E.; MATIC, S.; HICKMAN, M.; REFERENCE GROUP ON HIV/AIDS PREVENTION AND CARE AMONG IDU IN DEVELOPING AND TRANSITIONAL COUNTRIES. Antiretroviral treatment for injecting drug users in developing and transitional countries 1 year before the end of the 'Treating 3 million by 2005. Making it happen. The WHO strategy' ('3by5'). *Addiction*. v. 101, p. 1246-1253, 2006.

ACURCIO, F. A.; CÉSAR, C. C.; GUIMARÃES, M. D. C. Health care utilization and survival among patients with AIDS in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. *Cad. Saúde Pública*. v. 14, p. 811-820, 1998.

BALL, A. L. Universal access to HIV/AIDS treatment for injecting drug users: keeping the promise. *International Journal of Drug Policy*. v. 18, p. 241-245, 2007.

BANGSBERG, D.; TULSKY, J. P.; HECHT, F. M.; MOSS, A. R. Protease Inhibitors in the Homeless. *JAMA*. v. 278, p. 63-65, 1997.

BARNES, P. M.; ADAMS, P. F.; SCHILLER, J. S. Summary health statistics for the U.S. population: National Health Interview Survey, 2001. *Vital Health Stat* 10. 2003; 217:1-82.

BASSETTI, S.; BATTEGAY, M.; FURRER, H.; RICKENBACH, M.; FLEPP, M.; KAISER, L et al. Why Is Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) Not Prescribed or Discontinued? *JAIDS*. v. 21, p. 114-119, 1999.

BOILY, M. C.; BASTOS, F. I.; DESAI, K.; MASSE, B. Changes in the transmission dynamics of the HIV epidemic after the wide-scale use of antiretroviral therapy could explain increases in sexually transmitted infections: results from mathematical models. *Sex Transm Dis*. v. 31, p. 100-113, 2004.

CAIAFFA, W. T.; MINGOTI S. A.; PROIETTI, F. A.; CARNEIRO-PROIETTI, A. B.; SILVA, R. C.; LOPES, A. C.; DONEDA, D. Estimation of the number of injecting drug users attending an outreach syringe-exchange program and infection with human immunodeficiency virus (HIV) and hepatitis C virus: the AJUDE-Brasil project. *J Urban Health*. v. 80, p. 106-114, 2003.

CARDOSO, M. N.; CAIAFFA, W. T.; MINGOTI, S. A. et al. Incidência de AIDS e mortalidade em usuários de drogas injetáveis: Projeto AJUDE-Brasil II. *Cad. Saúde Pública*. v. 22, p. 827-837, 2006.

CARPENTER, C. C. J.; FISCHL, M. A.; HAMMER, S. M. et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1997: updated recommendations of the International AIDS Society- USA panel. *JAMA*. v. 277, p. 1962-1969, 1997.

- CARVALHO, C. V.; DUARTE, D. B.; MERCHÁN-HAMANN, E.; BICUDO, E.; LAGUARDIA, J. Determinantes da aderência à terapia anti-retroviral combinada em Brasília, Distrito Federal, Brasil, 1999-2000. *Cad. Saúde Pública*. v. 19, p. 593-604, 2003.
- CHAISSON, R. E.; KERULY, J. C.; MOORE, R. D. Race, Sex, Drug Use, and Progression of Human Immunodeficiency Virus Disease. v. 333, p. 751-756, 1995.
- COUTTOLENC, B. F.; CAIAFFA, W. T.; PLUCIENNICK, A. M. A.; SANTOS, N. J.; WALDVOGEL, B.; MARQUES, H. H. S.; AVEIRO, M. I. G.; CORNETTA, V. K.; MELO, A. C.; CARDOSO, M. N. Análise de Custo e Impacto da Terapia Antiretroviral - Relatório Final de Pesquisa. Convênio Faculdade de Saúde Pública-Coordenação Nacional DST/AIDS-UNESCO, São Paulo, 2004.
- FERREIRA, A. D.; CAIAFFA, W. T.; BASTOS, F. I. et al. Usuários de drogas injetáveis que (des)conhecem seu status sorológico para a infecção pelo HIV: achados do Projeto AJUDE-Brasil II. *Cad. Saúde Pública*. v.22, p.815-826, 2006.
- FISHER, L. D.; BELLE, G. V. *Biostatistics: A Methodology for Health Sciences*. New York: John Wiley & Sons. 1993.
- FREEMAN, R. C.; RODRIGUEZA, G. M.; FRENCH, J. F. Compliance with AZT treatment regimen of HIV-seropositive injection drug users: a neglected issue. *AIDS Educ Prev*. 1995. 8:58-71.
- JUNGHANS, C.; LOW, N.; CHAN, P.; WITSCHI, A.; VERNAZZA, P.; EGGER, M. Uniform risk of clinical progression despite differences in utilization of highly active antiretroviral therapy: Swiss HIV Cohort Study. *AIDS*. v. 13, p. 2547-2554, 1999.
- KAHN, J. G.; ZHANG, X.; CROSS, J. G.; PALÁCIO, H.; BIRKHEAD, G. S.; MORIN, S. F. Access to and use of HIV antiretroviral therapy: variation by race/ethnicity in two public insurance programs in the U.S. *Public Health Reports*. v. 117, p. 252-262, 2002.
- KLEINBAUN, D. G.; KUPPER, L. L.; MORGENSTERN, H. *Epidemiologic Research: Principles and Quantitative Methods*. New York: Van Nostrand Reinhold, 1982.
- LANGFORD, S. E.; ANANWORANICH, J.; COOPER, D. A. Predictors of disease progression in HIV infection: a review. *AIDS Research and Therapy*. v. 4, 2007. 14p.
- LWANGA, S. K.; LEMESHOW, S. *Sample size determination in health studies: a practical manual*. Geneva: World Health Organization. 1991.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Normas para Hierarquização da Exposição ao HIV: Boletim Epidemiológico AIDS ano XVI/n.1. 13 dezembro 2003. <http://www.AIDS.gov.br> (acessado em 20/dez/2003).
- (a) MINISTÉRIO DA SAÚDE. Consenso sobre Terapia Anti-retroviral em Adultos: 1996. <http://www.AIDS.gov.br> (acessado em 10/nov/2004).

(b) MINISTÉRIO DA SAÚDE. Consenso sobre Terapia Anti-retroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV: 1997. <http://www.AIDS.gov.br> (acessado em 10/nov/2004)

(c) MINISTÉRIO DA SAÚDE. Consenso sobre Terapia Anti-retroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV: 1998. <http://www.AIDS.gov.br> (acessado em 10/nov/2004)

(d) MINISTÉRIO DA SAÚDE. Consenso sobre Terapia Anti-retroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV: 2000. <http://www.AIDS.gov.br> (acessado em 10/nov/2004)

(a) MINISTÉRIO DA SAÚDE. Informações de Saúde: População Residente – Brasil. http://www.AIDS.gov.br/tabnet_AIDS.htm (acessado em 13/mar/2005)

(b) MINISTÉRIO DA SAÚDE. Informações de Saúde: População Residente – Brasil. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?ibge/cnv/popbr.def> (acessado em 25/jun/2005)

(c) MINISTÉRIO DA SAÚDE. Dados e Pesquisas em DST e AIDS: Dados de AIDS. http://www.AIDS.gov.br/tabnet_AIDS.htm (acessado em 25/jun/2005)

MOCROFT, A.; MADGE, S.; JOHNSON, A. M.; LAZZARIN, A.; CLUMECK, N.; GOEBEL, F. D et al. A comparison of exposure groups in the EuroSIDA study: starting highly active antiretroviral therapy (HAART), response to HAART, and survival. *J Acquir Immune Defic Syndr*. v. 22, p. 369-378, 1999.

MOCROFT A, GATELL J, REISS P, LEDERGERBER B, KIRK O, VELLA S et al. Causes of death in HIV infection: the key determinant to define the clinical response to anti-HIV therapy. *AIDS*. v. 19, p. 2333-2337, 2004.

MOORE, R. D. KERULY, J. C. CHAISSON, R. E. Differences in HIV Disease Progression by Injecting Drug Use in HIV-Infected Persons in Care. *Acquir Immune Defic Syndr*. v. 35, 46–51, 2004.

NEMES, M. I. B.; CARVALHO, H. B.; SOUZA, M. F. M. Antiretroviral therapy adherence in Brazil. *AIDS*. v. 18, Suppl 3, S15-S20, 2004.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Expansion del tratamiento antirretroviral en entornos com recursos limitados: directrices para un enfoque de salud pública. Geneva: Organización Mundial de la Salud. 2004. 67p.

PECHANSKY, F.; INCIARDI, J. A.; SURRATT, H.; LIMA, A. F. B. S.; KESSLER, F. P.; SOIBELMAN, M. et al. Estudo sobre as características de usuários de drogas injetáveis que buscam atendimento em Porto Alegre, RS. *Rev. Bras. Psiquiatr*. v. 22, p. 164-171, 2000.

POUNDSTONE, K. E.; CHAISSON, R. E.; MOORE, R. D. Differences in HIV disease progression by injection drug use and by sex in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. v. 15, p. 1115-1123, 2001.

QUEIROZ, I. S. Adoção de ações de redução de danos direcionadas aos usuários de drogas: concepções e valores de equipes de Programa de Saúde da Família [Dissertação de Mestrado]. Belo Horizonte: Faculdade de Filosofia e Ciências Humanas, Universidade Federal de Minas Gerais; 2005.

SCHOENBAUM, E. E.; LO, Y.; FLORIS-MOORE, M. Predictors of hospitalization for HIV-positive women and men drug users, 1996-2000. *Public Health Reports*. v. 117, p. 60-67, 2002.

(a) SHAPIRO, M. F.; MORTON, S. C.; MCCAFFREY, D. F.; SENTERFITT, J. W.; FLEISHMAN, J. A.; PERLMAN, J. et al. Variations in the Care of HIV-Infected Adults in the United States: Results From the HIV Cost and Services Utilization Study. *JAMA*. v. 281, p. 2305-2315, 1999.

(b) SHAPIRO, M. F.; MORTON, S. C.; MCCAFFREY, D. F.; SENTERFITT, J. W.; FLEISHMAN, J. A.; PERLMAN, J. F. et al. Variations in the Care of HIV-Infected Adults in the United States: Results From the HIV Cost and Services Utilization Study. v. 281, p. 2305-315, 1999

SOLLITTO, S.; MEHLMANA, M.; YOUNGNER, S.; LEDERMAN, M. M. Should physicians withhold highly active antiretroviral therapies from HIV-AIDS patients who are thought to be poorly adherent to treatment? *AIDS*. v. 15, p. 153-159, 2001.

STRATHDEE, S. A.; PALEPU, A.; CORNELISSE, P. G.; YIP, B.; O'SHAUGHNESSY, M. V.; MONTANER, J. S. et al. Barriers to use of free antiretroviral therapy in injection drug users. *JAMA*. v. 12, p. 547-549, 1998.

TEIXEIRA, P. R.; VITÓRIA, M. A.; BARCAROLO, J. Antiretroviral treatment in resource-poor settings: the Brazilian experience. *AIDS*. v. 18, Suppl 3: S5-S7, 2004.

VLAHOV, D.; METZGER, D. S.; CELENTANO, D. D. Access to highly active antiretroviral therapy for injection drug users: adherence, resistance and death. *Cad Saúde Pública*, v. 22, 705-731, 2006.

ZHANG, T.; TANG, S.; JUN, G.; WHITEHEAD, M. Persistent problems of access to appropriate, affordable TB services in rural China: experiences of different socio-economic groups. *BMC Public Health*. v. 7, 2007, 2 p.

WAIDMANN, T. A.; RAJAN, S. Race and Ethnic Disparities in Health Care Access and Utilization: An Examination of State Variation. *Med Care Res Rev*. v. 57, Suppl 1, p. 55-84, 2000.

WOLFE, D. Paradoxes in antiretroviral treatment for injecting drug users: Access, adherence and structural barriers in Asia and the former Soviet Union. *International Journal of Drug Policy*. v. 18, p. 246-254, 2007.

Tabela 1: Características sócio-demográficas e de utilização de serviços **na primeira consulta** de indivíduos portadores de HIV/AIDS comparando UDI e não UDI, 1986 a 2002

Características*	Todos os indivíduos** (n=170)	UDI n= 67 (39,4%)	Não UDI n= 97 (57,1%)	Valor p**
Sócio-demográficas e de exposição ao HIV (casos ignorados)				
<i>Idade admissão</i> (n=2), mediana (P ₂₅ ; P ₇₅)	30,0 (26,0; 36,0)	29,0 (26,8; 33,3)	31,0 (25,5; 37,5)	0,19
<i>Sexo</i> , n (%)				
Masculino	122 (71,8)	61 (91,0)	56 (57,7)	<0,01
Feminino	48 (28,2)	6 (9,0)	41 (42,3)	
<i>Escolaridade</i> (n=13), n (%)				
< 1º grau incompleto	74 (43,5)	31 (50,0)	41 (45,6)	0,59
≥ 1º grau incompleto	83 (48,5)	31 (50,0)	49 (54,4)	
<i>Parcerias sexuais</i> (n=54), n (%)				
Única/sem parceiros	76 (44,7)	54 (90,0)	22 (40,7)	<0,01
Múltipla	40 (23,5)	6 (10,0)	32 (59,3)	
Dados de utilização de serviços				
<i>Uso de ARV</i> , n (%)				
Não usou ARV	147 (86,5)	61 (91,0)	80 (82,5)	0,12
Monoterapia	5 (2,9)	1 (1,5)	4 (4,1)	
Terapia Dupla	11 (6,5)	4 (4,0)	7 (7,2)	
Terapia Tripla	7 (4,1)	1 (1,5)	6 (6,2)	
<i>Solicitação de Contagem LT_{CD4}</i> , n (%)				
Solicitado	65 (38,2)	15 (22,4)	48 (49,5)	<0,01
Não solicitado	105 (61,8)	52 (77,6)	49 (50,5)	
<i>Solicitação de Contagem Carga Viral</i> , n (%)				
Solicitado	38 (22,4)	10 (14,9)	28 (28,9)	<0,01
Não solicitado	132 (77,6)	57 (85,1)	69 (71,7)	

*n (%), **As estatísticas foram realizadas considerando os casos com informações ignoradas quando essas existiram.

**Comparando somente UDI e Não UDI.

Tabela 2: Análise univariada de alguns indicadores de utilização de serviços de todas as consultas dos indivíduos, **estratificada por períodos** de admissão no serviço, comparando UDI e não UDI.

Característica de utilização de serviço*	1990 a 2002		Período de 1990 a 1995			Período de 1996 a 2002		
	Total	Valor p	UDI (n=42)	Não UDI (n=38)	Valor p	UDI (n=25)	Não UDI (n=59)	Valor p
Número total de consultas	14,0 (6,0; 28,0)	0,66	15,0 (5,0; 39,3)	35,0 (6,5; 19,5)	0,89	7,0 (4,5; 19,5)	14,0 (6,0; 23,0)	0,23
Tempo de acompanhamento (anos)	2,6 (1,3; 5,4)	0,17	5,5 (2,1; 9,3)	5,1 (1,5; 7,7)	0,36	2,0 (0,7; 3,1)	2,2 (1,3; 3,4)	0,61
Tempo entre 1ª. consulta e 1ª. solicitação CCV (meses)	52,2 (14,2; 126,4)	<0,01	210,0 (113,7; 273,3)	155,7 (82,8; 240,0)	0,36	56,7 (30,1; 99,0)	19,3 (2,6; 44,2)	0,03
Tempo entre 1ª. consulta e 1ª. solicitação linfócitos T _{CD4} (meses)	12,4 (2,1; 54,3)	0,03	66,2 (26,2; 147,3)	34,0 (7,9; 98,7)	0,11	3,2 (0,4; 60,1)	3,0 (0,5; 13,7)	0,93
Solicitações de CCV	1,0 (0,0; 4,0)	<0,01	0,0 (0,0; 3,0)	0,0 (0,0; 2,0)	0,91	1,0 (0,0; 4,0)	4,0 (1,0; 7,0)	<0,01
Solicitações de linfócitos T _{CD4}	3,0 (1,0; 6,0)	<0,01	1,0 (0,0; 6,0)	3,0 (1,0; 5,0)	0,48	3,0 (0,5; 4,0)	5,0 (2,0; 8,0)	<0,01
Número de ARV prescritos	13,5 (0,0; 36,0)	<0,01	4,0 (0,0; 23,5)	7,0 (0,0; 33,8)	0,29	11,0 (0,0; 30,0)	23,0 (7,0; 51,0)	0,02
Proporção de prescrições com associação adequada ao consenso/diretriz	-	-	-	-	-	38,9 (15,8; 60,1)	63,6 (44,0; 82,4)	<0,01

*mediana (P₂₅; P₇₅).

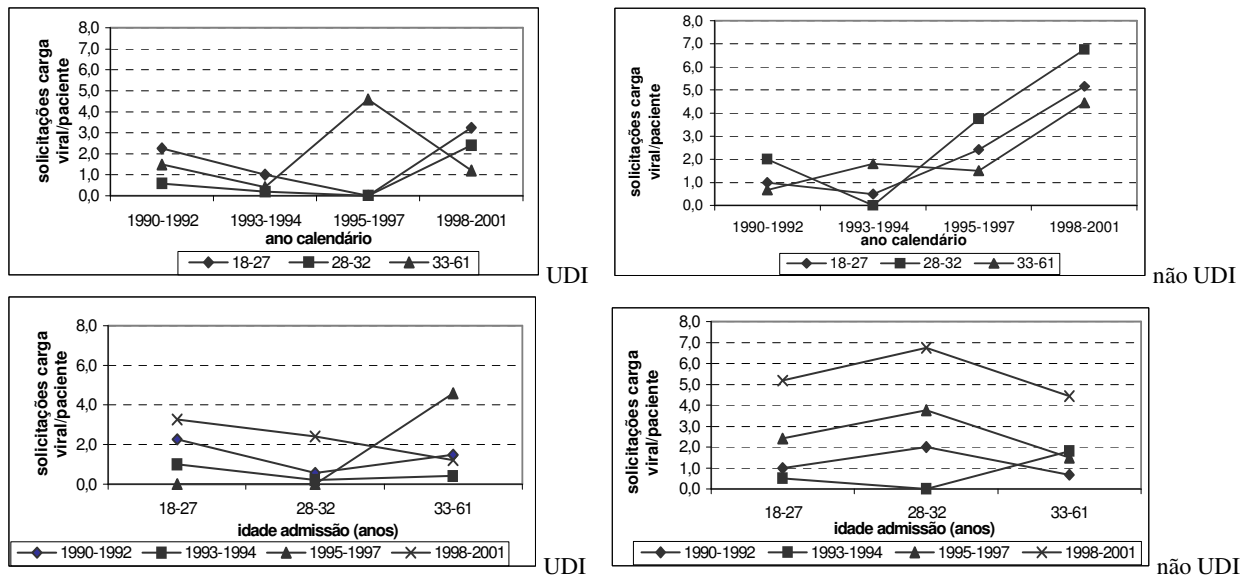


Figura 1: Efeito ano calendário e efeito coorte de admissão no serviço de referência HIV/AIDS em somatório das solicitações de carga viral, comparando indivíduos vivendo com HIV/AIDS UDI e não UDI em Itajaí, 1990 a 2002.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

No primeiro estudo foram analisados indicadores de morbidade associada à Tuberculose em indivíduos vivendo com HIV/AIDS, sendo observado que a maioria dos que adoeceram pela doença apresentou contagens baixas de linfócitos T_{CD4}. Os valores medianos na consulta anterior à manifestação de 234,0 linfócitos T_{CD4}/mm³ (P₂₅: zero; P₇₅: 668,5 células/mm³), mesmo assim houve preponderância da ausência de prescrição de ARV na consulta anterior à manifestação da doença. Outros achados significativos foram: a) o predomínio da ausência de profilaxia para doenças oportunistas, apesar de recomendações em protocolos internacionais; b) maior chance de manifestação de TB aos indivíduos do sexo masculino, UDI, com entrada no serviço entre 1991 e 1995 (período de entrada da maioria dos UDI); seguida por 1986 a 1990 e que tiveram outras doenças oportunistas. c) risco modificado (ao ter ou não TB) para o número de episódios de TB por tempo livre de doenças oportunistas (outro indicador de morbidade), sendo maior o risco em não UDI e em mulheres; baixas contagens de linfócitos T_{CD4} e a presença do relato de outras doenças oportunistas. Provavelmente a divergência entre os dois indicadores de morbidade está associada à maior letalidade da doença em homens e UDI, associada às características comportamentais desfavoráveis em relação às mulheres e não UDI com menor acesso e utilização dos serviços de saúde (BARNES et al., 2003; HINO et al., 2007) propiciando quadros mais graves das infecções tanto pelo *Mycobacterium tuberculosis* quanto pelo HIV.

Procedeu-se ao segundo estudo: verificação da hipótese de utilização diferencial de serviços conforme uso de drogas injetáveis. Neste encontrou-se que UDI tiveram entrada no serviço de referência para HIV/AIDS, em sua maioria, de 1991 a 1995, segundo o estudo de morbidade para a doença. Conforme descrito por outros autores pode-se demonstrar menor utilização de serviços de propedêutica e de terapêutica, corroborando a hipótese de mortalidade diferencial pelo HIV/AIDS conforme fonte de exposição. Os UDI entraram no serviço majoritariamente entre 1991 a 1995; tiveram menor utilização de serviços propedêuticos e terapêuticos, seja na primeira ou em todas as consultas e também demoraram mais a obter atenção médica. O acesso aos serviços de saúde em quantidade inferior ao necessário ou em demora superior ao recomendado pode contribuir para quadros de doenças mais graves nesse estrato de indivíduos vivendo com o HIV/AIDS. O acesso aos serviços de saúde em quantidade inferior

ao necessário ou em demora superior ao recomendado pode contribuir para quadros de doenças mais graves nesse estrato de indivíduos vivem com o HIV/AIDS?

Haja vista as correlações entre o HIV/AIDS, tuberculose e uso de drogas demonstradas nesse estudo e em outros (SAWERT et al., 1998; ABDOOL KARIMA et al., 2004; CORBETT et al., 2007; HINO et al., 2007; SULLIVAN et al., 2007), recomenda-se a instituição de serviços de saúde especializados que atendam de forma conjunta essas condições como recurso para propiciar a elevação na promoção/proteção à saúde de sub-populações com maior risco, como os UDI e os indivíduos do sexo masculino conforme sugerido também por ABDOOL KARIMA et al. (2004), GUNN et al. (2005), NUNN et al. (2005), LANGFORD et al. (2007) e SYLLA et al. (2007).

Sugere-se também o delineamento de estudos prospectivos observacionais com o intuito de entender melhor as prováveis relações entre a utilização de serviços de saúde HIV/AIDS, o uso de drogas injetáveis e a morbidade associada ao HIV na era HAART. Assim como centralizar nos aspectos relacionados à adesão e à elegibilidade dos indivíduos a serviços propedêuticos e terapêuticos tanto para o HIV/AIDS quanto para a TB.

APÊNDICES

APÊNDICE A: ARTIGO PUBLICADO

APÊNDICE B: ARTIGO SUBMETIDO

OCCURRENCE AND RECURRENCE OF TUBERCULOSIS AMONG INDIVIDUALS LIVING WITH HIV/AIDS

Melo, AC¹; Couttolenc, BF²; César, CC³; Caiaffa, W T^{1,4}

¹ Public Health Postgraduate Program, School of Medicine, Federal University of Minas Gerais (UFMG), Institute Multidisciplinary in Health UFBA; ² Department of Public Health Practices, School of Public Health, University of São Paulo (USP); ³ Department of Statistics, UFMG, ⁴ Department of Preventive and Social Medicine; Urban Health Observatory of Belo Horizonte (OSUBH)

Dra. Waleska T. Caiaffa wcaiaffa@medicina.ufmg.br

Keywords: HIV/AIDS, tuberculosis, opportunistic diseases, occurrence and recurrence

ABSTRACT

Introduction: Tuberculosis (TB), HIV coinfection and injection drug use (IDU) represent risk for each of these conditions. **Objective:** To ascertain the profile of TB occurrence and recurrence among individuals with HIV/AIDS. **Method:** TB-occurrence and number of TB-episodes/time-free from opportunistic diseases were evaluated in a non-concurrent cohort of HIV/AIDS individuals, in five Brazilian cities, 1986-2002. Explanatory variables (socio-demographics, HIV-exposure, service utilization and clinical/laboratory) were analyzed by the logistic and Poisson models. **Results:** Of the 694 subjects, 67.4% were men (67.4% did not have prophylaxis for opportunistic disease). TB was described in 12.5%. TB occurrence was associated with non-IDU-males (OR=2.1), IDU-males (OR=2.4), IDU-females (OR=4.08); low schooling (OR=1.1), admission to treatment between 1991-1995 (OR=5.0); followed by 1986-1990 (OR=2.9); new opportunistic diseases (OR=2.7)}. The number of TB-episodes/time was associated with non-IDU-males (RR=0.4), IDU-females (RR=0.1) and IDU-males (RR=0.1); low schooling (RR=1.4); antiretroviral (RR=5.1) and CD4-count (RR=1.2), both with increased risk on reduction of one unit of the explanatory-variable; and manifestation of other opportunistic diseases (RR=1.3). **Conclusion:** TB-occurrence was associated with drug use among males while recurrence was associated with non-IDU-females, suggesting either distinct profiles of occurrence/recurrence or survival bias. Absence of antiretroviral was prevalent in low CD4-counts, indicating possible failure to prophylactic-therapeutic and propaedeutic measures.

INTRODUCTION

Tuberculosis (TB) is a major public health problem, especially in developing countries^{1,2,3,4}. TB causes negative impact, especially among neglected populations and it is an important cause of death among individuals living with HIV/AIDS^{1,2,3,4,5,6}, poor people and injection drug use (IDU)^{3,4}. HIV is a risk factor for TB^{1,7}, 13% of deaths due to HIV/AIDS are a consequence of *M. tuberculosis* infection⁷. Additionally, several authors confirm that the trio of HIV coinfection-tuberculosis-IDU contributes to increased incidence and morbi-mortality related to each of these three conditions^{4,6,7,8}.

In Brazil, few studies have estimated TB-HIV coinfection; most of them in TB settings^{5,9,10,11}. CARVALHO et al.⁵ reported prevalence of 26.7% of TB-HIV coinfecting individuals and, out of these cases, 73.9% had other defining conditions for AIDS. SCHERER et al.¹² found prevalence of 48.8% of active tuberculosis among HIV individuals. Recently, DOMINGOS et al.¹¹ described HIV co-infection in 3.2% of all TB cases reported to the TB National Database in Recife, Brazil, from 1996-2000; moreover, they found that 86.8% of the deaths due to TB occurred among HIV co-infected.

A trend towards co-infection has been observed since the 1980s. Studies have demonstrated that early diagnosis, reduction of non-adherence, prophylaxis and adequate treatment for TB, added to HIV therapy, had favorable pharmacoeconomic parameters and can overcome the problem of high prevalence and resistance of the disease, thereby increasing survival rates and reducing the costs associated with mortality^{3,6}.

The interfaces between these conditions are reported to be associated with gender, socioeconomic status and cultural characteristics^{6,7}. Despite this, specialists have affirmed that

little attention is given to the development of holistic care for these problems, which reduces the effectiveness of health services².

Few studies have yet evaluated the morbidity associated with TB manifestations among individuals living with HIV and its association with drug use, thus justifying efforts in this direction.

STUDY POPULATION AND METHODS

This study was part of a project financed by the Brazilian National STD/AIDS Program named “Evaluation of Costs and Impact of Antiretroviral Therapy in Brazil”¹³.

SAMPLING

Manifestations of tuberculosis (in any location and pattern) were studied with a randomized-proportional sample of medical records of HIV/AIDS-individuals based in the incidence of AIDS, from January 1986 to June 2002¹⁴. The sample was stratified into the following time periods: 1986-1990, when antiretroviral therapy (ART) was not available (5.8%, n= 40); 1991-1995, when ART with mono/double therapy (34.7%, n= 241); and 1996-2002, when HAART (highly active antiretroviral therapy) and policies of universal access of individuals to health services were instituted (59.5%, n= 413)^{15,16}.

The inclusion criteria were: age >18 years; HIV/AIDS; and at least one consultation for HIV/AIDS treatment in the following Brazilian cities: Belo Horizonte, Recife, Rio de Janeiro, Itajaí, and São Paulo. The end of the study was defined as June 30, 2002. Considering the 694 individuals sampled for this study and the estimated population of AIDS patients in 2002

(total of 235,216 individuals)^{15,16}, the significance level of 1% and minimum prevalence of opportunistic disease of 62.8%, the estimated detection power of the sample was 92%¹⁷.

VARIABLES

A structured-precoded form was used to collect the data in the medical registries. Outcome variables, based on report of TB diagnosis or treatment in the medical records of the HIV-AIDS patients were: a) occurrence of TB and, b) number of episodes of tuberculosis relative to length of time free from any opportunistic disease (succinctly: number of TB-episodes/disease-free). The explanatory variables included: socio-demographics, HIV exposure, calendar period, service utilization markers, laboratory (CD4 counts) and clinical condition (number of opportunistic diseases and their respective episodes).

ANALYSIS

Comparisons of proportions were carried out using the chi-square test and frequency distributions through the Mann-Whitney method¹⁸. Bi-multivariate statistics were generated by Poisson and logistic models¹⁸ using biological plausibility and epidemiological relevance for intermediate and final models. $p\text{-value} \leq 0.25$ and $p \leq 0.05$ were used for intermediate and final models, respectively²⁰. The SPSS 11.5 and Stata 8.0 were used.

This study was conducted with approval from all HIV treatment centers described above and was granted approval by the IRB of the USP (170/02) and the UFMG (053/03).

RESULTS

Out of the 694 HIV/AIDS individuals, 67.4% (n=468) were male, and had 9.0 years schooling median (P₂₅: 4.0; P₇₅: 9.0). About 77% was non-IDUs (n=398) and 40.6% (n=282) were taken care of in São Paulo reference centers. At least one opportunistic disease was reported in 64.1%; 12.5% of them being TB (87 individuals). The records of episodes of opportunistic diseases were: 849 candidiasis; 573 TB; 289 pneumonia by *Pneumocystis jiroveci* and 573 others (herpes simplex-zoster, cytomegalovirus, tumors, toxoplasmosis and other rarer diseases) (data not available in tables) (Table 1).

From the analysis of the cases regarding TB manifestations, comparison with individuals without reports of this disease showed: most of them were male (82.8%; n=72; p<0.01); had 4.0 years schooling median (P₂₅: 3.0; P₇₅: 9.0; p<0.01), and were non-IDU 68.1% (n=47), (p=0.05). The TB episodes related to the calendar year of admission occurred in: 1991-1995 (65.5%; n=57); 1996-2002 (27.6%; n=24) and 1986-1990 (6.9%; n=6) (p<0.01). The median number of consultations/individual was 14.5 (P₂₅: 6.0; P₇₅: 27.3) and length of time without opportunistic infection (anyone) and also TB-disease-free, was 928.0 days (P₂₅: 301.8; P₇₅: 1717.5). Prophylaxis for any opportunistic disease was reported in only 8.9% individuals (n=62) and the median for the maximum number of antiretrovirals prescribed/individual was 2.0 (P₂₅: 1.0; P₇₅: 3.0) (Table 1).

Table 1 also presents information on service utilization and clinical characteristics. The median number of opportunistics was 1.0 disease/individual (P₂₅: 1.0; P₇₅: 2.0), and these diseases were a median rate of one episode/individual with HIV/AIDS. The median for the maximum CD4 counts was 492.0 cells/mm³ (P₂₅: 287.8; P₇₅: 713.8). From analysis of TB

cases, comparing them with the ones that did not have the disease, the median number of medical visits was higher, 19.0 (P₂₅: 8.0; P₇₅: 31.0; p<0.01); the median disease-free period was smaller, 810.0 days (P₂₅: 273.0; P₇₅: 1937.0; p<0.01); and the TB-free period was also smaller, 450.0 days (P₂₅: 91.0; P₇₅: 1437.0; p<0.01). Once again, there was no tendency towards routine for TB-prophylaxis; which was reported only in 2.3% of the cases (n=2) (p=0.08). The median number of prescribed anti-retroviral medication for those individuals at the consultation prior to the TB diagnosis was zero (P₂₅: zero; P₇₅: 1.0) and the total number of opportunistics/individual was 2.0 (P₂₅: 1.0; P₇₅: 3.0; p<0.01). The median for the maximum CD4 counts was 377.0 (P₂₅: 179.0; P₇₅: 686.5; p<0.01) and, at the consultation before the TB-manifestation was 234.0 (P₂₅: zero; P₇₅: 668.5). The median of the total number of opportunistic diseases/patient with TB was 2.0 (P₂₅: 1.0; P₇₅: 3.0; p<0.01). From specific evaluation of the rates relative to TB, the median was 1.0 episode (P₂₅: 1.0; P₇₅: 4.0). TB-Individuals presented a median of only one episode of the disease (P₂₅: 1.0; P₇₅: 4.0). Median rate of TB-episodes/disease-free period was 1.1 (P₂₅: 0.4; P₇₅: 4.0).

The variables associated with HIV/AIDS patients are presented in Table 2. TB-occurrence was associated significantly with non-IDU-males (OR (Odds ratio)=2.06); IDU-males (OR=2.35) and IDU-females (OR=4.08). Moreover, for each one-year reduction in schooling, the chance of TB increased 1.11-fold. With regard to the calendar period, compared to the 1996-2002 period, those individuals who entered from 1991 to 1995 and those who entered from 1986 to 1990 had respectively fivefold and 2.9-fold greater chance of catching TB. Finally, the number of other opportunistics increased in 2.7-fold the chance of TB with each new opportunistic diseases. Antiretroviral and CD4 counts did not hold significant in this analysis (p=0.34 and 0.91, respectively).

The information on the number of TB-episodes/disease-free period are showed in Table 2, but in the text, only the adjusted incidence ratios will be presented. In the first indicator, the category with lesser risk of morbidity were non-UDI women. In the second indicator, non-IDU-men had less risk of TB-episode every disease-free year than did the non-IDU-women OR=0.4. Likewise, the IDU-women (OR=0.1) and IDU-men had lower risk (OR=0.1). To each year reduction in schooling there was a 1.4-fold greater risk of TB. The maximum number of antiretroviral medications prescribed also showed that the reduction of one unit in the prescription gave rise to 5.1-fold risk of episodes of TB/ disease-free year disease-free. Maximum CD4 counts also showed that each one-unit reduction in this count gave rise to a 1.2-fold greater number of episodes of TB/ disease-free year.

Finally, manifestations of other opportunistic diseases raised the risk in 1.3 times/ disease-free year. Although the type of sexual partnership had presented a high unadjusted risk(OR=3.2) of TB/disease-free year, this factor was not included in the multivariate analyses because of the high number of missing information (n=350).

DISCUSSION

In this study, an absence of antiretroviral prescription was observed at the consultation prior to the TB diagnosis, as well as a lack of prophylactic prescription for any opportunistic diseases among the HIV/AIDS-patients who had a diagnosis of TB at the subsequent consultation. The highest chance of TB-occurrence was observed among IDU-males who entered in the treatment center between 1991-1995; followed by 1986-1990. Considering the number of TB-episodes/disease-free period, the highest risk was among non-IDU-women, patients with low CD4 counts and who also presented other opportunistic diseases. These

results from contrasting different profiles of morbidity and mortality related to exposure and gender suggest a survival bias, since differences in disease severity and/or access to services could have generated higher mortality among IDU-males.

Differing from other Brazilian studies that evaluated HIV/TB coinfection starting from TB-individuals, this began with HIV/AIDS-individuals and reported the TB-occurrence and recurrence taking into consideration the calendar-period^{5,11,12}. Nonetheless, the HIV/TB coinfection rate found (12.5%) was similar to findings from other reports which ranged from 3.16-48.8%^{5,11,12}. HIV/TB coinfection may signify a failure in the strategies for prevention and control of both diseases^{2,3,6,20,21}. WORLD²³ proposed that antiretroviral prescription should begin at CD4 counts of around 350 cells/mm³. Considering that, in this study, most of TB-individuals presented lower CD4 levels at consultation prior to the TB diagnosis, it can be affirmed that, despite the recommendation, absence of antiretroviral prescription prevailed.

In addition, it was observed that most of the HIV/AIDS-individuals did not report any prophylaxis for opportunistic diseases (91.1%), despite the recommendation^{6,21,22}. The occurrence of opportunistic diseases among HIV/AIDS-individuals suggested also a failure in the secondary prevention of HIV^{2,4,6,10,22,24,25}, which supports the hypotheses that coinfecting individuals may have an unfavorable prognosis and a low effective support for TB and HIV treatment. DOMINGOS et al.¹¹ found that 86.8% of the deaths due to TB occurred among co-infected individuals, despite spontaneous reports of co-infection for a minority of TB cases (3.16%) in Recife. CARVALHO et al.⁵ found that the likelihood of survival of the disease was 80% among singly HIV-individuals and 49.4% for co-infected ($p < 0.001$), with a relative risk of 4.2 for infection by HIV among patients with TB.

In our study, males presented a higher chance of TB, as demonstrated by other authors, in different populations and periods^{2,5,9,10,22,26}. HINO et al.⁴ and CARVALHO et al.⁵, in studies on a Brazilian population found similar demographics and TB-manifestation. Nevertheless, there was a higher risk of recurrence of TB-episodes among women. The explanation for the divergence between the two indicators of morbidity may be associated with the higher lethality of the disease among men, which would cause a survival bias in the sample. HINO et al.⁴ found death rates due to TB in Brazil that were higher among men, thus corroborating this hypothesis. This greater lethality is associated with higher TB-prevalence among men^{4,11}, but it is also associated with favorable behavioral characteristics among women (greater access/usage of health services^{4,27}) which would give rise to a better control over TB and HIV. Furthermore, men with TB diagnosis presented larger time intervals between the beginning of the disease and treatment, along with higher prevalence of alcoholism (a predictor of severe disease)⁴. Contrasting, SIMWAKA et al.²⁸ found a higher risk of TB in Malawi among women, but VREE et al.²⁸ affirmed that there was no difference in mortality between gender.

The interaction between gender and exposure source may also modulate some divergence in these indicators. This is because IDUs are predominantly male, and HIV/TB coinfection and the use of injection drugs have interfaces that contribute towards increased incidence and morbi-mortality²⁶. In this respect, the use of injection drugs provides a door for infection by HIV, with unsafe practices of utensil sharing^{30,31,32,33}, less access and usage of health services, and greater mortality due to other causes^{8,26,32,34,35}. Corroborating the hypothesis of differential mortality for IDUs, SULLIVAN et al.²² found a higher opportunistic rate among IDUs (14.9 diagnoses/100 people under care) than among non-IDUs (13.4 diagnosis/100 people under care) ($p < 0.01$). Some authors have affirmed that there is greater mortality among IDUs^{4, 11,32}.

MOORE et al.⁸ reported shorter duration of HAART usage and higher chances of opportunistic infections among IDUs, in a stratified analysis according to periods. However, MORRIS et al.³⁵ stated that there was no distinction regarding the risk of modification of the therapeutics for UDI on three American cohorts.

In the present study, the greatest risk of morbidity was: first coming to the health service between 1991-1995, followed by 1986-1990; while 1996-2002 was smallest. TEIXEIRA et al.¹⁵ reports the structuring of health services and universal implementation of HAART for the medical care of HIV/AIDS individuals from 1996 onwards. Other authors also reported reductions in morbi-mortality rates due to TB in the era following the introduction of HAART^{4,24,26,36}. The difference of risk between the periods is probably related to higher mortality during the first period. At that time, there was difficulty and delay in diagnosing HIV/AIDS and no antiretrovirals were available, even as mono/double therapy models (partially available from 1991 onwards)^{4,6,15,20}, thus making occurrences of survival bias possible in the sample. This hypothesis is corroborated by similar findings by MUGA et al.²⁶ for the calendar periods of before 1992, 1992-1996 and 1997-2004, in two Spanish cohorts.

This study aimed to describe the morbidity profile associated with HIV/AIDS, by means of two indicators for infections due to *Mycobacterium tuberculosis*: presence or absence of TB and the number of TB-episodes/disease-free period. However, it was not intended to distinguish between treatment failures and reinfections in the same individual. Moreover, the CD4 counts were used as indicators of clinical condition, and not to discuss the eligibility criteria of the patients for treatment (“intention to treat” registered by means of the prescription).

The information based on medical records is susceptible of several sources of bias, including survival, information and classification bias. During the data gathering, a concordance study on responses was only carried out for the pilot study, in São Paulo. Since the study analyzed TB as a morbidity indicator for HIV-infection, the therapeutic resources registered are “intention to treat” and the eligibility criteria for the treatment was not assessed, the following are recommended: a) prospective observational studies to determine the sentinel opportunistic diseases in the HAART era for Brazil with the use of standardized instruments; b) evaluation of the eligibility criteria of therapy; c) verification of treatment monitoring and user satisfaction; and d) development of care centers with treatment for: STD, tuberculosis and drugs.

REFERENCES

1. SACKS, L. V.; PENDLE, S. Factors Related to In-hospital Deaths in Patients With Tuberculosis. *Arch Intern Med.* v. 158, p. 1916-22, 1998.
2. NUNN, P.; WILLIAMS, B.; FLOYD, K.; DYE, C.; ELZINGA, G.; RAVIGLIONE, M. Tuberculosis control in the era of HIV. *Nature Reviews.* v. 5, p.810-26, 2005.
3. CORBETT, E. L.; MARSTON, B.; CHURCHYARD, G. J.; DE COCK, K. M. Tuberculosis in sub-Saharan Africa: Opportunities, challenges and change in the era of antiretroviral treatment. *Lancet.* v. 367, p. 926–37, 2006.
4. HINO, P.; COSTA-JÚNIOR, M. L.; SASSAKI, C. M.; OLIVEIRA, M. F.; VILLA, T. C. S.; SANTOS, C. B. Time series of tuberculosis mortality in Brazil (1980-2001). *Rev Latino-am Enfermagem.* v. 15, p. 936-41, 2007.
5. CARVALHO, A. C.C.; NUNES, Z. B.; MARTINS, M. et al. Clinical presentation and survival of smear-positive pulmonary tuberculosis patients of a University General Hospital in a developing country. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* v.97, p.1225-1230, 2002.
6. RAVIGLIONE, M. C. The TB epidemic from 1992 to 2002. *Tuberculosis.* v. 83, p. 4-14, 2003.
7. CORBETT, E. L.; WATT, CJ; WALKER, N et al. The Growing Burden of Tuberculosis - Global Trends and Interactions With the HIV Epidemic. *Arch Intern Med.* v. 163, p. 1009-21, 2003.
8. MOORE, R. D. KERULY, J. C. CHAISSON, R. E. Differences in HIV Disease Progression by Injecting Drug Use in HIV-Infected Persons in Care. *Acquir Immune Defic Syndr.* v. 35, 46–51, 2004.
9. HINO, P.; SANTOS, C. B.; VILLA, T. C. S; MUÑIZ, J. N.; MONROE. Tuberculosis patients submitted to Supervised Treatment. Ribeirão Preto- São Paulo-Brazil. 1998 and 1999. *Rev Latino-am Enfermagem.* v. 13, p. 27-31, 2005.

10. CORBETT, E. L.; BANDASON, T.; CHEUNG, Y. et al. Epidemiology of Tuberculosis in a High HIV Prevalence Population Provided with Enhanced Diagnosis of Symptomatic Disease. *PLoS Medicine* v. 4, 164-72, 2007.
11. DOMINGOS, M. P.; CAIAFFA, W. T.; COLOISMO, E. A. Mortality, TB/HIV coinfection, and Treatment Dropout: Predictors of Tuberculosis Prognosis in Recife, Pernambuco State, Brazil. *Cad. Saúde Pública*. v. 24, p. 887-96, 2008.
12. SCHERER, L. C.; SPERHACKE, R. D.; JARCZEWSKI, C et al. PCR colorimetric dot-blot assay and clinical pretest probability for diagnosis of Pulmonary Tuberculosis in Smear-Negative patients. *BMC Public Health*. v. 20, 2007, 28p.
13. COUTTOLENC, B. F.; CAIAFFA, W. T.; PLUCIENNICK, A. M. A et al. Análise de Custo e Impacto da Terapia Antiretroviral - Relatório Final de Pesquisa. Convênio Faculdade de Saúde Pública-Coordenação Nacional DST/AIDS-UNESCO, São Paulo, 2004.
14. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Informações de Saúde: População Residente – Brasil. http://www.AIDS.gov.br/tabnet_AIDS.htm (acessado em 13/mar/2005)
15. TEIXEIRA, P. R.; VITÓRIA, M. A.; BARCAROLO, J. Antiretroviral treatment in resource-poor settings: the Brazilian experience. *AIDS* 2004; 18 Suppl 3: S5-7.
16. MELO, A.C.; CAIAFFA, W.T.; CESAR, C.C. et al. **Utilization of HIV/AIDS treatment services: comparing injecting drug users and other clients.** *Cad. Saúde Pública* [online]. 2006, vol. 22, no. 4, pp. 803-813.
17. LWANGA SK, LEMESHOW S. Sample size determination in health studies: a practical manual. Geneva: World Health Organization. 1991.
18. FISHER, L. D.; BELLE, G. V. Biostatistics: A Methodology for Health Sciences. New York: John Wiley & Sons. 1993.

19. LONG, J. S. Regression Models for categorical and limited dependent variables. Sage Publications. 296p. 1997.
20. HOSMER, D.W.; LEMESHOW, S. 1989. Applied Logistic Regression. New York, John Wiley, 307p.
21. PIRZADA, Y.; KHUDER, S.; DONABEDIAN, H. Predicting AIDS-related events using CD4 percentage or CD4 absolute counts. *AIDS Research and Therapy*. v. 3, 2006. 6p.
22. SULLIVAN, P. S.; DENNISTON, M.; MCNAGHTEN, A. D et al. Use of a population-based survey to determine incidence of AIDS-defining opportunistic illnesses among HIV-positive persons receiving medical care in the United States. *AIDS Research and Therapy*. v. 4, 2007, 7p.
23. WORLD HEALTH ORGANIZATION: Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents in resource-limited settings: towards universal access. Geneva: Suíça. World Health Organization. 2006.
24. ABDOOL KARIMA, S. S.; ABDOOL KARIMA, Q.; FRIEDLAND, G.; LALLOO, U.; SADR, W. M.; START PROJECT. Implementing antiretroviral therapy in resource constrained settings: opportunities and challenges in integrating HIV and tuberculosis care. *AIDS*. v. 18, p. 975–79, 2004.
25. MELCHIOR, R; NEMES, M. I. B.; BASSO, C. R et al. Evaluation of the organizational structure of HIV/AIDS outpatient care in Brazil. *Rev. Saúde Pública*. v. 40, p. 1-9, 2006.
26. MUGA, R.; FERREROS, I.; LANGOHR, K et al. Changes in the incidence of tuberculosis in a cohort of HIV-seroconverters before and after the introduction of HAART. *AIDS*. v. 21, p. 2521-27, 2007.
27. BARNES, P. M.; ADAMS, P. F.; SCHILLER, J. S. Summary health statistics for the U.S. population: National Health Interview Survey, 2001. *Vital Health Stat* 10.p.1-82. 2003

28. SIMWAKA, B. N.; BELLO, G.; BANDA, H et al. The Malawi National Tuberculosis Programme: an equity analysis. *International Journal for Equity in Health*. v. 6, 2007, 20p.
29. VREE, M.; HUONG, N. T.; DUONG, B. D et al. Mortality and failure among tuberculosis patients who did not complete treatment in Vietnam: a cohort study. *BMC Public Health* v. 7, 2007, 8p.
30. CAIAFFA, W. T.; MINGOTI S. A.; PROIETTI, F. A et al. Estimation of the number of injecting drug users attending an outreach syringe-exchange program and infection with human immunodeficiency virus (HIV) and hepatitis C virus: the AjUDE-Brasil project. *J Urban Health*. v. 80, p. 106-14, 2003.
31. CAIAFFA, W. T.; PROIETTI, F. A.; CARNEIRO-PROIETTI, A. B et al. The dynamics of the human immunodeficiency virus epidemics in the south of Brazil: increasing role of injection drug users. *Clin Infect Dis*. suppl 5, S376-81, 2003.
32. NASH, D.; KATYAL, M.; SHAH, S. Trends in predictors of death due to HIV-related causes among persons living with AIDS in New York City: 1993-2001. *Journal of Urban Health-Bulletin of the New York Academy of Medicine*. v. 82, p. 584-600, 2005.
33. FERREIRA, A. D.; CAIAFFA, W. T.; BASTOS, F. I. et al. Usuários de drogas injetáveis que (des)conhecem seu status sorológico para a infecção pelo HIV: achados do Projeto AjUDE-Brasil II. *Cad. Saúde Pública*. v.22, p. 815-26, 2006.
34. MELO, A. C.; CAIAFFA, W. T.; CÉSAR, C. C.; DANTAS, R. V.; COUTTOLENC, B. F. Utilization of HIV/AIDS treatment services: comparing injecting drug users and other clients. *Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro*, v. 22, p. 803-13, 2006.
35. MORRIS, J. D.; GOLUB, E. T.; MEHTA, S. H.; JACOBSON, L. P.; GANGE, S. J. Injection drug use and patterns of highly active antiretroviral therapy use: an analysis of ALIVE, WIHS, and MACS cohorts. *AIDS Research and Therapy*, v. 4, 2007, 8p.

36. MOTA, F. F.; VIEIRA-DA-SILVA, L. M.; PAIM, J. S.; COSTA, M. C. N. Distribuição espacial da mortalidade por tuberculose em Salvador, Bahia, Brasil: Spatial distribution of tuberculosis mortality in Salvador, Bahia, Brazil. *Cad. Saúde Pública*. v. 19, p. 915-22, 2003.

Table 1: Sociodemographics, health care utilization and clinical information on individuals with HIV/AIDS taken care of at reference centers in five Brazilian cities between 1986 and 2002, in relation to manifestations of tuberculosis

Characteristics	All subjects (n=694)	Tuberculosis		p value *
		No (n=607)	Yes (n=87)	
<i>Gender</i> ¹				
Male	468.0 (67.4)	396.0 (65.2)	72.0 (82.8)	<0.01
Female	226.0 (32.6)	211.0 (34.8)	12.0 (17.2)	
<i>Schooling</i> ^{2,3}	9.0 (4.0; 9.0)	9.0 (4.0; 9.0)	4.0 (3.0; 9.0)	<0.01
<i>Exposure source</i> ^{1,5}				
Non-IDU	398.0 (77.0)	351.0 (78.3)	47.0 (68.1)	0.05
IDU	119.0 (23.0)	97.0 (21.7)	22.0 (31.9)	
<i>Municipality of origin</i> ^{1,6}				
São Paulo	282.0 (40.6)	233.0 (38.4)	49.0 (56.3)	
Itajaí	169.0 (24.4)	143.0 (23.6)	26.0 (29.9)	
Recife	97.0 (14.0)	90.0 (14.8)	7.0 (8.0)	<0.01
Belo Horizonte	90.0 (13.0)	87.0 (14.3)	3.0 (3.4)	
Rio de Janeiro	56.0 (8.0)	54.0 (8.9)	2.0 (2.3)	
<i>Time when subject first came to treatment service</i> ¹				
1996 to 2002	413.0 (59.5)	389.0 (64.1)	24.0 (27.6)	<0.01
1991 to 1995	241.0 (34.7)	184.0 (30.3)	57.0 (65.5)	
1986 to 1990	40.0 (5.8)	34.0 (5.6)	6.0 (6.9)	
Data on service usage				
<i>Consultations</i> ²	14.5 (6.0; 27.3)	14.5 (6.0; 27.0)	19.0 (8.0; 31.0)	<0.01
<i>Length of time contributed free from opportunistic diseases (days)</i> ²	928.0 (301.8; 1717.5)	960.0 (341.0; 1714.0)	810.0 (273.0; 1937.0)	<0.01
<i>Length of time contributed free from tuberculosis (days)</i> ²	928.0 (301.8; 1717.5)	931.0 (341.0; 1666.0)	450.0 (91.0; 1437.0)	<0.01
<i>Specific prophylaxis</i> ^{1,4}	62.0 (8.9)	2.0 (0.3)	2.0 (2.3)	0.08
<i>Maximum number of antiretrovirals prescribed</i>	2.0 (1.0; 3.0)	2.0 (1.0; 3.0)	2.0 (zero; 3.0)	0.31
<i>Number of antiretrovirals used at consultation prior to diagnosis of tuberculosis</i> ²	-	-	zero (zero; 1.0)	
Clinical information				
<i>Total number of opportunistic diseases</i> ^{2,7}	1.0 (1.0; 2.0)	1.0 (1.0; 2.0)	2.0 (1.0; 3.0)	<0.01
<i>Maximum CD4 T-lymphocyte count</i> ^{2,8}	492.0 (287.8; 713.8)	502.0 (293.0; 720.5)	377.0 (179.0; 686.5)	<0.01
<i>CD4 T-lymphocyte count at consultation prior to diagnosis of tuberculosis</i> ²	-	-	234.0 (zero; 668.5)	-
<i>Number of episodes of the disease</i> ²	-	-	1.0 (1.0; 4.0)	-
<i>Number of episodes of the disease/disease-free period (years)</i> ¹	-	-	1.1 (0.4; 4.0)	-

* Comparison between individuals with or without tuberculosis. ¹ n (%); ² median (P₂₅; P₇₅); ³ Unknown cases; ⁴ total, ⁵ no manifestation of TB; ⁶ Unknown cases: 350 total, 302 no manifestation of TB; ⁷ Unknown cases: 177 total, 159 no manifestation of TB; ⁸ Comparison between individuals with and without tuberculosis at each locality separately; ⁹ Unknown cases: 258 no manifestation of TB; ¹⁰ Unknown cases: 114 no manifestation of TB; ¹¹ For the group of all the individuals, any specific prophylaxis was considered

Table 2: Multivariate analysis on the chance of having or not having tuberculosis, by means of a logistic model; and bivariate and multivariate analyses, by means of Poisson's model, on the rate of tuberculosis occurrence relative to the length of time free from opportunistic diseases (person/year), among individuals with HIV/AIDS in five Brazilian cities between 1986 and 2002

Characteristics	Chances of manifestations of tuberculosis		Number of episodes of TB relative to length of time free from opportunistic diseases (person/year)			
	OR [95% CI] ¹	p value	IR [95% CI] ²	p value	Adjusted IR [95% CI]	p value
Sociodemographic factors and HIV exposure						
<i>Gender and exposure source</i>						
Female, non-IDU	1		1			
Male, non-IDU	2.1 [1.2; 3.5]	< 0.01	0.6 [0.5; 0.7]	< 0.01	0.4 [0.3; 0.6]	< 0.01
Female, IDU ³	4.1 [1.2; 13.7]	0.02	0.2 [0.1; 0.5]	< 0.01	0.1 [0.0; 0.3]	0.02
Male, IDU ⁴	2.3 [1.2; 4.5]	< 0.01	0.8 [0.6; 0.9]	0.02	0.1 [0.0; 0.2]	< 0.01
Schooling (years) ⁵	1.1 [1.0; 1.2]	0.01	1.2 [1.2; 1.3]	< 0.01	1.4 [1.3; 1.4]	< 0.01
<i>Sexual partners⁶</i>						
Single or no partner	1		1			
Multiple partners	1.0 [0.5; 2.0]	0.97	3.2 [2.2; 4.6]	< 0.01	-	
Characteristics of the epidemic						
<i>Period when subject first came to treatment service</i>						
1996 to 2002	1		1			
1991 to 1995	5.0 [3.0; 8.4]	< 0.01	0.9 [0.8; 1.1]	0.36	-	
1986 to 1990	2.9 [1.1; 7.5]	0.03	0.6 [0.4; 0.9]	0.02	-	
Information on service usage						
Maximum number of antiretrovirals prescribed	1.1 [1.0; 1.3]	0.34	3.1 [2.8; 3.3]	< 0.01	5.1 [4.6; 5.7]	< 0.01
Information on clinical conditions						
Maximum CD4 T-lymphocyte count	1.0 [1.0; 1.0]	0.91	1.3 [1.3; 1.3]	< 0.01	1.2 [1.2; 1.2]	< 0.01
Number of opportunistic diseases	2.7 [2.1; 3.4]	< 0.01	1.7 [1.6; 1.8]	< 0.01	1.3 [1.3; 1.4]	< 0.01

¹OR = odds ratio; ²IR = incidence ratio ³Adjusted IR = 0.100 [0.032; 0.316]; ⁴adjusted IR = 0.074 [0.036; 0.151]; ⁵OR = 1.109 [1.025; 1.199]; ⁶This variable was not entered into the multivariate analysis because of the high quantity of unknown data. ⁷Square root, OR = 1.000 [0.991; 1.010], IR = 1.298 [1.279; 1.317], adjusted RR = 1.219 [1.202; 1.236]

APÊNDICE C: PROJETO DE PESQUISA

Evolução da Terapia Anti-retroviral em Pacientes Atendidos em Serviços de Referência HIV/AIDS em Cinco Cidades Brasileiras - 1986 a 2002

Projeto apresentado por Angelita Cristine de Melo ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública para seleção de doutorado.

Orientadora: Profa. Waleska Teixeira Caiaffa

Co-orientador: Prof. Bernard François Couttolenc

1. Introdução

A evolução natural da infecção pelo HIV caracteriza-se por depleção progressiva dos linfócitos T_{CD4}, em conjunto com outras alterações imunes, levando à Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS). O isolamento do vírus possibilitou o desenvolvimento de anti-retrovirais (ARV), sendo os principais objetivos da terapia anti-retroviral (TARV) retardar a progressão da doença e/ou restaurar, tanto quanto possível, a imunidade aumentando o tempo e a qualidade de vida do indivíduo (Detels et al., 1998; Gao & Nau, 2000; Esch, 2001; Hogg et al., 2001; Phillips et al., 2001; Yeni et al., 2002; Brasil, 2003a; Dipiro et al., 2003). Após a adoção da TARV observou-se que a epidemia de AIDS passou a tomar rumos melhores com redução da morbi-mortalidade e aumento da sobrevida (Powderly, Lederman & Valdez, 2000; Martino et al., 2000; Weller & Williams, 2001; Lee et al., 2001; Phillips et al., 2001; Thompson, Vella & Volberding, 2002; Brasil, 2003a).

Em 1991, a TARV foi disponibilizada gratuitamente no Brasil. Porém, até 1996, ainda havia certa irregularidade no fornecimento dos medicamentos dificultando o tratamento (Oliveira et al., 2002). A partir de 1996, os gastos do governo com a aquisição de medicamentos relacionados ao HIV/AIDS aumentaram consideravelmente passando de R\$ 36 milhões a mais de R\$ 300 milhões no ano de

2000 (Brasil, 2003a,b). Apesar dos esforços brasileiros para o fornecimento da TARV, o impacto clínico do seu fornecimento é conhecido apenas parcialmente e sem grande precisão (Oliveira et al., 2002), justificando, portanto a necessidade de análises da evolução clínica dos pacientes sob a ótica da utilização de medicamentos.

2. Objetivo Geral

Analisar a evolução clínica de pacientes portadores de HIV/AIDS em centros de referência em cinco cidades brasileiras no período de 1986 a 2002.

2.1 Objetivos Específicos

- Conhecer o perfil dos pacientes portadores de HIV/AIDS e seu acompanhamento clínico realizado nos diferentes centros de referência.
- Analisar se há distinção na utilização dos anti-retrovirais nos portadores de HIV/AIDS nos diferentes centros de referência estudados.
- Analisar a ocorrência de doenças oportunistas em pacientes HIV/AIDS nos centros de referência de tratamento.

3. Proposta Metodológica

Os dados a serem analisados são provenientes de um estudo multicêntrico denominado: “Avaliação do Impacto da Terapia Anti-retroviral”, que ocorreu em cinco cidades brasileiras, no ano de 2003, cujo pesquisador principal é o Prof. Bernard François Couttolenc. Este projeto tem como objetivo avaliar o impacto econômico e clínico da terapia anti-retroviral no Brasil.

Definição amostral

Selecionou-se amostra probabilística e sistemática de pacientes, adulto e criança, com HIV/AIDS que foram atendidos em centros de referência de cinco cidades do Brasil, sendo estas: Belo Horizonte (Centro de Referência e Tratamento de Belo Horizonte e Hospital Eduardo de Menezes), Recife (Instituto Materno-infantil de Pernambuco e Hospital Universitário Oswaldo Cruz), Rio de Janeiro (Hospital Universitário Clementino de Fraga Filho), Itajaí (Hospital-Dia de Itajaí) e São Paulo (Centro de Referência e Tratamento de São Paulo, Hospital Santa Marcelina e Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo). Os critérios de escolha desses serviços foram: ser referência de atendimento no município, ter qualidade adequada das informações nos prontuários e facilidade de acesso aos mesmos.

Serão considerados períodos distintos para o estudo: 1986-1990: quando não havia TARV disponível no Brasil, 1991-1995: início da TARV com mono e terapia dupla; 1996-2002: TARV tripla com os inibidores de protease e de transcriptase reversa nucleosídeos e não (Brasil, 2003a).

Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada por profissionais de saúde de nível superior diretamente treinados. Os instrumentos – adulto e criança - continham dados sócio-demográficos, marcadores da evolução clínico-laboratorial para medida do impacto da terapia, sendo estes: sinais/sintomas e condições definidoras de AIDS, contagem de linfócitos T_{CD4}, carga viral, internações, anti-retrovirais e seus efeitos adversos, segundo Brasil (2002) e morbi-mortalidade. Esses marcadores foram registrados

desde a entrada no serviço até óbito, transferência, abandono ou última consulta realizada até 30/06/2002.

Análise

A análise compreenderá o estudo da evolução temporal da epidemia de HIV/AIDS e da TARV considerando as diferentes situações de disponibilidade dos ARV, com o objetivo de permitir a comparação do estado clínico do paciente e dos procedimentos terapêuticos realizados em cinco cidades brasileiras.

A revisão e análise dos prontuários respeitou a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde também no que tange à obtenção do consentimento formal das instituições envolvidas que o exigiram.

Esse projeto será dividido em três subestudos que constarão de metodologias próprias descritas a seguir. Os subestudos são:

- Perfil de pacientes atendidos em serviços de referência HIV/AIDS em cinco cidades brasileiras - 1986 a 2002.
- Evolução da terapia anti-retroviral em cinco cidades brasileiras - 1986 a 2002.
- Doenças oportunistas em pacientes atendidos em serviços de referência HIV/AIDS em cinco cidades brasileiras - 1986 a 2002.

Subestudo 1: Perfil de pacientes atendidos em serviços de referência HIV/AIDS em cinco cidades brasileiras - 1986 a 2002

O principal objetivo é estabelecer o perfil da linha de base da população estudada e os diferentes aspectos associados a este. E as características do seu acompanhamento clínico realizado nos cinco centros de referência (LILIENFELD & STOLLEY, 1994).

Sendo analisados: perfil sócio-demográfico, categoria de exposição, segundo Brasil (2003c), status de infecção, perfil de consumo de medicamentos, utilização de serviços de saúde, avaliação clínico laboratorial e mortalidade. Para a distinção entre infecção pelo HIV e AIDS serão utilizados os relatos do prontuário e indicadores indiretos, segundo *Centers for Disease Control* no período de 1986 a 1995 e do Ministério da Saúde do Brasil de 1996 a 2002.

A análise constará do cálculo de médias, medianas e desvios padrões. Será realizada comparação de médias e proporções para os diferentes períodos e locais em estudo, tendo nível de significância estatística o valor de $p \leq 0,05$.

Subestudo 2: Evolução da terapia anti-retroviral em cinco cidades brasileiras-1986 a 2002

Este subestudo como objetivo identificar o perfil e as diferenças quanto ao emprego da TARV nos diferentes períodos e sítios descritos acima. Será realizado estudo para identificar os fatores relacionados à adequação do uso dos medicamentos e sua interferência na efetividade e segurança dos tratamentos. Sendo analisados os aspectos: consumo de medicamentos; perfil sócio-demográfico, status de infecção, utilização de serviços de saúde, avaliação clínico-laboratorial. Para a avaliação da adequação dos tratamentos serão utilizadas as recomendações do *Centers for Disease Control* no período de 1986 a 1995 e pelo Ministério da Saúde do Brasil de 1996 a 2002.

A análise constará do cálculo de médias, medianas, proporções e desvios padrões, e comparação de médias e proporções. A relação entre variáveis será

avaliada por análise univariada, bivariada e multivariada. O nível de significância estatística será o valor de $p \leq 0,05$.

Subestudo 3: Doenças oportunistas em pacientes atendidos em serviços de referência HIV/AIDS em cinco cidades brasileiras - 1986 a 2002

O principal objetivo é obter as prevalências e os aspectos associados à ocorrência das doenças oportunistas em pacientes HIV/AIDS, sem atribuição de causalidade.

Serão analisados: perfil sócio-demográfico, status de infecção, doenças oportunistas e características de sua manifestação, profilaxias realizadas e sua duração, utilização de serviços de saúde e medicamentos, avaliação clínico-laboratorial e mortalidade.

A análise constará do cálculo de médias, medianas, proporções e desvios padrões, e comparação de médias e proporções. A relação entre variáveis será avaliada por análise univariada, bivariada e multivariada. O nível de significância estatística será o valor de $p \leq 0,05$.

4. Viabilidade

Será utilizado banco de dados proveniente do estudo multicêntrico realizado de junho a agosto de 2003, já disponível no momento. Serão necessários apenas materiais de escritório.

Quadro 1 – Cronograma do desenvolvimento do projeto de doutoramento

Atividade	Semestre/ano				
	1º/2004	2º/2004	1º/2005	2º/2005	1º/2006
Revisão Bibliográfica					
Consistência Banco Dados					
Análise Dados e elaboração artigo: Subestudo 1					
Disciplinas*					
Análise Dados e elaboração artigo: Subestudo 2					
Análise Dados e elaboração artigo: Subestudo 3					
Defesa de Tese					

*Já cursadas: Princípios de Estatística e Princípios de Epidemiologia.

5 REFERÊNCIAS

BRASIL. Recomendações para a Terapia Anti-retroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV 2002/2003. Ministério da Saúde. 2002.

BRASIL. 2003a [Aids: Etiologia, Clínica, Diagnóstico e Tratamento.](http://www.aids.gov.br) 13 novembro 2003 <<http://www.aids.gov.br>>

BRASIL. 2003b Políticas de Tratamento. Ministério da Saúde. 13 novembro 2003 <<http://www.aids.gov.br>>

BRASIL. 2003c Notas técnicas - Boletim Epidemiológico AIDS ano XVI, n.1. 13 dezembro 2003 <<http://www.aids.gov.br>>

DETELS, R.; MUÑOZ, A.; MCFARLANE, G.; KINGSLEY, L. A.; MARGOLICK, J. B.; GIORGI, J.; SCHRAGER, L. K.; PHAIR, J. P. Effectiveness of Potent Antiretroviral Therapy on Time to AIDS and Death in Men With Known HIV Infection Duration. *JAMA*. v. 280, n. 17, p. 1497-1503, 1998.

DIPIRO, J. T.; TALBERT, R. L.; YEE, G. C.; MATZKE, G. R.; WELLS, B. G.; POSEY, L. M. *Pharmacotherapy – a Pathophysiologic Approach*. New York: Appleton & Lange. 2002, 2668p.

ESCH, L. D. Issues in Human Immunodeficiency Virus (HIV) Pharmacotherapy Practice: The Emerging Role of Pharmacotherapy Specialists in Enhancing Antiretroviral Success. *The Journal of Informed Pharmacotherapy*. v. 4, p. 306-316, 2001.

GAO, X. & NAU, D. P. Congruence of three self-report measures of medication adherence among HIV patients. *Annals of Pharmacotherapy*. n. 34, p. 1117–1122, 2000.

HOGG, R. S.; YIP, B.; CHAN, K. J.; WOOD, E.; CRAIB, K. J. P.; O'SHAUGHNESSY, M. V.; MONTANER, J. S. G. Rates of Disease Progression by Baseline CD4 Cell Count and Viral Load After Initiating Triple-Drug Therapy. *JAMA*. v. 286, n. 20, p. 2568-2577, 2001

LEDERMAN, M. M. & VALDEZ, H. Immune Restoration With Antiretroviral Therapies - Implications for Clinical Management. *JAMA*. v. 284, n. 2, p. 223-228, 2000.

LEE, L. M.; KARON, J. M.; SELIK, R.; NEAL, J. J.; FLEMING, P. L. SURVIVAL AFTER AIDS DIAGNOSIS IN ADOLESCENTS AND ADULTS DURING THE TREATMENT ERA, UNITED STATES, 1984-1997. *JAMA*. v. 285, n. 10, p. 1308-1315, 2001.

MARTINO, M.; TOVO, P.; BALDUCCI, M.; GALLI, L.; GABIANO, C.; REZZA, G.; PEZZOTTI, P. Reduction in Mortality With Availability of Antiretroviral Therapy for Children With Perinatal HIV-1 Infection. *JAMA*. v. 284, n. 2, p. 190-197, 2000.

OLIVEIRA, M. A., ESHER, A. F. S. C, COSENDEY, M. A. E., LUIZA, V. L. & BERMUDEZ, J. A. Z. Avaliação da assistência farmacêutica às pessoas vivendo com HIV/AIDS no município do Rio de Janeiro. *Cadernos de Saúde Pública*. v. 18, n. 5, p. 1429-1439, 2002.

PHILLIPS, A. N.; STASZEWSKI, S.; WEBER, R.; KIRK, O.; FRANCIOLI, P.; MILLER, V.; VERNAZZA, P.; LUNDGREN, J. D.; LEDERGERBER, B. HIV Viral Load Response to Antiretroviral Therapy According to the Baseline CD4 Cell Count and Viral Load. *JAMA*. v. 286, n. 20, p. 2560-2567, 2001.

POWDERLY, W. G.; LANDAY, A.; LEDERMAN, M. M. Recovery of the Immune System With Antiretroviral Therapy - The End of Opportunism? *JAMA*. v. 280, n. 1;p.72-77, 1998.

YENI, P. G.; HAMMER, S. M.; CARPENTER, C. C. J.; COOPER, D. A.; FISCHL, M. A.; GATELL, J. M.; GAZZARD, B. G.; HIRSCH, M. S.; JACOBSEN, D. M.; KATZENSTEIN, D. A.; MONTANER, J. S. G.; RICHMAN, D. D.; SAAG, M. S.; SCHECHTER, M.; SCHOOLEY, R. T.; THOMPSON, M. A.; VELLA, S.; VOLBERDING, P. A. Antiretroviral Treatment for Adult HIV Infection in 2002 - Updated Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA*. v. 288, n. 2, p. 222-235, 2002.

WELLER, I. V. D. & WILLIAMS, I. G. ABC of AIDS - Antiretroviral drugs. *BMJ*. v. 322, p. 1410-1412, 2001.

APÊNDICE D: INSTRUMENTO DE COLETA

ANEXOS

ANEXO A: APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA UFMG



Universidade Federal de Minas Gerais
Hospital das Clínicas
 Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão - DEPE

UFMG

Belo Horizonte, 26 de junho de 2003.

PROCESSO Nº 053/03.

TÍTULO: "Avaliação de custos e impactos das terapias antiretrovirais – revisão de prontuários."

Sr(a) Pesquisador(a):

Reportando-nos ao projeto de pesquisa acima referenciado, considerando sua concordância com o parecer da Comissão de Avaliação Econômico Financeira de Projetos de Pesquisa sobre o mesmo e sua aprovação pelo COEP/UFMG em 28/05/03, esta Diretoria aprova seu desenvolvimento no âmbito institucional.

Solicitamos enviar à DEPE relatório parcial ou final, após um ano.

Atenciosamente,

Prof. Urquiza Helena Meira Paulino
Diretora da DEPE/HC-UFMG

Ao

Prof. Bernard François Couttolenc e Profa. Waleska Teixeira Caiaffa
 Depto. Medicina Preventiva Social
 Faculdade Medicina/UFMG

ANEXO B: APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA USP



Universidade de São Paulo

Faculdade de Saúde Pública

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – COEP

Av. Dr. Arnaldo, 715 – CEP 01246-904 – São Paulo – Brasil

Telefones: (55-11) 3066-7734 – fone/fax (55-11) 3064-7314 – e-mail: mdgracas@usp.br

OE.COEP/170/02

15 de maio de 2002

Pelo presente, informo que o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo-COEP, **analisou e aprovou**, em sua 4ª/02 Sessão Ordinária, realizada em 14.05.02, de acordo com os requisitos da Resolução CNS/196/96, o Protocolo de Pesquisa n.º 793, intitulado: “**AVALIAÇÃO DE CUSTO E IMPACTO DAS TERAPIAS ANTIRETROVIRAIS**”, apresentado pelo pesquisador Bernard François Couttolenc.

Atenciosamente,

Paulo Antonio de Carvalho Fortes
Professor Associado
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da FSP-COEP

ANEXO C: CERTIFICADO DE QUALIFICAÇÃO