

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
CENTRO DE PESQUISAS AGGEU MAGALHÃES
MESTRADO ACADÊMICO EM SAÚDE PÚBLICA**

DIANA NEVES ALVES

**FATORES DE RISCO PARA ÓBITO RELACIONADO À IMUNODEFICIÊNCIA:
ANÁLISE DE SOBREVIDA COM RISCOS COMPETITIVOS EM UMA COORTE
DE PESSOAS VIVENDO COM HIV**

RECIFE

2016

DIANA NEVES ALVES

**FATORES DE RISCO PARA ÓBITO RELACIONADO À IMUNODEFICIÊNCIA:
ANÁLISE DE SOBREVIDA COM RISCOS COMPETITIVOS EM UMA COORTE
DE PESSOAS VIVENDO COM HIV**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Acadêmico em Saúde Pública do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz para obtenção do grau de Mestre em Ciências.

ORIENTADORA: Profa. Dra. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque

COORIENTADORA: Dra. Cristiane Campello Bresani-Salvi.

RECIFE

2016

Catálogo na fonte: Biblioteca do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães

A474f Alves, Diana Neves.

Fatores de risco para óbito relacionado à imunodeficiência: análise de sobrevivência com riscos competitivos em uma coorte de pessoas vivendo com Hiv / Diana Neves Alves.— Recife: [s. n.], 2016.

144 p.: il.

Dissertação (Mestrado Acadêmico em Saúde Pública) - Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz.

Orientadora: Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque; coorientadora: Cristiane Campello Bresani-Salvi.

1. Hiv. 2. Morte. 3. Síndrome de Imunodeficiência Adquirida - mortalidade. 4. Fatores de Risco. I. Albuquerque, Maria de Fátima Pessoa Militão de. II. Bresani-Salvi, Cristiane Campello. II. Título.

CDU 616.974

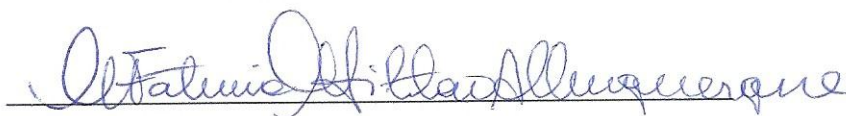
DIANA NEVES ALVES

**FATORES DE RISCO PARA ÓBITO RELACIONADO À IMUNODEFICIÊNCIA:
ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA COM RISCOS COMPETITIVOS EM UMA COORTE
DE PESSOAS VIVENDO COM HIV**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Acadêmico em Saúde Pública do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz para obtenção do grau de Mestre em Ciências.

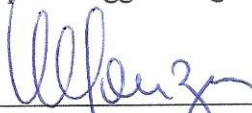
Data de aprovação: 18/04/2016

BANCA EXAMINADORA



Profa. Dra. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque (Orientadora)

Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães/Fiocruz



Dr. Wayner Vieira de Souza (Titular Interno)

Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães – FIOCRUZ

Dra. Magda Maruza Melo de Barros Oliveira (Titular Externo)

Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco

AGRADECIMENTOS

O encerramento de mais essa etapa de minha formação acadêmica, em que nada foi fácil, nem tampouco tranquilo, se deve grande parte ao apoio que encontrei em tantas pessoas com quem tive a honra e o prazer de conviver. Não apenas foi possível me beneficiar de grandes oportunidades acadêmicas como também de viver uma grande experiência, da qual sempre reservarei as melhores lembranças e cultivarei valiosas amizades. Se nenhum homem é uma ilha isolada, como diz o poeta, minhas ligações com o continente foram muitas e fortíssimas, apesar da distância natural que uma dissertação impõe ao convívio normal.

A Deus, Inteligência Suprema causa primeira de todas as coisas, a quem a gratidão da manifestação da vida e de seus atributos deve ser eterna.

A minha família, por ser minha maior fonte de inspiração, força e amor. Especialmente a minha mãe Maria José que, por seu amor incondicional e pela forma como ao longo desses anos, tão bem, soube ajudar-me, ao me incentivar perante os desafios, a fazer mais e melhor. Seus ensinamentos de honestidade e humildade, acima de tudo, continuam me guiando.

Aos meus irmãos Débora e Wellington, pela fraternidade e por serem exemplos de família inspiradora do respeito, do zelo e do amor, com quem partilho a alegria deste momento.

A Robson, meu companheiro de percurso vivencial, ouvinte atento de inquietações, desânimos e sucessos, pela inestimável confiança, dedicação e pela valorização sempre tão entusiasta do meu trabalho e por tudo o que representa para mim...

Aos meus colegas de pós graduação, pelos momentos de entusiasmo partilhados em conjunto. Especialmente aos queridos Dinalva, Ana Irene e Bruno irmãos que a vida trouxe, elementos permanentes num mundo transitório.

Reservo agradecimento especial à minha orientadora prof. Dra. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque verdadeira incentivadora de novas perspectivas nas pesquisas científicas, que se mostrou ser não apenas uma excelente e competente orientadora, mas

também uma amiga cuidadosa, que confiou em minha determinação e me oportunizou trabalhar ao seu lado, mesmo sem me conhecer previamente. Agradeço por ter me conduzido a superação de meus limites e aberto as portas do CPqAM para uma excelente experiência acadêmica e pela impecável condução deste trabalho.

Agradeço a minha coorientadora Cristiane Bresani pela disponibilidade, dedicação e especial atenção nas revisões e sugestões, fatores fundamentais que levaram à concretização deste trabalho.

Aos professores Paulette Cavalcante e Rafael Moreira agradeço o apoio, amizade e incentivos constantes ao longo de todo o mestrado, além dos diálogos e reflexões nas diferentes interfaces no campo da saúde pública, lições até hoje valiosas.

Agradeço, ainda, ao prof. Ricardo Ximenes, Ulisses Montarroyos e Wayner Vieira pelas discussões metodológicas que enriqueceram este trabalho. A Joanna D'arc Batista pela preciosa contribuição.

A todos os participantes do Grupo Aids/PE. A todos os pacientes envolvidos neste trabalho, a quem desejamos que nossos resultados contribuam para uma assistência à saúde cada vez melhor. Ao CPqAM, e a Facepe pela bolsa concedida.

Quero partilhar com todos a alegria de conseguir vencer os desafios continuamente!

“É tão bonito quando a gente entende

Que a gente é tanta gente onde quer que a gente vá

É tão bonito quando a gente sente

Que nunca está sozinho

por mais que pense estar (caminhos do coração- Gonzaguinha.)

ALVES, Diana Neves. **Fatores de risco para óbito relacionado à imunodeficiência**: análise de sobrevida com riscos competitivos em uma coorte de pessoas vivendo com HIV. 2016. Dissertação (Mestrado acadêmico em Saúde Pública) - Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2016.

RESUMO

As taxas de mortalidade entre pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHA) ainda são superiores às observadas na população geral. No Nordeste do Brasil, as causas relacionadas à imunodeficiência ainda contribuem com parcelas expressivas dos óbitos. O conhecimento do perfil desses óbitos é importante para que intervenções possam ser direcionadas de forma adequada. Nessa perspectiva, essa dissertação tem por objetivo descrever as causas do óbito, utilizando o sistema de classificação *CoDe* e analisar a sobrevida de uma coorte de PVHA e os fatores de risco para óbitos relacionados à imunodeficiência do HIV. A população de estudo foi composta por 2.372 PVHA acompanhadas entre julho de 2007 e dezembro de 2012. Os óbitos foram classificados como relacionados e não relacionados à imunodeficiência pelo sistema *CoDe*. Os instrumentos do *CoDe* foram traduzidos e disponibilizados para que possam ser utilizados mais amplamente no Brasil. Foram realizadas análises de sobrevida, para o cálculo da subdistribuição da razão de risco utilizando o modelo estatístico proposto por Fine e Gray (1999) que pondera o óbito para eventos competitivos. Ao final do período de estudo, ocorreram 315 óbitos, desses 73,6% foram classificados como relacionados à imunodeficiência. As infecções definidoras de Aids foram as causas mais comuns de óbito, sendo a tuberculose a mais frequente. A taxa de mortalidade geral na coorte foi de 3,1/100 pessoas-ano. Os fatores de risco para o óbito relacionado à imunodeficiência do HIV foram: tuberculose durante a coorte; ter anemia ou CD4 inferior a 200 cel./mm³ e não ter trabalho. Apresentar sobrepeso/obesidade ou o consumo leve de álcool apresentaram efeito protetor para óbito por imunodeficiência. Conhecer os fatores de risco do óbito permite atuar preventivamente, aumentando o tempo de sobrevida dessa população.

Palavras-chave: HIV. Morte. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. Fatores de risco

ALVES, Diana Neves. **Risk factors for death related to immunodeficiency:** survival analysis with competing risks in a cohort of people living with HIV. 2016. Dissertation (Academic Master's Degree in Public Health Masters in Public Health) - Aggeu Magalhães Research Center, Oswaldo Cruz Foundation, Recife, 2016.

ABSTRACT

Mortality rates among people living with HIV/AIDS (PLHA) are still higher than those observed in the general population. In northeastern of Brazil, the causes related to immunodeficiency still contribute with significant portions of deaths. Knowledge of the profile of these deaths is important so that interventions can be targeted appropriately. In this perspective, the dissertation aims to describe the causes of death using the CoDe System and to analyze the survival of a cohort of PLHA and the risk factors to death related to immunodeficiency of HIV. The studied population was composed by 2,372 PLHA followed from July 2007 to December 2012. The deaths were classified as related or unrelated to immunodeficiency by CoDe System. The CoDe instruments have been translated and are available so that can be used more widely in Brazil. Survival analyses were performed to calculate the sub-distribution of hazard ratio using the statistical model proposed by Fine and Gray (1999) that ponders for competitive events. At the end of the study period occurred 315 deaths, 73.6% of these were classified as related to immunodeficiency. The AIDS-infections were the most common causes of death, and the tuberculosis was the most frequent. The general mortality rate in the cohort was 3.1/100 people-year. The risk factors for death related to HIV immunodeficiency were: tuberculosis during cohort; to have anemia or CD4 lower to 200 cell./mm³ and not having a job. Having overweight/obesity and mild consumption of alcohol presented protector effect to death related to immunodeficiency. Knowing the risk factors of death allows acting preventively increasing the survival time of this population.

Keywords: HIV. Death. Acquired immunodeficiency Syndrome. Risk Factors.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Cobertura da Terapia Antirretroviral na América Latina, 2013	18
Quadro 1	Variáveis preditivas	37
Figura 2	Classificação dos óbitos a partir do <i>CoDe</i>	36
Figura 3	Modelo Teórico	39
Quadro 2	Frequências das causas de óbito de acordo com o sistema de codificação <i>CoDe</i> , entre 232 óbitos relacionadas à imunodeficiência numa coorte de PVHA (Recife, Pernambuco – Brasil, 2007 a 2012)	43
Quadro 3	Frequências das causas de óbito de acordo com o sistema de codificação <i>CoDe</i> entre, 83 óbitos não relacionados à imunodeficiência numa coorte de PVHA (Recife, Pernambuco – Brasil, 2007 a 2012)	46
Figura 4	Taxa de incidência cumulativa de óbitos relacionados à imunodeficiência em uma coorte de 2372 PVHA (Recife, Pernambuco – Brasil, 2007 a 2012)	50
Figura 5	Taxas de incidência cumulativa de óbitos relacionados à imunodeficiência segundo ter tido ou não tuberculose durante o seguimento de uma coorte de 2372 PVHA (Recife, Pernambuco – Brasil, 2007 a 2012)	51

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 Comparação das características sociodemográficas/hábitos de vida e clínicas entre os óbitos relacionados à imunodeficiência e não relacionados à imunodeficiência em uma coorte de 2.372 PVHA (Recife, Pernambuco – Brasil, 2007 a 2012). 48
- Tabela 2 Taxas de mortalidade geral, segundo causas relacionadas e não relacionadas à imunodeficiência, por pessoa tempo de seguimento em 2.372 PVHA (Recife, Pernambuco – Brasil, 2007 a 2012). 50
- Tabela 3 Modelo bivariado de associação de variáveis sociodemográficas e hábitos de vida com subdistribuição de risco de óbito por causas relacionadas à imunodeficiência do HIV considerando os demais óbitos como eventos competitivos em 2.372 PVHA (Recife, Pernambuco – Brasil, 2007 a 2012). 52
- Tabela 4 Modelo bivariado de associação de variáveis clínicas de acordo com taxas de subdistribuição de risco de óbito por causas relacionadas à imunodeficiência do HIV considerando os demais óbitos como eventos competitivos em 2.372 PVHA (Recife, Pernambuco – Brasil, 2007 a 2012). 53
- Tabela 5 Modelo multivariado de associação de variáveis clínicas de acordo com taxas de subdistribuição de risco de óbito por causas relacionadas à imunodeficiência do HIV considerando os demais óbitos como eventos competitivos em 2.372 PVHA (Recife, Pernambuco – Brasil, 2007 a 2012). 54

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Aids	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
APVP	Anos Potenciais de Vida Perdidos
AZT	Zidovudina
CASCADE	<i>Concerted Action on SeroConversion to AIDS and Death in Europe</i>
CD4	Célula linfocitária com proteína de superfície da membrana celular 4
CD8	Célula linfocitária com proteína de superfície da membrana celular 8
CID10	Classificação Internacional de Doenças e Problemas relacionados à saúde – Décima revisão
CoDe	<i>Coding Causes of Death in HIV Protocol</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CRF	<i>Case Report Form</i>
D:A:D	<i>Data collection on Adverse events of Anti-HIV Drugs</i>
DIP	Doenças infecto-parasitárias
DCV	Doenças cardiovasculares
DO	Declarações de Óbito
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DST	Doenças Sexualmente Transmissíveis
EUA	Estados Unidos da América
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
HAART	<i>Highly Active Antiretroviral Therapy</i>
Hb	Hemoglobina
HCP	Hospital Correia Picanço
HIV	<i>human immunodeficiency virus</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HUOC	Hospital Universitário Oswaldo Cruz
IC	Intervalo de Confiança
IMC	Índice de Massa Corporal
Lacen-PE	Laboratório Central de Pernambuco
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pessoas-Ano
PVHA	Pessoas Vivendo com HIV/Aids
RC	Risco Competitivo

ReCoDe	Formulário para relato e codificação do óbito em HIV
RevCoDe	Formulário para Revisão da Codificação e classificação do óbito em HIV
RNA	<i>Ácido ribonucleico</i>
SAE	<i>Serviços de Assistência Especializada</i>
SIM	<i>Sistema de Informação de Mortalidade</i>
SINAN	<i>Sistema de Informação de Agravos e Notificação</i>
SUS	<i>Sistema Único de Saúde</i>
TARV	<i>Terapia antirretroviral altamente potente</i>
TB	<i>Tuberculose</i>
TBL	<i>Tuberculose latente</i>
TCLE	<i>Termo de Consentimento Livre e Esclarecido</i>
UFPE	<i>Universidade Federal de Pernambuco</i>
UNAIDS	<i>Joint United Nations Programme on HIV/Aids</i>
UPE	<i>Universidade de Pernambuco</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REFERENCIAL TEÓRICO	15
2.1	Mortalidade em Pessoas Vivendo com HIV/Aids	16
2.1.1	<i>Eras pré e pós introdução da TARV</i>	16
2.1.2	<i>Tendência da mortalidade em PVHA</i>	19
2.2	Causas de óbito e sua classificação entre PVHA	20
2.2.1	<i>Óbitos relacionados e não relacionados à imunodeficiência do HIV</i>	20
2.2.2	<i>Fatores de risco para óbitos relacionados à imunodeficiência</i>	23
2.2.3	<i>Óbitos não relacionados á imunodeficiência em PVHA: um evento competitivo nas análises de sobrevida com óbitos relacionados à imunodeficiência</i>	27
3	JUSTIFICATIVA	30
4	OBJETIVOS	31
4.1	Objetivo Geral	31
4.2	Objetivos Específicos	31
5	PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS	32
5.1	Desenho do estudo	32
5.2	Local, população e período do estudo	32
5.3	Critérios de elegibilidade	33
5.4	Variáveis do estudo	33
5.4.1	<i>Variáveis dependentes (desfechos)</i>	33
5.4.1.1	<i>Óbito por causas relacionadas à imunodeficiência do HIV</i>	35
5.4.1.2	<i>Evento competitivo</i>	35
5.4.1.3	<i>Tempo de seguimento</i>	36
5.4.2	<i>Variáveis preditivas do óbito relacionado ao HIV</i>	36
5.4.3	<i>Modelo Teórico</i>	38
5.5	Instrumentos de coleta e padronização das técnicas	39
5.6	Amostragem e poder do estudo	40
5.7	Fontes e instrumentos para aferição e coleta de dados	40
5.8	Processamento e análise dos dados	40
5.9	Considerações éticas	42
6	RESULTADOS	43

6.1 Padronização e classificação das causas de óbito em pessoas vivendo com HIV/Aids pelo sistema <i>CoDe</i>	43
6.2 Taxas de incidência e Fatores associados ao óbito relacionado à imunodeficiência ..	47
7 DISCUSSÃO	55
7.1 Sobre os resultados	55
<i>7.1.1 Padronização e classificação das causas de óbito em pessoas vivendo com HIV/Aids pelo sistema <i>CoDe</i></i>	55
<i>7.1.2 Taxas de incidência e Fatores associados ao óbito relacionado à imunodeficiência</i>	58
7.2 Considerações Metodológicas	61
8 CONCLUSÃO	62
REFERÊNCIAS	63
APÊNDICE A - Artigo 1- Padronização das causas de óbito em pessoas vivendo com HIV/Aids pelo sistema <i>CoDe</i>	71
APÊNDICE B - Artigo 2- Predictors of immunodeficiency-related death in a cohort of low income people living with HIV: a competing risks survival analysis	90
APÊNDICE C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	116
APÊNDICE D – Questionário Padronizado	118
ANEXO A – Formulário para Relato de Caso de Óbito em HIV – ReCoDe	122
ANEXO B - Formulário para Revisão e Codificação do óbito em HIV – RevCoDe	130
ANEXO C – Carta de anuência dos dois serviços de saúde envolvidos na pesquisa (HUOC e HCP)	134
ANEXO D – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do CCS/UFPE	137
ANEXO E – Anuência para uso do Banco de Dados	138

1 INTRODUÇÃO

A pandemia de Aids foi marcada na década de 80 e 90, pela emergência de doenças infecto-parasitárias oportunistas, anteriormente consideradas raras, assim como, pelo surgimento de novas doenças específicas da infecção pelo HIV e de seu tratamento (FAUCI, 2007). A partir da década de 90 o advento da terapia antirretroviral altamente potente (TARV) resultou em rápida e progressiva redução das taxas de incidência de óbitos entre as pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHA) (BATISTA, 2010; WEBER et al., 2013).

No Brasil, essas mudanças começaram a ocorrer a partir de 1996 (PACHECO et al., 2009; PAULA et al., 2014), quando a TARV foi introduzida no Sistema Único de Saúde (SUS). Estudo realizado no sudeste do Brasil mostra uma diminuição drástica ao longo do tempo da taxa de mortalidade por causas relacionadas à Aids, ao verificar que a taxa de mortalidade caiu de 9,19/100 pessoas/ano, no período de 1986-1991, para 1,35 óbitos/100 pessoas/ano, no período de 2007-2009, o que resultou em maior sobrevida dessa população (GRINSZTEJN et al., 2013).

Como consequência da maior sobrevida, têm-se observado a modificação do perfil das causas de óbito, com aumento da frequência das causas por doenças não relacionadas à imunodeficiência (BATISTA, 2010; BRITO; CASTILHO; SZWARCOWALD, 2005), como os cânceres não relacionados à Aids, doenças cardiovasculares e hepáticas, além de outras comorbidades relacionadas à idade, tornando as causas de óbito mais diversificadas (PAULA et al., 2014; SMITH et al., 2014).

Contudo, tanto em países desenvolvidos, quanto nos em desenvolvimento, as taxas de mortalidade entre as PVHA ainda são superiores às taxas observadas na população geral. No Brasil, as causas relacionadas à imunodeficiência ainda contribuem com parcelas expressivas dos óbitos, o que implica na necessidade de maior investigação dos seus fatores preditivos, e a tuberculose ainda é a principal delas (GRINSZTEJN et al., 2013; MARCY et al., 2014). Diante desse cenário, em Pernambuco, constatou-se que o perfil de óbitos em PVHA, possui componentes de causas múltiplas que mescla características do período "pré-TARV" e "TARV" (BATISTA, 2010).

Estudos apontam que a contagem de células CD4 mais baixa, o baixo peso, e desenvolver comorbidades, a exemplo da anemia e da tuberculose, aumentam significativamente o risco desses óbitos (FLOYD et al., 2012; GIRARDI et al., 2012; TADESSE et al., 2014;), bem como fatores relacionados ao estilo de vida como o uso de

drogas ilícitas e o uso abusivo do tabaco e do álcool (HELLEBERG et al., 2013; OBEL et al., 2011).

O conhecimento da incidência do óbito, de suas causas e seus fatores preditivos é importante para que intervenções possam ser direcionadas de forma adequada. Entretanto, métodos diferentes de classificação e codificação têm sido empregados em investigações sobre o óbito em PVHA, dificultando a compilação dos registros e a comparabilidade de resultados (OLSEN, 2005). O sistema da Classificação Internacional de Doenças (CID) da Organização Mundial de Saúde é amplamente utilizado, porém, não abrange algumas doenças definidoras de Aids e efeitos adversos dos antirretrovirais (KOWALSKA et al., 2011a; THE ANTIRETROVIRAL THERAPY COHORT COLLABORATION, 2010).

Com essa preocupação, um consenso de especialistas criou e lançou em 2004 o *Coding Causes of Death in HIV (CoDe) Protocol* (COPENHAGEN HIV PROGRAMME, 2013), um sistema internacional padronizado de codificação e classificação de óbitos em PVHA. No entanto, as ferramentas do *CoDe* não têm sido sistematicamente aplicadas na prática clínica e de pesquisa.

Hernando et al. (2012) encontraram resultados diferentes com algoritmos baseados no *CoDe* e no CID-10, classificando 53% dos óbitos como relacionados ao HIV/Aids ao utilizar o *CoDe*; e 70% ao aplicar o CID-10, que codificou como HIV/Aids as hepatites, infecções e causas mal definidas. Essas diferenças podem levar a erros de classificação e serem fontes de vieses de estimação, mascarando as reais associações com as causas específicas do óbito. Apenas dois estudos brasileiros utilizaram a metodologia do *CoDe*, ambos no sudeste do Brasil, e esses relataram diminuição das taxas de incidência do óbito por causas relacionadas à Aids, embora ainda se registre uma expressiva frequência desses óbitos (62%) (GRINSZTEJN et al., 2013; PACHECO, 2009).

No Nordeste do Brasil, não existem estudos publicados sobre o perfil das causas de óbito, sua incidência e fatores de risco em PVHA utilizando um algoritmo padronizado para classificação do óbito, específico para essa população.

Nessa perspectiva, o presente estudo teve como objetivo descrever as causas do óbito, utilizando o sistema de classificação *CoDe* e analisar a sobrevida de uma coorte de PVHA e os fatores de risco para óbitos relacionados à imunodeficiência do HIV, utilizando o modelo de análise de sobrevida para risco competitivo de Fine e Grey.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

Foi dividido em dois tópicos: Mortalidade em pessoas vivendo com HIV/Aids e Causas de óbito e sua classificação em pessoas vivendo com HIV/Aids

2.1 Mortalidade em Pessoas Vivendo com HIV/Aids

2.1.1 Eras pré e pós introdução da TARV

Reconhecida pela primeira vez em 1981, a Aids foi identificada nos Estados Unidos da América (EUA), em um número elevado de homossexuais jovens, do sexo masculino, que apresentavam doenças decorrentes de disfunção da imunidade celular (pneumonia por *Pneumocystis carinii* e sarcoma de Kaposi), levando à conclusão de que se tratava de uma nova doença. No Brasil, a Aids foi inicialmente diagnosticada em 1982, em adultos do sexo masculino (BRASIL, 2006; FAUCI, 2007).

Caracterizada por uma depleção das células T CD4+ e uma expansão de células T CD8+ ativadas, a síndrome da imunodeficiência adquirida, dois anos após sua identificação inicial, foi associada ao HIV como agente causal em 1983 (VELLA et al., 2012). Esta descoberta-chave permitiu o esclarecimento sobre as medidas complexas utilizadas pelo vírus para entrada e saída das células invadidas, o que possibilitou grandes progressos ao longo das últimas três décadas (ALBUQUERQUE; BRITO; SANTOS, 2014; HO; KARIM; SIMON, 2010).

O HIV é um retrovírus com genoma RNA, que utiliza a enzima transcriptase reversa para multiplicar-se, o qual é responsável pela transcrição do RNA viral para uma cópia DNA, integrando-se ao genoma do hospedeiro. É um vírus envolto com glicoproteínas na sua superfície, responsáveis por sua entrada na célula (STRICHER et al., 2008). O receptor primário das células T CD4 para o vírus, é a molécula CD4 que, utilizando diferentes co-receptores, pode infectar linfócitos T e/ou macrófagos (GÜNTARD, 2013).

Avanços expressivos foram alcançados desde a compreensão estrutural e genética do vírus e da patogênese da doença, informações essenciais para o diagnóstico, prevenção e o tratamento. Indubitavelmente, os avanços mais significativos têm sido no desenvolvimento de drogas antirretrovirais (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2012). O tratamento com antirretrovirais teve início em 1987, denominada Era pré-TARV, com a atuação direta de um grupo de medicamentos inibidores da transcriptase reversa. O primeiro a ser aprovado para

uso em PVHA foi a zidovudina (AZT) (BRAUN et al., 2014). No início da década de 1990 seguiram-se outras substâncias deste grupo de drogas, marcando o início da terapia antirretroviral de hoje.

A partir do desenvolvimento de novas classes de medicamentos, particularmente a dos inibidores de protease altamente eficientes, em meados dos anos 90 até a atualidade, teve início o conceito de Terapia Antirretroviral Combinada ou Altamente Potente (TARV), que consiste em uma combinação de pelo menos três classes diferentes de substâncias ativas, estabelecendo-se uma nova Era da terapia (BRAUN et al., 2014). A atividade antirretroviral e a compatibilidade dessas drogas aumentaram e os compostos mais recentemente desenvolvidos produzem menos eventos relacionados à toxicidade do que os inicialmente utilizados durante os anos 1980 e 1990 (BRAUN et al., 2014; PALELLA et al., 2006). Atualmente 30 substâncias a partir de sete classes de medicamentos foram aprovadas, constituindo tratamentos mais seguros e com posologias mais cômodas (BRAUN et al., 2014).

Outro aspecto importante é a diminuição rápida da viremia até a completa supressão da replicação viral ($HIVRNA < 50$ cópias / ml), sendo observado paralelamente o aumento de linfócitos CD4+ como marcador do estado imunológico (BRAUN et al., 2014; MOCROFT et al., 2007) e diminuição da infectividade (COHEN, 2011).

A TARV tem sido fundamental para assegurar uma maior expectativa de vida. Atualmente, nos países onde as PVHA têm amplo acesso ao tratamento, esta condição tem sido de mais fácil manuseio e considerada crônica, bem diferente do que ocorria nos primeiros na Era pré-TARV. (BRENNER, 2007; MURPHY, 2011). Estudos observacionais e ensaios clínicos têm verificado reduções drásticas na morbimortalidade de PVHA, como resultado da TARV (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2016; HUANG et al., 2015; ZHENG et al., 2014).

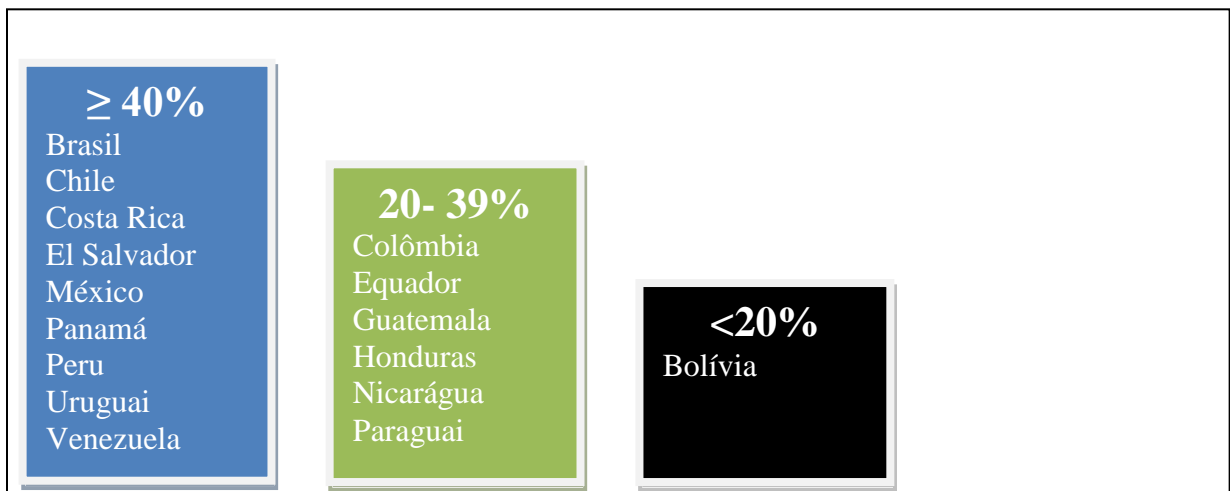
Apesar desses sucessos inquestionáveis, desafios ainda se colocam no campo das políticas públicas, como o diagnóstico tardio da infecção pelo HIV e consequente retardo no início do tratamento, o que dificulta o controle da carga viral e leva ao desenvolvimento de infecções oportunistas (PALMISANO; VELLA, 2011; VELLA et al., 2012).

Além disso, o acesso aos cuidados ainda é divergente entre países ricos e pobres do mundo. Nos países desenvolvidos, houve uma rápida melhoria nas condições de saúde de PVHA, o que demandou um elevado custo orçamentário. Enquanto em países em desenvolvimento uma grande parcela de PVHA não tem acesso a TARV por possuírem recursos limitados (VELLA et al., 2012). Em 2013, vinte e dois milhões de indivíduos no

mundo ainda não estavam acessando a terapia antirretroviral (63%). As proporções de pessoas que não tinham acesso ao tratamento antirretroviral são de 58% na África do Sul, 64% na Índia e 80% na Nigéria. De todos os óbitos relacionados à Aids na África subsaariana, 19% ocorrem na Nigéria. Na Ásia, 51% desses óbitos ocorrem na Índia (JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS, 2014).

A América Latina continua a ser uma região com alta cobertura antirretroviral. Aproximadamente 45% dos 1,6 milhões de PVHA tem acesso à terapia antirretroviral, embora existam variações dentro dos países (Figura 1) (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2013).

Figura 1– Cobertura da Terapia antirretroviral na América Latina, 2013



Fonte: Joint United Nations Programme on HIV/Aids (2014)

O Brasil foi pioneiro entre os países em desenvolvimento a fornecer tratamento antirretroviral gratuito, através do programa de controle da Aids do Ministério da Saúde. Conquista alcançada com a produção local de drogas genéricas que reduziram os custos. Em 2005, menos de 20% da população de PVHA no Brasil não tinha cobertura antirretroviral (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2006). A partir de meados da década de 90, após a ampla distribuição da TARV no Sistema Único de Saúde brasileiro, foi registrada uma significativa diminuição na mortalidade geral dessa população (BRITO; CASTILHO; SZWARCOWALD, 2005).

O estado de Pernambuco apresentou, no período de 1990 a 2005, 4856 óbitos por Aids e acumulou 161.857 Anos Potenciais de Vida Perdidos (APVP) atribuídos à Aids, correspondendo a 1,96% do total de APVP no estado entre os anos de 1990 e 2005. Contudo, após a introdução da TARV, igualmente foi observada uma tendência de desaceleração na

mortalidade geral e nos APVP (BATISTA, 2010). Embora muitos avanços no tratamento da Aids tenham sido alcançados, a mortalidade e suas causas são ainda problemas de saúde pública a serem suplantados (CASTILHO; ESCUDER, 2011; GRANGEIRO; ROCHA et al., 2011).

2.1.2 Tendência da mortalidade em PVHA

É importante destacar que a baixa contagem de células CD4 são coordenadas por linfócitos T CD4+, sua diminuição resulta em insuficiência gradativa da resposta imune. Os agravos decorrentes dessa imunodeficiência vão desde infecção assintomática a doenças graves e fatais, tais como infecções oportunistas e cânceres (DORGHAM; FÉVRIER; REBOLLO, 2011), cujos risco e gravidade crescem à medida que se reduz o número destes linfócitos (OKOYE; PICKER, 2013).

Conforme abordado no tópico anterior, a combinação de drogas usadas na TARV reduz a carga viral do HIV, melhora funções imunológicas e o bem-estar clínico (BARNABAS et al., 2014; MÜLLER-TRUTWIN; PAIARDINI, 2013). A partir da reconstituição imune, os padrões de morbimortalidade têm se modificado, pois a prevalência de condições definidoras de Aids têm diminuído substancialmente e a sobrevida tem se prolongado em pessoas com acesso à terapia (COWELL et al., 2015).

Estudos têm relatado que as causas de morte relacionadas à Aids continuam se apresentando com expressiva frequência; contudo, outras condições não relacionadas à Aids vêm se configurando no cenário mundial como importantes causas de morte, caminhando para uma mudança de perfil (MURRAY et al., 2014), particularmente em populações onde os pacientes conseguem manter os níveis de linfócitos CD4+ ≥ 200 cel./mm³ (SMITH et al., 2014).

Outros estudos corroboram para os benefícios da TARV na sobrevida de PVHA (WEBER et al., 2013). Em uma coorte de 3.322 pessoas em Porto Rico, entre os anos de 1992 e 2003, a TARV foi associada com uma redução na taxa de mortalidade, com declínio de 50% quando comparada com pacientes sem tratamento, independentemente do sexo e estágio da infecção pelo HIV. Encontrou-se ainda uma redução nas mortes relacionadas à imunodeficiência (MAYOR et al., 2005).

Na Coreia do Sul obtiveram-se conclusões semelhantes e foi destacado que óbitos relacionados à Aids declinaram (60,9% - 41,3%) do período pré ao pós-TARV (1990 a 2011) (LEE et al., 2013). Em uma coorte acompanhada nos EUA, Europa e Austrália, o tratamento

antirretroviral fez declinar as taxas de mortalidade geral de 17,5/1.000 pessoas-ano em 1999/2000 para 9,1 em 2009/2011, com tendências semelhantes de declínio nas taxas de mortalidade relacionada à imunodeficiência (SMITH et al., 2014).

No Brasil, analogamente ao que tem sido relatado nos países desenvolvidos, os padrões de mortalidade têm se modificado na Era TARV, e tem se observado crescimento dos óbitos não relacionados ao HIV (BATISTA, 2010), no Rio de Janeiro esse crescimento foi de 16,3% em 1999 para 24,1% em 2004 (PACHECO, 2008). Em uma coorte no sudeste do Brasil foi observada uma queda acentuada nas taxas de mortalidade geral, impulsionada pela diminuição de mortes relacionadas à Aids de 9,19 mortes/100 pessoas-ano entre 1986 e 1991 para 1,35/100 pessoas-ano entre 2007 e 2009 (GRINSZTEJN, 2013).

No Estado de Pernambuco, a evolução temporal dos óbitos por Aids, mostrou que a mortalidade apresentou crescimento contínuo e uniforme até 1996. A partir de 1997 foi observada redução progressiva do número de óbitos e seus coeficientes, impulsionada pela redução de algumas doenças de origem infecciosa e parasitárias (BATISTA, 2010). No entanto, a introdução da terapia combinada, a partir de 1996, não parece ter sido suficiente para perpetuar uma tendência de redução das taxas de mortalidade com a mesma expressividade com que ocorreu em outros países e em alguns Estados do Brasil, localizados principalmente nas Regiões Centro-Oeste e Sudeste. Em Pernambuco o perfil da mortalidade por Aids ainda possui componentes de causas múltiplas combinando características dos períodos pré e pós introdução da TARV (BATISTA, 2010; CRUZ; REIS; SANTOS, 2007; GRINSZTEJN, 2013).

2.2 Causas de óbito e sua classificação entre PVHA

2.2.1 Óbitos relacionados e não relacionados à imunodeficiência do HIV

Até o início deste século, tinham-se como instrumentos para classificação das causas da morte em PVHA o uso de atestados de óbito e o Sistema de Codificação Internacional de Doenças - CID da Organização Mundial de Saúde. Contudo, esses instrumentos têm sua confiabilidade contestada, tendo em vista as conhecidas falhas no processo de preenchimento dos atestados de óbito e à insuficiência do CID para englobar novos agravos e doenças relacionadas à Aids (KOWALSKA et al., 2011a).

A preocupação com uma melhor caracterização do óbito em PVHA tornou-se evidente na Era-TARV devido à expressiva mudança na sobrevida e nas causas de mortalidade. Diante

deste cenário, encontrava-se dificuldade na realização de estudos comparativos em diferentes populações ao longo do tempo, devido à falta de padronização na codificação das causas de morte em PVHA (OLSEN et al., 2005). Nesse contexto surgiu o protocolo *CoDe*, um sistema padronizado de codificação e classificação de óbitos em PVHA.

O Projeto *CoDe* foi iniciado em julho de 2004 em Copenhague como resultado de um consenso entre pesquisadores quanto à necessidade de uma classificação internacional padronizada que englobasse condições mórbidas específicas da infecção pelo HIV e de seu tratamento (COPENHAGEN HIV PROGRAMME, 2013). O protocolo foi testado inicialmente em fase piloto em 80 casos de mais de 20 clínicas, resultando no lançamento da sua versão final em fevereiro de 2005. Posteriormente, a metodologia foi validada a partir de 491 casos de óbito relatados entre 2004 e 2008 no estudo multicêntrico *Data collection on Adverse events of Anti-HIV Drugs (D:A:D)* (KOWALSKA et al., 2011b).

Atualmente o protocolo encontra-se na versão 2.3, lançada em agosto de 2013 (COPENHAGEN HIV PROGRAMME, 2013) e compreende dois instrumentos e suas respectivas instruções de preenchimento. O *CoDe Case Report Form* é um instrumento de coleta de dados para estabelecer a sequência de eventos que levaram ao óbito, enquanto que o *CoDe Review Form* é utilizado para a revisão central dos casos de óbito (processo de avaliação realizado por 2 ou mais revisores independentes qualificados, cuja tarefa é estabelecer e codificar as causas do óbito imediatas, contribuintes e básica e classificar o caso como relacionado ou não à imunodeficiência (KOWALSKA et al., 2011a; OLSEN et al., 2005).

Desse modo, o *CoDe* constitui-se em uma estratégia para reduzir a heterogeneidade entre os estudos sobre as tendências emergentes na mortalidade em indivíduos infectados pelo HIV, possibilitando a comparabilidade e a estimação de estatísticas sumárias, que em última análise constituem-se nos mais altos graus de evidência. Diante da sua importância para uma melhor categorização das causas de morte relacionadas e não relacionadas à Aids, alguns estudos já utilizaram o protocolo *CoDe*, no entanto, a metodologia ainda não se difundiu.

No estudo multicêntrico *Concerted Action on SeroConversion to AIDS and Death in Europe* (CASCADE), uma colaboração entre pesquisadores de 23 coortes na Europa, Canadá e Austrália com dados de 1996-2006, causas não definidoras de Aids contribuíram com mais da metade dos óbitos (55,7%) configurando-se como principais as infecções, doenças hepáticas, cânceres e doenças cardiovasculares (MARIN et al., 2009).

Do mesmo modo, um estudo de sete coortes suíças entre 1988 e 2010, identificou as causas de morte não-Aids como as mais frequentes - cânceres (19%); Insuficiência hepática

(15%); infecções (9%); abuso de substâncias (7%); suicídio e infarto do miocárdio (ambos com 6%), enquanto óbitos codificados como Aids representaram 16% (WEBER et al., 2013).

Em um estudo envolvendo 13 coortes da Europa e América do Norte, cujos 1.597 óbitos entre 1996 e 2006 foram retrospectivamente classificados nas categorias de causas específicas do protocolo *CoDe*, 49,6% foram classificados como relacionados à imunodeficiência do HIV, destes 46,2% foram infecções e 29,8% cânceres. As causas de mortes não atribuíveis à imunodeficiência que obtiveram maior frequência foram os cânceres (11,8%), infecções (8,2%), doenças cardiovasculares (7,9%), violência (7,8%) e doença hepática (7,1%) (THE ANTIRETROVIRAL THERAPY COHORT COLLABORATION, 2010).

Da mesma forma, em uma coorte espanhola entre 2004 e 2008, as causas de morte mais comuns, revisadas a partir do *CoDe*, foram relacionadas na proporção de 53% ao HIV/Aids, 11% às cânceres não relacionados à Aids e 9% a hepatopatias (HERNANDO et al., 2012). Do mesmo modo, em uma colaboração de 11 coortes em clínicas da Europa, EUA e Austrália, registrou-se como principais causas de morte entre 1999 e 2011 aquelas relacionadas à Aids (28%), seguidas por cânceres não definidores de Aids (15%), doenças hepáticas (13%) e doenças cardiovasculares (11%) (SMITH et al., 2014).

Estudos realizados no Brasil mostram que, embora a taxa de mortalidade geral tenha diminuído após a TARV se tornar amplamente disponível (PACHECO, 2008), manteve-se estável entre os anos de 1999 e 2006. Entre as causas relacionadas à imunodeficiência as infecções oportunistas foram as principais causas (37,6%). Entre os óbitos não relacionados à imunodeficiência, as infecções não oportunistas foram as mais frequentes (8,4%), seguidas por causas externas (4,9%) e doenças cardiovasculares (4,0%) (PACHECO, 2009).

Em outro estudo brasileiro, onde pacientes adultos foram acompanhados de 1986 a 2009, registrou-se, conforme a padronização *CoDe*, que 73,6% dos óbitos configuraram-se como Aids, as infecções oportunistas foram as principais causas específicas: tuberculose (36%), citomegalovirose (12%) e criptococose (11%). Quanto às mortes não relacionada à imunodeficiência, as infecções não oportunistas obtiveram maior frequência (69% de seps e 16% de pneumonia), seguidas das doenças cardiovasculares (GRINSZTEJN, 2013).

Tem-se demonstrado que há diferenças nos resultados de estudos ao longo do tempo a depender dos critérios utilizados na classificação de causas de morte em PVHA. Na coorte de Hernando et al. (2012), por exemplo, os autores realizaram um estudo comparativo das causas de óbito por dois algoritmos de codificação (*CoDe* e CID-10), constatando que, de acordo com o *CoDe* revisado, as causas de óbito relacionadas ao HIV/Aids foram 53%, enquanto que

utilizando o CID-10 as causas relacionadas ao HIV/Aids atingiram 70%, devido a hepatites, algumas infecções e as causas mal definidas estarem codificados como HIV /Aids, levando a uma superestimação na proporção de causas de morte-Aids quando utilizado o CID 10. Conclui-se, portanto que a padronização através do protocolo *CoDe* parece ser a melhor opção para estudos de coorte (HERNANDO et al., 2012).

2.2.2 Fatores de risco para óbitos relacionados à imunodeficiência

O termo “risco” surgiu com a constituição das sociedades modernas ocidentais tendo origem na palavra italiana “riscare”, cujo significado original era “navegar entre rochedos perigosos”, desde sua origem, em contraposição ao termo “incerteza”, pressupunha que somos capazes de controlar o futuro (ROSA, 1995).

O conceito epidemiológico de risco foi inicialmente abordado como substituto à noção de etiologia, cujo objeto de estudo constitui-se na determinação das causas e origens de dado fenômeno. Esse conceito possuía equivalência a probabilidade de ocorrência de agravo em certos indivíduos, sendo expresso pelo indicador de incidência. Tal formulação quanto ao risco em Epidemiologia foi primeiramente encontrada na obra “Epidemiologia Teórica” de Olli Miettinen. Ao formalizar-se como condição de probabilidade para ocorrências de saúde-doença tornou-se objeto de investigação da epidemiologia (ULRICH, 1996).

Na atual fase de maturação do campo epidemiológico, a abordagem do Risco como forma de apresentação dos nexos entre processo e eventos relativos à saúde-doença na sociedade moderna, tem passado por um reexame crítico das suas bases lógicas e históricas à luz de recentes transformações epistemológicas nas ciências contemporâneas (ALMEIDA-FILHO; COUTINHO, 2011).

Contrariamente, nos modelos utilizados no paradigma da epidemiologia moderna, o objeto da Epidemiologia não deve ser definido como um objeto probabilístico, porque o que constitui sua validade conceitual não é apreendida por modelos de probabilidade. Nessa concepção, o método epidemiológico opera avaliando em primeiro lugar, proposições determinísticas (sob a forma de hipóteses causais) em confronto com distribuições teóricas estocásticas. Em outras palavras, o que não é explicado pelo modelo de distribuição aleatória o é pela determinação atribuída como epidemiológica. Nestes modelos, construídos como modelos de risco, o termo “risco” designado como probabilidade ou chance de adoecer se desvia das probabilidades puramente aleatórias. Riscos são modelados e as probabilidades devido ao acaso são os resíduos (ϵ). A fundamentação da regra de prova nesse paradigma

seria a inferência estatística, utilizada como método auxiliar do teste de hipóteses (VINEIS, 1999).

Como objeto de investigação epidemiológica, estudos dos fatores de risco têm permitido capacidade preditiva às áreas de planejamento e gestão da saúde aplicando-se como operador prático de atos diagnósticos e terapêuticos. Esses estudos integram-se como suporte para estratégias fomentadoras de ações de supervisão e vigilância, como as práticas de Promoção da Saúde, destinadas a detectar, compreender e significar ocorrências para, com isso, reconhecer para fazer cessar seus efeitos em eventos similares futuros. (ALMEIDA-FILHO; COUTINHO, 2011).

Para doenças infectocontagiosas têm-se buscado fornecer elementos para avaliar objetivamente o risco que todo e qualquer indivíduo tem de ir a óbito, dado o conjunto formado por certas características individuais e sociais de seu cotidiano julgadas relevantes para a sua maior exposição ou sua menor chance de proteção. Em estudos com PVHA a associação entre a infecção pelo HIV e a elevada probabilidade de óbito tem sido documentada, incluindo aspectos de caráter biológicos, socioeconômicos, estilo de vida, relacionados ao HIV e fatores clínicos.

A literatura tem descrito importantes fatores associados a um maior risco de óbito em indivíduos infectados pelo HIV como a tuberculose (GIRARDI et al., 2012), a anemia, baixa contagem de CD4, baixo IMC (TADESSE et al., 2014), menor tempo no uso de TARV (FLOYD et al., 2012; THE ANTIRETROVIRAL THERAPY COHORT COLLABORATION, 2010), bem como fatores relacionados ao estilo de vida como ser tabagista (HELLEBERG et al., 2013) e fazer uso abusivo de álcool e drogas (OBEL et al., 2011). Quanto aos fatores sociodemográficos foram identificados o sexo masculino (TADESSE et al., 2014), estado civil (separado ou divorciado) (KPOSOWA, 2013), não ser alfabetizado (TADESSE et al., 2014), idade avançada (SPILLANE et al., 2012) e não estar desenvolvendo atividade profissional (WADA et al., 2013). Outros estudos ainda sugerem associações com o baixo nível socioeconômico (TREPKA et al., 2013).

Os linfócitos CD4 expressam o grau de imunodeficiência, sua baixa contagem é um dos principais fatores que determinam uma maior mortalidade em PVHA e sua elevação tem sido associada a uma melhor evolução clínica e sobrevida (GRINSZTEJN et al., 2013). O risco de óbito reflete a gravidade da infecção pelo HIV, predispondo a uma maior probabilidade de desenvolvimento de doenças oportunistas, que se agravam em fases mais avançadas da imunodeficiência (GELDMACHER, 2010). O uso da terapia antirretroviral é um dos principais contribuintes para melhoria do estado de imunodeficiência, aumentando de

forma expressiva a expectativa de vida, particularmente, pela redução dos óbitos por doenças oportunistas (GIRARDI et al., 2012; STERNE, 2005).

Em uma coorte de PVHA no Brasil, foi registrado que a baixa contagem de células T CD4 e o diagnóstico de Aids na linha de base aumentaram significativamente o risco de óbito relacionado e não relacionado à imunodeficiência, embora a magnitude do efeito foi muito maior para as causas relacionadas com a imunodeficiência, e o uso da TARV foi fortemente associado com um risco menor de óbito por qualquer causa (GRINSZTEJN et al., 2013). No estudo de Tadesse *et al.* (2014), pacientes com contagem de células T CD4 baixa tiveram risco duas vezes maior de mortalidade, do que os indivíduos com contagem de T CD4 >200 células/ μ L (HR = 2,1, IC 95%: 1,12, 3,89).

Autores apontam que a principal infecção oportunista que leva PVHA ao óbito é a tuberculose (TB), por acelerar o curso da infecção pelo HIV e dificultar o diagnóstico. Também tem sido demonstrada diminuição da sobrevida dessa população após o desenvolvimento de tuberculose ativa. A interação TB/HIV induz um aumento da carga viral e uma redução das células T CD4, acelerando tanto o desenvolvimento da Aids, quanto o desenvolvimento da tuberculose (DIEDRICH; FLYNN, 2011). Além das evidências do agravamento da morbidade das duas infecções devido à interação existente, os efeitos deletérios da coinfeção TB/HIV vêm refletindo também nas taxas de mortalidade (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2007).

Descrita como a principal causa de óbito em PVHA, estima-se que cerca de 20% dos portadores de HIV desenvolvam tuberculose pulmonar. Coinfectados por ambas as doenças têm um risco significativamente maior de óbito quando diagnosticadas com TB em um estágio avançado e tendem a morrer 30 dias após o diagnóstico, se não receberem tratamento (MARCY et al., 2014; SANTOS FILHO, 2006; SARACENI et al., 2008). A tuberculose foi objeto de um estudo multicêntrico espanhol, no qual foi encontrado um aumento de seis vezes na taxa de mortalidade entre coinfectados TB/HIV, em comparação com os indivíduos não coinfectados (CAYLÁ et al., 2004). Em outras coortes foi identificado que pacientes que desenvolvem TB têm um elevado risco de óbito, particularmente os que não fazem uso de TARV (GIRARDI et al., 2012). No estudo de Vijay et al. (2011) foi registrado que a coinfeção emergiu como um forte fator de risco para insucesso no tratamento e óbito.

Estudos vêm demonstrando que, em pessoas infectadas pelo HIV, a elevada prevalência de TB e mortalidade está fortemente associada a um maior grau de gravidade da anemia, sendo esta uma complicação frequente da infecção pelo HIV. No estudo de Kerkhoff et al. (2015) a anemia moderada ou grave foi o mais forte preditor independente para a

incidência de TB e óbito. A anemia em pacientes infectados pelo HIV, se persistente, está associada à diminuição substancial da sobrevivência (SULLIVAN et al., 2014; TUBOI et al., 2009). No Brasil, estudo realizado por Maruza et al. (2012) em Pernambuco, igualmente identificou que o risco de óbito em PVHA em tratamento para tuberculose é maior entre os que não usam TARV e apresentam anemia.

Na Tanzânia, estudo registrou que pacientes com anemia grave tinham quase 15 vezes mais risco de morrer durante o primeiro ano em TARV em comparação com aqueles com um nível de hemoglobina normal (JOHANNESSEN et al., 2008). Sabe-se que, a incidência de anemia aumenta com a progressão da infecção do HIV (SULLIVAN et al., 2014). Em estudo multicêntrico pacientes com hemoglobina $\leq 8,5$ g/dl apresentaram duas vezes mais risco de óbito do que aqueles com nível de hemoglobina $> 8,5$ g/dl (SIELEUNOU et al., 2009). Outro estudo registrou resultados semelhantes com razão de chances de quase duas vezes (TADESSE et al., 2014). Autores divergem se a associação entre anemia e a mortalidade é causal ou se a anemia é um marcador de progressão da infecção do HIV. A anemia pode ser também uma característica de certas doenças oportunistas ou envolver vários outros fatores etiológicos que podem estar envolvidos no desenvolvimento de sua associação com o HIV (SEMBA; GRAY, 2001). Contudo, estudos demonstraram que mesmo após o controle para a contagem de células T CD4, carga viral e coinfeções, a anemia é um preditor independente de mortalidade.

Em ensaio clínico randomizado, a mortalidade foi impulsionada principalmente pelo mau estado geral, refletida pela anemia e o baixo IMC, ambos contribuindo para o aumento do risco de óbito precoce (MARCY et al., 2014). Em um estudo multicêntrico na América Latina e Caribe, o baixo peso também foi preditivo de risco de mortalidade em alguns países (TUBOI et al., 2009). Estudos africanos e asiáticos igualmente encontraram o IMC e peso baixos como importantes fatores de risco para a progressão do HIV e óbito (TADESSE et al., 2014; SPILLANE et al., 2012).

Na era pós introdução da TARV, fatores relacionados com o estilo de vida podem representar uma ameaça maior para sobrevivência de indivíduos infectados pelo HIV. Vem sendo apresentado de forma consistente o impacto negativo de fatores como o tabagismo, o abuso de álcool e outras drogas. Estudo europeu concluiu que os pacientes infectados pelo HIV apresentam maiores taxas de mortalidade. O aumento do risco de óbito resulta principalmente de fatores que podem ser previamente identificados como o uso abusivo de álcool e outras drogas (OBEL et al., 2011).

Estudos apontam que há um excesso de mortalidade associado com o tabagismo entre os pacientes com HIV (HELLEBERG et al., 2013; MODRICH et al., 2011). Estimou-se que na Dinamarca 12,3 anos de vida perdidos tinham associação com o tabagismo (HELLEBERG et al., 2013). Modrich et al. (2011) encontraram que o hábito de fumar é altamente prevalente em indivíduos infectados pelo HIV e é também um preditor independente de mortalidade registrando um risco 3 vezes maior em comparação com os não fumantes. Esse estudo com diversidade geográfica e étnica também buscou informações demográficas detalhadas e evidenciou que a idade avançada é igualmente um forte preditor de óbito em PVHA.

O envolvimento de configurações com características demográficas e socioeconômicas auxiliam uma melhor apreensão do conhecimento de importantes fatores que podem determinar a sobrevida de PVHA. Nesta perspectiva, pesquisas encontraram que a idade prediz a mortalidade não-Aids, sendo que o risco de óbito em função da idade tem uma clara relação direta, aumentando a razão de risco com a progressão da idade (FALSTER et al., 2013; MARCY et al., 2014; SPILLANE et al., 2012).

No Brasil, um estudo de coorte identificou uma taxa de mortalidade significativa de 6,4 para aqueles com 60 anos ou mais. Foi notável ainda um risco aumentado de óbito relacionado à imunodeficiência em indivíduos com baixo nível educacional (GRINSZTEJN, 2013). Similarmente, na Etiópia, PVHA analfabetas apresentaram três vezes mais risco de morte e homens em uso de TARV, 2 vezes mais que as mulheres (TADESSE et al., 2014), assim como na China, onde ser do sexo masculino representou maior risco de ir a óbito relacionado à Aids (DOU, 2011). Em se tratando do estado civil, nos EUA verificou-se que indivíduos divorciados e separados foram 4,3 vezes mais propensos a morrer do que os casados, e os solteiros 13 vezes mais propensos, no entanto, quando a amostra foi estratificada por sexo, observou-se que esta associação foi válida apenas para homens, indicando mais uma vulnerabilidade do sexo masculino (KPOSOWA, 2013).

As estimativas gerais da mortalidade em pessoas infectadas pelo HIV podem mascarar padrões para subgrupos. Quando se estratifica a mortalidade dos pacientes em TARV em relação ao status econômico, social e demográfico, estudos observam que as taxas de mortalidade foram maiores nos grupos de menor escolaridade, com clara associação entre baixo nível socioeconômico e a diminuição da sobrevida, resultando em um agravamento das disparidades entre grupos (SIMARD et al., 2012; TREPKA et al., 2013).

A complexidade da relação saúde e ocupação também vêm sendo estudada, o impacto destas variáveis podem indicar diferenças no acesso e qualidade aos cuidados de saúde. Por nível de habilidade profissional, as taxas de mortalidade em PVHA são mais altas entre os que

estão em trabalhos não qualificados e aqueles que estão sem uma atividade profissional (LONG; TJEPKEMA; WILKINS, 2013). Por exemplo, em uma coorte norte-americana, desempregados apresentaram uma taxa de risco de 2,3 vezes maior de ir a óbito por causas relacionadas à imunodeficiência (WADA et al., 2013).

2.2.3 Óbitos não relacionados à imunodeficiência em PVHA: um evento competitivo nas análises de sobrevida com óbitos relacionados à imunodeficiência

Abordagens científicas de aspectos inerentes à sobrevida de pessoas que vivem com HIV são imprescindíveis, por subsidiarem o conhecimento de indicadores que auxiliam o planejamento de intervenções que resultam em uma maior expectativa e qualidade de vida. A literatura aborda análise de sobrevida, quando o tempo é o objeto de interesse, seja este interpretado como o tempo até a ocorrência de um evento ou o risco de ocorrência de um evento por unidade de tempo. Em geral, o tempo inicial coincide com o momento no tempo do recrutamento de indivíduos, ou a data do diagnóstico ou do início do tratamento de uma determinada doença. As estimativas no estudo de sobrevida podem ser calculadas pela probabilidade de um indivíduo não experimentar o evento de interesse até um determinado momento (função de sobrevida) ou, como no presente estudo, a probabilidade de que um evento ou falha, como o óbito em PVHA, por exemplo, ocorra em um determinado intervalo de tempo (CARVALHO et al., 2005; FONTELLERES, 2010; PEREIRA; LOUZADA-NETO, 2011).

Os resultados dos estudos, além de estimar a probabilidade da ocorrência de um evento podem ainda verificar sua associação com exposições de interesse, como o tratamento, ou características dos indivíduos. Estas variáveis que representam a heterogeneidade da população são conhecidas como variáveis explicativas (fatores de risco) e sua observação centra-se em verificar como estas variáveis afetam o tempo de sobrevida ou a chance do evento de interesse (CARVALHO et al., 2005; PINTILIE, 2011).

A análise de sobrevida se particulariza devido às várias características, peculiares ao tipo de dado que é encontrado para análise. A variável de interesse é temporal, portanto não é medida instantaneamente, conseqüentemente pode haver perda de informação por não se ter observado as variáveis de interesse ou o evento de interesse para alguns indivíduos, uma vez que o evento pode não ocorrer até o tempo final do estudo ou o indivíduo pode sair do estudo ou falecer devido a outras causas de morte, esses casos são chamados de censura. Os casos de desfechos por outros eventos que não o de interesse, como por exemplo no caso dos estudos

sobre causas de óbito em PVHA, o óbitos por causas não relacionadas à imunodeficiência, são denominados eventos competitivos, sendo que o tempo até a ocorrência destes deve ser levado em consideração nas análises de sobrevida, não devendo ser considerados como simples censura (CARVALHO et al., 2005; CÉSAR, 2005; GRUNKEMEIER et al., 2007; PEREIRA; LOUZADA-NETO, 2011).

Para uma interpretação correta dos resultados, os pesquisadores precisam incluir detalhes sobre os eventos observados, muitos estudos centram-se em uma única causa de óbito, entretanto os eventos competitivos competem com o evento de interesse, pois impedem que a ocorrência deste seja observada ao longo do tempo do estudo, resultando em uma situação de riscos competitivos (RC) (LOUZADA-NETO; PEREIRA, 2011).

Nas situações de RC, os modelos tradicionais de análise, tais como o de Kaplan Maier e de Cox, que desconsideram a informação dos eventos competitivos, superestimam a probabilidade do evento de interesse. O modelo proposto por Fine e Gray considera a presença do risco competitivo, ponderando as estimativas de risco do desfecho de interesse pela presença do evento competitivo com um peso diminuído, sendo sua estatística chamada de razão de riscos subdistribuídos.

Desse modo, em situações onde se objetiva estimar taxas de mortalidade ou sobrevida por grupos de causas de óbito em uma população, tais como causas relacionadas e não relacionadas à imunodeficiência do HIV, o modelo de riscos competitivos de Fine e Gray permite uma análise e interpretação mais fidedignas dos dados (PINTILIE, 2011; FINE; GRAY, 1999). Apesar disso, poucos estudos de mortalidade relacionada ao HIV têm utilizado esse modelo de riscos ponderados, a exemplo de um estudo da colaboração CASCADE (colaboração de 20 coortes na Europa e Austrália) (PEZZOTTI, 2002).

3 JUSTIFICATIVA

Apesar dos indiscutíveis progressos para diminuir o impacto da Aids no mundo e desacelerar o ritmo de sua expansão, essa ainda é considerada uma pandemia, ocorrendo milhares de novos casos no mundo a cada dia. No Brasil, com elevadas taxas de incidência de Aids, tem se identificado um expressivo aumento de coinfeções, tais como hepatite pelo vírus C, herpes vírus e tuberculose; e, embora o uso generalizado da TARV tenha levado a uma diminuição substancial nas taxas de mortalidade, óbitos relacionados a condições definidoras de Aids como a tuberculose continuam relevantes.

Sendo assim, é de fundamental importância o conhecimento das múltiplas causas que determinam estes óbitos, a fim de se identificar se os programas e políticas públicas locais estão se traduzindo em mudanças no padrão de mortalidade de PVHA. Para tal, estudos de coorte constituem-se em uma abordagem adequada, factível e necessária, em especial em contextos geoeconômicos onde o tratamento antirretroviral é amplamente disponível na rede de serviços especializados do Programa de DST/Aids, porém, a tuberculose e coinfeção TB/HIV são ainda endêmicas, como no Nordeste do Brasil. Essas considerações subsidiam este estudo que trata da incidência de óbitos relacionados e não relacionados à imunodeficiência do HIV e da identificação dos fatores associados aos óbitos por imunodeficiência.

Não desconsiderando a crescente produção acadêmica no tema, este estudo poderá somar ao conhecimento científico resultados embasados em um método internacional, validado e padronizado de codificação de causas de morte em PVHA (*CoDe*) e em modelos de análise de sobrevivência considerando os eventos competitivos, conforme proposto por Fine e Gray (1999), ferramentas metodológicas ainda não reportadas na nossa região em estudos com PVHA. As inferências do presente estudo podem ainda servir como instrumento de sensibilização dos gestores, e, através da identificação de riscos, fornecer subsídios para aprimorar e ou implementar ações, estratégias, programas e políticas estaduais e municipais voltadas à atenção de PVHA, visando o controle de comorbidades e óbitos por Aids.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Estimar a incidência e identificar os fatores de risco para o óbito por causas relacionadas à imunodeficiência do HIV em uma coorte de PVHA acompanhadas em dois serviços de referência em Pernambuco no período de 2007 a 2012, utilizando o modelo de análise de sobrevida com riscos competitivos.

4.2 Objetivos Específicos

- a) Revisar os óbitos inicialmente codificados pela CID 10 no SIM e recodifica los, classificando com relacionados ou não relacionados à imunodeficiência do HIV, utilizando o sistema CoDe
- b) Verificar a frequência de óbitos relacionados e não relacionados à imunodeficiência do HIV e de suas causas específicas;
- c) Estimar a taxa de mortalidade geral e por causas relacionadas e não relacionadas à imunodeficiência do HIV;
- d) Analisar a sobrevida e os fatores de risco para óbito relacionado à imunodeficiência, utilizando o modelo de análise de sobrevida para riscos competitivos de Fine e Gray

5 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

Este estudo utilizou um banco de dados primários construído a partir de dados de uma coorte de PVHA recrutados entre 2007 e 2010 e seguidas até 2012 como parte de um projeto interinstitucional que reuniu docentes e pesquisadores das Universidades Federal e Estadual de Pernambuco, do Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães/Fiocruz, assim como médicos e enfermeiros vinculados a Serviços de Assistência Especializada em DST, HIV/Aids (SAE) do Sistema Único de Saúde (SUS), do Hospital Correia picanço e do Hospital Universitário Oswaldo Cruz. O grupo de pesquisa (GRUPO Aids/PE) foi criado em 2005 com o objetivo de estudar vários aspectos da infecção pelo HIV, entre eles a mortalidade em PVHA, objeto do presente estudo.

5.1 Desenho do estudo

Estudo de coorte prospectivo, de análise de sobrevida, com risco competitivo, considerando o óbito em adultos vivendo com HIV/Aids, atendidos em ambulatórios ou enfermarias de dois hospitais de referência em assistência especializada para HIV/Aids no Estado de Pernambuco.

5.2 Local, população e período do estudo

O estudo foi realizado em dois SAE localizados na cidade do Recife, capital do estado de Pernambuco, Nordeste do Brasil, que funcionam no Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC) e no Hospital Correia Picanço (HCP), que fazem parte do Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro, responsáveis pelo atendimento de cerca de 70% das PVHA no estado, na época do recrutamento. O tratamento para o HIV é disponibilizado gratuitamente por esses serviços. A população do estudo constituiu-se de uma série consecutiva de todos os adultos infectados pelo HIV atendidos no período de julho de 2007 a junho de 2010, nesses serviços, e que consentiram participar da pesquisa. O seguimento da coorte para fins da presente análise foi finalizado em dezembro de 2012.

Desde 1986 o HCP presta assistência aos pacientes com HIV/Aids, sendo o principal serviço de referência em Pernambuco. No ano de 2010 realizou atendimento de mais de 50% dos pacientes do estado e teve em registro ativo cerca de 5.000 pacientes, dos quais, aproximadamente, 85% utilizavam terapia antirretroviral, sendo atendimentos em caráter ambulatorial, em regime de hospital dia e de internamento, contando também com unidade de

terapia intensiva. A assistência ambulatorial atendia a cerca de 3.000 PVHA ao mês, por uma equipe multiprofissional.

O HUOC pertence à Universidade de Pernambuco (UPE) e está integrado ao SUS como unidade de assistência terciária com serviços de alta complexidade. A assistência ambulatorial da PVHA é realizada por uma equipe multiprofissional de médicos, enfermeiros, psicólogos, assistentes sociais e nutricionistas, na época do recrutamento havia cerca de 750 pacientes cadastrados em uso de TARV no serviço.

5.3 Critérios de elegibilidade

Foram incluídas no estudo as PVHA com idade ≥ 17 anos atendidas em ambulatórios ou enfermarias do Hospital Universitário Oswaldo Cruz e do Hospital Correia Picano, sem critérios de exclusão.

5.4 Variáveis do estudo

5.4.1 Variáveis dependentes (desfechos)

Para a análise de sobrevida a variável dependente é o tempo até o óbito durante o seguimento da coorte. As causas básicas, imediatas e intermediárias dos óbitos foram codificadas de acordo com o registro do CID-10 nas Declarações de Óbito (DO) constantes no Sistema de Informação de Mortalidade (SIM-PE). Para identificação dos pacientes da coorte na base de dados do SIM realizou-se o *linkage* probabilístico através do RecLink III (CAMARGO; COELI, 2000).

Os óbitos já previamente codificados de acordo com CID 10 no SIM, foram posteriormente recodificados e classificados como relacionados ou não relacionados à imunodeficiência de acordo com o protocolo *CoDe* (COPENHAGEN HIV PROGRAMME, 2013). Para isso, foi realizada a tradução para o Português dos instrumentos do *CoDe: Case Report Form* (Formulário para relato e codificação do óbito em HIV – ReCoDe) e *Review Form* (Formulário para Revisão e Codificação do óbito em HIV – RevCoDe) (Anexos A e B, respectivamente). Tendo em vista a endemia de tuberculose na nossa região, o ReCoDe foi adaptado com a inclusão de campos para coleta de dados sobre as causas de óbito constantes na DO e no SIM (sessão 5, letras F e G) e sobre tratamento para tuberculose (seção 7, letras C e D). A etapa do *CoDe: Case Report Form* não foi realizada. Portanto, a etapa do *Review Form* foi realizada segundo julgamento clínico da descrição das causas básicas, intermediárias

e contribuintes constantes no SIM, sendo então atribuído para cada caso um código dentre as 30 categorias do sistema *CoDe* (Página 2 do Anexo B).

O óbito foi codificado como *CoDe* 01 (Aids-doença ativa no momento) se a causa foi uma infecção (*CoDe* 01.1) ou cânceres (*CoDe* 01.2) constante na lista de doenças definidoras de Aids do *CoDe*. Outras infecções bacterianas que não se enquadraram no *CoDe* 01.1 foram codificadas como outras infecções bacterianas (*CoDe* 02.1) ou outras infecções bacterianas com sepse (*CoDe* 02.1.1), se houvesse alguma causa da CID-10 referindo-se a sepse. Óbitos descritos como devido à sepse ou septicemia, mas sem menção a condições definidoras de Aids ou infecções bacterianas não foram enquadrados no *CoDe* 01.1 ou 02.1.1, sendo codificados como outras infecções com sepse (*CoDe* 02.2.1).

Óbitos atribuídos à insuficiência hepática, cirrose ou neoplasia de fígado na causa básica foram classificados como hepatite viral crônica (*CoDe* 03) se houvesse menção às hepatites B ou C crônicas nas causas intermediárias. Caso contrário, os óbitos foram codificados como insuficiência hepática (*CoDe* 14). Óbitos descritos como devido à neoplasia e que não se enquadraram no *CoDe* 01.2 (cânceres Aids) ou no grupo do *CoDe* 03 (hepatites virais crônicas) foram classificados como outras malignidades (*CoDe* 04).

O óbito foi codificado como *CoDe* 08 (doença cardíaca isquêmica), se a causa básica, intermediária ou contribuinte pertenceu ao grupo das doenças isquêmicas do coração do CID-10 (I20 a I25), ou se a causa básica foi uma doença cardíaca inespecífica, mas uma das causas intermediárias pertenceu a esse grupo do CID-10.

Óbitos com CID-10 de causas externas na causa básica foram classificados como acidente ou outra morte violenta (*CoDe* 16), porém quando houve menção a suicídio atribuiu-se o *CoDe* 17. Quando no CID-10 a causa foi doença pelo HIV não especificada, sem menção de outros diagnósticos, atribuímos o *CoDe* 91 (causas inclassificáveis). Óbitos descritos como devido a uma parada cardíaca ou insuficiência respiratória sem outras informações, ou aqueles com informações insuficientes para chegar a um consenso foram codificados como devido à causa desconhecida (*CoDe* 92).

Dois revisores independentes preencheram os campos das quatro causas contribuintes e da causa básica do formulário RevCoDe, respectivamente, com duas causas intermediárias e duas causas contribuintes e com a causa básica constante no SIM; e posteriormente procederam ao processo da classificação do óbito como relacionado e não relacionado à imunodeficiência caso a caso. Quando houve discordância entre os dois revisores, o caso foi encaminhado a um terceiro revisor para a classificação final.

5.4.1.1 *Óbito por causas relacionadas à imunodeficiência do HIV*

Variável do tipo ‘Sim (1) ou Não (0)’, definida como a ocorrência do óbito relacionado à imunodeficiência de acordo com o *CoDe*. De acordo com esse protocolo, quando as causas básicas ou contribuintes da morte constam na lista doenças definidoras de Aids do *CoDe* devem ser consideradas definitivamente relacionadas à imunodeficiência. Quando as causas básicas, contribuintes e imediatas da morte são de tal natureza que seria inconcebível relacioná-las à imunodeficiência considera-se o óbito definitivamente não relacionado. Os demais casos de morte não súbita são classificados como provavelmente relacionados (CD4 antes do óbito < 50 cells/ μ L), possivelmente relacionados (CD4 antes do óbito 50-199 cells/ μ L), ou assumidamente não relacionados à imunodeficiência (CD4 antes do óbito \geq 200 cells/ μ L).

Finalmente, os óbitos foram categorizados como se segue:

- a) **Óbitos relacionados à imunodeficiência** (evento de interesse): casos definitivamente, provavelmente ou possivelmente relacionados;
- b) **Óbitos não relacionados à imunodeficiência** (evento competitivo): casos definitivamente ou assumidamente não relacionados.

5.4.1.2 *Evento competitivo*

Variável do tipo ‘Sim (1) ou Não (0)’, definida como a ocorrência do óbito não relacionado à imunodeficiência, de acordo como a classificação *CoDe* acima descrita.

Figura 2 - Classificação dos óbitos a partir do *CoDe*

Fonte: A autora, 2015

5.4.1.3 *Tempo de seguimento*

Variável contínua, aferida em dias e em anos, decorridos no período compreendido entre a data da inclusão na coorte e a data do óbito ou a data do término do estudo (31 de dezembro de 2012).

5.4.2 *Variáveis preditivas do óbito relacionado ao HIV*

As variáveis preditivas estudadas foram selecionadas a partir de revisão de literatura, identificando-se as que possuíam um potencial de associação com o óbito em PVHA. Para apresentação, as variáveis foram agrupadas em três blocos: variáveis sociodemográficas, referentes ao estilo de vida e variáveis clínicas.

Para análise considerou-se como nível de referência a não exposição (categoria 0) (Quadro 1).

Quadro 1- Variáveis preditivas

(continua)

Variáveis sociodemográficas		
Nome	Definição	Categorização
Grupo Etário	Variável contínua definida como meses do nascimento até a entrada do paciente na coorte e categorizada em dois grupos etários.	0. 17-39 1. ≥ 40
Sexo	Variável binária definida de acordo com o sexo biológico.	0. Feminino 1. Masculino
Apoio social	Variável binária definida como o indivíduo estar ou não dentro de um núcleo familiar.	0. Com família ou companheiro (a) 1. Sozinho, em abrigo ou na rua
Alfabetismo	Variável binária definida como saber ler e escrever.	0. Sim 1. Não
Trabalhar	Variável binária definida como trabalhando no momento da entrada na coorte.	0. Sim 1. Não
Renda	Variável discreta aferida em salários mínimos no momento da entrada na coorte, e categorizada em dois níveis.	0. ≥ 1 SM 1. < 1 SM
Variáveis do estilo de vida		
Etilismo	Variável categórica definida com base no número de bebidas por dia, de acordo com a definição dos padrões de consumo de álcool do <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> (CDC, 2010).	0. Abstêmio (indivíduos que não bebiam) 1. Bebedor leve (indivíduos que bebiam até dois drinques por dia para homens e 1 drinque por dia para mulheres) 2. Bebedor pesado e/ou dependente (bebiam mais de dois drinques por dia para homens e mais do que um drinque por dia para mulheres)
Tabagismo	Variável categórica definida como a condição atual de tabagismo dos pacientes no momento da entrada na coorte.	0. Nunca fumou (indivíduo que nunca fumou ou fumou menos de 100 cigarros na vida) 1. Fuma atualmente (aqueles que fumavam no momento do estudo ou que pararam de fumar há menos de 6 meses) 2. Ex-fumante (aqueles que não fumavam no momento do estudo ou que pararam de fumar há 6 meses ou mais)
Uso de Drogas ilícitas	Variável binária definida como uso passado ou atual de maconha, cocaína, crack ou cola alguma vez na vida.	0. Nunca usou 1. Usou alguma vez na vida

Quadro 1- Variáveis preditivas

(conclusão)

Variáveis clínicas		
Nome	Definição	Categorização
Na linha de base		
Uso de TARV	Variável binária definida como o uso da combinação de pelo menos três diferentes drogas antirretrovirais na entrada da coorte.	0. Não 1. Sim
Estado Nutricional	Variável contínua obtida pela divisão do peso do paciente (quilogramas) pela estatura ao quadrado (metros), categorizada de acordo com a classificação da OMS (WHO, 1990).	0. Eutrófico (18.5-24.9) 1. Subnutrido (<18,5) 2. Sobrepeso/obesidade (≥ 25)
Anemia	Variável binária, definida com base nos valores da primeira mensuração de concentração de hemoglobina (Hb) após a entrada do paciente na coorte, de acordo com o critério EuroSIDA (MOCROFT et al., 1999).	0. Sem anemia 1. Com anemia Hb < 12 g/dL (sexo feminino) ou < 14 g/dL (sexo masculino)
Contagem de CD4	Variável contínua definida como a contagem de linfócitos T CD4 realizada dentro do primeiro ano da entrada do paciente na coorte, categorizada em dois níveis, de acordo com o estágio de imunodeficiência da OMS.	0. ≥ 200 células/mm ³ 1. < 200 células/mm ³
Durante a coorte		
Tuberculose	Variável binária definida pela informação de instituição de tratamento para tuberculose pelo médico assistente durante a coorte, de acordo com o protocolo do Ministério da Saúde brasileiro (julgamento de achados clínicos e/ou investigação de bacilo álcool-ácido resistente no escarro e/ou cultura para <i>Micobacterium tuberculosis</i>) (BRASIL, 2011)	0. Não 1. Sim
Quimioprofilaxia para tuberculose	Variável categórica definida em 4 níveis conforme a combinação da indicação de tratamento para tuberculose latente (TBL) baseada nos critérios do Ministério da Saúde do Brasil para resultados do teste tuberculínico, com a realização ou não do TBL (isoniazida, 300 mg/dia durante seis meses) (BRASIL, 2011)	0. Sem indicação e sem tratamento (com teste tuberculínico negativo); 1. Com indicação e com tratamento (com teste tuberculínico positivo e com tratamento realizado); 2. Com indicação e sem tratamento (com teste tuberculínico positivo e sem tratamento realizado) 3. Sem realização de teste tuberculínico.

Fonte: A autora, 2015

5.4.3 Modelo Teórico

O modelo teórico elaborado foi dividido em três categorias, as das variáveis sociodemográficas, as de estilo de vida e as variáveis clínicas.

Figura 3- Modelo teórico



Fonte: A autora, 2015

5.5 Instrumentos de coleta e padronização das técnicas

Os indivíduos foram entrevistados por um profissional de saúde previamente capacitado, utilizando-se um questionário elaborado especificamente para a pesquisa após concordarem em participar do estudo e assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Após a entrevista, o profissional aferiu a pressão arterial e obteve as medidas antropométricas do paciente. Informações complementares, como resultados de exames laboratoriais, foram coletadas a partir de prontuário médico mediante instrumento de coleta específico.

Os indivíduos foram entrevistados em momentos posteriores à sua entrada na coorte (preferencialmente a cada seis meses) quando do retorno ao serviço de saúde ou por telefone.

Para minimizar erros de classificação em relação à perda de seguimento e ao óbito, foram realizadas buscas no Sistema de Informação de Mortalidade de Pernambuco (SIM-PE).

Durante o período de acompanhamento da coorte, os exames para contagem de linfócitos T CD4 e carga viral foram coletados nas Unidades de Referência e encaminhados ao Laboratório central de Pernambuco (Lacen-PE), no caso dos pacientes do Hospital Correia

Picanço, e ao Laboratório Municipal Julião Paulo da Silva, no caso dos pacientes do Hospital Universitário Oswaldo Cruz. Os outros exames de rotina laboratorial, inclusive as baciloscopias, foram realizados nos laboratórios dos próprios serviços. As culturas de *Mycobacterium tuberculosis* foram encaminhadas o Lacen-PE. A informação dos resultados desses exames foram extraídos a partir dos prontuários.

5.6 Amostragem e poder do estudo

A amostragem foi por conveniência, incluindo-se consecutivamente no período da coorte 2.372 PVHA. Ao final da coorte foram registrados 315 óbitos.

5.7 Fontes e instrumentos para aferição e coleta de dados

As características sociodemográficas, hábitos de vida e clínicas dos participantes foram coletadas no momento da entrada na coorte, a partir de entrevista e das informações contidas nos prontuários médicos. Dessas mesmas fontes, também foram coletadas periodicamente informações quanto ao início de antirretrovirais, de tratamento para tuberculose, de resultado de teste tuberculínico e de quimioprofilaxia para tuberculose latente ao longo do seguimento, que foram realizados a critério do médico assistente. Na linha de base foram aferidos peso e estatura com instrumentos calibrados e padronizados. Os resultados de dosagens de Hb e de contagens de CD4 foram identificados nos prontuários.

As amostras para contagem de CD4, carga viral e para cultura de *Mycobacterium tuberculosis* foram coletadas no laboratório do respectivo hospital e encaminhadas ao Laboratório Central de Pernambuco (Lacen-PE) ou ao Laboratório Municipal Julião Paulo da Silva (no caso da contagem de CD4 dos pacientes do HUOC). As dosagens de hemoglobina, as baciloscopias de escarro e os testes tuberculínicos foram realizados nos respectivos serviços. Todas as informações e resultados de aferições clínicas e laboratoriais foram coletadas e registradas em instrumento padronizado elaborado especificamente para o estudo.

5.8 Processamento e análise dos dados

Os questionários foram revisados pelos pesquisadores participantes da pesquisa e repassados aos digitadores. Os dados, em dupla entrada, foram comparados e corrigidos e o banco foi gerenciado por um programa específico para grandes bases de dados – SQL Server

2008 (Microsoft), empregando o software Genexus (version 9). A este banco foi acrescentada a codificação das causas do óbito, conforme o protocolo *CoDe* como descrito anteriormente.

Inicialmente foi realizada uma análise descritiva das distribuições de frequência absoluta e relativa das causas do óbito de acordo com a categorização *CoDe* no grupo de óbitos relacionados à imunodeficiência e no grupo dos óbitos não relacionados à imunodeficiência, utilizando o software estatístico Stata versão 12.0.

O plano de análise do desenho analítico foi a análise de sobrevivência com eventos competitivos, considerando como **evento de interesse, os óbitos relacionados à imunodeficiência**; como **variável dependente, o tempo (desfecho)**; como **evento competitivo, os óbitos por outras causas (não relacionados à imunodeficiência)** e como **fatores de risco, as características sociodemográficas, de estilo de vida e clínicas**.

Para a análise de sobrevivência dos óbitos relacionados à imunodeficiência na presença dos eventos competitivos, nós utilizamos o modelo estatístico proposto por Fine e Gray que otimiza a análise dos dados (FINE; GRAY, 1999). Esse modelo de sub-riscos semiproporcionais fornece a incidência cumulativa (ou subdistribuição) do evento de interesse ao mesmo tempo considerando o risco concorrente de outro resultado. Desse modo, os eventos competitivos não são censurados, o que poderia levar a ocorrência de vieses nas estimativas.

As estimativas do método de Kaplan Meier aplicadas a uma situação de riscos concorrentes (RC), superestimam a verdadeira taxa do evento de interesse por censurar os eventos competitivos, enquanto que o modelo de riscos proporcionais de Cox pode ter um valor limitado. Na ausência de RC utiliza-se o modelo de risco proporcional de Cox, mas quando existe a presença de RC o modelo de Cox não leva em consideração a interdependência entre os eventos (PINTILIE, 2011). Assim, os resultados a partir do modelo de Cox geralmente não são adequados, a derivação desse modelo proposta por Fine e Gray (1999) inclui o procedimento de ponderação no qual a ocorrência do evento competitivo anterior ao evento de interesse permanece no modelo de risco ajustado com um peso que depende do tempo de ocorrência do evento.

Para essas análises, a variável dependente foi o tempo transcorrido da inclusão do paciente no estudo até a ocorrência do óbito, relacionado à imunodeficiência (desfecho de interesse) e dos eventos competitivos; as variáveis independentes (fatores de risco) foram as características sociodemográficas, hábitos de vida e características clínicas.

O modelo de Fine e Gray calcula o tempo de seguimento do paciente na coorte até a ocorrência do evento de interesse na presença dos eventos competitivos. Todas as variáveis

independentes foram tratadas como categóricas. Para as variáveis com mais de 5% de dados faltantes, o que ocorreu com a dosagem de Hb em 8% das observações e com a contagem de CD4 em 16%, foi criada uma categoria adicional, ‘sem informação’.

Verificou-se inicialmente, na análise bivariada, a associação de cada uma das variáveis independentes com o desfecho, variável de interesse e eventos competitivos. Para avaliar a significância estatística foi utilizado o intervalo de confiança (IC) de 95% e o valor de p. As variáveis significativas ($p \leq 0,25$) na análise bivariada foram para o modelo de regressão multivariado de Fine & Grey, com co-variáveis, onde permaneceram as que apresentaram uma significância estatística com p valor inferior a 0,05. Utilizamos o software estatístico Stata versão 12.0, para realização das análises.

5.9 Considerações éticas

Este projeto faz parte do projeto de pesquisa intitulado “Estudo clínico-epidemiológico da coinfeção HIV/Tuberculose em Recife” que foi apreciado e autorizado pelos serviços de referência onde os dados foram coletados (Anexo C) e, concomitantemente, foi encaminhado e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa envolvendo Seres Humanos da Universidade Federal de Pernambuco sob registro nº 254/05 (Anexo D).

Todos os pacientes envolvidos no estudo tomaram ciência da pesquisa e, após leitura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, foram solicitados a autorizar por escrito a sua participação, salientando-se que a recusa em participar não teria nenhuma implicação quanto ao seu acompanhamento nos séricos que fazem parte da pesquisa. Para pacientes menores de idade, o referido documento pôde ser assinado pelo responsável.

Foi assegurado a todos os participantes do estudo a confidencialidade quanto aos resultados obtidos ou quaisquer outros dados estabelecidos durante o período de acompanhamento.

Os procedimentos utilizados nesta pesquisa obedeceram à resolução número 196, de 10 de Outubro de 1996 do Conselho Nacional de Saúde, que regulamenta as diretrizes e normas de pesquisa envolvendo seres humanos.

Para realização desta dissertação foi concedida anuência pela coordenadora da pesquisa para uso do banco de dados (Anexo F).

6 RESULTADOS

Os resultados apresentados foram subdivididos em dois tópicos:

- a) Padronização e classificação das causas de óbito em pessoas vivendo com HIV/Aids pelo sistema *CoDe*
- b) Taxas de incidência e Fatores associados ao óbito relacionado à imunodeficiência

6.1 Padronização e classificação das causas de óbito em pessoas vivendo com HIV/Aids pelo sistema *CoDe*

A população estudada incluiu 315 (13,3%) óbitos ocorridos em uma coorte de 2.372 PVHA. Foram classificados como relacionados à imunodeficiência 232 óbitos (73,6%), 93 dos quais, com base na identificação de pelo menos uma doença definidora de Aids entre as causas básica, intermediárias ou contribuintes registradas no SIM, e 139 com base nos valores de CD4 antes do óbito, conforme o algoritmo *CoDe*.

No grupo dos óbitos relacionados à imunodeficiência (Quadro 2), os cânceres Aids representaram 5,2% dos eventos; causas inclassificáveis ou desconhecidas (*CoDe* 91 e 92) corresponderam a 7,4%; e infecções Aids (31,5%) e não-Aids (44,4%) foram as causas mais frequentes. Códigos da CID-10 relacionados à tuberculose contribuíram com 68,5% dos óbitos por infecção Aids.

Quadro 2 - Frequências das causas de óbito de acordo com o sistema de codificação *CoDe*, entre 232 óbitos relacionados à imunodeficiência, em uma coorte de PVHA (Recife, Pernambuco – Brasil, 2007 a 2012)

(continua)

Causas de óbito <i>CoDe</i>	Causas básica de óbito CID 10	n °	%
01 Aids (doença ativa em curso)	B22.0; B22.2; B22.7	8	3,4
01.1 Infecção-Aids	A41.9; B20; B20.0; B20.1; B20.2; B20.5; B20.6; B20.7; B20.8; B22.7	73	31,5
01.2 Câncer-Aids	B20.8; B21.0; B21.2; B22.7; C53.9; C85.9	12	5,2
02 Infecção (exceto 01.1)	-	-	-
02.1 Bacteriana	B20.1	1	0,4
02.1.1 Bacteriana com sepse	A41.9; B20.1; B20.7; B22.7; J18.2	43	18,5
02.2 Outras	B24	1	0,4
02.2.1 Outras com sepse	-	-	-
02.3 Etiologia desconhecida	A09; B20.7; B20.8; B20.9; B22.7	36	15,5
02.3.1 Desconhecida com sepse	B20.7; B22.7	22	9,5

Quadro 2 - Frequências das causas de óbito de acordo com o sistema de codificação *CoDe*, entre 232 óbitos relacionados à imunodeficiência, em uma coorte de PVHA (Recife, Pernambuco – Brasil, 2007 a 2012)

(continuação)

Causas de óbito <i>CoDe</i>	Causas básica de óbito CID 10	n °	%
03 Hepatite viral crônica (progressão de/complicação para)	-	-	-
03.1 HCV	-	-	-
03.1.1 HCV com cirrose	-	-	-
03.1.2 HCV com insuficiência hepática	B22.7	1	0,4
03.2 HBV	-	-	-
03.2.1 HBV com cirrose	-	-	-
03.2.2 HBV com insuficiência hepática	-	-	-
04 Câncer (exceto 01.2, 03, 03.1, 03.2)	B21.7; B21.8; B22.7; C21.1; C34.9; C80	7	3,0
05 Diabetes Mellitus (complicação)	-	-	-
06 Pancreatite	-	-	-
07 Acidose láctica	-	-	-
08 IAM ou outras doenças isquêmicas do coração	-	-	-
08.1 IAM definitivo (Dundee 1)	-	-	-
08.2 IAM possível (Dundee 2/9)	-	-	-
08.3 Outras doenças isquêmicas do coração	-	-	-
09 AVC	-	-	-
10 Hemorragia gastrointestinal	K92.0	1	0,4
11 Hipertensão pulmonar primária	-	-	-
12 Embolia pulmonar	-	-	-
13 Doença pulmonar obstrutiva crônica	-	-	-
14 Insuficiência hepática (exceto 03, 03.1, 03.2)	-	-	-
15 Insuficiência renal	B24	2	0,9
16 Acidente ou outra morte violenta (não suicídio)	-	-	-
17 Suicídio	-	-	-
18 Eutanásia	-	-	-
19. Abuso de substâncias (ativo)			
19.1 Abuso crônico de álcool	K70.3	1	0,4
19.2 Uso crônico de droga intravenosa	-	-	-
19.3 Intoxicação aguda	-	-	-

Quadro 2. Frequências das causas de óbito de acordo com o sistema de codificação *CoDe*, entre 232 óbitos relacionados à imunodeficiência, em uma coorte de PVHA (Recife, Pernambuco – Brasil, 2007 a 2012)

(conclusão)

Causas de óbito <i>CoDe</i>	Causas básica de óbito CID 10	n^o	%
Classificação geral quando a causa do óbito não pôde ser especificamente classificada:			
20 Outras causas hematológicas	B22.7	1	0,4
21 Outras causas endócrinas	-	-	-
22 Outras causas psiquiátricas	-	-	-
23 Outras causas do SNC	-	-	-
24 Outras causas cardiovasculares	I50.0; I51.4; I51.7; I67.8	4	1,7
25 Outras causas respiratórias	-	-	-
26 Outras causas do sistema digestivo	K83.0	1	0,4
27 Outras causas dermatológicas ou motoras	-	-	-
28 Outras causas urogenitais	N12	1	0,4
29 Complicações obstétricas	-	-	-
30 Doenças congênitas	-	-	-
Causas de óbito inclassificáveis:			
90 Outras causas	-	-	-
91 Causas inclassificáveis	B22.7; B23.8; B24	15	6,5
92 Causas desconhecidas	R98; Y34.9	2	0,9
Total	-	232	100

Fonte: A autora, 2015

Legenda: PVHA: Pessoas Vivendo com HIV/Aids

CID-10: Décima Classificação Internacional de Doenças

As doenças infecciosas também foram as mais frequentes causas entre os 83 óbitos classificados como não relacionados à imunodeficiência (47%), seguidas de acidente ou outra morte violenta (15,7%), exceto suicídio. Os cânceres não-Aids corresponderam a 12%; as doenças cardiovasculares, a 10,8%; e as causas inclassificáveis ou desconhecidas, a 6% dos óbitos não relacionados à imunodeficiência, conforme Quadro 3.

Quadro 3 - Quadro com as frequências das causas de óbito de acordo com o sistema de codificação *CoDe* entre 83 óbitos não relacionados à imunodeficiência, em uma coorte de PVHA (Recife, Pernambuco – Brasil, 2007 a 2012)
(continua)

Causa de óbito <i>CoDe</i>	Causa básica do óbito CID 10	n °	%
01 Aids (doença ativa em curso)	-	-	-
01.1 Infecção-Aids	-	-	-
01.2 Câncer-Aids	-	-	-
02 Infecção (exceto 01.1)	-	-	-
02.1 Bacteriana	M60.0	1	1,2
02.1.1 Bacteriana com sepse	B20.1; B20.7; G00.9; K65.0; K81.9	20	24,1
02.2 Outras	A91; B20.3	2	2,4
02.2.1 Outras com sepse	-	-	-
02.3 Etiologia desconhecida	B20.7; B20.8	12	14,5
02.3.1 Desconhecida com sepse	B20.7; J98.8	4	4,8
03 Hepatite viral crônica (progressão de/complicação para)	-	-	-
03.1 HCV	-	-	-
03.1.1 HCV com cirrose	-	-	-
03.1.2 HCV com insuficiência hepática	-	-	-
03.2 HBV	-	-	-
03.2.1 HBV com cirrose	-	-	-
03.2.2 HBV com insuficiência hepática	-	-	-
04 Câncer (exceto 01.2, 03, 03.1, 03.2)	B21.3; B21.8; C02.9; C21.1; C23; C34.9; C49.9; C50.9; C56	10	12,0
05 Diabetes Mellitus (complicação)	E14.9	1	1,2
06 Pancreatite	-	-	-
07 Acidose láctica	-	-	-
08 IAM ou outras doenças isquêmicas do coração	I21.9	4	4,8
08.1 IAM definitivo (Dundee 1)	-	-	-
08.2 IAM possível (Dundee 2/9)	-	-	-
08.3 Outras doenças isquêmicas do coração	-	-	-
09 AVC	-	-	-
10 Hemorragia gastrointestinal	-	-	-
11 Hipertensão pulmonar primária	-	-	-
12 Embolia pulmonar	-	-	-
13 Doença pulmonar obstrutiva crônica	-	-	-
14 Insuficiência hepática (exceto 03, 03.1, 03.2)	K72.9; K76.9	2	2,4
15 Insuficiência renal	I12.0	1	1,2
16 Acidente ou outra morte violenta (não suicídio)	V09.3; X95.4; X95.9; X99.9; Y00.4; Y20.0; Y34.9	13	15,7
17 Suicídio	-	-	-
18 Eutanásia	-	-	-
19. Abuso de substâncias (ativo)	K70.1	1	1,2

Quadro 3. Quadro com as frequências das causas de óbito de acordo com o sistema de codificação *CoDe* entre 83 óbitos não relacionados à imunodeficiência, em uma coorte de PVHA (Recife, Pernambuco – Brasil, 2007 a 2012) (conclusão)

Causa de óbito <i>CoDe</i>	Causa básica do óbito CID 10	n °	%
19.1 Abuso crônico de álcool	-	-	-
19.2 Uso crônico de droga intravenosa	-	-	-
19.3 Intoxicação aguda	-	-	-
Classificação geral quando a causa do óbito não pôde ser especificamente classificada:	-	-	-
20 Outras causas hematológicas	-	-	-
21 Outras causas endócrinas	-	-	-
22 Outras causas psiquiátricas	-	-	-
23 Outras causas do SNC	B24	1	1,2
24 Outras causas cardiovasculares	B24; I11.9; I42.0; I50.0	5	6,0
25 Outras causas respiratórias	-	-	-
26 Outras causas do sistema digestivo	K29.1	1	1,2
27 Outras causas dermatológicas ou motoras	-	-	-
28 Outras causas urogenitais	-	-	-
29 Complicações obstétricas	-	-	-
30 Doenças congênitas	-	-	-
Causas de óbito inclassificáveis:	-	-	-
90 Outras causas	-	-	-
91 Causas inclassificáveis	B22.7; B24	3	3,6
92 Causa desconhecida	R98; Y34.0	2	2,4
Total	-	83	100

Fonte: A autora, 2015.

Legenda: PVHA: Pessoas Vivendo com HIV/Aids

CID-10: Décima Classificação Internacional de Doenças

6.2 Taxas de incidência e Fatores associados ao óbito relacionado à imunodeficiência

As 2.372 PVHA foram arroladas entre julho de 2007 e junho de 2010 e seguidas até 31 de dezembro de 2012, resultando em 10.012,6 pessoas-ano de observação. Verificamos que os 232 óbitos classificados como relacionados à imunodeficiência, representaram uma incidência cumulativa de 9,8% (probabilidade de sobrevida de 90,2%).

A idade média dos participantes na linha de base da coorte era de 39 anos, 62,5% eram do sexo masculino e 72,6% estavam em uso de TARV no início da coorte. Não havia informação sobre a contagem de CD4 no primeiro ano do seguimento em 16% das observações, assim como 8% não possuíam dados sobre o valor inicial de concentração de hemoglobina. As demais variáveis tinham falta de informação em menos de 5% dos casos.

Na Tabela 1 pode-se observar que algumas características estudadas foram significativamente diferentes entre os grupos de óbitos relacionados e não relacionados à

imunodeficiência do HIV. Nos que morreram por imunodeficiência, 60% tinham menos de 40 anos *versus* 32% no outro grupo. No primeiro grupo, 60% tinham anemia e 20% não tiveram a dosagem de Hb realizada no primeiro ano de seguimento, enquanto esses percentuais foram, respectivamente, de 40% e 10% no segundo grupo. No primeiro grupo quase 40% apresentavam CD4 < 200 cell/mm³ e quase 40% não possuíam dosagem de CD4 no primeiro ano da coorte, enquanto no segundo grupo esses valores foram, respectivamente, 20% e 10%.

Os grupos também diferiram com relação ao estado nutricional, havendo, respectivamente, 20% *versus* 10% de subnutridos e 13% *versus* 36% de sobrepeso/obesidade. As demais características sociodemográficas, hábitos de vida e clínicas foram distribuídas de forma similar.

Tabela 1- Comparação das características sociodemográficas/hábitos de vida e clínicas entre os óbitos relacionados à imunodeficiência e não relacionados à imunodeficiência em uma coorte de 2.372 PVHA (Recife, Pernambuco – Brasil, 2007 a 2012).

Variáveis	(continua)		p-Valor
	Óbitos relacionados à imunodeficiência n (%)	Óbitos não relacionados à imunodeficiência n (%)	
Sexo			0.571
Feminino	72 (31,0)	23 (27,7)	
Masculino	160 (69,0)	60 (72,3)	
Grupo Etário			0.000
17-39	140 (60,3)	27 (32,5)	
≥ 40	92 (39,7)	56 (67,5)	
Apoio social			0.443
Mora com família ou companheiro (a)	188 (81,0)	64 (77,1)	
Mora sozinho, em abrigo ou na rua	44 (19,0)	19 (22,9)	
Alfabetizado			0.475
Sim	190 (82,6)	72 (86,7)	
Não	40 (17,4)	11 (13,3)	
Com trabalho			0.088
Sim	29 (12,9)	17 (20,7)	
Não	196 (87,1)	65 (79,3)	
Renda mensal			0.178
≥ 1 salários mínimos	104 (45,6)	44 (54,3)	
< 1 salário mínimo	124 (54,4)	37 (45,7)	
Consumo de álcool			0.192
Abstêmio	174 (75,3)	54 (65,8)	
Bebedor leve	37 (16,0)	16 (19,5)	
Bebedor pesado	20 (8,7)	12 (14,6)	
Tabagismo			0.354
Nunca fumou	89 (38,5)	37 (44,6)	
Fumante ativo	93 (40,3)	26 (31,3)	
Fumante inativo há 6 meses ou mais	49 (21,2)	20 (24,1)	

Tabela 1- Comparação das características sociodemográficas/hábitos de vida e clínicas entre os óbitos relacionados à imunodeficiência e não relacionados à imunodeficiência em uma coorte de 2.372 PVHA (Recife, Pernambuco – Brasil, 2007 a 2012).

(continuação)

Variáveis	Óbitos relacionados à imunodeficiência n (%)	Óbitos não relacionados à imunodeficiência n (%)	<i>p-Valor</i>
Uso de drogas ilícitas			0.838
Nunca usou	153 (66,2)	56 (67,5)	
Já usou alguma vez	78 (33,8)	27 (32,5)	
Em uso de TARV no início da coorte			0.902
Sim	32 (13,8)	11 (13,2)	
Não	200 (86,2)	72 (86,7)	
Contagem de CD4 na linha de base			0.000
≥ 200 cell/mm ³	58 (25,0)	59 (71,1)	
1 a 199 cell/mm ³	86 (37,1)	9 (10,8)	
Sem informação	88 (37,9)	15 (18,1)	
Anemia na linha de base			0.000
Não	39 (16,8)	40 (48,2)	
Sim	143 (61,6)	34 (41,0)	
Sem informação	50 (21,5)	9 (10,8)	
Estado nutricional			0.000
Eutróficos	137 (59,0)	45 (54,2)	
Subnutridos	43 (18,5)	8 (9,6)	
Sobrepeso/obesos	29 (12,5)	30 (36,1)	
Tratamento para tuberculose durante a coorte			0.000
Não	132 (56,9)	68 (81,9)	
Sim	100 (43,1)	15 (18,1)	
Quimioprofilaxia para tuberculose durante a coorte			0.167
Sem indicação e sem tratamento	57 (24,6)	28 (33,7)	
Com indicação e com tratamento	5 (2,2)	4 (4,8)	
Com indicação e sem tratamento	11 (4,7)	2 (2,4)	
Sem teste tuberculínico	159 (68,5)	49 (59,0)	
Sem informação	23 (10)	0 (0)	

Fonte: A autora, 2015

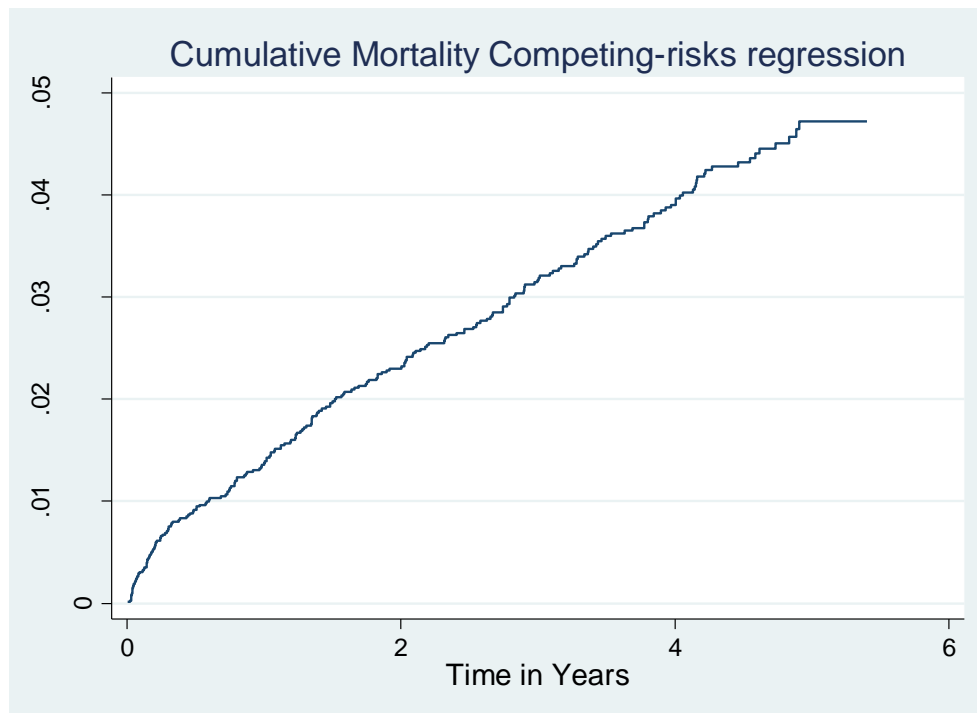
De acordo com análises das incidências cumulativas de óbito mostradas na Tabela 2, a taxa de mortalidade geral na coorte foi de 3,1/100 pessoas-ano, compreendendo 2,3/100 pessoas-ano para óbitos relacionados à imunodeficiência e 0,8/100 pessoas-ano para óbitos por outras causas. Os pacientes que morreram de condições não relacionadas à imunodeficiência contribuíram com mais tempo de acompanhamento do que os que morreram por imunodeficiência: tempo médio de 8.596.386 *versus* 6.267.284 pessoas-ano ($p = 0.0003$).

Tabela 2- Taxas de mortalidade geral, segundo causas relacionadas e não relacionadas à imunodeficiência, por pessoa tempo de seguimento em 2.372 Pessoas Vivendo com HIV/Aids, 2007- 2012.

Grupo	N	Taxa de mortalidade
Geral	315	3,1/100 pessoas-ano
Imunodeficiência	232	2,3/100 pessoas-ano
Outras causas	83	0,8/100 pessoas-ano

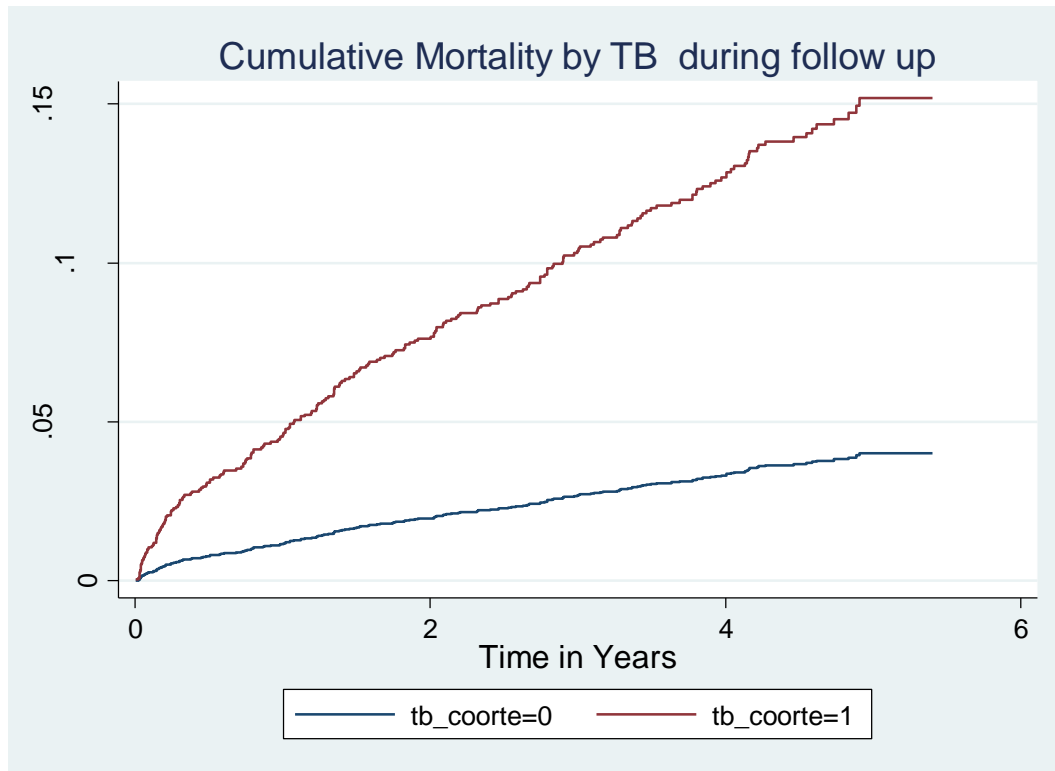
Fonte: A autora, 2015

Figura 4- Taxa de incidência cumulativa de óbitos relacionados à imunodeficiência em uma coorte de 2372 PVHA (Recife, Pernambuco – Brasil, 2007 a 2012)



Fonte: A autora, 2015

Figura 5- Taxas de incidência cumulativa de óbitos relacionados à imunodeficiência segundo ter tido ou não tuberculose durante o seguimento de uma coorte de 2372 PVHA (Recife, Pernambuco – Brasil, 2007 a 2012)



Fonte: A autora, 2015

Nas análises bivariadas de sobrevida com risco competitivo, apenas as variáveis ‘apoio social’ e ‘uso de TARV no início da coorte’ não obtiveram valor de $p < 0,20$, critério para serem testadas no modelo de regressão multivariada de Fine e Gray, como pode ser observado nas Tabelas 3 e 4, respectivamente. Por sua vez, as variáveis ‘grupo etário’, sexo, analfabetismo, renda, tabagismo e ‘consumo de drogas’ não mantiveram sua significância estatística nas análises multivariadas, tendo sido excluídas do modelo final.

Tabela 3- Modelo bivariado de associação de variáveis sociodemográficas e hábitos de vida com subdistribuição de risco de óbito por causas relacionadas à imunodeficiência do HIV considerando os demais óbitos como eventos competitivos em 2.372 Pessoas Vivendo com HIV/Aids, 2007- 2012.

Variáveis	SHR	IC (95%)		p-valor
Variáveis Sociodemográficas				
Grupo Etário				
17-39	1,00			
≥ 40	0,71	0,55	0,93	0,011
Sexo				
Feminino	1,00			
Masculino	1,35	1,02	1,78	0,035
Apoio Social				
Mora com família ou companheiro (a)	1,00			
Mora sozinho, em abrigo ou na rua	1,05	0,72	1,40	0,974
Alfabetizados				
Sim	1,00			
Não	1,65	1,18	2,33	0,004
Com trabalho				
Sim	1,00			
Não	2,31	1,57	3,40	0,000
Renda mensal				
≥ 1 Salários mínimos	1,00			
< 1 Salários mínimos	1,40	1,08	1,82	0,011
Variáveis de hábitos de vida				
Consumo de álcool				
Abstêmio	1,00			
Bebedor leve	0,50	0,35	0,71	0,000
Bebedor pesado	0,65	0,41	1,02	0,060
Tabagismo				
Nunca fumou	1,00			
Fumante ativo	1,60	1,19	2,13	0,002
Fumante inativo há 6 meses ou mais	0,97	0,68	1,37	0,860
Uso de drogas				
Nunca usou	1,00			
Já usou alguma vez	1,32	1,01	1,73	0,044

Fonte: A autora, 2015

Tabela 4- Modelo bivariado de associação de variáveis clínicas com subdistribuição de risco de óbito por causas relacionadas à imunodeficiência do HIV considerando os demais óbitos como eventos competitivos em 2.372 Pessoas Vivendo com HIV/Aids, 2007- 2012.

Variáveis	SHR	IC (95%)	p-valor
Tratamento para tuberculose na coorte			
Não	1,00		
Sim	6,41	4,95 8,3	0,000
Quimioprofilaxia para tuberculose			
Sem indicação e sem tratamento	1,00		
Com indicação e com tratamento	0,470	0,190 1,180	0,109
Com indicação e sem tratamento	1,140	0,600 2,150	0,683
Sem teste tuberculínico	1,940	1,440 2,620	0,000
Contagem de CD4 na linha de base			
≥200 cell/mm ³	1,00		
1 a 199 cell/mm ³	6,550	4,720 9,100	0,000
Sem informação	7,780	5,590 10,820	0,000
Em uso de TARV no início da coorte			
Há < 1 ano	1,00		
Há ≥ 1 ano	0,820	0,560 1,190	0,299
Anemia na linha de base			
Não	1,00		
Sim	6,27	4,41 8,9	0,000
Sem informação	11,74	7,7 17,92	0,000
Estado Nutricional			
Eutróficos	1,00		
Subnutridos	2,14	1,52 3,03	0,000
Sobrepeso/obesos	0,4	0,26 0,58	0,000

Fonte: A autora, 2015

A Tabela 5 apresenta o modelo multivariado final com as razões de subdistribuição de riscos (SHR) ajustadas, indicando os seguintes fatores de risco para o óbito relacionado à imunodeficiência do HIV (em ordem decrescente de suas SHR): tratamento para tuberculose durante a coorte, ter anemia ou CD4 inferior a 200 cell/mm³ no primeiro ano da coorte e não ter trabalho. A presença de sobrepeso/obesidade ou o consumo leve de álcool na linha de base apresentaram efeito protetor para óbito por imunodeficiência. Observa-se que a subnutrição se apresentou como fator de risco e o consumo pesado de álcool como fator protetor, nas análises bivariadas, mas perderam sua significância estatística após ajuste para as demais variáveis no modelo final.

Tabela 5- Modelo multivariado de associação de variáveis clínicas com subdistribuição de risco de óbito por causas relacionadas à imunodeficiência do HIV considerando os demais óbitos como eventos competitivos em 2.372 Pessoas Vivendo com HIV/Aids, 2007- 2012.

Variáveis Preditoras	Adjusted SHR	IC (95%)		p-valor
Tratamento para tuberculose na coorte				
Não	1,00			
Sim	4,01	2,95	5,44	0,000
Anemia na linha de base				
Não	1,00			
Sim	3,58	2,49	5,14	0,000
Sem Informação	5,93	3,85	9,14	0,000
Contagem de CD4 na linha de base				
≥200 cell/mm ³	1,00			
1 a 199 cell/mm ³	3,33	2,35	4,74	0,000
Sem Informação	4,63	3,31	6,48	0,000
Com trabalho				
Sim	1,00			
Não	1,56	1,05	2,32	0,027
Estado Nutricional				
Eutróficos	1,00			
Subnutridos	1,16	0,78	1,69	0,433
Sobrepeso/obesos	0,64	0,43	0,95	0,029
Consumo de álcool				
Abstêmio	1,00			
Bebedor leve	0,66	0,45	0,98	0,038
Bebedor pesado	0,68	0,45	1,05	0,080

Fonte: A autora, 2015

7 DISCUSSÃO

A discussão foi subdividida em dois tópicos, o primeiro refere-se aos **resultados**, os quais se subdividem da seguinte forma:

- a) O processo de codificação e classificação das causas de óbito de acordo com o protocolo *CoDe*;
- b) A incidência e os fatores de risco para o óbito relacionado à imunodeficiência na presença dos eventos competitivos;
- c) O segundo tópico aborda considerações relacionadas aos instrumentos metodológicos utilizados.

7.1 Sobre os resultados

7.1.1 Padronização e classificação das causas de óbito em pessoas vivendo com HIV/Aids pelo sistema CoDe

Atribuímos um código *CoDe* de causa de óbito aos 315 eventos ocorridos no período de 2007 a 2012 em uma coorte representativa das PVHA atendidas no sistema público de saúde do estado de Pernambuco. Para classificar as causas de óbito como relacionadas ou não relacionadas à imunodeficiência, utilizamos o protocolo *CoDe* (COPENHAGEN HIV PROGRAMME, 2013), apresentado aqui traduzido para o Português pela primeira vez. Apenas 22 óbitos (7%) foram codificados como causa desconhecida ou inclassificável (*CoDe* 91), refletindo informação insuficiente sobre a *causa mortis*. Desses, apenas dois foram considerados como relacionados à imunodeficiência pelo *CoDe*, enquanto pela CID-10, as causas básicas de todos eles seriam atribuídas ao HIV/Aids (CID-10 B24, B22.7 ou B23.8).

Nos últimos anos o *CoDe* tem sido implementado em ensaios clínicos e coortes, com metodologia completa ou com a utilização parcial de seus protocolos, especialmente em grandes estudos europeus (LIFSON et al., 2008). No Brasil, duas pesquisas importantes utilizaram essa abordagem metodológica, ambas no sudeste do país (GRINSZTEJN et al., 2013; PACHECO et al., 2009). Os resultados apresentados nesses estudos indicam que o formato de coleta de dados e o sistema de julgamento do *CoDe* são suficientes para uma avaliação cuidadosa do óbito, e que o esquema de codificação proposto inclui um espectro adequado de possíveis causas de óbito em PVHA (KOWALSKA et al., 2011b).

Com relação à causa específica de óbito, as mais frequentes em nosso estudo foram as infecções, tanto no grupo das causas relacionadas à imunodeficiência (76%), como no grupo

das causas não relacionados à imunodeficiência (47%), sendo a tuberculose a mais comum. Esse achado tem sido igualmente registrado em outras pesquisas de países em desenvolvimento e em países desenvolvidos, ainda que nestes as taxas de “óbito não-Aids” sejam crescentes (GRINSZTEJN et al., 2013; KOWALSKA et al., 2011b; MARIN, 2009; OLSEN et al., 2005; PACHECO et al., 2009; THE ANTIRETROVIRAL THERAPY COHORT COLLABORATION, 2010; WEBER et al., 2013). Conforme abordado no tópico 2.2.2, a imunodeficiência predispõe ao desenvolvimento de doenças oportunistas (GELDMACHER et al., 2010), sendo a tuberculose a que mais leva ao óbito em PVHA, pois a coinfeção HIV/tuberculose acelera tanto o desenvolvimento da Aids (MARCY et al., 2014; SARACENIV et al., 2008) como o da tuberculose (DIEDRICH; FLYNN, 2011). A grande contribuição da tuberculose como causa desses óbitos se torna ainda mais relevante na nossa região, tendo em vista o cenário endêmico dessa infecção (BRASIL, 2015).

Registramos que óbitos atribuídos a cânceres definidoras de Aids e não-Aids estiveram entre as causas mais frequentes. As doenças malignas vêm representando proporções crescentes de causas de óbito em PVHA, particularmente os cânceres não relacionados à Aids (KOWALSKA et al., 2011b; PAULA et al., 2014; SMITH et al., 2014; THE ANTIRETROVIRAL THERAPY COHORT COLLABORATION, 2010; WEBER et al., 2013), que são hoje a principal causa em alguns países desenvolvidos (SMITH et al., 2014). Sugere-se que tanto o envelhecimento quanto a exposição prolongada à baixa imunidade na era pós-TARV podem ter resultado em um aumento da frequência de câncer (SMITH et al., 2014), pois a imunodeficiência pode interferir na capacidade do controle de vírus oncogênicos, como no caso de alguns linfomas (GRINSZTEJN et al., 2013); e o estado inflamatório persistente pode contribuir para a carcinogênese de cânceres não relacionados à Aids. (MARIN et al., 2009; ANTIRETROVIRAL THERAPY COHORT COLLABORATION, 2010).

Nossos resultados também corroboram com outros estudos que mostram violências/acidentes (OLSEN et al., 2005; PACHECO et al., 2008; THE ANTIRETROVIRAL THERAPY COHORT COLLABORATION, 2010) e as doenças cardiovasculares (DCV) (GRINSZTEJN et al., 2013; KOWALSKA et al., 2011b; OLSEN et al., 2005; PACHECO et al., 2009; SMITH et al., 2014) como as principais causas não infecciosas dos óbitos não relacionados à imunodeficiência. Assim como no “primeiro mundo” (WEBER et al., 2013), no Brasil discute-se se o rápido crescimento de causas externas em PVHA pode estar relacionado ao estilo de vida, como maior uso de álcool e de drogas ilícitas (MARIN et al., 2009). No que se refere à DCV, defende-se que sua maior

prevalência em PVHA (PAULA et al., 2014) seja resultado da interação entre fatores de risco cardiovascular tradicionais e fatores próprios do HIV ligados a alterações inflamatórias e imunológicas (THE ANTIRETROVIRAL THERAPY COHORT COLLABORATION, 2010; MARIN et al., 2012) e ao uso prolongado de antirretrovirais (WEBER et al., 2013), convergindo para um estado de ativação inflamatória do endotélio vascular.

Observa-se que pacientes com HIV apresentam uma ampla gama de comorbidades e causas de óbito (KOWALSKA et al., 2011a.), o que torna cada vez mais importante a sistematização para obter informações confiáveis e relatar dados sobre o óbito, para que se possam comparar estudos e avaliar tendências ao longo do tempo. A indisponibilidade de informações clínicas sobre o caso de óbito pode levar a codificar sua causa como inclassificável; além de que, de acordo com o sistema de classificação utilizado, podem ocorrer discordâncias na atribuição do óbito como decorrente ou não da doença (SMITH et al., 2014; KOWALSKA et al., 2011a.). Com a CID-10, o sistema de classificação mais amplamente utilizado no mundo, óbitos que seriam inclassificáveis são atribuídos ao HIV/Aids, se houver menção à infecção pelo HIV, sem levar em consideração o estado imune do indivíduo no momento do óbito. Isso pode resultar em superestimação das causas relacionadas à doença (KOWALSKA et al., 2011a), diferentemente do *CoDe*, que classifica o óbito como relacionado ou não à imunodeficiência.

No nosso estudo, utilizando a classificação *CoDe*, 73,6% de todos os óbitos foram relacionados à imunodeficiência, enquanto, pela CID-10, considerando as causas básicas, intermediárias e contribuintes das DOs, 80% seriam relacionados a HIV/Aids. Menos de um terço dos eventos de nossa coorte apresentavam doenças definidoras de Aids do CDC registradas nos campos de causas básica, intermediárias ou contribuintes do SIM, mas após a aplicação do RevCoDe, que considera o valor de CD4 mais próximo do óbito, 100% dos óbitos puderam ser relacionados ou não à imunodeficiência. As discrepâncias, aparentemente modestas encontradas em nossa população de estudo, exemplificam erros de classificação que podem ocorrer em larga escala nas análises de tendência temporal. Os casos de pneumonia seriam os principais responsáveis por essas diferenças, desde que a CID-10 atribui-lhes os códigos B20, B20.9 ou B24 quando ocorrem em pessoas com HIV, considerando-os HIV/Aids-relacionados, enquanto o *CoDe* atribui à imunodeficiência apenas casos com CD4 abaixo de 200 células/mm³ (HERNANDO et al., 2012). A vantagem clara do algoritmo *CoDe* é que seu protocolo padronizado inclui informações essenciais para classificação de óbitos em PVHA, como a contagem de células CD4, o que possibilita classificar até mesmo casos com informações limitadas.

No entanto, devemos destacar que empregamos o algoritmo *CoDe* parcialmente, pois não aplicamos o ReCoDe para obter informações sobre os casos e onexo de causalidade com as doenças presentes no momento do óbito. Fizemos um julgamento apenas das causas de óbito já constantes no SIM, extraídas das declarações de óbito por profissionais diversos não ligados à pesquisa, o que pode ter consistido em fonte de viés de informação. Em contrapartida, a utilização de um algoritmo de ligação de banco de dados, o RecLink III, nos permitiu monitorar com segurança o estado vital dos pacientes, impedindo a ocorrência de perdas. Nesse sentido, corroborando com nossos resultados, estudos realizados no Brasil e em outros países, utilizando o sistema *CoDe*, mostram que apesar de diminuição notável nas taxas de morte por imunodeficiência, estas ainda são as mais frequentes. Essa redução tem sido atribuída aos regimes de tratamentos mais atuais com maior potência e tolerabilidade; no entanto, ainda com um grande número de óbitos por imunodeficiência logo após o início do tratamento, o que pode ser reflexo do diagnóstico e início do tratamento tardios (GRINSZTEJN et al., 2013; KOWALSKA et al., 2011b; OLSEN et al., 2005; PACHECO et al., 2009; SMITH et al., 2014; THE ANTIRETROVIRAL THERAPY COHORT COLLABORATION, 2010). Esses fatores poderiam também ser apontados em nossa coorte, desde que a maioria dos nossos pacientes se encontrava em uso de TARV.

Nosso estudo confirma que o sistema de classificação *CoDe*, ao acrescentar informação à lista de doenças definidoras de Aids do CDC, aumenta a probabilidade de classificar os óbitos, sendo, quando comparado ao sistema da CID-10, menos sensível a atribuí-los à imunodeficiência do HIV

7.1.2 Taxas de incidência e Fatores associados ao óbito relacionado à imunodeficiência

Nossas análises com dados representativos das PVHA de um estado do Nordeste do Brasil identificaram que os óbitos atribuídos à imunodeficiência ficaram com uma razão de quase 3:1, quando comparados com os óbitos por outras causas, ocorrendo a uma taxa de 2,3 óbitos por 100 pessoas ao ano, no período de 2007 a 2012. Nas análises de regressão, ponderando para o óbito por outras causas como evento competitivo, o risco ajustado de morte por imunodeficiência foi maior em uma vez e meia entre os pacientes que não tinham trabalho; em aproximadamente três vezes e meia nos que apresentavam, no início do seguimento, CD4 inferior a 200 cell/mm³ ou anemia; e em quatro vezes nos que trataram tuberculose durante a coorte. Por outro lado, o risco de morte foi cerca de 35% menor entre

pacientes com excesso de peso ou com consumo leve de bebidas alcoólicas, quando comparados, respectivamente, aos eutróficos e abstêmios.

Conforme já mencionado, nos países em desenvolvimento as causas de óbito relacionadas à imunodeficiência ainda têm sido as mais incidentes, a exemplo do que se observou em uma coorte no Sudeste do Brasil entre 2007 e 2009, quando 62% dos óbitos foram atribuídos à imunodeficiência, correspondendo a 1,35 óbitos/100 pessoas-ano, (GRINSZTEJN et al., 2013). O nosso estudo conduzido no Nordeste, uma região brasileira de renda menor, encontrou uma influência ainda mais expressiva das causas relacionadas à imunodeficiência do HIV com uma taxa de 2,3 óbitos/100 pessoas-ano. Ainda nos dias de hoje, as condições relacionadas à imunodeficiência são causas importantes de óbito em países desenvolvidos, (SMITH et al., 2014; THE ANTIRETROVIRAL THERAPY COHORT COLLABORATION, 2010). Uma coorte espanhola registrou que 53% dos óbitos foram relacionados à imunodeficiência (HERNANDO et al., 2012). Contudo, uma série de pesquisas europeias já registram outras causas de óbito como mais frequentes (WEBER et al., 2013; KOWALSKA et al., 2011; OLSEN et al., 2005; MARIN et al., 2009). Em uma coorte suíça, por exemplo, 84% dos óbitos ocorridos entre 2005 e 2009 foram não relacionados à Aids, sendo a mortalidade por Aids de apenas 0,14/100 pessoas-ano (WEBER et al., 2013), resultados bastante distintos dos nossos.

Essas diferenças exemplificam o quão discordante de nossos resultados podem ser as estimativas em populações com diferentes contextos epidemiológico, demográfico e socioeconômico. Na nossa população de estudo, as elevadas frequências de imunossupressão celular (40%) e de anemia (60%) na linha de base, e de coinfeção TB/HIV durante o seguimento (43%) nos pacientes que morreram por imunodeficiência, podem explicar em grande parte o excesso de mortalidade nesse grupo. Não obstante, esses três fatores foram os mais fortes preditores de óbito por imunodeficiência nas nossas análises, independentemente do uso de TARV. Em uma coorte de PVHA do sudeste do Brasil observou-se que a baixa contagem de células CD4 (HR: 5,96) e o diagnóstico de AIDS na linha de base (HR: 8,25) aumentaram significativamente o risco de óbito relacionado à imunodeficiência, no entanto não analisou o efeito da anemia e da tuberculose (GRINSZTEJN et al., 2013).

Conforme anteriormente abordado, a contagem de linfócitos CD4 reflete a gravidade da infecção pelo HIV e a predisposição a doenças oportunistas (GELDMACHER, 2010), das quais a tuberculose é a que mais leva PVHA ao óbito (MARCY et al., 2014; THE ANTIRETROVIRAL THERAPY COHORT COLLABORATION, 2010). Desse modo, é de grande importância investigar a tuberculose como fator de risco independente para óbito em

PVHA, como foi feito em um estudo, onde se observou uma razão de risco de 2,47 para óbitos por imunodeficiência (MARCY et al., 2014). Em nosso estudo verificou-se um risco de quatro vezes. Portanto, a coinfeção TB/HIV diferencia grupos de risco para morte por imunodeficiência, tendo especial importância epidemiológica em regiões endêmicas para tuberculose como a nossa (BRASIL, 2015).

Por sua vez, taxas elevadas de TB estão fortemente associadas a maior gravidade de anemia em PVHA, enquanto que anemia grave é um forte preditor independente para ambos, incidência de TB e óbito em PVHA (KERKHOFF et al., 2015). O nosso estudo, acrescenta que a simples presença de anemia no início do acompanhamento, independente do estado imune e da incidência de tuberculose, eleva em três vezes o risco de morrer por imunodeficiência.

Na era pós-TARV, fatores relacionados ao estilo de vida como o uso abusivo de álcool, diminui a sobrevivência em longo prazo de indivíduos infectados pelo HIV (OBEL et al., 2011). Estudos têm relatado que a ingestão leve ou moderada de álcool (WANDELER, 2015) e o emprego (TJEPKEMA; WILKINS; LONG, 2013) se associam com maior sobrevida em PVHA. Mais especificamente, nós conseguimos determinar que esses fatores protegem contra óbito por imunodeficiência, assim como no estudo de Wada et al (2013), no qual indivíduos que não tinham trabalho apresentaram risco de 2,3 vezes maior para óbitos relacionados à Aids. Discute-se que o impacto dessa variável pode indicar diferenças no acesso e qualidade aos cuidados de saúde (TJEPKEMA; WILKINS; LONG, 2013).

Por fim, a falta de informações detalhadas sobre o óbito no nosso banco de dados pode ter constituído em fonte de viés na classificação do óbito como relacionado ou não à imunodeficiência. Mas, para dirimir a superestimação de casos inclassificáveis e casos relacionados à imunodeficiência provocada pela CID-10 (HERNANDO et al., 2012), revisamos as causas de óbito pré-codificadas com a CID-10 no banco de dados, utilizando o *CoDe Review Form*, que leva em consideração o estado imune do indivíduo antes do óbito. O grande percentual de falta de informação sobre o valor de CD4 no ano que antecedeu o óbito pode ter enviesado a classificação na direção dos óbitos não relacionados à imunodeficiência, mas ainda assim, 70% foram atribuídos à imunodeficiência, corroborando para uma real e grande diferença no padrão de mortalidade na nossa região, em comparação com outras partes do país e do mundo.

Além disso, esperava-se que os pacientes desnutridos (TADESSE et al., 2014), aqueles sem TARV no início do seguimento (THE ANTIRETROVIRAL THERAPY COHORT COLLABORATION, 2010) e os mais vulneráveis à tuberculose (teste

tuberculínico positivo sem quimioprofilaxia) (MARCY et al., 2014) apresentassem maior risco de morte por imunodeficiência, no entanto nossas análises não encontraram tais associações. Como essas análises não contaram com cálculo de tamanho amostral, o seu poder pode ter sido limitado para essas e outras associações, como, por exemplo, com uso de drogas e tabagismo.

7.2 Considerações Metodológicas

Para minimizar vieses de estimação de casos inclassificáveis e casos relacionados à imunodeficiência, utilizamos o sistema de classificação de óbitos *CoDe*, que leva em consideração o estado imune do indivíduo. Nosso estudo confirma que esse sistema de classificação de óbitos, acrescentando informação à lista de doenças definidoras de Aids do CDC, aumenta a probabilidade de classificar os óbitos.

Nosso estudo além de oferecer os instrumentos do *CoDe* traduzidos para o Português, o qual pode contribuir para a vigilância epidemiológica de PVHA, ainda contribui para uma melhor compreensão dos fatores associados aos óbitos por causas relacionadas à imunodeficiência, porque realizamos uma análise de regressão considerando esses como desfecho de interesse, e os óbitos por outras causas eventos competitivos. Nessa análise de regressão de Fine e Gray, considera-se o risco concorrente das outras causas de óbito como eventos competitivos, não censurados, evitando a ocorrência de viés nas estimativas.

8 CONCLUSÃO

Em Pernambuco, as causas classificadas como relacionadas à imunodeficiência ainda contribuem com parcelas expressivas dos óbitos entre pessoas vivendo com HIV/Aids. As taxas de mortalidade ainda são superiores às observadas em outras regiões do Brasil e países não africanos. Fatores clínicos se apresentam como preditores de um maior risco para esses óbitos.

Observamos que 13% da maior parte da população de PVHA atendidas nos serviços especializados do estado de Pernambuco morreram no período do nosso estudo, mais frequentemente por causas relacionadas à imunodeficiência (70%), principalmente infecções oportunistas, lideradas pela tuberculose, corroborando para uma real e grande diferença no padrão de mortalidade na nossa região, em comparação com outras partes do país e do mundo.

Mesmo na era pós TARV verificamos que a taxa de mortalidade por imunodeficiência é alta e está acima das encontradas na região sudeste do país. As taxas de incidência no nosso estudo são ainda bastante distintas dos resultados encontrados em países europeus, nos quais a incidência dos óbitos não relacionados à imunodeficiência têm sido preponderante.

Essas diferenças exemplificam o quão discordante de nossos resultados podem ser as estimativas em populações com diferentes contextos epidemiológico, demográfico e socioeconômico.

Identificamos que fatores clínicos como o desenvolvimento de imunossupressão celular, anemia e TB aumentam o risco de óbito por imunodeficiência, independentemente do uso de TARV, considerando os óbitos por outras causas como eventos competitivos.

Discute-se que o impacto dessas variáveis podem indicar diferenças no acesso e qualidade aos cuidados de saúde. Nossos achados enfatizam a complexidade do cenário epidemiológico e demográfico de um país em desenvolvimento, onde infecções oportunistas coexistem com doenças do envelhecimento (cânceres e DCV) numa região epidêmica para tuberculose, imprimindo carga múltipla de doenças aos serviços de saúde especializados em PVHA.

A interação entre os programas de controle de DST/Aids e programas de coinfeções mais frequentes nessa população, como a tuberculose é fundamental para o sucesso da terapia e aumento da sobrevida, devendo ser articulado e presente nos serviços de saúde especializados para o acompanhamento de pessoas vivendo com HIV/Aids.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA-FILHO, N. de; COUTINHO, D. Atualizando o conceito de risco: de indicador de causalidade a sobredeterminante da complexidade em saúde. In: MEDRONHO, R. A. et al. (Org.). Epidemiologia. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2011. p. 623-645.

BARNABAS, R. V. et al. Initiation of antiretroviral therapy and viral suppression after home HIV testing and counselling in KwaZulu-Natal, South Africa, and Mbarara district, Uganda: a prospective, observational intervention study. Lancet, London, v. 1, n. 2, p. e68-e76, 2014.

BATISTA, D. de A. O impacto da terapia antirretroviral nos anos potenciais de vida perdidos e causa de óbito por aids em Pernambuco - 1990 a 2005. 2010. Dissertação (Mestrado Acadêmico em Saúde Pública) - Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2010.

BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, v. 46, n. 9, 2015. Disponível em: <<http://u.saude.gov.br/images/pdf/2015/marco/27/2015-007---BE-Tuberculose---para-substitui---o-no-site.pdf>>. Acesso em: 8 fev 2016.

BRASIL, Ministério da Saúde. Departamento de Atenção Básica. HIV/Aids, hepatites e outras DST. Brasília, 2006.

BRAUN, A. V. et al. Antiretrovirale Therapie. Therapeutische Umscha, Bern, v.71, n.8, p. 461-468, 2014.

BRENNER, B.G. et al. High rates of forward transmission events after acute/early HIV-1 infection. Journal of Infectious Diseases, Oxford, n.195, p. 951-959, 2007.

BRITO, A. M.; CASTILHO, E. A.; SZWARCOWALD, C. L. Regional patterns of the temporal evolution of the AIDS epidemic in Brazil following the introduction of antiretroviral therapy. Brazilian Journal of Infectious Diseases, Salvador, n. 9, p. 9-19, 2005.

CAMARGO Jr., K. R.; COELI, C. M. Reclink: aplicativo para o relacionamento de bases de dados, implementando o método probabilistic record linkage. Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 16, n. 2, p. 439-447, 2000.

CARVALHO, M. S. et al. Análise de Sobrevida: Teoria e Aplicações em Saúde. 2. ed. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2005.

CAYLÁ, J. A et al. Current status of treatment completion and fatality among tuberculosis patients in Spain. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, Paris, v. 8, n. 4, p. 458- 464, 2004.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (Estados Unidos). Fact Sheets in Alcohol and Public Health. Atlanta, 2010. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/alcohol/fact-sheets/alcohol-use.htm>>. Acesso em: 25 fev. 2015.

CÉSAR, K. A. Análise estatística de sobrevivência: um estudo com pacientes com câncer de mama. 2005. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) – Universidade Católica de Brasília, Brasília, 2005.

COHEN, M. S et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. New England Journal of Medicine, Waltham, n. 365, p. 493–505, 2011.

COWELL, A. et al. Trends in Hospital Deaths Among Human Immunodeficiency Virus–Infected Patients During the Antiretroviral Therapy Era, 1995 to 2011. Journal of hospital medicine, Philadelphia, v. 10, n. 9, p. 608– 614, 2015.

DIEDRICH, C.R; FLYNN, J.L. HIV-1/mycobacterium tuberculosis coinfection immunology: how does HIV-1 exacerbate tuberculosis? Infection and Immunity, Washington DC, v. 79, p.1407–1417, 2011.

DOU, Z. et al. Gender Difference in 2-Year Mortality and Immunological Response to ART in an HIV-Infected Chinese Population, 2006–2008. Plos one, Cambridge, v. 6, n. 8, 2011. Disponível em: <<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0022707>>. Acesso em: 25 fev. 2015.

FALSTER, K. et al. AIDS and non-AIDS related mortality in the Asia Pacific region in the era of combination antiretroviral treatment. AIDS, London, v.23, n.17, p.2323–2336, 2013.

FAUCI, A.S. 25 years of HIV/AIDS science: Reaching the poor with research advances. Cell, Amsterdam, v.131, n.3, p. 429-32, 2007.

FÉVRIER, M.; DORGHAM, K.; REBOLLO, A. CD4⁺ T Cell Depletion in Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection: Role of Apoptosis. Viruses, Basel, v. 3, p. 586-612, 2011.

FINE, J. P.; GRAY, R. J. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. Journal of the American Statistical Association, Alexandria, v.94, n.446, p.496–509, 1999.

FLOYD, S. et al. The effect of antiretroviral therapy provision on all-cause, AIDS and non-AIDS mortality at the population level – a comparative analysis of data from four settings in Southern and East Africa. Tropical Medicine and International Health, London, v.17, n.8, p.384–393, 2012.

FONTELLES, M. J. Bioestatística Aplicada à Pesquisa Experimental, Belém: Livraria da Física, 2010. v. 2. Edição especial.

GELDMACHER, C. et al. Preferential infection and depletion of Mycobacterium tuberculosis-specific CD4 T cells after HIV-1 infection. Journal of Experimental Medicine, New York, v. 207, n. 13, p.2869-2881, 2010.

GIRARDI, E. et al. Impact of Previous ART and of ART Initiation on Outcome of HIV-Associated Tuberculosis. Clinical and Developmental Immunology, London, v. 2012, n. 8, p.931-939, 2012.

GRANGEIRO, A.; ESCUDER, M. M. L.; CASTILHO, E. A. de. Evaluation of strategies by the Brazilian Ministry of Health to stimulate the municipal response to AIDS. Cadernos de saúde pública, Rio de Janeiro, v. 27, supl. 1, p. S114-S128, 2011.

GRINSZTEJN, B. et al. Changing Mortality Profile among HIV-Infected Patients in Rio de Janeiro, Brazil: Shifting from AIDS to Non-AIDS Related Conditions in the HAART Era. Plos one, Cambridge, v. 8 n. 4, p. 59-68, 2013.

GRUNKEMEIER, G.L. et al. Actual and Actuarial Probabilities of Competing Risks: Apples and Lemons. Annals of Thoracic Surgery, Chicago, v.83, p. 586-592, 2007.

GÜNTHARD, H. F. HIV-Infektion und antiretrovirale Therapie: Grundsätze der Behandlung und Einflüsse auf andere Therapien. Praxis, Bern, v.102, n.1, p. 5-15, 2013.

HELLEBERG, M. et al. Mortality Attributable to Smoking Among HIV-1-Infected Individuals: A Nationwide, Population-Based Cohort Study. Clinical Infectious Diseases, Chicago, v.56, n.5, p.727-734, 2013.

HERNANDO, V. et al. Differences in the causes of death of HIV-positive patients in a cohort study by data sources and coding algorithms. AIDS, London, v. 26, n. 14, p.1829–1834, 2012.

HUANG, P. et al. Long-Term Effectiveness of Antiretroviral Therapy in China: An Observational Cohort Study from 2003–2014. International Journal of Environmental Research and Public Health, Basel, v. 12, p. 8762-8772, 2015.

JOHANNESSEN, A. et al. Predictors of mortality in HIV-infected patients starting antiretroviral therapy in a rural hospital in Tanzania. BMC Infectious Diseases, London, v.8, n.52, 2008.

JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS. The Gap Report. Geneve, 2014. Disponível em: <http://files.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2014/UNAIDS_Gap_report_en.pdf>. Acesso em: 25 jan. 2015.

KERKHOFF, D. et al. The predictive value of current haemoglobin levels for incident tuberculosis and/or mortality during long-term antiretroviral therapy in South Africa: a cohort study. BMC Medicine. London, v. 13, n. 70, p. 320-333, 2015.

KOWALSKA, J. D. et al. A Standardized Algorithm for Determining the Underlying Cause of Death in HIV Infection as AIDS or non-AIDS Related: Results from the EuroSIDA Study. HIV Clinical Trials, London, v. 12, n. 2, p. 109–117, 2011a.

KOWALSKA, J. D. et al. The Coding Causes of Death in HIV (CoDe) Project Initial Results and Evaluation of Methodology. Epidemiology, Alphen aan den Rijn, v. 22, n. 4, p. 516-526, 2011b.

KPOSOWA, A.J. Marital status and HIV/AIDS mortality: evidence from the US National Longitudinal Mortality Study. International Journal of Infectious Diseases, Brookline, v. 17, 2013.

LEE, S. H. et al. Trends of Mortality and Cause of Death among HIV-Infected Patients in Korea, 1990-2011. Journal of Korean Medical Science, Pusan, v. 28, p. 67-73, 2013.

LIFSON, A. R. et al. Determination of the underlying cause of death in three multicenter international HIV clinical trials. HIV Clinical Trials, London, v. 9, n. 3, p.177-185, 2008.

MARCY, O. et al. Causes and Determinants of Mortality in HIV Infected Adults With Tuberculosis: An Analysis From the CAMELIA ANRS 1295-CIPRA KH001 Randomized Trial. Clinical Infectious Diseases, Oxford, v. 59, n. 3, p. 435–445, 2014.

MARIN, B et al. Non-AIDS-defining deaths and immunodeficiency in the era of combination antiretroviral therapy. AIDS, London, v. 23, n. 13, p. 1743-1753, 2009.

MARUZA, M. et al. Survival of HIV-infected patients after starting tuberculosis treatment: a prospective cohort study. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, Paris, v.16, n.5, p.618–624, 2012.

MAYOR , A. M. et al. Mortality trends of hiv-infected patients after the introduction of highly active antiretroviral therapy: analysis of a cohort of 3,322 hiv-infected persons. Ethnicity & Disease, Arlington, v.15, p. 58-62, 2005.

MOCROFT, A. et al. Normalisation of CD4 counts in patients with HIV-1 infection and maximum virological suppression who are taking combination antiretroviral therapy: an observational cohort study. Lancet, London, v.370, n. 9585, p. 407-413, 2007.

MOCROFT, A. et al. Anaemia is an independent predictive marker for clinical prognosis in HIV-infected patients from across Europe. EuroSIDA Study group. AIDS, London, v. 13, n.8, p. 943-950, 1999.

MODRICH, L. et al. Association of HIV infection, demographic and cardiovascular risk factors with all-cause mortality in the recent HAART era. The Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, New York, v. 53, n. 1, p. 102–106, 2011.

MURRAY, C. J. L. et al. Global, regional, and national incidence and mortality for HIV, tuberculosis, and malaria during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet, London, v.384, n. 9947, p. 1005 – 1070, 2014.

MURPHY, E. L. et al. Highly active antiretroviral therapy decreases mortality and morbidity in patients with advanced HIV disease. Annals of Internal Medicine, Philadelphia, n.135, p. 17-26, 2001.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (Estados Unidos). AIDSinfo: Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Rockville, 2016. Disponível em: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/glchunk/glchunk_10.pdf>. Acesso em: 17 mar 2016.

OBEL, N. et al. Impact of Non-HIV and HIV Risk Factors on Survival in HIV-Infected Patients on HAART: A Population-Based Nationwide Cohort Study. Plos one, Cambridge, v.6, n.7, p.371-377, 2011.

OKOYE, A. A.; PICKER, L. J. CD4⁺ T cell depletion in HIV infection: mechanisms of immunological failure. Immunological Reviews, Malden, v. 254, n. 1, p. 54-64, 2013.

OLSEN, C. H. et al. Pilot of the CoDe (Coding of Death) project - a standardized approach to code causes of death in HIV infected individuals. In: EUROPEAN AIDS CONFERENCE, 10., Dublin, 2005. Abstract. Brussels: EACS, 2005. Disponível em: <http://www.cphiv.dk/Portals/0/files/pdf_folder/CHO_Poster_Dublin_ksh_101105.pdf>. Acesso em: 1 mar. 2015.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Progress on global access to HIV antiretroviral therapy: a report on “3 by 5” and beyond, Geneva, 2006. Disponível em: <http://www.who.int/hiv/fullreport_en_highres.pdf>. Acesso em: 01 mar 2015.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Guidance on Couples HIV Testing and Counseling, including antiretroviral treatment and prevention in serodiscordant couples: Recommendations for a public health approach, Geneva, 2012. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44646/1/9789241501972_eng.pdf>. Acesso em: 1 mar. 2015.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. Antiretroviral treatment in the spotlight: a public health analysis in Latin America and the Caribbean 2013. Washington, DC, 2013. Disponível em: <http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=23710&Itemid=270>. Acesso em: 1 mar. 2015.

PACHECO, A. G. et al. Increase in Non-AIDS Related Conditions as Causes of Death among HIV-Infected Individuals in the HAART Era in Brazil. Plos one, Cambridge, v.3, n.1, p. 1531-1538, 2008.

PACHECO, A. G. et al. Temporal changes in causes of death among HIV-infected patients in the HAART era in Rio de Janeiro, Brazil. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, New York, v. 51, n. 5, p. 624-630, 2009.

PAIARDINI, M.; MÜLLER-TRUTWIN, M. HIV-associated chronic immune activation. Immunological Reviews, Malden, v.254, n.1, p. 78-101, 2013.

PALELLA, F. J et al. Mortality in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era: Changing Causes of Death and Disease in the HIV Outpatient Study. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, New York, v. 43, n. 1, p. 27-34, 2006.

PALMISANO, L; VELLA, S. A brief history of antiretroviral therapy of HIV infection: success and challenges. Annali dell'Istituto Superiore di Sanità, Roma, v.47, n.1, p.44-48, 2011.

PEREIRA, B. B.; LOUZADA-NETO, F. L. Análise de Sobrevida. In: MEDRONHO, R. A. et al. (Org.). Epidemiologia. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2011. p. 485-492.

PAULA, A. A. et al. Continuous increase of cardiovascular diseases, diabetes, and non-HIV related cancers as causes of death in HIV-infected individuals in Brazil: an analysis of nationwide data. Plos one, Cambridge, v. 9 n. 4, p. e94636, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3984254/>>. Acesso em: 1 mar. 2015.

PEZZOTTI, P. Changes over calendar time in the risk of specific first AIDS-defining events following HIV seroconversion, adjusting for competing risks. International Journal of Epidemiology, Oxford, v.31, p. 951–958, 2002.

PINTILIE, M. An Introduction to Competing Risks Analysis. Revista Española de Cardiología, Madrid, v.64, n.7, p. 599–605, 2011.

REIS, A. C.; SANTOS, E. M.; CRUZ, M. M. A mortalidade no Brasil: um estudo exploratório se sua evolução temporal. Epidemiologia e serviços de saúde. Brasília, v.16, n.3, p.195-205, 2007.

ROCHA, G. M. et al. Monitoring adherence to antiretroviral treatment in Brazil: an urgent challenge. Cadernos de saúde pública, Rio de Janeiro, v. 27, Supl. 1, p. S67-S78, 2011.

ROSA, E. A. et al. Risk as Challenge to Cross-Cultural Dialogue. In: CONGRESS: DIALOGUE BETWEEN CULTURES AND CHANGES IN EUROPE AND THE WORLD, 32., Trieste, 1995. Proceedings... [Rome]: Institut International de Sociologie, 1995.

SANTOS, M. L. A.; ALBUQUERQUE, M. G.; BRITO, M. A. Integrase: Um Alvo Terapêutico Importante no Combate à Infecção HIV/AIDS. Revista Virtual de Química, Niterói, v. 6, n. 4, p. 937-954, 2014.

SANTOS FILHO, E. T. dos. Relatório da política de TB no Brasil: Tempos de mudanças para o controle da tuberculose no Brasil. In: _____. Política de TB no Brasil: Uma perspectiva da sociedade civil. Rio de Janeiro: Open Society Institute, 2006. p. 35-45.

SARACENI, V. et al. Tuberculosis as primary cause of death among AIDS cases in Rio de Janeiro, Brazil. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, Paris, v.12, n.7, p.769-772, 2008.

SEMBA, R.D.; GRAY, G.E. Pathogenesis of anemia during human immunodeficiency virus infection. Journal of Investigative Medicine, Dana Point, n. 49, p.225-239, 2001.

SIELEUNOU, L. et al. Determinants of survival in AIDS patients on antiretroviral therapy in a rural centre in the Far-North Province, Cameroon. Tropical Medicine and International Health, London, v.14, n.1, p.36-43, 2009.

SIMARD, E. P. et al. The Influence of Sex, Race/Ethnicity, and Educational Attainment on Human Immunodeficiency Virus Death Rates Among Adults, 1993-2007. Archives of Internal Medicine, San Francisco, v. 172, n.20, p.1591-1598, 2012.

SIMON, V; HO, D.D; KARIM, Q.A. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. Lancet, London, v.368, n. 9534, p. 489-504, 2010.

SMITH, C. J. et al. Trends over time in underlying causes of death amongst HIV-positive individuals from 1999 to 2011. Lancet, London, v.384, p. 241-248, 2014.

STERNE, J.A. et al. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. Lancet, London, n. 366, p. 378-384, 2005.

SPILLANE, H. et al. Incidence, risk factors and causes of death in an HIV care programme with a large proportion of injecting drug users. Tropical Medicine and International Health, London, v.17, n.10, p.1255-1263, 2012.

STRICHER, F. et al. Combinatorial optimization of a CD4-mimetic miniprotein and co-crystal structures with HIV-1 gp120 envelope glycoprotein. Journal of Molecular Biology, San Diego, v. 382, n. 2, p.510–524, 2008.

SULLIVAN, P. S. et al. Epidemiology of anemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected persons: results from the multistate adult and adolescent spectrum of HIV disease surveillance project. Blood, Roterdan, n.91, p.301-308, 2014.

TADESSE, K. et al. Predictors of Mortality among Patients Enrolled on Antiretroviral Therapy in Aksum Hospital, Northern Ethiopia: A Retrospective Cohort Study. Plos one, Cambridge, v. 9, n. 1, p. 392–398, 2014.

THE ANTIRETROVIRAL THERAPY COHORT COLLABORATION. Causes of death in HIV-1-infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996-2006: collaborative analysis of 13 HIV cohort studies. Clinical Infectious Diseases, Oxford, v. 50, n.10, p.1387-1396, 2010.

TJEPKEMA, M.; WILKINS, R.; LONG, A. Cause-specific mortality by occupational skill level in Canada: a 16-year follow-up study. Chronic diseases and injuries in Canada, Ottawa, v.33, n.4, p.195-203, 2013.

TREPKA, M. J. et al. Rural AIDS Diagnoses in Florida: Changing Demographics and Factors Associated With Survival. Journal of Rural Health, Lexington, v.29, n.3, p.266-280, 2013.

TUBOI, S. H. et al. Mortality During the First Year of Potent Antiretroviral Therapy in HIV-1–Infected Patients in 7 Sites Throughout Latin America and the Caribbean. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, New York, v.51, n.5, p.615-623, 2009.

VELLA, S. et al. The history of antiretroviral therapy and of its implementation in resource-limited areas of the world. AIDS, London, v. 26, n. 10, p.1231–1241, 2012.

VIJAY, S. et al. Treatment Outcome and Mortality at One and Half Year Follow-Up of HIV Infected TB Patients Under TB Control Programme in a District of South India. Plos one, Cambridge, v. 6, n.7, p.1008–1016, 2011.

VINEIS, P. Nel crepuscolo della probabilità: La medicina tra scienza ed ética. Torino: Einaudi, 1999.

ULRICH, B. La sociedade del riesgo. In: _____. Las consecuencias perversas de la modernidad: modernidad, contingencia y riesgo. Barcelona: Anthropol, 1996.

UNIVERSITY HOSPITAL AND UNIVERSITY OF COPENHAGEN. Copenhagen Hiv Programme. Protocol Coding Causes of Death in HIV CoDe. Copenhagen, 2013. Disponível em: <<http://www.cphiv.dk/Portals/0/files/Code%20Protocol%202.3.pdf>>. Acesso em: 25 fev. 2015.

WADA, N. et al. Cause-Specific Life Expectancies After 35 Years of Age for Human Immunodeficiency Syndrome-Infected and Human Immunodeficiency Syndrome-Negative Individuals Followed Simultaneously in Long-term Cohort Studies, 1984–2008. American Journal of Epidemiology, Baltimore, v.177, n.2, p.116-125, 2013.

WANDELER, G. et al. The J-curve in HIV: better cardiovascular disease free survival with moderate alcohol intake. The Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, New York, v.71, n.3, p.302-309, 2015.

WEBER, R. et al. Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study. HIV Medicine, London, v.14, n.4, p.195-207, 2013.

ZHENG, H. et al. Incidence and risk factors for AIDS-related mortality in HIV patients in China: a cross-sectional study. BMC Public Health, London, v. 14, n. 831, p.1471-1480, 2014.

APÊNDICE A - Artigo 1- Padronização das causas de óbito em pessoas vivendo com HIV/Aids pelo sistema *CoDe*

Classificação das causas de óbito em pessoas vivendo com HIV/Aids pelo sistema *CoDe*

Classifying the causes of death among people living with HIV/AIDS by CoDe System

Causas de óbito em HIV pelo sistema *CoDe*

Diana Neves Alves¹, Cristiane Campello Bresani-Salvi¹, Joanna d’Arc Lyra Batista², Ricardo Arraes de Alencar Ximenes^{3,4}, Demócrito de Barros Miranda-Filho⁴, Heloísa Ramos Lacerda de Melo⁵ e Maria de Fátima Pessoa Militão Albuquerque⁶

1 - Programa de Pós-graduação em Saúde Pública. Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães/Fiocruz. Pernambuco, Brasil (Av. Professor Moraes Rego, s/n – Cidade Universitária – Recife, PE, 50.740-465)

2 - Universidade Federal da Fronteira Sul, Brasil (Av. Fernando Machado, 108E - Centro, Chapecó - SC, 8.9814-470)

3 - Departamento de Medicina Tropical. Universidade Federal de Pernambuco, Brasil (Tv. Prof. Moraes Rêgo, 1235 - Cidade Universitária, Recife - PE, 50670-901)

4 - Faculdade de Ciências Médicas. Universidade de Pernambuco, Brasil (Av. Gov. Agamenon Magalhães, S/N - Santo Amaro, Recife - PE, 50.100-010)

5 - Centro de Ciências da Saúde. Universidade Federal de Pernambuco, Brasil (Tv. Prof. Moraes Rêgo, 1235 - Cidade Universitária, Recife - PE, 50670-901)

6 - Departamento de Saúde Coletiva. Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães/Fiocruz. Pernambuco, Brasil (Av. Professor Moraes Rego, s/n – Cidade Universitária – Recife, PE, 50.740-465)

Correspondência: Diana Neves Alves

Programa de Pós-graduação em Saúde Pública. Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães/Fiocruz. Av. Professor Moraes Rego, s/n – Cidade Universitária – CEP 50.740-465 – Recife, Pernambuco, Brasil.

e-mail: enf.diana.n@gmail.com

O projeto de pesquisa no qual foi baseado este estudo recebeu financiamento do Ministério da Saúde/Programa DST/AIDS/UNESCO (CSV 182/06 – Projeto ‘Estudo Clínico-Epidemiológico da Co-infecção HIV/Tuberculose em Recife’). Os autores receberam financiamento parcial do Conselho Nacional de Desenvolvimento

Científico e Tecnológico – CNPq (bolsas para J.D.L.B., número 150425/2012-0; e para M.F.P.M.A., número 308491/2013-0).

Resumo

Objetivo: Descrever o processo de codificação das causas de morte em pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHA), e classificar os óbitos como relacionados ou não relacionados à imunodeficiência aplicando o sistema *CoDe* (*Coding Causes of Death in HIV*).

Métodos: Estudo transversal, que codifica e classifica as causas dos óbitos ocorridos em uma coorte de 2.372 PVHA acompanhadas no período de junho de 2007 a dezembro de 2012 em dois serviços de atendimento especializado em HIV, no estado de Pernambuco. Os óbitos foram recodificados e classificados como óbitos relacionados e não relacionados à imunodeficiência pelo sistema *CoDe*. Utilizando o software Microsoft Excel 2010, foram calculadas as frequências dos códigos *CoDe* das causas do óbito em cada categoria de classificação. Os instrumentos do *CoDe* foram traduzidos e são disponibilizados neste artigo para que possam ser utilizados mais amplamente no Brasil.

Resultados: Ocorreram 315 (13%) de óbitos no período do estudo; 93 (29,5%) tinham como causa uma doença definidora de Aids da lista do *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*, porém, 232 óbitos (73,6%) foram relacionados à imunodeficiência após aplicar o *CoDe*. As infecções foram as causas mais comuns tanto nos óbitos relacionados (76%) como não relacionados (47%) à imunodeficiência, sendo a tuberculose a principal delas, correspondendo a 70% das infecções relacionadas à imunodeficiência; seguindo-se de malignidades (5%) no

primeiro grupo e de causas externas (16%), malignidades (12%) e doenças cardiovasculares (11%) no segundo.

Conclusões: Nossos achados enfatizam a complexidade do cenário epidemiológico e demográfico de um país em desenvolvimento, onde infecções oportunistas coexistem com doenças do envelhecimento, imprimindo carga múltipla de doenças aos serviços de saúde. Nosso estudo confirma que o sistema de classificação *CoDe*, acrescentando informação à lista de doenças definidoras de Aids do *CDC*, aumenta a probabilidade de classificar os óbitos em PVHA.

Descritores: HIV; morte; Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

Abstract

Objective: To describe the codification process of causes of death among people living with HIV/AIDS (PLWH), and to classify deaths as related or not related to immunodeficiency by using the CoDe system (Coding Causes of Death in HIV).

Methods: It is a transversal study which codify and classifies the causes of the deaths occurred in a cohort of 2,372 PLWH followed from June 2007 to July 2012 in two health care centers for HIV, in northeast Brazil. The deaths were recoded and classified as related and not related to immunodeficiency by CoDe system. By using the software Microsoft Excel 2010, the frequencies of CoDe coding of causes of death were calculated in both classification group: related and not related to immunodeficiency. The instruments of CoDe were translated and are available in this paper so that they can be used most widely in Brazil.

Results: Have occurred 315 (13%) of deaths during the study period, 93 (29.5%) had an Aids-defining cause of death from Centers for Disease Control and Prevention (CDC), but 232 (73.6%) could be related to immunodeficiency by CoDe. Infections were the most common causes in deaths related (76%) and not related

(47%) to immunodeficiency, where the tuberculosis was the leading cause of them, corresponding to 70% of infections related to immunodeficiency; followed by malignancies (5%) in the first group and of external causes (16%), malignancies (12%) and cardiovascular disease (11%) in the second group.

Conclusions: Our findings emphasize the complexity of epidemiological and demographic scenario of a developing country, where opportunistic infections coexist with diseases of aging, imposing multiple load of diseases to the health services. Our study confirms that the system of classification CoDe, adding information to the list of Aids-defining diseases of CDC, increasing the probability to classify the deaths in PLWH.

Descriptors: HIV; Death; Acquired immunodeficiency Syndrome

INTRODUÇÃO

A pandemia da Aids entre as décadas de 70 e 80 foi marcada pela emergência de doenças infecto-parasitárias oportunistas, anteriormente consideradas raras, assim como, pelo surgimento de novas doenças específicas da infecção pelo HIV e de seu tratamento.⁶ A partir da década de 90, após o advento da terapia antirretroviral altamente potente (TARV), ocorreu progressiva redução da mortalidade, diversificação das causas de óbito e aumento na frequência dos óbitos não relacionados à imunodeficiência.^{19,21} No Brasil, essas mudanças iniciaram-se a partir de 1996,^{17,19} quando a TARV foi introduzida no Sistema Único de Saúde (SUS). Contudo, as taxas de mortalidade entre pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHA) ainda são superiores às taxas da população geral, e as doenças relacionadas à imunodeficiência contribuem com parcelas expressivas dos óbitos nos países desenvolvidos^{9,10} e em desenvolvimento, sendo a tuberculose a principal delas.^{8,13}

A monitorização das causas de óbito relacionadas ou não à imunodeficiência é importante para que intervenções direcionadas aumentem a sobrevivência de PVHA. Todavia, a heterogeneidade de métodos de codificação e classificação dificulta a compilação e a comparabilidade dos estudos.¹⁶ O sistema da Classificação Internacional de Doenças (CID-10) da Organização Mundial da Saúde é amplamente utilizado, porém, não abrange algumas doenças definidoras de Aids e efeitos adversos da TARV.^{10,22} Com essa preocupação, um consenso de especialistas lançou em 2004 o *Coding Causes of Death in HIV Protocol (CoDe)*,⁴ um sistema internacional padronizado de codificação e classificação de óbitos. O *CoDe* compreende dois processos, o primeiro utiliza o *Case Report Form* para coletar dados sociodemográficos e clínicos do caso, e o segundo consiste em uma revisão pareada para determinar a sequência de eventos que levou à morte e classificar como óbito relacionado ou não à imunodeficiência, através do *Review Form*.⁴

Hernando *et al*⁸ (2012) aplicaram algoritmos baseados no *CoDe* e na CID-10, relacionando à imunodeficiência 53% dos óbitos em sua amostra ao utilizar o sistema *CoDe*, enquanto pela CID-10 esse percentual seria de 70%, pois causas mal definidas, hepatites, infecções, em especial as pneumonias, seriam codificadas como HIV/Aids. Essas diferenças podem levar a erros de classificação, gerando vieses. No entanto, as ferramentas do *CoDe* não têm sido sistematicamente aplicadas na prática de pesquisa. Dois estudos utilizaram a metodologia *CoDe* para classificar os óbitos em PVHA no sudeste do Brasil, ambos relatando tendência temporal de redução da mortalidade por causas relacionadas à Aids.^{8,17}

Nós não conseguimos encontrar publicações sobre a classificação e o perfil das causas de óbito em PVHA no Nordeste do Brasil. No entanto, acreditamos que as infecções-Aids sejam causas expressivas de morte na nossa região, onde há

baixa cobertura da TARV e índices endêmicos de tuberculose. Sendo assim, a partir do seguimento de uma coorte de 2.372 PVHA atendidas no SUS entre 2007 e 2012, na cidade do Recife,¹⁵ foi possível monitorar no Sistema de Informação de Mortalidade (SIM), os óbitos codificados pela CID-10, e então revisá-los no presente estudo, com o objetivo de relatar suas causas e descrever o método *CoDe* de codificação e classificação de óbitos relacionados ou não relacionados à imunodeficiência.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo transversal, que descreve e classifica as causas dos óbitos ocorridos em uma coorte de PVHA atendidas em dois serviços de atendimento especializado em HIV (SAE), responsáveis pelo atendimento de cerca de 70% das PVHA no estado de Pernambuco à época do recrutamento. Os óbitos foram recodificados e classificados como óbitos relacionados e não relacionados à imunodeficiência pelo sistema *CoDe*. A população de estudo é composta por uma coorte de pacientes recrutados entre julho de 2007 e junho de 2010.

Os participantes eram elegíveis caso tivessem sorologia para HIV reagente e fossem pacientes dos SAEs do Hospital Correia Picanço (HCP) ou do Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC) e tivessem mais de 17 anos. Estes eram incluídos no estudo após concordarem e assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Não foram estabelecidos critérios de exclusão.

A informação sobre a causa básica, intermediária e contribuinte do óbito foi obtida a partir das informações constantes nas declarações de óbito (DO) registradas no SIM de Pernambuco. A identificação dos óbitos da coorte no SIM foi feita até dezembro de 2012, utilizando o *linkage* probabilístico através do programa RecLink III.² Os óbitos, já previamente codificados de acordo com a CID-10 no

banco de dados da pesquisa, foram posteriormente recodificados e classificados como relacionados ou não relacionados à imunodeficiência de acordo com o *CoDe Protocol*, cuja metodologia é de uso livre e gratuito.⁴

Como parte deste estudo, nós traduzimos os instrumentos do *CoDe* e suas respectivas instruções de preenchimento para a língua Portuguesa, sendo disponibilizados para uso livre nos materiais suplementares deste artigo (Formulário para Relato de Caso de Óbito em HIV – ReCoDe; e Formulário para Revisão e Codificação do Óbito em HIV – RevCoDe). O uso científico dos instrumentos do *CoDe* dispensa permissão ou pagamento de taxas. A produção de publicações com a metodologia *CoDe* é encorajada pela coordenação do Projeto *CoDe*, que solicita apenas que seja informado o seu uso na sessão de métodos, referenciando o *website* www.cphiv.dk/CoDe. A coordenação do *CoDe*, localizada na Universidade de Copenhague, aprecia receber cópias dos artigos publicados relatando o *CoDe* (code@cphiv.dk).

Tendo em vista a endemia de tuberculose na nossa região, o ReCoDe foi adaptado com a inclusão de campos para coleta de dados sobre as causas de óbito constantes na DO e no SIM (seção 5, Quadro 1) e sobre tratamento para tuberculose (seção 7, Quadro 2). Todavia, a etapa do ReCoDe não foi realizada devido a falta de informação suficiente sobre os casos de óbito no SIM e no nosso banco de dados. Sendo assim, testamos o ReCoDe em dois casos de óbito de um novo estudo que está em andamento no HCP. Por sua vez, a etapa do RevCoDe foi realizada segundo julgamento clínico da descrição das causas imediata, intermediárias, contribuintes e básica constantes no SIM, sendo então atribuído para cada caso um código dentre as 30 categorias do sistema *CoDe*.

O óbito foi codificado com *CoDe* 01 (Aids-doença ativa no momento) se uma causa intermediária, contribuinte ou básica foi uma infecção (*CoDe* 01.1) ou câncer (*CoDe* 01.2) constante na lista de doenças definidoras de Aids do *CoDe*. Outras infecções bacterianas que não se enquadraram no *CoDe* 01.1 foram codificadas como outras infecções bacterianas (*CoDe* 02.1) ou outras infecções bacterianas com sepse (*CoDe* 02.1.1), se houvesse alguma causa da CID-10 referindo-se a sepse. Óbitos descritos como devido à sepse ou septicemia, mas sem menção a condições definidoras de Aids ou infecções bacterianas não foram enquadrados no *CoDe* 01.1 ou 02.1.1, sendo codificados como outras infecções com sepse (*CoDe* 02.2.1).

Óbitos atribuídos à insuficiência hepática, cirrose ou neoplasia de fígado na causa básica foram classificados como hepatite viral crônica (*CoDe* 03) se houvesse menção às hepatites B ou C crônicas nas causas intermediárias. Caso contrário, os óbitos foram codificados como insuficiência hepática (*CoDe* 14). Óbitos descritos como devido à neoplasia e que não se enquadraram no *CoDe* 01.2 (câncer Aids) ou no grupo do *CoDe* 03 (hepatites virais crônicas) foram classificados como outros cânceres (*CoDe* 04).

O óbito foi codificado como *CoDe* 08 (doença cardíaca isquêmica), se a causa básica, intermediária ou contribuinte pertenceu ao grupo das doenças isquêmicas do coração do CID-10 (I20 a I25), ou se a causa básica foi uma doença cardíaca inespecífica, mas uma das causas intermediárias pertenceu a esse grupo do CID-10.

Óbitos com CID-10 de causas externas na causa básica foram classificados como acidente ou outra morte violenta (*CoDe* 16), porém quando houve menção a suicídio atribuiu-se o *CoDe* 17. Quando pela CID-10 a causa foi doença pelo HIV não especificada, sem menção de outros diagnósticos, atribuímos o *CoDe* 91 (causas inclassificáveis). Óbitos descritos como devido a uma parada cardíaca ou

insuficiência respiratória sem outras informações, ou aqueles com informações insuficientes para chegar a um consenso foram codificados como devido à causa desconhecida (*CoDe* 92).

Dois revisores independentes (CCB e JDLB) preencheram os campos da causa intermediária, das quatro causas contribuintes e da causa básica do formulário RevCoDe, respectivamente, com a causa imediata, as duas causas intermediárias e duas causas contribuintes, e com a causa básica constante no SIM; e posteriormente procederam ao processo da classificação do óbito como relacionado e não relacionado à imunodeficiência caso a caso. Se houve discordância entre os dois revisores, o caso foi encaminhado a um terceiro (MFPMA) para a classificação final.

Os óbitos por causas externas foram considerados definitivamente não relacionados à imunodeficiência, enquanto os casos que tinham uma condição definidora de Aids da lista do *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*³ ou linfoma Hodgkin como causa básica, intermediária ou contribuinte foram classificados como definitivamente relacionados à imunodeficiência. Os demais casos foram todos considerados como mortes não súbitas e assim classificados como relacionados ou não à imunodeficiência a depender da contagem de linfócitos CD4 $<$ ou \geq 200 células/mm³, respectivamente. Para esse fim, foi avaliada a contagem de linfócitos CD4 mais próxima da morte no ano que antecedeu o óbito. Os 10 casos que não possuíam informação sobre contagem de CD4 e os 47 casos cujo último resultado de CD4 datava mais de 365 dias antes da morte foram classificados por consenso entre os três revisores, através de julgamento clínico das causas de óbito.

Utilizando o programa Microsoft Excel 2010, foram calculadas as frequências dos códigos *CoDe* das causas do óbito em cada categoria de classificação: relacionados e não relacionado à imunodeficiência.

Todos os participantes leram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes da inclusão na coorte. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE 254/05).

RESULTADOS

A população estudada incluiu 315 (13,3%) óbitos ocorridos em uma coorte de 2.372 PVHA. Foram classificados como relacionados à imunodeficiência 232 óbitos (73,6%), 93 dos quais, com base na identificação de pelo menos uma doença definidora de Aids entre as causas básica, intermediárias ou contribuintes registradas no SIM, e 139 com base nos valores de CD4 antes do óbito, conforme o algoritmo *CoDe*. No grupo dos óbitos relacionados à imunodeficiência (Tabela 1), os cânceres Aids representaram 5,2% dos eventos; causas inclassificáveis ou desconhecidas (*CoDe* 91 e 92) corresponderam a 7,4%; e infecções Aids (31,5%) e não-Aids (44,4%) foram as causas mais frequentes. Códigos da CID-10 relacionados à tuberculose contribuíram com 68,5% dos óbitos por infecção Aids.

As doenças infecciosas também foram as mais frequentes causas entre os 83 óbitos classificados como não relacionados à imunodeficiência (47%), seguidas de acidente ou outra morte violenta (15,7%), exceto suicídio. Os cânceres não-Aids corresponderam a 12%; as doenças cardiovasculares, a 10,8%; e as causas inclassificáveis ou desconhecidas, a 6% dos óbitos não relacionados à imunodeficiência, conforme a Tabela 2.

Códigos da CID-10 que se referem à infecção pelo HIV (B20. a B24.) estavam registrados na causa básica de 251 óbitos (80%), 30 dos quais não foram

relacionados à imunodeficiência após aplicarmos o algoritmo *CoDe*. Em 41 casos (13%) não havia registro de infecção pelo HIV em nenhuma causa de óbito do SIM (imediate, intermediárias, contribuintes e básica), mas, entre esses, 11 foram relacionados à imunodeficiência após aplicarmos o algoritmo *CoDe*.

DISCUSSÃO

Atribuímos um código *CoDe* de causa de óbito aos 315 eventos ocorridos no período de 2007 a 2012 em uma coorte representativa das PVHA atendidas no SUS da cidade do Recife. E conseguimos classificar todos os óbitos como relacionados ou não à imunodeficiência, utilizando o algoritmo do *CoDe*,⁴ apresentado aqui traduzido para o Português pela primeira vez. Vinte e dois óbitos receberam código *CoDe* de causa desconhecida ou inclassificável, refletindo informação insuficiente sobre a *causa mortis*. Menos da metade dos óbitos relacionados à imunodeficiência tinha uma condição definidora de Aids relatada no SIM. Por outro lado, um grande número de casos que seria atribuído ao HIV/Aids com base nos códigos da CID-10 registrados na causa básica não foram relacionados à imunodeficiência do HIV pelo *CoDe*.

Nos últimos anos o *CoDe* tem sido implementado em ensaios clínicos e coortes, com a utilização parcial ou completa de seu protocolo, especialmente em grandes estudos europeus,¹² observando-se que os instrumentos de coleta de dados e o algoritmo de classificação permitem avaliação acurada do óbito, e que seu sistema de codificação inclui um espectro adequado de causas de óbito em PVHA.¹¹ No Brasil, duas pesquisas importantes utilizaram a metodologia *CoDe*, ambas no Sudeste do país.^{8,17} Esses estudos utilizando o *CoDe* relatam diminuição notável das taxas de morte por imunodeficiência em PVHA; mas que estas ainda mantem-se como as mais frequentes no Brasil^{8,17} e em alguns países da Europa,^{9,11} ainda que

neste continente os “óbitos não-Aids” sejam crescentes.^{14,16,22,23} Redução nas mortes devido à imunodeficiência do HIV tem sido atribuída à eficiência dos regimes de tratamento atuais; enquanto o grande número de óbitos por imunodeficiência que ocorre logo após o início da TARV tem sido associado a retardos no diagnóstico e tratamento.^{16,21,22}

Em nossa coorte, apesar da maioria dos pacientes estar em uso de TARV ao entrar no estudo, mais de 80% dos que morreram estavam fora de tratamento (dados não apresentados). Isso explicaria porque as infecções foram as causas específicas mais frequentes entre os óbitos, tanto relacionados à imunodeficiência (76%), como não relacionados (47%). Observamos que a tuberculose foi a infecção mais frequente entre os óbitos relacionados à imunodeficiência, concordando com estudos que a apontam como a causa líder de óbito entre as infecções oportunistas,⁷ já que a coinfeção HIV/tuberculose acelera a progressão de ambas as doenças.^{5,13}

Por sua vez, destacamos cânceres (12%), causas externas (15%) e doenças cardiovasculares (11%) como importantes causas de óbito não relacionado à imunodeficiência. Esses resultados estão de acordo com as tendências crescentes de óbitos em PVHA causados por violências, acidentes,^{16,18,22} e DCV,^{8,11,16,17,21} tanto em países desenvolvidos,^{11,16,21,22} como no Brasil;^{8,17,19} assim como de cânceres não-Aids,^{11,19,22,23} hoje a principal causa em alguns países desenvolvidos.²¹ O rápido crescimento de causas externas em PVHA pode estar relacionado ao estilo de vida, como maior uso de álcool e de drogas ilícitas.¹⁴ Por sua vez, o aumento da sobrevivência na Era TARV levou ao envelhecimento e à exposição prolongada à baixa imunidade e inflamação crônicas, mecanismos implicados na carcinogênese,^{14,22} e na lesão endotelial de pacientes com HIV.^{14,22}

Nota-se, portanto, que as PVHA na nossa região apresentam uma ampla variedade de causas de óbito,¹⁰ enfatizando a importância de dados confiáveis e padronizados sobre o óbito, para que se possam comparar estudos e avaliar tendências ao longo do tempo. Para que a *causa mortis* seja corretamente estabelecida, informações clínicas sobre o caso são essenciais. Por sua vez, a classificação do óbito como relacionado ou não à imunodeficiência não será válida se sistemas distintos de classificação são utilizados.^{10,21} Através da CID-10, o óbito é atribuído à infecção pelo HIV, sem considerar dados clínicos do caso, resultando em superestimação da letalidade da doença.⁹ Diferentemente, o *CoDe* baseia-se na investigação do caso para estabelecer o nexo de causalidade com as doenças presentes no momento do óbito (vide o *ReCoDe*), e define a relação com a imunodeficiência e não com o HIV, através de um algoritmo que considera o *status* imune do paciente (vide o *RevCoDe*).¹⁰

Contudo, devemos destacar que empregamos o *CoDe* parcialmente, pois não revisamos os casos. Nós apenas classificamos os óbitos com base nas causas provenientes das declarações de óbito, que são preenchidas por profissionais diversos não ligados à pesquisa. Isso pode ter consistido em fonte de viés de informação. Em contrapartida, a utilização de um algoritmo de ligação de bancos de dados, o *RecLink III*,² nos permitiu monitorar o estado vital dos pacientes, impedindo a ocorrência de perdas. Por fim, conseguimos classificar todos os óbitos como relacionados ou não à imunodeficiência e constatamos que o algoritmo *CoDe* acrescenta informações essenciais para classificação de óbitos em PVHA. Verificamos que menos de um terço dos casos apresentava uma condição definidora de Aids da lista do *CDC* (modificada pelo *CoDe*) nas causas básica, intermediárias ou contribuintes. Por outro lado, 80% dos óbitos seriam atribuídos ao HIV/Aids pela

CID-10, mas 74% foram relacionados à imunodeficiência do HIV pelo algoritmo *CoDe*.

Nossos achados enfatizam a complexidade do cenário epidemiológico e demográfico de um país em desenvolvimento, onde infecções oportunistas coexistem com doenças do envelhecimento, imprimindo carga múltipla de doenças aos serviços de saúde especializados em PVHA. Por fim, o sistema de classificação *CoDe* aumentou a probabilidade de classificar os óbitos na nossa coorte, quando comparado à lista de doenças definidoras de Aids do CDC e ao sistema da CID-10, exemplificando erros de classificação que podem ocorrer em mais larga. Desse modo, recomendamos que os instrumentos do *CoDe* traduzidos para o Português sejam validados em pesquisas de campo e passem a ser utilizados sistematicamente nos estudos sobre mortalidade em PVHA e suas tendências nos países de língua portuguesa, assim como na vigilância epidemiológica para o planejamento de programas e políticas públicas.

Agradecimentos

Agradecemos ao Ministério da Saúde/Programa DST/AIDS/UNESCO e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq pelo suporte dado ao projeto de pesquisa que embasou a redação deste artigo.

REFERENCIAS

1. Brasil. Ministério da saúde. Secretaria de vigilância em saúde [homepage na internet]. *Boletim epidemiológico*, v. 46, n.9, 2015 [acesso em 08 fev 2016]. Disponível em: <http://u.saude.gov.br/images/pdf/2015/marco/27/2015-007---BE-Tuberculose---para-substitui---o-no-site.pdf>
2. Camargo Jr. KR, Coeli CM. Reclink: aplicativo para o relacionamento de bases de dados, implementando o método *probabilistic record linkage*. *Cadernos de Saúde Pública*. 2000; 16: 439–447.

3. CDC- Centers for disease control and prevention. [homepage na internet]. 2015. [acesso em 23 dez 2015]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/>.
4. Centre for health & infections disease research. [homepage na internet]. 2015. *University of Copenhagen, Department of Infectious Diseases*. [acesso em 25 fev 2015]. Disponível em: <http://www.cphiv.dk/>.
5. Diedrich CR, Flynn JL. HIV-1/mycobacterium tuberculosis coinfection immunology: how does HIV-1 exacerbate tuberculosis? *Infect Immun*. 2011; 79: 1407–1417.
6. Fauci, AS. 25 years of HIV/AIDS science: Reaching the poor with research advances. *Cell, USA*. 2007; 131(3): 429-32.
7. Geldmacher C, Ngwenyama N, Schuetz A, Petrovas C, Reither K, Heeregrave E, et al. Preferential infection and depletion of mycobacterium tuberculosis-specific CD4 T cells after HIV-1 infection. *JEM*. 2010; 207(13): 2869-2881.
8. Grinsztejn B, Luz PM, Pacheco AG, Santos DV, Velasque L, Moreira RI, et al. Changing mortality profile among HIV-Infected patients in Rio de Janeiro, Brazil: Shifting from AIDS to non-AIDS related conditions in the HAART Era. *PLoS ONE*. 2013; 8(4): 59-68.
9. Hernando V, Sobrino-vegas P, Burriel MC, Berenguer J, Navarro G, Santos I, et al. Differences in the causes of death of HIV-positive patients in a cohort study by data sources and coding algorithms. *AIDS*. 2012; 26: 1829–1834.
10. Kowalska JD, Mocroft A, Ledergerber B, Florence E, Ristola M, Bebovac J, et al. A standardized algorithm for determining the underlying cause of death in HIV infection as AIDS or non-AIDS related: Results from the EuroSIDA study. *HIV Clin Trials*. 2011a; 12(2): 109–117.
11. Kowalska JD, Friss-Moller N, Kirk O, Bannister W, Mocroft A, Sabin C. The coding causes of death in HIV (CoDe) Project Initial results and evaluation of methodology. *Epidemiology*. 2011b; 22.
12. Lifson AR, Bellosso WH, Carey C, Davey RT, Duprez D, Gatell JM, et al. Determination of the underlying cause of death in three multicenter international HIV clinical trials. *HIV Clin Trials*. 2008; 9(3): 177-85.
13. Marcy O, Laureillard D, Madec Y, Chan S, Mayaud C, Borand L, et al. Causes and determinants of mortality in HIV infected adults with tuberculosis: An analysis from the CAMELIA ANRS 1295-CIPRA KH001 randomized trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2014; 59(3): 435–45.
14. Marin B, Thiébaud R, Bucher HC, Rondeau V, Costagliola D, Dorrucchi M, et al. Non-AIDS-defining deaths and immunodeficiency in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2009; 23(13): 1743-53.
15. Montarroyos UR, Miranda-Filho DB, César CC, Souza WV, Lacerda HR, Albuquerque MFPM, et al. Factors related to changes in CD4+ T-Cell counts over time in patients living with HIV/AIDS: A multilevel analysis. *PLoS ONE*. 2014; 9.
16. Olsen CH, Friss-Moller N, Monforte A, Chene G, Davey R, Egger M, et al. Pilot of the CoDe (Coding of Death) project - a standardized approach to code

- causes of death in HIV infected individuals. *European AIDS Conference (EACS)*. 2005.
17. Pacheco AG, Tuboi SH, May SB, Moreira LF, Ramadas L, Nunes EP, et al. Temporal changes in causes of death among HIV-infected patients in the HAART era in Rio de Janeiro, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009; 51(5): 624-30.
 18. Pacheco AG, Tuboi SH, Faulhaber JC, Harrison LH, Schechter M. Increase in non-AIDS related conditions as causes of death among HIV-Infected Individuals in the HAART era in Brazil. *PLoS ONE*. 2008; 3(1): 1531.
 19. Paula AA, Schechter M, Tuboi SH, Faulhaber JC, Luz PM, Veloso VG, et al. Continuous increase of cardiovascular diseases, diabetes, and non-HIV related cancers as causes of death in HIV-infected individuals in Brazil: an analysis of nationwide data. *PLoS ONE*. 2014; 9(4).
 20. Saraceni V, King BS, Cavalcante SC, Golub JE, Lauria LM, Moulton LH, et al. Tuberculosis as primary cause of death among AIDS cases in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008; 12(7): 769–772.
 21. Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P, et al. Trends over time in underlying causes of death amongst HIV-positive individuals from 1999 to 2011. *Lancet*. 2014; 384: 241 – 248.
 22. The antiretroviral therapy cohort collaboration. Causes of death in HIV-1-infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996-2006: collaborative analysis of 13 HIV cohort studies. *Clin Infect Dis*. 2010; 50(10): 1387-96.
 23. Weber R, Ruppik M, Rickenbach M, Spoerri A, Furrer H, Battegay M, et al. Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the swiss HIV Cohort Study. *HIV Med*. 2013; 14(4): 195-207.

Tabela 1. Quadro com as frequências das causas de óbito de acordo com o sistema de codificação *CoDe*, entre 232 óbitos relacionados à imunodeficiência, em uma coorte de PVHA (Recife, Pernambuco – Brasil, 2007 a 2012)

Causas de óbito CoDe	Causas básica de óbito CID 10	n °	%
01 Aids (doença ativa em curso)	B22.0; B22.2; B22.7	8	3,4
01.1 Infecção-Aids	A41.9; B20; B20.0; B20.1; B20.2; B20.5; B20.6; B20.7; B20.8; B22.7	73	31,5
01.2 Câncer-Aids	B20.8; B21.0; B21.2; B22.7; C53.9; C85.9	12	5,2
02 Infecção (exceto 01.1)	-	-	-
02.1 Bacteriana	B20.1	1	0,4
02.1.1 Bacteriana com sepse	A41.9; B20.1; B20.7; B22.7; J18.2	43	18,5
02.2 Outras	B24	1	0,4
02.2.1 Outras com sepse	-	-	-
02.3 Etiologia desconhecida	A09; B20.7; B20.8; B20.9; B22.7	36	15,5
02.3.1 Desconhecida com sepse	B20.7; B22.7	22	9,5

03 Hepatite viral crônica (progressão de/complicação para)	-	-	-
03.1 HCV	-	-	-
03.1.1 HCV com cirrose	-	-	-
03.1.2 HCV com insuficiência hepática	B22.7	1	0,4
03.2 HBV	-	-	-
03.2.1 HBV com cirrose	-	-	-
03.2.2 HBV com insuficiência hepática	-	-	-
04 Câncer (exceto 01.2, 03, 03.1, 03.2)	B21.7; B21.8; B22.7; C21.1; C34.9; C80	7	3,0
05 Diabetes Mellitus (complicação)	-	-	-
06 Pancreatite	-	-	-
07 Acidose láctica	-	-	-
08 IAM ou outras doenças isquêmicas do coração	-	-	-
08.1 IAM definitivo (Dundee 1)	-	-	-
08.2 IAM possível (Dundee 2/9)	-	-	-
08.3 Outras doenças isquêmicas do coração	-	-	-
09 AVC	-	-	-
10 Hemorragia gastrointestinal	K92.0	1	0,4
11 Hipertensão pulmonar primária	-	-	-
12 Embolia pulmonar	-	-	-
13 Doença pulmonar obstrutiva crônica	-	-	-
14 Insuficiência hepática (exceto 03, 03.1, 03.2)	-	-	-
15 Insuficiência renal	B24	2	0,9
16 Acidente ou outra morte violenta (não suicídio)	-	-	-
17 Suicídio	-	-	-
18 Eutanásia	-	-	-
19. Abuso de substâncias (ativo)			
19.1 Abuso crônico de álcool	K70.3	1	0,4
19.2 Uso crônico de droga intravenosa	-	-	-
19.3 Intoxicação aguda	-	-	-
Classificação geral quando a causa do óbito não pôde ser especificamente classificada:			
20 Outras causas hematológicas	B22.7	1	0,4
21 Outras causas endócrinas	-	-	-
22 Outras causas psiquiátricas	-	-	-
23 Outras causas do SNC	-	-	-
24 Outras causas cardiovasculares	I50.0; I51.4; I51.7; I67.8	4	1,7
25 Outras causas respiratórias	-	-	-
26 Outras causas do sistema digestivo	K83.0	1	0,4
27 Outras causas dermatológicas ou motoras	-	-	-

28 Outras causas urogenitais	N12	1	0,4
29 Complicações obstétricas	-	-	-
30 Doenças congênitas	-	-	-
Causas de óbito inclassificáveis:			
90 Outras causas	-	-	-
91 Causas inclassificáveis	B22.7; B23.8; B24	15	6,5
92 Causas desconhecidas	R98; Y34.9	2	0,9
Total	-	232	100

PVHA: Pessoas Vivendo com HIV/Aids

CID-10: Décima Classificação Internacional de Doenças

Tabela 2. Quadro com as frequências das causas de óbito de acordo com o sistema de codificação *CoDe* entre 83 óbitos não relacionados à imunodeficiência, em uma coorte de PVHA (Recife, Pernambuco – Brasil, 2007 a 2012)

Causa de óbito CoDe	Causa básica do óbito CID 10	n °	%
01 Aids (doença ativa em curso)	-	-	-
01.1 Infecção-Aids	-	-	-
01.2 Câncer-Aids	-	-	-
02 Infecção (exceto 01.1)	-	-	-
02.1 Bacteriana	M60.0	1	1,2
02.1.1 Bacteriana com sepse	B20.1; B20.7; G00.9; K65.0; K81.9	20	24,1
02.2 Outras	A91; B20.3	2	2,4
02.2.1 Outras com sepse	-	-	-
02.3 Etiologia desconhecida	B20.7; B20.8	12	14,5
02.3.1 Desconhecida com sepse	B20.7; J98.8	4	4,8
03 Hepatite viral crônica (progressão de/complicação para)	-	-	-
03.1 HCV	-	-	-
03.1.1 HCV com cirrose	-	-	-
03.1.2 HCV com insuficiência hepática	-	-	-
03.2 HBV	-	-	-
03.2.1 HBV com cirrose	-	-	-
03.2.2 HBV com insuficiência hepática	-	-	-
04 Câncer (exceto 01.2, 03, 03.1, 03.2)	B21.3; B21.8; C02.9; C21.1; C23; C34.9; C49.9; C50.9; C56	10	12,0
05 Diabetes Mellitus (complicação)	E14.9	1	1,2
06 Pancreatite	-	-	-
07 Acidose láctica	-	-	-
08 IAM ou outras doenças isquêmicas do coração	I21.9	4	4,8
08.1 IAM definitivo (Dundee 1)	-	-	-

08.2 IAM possível (Dundee 2/9)	-	-	-
08.3 Outras doenças isquêmicas do coração	-	-	-
09 AVC	-	-	-
10 Hemorragia gastrointestinal	-	-	-
11 Hipertensão pulmonar primária	-	-	-
12 Embolia pulmonar	-	-	-
13 Doença pulmonar obstrutiva crônica	-	-	-
14 Insuficiência hepática (exceto 03, 03.1, 03.2)	K72.9; K76.9	2	2,4
15 Insuficiência renal	I12.0	1	1,2
16 Acidente ou outra morte violenta (não suicídio)	V09.3; X95.4; X95.9; X99.9; Y00.4; Y20.0; Y34.9	13	15,7
17 Suicídio	-	-	-
18 Eutanásia	-	-	-
19. Abuso de substâncias (ativo)	K70.1	1	1,2
19.1 Abuso crônico de álcool	-	-	-
19.2 Uso crônico de droga intravenosa	-	-	-
19.3 Intoxicação aguda	-	-	-
Classificação geral quando a causa do óbito não pôde ser especificamente classificada:	-	-	-
20 Outras causas hematológicas	-	-	-
21 Outras causas endócrinas	-	-	-
22 Outras causas psiquiátricas	-	-	-
23 Outras causas do SNC	B24	1	1,2
24 Outras causas cardiovasculares	B24; I11.9; I42.0; I50.0	5	6,0
25 Outras causas respiratórias	-	-	-
26 Outras causas do sistema digestivo	K29.1	1	1,2
27 Outras causas dermatológicas ou motoras	-	-	-
28 Outras causas urogenitais	-	-	-
29 Complicações obstétricas	-	-	-
30 Doenças congênitas	-	-	-
Causas de óbito inclassificáveis:	-	-	-
90 Outras causas	-	-	-
91 Causas inclassificáveis	B22.7; B24	3	3,6
92 Causa desconhecida	R98; Y34.0	2	2,4
Total	-	83	100

PVHA- Pessoas Vivendo com HIV/Aids

CID-10: Décima Classificação Internacional de Doenças

APÊNDICE B - Artigo 2- Predictors of immunodeficiency-related death in a cohort of low income people living with HIV: a competing risks survival analysis

Predictors of immunodeficiency-related death in a cohort of low income people living with HIV: a competing risks survival analysis

Authors: M. F. P. M. Albuquerque¹; D. N. Alves¹; C. C. Bresani-Salvi^{1,2}; J. D. L. Batista³; R. A. A. Ximenes^{4,5}; D. B. Miranda-Filho⁵; H. R. L. Melo⁴; M. Maruza⁶; U. R. Montarroyos⁵

1- Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães/Fundação Oswaldo Cruz, Pernambuco, Brazil

2- Instituto Nacional do Seguro Social, Brasília, Brazil

3- Universidade Federal da Fronteira Sul, Rio Grande do Sul, Brazil

4- Universidade Federal de Pernambuco, Brazil

5- Universidade de Pernambuco, Brazil

6- Hospital Correia Picanço, Secretaria Estadual de Saúde, Pernambuco, Brazil

Department: *Departamento de Saúde Coletiva*

Institution: *Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães/Fundação Oswaldo Cruz, Pernambuco, Brazil (CPqAM/Fiocruz)*

Author for correspondence: Cristiane Campello Bresani-Salvi

Address: Departamento de Saúde Coletiva-NESC. Av. Professor Moraes Rego, s/n – Cidade Universitária – CEP 50.740-465 – Recife, Pernambuco, Brasil.

e-mail: cristiane.bresani@inss.gov.br

Running head: Predicting death for immunodeficiency in PLWH

SUMMARY

We conducted a survival analysis with competing risks to estimate the mortality rate and predictive factors for immunodeficiency-related death in people living with HIV/AIDS (PLWH) in northeast Brazil. A cohort with 2372 PLWH was enrolled between July 2007 and June 2010 and monitored until 31 December 2012 at two healthcare centres. The event of interest was the immunodeficiency-related death, which was defined based on the Coding Causes of Death in HIV Protocol (CoDe). Predictive variables were sociodemographic characteristics; illicit drugs, tobacco, alcohol; nutritional status, antiretroviral therapy, anaemia and CD4 cells count at baseline; and treatment or chemoprophylaxis for tuberculosis during follow-up. We used the Fine and Gray model for survival analyses with competing risks, since we had regarded immunodeficiency-unrelated deaths as a competing event, and we estimated the adjusted subdistribution hazard ratios (SHR). Among 10012.6 person-years of observation there were 3.1 deaths per 100 person-years (2.3 immunodeficiency-related and 0.8 immunodeficiency-unrelated). Tuberculosis (SHR 4.01), anaemia (SHR 3.58), CD4 < 200 cell/mm³ (SHR 3.33) and being out of work (SHR 1.56) were risk factors for immunodeficiency-related death. Our study adds that anaemia at baseline or incidence of tuberculosis may multiply the specific risk of dying from HIV-immunodeficiency, regardless of HAART and CD4.

Key words: HIV; Mortality; Risk Factor; Cohort Studies

INTRODUCTION

Two decades after the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART) [1] with its impact on the mortality of people living with HIV/AIDS (PLWH), a decrease on overall mortality rates have started [2]. Also, the ratio between deaths related and unrelated to immunodeficiency in several cohorts of PLWH throughout developed countries are decreasing [2]. A number of European countries currently presents a predominance of deaths caused by non-AIDS defining infections and cancers, liver disease and drug abuse [3,4,5]. However, immunodeficiency-related conditions still remain the leading causes of death in many parts of the world [2], particularly in low-income regions, as in Brazil [6,7].

In Brazil, HAART has been widely available since 1996, resulting in a reduction in infectious and parasitic diseases, and the consequent relative increase in the number of deaths unrelated to HIV immunodeficiency [6,7]. However, it has been insufficient to bring about a change in the mortality pattern as expressively as in other countries [2,7]. Therefore, it is essential that deaths related to HIV immunodeficiency and its predictive factors are correctly identified so that interventions may be aimed at reducing lethality from this disease. Studies have detected a strong association between the risk of immunodeficiency-related mortality and clinical factors, such as low CD4 cells counts, low weight, anaemia and tuberculosis [8,9,10]. This association has also been verified with lifestyle, such as the use of illicit drugs, tobacco or alcohol [11,12].

However, the diversity of classification systems used to relate death to HIV immunodeficiency may cause bias in these estimates [13]. On the other hand, deaths from other causes, which can behave as a competing event, may prevent that the risk of immunodeficiency-related death is observed in a study population [14]. In much of the research on mortality in PLWH the definition of death related and unrelated to

immunodeficiency is based on the International Classification of Diseases (ICD); however, this does not cover the entire spectrum of diseases and conditions related with HIV and their treatments [4,13]. Furthermore, we had found just one study that used a competing risks methodology to estimate pattern and trends of mortality in PLWH [6].

Considering that PLWH in our region present a profile with multiple causes of death, with components from the HAART and pre-HAART Eras [15], this study aimed to conduct a competing risks survival analysis in a cohort of PLWH in the northeast of Brazil and to identify risk factors for immunodeficiency-related death. We applied the Coding Causes of Death in HIV (CoDe), an international standardized protocol for coding and classifying deaths [16], and then we conducted a survival analysis using the Fine and Gray model [17], which weights immunodeficiency-unrelated deaths as a competing event. There are few studies about the mortality trends of PLWH from South America, among which two studies from southeast Brazil used the CoDe protocol [6,7], and just one of these addressed the bias from concurrent risk of immunodeficiency-unrelated deaths [6].

METHODOLOGY

This was a cohort study with a survival analysis of an adult population of PLWH attending specialized care services for HIV/AIDS in the state of Pernambuco, at northeast Brazil. The study was set in two hospitals from the Brazilian integrated health system (*Sistema Único de Saúde -SUS*), *Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC)* and *Hospital Correia Picanço (HCP)*, which encompassed 70% of PLWH in our state at the time of recruitment.

The study was approved by the Ethics Committee of the *Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE 254/05)*, and all participants read and signed the informed consent forms prior to be enrolled in the study. This report follows the STROBE (STrengthening the Reporting of OBServational studies in Epidemiology) checklist.

The study population consisted of a consecutive sample of 2372 PLWH enrolled from July 2007 to June 2010 and followed until December 2012. The participants were 17 years old or over, and they were outpatients or inpatients at *HUOC* and *HCP*. No criteria were established for exclusion or withdrawal from the study.

The outcome was the event of death, classified as immunodeficiency-related or immunodeficiency-unrelated. The monitoring and collection of data regarding mortality were conducted periodically with searches on the Pernambuco Mortality Information System (*SIM*) database, which thus prevented loss to follow up until the study terminated in 31 December 2012. From the *SIM* we collected the date of death, and the immediate, intermediates and underlying causes of death, coded according to the ICD-10, using the probabilistic linkage program RecLinkIII [18]. Then, in our dataset the causes of death were recoded and classified as immunodeficiency-related or immunodeficiency-unrelated, according to the CoDe Protocol [4].

The CoDe Protocol was developed by the Copenhagen HIV Programme - Centre for Health and Infectious Disease Research (CHIP), and is publicly available free of charge at CHIP homepage (www.cphiv.dk/CoDe). The CoDe comprises two processes, the first uses a Case Report Form to collect sociodemographic and clinical data on case of death, and the second is a Review Form consisting of a matched-case review to determine the sequence of events that led up to death, to codify the causes of death, and to classify them as immunodeficiency-related or unrelated. In the present study, we only applied the CoDe Review Form, as we had no data to apply the Case Report Form [16]. Thus, two independent reviewers (CCB and JDLB) classified each case, based on the underlying, intermediates and immediate causes of death recorded from *SIM*. Discordant cases were classified by a professional third party (MFPMA).

According to CoDe Protocol [4,16], deaths from external causes were considered definitely unrelated to immunodeficiency, while cases with an AIDS defining condition or Hodgkin's lymphoma as an underlying, intermediate or immediate cause were classified as definitely related to immunodeficiency. The remaining cases were all considered as non-sudden deaths, and thus were classified as either related or unrelated to immunodeficiency, depending on the CD4 cells count $<$ or ≥ 200 cells/mm³, respectively. To this end, we evaluated the CD4 cells count closest to death in the year preceding death. The 103 cases without information on CD4 cells count within 365 days before death, were classified through consensus among those three reviewers, based only on the causes of death.

The independent variables as predictors of immunodeficiency-related death included sociodemographic (sex, age group, individual monthly income, literacy, work and social support); life habit (alcohol, smoke and illicit drugs) and clinical characteristics at baseline (HAART, CD4 cells count, anaemia, nutritional status) or during the cohort (treatment for tuberculosis, chemoprophylaxis for tuberculosis).

Age was categorized into age groups ($<$ or ≥ 40 years) and income as $<$ or ≥ 1 minimum salary. The Brazilian minimum salary had mean values in dollars as following: US\$ 185.64 (2007); US\$ 246.88 (2008); US\$ 198.13 (2009); US\$ 295.82 (2010); US\$ 327.92 (2011); US\$ 332.98 (2012). Alcohol consumption was categorized according to criteria by the Centers for Disease Control and Prevention [19] as non-drinker, moderate drinker (up to 2 drinks per day for men and 1 drink per day for women) and excessive drinker (more than 5 drinks per day for men and 4 drinks per day for women). Smoking was classified as: non-smoker, ex-smoker (not smoking at the time of interview nor during the last six months) and current smokers (smoking at the time of interview or had given up smoking for less than six months). Illicit drug use was considered if the individual reported ever having used marijuana, cocaine or crack. The use of HAART was defined if the patient was using a combination of

three different antiretroviral drugs at the beginning of the cohort. The nutritional status was based on the Body Mass Index (BMI), using weight and height measured at baseline, and was categorized as underweight ($< 18.5 \text{ kg/m}^2$), normal (18.5 to 24.9 kg/m^2) or overweight/obese ($\geq 25 \text{ kg/m}^2$), according to World Health Organization criteria [20]. The CD4 cells count at baseline was categorized as $<$ or $\geq 200 \text{ cells/mm}^3$. The diagnosis of anaemia at baseline was defined if haemoglobin concentration (Hb) $< 12 \text{ g/dL}$ for women and $< 14 \text{ g/dL}$ for men, according to the EuroSIDA criteria [21]. The CD4 cells count and Hb at baseline were their first measurements within the first year of follow up.

The variable 'treatment for tuberculosis' was defined as the treatment prescribed by the attending physician, according to Brazilian Ministry of Health protocol (judging clinical findings and/or acid-alcohol resistant bacillus in sputum and/or culture for *Mycobacterium tuberculosis*) [22]. Cases only with a positive tuberculin skin test were recommended for latent tuberculosis infection (LTBI) chemoprophylaxis, based on the Brazilian Ministry of Health protocol, which recommends the use of 300 mg isoniazid for 3 months [22]. The variable 'chemoprophylaxis for tuberculosis' was categorized as: 'not indicated and not treated' (a negative tuberculin skin test), 'indicated and treated' (a positive tuberculin skin test and chemoprophylaxis for LTBI), 'indicated and not treated' (a positive tuberculin skin test and no chemoprophylaxis for LTBI), 'no tuberculin test' [23].

Sociodemographic, lifestyle habits and clinical data on the participants were collected at the time of enrolment, from interviews and information from hospital records. Information was also collected periodically during follow-up from these same sources regarding initiation of antiretroviral drugs, treatment for tuberculosis, results of tuberculin test and chemoprophylaxis for LTBI. Weight and height were measured at baseline with calibrated, standardized instruments.

Samples for the CD4 cells count and *Mycobacterium tuberculosis* culture were collected in the laboratory of the respective hospital and sent to the Pernambuco Central Laboratory (*Lacen-PE*) or the Julião Paulo da Silva Municipal Laboratory (for the CD4 cells counts from *HUOC* patients). The Hb, sputum smear and tuberculin skin tests were conducted within the respective services. Results of the Hb and CD4 cells count were obtained from hospital records. All information and results from clinical and laboratory measurements were collected and recorded on a standardized instrument developed specifically for this study.

Processing and analysing data

Survival analyses were conducted using the statistical model for the subdistribution of hazards proposed by Fine and Gray [17], which examines competing events based on the argument that a competing event prevents one to observe the risk of the interest event, since it has the same nature, i.e. deaths. The Fine and Gray model estimates the subdistribution hazard ratios (SHR), calculating the median of follow-up time in the cohort until the failure by the event of interest, considering the competing risk of another cause of failure. Thus, the competing events are not censored, avoiding the occurrence of potentially biased estimates. For our analysis, the dependent variable was the time period between entry into the study and immunodeficiency-related death (event of interest); and the competing event was the time until immunodeficiency-unrelated death.

All independent variables (sociodemographic, lifestyle, clinical) were analysed as categorical variables. An additional category 'no information' was created for variables with more than 5% missing data, which occurred with CD4 cells counts (16%) and Hb (8%).

At the bivariate analysis, we estimated the association between each independent variable and immunodeficiency-related deaths, using the SHR, a confidence interval (CI) of 95% and the p value. The variables with $p \leq 0.25$ in the bivariate analysis were included in the multivariate regression model, using the selection method backward stepwise, and so those

with $p < 0.05$ were maintained in the final model. The software Stata 12.0 was used to perform the analyses.

For this study, there was no previous sample size calculation. The power of the study was calculated *a posteriori* to detect the differences between incidence of immunodeficiency-related *versus* immunodeficiency-unrelated deaths in patients who had $CD4 < 200$ cells/mm³ (90.5% *vs.* 49.6%), anaemia (81% *vs.* 49.4%) and treatment for tuberculosis (87% *vs.* 66%). Our sample size has a power of at least 94% (96% for association with $CD4 < 200$ cell/mm³, 94% for anaemia, and 95% for treatment for tuberculosis).

RESULTS

The cohort included 2372 PLWH, who were enrolled between July 2007 and June 2010 and followed until 31 December 2012, resulting in 10012.6 person-years of observation. There were 315 (13.3%) deaths from all causes; 232 (73.6%) deaths were classified as immunodeficiency-related, according to CoDe criteria. AIDS-defining infections (30%) were the most common causes among immunodeficiency-related deaths, of which tuberculosis was the most common of them (70%).

The mean age of participants was 39 years, 62.5% were male and 72.6% were using HAART at the beginning of the cohort. No information was provided on the CD4 cells in 16% of observations, and in 8% on the Hb values, during the first year of the cohort. There was less than 5% of missing information among the other variables. It may be observed in Table 1 that some of the studied characteristics presented significantly different frequencies between groups of immunodeficiency-related and unrelated deaths. In the first group almost 40% presented with $CD4 < 200$ cells/mm³ and there was no CD4 count for almost 40% during the first year of the cohort, while in the second group these frequencies were respectively 20% and 10%. Of those who died from immunodeficiency, 60% presented with anaemia and the Hb levels of 20% were not evaluated in the first year of follow up, whereas in the second

group, these percentages were 40% and 10%, respectively. There was also a difference between the groups regarding nutritional status, where 20% *versus* 10% respectively were underweight, and 13% *versus* 36% were overweight/obese.

The overall mortality rate in the cohort was 3.1/100 person-years, comprising 2.3/100 person-years for immunodeficiency-related deaths and 0.8/100 person-years for immunodeficiency-unrelated (Table 2). Patients who died from conditions unrelated to immunodeficiency underwent a longer follow-up period than those who died from immunodeficiency: mean period of 859.64 *versus* 626.73 person-years ($p = 0.0003$).

In the bivariate survival analysis with competing risks (Tables 3 and 4), only the variables ‘social support’ and ‘HAART’ did not obtain a p-value under 0.25. In turn, the variables ‘age group’, ‘sex’, ‘literacy’, ‘income’, ‘smoking’ and ‘illicit drug’ did not maintain their statistical significance in the multivariate analysis, and were excluded from the final model. As example, underweight was a risk factor and excessive alcohol consumption was a protective factor, but they also lost their statistical significance after adjusting for other variables in the final model.

Table 5 presents the final multivariate model with the adjusted subdistribution hazard ratios (SHR), indicating the following risk factors for immunodeficiency-related death (in descending order of their SHR): tuberculosis treatment during cohort, anaemia or a CD4 count below 200 cells/mm³ in the first year of the cohort, and being out of work. The presence of overweight/obese or moderate alcohol consumption at baseline demonstrated a protective effect for immunodeficiency-related death.

DISCUSSION

Our analysis with prospective data from a cohort of PLWH in the northeast of Brazil demonstrated that deaths attributed to immunodeficiency occurred at a rate of 2.3 deaths per 100 people per year from 2007 to 2012, and that they were more frequent than those from immunodeficiency-unrelated causes, with a ratio of almost 3:1. Most of those patients who died from immunodeficiency was not using HAART at inclusion, despite of just a minority of them had CD4 above 200 cell/mm³. Considering immunodeficiency-unrelated deaths as a competing event, the adjusted hazard for immunodeficiency-related death was one and a half times higher among patients who did not work; three and a half times in those who presented CD4 under 200 cells/mm³ or anaemia at baseline; and four times in patients who received treatment for tuberculosis during the cohort. On the other hand, the risk was 35% lower among patients who were overweight or moderate drinkers, when compared to those who were of normal weight and non-drinkers, respectively.

These mortality rates corroborate that the introduction of HAART with free access to the Brazilian public health services does not seem enough to reduce mortality trends in our region as expressively as in other countries [2,11] and throughout other regions of Brazil [6,7,15]. Immunodeficiency is still a major cause of death in some developed countries [2,24], such as Spain, where 53% of deaths were related to immunodeficiency in a recent cohort [13]. However, several European regions have reported other causes of death as being more common [3,4,5,25]. In a Swiss cohort, 84% of deaths between 2005 and 2009 were unrelated to HIV-immunodeficiency at a rate of 0.8/100 person-years, while 1.4 immunodeficiency-related deaths occurred per 100 person-years [5]. These results exemplify how discordant can be estimates in different epidemiological and socioeconomic contexts. In southeast Brazil, 49% of deaths were attributed to HIV-immunodeficiency between 2005 and 2007 (1.24/100 person-years) [6], and 62%, between 2007 and 2009 (1.35/100 person-years) [7].

Our study conducted in northeast Brazil, a low-income region, encountered even higher estimates. The high frequencies of being out of HAART (86%), low CD4 cells counts (40%) and anaemia (60%) at baseline, and coinfection with tuberculosis (TB) during follow-up (43%), in patients who died due to HIV-immunodeficiency, may largely explain our excessive mortality rate. In our multivariate analysis, low CD4 cells, anaemia and TB were the strongest predictors of immunodeficiency-related death, regardless of HAART at inclusion. Similarly, in a cohort of PLWH in southeast Brazil it was observed that a low CD4 cells count (HR: 5.96) and the diagnosis of AIDS at baseline (HR: 8.25) significantly increased the risk of death related to immunodeficiency; however, the effects of anaemia and tuberculosis were not investigated [7].

It is known that the CD4 cells count reflects the severity of HIV infection and susceptibility to opportunistic diseases [26], of which tuberculosis is the leading cause of death, among PLWH [24,27]. HIV/TB coinfection leads to a progressive increase in the viral load, a reduced CD4 cells count [28] and progression of both infections [8,29,30]. Thus, it is extremely important to investigate tuberculosis as an independent risk factor for death in PLWH, as in a Cambodian study [27], where TB increases the hazard of death from immunodeficiency by two and a half times. In our study, there was a four-fold increase; therefore, TB/HIV coinfection differentiated risk groups for immunodeficiency-related death, which have a special epidemiological relevance in an endemic area for TB [2].

In turn, high rates of TB are strongly associated with the greater severity of anaemia in PLWH, while severe anaemia is a strong independent predictor for the incidence of both TB and death in PLWH [31]. Anaemia is associated with a substantial reduction in survival rates of patients infected with HIV [32,33,34], even after adjustment for coinfections and CD4 cells count [9,32]. Severe anaemia is able to increase the risk of mortality by several times, as a rate of 15 times observed in an African study [35]. Our study adds that the presence of

anaemia at the beginning of follow-up, regardless of the immune status at baseline and incidence of tuberculosis, increases the risk of dying from HIV-immunodeficiency by three times.

During the HAART Era, factors related to lifestyle such as alcohol abuse, reduces the long-term survival of HIV-infected individuals [12]. In turn, studies have reported that light to moderate alcohol intake [36] and employment [37] are associated with longer survival rates in PLWH. More specifically, we were able to determine that these two factors protect against death from HIV-immunodeficiency. The risk for AIDS-related deaths was 2.3 times higher among individuals who were out of work in several long-term cohort studies [38]. It is argued that the impact of this variable may indicate differences in accessing and the quality of health care [37]. Finally, we would expect that underweight patients [9], those not using HAART [24] and those most vulnerable to tuberculosis (positive tuberculin skin test without chemoprophylaxis) [27] should present a greater risk of death from HIV-immunodeficiency; however, our analyses have found no such associations. It is possible that this study did not have power to detect these associations.

However, our analyses bring a more reliable understanding of magnitude of lethality from HIV infection and its risk factors in northeast Brazil, since overestimation of immunodeficiency-related or unclassifiable cases caused by the ICD-10 system [13] was addressed by using CoDe Review Form. Similarly, to surpass the overestimation bias from competing risks, we employed the Fine and Gray method, rather than the Kaplan Meir or Cox model survival analyses [14]. On the other hand, a lack of detailed information regarding each case of death in our database may have constituted a source of bias in classifying the deaths. Nevertheless, 70% of deaths could be attributable to HIV-immunodeficiency, corroborating a genuine and important difference in the mortality pattern within our region when compared to other parts of the country [6,7] and the world [2,5].

CONCLUSIONS

Even in the HAART Era, PLWH in our region have a higher mortality rates than other settings, mostly due to immunodeficiency-related causes, among which tuberculosis was the leading cause. We also observed that anaemia at baseline or incidence of tuberculosis increase the specific risk of dying from immunodeficiency by several times, regardless of HAART or CD4 values at base line. Our findings agree with a low coverage of HAART and the endemic rates of tuberculosis in our population. We, therefore, suggest efforts to investigate the reasons that have limited the HAART effectiveness on the survival estimates of PLWH in our region, and a careful management of anaemia and tuberculosis as important HIV comorbidities. We encourage researchers to use the CoDe and competing risks methods in studies about the mortality in PLWH worldwide.

Financial support

This study received support from the *Ministério da Saúde/Programa DST/AIDS/UNESCO* (CSV 182/06 – Project *Estudo Clínico-Epidemiológico da Co-infecção HIV/Tuberculose em Recife*); the authors received partial support from the *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq* (scholarship to J.D.L.B., grant number 150425/2012-0; and to M.F.P.M.A., grant number 308491/2013-0).

Ethical standards

The authors assert that all procedures contributing to this work comply with the ethical standards of the relevant national (National Council of Health, Brazil) and institutional committees (approval by the Ethics Committee of the *Centro de Ciências da Saúde/Universidade Federal de Pernambuco* 254/05) on human experimentation and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008.

Declaration of conflict of interest: None

REFERENCES

1. von Braun A, *et al.* Antiretrovirale therapie. *Therapeutische Umschau* 2014; 71:461-468.
2. Smith CJ, *et al.* Trends over time in underlying causes of death amongst HIV-positive individuals from 1999 to 2011. *The Lancet* 2014; 384: 241-248.
3. Marin B, *et al.* Non-AIDS-defining deaths and immunodeficiency in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2009; 23: 1743-1753.
4. Kowalska JD, *et al.* The Coding Causes of Death in HIV (CoDe) Project: initial results and evaluation of methodology. *Epidemiology*; 22. Published online: July 2011.
doi: 10.1097/EDE.0b013e31821b5332.
5. Weber R; *et al.* Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Medicine* 2013; 14: 195-207.
6. Pacheco AG; *et al.* Temporal changes in causes of death among HIV-infected patients in the HAART era in Rio de Janeiro, Brazil. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2009; 51: 624-630.
7. Grinsztejn B; *et al.* Changing mortality profile among HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil: shifting from AIDS to Non-AIDS related conditions in the HAART era. *Plos One* 2013; 8: 59-68.
8. Girardi E; *et al.* Impact of previous ART and of ART initiation on outcome of HIV-associated tuberculosis. *Clinical and Developmental Immunology*. Published online: 12 January 2012. doi:10.1155/2012/931325

9. Tadesse K; Haile F; Hiruy N. Predictors of mortality among patients enrolled on antiretroviral therapy in Aksum Hospital, Northern Ethiopia: a retrospective cohort study. *Plos One*; 9. Published online: 31 January 2014. doi: 10.1371/journal.pone.0087392
10. Floyd S; *et al.* The effect of antiretroviral therapy provision on all-cause, AIDS and non-AIDS mortality at the population level – a comparative analysis of data from four settings in Southern and East Africa. *Tropical Medicine and International Health* 2012; 17: e84–e93.
11. Helleberg M; *et al.* Mortality attributable to smoking among HIV-1-infected individuals: a nationwide, population-based cohort study. *Clinical Infectious Diseases* 2013; 56: 727–734.
12. Obel N; *et al.* Impact of non-HIV and HIV risk factors on survival in HIV-infected patients on HAART: a population-based nationwide cohort study. *Plos One*; 6. Published online: 25 July 2011. doi: 10.1371/journal.pone.0022698
13. Hernando V; *et al.* Differences in the causes of death of HIV-positive patients in a cohort study by data sources and coding algorithms. *AIDS* 2012; 26:1829–1834.
14. Pintilie M. An introduction to competing risks analysis. *Revista Española de Cardiología* 2011; 64: 599–605.
15. Batista DA, O impacto da terapia antirretroviral nos anos potenciais de vida perdidos e causa de óbito por AIDS em Pernambuco - 1990 a 2005 (dissertation). Recife, PE, Brazil: Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, 2010, 100 pp. (<http://www.cpqam.fiocruz.br/bibpdf/2010batista-da.pdf>)
16. Copenhagen HIV Programme - Centre for Health and Infectious Disease Research-CHIP (<http://www.cphiv.dk/>). Accessed 25 February 2015.

17. Fine JP; Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *Journal of the American Statistical Association* 1999; 94: 496–509.
18. Camargo Jr KR, Coeli CM. Reclink: an application for database linkage implementing the probabilistic record linkage method. *Cadernos de Saúde Pública* 2000; 16: 439–447.
19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) homepage. Alcohol and Public Health: Fact Sheets - Alcohol (<http://www.cdc.gov/alcohol/fact-sheets.htm>). Accessed 25 April 2016
20. World Health Organization (WHO). Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of a WHO Study Group Geneva, 1990; WHO Technical Report Series (TRS) 90 – 797; n° 797.
21. Mocroft A; *et al.* Anaemia is an independent predictive marker for clinical prognosis in HIV-infected patients from across Europe. *AIDS* 1999; 13: 943-950.
22. Ministério da Saúde. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil, Brasília, Brasil: Secretaria de Vigilância em Saúde/Departamento de Vigilância Epidemiológica, 2011; Séries e Manuais Técnicos; série A.
23. Golub JE; *et al.* Isoniazid preventive therapy, HAART and tuberculosis risk in HIV infected adults in South Africa: a prospective cohort. *AIDS* 2009; 23: 631-636.
24. The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Causes of death in HIV-1-infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996-2006: collaborative analysis of 13 HIV cohort studies. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 50: 1387-1396.

25. Kowalska JD; *et al.* Long-term exposure to combination antiretroviral therapy and risk of death from specific causes: no evidence for any previously unidentified increased risk due to antiretroviral therapy. *AIDS* 2012; 26: 315-323.
26. Geldmacher C; *et al.* Preferential infection and depletion of Mycobacterium tuberculosis-specific CD4 T cells after HIV-1 infection. *The Journal of Experimental Medicine* 2010; 207: 2869-2881.
27. Marcy O; *et al.* Causes and determinants of mortality in HIV infected adults with tuberculosis: an analysis from the CAMELIA ANRS 1295-CIPRA KH001 randomized trial. *Clinical Infectious Diseases* 2014; 59: 435–445.
28. Diedrich CR; Flynn JL. HIV-1/mycobacterium tuberculosis coinfection immunology: how does HIV-1 exacerbate tuberculosis? *Infection and Immunity* 2011; 79: 1407–1417.
29. Saraceni V; *et al.* Tuberculosis as primary cause of death among AIDS cases in Rio de Janeiro, Brazil. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2008; 12: 769–772.
30. Vijay S; *et al.* Treatment outcome and mortality at one and half year follow-up of HIV infected TB patients under TB Control Programme in a district of South India. *Plos One*; 6. Published online: 26 July 2011. doi: 10.1371/journal.pone.0021008
31. Kerkhoff AD; *et al.* The predictive value of current haemoglobin levels for incident tuberculosis and/or mortality during long-term antiretroviral therapy in South Africa: a cohort study. *BMC Medicine* 2015; 13:70. Published online: 2 April 2015. doi: 10.1186/s12916-015-0320-9

32. Sullivan PS; *et al.* Epidemiology of anemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected persons: results from the multistate adult and adolescent spectrum of HIV disease surveillance project. *Blood* 2014; 91: 301-308.
33. Tuboi SH; *et al.* Mortality during the first year of potent antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients in 7 sites throughout Latin America and the Caribbean. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2009; 51: 615-623.
34. Sieleunou I; *et al.* Determinants of survival in AIDS patients on antiretroviral therapy in a rural centre in the Far-North Province, Cameroon. *Tropical Medicine and International Health* 2009; 14: 36-43.
35. Johannessen A; *et al.* Predictors of mortality in HIV-infected patients starting antiretroviral therapy in a rural hospital in Tanzania. *BMC Infectious Diseases* 2008; 8:52. Published online: 22 April 2008. doi: 10.1186/1471-2334-8-52
36. Wandeler G; *et al.* The J-curve in HIV: better cardiovascular disease free survival with moderate alcohol intake. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2015; 71: 302-309.
37. Tjepkema M; Wilkins R; Long A. Cause-specific mortality by occupational skill level in Canada: a 16-year follow-up study. *Chronic Diseases and Injuries in Canada* 2013; 33: 195-203.
- 38.** Wada N; *et al.* Cause-specific life expectancies after 35 years of age for human immunodeficiency syndrome-infected and human immunodeficiency syndrome-negative individuals followed simultaneously in long-term cohort studies, 1984–2008. *American Journal of Epidemiology* 2013; 177: 116-125.

TABLES

Table 1. Comparison of sociodemographic, life habits and clinical characteristics between immunodeficiency-related death and unrelated in a cohort of 2372 PLWH, 2007-2012.

Variables	Immunodeficiency-related Deaths		Immunodeficiency-unrelated Deaths		p-value
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Baseline characteristics					
Sex					0.571
Female	72 (31.0)		23 (27.7)		
Male	160 (69.0)		60 (72.3)		
Age Group					0.000
17-39	140 (60.3)		27 (32.5)		
≥ 40	92 (39.7)		56 (67.5)		
Social support					0.443
Lives with family of partner	188 (81.0)		64 (77.1)		
Lives alone. in a shelter or on the streets	44 (19.0)		19 (22.9)		
Literacy					0.475
Yes	190 (82.6)		72 (86.7)		
No	40 (17.4)		11 (13.3)		
In work					0.088
Yes	29 (12.9)		17 (20.7)		
No	196 (87.1)		65 (79.3)		
Monthly individual income					0.178
≥ 1 minimum salary	104 (45.6)		44 (54.3)		
< 1 minimum salary	124 (54.4)		37 (45.7)		
Alcohol					0.192
Non-drinker	174 (75.3)		54 (65.8)		
Moderate drinker	37 (16.0)		16 (19.5)		
Excessive drinker	20 (8.7)		12 (14.6)		
Smoke					0.354

Non-smoker	89 (38.5)	37 (44.6)	
Current smoker	93 (40.3)	26 (31.3)	
Ex-smoker for 6 months or more	49 (21.2)	20 (24.1)	
Illicit drugs			0.838
Never used	153 (66.2)	56 (67.5)	
Used at some point	78 (33.8)	27 (32.5)	
Using HAART			0.902
Yes	32 (13.8)	11 (13.2)	
No	200 (86.2)	72 (86.7)	
CD4 cells count			0.000
≥ 200 cells/mm ³	58 (25.0)	59 (71.1)	
1 to 199 cells/mm ³	86 (37.1)	9 (10.8)	
Not informed	88 (37.9)	15 (18.1)	
Anaemia			0.000
No	39 (16.8)	40 (48.2)	
Yes	143 (61.6)	34 (41.0)	
Not informed	50 (21.5)	9 (10.8)	
Nutritional status			0.000
Normal	137 (59.0)	45 (54.2)	
Underweight	43 (18.5)	8 (9.6)	
Overweight/obese	29 (12.5)	30 (36.1)	
Characteristics during the cohort			
Treatment for tuberculosis			0.000
No	132 (56.9)	68 (81.9)	
Yes	100 (43.1)	15 (18.1)	
Chemoprophylaxis for tuberculosis			0.167
Not indicated and not treated	57 (24.6)	28 (33.7)	
Indicated and treated	5 (2.2)	4 (4.8)	
Indicated and not treated	11 (4.7)	2 (2.4)	
No tuberculin test	159 (68.5)	49 (59.0)	

Not informed 23 (10) 0 (0)

Mean values in dollars for Brazilian minimum salary: US\$ 185.64 (2007); US\$ 246.88 (2008); US\$ 198.13 (2009); US\$ 295.82 (2010); US\$ 327.92 (2011); US\$ 332.98 (2012).

Table 2. Incidence rates of immunodeficiency-related and unrelated deaths in a cohort of 2372 PLWH, 2007-2012.

Group	N	Mortality rate
General	315	3.1/100 person-years
Immunodeficiency	232	2.3/100 person-year
Other causes	83	0.8/100 person-years

Table 3. Bivariate model of subdistribution hazard from sociodemographic and life habit variables for immunodeficiency-related death, considering other deaths as competing event in 2372 PLWH, 2007- 2012.

Variables	SHR	(95% CI)	p-value
Sociodemographic variables			
Sex			
Female	1.00		
Male	1.35	(1.02;1.78)	0.035
Age group			
17-39	1.00		
≥ 40	0.71	(0.55;0.93)	0.011
Social support			
Lives with family or partner	1.00		
Lives alone, in a shelter or on the streets	1.05	(0.72;1.40)	0.974
Literacy			
Yes	1.00		

No	1.65	(1.18;2.33)	0.004
In work			
Yes	1.00		
No	2.31	(1.57;3.40)	0.000
Monthly individual income			
≥ 1 Minimum salary	1.00		
< 1 Minimum salary	1.40	(1.08;1.82)	0.011
Life habits variables			
Alcohol			
Non-drinker	1.00		
Moderate drinker	0.50	(0.35;0.71)	0.000
Excessive drinker	0.65	(0.41;1.02)	0.060
Smoke			
Never smoked	1.00		
Current smoker	1.60	(1.19;2.13)	0.002
Ex-smoker for 6 months or more	0.97	(0.68;1.37)	0.860
Illicit drugs			
Never used	1.00		
Used at some point	1.32	(1.01;1.73)	0.044

SHR: subdistribution hazard ratio; 95% CI: confidence interval of 95%

Mean values in dollars for Brazilian minimum salary: US\$ 185.64 (2007); US\$ 246.88 (2008); US\$ 198.13 (2009); US\$ 295.82 (2010); US\$ 327.92 (2011); US\$ 332.98 (2012).

Table 4. Bivariate model of subdistribution hazard from clinical variables for immunodeficiency-related death, considering other deaths as competing event in 2372 PLWH, 2007- 2012.

	SHR	(95% CI)	<i>p</i>-value
Using HAART at baseline			
< 1 year	1.00		
≥ 1 year	0.82	(0.56;1.19)	0.299
CD4 count at baseline			
≥200 cells/mm ³	1.00		
1 to 199 cells/mm ³	6.55	(4.72;9.10)	0.000
Not informed	7.78	(5.59;10.82)	0.000
Anaemia at baseline			
No	1.00		
Yes	6.27	(4.41;8.90)	0.000
Not informed	11.74	(7.70;17.92)	0.000
Nutritional status at baseline			
Normal	1.00		
Underweight	2.14	(1.52;3.03)	0.000
Overweight	0.40	(0.26;0.58)	0.000
Treatment for tuberculosis during the cohort			
No	1.00		
Yes	6.41	(4.95;8.30)	0.000
Chemoprophylaxis for tuberculosis during the cohort			
Not indicated and not treated	1.00		
Indicated and treated	0.47	(0.19;1.18)	0.109

Indicated and not treated	1.14	(0.60;2.15)	0.683
No tuberculin test	1.94	(1.44;2.62)	0.000

SHR: subdistribution hazard ratio; 95% CI: confidence interval of 95%

Table 5. Multivariate model of the subdistribution hazard of immunodeficiency-related death, considering other deaths as competing event in 2372 PLWH, 2007- 2012.

Predictor Variables	Adjusted SHR	95% CI	<i>p</i>-value
Treatment for tuberculosis during the cohort			
No	1.00		
Yes	4.01	(2.95;5.44)	0.000
Anaemia at baseline			
No	1.00		
Yes	3.58	(2.49;5.14)	0.000
Not informed	5.93	(3.85;9.14)	0.000
CD4 count at baseline			
≥200 cells/mm ³	1.00		
1 to 199 cells/mm ³	3.33	(2.35;4.74)	0.000
Not informed	4.63	(3.31;6.48)	0.000
In work			
Yes	1.00		
No	1.56	(1.05;2.32)	0.027
Nutritional status			
Normal	1.00		
Under weight	1.16	(0.78;1.69)	0.433

Overweight/obese	0.64	(0.43;0.95)	0.029
Alcohol consumption			
Non-drinker	1.00		
Average drinker	0.66	(0.45;0.98)	0.038
Excessive drinker	0.68	(0.45;1.05)	0.080

SHR: subdistribution hazard ratio; 95% CI: confidence interval of 95%

APÊNDICE C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nome da Pesquisa: Estudo clínico-epidemiológico da coinfeção HIV/Tuberculose em Recife. Coordenadora Principal do Projeto: Profa. Dra. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque Endereço: Av. 17 de agosto, 1820 – apto. 301 – Casa Forte, Recife-PE. CEP: 52061-540. Assistente de Coordenação do Projeto: Dra. Magda Maruza Melo de Barros Oliveira
Endereço: Estrada Real do Poço, nº 373, Poço da Panela. Recife/PE. CEP: 52.061.200

Prezado Sr (a).

Estamos fazendo um estudo para conhecer melhor o que acontece com a tuberculose quando essa doença está associada à infecção pelo vírus da Aids. Um dos objetivos dessa pesquisa é saber entre os pacientes que começam o tratamento para tuberculose, no Recife, quantos estão também infectados pelo vírus da Aids. (HIV). Da mesma forma, verificar entre os pacientes com o vírus da Aids, quantos desenvolvem a tuberculose. Para diminuir a proporção destas pessoas que têm as duas infecções é preciso também saber quais delas têm um melhor resultado do remédio que tomam para evitar a tuberculose e dos remédios que tomam para curar a tuberculose.

Para isso é preciso fazer algumas perguntas sobre as condições e hábitos de vida, assim como sobre alguns aspectos dos sintomas apresentados, resultados de exames e remédios que tomaram ou que estão tomando.

Muitas vezes os pacientes que estão infectados pelo vírus da Aids apresentam a tuberculose de forma diferente daqueles que não têm o vírus. Isto causa dificuldade em se encontrar o bacilo da tuberculose através dos exames costumeiros, como por exemplo, o exame de escarro. Assim outra razão para fazer esse estudo é tentar melhorar o diagnóstico da tuberculose em pacientes com o vírus da Aids. A tuberculose é uma doença que já tem vacina e remédio há muito tempo, mas que muita gente continua adoecendo.

Esse trabalho poderá ajudar muitas pessoas que estão com tuberculose e não sabem que estão com o vírus da Aids. Se encontrarmos alguém que tem tuberculose e infecção pelo HIV, o tratamento será iniciado o mais rápido possível, para que a pessoa seja curada e não passe o germe para outras pessoas.

Além disso, o Sr (a) pode saber o resultado de todos os seus exames no hospital ou posto de saúde onde está sendo acompanhado. Esses resultados só serão entregues para o Senhor(a) e as pessoas que estão lhe tratando. Além disso, a sua participação nesta pesquisa não causará nenhum problema, porque não será feito nenhum exame a mais dos que aqueles que deveriam ser realizados para esclarecer sua doença.

Se o Sr (a) concordar, a gente pede que assine este papel dizendo que entendeu as explicações e que está concordando.

Se o Sr (a) não quiser participar, isso não vai mudar o seu atendimento no Serviço, e os exames que o seu médico solicitou serão realizados do mesmo jeito.

Eu. _____ RG
nº _____

abaixo assinado, tendo recebido as informações acima, e ciente dos meus direitos abaixo relacionados, concordo em participar.

- 1 - A garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros relacionados com a pesquisa.
- 2 - A liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento e deixar de participar no estudo sem que isso traga prejuízo à continuação dos meus cuidados e tratamento.
- 3 - A segurança de que não serei identificado e que será mantido o caráter confidencial da informação relacionada com a minha privacidade.
- 4 - O compromisso de me proporcionar informação atualizada durante o estudo, ainda que esta possa afetar a minha vontade de continuar participando.

Tenho ciência do exposto acima e concordo em participar deste estudo.

Recife, _____ de _____ de 20 ____

Assinatura do paciente ou do responsável: _____

1ª testemunha: _____

2ª testemunha: _____

Coordenador: _____

APÊNDICE D – Questionário Padronizado

ACOMPANHAMENTO DE COORTE DE PACIENTES COM HIV / AIDS EM TRÊS SERVIÇOS DE SAÚDE DO RECIFE			
INFORMAÇÕES INICIAIS			
Nome do Hospital _____	Nome do entrevistador _____	Horário de início e fim da entrevista Início: _____ Fim: _____	
I - IDENTIFICAÇÃO			
1 - Número do prontuário □ □ □ □ □ □ □ □ □ □	2 - Nome _____		3 - Data da Entrevista _ / _ / _ 4 - Sexo □
5 - Número de identificação na pesquisa □ □ □ □ □ □ □ □ □ □	6 - Data de Nascimento _ / _ / _	7 - Idade □ □	8 - Nr. do Same □ □ □ □ □ □ □ □ □ □
9 - Nome da Mãe _____			
10 - Raça (cor da pele auto referida) 1 Branca 2 Preta 3 Amarela 4 Parda 5 Indígena □	11 - Estado Civil 1 Solteiro (a) 2 Casado (a) 3 Separado (a) 4 Viúvo (a) 5 Divorciado □	12 - Com quem você reside 1 Sozinho 2 Com família 3 Com companheiro (a) 4 Em abrigo (casa de apoio) 5 Na rua □	13 - Você tem companheiro (a) fixo(a) ? 1 - Sim 2 - Não □
II - PROCEDÊNCIA			
14 - Qual a cidade que você mora _____	15 - Endereço: Rua _____		
16 - Nr. □ □ □ □ □	17 - Apto □ □ □ □ □ □ □	18 - Bloco □ □ □ □ □ □ □	
19 - Bairro _____	20 - Estado _____	21 - Cep □ □ □ □ □ □ □ □ □ □	
22 - Tel: □ □ □ □ □ □ □ □ □ □	23 - Cel: □ □ □ □ □ □ □ □ □ □	24 - Tel. Vizinho / Orelhão □ □ □ □ □ □ □ □ □ □	
25 - Dê um ponto de referência para chegar na sua casa: _____			
III CONDIÇÃO SÓCIO-ECONÔMICA DO CHEFE DA FAMÍLIA			
26 - Você é o chefe/responsável pela família 1 - Sim (vai para questão 34) 2 - Não □	27 - O chefe da família sabe ler e escrever 1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar □	28 - Qual foi a última série que o chefe da família estudou e passou de ano? 1. 1 a 9 Série 2. 10 a 12 Série 3. 13 a 19 Série □	
29 - Na semana passada, o chefe da família trabalhou em alguma atividade em que recebeu dinheiro ? 1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar □ R\$ □ □ □ □ □ . □ □ □ □ □ □ □ □ □ □			
30 - Qual a ocupação do chefe da família ? □ □ □ □ □ □ □ □ □ □	31 - O Chefe da família possui outro tipo de rendimento ? 1 - Sim 2 - Não (se sim vá para questão 33)... 8 - Não sabe informar □	32 - O chefe da família recebeu no mês passado algum desses rendimentos abaixo 1 - Auxílio doença 2 - Aposentadoria por invalidez 3 - Aposentadoria por tempo de serviço 4 - Loas 5 - Aluguel 6 - Outros 7 - Não 8 - Não sabe informar □	
33 - Quanto de dinheiro o chefe da família recebeu no mês passado ? R\$ □ □ □ □ □ . □ □ □ □ □ □ □ □ □ □			

IV CONDIÇÃO SÓCIO-ECONÔMICA INDIVÍDUO			
34 - Você sabe ler e escrever 1 - Sim <input type="checkbox"/> 2 - Não <input type="checkbox"/>	35 - Qual foi a última série que você estudou e passou de ano ? 1. 1 a 9 Série <input type="checkbox"/> 2. 10 a 12 Série <input type="checkbox"/> 3. 13 a 19 Série <input type="checkbox"/>	36 - Na semana passada, você trabalhou em alguma atividade em que recebeu dinheiro ? 1 - Sim <input type="checkbox"/> 2 - Não <input type="checkbox"/>	
37 - Qual é a sua ocupação ? <input type="text"/>	38 - Você possui outro tipo de rendimento? 1 - Sim <input type="checkbox"/> 2 - Não (se 2 vá para questão 40) <input type="checkbox"/> 8 - Não sabe informar <input type="checkbox"/>	39 - Você recebeu no mês passado algum desses rendimentos abaixo? 1 - Auxílio doença <input type="checkbox"/> 2 - Aposentadoria por invalidez <input type="checkbox"/> 3 - Aposentadoria por tempo de serviço <input type="checkbox"/> 4 - Loas <input type="checkbox"/> 5 - Aluguel <input type="checkbox"/> 6 - Outros <input type="checkbox"/> 7 - Não <input type="checkbox"/>	
40 - Quanto de dinheiro o você recebeu no mês passado ? R\$ <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>			
V HÁBITOS DE VIDA			
(hábitos / ingestão de bebida alcoólica)			
50 - Na sua vida inteira, você já tomou pelo menos 8 drinks (Por drink, eu quero dizer meia cerveja, um copo de vinho ou uma dose de destilado (pinga, whisky, etc.) de qualquer tipo de bebida alcoólica)? 1 - Sim <input type="checkbox"/> 2 - Não (vai para questão 57) <input type="checkbox"/>	51 - Já houve algum período na sua vida em que em um ano você tomou pelo menos 8 drinks contendo álcool ? 1 - Sim <input type="checkbox"/> 2 - Não (vai para questão 57) <input type="checkbox"/>	52 - Durante os últimos 30 dias, você bebeu pelo menos uma dose de alguma bebida alcoólica? 1 - Sim <input type="checkbox"/> 2 - Não (vai para questão 57) <input type="checkbox"/>	
53 - Durante os últimos 3 meses, com que frequência você geralmente tomou cerveja, vinho, pinga ou qualquer outro tipo de bebida alcoólica? 1 - Todos os dias <input type="checkbox"/> 2 - Quase todos os dias <input type="checkbox"/> 3 - 3 a 4 dias por semana <input type="checkbox"/> 4 - 1 a 2 dias por semana <input type="checkbox"/> 5 - 2 a 3 dias por mês <input type="checkbox"/> 6 - Uma vez por mês <input type="checkbox"/> 7 - Menos de uma vez por mês <input type="checkbox"/>	54 - Nos dias em que você bebeu nos últimos 3 meses quantos drinks você geralmente tomou num único dia? Por drink, eu quero dizer: meia cerveja, um copo de vinho ou uma dose de destilado (pinga, whisky, etc.). 9 - Não se aplica <input type="text"/>		
55 - Você está atualmente em tratamento para um problema com o álcool ? 1 - Sim <input type="checkbox"/> 2 - Não <input type="checkbox"/>	56 - A classificação quanto ao uso de bebida alcoólica (preenchido pelos coordenadores): 1 - Abstêmio <input type="checkbox"/> 2 - Bebedor leve (para homens, o produto da questão 58 pela 59 menor que 21 e para mulheres menor de 14) <input type="checkbox"/> 3 - Bebedor pesado (para homens, o produto da questão 58 pela 59, maior ou igual a 21 e para mulheres maior ou igual a 14) <input type="checkbox"/> 4 - Dependente do álcool (Caso tenha respondido sim, na questão 60). <input type="checkbox"/>		
(hábitos / tabagismo)			
57 - Você fuma cigarros atualmente ? 1 - Sim <input type="checkbox"/> 2 - Nunca fumei (vai para questão 64) <input type="checkbox"/> 3 - Fumou mas parou (vai para questão 59) <input type="checkbox"/> 4 - Não informado <input type="checkbox"/>	58 - Quantos cigarros você fuma ? 1 - 1 a 10 cigarros (até meio maço) por dia <input type="checkbox"/> 2 - 11 a 20 cigarros (meio a um maço) por dia <input type="checkbox"/> 3 - mais de 20 cigarros (mais de um maço) <input type="checkbox"/> 4 - de um a dez cigarros por semana <input type="checkbox"/> 5 - não sei <input type="checkbox"/>	59 - Com que idade começou a fumar? <input type="text"/> anos <input type="checkbox"/> 9- não sabe informar	
60 - Há quanto tempo parou de fumar? 1. Meses <input type="text"/> 2. Anos <input type="text"/> 3. Não sabe informar <input type="checkbox"/> 4. Nunca parou <input type="checkbox"/>	61 - Até agora, quantos cigarros você acha que fumou durante a sua vida inteira? 1- entre 1 e 100 cigarros (até 5 maços) <input type="checkbox"/> 2 - mais de 100 cigarros (mais de 5 maços) <input type="checkbox"/> 3 - não sei <input type="checkbox"/>	62 - Você usa outros derivados do tabaco ? 1 - Sim <input type="checkbox"/> 2 - Não (pula a questão 64) <input type="checkbox"/> 3 - Usou mas parou <input type="checkbox"/>	63 - Qual dos abaixo listados? 1 - cachimbo <input type="checkbox"/> 2 - charuto <input type="checkbox"/> 3 - fumo de rolo mascado <input type="checkbox"/> 4 - cigarro de palha <input type="checkbox"/> 5 - cigarrilha <input type="checkbox"/> 6 - rapé <input type="checkbox"/>
(hábitos / uso de drogas ilícitas)			
64 - Você já experimentou?			
64.1 - MACONHA 1 - Nunca usei <input type="checkbox"/> 2 - Fumei alguma vez na vida <input type="checkbox"/> 3 - Não fumei no último ano <input type="checkbox"/> 4 - Fumei no último ano <input type="checkbox"/>	64.2 - COCAÍNA 1 - Nunca usei <input type="checkbox"/> 2 - Usei alguma vez na vida <input type="checkbox"/> 3 - Não usei no último ano <input type="checkbox"/> 4 - Usei no último ano <input type="checkbox"/>	64.3 - CRACK 1 - Nunca usei (pipei) <input type="checkbox"/> 2 - Usei alguma vez na vida <input type="checkbox"/> 3 - Não usei no último ano <input type="checkbox"/> 4 - Usei no último ano <input type="checkbox"/>	64.4 - COLA 1 - Nunca usei <input type="checkbox"/> 2 - Usei alguma vez na vida <input type="checkbox"/> 3 - Não usei no último ano <input type="checkbox"/> 4 - Usei no último ano <input type="checkbox"/>

VI - INFECÇÃO PELO HIV/Aids				
65 - Há quanto tempo o você ficou sabendo que está com HIV/aids ?		66 - Você está apresentando algum destes problemas ?		
1. Dias <input type="text"/>	66.1 - Diaréia por 30 dias ou mais?	66.2 - Caspa na face e couro cabeludo e/ou problemas de pele ?	66.3 - Sapinho na boca ou cândida ?	66.4 - Gânglios (lândrias) em pelo menos dois locais do corpo há mais de um mês o
2. Meses <input type="text"/>		1 - Sim <input type="text"/>	1 - Sim <input type="text"/>	1 - Sim <input type="text"/>
3. Anos <input type="text"/>	2 - Não <input type="text"/>	2 - Não <input type="text"/>	2 - Não <input type="text"/>	2 - Não <input type="text"/>
VII - SINTOMAS / TUBERCULOSE				
67 - Você está tendo tosse?		68 - Há quanto tempo você está tossindo?		69 - Sua tosse tem catarro?
1 - Sim	8 - Não sabe informar <input type="text"/>	1- Dias <input type="text"/>	8 - Não sabe informar <input type="text"/>	8 - Não sabe informar <input type="text"/>
2 - Não (vai para questão 71)		2 - Semanas <input type="text"/>		
8 - Não sabe informar	9 - Não se aplica <input type="text"/>	3 - Meses <input type="text"/>	9 - Não se aplica <input type="text"/>	9 - Não se aplica <input type="text"/>
9 - Não se aplica		8 - Não sabe informar <input type="text"/>		
		9 - Não se aplica <input type="text"/>		
71 - Você está tendo febre?		72 - Há quanto tempo Você está tendo febre?		73 - Você sua enquanto está dormindo a ponto de molhar suas roupas?
1 - Sim	8 - Não sabe informar <input type="text"/>	1- Dias <input type="text"/>	8 - Não sabe informar <input type="text"/>	8 - Não sabe informar <input type="text"/>
2 - Não (vai para questão 73)		2 - Semanas <input type="text"/>		
8 - Não sabe informar	9 - Não se aplica <input type="text"/>	3 - Meses <input type="text"/>	9 - Não se aplica <input type="text"/>	9 - Não se aplica <input type="text"/>
9 - Não se aplica		8 - Não sabe informar <input type="text"/>		
		9 - Não se aplica <input type="text"/>		
75 - Há quanto tempo Você está perdendo peso?		76 - Quantos quilos Você perdeu?		77 - Você está sentindo falta de ar?
1- Dias <input type="text"/>	8 - Não sabe informar <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> Kg	8 - Não sabe informar <input type="text"/>	8 - Não sabe informar <input type="text"/>
2 - Semanas <input type="text"/>		9 - Não se aplica <input type="text"/>		
3 - Meses <input type="text"/>	9 - Não se aplica <input type="text"/>			
8 - Não sabe informar				
9 - Não se aplica				
78 - Há quanto tempo Você está sentindo falta de ar?		79 - Você está sentindo fraqueza?		80 - Há quanto tempo Você está sentindo fraqueza?
1- Dias <input type="text"/>	8 - Não sabe informar <input type="text"/>	1 - Sim	8 - Não sabe informar <input type="text"/>	8 - Não sabe informar <input type="text"/>
2 - Semanas <input type="text"/>		2 - Não (vai para questão 81)		
3 - Meses <input type="text"/>	9 - Não se aplica <input type="text"/>	8 - Não sabe informar	9 - Não se aplica <input type="text"/>	9 - Não se aplica <input type="text"/>
8 - Não sabe informar		9 - Não se aplica		
9 - Não se aplica				
VIII - ANTECEDENTES				
81 - Você conhece alguém com tuberculose ?		82 - Quando esta pessoa esteve doente?		83 - Você e a pessoa com tuberculose dormiam na mesma casa ?
1 - Sim	8 - Não sabe informar <input type="text"/>	1. Dias <input type="text"/>	8. Não sabe informar <input type="text"/>	8 - Não sabe informar <input type="text"/>
2 - Não (vai para questão 84)		2. Meses <input type="text"/>		
8 - Não sabe informar		3. Anos <input type="text"/>		
		8. Não sabe informar <input type="text"/>		
		9. Não se aplica <input type="text"/>		
84 - Você já realizou teste para tuberculose no braço (teste de Mantoux) ?		85 - Se sim, você sabe informar o resultado?		86 - O seu médico alguma vez passou remédio para PREVENIR a tuberculose?
1 - Sim	8 - Não sabe informar <input type="text"/>	1- Positivo <input type="text"/>	8 - Não sabe informar <input type="text"/>	8 - Não sabe informar (vai para questão 88) <input type="text"/>
2 - Não (vai para questão 86)		2 - Negativo <input type="text"/>		
8 - Não sabe informar		8 - Não sabe informar <input type="text"/>		
87 - Você tomou o remédio durante todo o tempo que o médico disse para tomar?		88 - Você já se TRATOU para tuberculose alguma vez na sua vida ?		89 - Há quanto tempo você teve a doença ?
1 - Sim	8 - Não sabe informar <input type="text"/>	1 - Sim	8 - Não sabe informar (vai para questão 91) <input type="text"/>	1. Dias <input type="text"/>
2 - Não		2 - Não (vai para questão 91)		
8 - Não sabe informar	9 - Não se aplica <input type="text"/>	8 - Não sabe informar (vai para questão 91)		3. Anos <input type="text"/>
9 - Não se aplica				8. Não sabe informar <input type="text"/>
				9. Não se aplica <input type="text"/>

<p>90 - Você tomou os remédios para tratar a tuberculose durante o período que o médico disse para o sr (a) tomar ?</p> <p>1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica</p> <input type="text"/>	<p>91 - Você foi informado por profissional de saúde que tem diabetes mellitus (açúcar no sangue) ?</p> <p>1 - Sim 2 - Não (vai para questão 96) 8 - Não sabe informar (vai para questão 96)</p> <input type="text"/>	<p>92 - Há quanto tempo você sabe que tem diabetes mellitus ?</p> <p>1. Dias 2. Meses 3. Anos 8. Não sabe informar 9. Não se aplica</p> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<p>93 - Você soube que tem diabetes antes de saber que estava com HIV/aids ?</p> <p>1 - Sim (vai para questão 87) 2 - Não</p> <input type="text"/>	<p>94 - Você soube que tem diabetes após o tratamento para HIV/aids?</p> <p>1 - Sim 2 - Não 3 - Não se trata para HIV/aids</p> <input type="text"/>	<p>95 - Você faz uso de alguma medicação para diabetes?</p> <p>1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar</p> <input type="text"/>

IX - DADOS ANTROPOMÉTRICOS

<p>96 - Peso:</p> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Kg	<p>97 - Altura:</p> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm	<p>98 - IMC:</p> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/>
<p>99 - Circunferência abdominal::</p> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> cm	<p>100 - Quadril:</p> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> cm	<p>101 - Circunferência braquial</p> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/>
<p>102 - Prega cutânea tricipital:</p> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> cm	<p>103 - Pressão Arterial Inicial</p> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> x <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<p>104 - Pressão Arterial final:</p> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> x <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

ANEXO A – Formulário para Relato de Caso de Óbito em HIV – ReCoDe

CoDe *Formulário para Relato de Caso de Óbito em HIV -ReCoDe*
 Tradução para o Português e adaptação para uso no Brasil da versão 2.1 do CoDe Cause of Death Form

*Estudo: _____ Centro: _____
 *Identificação do participante na pesquisa:
 Prontuário do paciente no serviço ou centro:
 *Data do óbito: ____ - ____ - ____ (dd/mm/aa; p. exp. 01 - FEV - 14)

Seção 1 ♦ Dados demográficos

- *A. Ano de nascimento: • B. Sexo: masculino feminino
 • C. Estatura (cm): _____ • D. Peso (kg): _____ (mais recente antes do óbito)
 • E. Data da pesagem: ____ - ____ - ____ (d d - m m m - a a)

Seção 2 ♦ Que fontes de dados estavam disponíveis para preencher o ReCoDe?

(marcar todas as opções disponíveis para o preenchimento deste formulário)

OBS: fonte completa é a que contém as informações relevantes sobre os eventos que levaram à morte

- A. Arquivo hospitalar Sim, completo Sim, incompleto Não
 • B. Prontuário médico Sim, completo Sim, incompleto Não
 • C. Relatório de autópsia Sim, completo Sim, incompleto Não
 Se outra, especificar:
 • D. Laudos médicos
 • E. Atestado de óbito
 • F. Companheiro(a) ou parentes do paciente
 • G. Médico assistente do paciente
 • H. Abrigo/asilo/albergue
 • I. Outra: _____

Seção 3 ♦ Fatores de risco presentes no ano que antecedeu a morte:

1. Tabagismo (tabagismo no documento-fonte OU fumo regular >3 dias na semana) Sim Não Desconhecido
 2. Etilismo (etilismo no documento-fonte OU >35 un de álcool/sem ou 5un/dia) Sim Não Desconhecido
 3. Uso ativo de drogas ilícitas injetáveis Sim Não Desconhecido
 4. Uso ativo de drogas ilícitas não injetáveis Sim Não Desconhecido
 5. Uso de opióide de substituição (metadona) Sim Não Desconhecido

Seção 4 ♦ Comorbidades: (considerar a presença em qualquer ponto no tempo antes da morte)**A. Condições crônicas**

1. Hipertensão: relato de HAS OU uso anti-hipertensivo, OU PAS≥140 OU PAD≥90 Sim Não Desconhecido
 2. Diabetes mellitus: glicemia ou TOTG≥200mg/dL OU GJ≥126mg/dL OU uso hipoglicemiante Sim Não Desconhecido
 3. Dislipidemia: CT≥240 OU LDL≥180 OU HDL≤35 OU TG≥200mg/dL, OU uso hipolipemiante Sim Não Desconhecido

B. Doença cardiovascular prévia: IAM OU AVC hemorrágico ou isquêmico OU procedimento de angioplastia por cateterismo ou cirurgia de ponte safena/memória ou endarterectomia carotídea. Sim Não Desconhecido**C. História de depressão (qualquer relato de episódio depressivo no documento-fonte)** Sim Não Desconhecido**D. História de psicose (qualquer relato de episódio psicótico no documento-fonte)** Sim Não Desconhecido**E. Doença hepática**

1. Elevação crônica de transaminases (por mais de 6 meses consecutivos) Sim Não Desconhecido
 2. Infecção crônica pelo HBV (HBsAg + por pelo menos 6 meses) Sim Não Desconhecido
 3. Infecção crônica pelo HCV (anti-HCV e HCV-RNA +, OU HCV-RNA+) Sim Não Desconhecido
 4. Infecção pelo vírus HDV (HDVAg+ no fígado OU anti-HDV+ OU HDV-RNA+ no soro ou fígado) Sim Não Desconhecido
 5. História prévia de descompensação hepática Sim Não Desconhecido
 6. Insuficiência/descompensação hepática nas 4 semanas antes da morte. Sim Não Desconhecido
 7. Histologia (biópsia) hepática em qualquer momento antes ou após a morte. Sim Não Desconhecido

Se Sim, favor indicar a data da biópsia mais recente ____ - ____ - ____ (dd-mm-aa) E o grau de fibrose (0-4)

Formulário para Relato de Caso de Óbito em HIV -ReCoDe

CoDe

Estudo: _____
 *Identificação do participante na pesquisa: _____
 Centro ou serviço: _____ Prontoatório: _____

Seção 5+ Causa do óbito

A. A morte foi súbita? Sim Não Desconhecido

B. A morte foi inesperada? Sim Não Desconhecido

C. Favor completar a tabela abaixo relatando todas as doenças e condições (agudas e crônicas) ou traumas/injúrias que o paciente tinha no momento da morte

(listar cronologicamente começando com a mais recente e aguda)

	Doença/ Condição/ Trauma (textual)	Data de início dd/mm/aa (ex: 01-FEV-14)	Condição Aguda (A), Crônica (C) ou Crônica Exacerbada (E)	Certeza diagnóstica*		
				Definitiva	Provável	Possível
1.		__-__-__		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.		__-__-__		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.		__-__-__		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.		__-__-__		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.		__-__-__		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.		__-__-__		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.		__-__-__		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.		__-__-__		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.		__-__-__		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*Certeza diagnóstica:

Definitiva=95-100% de certeza (confirmação com microscopia direta, cultura ou PCR para infecções, e histopatologia para neoplasias e outras doenças)

Provável=80-94% de certeza (confirmação com história clínica E exames de imagem e/ou marcadores laboratoriais)

Possível=50-79% de certeza (confirmação com história clínica, sinais e sintomas)

*D. Breve narrativa da sequência de eventos que levou à morte:

(favor incluir os detalhes sobre a confirmação diagnóstica das condições causais) _____

E. Em resumo, a relação causal entre as condições que levaram a morte foi:

(completar esta seção com o número correspondente da **Tabela C** acima)

- Condição que causou diretamente a morte (causa Imediata): _____
- Devido a, ou como consequência de: _____
- Devido a, ou como consequência de: _____
- Condição que iniciou a cadeia de eventos morbidos (a causa base): _____

Formulário para Relato de Caso de Óbito em HIV -ReCoDe

CoDe

Estudo: _____

*Identificação do participante na pesquisa: _____

Centro ou serviço: _____ Prontuário: _____

Quadro 1 – Inserido nesta versão traduzida para coleta das informações contidas nos instrumentos brasileiros de registro de mortalidade.

Sequência das causas de óbito A, B, C e D relatadas na D.O.? Sem acesso à D.O.

Linha a. (imediate): _____

Linha b. (intermediária): _____

Linha c. (intermediária): _____

Linha d (causa básica): _____

Sequência das causas de óbito A, B, C e D relatadas no SIM? Sem acesso ao SIM

Linha a. (imediate): _____

Linha b. (intermediária): _____

Linha c. (intermediária): _____

Linha d (causa básica): _____

Seção 6 + Post-mortem / Autopsia:

A. Foi realizada autópsia? Sim Não Desconhecido

B. A autópsia revelou alguma evidência de intoxicação?

Sim, com o agente químico: _____ Não Desconhecido

C. Por favor, forneça um breve sumário dos achados no relatório da autópsia

(favor incluir também uma cópia do relatório completo):

Seção 7 + TARV e valores laboratoriais antes do óbito

A. O paciente EM ALGUM MOMENTO recebeu TARV? Sim Não Desconhecido

≤ 1 mês antes ≤ 3 meses antes ≤ 6 meses antes Mais de 6 meses antes

B. O paciente recebia TARV no momento da morte? Sim Não Desconhecido

Se Não, Data da cessação: ____ - ____ - ____ (dd-mmm-aa, p exp: 01-FEV-14)

Quadro 2-Inserido nesta versão traduzida para coleta de informações sobre co-infecção HIV/Tuberculose

- O paciente EM ALGUM MOMENTO recebeu tuberculostáticos? Sim Não Desconhecido

Se SIM, quando foi iniciado o esquema (em meses antes da morte)?

≤ 1 mês antes ≤ 3 meses antes ≤ 6 meses antes Mais de 6 meses antes

- O paciente recebia tuberculostáticos no momento da morte? Sim Não Desconhecido

Se Não, Data da cessação: ____ - ____ - ____ (dd-mmm-aa, p exp: 01-FEV-14)

Formulário para Relato de Caso de Óbito em HIV -ReCoDe

*Estudo: _____



*Identificação do participante na pesquisa: _____

Centro ou Serviço: _____ Prontuário: _____

C. Valores laboratoriais (favor completar todos os campos do dado disponível)

Valores laboratoriais	Momento	Valor	Unidade	Data (dd-mm-aa) (p ex: 01-FEV-14)
Contagem de CD4	1. Mais recente no momento da cessação da TARV		Cel/mm ³	__ - __ - __
	2. Mais recente antes da Morte		Cel/mm ³	__ - __ - __
Carga viral (HIV RNA)	1. Mais recente no momento da cessação da TARV		Cópias/mL	__ - __ - __
	2. Mais recente antes da Morte		Cópias/mL	__ - __ - __
Hemoglobina	Mais recente antes da morte			__ - __ - __

Seção 8 + Efeitos adversos de qualquer tipo de tratamento médico

A. A morte foi considerada relacionada a um tratamento médico? Sim Não Possivelmente

B. A relação suspeita foi a: Tratamento anti-retroviral Outro tratamento médico

Favor forneça uma breve narrativa da associação suspeita, incluindo o nome da medicação e a data do início:

Por favor, consulte as instruções do ReCoDe para as definições e diretrizes para a conclusão deste formulário

Preenchido por: Nome (por extenso) _____

Função: Médico Enfermeiro Outra (descrever) _____

Diretamente envolvido(a) no cuidado médico do paciente na época da morte? Sim Não

Data: __ - __ - __ Assinatura: _____

(dd - mm - aa)

Instruções para preenchimento do Formulário para Relato de Caso de Óbito em HIV -ReCoDe

CoDe

Geral. Por favor, preencha o formulário marcando a caixa apropriada com um 'x', completando campos numéricos ou completando informações sobre o dia, mês e ano para as variáveis de datas. Se a informação é desconhecida, marque a caixa apropriada ou escreva 'ND' (não disponível). Para informações sobre datas, se o dia é desconhecido, escreva 'ND-mm-ano', se o mês é desconhecido, escreva 'ND-ND-ano', se mês e ano são desconhecidos, escreva 'ND-ND-ND'. Complete campos de texto como indicado no formulário. Inclua cópias de fontes de documentação onde indicado; o documento-fonte deve ser anônimo (apague o nome do paciente) e rotulado com o nome do estudo e identificador do participante na pesquisa em cada página.

Cabeçalho: *Estudo e identificador do paciente.* Preencha o nome do estudo específico (coorte ou ensaio) e o código de identificação do paciente no topo de cada página do ReCoDe. A data da morte do paciente deve ser registrada apenas na primeira página.

Seção 1: *Dados demográficos.* Por favor, registre as medidas mais recentes de altura ou peso e a data correspondente. No caso de nenhuma informação sobre altura ou peso, por favor, preencha o item com 'ND'.

Seção 2: *Fonte de dados.* Se várias fontes de informação estavam disponíveis, por favor, inclua todas. Para arquivos hospitalares e prontuários clínicos: se o documento está completo e contém as informações relevantes descrevendo os eventos que levaram ao óbito, a fonte deve ser registrada como 'completa'. Se o documento está fisicamente intacto, mas não contém as informações relevantes, deve ser codificado como fonte 'incompleta' (p.ex. se o paciente de um serviço foi admitido em outro hospital em condição terminal e a cópia deste arquivo de outro hospital não está disponível). Ou seja, a completude deve ser avaliada em relação as informações sobre o óbito. Favor especificar na letra I. outros tipos de fontes não listadas na seção, tais como, cartão de ambulatório e resumo de internamento/alta hospitalar.

Seção 3: *Fatores de risco*
Fatores de risco no ano que antecedeu a morte: Por favor, observe que se requer informação sobre tabagismo, consumo excessivo de álcool (definição listada abaixo), uso ativo de drogas ilícitas e de substituição de opiáceos dentro do último ano.

Se os dados não estão disponíveis, ou a informação não é fornecida em documentos, por favor, indicar "desconhecida" (não deixar em branco).

Definição:

3.1 Tabagismo: fumar cigarro normal mais que 3 dias na semana, ou qualquer outra menção sobre tabagismo em documentos-fonte.

3.2 Alcoolismo: Mais do que 35 unidades de álcool por semana (ou 5 unidades por dia), ou qualquer outra menção a uso excessivo e mantido de álcool em documento-fonte. (1 unidade de álcool corresponde a 125 ml de vinho; 300 ml de cerveja; ou 20 ml de destilado.; o que equivale a aproximadamente 12 g para cerveja ou vinho; ou 6 g para destilados).

Seção 4: *Comorbidades*
 Para as condições listadas na seção 4, a presença em qualquer momento deve ser marcada com 'Sim'. Se os dados não estão disponíveis, ou a informação não é fornecida nos documentos-fonte, por favor, indicar 'desconhecido' (não deixar em branco). A presença ou ausência de todos os fatores de risco listados devem ser preenchidas adotando-se as definições fornecidas a seguir.

4.A. Condições crônicas

4.A.1 Hipertensão: pressão arterial sistólica (PAS) \geq 140 mmHg ou pressão arterial diastólica (PAD) \geq 90 mmHg, ou qualquer menção de hipertensão arterial sistêmica (HAS) ou medicação anti-hipertensiva nos documentos-fonte.

4.A.2 Diabetes Mellitus:

- * Sintomas de diabetes E glicemia aleatória \geq 200 mg/dL (11,1 mmol/L), OU
- * Glicemia de duas horas no teste oral de tolerância a glicose (TOTG) \geq 200 mg/dL (11,1 mmol/L); OU Glicemia de jejum (GJ) \geq 126 mg/dL (7,0 mmol/L), OU
- * Qualquer menção de uso de medicação antidiabética/hipoglicemiante nos documentos-fonte.

Instruções ReCode

CoDe

4.A.3 Dislipidemia: colesterol sérico total (CT) \geq 240 mg/dL (6,2 mmol/L), colesterol LDL \geq 160 mg/dL (4,2 mmol/L) ou colesterol HDL \leq 35 mg/dL (0,9 mmol/L), ou trigliceridemia jejum (TG) \geq 200 mg/dL (2,3 mmol/L) ou qualquer menção de medicação redutora de lipídeos/hipolipemiantes nos documentos-fonte.

4.B Doença cardiovascular prévia: infarto agudo do miocárdio-IAM (*com ou sem supra de ST*), acidente vascular cerebral-AVC (infarto ou hemorragia cerebral, ou hemorragia subaracnóide), ou procedimento cardiovascular invasivo (cateterismo para angioplastia coronariana com ou sem stent, cirurgia de ponte de safena ou mamária/revascularização cardíaca, endarterectomia da artéria carótida).

4.C História de depressão: Qualquer menção nos documentos-fonte de episódio(s) depressivo(s), incluindo transtorno bipolar (hipomania/mania mais depressão).

4.D História de psicose: Qualquer menção nos documentos-fonte de episódio(s) psicótico(s), incluindo esquizofrenia, transtornos esquizofrênicos ou delirantes.

4.E Doença hepática

4.E.1 Elevação crônica de transaminases hepáticas: transaminases AST (TGO) ou ALT (TGP) elevadas por mais de 6 meses consecutivos.

4.E.2 Infecção crônica pelo vírus B (HBV): presença de HBsAg no soro por pelo menos 6 meses.

4.E.3 Infecção crônica pelo vírus C (HCV): anti-HCV e/ou HCV-RNA positivos, excluindo quem tem anti-HCV positivo com HCV-RNA negativo.

4.E.4 Infecção pelo vírus D (HDV): título de anti-HDV elevado persistente (IgM ou IgG), antígeno HDV no fígado, e/ou HDV-RNA no soro ou fígado.

4.E.5 História prévia de descompensação hepática, incluindo cirrose hepática descompensada: falência da síntese bioquímica (incluindo hipoalbuminemia e/ou fatores de coagulação baixos); ascite, varizes digestivas sangrantes, síndrome hepatorenal, ou encefalopatia hepática com coma.

4.E.6 Sinais clínicos descompensação/insuficiência hepática nas 4 semanas antes da morte

4.E.7 Histologia (biópsia hepática) em qualquer momento antes ou após a morte.

Se Sim, favor indicar a data da biópsia hepática mais recente: Se o dia, mês ou ano é desconhecido, escreva 'ND' (não disponível). Estágio de fibrose hepática: 0 = sem fibrose, 1 = fibrose leve, 2 = fibrose moderada, 3 = fibrose grave, incluindo fibrose em ponte, 4 = cirrose.

Seção 5:**Causas do óbito**

5.A A morte foi súbita?: Morte aguda sem doença terminal em curso conhecida

5.B A morte foi inesperada?: Não prevista baseada no conhecimento no estado de saúde física e psicológica do paciente e fatores de risco

Exemplos:

- Súbita e inesperada:* Paciente apresentando boa saúde é encontrado morto em casa
- Súbita e esperada:* Paciente com história de uso ativo de droga intravenosa ilícita morre de overdose
- Não súbita e inesperada:* Paciente, conhecidamente com doença grave em curso morre antes do esperado de complicação inesperada para sua doença ou de uma condição não relacionada com sua doença.

5.C Tabela: Preencha a tabela registrando todas as doenças e condições (agudas e crônicas) ou lesões (traumas/injúrias) que o paciente tinha no momento do óbito, e indique a certeza diagnóstica para cada doença/condição:

Definitiva (95-100% de certeza)

Para o diagnóstico ser *definitivo*, deve haver confirmação baseada em:

- *Neoplasias: Histopatologia (autópsia ou biópsia)*
- *Infecções: Microscopia direta, cultura ou PCR*
- *Outro: Histopatologia (autópsia ou biópsia)*

Provável (80-95% de certeza)

Para o diagnóstico ser *provável*, deve haver confirmação baseada em *história clínica E evidência complementar de exames de imagem e/ou laboratoriais*

Possível (50-80% de certeza)

Para o diagnóstico ser *possível*, deve haver confirmação baseada em *história clínica, sinais e sintomas*

Instruções ReCoDe

CoDe

Para cada doença/condição, por favor, também registrar a data de início (época do primeiro diagnóstico clínico). As doenças e condições devem estar listadas cronologicamente com a mais recente e aguda no topo, e mais antiga e crônica no fim.

Para cada doença/condição, por favor, indicar se foi aguda ou crônica. Para condições crônicas com exacerbações, por favor, registrar as informações relevantes para a(s) causa(s) do óbito na seção de *narrativa breve*.

As datas devem ser registras como dia/mês/ano para dia, mês e ano. Se o dia, mês ou ano é desconhecido, escreva ND (não disponível).

5.D Narrativa breve: Por favor, descreva a sequência de eventos que levaram ao óbito. Por favor, inclua detalhes relacionados à confirmação diagnóstica das condições causais.

5.E Sumário da narrativa:

Por favor complete o sumário introduzindo em cada linha o número (1-9) correspondente da Tabela C para cada causa da morte (imediate, contribuintes e básica). Por favor, utilize as seguintes definições para a categorização das causas da morte no sumário:

5.E.1 Causa imediata da morte: doença ou lesão que levou diretamente à morte.

5.E.2 e 3 Causas contribuintes/intermediárias: doenças ou lesões que contribuíram com o desfecho fatal.

5.E.4 Causa básica da morte: doença ou lesão que iniciou a cadeia de eventos morbidos levando direta ou indiretamente à morte, ou a circunstância do acidente ou violência que produziu a lesão fatal.

Apenas uma causa deve ser registrada em cada linha, através do número apropriado da Tabela C na mesma seção (1-9).

A primeira linha (causa imediata da morte) *sempre* deve conter um registro. Se a condição na primeira linha resultou de uma causa contribuinte/intermediária ou de uma condição de base, registre essa causa ou condição na próxima linha, e assim por diante, até que a sequência completa esteja relatada. *Sempre* registrar a causa básica da morte na última linha.

O evento terminal (por exemplo, parada cardíaca ou respiratória) não deve estar listado como causa básica. Se um mecanismo terminal de óbito lhe parecer mais apropriado como 'causa imediata', então você deve sempre listar sua(s) origem(ns) na(s) linha(s) abaixo (por exemplo, parada cardíaca devido a arteriosclerose da artéria coronária ou parada cardíaca devido a trauma torácico). Se uma falência de sistema orgânico, tal como insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência hepática, insuficiência renal ou insuficiência respiratória, é listada como causa do óbito, sempre relate sua etiologia na(s) linha(s) abaixo (por exemplo, insuficiência renal devido a diabetes mellitus Tipo I).

Quando se indicam neoplasias como causa de óbito, inclua o seguinte: 1) sítio primário ou que o sítio primário é desconhecido; 2) benigna ou maligna; 3) tipo celular ou que o tipo celular é desconhecido; 4) o grau cito ou histológico e ou o estadiamento histopatológico; 5) parte ou lobo do órgão afetado (por exemplo, carcinoma de células escamosas bem diferenciado, em lobo superior de pulmão esquerdo, primário de pulmão, estágio II).

Sempre relate o trauma fatal (por exemplo, facada no peito), a lesão (por exemplo, transecção da veia subclávia), e a disfunção orgânica resultante (por exemplo, embolia pulmonar).

Se duas ou mais possíveis sequências resultaram no óbito, ou se duas condições parecem ter atuado juntas, relate isto na seção de *narrativa breve*.

A lista das condições definidoras de Aids (estágio C do *CDC*) está incluída no apêndice desta instrução.

Quadro 1 – Inserido no ReCoDe para registrar as causas de morte relatadas nos instrumentos brasileiros de registro de mortalidade, permitindo a comparação com as causas estabelecidas através do CoDe.

Instruções ReCoDe

CoDe

Seção 6: *Post mortem/Autópsia*
6.A Foi realizada autópsia?
6.B A autópsia revelou alguma evidência de intoxicação?
6.C Por favor, forneça um breve resumo dos achados da autópsia: A partir do aludo de autópsia, descreva para cada sistema orgânico se foi identificada patologia e suas características. Por favor, também inclua uma cópia do relatório completo. Se os achados da autópsia diferem do histórico clínico, por favor, faça uma nota nesta seção.

Seção 7: *TARV e valores laboratoriais*
Definições:
7.A e B TARV: Qualquer droga antirretroviral licenciada (não necessariamente HAART).
7.C Valores laboratoriais: Por favor, preencha a tabela com os valores laboratoriais de contagem de CD4, carga viral (HIV-RNA) e concentração de hemoglobina:
 - As mais recentes dosagens antes da última parada de TARV, e
 - As mais recentes antes do óbito (se diferentes das acima)
 - Se não houve contagem de CD4 entre o tempo de parada de TARV e o óbito, por favor, escreva 'ND' (não disponível).
 - Para hemoglobina, por favor, registre a dosagem mais recente anterior ao óbito, e nos campos próximos aos valores, registre as unidades (mmol/L, g/dL ou g/L).

As datas devem ser registradas como dd/mm/aa para dia, mês e ano. Se o dia, mês ou ano é desconhecido, escreva 'ND' (não disponível).

<p>Quadro 2- Inserido nesta versão traduzida para coleta das informações sobre o tratamento de co-infecção por tuberculose</p>

Seção 8: *Efeitos adversos*
Efeito adverso: Uma resposta indesejada a um medicamento (efeito colateral, evento adverso).
8.A Por favor, indique se a causa do óbito foi ou não considerada relacionada a um tratamento médico (início agudo ou tardio). Se a relação é suspeita com 50-80% de certeza, indicar como 'possivelmente'.
8.B Indique se a relação suspeita foi para tratamento antirretroviral ou outro tratamento médico.
8.C Forneça nesta seção um breve relato sobre a associação suspeita, incluindo o nome genérico da medicação, o tipo de efeito adverso e a data de seu início.

As datas devem ser registradas como dd/mm/aa para dia, mês e ano. Se o dia, mês ou ano é desconhecido, escreva 'ND' (não disponível).

Assinatura: Por favor, registre seu nome, cargo e relação profissional com o paciente (se você esteve diretamente envolvido no cuidado médico do paciente no período em torno do óbito).

Importante: O Protocolo CoDe recomenda que a revisão dos casos de óbito seja realizada por um médico ou profissional da equipe que estiveram diretamente envolvidos nos cuidados de saúde do paciente na época do óbito.

Instruções ReCoDe

Code

Apendice - DOENÇAS DEFINIDORAS DE AIDS

Lista de condições definidoras de Aids de *CDC* (*Centers for Disease Control and Prevention*):

- Candidíase dos brônquios, traquéia, ou pulmões
- Candidíase esofágica
- Câncer cervical invasivo
- Coccidioidomicose, disseminada ou extrapulmonar
- Criptococose extrapulmonar
- Criptosporidiose intestinal crônica (> 1 mês de duração)
- Doença por CMV (exceto fígado, baço e gânglios linfáticos)
- Retinite por CMV
- Encefalopatia relacionada ao HIV (incluindo o Complexo Demência Aids)
- Herpes simples: úlceras crônicas (> 1 mês de duração); ou bronquite, pneumonia, ou esofagite
- Histoplasmosa, disseminada ou extrapulmonar
- Isosporiose intestinal crônica (> 1 mês de duração)
- Sarcoma de Kaposi, mucocutânea ou visceral
- Linfoma de Burkitt (ou termo equivalente)
- Linfoma primário do SNC
- Complexo *Mycobacterium avium* ou *M. kansasii*, disseminado ou extrapulmonar
- *M. tuberculosis*, em qualquer local, pulmonar ou extrapulmonar
- *Mycobacterium* (outras espécies ou espécies não identificadas), disseminado ou extrapulmonar
- Pneumonia por *Pneumocystis carinii* / *jiroveci*
- Pneumonia bacteriana recorrente (2 episódios documentados dentro de 1 ano)
- Leucoencefalopatia multifocal progressiva
- Septicemia por *Salmonella* recorrente (2 episódios documentados dentro de 1 ano)
- Toxoplasmose do cérebro
- Caquexia devido ao HIV (perda de peso maior que 10% do peso na linha de base, sem outra causa, e 30 dias ou mais de fraqueza com febre ou de diarreia)

Definições adicionais às do *CDC*:

- Aspergilose invasiva
- Bartonelose
- Doença de Chagas (Tripanossomíase americana) do SNC
- Herpes zoster multi-dermatomal (≥ 10 lesões em um local não contíguo)
- Leishmaniose visceral (kala-azar)
- Linfoma não-Hodgkin, todos os tipos celulares
- Microsporidiose (> 1 mês de duração)
- Nocardiose
- *Penicillium marneffii* disseminada
- *Pneumociste carinii* / *jiroveci* extrapulmonar
- Doença por *Rhodococcus equi*.

*OBS - O Linfoma de Hodgkin é agora classificado como um "câncer não definidor de Aids"

ANEXO B – Formulário para Revisão e Codificação do Óbito em HIV – RevCoDe

CoDe**Formulário para Revisão e Codificação do Óbito em HIV -RevCoDe**

Versão 2.0 do CoDe Review Form - Tradução para o Português do Brasil

*Estudo: _____ Centro: _____

*Identificação do evento na pesquisa: [][][][][][]

*Data do óbito: ____ - ____ - ____ (dd/mm/aa; p. ex: 01 - FEV - 14)

Seção 1 ♦ Causas do óbito: imediata, contribuintes e básica

*(Por favor, consulte a página de referência e as instruções do RevCoDe - Seção 1)

Causa do óbito	Doença/Condição/Lesão (texto)	CoDe* (01-92)	Certeza:		
			Definitivo	Provável	Possível
Imediata (Obrigatório)	Código CID10 (opcional) ____ - ____		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Contribuinte/Intermediária (se aplicável)			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Contribuinte/Intermediária (se aplicável)			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Contribuinte (se aplicável)			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Contribuinte (se aplicável)			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Básica (Obrigatório)	Código CID10 (opcional) ____ - ____		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Comentários: _____

Seção 2 ♦ Óbito relacionado à imunodeficiência?

A causa básica OU uma das causas contribuintes do óbito foi uma doença definidora de Aids ou linfoma

de Hodgkin? (Por favor, consulte o anexo das instruções do RevCoDe) Sim Não Desconhecido

Se Não, aplicando as instruções do CoDe, você considera que a morte foi relacionada à

imunodeficiência? (Por favor, consulte o algoritmo nas instruções do RevCoDe - Seção 2)

- Sim, definitivamente
- Sim, provavelmente
- Sim, possivelmente
- Não, assumidamente não
- Não, definitivamente não

Preenchido por: Nome (Assinatura): _____

Data (dd/mm/aa ex: 01-FEV-05): ____ - ____ - ____ Rubrica: _____

Somente para uso interno: Identificação do revisor _____ Data _____

Por favor, consulte as 'Instruções do RevCoDe' para definições e guia para o preenchimento deste formulário

CoDe

Página de referência do RevCoDe

Seção 1 - O sistema CoDe: Todas as causas devem ser codificadas utilizando os códigos CoDe fornecidos na listagem abaixo. Observe que o sistema é dividido em três seções, onde a primeira seção, incluindo causas mais específicas, tem prioridade sobre a segunda, que por sua vez tem prioridade sobre a terceira seção.

Código	Descrição	Código	Descrição
01	Aids (doença ativa no momento)	13	Doença pulmonar obstrutiva crônica
01.1	Infecção-Aids	14	Insuficiência hepática (exceto 03, 03.1, 03.2)
01.2	Câncer-Aids	15	Insuficiência renal
02	Infecção (exceto 01.1)	16	Acidente ou outra morte violenta (não suicídio)
02.1	Bacteriana	17	Suicídio
02.1.1	Bacteriana com sepse	18	Eutanasia
02.2	Outras	19	Abuso de substância (ativo)
02.2.1	Outras com sepse	19.1	Abuso crônico de álcool
02.3	Etiologia desconhecida	19.2	Uso crônico de drogas por via intravenosa
02.3.1	Desconhecida com sepse	19.3	Intoxicação aguda (indicar agente)
03	Hepatite Viral Crônica (pregrado de /complicação para)	Se a causa do óbito não puder ser especificamente classificada, pode ser utilizada uma classificação geral:	
03.1	HCV	20	Outra causa hematológica
03.1.1	HCV com cirrose	21	Outra causa endócrina
03.1.2	HCV com insuficiência hepática	22	Outra causa psiquiátrica
03.2	HBV	23	Outra causa do SNC
03.2.1	HBV com cirrose	24	Outra causa cardiovascular
03.2.2	HBV com insuficiência hepática	25	Outra causa respiratória
04	Câncer (exceto 01.2 e 03, 03.1, 03.2)	26	Outra causa do sistema digestivo
05	Diabetes Mellitus (complicação para)	27	Outra causa dermatológica ou motora
06	Pancreatite	28	Outra causa urogenital
07	Acidose lática	29	Complicações obstétricas
08	IAM ou outra doença isquêmica do coração	30	Doenças congênitas
08.1	IAM definitivo (Dundes 1)	Se a causa do óbito é inclassificável, use:	
08.2	IAM possível (Dundes 2/9)	90	Outras causas (forneça detalhes na Seção 1)
08.3	Outras doenças isquêmicas do coração	91	Causas inclassificáveis
09	AVC	92	Desconhecida
10	Hemorragia gastrointestinal (especificar a causa básica)	Por favor, observe:	
11	Hipertensão pulmonar primária	- O Linfoma de Hodgkin é atualmente classificado como um câncer não definidor de Aids.	
12	Embolia pulmonar	- As razões de óbito K1 (Infarto Agudo do Miocárdio) foram subdivididas baseadas no uso da pontuação OMS Mexica Dundee.	

- **Causa imediata do óbito:** A doença ou lesão que levou diretamente ao óbito.
- **Causa(s) contribuinte(s):** A(s) doença(s) ou lesão(ões), que contribuiu para o resultado fatal.
- **Causa básica do óbito:** A doença ou lesão, que iniciou a cadeia de eventos mortais levando diretamente ou indiretamente ao óbito, ou a circunstância do acidente ou violência que produziu a lesão fatal.

Seção 2 - Óbito relacionado à imunodeficiência? - Por favor, avaliar a relação da morte com imunodeficiência utilizando o algoritmo abaixo. As contagens de células CD4 que devem ser consideradas são a contagem de CD4 antes da última parada da terapia antiretroviral, e a mais recente antes do óbito. A contagem de CD4 antes última parada da terapia antiretroviral deve ter um peso maior.

Contagens de CD4 antes do óbito	CD4 < 50 células/ μ L	CD4 50-199 células/ μ L	CD4 \geq 200 células/ μ L
Morte Súbita	Possivelmente relacionada à imunodeficiência	Assumidamente não relacionada à imunodeficiência	Assumidamente não relacionada à imunodeficiência
Morte não súbita	Provavelmente relacionada à imunodeficiência	Possivelmente relacionada à imunodeficiência	Assumidamente não relacionada à imunodeficiência

- **"Sim, definitivamente":** a causa básica OU uma causa contribuinte/intermediária do óbito é uma doença definidora de Aids ou linfoma de Hodgkin
- **"Sim, provavelmente", "Sim, possivelmente" ou "Assumidamente não":** veja tabela acima.
- **"Não, definitivamente não":** as causas básica, contribuintes/intermediárias e imediata do óbito são TODAS de tal natureza que é inconcebível considerar que a pessoa tenha morrido de causas relacionadas à imunodeficiência.

Instruções para o preenchimento do formulário de revisão e codificação do óbito em HIV (RevCoDe)

CoDe

A revisão das causas de óbito no RevCoDe deve ser baseada em uma síntese das informações fornecidas ReCoDe. A revisão deve resultar em um código específico da(s) causa(s) de óbito (básica, contribuintes e/ou imediata), bem como na classificação da relação com a imunodeficiência. Para cada causa, o revisor deve também indicar o grau de certeza com que foi feita a codificação, visando reduzir a codificação na categoria de causas desconhecidas, e permitir a análise de sensibilidade pelo grau de certeza.

Cada caso deve ser revisado por pelo menos dois revisores de forma independente. O Protocolo CoDe recomenda que os revisores sejam especialista com experiência em HIV. Se os dois pareceres forem concordantes, a causa da morte é estabelecida. Se forem discordantes, ou se ambos codificaram o óbito como de causa desconhecida ou inclassificável, o caso deve ser avaliado por um ou mais revisores adicionais (no caso de controvérsia sobre um órgão ou doença específica, é preferível que um especialista dentro da área de interesse seja consultado). O grupo deve trabalhar para atingir um consenso, entretanto, caso contrário, o óbito será classificado de acordo com a decisão da maioria ou como inclassificável.

Geral:

Por favor, preencha a página 1 do formulário marcando a caixa apropriada com um 'x', preenchendo o campo numérico ou as caixas de texto como indicado no formulário. A página 2 é fornecida apenas para referência e não necessita ser anexada ao formulário.

Seção 1: **Causas do óbito: imediata, contribuintes/intermediárias e básica**

Por favor, preencha a tabela registrando o nome da doença/lesão e o código CoDe:

- **Causa imediata do óbito:** A doença ou lesão que levou diretamente ao óbito.
- **Causa(s) contribuinte(s)/intermediária(s):** A(s) doença(s) ou lesão(ões), que contribuiu para o resultado fatal.
- **Causa básica do óbito:** A doença ou lesão, que iniciou a cadeia de eventos mórbidos levando diretamente ou indiretamente ao óbito, ou a circunstância do acidente ou violência que produziu a lesão fatal.

Apenas uma causa deve ser inserida em cada linha da tabela.

A primeira linha (causa de óbito imediata) deve *sempre* ter um registro. Se a condição da primeira linha resultou de uma condição básica ou contribuinte, coloque esta condição na próxima linha, e assim por diante, até que a sequência completa esteja relatada.

Sempre insira a causa básica do óbito na última linha. Se a causa básica do óbito é a mesma que a causa imediata, por favor, reinsira o código (mas não necessariamente reinsira a o texto).

Instruções RevCoDe

CoDe**O algoritmo CoDe:**

Para todas as causas de óbito (básica, contribuinte e/ou imediata), mas em particular para a causa básica, o responsável pela codificação deve tentar atribuí-la um dos códigos específicos do CoDe (1-19; por favor, consulte as categorias listadas no quadro da seção 1 do RevCoDe). Apenas quando se é incapaz para codificar a causa do óbito nas categorias 1-19 com um grau de certeza de pelo menos 50% (veja abaixo), se deve usar o próximo nível do algoritmo (categorias gerais 20-30). Apenas se a causa de óbito não pode ser classificada em qualquer uma destas, devem ser usadas as categorias 90-92.

Para as causas de óbito básica e imediata – códigos CID10 (opcional):

Se o revisor quer incluir um código mais preciso descrevendo a doença específica, esta pode ser registrada na coluna intitulada "CID10".

Certeza:

Além dos códigos, a *certeza* da codificação deve também ser indicada. A certeza deve ser indicada na escala a partir de 0% a 100% (comparável a uma escala visual analógica). Se o revisor possui menos que 50% de certeza, então o próximo "nível" do esquema de codificação deve ser utilizado.

Se duas ou mais possíveis sequências parecem ter resultado no óbito, ou se duas ou mais condições parecem ter atuado juntas, por favor, descreva abaixo nos comentários.

Seção 2:**Óbito relacionado à imunodeficiência?**

Por favor, avalie a relação do óbito com a imunodeficiência pela utilização do algoritmo abaixo. As contagens de CD4 que devem ser consideradas são a mais recente anterior à última parada da terapia antirretroviral, e a mais recente anterior ao óbito (Formulário ReCoDe seção 7). A contagem de CD4 antes da última parada na terapia antirretroviral deve ter um peso maior.

Óbito relacionado à imunodeficiência?

- **"Sim, definitivamente"**: a causa básica OU uma causa contribuinte/intermediária do óbito é uma doença definidora de Aids ou linfoma de Hodgkin
- **"Sim, provavelmente"**, **"Sim, possivelmente"** ou **"Assumidamente não"**: veja tabela abaixo.
- **"Não, definitivamente não"**: as causas básica, contribuintes/intermediárias e imediata do óbito são **TODAS** de tal natureza que é inconcebível considerar que a pessoa tenha morrido de causas relacionadas à imunodeficiência.

<i>Contagem de CD4 antes do óbito</i>	<i>CD4 < 50 células/μL</i>	<i>CD4 50-199 células/μL</i>	<i>CD4 \geq 200 células/μL</i>
Morte Súbita	Possivelmente relacionada à imunodeficiência	Assumidamente não relacionada à imunodeficiência	Assumidamente não relacionada à imunodeficiência
Morte não súbita	Provavelmente relacionada à imunodeficiência	Possivelmente relacionada à imunodeficiência	Assumidamente não relacionada à imunodeficiência

ANEXO C – Carta de anuência dos dois serviços de saúde envolvidos na pesquisa (HUOC e HCP)



CARTA DE ANUÊNCIA

Declaramos para os devidos fins que concordamos que o Projeto de Pesquisa Interinstitucional "ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DA CO-INFECÇÃO HIV/TUBERCULOSE EM RECIFE", envolvendo pacientes atendidos no Hospital Universitário Oswaldo Cruz - UPE, Hospital das Clínicas - UFPE e Hospital Correia Picanço - SES/PE, seja desenvolvido nesta unidade.

Recife 20/07/2005


Dr. Ricardo Quental Coutinho
Diretor do Hospital Universitário Oswaldo Cruz

CARTA DE ANUÊNCIA

Declaramos para os devidos fins que concordamos que o Projeto de Pesquisa Interinstitucional "ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DA CO-INFECCÃO HIV/TUBERCULOSE EM RECIFE", envolvendo pacientes atendidos no Hospital Oswaldo Cruz-UPE, Hospital das Clínicas-UFPE e Hospital Correia Picanço-SES/PE, seja desenvolvido nesta unidade.

Recife 18/07/2005



Dra. Miriam Silveira
Diretora do Hospital Correia Picanço

HOSPITAL CORREIA PICANÇO
Dra. Miriam Silveira CRM 567
Mat. 105398-1 CPF 327.793.394-0
Diretora

ANEXO D – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do CCS/UFPE



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. N.º 234/2005-CEP/CCS

Recife, 14 de setembro de 2005.

Registro do SISNEP FR – 067159

CAAE – 0004.1.172.106-05

Registro CEP/CCS/UFPE Nº 254/05

Título: "Estudo clínico epidemiológico da co-infecção HIV/Tuberculose em Recife."

Senhora Pesquisadora:

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco CEP/CCS/UFPE registrou e analisou, de acordo com a Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, o protocolo de pesquisa em epígrafe aprovando-o e liberando-o para início da coleta de dados em 14 de setembro de 2005.

Ressaltamos que o pesquisador responsável deverá apresentar um relatório ao final pesquisa.

Atenciosamente,

Prof. Geraldo Bosco Lindoso Couto

Coordenador do CEP/CCS/UFPE

Prof. José Angelo Rizzo
Vice-Coordenador do CEP/CCS/UFPE

A

Prof.ª Maria de Fátima P. Milhão de Albuquerque
Dep. De Medicina Clínica – CCS /UFPE.

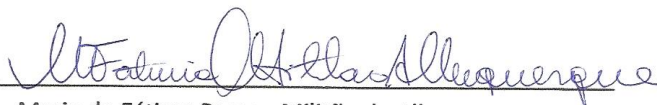
ANEXO E – Anuência para uso do Banco de Dados

ANUÊNCIA

Eu, Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque, como principal coordenadora responsável pelo projeto intitulado “ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DA CO-INFECÇÃO HIV/TUBERCULOSE EM RECIFE”, envolvendo pacientes atendidos no Hospital Oswaldo Cruz-UPE e Hospital Correia Picanço-SES/PE, o qual foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa envolvendo Seres Humanos da Universidade Federal de Pernambuco sob registro nº 254/05, autorizo a utilização do banco de dados desse projeto para realização do estudo “TAXA DE INCIDÊNCIA E FATORES DE RISCO PARA O ÓBITO RELACIONADO À IMUNODEFICIÊNCIA EM UMA COORTE DE PESSOAS VIVENDO COM HIV”, a ser conduzido por Diana Neves Alves, aluna do mestrado acadêmico em saúde pública do Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães, sob minha orientação. Fui informada pela responsável do estudo sobre as características e objetivos da pesquisa, os quais se inserem no objetivo do projeto maior, já aprovado pelo comitê de ética em pesquisa.

Declaro ainda, conhecer e cumprir as Resoluções Éticas Brasileiras e que a aluna está ciente de suas corresponsabilidades como participante do presente projeto de pesquisa.

Recife, 02 de 02 de 2015



Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque