

Claudia Cristina de Aguiar Pereira

**Causas múltiplas de morte relacionadas ao HIV/AIDS
nos municípios de São Paulo e Santos, 2001.**

Belo Horizonte, MG
Centro de Desenvolvimento e Planejamento Regional
Faculdade de Ciências Econômicas - UFMG
2005

Claudia Cristina de Aguiar Pereira

Causas múltiplas de morte relacionadas ao HIV/AIDS nos municípios de São Paulo e Santos, 2001

Dissertação apresentada ao Centro de Desenvolvimento e Planejamento Regional da Faculdade de Ciências Econômicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Demografia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Carla Jorge Machado
Co-orientador: Prof. Dr. Roberto do Nascimento Rodrigues

Belo Horizonte, MG
Centro de Desenvolvimento e Planejamento Regional
Faculdade de Ciências Econômicas – UFMG
2005

Aos meus pais, irmãos e ao Mark

Agradecimentos

Agradeço em primeiro lugar a Deus, por tudo o que Ele fez, está fazendo e continuará fazendo em minha vida.

Aos meus pais, Rui e Rosa, que sempre me apoiaram, ajudaram em tudo que puderam e me incentivaram em todos os momentos da minha vida. Aos meus irmãos, Viviane e Rui Jr. e ao meu cunhado Darlon pelo carinho, compreensão e ajuda nesta caminhada. Aos meus avós, Tina, João e Benedito, pelo exemplo de trabalho árduo e luta.

Ao Mark por sempre me encorajar e enfatizar minhas potencialidades, por seus conselhos, paciência, exemplo, companheirismo, mesmo estando longe e por seu amor demonstrado a cada dia.

À minha querida orientadora Carla, que desde o início do meu mestrado se tornou meu maior exemplo. Por sua doçura e simplicidade, sem deixar de ser a profissional competente, eficiente e dedicada que é. Agradeço em especial por seu tempo, atenção sempre que precisei, pela amizade, convívio e pelas visitas em sua casa, por estas também agradeço ao Eduardo e ao Marcelinho.

Ao querido Professor Roberto que tanto admiro, não somente como professor e orientador, mas principalmente pela pessoa que é, por sua ética e seriedade no trato das questões acadêmicas e por todo o carinho, apoio e amizade.

Agradeço às participantes da minha banca, as professoras Lára de Melo Barbosa e Diana Oya Sawyer por suas contribuições e sugestões a este trabalho.

Aos professores do CEDEPLAR, principalmente ao Professor José Alberto, por suas lições preciosas, que guardarei por toda a vida. Aos Professores Paula e André, pelas leituras deste trabalho e valiosos comentários, quando o mesmo ainda estava em sua fase inicial. À Professora Cibele pelas aulas de Estatísticas que foram de grande importância. A todos os outros professores do Departamento de Demografia, que de uma forma ou de outra têm uma participação na minha formação como demógrafa. Agradeço também à Professora Mônica Viegas do Departamento de Economia.

À Professora Maria do Carmo Fonseca, por seu apoio e incentivo para que eu fizesse o mestrado em demografia. Pelo mesmo motivo também agradeço aos Professores Cândido Lima e Sueli Moro.

À CAPES, instituição pela qual fui bolsista durante o mestrado, cujo suporte financeiro tornou possível a concretização deste sonho.

Às queridas amigas Laura e Mirian, com as quais compartilhei momentos de muita alegria e que foram fonte de apoio nos momentos mais difíceis desta etapa. Agradeço em especial à Mirinha por sua ajuda nesta dissertação, principalmente nestes últimos dias quando eu estava tão sobrecarregada. Vou sempre me lembrar de você por sua simplicidade, doçura e competência.

À minha querida amiga Ana Paula Viegas, por sua amizade, por ter sido minha companheira de estudos de Estatística, com a qual muito aprendi. Tenho saudades dos nossos almoços juntas.

A todos os outros colegas da coorte de 2003: Bessa, Cláudia Koepfel, Helder, Lucas, Marcy, Maria, Radoyka e Renata. Agradeço também aos colegas das demais coortes tanto de demografia quanto de economia. Gostaria de mencionar alguns colegas em especial, por suas contribuições a este trabalho e no mestrado: Andréa, Carolina Souza, Frederico Melo, Júnia, Kenya e Luiza.

Aos funcionários do Cedeplar, em especial, à Lucília, Cátia, Edna, Mirtes, Maria Célia, Cecília e Neilton.

Às minhas amigas, Mônica Hetti, Sâmia e Carla Faria, que mesmo estando longe daqui continuam sendo grandes amigas.

A todos os que não mencionei, mas que de alguma forma fazem parte deste trabalho e da minha formação.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS, QUADROS E DIAGRAMA	iii
RESUMO.....	iv
ABSTRACT	v
1. INTRODUÇÃO	1
2. TENDÊNCIA RECENTE E ASPECTOS CONCEITUAIS NO ESTUDO DE CAUSAS DE MORTE E DO HIV/AIDS.....	6
2.1 O HIV/AIDS no contexto mundial e nacional em 2005.....	6
2.2 História Natural do HIV	9
2.3 Biologia do HIV/AIDS – Infecção e doença	11
2.3.1 Critérios para a definição dos casos de aids	14
2.4 Tratamentos para o HIV/AIDS.....	17
2.4.1. AZT	17
2.4.2 A dupla terapia.....	18
2.4.3 Os inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídeo e os inibidores de protease.....	18
2.5 A Utilização da terapia anti-retroviral de alta potência e morbi-mortalidade	20
3. FONTE DE DADOS E METODOLOGIA.....	23
3.1 Fonte de Dados	23
3.2 A utilização das causas múltiplas de morte	25
3.3 Metodologia.....	27
3.3.1 Modelo Grade of Membership (GoM)	28
3.4 Seleção das causas a serem estudadas	30
3.5 Limitações	35
4. PERFIS DE COMORBIDADES RELACIONADAS À AIDS EM SÃO PAULO E SANTOS, 2001	37
4.1 Número e Delineamento dos Perfis	37
4.2 – Descrição e Significado dos perfis	40
4.2.1 Perfil Extremo 1 (Perfil Típico da Mortalidade por HIV, pré-TARV)	42
4.2.1.1 Resultados referentes ao significado teórico do perfil.....	42
4.2.2 - Perfil Extremo 2 (Perfil típico de associações de doenças pré e pós-TARV). 45	
4.2.2.1 Resultados referentes à descrição e ao significado teórico do perfil.....	46

4.2.3 Perfil Extremo 3 (Doenças não relatadas como diretamente relacionadas ao HIV/AIDS)	58
4.2.3.1 Resultados referentes à descrição e ao significado teórico do perfil	59
4.3 A heterogeneidade dentro da população – Perfis mistos	61
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	65
BIBLIOGRAFIA	69
APÊNDICES	80

LISTA DE TABELAS, QUADROS E DIAGRAMA

QUADRO 1: Cinco principais causas de morte segundo grupo etário no município de São Paulo, 2001	4
TABELA 1: Taxa de mortalidade por aids, por cem mil habitantes, segundo Grandes Regiões, Brasil, 1996-2002	8
QUADRO 2: Lista de Doenças consideradas como aids ou indicativas de aids e respectivos códigos da Classificação Internacional de Doenças – 10 ^a revisão	30
TABELA 2: Frequência das Doenças Consideradas como aids ou indicativas de aids, como causa básicas, São Paulo e Santos, 2001	31
DIAGRAMA 1: Critérios de Seleção dos Óbitos.....	33
QUADRO 3: Códigos e descrições das causas de morte associadas utilizadas para a criação de variáveis categóricas para delineamento de perfis – <i>GoM</i>	34
TABELA 3: Estimativas de λ_{kjl} segundo Perfis extremos e categorias das variáveis e frequências, referentes às causas múltiplas de morte dos municípios de São Paulo e Santos em 2001.....	39
QUADRO 4: Perfis de Causas de Morte relacionadas ao HIV/AIDS, referentes aos óbitos de residentes nos municípios de São Paulo e Santos em 2001	41
TABELA 4: Distribuição dos óbitos, segundo predominância dos perfis	64
Quadro 5 - Capítulos da CID-10.....	83

RESUMO

O objetivo deste estudo é investigar a mortalidade relacionada ao HIV/AIDS através de um estudo de causas múltiplas de morte, considerando todas as causas de morte mencionadas nas declarações de óbito daqueles que morreram de causas relacionadas à doença pelo HIV. Neste estudo são considerados óbitos de residentes nos municípios de São Paulo e Santos no ano de 2001.

O HIV/AIDS é uma doença infecto-contagiosa e também considerada crônica, para a qual ainda não há cura. Os dois municípios analisados são pontos-chave para o estudo da epidemia de HIV/AIDS no Brasil. Após a introdução da terapia anti-retroviral de alta potência (TARV, em inglês, *Highly Active Antiretroviral Therapy – HAART*), o perfil da morbi-mortalidade relacionada ao HIV vem sendo modificado, passando de óbitos causados por doenças oportunistas para quadros mórbido-crônicos de doenças “pré-AIDS”, ou não definidoras de aids, como diabetes e doenças do fígado, causadas pelos efeitos adversos da terapia.

Buscou-se utilizar uma técnica multivariada, *Grade of Membership (GoM)* para o estudo das causas múltiplas através da criação de perfis de causas de morte que aparecem conjuntamente de forma mais freqüente.

Os resultados indicam que existem três perfis de mortalidade diferentes. O primeiro diz respeito às causas de morte freqüentemente identificadas no período anterior à introdução da TARV, com predominância de doenças oportunistas. O segundo perfil mistura características tanto do período pré-TARV quanto do período pós-TARV. O terceiro perfil foi classificado como sendo residual, não contendo a doença pelo HIV, mas que incorpora importantes grupos de causas de morte relacionadas ao HIV/AIDS, identificadas nos períodos pré e pós-TARV.

Espera-se que este estudo contribua para a elaboração de políticas públicas direcionadas à adequação dos serviços de saúde ao novo cenário de morbi-mortalidade relacionada ao HIV, no qual se observa o aparecimento de causas de morte conhecidas relacionadas ao HIV/AIDS juntamente a novas doenças decorrentes da utilização da TARV.

ABSTRACT

The purpose of the present study is to investigate mortality related to HIV/AIDS from a multiple cause-of-death perspective, considering all death causes mentioned in the 2001 death certificates of those individuals who died from HIV/AIDS related causes, and were residents of two Brazilian Cities: São Paulo and Santos. Both Cities are located in São Paulo state, the former is the state's capital.

HIV/AIDS is a chronic and infectious disease, for which no cure currently exists. São Paulo and Santos are considered important cities for studying the HIV/AIDS epidemic in Brazil, given the high prevalence of the disease in these two localities.

The main objective of this research is to use all causes of death related to HIV/AIDS to create profiles of death causes. This objective is accomplished through the use a fuzzy multivariate technique, known as Grade of Membership (*GoM*). This technique allows the examination of the multiple causes of death related to HIV/AIDS.

The results indicate that there are three different profiles of mortality. The first refers to death causes usually observed before the introduction of the Highly Antiretroviral Therapy (HAART), marked by the presence of opportunistic infections. The second profile has mixed characteristics of death causes, with characteristics from both the pre and post-HAART periods. The third profile is a residual one, but contains important groups of death causes that are important in the study of the HIV/AIDS mortality.

This study aims to contribute to the understanding of the new scenario of morbidity-mortality related to HIV/AIDS in order to improve the treatment services and care offered by the public health service providers. It is important to emphasize that in this new scenario it is possible to observe the coexistence of the old well-known opportunistic infections related to AIDS along with the new morbidities related to the utilization of the HAART therapy.

1. INTRODUÇÃO

No início dos anos 80, médicos de São Francisco, Nova York e Los Angeles, nos Estados Unidos, começaram a notar a ocorrência de doenças raras, tais como o Sarcoma de Kaposi e pneumocistose, entre jovens relativamente saudáveis. Tais doenças apareciam em decorrência do colapso do sistema imunológico desses pacientes. A doença recebeu o nome aids, que corresponde ao acrônimo em inglês que quer dizer Síndrome de Imunodeficiência Adquirida e, em 1983, após intensa pesquisa, foi descoberto o Vírus de Imunodeficiência Humana, HIV, agente causador da aids, que é uma doença infecto-contagiosa, que leva à morte e para a qual ainda não existe cura (STRONG et al., 2002).

A aids constitui-se em um dos mais importantes problemas de saúde pública da atualidade. A princípio, nos Estados Unidos, a doença ficou confinada principalmente a três grupos: homens homossexuais, haitianos e hemofílicos. Pouco tempo depois, a doença passou a ser vista em pessoas pertencentes a outros grupos, dentre eles os usuários de drogas injetáveis, e na população em geral, homens e mulheres heterossexuais, incluindo seus filhos, atingindo pessoas pertencentes a todos os níveis sócio-econômicos. As conseqüências da aids não diziam respeito somente aos males causados ao organismo, mas incluíam o preconceito e o medo das pessoas (STRONG et al., 2002).

A doença tem-se constituído num dos mais sérios agravos já enfrentados pela humanidade e a infecção pelo HIV, passou a ser considerada também como uma doença crônica, com possibilidades de complicações de longo prazo (KLEIN et al., 2005). Em 2004, ano em que viviam no mundo aproximadamente 40 milhões de pessoas com o vírus HIV, a aids matou mais de 3 milhões de pessoas (WORLD BANK, 2004). Nos mais de vinte anos da aids, a pandemia tem mostrado claros diferenciais entre as regiões: nos países menos desenvolvidos, como os da África, a mortalidade continua elevada, ao passo que em países como o Brasil, que investiram em uma resposta mais rápida e eficaz, observam-se resultados positivos e progressivos (BRASIL, 2002). A aids é a quarta causa de morte no mundo e a primeira na África sub-saariana (OMS, 2005), sendo que a África sub-saariana, quando comparada a outras regiões, possui os mais altos índices de infecção e de acesso ao cuidado. Já nos países do sul, sudeste e leste da Ásia e em regiões do pacífico, onde habita mais da metade da população mundial as taxas de prevalência continuam baixas, e nesta mesma região, a Índia é o país com o maior número de infectados da Ásia. Entretanto, dado o seu grande contingente populacional, a prevalência é baixa. Nos países do leste

européu, o número de casos vem aumentando, principalmente relacionados ao uso de drogas injetáveis. Na América Latina e Caribe, a epidemia de aids varia entre os países e dentro dos mesmos (GAYLE & HILL, 2001).

No Brasil, estimativas do MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL, 2004c) indicam que, em 2004, existiam cerca de 600.000 pessoas vivendo com o HIV. Ocorrem, anualmente, cerca de 10.000 óbitos, sendo a aids a segunda maior causa de morte entre os homens jovens e a quarta causa entre as mulheres jovens. Desde 1980, ocorreram 120.000 mortes causadas pela doença e cerca de 21.000 novos casos são notificados anualmente, com taxa de incidência de 15 novos casos por 100 mil habitantes.

No período anterior à introdução da terapia anti-retroviral de alta potência (TARV), a aids conduzia ao óbito rapidamente e poucas causas de morte associadas à aids podiam ser verificadas, dado que se tratava de uma condição aguda e não crônica. Os indivíduos não podiam esperar viver um tempo longo com o vírus e, assim, de estarem expostos ao risco de desenvolver outras patologias. Ainda assim, causas associadas à aids, tais como a tuberculose e algumas neoplasias, por exemplo, podiam ser verificadas como comorbidades comuns associadas ao vírus.

A aids configura-se como uma das principais causas de morte prematura, principalmente no grupo etário de 24 a 45 anos. Esta mortalidade está relacionada a infecções oportunistas graves e neoplasias decorrentes do comprometimento do sistema imunológico, mas o preenchimento das declarações de óbito em que a aids foi a causa básica é feito com mais propriedade do que nos casos em que a causa da morte é outra. Desta maneira, os médicos têm contribuído significativamente ao informar os eventos patológicos desencadeados pela aids no preenchimento da declaração de óbito (SANTO, PINHEIRO & JORDANI, 2000). Por isso, o estudo da mortalidade por aids com base nas causas múltiplas de morte pode resgatar parcialmente a história natural da doença e oferecer subsídios para medidas preventivas adequadas e específicas. Assim, pode-se disponibilizar informações amplas sobre a magnitude do impacto da epidemia da aids sobre a tuberculose, como recomendado pela Assembléia Mundial de Saúde (SANTO, PINHEIRO & JORDANI, 2003).

Nesta dissertação, a mortalidade por HIV/AIDS é focalizada não apenas do ponto de vista da causa básica (doença ou lesão que inicia a cadeia de eventos patológicos que conduzem diretamente à morte), mas também das causas associadas, ou seja, no conjunto de doenças

ou enfermidades que resulta na mortalidade por aids, chamado de causas múltiplas. O objetivo é o de traçar um panorama dos óbitos por HIV/AIDS e das causas de morte que mais freqüentemente aparecem a elas associadas, procurando responder às seguintes perguntas:

- a) como se configura o aparecimento das causas de morte por HIV/AIDS com outras causas?
- b) quais os perfis de morbi-mortalidade de maior prevalência em relação ao HIV/AIDS?
- c) quais são as causas de morbidade mais freqüentemente associadas à mortalidade por HIV/AIDS?

Num contexto de aumento da sobrevivência dos portadores do vírus HIV ou mesmo dos indivíduos com aids, passa a ser bastante importante estudar as causas múltiplas de morte, para que se possa descrever e analisar os determinantes patológicos da mortalidade em populações, como complemento ao uso tradicional da causa básica de morte (SANTO & PINHEIRO, 1999). Dado que o objetivo é conhecer a real importância do HIV/AIDS como causa de morte, o estudo de causas múltiplas permite identificar o perfil de morbidade associado à doença, por ocasião do óbito (FRANCO et al., 1998), já que se pode esperar que os indivíduos venham a ser acometidos por outras patologias no curso da “doença por HIV/AIDS”.

Um estudo de causas múltiplas de morte relacionadas ao HIV/AIDS torna-se importante também devido ao fato de se observar um crescente aumento de casos relatados de mortes por outras causas, conhecidas como “mortes pré-aids”, em contrapartida ao menor número de mortes por aids. Outras causas de morte têm sido detectadas, como hepatite tipo B ou C, diabetes, doenças do coração e outras causas devidas aos efeitos adversos da terapia anti-retroviral, observadas nos pacientes que sobrevivem mais tempo (MOCROFT et al., 2002). No contexto deste estudo, justifica-se, ainda, um recorte por sexo, pois há um claro diferencial de mortalidade por aids entre os sexos (WALDVOGEL & MORAIS, 1998).

O estudo empreendido nesta dissertação é desenvolvido com base em dados para municípios de São Paulo e Santos, em 2001, ambos pertencentes ao estado de São Paulo,

que se destaca como unidade da federação de maior incidência e prevalência de casos de HIV/AIDS desde o início da epidemia no Brasil.

O primeiro caso registrado de morte por aids, no Brasil, aconteceu em São Paulo, em 1980. De lá até hoje, a aids tornou-se uma das principais causas de morte desta população, principalmente nas idades jovens adultas (entre 25 e 59 anos) e em 2001 representava a quarta principal causa de morte neste grupo etário (QUAD.1).

QUADRO 1: Cinco principais causas de morte segundo grupo etário no município de São Paulo, 2001

ordem	< 1 ano	1-9 anos	10-24 anos	25-59 anos	60 anos e +	Total
1º	Afecções Respiratórias do recém-nascido (382)	Pneumonias (77)	Homicídios (2.504)	Homicídios (3.226)	Doenças isquêmicas do coração (6.430)	Doenças isquêmicas do coração (8433)
2º	Demais causas perinatais (354)	Acidentes de trânsito e transporte (54)	Acidentes de trânsito e transporte (387)	Doenças isquêmicas do coração (1.990)	Doenças cerebrovasculares (3.974)	Homicídios (5987)
3º	Doença da membrana hialina (321)	Outros acidentes (40)	Outros acidentes (102)	Doenças cerebrovasculares (1.423)	Pneumonias (2.219)	Doenças cerebrovasculares (5444)
4º	Infecções específicas do período neonatal	Infecção meningocócica (34)	Suicídios (101)	Aids (1.104)	Bronquite, enfisema, asma (2.006)	Pneumonias (3137)
5º	Anomalias congênitas do coração e circulação (232)	Anomalias congênitas do coração e circulação (28)	Leucemias (71)	Cirrose e doenças crônicas do fígado (851)	Diabetes mellitus (1.724)	Bronquite, enfisema, asma (2425)
Nº total de óbitos por faixa etária	2.814	660	3.954	20.549	36.529	64.821

Fonte: PREFEITURA MUNICIPAL DE SÃO PAULO, PRO-AIM
* Excluídos 315 óbitos com idade ignorada.

Em 1998, o município de São Paulo detinha o maior número de casos de aids no Brasil, mas foi reduzindo pouco a pouco o seu peso relativo. Por exemplo, 60% das mortes por aids no estado de São Paulo, em 1988, ocorriam na população residente na capital. Já em 1997, o interior do estado respondia por 63% desses óbitos por aids. Observa-se que a queda da participação dos óbitos por aids na capital paulista não advém de uma melhora, mas sim de um agravamento do panorama da doença no resto do estado. Percebe-se uma interiorização da doença, com um crescimento do número de casos no interior. (WALDVOGEL & MORAIS, 1998).

Dentro do estado de São Paulo, a Região Metropolitana de Santos sempre desempenhou destacado papel na epidemia de HIV/AIDS. Santos liderou durante anos o *ranking* de números de casos de aids proporcionalmente à população residente. Em meados da década

de 90, metade dos casos do município eram decorrentes do uso de drogas injetáveis. Em estudo realizado em 2000, constatou-se que cinco municípios da região (Santos, São Vicente, Praia Grande, Cubatão e Guarujá), encontravam-se entre as vinte com maior número de casos de aids proporcionalmente à população. Verificou-se que todas elas apresentavam uma grande fração de casos associados ao uso de drogas injetáveis. A disseminação da epidemia de HIV/AIDS na população de usuários de drogas já foi bastante relacionada com as rotas escolhidas pelo tráfico para levar as drogas aos mercados da Europa e da América do Norte, sendo o Porto de Santos, uma das mais importantes portas de saída das mesmas da América Latina (BRASIL, 2004c).

Como chama a atenção o MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL, 2004c), na história da epidemia da aids no Brasil, compreender o que ocorreu na Região Metropolitana de Santos, é parte fundamental da compreensão da epidemia de aids no país. Essa região é polarizada pelo município de Santos, que apresenta uma das mais altas prevalências de HIV e aids do país. Trata-se de uma cidade turística e litorânea, sede do maior porto da América Latina, com aproximadamente 420.000 habitantes. O porto recebe navios de todo o mundo e milhares de caminhões diariamente (VILLARINHO et al., 2002).

Esta dissertação está dividida em cinco capítulos incluindo esta introdução. O segundo capítulo trata da tendência recente e dos aspectos conceituais no estudo do HIV/AIDS na literatura. No terceiro capítulo são detalhados os procedimentos metodológicos para o estudo de causas múltiplas de morte e a fonte de dados. O quarto capítulo descreve os conglomerados de causas múltiplas de morte relacionadas à aids e, por fim, no quinto capítulo, são apresentadas as considerações finais.

2. TENDÊNCIA RECENTE E ASPECTOS CONCEITUAIS NO ESTUDO DE CAUSAS DE MORTE E DO HIV/AIDS

Este capítulo trata dos principais aspectos que permeiam o estudo de mortalidade por HIV/AIDS. Assim, inicia-se com uma contextualização do HIV/AIDS no cenário mundial e nacional, e em seguida analisam-se os aspectos mais relacionados à epidemiologia do HIV/AIDS. Inclui-se uma explanação sobre a história natural do HIV, importante para que se conheça o percurso da doença desde a infecção pelo vírus HIV até o desenvolvimento da aids. Discutem-se, também, as formas de tratamento existentes para o combate da doença. Descrever os tratamentos disponíveis no contexto do presente estudo é extremamente importante, pois destes depende o perfil da mortalidade em decorrência da infecção pelo HIV e ou aids. No contexto atual, é possível que um indivíduo, que seja portador do vírus HIV, inicie o tratamento com a TARV e, no decorrer da terapia, desenvolva doenças conhecidas com pré-AIDS, que podem igualmente levar à morte, principalmente em virtude dos efeitos adversos do tratamento. Assim, descrevem-se os tratamentos disponíveis desde o início da epidemia até a TARV, que é o tratamento mais avançado disponível em 2001, ano dos dados deste trabalho e até 2005, para que se possa apreender quais as comorbidades mais comumente associadas a este tratamento nos pacientes portadores do HIV, com ou sem desenvolvimento da aids.

2.1 O HIV/AIDS no contexto mundial e nacional em 2005

Uma população exposta ao HIV/AIDS experimenta mudanças nos níveis e padrões de mortalidade, que são diretamente relacionados à prevalência da infecção (PALLONI, 1995). Apesar de muitos avanços terem ocorrido na pesquisa e no tratamento do HIV/AIDS, conforme dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), em 1999, a doença ocupava o quarto lugar em causas de morte nos países em desenvolvimento, sendo responsável por 4,9% das mortes nestes países. A aids afeta o crescimento populacional, diminui a esperança de vida das populações e causa distorções na estrutura etária, além de gerar problemas nos sistemas de saúde e de apoio. Se as atuais tendências na soroprevalência de HIV continuarem no futuro, bem como se as relações entre taxas de infecção por HIV e mortalidade por aids permanecerem as mesmas, a pandemia de aids ditará o tamanho, crescimento e estrutura por sexo e idade de populações inteiras ao redor do mundo (U.S. CENSUS BUREAU, 2004). Como decorrência da aids, em muitos países a expectativa de vida foi reduzida, entre 10e 20 anos (RACHID & SCHECHTER, 2000). O

cálculo do impacto total associado à epidemia não envolve apenas o número das mortes ocorridas por aids. Este inclui também os custos associados ao aumento da demanda por cuidados intensivos de saúde, utilização de recursos para o subsídio de campanhas de contenção da epidemia e os impactos no que diz respeito aos grupos etários mais produtivos da sociedade (PALLONI, 1995).

Estudos realizados nos Estados Unidos e na Europa, entretanto, mostram que o declínio da incidência de aids, bem como das mortes por ela causadas a partir de 1996, pode ter sido decorrente da diminuição da incidência do vírus HIV, mas pode estar refletindo a incubação mais longa do vírus causada pela utilização da terapia combinada das drogas anti-retrovirais. Isto porque a terapia vem mostrando resultados eficazes na manutenção ou recuperação da qualidade de vida e também no aumento da sobrevivência dos que estão infectados, mas seus efeitos biológicos e sociais ainda não estão totalmente definidos (BARBOSA & STRUCHINER, 2003).

No que diz respeito ao caso brasileiro, em 2003, um total de 135 mil pacientes tinha acesso aos anti-retrovirais. A partir da garantia do acesso a esse tratamento, houve uma redução da letalidade da doença, havendo uma queda de 50% da mortalidade por aids no país. Estimase terem sido evitadas, ao todo, 90 mil mortes (BRASIL, 2004c). Contribuíram, ainda, o diagnóstico mais precoce da infecção pelo HIV e dos casos de aids, bem como o acesso às profilaxias das infecções oportunistas. Assim, a sobrevivência das pessoas com aids cresceu doze vezes, passando de cinco meses, quando do aparecimento da doença, época em que não havia tratamento, para quase cinco anos. Dos quinze medicamentos utilizados no tratamento, o Brasil fabrica oito, sendo que os genéricos para a aids são até 80% mais baratos em relação aos medicamentos de marca, o que facilita o sucesso do programa brasileiro de combate à aids (BRASIL, 2004c).

No início dos anos 80, a epidemia estava fortemente concentrada nos grandes centros urbanos e, a partir do final da década dos 90, as taxas mais elevadas de crescimento da epidemia passaram a ser observadas em municípios com menos de 50.000 habitantes (ALVES et al., 2003). Em 1983, houve o reconhecimento do governo em relação à epidemia, através da Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo, quando a doença ainda não havia sido denominada. Dois anos mais tarde, foi criado o Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) e AIDS (BRASIL, 2004c).

A incidência de aids ainda pode ser considerada alta no Brasil, mas nota-se uma diminuição no aparecimento de novos casos, como consequência de diversas campanhas preventivas veiculadas pelo governo nos últimos anos. Devido a este fato, e também em decorrência da utilização de medicamentos anti-retrovirais, a mortalidade por aids também vem decrescendo de forma notável. Em 1996, foi aprovada a *Lei das Terapias Anti-retrovirais* (Lei 9.313 de 13/11/1996), que trouxe garantia do acesso universal das pessoas com aids aos tratamentos anti-retrovirais de alta eficácia (TARV), que têm modificado o panorama da mortalidade por aids no Brasil, mais acentuadamente a partir de 1995 (ALVES et al., 2003).

Os dados da TAB.1 indicam tendência de queda na mortalidade por aids no Brasil, entre 1999 e 2002, porém com diferenciais expressivos entre as regiões. No Sudeste e Centro-Oeste houve inequívoca tendência de redução, ao passo que nas demais regiões a taxa de mortalidade por aids diminuiu entre 1996 e 1998 e apresentou nítida tendência de elevação a partir de 1999.

TABELA 1: Taxa de mortalidade por aids, por cem mil habitantes, segundo Grandes Regiões, Brasil, 1996-2002

Ano do Óbito	Norte	Nordeste	Sudeste	Sul	Centro Oeste	Total
1996	2,39	2,68	16,29	8,39	6,29	9,56
1997	1,90	2,17	12,47	7,59	5,34	7,57
1998	1,95	2,08	10,39	7,73	5,02	6,66
1999	2,02	2,14	9,73	7,93	4,87	6,42
2000	2,40	2,40	9,35	7,81	4,64	6,32
2001	2,94	2,61	9,03	8,31	4,59	6,35
2002	3,07	2,75	8,73	8,73	4,60	6,33

Fonte dos dados básicos: DATASUS - SIM, e MINISTÉRIO DA SAÚDE - MONITORAIDS.

Com isso, observa-se um decréscimo no diferencial, especialmente quando se compara a região Sudeste com as demais regiões do país. Neste caso, deve-se ressaltar que, em 1996, a taxa de mortalidade no Sudeste era quase o dobro daquela registrada para a região Sul, mas, em 2002, essas duas regiões apresentaram taxas de mortalidade literalmente iguais (8,73 por 1000 mil habitantes). Essas constatações merecem estudo e considerações mais aprofundadas, incluindo uma análise da qualidade diferencial das informações entre as regiões e também intra-regionais, ao longo do período considerado. Tais vertentes de investigação, no entanto, fogem do escopo desta dissertação. De maneira geral, a dinâmica

da epidemia de aids no Brasil não evoluiu de forma homogênea entre as regiões brasileiras, como já foi evidenciado por BARBOSA & SAWYER (2003).

2.2 História Natural do HIV

A infecção pelo HIV pode ser dividida em quatro fases clínicas: (1) infecção aguda; (2) fase assintomática, também conhecida como latência clínica; (3) fase sintomática inicial ou precoce; e (4) aids (BRASIL, 2004c). Assim, uma pessoa pode ter o HIV e não ter desenvolvido a aids. Quando uma pessoa tem aids, o vírus HIV destrói as células de defesa do corpo, levando a um enfraquecimento do organismo, podendo, assim, haver a manifestação de várias doenças.

A história natural de uma doença se refere ao seu progresso em um indivíduo durante o tempo. Ela inclui todos os fenômenos relacionados à doença desde o início biológico (estágio de suscetibilidade) até o fim da mesma (estágio de recuperação, incapacidade ou morte) (GERSTMAN, 1998). No período após a exposição ao agente etiológico, o caso prospectivo entra num estágio sub-clínico da doença. Este estágio corresponde ao tempo durante o qual o agente etiológico está presente no organismo, mas ainda não causou sintomas ou sinais discerníveis. Quando se trata de uma doença infecciosa, os estágios sub-clínicos são denominados de período de incubação. Os períodos de incubação variam de acordo com o binômio agente-doença. No caso do HIV este é, em média, de 10 anos. Entretanto, para uma mesma doença, o período de incubação pode variar consideravelmente, podendo para o HIV variar entre de 3 a 10 anos, sendo considerado um período de incubação muito longo (GERSTMAN, 1998).

Em contraste, na maioria das infecções virais, como a gripe, o período de incubação é de apenas alguns dias ou semanas. Desta forma, é bastante difícil estudar e controlar a aids, pois muitas pessoas infectadas com o vírus ainda não desenvolveram a doença (FAN, CONNER & VILLAREAL, 2000). Assim, os indivíduos infectados não são facilmente identificados, o que tem implicações para o tratamento e facilita a transmissão de um indivíduo infectado para outros, por um longo período de tempo. Se o HIV levasse à aids num intervalo curto de tempo, os indivíduos infectados seriam mais facilmente identificados, num curto espaço de tempo após o contágio, facilitando a diminuição do número de casos secundários de contaminação.

Vários estudos indicam que grande parte das pessoas apresenta sinais/sintomas relacionados à infecção aguda pelo HIV, sendo o tempo decorrido entre a exposição e o início dos sintomas variável de cinco dias a três meses (média de duas a quatro semanas). O quadro clínico varia desde síndrome gripal até mononucleose-símile, com febre, astenia, faringite, mialgia (dor nos músculos), artralgia (tipo de dor que atinge uma articulação), cefaléia, dor retro-orbicular e linfadenopatia. Geralmente, para a maioria dos indivíduos, a soroconversão é assintomática ou associada a quadros pouco expressivos. As manifestações mais comumente associadas à soroconversão são febre, doença incapacitante para o trabalho com duração superior a três dias, faringite e mialgia (RACHID & SCHECHTER, 2000).

Subseqüentemente à fase aguda, os indivíduos passam à fase assintomática. Nesta fase, eles estão infectados pelo HIV, porém não apresentam manifestações clínicas. O teste anti-HIV é realizado, geralmente, quando há interesse da pessoa em conhecer seu status sorológico ou em ocasião de doação de sangue. A fase seguinte é a sintomática, que pode ser sub-dividida em precoce e tardia. A fase precoce é caracterizada pela ocorrência de manifestações que são mais freqüentes em imunodeficiência em fase inicial, mas que também podem ocorrer em indivíduos imunocompetentes. A fase tardia caracteriza-se pela ocorrência de infecções e/ou neoplasias que raramente afetam indivíduos imunocompetentes. As infecções são por patógenos agressivos, tais como, *S. pneumoniae*, *Salmonella spp.* e *M. tuberculosis*, que são as mais comuns em indivíduos infectados pelo HIV. A adenite tuberculosa é geralmente a primeira manifestação clínica da infecção pelo HIV (RACHID & SCHECHTER, 2000).

Um termo ainda empregado é o ARC (*AIDS related complex*), que se refere a um conjunto de sinais e sintomas associados ao HIV, mas que não constituem critério para o diagnóstico de aids. Entre os sinais de ARC estão incluídos a perda de peso progressiva, astenia, febre intermitente, mialgias, sudorese noturna, Herpes Zoster, dentre outros. Em fases mais avançadas, pode ocorrer candidíase oral, leucoplasia pilosa, perda de peso superior a 10%, diarréia prolongada sem causa aparente e febre prolongada (com tempo de evolução superior a um mês). Alguns pacientes podem passar a um estado mais avançado da doença e desenvolver síndrome consuntiva progressiva e grave (*Slim Disease*), podendo chegar ao óbito sem desenvolver infecções nem neoplasias definidoras de aids. Nas fases ainda mais avançadas da imunodeficiência ocorrem as chamadas infecções oportunistas que podem levar à morte (RACHID & SCHECHTER, 2000).

2.3 Biologia do HIV/AIDS – Infecção e doença

Os vírus são uma das menores formas de vida e só podem se replicar dentro de células. O vírus HIV pertence à subfamília de lentivírus, de uma classe de vírus chamada de retrovírus. Todos os retrovírus têm três códigos genéticos: uma cobertura de proteína que constitui a parte interna do vírus; a enzima de transcriptase reversa e outras enzimas usadas na replicação do vírus; proteínas do envelope viral (FAN, CONNER & VILLAREAL, 2000).

O ciclo de vida de um retrovírus possui várias características importantes. Primeiro, a maioria dos retrovírus não mata as células por eles infectadas. Segundo, pelo fato dos vírus integrarem o DNA dentro do cromossomo anfitrião, eles podem estabelecer um estado de cadeia estável dentro da célula infectada. Como resultado disso, uma vez que as células são infectadas pelo retrovírus, elas continuam produzindo vírus sem morrer. No caso de alguns retrovírus, um estado de latência pode acontecer, no qual o DNA do retrovírus é integrado ao cromossomo do anfitrião, não sendo, entretanto, programada a formação de novas partículas virais. Mais tarde, porém, o DNA viral latente é ativado de alguma forma e o vírus é produzido. Tal período de latência ou incubação é importante na aids (FAN, CONNER & VILLAREAL, 2000).

O vírus HIV pode ser encontrado no sangue, no líquido claro que sai do pênis antes da ejaculação, no esperma, na secreção vaginal, no leite da mãe e em objetos infectados por essas substâncias, sendo que a transmissão pode ocorrer através de relações sexuais, inoculações de sangue, podendo ser transfusões de sangue ou hemoderivados, compartilhamento de agulhas e seringas e transmissão de mãe para filho (transmissão vertical). A transmissão nas relações sexuais é bidirecional, tanto nas relações heterossexuais como nas homossexuais. O risco de transmissão aumenta com a prática de intercurso anal, na presença de úlceras genitais e quando o estado de imunodeficiência do transmissor é mais avançado. Contribuem também, para o aumento do risco: a presença de doenças sexualmente transmissíveis, a ausência de circuncisão e a prática de relações sexuais durante o período menstrual. A transmissão de mãe para filho pode ocorrer durante a gestação, no momento do parto e durante o aleitamento (RACHID & SCHECHTER, 2000).

O sistema imunológico dos seres humanos possui duas classes de células: aquelas que respondem a ataques externos específicos ou a substâncias e aquelas que não são específicas para os agentes que estão atacando. As células que são específicas para um determinado agente externo ou estranho são denominadas linfócitos. Os linfócitos respondem especificamente a substâncias estranhas ou antígenos e são divididos em dois tipos: os linfócitos B e os linfócitos T. Os linfócitos B secretam proteínas solúveis denominadas anti-corpos dentro do sistema circulatório. Os linfócitos T (ou células T) produzem proteínas denominadas receptoras e são semelhantes aos anti-corpos nos quais estas células reconhecem antígenos específicos. Entretanto, as células T não liberam os seus receptores, mas os mantêm em suas próprias superfícies celulares. As células T se subdividem em células T citotóxicas ou “killers” e células T auxiliares, que auxiliam os linfócitos B. Estas células possuem determinadas proteínas em suas superfícies: a proteína CD8 está presente nas células T citotóxicas e a proteína CD4 ou CD4+ está presente nas células T auxiliares (FAN, CONNER & VILLAREAL, 2000).

Testes de sangue foram desenvolvidos para detectar as proteínas CD4 e CD8, podendo ser utilizados para identificar e contar os linfócitos T auxiliares e citotóxicas, pois os linfócitos circulam pelos vasos sanguíneos e por um segundo sistema circulatório, denominado de sistema linfático. Como visto, os linfócitos T reconhecem e se ligam aos antígenos externos. Quando isto acontece, estas células T são ativadas para a divisão. Isto resulta num aumento do número de determinados linfócitos T, para que haja o combate aos agentes estranhos causadores de infecção. No caso específico do vírus HIV, este destrói os linfócitos auxiliares, levando a uma falência do sistema imunológico (FAN, CONNER & VILLAREAL, 2000).

Quando o HIV entra na corrente sanguínea, ele se liga a uma célula CD4 e a transforma numa “fábrica” de HIV. No organismo de uma pessoa infectada, a multiplicação do HIV é de aproximadamente 1 bilhão de partículas virais/dia, ocorrendo uma destruição de 1,8 a 2,6 bilhões de células CD4/dia. Calcula-se que um indivíduo infectado por 10 anos produza cerca de 10 trilhões de vírus HIV. Juntamente a esta velocidade de replicação, ocorre alta taxa de mutação do vírus, ocasionando indução de resistência a drogas (BELÉM, 1999).

No momento em que o HIV se liga à célula CD4, duas cadeias isoladas de RNA de HIV penetram a célula CD4. O RNA viral carrega as instruções para produzir mais vírus, mas

não é capaz de se reproduzir até que se transforme em DNA de HIV. Apenas uma das duas cadeias de RNA realmente infectará a célula CD4. A outra é simplesmente um “back-up” da primeira cadeia. Para se reproduzir, o RNA de cadeia isolada deve ser convertido em DNA de cadeia dupla. Isso ocorre com uma enzima conhecida como transcriptase reversa. Assim, o DNA do HIV se move para o núcleo da célula CD4, onde passa a fazer parte do DNA da própria célula. Uma vez incorporado à célula CD4, o DNA do HIV controla a célula e a instrui para produzir o vírus HIV na forma de uma proteína. Após a produção da proteína, outra enzima, chamada protease, divide a proteína em cadeias instáveis que formam novos vírus na forma de RNA. Desta forma, as cópias do vírus são liberadas no organismo para atacarem outras células CD4. (BRISTOL-MYERS SQUIBB, 2004).

Estudos revelam que a maioria das pessoas infectadas com o HIV carrega o vírus por anos, sem que haja dano suficiente ao sistema imunológico para o desenvolvimento da aids. Testes sensíveis desenvolvidos recentemente mostram uma forte conexão entre o nível de HIV no sangue e a queda do número de células CD4 e, conseqüentemente, o desenvolvimento da aids (CDC, 2005).

As células CD4 são encontradas em dois estágios quando invadidas pelo HIV: ativadas e inativas. As células ativadas foram estimuladas e estão se dividindo para lutar contra a infecção. As células inativas não encontraram nenhuma infecção e estão esperando um estímulo para iniciarem sua ação. Quando infectadas, ambas, ativadas e inativas, reproduzem o vírus, mas as ativadas o reproduzem mais rapidamente e em maior quantidade. Quando as células inativas são ativadas, estas também produzem cópias do vírus em grande quantidade e rapidamente (BRISTOL-MYERS SQUIBB, 2004).

A infecção pelo HIV caracteriza-se por uma intensa e contínua replicação viral, que resulta, principalmente, na destruição dos linfócitos CD4. A depleção progressiva do conjunto de linfócitos CD4, em conjunto com outras alterações do sistema imunológico, leva à imunodeficiência. Desta forma, reduzir a quantidade de vírus no organismo com drogas anti-HIV pode retardar a destruição do sistema imunológico. A supressão da replicação viral é fundamental para que se possa diminuir ou reverter o dano imunológico. Caso somente se observe a presença dos anti-corpos HIV, o diagnóstico é HIV positivo (CDC, 2004).

2.3.1 Critérios para a definição dos casos de aids

No caso da aids, como em outras doenças crônicas, para fins epidemiológicos, notificam-se apenas os episódios confirmados, havendo diferentes critérios para definição que são utilizados segundo as tecnologias médicas disponíveis. Entretanto, o processo de definição não é estático. Do ponto de vista da vigilância, a definição de caso pode se modificar ao longo do tempo devido à expansão dos conhecimentos clínicos específicos, às alterações epidemiológicas e à intenção de ampliar ou reduzir os parâmetros de entrada de casos no sistema, aumentando ou diminuindo sua sensibilidade e especificidade. Neste contexto, a definição de caso de aids vem passando por diferentes modificações nas últimas duas décadas não apenas no Brasil, mas também em outras partes do mundo (BRASIL, 2004c).

Em termos históricos, em setembro de 1982, os *Centers for Disease Control and Prevention*, (CDC) estabeleceram a primeira definição de caso de aids nos EUA, a primeira também no mundo, baseada exclusivamente na presença de infecções oportunistas. Essa primeira definição de caso foi modificada posteriormente em 1985, com uma lista de vinte condições oportunistas, incluindo sarcoma de Kaposi, três tipos de linfomas, além de infecções oportunistas causadas por bactérias, fungos, protozoários e outros agentes infecciosos. A definição foi endossada pouco tempo depois pela ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS).

Considerando a grande variabilidade da expressão individual da infecção pelo HIV, foi estabelecido em 1986 um sistema de estágios da infecção pelo HIV em adultos, baseado apenas em dados que compunham categorias clínicas, para fins de vigilância epidemiológica. Considerando a inadequação dos critérios anteriores, em 1987 houve nova mudança incorporando-se as seguintes condições: tuberculose extrapulmonar, demência ou encefalopatia pelo HIV (em deterioração das células do cérebro, que conduz à perda das funções mentais) e síndrome de emaciação (*wasting syndrome*), que foram responsáveis por um aumento de aproximadamente 25% no número de casos notificados nos EUA naquele momento. Esse critério de definição de caso foi avaliado e aceito pela OMS no ano seguinte.

A revisão de 1992, específica para adolescentes e adultos, implementada em 1993 nos EUA, incluiu três condições clínicas: câncer cervical invasivo, pneumonia bacteriana recorrente e tuberculose pulmonar, mantendo as demais vinte e três condições clínicas, e

incluindo a evidência laboratorial de imunossupressão em indivíduo infectado pelo HIV baseada na contagem de linfócitos T CD4+ menor ou igual a 200 células/mm³ ou inferior a 14% do total de linfócitos. Esse novo critério gerou um aumento de 111% no número de caso de aids, ao se comparar com o ano de 1992, excedendo a estimativa de 75% de aumento (STRONG et al., 2002). De forma complementar, foi revisto o sistema de estágios da infecção pelo HIV, incorporando, além das categorias clínicas, categorias laboratoriais baseadas na contagem de linfócitos T CD4+ (BRASIL, 2004c).

No Brasil, a vigilância epidemiológica da aids vem sendo realizada tomando-se como referência a notificação universal dos casos na fase mais avançada da infecção pelo HIV, incluída na relação de doenças e agravos de notificação compulsória, em 22 de dezembro de 1986, por meio da Portaria nº 542 do Ministério da Saúde, juntamente com a sífilis congênita. A definição de caso de aids norte-americana vem representando uma importante referência para os critérios brasileiros (BRASIL, 2004c).

Em 1987, foi estabelecida a primeira definição de caso de aids no Brasil, tomando como referência a definição dos CDC em 1985 para indivíduos com 15 anos de idade ou mais. Esse critério, modificado do original dos CDC, fundamentava-se na evidência laboratorial da infecção pelo HIV e na presença de doenças indicativas de imunodeficiência utilizando-se, basicamente, métodos diagnósticos definitivos altamente específicos. O sistema de classificação da infecção pelo HIV estabelecido pelos CDC em 1986 foi colocado como sendo potencialmente utilizável para registros clínicos e epidemiológicos mais elaborados. Tendo em vista a elevada especificidade desse critério, por se basear em diagnóstico definitivo das doenças indicativas, sua aplicabilidade na realidade brasileira e de outros países em desenvolvimento foi bastante dificultada.

Assim, diante da necessidade de critérios mais simplificados para a definição de casos, que não dependessem de exames complementares complexos e sofisticados, foram propostos critérios diferenciados que garantissem a sensibilidade, sem perdas da especificidade, e que fossem mais adequados à realidade de países em desenvolvimento. Nesse sentido, em 1989 foi realizada uma reunião promovida pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), onde foi proposta a definição de OPAS/Caracas, que ficou conhecido como o Critério de Caracas e mais tarde como Critério Rio de Janeiro/Caracas. Esse critério baseia-se na identificação e na pontuação total dada a sinais, sintomas e doenças característicos da aids.

Em 1992, houve revisão do critério dos CDC adotado desde então no Brasil, passando a ser reconhecido como Critério CDC Modificado, que incluía indivíduos sem a evidência laboratorial da infecção pelo HIV, mas que possuíam diagnóstico definitivo para determinadas doenças indicativas de imunodeficiência e presuntivo para outras doenças indicativas, desde que excluídas outras causas de imunodeficiência após investigação epidemiológica. Esse critério baseou-se na lista revista de doenças oportunistas dos CDC de 1987. Ambos os critérios não são excludentes para indivíduos com treze (13) anos de idade ou mais (nos critérios anteriores, a faixa etária era de quinze anos ou mais). Um terceiro critério, referido como Excepcional CDC, aplicava-se a indivíduos sem evidência laboratorial de infecção pelo HIV (ou resultado desconhecido) e permitia a definição de um caso de aids por meio do diagnóstico definitivo de doença indicativa de aids e exclusão de outras causas de imunodeficiência que não a própria infecção pelo HIV.

A partir da revisão de 1992, havia a sinalização de que algumas doenças endêmicas no Brasil, como a leishmaniose, a doença de Chagas e a paracoccidiodomicose (doença causada pelo fungo *Paracoccidioides brasiliensis* presente nos vegetais e poeira, que causa lesão inicial nos pulmões e pode se espalhar) poderiam ter comportamento oportunista em indivíduos infectados pelo HIV, indicando a necessidade de atenção especial dos serviços de saúde, em termos da assistência e da vigilância, visando ao estabelecimento de evidência que permitisse incluí-las no futuro como indicativas de aids.

Em 1996, com o objetivo de recuperar uma quantidade significativa de casos da doença que não se enquadravam nas definições vigentes, foram estabelecidos dois critérios excepcionais: o Critério Excepcional Óbito e o Critério Excepcional ARC + Óbito. O Critério Excepcional Óbito, passou a abranger as situações em que as declarações de óbito faziam menção à aids, em algum dos campos de preenchimento, e a investigação epidemiológica era não conclusiva. Já o Critério Excepcional ARC + Óbito incluía aquelas situações em que indivíduos sabidamente infectados pelo HIV, em acompanhamento, morriam com manifestações clínicas do complexo relacionado à aids (AIDS Related Complex - ARC), por causa não externa. Esses critérios excepcionais refletiam, necessariamente, a falha do sistema de vigilância epidemiológica em detectar o indivíduo ainda em vida, com a conseqüente baixa qualidade da informação.

A revisão da definição de caso de aids em indivíduos com 13 anos de idade ou mais, que entrou em vigor em 1998, considerava os novos parâmetros da doença e das perspectivas,

naquele momento, oferecidas à sobrevivência dos indivíduos em virtude da disponibilização da terapia anti-retroviral combinada para a infecção pelo HIV, bem como a influência e o reflexo imediato nessa nova realidade epidemiológica, gerando a necessidade de uma abordagem epidemiológica mais efetiva da epidemia de aids. Foram incorporadas as doenças da revisão dos CDC implementada em 1993, retirando, entretanto, da lista de doenças e agravos indicativos de aids do Critério CDC Modificado a coccidioidomicose, que é uma micose sistêmica, predominantemente pulmonar, podendo, também, comprometer pele, laringe, ossos, articulação, meninges, entre outros, que, entretanto, é um evento raro no Brasil, e a tuberculose pulmonar por ser de elevada prevalência no país. Além disso, incluiu-se o carcinoma cervical invasivo de colo de útero tendo em vista a sua importância em termos da especificidade clínica diante da infecção pelo HIV e do valor estratégico para o avanço da assistência à saúde da mulher. É importante mencionar que essa condição clínica encontrava-se inserida desde 1993 na definição dos CDC dos EUA. Um grande avanço para aumentar a sensibilidade da definição de caso de 1998 foi a inclusão de um marcador laboratorial de imunossupressão, baseado na contagem de linfócitos T CD4+ (menor do que 350 células/mm³). Os CDC estabeleceram desde 1993, como critério para definição de caso, um ponto de corte na contagem de linfócitos T CD4+ em 200 células/mm³. Essa diferença de 200 para 350 justifica-se pela maior sensibilidade que se pretendeu conferir ao critério brasileiro. Ainda nessa definição, reiterou-se a potencial participação de doenças endêmicas específicas da realidade brasileira como condições oportunistas e a necessidade de monitoramento e avaliação para inclusão futura como condições definidoras de aids (BRASIL, 2004c).

2.4 Tratamentos para o HIV/AIDS

2.4.1. AZT

Nos primeiros 15 anos da epidemia de aids, os indivíduos infectados pelo HIV tinham poucas opções de tratamento (BOYLE, 2002). O primeiro medicamento que obteve êxito no tratamento à infecção por HIV foi o AZT, também conhecido como zidovudina ou azidotimidina, ou ainda Retrovir®.

O AZT tem como alvo as células CD4 ativadas, ou seja, as que estão se dividindo ativamente e combatendo a infecção. O papel do AZT é inibir o processo de transcriptase reversa, evitando que o vírus complete a formação do DNA viral. O vírus começa a

construir seu DNA, mas o medicamento não permite que o processo seja completado. O DNA viral incompleto não é capaz de assumir o controle do DNA da célula CD4 e produzir novas cópias do vírus. Quando administrado em indivíduos infectados pelo HIV, a transcriptase reversa do HIV incorpora o AZT dentro do DNA viral, de forma que o DNA viral seja desativado. Em outras palavras, o HIV não se reproduz eficazmente quando o AZT é incorporado no DNA. Entretanto, apesar de sua eficiência no tratamento da aids, o AZT possui algumas limitações, dentre as quais: efeitos colaterais tóxicos no organismo; incapacidade de evitar a progressão da infecção até a aids e desenvolvimento de variantes resistentes ao AZT, devido à alta capacidade de mutação do vírus HIV (FAN, CONNER & VILLAREAL, 2000).

2.4.2 A dupla terapia

Seguindo o sucesso inicial do AZT como inibidor da replicação do HIV, o qual passou a proporcionar melhoras nas condições clínicas dos pacientes com aids, foram desenvolvidos outros medicamentos. Estes incluem a dideoxicitidina (ddC), dideoxinosina (ddI), 3TC (lamivudina) e D4T (stavudina ou Zeritavir®). As formas ativas desses medicamentos são preferencialmente incorporadas ao DNA viral pela transcriptase reversa do HIV, prevenindo futuras sínteses no DNA. Para efeitos de classificação, esses medicamentos, juntamente ao AZT, são classificados como análogos de nucleosídeos (FAN, CONNER & VILLAREAL, 2000), sendo que o AZT e o D4T são conhecidos como análogos de nucleosídeos timidina, e os demais, tais como o ddI, ddC e o 3TC são denominados análogos de nucleosídeos não-timidina, pois têm como alvo as células CD4 inativas, ou seja, aquelas que estão esperando um estímulo para agir. Costumam ser prescritos pelos médicos um análogo nucleosídeo timidina e um não timidina, contra o máximo de células CD4 possível para evitar que o HIV faça cópias de si mesmo.

2.4.3 Os inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídeo e os inibidores de protease

Foram desenvolvidos também os inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídeo. Esses medicamentos inibem ou cessam a produção do HIV ligando-se à enzima transcriptase reversa em si, evitando que a enzima converta o RNA do HIV em DNA (BRISTOL-MYERS SQUIBB, 2004).

No período de 1987 a 1994, somente os análogos de nucleosídeos e os inibidores de transcriptase reversa encontravam-se disponíveis para uso clínico. Entre 1995 e 1996, ocorreram grandes mudanças, principalmente em decorrência dos novos conhecimentos sobre a patogenia da infecção pelo HIV e possibilidade de quantificar a carga viral (RACHID & SCHECHTER, 2000). Em 1996, a terceira classe de medicamentos anti-retrovirais chegou ao mercado: os inibidores de protease. Dentre estes, encontram-se: o saquinavir (Invirase®), indinavir (Crixivan®), ritonavir (Norvir®) e nelfinavir (Viracept®) que agem no estágio final do ciclo de reprodução do vírus. Esses medicamentos evitam que a protease divida as proteínas do HIV, transformando-as em extensões úteis. Isso significa que a proteína não pode ser aglutinada e liberada com sucesso pela célula CD4 para causar mais prejuízos ao organismo. Assim, os anti-retrovirais existentes são classificados em: inibidores de transcriptase reversa (análogos de nucleosídeos; análogos de nucleotídeos; não análogos de nucleosídeos); inibidores de protease; inibidores da integrase e brevemente os inibidores de fusão, que ainda estão sob pesquisa (ROCKSTROH & MAUSS, 2004).

Entretanto, nenhum dos medicamentos desenvolvidos é totalmente capaz de evitar que o vírus se reproduza. Desta forma, são prescritos pelos médicos vários anti-retrovirais, pois assim, estes podem agir em vários locais, em diferentes estágios do processo de reprodução viral, dificultando que o vírus sofra mutações e se torne resistente (BRISTOL-MYERS SQUIBB, 2004). Até o momento, nenhuma terapêutica é curativa, todavia, inúmeros estudos comprovam o aumento do tempo e da qualidade de vida dos pacientes infectados pelo HIV, após a introdução dos anti-retrovirais (RACHID & SCHECHTER, 2000). O objetivo principal da terapia anti-retroviral de alta potência (TARV) é retardar a progressão da imunodeficiência e/ou restaurar, tanto quanto possível, a imunidade do indivíduo infectado, aumentando o tempo e a qualidade de vida (BRASIL, 2004c). De fato, demonstrou-se que a terapia tripla (ddl + AZT + nevirapina) é capaz de reduzir a carga viral, em pacientes virgens de tratamento, para níveis indetectáveis, ou seja, quando a carga viral é tão baixa que não consegue ser medida através de análises sanguíneas na maioria dos casos, por pelo menos dois anos (RACHID & SCHECHTER, 2000).

A indicação de anti-retrovirais é baseada no quadro clínico, contagem de células CD4 e carga viral (quantificação de RNA viral)¹ (BRASIL, 2004c). No Brasil, o início da terapia é recomendado apenas para aqueles pacientes com manifestações clínicas do HIV, ou com contagem de células CD4 inferior a 350 células/mm³, ainda não fazendo efeito na incubação do vírus (BARBOSA & STRUCHINER, 2003).

2.5 A Utilização da terapia anti-retroviral de alta potência e morbi-mortalidade

Não se sabe o tempo ótimo para que se inicie a terapia anti-retroviral de alta potência em indivíduos assintomáticos infectados pelo HIV, com contagem de células CD4 acima de 200/μL. A racionalidade por trás da decisão de quando iniciar a terapia se baseia no “trade-off” entre riscos e benefícios de ambos os procedimentos. Se o início da terapia é precoce, observa-se maior facilidade do controle da replicação viral; possibilidade de atraso ou prevenção do comprometimento do sistema imunológico; menor risco de resistência, com supressão viral ótima; possível diminuição do risco de transmissão sexual e perinatal do HIV. Por outro lado, tem-se como riscos: redução na qualidade de vida relacionada à medicação; grande número de eventos acumulados de episódios de reações adversas ao tratamento; resistência precoce ao tratamento se a supressão viral é sub-ótima; limitações quanto a futuras opções de tratamento anti-retroviral. Se o início é tardio, os benefícios do atraso do início do tratamento podem ser: evitar os efeitos negativos na qualidade de vida; evitar os episódios de reação adversa aos medicamentos; retardar o aparecimento de resistência ao medicamento; preservar o número máximo de opções de medicamento quando o risco de doença pelo HIV é mais elevado. Entretanto, enumeram-se como riscos do início tardio da terapia: possível risco de depleção irreversível do sistema imunológico; uma possível maior dificuldade na supressão da replicação viral; possível risco mais elevado de transmissão sexual e peri-natal do HIV (SWEET, 2002).

Nos Estados Unidos, as diretrizes do *U.S. Department of Health and Human Services (DHHS)* e da *International AIDS Society – U.S.A.* sugerem que o tratamento seja iniciado em qualquer paciente sintomático e em pacientes assintomáticos com contagem de células CD4 inferior a 200/μL, sem restrições quanto ao nível de RNA do HIV no plasma (SWEET, 2002).

¹ A carga viral é medida em cópias/ml ou log para quantificar as variações de um mesmo gráfico durante o tratamento. Para melhor entendimento, se um anti-retroviral diminui a quantidade de vírus em 1 log, a carga do HIV cai dez vezes, ou seja, ocorre um correspondente a um múltiplo de 10 (de 10.000 ml diminui para 1.000 ml). As mudanças são comparadas à carga viral inicial (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004).

Quando há o uso prolongado da terapia anti-retroviral de alta potência², principalmente dos inibidores de protease, há um aumento de peso, redistribuição de gordura corporal e obesidade, fatores de risco para uma série de novas comorbidades. Alterações na composição corporal têm sido relatadas, havendo acúmulo de gordura nas regiões centrais do corpo, tais como tronco, abdômen e região dorso-cervical. Esse tipo de alteração está associado a doenças cardiovasculares, intolerância à glicose e diabetes mellitus e diminuição da densidade óssea (JAIME, FLORINDO & LATORRE, 2004). Desta forma, as causas de morte relacionadas à aids mudaram, pois passaram a haver outras doenças raras que possuem maior tempo de incubação, as quais podem ser observadas nos pacientes contaminados pelo vírus HIV (MAY, 2002).

Percebe-se que, em contrapartida ao menor número de mortes por aids, tem havido um crescente aumento de casos relatados de mortes por outras causas, conhecidas como “mortes pré-aids”. Mortes por outras causas, incluindo mortes relacionadas a problemas no fígado, têm sido relatadas em pacientes com hepatite tipo B ou C, e outras mortes devidas aos efeitos adversos da terapia anti-retroviral. Outras comorbidades, como diabetes e doenças do coração, têm sido observadas nos pacientes que vivem mais tempo (MOCROFT et al., 2002). Em 1999, em alguns centros, foi relatado que infecções oportunistas e neoplasias deixaram de ser as principais causas de morte em alguns casos, sendo substituídas por insuficiência hepática, em geral associada com infecções pelo vírus da hepatite C, e por complicações associadas aos pára-efeitos dos anti-retrovirais, especialmente acidose láctica (RACHID & SCHECHTER, 2000).

Estudos temporais das causas de morte por aids, nos períodos pré e pós-terapia anti-retroviral têm evidenciado que, com a maior sobrevivência, atenção especial tem que ser dada à prevenção de doenças crônicas, que advêm do uso prolongado da terapia anti-retroviral (LOUIE et al., 2002). Desta forma, surge um novo cenário de morbi-mortalidade e um estudo de causas múltiplas de morte relacionadas ao HIV/AIDS pode promover subsídios para a atuação na prevenção dessas comorbidades, que mudaram ao longo do tempo. Diante deste novo quadro de comorbidades é razoável esperar que um número maior de causas de morte seja observado por indivíduo, quando há utilização da TARV,

² Atualmente, a relação de medicamentos anti-retrovirais disponibilizados pelo Ministério da Saúde inclui: 12 medicamentos anti-retrovirais (5 inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo, 3 inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeo e 4 inibidores da protease) em 25 apresentações farmacêuticas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004).

tanto devido ao aumento de sobrevida com o tratamento, associado ao maior tempo de exposição a doenças, quanto pelo surgimento das novas comorbidades associadas à doença pelo HIV (SELWYN & FORSTEIN, 2003). Daí a importância de se utilizar causas múltiplas.

Assim, diante do que foi exposto, é importante detectar quais são as novas causas de morte associadas à aids, procurando descrever o seu novo perfil, de forma que os serviços de saúde possam se adequar, proporcionando melhores resultados à terapia anti-retroviral. Em estudos pós-TARV é possível observar que os eventos relacionados à aids não são mais as causas de morte mais frequentes nos pacientes infectados com o vírus HIV, mas sim comorbidades distintas que são relacionadas aos efeitos desta terapia (BONNET et al., 2002).

3. FONTE DE DADOS E METODOLOGIA

Este capítulo, inicialmente, trata da fonte de dados utilizada no estudo, o Sistema de Informações de Mortalidade (SIM), com uma breve explanação sobre a importância deste sistema, sua operacionalização no Brasil, realizando uma contextualização de cunho histórico acerca do uso das estatísticas de causas de morte. Em seguida, faz-se uma análise das fontes de informação sobre mortalidade, discutindo os principais aspectos da importância do estudo de causas múltiplas de mortalidade. Depois disso, passa-se à descrição dos dados utilizado, que dizem respeito a São Paulo e Santos, referentes aos óbitos de residentes ocorridos no ano de 2001. Realiza-se uma breve discussão do problema da heterogeneidade das populações, no que diz respeito à mortalidade e às características próprias dos indivíduos acometidos pelas doenças e aos diversos aspectos específicos da mortalidade relacionada ao HIV/AIDS, como por exemplo, o acesso à TARV e adesão ao tratamento, para que se possa apreender que destas relações depende o conjunto de comorbidades existentes no indivíduo infectado pelo HIV. Em seguida, segue-se a metodologia, descrevendo-se o método *Grade of Membership (GoM)* ou grau de pertinência, capaz de lidar com as questões de heterogeneidade populacional e com a necessidade de se obter grupos de causas de morte. Por fim, trata-se da seleção das causas de morte a serem estudadas e discutem-se as limitações e o alcance deste estudo.

3.1 Fonte de Dados

A fonte de dados utilizada é o Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde, referente ao ano de 2001. Os dados provenientes do SIM são importantes para se traçar o perfil epidemiológico da população no Brasil, sendo a cobertura universal uma das vantagens do seu uso.

No Brasil, o SIM é o sistema com as características desejáveis de continuidade, padronização e cobertura nacional, para a produção de informações para estudos de morbimortalidade. Criado em 1975, pelo Ministério da Saúde, o SIM conta com a participação de todas as Unidades da Federação e órgãos de assessoria especiais, dentre eles, o Centro Brasileiro de Classificação de Doenças, que é um centro colaborador da Organização Mundial de Saúde para a classificação de doenças em português (SANTO, 1988).

O documento primário para a obtenção de estatísticas de mortalidade é, internacionalmente, a declaração de óbito (DO), que se trata de um documento impresso, em três vias pré-numeradas seqüencialmente, padronizadas pelo SIM. Este documento está em vigor no Brasil desde 1975 (quando da criação do SIM) e, anteriormente, era conhecido com o nome de atestado de óbito (BRASIL, 2004c). Por lei, no Brasil, o óbito deve ser registrado em Cartório de Registro Civil. Com base neste registro, inicia-se o fluxo de informações para as estatísticas de mortalidade. Tem-se como limitação das estatísticas de mortalidade: o sub-registro de óbitos em determinadas localidades, a repartição estatística que a processa, e as falhas na precisão dos dados inscritos na declaração de óbito, principalmente sobre as causas de morte (SANTO, 1988).

Até o final do século XIX, não havia uniformidade quanto à classificação das causas de morte, o que dificultava enormemente a comparabilidade das estatísticas de mortalidade. A primeira classificação de doenças, que foi adotada por vários países, foi a chamada “Classificação de Causas de Morte de Bertillon”, cuja última versão foi feita em 1885. Em 1900, houve a participação de 26 países na Primeira Conferência Internacional de Revisão da Classificação de Bertillon ou Listas Internacionais de Causas de Morte, sendo adotada uma classificação detalhada das causas de morte, composta por 179 grupos, e também uma classificação abreviada, composta por 35 grupos. A partir de então foram convocadas revisões decenais. Da sexta revisão em diante, a responsabilidade pelas listas passou a ser da Organização Mundial de Saúde (OMS). Foram, assim, publicadas a sexta revisão, em 1948, a sétima em 1958, a oitava em 1968, a nona e a décima em 1975 e 1990, respectivamente (OMS, 2005). A cada nova revisão, houve expansões tanto no que diz respeito à mortalidade, quanto à morbidade. Desta forma, esta publicação passou a ser chamada de Classificação Estatística Internacional de Doenças, Lesões e Causas de Óbito (CID). As revisões apresentam uma lista detalhada, onde cada doença ou grupo de doenças recebe um código (LAURENTI, 1973). A Décima Revisão, que foi endossada pela 43^a Assembléia de Saúde em 1990, passou a ser utilizada pelos estados membros da OMS em 1994 e é a que vigora até 2005.

No Brasil, com base no compromisso assumido pelo Governo Brasileiro, quando da realização da 43^a Assembléia Mundial de Saúde, o Ministério da Saúde definiu em setembro de 1997, a implantação da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - CID-10, a partir de janeiro de 1998, nos itens

Morbidade Hospitalar e Ambulatorial, compatibilizando, assim, o Sistema de Informação de Mortalidade (DATASUS, 2005).

No período de ênfase do presente estudo, vigora a Décima Revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10). No que diz respeito à qualidade das informações, a cobertura dos dados de óbitos tem sido maior nas Regiões Sul e Sudeste do Brasil. No estado de São Paulo, a cobertura tem sido praticamente completa há várias décadas (CAMARGO, 2002).

Os dados utilizados nesta dissertação são provenientes de 1.963 declarações de óbito de residentes nos municípios de São Paulo (1820) e Santos (143), referentes ao ano de 2001. As informações utilizadas destas declarações são: data do nascimento, data do óbito, sexo, idade, causa básica e causas associadas, que constam nas linhas A, B,C, D, E e ii das declarações de óbito, sendo que, na base de dados, as linhas A, B, C e D, podem conter a causa básica, a causa imediata da morte e as causas contributórias para o óbito. As linhas E e ii referem-se ao campo B das declarações de óbito destinados à menção de outras condições significativas que contribuíram para o óbito. Para o correto preenchimento da declaração de óbito, é necessário que no mínimo a linha A seja preenchida com a causa básica. Se a causa imediata ou causas contributórias também são mencionadas, a causa básica é mencionada nas linhas B, C ou D (OMS, 2005). No banco de dados do SIM, a causa básica recebe um campo específico e é novamente mencionada em uma das linhas A, B, C ou D. É importante mencionar que pode haver mais de uma causa numa mesma linha e que nem todas as linhas são necessariamente preenchidas.

3.2 A utilização das causas múltiplas de morte

Usualmente, os estudos de mortalidade por causa são realizados através das classificações sobre causa básica de morte. O conceito de causa básica de morte foi desenvolvido quando o padrão da mortalidade era dominado por doenças infecciosas, que levavam à morte num período muito curto de tempo. Desta forma, muito provavelmente, a condição mais séria que levava à morte dos indivíduos era a infecção (LAURENTI, 1973).

O padrão de mortalidade modificou-se em relação ao período quando se iniciaram os primeiros estudos sobre causas de morte, principalmente nos países desenvolvidos, predominando as condições crônicas, que devido ao seu curso prolongado e às etiologias

comuns, implicam no aparecimento de condições que ocorrem conjuntamente de forma mais freqüente (LAURENTI, 1973).

Existem diversas limitações em se utilizar somente a causa básica de morte, pois, assim, as causas associadas de morte são excluídas. As causas associadas incluem as causas contributórias e conseqüenciais, que não devem ser desprezadas quando se pretende entender a cadeia mórbida que conduz ao óbito. O estudo de causas básicas não permite a identificação das afecções, não relacionadas de forma mais direta a esta causa, presentes no momento do óbito. As estatísticas de mortalidade segundo as causas múltiplas, as quais englobam as causas básicas e associadas, são uma forma alternativa para o estudo das causas de morte (MACHADO, 1997).

Nas últimas décadas, tem havido uma crescente demanda para o uso de causas múltiplas de morte. As informações sobre a determinação da morte, disponíveis nas declarações de óbito, são de grande importância para o aumento do espectro de possíveis ações preventivas (SANTO, PINHEIRO & JORDANI, 2000), uma vez que permitem descrever e analisar os determinantes patológicos da mortalidade em populações, como complemento ao uso tradicional da causa básica de morte. O estudo das causas múltiplas pode realizar-se por meio da apresentação de todas as menções das causas básicas e associadas de morte e por meio de associações de causas (SANTO & PINHEIRO, 1999).

Assim, uma vez utilizadas todas as informações disponíveis relativas às causas para cada indivíduo, é possível discriminar grupos de causas e agrupamentos de doenças (MACHADO, 1997). No caso desta dissertação, procuram-se agrupamentos relacionados ao HIV/AIDS. Este tipo de estudo é essencial quando se quer conhecer a real importância de uma determinada doença em uma população, pois considera todas as menções presentes no atestado de óbito (FRANCO et al., 1998).

Estudar as menções de todos os diagnósticos permite evidenciar a importância relativa de determinadas causas que são selecionadas menos freqüentemente como causa básica. É o caso, por exemplo, da aids, ou doença em decorrência do HIV, em que doenças tais como tuberculose e pneumonia muitas vezes são registradas no lugar da aids, por razões tais como preconceito e mau preenchimento das declarações de óbito. Ademais, a análise das associações das causas de morte mostra a importância da inter-relação das doenças na determinação de morte (SANTO, 1988). Além da possível subestimação de algumas

causas, a presença de mais de uma condição séria, no momento do óbito, não apenas dificulta designar a causa básica de morte, mas também implica no fato de que uma análise baseada nas causas múltiplas seja conceitualmente a mais apropriada. Desta forma, entende-se que os dados sobre causas múltiplas de morte devem ser investigados antes de conclusões mais definitivas, e são potencialmente fontes muito ricas de informação sobre mortalidade (MACKENBACH et al., 1995).

3.3 Metodologia

Num estudo que envolve óbitos por causa, é comum deparar com o problema da heterogeneidade das populações, pois existe uma diversidade de situações relacionadas a estes óbitos, principalmente no que diz respeito às características próprias dos indivíduos acometidos pelas doenças, tais como estado nutricional, debilidade orgânica e meio onde habita (MACHADO, 1997). Isto implica que uma mesma condição mórbida pode levar à morte por caminhos diferentes, ou seja, por desdobramentos diferentes da mesma doença. Além desta heterogeneidade presente no estudo dos óbitos relacionados ao HIV/AIDS, pode-se confrontar, ainda, com a questão do acesso aos tratamentos disponíveis, adesão ao tratamento, bem como com a reação do organismo dos pacientes à terapia. Isto porque, da combinação destes fatores depende o conjunto de comorbidades existentes no indivíduo infectado pelo HIV. Assim, a mortalidade por HIV/AIDS pode se manifestar de maneiras distintas na população soro-positiva, tanto no que diz respeito à precocidade do óbito, como no que diz respeito à associação com outras comorbidades, ou seja, existe uma susceptibilidade individual que leva a que um mesmo insulto pelo vírus HIV conduza a caminhos diferenciados do HIV/AIDS, levando a diferenças no panorama de morbimortalidade evidenciado no momento da morte. Para que sejam determinados padrões de mortalidade por HIV/AIDS, considerando as especificidades dos óbitos de cada indivíduo acometido, que, por sua vez, se traduzem em diferentes causas múltiplas de morte, é necessária a utilização de métodos que sejam capazes de lidar com as diferentes aglomerações de causas de morte. Estes métodos também necessitam ser adequados para a criação de perfis que possam considerar as várias causas de morte como variáveis de estratificação (MACHADO, 1997). Diversos procedimentos multivariados podem ser utilizados, dentre os quais o Método *Grade of Membership (GoM)*.

3.3.1 Modelo Grade of Membership (GoM)

A maior parte dos métodos estatísticos é baseada no pressuposto de que conjuntos de pessoas ou objetos são organizados em conjuntos de natureza exata. Isto significa dizer que uma determinada observação pertence ou não pertence a um determinado conjunto identificado, com características específicas e parâmetros (MANTON, WOODBURY & TOLLEY, 1994)

O método *Grade of Membership (GoM)* ou grau de pertinência ou de inclusão é uma técnica de classificação multivariada, baseada na teoria dos conjuntos nebulosos (fuzzy sets). Os princípios para a análise de *GoM* foram introduzidos por ZADEH (1965) e desenvolvidos posteriormente por MANTON, WOODBURY e outros, a partir de 1978. A noção de conjuntos nebulosos visa superar o problema de classificação de um indivíduo de acordo com sua semelhança única e total a um único conjunto com base em critérios e definições que são, em parte, nebulosos, ambíguos, incompletos ou inadequados. A análise de *GoM* permite desenvolver perfis ou “tipos ideais” tanto teórica quanto empiricamente. Pensando-se em termos de uma análise não nebulosa ou de conjunto exato discreto, pode-se pertencer a apenas um dos conjuntos que cobrem o universo de características associadas ao fenômeno de interesse. Entende-se por universo de características, um conjunto de condições definidoras do estado de cada indivíduo na população. No mundo real, pode-se pensar em diversas entidades que têm algum grau de “nebulosidade” ou de “inexatidão”, como por exemplo, a descendência. Conforme o modelo de conjuntos discretos uma pessoa é forçada a ser classificada em uma única categoria, como por exemplo, africana, mesmo sendo a mesma, no caso, de descendências múltiplas. Alternativamente, através dos conjuntos nebulosos, um indivíduo pode ser classificado em diferentes grupos ou conjuntos, através de pesos ou escores, para que a heterogeneidade seja expressa de forma parametrizada. Assim, os indivíduos podem fazer parte, simultaneamente, de diversas classificações, tipos ou perfis através de escores atribuídos a cada um dos perfis. Estes escores são o grau de pertinência. O *GoM* é a medida da extensão em que o indivíduo ou entidade pertence a um conjunto nebuloso em particular (MANTON, WOODBURY & TOLLEY, 1994).

Para que se construa um modelo de *GoM*, assume-se que o fenômeno estudado é composto de K conjuntos nebulosos ($k=1,2,\dots,K$). A população em estudo tem I indivíduos ($i=1,2,\dots,I$). Para cada indivíduo, existem J variáveis categóricas ou ordinais mensuradas,

onde a j -ésima variável tem L_j níveis de resposta. Neste estudo, cada uma das L_j respostas é uma variável binária, x_{ijl} . Se $x_{ijl} = 1$, então o i -ésimo indivíduo tem a resposta que corresponde a “1”, ou seja, possui menção da causa em questão, para a j -ésima variável. Se $x_{ijl} = 0$, quer dizer que o i -ésimo indivíduo tem a resposta que corresponde a “0”, ou seja, não possui menção da causa em questão, para a j -ésima variável. A variável resposta discreta x_{ijl} é predita por dois conjuntos de coeficientes que são gerados em análises de *GoM*: os λ_{kjl} e g_{ik} . O coeficiente lambda, λ_{kjl} é a probabilidade da l -ésima resposta à j -ésima variável estar associada à k -ésima dimensão dos conjuntos nebulosos K . Em outras palavras, λ_{kjl} mostra a extensão em que a variável resposta discreta, x_{ijl} está associada à k -ésima dimensão. O g_{ik} é o peso linear, ou escore para o i -ésimo indivíduo, para cada dimensão K , analiticamente determinada (MANTON, WOODBURY & TOLLEY, 1994). O g_{ik} descreve o grau em que o i -ésimo indivíduo pertence ao k -ésimo tipo puro. Para cada indivíduo, existem tantos valores de g_{ik} quantos forem os números de tipos puros identificados pelo modelo, cuja soma é 1. Este coeficiente mostra quão fortemente a característica de um indivíduo está associada ao perfil para qualquer tipo puro gerado. O g_{ik} é o grau de pertinência e descreve a relação do indivíduo com os perfis do grupo descritos no λ_{kjl} da k -ésima dimensão. Os valores dos escores g_{ik} variam entre 0 (sem pertinência) a 1 (pertinência total), com soma de 1, para cada indivíduo (MANTON, WOODBURY & TOLLEY, 1994).

A equação básica do modelo de *GoM* pode ser descrita através do modelo probabilístico:

$$\Pr(x_{ijl} = 1) = \sum g_{ik} \lambda_{kjl}$$

Onde $\Pr(x_{ijl} = 1)$ é a probabilidade de que a i -ésima pessoa tenha a l -ésima resposta como predito pelo produto interno dos K pares de g_{ik} e λ_{kjl} estimados.

Os parâmetros da função de *GoM*, g_{ik} e λ_{kjl} são estimados pela maximização da função de verossimilhança multinomial:

$$L = \prod_i \prod_j \prod_l \left(\sum_{k=1}^k g_{ik} \lambda_{kjl} \right)^{x_{ijl}}$$

Os parâmetros se encontram sob as seguintes restrições: $0 \leq g_{ik} \leq 1$ e $\sum_k g_{ik} = 1$. O procedimento de *GoM* determina simultaneamente a identidade do sub-grupo nebuloso na

população e os perfis de atributos que definem os sub-grupos (MANTON, WOODBURY & TOLLEY, 1994).

Para o estudo de *GoM*, foi utilizado o programa *GoM3*, desenvolvido por Peter Charpentier, então do Departamento de Epidemiologia e Saúde Pública da Escola de Medicina da Yale University. Esta versão utilizada engloba dois algoritmos, a solução iterativa original que foi publicada por Woodbury e Clive em 1974 e a solução gradiente. Utilizou-se o comando gradiente (declive máximo), o qual utiliza processos de otimização para a resolução de equações ou sistemas de equações, tomando como base o fato de que quando as funções são regulares, um ponto de mínimo relativo é um ponto crítico que anula a derivada ou o gradiente (CERQUEIRA, 2004).

3.4 Seleção das causas a serem estudadas

Foram realizadas algumas tabulações preliminares utilizando a classificação utilizada em trabalho do Boletim Epidemiológico de 2002, do Ministério da Saúde (BRASIL, 2002) (QUAD. 2), que mostra os códigos da CID-10 para a aids (Grupo 1), para as causas de morte altamente associadas à aids (Grupo 2) e para as causas básicas associadas a aids (Grupo 3), para os municípios de São Paulo e Santos em 2001 (TAB.2). Assim, foram elaboradas algumas frequências de causas básicas de morte consideradas como aids ou indicativas de aids, para o município de São Paulo e Santos, em 2001 (TAB.2).

QUADRO 2: Lista de Doenças consideradas como aids ou indicativas de aids e respectivos códigos da Classificação Internacional de Doenças – 10^a revisão

GRUPO	DOENÇA	CÓDIGO CID-10
1	Aids	B20 a B24
2	Sarcoma de Kaposi	C46
	Pneumocistose	B59
	Imunodeficiência	D 84.9
3	Tuberculose	A15 a A19
	Citomegalovirose	B25
	Criptococose	B45
	Toxoplasmose	B58.2 e B58.9
	Monolíase (Candidíase)	B37.0, B37.1, B37.5, B37.7, B37.8 e B37.9
	Herpes Simples	B00
	Herpes Zoster	B02
Infecção Viral	B34.9	

Fonte das informações básicas: CID-10 (OMS) e BRASIL (2002).

2: causas básicas de morte altamente indicativas de aids

3: outras doenças associadas à aids

TABELA 2: Frequência das Doenças Consideradas como aids ou indicativas de aids, como causa básicas, São Paulo e Santos, 2001

Variável CID -10	Descrição	Óbitos São Paulo	Óbitos Santos	Total	São Paulo (%)	Santos (%)	Total (%)
B20-24	Aids	1246	115	1361	70,6	46,9	67,7
C46	Sarcoma de Kaposi	4	-	4	0,20	-	0,20
B59	Pneumocistose	2	1	3	0,10	0,40	0,10
D849	Imunodeficiência	11	-	11	0,60	-	0,50
A15-19	Tuberculose	469	24	493	26,6	9,80	24,5
B25	Citomegalovirose	4	-	4	0,20	-	0,20
B45	Criptococose	9	-	9	0,50	-	0,40
B58	Toxoplasmose	3	-	3	0,20	-	0,10
B37	Candidíase	5	-	5	0,30	-	0,20
B00	Herpes Simples	8	-	8	0,50	-	0,40
B02	Herpes Zoster	2	-	2	0,10	-	0,00
B349	Infecção Viral	1	105	106	0,10	42,9	5,20
Total		1764	245	2009	100,00	100,00	100,00

Fonte dos dados básicos: DATASUS - SIM, 2001

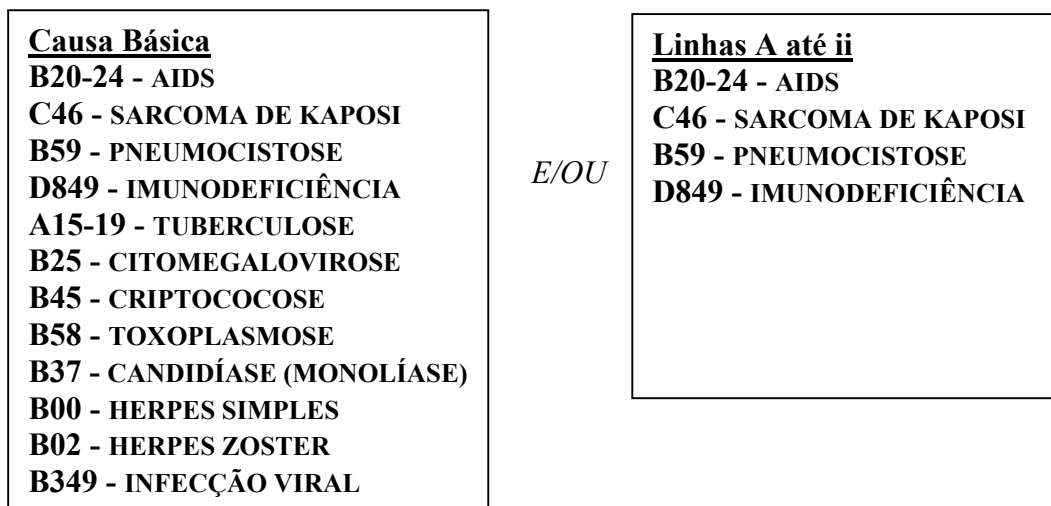
Foram obtidas 2.009 menções de morte por AIDS ou por causas indicativas de aids, como causa básica (TAB. 2). No município de São Paulo verifica-se que a aids ou doença pelo HIV, códigos B20-24 da CID-10, como causa básica, apareceu em mais de 70% dos casos de doenças consideradas como aids ou altamente associadas à aids. As mortes por tuberculose, como causa básica, apareceram em segundo lugar. Entretanto, no município de Santos, observa-se que a aids como causa básica foi responsável por 47% dos óbitos. Os 53% restantes estão principalmente classificados como Infecção Viral, código B349 da CID-10, representando 43% dos óbitos. Tal diferencial entre os dois municípios pode ser devido ao fato de que o município de São Paulo possui o programa PRO-AIM, Programa de Aprimoramento das Informações de Mortalidade no Município de São Paulo, que foi criado pela prefeitura em 1989. De fato, a partir de 1986, passou a vigorar a obrigatoriedade da notificação dos casos de aids no Brasil, mas esse dado não costumava representar a totalidade dos casos existentes da doença. O detalhamento das informações contidas nas declarações de óbito, como o sexo, a idade, as causas básicas e associadas, dentre outras, constitui-se em instrumento para o monitoramento da mortalidade e para o planejamento de ações de Saúde Pública. Assim, o PRO-AIM é uma resposta a esta necessidade e é coordenado pela Secretaria Municipal de Saúde (SMS) e é executado em conjunto com o Serviço Funerário do Município de São Paulo (SFMSP) e Companhia de

Processamento de Dados do Município de São Paulo (PRODAM). O SFMPS, que é a autarquia responsável pelo encaminhamento do registro e sepultamento dos óbitos ocorridos na cidade de São Paulo, permite acesso oportuno às declarações destes óbitos. Assim, o PRO-AIM realiza o processamento, analisa e divulga as informações de mortalidade no município. Estas declarações referem-se aos óbitos de residentes que ocorreram no município. O PRO-AIM tem acesso a uma média diária de 200 declarações de óbitos (residentes e não residentes) ocorridos cerca de 24 horas após a morte, o que possibilita o desencadeamento de diversas ações, incluindo a melhoria da qualidade do preenchimento da declaração de óbito (DO). O PRO-AIM envia cartas aos médicos declarantes em todos os casos de suspeita de aids, causa da morte mal definida e descrições incompletas da causa de morte. Através destes contatos o programa consegue definir com maior precisão a causa básica da morte da população de São Paulo e também estabelecer maior contato com os médicos, orientando sobre o correto preenchimento do atestado médico da DO (PREFEITURA MUNICIPAL DE SÃO PAULO, 2005).

No intuito de selecionar adequadamente as causas de morte, tanto básicas quanto associadas, por aids e doenças relacionadas, adotou-se o seguinte critério: que na coluna de causas básicas houvesse menção de aids (B20-24), ou qualquer uma das doenças do QUAD. 2, consideradas como altamente indicativas de aids ou associadas. Caso o critério anterior não fosse preenchido, consideraram-se também os óbitos cujas causas mencionadas nas linhas A até linha ii dos atestados de óbito estivessem de acordo com o seguinte critério: aids (B20-24), ou seja, todos os óbitos causados pelo vírus da imunodeficiência humana, resultando em doenças infecciosas ou parasitárias ou em neoplasias malignas ou em outras doenças especificadas ou não especificadas; ou Sarcoma de Kaposi em qualquer localização (C46); ou Pneumocistose, que é a pneumonia causada por *Pneumocystis carinii* (B59), ou Imunodeficiência não especificada (D84.9) (QUAD. 2). Em outras palavras, não foram consideradas as causas associadas da classificação sugerida pelo Ministério da Saúde no Boletim Epidemiológico (BRASIL, 2002) quando na causa básica dos atestados não houvesse nenhuma das causas da mesma classificação (DIAG.1), mas somente a doença causada pelo HIV e as doenças altamente indicativas de AIDS. Tal escolha visa a não inclusão de óbitos que não sejam relacionados à aids, como por exemplo, um óbito por o qual a tuberculose se configura como causa associada, entretanto na causa básica se verifica um outro tipo de causa de morte que não seja aids ou

as causas indicativas ou associadas, conforme o critério utilizado em trabalho apresentado no Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde (BRASIL, 2002).

DIAGRAMA 1: Critérios de Seleção dos Óbitos



Fonte das informações básicas: informações do Boletim Epidemiológico AIDS de 2002.

É importante mencionar que para cada óbito geralmente existem múltiplas menções de causas. No conjunto destes óbitos puderam ser identificadas 1.715 causas que foram agrupadas de forma a criar 26 variáveis categóricas, para as quais, em sua grande parte, respeitaram-se os grandes agrupamentos, referentes a capítulos da CID-10, e ao mesmo tempo, tentou-se categorizar as doenças importantes para o estudo do HIV separadamente, como, por exemplo, linfoma não-Hodgkin, sarcoma de Kaposi, hepatites B e C, e diabetes. As demais variáveis categóricas são referentes ao município de ocorrência do óbito e o sexo da pessoa que faleceu. Assim, as variáveis selecionadas para o delineamento de perfis de causas múltiplas de morte estão descritas no QUAD.3.

As causas de 3 caracteres que se enquadram em cada uma destas 26 variáveis de grandes grupos de causas foram transformadas em variáveis categóricas binárias, tornando-se 1 na presença das doenças que se enquadram no agrupamento realizado e 0 quando da ausência das doenças do agrupamento.

Optou-se por agrupamentos que se assemelhassem aos capítulos da CID 10, pois assim doenças de etiologias semelhantes estariam juntas, mas também se procurou tratar como variáveis separadas aquelas doenças que desempenham um papel importante na mortalidade pelo HIV, tanto no período pré-TARV (como por exemplo, a pneumocistose e a caxeiquia), quanto no período pós-TARV (como a hepatite C). A variável SY é uma

variável residual, pois nela foram agrupadas doenças que apresentaram freqüências muito pequenas no momento do agrupamento das causas básicas e associadas.

QUADRO 3: Códigos e descrições das causas de morte associadas utilizadas para a criação de variáveis categóricas para delineamento de perfis – GoM

Nome da Variável	Código da CID-10	Descrição da Doença
A1	A00-A09/A309-A499/A810-A879/B00-B09	Doenças infecciosas intestinais/doenças bacterianas/infecções virais do sistema nervoso central Infecções virais com lesões pele e mucosas
A2	A15-19	Tuberculose
B1	B15 e B189 e B199/K70-79	Hepatite A/Hepatite viral crônica não especificada/Hepatite viral, não especificada, sem coma Doenças do fígado
B2	B16 e B181	Hepatite B e Hepatite crônica viral B sem agente Delta
B3	B171 e B182	Hepatite C e Hepatite viral crônica C
B4	B20-B24	Doença pelo HIV
B5	B25	Citomegalovirose
B6	B37/B39-B49	Candidíase e Micose
B7	B58	Toxoplasmose
B8	B59	Pneumocistose
C1	C00-D48 (exceto C46 e C81-96)	Neoplasias (exceto Sarcoma de Kaposi e Linfoma não-Hodgkin e demais neoplasias resultantes do HIV/AIDS)
C2	C46 e C81-96	Sarcoma de Kaposi/Linfoma não-Hodgkin/ demais neoplasias resultantes do HIV/AIDS
D	D50-D64/D65-89	Anemias/ Doenças do Sangue
E1	E10-14	Diabetes Mellitus
E2	E40-46	Desnutrição
E3	E00-90	Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas (exceto diabetes mellitus e desnutrição)
F	F10-F99	Transtornos mentais devidos ao uso de álcool/devidos ao uso de drogas Demais transtornos mentais e comportamentais
G	G00-G99I	Doenças do sistema nervoso
I	I	Doenças do aparelho circulatório
J1	J12-J18	Pneumonia
J2	J	Doenças do aparelho respiratório (exceto pneumonias)
K	K	Doenças do aparelho digestivo (exc. Fígado)
N	N	Doenças do aparelho geniturinário
LR	O e P e Q e R/L-M e outros	Gravidez, parto e puerpério/Afecções originadas no período perinatal Malformações congênitas, deformidades e anomalias cromossômicas outros sintomas e outros sinais (exceto caquexia) Outros (DSTs/Doenças dos Olhos/Outras Doenças por vírus/Doenças por protozoários/Doenças infecto-parasitárias) Doenças da pele /Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo
R	R64	Caquexia
SY	S-T/V-Y	Lesões, envenenamento e algumas outras conseqüências de causas externas /causas externas

Fonte dos dados básicos: DATASUS - SIM, 2001

Assim, estas 26 variáveis correspondem a 6.091 causas na população dos municípios de São Paulo e Santos, distribuídas por 1.963 óbitos, 1.820 referentes a São Paulo e 143 a Santos, configurando uma média de 3,1 diagnósticos para cada óbito. Para a variável sexo, utilizou-se a seguinte categorização: 1 para os óbitos masculinos e 0 para os óbitos femininos.

3.5 Limitações

Uma limitação deste trabalho diz respeito ao critério de seleção das causas. Neste trabalho, procurou-se utilizar uma recomendação do Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde (BRASIL, 2002), no que diz respeito às causas, havendo outras possibilidades que não alterariam grandemente o produto final, como por exemplo, o critério CDC.

Outra questão está relacionada aos agrupamentos de doenças (QUAD.3), que por um lado, facilitaram o trabalho, mas, por outro, impossibilitaram visualizar algumas doenças específicas isoladamente. Tentou-se amenizar este problema ao se tratar separadamente doenças como a citomegalovirose e as neoplasias relacionadas ao HIV.

No que diz respeito às doenças, uma das limitações diz respeito à tuberculose pulmonar e não pulmonar, que foram tratadas conjuntamente, o que pode ter levado à seleção de pessoas que não são portadoras do HIV, por ser uma doença de alta prevalência no Brasil. Por outro lado, a literatura mostra que a tuberculose pulmonar é o tipo de tuberculose mais freqüente tanto em pessoas HIV, sejam positivas ou não (LIBERATO et al., 2004) e estudo anterior realizado para São Paulo, no que diz respeito à mortalidade por aids, tratou todas as tuberculoses de forma conjunta (SANTO, PINHEIRO & JORDANI, 2000). Assim, optou-se por tratar todos os tipos de tuberculose de forma conjunta neste trabalho.

No que diz respeito às neoplasias, futuros estudos poderiam desmembrar o agrupamento realizado, procurando observar alguns tipos específicos de câncer, como o câncer cervical e o anal, para que melhor se apreenda a relação entre a mortalidade pelo HIV, as neoplasias e o uso da TARV.

Outra limitação é que, mesmo sabendo que estas doenças estão associadas ao uso de drogas injetáveis, não é possível tratar o uso de drogas como uma variável no estudo.

Outra dificuldade que foge ao escopo deste trabalho e que, de maneira geral, pode estar presente neste estudo é a impossibilidade dos médicos diagnosticarem corretamente todas

as enfermidades que estão acometendo os indivíduos, em muitas ocasiões. Um exemplo disto é o problema enfrentado pelos médicos que diz respeito ao diagnóstico da TB pulmonar, pois os sintomas são semelhantes aos da pneumonia *P. carinii* (pneumocistose), ou seja, dificuldade em respirar e tosse seca, e ainda não há necessidade de novos métodos diagnósticos para a diferenciação das duas doenças (LIBERATO et al., 2004).

Um corte por idade teria sido útil no estudo de algumas doenças que estão mais relacionadas à idade do infectado pelo HIV, como por exemplo, algumas doenças do sistema nervoso, mais prevalentes em pacientes idosos. Considerou-se mais adequado não realizar um corte por grupos etários, mesmo diante do conhecimento de que a história natural do HIV é diferente para crianças e adultos, pois o número de óbitos de menores de 13 anos foi muito pequeno.

Foge, também, ao escopo deste trabalho, a questão do acesso dos indivíduos infectados pelo HIV aos serviços de saúde. Como chamam a atenção ACÚRCIO & GUIMARÃES (1996) e também ACÚRCIO, CÉSAR & GUIMARÃES (2000), essa é uma questão que merece investigações específicas no sentido de se compreender as implicações das diversas barreiras de acesso aos serviços, que estão relacionadas à não utilização da TARV, o que, em última instância, tem relação com as causas de morte observadas.

4. PERFIS DE COMORBIDADES RELACIONADAS À AIDS EM SÃO PAULO E SANTOS, 2001

Este capítulo trata inicialmente do número e delineamento dos perfis, abordando primeiramente como se deu a escolha do número e fazendo uma descrição sobre cada perfil encontrado. Em seguida, os resultados são discutidos à luz do significado teórico do perfil, com o objetivo de focalizar o processo saúde-doença-morte e permitir a consideração de cada uma das doenças per si e suas inter-relações dentro de cada perfil. Ao final, inicia-se uma discussão a respeito do problema da heterogeneidade dentro da população estudada, analisando de forma mais aprofundada os perfis mistos encontrados.

4.1 Número e Delineamento dos Perfis

No que diz respeito à quantidade de perfis no modelo, não existe um procedimento padrão para determiná-los, de maneira que a decisão do número de perfis utilizado depende não somente de regularidades empíricas nos dados que podem ser reproduzidas por um modelo, mas em grande parte do objetivo pretendido no estudo (BERKMAN et al., 1989).

Existem critérios estatísticos na determinação dos perfis, mas, neste estudo, os critérios foram definidos com base na avaliação da “significância substantiva” dos perfis extremos. A cada novo perfil criado, procurou-se verificar se as mudanças observadas podiam ser justificadas do ponto de vista teórico (SAWYER, LEITE & ALEXANDRINO, 2002), uma vez que o método de *GoM* possibilita a obtenção do número de perfis desejado. Inicialmente analisou-se a significância substantiva de modelos com dois, três e quatro perfis. Assim, os resultados obtidos com base nas aplicações do modelo com três perfis foram considerados mais satisfatórios e mais logicamente “interpretáveis” relativamente àqueles que levaram em conta dois ou quatro perfis. Desta forma, em termos de interpretação, três perfis foi o que proporcionou melhores agrupamentos, tanto do ponto de vista do que se esperava levando em consideração a literatura sobre o assunto, quanto do ponto de vista de comparação com outros números de perfis (dois e quatro). Trabalhar com quatro perfis não acrescentou um perfil que fosse característico de um agrupamento de causas de morte relacionadas ao HIV/AIDS, a partir da literatura. Por outro lado, trabalhar com apenas dois perfis resultou em um agrupamento de muitas variáveis, não permitindo verificar as especificidades, agrupamentos e o comportamento das variáveis de uma forma mais detalhada.

O programa utilizado foi o GoM3 que realizou diversas iterações gerando λ_{kjl} . A seguir, encontram-se as frequências absoluta e relativa das variáveis causas de morte, conforme as categorias das diversas variáveis e as estimativas de λ_{kjl} para os três perfis extremos considerados. As características de cada um destes perfis extremos foram obtidas comparando λ_{kjl} com a frequência relativa das respostas na mesma categoria. Quando λ_{kjl} é significativamente maior do que a frequência marginal, isto significa que a estimativa da probabilidade de que uma causa de morte relacionada ao HIV/AIDS que pertence ao perfil k se enquadre naquela categoria é, também, significativamente maior que a estimativa da probabilidade marginal e, então, se considera que esta categoria seja característica de uma causa de morte pertencente ao perfil extremo k .

Observando-se a TAB.3, é possível verificar como a ocorrência destas as 22 causas de morte e as variáveis de município de ocorrência do óbito e sexo aparecem aglomeradas em perfis. Cada perfil representa diferentes associações entre as causas de morte mencionadas nas declarações de óbito que foram selecionadas conforme os critérios anteriormente mencionados. Para tanto, considerou-se que uma categoria l , de uma variável j , seria característica de um perfil k , se a relação λ_{kjl} dividido pela frequência marginal fosse igual ou maior que 1,2, com exceção da variável município para a qual se aceitou o valor de 1,08. Para a variável município este outro critério se justifica, uma vez que a frequência de ocorrência de óbitos em São Paulo é muito elevada (92,7%). Estes valores escolhidos parecem captar bem as características dominantes dos perfis extremos.

TABELA 3: Estimativas de λ_{kjl} segundo Perfis extremos e categorias das variáveis e frequências, referentes às causas múltiplas de morte dos municípios de São Paulo e Santos em 2001

Código	Variáveis	Categoria	Frequência Marginal		Perfis Extremos - λ		
			Absoluta	Relativa	1	2	3
MUN	Santos	1	143	0,073	0,0000	0,2259	0,0000
	São Paulo	2	1820	0,927	1,0000	0,7741	1,0000
A1	Doenças infecciosas/intestinais/ bacterianas/infeções virais do SNC/ com lesões da pele e mucosas	0	1301	0,663	1,0000	1,0000	0,0000
		1	662	0,337	0,0000	0,0000	1,0000
A2	Tuberculose	0	1394	0,710	0,5553	0,6010	1,0000
		1	569	0,290	0,4447	0,3990	0,0000
B1	Hepatite A/Hepatite viral crônica não especificada, Hepatite viral, não especificada sem coma/Doenças do fígado	0	1861	0,938	1,0000	0,8059	1,0000
		1	122	0,062	0,0000	0,1941	0,0000
B4	Doença pelo HIV	0	572	0,291	0,0000	0,0000	1,0000
		1	1391	0,709	1,0000	1,0000	0,0000
B5	Citomegalovirose	0	1937	0,987	0,9918	0,9687	1,0000
		1	26	0,013	0,0082	0,0313	0,0000
B6	Candidíase e Micose	0	1831	0,933	0,8170	1,0000	1,0000
		1	132	0,067	0,1830	0,0000	0,0000
B7	Toxoplasmose	0	1781	0,907	0,7486	1,0000	1,0000
		1	182	0,093	0,2514	0,0000	0,0000
C1	Neoplasias (exceto Sarcoma de Kaposi e Linfoma não-Hodgkin e demais neoplasias resultantes do HIV/AIDS)	0	1822	0,928	1,0000	0,7748	1,0000
		1	141	0,072	0,0000	0,2252	0,0000
C2	Sarcoma de Kaposi/Linfoma não- Hodgkin/demais neoplasias resultantes do HIV/AIDS	0	1926	0,981	1,0000	0,7748	1,0000
		1	37	0,019	0,0000	0,2252	0,0000
D	Anemias/Doenças do Sangue	0	1921	0,979	1,0000	0,9331	1,0000
		1	42	0,021	0,0000	0,0669	0,0000
E1	Diabetes Mellitus	0	1820	0,927	1,0000	0,7743	1,0000
		1	143	0,073	0,0000	0,2257	0,0000
E2	Desnutrição	0	1922	0,979	1,0000	0,9347	1,0000
		1	41	0,021	0,0000	0,0653	0,0000
E3	Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas	0	1906	0,971	1,0000	0,9093	1,0000
		1	57	0,029	0,0000	0,0907	0,0000
F	Transtornos mentais devidos ao uso de álcool/ drogas/Demais transtornos mentais e comportamentais	0	1889	0,962	1,0000	1,0000	0,8802
		1	74	0,038	0,0000	0,0000	0,1198
G	Doenças do sistema nervoso	0	1830	0,932	1,0000	0,7900	1,0000
		1	133	0,068	0,0000	0,2100	0,0000
I	Doenças do aparelho circulatório	0	1773	0,903	1,0000	1,0000	0,6994
		1	190	0,097	0,0000	0,0000	0,3006
J1	Pneumonia	0	1355	0,690	0,0000	1,0000	1,0000
		1	608	0,310	1,0000	0,0000	0,0000

TABELA 3: Estimativas de λ_{kji} segundo Perfis extremos e categorias das variáveis e freqüências, referentes às causas múltiplas de morte dos municípios de São Paulo e Santos em 2001 (Continuação)

J2	Doenças o aparelho respiratório (exceto pneumonias)	0	1153	0,587	0,4452	1,0000	0,3216
		1	810	0,413	0,5548	0,0000	0,6784
K	Doenças do aparelho digestivo (exceto doenças do fígado)	0	1853	0,944	1,0000	0,8247	1,0000
		1	110	0,056	0,0000	0,1753	0,0000
N	Doenças do aparelho geniturinário	0	1827	0,931	0,9662	0,8273	1,0000
		1	136	0,069	0,0338	0,1727	0,0000
LR	Gravidez, parto e puerpério/outros sintomas e outros sinais (exc caquexia)	0	1507	0,768	1,0000	0,3220	1,0000
		1	456	0,232	0,0000	0,6780	0,0000
SY	Lesões, envenenamento e algumas outras conseqüências de causas externas /c.externa	0	1934	0,985	1,0000	0,9538	1,0000
		1	29	0,015	0,0000	0,462	0,0000
SEX	Sexo Masculino	0	612	0,321	0,5657	0,0000	0,2854
		1	1351	0,688	0,4343	1,0000	0,7146

Fonte dos dados básicos: DATASUS - SIM, 2001.

4.2 – Descrição e Significado dos perfis

Os três perfis extremos de causas de morte associadas ao HIV/AIDS foram delineados, segundo suas características. Apresenta-se um quadro resumo (QUAD. 4), o qual consta das causas características dos perfis de forma discriminada, antes de se proceder à descrição e análise mais pormenorizada dos mesmos:

QUADRO 4: Perfis de Causas de Morte relacionadas ao HIV/AIDS, referentes aos óbitos de residentes nos municípios de São Paulo e Santos em 2001

Perfil 1	
MUN	São Paulo
A2	Tuberculose
B4	Doença pelo HIV
B6	Candidíase e Micose
B7	Toxoplasmose
B8	Pneumonia
J2	Doenças do aparelho respiratório (exceto pneumonias)
Perfil 2	
MUN	Santos e São Paulo
A2	Tuberculose
B1	Hepatite A/Hepatite viral crônica não especificada/Hepatite viral, não especificada, sem coma/Doenças do fígado
B4	Doença pelo HIV
B5	Citomegalovirose
B6	Candidíase e Micose
B7	Toxoplasmose
C1	Neoplasias (exceto SK e LNH e demais neoplasias resultantes do HIV/AIDS)
C2	Sarcoma de Kaposi/Linfoma não-Hodgin/ demais neoplasias resultantes do HIV/AIDS
D	Anemias/ Doenças do Sangue
E1	Diabetes Mellitus
E2	Desnutrição
E3	Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas (exceto diabetes mellitus e desnutrição)
G	Doenças do sistema nervoso
K	Doenças do aparelho digestivo (exc. Fígado)
N	Doenças do aparelho geniturinário
LR	Gravidez, parto e puerpério/Afecções originadas no per. perinatal /Malformações congênitas, deformidades e anomalias cromossômicas/ outros sintomas e outros sinais
SY	Lesões, envenenamento e algumas outras conseqüências de causas externas /causas externas
SEX	Sexo masculino
Perfil 3	
MUN	São Paulo
A1	Doenças infecciosas intestinais/doenças bacterianas/infecções virais do sistema nervoso central/Infecções virais com lesões pele e mucosas
F	Transtornos mentais devidos ao uso de álcool/drogas/Demais transtornos
I	Doenças do aparelho circulatório
J2	Doenças do aparelho respiratório (exceto pneumonias)

Fonte: TAB.3

4.2.1 Perfil Extremo 1 (Perfil Típico da Mortalidade por HIV, pré-TARV)

É o perfil de grupos de causas de morte para o qual se observa o aumento da probabilidade de ocorrência das seguintes causas de morte, em relação ao total da população: tuberculose; doença pelo HIV; candidíase e micose; toxoplasmose; pneumonia e doenças do aparelho respiratório (excluindo pneumonias) e ser residente no município de São Paulo.

Por conseguinte, se um óbito pertence a este perfil, ou seja, se é tipo puro do perfil 1, a probabilidade de que tal óbito apresente quaisquer das causas anteriormente mencionadas é maior do que a de um óbito ocorrido na população total estudada, selecionado ao acaso. Observa-se que 12,4% dos indivíduos (244 óbitos) que morreram possuíam pertinência total ao perfil 1. Em termos de interpretação teórica e de significância deste perfil, nota-se que ele é constituído pelas causas de morte mais comumente associadas à mortalidade por HIV/AIDS no período pré-TARV, principalmente devido à presença de doenças oportunistas observadas na história natural da doença, como a tuberculose, candidíase e micose e toxoplasmose, por exemplo.

4.2.1.1 Resultados referentes ao significado teórico do perfil

Nesta sub-seção, o objetivo é analisar cada causa de morte encontrada neste perfil, no que diz respeito à interpretação da doença dentro do perfil, seguindo para uma análise teórica das mesmas no contexto da mortalidade relacionada ao HIV/AIDS, individualmente, e também suas inter-relações.

Tuberculose

O fato de a tuberculose estar presente no perfil 1 indica que, das pessoas com pertinência total a este perfil (g_{i1} igual a 1), espera-se que 44,5% delas apresentem tuberculose em suas declarações de óbito, ao passo que a frequência marginal relativa da tuberculose (TB) no total da população é 29%. De outro modo, pode-se dizer que um indivíduo com escore g_{i1} igual a 1 possui uma probabilidade de ser acometido pela tuberculose que é de 0,445.

Em termos teóricos, a epidemia do HIV é um dos principais fatores que contribuem para o ressurgimento da tuberculose no mundo (GAZZARD, 2001). O HIV alterou o saldo entre seres humanos e o bacilo de *Koch*, o que tem impactos na epidemiologia, na história natural e na evolução clínica da tuberculose (LIBERATO et al., 2004). No Brasil, houve

um aumento na frequência de casos de associação entre HIV e TB de 8% em 1984 para 19,9% em 1994. As duas infecções se sobrepuseram no que diz respeito ao envolvimento do sistema imunológico celular. A TB também reduz as células CD4 e intensifica o efeito imunossupressor do HIV que possivelmente resulta em um aumento da atividade viral. Estudos mostram que a interação entre o HIV e a TB não apenas produz os sintomas das duas doenças, mas também os exacerba. A TB intensifica a produção de citocinas pró-inflamatórias tais como a TNF- α , que acelera a reprodução intra-celular do HIV. Assim, manifestações clínicas mais dramáticas são observadas nos pacientes co-infectados, havendo grande falha nos tratamentos nesses pacientes. Em decorrência disto, e as taxas de mortalidade nos co-infectados é bem mais elevada do que naqueles com TB positivos e HIV negativos. Ademais, um dos problemas enfrentados diz respeito à necessidade de uso de múltiplos medicamentos no caso da co-infecção, o que traz diversos efeitos colaterais, contribuindo para que os pacientes, muitas vezes, não dêem continuidade ao tratamento (LIBERATO et al., 2004).

No que diz respeito ao tratamento, a TARV reduz substancialmente novos eventos de aids, assim como a mortalidade, sendo que a tuberculose é uma das morbidades definidoras da aids (SANTORO-LOPES et al., 2002; OLIVEIRA et al., 2004). Aqueles pacientes com uma contagem de células CD4 menor que $100/\text{mm}^3$ têm maior risco de episódios complicadores durante a fase intensa do tratamento anti-tuberculose (TB), ou seja, quanto menor a contagem de células CD4 no início do tratamento, maiores as possibilidades de episódios complicadores severos, quando simultaneamente em uso de medicação anti-TB, o que traz implicações no que diz respeito à postergação do início da utilização da TARV (DHEDA, et al., 2004). Ou seja, tudo parece indicar que a associação HIV/TB se dá mais fortemente antes do início da TARV (ou em sua ausência). Vale mencionar que a TARV pode ser efetiva no tratamento do HIV e prevenção da TB, mas somente se há grande adesão e complacência ao tratamento (CURRIE et al., 2003).

Assim, de maneira geral, a interação entre as duas condições mórbidas resulta num desenvolvimento acelerado e intensificado de ambas as doenças. A infecção pelo HIV amplia e acelera o desenvolvimento da TB de infecção para estágios avançados da doença e é o fator de risco conhecido mais importante para reativar uma infecção prévia de TB. Os resultados deste perfil, em que as duas doenças aparecem juntas, estão condizentes com a interação esperada destas duas doenças.

Pneumonias e doenças do aparelho respiratório

Pacientes com imunossupressão apresentam maior incidência de pneumonias tanto pneumocócicas quanto causadas por outras bactérias (LOPEZ-PALOMO, 2004). Outros estudos apontam para a inter-relação entre alguns tipos de pneumonia, como a pneumonia devida a *Streptococcus pneumoniae* com a tuberculose (*Mycobacterium tuberculosis*) em pacientes portadores do HIV (SCHLEICHER & FELDMAN, 2003). Nos trópicos, as infecções oportunistas mais freqüentes apontadas são a tuberculose e a *Streptococcus pneumoniae* (SLOTAR, ESCALANTE & JONES, 2002).

Assim, as pneumonias e doenças do aparelho respiratório estão associadas a pacientes em estado de imunossupressão, com elevada suscetibilidades à diversas infecções oportunistas, causadas por bactérias, por exemplo, como no caso das pneumonias e diversos tipos de doenças do aparelho respiratório, o que está condizente com este perfil, que é caracterizado por doenças oportunistas. Ademais, verifica-se o aparecimento conjunto das pneumonias e tuberculose, em vários estudos, como também verificado neste perfil. Estudos relatam que as infecções respiratórias como principais causas de hospitalização de pacientes com HIV, no período pré-TARV (THULER et al., 1998).

Candidíase e Micoses

O aparecimento de candidíase e micoses é um dos critérios para se classificar um paciente com aids (CDC, 1993). Após o advento da TARV, espera-se uma diminuição do aparecimento destas doenças oportunistas, o que é corroborado por diversos estudos, como um realizado na França, com objetivo de comparar a epidemiologia de associação do HIV com o aparecimento de criptococose (um tipo de micose), nos períodos pré e pós-TARV. Observou-se que houve diminuição da incidência de criptococose após a introdução da TARV. Entretanto, alguns fatores associados com um aumento no risco de contrair criptococose no período pós-TARV foram identificados, tais como: idade elevada, ser de descendência africana, contaminação heterossexual, não ocorrência anterior de doença definidora da aids e não ter sido diagnosticado com o HIV anteriormente, e a falta de se considerar em risco. Estes fatores foram considerados como muito importante na atual epidemia de criptococose relacionada ao HIV, na França (DROMER et al., 2004). Assim, o aparecimento destas doenças neste perfil, mesmo num contexto de utilização da TARV, pode estar indicando que alguns fatores de aumento de risco, como os identificados na

França podem estar ocorrendo em São Paulo. Entretanto, estes fatores não puderam ser avaliados neste estudo. Assim, muito embora se espera o aparecimento destas doenças no período pré-TARV, não se pode descartar a possibilidade de sua ocorrência em pacientes submetidos a este tratamento.

Toxoplasmose

A toxoplasmose é uma doença infecciosa causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii* e é uma das doenças indicativas de aids (BRASIL, 2004c). Sabe-se que a TARV tem diminuído a incidência de infecções oportunistas (IO) do sistema nervoso central nos pacientes com aids e, portanto, temos alguma evidência de que esta causa é mais relacionada ao período pré-TARV. No Brasil, a toxoplasmose cerebral é uma das lesões cerebrais mais comuns nos pacientes com aids (VIDAL et al., 2004). De fato, as anormalidades neurológicas continuam sendo uma causa de mortalidade e morbidade importante nos países em desenvolvimento.

As infecções oportunistas e os resultados do perfil

De maneira geral, este perfil mostrou-se composto por doenças oportunistas, características da história natural do HIV e mortalidade por aids. Entretanto, deve-se chamar atenção para o fato de que esses resultados não querem dizer que a terapia não está sendo utilizada ou que não é capaz de surtir o efeito desejado e esperado. O estudo da TARV, no que diz respeito às infecções oportunistas é complexo e depende de diversos fatores tais como o tempo de aumento das células CD4 até o nível de 200 células/mm³, por exemplo. Assim, as diferentes manifestações clínicas de I.O. podem ser atribuídas aos mecanismos imunopatogênicos relacionados à reconstituição do sistema imunológico advinda do uso da TARV (FURRER & FUX, 2002). Além disso, como mencionado no Capítulo 2, acerca das terapias, nem todos os esquemas triplos de TARV incluem um inibidor de protease (IP), medicamento este que, do ponto de vista de alguns estudos, está diretamente relacionado à diminuição das infecções oportunistas (POZIO, 2004). No estudo de POZIO (2004), compararam-se pacientes em regimes de TARV com e sem IPs e observou-se que aqueles com regimes sem I.P., não apresentaram redução significativa de algumas IO.

4.2.2 - Perfil Extremo 2 (Perfil típico de associações de doenças pré e pós-TARV)

O perfil 2 é o perfil de grupos de causas de morte no qual se observa o aumento da probabilidade de ocorrência das seguintes causas de morte em relação à população total:

- tuberculose; hepatites A e virais e doenças do fígado; doença pelo HIV; citomegalovirose; candidíase e micose; toxoplasmose; neoplasias (não diretamente relacionadas ao HIV, ou seja, exceto Sarcoma de Kaposi e Linfoma não-Hodgkin); neoplasias: Sarcoma de Kaposi e Linfoma não-Hodgkin; anemias e doenças do sangue; diabetes; desnutrição; demais doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas; doenças do sistema nervoso; doenças do aparelho digestivo (exceto do fígado); doenças do aparelho geniturinário; doenças relacionadas à gravidez, parto e puerpério; afecções originadas no período perinatal; malformações congênitas, deformidades e anomalias cromossômicas e outros sinais e sintomas (exceto caquexia); causas externas; ser do sexo masculino e ser residente de Santos.

Este perfil extremo 2 foi caracterizado com base em 6,4% da população (126 óbitos), referente aos óbitos que tinham escores g_{i2} iguais a um. Desta forma, se um óbito é tipo puro deste perfil, a probabilidade de que o mesmo apresente quaisquer das doenças anteriormente listadas é maior do que a de um óbito selecionado ao acaso nesta população.

Este perfil mostra características de mortalidade tanto do período pré-TARV quanto pós-TARV. Isto porque ao mesmo tempo em que apresenta algumas doenças oportunistas, como candidíase e micose, neoplasias relacionadas ao HIV/AIDS, também apresenta doenças como a diabetes, que se configura como uma das componentes do conjunto de novas comorbidades associadas ao tratamento com a TARV. Uma das justificativas para estes resultados é que, apesar da incidência da maioria dos eventos definidores da aids ter diminuído após a introdução da TARV, o declínio é mais rápido para algumas condições do que para outras (MONFORTE et al., 2005).

A seguir encontram-se observações específicas sobre cada doença ou grupo de doenças deste perfil, no que diz respeito à mortalidade pelo HIV e suas inter-relações com as outras comorbidades identificadas deste perfil.

4.2.2.1 Resultados referentes à descrição e ao significado teórico do perfil

Município de Residência

Se um óbito é tipo puro deste perfil, a probabilidade de que este óbito tenha ocorrido no município de Santos é maior do que a de um óbito selecionado ao acaso na população total estudada, dado que a probabilidade de um óbito com pertinência total ao perfil ser de

Santos é de 0,23 ao passo que a probabilidade de um óbito selecionado ao acaso na população ser de Santos é de 0,07 (valor este advindo da frequência marginal), o que mostra que este perfil é o mais prevalente para Santos, relativamente aos demais perfis. Observando-se pelo município de São Paulo, este perfil é menos característico de São Paulo do que os perfis 1 e 3, pois sua frequência marginal relativa na população é 0,93, e neste perfil 2, a probabilidade de um óbito ser de São Paulo, dado que é um tipo puro do perfil 2 é de 0,77. Nos perfis 1 e 3, as probabilidades são maiores, e atingem o valor máximo, igual a 1,0.

Aspectos importantes sobre o uso de drogas injetáveis

Um dos aspectos mais importantes na epidemia de HIV diz respeito ao uso de drogas. Conforme relato da SECRETARIA ESTADUAL DA SAÚDE DE SÃO PAULO (SÃO PAULO, 2004), os usuários de drogas injetáveis (UDI) representam uma parcela significativa e desafiadora dos portadores de HIV/AIDS, embora existam poucos estudos sobre esta população. Os usuários de drogas injetáveis têm probabilidade aumentada de morrer antes da ocorrência de uma doença definidora da aids se apresente, quer por suicídios ou por outras doenças não diretamente relacionadas ao HIV (MOCROFT et al., 2002). No Brasil, 18,5% dos casos notificados de aids são de UDI e no estado de São Paulo especificamente, a proporção é de 27,3%, até 1999. Esses dados são importantes porque estudos mostram que os UDI apresentam as maiores taxas de recusa ao tratamento, sendo esta associação mais forte quando o uso de drogas se dá no momento atual. O que geralmente se observa é que os serviços de saúde não estão estruturados de forma adequada para facilitar a inserção desses pacientes ao tratamento. As características inerentes aos UDIs e as limitações dos serviços de saúde contribuem para uma maior vulnerabilidade dessa população, o que todavia não impede que uma parcela dessa população prossiga com o tratamento, apesar das dificuldades (SÃO PAULO, 2004).

Um outro estudo apresentado pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2004c), em que foi feita uma análise bivariada dos dados da Região Metropolitana de Santos, revelou que os fatores que se expressaram como associados à infecção pelo HIV foram: ser usuário de drogas injetáveis; compartilhar seringas; usar drogas injetáveis diariamente; usar drogas injetáveis mais de cinco vezes por dia; e ser morador da cidade de Santos (BRASIL, 2004c). Diversos estudos apontam para o grande número de pessoas que são infectadas através do

uso de drogas intravenosas, muitas vezes mais elevado que através do contato heterossexual.

O fato do sexo masculino ser uma “característica” ou um “marcador” deste perfil, ou de outro modo, que se a probabilidade de ser homem é aumentada para os tipos puros deste perfil, parece indicar para uma possível consequência da maior vulnerabilidade dos usuários de drogas injetáveis. Além disso, alguns estudos também indicam que há diferencial por sexo na frequência e severidade dos efeitos adversos da TARV. Dentre os efeitos adversos relatados, os mais frequentes são: acidose láctica, feridas, elevação do número de enzimas do fígado, dislipidemia e resistência à insulina (OFOTOKUN & POMEROY, 2003; HAVLIR & CURRIER, 2003). Todas estas doenças se enquadram nos agrupamentos de doenças encontrados neste perfil 2.

No que diz respeito às comorbidades relacionadas ao uso de drogas injetáveis, observa-se que o fenômeno de mortes por causas pré-aids (anteriores ao diagnóstico de aids) é único no período da TARV. Historicamente, a morte antes de um diagnóstico de aids era relatada principalmente em usuários de drogas injetáveis (UDI) e entre pacientes hemofílicos. A incidência variava de forma considerável, mas as mortes eram atribuídas a overdose de drogas, suicídios, infecções bacterianas e doenças crônicas do fígado. Os fatores relacionados às mortes pré-aids também incluíam imunossupressão, doenças do fígado, overdose entre os UDI's, particularmente em semanas posteriores a saída de prisões (MOCROFT et al., 2002). Ademais, as interações entre a tuberculose e o HIV e o fato deste perfil representar a cidade de Santos, aponta para a questão do uso de drogas injetáveis no município colaborando para a exacerbação das duas comorbidades (LIBERATO et al., 2004).

Em um estudo realizado para analisar os padrões de hospitalização das pessoas infectadas com o HIV e usuárias de drogas antes e depois da iniciação da utilização da TARV, observou-se que, aquelas que utilizavam a TARV tinham menor risco de serem hospitalizadas; aquelas que não utilizavam a TARV permaneciam em risco aumentado de morbidade, tanto de doenças relacionadas ao HIV quanto não relacionadas ao HIV e também tinham taxas de hospitalização mais elevadas (FLORIS-MOORE et al., 2003).

Outro estudo (VOIRIN et al., 2004) chama a atenção para o fato de que os pacientes em uso da TARV e que são usuários de drogas necessitam de um tratamento com TARV

administrado de maneira tal a ser otimizado de forma que se possa atingir resultados semelhantes aos observados em outros indivíduos.

De forma esquemática, ser homem está associado a este perfil, por diversas razões, dentre os resultados deste perfil, dentre as quais:

- o perfil ser característico de Santos;
- uso de drogas injetáveis (UDI) – que pode estar relacionado também às mortes por lesões, envenenamentos e causas externas;
- ser do sexo masculino;
- aparecimento das doenças do sistema geniturinário, que incluem diversas DSTs.

Doenças do Aparelho Geniturinário e Doenças Sexualmente Transmissíveis

Diversas doenças do trato geniturinário são relatadas entre os eventos advindos dos efeitos adversos da TARV, dentre as quais, doenças dos rins como a calculose renal e insuficiência renal crônica (BOYLE, 2002; SELWIN & FORSTEIN, 2003). Além disso, do ponto de vista do HIV, muitas Doenças Sexualmente Transmissíveis (DSTs), são comumente associadas, tais como: condilomatose, sífilis, uretrite não gonocócica, tricomoníase, herpes genital, gonorréia, doença inflamatória pélvica, cancro mole, pediculose e linfocitoma (SÃO PAULO, 2004). Além disto, pacientes com HIV, co-infectados com o vírus herpes simplex podem apresentar episódios mais prolongados ou quadros severos de reativação com doença genital ou peri-anal extensiva. Outras co-infecções frequentes são: infecção por *Chlamydia trachomatis*, pelo vírus HPV e sífilis (TAYLOR, 2003).

Lesões, envenenamento e algumas outras conseqüências de causas externas /causas externas

Um estudo realizado por COHEN et al. (2002), ressalta a importância de algumas causas externas de morte tais como assassinato, suicídio e acidentes, e ainda overdose (auto-intoxicação) entre pessoas em uso da TARV.

Hepatite A/Hepatite viral crônica não especificada/Hepatite viral, não especificada, sem coma/Doenças do fígado

No que diz respeito às doenças do fígado, também o estudo mencionado anteriormente e realizado por COHEN et al. (2002) menciona a falha do funcionamento do fígado como sendo uma das principais doenças não definidoras de aids, responsável pelos óbitos de pessoas usuárias de TARV. Vale mencionar que neste estudo, as pessoas que morreram de doença relacionada ao fígado e também por overdose de drogas, violência (causas externas) e neoplasias eram vulneráveis, pois 80% delas possuíam um histórico de uso de drogas injetáveis, fumo e até a hepatite C. Outra doença do fígado comumente relatada em decorrência dos efeitos adversos da TARV, principalmente dos inibidores de protease é a hepatotoxicidade, que pode causar lesão progressiva do fígado. Ademais, a co-infecção do HIV com as hepatites pode aumentar o risco de hepatotoxicidade após o início da utilização dos IPs (BOYLE, 2002). O estudo realizado por HAUGAARD et al.(2005) também aponta disfunções metabólicas relacionadas ao fígado. KRENTZ, KLIEWER & GILL (2005) também chamam a atenção para o aumento de doenças hepáticas em decorrência da TARV.

A hepatite A (HAV) pode estar associada com o aumento da carga viral do HIV nos pacientes infectados. As hipóteses para isto são que a ativação imune que é induzida pela hepatite A aguda acelera a replicação da replicação do vírus HIV (RIDOLFO et al., 2000).

As configurações deste perfil muito se assemelham aos resultados encontrado neste estudo, o que é um indicativo de que este perfil tem relação ao uso de drogas e que morreram em alguns casos por causas vezes não-aids (podendo ser pós-TARV) e em outros casos pré-TARV, devido à presença de doenças definidoras de aids, como se pode verificar a seguir.

Neoplasias malignas –Definidoras da aids

As neoplasias malignas não relacionadas com a aids, as afecções resultantes do uso de álcool e o diabetes mellitus foram constatadas como sendo as principais causas básicas nos óbitos em que a aids foi identificada como causa associada de morte em estudo realizado para o estado de São Paulo (SANTO, PINHEIRO & JORDANI, 2000).

A imunossupressão associada à infecção pelo HIV e à aids aumenta consideravelmente o risco de Sarcoma de Kaposi (SK) e de linfoma não-Hodgkin. Estas condições malignas e

mais o câncer cervical invasivo são os únicos cânceres definidores da aids, nos pacientes infectados pelo HIV (FRISCH et al., 2001).

Outro fator é o aumento da prevalência do vírus da herpes humana 8 (HHV-8), que é o agente causador do SK, entre os usuários de drogas injetáveis, sugerindo que o HHV-8 pode ser transmitido pelo sangue e por outras formas de exposição comuns nesta população (ATKINS et al., 2004).

No que diz respeito ao Sarcoma de Kaposi, no período pós-TARV, há evidência da diminuição da incidência. Um estudo realizado nos Estados Unidos, em que se compararam pacientes diagnosticados no período pré e pós-TARV, verificou-se que os pacientes diagnosticados com Sarcoma de Kaposi na era da TARV mostraram resultados de significância maior ($p < 0,05$) que os pacientes da era pré-TARV, no que diz respeito à apresentação de problemas alcoólicos, uso de drogas injetáveis e não injetáveis, psicose e hipertensão. Apesar das médias de contagem de CD4+ e carga viral do HIV no momento do diagnóstico do Sarcoma de Kaposi, não serem significativamente diferentes entre os dois grupos, os pacientes em uso da TARV com Sarcoma de Kaposi sobreviveram mais tempo e um menor número apresentou outras doenças oportunistas. Entretanto, apresentaram prevalência aumentada de abuso de substâncias químicas, doenças mentais, contribuindo para uma mudança no perfil clínico dos pacientes com Sarcoma de Kaposi (GALLAFANT et al., 2005). Por outro lado, outros estudos como os realizados por MONCROFT et al. (2005) apontam para o fato de que, mesmo após a introdução da TARV, o linfoma não-Hodgkin é uma das condições que apresenta declínio na incidência menos acelerado após a TARV.

O fato de estas neoplasias fazerem parte deste perfil corrobora a hipótese de que mesmo num contexto de utilização da TARV, estas neoplasias podem continuar acometendo os indivíduos e que, portanto, este perfil apresenta, assim como o perfil 1, doenças definidoras da aids, ou seja, doenças características da história natural do HIV, pré-TARV. Ademais, pode estar havendo uma associação entre o uso de drogas injetáveis, característico do município de Santos, com o aparecimento do Sarcoma de Kaposi.

Neoplasias malignas –Não definidoras da aids

Outros tipos específicos de câncer, além daqueles definidores da aids, podem ser encontrados nos paciente com HIV/AIDS , mas o padrão de risco destes depende da região

geográfica e do grupo de exposição ao HIV (FRISCH et al., 2001). Este mesmo estudo aponta para os tipos de câncer mais comumente influenciados pela imunossupressão, que são o linfoma de Hodgkin, câncer do pênis, malignâncias dos tecidos moles e câncer dos lábios. Outros tipos de câncer também são identificados no início do período pós-aids, incluindo leucemia, mieloma múltiplo, câncer na cavidade oral, nas glândulas salivares, faringe, esôfago, estômago, ânus, fígado, dutos biliares intra-hepáticos, pâncreas, laringe, coração, mediastino e pleura, vulva/vagina, rins, e tipos específicos de câncer do cérebro e do sistema nervoso, bem como melanomas, testicular não-seminoma e carcinoma. Assim, percebe-se que uma grande variedade de tipos de câncer não definidores de aids pode estar presente naqueles pacientes imunossupressos pelo HIV/AIDS.

Também no que tange às neoplasias, a literatura investigativa sobre as causas pré e pós-TARV apontam para incidência aumentada de alguns tipos de câncer não definidores de aids, tais como o câncer anal, por exemplo. Esta maior incidência pode estar relacionada com o aumento da longevidade proveniente do tratamento com a TARV e do conseqüente aumento do tempo de exposição de malignâncias e/ou maior resultado de maior monitoramento através de exames citológicos (DIAMOND et al., 2005). Corroborando o estudo de Diamond et al.(2005), um outro estudo realizado no Reino Unido, concluiu que contrariamente a outros tipos de cânceres associados ao HIV, não houve mudança significativa na incidência, aspectos clínicos nem na sobrevivência, após a introdução da TARV (BOWER et al., 2004). Por outro lado o KRENTZ, KLIWER & GILL (2005) levam a conhecimento que as neoplasias não relacionadas à aids apresentaram expressivo aumento após a introdução da TARV.

Desta forma, o fato destas doenças serem características deste perfil 2 sugere que ele seja representativo de doenças tanto do período pré quanto pós-TARV, pois estas diversas neoplasias podem aparecer nos dois contextos.

Doenças Endócrinas, Metabólicas e Nutricionais

As doenças endócrinas, metabólicas e nutricionais possuem forte associação com o uso da TARV, o que parece corroborar o aparecimento destas doenças neste perfil, que diz respeito tanto a doenças pré quanto pós-TARV.

No que diz respeito às doenças endócrinas, a literatura mostra que a partir do advento dos inibidores de protease novas repercussões nutricionais e metabólicas passaram a ser

observadas. Passou-se a observar redução das manifestações digestivas, tais como diarreia e desnutrição (SCHWENK et al., 1998). Entretanto, os pacientes em uso de TARV frequentemente apresentam distribuição anormal de gordura corporal, resistência periférica à insulina, acidose láctica e aumento de triglicérides no plasma (SÃO PAULO, 2004; VIRABEN et al., 1998). Todavia, não são conhecidas ainda as repercussões cardiovasculares no longo prazo dessas alterações clínicas e metabólicas (BEHRENS et al., 1998; HENRY et al., 1998).

Diversas doenças metabólicas também vêm sendo relatadas como decorrência do uso da TARV (BOYLE, 2002; CURRIER & HAVLIR, 2002; SCHAMBELAN et al., 2002), dentre as quais uma das principais é a lipodistrofia, ou má distribuição da gordura corporal (em inglês conhecida como *buffalo hump*). Após a introdução da TARV, a lipodistrofia se tornou mais prevalente, especialmente nos regimes que contêm os inibidores de protease. A lipodistrofia envolve outras morbidades, tais como: acúmulo de gordura corporal no abdômen (obesidade central), na área dorso-cervical e nos seios, a lipoatrofia da face, das extremidades e dos glúteos, dislipidemia (triglicérides, colesterol total e LDL altos e colesterol HDL baixo) e resistência à insulina (diabetes mellitus e intolerância à glicose). Outras doenças frequentemente identificadas são: hiperglicemia, hiperlipidemia, intolerância à glicose e hiperbilirrubinemia, que podem ocorrer por múltiplos caminhos, dentre os quais envolvendo fígado, tecido muscular e funções das células-beta (BOYLE, 2002; HAUGAARD et al., 2005).

No que diz respeito à nutrição, existe uma variabilidade de apresentações clínicas, conhecida como *wasting*, ou seja, desnutrição relacionada às energias protéicas, que ocorre nos pacientes infectados pelo HIV, e estas apresentações clínicas têm se modificado ao longo do tempo. Inicialmente, a desnutrição protéica era caracterizada por grande perda de peso e depleção da massa celular corpórea. Recentemente, anormalidades metabólicas não relacionadas, como a lipodistrofia, podem complicar o diagnóstico do *wasting*. Entretanto, as ferramentas necessárias para avaliar a massa corpórea e assim diagnosticar corretamente a doença muitas vezes não são disponíveis aos profissionais médicos e assim o diagnóstico é feito muitas vezes nos estágios mais avançados da doença, uma vez que nestes estágios o diagnóstico é bastante evidente. (KOTLER, 2004).

Diabetes

Pessoas infectadas com o HIV em uso da TARV possuem maior risco de contrair diabetes, o que não acontecia no período pré-TARV (BUTT et al., 2004; CURRIER & HAVLIR, 2002; BOYLE, 2002). Assim, o aparecimento de diabetes neste perfil corrobora a caracterização deste perfil 2 como sendo composto tanto por doenças pré quanto pós-TARV. Entretanto, não é possível identificar os pacientes que eram portadores da diabetes mellitus 1 ou 2, anteriormente à infecção pelo HIV.

Doenças do aparelho digestivo

Doenças do aparelho digestivo são geralmente relatadas em pacientes em uso de TARV, dentre as quais: pancreatite e intolerância gastrintestinal (BOYLE, 2002). Assim, o que a literatura mostra é que doenças deste sistema, são, em sua maioria, relacionadas aos efeitos adversos do uso da TARV, principalmente dos IPs. Desta maneira, o aparecimento deste grupo de doenças neste perfil 2, leva a classificação do mesmo como sendo pós-TARV, ou de doenças não definidoras da aids.

Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo

Manifestações reumáticas, tais como manifestações sépticas (artrite, celulite e osteomielite) e malignas (linfoma não-Hodgkin e Sarcoma de Kaposi nos ossos) são freqüentes em pacientes HIV positivos em uso da TARV. No período pré-TARV manifestações reumáticas também eram observadas, apesar de o espectro clínico ser diferente (MARQUEZ et al., 2004). Desta forma, o aparecimento destas doenças neste perfil é mais uma confirmação de que ele diz respeito a doença pós e pré-TARV. Ademais, a osteoporose e outros transtornos da densidade e da estrutura óssea (BOYLE, 2002).

Doenças do sistema nervoso

As doenças do sistema nervoso central são o segundo grupo de doenças que mais afetam pacientes com aids, isto porque muitas infecções oportunistas envolvem o cérebro (COLLAZOS, 2003). O aparecimento do grupo de doenças relacionadas ao sistema nervoso, no perfil em que os óbitos de Santos se sobressaem em relação ao demais perfis, parece compatível com as características da morbidade por HIV/AIDS em Santos. Um estudo realizado no município (FRAGOSO et al., 1998) relatou que as doenças neurológicas em pacientes com aids desempenham um papel importante para a doença. Por

exemplo, 42,7% dos pacientes HIV+ internados no município apresentaram problemas neurológicos. A conclusão do estudo foi a de que a prevalência de doenças neurológicas relacionadas à aids era muito alta em pacientes admitidos em um hospital de Santos. Mesmo na ausência de queixas relacionadas ao sistema neurológico, esses pacientes foram cuidadosamente questionados e examinados, na busca de uma condição neurológica complicadora, relacionada à alta morbidade e mortalidade. O estudo também relata que o vírus HIV, quando infecta o sistema nervoso, pode causar a demência como sendo uma manifestação freqüente desta infecção, principalmente nos estágios finais da infecção. Ao lado da demência, outras novas síndromes neurológicas vêm sendo descritas e a aids foi adicionada ao diagnóstico diferencial de uma variedade de manifestações de doenças do sistema nervoso. Outras manifestações neurológicas da aids estão relacionadas às infecções oportunistas, sendo a neurotoxoplasmose, a mais freqüente de tais infecções, com prevalências bastante variáveis: de 3% a 40% dos pacientes com aids. Adicionalmente, meningite cryptococcal, neurosífilis, Herpes Zoster, neurotuberculose e citomegalovirose encefálica são manifestações neurológicas presentes na aids. Destes pacientes, apesar do tratamento clínico adequado, 32% dos que possuíam manifestações neurológicas morreram enquanto estavam no hospital. A principal causa da morte foi falência múltipla dos órgãos devido a sepsia e mau estado nutricional. Dois dos pacientes tentaram suicídio enquanto estavam no hospital. Adicionalmente, comparando-se coortes pré e pós-TARV, observou-se que não houve diferenças significativas na prevalência de debilitações neuropsicológicas entre as duas coortes, tendo os déficits neuropsicológicos permanecido na era pós-TARV (FRAGOSO et al., 1998).

Finalmente, outro estudo relata que, com o aumento da sobrevivência em decorrência do uso da TARV, tem havido aumento de algumas morbidades relacionadas às habilidades cognitivas, principalmente nos pacientes mais idosos (BELL, 2004).

Diante destas referências teóricas sobre as doenças do sistema nervoso como comorbidades da doença pelo HIV e aids, o aparecimento destas doenças neste perfil parece compatível com os estudos realizados para Santos e também com a toxoplasmose e doenças nutricionais também características deste perfil.

Tuberculose

Além do que já foi exposto no perfil 1 acerca da co-infecção HIV/TB, no perfil 2 há indícios de que a mortalidade pelo HIV/AIDS esteja fortemente associada ao uso de drogas injetáveis, tanto devido aos resultados obtidos quanto no que diz respeito ao que a literatura sobre o assunto, principalmente de Santos, retrata sobre a epidemia. Em estudo realizado para o Brasil para analisar a co-infecção HIV/TB, verificou-se que o uso de drogas injetáveis mostrou-se estatisticamente significativo na associação com a infecção pelo HIV. Nos pacientes HIV positivos, os principais sintomas apontados eram febre e perda de peso (doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas que também estão presentes neste perfil). Outros sintomas relatados foram: dor peitoral, falta de ar e tosse seca. Outro resultado importante foi que 30% dos co-infectados HIV/TB pulmonar também apresentavam TB extra-pulmonar (LIBERATO et al., 2004).

Sinteticamente, além das interações entre a TB e o HIV, o fato deste perfil representar a cidade de Santos, aponta para a questão do uso de drogas injetáveis no município colaborando para a exacerbação das duas comorbidades.

Candidíase e Micoses

Assim, como já anteriormente relatado na análise do perfil 1, a criptococose, que é um tipo de micose, teve sua incidência diminuída no período pós-TARV, mas entretanto, alguns fatores demográficos foram identificados com sendo importantes no aumento do risco de contrair criptococose, notando-se que o comportamento em relação ao risco é um fator importante nesta epidemia (DROMER et al., 2004). Assim, o fato desta doença estar no perfil 2 é um indício de que este perfil aglomera doenças do período pré-TARV, mesmo num contexto de utilização da mesma.

Citomegalovirose

A citomegalovirose é uma das doenças definidoras da aids, ou seja, no curso natural da doença pelo HIV, em seu estágio de aids, é muito comum o aparecimento desta enfermidade (CDC, 2005). Após a introdução da TARV, houve redução expressiva da incidência da três principais infecções oportunistas definidoras da aids (pneumonia por *Pneumocystis carinii*, doença pelo *Mycobacterium avium* e retinite causada pelo citomegalovírus), como apontado no estudo clássico realizado por PALLELA et al. (1998)

que foi um dos primeiros a constatar o declínio na morbidade e mortalidade entre os pacientes infectados pelo HIV com infecção avançada. Alguns estudos apontam para o fato de que mesmo diante da utilização da TARV, se a contagem de células CD4+ e CD8+ são baixas, a progressão da aids acontece de forma acelerada e a presença de citomegalovirose é uma das principais preditoras da morte desses indivíduos (REUS et al., 2004). Além disto, após a introdução da TARV, dentre as novas complicações que surgiram se encontram infecções oportunistas como a citomegalovirose que ocorre em decorrência de uma inflamação denominada síndrome inflamatória (*immune reconstitution inflammatory syndrome – IRIS*) que ocorre em decorrência da reconstituição imunológica, que pode ocorrer em decorrência da manifestação de uma IO ainda não revelada nos pacientes (TORRE, SPERANZA & MARTEGANI, 2005). O estudo realizado por FURRER & FUX (2002) também mostra menor declínio da citomegalovirose em relação a outras infecções oportunistas, após o início do tratamento com a TARV.

Desta forma, a presença desta causa neste perfil, indica que o mesmo detém características pré-TARV, mesmo num contexto de utilização da mesma.

Sobrevivência e TARV

Determinar a razão para este tipo de configuração pré e pós-TARV, concomitantemente, neste perfil é complexo, pois além do fato da TARV trazer novas morbidades, seu efeito sobre as doenças observadas na história natural do HIV é de certa forma obscuro (conforme já discutido anteriormente, na análise de algumas infecções oportunistas do perfil 1) e tem merecido vários estudos sobre seus efeitos sobre diversas doenças em diferentes contextos. Uma das hipóteses que se pode levantar é que alguns óbitos se referem a pessoas que morreram sem fazer uso correto da terapia anti-retroviral, tanto por problemas de adesão ou por estarem fazendo uso de esquemas da TARV, não aceitáveis, ou em última instância, a TARV passa a não surtir mais efeitos após uso prolongado.

Estudos que buscam estimar a sobrevivência de longo prazo dos pacientes que fazem uso da TARV, através de programas computacionais, mostram projeções que podem variar de 15,4 anos a 5,5 anos, dependendo da contagem inicial de CD4; quanto maior a contagem, maior a sobrevivência. Os valores projetados são de 4 a 6 anos maiores que os observados nas coortes pré-TARV (KING JR. et al., 2003).

Assim, devido a esta maior sobrevida observada nos pacientes em uso da TARV, e devido ao fato do início de seu uso ter acontecido em 1996, ainda não se pode realmente saber quais são as causas de morte daqueles que iniciaram o tratamento e que estão usufruindo desta sobrevida por ele proporcionada. A maior parte dos estudos de que se dispõe dizem respeito às morbidades existentes nesses pacientes enquanto vivos, sabendo-se, por exemplo, que houve diminuição da incidência de infecções oportunistas (TORRE, SPERANZA & MARTEGANI, 2005). Assim, as causas observadas neste perfil 2, como, por exemplo, citomegalovirose, candidíase, toxoplasmose, são indícios de engloba tanto doenças características do período pré-TARV, quanto da período pós-TARV, como por exemplo, diabetes mellitus e doenças endócrinas.

4.2.3 Perfil Extremo 3 (Doenças não relatadas como diretamente relacionadas ao HIV/AIDS)

Trata-se do perfil cujo agrupamento de causas de morte é o seguinte:

- Doenças infecciosas intestinais/doenças bacterianas/infecções virais do sistema nervoso central/Infecções virais com lesões pele e mucosas; Transtornos mentais devidos ao uso de álcool/devidos ao uso de drogas/Demais transtornos mentais e comportamentais; Doenças do aparelho circulatório; Doenças do aparelho respiratório (exceto pneumonias) e ser residente no município de São Paulo.

O percentual dos óbitos que pertencem integralmente ao perfil 3 é 9,6% (188 óbitos), com escores g_{i3} iguais a um. Este perfil possui características de um perfil residual, possuindo, ainda, algumas doenças importantes tanto do período pré (doenças de estágios terminais, como distúrbios neurológicos graves e transtornos mentais) quanto pós-TARV (aparelho circulatório). Mais ainda, o fato da doença pelo HIV não ter se configurado juntamente à deste perfil pode estar indicando que em algum campo dos atestados de óbito destas pessoas, havia alguma doença indicativa de HIV/AIDS, conforme o critério utilizado. Entretanto, nestes óbitos a doença pelo HIV não estava sendo mencionada. Isto pode estar indicando alguma eventual sub-notificação dos casos de HIV quando do aparecimento destas doenças. Por outro lado, o critério utilizado na seleção das causas pode ter captado alguns óbitos não relacionados ao HIV/AIDS.

4.2.3.1 Resultados referentes à descrição e ao significado teórico do perfil

Doenças infecciosas intestinais/doenças bacterianas/infecções virais do sistema nervoso central/Infecções virais com lesões pele e mucosas

A TARV reduziu a incidência de infecções oportunistas no sistema nervoso central nos pacientes com aids. Entretanto, as anormalidades neurológicas continuam sendo importantes causas de mortalidade e morbidade nos países em desenvolvimento. No Brasil, a toxoplasmose cerebral é a lesão da massa cerebral mais comum nos pacientes com aids. Muitas vezes, é difícil para os médicos classificar corretamente todas as doenças que acometem os indivíduos no momento do óbito, tanto contributórias e básicas, o que pode elevar o número de classificações de toxoplasmose (que foi tratada separadamente) no campo das demais doenças infecciosas, bacterianas e virais (VIDAL et al., 2004). Ainda, dentre as infecções causadas por bactérias, o complexo *Mycobacterium avium* é uma doença importante e definidora da aids. Assim, o aparecimento deste grupo de doenças neste perfil indica permanência de doenças características do período pré-TARV.

Doenças do Aparelho Circulatório

Os pacientes em uso de TARV possuem risco aumentado de doença cardiovascular. No que diz respeito às doenças do aparelho circulatório ainda é controverso se a exposição à TARV aumenta o risco de infarto do miocárdio. Um estudo em que foi considerado um período de 36.199 anos-pessoa, 126 pacientes tiveram infarto do miocárdio. A incidência da doença aumentou com o maior tempo de exposição à TARV. Outros fatores que neste estudo estavam relacionados ao infarto do miocárdio foram: idade mais avançada, ser fumante no presente ou no passado, doença cardiovascular prévia e ser do sexo masculino. Adicionalmente, uma alta taxa de colesterol total, altos índices de triglicérides e a presença de diabetes estavam associados com uma maior incidência de infarto do miocárdio nos pacientes estudados, que faziam uso da TARV. Apesar do risco absoluto de infarto do miocárdio ter sido baixo, o estudo mostrou que a TARV estava independentemente associada com um aumento relativo de 26% na taxa de infarto do miocárdio, por ano de exposição, durante os quatro ou seis primeiros anos de uso. Este resultado é compatível com o fato de que a TARV pode causar alterações metabólicas adversas, que são fatores de risco conhecidos para doenças cardiovasculares. Entretanto, somente estudos aleatórios (randomized trials) poderiam comprovar se a associação observada reflete uma relação causal (FRIIS-MOLLER et al., 2003). O estudo apresentado por KRENTZ, KLIEWER &

GILL (2005) apontam para um aumento considerável de doenças cardiovasculares, entre os pacientes usuários da TARV.

Outro estudo analisou os efeitos dos Inibidores de Protease, IP (um dos componentes da TARV em alguns dos possíveis regimes ou combinações de remédios) sobre as doenças cardiovasculares, no qual se concluiu que os pacientes em uso dos PIs têm risco aumentado de eventos relacionados a doenças cardiovasculares (ILOEJE et al., 2005). Assim, o fato destas doenças do perfil 3 não estarem explicitamente se configurando juntamente à doença pelo HIV, pode dever-se ao fato de alguns destes óbitos estarem relacionados a mortes pré-aids.

Analisando especificamente a trombose venosa, uma revisão de literatura feita por KLEIN et al.(2005) mostrou que o risco de trombose venosa está associado com um aumento das infecções e anemia hemolítica auto-imune, que está associada à TARV.

Transtornos mentais devidos ao uso de álcool, uso de drogas e demais transtornos mentais e comportamentais

Como já mencionado nas explanações do perfil 2, as mortes pré-aids que também constam neste perfil 3, tais como transtornos mentais devido ao uso de drogas e álcool e doenças bacterianas, possuem uma importante inter-relação. MOCROFT et al. (2002) chamam a atenção para as doenças pré-aids observadas no período pré-TARV e indicam que as mortes pré-aids, tinham como causa básica nos atestados de óbito a morte por *overdose* de drogas, suicídios, infecções bacterianas e doença crônica do fígado (relacionada principalmente ao uso de álcool). Assim, o aparecimento de infecções bacterianas juntamente aos transtornos relacionados a substâncias como drogas e álcool podem estar corroborando a hipótese de que este perfil esteja captando, em grande parte, doenças pré-aids, cujo perfil em muito se assemelha ao perfil das mortes pré-aids e pré-TARV, cuja principal importância está no papel da mortalidade relacionada ao uso de drogas. Além disso, uma das principais doenças identificadoras da aids é a demência (BRASIL, 2004c). O estudo realizado por KRENTZ, KLIEWER & GILL (2005) também aponta para um crescimento no número de mortes causadas por acidentes, incluindo overdose do uso de drogas, suicídio e violência, dentre os pacientes infectados pelo HIV e em uso da TARV. Outros estudos apontam para o fato de que as complicações neuropsiquiátricas do HIV/AIDS podem apresentar-se de forma aguda ou crônica, dentre as quais as manias. O

padrão de desenvolvimento da doença passa da depressão para a demência e, num curto período de tempo, resulta na morte do indivíduo (YANG et al., 2005).

Doenças do aparelho respiratório (exceto pneumonias)

Mesmo num contexto de utilização da TARV, tem havido um aumento do número de casos de doenças não definidoras da aids, dentre as quais, diversas doenças do aparelho respiratório (HORTELANO et al., 2004). Assim, o aparecimento desta doença neste perfil mostra que ele possui características de morbidade pós-TARV, com aparecimento de doenças pré-aids ou não definidoras de aids.

4.3 A heterogeneidade dentro da população – Perfis mistos

Como o Perfil Extremo 1 representa 12,4% da população, referentes aos óbitos que apresentam escores g_{i1} iguais a um, e os perfis extremos 2 e 3 representam 6,4%, e 9,6% da população, respectivamente, com escores g_{i2} e g_{i3} iguais a um, verifica-se que o delineamento dos perfis extremos foi baseado em 28,4% da população estudada, ou seja, este percentual da população possui integralmente todas as características de um dos três perfis e 71,6 % não o possuem.

Assim, é necessário realizar um estudo para verificar como estes óbitos, ou seja, os 71,6% que não são tipos puros de nenhum dos perfis se posicionam em relação a cada um dos perfis extremos, por meio dos escores de *GoM*. O critério utilizado para verificar esta heterogeneidade na população foi baseado na classificação utilizada por SAWYER, LEITE & ALEXANDRINO (2002), para a predominância das características de um perfil, conforme a seguir:

- ✓ $g_{i1} \geq 0,75$: óbito tipo admissível do perfil 1 (pois pertence com muito maior intensidade a esse perfil);
- ✓ $g_{i2} \geq 0,75$: óbito tipo admissível do perfil 2 (pois pertence com muito maior intensidade a esse perfil);
- ✓ $g_{i3} \geq 0,75$: óbito tipo admissível do perfil 3 (pois pertence com muito maior intensidade a esse perfil);
- ✓ $0,50 \leq g_{i1} < 0,75$ e os graus de pertinência aos perfis extremos 2 e 3 menores ou iguais a 0,25: óbito tipo predominante do Perfil 1;

- ✓ $0,50 \leq g_{i2} < 0,75$ e os graus de pertinência aos perfis extremos 1 e 3 menores ou iguais a 0,25: órbita tipo predominante do Perfil 2;
- ✓ $0,50 \leq g_{i3} < 0,75$ e os graus de pertinência aos perfis extremos 1 e 2 menores ou iguais a 0,25: órbita tipo predominante do Perfil 3;
- ✓ $(0,50 \leq g_{i1} < 0,75) \cap (0,25 \leq g_{i2} < 0,50) \cap (g_{i3} < 0,25)$: órbita do tipo misto com predominância do Perfil 1 sobre o Perfil 2;
- ✓ $(0,50 \leq g_{i2} < 0,75) \cap (0,25 \leq g_{i1} < 0,50) \cap (g_{i3} < 0,25)$: órbita do tipo misto com predominância do Perfil 2 sobre o Perfil 1;
- ✓ $(0,50 \leq g_{i1} < 0,75) \cap (0,25 \leq g_{i3} < 0,50) \cap (g_{i2} < 0,25)$: órbita do tipo misto com predominância do Perfil 1 sobre o Perfil 3;
- ✓ $(0,50 \leq g_{i3} < 0,75) \cap (0,25 \leq g_{i1} < 0,50) \cap (g_{i2} < 0,25)$: órbita do tipo misto com predominância do Perfil 3 sobre o Perfil 1;
- ✓ $(0,50 \leq g_{i2} < 0,75) \cap (0,25 \leq g_{i3} < 0,50) \cap (g_{i1} < 0,25)$: órbita do tipo misto com predominância do Perfil 2 sobre o Perfil 3;
- ✓ $(0,50 \leq g_{i3} < 0,75) \cap (0,25 \leq g_{i2} < 0,50) \cap (g_{i1} < 0,25)$: órbita do tipo misto com predominância do Perfil 3 sobre o Perfil 2;
- ✓ Órbitas que não se enquadram em nenhuma das classificações acima foram considerados como “sem predomínio”, ou seja, são órbitas equidistantes aos perfis extremos e que, portanto, não possuem características que os aproximem de nenhum perfil.

A TAB. 4 mostra a distribuição dos órbitas de acordo com a tipologia descrita anteriormente. Conforme mencionado, pode-se observar que aproximadamente 28% da população tem características puras de um dos perfis extremos. Desta maneira, uma vez descritos nas seções anteriores os perfis mais prevalentes de aglomeramentos de causas de morte relacionadas ao HIV, faz-se necessária também uma análise auxiliar que trate da distribuição dos escores g_{ik} nos três perfis de forma combinada, ou seja, a descrição dos perfis mistos. Assim, na TAB. 4, procurou-se identificar a distribuição de escores baixos, médio ou altos para cada um dos perfis, de acordo com a tipologia proposta.

Observa-se que, no caso do Perfil 1, *Doenças oportunistas típicas do período pré-TARV*, que 291 óbitos da população ou 14,8% da mesma podem ser considerados como admissíveis dele. Se considerado um grau de pertinência menor que 0,75 e igual ou superior a 0,50 ao perfil 1 e ao mesmo tempo graus de pertinência aos perfis 2 e 3, inferiores a 0,25, observou-se que 2,2% dos óbitos se enquadravam nesta classificação mista, denominada de predominante do perfil 1. Quando se considera a predominância do perfil 1 sobre um dos dois outros perfis, nota-se que 9,6% dos óbitos possuem predominância sobre o perfil 2 e 8,7% sobre o perfil 3, ou seja, neste dois casos, os escores dos perfis 2 e 3 estiveram com valores entre 0,25 e 0,50, ao passo que o do perfil 1 estava entre 0,50 e 0,75 (exclusive). Procedeu-se a mesma abordagem de análise nos casos dos perfis 2 e 3, verificando-se a admissibilidade e predominância destes perfis sobre os demais. Considerando-se os sub-totais de cada perfil separadamente, observa-se que a pertinência ao perfil 1, predominante e admissível ao perfil, corresponde a 35,3% dos óbitos da população. Da mesma forma, o perfil 2 detém 29,9% dos óbitos e o perfil 3 refere-se a 28,5% dos óbitos. Ademais, faz-se necessário também considerar os óbitos equidistantes aos perfis extremos, ou seja, que não possuem características que os aproximem de nenhum perfil específico. Denominou-se este perfil de amorfo ou “sem domínio”, que corresponde a 6,3% dos óbitos da população, ao passo que, 93,7% dos óbitos se enquadraram em algum tipo de perfil misto ou puro.

Este resultado relativo aos perfis mistos merece algumas considerações. É de se esperar que devido ao grande número de possíveis comorbidades existentes entre aqueles que morrem em decorrência da infecção pelo HIV que se deprende com este tipo de situação, na qual um determinado óbito não pertence exclusivamente a um dos perfis, tendo também grau de pertinência menor a outros perfis. Tal afirmação está sustentada no que foi exposto pela literatura, acerca das diversas causas que podem acometer esses indivíduos, e podem ser observadas diversas possíveis manifestações em conjunto. É importante ressaltar que, boa parte dos óbitos tem pertinência elevada a um só perfil, ou seja, existe um baixo percentual de amorfos, 6,3%. Outro fator importante é a predominância do perfil 3 com os demais perfis, o que corrobora que mesmo diante do não aparecimento da doença pelo HIV (variável B4) que ele está de alguma forma misto aos perfis que contém a doença pelo HIV, com pertinência g_{i3} pequena, moderada ou elevada. Desta maneira verifica-se a importância destes perfis mistos para o estudo realizado.

TABELA 4: Distribuição dos óbitos, segundo predominância dos perfis

Nome do perfil misto	Descrição dos perfis	Frequência	Percentual
Admissível do perfil 1	$g_{i1} \geq 0,75$	291	14,8
Predominante 1	$0,50 \leq g_{i1} < 0,75$ e os graus de pertinência aos demais perfis extremos menores ou iguais a 0,25	44	2,2
Predominante do perfil 1 sobre o perfil 2	$(0,50 \leq g_{i1} \leq 0,75) \cap (0,25 \leq g_{i2} \leq 0,50) \cap (g_{i3} \leq 0,25)$	188	9,6
Predominante do perfil 1 sobre o perfil 3	$(0,50 \leq g_{i1} \leq 0,75) \cap (0,25 \leq g_{i3} \leq 0,50) \cap (g_{i2} \leq 0,25)$	171	8,7
SUB-TOTAL PERFIL 1		694	35,3
Admissível do perfil 2	$g_{i2} \geq 0,75$	198	10,1
Predominante 2	$0,50 \leq g_{i2} < 0,75$ e os graus de pertinência aos demais perfis extremos menores ou iguais a 0,25	37	1,9
Predominante do perfil 2 sobre o perfil 1	$(0,50 \leq g_{i2} \leq 0,75) \cap (0,25 \leq g_{i1} \leq 0,50) \cap (g_{i3} \leq 0,25)$	225	11,5
Predominante do perfil 2 sobre o perfil 3	$(0,50 \leq g_{i2} \leq 0,75) \cap (0,25 \leq g_{i3} \leq 0,50) \cap (g_{i1} \leq 0,25)$	126	6,4
SUB-TOTAL PERFIL 2		586	29,9
Admissível do perfil 3	$g_{i3} \geq 0,75$	278	14,2
Predominante 3	$0,50 \leq g_{i3} < 0,75$ e os graus de pertinência aos demais perfis extremos menores ou iguais a 0,25	15	0,8
Predominante do perfil 3 sobre o perfil 1	$(0,50 \leq g_{i3} \leq 0,75) \cap (0,25 \leq g_{i1} \leq 0,50) \cap (g_{i2} \leq 0,25)$	124	6,3
Predominante 3 do perfil 3 sobre o perfil 2	$(0,50 \leq g_{i3} \leq 0,75) \cap (0,25 \leq g_{i2} \leq 0,50) \cap (g_{i1} \leq 0,25)$	143	7,3
SUB-TOTAL PERFIL 3		560	28,5
SUB-TOTAL 1+2+3		1840	93,7
Sem predomínio ou amorfo	Óbitos equidistantes aos perfis extremos, ou seja, não possuem características que os aproximem de nenhum perfil	123	6,3
Total		1963	100,0

Fonte dos dados básicos: DATASUS - SIM, 2001.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho teve como motivação a tentativa de abordar as causas múltiplas de morte relacionadas ao HIV/AIDS. Considerou-se adequada a aplicação do método multivariado *Grade of Membership* (GoM), pois o mesmo possibilitou a definição de perfis multidimensionais de causas de morte, ao mesmo tempo em que permitiu analisar com diferentes intensidades a pertinência a cada um dos perfis criados. Através de sua utilização, foi possível identificar três perfis multidimensionais de agrupamentos de causas de morte relacionadas ao HIV/AIDS de óbitos de residentes nos municípios de São Paulo e Santos no ano de 2001.

Primeiramente, o perfil 1, identificado como sendo aquele que aglomera as causas de morte notadamente identificadas na literatura como típicas do período pré terapia anti-retroviral de alta-potência (TARV), foi caracterizado pela presença de tuberculose, doença pelo HIV, candidíase e micose, toxoplasmose, pneumonia e doenças do aparelho respiratório. O segundo perfil, denominado de perfil com causas dos períodos pré e pós-TARV foi determinado por um conjunto maior de doenças: tuberculose, hepatites A e viral, e doenças do fígado, doença pelo HIV, citomegalovirose, candidíase e micose, toxoplasmose, neoplasias relacionadas e não relacionadas à aids, anemias e doenças do sangue, diabetes mellitus, desnutrição, doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas, doenças do sistema nervoso, doenças do aparelho digestivo, doenças do aparelho geniturinário, doenças relacionadas à gravidez, parto e puerpério, lesões, envenenamento e causas externas. O terceiro e último perfil pôde ser melhor identificado com sendo um perfil residual, no qual não estava presente a doença pelo HIV. Entretanto, tal configuração pode estar captando doenças presentes naqueles atestados em que a doença pelo HIV não foi mencionada explicitamente, mas somente outras doenças altamente indicativas de HIV. O aparecimento sistemático destas causas conjuntamente merece futuras investigações, uma vez que os cinco grupos de causas de morte deste perfil (doenças infecciosas, bacterianas e infecções; transtornos mentais e comportamentais; doenças do sistema nervoso; doenças do aparelho circulatório e doenças do aparelho respiratório) no contexto da doença pelo HIV são indícios de óbitos em de pacientes em estágio avançado de aids.

As análises referentes a estes perfis mostram-se bastante próximas dos resultados encontrados na literatura acerca do tema, em que um grande número de estudos, ainda em 2005, ou seja, quase 10 anos após o início da utilização da TARV, em 1996, procuram

identificar o perfil da mortalidade relacionada ao HIV/AIDS, que vem se modificando ao longo do tempo. As evidências dos estudos são que novas doenças, principalmente as pré-aids vêm aparecendo com maior frequência, embora não tenham sido erradicadas as doenças oportunistas da história natural do HIV, conforme o resultado do perfil 2, em que se encontraram doenças como diabetes associadas a doenças oportunistas. Outro problema com o qual a literatura vem lidando e que este trabalho teve presente foi a persistência das doenças pré-TARV, identificadas na história natural do HIV. Assim, há pouca evidência de que as doenças pré-TARV não continuem existindo no período pós-TARV.

Uma observação importante que tem implicações sobre os resultados deste trabalho, principalmente pelas causas identificadas neste perfil é o fato de que muitos pacientes em uso da TARV, podem já ter feito uso de outras terapias anti-retrovirais anteriores à TARV, como a mono e a dupla terapia, o que tem implicações do ponto de vista que um tratamento anterior é geralmente associado com uma resposta pior à TARV, assim não ficam claros os verdadeiros efeitos da TARV nas primeiras coortes após a introdução da terapia, coortes tais que são provavelmente as referentes aos óbitos no ano de 2001, deste trabalho (MONFORTE et al., 2005).

O perfil extremo de maior peso no total da população refere-se ao agrupamento das causas de morte é do perfil 1, o das doenças oportunistas, onde se enquadram 12,4% dos óbitos ocorridos em São Paulo, o que indica que neste município continua-se observando um agrupamento de doenças típicas do período pré-TARV. Este ponto merece futuras investigações com o objetivo de identificar se estes óbitos são decorrentes de pessoas que apresentaram falha terapêutica e ou se houve problemas de adesão ao tratamento, ou até mesmo se a TARV não chegou a ser utilizada, por questões de acesso, num contexto em que se espera que no município de São Paulo a TARV seja universalmente utilizada, quando necessário. Por outro lado, conforme mostrado através da literatura sobre as comorbidades relacionadas ao HIV, mesmo diante da utilização bem sucedida dos medicamentos, após determinado período de tempo, a medicação pode se tornar incapaz de sustentar uma carga viral baixa e uma contagem de células T CD4+ acima de 200 células/mm³, ou seja, o nível considerável não aids. Estes são questionamentos que os pesquisadores do HIV vêm levantando, o que impulsiona mais estudos sobre o tema, ao mesmo tempo em que as pesquisas para medicamentos mais eficazes prosseguem.

No que diz respeito ao perfil 2, que corresponde a 10,1% dos óbitos, há uma maior aglomeração de causas tanto observáveis no período pré quanto pós-TARV. Tal resultado pode estar relacionado ao fato de que alguns destes óbitos se referirem a pacientes que iniciaram a terapia anti-retroviral de alta potência já com uma contagem de células CD4 baixa e que, portanto, faleceram não muito tempo após o início de sua utilização, e que, por outro lado, não tiveram um espaço de tempo grande para adquirirem doenças típicas dos efeitos adversos da utilização dos esquemas triplos da TARV, como por exemplo diabetes mellitus e lipodistrofia. Mais uma vez, a possibilidade, que precisa ser mais profundamente investigada é a questão do acesso à terapia e adesão dos pacientes a mesma, pois se há falhas nestes dois processos (acesso e adesão) a progressão do paciente da infecção até à aids pode ocorrer de forma mais rápida, com manifestação de infecções oportunistas (OI's) observadas na história natural do HIV, e que certamente podem levar ao óbito dos indivíduos em período curto de tempo.

Um dos resultados mais importantes deste estudo, diz respeito ao perfil 2, no qual foram verificadas comorbidades, que podem estar associadas uso de drogas injetáveis, no município de Santos, que é dos municípios com maior taxa de soroprevalência de HIV entre usuários de drogas injetáveis no mundo. Esta associação entre UDI e HIV, está também relacionada à rota dos caminhoneiros para o porto de Santos e à prostituição (VILLARINHO et al., 2002).

O perfil 3 pode ser mais adequadamente interpretado como o perfil residual, não contendo a doença pelo HIV, mas que incorpora importantes grupos de causas de morte relacionadas ao HIV/AIDS, identificadas nos períodos pré e pós-TARV.

Observa-se que 39,0% dos óbitos, apresentam características próximas ou iguais aos perfis extremos. Deve-se atentar, ainda, para o fato de alguns óbitos serem mistos quanto à predominância dos perfis, o que confirma ainda mais a necessidade de futuros estudos comparativos entre as doenças pré e pós-TARV, para que sejam realmente avaliadas as comorbidades associadas à doença pelo HIV.

Neste trabalho estudaram-se os perfis mistos de causas de óbitos. Estes graus de pertencimento menores ou maiores aos três perfis estão de acordo com o perfil da mortalidade pelo HIV observado na literatura, em que se observam variadas manifestações

da doença entre os indivíduos, ou seja, grande heterogeneidade, que foi uma das razões para a escolha do método GoM neste trabalho.

Do ponto de vista de políticas públicas é importante perceber o perfil da mortalidade pelo HIV/AIDS para que se possa enfrentar os desafios da doença como sendo uma doença crônica, pois, apesar do grande decréscimo nas taxas de mortalidade relacionadas ao HIV/AIDS, a doença continua sendo uma das principais causas de morte entre os jovens adultos nos grupos etários entre 25 e 44 anos. Assim, um dos aspectos importantes é a prevalência da doença na população, que pode estar crescendo. Num curto espaço de tempo, a aids passou de uma doença fatalmente rápida e uniforme para uma doença controlável diante do evento da TARV. Mesmo no Brasil, onde o tratamento é universal, existem incertezas envolvendo a terapia, adesão, prognóstico e iatrogenese. Ao invés de ser uma doença consideravelmente previsível, estereotipada e com um curso fatal, a aids passou a ser uma doença prolongada com exacerbações e remissões, com uma carga de doença cumulativa crescente, com efeitos tóxicos significativos advindos da TARV, com crescentes comorbidades médicas e psiquiátricas (SELWYN & FORSTEIN, 2003).

A utilização da TARV altera o curso da doença pelo HIV e posterga a mortalidade. Entretanto, esses resultados positivos implicam em um novo custo, ou seja, novas demandas, principalmente em termos de morbidade e atenção específica à saúde dos portadores do vírus HIV. Espera-se que os resultados deste estudo contribuam para a elaboração de políticas públicas direcionadas à adequação dos serviços de saúde ao novo cenário de morbi-mortalidade relacionada ao HIV, no qual continua-se observando causas de morte conhecidas relacionadas ao longo de mais de duas décadas da epidemia do HIV/AIDS juntamente a novas doenças, que em sua maior parte são doenças sérias e crônicas, advindas da utilização da TARV.

BIBLIOGRAFIA

ACURCIO, F.A., CESAR, C.C., GUIMARÃES, M.D.C. Health care utilization and survival among patients with AIDS in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 14, n. 4, p.811-820, out-dez, 2000.

_____, Guimarães, M.D.C. Acessibilidade de indivíduos infectados pelo HIV. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 12, n. 2, p.233-242, abr-jun, 1996.

ADLER, N.E., BOYCE, T., CHESNAY, M.A. *et al.* Socioeconomic status and health: the challenge of the gradient. **American Psychologist**, v. 49, n.1, p. 15-24, Jan, 1994.

ALASTAIR, J.J., WOOD, M.D. HIV : protease inhibitors. **New England Journal of Medicine**, Massachusetts, v. 338, n.18, p.1281-1292, Jun. 2004.

ALVES, M.T.S.S.B., SILVA, A.A.M., NEMES, M.I.B., BRITO, L.G.O. Tendências da incidência e da mortalidade por AIDS no Maranhão, 1985 a 1998. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 37, n.2, p. 177-182, 2003.

ANDRIEU, J.M., LU, W. Long term clinical, immunologic and virologic impact of glucocorticoids on the chronic phase of HIV infection. **BMC Medicine**, v.17, n.2, 2004. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/2/17>

ATKINS, J.O., BIGGAR, R.J., GOEDERT, J.J., ENGELS, E.A. The incidence of Kaposi Sarcoma among injection users with AIDS in the United States. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome**, v.37, n.2, p.1282-1287, out.,2004.

BAPTISTA, D.B.D.A. **Idosos no município de São Paulo: expectativa de vida ativa e perfis multidimensionais de incapacidade a partir da SABE**. 2003. 113f. Dissertação (Mestrado em Demografia) – Centro de Desenvolvimento e Planejamento Regional, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2003.

BARBOSA, L.M., SAWYER, D. O. AIDS: a vulnerabilidade social e a evolução da epidemia nos municípios das regiões Nordeste e Sudeste do Brasil. **Revista Brasileira de Estudos de População**, v. 20, n.2, p.241-257, jul/dez.2003.

BARBOSA, M.T.S., STRUCHINER, C.J. Impacto da terapia anti-retroviral na magnitude de epidemia do HIV/AIDS no Brasil: diversos cenários. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 19, n.2, p.535-541, 2003.

BELÉM. Prefeitura Municipal. Secretaria Municipal de Saúde. **Terapêutica antiretroviral: Uma conquista**. Belém, 1999. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/cartarv.pdf>> Acesso em: 10 jun. 2004.

BELL, J.E. An update on the neuropathology of HIV in the HAART era. **Histopathology**, v. 45, n.6, p. 549-559, 2004.

BERKMAN, L., SINGER, B., MANTON, K. Black/White differences in health status among the elderly. **Demography**, v. 26, n. 4, p. 661-678, Nov.1989.

BONNET, F., MORLAT, P., CHÊNE, G., MERCIÉ, P. *et al.* Causes of death among HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy, Bordeaux, France, 1998-1999. **HIV Medicine**, v.3, n.3, p.195-199, Jul.2002.

BOWER, M., POWLES, T., NEWSOM-DAVIS, T., THIRLWELL, C. *et al.* HIV-associated anal cancer: has highly active antiretroviral therapy reduced the incidence or improved the outcome? **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome**, v. 37, n.5, p.1563-1565, 2004.

BOYLE, B.A. Guide to management of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI): toxicities and side effects. **HIVandHepatitis.com**. 2002. Disponível em: <<http://www.hivandhepatitis.com/pdf/nnrti550c820d.pdf>> Acesso em : 08 de junho de 2004.

BOYLE, B.A. Guide to management of nucleoside/nucleotide analogue (NA): toxicities and side effects. **HIVandHepatitis.com** 2003. Disponível em <http://www.hivandhepatitis.com/email/na_guide/NAGuide.pdf>. Acesso em: 08 de junho de 2004.

BOYLE, B.A. Guide to management of protease inhibitor (PI): toxicities and side effects. **HIVandHepatitis.com**. 2002. Disponível em <http://www.hivandhepatitis.com/email/piguide_2003/PIGuide2.pdf>. Acesso em : 08 de junho de 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim epidemiológico AIDS**, v.16, n.1, abr-dez 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. **AIDS: leia antes de escrever**. Brasília: Ministério da Saúde, 2003. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/leia.htm>> Acesso em: 08 abr. 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV – 2004**. Brasília: Ministério da Saúde, 2004a. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/final/biblioteca/adulto_2004/consenso.doc> .Acesso em: 10 jun. 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Home page**. Disponível em <<http://www.aids.gov.br>> Acesso em: 10 jun. 2004c.

BRISTOL-MYERS SQUIBB. **Home page**. Disponível em: <<http://www.bristol.com.br/saude/hivaids/guerra.htm>> Acesso em: 27 jun. 2004.

BUTT, A.A., FULTZ, S.L., KWOH, C.K., KELLEY, D. *et al.* Risk of diabetes in HIV infected veterans pre- and post- HAART and the role of HCV coinfection. **Hepatology**, v.40, n.1, p.115-119, 2004.

CAMARGO, A.B.M. **Mortalidade por causas externas no Estado de São Paulo e suas regiões**. 2002. 227p. Tese (Doutorado em Saúde Pública) – Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2002.

CERQUEIRA, C. A. **Tipologia e características dos estabelecimentos escolares brasileiros**. 2004. 295p. Tese (Doutorado em Demografia) – Centro de Desenvolvimento e Planejamento Regional, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2004.

COELI, C.M., FERREIRA, L.G.F.D., DRBAL, M.M., VERAS, R.P. *et al.* Mortalidade em idosos por diabetes mellitus como causa básica e associada. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v.36, n.2, p.35-140, 2002.

COHEN, M.H., FRENCH, M.D., BENNING, L., KOVACS, A. *et al.* Causes of death among women with human immunodeficiency virus infection in the era of combination antiretroviral therapy. **American Journal of Medicine**, v.113, p.91-98, 2002.

COHEN, M.H., FRENCH, M.D., BENNING, L., KOVACS, A. *et al.* Causes of Death Among Women with Human Immunodeficiency Virus Infection in the Era of Combination Antiretroviral Therapy. **American Journal of Medicine**, v.113, n.2, p.91-98, Aug. 2002.

COLLAZOS, J. Opportunistic infections of the CNS in patients with AIDS: diagnosis and management. **CNS Drugs**, v.17, n.12, p.869-887, 2003.

CURRIE, C.S.M., WILLIAMS, B.G., CHENG, R.C.H., DYE, C. Tuberculosis epidemics driven by HIV: is prevention better than cure? **AIDS**, v. 17, n.17, p. 2501-2508, 2003.

CURRIER, J.S., HAVLIR, D.V. Complications of HIV Disease and Therapy. **TOPICS IN HIV MEDICINE**, v.10,n.1, mar-abr, 2002.

CYSIQUE, L.A., MARUFF, P., BREW, B.J. Prevalence and pattern of neuropsychological impairment in human immunodeficiency virus-infected/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS) patients across pre- and post- highly active antiretroviral therapy eras: a combined study of two cohorts. **Journal of Neurovirology**, v.10, n.6, p.350-357, Dec. 2004.

DHEDA, K., LAMPE, F.C., JOHNSON, M.A., LIPMAN, M.C. Outcome of HIV-associated tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. **Journal of Infectious Diseases**, v.190, n.9, p.1670-1676, Nov. 2004.

DIAMOND, C., TAYLOR, T.H., ABOUMRAD, T., BRINGMAN, D., ANTON-CULVER, H. Increased incidence of squamous cell anal cancer among men with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy. **Sexually Transmitted Diseases**, v.32, n.5, p.314-320, May 2005.

DICIONÁRIO médico Blakiston. 2.ed. São Paulo: Organização Andrei, 1979.

DORLAND, W.A.N. **Dorland (pocket)**: dicionário médico. 25.ed. São Paulo: Roca, c1997. 1001p.

DROMER, F., MATHOULIN-PELISSIER, S., FONTANET, A., RONIN, O. *et al.* Epidemiology of HIV-associated cryptococcosis in France (1985-2001): comparison of the pre- and post- HAART eras. **AIDS**, v.18, n.3, p. 555-562, Fev. 2004.

EMLET, C.A., FARKAS, K.J. Correlates of service utilization among midlife and older adults with hiv/aids: the role of age in the equation. **Journal of Aging and Health**, v.14, n.3, p.315-335, Aug. 2002.

FAN, H., CONNER, R.F., VILLAREAL, L.P. **The biology of AIDS**. 4 ed. Massachusetts: Jones and Bartlett, 2000. 202p.

FARTHING, C.F. *et al.* **Atlas colorido de AIDS e da doença do HIV**. 2.ed. São Paulo: Artes Médicas, 1989. 114p.

FLORIS-MOORE, M., LO, Y., KLEIN, R.S., BUDNER, N., GOUREVITCH, M.N. *et al.* Gender and hospitalization patterns among HIV-Infected drug users before and after the availability of highly active antiretroviral therapy. **Journal of Acquired Immune Deficiency Journal**, v.34, n.3, p.331-337, Nov. 2003.

FONSECA, M.G.P., SZWARCOWALD, C.L., BASTOS, F.I. Análise sociodemográfica da epidemia de Aids no Brasil, 1989-1997. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v.36, n.6, p. 678-685, 2002.

FRAGOSO, Y.D., MENDES, V., ADAMO, A.P.M., BOSCO, L.P., TAVARES, C.A.F. Neurologic manifestations of AIDS: a review of fifty cases in Santos. **São Paulo Medical Journal**, São Paulo, v.116, n.3, p.1715-1720, 1998.

FRANCO, L.J., MAMERI, C., PAGLIARO, H., IOCHIDA, L.C., GOLDENBERG, P. Diabetes como causa básica ou associada de morte no Estado de São Paulo, Brazil, 1992. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v.32, n.3, p.237-245, jun. 1998.

FRIIS-MOLLER, N., SABIN, C.A., WEBER, R., *et al.* Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. **New England Journal of Medicine**, v.349, n.21, p.1993-2003, Nov. 2003. (The data collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group)

FRISCH, M., BIGGAR, R.J., ENGELS, E.A., GOEDERT, J.J. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. **Journal of the American Medical Association – JAMA**, v.285, n.13, p.1736-1745, Apr. 2001.

FURRER, H., FUX, C. Opportunistic infections: an update. **Journal of HIV Therapy**, v.7, n.1, p.2-7, fev. 2002.

GALLAFENT, J.H., BUSKIN, S.E., DE TURK, PETER B., ABOULAFIA, D.M. Profile of patients with Kaposi's Sarcoma in the era of highly antiretroviral therapy. **Journal of Clinical Oncology**, v.23, n.6, p.1253-1260, Feb. 2005.

GAYLE, H.D., HILL, G.L. Global impact of human immunodeficiency virus and AIDS. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 14, n.2, p.327-335, abr. 2001.

GAZZARD, B. Tuberculosis, HIV and the developing world. **Clinical Medicine**, v.1, n.1, p.62-68, jan-fev, 2001.

GERSTMAN, B.B. **Epidemiology kept simple**: an introduction to classic and modern epidemiology. New York: Wiley-Liss, 1998. 448p.

GITTELSOHN, A.M. On the distribution of underlying causes of death. **American Journal of Public Health**, v.72, n.2, p.133-140, 1982.

GOLDSTEIN, D.M. AIDS and women in Brazil: the emerging problem. **Social Science and Medicine**, v.39, n.7, p.919-929, Oct.1994.

GORDIS, L. **Epidemiology**. 2.ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2000. 308p.

GOTTLIEB M.S. AIDS – past and future. **New England Journal of Medicine**, Massachusetts, v.344, n.23, p.1788-1791, Jun. 2001.

GRAY, A. (Ed.) **World health and disease**. 3.ed. Buckingham: Open University, 2001. 352 p.

GUIMARÃES, M.D.C. Estudo temporal das doenças associadas à AIDS no Brasil, 1980-1999. **Cadernos de Saúde Pública**, v.16, supl.1, p.21-36, 2000.

HAUGAARD, S.B., ANDERSEN, O., DELA, F., HOLST, J.J. et al. Defective glucose and lipid metabolism in human immunodeficiency virus-infected patients with lipodystrophy involve liver, muscle tissue and pancreatic beta-cells. **European Journal of Endocrinology**, v. 152, n.1, p.103-112, jan, 2005.

HAVLIR, D.V., CURRIER, J.S. Complications of HIV Disease and Therapy. **Topics in HIV Medicine**, v.11, n.3, mai-jun, 2003.

HORTELANO, C.M.E., RINCON, J.M.R., RODERO, F.G., CANUTO, M.M. et al. Changes in the spectrum of morbidity and mortality in hospital admissions of HIV infected patients during the HAART era. **Medicina Clinica**, v.122, n.1, p.1-5, Barcelona, jan.2004.

ILOEJE, U.H., YUAN, Y., L'ITALIEN G., MAUSKOPF, J. et al. Protease inhibitor exposure and increased risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients. **HIV Medicine**, v.6, n.1, p.37-44, Jan. 2005.

JAGGY, C., VON OVERBECK, J., LEDERGERBER, B. et al. Mortality in the Swiss HIV Cohort Study (SHCS) and the Swiss general population. **Lancet**, v.362, n.9387, p.877-78, Sept. 2003.

JAIME, P.C., FLORINDO, A.A., LATORRE, M.R.D.O. et al. Prevalência de sobrepeso e obesidade abdominal em indivíduos portadores de HIV/AIDS, em uso de terapia anti-retroviral de alta potência. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v.7, n.1, p. 65-72, mar. 2004.

KING JR., J.T., JUSTICE, A.C., ROBERTS, M.S., CHANG, C.H., FUSCO, J.S. Long-Term HIV/AIDS survival estimation in the highly active antiretroviral therapy era. **Medical Decision Making**, v.23, n.1, p. 9-20, Jan./Feb. 2003.

KLEIN, S.K., SLIM, E.J., DE KRUIF, M.D., KELLER, T.T. et al. Is chronic HIV infection associated with venous thrombotic disease? A systematic review. **Netherlands Journal of Medicine**, v.63, n.4, p.129-136, Apr. 2005.

KOTLER, D. Challenges to diagnosis of HIV-associated wasting. **Journal of Acquired Immunodeficiency Syndrome**, v.37, p.S280-S283, Dec. 2004.

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

LAMB, V.L. A cross-national study of quality of life factors associated with patterns of elderly disablement. **Social Science & Medicine**, v.42, n.3, p.363-377, Feb.1996.

LAURENTI, R. **Causas múltiplas de morte**. 1973. 105 p. Tese (Concurso de Habilitação à Livre Docência na Disciplina de Estatística Vital do Departamento de Epidemiologia) – Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1973.

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. **Journal of the American Medical Association – JAMA**, v.285, n.10, p.1308-1315, Mar. 2001.

LEMOS, K.R.V. VALENTE, J.G. Mortalidade por AIDS no estado do Rio de Janeiro: 1991 a 1995. **Cadernos de Saúde Pública**, v.17, n.4, p.957-968, jul./ago. 2001.

LIBERATO, I.R.O., ALBUQUERQUE, M.F.P.M., CAMPELO, A.R.L., MELO, H.R.L. Characteristics of pulmonary tuberculosis in HIV seropositive and seronegative patients in a northeastern region of Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.37, n.1, p.46-50, jan./fev. 2004.

LOPEZ-PALOMO C, MARTIN-ZAMORANO M, BENITEZ E, FERNANDEZ-GUTIERREZ C. et al. Pneumonia in HIV-infected patients in the HAART era: incidence, risk, and impact of the pneumococcal vaccination. **Journal of Medical Virology**, v.72, n.4, p.517-24, abr., 2004.

LOTUFU, P.A. Coffee, Samba, football and social inequalities: reflections on mortality in São Paulo, Brazil. **Revista Paulista de Medicina**. São Paulo, v.119, n.3, p.94-96, 2001.

LOUIE, J.K., HSU, L.C., OSMOND, D.H. *et al.* Trends in causes of death among persons with acquired immunodeficiency syndrome in the era of highly active antiretroviral therapy, San Francisco, 1994-1998. **Journal of Infectious Diseases**, v.186, n.7, p.1023-1027, Oct. 2002.

LUNDGREN, J.D. *et al.* Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. **New England Journal of Medicine**, v.349, n.21, p.1993-2003, Nov. 2003.

MACHADO, C.J. Mortalidade infantil no estado de São Paulo, 1999: uma análise das causas múltiplas de morte a partir de componentes principais. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v.7, n.1, p.11-21, mar. 2004

MACHADO, C.J. **Perfis de morbi-mortalidade infantil no estado de São Paulo, 1994**: uma aplicação de Grade of Membership à análise de causas múltiplas de morte. 1997. 126f. Dissertação (Mestrado em Demografia) – Centro de Desenvolvimento e Planejamento Regional, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 1997.

MACKENBACH, J.P., KUNST, A.E., LAUTENBACH *et al.* Competing causes of death: a death certificate study. **Journal of Clinical Epidemiology**, v.50, n.10, p.1069-1077, Oct. 1997.

MACKENBACH, J.P., KUNST, A.E., LAUTENBACH, H. *et al.* Competing causes of death: an analysis using multiple-cause-of-death data from the Netherlands. **American Journal of Epidemiology**, v.141, n.5, p.466-475, Mar.1995.

MANTON, K.G., STALLARD, E. **Recent trends in mortality analysis**. Orlando: Academic Press, 1984. 342p.

MANTON, K.G., WOODBURY, M.A., TOLLEY, H.D. **Statistical applications using fuzzy sets**. New York,: Jonh Wiley & Sons, 1994. 312p.

MARQUEZ, J., RESTREPO, C.S., CANDIA, L., BERMAN, A., ESPINOZA, L.R. Human immunodeficiency virus-associated rheumatic disorders in the HAART era. **Journal of Rheumatology**, v.31, n.4, p.741-746, Apr. 2004.

MAY, M. Commentary: the changing face of AIDS. **International Journal of Epidemiology**, v.31, n.5, p.958-960, Oct. 2002.

MOCROFT, A., BRETTELE, R., KIRK, O. *et al.* Changes in the cause of death among HIV positive subjects across Europe: results from the EuroSIDA study. **AIDS**, v.16, n.12, p.1663-1671, Aug. 2002.

MOCROFT, A., VELLA, S., BENFIELD, T.L. *et al.* Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. **Lancet**, v.352, n.9142, p.1725-1730, Nov. 1998.

MONFORTE, A.D., SABIN, C.A., PHILIPS, A., STERNE, J. *et al.* The changing incidence of AIDS events in patients receiving highly antiretroviral therapy. **Archives of Internal Medicine**, v. 165, n.4, p.416-423, Fev. 2005.

NUNES, A. **O impacto econômico da AIDS/HIV no Brasil**. Brasília: IPEA, 1997. (Texto para discussão; 505).

OFOTOKUN, I., POMEROY, C. Sex differences in adverse reactions to antiretroviral drugs. **Topics in HIV Medicine**, v. 11, n.2, p.55-59, mar-abr, 2003.

OLIVEIRA, H.B., MARIN-LEON, L., CORRÊA, J. Differences in mortality profile of tuberculosis patients related to tuberculosis-Aids co-morbidity. **Revista de Saúde Pública**, v. 38, n.4, p.503-510, ago.,2004.

OMS. **Home page**. Disponível em <<http://www.who.org>> Acesso em: 10 mai. 2005.

PAES-SOUSA, R. Diferenciais intra-urbanos de mortalidade em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 1994: revisitando o debate sobre transições demográfica e epidemiológica. **Cadernos de Saúde Pública**, v.18, n.5, p.1411-1421, set./out. 2002.

PALELLA JR., F.J., DELANEY, K.M., MOORMAN, A.C., LOVELESS, M.O. *et al.* Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. **New England Journal of Medicine**, v.338, n.13, p.853-860, Mar.1998.

PALLONI, A. **The demography of HIV/AIDS**. Madison: Center for Demography and Ecology, 1995. (Working paper; 95-31 WI)

PIOT, P., FONTANET, A. State of our knowledge: the epidemiology of HIV/AIDS. **Health Transition Review**, v.4, suppl., p.11-23, 1994.

POZIO, E. Highly Antiretroviral Therapy and opportunistic protozoan infections. **Parassitologia**, v.56, n.1-2, p.89-93, 2004.

RACHID, M., SCHECHTER, M. **Manual de HIV/AIDS**. 5.ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2000. 189p.

REUS, S., PORTILLA, J., GIMENO, A., SÁNCHEZ-PAYÁ, J. et al. Predictores de progresión y muerte en pacientes con infección avanzada por el VIH en la era de los tratamientos antirretrovirales de gran actividad. **Enferm. Infecc. Microbiol Clin.**, v. 22, n.3, p.142-149, 2004.

RIDOLFO, A.L., RUSCONI, S., ANTINORI, S. et al. Persisting HIV-1 replication triggered by acute hepatitis A virus infection. **Antiretroviral Therapy**, v.5, n.1, p.15-17, mar, 2000.

ROCKSTROH, J.K., MAUSS, S. Clinical Perspectives of fusion inhibitors for treatment of HIV. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 53, p.700-702.

RIOS, E.M.B., GALLO, P.G., REIS, A.O. Mortalidade por asma no Município de São Paulo, 1993 a 1995: análise por causa múltipla de morte. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.19, n.5, p.1541-1544, set./out. 2003.

SABIN, C. The changing clinical epidemiology of AIDS in the highly active antiretroviral era. **AIDS**, v. 16, sup.4: S61-S68, 2002.

SANTO, A.H. **Causas múltiplas de morte**: formas de apresentação e métodos de análise. 1988. 193f. Tese (Doutorado em Saúde Pública) - Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 1988.

SANTO, A.H. Equivalência entre revisões da Classificação Internacional de Doenças: causas de morte. **Revista de Saúde Pública**, v.34, n.1, p.21-28, fev. 2000.

SANTO, A.H., PINHEIRO, C.E. Tabulador de causas múltiplas de morte. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v.2. n. 1/2, p.90-97, abr./ago. 1999.

SANTO, A.H., PINHEIRO, C.E., JORDANI, M.S. Causas básicas e associadas de morte por Aids, Estado de São Paulo, Brasil, 1998. **Revista de Saúde Pública**, v.34, n.6, p.581-588, dez. 2000.

SANTO, A.H., PINHEIRO, C.E., JORDANI, M.S. Causas múltiplas de morte relacionadas à tuberculose no Estado de São Paulo, 1998. **Revista de Saúde Pública**, v.37, n.6, p.714-721, 2003.

SANTORO-LOPES, G., PINHO, A.M.F., HARRISON, L.H., SCHECHTER, M. Reduced risk of tuberculosis among Brazilian patients with advanced human immunodeficiency virus infection treated with highly active antiretroviral therapy. **Clinical Infectious Diseases**, v.34, n.4, p.543-546, Feb. 2002.

SÃO PAULO. PREFEITURA MUNICIPAL DE SÃO PAULO. **Programa de Aprimoramento das Informações de Mortalidade no Município de São Paulo**. Disponível em <http://portal.prefeitura.sp.gov.br/secretarias/saude/mortalidade/0012>. Acesso em: 03 jun. 2005.

SÃO PAULO. SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE. **Home Page**. Disponível em <http://www6.prefeitura.sp.gov.br/secretarias/saude>. Acesso em: 01 dez. 2004c.

SAWYER, D.O., LEITE, I.C., ALEXANDRINO, R. Perfis de utilização dos serviços de saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 7, n.4, p.757-776, 2002.

SCHAMBELAN, M., BENSON, C.A., CARR, A., CURRIER, J.S. et al. Management of Metabolic Complications Associated with Antiretroviral for HIV-1 Infection: Recommendations of an International AIDS Society – USA Panel. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v.31, p.2557-275, 2002.

SCHLEICHER, G.K., FELDMAN C. Dual infection with *Streptococcus pneumoniae* and *Mycobacterium tuberculosis* in HIV-seropositive patients with community acquired pneumonia. **International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases**, v.7, n.12, p.1207-1208, dez. 2003.

SELIK, R.M., ANDERSON, R.N., MCKENNA, M.T., ROSENBERG, H.M. Increase in deaths caused by HIV infection due to changes in rules for selecting underlying cause of death. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes - JAIDS**, v.32, n.1, p.62-69, Jan. 2003.

SELIK, R.M., LINDEGREN, M.L. Changes in deaths reported with human immunodeficiency virus infection among United States children less than thirteen years old, 1987 through 1999. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v.22, n.7, p.635-641, Jul. 2003.

SELWYN, P.A., FORSTEIN, M. Overcoming the false dichotomy of curative vs palliative care for late-stage HIV/AIDS: “Let me live the way I want to live, until I can’t”. **Journal of the American Medical Association – JAMA**, v. 290, n.6, p. 806-814, Aug. v.12, 2003.

SEPKOWITZ, K.A. AIDS – the first 20 years. **New England Journal of Medicine**, v.344, n.23, p.1764-1772, Jun. 2004.

SLOTAR, D., ESCALANTE, P., JONES, B.E. Pulmonary Manifestation of HIV/AIDS in the tropics. **Clin. Chest Medicine**, v.23, n.2, p.355-367, jun.2002.

SOUZA-JUNIOR, P.R.B., SZWARCOWALD, C.L., BARBOSA JUNIOR, A. et al. HIV infection during pregnancy: the Sentinel Surveillance Project, Brazil, 2002. **Revista de Saúde Pública**, v.38, n.6, p.764-772, dez. 2004.

STEBBING, J., GAZZARD, B., DOUEK, D.C. Mechanisms of disease: where does HIV live? **New England Journal of Medicine**, v.350, n.18, p.1872-1880, Apr. 2004.

STEENLAND, K., NOWLIN, S., RYAN, B. *et al.* Use of multiple-cause mortality data in epidemiologic analyses: US rate and proportion files developed by the National Institute of Occupational Safety and Health and the National Cancer Institute. **American Journal of Epidemiology**, v.136, n.7, p.855-862, Oct.1992.

STRONG, B., DEVAULT, C., SAYAD, B.W., YARBER, W.L. **Human sexuality: diversity in contemporary America**. 4.ed. Boston: McGraw Hill, 2002. 643p.

SWEET, DE. Initial antiretroviral therapy: when and with what to begin. **Topics in HIV Medicine**, v.10, n.5, p.4-9, Nov. 2002.

SYMPOSIUM ON HEALTH AND MORTALITY, 1997, Brussels. **Health and mortality issues of global concern**: proceedings of the Symposium on Health and Mortality, Brussels, 19-22 November 1997. New York: United Nations, 1999. 467p.

SZÁDÓCZKY, E., RÓZSA, S., PATTERN, K. *et al.* Lifetime patterns of depressive symptoms in the community and among primary care attenders: an application of grade of membership analysis. **Journal of Affective Disorders**, v.77, n.1, p.31-39, Oct. 2003.

TAYLOR, M.M. The increasing importance of sexually transmitted diseases in HIV-Infected persons. **Topics in HIV Medicine**, v.11, n.5, p.169-172, set-out, 2003.

THULER, L.C.S., HATHERLY, A.L., GÓES, P.N., SILVA, J.R.A. Infecção pelo HIV: descritores de mortalidade em pacientes hospitalizados. **Revista de Saúde Pública**, v. 32, n.6, p.572-578, 1998.

TOMASSINI, H.C.B., ALVES, M.G.M., CLARO, L.B.L. *et al.* Evolução da população e da mortalidade em Niterói, Rio de Janeiro, Brasil, 1979 a 1997. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.19, n.6, p.1621-1629, nov-dez, 2003.

TORRE, D., SPERANZA, F., MARTEGANI, R. Impact of highly active antiretroviral therapy on organ-specific manifestations of HIV-1 infection. **HIV Medicine**, v.6, n.2, p.66-78, Mar. 2005.

U.S. CENSUS BUREAU. **The AIDS pandemic in the 21st Century**. Washington, D.C., 2004. (International population reports WP/02-2)

UNAIDS, WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) **AIDS epidemic update**. Geneva: UNAIDS, 2004. Disponível em: <<http://www.unaids.org/Unaid/EN/Resources/Publications/Corporate+publications/AIDS+epidemic+update+-+December+2004.asp>>

UNITED NATIONS POPULATION FUND (UNFPA) **State of world population 2003**: making 1 billion count: investing in adolescents' health and rights. New York: United Nations, 2003.

UNITED NATIONS. **Health and mortality**: a concise report. New York: United Nations, 1998. 46p.

UNITED NATIONS. **HIV/AIDS awareness and behavior**. New York: United Nations, 2002.

VIDAL, J.E., COLOMBO, F.A., OLIVEIRA, A.C., FOCACCIA, R., PEREIRA-CHIOCCOLA, V.L. PCR assay using cerebrospinal fluid for diagnosis of cerebral toxoplasmosis in Brazilian AIDS patients. **Journal of Clinic Microbiology**, v.42, n.10, p.4765-4768, 2004.

VILLARINHO, L., BEZERRA, I., LACERDA, R., LATORRE, M.R.D.O *et al.* **Revista de Saúde Pública**, v. 36, supl. 4, p.61-67, São Paulo, 2002.

VOIRIN, N., TREPO, C., MIAILHES, P., TOURAINÉ, J.L. *et al.* Survival in HIV-infected patients is associated with hepatitis C virus infection and injecting drug use since the use of highly active antiretroviral therapy in the Lyon observational database. **Journal of Viral Hepatitis**, v.11, n.6, p.559-562, 2004.

WALDVOGEL, B.C., MORAIS, L.C.C. **Mortalidade por Aids em São Paulo: dezoito anos de história.** In: ENCONTRO NACIONAL DE ESTUDOS POPULACIONAIS, 11, 1998, Caxambu, MG. Disponível em: <<http://www.abep.nepo.unicamp.br/docs/anais/PDF/1998/a213.pdf>>

WALDVOGEL, B.C., MORAIS, L.C.C. **Mudanças no padrão de mortalidade por Aids no Estado de São Paulo.** In: ENCONTRO NACIONAL DE ESTUDOS POPULACIONAIS, 13, 2002, Ouro Preto, MG. **Violências, o estado e a qualidade de vida da população brasileira: anais.** Belo Horizonte: ABEP, 2002. Disponível em: <http://www.abep.nepo.unicamp.br/docs/anais/pdf/2002/GT_SAU_ST35_Waldvogel_texto.pdf> e também em CD-ROM

WONG, M.D., SHAPIRO, M.F., BOSCARDIN, W.J., ETTNER, S.L. Contribution of major diseases to disparities in mortality. **New England Journal of Medicine**, v.347, n.20, p.1585-1592, Nov. 2002.

WORLD BANK. **HIV/AIDS at a glance.** Geneva, out. 2003. Disponível em: <[http://wbln0018.worldbank.org/HDNet/hddocs.nsf/c840b59b6982d2498525670c004def60/0560436b70e56de385256a4800524119/\\$FILE/AAG%20HIVAIDS%2010-03.pdf](http://wbln0018.worldbank.org/HDNet/hddocs.nsf/c840b59b6982d2498525670c004def60/0560436b70e56de385256a4800524119/$FILE/AAG%20HIVAIDS%2010-03.pdf)>

WORLD HEALTH ORGANIZATION. (WHO) **The World health report: 2004: changing history.** Geneva: WHO, 2004.

YANG, C.Y., SU, T.P., WONG, W.W., GUO, W.Y., SU, Y.L. Association of AIDS and bipolar mania with rapid progression to dementia and death. **Journal of the Chinese Medical Association**, v.68, n.2, p.92-95, fev.2005.

ZADEH, L.A. Fuzzy Sets. **Information and control**, v.8, p.338-353,1965.

APÊNDICES

GLOSSÁRIO DE TERMOS UTILIZADOS

ADENITE - Adenite é a inflamação de uma glândula ou de um linfonodo (DICIONÁRIO, 1985).

AGENTE ETIOLÓGICO - De acordo com uma perspectiva epidemiológica, um fator etiológico ou causal é qualquer evento, condição ou característica que aumenta a probabilidade da doença, caeteris paribus (GERSTMAN, 1998).

ANTÍGENO - É uma molécula ou substância contra a qual os linfócitos respondem. Um exemplo de antígeno é a proteína de uma partícula viral. Existe um número ilimitado de possíveis antígenos (FAN, CONNER & VILLAREAL, 2000).

ASTENIA – É a ausência ou perda de força; fraqueza; adinamia (Dicionário Médico Blakiston, 1985).

CARGA VIRAL - A carga viral plasmática é detectada na forma de RNA do HIV e reflete a dinâmica desse vírus nos indivíduos infectados, quantificando as partículas que estão sendo produzidas e lançadas na circulação sanguínea. O número de partículas virais é mais elevado durante a infecção primária e mais baixo na fase crônica assintomática. Existe uma relação direta entre a quantidade de HIV detectada e a rapidez com que a infecção progride. Níveis elevados de replicação do vírus e o aumento da carga viral estão associados à deterioração acelerada do sistema imunológico. Portanto, a carga viral é muito útil para avaliar a progressão da doença, indicar o início de terapia, e para determinar a eficácia dos anti-retrovirais. O nível de RNA do HIV no plasma é um marcador clínico importante (BRASIL, 2004c).

CAUSA BÁSICA DA MORTE é a doença ou afecção que iniciou a cadeia de acontecimentos patológicos que conduziram diretamente à morte; ou as circunstâncias do acidente ou violência que produziu a lesão fatal. Deve existir somente UMA causa básica da morte a ser relatada.

DNA - É o comandante celular, que instrui as células, sendo aqui, no caso, a CD4 (BRISTOL, 2004).

ENZIMA DE TRANSCRIPTASE REVERSA – É a enzima que determina um processo não comum de converter a informação genética do RNA viral em DNA. É daí que os retrovírus adquiriram seu nome, pois retro, em Latim, quer dizer reverso (FAN, COONER & VILARREAL, 2000).

INCIDÊNCIA - Número de novos casos de uma doença em um certo período dividido pela população no mesmo período, em uma determinada localidade (GORDIS, 2000).

INCUBAÇÃO - Período de incubação é definido como o intervalo de tempo entre a infecção e início das manifestações clínicas (GORDIS, 2000).

LETALIDADE - Letalidade é o coeficiente entre o número de óbitos por uma determinada causa e número de doentes por esta mesma causa (GORDIS, 2000).

LINFOMA NÃO-HODGKIN - Os linfomas não-Hodgkin são cânceres do tecido linfático (linfonodos, medula ou outros órgãos do sistema imunológico). Existem dois tipos de linfomas: o linfoma de Hodgkin, também conhecido como doença de Hodgkin foi nomeado assim por causa do medico Dr. Thomas Hodgkin, que primeiro descreveu a doença em 1832. Todos os outros tipos de linfoma são chamados de linfomas não-Hodgkin. Geralmente os linfomas não-Hodgkin afetam pessoas com idade superior a 50 anos. Os grupos de alto-risco incluem os receptores de órgãos transplantados e pessoas com imunossupressão (National Institutes of Health, 2005).

MONONUCLEOSE-SÍMILE - É o estado do sangue ou dos tecidos, nos quais aumenta o número de monócitos (leucócitos mononucleares), ultrapassando a taxa normal (Dicionário Médico Blakiston, 1985 e Dorland Pocket Medical Dictionary, 1997).

PANDEMIA - Chama-se de pandemia uma epidemia de proporções mundiais (US CENSUS BUREAU, 2004).

PNEUMOCISTOSE - Tipo raro de pneumonia e é a infecção oportunista mais comum em pessoas com aids e é causada provavelmente por um protozoário ou fungo (FAN, COONER & VILARREAL, 2000). O *pneumocystis carinii* causa pneumonite intra-alveolar, cujo efeito clínico mais importante é a hipoxemia. Acredita-se que a transmissão de *P. carinii* seja inter-humana e ocorra através das vias aéreas (RACHID & SCHECHTER, 2000). Cerca de 60% dos casos de aids apresentam-se com a pneumonia determinada pelo *P. carinii* (Farthing et al., 1989).

PREVALÊNCIA - Prevalência é definida como o número de pessoas afetadas na população, dividido pelo número de pessoas nesta mesma população num determinado momento (GORDIS, 2000).

SARCOMA DE KAPOSÍ - Tipo de câncer que ocorre nos vasos sanguíneos, que causa manchas vermelhas ou roxas sob a superfície da pele (FAN, COONER & VILARREAL, 2000). O vírus denominado HHV-8 (Human Herpesvirus 8) é o agente etiológico do sarcoma de Kaposi (RACHID & SCHECHTER, 2000). O Sarcoma de Kaposi foi descoberto pela primeira vez pelo dermatologista húngaro Moritz Kaposi em 1872. Ele descreveu um tipo de tumor de crescimento lento, usualmente benigno, visto em italianos e judeus idosos, em geral acometendo os membros inferiores. Em 1981, os primeiros casos da doença de imunodeficiência (induzida pelo HIV) foram descritos nos EUA, sendo 35% das ocorrências de aids relacionadas à presença de Sarcoma de Kaposi, antes disso um tumor muito raro (Farthing et al., 1989).

SLIM DISEASE – Sintomas que configuravam na conhecida doença dos magros e fracos (Farthing et al. 1989).

SOROPREVALÊNCIA - Proporção na população infectada com o vírus HIV (US Census Bureau, 2004), mas não necessariamente com aids.

Quadro 5 - Capítulos da CID-10

Capítulo	Descrição	Códigos
I	Algumas doenças infecciosas e parasitárias	A00-B99
II	Neoplasias [Tumores]	C00-D48
III	Doenças do sangue e dos órgãos hematopoéticos e alguns transtornos imunitários	D50-D89
IV	Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas	E00-E90
V	Transtornos mentais e comportamentais	F00-F99
VI	Doenças do sistema nervoso	G00-G99
VII	Doenças do olho e anexos	H00-H59
VIII	Doenças do ouvido e da apófise mastóide	H60-H96
IX	Doenças do aparelho circulatório	I00-I99
X	Doenças do aparelho respiratório	J00-J99
XI	Doenças do aparelho digestivo	K00-K93
XII	Doenças da pele e do tecido celular subcutâneo	L00-L99
XIII	Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo	M00-M99
XIV	Doenças do aparelho geniturinário	N00-N99
XV	Gravidez, parto e puerpério	O00-O99
XVI	Algumas afecções originadas no período perinatal	P00-P96
XVII	Malformações congênitas, deformidas e anomalias cromossômicas	Q00-Q99
XVIII	Sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório, não classificados em outra parte	R00-R99
XIX	Lesões, envenenamentos e algumas outras conseqüências de causas externas	S00-T98
XX	Causas externas de morbidade e de mortalidade	V01-Y98
XXI	Fatores que influenciam o estado de saúde e o contato com os serviços de saúde	Z00-Z99

Fonte: CID-10 (OMS)