



Ministério da Saúde  
FIOCRUZ  
Fundação Oswaldo Cruz

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS  
DOUTORADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS  
INFECCIOSAS

SAYONARA ROCHA RIBEIRO

**Eventos mórbidos graves e internações hospitalares  
em uma coorte clínica de pacientes com HIV/AIDS  
no Rio de Janeiro – Brasil, 2000-2010**

Rio de Janeiro  
2012

**Eventos mórbidos graves e internações hospitalares  
em uma coorte clínica de pacientes com HIV/AIDS  
no Rio de Janeiro – Brasil, 2000-2010**

SAYONARA ROCHA RIBEIRO

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas para obtenção do grau de Doutora em Doenças Infecciosas

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Paula Mendes Luz  
Co-orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Beatriz Gilda Jegerhorn Grinsztejn

Rio de Janeiro  
2012

Ficha catalográfica elaborada pela  
Biblioteca de Ciências Biomédicas/ICICT/FIOCRUZ-RJ

R484 Ribeiro, Sayonara Rocha

Eventos mórbidos graves e internações hospitalares em uma coorte clínica de pacientes com HIV/AIDS no Rio de Janeiro-Brasil, 2000-2010/Sayonara Rocha Ribeiro.-Rio de Janeiro, 2012  
Xiii, 114f.:il.; 30cm.

Tese (Doutorado)-Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, 2012.  
Bibliografia: f.94-104

1. HIV. 2. Eventos mórbidos. 3. Internação. 4. Coorte. I. Título.

CDD616.9792

SAYONARA ROCHA RIBEIRO

**Eventos mórbidos graves e internações hospitalares  
em uma coorte clínica de pacientes com HIV/AIDS  
no Rio de Janeiro – Brasil, 2000-2010**

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas para obtenção do grau de Doutora em Doenças Infecciosas

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Paula Mendes Luz

Co-orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Beatriz Gilda Jegerhorn Grinsztejn

Aprovada em \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_

BANCA EXAMINADORA

---

**Prof.<sup>a</sup> Dra. Monica Bastos Lima  
Barros**

Doutora em Medicina (Doenças Infecciosas e Parasitárias), Universidade Federal do Rio de Janeiro

---

**Prof.<sup>a</sup> Dra. Raquel de Vasconcelos  
Carvalho de Oliveira**

Doutora em Epidemiologia em Saúde Pública, Escola Nacional de Saúde Pública/Fiocruz

---

**Prof.<sup>a</sup> Dra. Cristina de Albuquerque  
Possas**

Doutora em Saúde Pública, Escola Nacional de Saúde Pública/Fiocruz

---

**Prof.<sup>a</sup> Dra. Dayse Pereira Campos**

Doutora em Saúde Pública, Escola Nacional de Saúde Pública/Fiocruz

---

**Prof. Dr. Guilherme Santoro Lopes**

Doutor em Medicina (Doenças Infecciosas e Parasitárias), Universidade Federal do Rio de Janeiro

---

**Prof.<sup>a</sup> Dra. Luciane de Souza  
Velasque**

Doutora em Saúde Pública, Escola Nacional de Saúde Pública/Fiocruz

Dedico este trabalho a todos os pacientes portadores de HIV/Aids que estiveram e estão sob os meus cuidados, pelo estímulo para desenvolver este trabalho e pela chance de aprender com eles o real valor da vida.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a meus pais, que tornaram possível a realização do ideal de ser médica, e a toda a minha família, em especial, meu esposo Mario Sergio pelo apoio e paciência nos momentos mais difíceis durante os quatro anos de estudo e trabalho.

Agradeço a colaboração e dedicação dos orientadores, indispensável para a qualidade do trabalho final, e a oportunidade do enriquecimento dos conhecimentos para o trabalho em pesquisa científica.

Agradeço ao apoio e colaboração de toda a equipe do Banco de Dados HIV/Aids do IPEC, principalmente a Flaviana Pavan Victoriano, Joilson Pereira da Silva e Ronaldo Ismério Moreira pela elaboração das bases de dados utilizadas nas análises; a Katia Valente e Evilim Jashar pela revisão dos manuscritos e sugestões; a Lidia Farhi, Marilia Pipecon, Renata G. Lessa, Roberta G. Moraes, João Carlos Andrade e Heloisa H. Luiz e todos os outros revisores pela coleta de dados.

Agradeço a amiga Dayse Pereira Campos pela colaboração, dedicação e apoio durante todo o curso e principalmente na reta final onde a sua disponibilidade e seus conhecimentos foram fundamentais para a conclusão deste trabalho.

Agradeço à incansável dedicação e apoio do amigo e colega de profissão, Dr. Luiz Fernando Cabral Passoni durante toda a elaboração da tese, desde os seus primeiros manuscritos e em todas as etapas da minha carreira como médica.

Agradeço a colaboração e o apoio inestimável da amiga Eliane Berinque Braga pela revisão e formatação da tese e também pela colaboração na concepção de todos os projetos desde a aprovação no doutorado até a revisão dos artigos.

Agradeço a colaboração de toda a equipe do Serviço de Documentação e Estatística do IPEC (SED), em especial a Geisa Santana pela organização das referências, a Roseane, Ione, Mario Sergio, Jorge e Gustavo pela ajuda na obtenção dos resumos de alta e AIH para revisão dos diagnósticos.

Agradeço a toda a equipe da Coordenação de Ensino do IPEC, especialmente a Priscilla, pelo auxílio e em todas as etapas burocráticas desse curso de doutorado.

Agradeço a todos os meus amigos, que não estiveram envolvidos diretamente no trabalho, mas foram importantíssimos durante esta minha caminhada. São eles: Rosa Makino, Maria Tereza Tavares e toda a equipe de enfermagem do DIP/HSE, Dr<sup>a</sup> Jacqueline Menezes, Elani Rodrigues, Ana Lucia da Silva e família, Maria de Lourdes Cavalcante e família.

Agradeço ao apoio de toda a equipe do setor de DST/AIDS do Hospital Federal de Ipanema, em especial a Jeanne, Tânia, Maria de Jesus e Marianne por terem muitas vezes realizado o meu trabalho para que eu pudesse estar presente nas aulas e seminários.

Por fim, agradeço a Deus por te colocado todas estas pessoas na minha vida, cada um com a sua disponibilidade e habilidade de ajudar ao próximo, nos diversos momentos e etapas para a realização deste trabalho.

Rocha-Ribeiro, S. Rio de Janeiro, 2012. **Eventos mórbidos graves e internações hospitalares em uma coorte clínica de pacientes com HIV/Aids no Rio de Janeiro – Brasil, 2000-2010.** Tese [Doutorado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

## RESUMO

**Introdução:** O uso da terapia antiretroviral altamente ativa (HAART) diminuiu significativamente a mortalidade pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e determinou uma mudança de morbidade relacionada à aids. Morbidade grave levando à hospitalização em pacientes infectados pelo HIV é uma informação valiosa para a identificação de prioridades para o manejo clínico, gestão em saúde e melhoria da qualidade de vida de pacientes com uma doença crônica que requer tratamento ao longo da vida.

**Métodos:** Esta tese é composta por dois artigos científicos. O primeiro estima as taxas de incidência de eventos mórbidos graves em geral, os relacionados a aids e não-relacionados (não-aids), bem como a taxa de mortalidade e seus determinantes na coorte de indivíduos infectados pelo HIV do Instituto de Pesquisa Evandro Chagas da Fundação Oswaldo Cruz, no Rio de Janeiro, Brasil. O segundo artigo estima o tempo decorrido desde o primeiro teste HIV+ até a primeira internação e os fatores associados a internação. A população do estudo incluiu pacientes adultos ativamente seguidos de 2000 a 2010. As causas de morbidade grave foram definidas como os diagnósticos clínicos ou laboratoriais na alta hospitalar. Os eventos foram verificados e validados por dois médicos experientes no tratamento do HIV. O tempo decorrido entre o primeiro teste HIV+ e a primeira internação foi modelado pelo estimador de Kaplan-Meier. O modelo de riscos proporcionais de Cox foi utilizado para quantificar associação de fatores com o desfecho hospitalização.

**Resultados:** Entre janeiro de 2000 e dezembro de 2010, 3.537 pacientes foram acompanhados por um total de 16.960 pessoas-ano (PA). A taxa de incidência anual de mortalidade, de morbidade grave em geral, e de morbidade por eventos aids e eventos não-aids diminuiu significativamente, respectivamente de 3,2, 36,6, 12,9 e 23,7/100PA em 2000, para 1,9, 25,3, 7,9 e 17,4/100PA em 2010. As taxas de incidência anual de eventos não-aids ultrapassou a de eventos aids durante todo o período do estudo. Baixa contagem de células CD4 foi associada a uma maior taxa de incidência de eventos aids e não-aids, bem como com a taxa de incidência de eventos de toxicidades, cardiovasculares, infecções bacterianas, doenças renais e respiratórias. Após 3.287 dias do resultado HIV+, que corresponde a, aproximadamente, 110 meses ou 9 anos, 50% dos indivíduos tiveram pelo menos uma internação. Uso de HAART, vacinação anti-pneumocócica e influenza, profilaxia para MAC, tuberculose, toxoplasmose e pneumocistose foi fator de proteção para a ocorrência da primeira internação. Idade >50 anos e baixa escolaridade foram fatores de risco para a ocorrência da primeira internação.

**Conclusões:** A restauração imune, como resultado do aumento do acesso a HAART reduziu eficazmente a incidência de internações, eventos mórbidos graves, relacionados e não relacionados a aids e aumentou o tempo decorrido do diagnóstico de HIV até a primeira internação. Assim, nossos resultados confirmam a melhoria da saúde da população vivendo com HIV/Aids no que diz respeito a mortalidade e mostram que os mesmos ganhos foram observados para morbidade grave e hospitalizações, ambos resultado do acesso universal ao HAART.

**Palavras-chave:** 1. HIV. 2. Eventos mórbidos. 3. Internação 4. coorte.



Rocha-Ribeiro, S. Rio de Janeiro, 2012. **Severe morbid events and hospitalizations in a clinical cohort of patients living with HIV/AIDS in Rio de Janeiro, Brazil, 2000-2010.** Thesis [PhD in Clinical Research in Infectious Diseases] - Clinical Research Institute Evandro Chagas.

## ABSTRACT

**Background:** The wide-spread use of highly active antiretroviral therapy (HAART) has significantly decreased mortality from human immunodeficiency virus (HIV) infection and has determined a shift from AIDS-related morbidity. Severe morbidity leading to hospitalization in HIV-infected patients is valuable information for identifying priorities for case management and improving the quality of life of patients with a chronic disease requiring life-long treatment.

**Methods:** This thesis is composed of two scientific papers. The first estimates overall, AIDS and non-AIDS related rates of severe morbidity as well as rates of mortality and its determinants in the cohort of HIV-infected individuals from Evandro Chagas Research Institute of the Oswaldo Cruz Foundation in Rio de Janeiro, Brazil. The second scientific paper estimates the time since the first HIV+ test and a hospitalization and the factors associated with hospitalizations. The study population included adult patients actively followed from 2000 to 2010. Severe morbidity was defined as the clinical and laboratorial diagnoses at hospitalization discharge. Events were systematically checked and validated by two clinicians highly experienced in the management of HIV infection. Kaplan-Meier estimator was used to model the time from the first HIV+ test to hospitalization and Cox proportional hazards model were used to model the association of factors with the hospitalization event.

**Findings:** Between January 2000 and December 2010, 3537 patients were followed for a total of 16960 person-years (PY). The annual incidence rate of severe morbidity, of AIDS and non-AIDS related events, and of deaths significantly decreased over the years, from, respectively, 36.6, 12.9, 23.7, and 3.2 per 100PY in 2000 to 25.3, 7.9, 17.4, and 1.9 per 100PY in 2010. The annual incidence rates of non-AIDS events surpassed that of AIDS-events during the entire study period. Low CD4 cell count was associated with a higher incidence rate of AIDS and non-AIDS related events as well as with the incidence rate of specific non-AIDS events (bacterial infections, toxicities, cardiovascular, renal and respiratory diseases). Fifty percent of the individuals had at least one hospitalization 3287 days (110 months or 9 years) after their first HIV+ test. HAART use, pneumococcal and influenza vaccination, and use of prophylaxis for MAC, tuberculosis, toxoplasmosis, and pneumocystosis were protective for hospitalization. Age above 50 years and poor education were risk factors for a first hospitalization event.

**Conclusions:** Immune restoration as a result of increased HAART access effectively reduced overall, AIDS and non-AIDS related severe morbidity and it also increased the time between the HIV diagnosis and hospitalization. These results confirm the improved mortality profile of the HIV-infected population and extend these findings for severe morbidity and hospitalizations, both made possible by universal access to HAART.

**Key words:** 1. HIV. 2. Severe morbid 3. Hospitalizations.

## Sumário

Lista de Tabelas .....	12
Lista de Figuras .....	12
Lista de abreviaturas e siglas.....	13
<b>1. EMENTA.....</b>	<b>15</b>
<b>2. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>16</b>
2.1. Revisão bibliográfica .....	19
2.2. Internações e eventos mórbidos.....	21
2.3. Aids no Brasil .....	28
2.3.1. Internações e eventos mórbidos no Brasil.....	39
<b>3. JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>45</b>
<b>4. OBJETIVOS.....</b>	<b>46</b>
4.1. Objetivo Principal .....	46
4.2. Primeiro artigo (Incidence and determinants of severe morbidity among HIV-infected patients from Rio de Janeiro, Brazil, 2000-2010) .....	46
4.3. Segundo artigo (Interação por HIV: tempo decorrido a partir do diagnóstico e fatores de risco associados).....	46
<b>1º artigo. Incidence and determinants of severe morbidity among HIV-infected patients from Rio de Janeiro, Brazil, 2000-2010 .....</b>	<b>47</b>
Abstract .....	47
Resumo.....	09
Introduction.....	49
Methods.....	49
Analyses.....	51
Results.....	52
Discussion .....	60
References .....	65
<b>2º artigo. Interação por HIV: tempo decorrido a partir do diagnóstico e fatores de risco associados.....</b>	<b>68</b>
Resumo .....	68
Abstract.....	10
Introdução.....	70
Métodos.....	71
Resultados.....	73
Discussão .....	82
Conclusões.....	88
Referências .....	89
<b>Conclusões finais .....</b>	<b>93</b>
<b>Referências bibliográficas .....</b>	<b>96</b>
<b>Anexos.....</b>	<b>107</b>

## Lista de Tabelas

Tabela 1 Gasto anual, em R\$ MIL correntes, do Ministério da saúde com aids, segundo item de despesa. Brasil, 2000-2007 .....	29
---	----

## Lista de Figuras

Figura 1. Pacientes recebendo tratamento antirretroviral no Brasil, 2004-2010 .....	31
Figura 2. Número de casos de aids e razão de sexos, segundo o ano de diagnóstico. Brasil, 1987 a 2010.....	32
Figura 3. Taxa de incidência de aids por regiões brasileiras. 2000-2010 .....	34
Figura 4. Casos de aids notificados no Brasil por região, 1980-2010.....	34
Figura 5. Distribuição percentual de casos de aids por região de residência e ano de diagnóstico, Brasil, 1998 a 2010.....	35
Figura 6. Distribuição percentual da população e casos de aids notificados por estado da Região Sudeste do Brasil,2010.....	35
Figura 7. Óbitos relacionados à aids no Brasil por região de 1980 a 2010.....	37
Figura 8. Taxa de Internações por AIDS no Sistema Único de Saúde(SUS) por paciente em uso de Terapia antirretroviral, Brasil. 2000-2010.....	39
Figura 9. Número de internações por AIDS segundo região. Brasil, 2001-2010.....	40
Figura 10. Tempo médio (em dias) de permanência da internação por AIDS segundo a grande região. Brasil, 2000-2009 .....	43

## **Lista de abreviaturas e siglas**

AIDS-Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*)

AIH-Autorização de Internação Hospitalar

Anti-HCV-Sorologia anti-HCV

ARV-Antirretrovirais

AZT-Zidovudina

CD4-Células tipo linfócitos T help

CDC -Central Diseases Control

CV-Carga Viral

DAIDS-Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs

DATASUS-Banco de dados do Sistema Único de Saúde

DST-Doenças Sexualmente Transmissíveis

FDA-Food and Drug Administration

HAART-*Highly Active Antiretroviral Therapy*

HBV-Vírus da Hepatite B

HCV-Vírus da Hepatite C

HIV-Vírus da Imunodeficiência Humana

HSH-Homem que faz sexo com homem

H1N1- Subtipo Influenzavírus A - Hemaglutina 1 Neuramidase 1

IBGE-Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

ICAM-Molécula de Adesão Intercelular

IPEC-Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas

MAC- Complexo de Micobacteria Atípica

MS-Ministério da Saúde

NAHIV-Nefropatia associada ao HIV

Não-AIDS-Não relacionada a AIDS

OMS-Organização Mundial de Saúde

PN-DST/Aids -Programa Nacional de DST/Aids

SICLOM-Sistema de Controle Logístico de Medicamentos;

SIH-Sistema de Informação Hospitalar

SIH/SUS-Sistema de Informações Hospitalares do SUS

SIH/SUS-Sistema de Informações Hospitalares do SUS

SIM-Sistema de Informação de Mortalidade

SINAN-Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SMART-*The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy*

SUS-Serviço Único de Saúde

SVS-Secretaria de Vigilância Sanitária

TARV-Terapia antirretroviral

UDI-Usuários de Drogas Injetáveis

UFRJ-Universidade Federal do Rio de Janeiro

UNAIDS-*United Nations Programme on HIV/AIDS*

VCAM-Molécula de adesão celular vascular

## 1. EMENTA

Os aspectos médicos e sociais da epidemia de HIV/Aids têm sido extensivamente estudados desde a descrição dos primeiros casos em 1981. Na década de 90 com a introdução da terapia HAART (*Highly Active Antiretroviral Therapy*) observou-se um aumento substancial na sobrevida dos indivíduos portadores de HIV/AIDS, melhorando as perspectivas já obtidas no final dos anos 80 com o uso das profilaxias para as doenças oportunistas e início da terapia antirretroviral. Estudos mostram divergências quanto a incidência de hospitalizações em pacientes com HIV/Aids na era HAART. Alguns têm mostrado uma diminuição das internações hospitalares, sendo observadas principalmente as causas determinantes das hospitalizações. Outros mostram uma estabilização ou aumento nestas taxas. O sexo feminino, ausência de uso de HAART, baixa contagem de células CD4 e a co-infecção para hepatite por vírus C estiveram associados a uma maior taxa de hospitalizações, nas coortes selecionadas. No entanto, as causas de morbidade grave levando a hospitalização ou a morte de pacientes infectados pelo HIV não são claras na era HAART. Na maioria das coortes, apenas eventos definidores de AIDS e doenças específicas como doenças cardiovasculares ou câncer são sistematicamente registrados e documentados. Boonet e col. (2005) em um estudo de uma coorte francesa, realizado de 2000 a 2004, observaram uma diminuição em 50% na taxa de morbidade grave levando a hospitalização<sup>1</sup>. Destas internações, menos de 20% eram diretamente relacionadas à aids. Os eventos mórbidos mais frequentes foram os relacionados à infecções bacterianas e virais, eventos psiquiátricos, digestivos (principalmente a cirrose), doenças cardiovasculares e neoplasias não relacionadas à aids, que totalizaram 60% das internações.

A identificação dos eventos de morbidade grave que motivam a hospitalização ou determinam o óbito em centros brasileiros, poderia permitir a melhoria da qualidade de vida dos pacientes que já se beneficiam com a distribuição gratuita dos antirretrovirais e realização de exames complementares específicos como genotipagem, CD4 e carga viral. Pode também ser muito útil na identificação de outras prioridades para a gestão e elaboração dos processos necessários no

tratamento das inúmeras co-morbidades que tem surgido nos pacientes com HIV/Aids.

Por fim, o alto custo da terapia antirretroviral pode ser compensado por uma diminuição das internações hospitalares, aumento da qualidade de vida e aumento da produtividade do trabalho como resultado da redução da morbidade e mortalidade por esta doença. Qualquer redução nas internações hospitalares representa implicações importantes no planejamento e alocação de recursos para melhores resultados no controle da epidemia.

## 2. INTRODUÇÃO

A Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (*Acquired Immunodeficiency Syndrome* - Aids) foi descrita em 1981, com a publicação dos primeiros casos no semanário médico americano *Morbidity and Mortality Weekly Report (CDC)*<sup>2</sup>. Ao final de duas décadas aproximadamente 21,8 milhões de pessoas em todo o mundo haviam morrido por causa da aids. Nos Estados Unidos da América (EUA), o número de mortes pela doença neste período foi maior que a soma do número de mortes ocorridas nas duas grandes guerras mundiais<sup>3</sup>. Foi a quarta causa mundial de anos perdidos por adoecimento no ano de 2002 e a quinta causa em 2004. Estima-se que em 2030, poderá torna-se a décima causa de mortalidade no mundo, exceto no continente africano onde a incidência e a prevalência da doença ainda é um desafio<sup>4</sup>.

Ao final de três décadas, mudanças importantes têm ocorrido, muitas contraditórias e não uniformes, pois cada vez mais pessoas estão vivendo com o HIV, principalmente devido ao maior acesso ao tratamento. De acordo com estimativas da UNAIDS<sup>5</sup> até o final de 2010 havia sido registrado que aproximadamente 35,2 milhões de adultos e crianças viviam com HIV em todo o mundo, um aumento de 17% a partir de 2001. Este aumento reflete o grande número de novas infecções pelo HIV e também um aumento da sobrevivência decorrente do crescimento significativo ao acesso à terapia antirretroviral, especialmente no final da última década<sup>5</sup>. O número de pessoas que morrem de doenças relacionadas à aids caiu para 1,8 milhões em 2010, ante um pico de 2,2 milhões em meados dos anos 2000. Um total de 2,5 milhões de mortes foram

evitadas em países de baixa e média renda desde 1995, devido à terapia antirretroviral. Cerca de três quartos dos 25 milhões de pessoas que morreram em decorrência do HIV desde o início da epidemia, nos anos 80, eram do continente africano<sup>5</sup>. Inúmeros são os trabalhos publicados que mostram o impacto do uso da terapia HAART (*Highly Active Antiretroviral Therapy*) na epidemia de aids, principalmente com aumento de sobrevida<sup>6-12</sup>.

A incidência do HIV caiu em 33 países, 22 deles na África Subsaariana, a região mais afetada pela epidemia. Pesquisas mostram que a incidência do HIV caiu em mais de 25% entre 2001 e 2009 na África, onde havia uma estimativa de 2,7 milhões de novas infecções em 2010. Entretanto esta região ainda é responsável por 70 % dos novos casos de aids notificados em 2010. Cerca de 68% de todas as pessoas que viviam com HIV no mundo em 2010 residiam na África Subsaariana, uma região com apenas 12% da população global. A epidemia continua sendo mais grave no sul da África, destacando-se a África do Sul por possuir mais pessoas vivendo com HIV (aproximadamente 5,6 milhões) do que em qualquer outro país do mundo<sup>5</sup>.

Diferentemente do início da epidemia, quando os homens eram os mais acometidos, ao final de três décadas a proporção de mulheres vivendo com HIV aumentou e permanece estável em 50% globalmente. Na África Subsaariana e no Caribe estes números chegam a 59% e 53%, respectivamente<sup>5</sup>.

Mundialmente, menos de uma em cada cinco pessoas em risco de adquirir a infecção pelo HIV tem acesso aos serviços básicos de prevenção e apenas uma em cada oito pessoas que desejam testar-se teria condições de fazê-lo. Em 2006 a UNAIDS estimou que nos países desenvolvidos, 50 a 75% da população conheciam sua condição sorológica para o HIV<sup>5</sup>. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou em novembro de 2002 que apenas 5% do total de pacientes necessitando de terapia antirretroviral (TARV) nos países em desenvolvimento recebiam o tratamento. Em 2003 a cobertura estimada atingiu 7%. A partir de dezembro de 2008, cerca de quatro milhões de pessoas em países de baixa e média renda estavam recebendo terapia antirretroviral, um aumento de dez vezes em cinco anos<sup>13</sup>.

Embora a taxa de prevalência do HIV seja substancialmente mais baixa na Ásia do que em outras regiões, o tamanho absoluto da população asiática faz do continente o segundo maior agrupamento de pessoas que vivem com HIV. No Sul e



no Sudeste asiático, foi feita a estimativa de 270.000 novas infecções pelo HIV só em 2010, que foi 40% menor do que a taxa no pico da epidemia em 1996. A Índia, país com o maior número de pessoas vivendo com HIV nesta região, apresentou uma queda de 56% nas taxas para novas infecções pelo HIV<sup>5</sup>.

Na Europa Oriental e Ásia Central, após um período de desaceleração no início de 2000, a incidência de HIV voltou a crescer em 2008, com um aumento de 250% no número de pessoas vivendo com HIV de 2001 a 2010, assim como também tem aumentado a mortalidade por aids nesta região. A Federação Russa e a Ucrânia são responsáveis por quase 90% da epidemia da Europa Oriental e Ásia Central. O uso de drogas injetáveis continua a ser a principal causa de infecção pelo HIV nesta região, embora a transmissão sexual também ocorra para os parceiros sexuais de usuários de drogas injetáveis. Há pouca indicação de que a epidemia se estabilize na região, pois novas infecções e mortes relacionadas com aids continuam a aumentar<sup>5</sup>.

Na América do Norte e Europa Ocidental e Central, região onde se concentra a maior parte dos recursos financeiros e científicos para as pesquisas e estudos sobre a aids a epidemia continua teimosamente estável, apesar do acesso ao tratamento e uma maior sensibilização da população sobre a epidemia e das causas da infecção pelo HIV. A incidência do HIV mudou pouco desde 2004 nesta região. O número total de pessoas vivendo com HIV na América do Norte e Europa Ocidental e Central chegou a um número estimado de 2,2 milhões em 2010, cerca de um terço (34%) a mais que em 2001. Mais da metade (cerca de 1,2 milhões) das pessoas com HIV nesta região vivem nos Estados Unidos da América<sup>5</sup>.

Na América Latina a epidemia de HIV está estável em alguns países. Atualmente estima-se que cerca de 1,7 milhões de pessoas estão infectadas pelo HIV. A sua maioria vive nos seguintes países: Argentina, Brasil, Colômbia e México que respondem por dois terços dos 1,7 milhões dos casos de infecção pelo HIV/Aids da América Latina, estimados em 2006<sup>14</sup>. A situação é preocupante e não está equacionada, ainda que indicadores regionais apontem para a estabilização da epidemia em alguns poucos países. Desde 1996, **ocorre** a redução anual de novas infecções por HIV, **estabilizando-se** no início de 2000 e manteve-se desde então, em 100.000 a cada ano. O número total de pessoas vivendo com HIV nessa região continua a crescer e esse aumento é em parte atribuível ao crescimento do acesso ao tratamento com antirretrovirais, o que ajudou a reduzir também a mortalidade por

aids. O acesso universal aos medicamentos não é uma realidade em todos os países da América Latina e Caribe. As políticas de saúde da maioria dos países não têm sido suficientes nem adequadas para frear a epidemia. Apenas cerca de 300 mil pacientes recebem medicamentos antirretrovirais na América Latina. O Brasil é o único país, além de Cuba, que oferece tratamento gratuito a todos os seus doentes de aids desde 1996<sup>5</sup>.

Já no Caribe que tem a segunda maior prevalência de HIV regional após a África Subsaariana, é estimado que haja 250 mil pessoas infectadas. A aids é uma das principais causas de mortalidade entre pessoas de 15 a 44 anos, embora a epidemia tenha diminuído consideravelmente desde meados da década de 1990, com redução também de novas infecções em um terço em relação a 2001. O sexo sem proteção é o principal modo de transmissão no Caribe, onde o maior acesso à terapia antirretroviral levou a uma queda considerável na mortalidade associada à aids. A diminuição da incidência e o aumento do acesso aos serviços de prevenção do HIV para mulheres grávidas têm levado a um forte declínio no número de crianças infectadas com HIV e mortes relacionadas à aids entre as crianças<sup>5</sup>.

## **2.1. Revisão bibliográfica**

O uso da terapia antirretroviral altamente potente (HAART) mudou radicalmente o curso clínico e prognóstico da infecção pelo HIV<sup>8 12 15-18</sup>. Diversos estudos de coorte que avaliaram o uso de HAART e os desfechos clínicos relacionados em diferentes partes do mundo e em diferentes populações de pacientes com HIV/Aids<sup>10 11 19-22</sup>, encontraram aumento de sobrevida e importante diminuição da morbimortalidade nestes diferentes cenários. Dados de países com recursos limitados e com acesso à terapia antirretroviral recentemente ampliado confirmam os benefícios da HAART nestas populações, com redução da morbidade e da mortalidade relacionadas ao HIV/Aids<sup>6, 23, 24</sup>. Pacientes de países de alta, média e até mesmo de baixa renda, passaram a apresentar uma diminuição da mortalidade por aids de cerca de 10-12 para 1-3 por 100 pessoas-ano<sup>16 17 25 26</sup>.

Como consequência do aumento da sobrevida, doenças não-definidoras de aids, especificamente neoplasias, doença hepática terminal, doenças cardiovasculares, infecções graves e doenças renais<sup>12 27-31</sup> agora representam de

50 a 66% das mortes que ocorrem nos países de alta renda onde quase todos os pacientes diagnosticados são tratados.

As doenças não definidoras de aids passam a ter uma grande contribuição nesta mudança na mortalidade e morbidade de indivíduos infectados com HIV na era pós-HAART. Alguns estudos chamam a atenção para a associação entre o desenvolvimento das doenças não definidoras de aids e o tempo de duração da imunodeficiência, mesmo para os pacientes em uso de antirretrovirais<sup>15 32-37</sup>. Estudo publicado nos Estados Unidos por Lau e col., demonstraram que os eventos mórbidos não-aids associados com risco de morte, foram maiores do que para as condições de aids nos pacientes com CD4 acima de 200/mm<sup>3</sup><sup>38</sup>. Na França, Salmon e col. (2005) observaram, em estudo de óbitos de pacientes com infecção HIV, que apenas 36% das mortes eram por doenças relacionadas à aids; outras causas foram infecções não-aids (5%), câncer (16%), doenças do fígado (15%), doenças cardiovasculares (9%) e suicídios (5%)<sup>39</sup>.

No Brasil, Pacheco e col., em 2008, com base em dados nacionais de certidões de óbito, relataram um aumento significativo entre 1999 e 2004, das condições não-relacionadas ao HIV, incluindo doenças cardiovasculares e *diabetes mellitus*, como causas de morte<sup>40</sup>. Posteriormente, os mesmos autores em estudo de uma coorte num centro urbano no Rio de Janeiro, com uma amostra de 1.538 pacientes em uso de HAART, observou-se que 226 (14,7%) foram a óbito, correspondendo a uma taxa de mortalidade de 3,2 por 100 pessoas-ano<sup>33</sup>. Globalmente, 98 (43,4%) foram classificados como tendo causa diagnóstica uma patologia não relacionada a aids. As infecções oportunistas foram a principal causa de óbito em 37,6%, mas apresentaram queda significativa ao longo do tempo. O estudo concluiu por fim que, na era HAART houve uma significativa mudança nas causas de morte entre os pacientes infectados pelo HIV no Rio de Janeiro. Embora a taxa de mortalidade tenha se mantido estável depois de 1999, as mortes por causas relacionadas à aids diminuíram, enquanto as mortes por causas não relacionadas com a aids aumentaram a tal ponto que esta se tornou mais comum do que a anterior. Possivelmente a principal razão dessa mudança parece ser uma sobrevivência mais longa, devido à diminuição significativa de óbitos por causas relacionadas à aids<sup>41</sup>.

## 2.2. Internações e eventos mórbidos

Apesar dos avanços da terapia antirretroviral e do reconhecido aumento na sobrevivência dos portadores desta infecção, um grande número de pacientes infectados pelo HIV ainda requer hospitalização. Desde 1997, em estudos de coorte, a taxa de internação por aids tem variado de 11 a 49 por/ 100 pessoas-ano<sup>12 26 42-46</sup>.

Alguns estudos têm sugerido uma estabilização ou até mesmo um aumento das taxas de hospitalizações<sup>47-49</sup>. Os possíveis motivos para a falta de um contínuo declínio nas taxas de internação incluem o envelhecimento da população infectada pelo HIV, o desenvolvimento de doenças crônicas, desenvolvimento de um vírus resistente a múltiplas drogas das TARVs, toxicidade dos ARVs com uso de longo prazo e os hábitos de vida dos pacientes como uso de drogas, alcoolismo e co-infecção com hepatites virais<sup>50-60</sup>. Os fatores predisponentes têm sido diversos. Mulheres, negros e os indivíduos maiores de 50 anos, estão mais predispostos a internações<sup>47 50-52</sup>, assim como fatores sócio-econômicos como a pobreza, a falta de moradia, a violência doméstica e o uso de drogas ilícitas<sup>47 50-53</sup>, envelhecimento, desenvolvimento de co-morbidades e complicações do uso de TARV<sup>54-60</sup>. Fleishman e col. em 1994 demonstraram que pacientes com aids, tiveram, em média, duas internações por ano com uma média de 9,5 a 13,7 dias de permanência, conforme se tratasse de admissão por infecção não definidora ou doença causadas pelo HIV.

Os principais fatores associados à hospitalização foram os seguintes: nível educacional baixo, uso de drogas ilícitas endovenosas, raça negra e ausência de seguro saúde<sup>61</sup>. Em outro trabalho, desenvolvido por Mor e col., em 1992 encontraram que as admissões hospitalares eram mais comuns nos pacientes sintomáticos, naqueles com déficit da capacidade funcional, com infecção definidora de aids, com história de uso de drogas ilícitas, não-brancos e desempregados.

Quanto aos fatores protetores para internações, existe uma certa uniformidade nos resultados dos estudos encontrados no que se refere a contagem de células CD4 elevada e baixos níveis de carga viral para HIV<sup>47 50-52</sup>. O menor tempo de infecção foi apontado por Kerr e col. (2012) como um fator de proteção para a hospitalização<sup>62</sup>.

Embora diversos estudos tenham avaliado o uso de HAART como fator de proteção<sup>7 47 52 63-66</sup>, há controvérsias entre os resultados. O desenvolvimento de drogas mais potentes e de classes diferentes (inibidores de fusão, inibidores da integrase e de receptores), aprimoramento dos esquemas com diminuição no número de tomadas e na quantidade de comprimidos são facilitadores de melhor adesão, conseqüentemente uma boa adesão favorece a uma recuperação imunológica mais eficaz com elevação dos valores de CD4 e diminuição da carga viral, fatores esses considerados protetores de uma internação em alguns estudos, principalmente para aquelas decorrentes de infecções oportunistas<sup>63 67</sup>. Já em 1999, Paul S. e col., chamava atenção para uma diminuição significativa na incidência de internação hospitalar e infecções oportunistas após advento da HAART, no entanto fatores como adesão, comorbidades e os efeitos colaterais aos antirretrovirais, não foram avaliados neste estudo<sup>66</sup>.

Por outro lado, os estudos concluíram que o longo tempo de uso dos antirretrovirais está relacionado ao desenvolvimento de graves efeitos adversos como: dislipidemias, *diabetes mellitus*, nefropatias, fatores que aumentam a possibilidade de uma hospitalização independente da recuperação imunológica<sup>35 63 68-70</sup>.

Eventos mórbidos decorrente da toxicidade dos antirretrovirais potencialmente graves, como acidose láctica, complicações metabólicas como *diabetis mellitus* e hiperlipidemias, encefalopatia hepática, insuficiência renal, doença cardíaca e pancreatite, podem ocorrer em pacientes que estão tomando HAART<sup>71-73</sup>, mas há pouca evidência de que estes eventos adversos graves ao HAART estejam associados ao aumento de internações hospitalares entre pacientes que tomam HAART<sup>17 53 74-76</sup>. Em estudos observacionais, a incidência de efeitos colaterais graves ou muito graves em pacientes iniciando HAART tem sido relatada como sendo entre 10 e 15%<sup>77</sup>. Em 2006, um estudo espanhol com 1.581 pacientes dos quais 45% faziam uso de antirretrovirais, encontrou uma taxa de internações por toxicidade relacionada aos antirretrovirais relativamente baixa (7%)<sup>77</sup>. As toxicidades encontradas como causa principal ou secundária da hospitalização mais frequentes foram: toxicidade hepática (7%) principalmente relacionada a nevirapina, toxicidade de medula óssea (17%) relacionada ao AZT, pancreatite (13%) e nefrolitíase (6%)

associado ao uso de indinavir<sup>77</sup>. Neste mesmo estudo encontrou-se que os indivíduos que faziam uso de antirretroviral e eram portadores de anti-HCV positivo tinham 48% e 75% mais chance de internar com evento adverso grave quando comparado com os que não usavam terapia antirretrovirais(TARV) e eram anti-HCV negativo <sup>77</sup>.

Mehta e col., em 2008 em um estudo para avaliação de eventos adversos a drogas em pacientes hospitalizados, chamam a atenção para a ocorrência de internações por eventos adversos graves tanto pelos antirretrovirais como pelos antibióticos e drogas para profilaxias de infecções oportunistas<sup>78</sup>. Dos 665 pacientes observados, 404 pacientes eram HIV negativo e 261(32,5%) eram HIV positivo. Dos pacientes soropositivos 39 (41,9%) tiveram eventos adversos, sendo que 15(16,1%) estavam em uso de TARV e 24 (25,8%) não usavam. Para 20 (38,2%) pacientes o evento foi diagnosticado no momento da admissão hospitalar sendo, portanto, o motivo da internação e em 19 (46,3%) o evento adverso foi secundário a causa principal tendo ocorrido durante a internação. Os pacientes que recebiam TARV tinham maior probabilidade de ser internado com um evento adverso grave na admissão hospitalar do que aqueles que não recebiam TARV. Os indivíduos mais idosos tinham 32% mais chance de internar com uma reação adversa que os indivíduos mais novos. Neste estudo para 42% das internações o evento poderia ter sido evitado<sup>63</sup>.(rescrever)

O tempo de infecção por aids foi apontado por Kerr e colaboradores em 2012 como um fator de proteção para a hospitalização. Indivíduos com maior tempo estimado de infecção pelo HIV tiveram maior risco de internação comparado com os de menor tempo<sup>62</sup>.

A adesão ao esquema de antirretrovirais, responsável pela recuperação imunológica, também é um fator que interfere indiretamente nas internações. Em uma coorte de Vancouver, Fielden e col. (2008) concluíram que pacientes que tiveram 95% de adesão ao HAART metade tinham a mesma probabilidade de ser hospitalizado que os pacientes pouco aderentes durante os primeiros dois anos após o início da HAART<sup>79</sup>. Buchacz, e col. (2008) demonstraram que tanto o risco como a causa da internação em pacientes em uso de HAART esta relacionada ao tempo de uso do esquema e não apenas da recuperação imune do mesmo. Pacientes com uso de HAART por mais de 45 dias teriam uma maior proteção

quanto a ocorrência de hospitalizações e estas seriam mais prováveis de ocorrer por causas não relacionadas com aids de acordo com a recuperação imunológica<sup>63</sup>.

Alguns estudos além de observar a redução na taxa de incidência das internações chamaram a atenção para a diminuição do tempo de permanência nestas internações ao longo dos anos<sup>12 25 62 80</sup>. Possivelmente, essa redução no tempo de permanência estava relacionada à causa da hospitalização. Pacientes sem infecção oportunística tiveram tempo de permanência menor quando comparado com pacientes com infecção oportunística<sup>81</sup>.

A atenção básica dispensada aos pacientes também tem sido observada no contexto de diminuição das hospitalizações. Engsig e col. em 2010 em um trabalho com 4.760 pacientes infectados pelo HIV observaram que a redução nas taxas de incidência das internações esteve associada a um aumento nas consultas ambulatoriais, principalmente nas especialidades clínicas como cardiologia, endocrinológica e oncológica<sup>43</sup>. Em outro estudo que também avaliou atenção básica em pacientes hospitalizados, foi observada uma associação entre atenção básica, estágio e tempo de doença. O primeiro ano de aids apresentou um risco maior de hospitalização quando comparado com indivíduos com mais de um ano de diagnóstico da doença, independente da atenção básica. Entretanto, nos indivíduos que receberam atenção básica e foram hospitalizados, observou-se que o risco de longa permanência era menor<sup>62</sup>.

Causas de internação na era HAART entre os indivíduos infectados pelo HIV foram descritas por coortes observacionais da Europa e América do Norte com a finalidade de informar especialistas em HIV sobre as tendências das morbidades e à necessidade de esforços para a triagem e tratamento de eventos mórbidos graves. Pode também ser usado para planejamento da gestão do paciente pelos os órgãos competentes. Estudos que associam uma diminuição das internações hospitalares na era HAART com as causas determinantes da hospitalização também tem sido realizados desde 1999<sup>43 47 52 63 82-85</sup>. Em países desenvolvidos, os estudos têm demonstrado que após o advento da HAART, doenças definidoras de aids e não definidoras continuavam como os mais frequentes motivos das internações hospitalares<sup>44 45 85 86</sup>, porém com uma leve tendência de mudança de aumento para as doenças não relacionadas diretamente ao HIV, como as doenças crônicas degenerativas<sup>43</sup>.

Gebo e col. (2001), nos EUA observaram que as taxas de hospitalizações diminuíram entre 1995 e 1997 em todos os pacientes infectados pelo HIV, começou a aumentar entre 1997 e 1998. Uma análise mais aprofundada desses dados mostrou que esse aumento foi atribuível às internações relacionadas com a hepatite vírus C (HCV) e doenças hepáticas. Um estudo recente na Europa mostrou um decréscimo nas taxas de internação entre 1995 e 2003, mas um aumento do risco de hospitalização em pacientes com co-infecção HIV-HCV em 2001 e complicações das doenças cardiovasculares. Possivelmente este aumento está ligado aos eventos adversos da TARV e pela ação direta do HIV nos órgãos<sup>8 18 47 58 66 67 87</sup>.

Com a diminuição da mortalidade por aids, outras doenças que são comuns em pacientes infectados pelo HIV, como hepatite viral, complicações da TARV, *diabetes mellitus*, doenças hepáticas crônicas e doenças cardiovasculares tem sido observadas como causa de internação. Uma vez que a terapia HAART aumentou a sobrevida dos pacientes infectados, estes pacientes passaram a ter um tempo maior de exposição à ação do vírus em todo o seu organismo. Alguns estudos tentam estabelecer a relação do próprio vírus HIV no desenvolvimento e o no aumento do número de casos destas doenças não relacionadas à aids.

A evolução natural da infecção pelo HIV caracteriza-se por intensa e contínua replicação viral em diversos compartimentos orgânicos resultando, principalmente, em destruição e disfunção de linfócitos T que expressam o receptor de membrana CD4 (linfócitos T-CD4+) e de outras células do sistema imunológico. A supressão máxima e contínua da replicação viral é desejável para reduzir ou reverter o dano imunológico decorrente da infecção pelo HIV.

Há uma série de mecanismos plausíveis que justificam como o HIV pode levar a um risco aumentado de morbidade e mortalidade destas doenças não relacionadas à aids. Muitos eventos estão associados à própria piora imunológica da infecção pelo HIV, independente do uso de antirretroviral<sup>85</sup>. Com o aumento da expectativa de vida, aumenta também os eventos que não são relacionados à imunodepressão, como ocorre com o envelhecimento na população em geral que apresenta maior prevalência de doenças como dislipidemias, hipertensão arterial sistêmica, *diabetes mellitus*, resistência a insulina, doenças cardiovasculares como doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral, trombose arterial, neoplasias dentre outras<sup>88</sup>. Além de causar uma imunodeficiência, o vírus HIV também provoca uma ativação imunológica generalizada levando a um maior



volume de células T<sup>89 90</sup> que facilitam a translocação microbiana, com esgotamento precoce de linfócitos CD4 em tecido linfóide intestinal, o que favorece o desenvolvimento de processos infecciosos, principalmente no aparelho digestivo e cardiovascular<sup>53</sup>.

Ainda não está estabelecido se a dislipidemia que acomete os pacientes com HIV/Aids decorre de um efeito direto da TARV ou se é resultado da interação entre diversos fatores, como a predisposição genética, fatores ambientais como dieta e exercício físico ou outros fatores como a resposta do hospedeiro à infecção pelo HIV<sup>72 91</sup>. Currier e col. avaliaram, por um tempo médio de seguimento de 2,5 anos, a incidência de doença arterial coronariana, por faixa etária, em 28.513 portadores de HIV, dos quais 8,4% (2.408) apresentavam idade >55 anos. A prevalência dos fatores de risco cardiovascular foram maiores nas faixas etárias mais elevadas. Nos portadores do HIV com idade superior a 66 anos, o uso da medicação antirretroviral apresentou um risco relativo de 1,3 e 4,5 para diabetes e hipertensão arterial sistêmica, respectivamente<sup>92</sup>.

Pensando especificamente nas doenças cardiovasculares, a infecção pelo HIV parece induzir a uma alteração no metabolismo do colesterol total, e do HDL-colesterol<sup>93-95</sup> além de resultar em aumento dos marcadores de inflamação como, por exemplo, a proteína C-reativa, fatores da ativação endotelial como a molécula de adesão intercelular (ICAM) e molécula de adesão celular vascular (VCAM) e o dano vascular e também alterações na cascata da coagulação que já tem o seu papel bem definido na patogenia da doença cardiovascular na população em geral. Estes fatores, também estão alterados na infecção pelo HIV<sup>86 93 96-102</sup>.

O uso dos antirretrovirais também é um fator indireto do aumento da incidência de doenças cardiovasculares em pacientes com aids. Segundo Boccara e col. (2010) alguns antirretrovirais teriam a capacidade de ativar a formação de adipócitos pelo sistema renina-angiotensina levando ao desenvolvimento de alterações ateroscleróticas, resistência insulínica, hipertensão arterial e *diabetes mellitus* que promovem alterações vasculares provocando doenças cardiovasculares como acidente vascular cerebral e infarto agudo do miocárdio<sup>103</sup>. A resistência insulínica é decorrente também da própria ação do vírus HIV nas células pancreáticas<sup>104</sup>. O estudo SMART encontrou que pacientes que utilizaram antirretrovirais de forma intermitente, quando CD4 <350 cells/mm<sup>3</sup>, apresentavam um risco 60% maior de desenvolver doença arterial coronariana que os pacientes

tratados em esquema de antirretroviral contínuo, o que confirmaria o papel da progressão da aids na ocorrência de risco cardiovascular, independentemente do uso de antirretrovirais<sup>105</sup>.

Resumidamente nos pacientes infectados pelo HIV, as doenças cardiovasculares é um misto de inúmeros fatores: efeito da própria infecção pelo HIV, fatores da população em geral como: idade, sexo, história familiar, genética, hábitos alimentares, prática de exercícios físicos, fumo, álcool e o uso dos antirretrovirais, principalmente os inibidores de proteases. Além destes, os distúrbios de coagulação como trombose que esses pacientes tendem a se apresentar com maior frequência<sup>106</sup>.

Trabalhos recentes sugerem uma possível relação na produção de interferon gama pelo vírus da hepatite C com as células CD4 em pacientes co-infectados<sup>107</sup>. Acredita-se que a doença hepática, nestes pacientes, resulta de uma rápida progressão da fibrose com aumento do risco de câncer hepatocelular em pessoas co-infectadas com HIV e hepatite vírus B ou hepatite vírus C, embora o mecanismo não esteja totalmente claro<sup>108-111</sup>.

No que diz respeito à doença renal, a nefropatia associada ao HIV (NAHIV), representada por uma glomerulopatia focal segmentar, é uma condição bem estabelecida como sendo relacionada ao HIV<sup>112 113</sup>. Entretanto, o HIV tem sido associado a outras patologias renais, como glomerulonefrite por complexo imune<sup>114</sup>. Além disso, há uma alta prevalência de proteinúria em pessoas infectadas pelo HIV e este nível de proteinúria está associado com o nível de RNA do HIV e contagem de CD4<sup>115 116</sup>. A co-infecção com o vírus da hepatite C<sup>117</sup>, o nível de RNA do HIV e a contagem de células CD4 também estão relacionados com aumento dos níveis de creatinina e proteinúria e a elevação de ambos, está associada com todas as causas de mortalidade nos pacientes HIV, o que implica dizer que os efeitos do HIV no rim podem conduzir indiretamente ao risco elevado de morte independente das atribuídas à insuficiência renal em si<sup>118</sup>.

Por fim, considerando as neoplasias não relacionadas à aids, a imunodeficiência induzida pelo HIV fornece uma razão potencial para o HIV desempenhar um papel fundamental em algumas neoplasias não-aids, especialmente aqueles conhecidos como de causa infecciosa como, por exemplo, os linfomas. Estudos recentes descobriram que há um risco maior de desenvolvimento de câncer de pulmão em pacientes portadores de HIV/Aids que não é explicado pelo

aumento das taxas de tabagismo nestes pacientes<sup>32 119</sup>. Do mesmo modo, existem trabalhos que sugerem a relação de agentes como a *Clamídia pneumoniae* e câncer de pulmão<sup>120 121</sup> e câncer de estômago com *Helicobacter pylori*<sup>46</sup>.

Resumindo, os estudos realizados até o momento, sugerem que as taxas de incidência de internações tendem a se estabilizar, aumentar ou diminuir na dependência da causa ou motivo das mesmas. Podemos observar que existem três perfis de morbidade diferentes nos pacientes com HIV/Aids que sofrem internação. No primeiro as causas de morte e internação frequentemente identificadas no período anterior à introdução da TARV, têm a predominância de doenças oportunistas. No segundo perfil temos uma mistura de características tanto do período pré-TARV quanto do período pós-TARV com discreto aumento das doenças não oportunistas e diminuição das doenças definidoras de aids. No terceiro perfil as doenças oportunistas são minorias e as doenças não definidoras ou não relacionadas à aids e as complicações da TARV estão em franco crescimento.

### **2.3. Aids no Brasil**

O Brasil está entre os primeiros países intensamente atingidos pela epidemia do HIV/Aids. Os primeiros casos de aids foram identificados no início da década de 1980, tendo sido registrados predominantemente entre gays adultos, usuários de drogas injetáveis e hemofílicos. Passados 30 anos, o país tem como característica uma epidemia estável e concentrada em alguns subgrupos populacionais em situação de vulnerabilidade como por exemplos os adolescentes e homossexuais na faixa de 20 a 30 anos e os heterossexuais no geral<sup>122</sup>.

As estimativas iniciais do Banco Mundial para um país que tinha em mais de 10.000 novos casos no início de 1990, eram de 1.200.000 casos até o ano 2000, sugerindo que a epidemia ficaria fora de controle. Uma estimativa ulterior do Ministério da Saúde reduziu o valor inicialmente estimado pelo Banco Mundial para 600.000 casos até 2000<sup>123</sup>. Desde então o governo brasileiro tem adotado medidas pioneiras em políticas de saúde para países em desenvolvimento e subdesenvolvidos objetivando conter esta epidemia. A assistência a pacientes com HIV/Aids no Brasil é tratada como um direito do cidadão, com o respaldo de uma articulação efetiva entre todas as esferas de governo e a sociedade civil. Em 1996,

de modo inovador e pioneiro, o governo brasileiro sancionou uma lei dispendo sobre a obrigação do Estado de distribuir, de forma universal e gratuita, os medicamentos para o tratamento dos portadores do HIV/Aids. Entretanto, desde o início da epidemia em 1980, o sistema de saúde brasileiro já distribuía medicamentos para o tratamento de doenças oportunistas e a zidovudina (AZT-1987), primeiro antirretroviral aprovado pelo FDA para tratamento da infecção pelo HIV em 1984<sup>11</sup>. Enquanto isso, o Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, antigo Programa Nacional de DST/Aids (PN-DST/Aids) criado pela Portaria 236 do Ministério da Saúde de 1985<sup>124</sup> com a missão de reduzir a incidência do HIV/Aids e melhorar a qualidade de vida das pessoas vivendo com HIV/Aids, tem se caracterizado historicamente pela integralidade das ações de cuidado aos pacientes com HIV/Aids e incorporação de estratégias abrangentes de enfrentamento da epidemia, com um papel central reservado à articulação com a sociedade civil<sup>124-127</sup>. Para isso algumas diretrizes foram definidas e aplicadas como por exemplo: melhoria da qualidade dos serviços públicos oferecidos às pessoas portadoras de Aids e outras DST; redução da transmissão vertical do HIV e da sífilis; aumento da cobertura do diagnóstico e do tratamento das DST e da infecção pelo HIV; aumento da cobertura das ações de prevenção em mulheres e populações com maior vulnerabilidade; redução do estigma e da discriminação e da melhoria da gestão e da sustentabilidade<sup>127</sup>.

Os gastos do Ministério da Saúde com o PN-DST/Aids são grandes e variados, englobam ações desde financiamento para projetos de pesquisas até o custeio de internações hospitalares, procedimentos laboratoriais e ambulatoriais<sup>128</sup>. No ano de 2000 o governo brasileiro investiu R\$ 583.885 mil, sendo a maior parte na aquisição de antirretrovirais e custeio de internações hospitalares (R\$ 472.559 mil e R\$17.914 mil) respectivamente, estes valores vem sendo alterados durante os anos, conforme Tabela 1.

**Tabela 1 Gasto anual, em R\$ MIL correntes, do Ministério da saúde com aids, segundo item de despesa. Brasil, 2000-2007**

Ano	Procedimentos Laboratoriais	Procedimentos Ambulatoriais	Internações Hospitalares	Aquisição de ARV	Política de Incentivo	Outros gastos do PN DST Aids/MS	Total
2000	35.614	2.760	17.914	472.559	-	55.038	583.885
2001	41.997	1.394	19.108	582.633	-	62.108	707.239
2002	46.774	1.951	21.676	489.866	-	173.483	733.750
2003	42.526	3.486	23.730	602.052	49.085	116.393	837.272

2004	41.984	4.596	24.428	522.516	98.409	101.871	793.803
2005	45.170	4.571	24.405	608.038	121.400	144.973	948.557
2006	46.549	5.103	23.845	769.216	123.994	124.870	1.093.577
2007	49.346	6.918	25.746	637.992	146.925	102.260	969.185

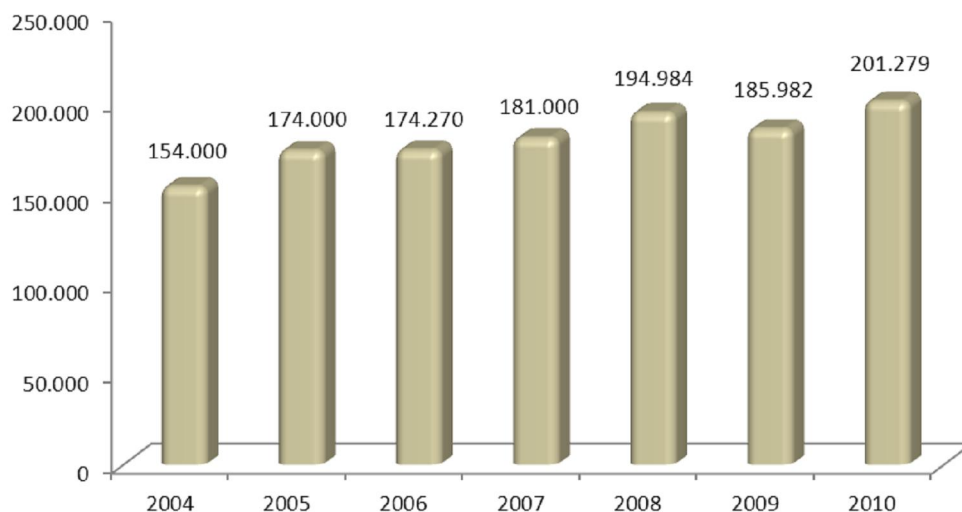
---

Fonte:SIH/SUS ; SIA/SUS ;SIAFI

NOTA: O Incentivo iniciou em 2003 (Portaria nº 2.313/GM)

Para 2007 estes valores quase que dobraram, passando a R\$ 25.746 no custeio de internações hospitalares e R\$ 637.992 mil na aquisição de antirretrovirais para um total de R\$ 969.185 mil <sup>122</sup>. Em 2010, segundo o Ministério da Saúde, havia 201.179 pessoas em uso de terapia antirretroviral, um aumento de aproximadamente 25% em relação a 2004 onde havia 154.000 pessoas em tratamento, conforme Figura 1.

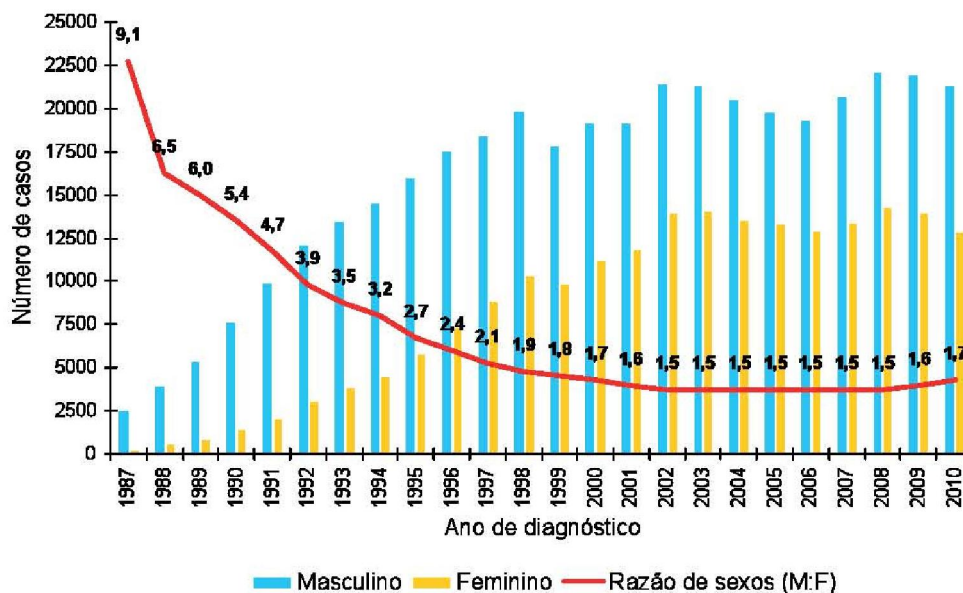
**Figura 1. Pacientes recebendo tratamento antirretroviral no Brasil, 2004-2010**



Fonte: Boletim Epidemiológico Aids/DST 2011 - Ministério da Saúde

Segundo o Boletim Epidemiológico de DST-Aids de 2011, de 1980 a junho de 2011 a prevalência da doença permanecia estável acometendo cerca de 0,6% da população, enquanto a incidência teve leve redução de 18,8/100 mil habitantes em 2009 para 17,9/100 mil habitantes em 2010, com indicação de uma estabilização da epidemia nos últimos 12 anos<sup>122</sup>. Quanto ao sexo verificou-se que existiam mais casos de aids no sexo masculino (397.662) do que no feminino (210.538); entretanto, notou-se uma queda na razão de sexos ao longo dos anos, que passou de 40:1 no início da epidemia (1983) para 1,5:1 em 2002 e permaneceu estável com 1,7:1 (17 homens para cada 10 mulheres) em 2010 (Figura 2).

**Figura 2. Número de casos de aids e razão de sexos, segundo o ano de diagnóstico. Brasil, 1987 a 2010.**



Fonte: MS/SVS/Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais

Nota: (1) Casos notificados no Sinan e registrados no Siscel/Sidom até 30/06/2011 e declarados no SIM de 2000 a 2010. Dados preliminares para os últimos anos.

Em relação à idade, observou-se que a maior proporção dos casos de aids encontra-se entre os 40 e 49 anos de idade, porém observou-se que a maior taxa de incidência do país estava na faixa de 35 a 39 anos de idade (38,1 casos/100.000 hab.). Em alguns grupos, o avanço no combate à epidemia é mais marcante como, por exemplo, entre os menores de cinco anos de idade, onde o uso da profilaxia para à transmissão vertical conseguiu fazer com que a taxa de incidência diminuísse em 41% no período de 1998 a 2010, com taxa de incidência de 3,5/100.000 habitantes. Na população de 15 a 24 anos(11% do total de casos), ao longo dos últimos 12 anos, a porcentagem de casos também reduziu, porém entre os homossexuais da mesma faixa etária, houve aumento de 10,1%. Entre 1980 e 2011, foram diagnosticados 66.698 casos novos de aids, sendo 38.045 no sexo masculino (57%) e 28.648 no sexo feminino (43%) nesta mesma faixa etária.

Ainda com relação à idade, entre 1998 e 2010, observou-se um aumento da taxa de incidência de casos de aids nas faixas etárias de 05 a 12, de 50 a 59, e de 60 anos e mais. Nos indivíduos com 60 anos e mais, verifica-se um aumento importante dos casos de aids em ambos os sexos, com aumento na taxa de incidência global de 10,2 em 1998 para 14,5 em 2010.

Segundo a raça/cor no ano de 2010, 49,6% dos casos notificados no Brasil eram brancos, 38,6% pardos; 10,8% pretos; 8,1%, amarelos; 0,4%, indígenas. Quanto à escolaridade, também em 2010, 14,2% do total de indivíduos notificados tinham até a quarta série do ensino fundamental; 27,4% entre a quinta e a oitava série do ensino fundamental; 20,1% ensino médio; 8,2% ensino superior; 2,4% eram analfabetos. Na avaliação da associação entre escolaridade e sexo, em 2010 observa-se que o analfabetismo é maior no sexo feminino, ficando o sexo masculino com uma maior proporção de casos de aids com ensino médio e superior.

Com relação à categoria de exposição dos casos de aids existem algumas particularidades quanto ao sexo; em indivíduos do sexo masculino de 13 anos e mais, 30,4% dos casos notificados em 1998 ocorreram entre heterossexuais, em 2010 este percentual passou para 42,4%. Do total de 15.026 casos de aids no sexo masculino notificados, no ano de 2010 a maior parte (42,4%) eram heterossexuais, 29,9% eram homossexuais/ bissexuais, a maior parte (42,4%) são heterossexuais, apenas 5,0% eram usuários de drogas injetáveis. Entre indivíduos adultos do sexo masculino houve aumento na proporção de casos de aids entre heterossexuais, passando de 30,3%, em 1998, para 45,2%, em 2008. Observou-se uma tendência de estabilização na proporção de casos de aids entre homossexuais masculino (HSH), a partir do ano 2000. No entanto, na faixa de 13 a 24 anos, verificou-se aumento na proporção de casos de aids, passando de 35%, em 2000, para 42,7%, em 2010<sup>122</sup>.

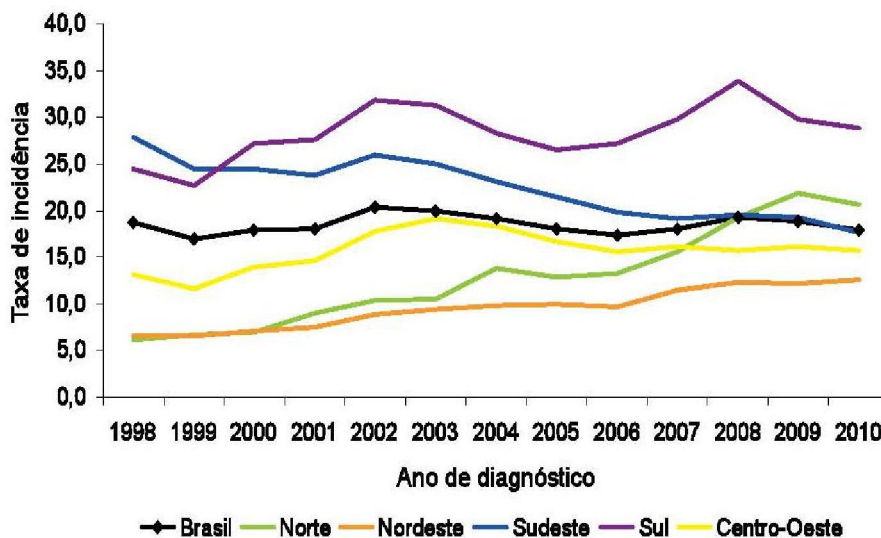
Em ambos os sexos, observou-se redução importante dos casos por uso de drogas injetáveis e a persistência do aumento proporcional da transmissão heterossexual. Apesar do crescimento no número de casos entre as mulheres, nos últimos anos, estudo recente mostra que os homossexuais masculinos (HSH) e usuários de drogas injetáveis (UDI) masculinos continuam apresentando risco maior do que na população geral, com taxas de incidência em torno de 15 vezes maiores do que os heterossexuais<sup>44</sup>. Com relação ao sexo feminino, do total de 8.210 casos 83,1% são heterossexuais, 2,2% UDI, 0,9% transmissão vertical e 13,8% ignorados.

Uma redução proporcional dos casos devido à transmissão vertical em menores de 13 anos e em menores de um ano também é observada em 2010. O número crescente de casos entre as mulheres e entre as camadas mais pobres da população, além do aumento da incidência em cidades pequenas e no interior do país são as atuais tendências da epidemia<sup>129</sup>.



Ao longo dos últimos 13 anos observou-se uma estabilização da taxa de incidência no Brasil, mas segundo as regiões a taxa diminuiu apenas na Região Sudeste que representa 56,4% do total de casos acumulados no país, passou de 27,8% em 1998 para 17,6 em 2010. Para as demais regiões foi observado um aumento das taxas de incidência (Figura 3).

**Figura 3. Taxa de incidência de aids por regiões brasileiras. 2000-2010**

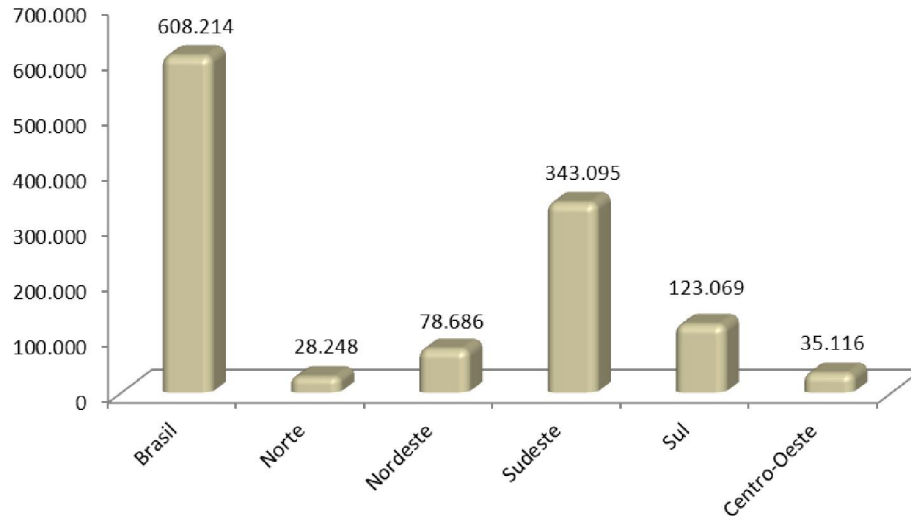


Fonte:MS/SVS/Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais.  
 População: MS/SE/DATASUS em <www.datasus.gov.br no menu informações em saúde>  
 Demográficos e socioeconômicos, acessado em 21/11/2011.  
 NOTA: (1) Casos notificados no SINAN e registrados no SISCEL até 30/06/2010 e SIM de 2000 a 2009

A Região Sudeste contribuía de forma mais expressiva para os valores elevados das taxas de incidência no país; porém, a partir de 2007, nota-se que a Região Sul passa a ter maior participação nesse valor elevado. A diminuição da incidência dos casos na Região Sudeste influenciou de forma determinante a estabilização da taxa do país. De 1980 a junho de 2011, foram notificados um total de 343.095 casos de aids na Região Sudeste, o que corresponde a mais do que a metade (56,4%) do total de casos registrados no Brasil desde o início da epidemia.

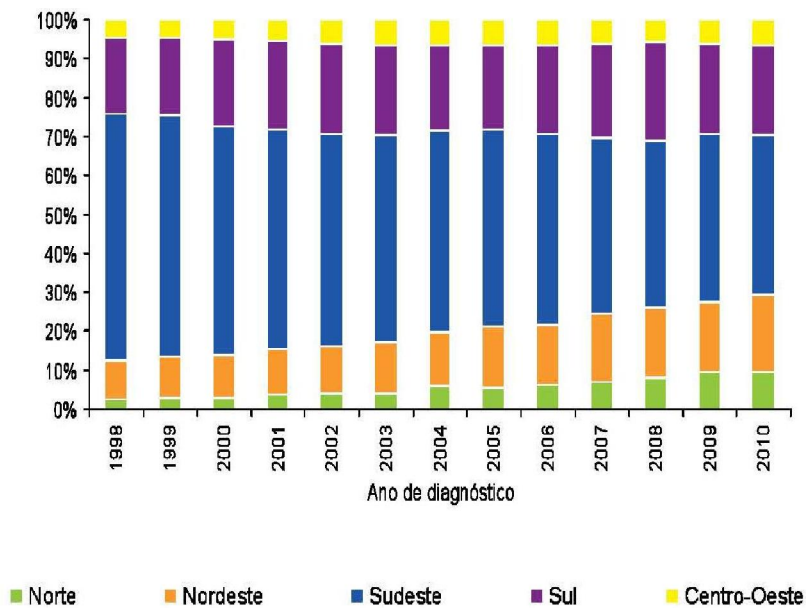
Até 2010 o Brasil notificou 608.214 casos de aids sendo 343.095 (56,4%) na Região Sudeste conforme Figura 4. Em 2010, do total de 34.218 casos novos de aids notificados 14.142 (41,3%) foram notificados na Região Sudeste (Figura 5).

**Figura 4. Casos de aids notificados no Brasil por região, 1980-2010.**



Fonte: Boletim Epidemiológico Aids/DST 2011 - Ministério da Saúde

**Figura 5. Distribuição percentual de casos de aids por região de residência e ano de diagnóstico, Brasil, 1998 a 2010.**



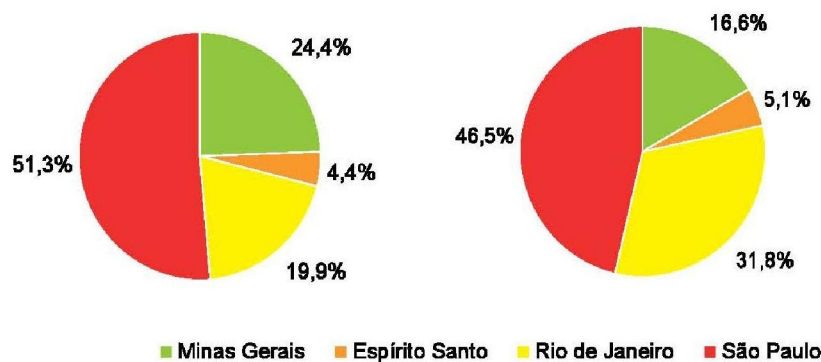
Fonte: MS/SVS/Departamento de DST,Aids e Hepatites Virais.

Nota: (1) Casos notificados no Sinan até 30/06/2011. Dados preliminares para os últimos cinco anos.

**Figura 6. Distribuição percentual da população geral e casos de aids notificados por estado da Região Sudeste do Brasil, 2010.**

- Distribuição percentual da população por estado.  
Região Sudeste, 2010 (IBGE)

Distribuição percentual de casos de aids por estado.  
Região Sudeste, 2010



O Estado do Rio de Janeiro, atualmente com 19,9% da população da região sudeste, e 84.197 casos notificados é o segundo maior em número de notificações na região sudeste, ficando com 31,8% dos casos, abaixo apenas do Estado de São Paulo com 51,3% da população geral do sudeste, apresentando 46,5% de todos os casos de aids da região (Figura 6). O Estado de São Paulo, apesar de estar situado na única região com diminuição da incidência nacional de casos de AIDS, é um dos oito estados com taxa de incidência maior que a média nacional (17,9/100.000 hab.). Até 2010 o estado do Rio de Janeiro era o quinto (28,2/100.000 hab.) no ranking nacional com maior taxa de incidência, a sua frente apenas os Estados de Rio Grande do Sul (37,6), Roraima (35,7), Amazonas (30,9) e Santa Catarina (30,2). Porém, apesar do Rio de Janeiro possuir uma taxa acima da taxa nacional, observa-se uma diminuição de 2,5 casos de 1998 (30,7/1000.000 hab.) para 2010 (28,2/100.000 hab.).

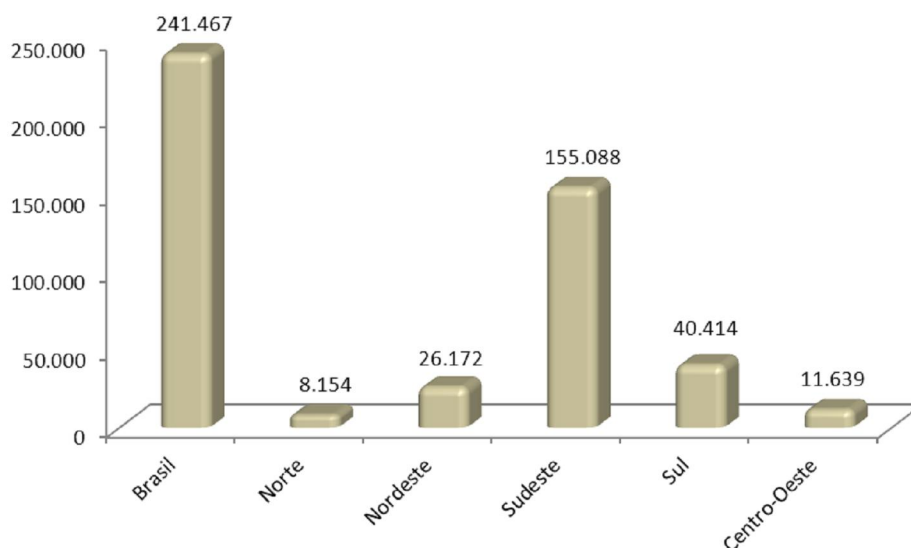
Ainda em referência ao estado do Rio de Janeiro, o município de Japeri é o que possui maior taxa de incidência (54,5/100.000 hab.), seguido de Magé (40,0/100.000), São João de Meriti (36,2/100.000) e Niterói com 35,3/100.000 hab. O município do Rio de Janeiro é o quinto com maior taxa de incidência no estado, porém ao longo da epidemia vem apresentando queda com tendência de estabilização da mesma. De 1998 a 2010 teve uma queda considerável, em 1998 com uma taxa de 42,6/100.000 habitantes passou a uma taxa de 34,7/100.000 hab. em 2010.

A cidade do Rio de Janeiro, semelhante ao que ocorre com o Estado é a segunda cidade com maior taxa de incidências (34,7/100.000 hab.) na região Sudeste, ficando atrás da cidade de Vitória/ES (35,1/100.000 hab.), que

apresentaram taxas bem maiores que a média estadual (28,2/100.000 hab.) e até mesmo que a média nacional (17,9/ 100.000hab.).

De 1980 a 2010, no Brasil, ocorreram 241.469 óbitos tendo como causa básica a aids, a maioria deles (64,2%) concentrada na Região Sudeste seguido da Região Sul (16,7%) e Nordeste (10,8%). Em 2010 ocorreram 11.965 óbitos, com coeficiente bruto de mortalidade de 6,3/100.000 habitantes. Considerando o coeficiente de mortalidade padronizado (População brasileira de 2000 pelo IBGE), nos últimos 10 anos observa-se redução de 11,1% na mortalidade por aids no Brasil, mas segundo as regiões a mortalidade aumentou no Norte, Nordeste e Sul, diminuiu no Sudeste, e estabilizou-se no Centro-Oeste<sup>122</sup>.

**Figura 7. Óbitos relacionados à aids no Brasil e por região de 1980 a 2010.**



Fonte: Boletim Epidemiológico Aids/DST 2011 - Ministério da Saúde

De acordo com o sexo, constata-se que, no ano de 2010, o coeficiente de mortalidade no sexo masculino foi duas vezes maior que no sexo feminino, com valores de 8,2 e 4,2 por 100.000 habitantes, respectivamente.

Semelhante ao que foi observado quanto à taxa de incidência, o Estado do Rio de Janeiro tem um coeficiente de mortalidade de 10,3/100.000 hab. em 2010, também ficou entre as sete Unidades Federativas com coeficiente de mortalidade acima da média nacional. O Estado do Rio Grande do Sul (13,6/100.000 hab.), Santa Catarina (9,0), Amazonas (8,0), São Paulo (7,2) e Roraima (7,1) também apresentam uma taxa acima da média nacional que foi de 6,2/100.000 hab. O

Estado de São Paulo foi o que apresentou a maior redução do coeficiente de mortalidade por aids, passando de 11,3/100.00 habitantes em 2000 para 7,2 em 2010<sup>122</sup>.

Com relação ao coeficiente de mortalidade por aids nas regiões, para o ano de 2010, o coeficiente de mortalidade bruto na Região Sudeste foi de 7,1/100.000 habitantes, superior à media nacional (6,3). O Estado do Rio de Janeiro, no mesmo ano apresentou o maior coeficiente de mortalidade da região (10,3/100.000 hab.), seguido por São Paulo (7,2), Espírito Santo (6,1), e Minas Gerais (4,3).

Embora o padrão da mortalidade precoce por HIV/Aids no Brasil ainda esteja relacionado com doenças infecciosas e infecções oportunistas<sup>130</sup>, observa-se atualmente o aumento da incidência de doenças não-definidoras de aids<sup>85 131 132</sup>.

No Rio de Janeiro, Rapparini e col. (1995) estudando pacientes internados no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), mostraram que, em 1988, 58,3% dos pacientes hospitalizados por condições clínicas relacionadas à aids evoluíam para o óbito durante a internação, enquanto que em 1994 esse coeficiente foi reduzido para 24,7%<sup>133</sup>.

Segundo Resende e col. em 2010, numa recente análise das declarações de óbito do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde, com menção de HIV/Aids, em qualquer campo de preenchimento da ficha, destacou que, entre 2000 e 2007, houve um significativo aumento de 2,5% para 7% no percentual de óbitos com causa básica não relacionada ao HIV/Aids, indicando um crescente impacto de outros agravos (ex. neoplasias malignas, doenças cardiovasculares, doenças do aparelho digestivo e respiratório, doenças metabólicas e endocrinológicas, hepatites virais, e causas externas), na sobrevivência das pessoas com HIV/Aids<sup>132</sup>.

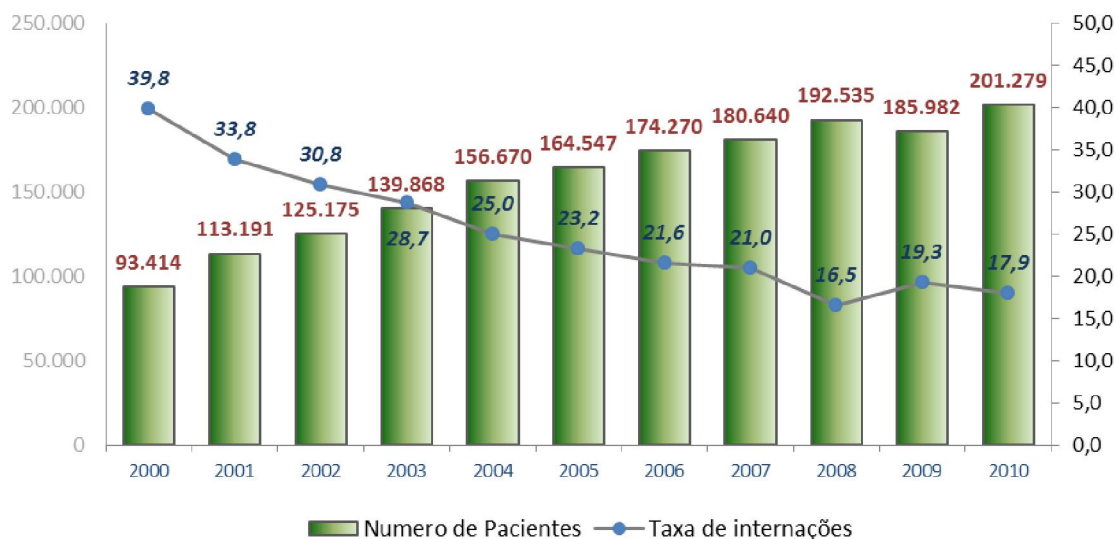
Assim como as causas de óbitos vem se modificando ao longo da epidemia, as internações também vêm se modificando e apresentando uma diminuição na taxa de incidência das doenças definidoras ou relacionadas comparado com as doenças não definidoras ou não relacionadas<sup>134 135</sup>.

### 2.3.1. Internações e eventos mórbidos no Brasil

A política para a assistência aos indivíduos infectados pelo HIV e/ou com AIDS no Brasil, além da distribuição gratuita dos medicamentos antirretrovirais visa à redução das internações hospitalares e para isso inclui também outras modalidades assistenciais como assistência ambulatorial especializada, hospital-dia e assistência domiciliar terapêutica.

As informações mais relevantes e atualizadas sobre internações em AIDS são disponibilizadas pelo Ministério da Saúde. As duas principais fontes são o Sistema de Monitoramento de Indicadores do programa de DST e AIDS (Monitoraids), sistema que fornece dados clínicos, laboratoriais, sóciodemográficos e econômicos<sup>136</sup> e o Sistema de informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS), sistema gerido pela Secretaria de Assistência à Saúde, em conjunto com as Secretarias Estaduais de Saúde e as Secretarias Municipais de Saúde. Apesar da sua finalidade de fornecer dados sobre internações hospitalares, estas informações abrangem apenas as realizadas pelo SUS, portanto não é um sistema universal, pois as internações em hospitais privados não conveniados ao SUS não são incluídas.

**Figura 8. Taxa de Internações por AIDS no Sistema Único de Saúde (SUS) por paciente em uso de Terapia antirretroviral, Brasil. 2000-2010.**

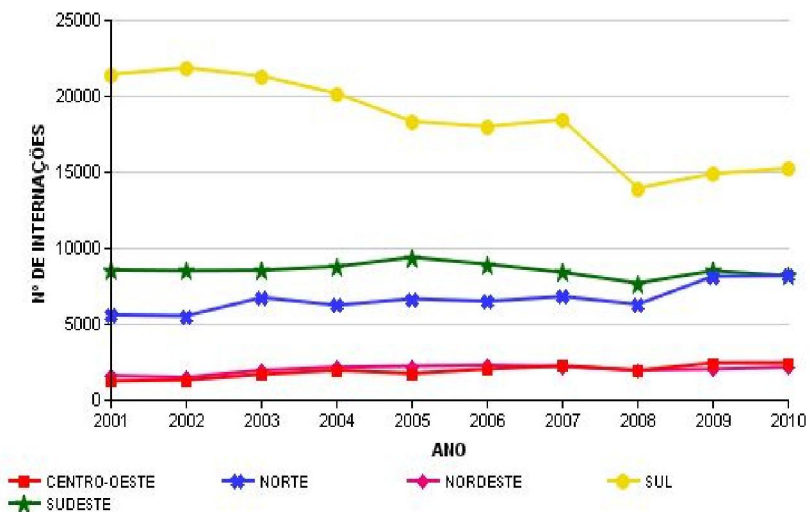


Fonte: SICLOM - Sistema de Controle Logístico de Medicamentos; SIH/SUS - Sistema de Informações Hospitalares do SUS

Dados do Ministério da Saúde demonstram que semelhante aos países desenvolvidos, o número de internações de portadores de HIV/AIDS no Brasil também tem mostrado uma diminuição ao longo dos anos<sup>135-137</sup>. De 2000 a 2010 ocorreu uma diminuição de 21.8% nas taxas de incidência das internações, principalmente nos pacientes em uso de antirretrovirais (Figura 8).

O Sul do Brasil é a região que possui maior número de internações por AIDS no SUS, segundo os dados do Ministério da Saúde, seguido da região sudeste como mostra o figura9.

**Figura 9. Número de internações por AIDS segundo região. Brasil, 2001-2010**



Fonte: SICLOM - Sistema de Controle Logístico de Medicamentos; SIH/SUS - Sistema de Informações Hospitalares do SUS

As unidades hospitalares participantes do SUS (públicas ou particulares conveniadas) enviam as informações das internações efetuadas através da Autorização de Internação Hospitalar (AIH), para os gestores municipais ou estaduais. Estas informações são processadas no DATASUS, gerando os créditos referentes aos serviços prestados e constituindo uma valiosa base de dados de morbidade hospitalar, por conter informações de grande parte das internações hospitalares realizadas no Brasil.

Os dados mais atualizados são fornecidos pelo Ministério da Saúde através do Sistema de Monitoramento de Indicadores do programa de DST e AIDS (Monitoraids), que fornece dados clínicos, laboratoriais, sócio-demográficos e econômico do Ministério da Saúde<sup>136</sup>.

Tendo como base os dados oficiais do SUS, Dourado e colaboradores avaliaram a epidemia de AIDS no período pós-HAART e concluíram que o percentual de internações por AIDS no SUS não se modificou ao longo do tempo, no entanto, foi registrado um menor número de internações entre pacientes que estavam em uso de TARV<sup>137</sup>.

Poucos estudos têm sido feitos no Brasil para avaliação direta do evento internação hospitalar. A maioria dos estudos que avaliam internações tem como principal objetivo descrever ou estimar as taxas de mortalidade e morbidade<sup>130-133</sup><sup>138</sup>. Aspectos clínicos e epidemiológicos dos pacientes internados<sup>134 135</sup>, tempo decorrido do início do HAART até a primeira internação por doença oportunista<sup>139</sup> e custos da internação hospitalar por AIDS<sup>140</sup> também foram estudados.

No estudo conduzido por Rapparini e col., realizado no Rio de Janeiro em 1995, foram avaliados apenas pacientes internados em um hospital universitário, e os resultados mostraram que, em 1988, 58,3% dos pacientes hospitalizados por condições clínicas relacionadas à AIDS evoluíram para o óbito durante a internação, enquanto que em 1994 esse coeficiente foi reduzido para 24,7%<sup>133</sup>.

Ainda no Rio de Janeiro, Passoni e col. em 2003, em uma coorte com 143 pacientes, sendo 72,7% com doença definidora; 27,3% com CD4<200/mm<sup>3</sup>, acompanhados no Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital dos Servidores do Rio de Janeiro no período de 1993 a 2003, registrou em 1996, quando apenas 2,1% dos pacientes estavam em uso de HAART, 31,8 mortes por 100 pessoas-ano, número que caiu, em 2003 para 10,4 mortes/100 pessoas-ano, quando 83,6% dos pacientes faziam uso de HAART<sup>138</sup>.

Os estudos sobre mortalidade e morbidade mais recentes foram os conduzidos por Rezende e col. (2010), Pacheco e col. (2008) e por Grinsztejn e col., (2009) em pacientes do Rio de Janeiro. No primeiro e no segundo, os autores, com dados de certidão de óbito ocorridos de 2000 a 2007 e 1999 a 2004, respectivamente, observaram o aumento na incidência de doenças não relacionadas de aids em relação às doenças definidoras como causa de óbitos. No terceiro, Grinsztejn e colaboradores reforçam o aumento na incidência de doenças não relacionadas ao HIV, principalmente as doenças infecciosas, porém chamam a atenção para a persistência das doenças definidoras e oportunistas nas causas de óbitos no Brasil<sup>40 130 132</sup>.



Em 1998, também no Rio de Janeiro, na avaliação dos descritores de mortalidade em pacientes hospitalizados, trabalho realizado com 240 pacientes internados em um hospital universitário entre 1990 e 1994, encontrou-se uma média de permanência de 31,3 dias em 1990, e 25,3 em 1994. Uma das conclusões do estudo foi que o tempo de internação vem diminuindo ao longo dos anos<sup>134</sup>.

Soares e col., em um estudo conduzido no Piauí, no qual avaliaram uma amostra de 828 pacientes HIV/AIDS internados de 2001 a 2004, com objetivo de analisar suas características clínicas e epidemiológicas, encontraram uma média de internação por paciente de 1,5, com uma taxa de mortalidade de 30,7%. Dos 254 pacientes que foram a óbito, 194 (76,4%) morreram durante a primeira internação e, 44 (17,3%) destes nas primeiras 48 horas desta internação<sup>135</sup>.

Em 1998, no Ceará, em estudo realizado para avaliar os custos diretos de internações em portadores de AIDS, no período de julho de 1997 a julho de 1998, o número de admissões foi de 653 para 416 pacientes em acompanhamento, com uma média de 150 internações/ano e 1,57 para cada paciente, 69% dos pacientes tiveram uma internação/ano, seguida de 18,8% com duas internações/ano. O tempo de permanência foi de 15 dias em média<sup>140</sup>.

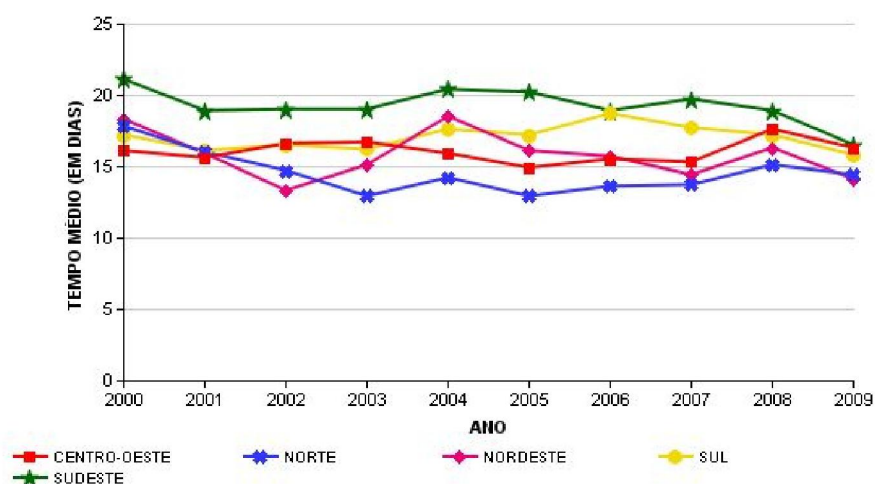
Não são conhecidos, até o momento, estudos brasileiros que avaliem exclusivamente as internações e os eventos mórbidos graves em pacientes com AIDS, quanto aos fatores determinantes da sua ocorrência. Tampouco, se conhecem estudos que utilizem análise de sobrevivência para avaliar o tempo decorrido a partir da data da infecção pelo HIV até a primeira internação. Frequentemente essas análises são realizadas tendo como desfecho o óbito e desfechos clínicos, raramente a internação. Por outro lado, a contagem do tempo a partir do diagnóstico do HIV é pouco comum, uma vez que o exame pode ser realizado muito posteriormente à aquisição da infecção. Na maioria das vezes a contagem do tempo se dá a partir do diagnóstico da AIDS ou do início do tratamento.

No Brasil, Marins e col., avaliando casos de AIDS notificados ao Ministério da Saúde, encontraram sobrevida de 6,8 meses para os casos diagnosticados antes de 1989, 18 meses para os diagnosticados em 1995 e 58 meses para os diagnosticados em 1996<sup>11</sup>. Mais recentemente, Campos e col. avaliando o período de 1986 a 2002, encontraram no Brasil taxas de sobrevida muito semelhantes às de estudos conduzidos em países desenvolvidos, com mediana de 22 meses após

diagnóstico de AIDS pelo critério CDC-93. Nesse estudo, também foram indicadores de maior sobrevivência a ausência de AIDS no início do acompanhamento clínico e o uso de HAART.

Em 2008 em uma coorte no Rio de Janeiro, Braga e colaboradores estimando o tempo transcorrido entre a introdução do 1º esquema de tratamento HAART e a 1ª internação por doença oportunista (DO) associada à AIDS encontrou que de 801 indivíduos em uso de HAART, 89 (11%) foram internados por desenvolverem DO, 13 (2%) evoluíram para óbito, 91 (11%) internaram-se por outras causas. Os autores concluíram que a ocorrência de internação é bastante rara após o advento da HAART e o tempo até a 1ª internação depende do CD4 basal, da ocorrência de internação antes da HAART e da presença de doenças não relacionadas à AIDS<sup>139</sup>.

**Figura 10. Tempo médio (em dias) de permanência da internação por AIDS segundo a grande região. Brasil, 2000-2009**



Fonte:SIH/SUS

Um estudo australiano avaliou 842 pacientes atendidos entre 1999 e 2007 para estimar a taxa de hospitalização, fatores de risco e diagnósticos associados às internações. Os autores estimaram, que o risco de internação hospitalar, aumenta com o maior tempo de infecção pelo HIV, idade avançada, baixa contagem de CD4, alta carga viral, esquema terapêutico, AIDS prévio e ano calendário. Indivíduos com mais de 12 anos de infecção pelo HIV tiveram risco 2,4 vezes maior de internar que os com até quatro anos de infecção<sup>69</sup>.

O tempo de permanência também vem diminuindo ao longo do tempo. Em 1998, Thuler e col. em estudo com 240 pacientes hospitalizados para avaliar a mortalidade em pacientes internados em um hospital universitário de 1990 a 1994, encontrou uma média de permanência de 31,3 dias em 1990, e 25,3 em 1994<sup>134</sup>. No Ceará em 1998 o tempo de permanência de 15 dias em média<sup>140</sup>, semelhante à média nacional (figura 10).

Dados do Ministério da Saúde demonstraram que para as grandes regiões a média de permanência estava entre 15 a 20 dias em 2009, conforme figura 10.

Atualmente, existem 608.214 pessoas vivendo com HIV/AIDS e mais de 200 mil pacientes HIV positivos estão em terapia antirretroviral (TARV) no Brasil<sup>45</sup>. Com a diminuição da mortalidade já alcançada, estudos que avaliem a ocorrência de eventos intermediários passam a ser valorizados no controle da epidemia. Para a saúde pública a internação hospitalar além do impacto no orçamento das instituições de saúde, pode representar falha de estratégia na elaboração ou na execução das diretrizes estabelecidas<sup>137 141</sup>. O Programa Nacional de Aids do Brasil já se mostrou eficaz especialmente na diminuição da mortalidade e da incidência, porém a epidemia continua e está se modificando<sup>124 126 137 142-144</sup>. É necessário estar atento a toda e qualquer mudança que possa interferir no funcionamento deste programa.

Com o advento da epidemia de aids, o Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC) passou a prestar assistência aos portadores da infecção pelo HIV e desenvolveu, então, a infraestrutura necessária para o atendimento adequado destes pacientes. O Ipec foi pioneiro, no Rio de Janeiro, na prestação de assistência domiciliar ao paciente vivendo com HIV/Aids e uma das primeiras instituições do país a estabelecer um hospital-dia, adotando, assim, uma estratégia que privilegia o tratamento ambulatorial. Paralelamente à organização da assistência, foi estruturada a pesquisa em HIV/Aids, sendo esta atualmente uma das principais linhas de pesquisa desta instituição

Desde 1986 o Ipec mantém uma coorte de pacientes com HIV/Aids em acompanhamento ambulatorial regular, contando atualmente com 4.120 pacientes cadastrados. A instituição dispõe de leitos hospitalares, com infraestrutura para atendimento de urgências e emergências, e possui um banco de dados eletrônico com todas as informações clínicas e laboratoriais sobre estes pacientes.

### 3. JUSTIFICATIVA

Pouco se sabe sobre as tendências do grave processo nosológico que ocorre nos pacientes infectados pelo HIV na fase precoce da progressão da doença. As causas de morbidade grave levando a internação ou morte em pacientes infectados pelo HIV estão mal descritas na era HAART, em parte porque, na maioria das coortes, apenas as doenças definidoras de aids e quadros específicos como toxicidade farmacológica, doenças cardiovasculares ou neoplasias são registrados e documentados de modo sistemático<sup>15 27 32 35 83 145 146</sup>. Embora essas informações sejam muito valiosas na identificação das prioridades para o tratamento e a melhoria da qualidade de vida dos pacientes apenas algumas coortes têm capacidade de coletar e compartilhar esses dados.

O Brasil agora ocupa uma posição única como um país em desenvolvimento com mais de 200.000 pacientes recebendo HAART. Desde 1996, o Ministério da Saúde iniciou o programa de acesso universal a TARV para todas as pessoas infectadas pelo HIV. Medicamentos para prevenir e tratar doenças oportunistas estão disponíveis nos serviços de referência em HIV/Aids desde o início da epidemia. Entretanto, medicamentos - como hipoglicemiantes, anti-hipertensivos, antilipemiantes e antidepressivos - necessários para o tratamento dos eventos mórbidos que muitas vezes surgem como complicação do uso de TARV e com frequência acabam ocasionado uma internação, não têm a mesma disponibilidade que os antirretrovirais. Além disso, as estimativas do equilíbrio de custo-efetividade dos esquemas antirretrovirais<sup>147 148</sup> não podem excluir as doenças não-definidoras de aids, que demonstraram ter relação com algum grau de imunodeficiência ou carga viral não controlada<sup>149 150</sup>.

Como os indivíduos infectados pelo HIV apresentam, atualmente, maior expectativa de vida, os dados de internações tornaram-se uma medida de resultado valiosa e são um componente importante na avaliação dos custos de saúde e de cuidados nesta população. Portanto, os dados sobre as taxas de hospitalização na era pós-HAART são úteis tanto para o planejamento econômico em saúde como para o desenvolvimento de estratégias para melhorar a saúde de pacientes com infecção HIV.

Em países como o Brasil, onde não há fila de espera para recebimento dos antirretrovirais, descrições detalhadas acerca da progressão da infecção pelo HIV na vigência de tratamento (incluindo internações, eventos mórbidos graves e mortalidade, relacionados ou não com a aids) são de extrema importância.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1. Objetivo Principal**

Estudar o perfil das internações e os eventos mórbidos graves dos pacientes infectados pelo HIV da coorte do Ipec durante o período de 2000 a 2010

### **4.2. Primeiro artigo (Incidence and determinants of severe morbidity among HIV-infected patients from Rio de Janeiro, Brazil, 2000-2010)**

- Calcular a taxa de incidência de eventos mórbidos que levaram a hospitalização dos pacientes com HIV/Aids.
- Determinar os fatores associados a incidência desses eventos.

### **4.3. Segundo artigo (Internação por HIV: tempo decorrido a partir do diagnóstico e fatores de risco associados)**

Determinar o tempo decorrido entre o diagnóstico da infecção pelo HIV até a ocorrência da primeira internação hospitalar e identificar os fatores de risco associados às hospitalizações dos indivíduos com sorologia positiva para HIV

## **1º artigo. Incidence and determinants of severe morbidity among HIV-infected patients from Rio de Janeiro, Brazil, 2000-2010**

### **Abstract**

**Background:** The wide-spread use of highly active antiretroviral therapy (HAART) has significantly decreased mortality from human immunodeficiency virus (HIV) infection and has determined a shift from AIDS-related morbidity, in particular in high-income settings. Severe morbidity leading to hospitalization in HIV-infected patients is valuable information for identifying priorities for case management and improving the quality of life of patients with a chronic disease requiring life-long treatment.

**Methods:** This study describes overall, AIDS and non-AIDS related severe morbidity as well as mortality and its determinants in the cohort of HIV-infected individuals from Evandro Chagas Research Institute (IPEC) of the Oswaldo Cruz Foundation in Rio de Janeiro, Brazil. Study population included adult patients actively followed from 2000 to 2010. Severe morbidity was defined as the clinical diagnoses at hospitalization discharge. Events were systematically checked and validated by two clinicians highly experienced in the management of HIV infection. Poisson regression modeling was used to estimate rates. As each patient contributed to multiple years of observations, generalized estimating equations were used to adjust for within subject correlation.

**Findings:** Between January 2000 and December 2010, 3537 patients were followed for a total of 16,960 person-years (PY) of follow-up. The annual incidence rate of severe morbidity, of AIDS and non-AIDS related events, and of deaths significantly decreased over the years, from, respectively, 36.6, 12.9, 23.7, and 3.2 per 100PY in 2000 to 25.3, 7.9, 17.4, and 1.9 per 100PY in 2010. The annual incidence rates of non-AIDS events surpassed that of AIDS-events during the entire study period. Low CD4 cell count was associated with a higher incidence rate of AIDS and non-AIDS related events as well as with the incidence rate of specific non-AIDS events (bacterial infections, toxicities, cardiovascular, renal and respiratory diseases).

**Conclusions:** Immune restoration as a result of increased HAART access effectively reduced AIDS and non-AIDS related severe morbidity.

**Incidência e fatores determinantes da morbidade grave entre pacientes infectados pelo HIV – Rio de Janeiro, Brasil, 2000-2010.**

## **Resumo**

**Introdução:** O uso disseminado de terapia antiretroviral altamente ativa (HAART) diminuiu significativamente a mortalidade por vírus da imunodeficiência humana (HIV) e determinou uma mudança de morbidade relacionada à Aids, em especial nos países de alta renda. Morbidade grave levando à hospitalização em pacientes infectados pelo HIV é uma informação valiosa para a identificação de prioridades para a gestão de processos e melhoria da qualidade de vida de pacientes com uma doença crônica que requer tratamento ao longo da vida.

**Objetivo:** Este estudo descreve a morbidade grave geral, relacionado ou não com a Aids, bem como seus fatores determinantes na coorte de indivíduos infectados pelo HIV do Instituto de Pesquisa Evandro Chagas (IPEC) da Fundação Oswaldo Cruz, no Rio de Janeiro, Brasil.

**Métodos:** A população do estudo incluiu pacientes adultos em acompanhamento ativo entre 2000 e 2010. A morbidade grave foi definida como sendo os diagnósticos clínicos ou laboratoriais registrados na saída da internação. Estes eventos foram sistematicamente verificados e validados por dois médicos altamente experientes no tratamento da infecção pelo HIV. O modelo de regressão de Poisson foi usado para estimar as taxas. Como cada paciente contribuiu para vários anos de observações, foram usadas nas estimativas equações generalizadas para ajustar a correlação dentro dos indivíduos.

**Resultados:** Entre janeiro de 2000 e dezembro de 2010, 3.537 pacientes foram acompanhados num total de 16.960 pessoas-ano (PY). A taxa de incidência anual de morbidade de eventos graves, eventos relacionados à Aids e não-Aids, e de mortes diminuiu significativamente ao longo dos anos, partindo de, respectivamente, 36,6, 12,9, 23,7 e 3,2 por 100PY em 2000, para 25,3, 7,9, 17,4, e 1,9 por 100PY em 2010. As taxas de incidência anual de eventos não-Aids ultrapassou a de eventos Aids durante o período de estudo. A baixa contagem de células CD4 foi associada a uma maior taxa de incidência de eventos relacionados à Aids e não-Aids, bem como com a taxa de incidência de determinados eventos não-Aids (infecções bacterianas, toxicidade, cardiovasculares, doenças renais e respiratórias).

**Conclusões:** A restauração imune, como resultado do aumento do acesso HAART reduz de forma eficaz a morbidade grave relacionada ou não à Aids

## **Introduction**

The wide-spread use of highly active antiretroviral therapy (HAART) has significantly decreased mortality from human immunodeficiency virus (HIV) infection. As a consequence of increased survival, non-AIDS defining conditions, specifically severe infections, end stage liver and renal diseases, cardiovascular disease, and malignancies are the major causes of morbidity in high-income countries<sup>1-4</sup>. In Brazil, though HAART has been made widely available since 1997, AIDS-related conditions remain an important cause of mortality and morbidity, while increased representation of non-AIDS defining conditions is currently observed<sup>5 6</sup>.

Causes of hospitalization in the HAART era among HIV-infected individuals have been described by observational cohorts from Europe and North America to inform HIV specialists about the trends of severe morbidity. Indeed, information on current severe disease burden can inform HIV clinicians as to the necessary efforts for screening and treatment and can be used for planning patient management with organ-specific specialists. Policy-makers can also use such information to project future areas of clinical needs and associated costs. Observational cohort studies have shown that HIV-infected individuals continue to be hospitalized at high rates 2 7 8, with a shift towards non-AIDS severe morbidity<sup>9</sup>. Few studies have addressed severe morbidity in resource limited settings, which may be also characterized by the same shift towards non-AIDS events, though infectious disease might still play a role in severe morbidity. In Brazil was not found studies evaluating the hospitalization and severe morbid events.

To understand the trends and determinants of severe morbidity in a middle-income setting with access to HAART, we studied all hospitalizations occurring from 2000 to 2010 among the HIV-infected individuals followed at the Evandro Chagas Research Institute (IPEC) of the Oswaldo Cruz Foundation in Rio de Janeiro, Brazil.

## **Methods**

### **Study population**

The Evandro Chagas Clinical Research Institute (IPEC) has provided care to HIV-infected patients in Rio de Janeiro since 1986. An observational, longitudinal, clinical database has been maintained on patients receiving primary HIV care in the clinic since 1998. Longitudinal data are updated regularly using outpatient and



inpatient clinical documentation, laboratory testing results, and pharmacy records. Prescription of antiretroviral therapy (drug, dates of use, and dose) is documented by the medical provider and support staff in the clinical records. Trained abstractors record all this information onto standardized forms for processing. For more details on the cohort please see references<sup>10-12</sup>. The study population included all adult patients (age  $\geq 18$  years) actively followed in the cohort from 2000 to 2010.

#### Validação

For this study was done to validate the data collection instrument (discharge summary) and morbid events obtained from the discharge summary. For validation of the discharge summary of the survey was conducted in 100 diagnostic records and compared with the diagnoses found in the discharge summary. To validate the diagnoses found in the discharge summary was conducted on a sample of 244 events a review of medical records to confirm the diagnoses found in the discharge summary. The validation was to classify the events within four diagnostic categories (A, B, C, D) based on the possibility of definitive diagnosis is probable, possible or impossible respectively.

#### Definitions

A severe morbidity was defined by the clinical diagnoses associated with a hospitalization. For each hospitalization, all diagnoses listed in the hospital records at hospitalization discharge were counted as a separate event. That is, one hospitalization could be associated with several clinical diagnoses, and, in this case, each diagnosis was taken into account. Dates of admission and discharge were captured among both discharged patients and those who died during admission.

The International Classification of Diseases (ICD-10) was used for diagnosis coding. Diagnoses were then categorized into 24 categories as follows: AIDS, Non-AIDS malignancies, Bacterial, Viral, Parasitic, Fungal, Cardiovascular, Hepatic not-viral related, Hepatic viral-related, Digestive, Psychiatric, Hematological, Renal, Endocrine, Dermatological, Gynecological, Neurological, Ophthalmological, Respiratory, Rheumatologic, Trauma, Toxicities, Signs and syndromes, and Other. As some ICD-10 codes could be allocated to several categories, we considered a hierarchical classification with a decreasing order of priority given by AIDS-events, non-AIDS malignancies, infections and then systemic events. Signs and syndromes were considered as events if they were not reported along with other diagnoses

within a specific hospitalization. Hospitalizations due to a non-morbid cause (check-ups, chemotherapy, addiction withdrawal, and more generally Z codes of the ICD-10 classification), whatever the duration of the stay, were not considered to be associated with severe morbidity and were not included in this analysis. All events retrieved from the database were systematically checked and validated by 2 clinicians highly experienced in the management of HIV infection.

Age at each year was calculated from the date of birth. Presumed mode of HIV exposure was classified, in order, into injection drug use (IDU), men who have sex with men (MSM, includes bisexuals), heterosexual transmission, other (includes blood transfusion and others), and unknown. Yearly CD4 cell counts and HIV RNA viral loads were defined as the mean value of all measurements taken in a specific calendar year. CD4 cell counts were categorized into >500, 500-351, 350-201, 200-51,  $\leq 50$  cells/mm<sup>3</sup>. For consistency among years, 400 copies/ml of plasma HIV viral load was defined as the limit of the detection. Plasma HIV viral load was categorized into  $\leq 400$ , 401-3000, 3001-10000, 10001-100000, >100000 copies/ml. Time since first HIV positive test was calculated for each calendar year. Antiretroviral treatment was classified as individuals who used antiretroviral therapy versus those who never used antiretroviral therapy. Hepatitis B infection was defined by hepatitis B surface antigen (HBsAg) and Hepatitis C infection was defined by the presence of hepatitis C antibodies.

## **Analyses**

Descriptive analyses of the demographic and clinical characteristics of the study patients were conducted, including age, gender, presumed mode of HIV exposure, CD4 cell count, plasma HIV RNA, time since first HIV positive test, ever use of antiretroviral therapy, and hepatitis B and C infections.

Each patient contributed to multiple years of observation, one for each calendar year. Patients could enroll in the cohort at any time preceding or during the study period (1 January 2000 to 31 December 2010), and thus the number of person-years was not constant across patients or years. Within each year, we calculated the number of days of follow up. If a patient enrolled in a given year, the number of days prior to enrolment was excluded from the count of number of days of follow up for that year. End of follow up was defined by 31 December 2010, date of death or date

for last registered contact for those who were lost (> 12 months without contact), whichever occurred first.

The dependent variable was the rate of events in a calendar year. Patients could experience any number of events, all of which were counted in the present analysis. That is, individuals are not censored after a hospitalization. We calculated incidence rates of severe morbid events by year with person-time, defined as the sum of the number of days of follow up in that year, incorporated in the Poisson regression model as an offset. Generalized estimating equations (GEEs) with an auto-regressive correlation matrix and robust standard errors clustered on the patient were used to adjust for the multiple years of observation of the same patient. To assess trends over time, calendar year (2000-2010) was included in the model and the significance of the per year increase coefficient was tested. Age, CD4 cell count, plasma HIV RNA, time since first HIV positive test, ever use of antiretroviral therapy, and hepatitis B and C infections were treated as time-varying covariates. Adjusted incidence rate ratios were used to measure the degree of association of demographic and clinical factors with the incidence rate of severe morbidity, of AIDS and non-AIDS related morbidity, as well as with the incidence rate of specific non-AIDS events categories. The R Software for Statistical Computing ([www.r-project.org](http://www.r-project.org)), version 2.15.2 was used for all analyses.

## Results

Between January 2000 and December 2010, 3537 patients were followed for a total of 16960 person-years (PY) of follow-up. The mean observation time per patient was 4.8 years (median 4.0 years, interquartile range [IQR] 1.7-7.8 years).

Demographic and clinical characteristics of the study population varied significantly over the years (Table 1). The percentage of patients in the age groups 50-59 and  $\geq 60$  years of age increased from 9.1% and 2.4% in 2000 to 16.8% and 5.4% in 2010, respectively. The proportion of males increased from 56.6% in 2000 to 64.9% in 2010, and of IDUs decreased from 4.1% to 1.9% in the same years, respectively. Patients' immunological profile significantly improved with time, with 56.1% of the study population having CD4 cell counts > 500 cells/mm<sup>3</sup> and 64.4% having undetectable plasma HIV RNA in 2010. Over time, a higher percentage of the study population had more than one year since first HIV+ test (87.8% in 2010). The

prevalence of hepatitis B increased while the prevalence of hepatitis C decreased over the years. Throughout the study period, around 84% of the patients had ever used antiretroviral therapy.

During the entire study period, 2443 (69.1%) of the patients were never hospitalized. Among those who experienced a severe morbid event requiring hospitalization (1094 individuals), 4620 severe morbid events occurred. These events were reported in a total of 2443 hospitalizations; in 1160 (47.5%), 752 (30.8%), 312 (12.7%), and 219 (9.0%) hospitalizations, one, two, three, and more than three severe morbid events were reported, respectively. The mean length of stay for the hospitalizations was 19.5 days (median 12 days, interquartile range 6-24 days). During the study period, 500 deaths were observed, out of which 249 (49.8%) occurred during a hospitalization.

**Table 1: Demographic and clinical characteristics of the study population by year, IPEC/FIOCRUZ, 2000-20010.**

Years		2000	2001	2002	2003	2004
<b>Number of patients</b>		839	1004	1107	1208	1345
<b>Age in years (n,%)</b>	< 30	156 (18.6)	177 (17.6)	157 (14.2)	143 (11.8)	142 (10.6)
	30-39	342 (40.8)	415 (41.3)	449 (40.6)	460 (38.1)	462 (34.3)
	40-49	245 (29.2)	298 (29.7)	353 (31.9)	425 (35.2)	511 (38)
	50-59	76 (9.1)	85 (8.5)	107 (9.7)	135 (11.2)	180 (13.4)
	>= 60	20 (2.4)	29 (2.9)	41 (3.7)	45 (3.7)	50 (3.7)
<b>Gender(n,%)</b>	Male	475 (56.6)	577 (57.5)	652 (58.9)	726 (60.1)	829 (61.6)
	Female	364 (43.4)	427 (42.5)	455 (41.1)	482 (39.9)	516 (38.4)
<b>HIV risk(n,%)</b>	Heterosexual	422 (50.3)	508 (50.6)	558 (50.4)	595 (49.3)	649 (48.3)
	MSM	261 (31.1)	315 (31.4)	355 (32.1)	398 (32.9)	448 (33.3)
	IDU	34 (4.1)	38 (3.8)	36 (3.3)	38 (3.1)	35 (2.6)
	Other	45 (5.4)	50 (5)	53 (4.8)	56 (4.6)	59 (4.4)
	Unknown	77 (9.2)	93 (9.3)	105 (9.5)	121 (10)	154 (11.4)
<b>CD4 count(n,%)</b>	> 500	228 (32.6)	265 (33.2)	287 (32.5)	296 (31.8)	439 (37.6)
	351-500	150 (21.5)	190 (23.8)	203 (23)	214 (23)	272 (23.3)
	201-350	173 (24.7)	195 (24.4)	215 (24.3)	243 (26.1)	235 (20.1)
	51-200	109 (15.6)	121 (15.1)	148 (16.8)	141 (15.2)	161 (13.8)
	<= 50	39 (5.6)	28 (3.5)	30 (3.4)	36 (3.9)	61 (5.2)
<b>HIV RNA(n,%)</b>	<= 400	143 (20.5)	218 (27.9)	317 (35)	385 (40.8)	466 (41.3)
	401-3000	141 (20.2)	163 (20.9)	141 (15.5)	139 (14.7)	151 (13.4)
	3001-10000	118 (16.9)	109 (14)	112 (12.3)	105 (11.1)	118 (10.5)
	10001-100000	183 (26.2)	197 (25.3)	224 (24.7)	209 (22.2)	256 (22.7)
	> 100000	113 (16.2)	93 (11.9)	113 (12.5)	105 (11.1)	137 (12.1)
<b>Ever used ARV</b>	No	131 (15.6)	166 (16.5)	158 (14.3)	167 (13.8)	190 (14.1)
	Yes	708 (84.4)	838 (83.5)	949 (85.7)	1041 (86.2)	1155 (85.9)

<b>Years since HIV+(n,%)</b>	> 10	41 (4.9)	67 (6.7)	116 (10.5)	213 (17.6)	309 (23)
	> 5-10	285 (34)	358 (35.7)	399 (36)	417 (34.5)	461 (34.3)
	> 3-5	168 (20)	156 (15.5)	181 (16.4)	260 (21.5)	286 (21.3)
	> 1-3	164 (19.5)	252 (25.1)	285 (25.7)	216 (17.9)	181 (13.5)
	<= 1	181 (21.6)	171 (17)	126 (11.4)	102 (8.4)	108 (8)
					1054	1180
<b>Hepatitis B</b>	No	709 (97)	867 (96.9)	964 (96.7)	(96.4)	(95.9)
	Yes	22 (3)	28 (3.1)	33 (3.3)	39 (3.6)	50 (4.1)
					1122	
<b>Hepatitis C</b>	No	650 (87.6)	804 (88.8)	899 (88.7)	987 (88.1)	(88.1)
	Yes	92 (12.4)	101 (11.2)	115 (11.3)	133 (11.9)	151 (11.9)

Continues...

**Table 1: Demographic and clinical characteristics of the study population by year, IPEC/FIOCRUZ, 2000-20010.**

...Continuation

Years		2005	2006	2007	2008	2009	2010
<b>Number of patients</b>		1530	1815	2073	2387	2614	2850
<b>Age in years</b>	< 30	170 (11.1)	223 (12.3)	268 (12.9)	324 (13.6)	362 (13.8)	383 (13.4)
	30-39	535 (35)	590 (32.5)	661 (31.9)	747 (31.3)	804 (30.8)	862 (30.2)
	40-49	539 (35.2)	664 (36.6)	751 (36.2)	846 (35.4)	901 (34.5)	972 (34.1)
	50-59	223 (14.6)	264 (14.5)	300 (14.5)	361 (15.1)	424 (16.2)	480 (16.8)
	>= 60	63 (4.1)	74 (4.1)	93 (4.5)	109 (4.6)	123 (4.7)	153 (5.4)
				1154		1535	1682
<b>Gender</b>	Male	968 (63.3)	(63.6)	1326 (64)	(64.3)	(64.3)	(64.9)
	Female	562 (36.7)	661 (36.4)	747 (36)	852 (35.7)	932 (35.7)	999 (35.1)
<b>HIV risk</b>	Heterosexual	723 (47.3)	874 (48.2)	(48.3)	(48.2)	(47.2)	(46.7)
	MSM	512 (33.5)	610 (33.6)	704 (34)	816 (34.2)	907 (34.7)	982 (34.5)
	IDU	35 (2.3)	41 (2.3)	46 (2.2)	49 (2.1)	50 (1.9)	53 (1.9)
	Other	65 (4.2)	83 (4.6)	99 (4.8)	116 (4.9)	123 (4.7)	138 (4.8)
	Unknown	195 (12.7)	207 (11.4)	223 (10.8)	256 (10.7)	299 (11.4)	346 (12.1)
						1172	1459
<b>CD4 count</b>	> 500	511 (37.9)	626 (38.5)	745 (39.4)	883 (40)	(48.9)	(56.1)
	351-500	312 (23.1)	366 (22.5)	464 (24.6)	539 (24.4)	573 (23.9)	534 (20.5)
	201-350	265 (19.6)	375 (23)	392 (20.7)	473 (21.4)	400 (16.7)	363 (13.9)
	51-200	197 (14.6)	207 (12.7)	232 (12.3)	253 (11.5)	209 (8.7)	193 (7.4)
	<= 50	64 (4.7)	53 (3.3)	57 (3)	58 (2.6)	43 (1.8)	54 (2.1)
<b>HIV RNA</b>	<= 400	569 (43.7)	769 (49.8)	934 (52.1)	(54.7)	(61.1)	(64.4)
	401-3000	188 (14.4)	179 (11.6)	188 (10.5)	239 (11.1)	235 (10)	233 (9.1)
	3001-10000	129 (9.9)	128 (8.3)	176 (9.8)	184 (8.6)	164 (7)	153 (6)
	10001-100000	297 (22.8)	311 (20.1)	355 (19.8)	404 (18.8)	372 (15.8)	400 (15.6)
	> 100000	120 (9.2)	158 (10.2)	140 (7.8)	146 (6.8)	143 (6.1)	124 (4.8)
					1174	1436	1649
<b>Ever used ARV</b>	No	263 (17.2)	400 (22)	447 (21.6)	456 (19.1)	481 (18.4)	479 (16.8)
	Yes	1267 (82.8)	1415 (78)	1626 (78.4)	1931 (80.9)	2133 (81.6)	2371 (83.2)
<b>Years since HIV+</b>	> 10	391 (25.6)	506 (27.9)	598 (28.8)	702 (29.4)	808 (30.9)	966 (33.9)
	> 5-10	575 (37.6)	604 (33.3)	615 (29.7)	614 (25.7)	603 (23.1)	613 (21.5)
	> 3-5	228 (14.9)	195 (10.7)	189 (9.1)	263 (11)	393 (15)	470 (16.5)
	> 1-3	165 (10.8)	241 (13.3)	370 (17.8)	459 (19.2)	472 (18.1)	454 (15.9)
	<= 1	171 (11.2)	269 (14.8)	301 (14.5)	349 (14.6)	338 (12.9)	347 (12.2)
<b>Hepatitis B</b>	No	1362 (95.4)	1619 (95.5)	1812 (95.3)	2051 (94.9)	2219 (95.1)	2328 (94.5)
	Yes	65 (4.6)	76 (4.5)	90 (4.7)	111 (5.1)	115 (4.9)	136 (5.5)
<b>Hepatitis C</b>	No	1314 (88.8)	1573 (89.1)	1797 (89.7)	2069 (90.3)	2257 (90.5)	2404 (90.6)
	Yes	166 (11.2)	193 (10.9)	207 (10.3)	221 (9.7)	237 (9.5)	250 (9.4)

Over the entire study period, the incidence rate of severe morbid events was 28.4/100 PY (95% confidence interval (95%CI): 26.1, 30.9/100 PY). The annual incidence rate of severe morbid events significantly decreased from 36.6/100 PY in

2000 to 25.3/100 PY in 2010 (Table 2); annual mortality rates also decreased over the years. The decreasing trend was true for both the annual rates of AIDS related events and non-AIDS related events. The annual incidence rates of non-AIDS events surpassed that of AIDS-events during the entire study period, being on average two times higher.

**Table 2: Incidence rates per 100 person-years of severe morbid events and deaths, 2000-2010. Severe morbid events are given overall, stratified into AIDS and non-AIDS related events, and, for the non-AIDS events, stratified by type of event. Trend was tested using Poisson regression with generalized estimating equations with robust standard errors.**

Year	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	p-value	Total
<b>Overall</b>													
Events	36.6	36.9	32.4	32.4	29.5	29.0	21.7	21.0	25.1	26.7	25.3	<	4620
Deaths	3.2	4.0	2.8	3.6	4.7	4.1	3.0	3.3	2.5	2.1	1.9	<	500
<b>By type of event</b>													
AIDS related	12.9	11.9	12.3	10.6	12.2	11.7	8.1	6.7	9.1	8.6	7.9	<	1613
Non-AIDS related	23.7	24.9	20.1	21.8	17.3	17.4	13.7	14.3	16.0	18.1	17.4	0.03	3007
<b>Non-AIDS events</b>													
Bacterial	7.50	10.24	7.64	9.30	6.96	7.16	6.23	6.14	7.08	6.76	6.60	0.06	1210
Toxicities	2.28	2.39	1.99	1.37	1.15	1.85	1.07	1.28	2.00	2.90	1.78	0.48	313
Cardiovascular	2.41	1.82	1.09	1.19	1.23	1.55	1.20	1.49	0.93	1.45	1.33	0.35	231
Viral	1.74	0.91	2.18	1.00	1.06	1.11	0.57	0.64	0.98	0.83	0.80	0.01	165
<b>Non-AIDS events (continued)</b>													
Respiratory	2.54	1.48	0.60	1.19	1.56	0.66	0.57	0.64	0.75	0.58	0.49	0.01	143
Psychiatric	0.94	1.02	1.49	1.92	0.98	0.74	0.57	0.32	0.70	0.79	0.72	0.04	142
Renal	0.94	0.11	0.89	1.00	0.74	0.89	0.63	0.91	0.33	0.91	1.29	0.20	139
Digestive	0.80	1.02	0.69	1.46	0.41	0.66	0.50	0.59	0.84	0.87	0.95	0.94	135
Endocrine	1.34	2.05	0.89	0.82	0.90	0.66	0.38	0.75	0.65	0.54	0.65	0.04	130
<b>Non-AIDS events (continued)</b>													
Hepatic (viral)	0.94	1.59	0.30	0.82	0.82	0.37	0.31	0.21	0.19	0.25	0.30	0.01	75
Neurological	0.54	0.68	0.30	0.00	0.33	0.52	0.44	0.21	0.23	0.62	0.61	0.45	71
Hematological	0.67	0.34	0.79	0.55	0.57	0.44	0.19	0.21	0.14	0.54	0.46	0.30	70
Parasitic	0.27	0.34	0.20	0.46	0.08	0.30	0.44	0.21	0.33	0.21	0.30	0.94	48
Fungal	0.40	0.34	0.30	0.09	0.16	0.15	0.06	0.11	0.23	0.33	0.34	0.74	39
<b>Non-AIDS events (continued)</b>													
Signs and symptoms	0.00	0.00	0.20	0.09	0.00	0.15	0.19	0.21	0.33	0.12	0.19	0.05	27
Malignancies	0.13	0.46	0.10	0.00	0.00	0.00	0.19	0.05	0.09	0.17	0.27	0.66	23
Dermatological	0.13	0.11	0.10	0.18	0.08	0.15	0.06	0.16	0.14	0.08	0.15	0.94	21
Hepatic (non-viral)	0.00	0.00	0.20	0.27	0.16	0.00	0.00	0.05	0.05	0.04	0.04	0.27	11
Trauma	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.06	0.00	0.00	0.08	0.15	0.09	7
Rheumatological	0.13	0.00	0.00	0.09	0.08	0.00	0.00	0.05	0.00	0.00	0.00	0.05	4

Note: Categories with one or less events during the study period are not shown (gynecological, ophthalmological, and other).

Bacterial infection was the most frequent cause of non-AIDS related events with a total of 1210 events yielding a stable incidence rate over time ranging from 7.5 to 6.6 events per 100 PY in 2000 and 2010, respectively (Table 2). Toxicity, with a stable incidence rate throughout the years, was the second most frequent cause of non-AIDS related events, with an incidence rate of 1.8/100 PY in 2010. Cardiovascular disease was the third most frequent cause of non-AIDS events showing no significant trend over time and an incident rate above 1 event/100 PY in 2010. Viral, respiratory, psychiatric, endocrine and hepatic (viral related) diseases showed a statistically significant decreasing trend over the study period, while the incidence rate of renal disease was stable over the years. The incidence rate of non-AIDS defining malignancies did not show any trend over the study period, with 0.3 events /100 PY in 2010.

The three most frequent diagnoses within the AIDS related category and specific non-AIDS related categories is shown in Table 3. The most frequent diagnoses within the AIDS related category were toxoplasmosis, tuberculosis and pneumocystosis, each accounting for approximately 14% of the diagnoses. Bacterial pneumonia was responsible for more than a third of the events in the non-AIDS infection category while sepsis accounted for a fifth. Seventy percent of the toxicities were described as either liver-related disease, or allergic and systemic reactions to medications. The top three diagnoses within cardiovascular disease were hypertension, congestive heart failure, and thrombosis, accounting for more than half of the diagnosis of the group.

In the adjusted analyses (Table 4), immunodeficiency was found to be associated with all studied causes severe morbidity as well as with mortality. The association of CD4 cell count was particularly strong for AIDS related events where a strong dose-response pattern was observed. High plasma HIV RNA (>10000 copies),  $\leq 1$  year since first HIV positive test, and ever use of antiretroviral therapy were significantly associated with a higher incidence rate of AIDS events.

Beyond immunodeficiency, the incidence rate of non-AIDS related events overall was higher for those who had high plasma HIV RNA,  $\leq 1$  year since first HIV positive test, ever used antiretroviral therapy and had hepatitis B or C infection (Table 4). Similarly, the incidence rate of non-AIDS related bacterial infection was higher for those who had high plasma HIV RNA,  $\leq 1$  year since first HIV positive test and



hepatitis C infection but not for those who ever used antiretroviral therapy or had hepatitis B infection.

**Table 3: The three most frequent diagnoses within the AIDS-related category and the top ten non-AIDS-related categories.**

ICD 10 Code	ICD 10 Disease	N/N (%)
<b>AIDS-related</b>		
B58.2	Toxoplasmosis (meningoencephalitis)	230/1613 (14.3)
A15.3	Tuberculosis	221/1613 (13.7)
B59	Pneumocystosis	216/1613 (13.4)
<b>Non-AIDS related</b>		
<b>Bacterial</b>		
J15.9	Bacterial pneumonia	438/1210 (36.2)
A41.9	Septicemia	255/1210 (21.1)
L03.9	Skin, soft tissue and subcutaneous infection	144/1210 (11.9)
<b>Toxicities</b>		
K71.2	Toxic acute hepatitis	121/313 (38.7)
T88.7	Allergic reaction	68/313 (21.7)
Y43.9	Systemic reaction	61/313 (19.5)
<b>Cardiovascular</b>		
I10	Hypertension	57/231 (24.7)
I50.0	Congestive heart disease	41/231 (17.7)
I82.9	Thrombosis	35/231 (15.2)
<b>Viral</b>		
B02.9	Zoster infection	28/165 (17.0)
A90	Dengue	19/165 (11.5)
B00.9	Herpes (ulcerated lesion)	17/165 (10.3)
<b>Respiratory</b>		
J01.9	Acute sinusitis	94/143 (65.7)
J44.9	Chronic obstructive disease	22/143 (15.4)
J45.9	Asthma	7/143 (4.9)
<b>Psychiatric</b>		
F32.	Depressive episode	103/142 (72.5)
F18	Exogenous intoxication	18/142 (12.7)
F20	Schizophrenia	10/142 (7.0)
<b>Renal</b>		
N17.9	Acute renal failure	71/139 (51.1)
N18.0	Chronic renal failure	50/139 (36.0)
N20.9	Nephritis (calculus)	11/139 (7.9)
<b>Digestive</b>		
K85	Acute pancreatitis	54/135 (40.0)
K92.	Gastrointestinal hemorrhage	12/135 (8.9)
K29.1	Acute gastritis	11/135 (8.1)
<b>Endocrine</b>		
E14	Diabetes	55/130 (42.3)
E27.4	Acute suprarenal insufficiency	34/130 (26.2)
E83.9	Disorder of mineral metabolism	22/130 (16.9)

The incidence rate of toxicities was five times higher for those who ever used antiretroviral therapy and two times higher for those with  $\leq 1$  year since first HIV positive test (Table 4). Cardiovascular event incidence rate, on the other hand, was significantly higher among older patients ( $\geq 50$  years when compared to those with  $< 30$  years of age), and among those with  $\leq 1$  year since first HIV positive test. The incidence rate of renal events was five times higher for those who ever used antiretroviral therapy and 2 times higher for those with  $\leq 1$  year since first HIV positive test and who had hepatitis C infection. The incidence rate of respiratory events was higher among women, for those with high plasma HIV RNA ( $> 100000$  copies compared to  $\leq 400$  copies), and who had hepatitis C infection.

**Table 4: Adjusted incidence rate ratios and 95% confidence intervals for factors associated with AIDS-related events, non-AIDS-related events, and deaths.**

Variable	AIDS related	Non-AIDS related		
		Overall	Bacterial	Toxicity
<b>Calendar year (per year)</b>	1.01 (0.99, 1.04)	1.02 (0.99, 1.05)	1.02 (0.99, 1.05)	<b>1.08 (1.03, 1.13)</b>
<b>Age (in years)</b>				
< 30 years	1 (Ref.)	1 (Ref.)	1 (Ref.)	1 (Ref.)
30-39	0.96 (0.76, 1.21)	0.86 (0.68, 1.08)	0.95 (0.72, 1.25)	0.81 (0.55, 1.18)
40-49	0.77 (0.60, 0.99)	0.94 (0.73, 1.20)	0.93 (0.68, 1.27)	0.83 (0.55, 1.27)
50-59	0.56 (0.41, 0.76)	1.01 (0.75, 1.36)	0.95 (0.66, 1.35)	0.68 (0.41, 1.13)
$\geq 60$	0.56 (0.33, 0.94)	1.53 (0.99, 2.37)	1.13 (0.69, 1.86)	0.97 (0.46, 2.07)
<b>Female (vs. Male)</b>	1.12 (0.94, 1.34)	1.14 (0.95, 1.38)	1.07 (0.87, 1.32)	1.27 (0.97, 1.67)
<b>IDU (vs. Not)</b>	1.07 (0.61, 1.88)	1.78 (0.99, 3.20)	1.85 (0.69, 4.94)	1.71 (0.78, 3.77)
<b>CD4 cell count</b>				
> 500	1 (Ref.)	1 (Ref.)	1 (Ref.)	1 (Ref.)
351-500	<b>1.49 (1.08, 2.05)</b>	<b>1.25 (0.97, 1.62)</b>	<b>1.13 (0.82, 1.56)</b>	<b>1.87 (1.13, 3.11)</b>
201-350	<b>2.51 (1.87, 3.37)</b>	<b>1.41 (1.10, 1.80)</b>	<b>1.31 (0.94, 1.82)</b>	<b>2.05 (1.22, 3.45)</b>
51-200	<b>7.10 (5.29, 9.54)</b>	<b>3.36 (2.60, 4.33)</b>	<b>3.72 (2.71, 5.12)</b>	<b>5.41 (3.19, 9.19)</b>
$\leq 50$	<b>19.3 (14.0, 26.6)</b>	<b>8.00 (6.01, 10.6)</b>	<b>9.66 (6.72, 13.9)</b>	<b>8.21 (4.43, 15.2)</b>
<b>Plasma HIV RNA</b>				
$\leq 400$	1 (Ref.)	1 (Ref.)	1 (Ref.)	1 (Ref.)
401-3000	<b>1.37 (1.04, 1.80)</b>	<b>1.22 (0.96, 1.54)</b>	<b>1.28 (0.95, 1.71)</b>	<b>1.19 (0.71, 1.97)</b>
3001-10000	<b>1.38 (1.01, 1.90)</b>	<b>1.11 (0.85, 1.45)</b>	<b>1.13 (0.82, 1.57)</b>	<b>1.22 (0.72, 2.07)</b>
10001-100000	<b>1.38 (1.09, 1.73)</b>	<b>1.37 (1.11, 1.69)</b>	<b>1.32 (1.04, 1.69)</b>	<b>1.71 (1.16, 2.52)</b>
$> 100000$	<b>2.27 (1.78, 2.88)</b>	<b>1.93 (1.55, 2.40)</b>	<b>1.78 (1.37, 2.33)</b>	<b>3.59 (2.40, 5.35)</b>
<b><math>\leq 1</math> yr since HIV+ (vs. &gt;1)</b>	<b>4.71 (3.97, 5.59)</b>	<b>3.12 (2.66, 3.67)</b>	<b>2.98 (2.42, 3.66)</b>	<b>5.19 (3.86, 6.98)</b>
<b>Ever used ARV (vs. No)</b>	<b>1.57 (1.20, 2.05)</b>	<b>1.71 (1.33, 2.20)</b>	1.26 (0.92, 1.72)	<b>2.24 (1.31, 3.82)</b>
<b>Hepatitis B (vs. Not)</b>	1.32 (0.96, 1.83)	<b>1.38 (1.01, 1.88)</b>	1.21 (0.84, 1.72)	1.72 (0.97, 3.07)
<b>Hepatitis C (vs. Not)</b>	1.20 (0.90, 1.61)	<b>1.89 (1.40, 2.54)</b>	<b>1.94 (1.42, 2.64)</b>	0.95 (0.60, 1.49)

Continues...

**Table 4: Adjusted incidence rate ratios and 95% confidence intervals for factors associated with AIDS-related events, non-AIDS-related events, and deaths.**

...Continuation

Variable	Non-AIDS related			Death
	Cardiovascular	Renal	Respiratory	
<b>Calendar year (per year)</b>	0.98 (0.91, 1.06)	<b>1.10 (1.01, 1.19)</b>	<b>0.93 (0.87, 0.99)</b>	<b>0.95 (0.92, 0.97)</b>
<b>Age (in years)</b>				
< 30 years	<b>1 (Ref.)</b>	<b>1 (Ref.)</b>	1 (Ref.)	<b>1 (Ref.)</b>
30-39	<b>0.61 (0.29, 1.26)</b>	<b>0.71 (0.36, 1.39)</b>	0.76 (0.43, 1.33)	<b>0.99 (0.74, 1.33)</b>
40-49	<b>1.76 (0.85, 3.62)</b>	<b>0.61 (0.29, 1.28)</b>	0.79 (0.43, 1.46)	<b>1.27 (0.94, 1.71)</b>
50-59	<b>3.85 (1.86, 7.98)</b>	<b>1.03 (0.48, 2.20)</b>	0.60 (0.29, 1.26)	<b>1.54 (1.10, 2.16)</b>
≥ 60	<b>8.60 (3.62, 20.4)</b>	<b>2.47 (1.00, 6.08)</b>	0.45 (0.10, 2.05)	<b>2.01 (1.29, 3.14)</b>
<b>Female (vs. Male)</b>	0.94 (0.60, 1.49)	1.04 (0.64, 1.68)	<b>2.08 (1.34, 3.21)</b>	0.85 (0.71, 1.03)
<b>IDU (vs. Not)</b>	1.66 (0.57, 4.86)	1.51 (0.58, 3.94)	1.09 (0.47, 2.55)	1.02 (0.59, 1.78)
<b>CD4 cell count</b>				
> 500	<b>1 (Ref.)</b>	<b>1 (Ref.)</b>	<b>1 (Ref.)</b>	<b>1 (Ref.)</b>
351-500	<b>1.37 (0.84, 2.24)</b>	<b>0.87 (0.38, 1.99)</b>	<b>0.86 (0.44, 1.66)</b>	<b>0.92 (0.70, 1.21)</b>
201-350	<b>1.36 (0.77, 2.39)</b>	<b>1.05 (0.56, 1.97)</b>	<b>1.09 (0.53, 2.22)</b>	<b>1.08 (0.81, 1.44)</b>
51-200	<b>1.79 (0.93, 3.46)</b>	<b>3.04 (1.65, 5.61)</b>	<b>3.59 (2.00, 6.44)</b>	<b>2.14 (1.57, 2.90)</b>
≤ 50	<b>10.2 (5.39, 19.4)</b>	<b>8.26 (3.91, 17.5)</b>	<b>9.55 (4.85, 18.8)</b>	<b>7.33 (5.23, 10.3)</b>
<b>Plasma HIV RNA</b>				
≤ 400	1 (Ref.)	1 (Ref.)	<b>1 (Ref.)</b>	1 (Ref.)
401-3000	0.96 (0.54, 1.68)	1.71 (0.92, 3.18)	<b>0.79 (0.37, 1.68)</b>	1.10 (0.81, 1.48)
3001-10000	1.07 (0.53, 2.18)	0.95 (0.44, 2.06)	<b>1.03 (0.46, 2.31)</b>	0.75 (0.51, 1.11)
10001-100000	1.32 (0.78, 2.22)	1.16 (0.64, 2.10)	<b>1.21 (0.64, 2.31)</b>	1.07 (0.81, 1.40)
> 100000	1.61 (0.90, 2.88)	1.72 (0.92, 3.22)	<b>2.57 (1.36, 4.84)</b>	1.13 (0.82, 1.57)
<b>≤ 1 yr since HIV+ (vs. &gt;1)</b>	<b>2.68 (1.70, 4.23)</b>	<b>2.13 (1.27, 3.58)</b>	1.47 (0.88, 2.45)	<b>2.76 (2.20, 3.45)</b>
<b>Ever used ARV (vs. No)</b>	1.62 (0.79, 3.34)	<b>5.03 (1.72, 14.7)</b>	1.14 (0.55, 2.36)	<b>0.65 (0.49, 0.85)</b>
<b>Hepatitis B (vs. Not)</b>	1.26 (0.63, 2.50)	0.89 (0.42, 1.91)	1.83 (0.90, 3.73)	1.26 (0.85, 1.87)
<b>Hepatitis C (vs. Not)</b>	1.46 (0.83, 2.58)	<b>2.09 (1.16, 3.77)</b>	<b>2.11 (1.07, 4.17)</b>	<b>1.80 (1.40, 2.33)</b>

Note: Bold indicates statistically significant results.

The incidence rate of death increased as both patient age and immunodeficiency increased (Table 4). One year or less since first HIV positive test and hepatitis C infection also increased in the incidence rate of death.

After adjusting for the demographic and clinical variables cited above, the incidence rate of AIDS and non-AIDS related events did not significantly decrease over the years (Table 4). In contrast, the incidence rate of toxicities and renal events showed significant per year increase in the adjusted model. Even after adjusting for covariates, there was a significant decreasing trend in the incidence rate of death.

## Discussion

In this study we have shown that the incidence rate of severe morbidity, defined as the events associated with a hospitalization, has significantly decreased

from 2000 to 2010. We have also shown that when stratified into AIDS and non-AIDS related severe morbidity, the decreasing trends of the incidence rates over time remain significant. This finding, when coupled with the decreasing trends in the mortality rates observed for the same period, suggests that immune restoration as a result of HAART access is effective in reducing AIDS and non-AIDS severe morbidity. Evidence of the impact of immune restoration is that lower CD4 cell count increased the incidence rate of all studied causes of severe morbidity, both AIDS and non-AIDS related.

The decreasing incidence rates of AIDS related severe morbidity confirm the benefits of improved immunological function achieved through the use of HAART, a finding clearly shown by previous clinical trials and observational studies. In our study, we observed, over time, a higher percentage of individuals with CD4 cell counts > 500 cells/mm<sup>3</sup> and with undetectable viral load. Consistently, in the adjusted analysis, a higher incidence rate of AIDS-events was found for those with severe immunodeficiency, increased HIV viral load and recent HIV diagnosis. Of note is that, beyond severe immunodeficiency, individuals with CD4 cell counts between 350-500 cells/mm<sup>3</sup> were found to have a 50% higher incidence rate of AIDS severe morbidity. Similarly, several studies have also highlighted the relationship between lower CD4 counts and severe morbidity <sup>7 13 14</sup>. In our adjusted analysis, the decreasing trend in the incidence rate of AIDS related events was no longer significant suggesting that immune restoration and reduction of the plasma HIV RNA burden likely explain the decreasing incidence of AIDS severe morbidity, a finding also reported in a previous study<sup>11</sup>. Indeed, HAART was universally available for those in need throughout the study period thus allowing for such immunological and virological improvements. Nonetheless, access to more potent and user friendly antiretroviral regimens available along the study period <sup>15-18</sup> may also have contributed to these findings.

We have also found that the incidence rates of death significantly decreased over the study period. Our results show that the determinants of higher rates of death were ageing, immunodeficiency, and co-infection with hepatitis C, all previously known risk factors for death. In addition, we found that recent HIV infection diagnosis was also associated with an almost three fold increase in the incidence rate of death; a finding that corroborates a previous analysis that showed how early mortality takes an important toll among those with HIV infection <sup>10</sup>. In this scenario, as our adjusted

analysis shows, ARV use has a significant protective effect. Again, our results confirm the major benefits of HAART in reducing mortality and provide evidence of benefits of early initiation of HAART.

We have shown that, also in a middle income country with access to HAART, the incidence rate of non-AIDS related events surpassed that of AIDS events throughout the study period. These findings corroborate a previous study of the Aquitaine cohort when a shift from AIDS to non-AIDS severe morbidity was observed for the period 2000 to 2004<sup>9</sup>. A recent study from the Swiss cohort also showed that non-AIDS events outnumbered AIDS related events in that setting in the years 2008 through 2010<sup>19</sup>. In the present study, although the overall rates of non-AIDS events have significantly decreased between 2000 and 2010, the incidence of bacterial, toxicities, cardiovascular, and renal events remained stable. HIV-infected individuals are at higher risk of metabolic changes resulting from ART toxicity, in addition to the other usual exposures such as alcohol, tobacco, and hepatitis B and/or C co-infections. There is clearly a need to improve and expand care of HIV infected individuals beyond AIDS-related conditions.

Bacterial events were by far the most frequent non-AIDS cause of severe morbidity with a stable incidence rate at around 8 events per 100 PY. The three most frequent diagnoses within this category were bacterial pneumonia, septicemia and cellulitis. These findings are in agreement with those reported in a recent study of hospitalization rates in a consortium of US cohorts<sup>2</sup> and thus reinforce that the management of infections remains an important component of HIV care. In a combined analysis of 2 cohorts conducted in Ivory Coast by Anglaret et al, bacterial events were also among the top most frequent events that led to hospitalization (23% of all hospitalizations)<sup>20</sup>. Bacterial events represent an important burden not only related to the associated costs of therapy but also due to the need of intensive care unit beds for patients with septicemia and septic shock<sup>21</sup>. The ongoing high burden of bacterial infections in our study population indicates an urgent need for additional approaches to prevent bacterial infections, such as expansion of vaccination for influenza and pneumococcal disease, particularly in the Brazilian context, where these strategies are not well delivered.

One of the major strengths of our study is the inclusion of a medication related toxicities category. Toxicities were the second most frequent cause of non-AIDS related morbidity, and the incidence rate of severe morbidity due to toxicities was two

times higher for those who ever used HAART. Importantly, we found that the incidence rate of toxicities was five times higher for those with a recent HIV diagnosis. In previous studies we have shown that patients continue to present late for care<sup>12</sup> and that short-term (< 1 year) toxicity is the most important determinant of ARV modification and discontinuation<sup>22</sup>. Thus, our finding of increased incidence rate of toxicities among those with recent HIV diagnosis likely reflects the increased toxicity-related severe morbidity for those recently started on ARVs. As such, it highlights the importance of early initiation of HAART with well tolerated drugs coupled with close monitoring of toxic reaction for early diagnosis and treatment.

Cardiovascular disease was most strongly associated with ageing, confirming older age, a well-established risk factor for cardiovascular disease, as an important factor also among HIV-infected individuals. Over the years, our study population aged significantly, more likely as a result of patients living longer with HIV/AIDS than of older patients reaching care. As a result, the incidence rate of severe morbidity associated with increased age, such as cardiovascular disease and other end-organ diseases could be expected to increase with time. Indeed, ageing has been found to be associated with increased rates of hospital admissions, especially for non-AIDS causes in other studies<sup>13</sup>. These data suggest that the ageing of the HIV-infected population may be contributing to the high hospitalization rates, a trend that will likely persist in the upcoming years. Though improved management of traditional cardiovascular risk factors and the use of more lipid friendlier ART regimens may have a favorable impact on the incidence of cardiovascular events, recent studies showed that <500 CD4 cell count is an independent predictor of cardiovascular disease incidence in HIV-infected individuals<sup>23</sup>, a finding also observed in our study.

In the present analysis severe morbidity due to non-AIDS malignancies did not show an increasing trend over time. Berry et al, in a contemporary analysis (2001-2008), also did not find an increase in hospitalizations for non-AIDS malignancies<sup>2</sup>. In contrast, it was recently shown that the relative frequency of deaths due to non-AIDS malignancies have increased in France<sup>24</sup>. In addition, large epidemiological studies have shown an increased incidence of non-AIDS malignancies, two-fold higher than that found in the general population<sup>25 26</sup>. These latter studies included data for up to 2002 and therefore did not take into account the long-term benefit of HAART<sup>25 26</sup>. Other recent studies of cancer incidence have noted increases in

specific cancers (such as anal cancer and Hodgkin Disease) but no clear increase in overall non-AIDS malignancies since 2001<sup>27</sup>.

The present study has important strengths and limitations that are worth mentioning. To our knowledge this is the first study that includes severe morbidity data from an HIV cohort of a middle-income country where universal access to HAART is available since 1997. In this study, severe morbidity was defined as any event that required hospitalization. Thus, all studied events were on the same level of severity. In addition, the Evandro Chagas Hospital at IPEC is the hospital to which patients refer to thus substantially decreasing the chances of missed hospitalizations due to seek of care elsewhere. That being said, it is possible that, for specific conditions such as trauma, patients may have been hospitalized somewhere else, and in that case, under-representation of some non-AIDS related conditions might be subject to selection bias. Differently from a few recent studies<sup>2 13</sup>, where each hospitalization was placed into a single category, we captured all diagnoses associated with a hospitalization thus allowing for a more thorough description of the causes and trends of severe morbidity. The present study did not explore the impact of different ARVs or its duration and further studies are needed to evaluate such matter. Finally, for the present study, experienced clinicians, to the best of their knowledge, assigned categories to the ICD-10 codes assuming the hierarchies described in the methods section. However, decisions to group specific diagnosis in one or another category were made and thus could have influenced the results. We used a classification system similar to the one used in the study by Berry et al<sup>2</sup>, where infections (bacterial, viral or parasitic) were considered as hierarchically superior to end-organ disease category because antimicrobials are the primary therapy and because many cases require infectious diseases specialist involvement. As scientific community moves forward from evaluating mortality to include morbidity, data harmonization will become an increasing challenge.

In summary, we have shown that the incidence rates of AIDS and non-AIDS related severe morbidity as well as of death have decreased over time and that immune restoration resulting from ARV use can partially explain these results. Our study also shows that the incidence rate non-AIDS related conditions were two-fold higher than that of AIDS related conditions even in a middle income setting. Taken together, our results emphasize the critical need for earlier HIV diagnosis and linkage to care for ARV initiation to maintain robust CD4 counts to further reduce morbidity

and mortality. To date, there is still insufficient data on the causes of severe morbidity leading to hospitalization in HIV-infected patients although such information would be valuable for identifying priorities for case management and improving the quality of life of patients with a chronic disease requiring life-long treatment. Our study is yet another step to this greater understanding.

## References

1. Zwahlen M, Harris R, May M, Hogg R, Costagliola D, de Wolf F, et al. Mortality of HIV-infected patients starting potent antiretroviral therapy: comparison with the general population in nine industrialized countries. *Int J Epidemiol* 2009;38(6):1624-33.
2. Berry SA, Fleishman JA, Moore RD, Gebo KA. Trends in reasons for hospitalization in a multisite United States cohort of persons living with HIV, 2001-2008. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;59(4):368-75.
3. ART-CC. 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(10):1387-96.
4. Mocroft A, Reiss P, Gasiorowski J, Ledergerber B, Kowalska J, Chiesi A, et al. Serious fatal and nonfatal non-AIDS-defining illnesses in Europe. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;55(2):262-70.
5. 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. *Journal of the Acquired Immunodeficiency Syndrome* 2009;51(5):624-30.
6. Bellosso WH, Orellana LC, Grinsztejn B, Madero JS, La Rosa A, Veloso VG, et al. Analysis of serious non-AIDS events among HIV-infected adults at Latin American sites. *HIV Med* 2010;11(9):554-64.
7. Buchacz K, Baker RK, Moorman AC, Richardson JT, Wood KC, Holmberg SD, et al. Rates of hospitalizations and associated diagnoses in a large multisite cohort of HIV patients in the United States, 1994-2005. *AIDS* 2008;22(11):1345-54.
8. Yehia BR, Fleishman JA, Wilson L, Hicks PL, Gborkorquellie TT, Gebo KA. Incidence of and risk factors for bacteraemia in HIV-infected adults in the era of highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2010;12(9):535-43.
9. Bonnet F, Chene G, Thiebaut R, Dupon M, Lawson-Ayayi S, Pellegrin JL, et al. Trends and determinants of severe morbidity in HIV-infected patients: the ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 2000-2004. *HIV Medicine* 2007;8(8):547-54.
10. Grinsztejn B, Veloso VG, Friedman RK, Moreira RI, Luz PM, Campos DP, et al. Early mortality and cause of deaths in patients using HAART in Brazil and the United States. *AIDS* 2009;23(16):2107-14.
11. Grinsztejn B, Veloso VG, Pilotto JH, Campos DP, Keruly JC, Moore RD. Comparison of clinical response to initial highly active antiretroviral therapy in the patients in clinical care in the United States and Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45(5):515-20.



12. Moreira RI, Luz PM, Struchiner CJ, Morgado M, Veloso VG, Keruly JC, et al. Immune status at presentation for HIV clinical care in Rio de Janeiro and Baltimore. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011;57 Suppl 3:S171-8.
13. Crum-Cianflone NF, Grandits G, Echols S, Ganesan A, Landrum M, Weintrob A, et al. Trends and causes of hospitalizations among HIV-infected persons during the late HAART era: what is the impact of CD4 counts and HAART use? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;54(3):248-57.
14. Mocroft A, Monforte A, Kirk O, Johnson MA, Friis-Moller N, Banhegyi D, et al. Changes in hospital admissions across Europe: 1995-2003. Results from the EuroSIDA study. *HIV Med* 2004;5(6):437-47.
15. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;53(3):323-32.
16. Grinsztejn B, Nguyen BY, Katlama C, Gatell JM, Lazzarin A, Vittecoq D, et al. Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir (MK-0518) in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: a phase II randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369(9569):1261-9.
17. Katlama C, Esposito R, Gatell JM, Goffard JC, Grinsztejn B, Pozniak A, et al. Efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients: 24-week results of POWER 1. *AIDS* 2007;21(4):395-402.
18. DeJesus E, Rockstroh JK, Lennox JL, Saag MS, Lazzarin A, Zhao J, et al. Efficacy of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naive HIV-1-infected patients: week-192 overall and subgroup analyses from STARTMRK. *HIV Clin Trials* 2012;13(4):228-32.
19. Hasse B, Ledergerber B, Furrer H, Battegay M, Hirschel B, Cavassini M, et al. Morbidity and aging in HIV-infected persons: the Swiss HIV cohort study. *Clin Infect Dis* 2011;53(11):1130-9.
20. Anglaret X, Minga A, Gabillard D, Ouassa T, Messou E, Morris B, et al. AIDS and non-AIDS morbidity and mortality across the spectrum of CD4 cell counts in HIV-infected adults before starting antiretroviral therapy in Cote d'Ivoire. *Clin Infect Dis* 2012;54(5):714-23.
21. Japiassu AM, Amancio RT, Mesquita EC, Medeiros DM, Bernal HB, Nunes EP, et al. Sepsis is a major determinant of outcome in critically ill HIV/AIDS patients. *Critical Care* 2010;14(4):R152.
22. Cardoso SW, Grinsztejn B, Velasque L, Veloso VG, Luz PM, Friedman RK, et al. Incidence of modifying or discontinuing first HAART regimen and its determinants in a cohort of HIV-infected patients from Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2010;26(8):865-74.
23. Lichtenstein KA, Armon C, Buchacz K, Chmiel JS, Buckner K, Tedaldi EM, et al. Low CD4+ T cell count is a risk factor for cardiovascular disease events in the HIV outpatient study. *Clinical Infectious Diseases* 2010;51(4):435-47.

24. Bonnet F, Burty C, Lewden C, Costagliola D, May T, Bouteloup V, et al. Changes in cancer mortality among HIV-infected patients: the Mortalite 2005 Survey. *Clinical Infectious Diseases* 2009;48(5):633-9.
25. Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, Dal Maso L, Keiser O, Kofler A, et al. Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(6):425-32.
26. Herida M, Mary-Krause M, Kaphan R, Cadranel J, Poizot-Martin I, Rabaud C, et al. Incidence of non-AIDS-defining cancers before and during the highly active antiretroviral therapy era in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Oncol* 2003;21(18):3447-53.
27. Crum-Cianflone N, Hullsiek KH, Marconi V, Weintrob A, Ganesan A, Barthel RV, et al. Trends in the incidence of cancers among HIV-infected persons and the impact of antiretroviral therapy: a 20-year cohort study. *AIDS* 2009;23(1):41-50.

## 2º artigo. Internação por HIV: tempo decorrido a partir do diagnóstico e fatores de risco associados

### Resumo

**Introdução:** A política para a assistência aos indivíduos infectados pelo HIV no Brasil além da distribuição gratuita dos medicamentos antirretrovirais inclui também outras modalidades assistenciais como assistência ambulatorial especializada, hospital-dia e assistência domiciliar terapêutica que visam à redução das internações hospitalares.

**Objetivo:** Estimar o tempo decorrido do diagnóstico de HIV + até a primeira internação e os fatores associados às internações na coorte de indivíduos infectados pelo HIV do IPEC/FIOCRUZ, no Rio de Janeiro, Brasil.

**Métodos:** A população de estudo incluiu pacientes com idade  $\geq 18$  anos no momento do diagnóstico da infecção pelo HIV, com no mínimo uma consulta ambulatorial no período de 2000 a 2010. Foram excluídos os pacientes que tiveram o diagnóstico da infecção pelo HIV anterior a 01/01/2000. Kaplan-Meier foi utilizado para estimar o tempo a partir do teste de HIV + para a internação e modelo de Cox foi usado para estimar a associação de fatores com o evento hospitalização.

**Resultados:** Dos 3.543 acompanhados no IPEC no período avaliado, 1512 foram incluídos na análise, e destes 564 (37%) tiveram pelo menos uma internação, 173 (30%) destas fora do IPEC. O tempo médio de permanência da 1ª internação foi de 18,4 dias (mediana de 12 dias). Para 70 pacientes (12,4%), a 1ª internação teve como desfecho o óbito. Em 73 pacientes (7,7%) o diagnóstico da infecção pelo HIV foi realizado durante a primeira internação. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (69%), branca (50%), com ensino fundamental (51%) e idade menor a 40 anos (70%). Cerca de 50% dos indivíduos tiveram pelo menos uma internação após 3.287 dias (110 meses ou 9 anos) do diagnóstico da infecção pelo HIV. Foram observadas diferenças significativas no tempo entre o diagnóstico da infecção pelo HIV e a primeira internação em relação à idade, escolaridade, raça, todas as profilaxias e vacinas avaliadas, uso de TARV, sorologia para hepatite C e contagem inicial de CD4. Entre indivíduos que não usaram TARV o tempo mediano até a primeira internação foi de 191 dias (IC95% 97-396) enquanto que, entre os que fizeram uso, este tempo não foi sequer alcançado, indicando que mais da metade dos indivíduos (cerca de 60%) não haviam sofrido nenhum evento que o levasse a internação, decorridos quase 4.000 dias. Quanto ao estado imunológico, observou-se que entre os indivíduos com imunodepressão muito avançada ( $CD4 < 200/mm^3$ ) a internação ocorreu mais precocemente do que entre aqueles menos imunocomprometidos ( $CD4 > 200/mm^3$ ), diferença que foi altamente significativa. O risco de internação dos pacientes mais idosos (50 anos ou mais) foi significativamente maior (HR 1,79 [IC95% 1,34 - 2,40]) que o dos pacientes mais jovens (< 30 anos). Os indivíduos que não fizeram uso de TARV tiveram um risco 6,18 (IC95% 5,17-7,38) vezes maior de internar que os que usaram ( $p < 0,001$ ); ao ser controlado pelos demais fatores, no modelo ajustado para 836 indivíduos HIV+, o risco aumentou para 7,53 (IC95% 5,58 – 10,15). Neste modelo, o risco de internação foi de 9,2 [IC95% 5,9-14,3], 5,8 [IC95% 3,7-8,9], 3,0 [IC95% 1,8-5,0] e de 2,6 [IC95% 1,6-4,1] para níveis de  $CD4 < 50$ , de 51 a 200, 201 a 350 e, de 351 a  $500/mm^3$ , respectivamente, em relação ao melhor estado imunológico ( $CD4 \geq 500$ ).

**Conclusão:** Entre os co-fatores avaliados, o estado imunológico ( $CD4 > 500$  cells/ $mm^3$ ) do paciente próximo à primeira sorologia positiva e o uso de antirretroviral são os que mais se associam com a ocorrência de internação. O não uso de profilaxias e vacinas, sorologia para HCV positiva, idade avançada e baixa escolaridade, são fatores de risco para a ocorrência da primeira internação.

**Palavras-chave:** 1. HIV. 2. Internação. 3. Sobrevida

Rocha-Ribeiro, S. Rio de Janeiro, 2012. **Hospitalization for HIV: time elapsed from diagnosis and risk factors. Rio de Janeiro - Brazil, 2000-2010**

Thesis [PhD in Clinical Research in Infectious Diseases] - Clinical Research Institute Evandro Chagas.

## ABSTRACT

**Introduction:** The policy for assistance to HIV-infected individuals in Brazil beyond the free distribution of antiretroviral drugs also includes other care modalities as specialized outpatient care, day hospital and home care aimed at reducing hospital admissions.

**Objective:** To estimate the elapsed time of diagnosis of HIV + until the first hospitalization and factors associated hospitalizations in the cohort of HIV-infected individuals IPEC/FIOCRUZ, in Rio de Janeiro, Brazil.

**Methods:** The study population included patients aged  $\geq 18$  years at diagnosis of HIV infection, with at least one outpatient visit in the period from 2000 to 2010. We excluded patients who were diagnosed with HIV infection before 01/01/2000. Kaplan-Meier method was used to model the time from HIV + test for admission and Cox model was used to model factors associated with hospitalization event.

**Results:** Of the 3543 patients followed at the IPEC study period, 1512 were included in the analysis, and of these 564 (37%) had at least one hospitalization, 173 (30%) out of these IPEC. The average time of the first hospitalization was 18.4 days (median 12 days). In 70 patients (12.4%) had their 1st hospitalization as outcome death. In 73 patients (7.7%) a diagnosis of HIV infection was performed during the first hospitalization. Most patients were male (69%), white (50%), with primary education level (51%) and younger than 40 years (70%). About 50% of subjects had at least one hospitalization after 3287 days (110 months or 9 years) diagnosis of HIV infection. Significant differences were observed in the time between diagnosis of HIV infection and the 1st hospitalization in relation to age, education level, race, all prophylactics, vaccines evaluated the use of HAART, serology for hepatitis C and the initial count CD4. Among individuals who did not use HAART, the median time to first hospitalization was 191 days (95% CI 97-396) while among those who had used, this time not even been reached, indicating that more than half of individuals (about 60%) had not suffered any event to take him to hospital, after almost 4,000 days. Regarding immune status, we found that among individuals with very advanced immunosuppression ( $CD4 < 200/mm^3$ ) hospitalization occurred earlier than among those less immunocompromised ( $CD4 > 200/mm^3$ ), a difference that was highly significant. The risk of hospitalization of elderly patients ( $\geq 50$  years) was significantly higher (HR 1.79 [95% CI 1.34 to 2.40]) than younger patients ( $< 30$  years). Individuals who did not use HAART had a risk of 6.18 (95% CI 5.17 to 7.38) times more likely to admit that they used ( $p < 0.001$ ), to be controlled by other factors in the model adjusted for 836 HIV + individuals, the risk increased to 7.53 (95% CI 5.58 to 10.15). In this model, the risk of hospitalization was 9.2 [95% CI 5.9 to 14.3], 5.8 [95% CI 3.7 to 8.9], 3.0 [95% CI 1.8 to 5.0] and 2.6 [95% CI 1.6 to 4.1] to CD4 levels  $< 50$ , 51-200, 201 to 350 and 351 to 500/ $mm^3$ , respectively, for the best state immune ( $CD4 \geq 500$ ).

**Conclusion:** Among the co-factors evaluated, the immune status ( $CD4 \geq 500$  cells/ $mm^3$ ) near the patient's first positive serology and use of antiretroviral therapy are most associated with the occurrence of hospitalization. The non-use of prophylaxis and vaccines for HCV positive serology, older age and lower education are risk factors for the occurrence of first hospitalization.

**Keywords:** 1. HIV. 2. Hospitalization. 3. Survival

## Introdução

A política para a assistência aos indivíduos infectados pelo HIV no Brasil além da distribuição gratuita dos medicamentos inclui também outras modalidades assistenciais que visam à redução das internações hospitalares, tais como assistência ambulatorial especializada, hospital-dia e assistência domiciliar terapêutica.

Poucos estudos têm sido feitos no Brasil para avaliação direta do evento internação hospitalar. A maioria dos estudos que avaliam internações tem como principal objetivo descrever ou estimar as taxas de mortalidade e morbidade<sup>1-5</sup>, aspectos clínicos e epidemiológicos dos pacientes internados<sup>6-8</sup>, tempo decorrido do início do HAART até a primeira internação por doença oportunista<sup>9</sup> e custos da internação hospitalar por aids<sup>10</sup>.

Não são conhecidos, até o momento, estudos brasileiros que avaliem exclusivamente as internações e os eventos mórbidos graves em pacientes com aids, quanto aos fatores determinantes da sua ocorrência. Tampouco, se conhecem estudos que utilizem análise de sobrevivência para avaliar o tempo decorrido a partir da data da infecção pelo HIV até a primeira internação. Frequentemente essas análises são realizadas tendo como desfecho o óbito e desfechos clínicos, raramente a internação. Por outro lado, a contagem do tempo a partir do diagnóstico do HIV é pouco comum, uma vez que o exame pode ser realizado muito posteriormente a infecção. Na maioria das vezes a contagem do tempo se dá a partir do diagnóstico da aids ou do início do tratamento.

Este estudo tem por objetivo principal determinar o tempo decorrido entre o diagnóstico da infecção pelo HIV até a ocorrência da primeira internação hospitalar e identificar os fatores de risco associados às hospitalizações dos indivíduos com sorologia positiva para HIV.

## **Métodos**

### **População de estudo**

Uma coorte de indivíduos com HIV/Aids é acompanhada no Ipec/Fiocruz desde 1986. Uma base de dados destes pacientes foi constituída a partir da transcrição dos prontuários, em formulário próprio e por equipe treinada, para a obtenção dos dados pessoais, clínicos e epidemiológicos dos pacientes. Os dados são atualizados periodicamente, a partir da revisão da documentação clínica ambulatorial e hospitalar, resultados de testes laboratoriais e os registros de farmácia. A descrição completa do processo de elaboração do banco já foi realizada em outra publicação<sup>11</sup>.

Esta base de dados longitudinais é mantida desde 1998 e atualmente conta com 4.041 pacientes e 3.537 destes, estiveram em acompanhamento ativo durante o período em estudo. Para esta análise foram utilizados dados dos pacientes atendidos no período de 2000 a 2010.

Foram considerados elegíveis para inclusão no estudo todos os indivíduos adultos (idade  $\geq 18$  anos) no momento do diagnóstico da infecção pelo HIV que tiveram no mínimo uma consulta ambulatorial no período do estudo. Foram excluídos os pacientes que tiveram o diagnóstico da infecção pelo HIV anterior a 01/01/2000. Os seguintes dados foram coletados: sexo, idade, escolaridade, raça, estado conjugal, naturalidade, local de moradia, via de transmissão, profilaxia, uso de TARV, vacinação, sorologia, e contagem de células CD4 inicial.

### **Variáveis de interesse**

A primeira internação por qualquer diagnóstico após a primeira sorologia positiva do HIV foi o desfecho avaliado nesse estudo. Quando a data do primeiro HIV positivo era inexistente ou inconsistente foi imputada a menor das três datas:

- Primeira doença definidora;
- Primeiro exame CD4/Carga Viral;
- Primeiro uso de ARV.

Se até a data final do estudo (31/12/2010) o paciente não precisou ser internado, ou o paciente teve perda de seguimento ou ainda foi a óbito sem

internação (censuras), a avaliação do tempo na análise foi realizada entre a data do primeiro HIV e a data do fim do estudo, do último atendimento ou a data do óbito, respectivamente.

Foi avaliada a associação dos seguintes co-fatores na ocorrência de internação: idade, sexo, escolaridade, raça, estado conjugal, naturalidade, local de moradia, via de transmissão do HIV, profilaxias das principais doenças (pneumocistose, toxoplasmose, micobacteriose e tuberculose), vacinação (influenza, H1N1, HBV, pneumocócica, Difteria/tétano), sorologia de hepatite B e C, contagem inicial de CD4 -, sendo definido como o primeiro exame após a data do diagnóstico - e uso de antirretroviral.

### **Análise estatística**

A análise foi realizada através da avaliação do tempo decorrido entre a data do exame e a primeira internação usando a análise de sobrevivência<sup>12</sup>.

A curva geral de sobrevivência foi descrita pelo estimador de Kaplan Meier. Através do estimador de Kaplan Meier com estratificação, foram geradas curvas de sobrevivência para categorias de variáveis. Estas curvas foram comparadas através do teste de Log Rank, considerando nível de 5% de significância.

A modelagem semi-paramétrica foi realizada através do modelo de riscos proporcionais de Cox. Para a avaliação do modelo múltiplo foram incluídas variáveis que possuíam efeito significativo no risco Hazard Ratio (HR) bruto de ocorrência da internação menor que 20% (teste de Wald). Os modelos foram comparados de acordo com o Teste de Razão de Verossimilhança, com nível de significância de 5%, até a obtenção do modelo mais parcimonioso, ou seja, aquele que demanda o mínimo de parâmetros possíveis a serem estimados, com boa explicação da variável resposta. Para avaliar a proporcionalidade dos riscos do modelo de Cox foi realizada análise de resíduos de *Schoenfeld*. Foram utilizados os resíduos de *score* e *deviance* para identificar a presença de pontos influentes no modelo e resíduos de *Martingale* para avaliar a forma funcional das covariáveis incluídas<sup>12</sup>.

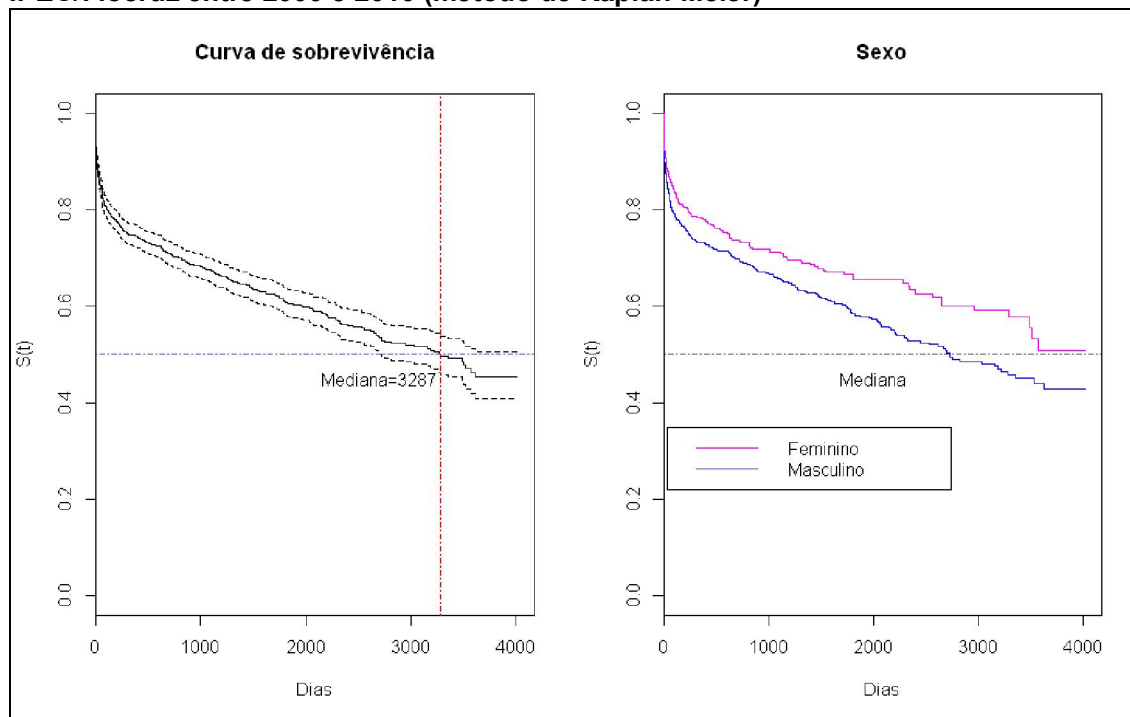
Para a manipulação da base de dados foi utilizado o software Access e Excel e para as análises utilizou-se o software R na versão 2.15.2, com a biblioteca Survival.

## Resultados

Durante o período do estudo, 1.512 pacientes tiveram o diagnóstico da infecção pelo HIV a partir de 01 janeiro 2000, dos quais 564 tiveram pelo menos uma internação (37%), sendo 173 (30%) destas, fora do IPEC. O tempo médio de permanência destas primeiras internações dos pacientes foi de 18,4 dias, com mediana de 12 dias. Para 70 pacientes (12,4%) a primeira internação teve como desfecho o óbito. O diagnóstico da infecção pelo HIV foi realizado durante a primeira internação para 73 pacientes (7,7%).

A maioria dos pacientes analisados era do sexo masculino (69%), 50% brancos, 51% estudou apenas até o ensino fundamental, e 70% tinha menos de 40 anos (Tabela 1). Cinquenta por cento dos indivíduos tiveram a primeira internação após 3.287 dias do resultado HIV+, que corresponde a, aproximadamente, 110 meses ou 9 anos (Figura 1: Curva de sobrevivência).

**Figura 1 – Curva de tempo decorrido entre a primeira sorologia HIV positiva e a primeira internação geral e por sexo, em 1.512 pacientes acompanhados no IPEC/Fiocruz entre 2000 e 2010 (método de Kaplan-Meier)**



O tempo até a ocorrência da primeira internação foi significativamente maior para as mulheres ( $p < 0,001$ ). Entre os homens o tempo mediano até a primeira



internação foi de 2.724 dias (ou 90 meses, aproximadamente), e mais da metade das mulheres não foram internadas (mediana não alcançada - Figura 1: Sexo). Diferenças significativas foram também observadas para a idade na data da sorologia positiva, nível de escolaridade e raça. Não foram observadas diferenças para estado conjugal, via de transmissão, naturalidade e local de moradia. Entre as variáveis clínicas as diferenças foram significativas em todas as profilaxias avaliadas, uso de antirretroviral, vacina difteria/tétano e pneumocócica, sorologia para hepatite C e CD4 inicial. Não se observou diferença significativa apenas na sorologia de hepatite B (Tabela 1). Algumas destas diferenças podem ser observadas nas figuras de 2 a 6.

**Tabela 1 – Características sócio-demográficas e clínicas dos pacientes avaliados segundo ocorrência de internação – Kaplan-Meier (n=1.512).**

Cofator	Pacientes		Mediana (dias)	p log rank		
	freq.(%)	Internação (%)				
	<b>Amostra</b>	<b>1.512</b>	564 (37,3)	3287 [2724 - NA]	-	
<b>Socio-Demográficos</b>	<b>Sexo</b>	Masculino	1045 (69,1)	410 (72,7)	2724 [2287 - 3524]	0,007
		Feminino	467 (30,9)	154 (27,3)	NA [3487 - NA]	
	<b>Idade</b>	<30 anos	546 (36,1)	170 (30,1)	3574 [3031 - NA]	<0,001
		30-39 anos	521 (34,5)	204 (36,2)	3220 [2618 - NA]	
		40-49 anos	314 (20,8)	128 (22,7)	2398 [1957 - NA]	
		50 ou mais	131 (8,7)	62 (11,0)	2284 [726 - NA]	
	<b>Escolaridade</b>	Até Fundamental	772 (51,1)	364 (64,5)	2038 [1489 - 2669]	<0,001
		Médio	532 (35,2)	152 (27,0)	NA [3574 - NA]	
		Superior	201 (13,3)	43 (7,6)	NA [NA - NA]	
	<b>Raça</b>	Branca	756 (50,0)	257 (45,6)	NA [3524 - NA]	<0,001
		Não Branca	747 (49,4)	300 (53,2)	2724 [2076 - 3287]	
	<b>Estado Conjugal</b>	Unido	690 (45,6)	243 (43,1)	3621 [3185 - NA]	0,056
		Desunido	543 (35,9)	221 (39,2)	2646 [2215 - 3354]	
	<b>Naturalidade</b>	Rio de Janeiro	1165 (77,1)	442 (78,4)	3155 [2669 - 3621]	0,26
Outra		343 (22,7)	119 (21,1)	NA [2448 - NA]		
<b>Moradia</b>	Rio de Janeiro	959 (63,4)	359 (63,7)	3287[2647 - NA]	0,92	
	Baixada Fluminense	459 (30,4)	171 (30,3)	3185[2448 - NA]		
	Outros	94 (6,2)	34 (6,0)	NA [1785 - NA]		
<b>Trans- missão</b>	<b>Via de Transmissão</b>	Homo/Bissexual	525 (34,7)	172 (30,5)	3524 [3031 - NA]	0,054
		UDI	20 (1,3)	8 (1,4)	2162 [852 - NA]	
	Heterossexual	685 (45,3)	251 (44,5)	3487 [2669 - NA]		
	Outras	66 (4,4)	33 (5,9)	1489 [664 - NA]		

Continua...

Nota: NA- Mediana não alcançada.

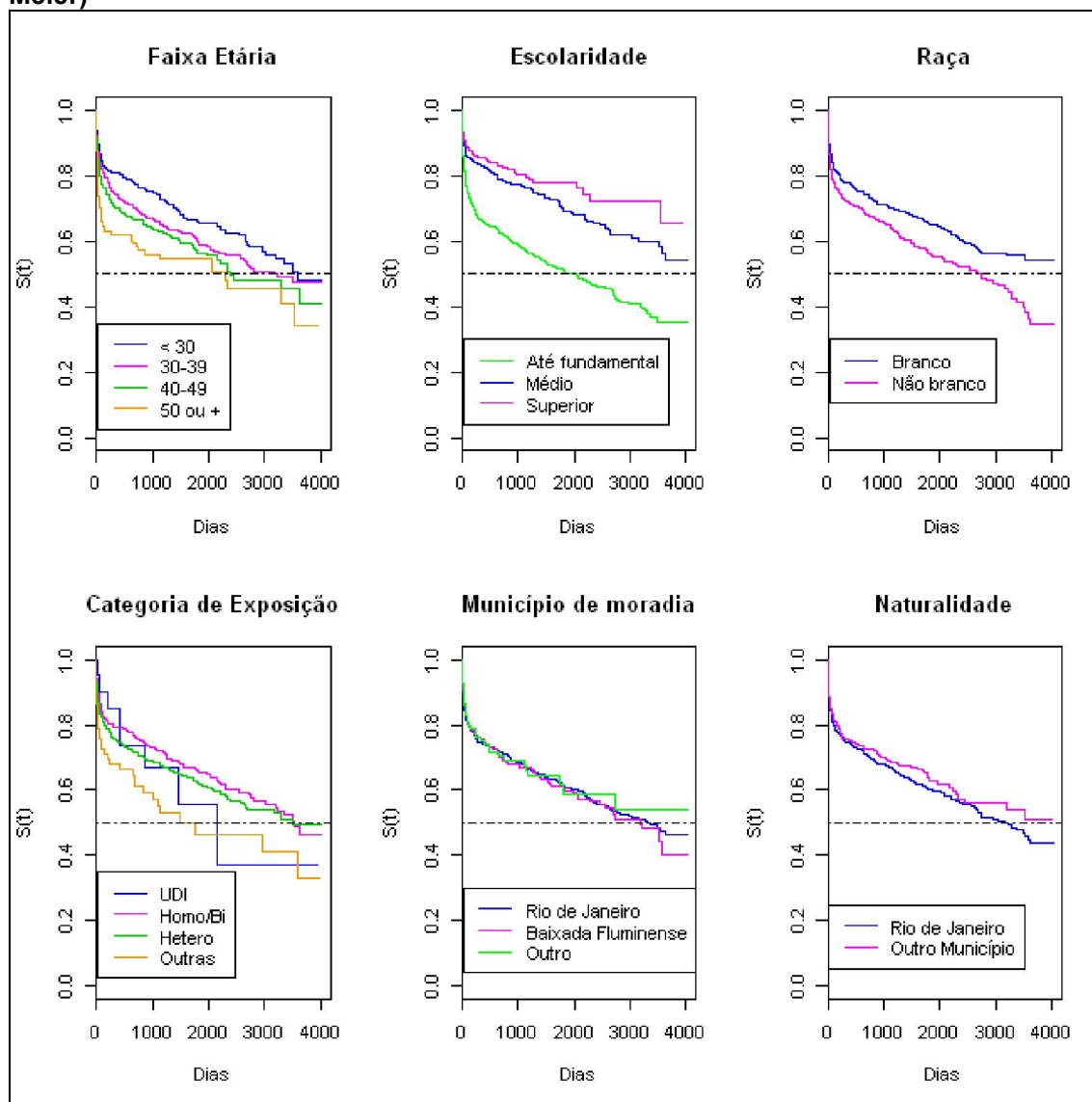
**Tabela 1 – Características sócio-demográficas e clínicas dos pacientes avaliados segundo ocorrência de internação – Kaplan-Meier (n=1.512).**

...Continuação

Cofator	Pacientes		Mediana (dias)	p log rank		
	freq.(%)	Internação (%)				
	<b>Amostra</b>	<b>1.512</b>	564 (37,3)	3287 [2724 - NA]	-	
<b>Profilaxia</b>	<b>Pneumocistose</b>	Não	698 (46,2)	367 (65,1)	1218 [872 - 1489]	<0,001
		Sim	814 (53,8)	119 (21,1)	NA [NA - NA]	
	<b>Toxoplasmose</b>	Não	934 (61,8)	454 (80,5)	1724 [1372 - 2209]	<0,001
		Sim	578 (38,2)	119 (21,1)	NA [NA - NA]	
	<b>Tuberculose</b>	Não	1428 (94,4)	549 (38,4)	3220 [2647 - NA]	<0,001
		Sim	84 (5,6)	15 (97,3)	3354 [2669 - NA]	
	<b>Micobacteriose</b>	Não	1383 (91,5)	535 (94,9)	3185 [2618 - NA]	<0,001
		Sim	129 (8,5)	29(5,1)	NA[3155 - NA]	
<b>ARV</b>	<b>Uso de ARV</b>	Não	556 (36,8)	350 (62,1)	191[97 - 396]	<0,001
		Sim	956 (63,2)	214 (37,9)	NA [NA - NA]	
<b>Vacina</b>	<b>HBV</b>	Não	581 (38,4)	310 (55,0)	1344 [1010 - 1742]	<0,001
		Sim	324 (21,4)	62 (11,0)	NA [NA - NA]	
	<b>Influenza</b>	Não	624 (41,3)	338 (59,9)	1267 [1010 - 1625]	<0,001
		Sim	365 (24,1)	57(10,1)	NA [NA - NA]	
	<b>H1N1</b>	Não	391(25,9)	219 (38,8)	1581 [792 - 1786]	<0,001
		Sim	332 (22,0)	65 (11,5)	NA [NA - NA]	
	<b>Difteria/Tétano</b>	Não	505 (33,4)	246 (43,6)	1537 [1267 - 2199]	<0,001
		Sim	299 (19,8)	74 (13,1)	NA [NA - NA]	
	<b>Pneumococcica</b>	Não	618 (40,9)	328 (58,2)	1395 [1100 - 1749]	<0,001
		Sim	329 (21,8)	56 (9,9)	NA [NA - NA]	
<b>Sorologia</b>	<b>Hepatite C</b>	Não	1253 (82,9)	464 (82,3)	3277 [2724 - NA]	0,043
		Sim	45 (3,0)	9 (1,6)	NA [NA - NA]	
	<b>Hepatite B</b>	Não	876 (57,9)	322 (57,1)	3185 [2688 - NA]	0,061
		Sim	29 (1,9)	6 (1,1)	NA [3287 - NA]	
<b>CD4</b>	<b>CD4 inicial</b>	>500	301 (19,9)	49 (8,7)	NA [3506 - NA]	<0,001
		351-500	261 (17,3)	51 (9,0)	NA [NA - NA]	
		201-350	269 (17,8)	61 (10,8)	NA [3287 - NA]	
		51-200	296 (19,6)	121 (21,5)	3524 [2215 - NA]	
		< = 50	162 (10,7)	98 (17,4)	624 [206 -1716]	

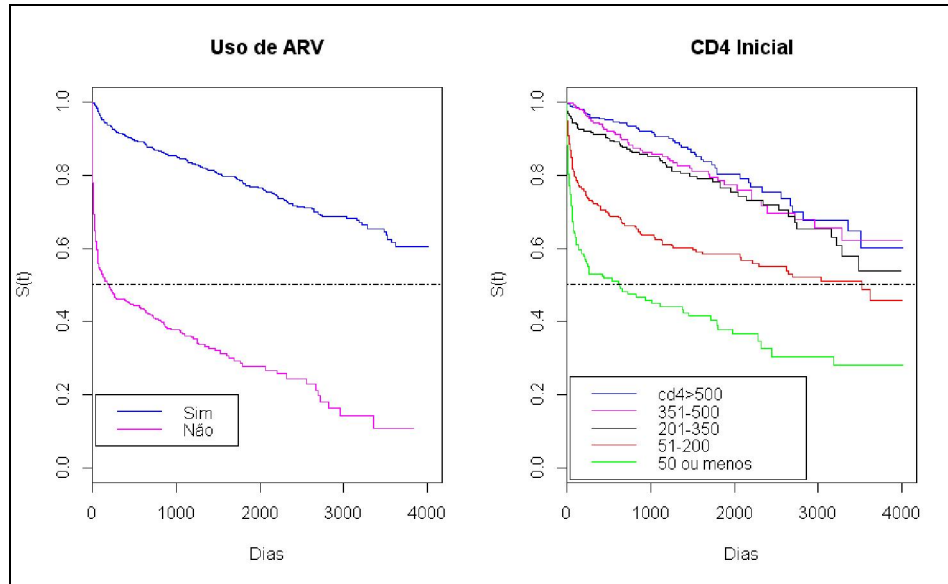
NA: Mediana não alcançada.

**Figura 2 – Curvas de tempo decorrido entre a primeira sorologia HIV positiva e a primeira internação entre os pacientes acompanhados no IPEC/Fiocruz de 2000 a 2010, segundo diferentes características sócio-demográficas (método de Kaplan-Meier)**



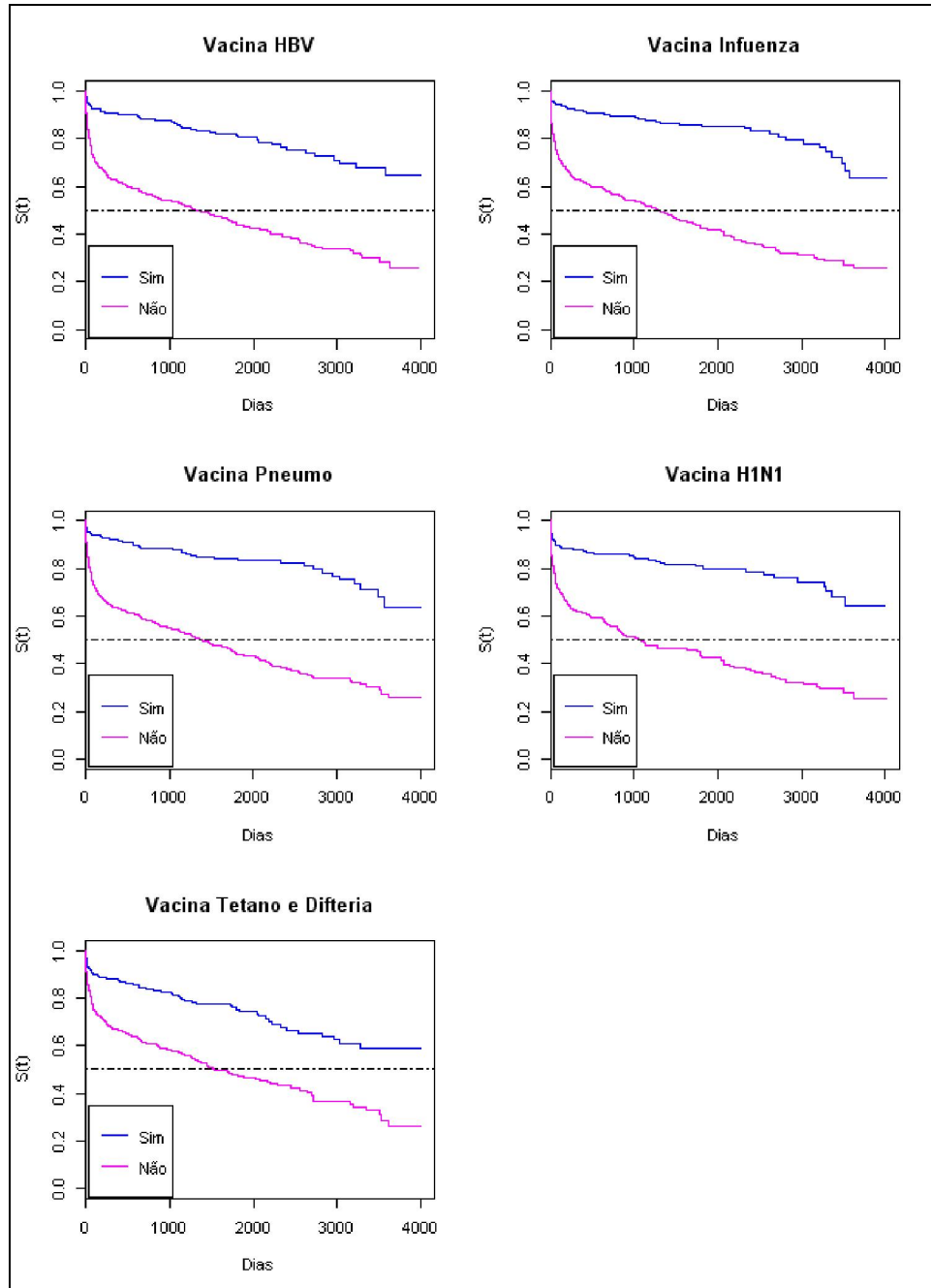
Em especial, no gráfico do uso de ARV se observa que houve diferença altamente significativa ( $p < 0,001$ ) na avaliação do tempo decorrido desde o diagnóstico da infecção pelo HIV até a primeira internação, favorável aos pacientes que fizeram uso de antirretroviral (ARV). Entre indivíduos que não fizeram uso de ARV, o tempo mediano até a primeira internação foi de 191 dias (IC95% 97-396) enquanto que, entre os que fizeram uso este tempo não foi sequer alcançado, indicando que mais da metade dos indivíduos (cerca de 60%) não haviam sofrido nenhum evento que o levasse a internação, decorridos quase 4.000 dias (Figura 3).

**Figura 3 – Curvas de tempo decorrido entre a primeira sorologia HIV positiva e a primeira internação entre pacientes acompanhados no IPEC/Fiocruz de 2000 a 2010, segundo o uso de TARV e a contagem inicial de células CD4 (método de Kaplan-Meier; teste de log rank,  $p < 0,001$ )**

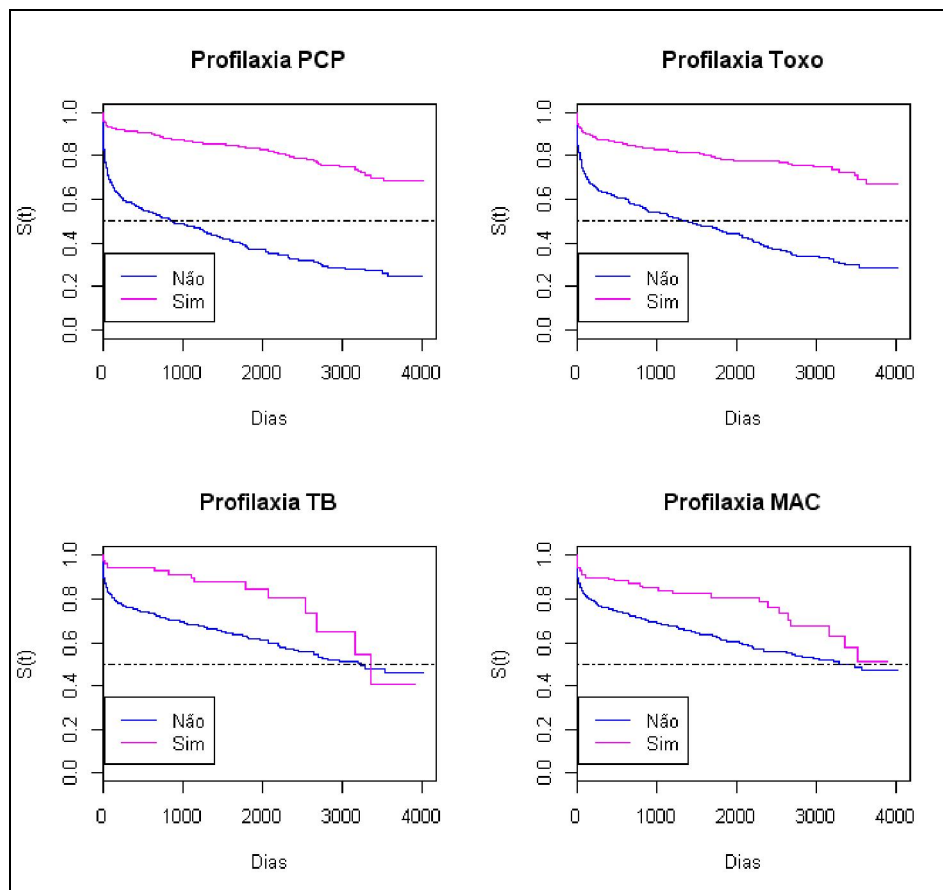


Na avaliação do estado imunológico, observou-se que os indivíduos com imunodepressão muito avançada ( $CD4 < 50$  e  $CD4$  entre 50 e 200) internaram mais cedo que os pacientes menos imunocomprometidos ( $CD4 > 200$ ) e esta diferença foi altamente significativa (Figura 3).

**Figura 4 – Curvas de tempo decorrido entre a primeira sorologia HIV positiva e a primeira internação entre pacientes acompanhados no IPEC/Fiocruz de 2000 a 2010, segundo o status vacinal (método de Kaplan-Meier; teste de log rank,  $p < 0,001$ )**



**Figura 5 – Curvas de tempo decorrido entre a primeira sorologia HIV positiva e a primeira internação entre pacientes acompanhados no IPEC/Fiocruz de 2000 a 2010, segundo a prescrição ou não de profilaxias para pneumocistose, toxoplasmose, tuberculose e micobacteriose (método de Kaplan-Meier; teste de log rank,  $p < 0,001$ )**



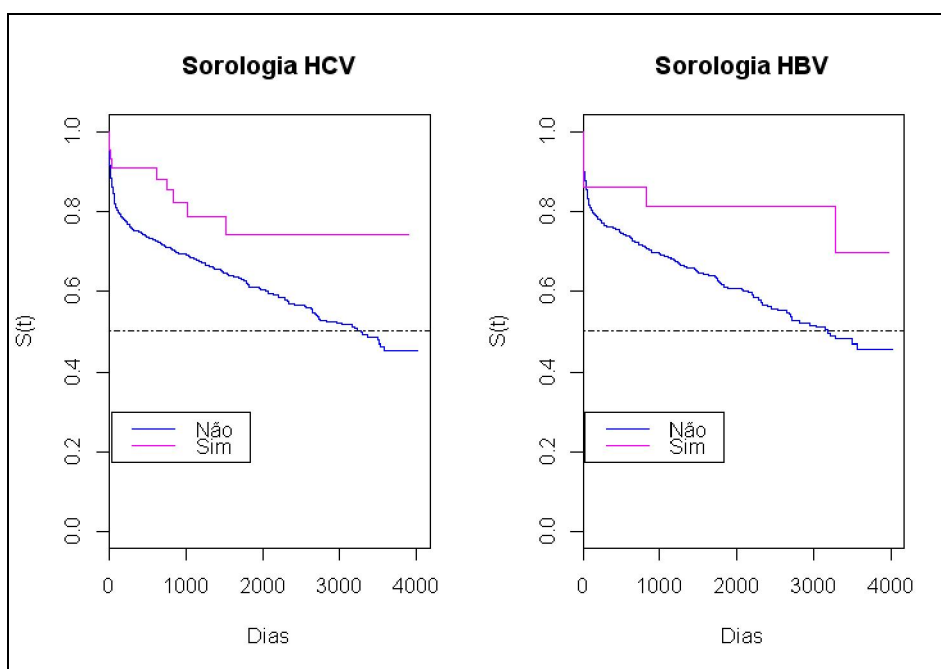
Em resumo, as variáveis mais fortemente associadas ao risco de internação na avaliação não-ajustada foram: uso de ARV, nível inicial de CD4, todas as profilaxias e vacinas avaliadas, sorologia para HCV, idade, raça, sexo e escolaridade, em ordem de relevância (Tabela 2). No entanto, quando avaliadas em conjunto, no modelo ajustado, no qual se valorizou as informações disponíveis, analisando 836 indivíduos com informações completas (não foram avaliadas todas as profilaxias, vacinas e sorologia HBV, devido às grandes perdas de informação), apenas as variáveis: raça, estado conjugal e sorologia perderam a significância no modelo final. Portanto, as variáveis que se mostraram independentemente associadas ao risco de internar foram: idade, escolaridade, profilaxia para pneumocistose, uso de ARV, vacina contra influenza e CD4 inicial. Controlando por estes fatores e também por sexo (não significativo no modelo final) o risco diminuiu em todas as variáveis, exceto para o uso de ARV e nível inicial de CD4 (Tabela 2). O risco de internação dos pacientes mais idosos (50 ou mais) que foi significativamente maior (79% -

HR 1,79 [IC95% 1,34 - 2,40]) que o dos pacientes mais jovens (idade < 30 anos) na análise univariada, permaneceu significativo, mas diminuiu para 74%, na presença dos demais fatores.

O risco de internação dos pacientes mais comprometidos imunologicamente foi significativamente maior que o de pacientes com menor comprometimento ( $CD4 > 500$ ). Indivíduos com  $CD4$  menor ou igual a  $50 \text{ cells/mm}^3$  tiveram um risco de 5,56 vezes (5,56 [3,94 - 7,84]) maior de internar que os com  $CD4 > 500$ . Quando ajustado esse risco aumentou para 9,15 (Tabela 2).

Os indivíduos que não fizeram uso de antirretroviral tiveram um risco 6,18 (IC95% 5,17-7,38) vezes maior de internar que os que já usavam ARV ( $p < 0,001$ ). O não uso de antirretrovirais pode ser considerado um fator de risco independente para internação, uma vez que ao ser controlado pelos demais fatores o risco aumentou para 7,53 (IC95% 5,58 – 10,15).

**Figura 4 – Curvas de tempo decorrido entre a primeira sorologia HIV positiva e a primeira internação entre pacientes acompanhados no IPEC/Fiocruz de 2000 a 2010, segundo sorologia para HCV e HBV (método de Kaplan-Meier; teste de log rank,  $p < 0,001$ )**



O modelo multivariado melhor ajustado incluiu as variáveis  $CD4$  inicial, sexo, idade, uso de arv, profilaxia para pcp e vacina contra influenza. Apenas a variável sexo não se mostrou significativa quando ajustada, mas devido a sua relevância foi mantida no modelo final (Tabela 2). Para os 836 indivíduos HIV+ avaliados no modelo, o risco de internação foi de 9,2 [IC95% 5,9-14,3], 5,8 [IC95% 3,7-8,9], 3,0 [IC95% 1,8-5,0] e de 2,6 [IC95% 1,6-4,1]

para níveis de CD4 <50, de 51 a 200, 201 a 350 e, de 351 a 500, respectivamente, em relação ao melhor estado imunológico (CD4  $\geq$ 500 cells/mm<sup>3</sup>), controlando por sexo, idade, uso de antirretroviral, profilaxia para pneumocistose e vacina contra influenza. Entre os co-fatores avaliados, o estado imunológico do paciente, próximo à primeira sorologia positiva e o uso de antirretroviral são os que mais se associam a ocorrência de internação. São, portanto, fatores de proteção a ocorrência de internação, o uso de antirretroviral e nível de CD4 superior a 500 cells/mm<sup>3</sup>.

O modelo ajustado explicou cerca de 42% da variabilidade no tempo de ocorrência da primeira internação após o resultado da primeira sorologia positiva do paciente, que embora não seja elevado, pode ser considerado aceitável em modelos de sobrevivência. Numa outra avaliação do modelo ajustado encontramos a probabilidade de concordância acima de 80%, indicando alta acurácia preditiva do modelo.

**Tabela 2 - Análise uni e multivariada dos fatores associados a 1ª internação – Cox**

	Co-fator (n)	Bruto		Ajustado (n=836)		
		HR	p	HR	p	
Socio-Demograficos	<b>Sexo</b> (1512)	Feminino	1 (ref.)		1 (ref.)	
		Masculino	1,29 [1,07-1,55]	0,04	1,23 [0,92-1,64]	>0,10
	<b>Idade</b> (1512)	< 30 anos	1 (ref.)		1 (ref.)	
		30-39 anos	1,25 [1,02 -1,53]	0,033	1,22 [0,91 - 1,65]	0,186
		40-49 anos	1,41 [1,12 - 1,77]	0,003	1,29 [0,91 - 1,84]	0,147
		50 anos ou mais	1,79 [1,34 - 2,40]	<0,001	1,74 [1,11 - 2,71]	0,015
	<b>Escolaridade</b> (1505)	Superior	1 (ref.)		1 (ref.)	
		Médio	1,31 [0,94-1,84]	0,114	1,29 [0,78 - 2,13]	0,321
		Até fundamental	2,55[1,86-3,50]	<0,001	1,79 [1,12 - 2,87]	0,015
	<b>Raça</b> (1503)	Branca	1 (ref.)			
		Não branca	1,35 [1,14-1,60]	<0,005		
	<b>Estado conjugal</b> (1233)	Unido	1 (ref.)			
		Desunido	1,19 [0,99-1,43]	0,055		
	<b>Naturalidade</b> (1512)	Rio de Janeiro	1 (ref.)			
Outro estado		0,89 [0,73 -1,09]	0,25			
<b>Moradia</b> (1512)	Rio de Janeiro	1 (ref.)				
	Baixada Fluminense	1,02 [0,85 - 1,23]	0,25			
	Outros	0,96 [0,67 - 1,36]				
Trans-missão	<b>Via de exposição</b> (1296)	UDI	1 (ref.)			
		Homo/Bissexual	0,82 [0,40 -1,67]	0,59		
		Heterossexual	0,93 [0,46 -1,87]	0,83		
		Outras	1,38 [0,64 -2,98]	0,42		

Continua...



**Tabela 2 - Análise uni e multivariada dos fatores associados a 1ª internação – Cox**

Continuação...

	Co-fator (n)		Bruto		Ajustado (n=836)	
			HR	p	HR	p
Profilaxia	Pneumocistose (1512)	Sim	1 (ref.)	<0,001	1 (ref.)	
		Não	4,24 [3,47-5,20]		2,40 [1,80 - 3,21]	<0,001
	Toxoplasmose	Não	3,45 [2,06 - 4,34]	<0,000		
	Tuberculose	Não	2,44 [1,45 - 4,17]	<0,001		
	Micobacteriose	Não	1,89 [1,27 - 2,79]	<0,001		
ARV	Uso de ARV (1512)	Sim	1 (ref.)		1 (ref.)	
		Não	6,18 [5,17-7,38]	<0,001	7,53 [5,58 - 10,15]	<0,001
Vacina	Influenza (905)	Sim	1 (ref.)		1 (ref.)	
		Não	4,76 [3,59 - 6,31]	<0,001	2,79 [2,01 - 3,87]	<0,001
	Hepatite B (989)	Não	3,73 [2,84 - 4,90]			
	H1N1 (723)	Não	3,65 [2,76 - 4,82]	<0,000		
	DT (804)	Não	2,50 [1,92 - 3,24]	<0,001		
	Pneumocócica (947)	Não	4,22 [3,17 - 5,60]	<0,000		
Soro- logia	HCV (1298)	Sim	1,92 [1,01 - 3,85]	0,047		
	HBV (905)	Sim	2,13 [0,94 - 4,76]	0,07		
CD4	CD4 inicial (1298)	<50	5,56 [3,94 - 7,84]	<0,001	9,15 [5,88 - 14,27]	<0,001
		51-200	2,92 [2,09 - 4,07]	<0,001	5,78 [3,74 - 8,94]	<0,001
		201-350	1,43 [0,98 - 2,08]	0,062	3,03 [1,84 - 4,99]	<0,001
		351-500	1,22 [0,82 - 1,80]	0,323	2,59 [1,63 - 4,12]	<0,001
		>500	1 (ref.)		1 (ref.)	
Avalia- ção	$R^2_{max}$				41,72%	
	Concordância				84,80%	

## Discussão

Neste estudo o nosso primeiro achado relevante foi encontramos um tempo médio entre o diagnóstico de infecção pelo HIV até a primeira internação de 3452 dias, o que equivale há 108,2 meses e aproximadamente 9 anos. Não encontramos trabalhos anteriores que avaliasse este tempo, mas em se tratando de um estudo realizado em uma cidade onde a taxa de incidência (34,7/ 100.000 hab.) e de mortalidade (10,3/100.000hab.) por aids é maior que a média estadual e nacional, podemos considerar que é um tempo muito satisfatório.

Este tempo consideravelmente extenso poderia ser explicado primeiramente pelos méritos do Ministério da Saúde que pioneiramente através da criação do Programa Nacional de DST/Aids e Hepatites virais disponibiliza universalmente não só tratamento com antirretrovirais, mas também os exames laboratoriais como dosagem de células CD4, carga viral e genotipagem. Estes recursos possibilitam ao

médico assistente uma avaliação do grau de imunodepressão dos pacientes, permitindo a adoção de medidas profiláticas como o uso de profilaxias para as doenças oportunistas e vacinação para as principais infecções preveníveis. Desta forma é possível evitar o desenvolvimento de doenças graves como toxoplasmose cerebral, micobacteriose, pneumocistose, causas freqüentes de internação em vários estudos<sup>3-5 13</sup>.

No presente estudo 63,2% dos pacientes incluídos estavam em uso de TARV e destes menos de ¼ tiveram a primeira internação antes de 4000 dias (aproximadamente 11 anos) do diagnóstico da infecção pelo HIV. Além da distribuição gratuita dos medicamentos o programa inclui também outras modalidades assistenciais que visam à redução das internações hospitalares, tais como assistência ambulatorial especializada, hospital-dia e assistência domiciliar terapêutica, modalidades que o IPEC apresenta em funcionamento.

Méritos também do IPEC, hospital de ensino voltado para pesquisa que oferece uma atenção básica de saúde de qualidade e segue as diretrizes traçadas pelo PNDST/Aids no que se refere ao atendimento ambulatorial, fornecimento de medicamento para as co-morbidades e para profilaxias das infecções oportunistas. Mantém um corpo clínico com as principais especialidades clínicas como cardiologia, psiquiatria, neurologia, dermatologia, nefrologia, pneumologia, gastroenterologia e oftalmologia além dos infectologistas. O instituto possui também uma rede laboratorial ampla e eficaz para a grande maioria das investigações diagnósticas. O IPEC é um dos poucos serviços na atualidade que oferece atendimento de Hospital-Dia auxiliando na investigação diagnóstica de pacientes ambulatoriais.

Em conformidade com outros estudos em que o sexo feminino tinha menor risco de internação<sup>8 14 15</sup>, nesta análise o sexo feminino teve uma mediana maior para a primeira internação, porém esta diferença não foi confirmada quando ajustada por contagem de CD4, uso de TARV, vacinas e profilaxias.

A baixa escolaridade (até o ensino fundamental) encontrada neste estudo reflete a pauperização da epidemia brasileira, semelhante ao que ocorre em outros estudos realizados em países com situação econômica igual ou pior que a brasileira<sup>16-22</sup>.

Contudo, deve-se atentar para a possibilidade de outras causas além da imunodepressão e uso de TARV como fatores de risco para internação, pois no Brasil, independentemente da situação econômica, o direito ao acompanhamento no

PNDST/Aids com liberação de medicamentos e realização de exames é universal, mas o atendimento as intercorrências da doença apresenta diferenças discrepantes conforme o poder aquisitivo de cada paciente. Os menos favorecidos economicamente não possuem plano de saúde e convivem com a superlotação dos serviços de emergência da rede pública. Além é claro das dificuldades de acesso a toda esta rede, que funciona melhor nas capitais e nas grandes cidades. A migração de pacientes do interior para as capitais ainda é freqüente, principalmente para internação<sup>7 23</sup>. Em nosso estudo apesar de não ter apresentado significância estatística, 23% e aproximadamente 37% dos pacientes incluídos não eram natural do Rio de Janeiro e residiam fora do município do Rio de Janeiro, respectivamente. Dos que residiam fora do município do Rio de Janeiro 30% era da baixada fluminense.

Sob este ponto de vista, um grande desafio para o governo brasileiro diante da interiorização e a pauperização da epidemia da aids é garantir que os resultados obtidos nos principais centros urbanos sejam extensivos a todas as regiões e segmentos sociais, principalmente em relação ao atendimento das intercorrências graves.

Diversos estudos de coorte avaliaram o uso de HAART e os desfechos clínicos relacionados em diferentes partes do mundo e em diferentes populações de pacientes com HIV/Aids<sup>24-29</sup>, encontraram aumento de sobrevida e importante diminuição da morbimortalidade nestes diferentes cenários. Apesar do avanço no conhecimento, não existem dados publicados da associação entre o uso de antirretroviral e o tempo médio estimado da infecção pelo HIV até a primeira internação. Neste estudo mostramos uma diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ) no tempo até a primeira internação para os indivíduos que usavam TARV, corroborando assim com os benefícios do uso de TARV na diminuição das taxas de incidência das internações. Embora existam trabalhos mostrando que estes benefícios são mais evidentes após o 90º dia de uso de TARV<sup>14</sup>, nesta análise não foi possível avaliar o tempo de uso de TARV e tampouco os esquemas de ARV utilizados e as doenças que causaram as internações. Outros estudos são necessários para avaliar a associação do tempo de uso dos antirretrovirais com o risco de internação por co-morbidades como hipertensão arterial, diabetes mellitus, doenças renais, doenças cardiovasculares, distúrbios metabólicos graves como acidose láctica, freqüentes causas de internações. Assim como, a relação com os

eventos adversos graves dos antirretrovirais que requerem internação como, por exemplo, as reações alérgicas e as hepatites ocorrem no início do uso dos antirretrovirais<sup>30</sup>.

Em consonância com estudos anteriores, observamos que os indivíduos com idade maior que 50 anos tiveram risco maior de sofrer internação que os mais novos, e estes tinham também um tempo médio menor do diagnóstico da infecção pelo HIV até a primeira internação. Vale ressaltar que nesta análise estamos avaliando a idade no momento do diagnóstico da infecção pelo HIV, ou seja, em uma faixa etária em que as co-morbidades são mais prevalentes. Neste estudo não avaliamos o diagnóstico de saída da internação, pois incluímos todas as internações, inclusive as internações externas, para as quais não temos este diagnóstico. Também não foi possível avaliar a presença de co-morbidades cardiovasculares e *diabetes mellitus*. Assim, é possível que um viés de seleção possa ter ocorrido se os indivíduos com mais de 50 anos na verdade apresentarem um menor tempo até a internação pelas co-morbidades e não pelo HIV. Por outro lado, indivíduos jovens com longo tempo de uso de ARV podem ter um risco maior de desenvolver as toxicidades e com isso ter o mesmo risco de internação que os mais idosos. Estudos futuros são necessários para o melhor entendimento das interações entre tempo de infecção, impacto dos antirretrovirais e a incidência de co-morbidades e doenças crônicas como hipertensão arterial sistêmica, *diabetes mellitus*, doenças pulmonares crônicas.

Outro ponto importante a ser considerado é que diferentemente de estudos que mostram que o uso das profilaxias para Pneumocistose e Micobacteriose não interfere globalmente na taxa de incidência de internações<sup>14 31 32</sup>, o uso das profilaxias para pneumocistose, micobacteriose, tuberculose e toxoplasmose mostrou ser fator de proteção para a ocorrência da primeira internação neste estudo. Os indivíduos que não fizeram uso destas profilaxias apresentaram um tempo decorrido do diagnóstico do HIV até a primeira internação significativamente menor que os que fizeram. Isto reforça a importância do uso destas profilaxias principalmente para os pacientes severamente imunodeprimidos mesmo que em uso de TARV. São medidas profiláticas de eficácia comprovada, que se empregadas corretamente, reduzem de forma dramática a ocorrência da pneumonia por *Pneumocystis carinii*, da tuberculose e da toxoplasmose cerebral. Essas três infecções ainda são consideradas importantes causas de internação e mortalidade

no Brasil<sup>3 33</sup>. A prescrição bem como a distribuição gratuita destas profilaxias estão previstas e orçadas dentro das normas do Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais desde a implantação do programa.

Os benefícios do uso da profilaxia para as infecções oportunistas já são amplamente conhecidos para o aumento de sobrevida<sup>27 28</sup>, mas a sua associação com o tempo decorrido do diagnóstico da infecção pelo HIV até a primeira internação é desconhecido. Podemos observar nesta análise que os resultados foram estatisticamente significantes, principalmente para pneumocistose.

A vacina anti-pneumococcica já tem sua eficácia comprovada na redução da incidência de pneumonias bacterianas sendo recomendado o seu uso a todos os portadores de infecção pelo HIV independente do valor de CD4<sup>34 35</sup>. Neste estudo mostramos que a vacinação aumentou de modo significativo o tempo desde o diagnóstico da infecção até a primeira internação, sendo esse achado mantido para todas as vacinas estudadas.

Indivíduos infectados com HIV têm um risco de pneumonia bacteriana, que é até 25 vezes maior quando comparado com pessoas sem Infecção por HIV<sup>36-38</sup>. As infecções bacterianas e virais não definidoras de aids estão entre as cinco mais freqüentes doenças em portadores de HIV/Aids<sup>15</sup>. A pneumonia bacteriana juntamente com a sepse é a principal causa de internação dentro das doenças não definidoras de aids<sup>14 39 40</sup>.

Embora faça parte do calendário de imunização do paciente portador de HIV/Aids do Ministério da Saúde, fornecida gratuitamente pelos centros de vacinação da rede pública, encontramos nesta análise baixa porcentagem para todas as vacinas avaliadas, pouco mais de 37% dos pacientes incluídos (1512) no período do estudo haviam sido vacinados com a anti-pneumococcica. Mesmo com uma porcentagem baixa a diferença entre os que não foram vacinados foi estatisticamente significativa. A maior parte dos indivíduos (53%) que não vacinaram, tiveram um tempo menor entre o diagnóstico da infecção pelo HIV até a primeira internação. No Ipec especificamente a vacina anti- pneumocócica passou a ser mais utilizada pelos pacientes nos últimos anos com o funcionamento do Centro de Referências de Imunobiológicos Especiais no *campus* da FIOCRUZ.

Dado preocupante quanto à atuação da rede básica do PNDST/Aids que apesar de termos informação do resultado sorológico para hepatite B para 905 dos 1.512 pacientes incluídos nesta análise, apenas 324 foram vacinados.

Quanto à avaliação do CD4 inicial nossos dados reforçam a associação entre imunodepressão e internação, também observado em vários estudos<sup>41-48</sup>. O consenso brasileiro há muitos anos indica o início da TARV com CD4 abaixo de 350 cels/mm<sup>3</sup>, valor acima da faixa de risco para a ocorrência de doenças relacionadas a aids (CD4<200cels/mm<sup>3</sup>), visando reduzir os eventos mórbidos grave e infecções oportunistas nesta população<sup>49</sup>.

Um dado importante que não pode ser esquecido é que apesar do IPEC seguir as diretrizes do Programa Nacional de Aids e hepatites virais, dos 564 pacientes que internaram, 73 (7,7%) fizeram o diagnóstico da infecção pelo HIV já na sua primeira internação e outros 70 (12,4%) evoluíram para óbito também na primeira internação. Em estudo anterior nesta mesma coorte do IPEC os autores mostraram que os pacientes continuam a se apresentar tardiamente para o tratamento<sup>47</sup>. O mesmo foi observado em estudo conduzido por Brito e colaboradores, em um Estado do Nordeste onde cerca da metade dos usuários de TARV só tomaram conhecimento da infecção pelo HIV durante a hospitalização em virtude de manifestações clínicas de imunodeficiência<sup>50</sup>.

Isto reforça a importância de ser evitado o diagnóstico tardio uma vez que mesmo com toda a estrutura fornecida pelo PNDST/Aids ainda há uma subutilização dos centros de diagnósticos ofertado a população. Não é sabido se tal fato ocorre por desconhecimento dos usuários ou por banalização da gravidade da doença. Uma vez realizado o diagnóstico precoce há uma interferência no processo evolutivo da doença evitando a ocorrência de internações prévias e que acarreta benefício para o paciente, impedindo o agravamento da síndrome e consequentemente reduzindo os custos do sistema.

Existem algumas limitações potenciais para esta análise. Nossos dados são de uma única população de portadores de HIV/Aids, acompanhados em um hospital de ensino e pesquisa, onde com frequência são incluídos pacientes já graves com indicação de internação para os projetos em andamento na instituição, como foi o caso da vacinação para H1N1. Embora os nossos resultados não possam ser generalizados a todas as populações infectadas com HIV, é provável que possa ser aplicado aos grandes centros urbanos. Apesar de ter sido uma porcentagem pequena, as internações externas acabaram prejudicando o estudo na avaliação das doenças que motivaram a internação, pois como elas ocorreram fora do IPEC, o acesso aos dados do prontuário externo do paciente não foi possível. Da mesma

forma, é possível que uma pequena fração das internações externas ocorridas não tenha sido capturada pelo médico e/ou prontuário, e sendo assim os resultados aqui encontrados estariam subestimados. Na análise do uso de antirretrovirais, não avaliamos os esquemas, o tempo de uso e a adesão ao antirretroviral, consideramos apenas a intenção de tratar, com isso a recuperação imunológica com uso de TARV poderia estar subestimada.

## **Conclusões**

Em nosso estudo, podemos concluir que o tempo decorrido entre diagnóstico da infecção pelo HIV e a primeira internação é uma informação enriquecedora que pode auxiliar no acompanhamento e na prevenção das internações do paciente portador de HIV/Aids. O bom estado imunológico do paciente, próximo à primeira sorologia positiva e o uso de antirretroviral são os fatores que mais se associaram a ocorrência da primeira internação, portanto, podem ser considerados fatores de proteção à ocorrência de internação. Entretanto o uso das profilaxias para as principais doenças oportunistas e a vacinação para influenza, antipneumocócica, diftéria/tétano, H1N1 e para hepatite B também mostraram ser importantes no prolongamento do tempo decorrido entre o diagnóstico da infecção pelo HIV até a primeira internação.

Do ponto de vista de políticas públicas é importante perceber o perfil da morbimortalidade pelo HIV/Aids para que os desafios da doença como uma doença crônica possam ser enfrentados. Ainda que o grande decréscimo nas taxas de mortalidade relacionadas ao HIV/Aids, a doença continua sendo uma das principais causas de morte entre os jovens adultos nos grupos etários entre 25 e 44 anos. A prevalência da doença está aumentando e a incidência permanece com focos de crescimento, principalmente na faixa etária adulto-jovens e idosos. Num curto espaço de tempo, a aids passou de uma doença fatalmente rápida e uniforme para uma doença controlável diante do uso da TARV. Deixou de ter um curso fatal e passou a ser uma doença prolongada com exacerbações e remissões, com uma carga de doença cumulativa crescente, com efeitos tóxicos significativos advindos da TARV e com crescentes comorbidades médicas. A utilização da TARV altera o curso da doença pelo HIV e posterga a internação e a mortalidade. Entretanto, esses resultados positivos implicam num novo custo e novas demandas,

principalmente em termos de doenças crônicas degenerativas e atenção específica à saúde dos portadores do HIV. Mesmo no Brasil, onde o tratamento é universal, existem incertezas envolvendo os esquemas terapêuticos, adesão, diagnóstico precoce, prevenção e resistência viral.

## Referências

1. Rapparini CS, Martins MMC, Peixoto CAM, Nogueira SA. Comparação clínico-epidemiológica de pacientes com SIDA internados em serviço especializado em intervalo de 6 anos. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop* 1995;28(Supl. I):217.
2. Passoni LFC, Ribeiro SR, Martins EB, Pereira LAM. O impacto da terapia antiretroviral na sobrevida de pacientes com AIDS: Análise de uma COORTE de 10 anos. *XIII Congresso Brasileiro de Infectologia* 2003;7(1):S2.
3. Grinsztejn B, Veloso VG, Friedman RK, Moreira RI, Luz PM, Campos DP, et al. Early mortality and cause of deaths in patients using HAART in Brazil and the United States. *AIDS* 2009;23(16):2107-14.
4. 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. *Journal of the Acquired Immunodeficiency Syndrome* 2009;51(5):624-30.
5. Rezende EL, Vasconcelos AM, Pereira MG. Causes of death among people living with HIV/AIDS in Brazil. *Braz J Infect Dis* 2010;14(6):558-63.
6. Thuler L, Hatherly A, Góes P, Silva J. Infecção pelo HIV: descritores de mortalidade em pacientes hospitalizados. *Rev. Saúde Pública* 1998;32(6):572-578.
7. Soares VYR, Lúcio Filho CEP, Carvalho LIM, Silva AMMM, Eulálio KD. Clinical and epidemiological analysis of patients with HIV/AIDS admitted to a reference hospital in the northeast region of Brazil. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo* 2008;50(6):327-332.
8. Pieri FM, Laurenti R. HIV/AIDS: Perfil Epidemiológico de Adultos internados em Hospital Universitário. *Cienc Cuid Saúde* 2012;11(suplem):144-152.
9. Braga EB, Campos DP, Ribeiro SR, Silva JP. Avaliação da ocorrência de internação após o advento da HAART dos pacientes atendidos Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas – FIOCRUZ. *XVIII Congresso Mundial de Epidemiologia e VII Congresso Brasileiro de Epidemiologia*. . Porto Alegre, 2008.
10. Figueiredo S, Fernandes FM. O Custo da internação de pacientes de AIDS – Um estudo de caso., 2012.
11. Campos DP, Lisboa CSV, Matzenbacher LA, Grinsztejn B, Veloso VG, Ribeiro SR, et al. Banco de dados de indivíduos HIV positivos para fins de pesquisa clínica: elaboração e atualização. . *X Congresso Brasileiro de Informática em Saúde. Prontuário Eletrônico do paciente: Realidade e perspectivas*.Paraná, 2006.
12. Carvalho MS, Andreozzi VL, Codeço CT, Campos DP, Barbosa MTS, Shimakura SE. *Análise de Sobrevivência: teoria e aplicações em saúde*. 2ª ed. Rio de Janeiro: (1ª edição: 2005), 2011.



13. Bellosso WH, Orellana LC, Grinsztejn B, Madero JS, La Rosa A, Veloso VG, et al. Analysis of serious non-AIDS events among HIV-infected adults at Latin American sites. *HIV Med* 2010;11(9):554-64.
14. Berry SA, Manabe YC, Moore RD, Gebo KA. Hospitalization risk following initiation of highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2010;11(5):289-98.
15. Falster K, Wand H, Donovan B, Anderson J, Nolan D, Watson K, et al. Hospitalizations in a cohort of HIV patients in Australia, 1999-2007. *Aids* 2010;24(9):1329-39.
16. Fonseca MG, Bastos FI. Twenty-five years of the AIDS epidemic in Brazil: principal epidemiological findings, 1980-2005. *Cad Saude Publica* 2007;23 Suppl 3:S333-44.
17. Guimaraes MD. [Temporal study in AIDS-associated disease in Brazil, 1980-1999]. *Cad Saude Publica* 2000;16(## Suppl 1):21-36.
18. Guimaraes PN, Martin D, Quirino J. [AIDS in rural Minas Gerais state (Southeastern Brazil): a cultural approach]. *Rev Saude Publica* 2007;41(3):412-8.
19. Rodrigues-Junior AL, Castilho EA. A epidemia de AIDS no Brasil, 1991-2000: descrição espaço-temporal. *Rev. Soc. bras. Med. trop.* 2004;37:312-317.
20. Szwarcwald CL, Bastos FI, Esteves MA, de Andrade CL. [The spread of the AIDS epidemic in Brazil from 1987 to 1996: a spatial analysis]. *Cad Saude Publica* 2000;16(## Suppl 1):7-19.
21. Tansuphasawadikul S, Amornkul PN, Tanchanpong C, Limpakarnjanarat K, Kaewkungwal J, Likanonsakul S, et al. Clinical presentation of hospitalized adult patients with HIV infection and AIDS in Bangkok, Thailand. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999;21(4):326-32.
22. Fleishman JA, Hsia DC, Hellinger FJ. Correlates of medical service utilization among people with HIV infection. *Health Serv Res* 1994;29(5):527-48.
23. Reis CT, Czeresnia D, Barcellos C, Tassinari WS. [Decentralization of the HIV/AIDS epidemic and inter-municipal flow of hospital admissions in the Zona da Mata, Minas Gerais State, Brazil: a spatial analysis]. *Cad Saude Publica* 2008;24(6):1219-28.
24. Ledergerber B, Egger M, Opravil M, Telenti A, Hirschel B, Battegay M, et al. Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: a prospective cohort study. Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 1999;353(9156):863-8.
25. Schneider MF, Gange SJ, Williams CM, Anastos K, Greenblatt RM, Kingsley L, et al. Patterns of the hazard of death after AIDS through the evolution of antiretroviral therapy: 1984-2004. *Aids* 2005;19(17):2009-18.
26. Lucas GM, Chaisson RE, Moore RD. Survival in an urban HIV-1 clinic in the era of highly active antiretroviral therapy: a 5-year cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;33(3):321-8.
27. Marins JR, Jamal LF, Chen SY, Barros MB, Hudes ES, Barbosa AA, et al. Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. *Aids* 2003;17(11):1675-82.

28. Campos DP, Ribeiro SR, Grinsztejn B, Veloso VG, Valente JG, Bastos FI, et al. Survival of AIDS patients using two case definitions, Rio de Janeiro, Brazil, 1986-2003. *Aids* 2005;19 Suppl 4:S22-6.
29. Wit FW, van Leeuwen R, Weverling GJ, Jurriaans S, Nauta K, Steingrover R, et al. Outcome and predictors of failure of highly active antiretroviral therapy: one-year follow-up of a cohort of human immunodeficiency virus type 1-infected persons. *J Infect Dis* 1999;179(4):790-8.
30. Mehta U, Durrheim DN, Blockman M, Kredo T, Gounden R, Barnes KI. Adverse drug reactions in adult medical inpatients in a South African hospital serving a community with a high HIV/AIDS prevalence: prospective observational study. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65(3):396-406.
31. Wilson IB, Landon BE, Marsden PV, Hirschhorn LR, McInnes K, Ding L, et al. Correlations among measures of quality in HIV care in the United States: cross sectional study. *Bmj* 2007;335(7629):1085.
32. Kovacs JA, Masur H. Prophylaxis against opportunistic infections in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2000;342(19):1416-29.
33. Pacheco AG, Saraceni V, Tuboi SH, Lauria LM, Moulton LH, Faulhaber JX, et al. Estimating the Extent of Underreporting of Mortality among HIV-Infected Individuals in Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009.
34. Rodriguez-Barradas MC, Goulet J, Brown S, Goetz MB, Rimland D, Simberkoff MS, et al. Impact of pneumococcal vaccination on the incidence of pneumonia by HIV infection status among patients enrolled in the Veterans Aging Cohort 5-Site Study. *Clin Infect Dis* 2008;46(7):1093-100.
35. Dworkin MS, Ward JW, Hanson DL, Jones JL, Kaplan JE. Pneumococcal disease among human immunodeficiency virus-infected persons: incidence, risk factors, and impact of vaccination. *Clin Infect Dis* 2001;32(5):794-800.
36. Crothers K, Tindle HA. Prevention of bacterial pneumonia in HIV infection: focus on smoking cessation. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011;9(7):759-62.
37. Feikin DR, Feldman C, Schuchat A, Janoff EN. Global strategies to prevent bacterial pneumonia in adults with HIV disease. *Lancet Infect Dis* 2004;4(7):445-55.
38. Hirschtick RE, Glassroth J, Jordan MC, Wilcosky TC, Wallace JM, Kvale PA, et al. Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *N Engl J Med* 1995;333(13):845-51.
39. Japiassu AM, Amancio RT, Mesquita EC, Medeiros DM, Bernal HB, Nunes EP, et al. Sepsis is a major determinant of outcome in critically ill HIV/AIDS patients. *Critical Care* 2010;14(4):R152.
40. Chiang HH, Hung CC, Lee CM, Chen HY, Chen MY, Sheng WH, et al. Admissions to intensive care unit of HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy: etiology and prognostic factors. *Crit Care*;15(4):R202.

41. Gebo KA, Diener-West M, Moore RD. Hospitalization rates in an urban cohort after the introduction of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;27(2):143-52.
42. Buchacz K, Baker RK, Moorman AC, Richardson JT, Wood KC, Holmberg SD, et al. Rates of hospitalizations and associated diagnoses in a large multisite cohort of HIV patients in the United States, 1994-2005. *AIDS* 2008;22(11):1345-54.
43. Floris-Moore M, Lo Y, Klein RS, Budner N, Gourevitch MN, Moskaleva G, et al. Gender and hospitalization patterns among HIV-infected drug users before and after the availability of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;34(3):331-7.
44. Mocroft A, Monforte A, Kirk O, Johnson MA, Friis-Moller N, Banhegyi D, et al. Changes in hospital admissions across Europe: 1995-2003. Results from the EuroSIDA study. *HIV Med* 2004;5(6):437-47.
45. Schoenbaum EE, Lo Y, Floris-Moore M. Predictors of hospitalization for HIV-positive women and men drug users, 1996-2000. *Public Health Rep* 2002;117 Suppl 1:S60-6.
46. Crum-Cianflone NF, Grandits G, Echols S, Ganesan A, Landrum M, Weintrob A, et al. Trends and causes of hospitalizations among HIV-infected persons during the late HAART era: what is the impact of CD4 counts and HAART use? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;54(3):248-57.
47. Moreira RI, Luz PM, Struchiner CJ, Morgado M, Veloso VG, Keruly JC, et al. Immune status at presentation for HIV clinical care in Rio de Janeiro and Baltimore. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011;57 Suppl 3:S171-8.
48. Betz ME, Gebo KA, Barber E, Sklar P, Fleishman JA, Reilly ED, et al. Patterns of diagnoses in hospital admissions in a multistate cohort of HIV-positive adults in 2001. *Med Care* 2005;43(9 Suppl):III3-14.
49. Brasil MdS. Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos Infectados pelo HIV. 2008.
50. Brito AM, Castilho EA, Szwarcwald CL. Regional patterns of the temporal evolution of the AIDS epidemic in Brazil following the introduction of antiretroviral therapy. *Braz J Infect Dis* 2005;9(1):9-19.

## Conclusões finais

Os resultados desta tese apontaram para as seguintes conclusões:

- As taxas de incidência de eventos mórbidos graves relacionados e não-relacionados a aids diminuíram ao longo do período do estudo. A restauração imune resultante do uso de TARV pode explicar em parte estes resultados. Outros fatores importantes para estes resultados foram também uso de profilaxias, vacinação e diagnóstico precoce da infecção pelo HIV. O controle das complicações do uso de TARV e a adesão do paciente ao tratamento e acompanhamento tornam-se primordiais para manutenção e melhoria destes resultados.
- A taxa de incidência de eventos não-relacionados a aids foram duas vezes mais elevada do que os relacionados a aids. Este resultado, frequentemente observado em países desenvolvidos, pode ter sido observado no Brasil, devido ao livre acesso a TARV ao longo dos últimos 16 anos.
- As taxas de mortalidade diminuíram significativamente ao longo do período do estudo. Os fatores determinantes da mortalidade observada no estudo foram: envelhecimento, imunodeficiência avançada, e co-infecção com o vírus da hepatite C. Fatores de risco já conhecidos, mas ainda com muitas incógnitas quanto a sua ação nesta população. É necessário estudos mais detalhados de co-morbidades, principalmente no idoso com HIV/Aids, que já é comprometido imunologicamente pela própria idade.
- Diagnóstico recente de infecção pelo HIV ( $\leq 1$  ano) também foi associado com aumento de duas a três vezes na taxa de mortalidade, indicando a necessidade de um cuidado maior com pacientes no início do diagnóstico, principalmente se forem idosos, se apresentarem imunodepressão avançada ou se forem co-infectados com vírus da hepatite C.
- As taxas globais de eventos não-aids diminuíram significativamente entre 2000 e 2010, mas a incidência de infecções bacterianas, toxicidades, eventos cardiovasculares permaneceu estável, demonstrando claramente a necessidade de melhorar e expandir a prevenção desses eventos.

- Infecções bacterianas foi a mais frequente causa de evento mórbido grave não-relacionado a aids, em que pneumonia bacteriana, septicemia e infecção bacteriana de partes moles e subcutâneo como as mais frequentes dentro desta categoria. Isto indica a necessidade urgente de medidas adicionais para controlar as infecções bacterianas. Medidas como o uso racional dos antibióticos, o diagnóstico precoce e o tratamento de infecções bacterianas continuam a ser um componente de extrema importância no cuidado do paciente com HIV e devem ser implementadas ao lado da vacinação para a influenza e anti-pneumocócica, já prevista pelo PNDST/Aids. O recente controle da venda de antibióticos instituído pelo MS deve ser um fator que venha a diminuir a ocorrência de internações por esta causa.
- Toxicidade foi a segunda causa mais frequente de eventos mórbidos graves não-relacionada à aids, com taxa de incidência duas vezes maior para aqueles que usaram TARV e cinco vezes maior para aqueles com um diagnóstico de HIV recente ( $\leq 1$  ano). Isto destaca a importância do acompanhamento amigável quando do início da TARV, iniciando sempre com drogas bem toleradas, diminuindo desta forma possíveis reações tóxicas graves e evitando internação.
- A atenção redobrada no início da TARV é importante tanto pelo risco do desenvolvimento de toxicidades graves como pela ocorrência da Síndrome de reconstituição imune que pode ocorrer de 45 a 60 dias após início da TARV. Habitualmente a síndrome de reconstituição imune é sub-notificada e acarreta o recrudescimento de doenças oportunistas graves. Estar atento a este diagnóstico no início da TARV, eventualmente, pode diminuir a possibilidade de internação nestes pacientes.
- O envelhecimento mostrou-se associado com aumento das taxas de internações hospitalares, especialmente para as doenças não-relacionadas à aids. A idade avançada é um fator de risco bem estabelecido para desenvolvimento de doença cardiovascular, também na população com HIV/Aids. Estudos das comorbidades mais prevalentes nos idosos infectados pelo HIV fazem-se necessário com urgência, pois o envelhecimento desta população pode estar

contribuindo para as elevadas taxas de hospitalização, uma tendência que provavelmente vai persistir nos próximos anos e pode perdurar ao longo do tempo para esta epidemia.

- Conhecer o tempo decorrido entre diagnóstico da infecção pelo HIV e a primeira internação e os seus fatores determinantes são informações enriquecedoras que podem auxiliar no acompanhamento e na prevenção das internações do paciente portador de HIV/Aids.
- O bom estado imunológico do paciente, próximo à primeira sorologia positiva, e o uso de antirretroviral são considerados fatores de proteção à ocorrência de internação. A indicação do uso de TARV para pacientes imunocomprometidos certamente evitam internações, mas que apenas podem ser indicadas no momento oportuno para indivíduos diagnosticados precocemente e que permaneçam em acompanhamento. A realização de exames complementares (CD4 e carga viral para HIV) deve ser obrigatório para todos os pacientes assim que diagnosticado como portador de HIV/Aids, conforme previsto pelo PNDST/Aids.
- O uso das profilaxias para as principais doenças oportunistas, a vacinação para influenza, anti-pneumocócica, difitéria/tétano, H1N1 e para hepatite B também mostraram ser importantes na ocorrência da primeira internação. O acesso aos medicamentos para profilaxias e a vacinação, bem como o tratamento de co-morbidades não podem ser negligenciadas ou colocadas em segundo plano no atendimento do paciente com HIV/Aids. A vacina anti-pneumococcica deve estar disponível em todos os postos de saúde e não apenas nos Centros de Referências. Portanto a utilização destas intervenções tornam-se de fundamental importância na diminuição da morbidade, mortalidade e internações em pacientes com HIV/Aids.

Tomados em conjunto, nossos resultados reforçam a necessidade crítica do diagnóstico precoce da infecção pelo HIV, visando o início da TARV no momento indicado, objetivando a recuperação imunológica o mais rápido possível. Desta forma será possível uma redução ainda maior das taxas de morbidade, mortalidade e internação destes pacientes.

Espera-se que os resultados do nosso estudo contribuam para a elaboração de políticas públicas direcionadas à adequação dos serviços de saúde ao novo cenário de morbimortalidade relacionada ao HIV, no qual se observa a ocorrência de mortes por causas conhecidas ao longo de mais de duas décadas da epidemia, juntamente a novas doenças, com perfil de doenças crônicas degenerativa, muitas vezes decorrentes do uso da TARV a longo prazo.

## Referências bibliográficas

1. Bonnet F, Lewden C, May T, Heripret L, Jouglu E, Bevilacqua S, e col.. Opportunistic infections as causes of death in HIV-infected patients in the HAART era in France. *Scand J Infect Dis* 2005;37(6-7):482-7.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Pneumocystis pneumonia* Los Angeles. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 30, 1981:250-2.
3. Sepkowitz KA. AIDS--the first 20 years. *N Engl J Med* 2001;344(23):1764-72.
4. (WHO) WHO. The Global burden of disease:2004 update. [SI]. 2008.
5. UNAIDS. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS and World Health Organization. AIDS epidemic update. 2012.
6. Egger M, May M, Chene G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, e col.. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002;360(9327):119-29.
7. Mouton Y, Alfandari S, Valette M, Cartier F, Dellamonica P, Humbert G, e col.. Impact of protease inhibitors on AIDS-defining events and hospitalizations in 10 French AIDS reference centres. Federation National des Centres de Lutte contre le SIDA. *Aids* 1997;11(12):F101-5.
8. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, e col.. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338(13):853-60.
9. Fonseca MGP BD. A evolução da Mortalidade por AIDS no país, segundo sua distribuição geográfica. *Boletim Epidemiológico AIDS* 2000;XIII(3):43-49.
10. Campos DP, Ribeiro SR, Grinsztejn B, Veloso VG, Valente JG, Bastos FI, e col.. Survival of AIDS patients using two case definitions, Rio de Janeiro, Brazil, 1986-2003. *Aids* 2005;19 Suppl 4:S22-6.
11. Marins JR, Jamal LF, Chen SY, Barros MB, Hudes ES, Barbosa AA, e col.. Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. *AIDS* 2003;17(11):1675-82.
12. Mocroft A, Brette R, Kirk O, Blaxhult A, Parkin JM, Antunes F, e col.. Changes in the cause of death among HIV positive subjects across Europe: results from the EuroSIDA study. *Aids* 2002;16(12):1663-71.

13. UNAIDS. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS and World Health Organization. AIDS epidemic update. 2009.
14. WHO. Antiretroviral Therapy for HIV Infection in Adults and Adolescents: Recommendations for a Public Health Approach. [www.who.int](http://www.who.int)2006:128.
15. Monforte A, Abrams D, Pradier C, Weber R, Reiss P, Bonnet F, e col.. HIV-induced immunodeficiency and mortality from AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies. *Aids* 2008;22(16):2143-53.
16. Bhaskaran K, Hamouda O, Sannes M, Boufassa F, Johnson AM, Lambert PC, e col.. Changes in the risk of death after HIV seroconversion compared with mortality in the general population. *Jama* 2008;300(1):51-9.
17. CASCADE. Survival after introduction of HAART in people with known duration of HIV-1 infection. The CASCADE Collaboration. Concerted Action on SeroConversion to AIDS and Death in Europe. *Lancet* 2000;355(9210):1158-9.
18. Baum SE, Morris JT, Gibbons RV, Cooper R. Reduction in human immunodeficiency virus patient hospitalizations and nontraumatic mortality after adoption of highly active antiretroviral therapy. *Mil Med* 1999;164(9):609-12.
19. Ledergerber B, Egger M, Opravil M, Telenti A, Hirschel B, Battegay M, e col.. Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: a prospective cohort study. Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 1999;353(9156):863-8.
20. Wit FW, van Leeuwen R, Weverling GJ, Jurriaans S, Nauta K, Steingrover R, e col.. Outcome and predictors of failure of highly active antiretroviral therapy: one-year follow-up of a cohort of human immunodeficiency virus type 1-infected persons. *J Infect Dis* 1999;179(4):790-8.
21. Lucas GM, Chaisson RE, Moore RD. Survival in an urban HIV-1 clinic in the era of highly active antiretroviral therapy: a 5-year cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;33(3):321-8.
22. Schneider MF, Gange SJ, Williams CM, Anastos K, Greenblatt RM, Kingsley L, e col.. Patterns of the hazard of death after AIDS through the evolution of antiretroviral therapy: 1984-2004. *Aids* 2005;19(17):2009-18.
23. Severe P, Leger P, Charles M, Noel F, Bonhomme G, Bois G, e col.. Antiretroviral therapy in a thousand patients with AIDS in Haiti. *N Engl J Med* 2005;353(22):2325-34.
24. Survival and causes of death, 2 years after introduction of antiretroviral therapy in Africa: a historical cohort comparison in Entebbe, Uganda. XVI International AIDS Conference; 2006 13-18 Agosto; Toronto, Canadá.
25. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, Kirk O, Reiss P, d'Arminio Monforte A, e col.. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet* 2003;362(9377):22-9.
26. Braitstein P, Brinkhof MW, Dabis F, Schechter M, Boule A, Miotti P, e col.. Mortality of HIV-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy: comparison between low-income and high-income countries. *Lancet* 2006;367(9513):817-24.



27. Bonnet F, Burty C, Lewden C, Costagliola D, May T, Bouteloup V, e col.. Changes in cancer mortality among HIV-infected patients: the Mortalite 2005 Survey. *Clinical Infectious Diseases* 2009;48(5):633-9.
28. Lewden C, May T, Rosenthal E, Burty C, Bonnet F, Costagliola D, e col.. Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: The "Mortalite 2000 and 2005" surveys (ANRS EN19 and Mortavic). *Journal of the Acquired Immunodeficiency Syndrome* 2008;48(5):590-8.
29. Lewden C, Salmon D, Morlat P, Bevilacqua S, Jouglu E, Bonnet F, e col.. Causes of death among human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults in the era of potent antiretroviral therapy: emerging role of hepatitis and cancers, persistent role of AIDS. *International Journal of Epidemiology* 2005;34(1):121-30.
30. Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, Partisani M, Costagliola D. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *Aids* 2003;17(17):2479-86.
31. Louie JK, Hsu LC, Osmond DH, Katz MH, Schwarcz SK. Trends in causes of death among persons with acquired immunodeficiency syndrome in the era of highly active antiretroviral therapy, San Francisco, 1994-1998. *J Infect Dis* 2002;186(7):1023-7.
32. Kirk GD, Merlo C, P OD, Mehta SH, Galai N, Vlahov D, e col.. HIV infection is associated with an increased risk for lung cancer, independent of smoking. *Clin Infect Dis* 2007;45(1):103-10.
33. Smit C, Geskus R, Walker S, Sabin C, Coutinho R, Porter K, e col.. Effective therapy has altered the spectrum of cause-specific mortality following HIV seroconversion. *AIDS* 2006;20(5):741-9.
34. Grau I, Pallares R, Tubau F, Schulze MH, Llopis F, Podzamczer D, e col.. Epidemiologic changes in bacteremic pneumococcal disease in patients with human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med* 2005;165(13):1533-40.
35. Weber R, Sabin CA, Friis-Moller N, Reiss P, El-Sadr WM, Kirk O, e col.. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med* 2006;166(15):1632-41.
36. Bonnet F, Morlat P, Chene G, Mercie P, Neau D, Chossat I, e col.. Causes of death among HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy, Bordeaux, France, 1998-1999. *HIV Med* 2002;3(3):195-9.
37. Baker JV, Peng G, Rapkin J, Abrams DI, Silverberg MJ, MacArthur RD, e col.. CD4+ count and risk of non-AIDS diseases following initial treatment for HIV infection. *Aids* 2008;22(7):841-8.
38. Lau B, Gange SJ, Moore RD. Interval and clinical cohort studies: epidemiological issues. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007;23(6):769-76.
39. Salmon D, Lewden C, Bonnet F, al. e. Causes of liver related death in HIV-infected patients in France: Mortality 2005 Survey. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29:S151-S152.

40. 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):e1531.
41. Pacheco AG, Tuboi SH, May SB, Moreira LF, Ramadas L, Nunes EP, e col.. Temporal changes in causes of death among HIV-infected patients in the HAART era in Rio de Janeiro, Brazil. *Journal of the Acquired Immunodeficiency Syndrome* 2009;51(5):624-30.
42. Berry SA, Manabe YC, Moore RD, Gebo KA. Hospitalization risk following initiation of highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2010;11(5):289-98.
43. Engsig FN, Hansen AB, Gerstoft J, Kronborg G, Larsen CS, Obel N. Inpatient admissions and outpatient visits in persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2007. *Aids* 2010;24(3):457-61.
44. Aristides Barbosa J, Célia Landmann S, Ana Roberta Pati P, Paulo Borges de SJ. Tendências da epidemia de AIDS entre subgrupos sob maior risco no Brasil, 1980-2004. *Cadernos de Saúde Pública* 2009;25 (4):727-737.
45. Boletim Epidemiológico AIDS. Ano VI n°1. Jul a Dez/2008 e Jan a Jun/2009 2009;[http://www.aids.gov.br/publicacao/2009/boletim\\_epidemiologico\\_2011](http://www.aids.gov.br/publicacao/2009/boletim_epidemiologico_2011)
46. El-Omar EM, Rabkin CS, Gammon MD, Vaughan TL, Risch HA, Schoenberg JB, e col.. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms. *Gastroenterology* 2003;124(5):1193-201.
47. Gebo KA, Diener-West M, Moore RD. Hospitalization rates in an urban cohort after the introduction of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;27(2):143-52.
48. Fleishman JA, Hellinger FH. Recent trends in HIV-related inpatient admissions 1996-2000: a 7-state study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;34(1):102-10.
49. Krentz HB, Dean S, Gill MJ. Longitudinal assessment (1995-2003) of hospitalizations of HIV-infected patients within a geographical population in Canada. *HIV Med* 2006;7(7):457-66.
50. Betz ME, Gebo KA, Barber E, Sklar P, Fleishman JA, Reilly ED, e col.. Patterns of diagnoses in hospital admissions in a multistate cohort of HIV-positive adults in 2001. *Med Care* 2005;43(9 Suppl):III3-14.
51. Schoenbaum EE, Lo Y, Floris-Moore M. Predictors of hospitalization for HIV-positive women and men drug users, 1996-2000. *Public Health Rep* 2002;117 Suppl 1:S60-6.
52. Floris-Moore M, Lo Y, Klein RS, Budner N, Gourevitch MN, Moskaleva G, e col.. Gender and hospitalization patterns among HIV-infected drug users before and after the availability of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;34(3):331-7.
53. Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, Asher TE, Silvestri G, Rao S, e col.. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med* 2006;12(12):1365-71.

54. Fleishman JA, Gebo KA, Reilly ED, Conviser R, Christopher Mathews W, Todd Korthuis P, e col.. Hospital and outpatient health services utilization among HIV-infected adults in care 2000-2002. *Med Care* 2005;43(9 Suppl):III40-52.
55. Casau NC. Perspective on HIV infection and aging: emerging research on the horizon. *Clin Infect Dis* 2005;41(6):855-63.
56. Ship JA, Wolff A, Selik RM. Epidemiology of acquired immune deficiency syndrome in persons aged 50 years or older. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991;4(1):84-8.
57. Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, e col.. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *Aids* 1998;12(7):F51-8.
58. Gebo KA, Diener-West M, Moore RD. Hospitalization rates differ by hepatitis C status in an urban HIV cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;34(2):165-73.
59. Holmberg SD, Moorman AC, Williamson JM, Tong TC, Ward DJ, Wood KC, e col.. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet* 2002;360(9347):1747-8.
60. Soriano V, Martin-Carbonero L, Garcia-Samaniego J, Puoti M. Mortality due to chronic viral liver disease among patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2001;33(10):1793-5.
61. Fleishman JA, Hsia DC, Hellinger FJ. Correlates of medical service utilization among people with HIV infection. *Health Serv Res* 1994;29(5):527-48.
62. Kerr JC, Stephens TG, Gibson JJ, Duffus WA. Risk factors associated with inpatient hospital utilization in HIV-positive individuals and relationship to HIV care engagement. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;60(2):173-82.
63. Buchacz K, Baker RK, Moorman AC, Richardson JT, Wood KC, Holmberg SD, e col.. Rates of hospitalizations and associated diagnoses in a large multisite cohort of HIV patients in the United States, 1994-2005. *AIDS* 2008;22(11):1345-54.
64. Fleishman JA, Hellinger FJ. Trends in HIV-related inpatient admissions from 1993 to 1997: a seven-state study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;28(1):73-80.
65. Paul S, Gilbert HM, Lande L, Vaamonde CM, Jacobs J, Malak S, e col.. Impact of antiretroviral therapy on decreasing hospitalization rates of HIV-infected patients in 2001. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002;18(7):501-6.
66. Paul S, Gilbert HM, Ziecheck W, Jacobs J, Sepkowitz KA. The impact of potent antiretroviral therapy on the characteristics of hospitalized patients with HIV infection. *Aids* 1999;13(3):415-8.
67. Gebo KA, Fleishman JA, Moore RD. Hospitalizations for metabolic conditions, opportunistic infections, and injection drug use among HIV patients: trends between 1996 and 2000 in 12 states. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40(5):609-16.
68. Moore RD, Gebo KA, Lucas GM, Keruly JC. Rate of comorbidities not related to HIV infection or AIDS among HIV-infected patients, by CD4 cell count and HAART use status. *Clin Infect Dis* 2008;47(8):1102-4.

69. Falster K, Wand H, Donovan B, Anderson J, Nolan D, Watson K, e col.. Hospitalizations in a cohort of HIV patients in Australia, 1999-2007. *Aids* 2010;24(9):1329-39.
70. Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R, d'Arminio Monforte A, El-Sadr WM, Reiss P, e col.. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349(21):1993-2003.
71. Corraliza ES, Fuertes MA. Efectos adversos de los fármacos antirretrovirales: Fisiopatología, manifestaciones clínicas y tratamiento. *An. Med. Interna (Madrid) [online]* 2006;23(7):338-344.
72. Masiá-Canuto M, Morell E, Rodero F. Alteraciones lipídicas y riesgo cardiovascular asociado a la terapia antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2006;24(10):637-48.
73. Carr A. Lactic acidemia in infection with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2003;36(Suppl 2):S96-S100.
74. Wanke CA, Falutz JM, Shevitz A, Phair JP, Kotler DP. Clinical evaluation and management of metabolic and morphologic abnormalities associated with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2002;34(2):248-59.
75. Powderly WG. Long-term exposure to lifelong therapies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29 Suppl 1:S28-40.
76. Schambelan M, Benson CA, Carr A, Currier JS, Dube MP, Gerber JG, e col.. Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: recommendations of an International AIDS Society-USA panel. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31(3):257-75.
77. Nunez MJ, Martin-Carbonero L, Moreno V, Valencia E, Garcia-Samaniego J, Castillo JG, e col.. Impact of antiretroviral treatment-related toxicities on hospital admissions in HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2006;22(9):825-9.
78. Mehta U, Durrheim DN, Blockman M, Kredo T, Gounden R, Barnes KI. Adverse drug reactions in adult medical inpatients in a South African hospital serving a community with a high HIV/AIDS prevalence: prospective observational study. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65(3):396-406.
79. Fielden SJ, Rusch ML, Yip B, Wood E, Shannon K, Levy AR, e col.. Nonadherence increases the risk of hospitalization among HIV-infected antiretroviral naive patients started on HAART. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)* 2008;7(5):238-44.
80. Yehia BR, Fleishman JA, Wilson L, Hicks PL, Gborkorquellie TT, Gebo KA. Incidence of and risk factors for bacteraemia in HIV-infected adults in the era of highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2010;12(9):535-43.
81. Schneider JA, Zhang Q, Auerbach A, Gonzales D, Kaboli P, Schnipper J, e col.. Do hospitalists or physicians with greater inpatient HIV experience improve HIV care in the era of highly active antiretroviral therapy? Results from a multicenter trial of academic hospitalists. *Clin Infect Dis* 2008;46(7):1085-92.
82. Beck EJ, Mandalia S, Williams I, Power A, Newson R, Molesworth A, e col.. Decreased morbidity and use of hospital services in English HIV-infected individuals with increased uptake of anti-retroviral therapy 1996-1997. National Prospective Monitoring System Steering Group. *Aids* 1999;13(15):2157-64.

83. Mocroft A, Monforte A, Kirk O, Johnson MA, Friis-Moller N, Banhegyi D, e col.. Changes in hospital admissions across Europe: 1995-2003. Results from the EuroSIDA study. *HIV Med* 2004;5(6):437-47.
84. Crum NF, Riffenburgh RH, Wegner S, Agan BK, Tasker SA, Spooner KM, e col.. Comparisons of causes of death and mortality rates among HIV-infected persons: analysis of the pre-, early, and late HAART (highly active antiretroviral therapy) eras. *Journal of the Acquired Immunodeficiency Syndrome* 2006;41(2):194-200.
85. Belloso WH, Orellana LC, Grinsztejn B, Madero JS, La Rosa A, Veloso VG, e col.. Analysis of serious non-AIDS events among HIV-infected adults at Latin American sites. *HIV Med* 2010;11(9):554-64.
86. Birdsall HH, Siwak EB, Trial J, Rodriguez-Barradas M, White AC, Jr., Wietgreffe S, e col.. Transendothelial migration of leukocytes carrying infectious HIV-1: an indicator of adverse prognosis. *Aids* 2002;16(1):5-12.
87. Mocroft A, Madge S, Johnson AM, Lazzarin A, Clumeck N, Goebel FD, e col.. A comparison of exposure groups in the EuroSIDA study: starting highly active antiretroviral therapy (HAART), response to HAART, and survival. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999;22(4):369-78.
88. Petoumenos K, Worm SW. HIV infection, aging and cardiovascular disease: epidemiology and prevention. *Sex Health* 2011;8(4):465-73.
89. Liu Z, Cumberland WG, Hultin LE, Prince HE, Detels R, Giorgi JV. Elevated CD38 antigen expression on CD8+ T cells is a stronger marker for the risk of chronic HIV disease progression to AIDS and death in the Multicenter AIDS Cohort Study than CD4+ cell count, soluble immune activation markers, or combinations of HLA-DR and CD38 expression. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997;16(2):83-92.
90. Douek DC, Betts MR, Hill BJ, Little SJ, Lempicki R, Metcalf JA, e col.. Evidence for increased T cell turnover and decreased thymic output in HIV infection. *J Immunol* 2001;167(11):6663-8.
91. Masia M, Bernal E, Padilla S, Graells ML, Jarrin I, Almenar MV, e col.. The role of C-reactive protein as a marker for cardiovascular risk associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *Atherosclerosis* 2007;195(1):167-71.
92. Currier JS, Taylor A, Boyd F, Dezii CM, Kawabata H, Burtcel B, e col.. Coronary heart disease in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;33(4):506-12.
93. Riddler SA, Smit E, Cole SR, Li R, Chmiel JS, Dobs A, e col.. Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. *Jama* 2003;289(22):2978-82.
94. Rose H, Woolley I, Hoy J, Dart A, Bryant B, Mijch A, e col.. HIV infection and high-density lipoprotein: the effect of the disease vs the effect of treatment. *Metabolism* 2006;55(1):90-5.
95. Phillips AN, Carr A, Neuhaus J, Visnegarwala F, Prineas R, Burman WJ, e col.. Interruption of antiretroviral therapy and risk of cardiovascular disease in persons with HIV-1 infection: exploratory analyses from the SMART trial. *Antivir Ther* 2008;13(2):177-87.

96. De Larrangas G, Petroni A, Deluchi G, Alonso B, Benetucci J. Viral load and disease progression as responsible for endothelial activation and/or injury in human immunodeficiency virus-1-infected patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14:15–18.
97. Solages A, Vita JA, Thornton DJ, Murray J, Heeren T, Craven DE, e col.. Endothelial function in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis* 2006;42(9):1325-32.
98. Gaetano D, Rabagliati R, Lacoviello L, Cauda R. HIV infection, HAART, and endothelial adhesion molecules: current perspectives. *Lancet Infect Dis* 2004;4:213–222.
99. Blum A, Hadas V, Burke M, Yust I, Kessler A. Viral load of the human immunodeficiency virus could be an independent risk factor for endothelial dysfunction. *Clin Cardiol* 2005;28(3):149-53.
100. Lau B, Sharrett AR, Kingsley LA, Post W, Palella FJ, Visscher B, e col.. C-reactive protein is a marker for human immunodeficiency virus disease progression. *Arch Intern Med* 2006;166(1):64-70.
101. Wolf K, Tsakiris DA, Weber R, Erb P, Battegay M. Antiretroviral therapy reduces markers of endothelial and coagulation activation in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 2002;185(4):456-62.
102. Kuller L, the SMART Study Group. Cardiovascular risk, mortality and TB complicating HIV infections. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Boston, USA: Abstract 139, 2008.
103. Boccara F, Murielle M-KM, E; ET, Sylvie LS, Pascal LP, Wahbi K, e col.. Acute coronary syndrome in human immunodeficiency virus-infected patients: characteristics and 1 year prognosis. *European Heart Journal*, 2012
104. Dube MP. Disorders of glucose metabolism in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2000;31(6):1467-75.
105. SMART. The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group\* CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006;355(22):2283-96.
106. Currier JS, Lundgren JD, Carr A, Klein D, Sabin CA, Sax PE, e col.. Epidemiological evidence for cardiovascular disease in HIV-infected patients and relationship to highly active antiretroviral therapy. *Circulation* 2008;118(2):e29-35.
107. Gonzalez SA, Zhang C, Fiel MI, Chung S, Zhang L, Jacobson IM, e col.. Hepatic inflammatory cytokine mRNA expression in hepatitis C virus-human immunodeficiency virus co-infection. *J Viral Hepat* 2008;15(5):331-8.
108. Eyster ME, Diamondstone LS, Lien JM, Ehmann WC, Quan S, Goedert JJ. Natural history of hepatitis C virus infection in multitransfused hemophiliacs: effect of coinfection with human immunodeficiency virus. The Multicenter Hemophilia Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993;6(6):602-10.
109. Tan YJ, Lim SG, Hong W. Understanding human immunodeficiency virus type 1 and hepatitis C virus coinfection. *Curr HIV Res* 2006;4(1):21-30.

110. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R, Jr., Phair J, Visscher B, Munoz A, e col.. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet* 2002;360(9349):1921-6.
111. Soto B, Sanchez-Quijano A, Rodrigo L, del Olmo JA, Garcia-Bengoechea M, Hernandez-Quero J, e col.. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol* 1997;26(1):1-5.
112. Szczech LA, Gupta SK, Habash R, Guasch A, Kalayjian R, Appel R, e col.. The clinical epidemiology and course of the spectrum of renal diseases associated with HIV infection. *Kidney Int* 2004;66(3):1145-52.
113. Kimmel PL, Barisoni L, Kopp JB. Pathogenesis and treatment of HIV-associated renal diseases: lessons from clinical and animal studies, molecular pathologic correlations, and genetic investigations. *Ann Intern Med* 2003;139(3):214-26.
114. Jones R, Scott C, Nelson M, Levy J. Renal complications in HIV. *Int J Clin Pract* 2007;61(6):991-8.
115. Gupta S, Franceschini N, Szczech L, Smurzynski M, Kalayjian R. The effects of HIV-1 viral suppression and nonviral factors on clinically significant proteinuria in the HAART era. *15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Boston - USA: Abstract 974, 2008.
116. Szczech LA, Gange SJ, van der Horst C, Bartlett JA, Young M, Cohen MH, e col.. Predictors of proteinuria and renal failure among women with HIV infection. *Kidney Int* 2002;61(1):195-202.
117. Franceschini N, Napravnik S, Finn WF, Szczech LA, Eron JJ, Jr. Immunosuppression, hepatitis C infection, and acute renal failure in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;42(3):368-72.
118. Lucas GM, Eustace JA, Sozio S, Mentari EK, Appiah KA, Moore RD. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of HIV-1-associated nephropathy: a 12-year cohort study. *Aids* 2004;18(3):541-6.
119. Chaturvedi AK, Pfeiffer RM, Chang L, Goedert JJ, Biggar RJ, Engels EA. Elevated risk of lung cancer among people with AIDS. *Aids* 2007;21(2):207-13.
120. Littman AJ, Jackson LA, Vaughan TL. Chlamydia pneumoniae and lung cancer: epidemiologic evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(4):773-8.
121. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002;420(6917):860-7.
122. Boletim Epidemiológico A. [http://www.aids.gov.br/publicacao/2011/boletim\\_epidemiologico\\_2011](http://www.aids.gov.br/publicacao/2011/boletim_epidemiologico_2011) 2011;1(Ano VIII ).
123. Levi GC, Vitoria MA. Fighting against AIDS: the Brazilian experience. *AIDS* 2002;16(18):2373-83.
124. Brasil MdS. Legislação Brasileira sobre DST/AIDS. [www.aids.gov.br](http://www.aids.gov.br) 2010.
125. Monteiro D. Saúde pública e direito privado no Sistema Único de Saúde: Universalidade, integralidade e dispêndio em medicamentos no Programa Nacional

DST/AIDS. *Universidade NIVERSIDADE DE SÃO PAULO ESCOLA DE ARTES, CIÊNCIAS E HUMANIDADES* 2011.

126. Brasil. Ministério da Saúde. O Perfil da Aids no Brasil e metas de governo para o controle da epidemia. 2003.
127. Brasil. Ministério da Saúde. Norma Operacional Básica do Sistema Único de Saúde (NOBSUS 1996) 1996.
128. Nunn AS, Fonseca EM, Bastos FI, Gruskin S, Salomon JA. Evolution of antiretroviral drug costs in Brazil in the context of free and universal access to AIDS treatment. *PLoS Med* 2007;4(11):e305.
129. UNAIDS. UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010. *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (WHO)* 2010.
130. Grinsztejn B, Veloso VG, Friedman RK, Moreira RI, Luz PM, Campos DP, e col.. Early mortality and cause of deaths in patients using HAART in Brazil and the United States. *AIDS* 2009;23(16):2107-14.
131. Pacheco AG, Saraceni V, Tuboi SH, Lauria LM, Moulton LH, Faulhaber JX, e col.. Estimating the Extent of Underreporting of Mortality among HIV-Infected Individuals in Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009.
132. Rezende EL, Vasconcelos AM, Pereira MG. Causes of death among people living with HIV/AIDS in Brazil. *Braz J Infect Dis* 2010;14(6):558-63.
133. Rapparini CS, Martins MMC, Peixoto CAM, Nogueira SA. Comparação clínico-epidemiológica de pacientes com SIDA internados em serviço especializado em intervalo de 6 anos. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop* 1995;28(Supl. I):217.
134. Thuler L, Hatherly A, Góes P, Silva J. Infecção pelo HIV: descritores de mortalidade em pacientes hospitalizados. *Rev. Saúde Pública* 1998;32(6):572-578.
135. Soares VYR, Lúcio Filho CEP, Carvalho LIM, Silva AMMM, Eulálio KD. Clinical and epidemiological analysis of patients with HIV/AIDS admitted to a reference hospital in the northeast region of Brazil. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo* 2008;50(6):327-332.
136. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Monitoramento de indicadores do Programa nacional de DST e AIDS. <http://sistemas.aids.gov.br/monitoraids/>, 2012(b).
137. Dourado I, Veras MA, Barreira D, de Brito AM. [AIDS epidemic trends after the introduction of antiretroviral therapy in Brazil]. *Rev Saude Publica* 2006;40 Suppl:9-17.
138. Passoni LFC, Ribeiro SR, Martins EB, Pereira LAM. O impacto da terapia antiretroviral na sobrevivência de pacientes com AIDS: Análise de uma COORTE de 10 anos. *XIII Congresso Brasileiro dse Infectologia* 2003;7(1):S2.
139. Braga EB, Campos DP, Ribeiro SR, Silva JP. Avaliação da ocorrência de internação após o advento da HAART dos pacientes atendidos Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas – FIOCRUZ. *XVIII Congresso Mundial de Epidemiologia e VII Congresso Brasileiro de Epidemiologia*. Porto Alegre, 2008.
140. Figueiredo S, Fernandes FM. O Custo da internação de pacientes de AIDS – Um estudo de caso., 2012.



[http://www.isesonline.com.br/downloads/sandra/artigos/O\\_CUSTO\\_DA\\_INTERNACAO\\_DE\\_PACIENTES\\_DE%20AIDS\\_-\\_UM\\_ESTUDO\\_DE\\_CASO.pdf](http://www.isesonline.com.br/downloads/sandra/artigos/O_CUSTO_DA_INTERNACAO_DE_PACIENTES_DE%20AIDS_-_UM_ESTUDO_DE_CASO.pdf)

141. Melchiora R, Nemes MIB, Basso CR, Lodeiro ER, Castanheira ERL, Alves MTSB, e col.. Avaliação da estrutura organizacional da assistência ambulatorial em HIV/Aids no Brasil. *Rev. Saúde Pública* 2006;40(1):143-151.
142. Portela MC, Lotrowska M. Health care to HIV/AIDS patients in Brazil. *Rev. Saúde Pública [online]* 2006;40(suppl):70-79.
143. Rodrigues-Junior AL, Castilho EA. A epidemia de AIDS no Brasil, 1991-2000: descrição espaço-temporal. *Rev. Soc. bras. Med. trop.* 2004;37:312-317.
144. Marins J, Jamalw L, Chen S, Hudes ES, Barbosa JA, Barros MBA, e col.. Sobrevivência atual dos pacientes com AIDS no Brasil: evidência dos resultados de um esforço nacional. *Boletim Epidemiológico AIDS 2002* 2002;XV(1):37-47.
145. Grabar S, Lanoy E, Allavena C, Mary-Krause M, Bentata M, Fischer P, e col.. Causes of the first AIDS-defining illness and subsequent survival before and after the advent of combined antiretroviral therapy. *HIV Med* 2008;9(4):246-56.
146. Moh R, Danel C, Messou E, Ouassa T, Gabillard D, Anzian A, e col.. Incidence and determinants of mortality and morbidity following early antiretroviral therapy initiation in HIV-infected adults in West Africa. *Aids* 2007;21(18):2483-91.
147. Walensky RP, Wolf LL, Wood R, Fofana MO, Freedberg KA, Martinson NA, e col.. When to start antiretroviral therapy in resource-limited settings. *Ann Intern Med* 2009;151(3):157-66.
148. Goldie SJ, Yazdanpanah Y, Losina E, Weinstein MC, Anglaret X, Walensky RP, e col.. Cost-effectiveness of HIV treatment in resource-poor settings--the case of Cote d'Ivoire. *N Engl J Med* 2006;355(11):1141-53.
149. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, e col.. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006;355(22):2283-96.
150. Marin B, Thiebaut R, Bucher HC, Rondeau V, Costagliola D, Dorrucchi M, e col.. Non-AIDS-defining deaths and immunodeficiency in the era of combination antiretroviral therapy. *Aids* 2009;23(13):1743-53.

## Anexos

### Anexo 1. Tabela de graduação de Eventos Adversos em adultos e crianças –DAIDS – 2004.

CLÍNICOS				
PARÂMETRO	GRAU 1 LEVE	GRAU MODERADO <sup>2</sup>	GRAU 3 GRAVE	GRAU POTENCIAL RISCO DE VIDA <sup>4</sup>
<b>AVALIANDO O GRAU DE GRAVIDADE</b>				
Eventos adversos clínicos NÃO identificados em outro local desta tabela de graduação de eventos adversos da DAIDS	Sintomas provocando discreta (ou nenhuma) interferência nas atividades sociais e funcionais habituais	Sintomas provocando interferência maior que mínima nas atividades sociais e funcionais habituais	Sintomas provocando incapacidade de realizar as atividades sociais e funcionais habituais	Sintomas provocando incapacidade de realizar funções de cuidados pessoais básicos OU indicação de intervenção clínica ou cirúrgica para prevenir comprometimento permanente, incapacidade persistente ou morte
<b>SISTÊMICOS</b>				
Reação alérgica sistêmica aguda	Urticária localizada sem indicação de intervenção médica	Urticária localizada com indicação de intervenção médica OU discreto angioedema sem indicação de intervenção médica	Urticária generalizada OU angioedema com indicação de intervenção médica OU broncoespasmo com sintomas leves	Anafilaxia aguda OU broncoespasmo com risco de vida OU edema de glote
Calafrios	Sintomas provocando discreta (ou nenhuma) interferência nas atividades sociais e funcionais habituais	Sintomas provocando interferência maior que mínima nas atividades sociais e funcionais habituais	Sintomas provocando incapacidade de realizar as atividades sociais e funcionais habituais	NA
Fadiga Mal-estar	Sintomas provocando discreta (ou nenhuma) interferência nas atividades sociais e funcionais habituais	Sintomas provocando interferência maior que mínima nas atividades sociais e funcionais habituais	Sintomas provocando incapacidade de realizar as atividades sociais e funcionais habituais	Sintomas incapacitantes de fadiga e/ou mal-estar provocando incapacidade de realizar as funções de cuidados pessoais básicos
Febre (exceto temperatura aferida na axila)	37.7 – 38.6°C	38.7 – 39.3°C	39.4 – 40.5°C	> 40.5°C
Dor (indicar o local do corpo) NÃO usar para dor decorrente de aplicação de injeção (ver Reações no local da aplicação de injeção: dor local) Ver também Cefaléia, Artralgia e Mialgia	Dor provocando discreta (ou nenhuma) interferência nas atividades sociais e funcionais habituais	Dor provocando interferência maior que mínima nas atividades sociais e funcionais habituais	Dor provocando incapacidade de realizar as atividades sociais e funcionais habituais	Dor incapacitante provocando incapacidade de realizar funções de cuidados pessoais básicos OU indicação de internação hospitalar (excetuando-se atendimento no pronto-socorro)

**Funções básicas de cuidados pessoais - adultos:** Atividades como tomar banho, se vestir, se arrumar, movimentação e transporte, continência e alimentação.

**Funções básicas de cuidados pessoais - crianças pequenas:** Atividades apropriadas para a idade e a cultura (p. ex., se alimentar com utensílio culturalmente adequado).

**Atividades sociais e funcionais habituais - adultos:** Tarefas adaptativas e desejáveis, como ir ao trabalho, fazer compras, cozinhar, usar transportes, ter um passatempo, etc.

**Atividades sociais e funcionais habituais - crianças pequenas:** Atividades adequadas à idade e à cultura (p. ex., interações sociais, brincadeiras, tarefas de aprendizado, etc.).

PARÂMETRO	GRAU 1 LEVE	GRAU MODERADO <sup>2</sup>	GRAU 3 GRAVE	GRAU POTENCIAL RISCO DE VIDA <sup>4</sup>
-----------	-------------	----------------------------	--------------	---

Perda de peso inintencional	NA	Perda de 5 a 9% do peso corporal desde o ingresso no estudo	Perda de 10 a 19% do peso corporal desde o ingresso no estudo	Perda > 20% do peso corporal desde o ingresso no estudo OU indicação de intervenção agressiva (p. ex., sonda alimentar ou nutrição parenteral total)
-----------------------------	----	---	---	--

### INFECCÃO

Infecção (qualquer infecção além do HIV)	Local, sem indicação de antibioticoterapia sistêmica E sintomas provocando discreta (ou nenhuma) interferência nas atividades sociais e funcionais habituais	Indicação de antibioticoterapia sistêmica OU sintomas provocando interferência maior que mínima nas atividades sociais e funcionais habituais	Indicação de antibioticoterapia sistêmica E sintomas provocando incapacidade de realizar as atividades sociais e funcionais habituais OU indicação de intervenção cirúrgica (excetuando-se incisão simples e drenagem)	Risco de vida (p. ex., choque séptico)
--	--	---	--	--

### REAÇÕES NO LOCAL DA APLICAÇÃO DE INJEÇÕES

Dor no local da aplicação de injeção (dor espontânea) OU dorlimento (dor à palpação)	Dor / dorlimento provocando discreta (ou nenhuma) restrição do uso do membro	Dor / dorlimento restringindo o uso do membro OU dorlimento provocando interferência maior que mínima nas atividades sociais e funcionais habituais	Dor / dorlimento provocando incapacidade de realizar as atividades sociais e funcionais habituais	Dor / dorlimento provocando incapacidade de realizar funções de cuidados pessoais básicos OU indicação de internação hospitalar (excetuando-se atendimento no pronto-socorro) para o tratamento do tabela de dor/dorlimento
--	--	---	---	---

#### Reação no local da aplicação de injeção (localizada)

Adulto > 15 anos	Eritema OU induração de 5 x 5 cm a 9 x 9 cm (ou 25 cm <sup>2</sup> a 81 cm <sup>2</sup> )	Eritema OU induração OU edema > 9 cm - qualquer diâmetro (ou > 81 cm <sup>2</sup> )	Ulceração OU infecção secundária OU flebite OU abscesso estéril OU drenagem	Necrose (comprometendo a derme e planos profundos)
Crianças ≤ 15 anos	Eritema OU induração OU edema, porém: > 2,5 cm de diâmetro	Eritema OU induração OU edema > 2,5 cm de diâmetro, porém < 50% de superfície da área do segmento do membro (p. ex., parte proximal do braço ou da coxa)	Eritema OU induração OU edema > 50% de superfície da área do segmento do membro (p. ex., parte proximal do braço ou da coxa) OU ulceração OU infecção secundária OU flebite OU abscesso estéril OU drenagem	Necrose (comprometendo a derme e planos profundos)

**Funções básicas de cuidados pessoais - adultos:** Atividades como tomar banho, se vestir, se arrumar, movimentação e transporte, continência e alimentação.

**Funções básicas de cuidados pessoais - crianças pequenas:** Atividades apropriadas para a idade e a cultura (p. ex., se alimentar com utensílio culturalmente adequado).

**Atividades sociais e funcionais habituais - adultos:** Tarefas adaptativas e desejáveis, como ir ao trabalho, fazer compras, cozinhar, usar transportes, ter um passatempo, etc.

**Atividades sociais e funcionais habituais - crianças pequenas:** Atividades adequadas à idade e à cultura (p. ex., interações sociais, brincadeiras, tarefas de aprendizado, etc.).

PARÂMETRO	GRAU 1 LEVE	GRAU MODERADO <sup>2</sup>	GRAU 3 GRAVE	GRAU POTENCIAL RISCO DE VIDA <sup>4</sup>
Prurido associado ao local da aplicação de injeção. Ver também Pele: Prurido (coceira - sem lesão cutânea)	Prurido restrito ao local da aplicação de injeção E com alívio espontâneo ou com < 48 horas de tratamento	Prurido além do local da aplicação da injeção, porém não generalizado OU prurido restrito ao local da aplicação de injeção exigindo 48 horas de tratamento	Prurido generalizado provocando incapacidade de realizar as atividades sociais e funcionais habituais	NA
<b>PELE - DERMATOLÓGICOS</b>				
Alopecia	Rarefação detectável pelo participante do estudo (ou pela pessoa que cuida de crianças ou adultos incapacitados)	Rarefação ou perda de tufos de cabelos detectável pelo profissional de saúde	Perda completa dos cabelos	NA
Reação cutânea - exantema	Exantema macular localizado	Exantema macular difuso, maculopapular ou morbiliforme OU lesões em alvo	Exantema macular difuso, maculopapular ou morbiliforme com vesículas ou pequeno número de bolhas OU ulcerações superficiais de mucosa, restrita a um local	lesões bolhosas extensas ou generalizadas OU síndrome de Stevens Johnson OU ulceração de mucosa acometendo dois ou mais locais de mucosa OU necrólise epidérmica tóxica
Hiperpigmentação	Discreta ou localizada	Acentuada generalizada ou	NA	NA
Hipopigmentação	Discreta ou localizada	Acentuada generalizada ou	NA	NA
Prurido (coceira - sem lesão cutânea) (Ver também Reações no local d aplicação de injeções: prurido associado ao local da aplicação de injeção)	Prurido provocando discreta (ou nenhuma) interferência nas atividades sociais e funcionais habituais	Prurido provocando interferência maior que mínima nas atividades sociais e funcionais habituais,	Prurido provocando incapacidade de realizar as atividades sociais e funcionais habituais	NA
<b>CARDIOVASCULARES</b>				
Arritmia (geral) (por ECG ou exame físico)	Assintomática E sem indicação de intervenção	Assintomática E com indicação de intervenção médica sem caráter de urgência	Sintomática, sem risco de vida E com indicação de intervenção médica sem caráter de urgência	Arritmia com risco de vida OU intervenção de urgência
Isquemia/infarto	NA	NA	Isquemia sintomática (angina estável) OU exames sugestivos de isquemia	Angina instável OU infarto agudo do miocárdio

**Funções básicas de cuidados pessoais - adultos:** Atividades como tomar banho, se vestir, se arrumar, movimentação e transporte, continência e alimentação.

**Funções básicas de cuidados pessoais - crianças pequenas:** Atividades apropriadas para a idade e a cultura (p. ex., se alimentar com utensílio culturalmente adequado).

**Atividades sociais e funcionais habituais - adultos:** Tarefas adaptativas e desejáveis, como ir ao trabalho, fazer compras, cozinhar, usar transportes, ter um passatempo, etc.

**Atividades sociais e funcionais habituais - crianças pequenas:** Atividades adequadas à idade e à cultura (p. ex., interações sociais, brincadeiras, tarefas de aprendizado, etc.).

PARÂMETRO	GRAU 1 LEVE	GRAU MODERADO <sup>2</sup>	GRAU 3 GRAVE	GRAU POTENCIAL RISCO DE VIDA <sup>4</sup>
Hemorragia (perda aguda importante de sangue)	NA	Sintomática E sem indicação de transfusão	Sintomática E indicação de transfusão de 2 concentrados de hemácias (para crianças. 10 cc/kg)	Hipotensão com risco de vida OU indicação de transfusão de > 2 concentrados de hemácias (para crianças > 10 cc/kg)
<b>Hipertensão</b>				
Adulto > 17 anos (com repetição da aferição na mesma visita)	140 - 159 mmHg (sistólica) OU 90- 99 mmHg (diastólica)	160 -179 mmHg (sistólica) OU 100 - 109 mmHg (diastólica)	≥ 180 mmHg (sistólica) OU ≥ 110 mmHg (diastólica)	Risco de vida (p. ex., hipertensão maligna) OU indicação de internação hospitalar (excetuando-se atendimento no pronto-socorro)
<b>Correção:</b> Grau 2 - de > 160 -179 (sistólica) para 160 – 179 e de ≥ 100 – 109 para 100 – 109 (diastólica). Grau 3 - de > 180 para ≥ 180 (sistólica) e de de > 110 para ≥ 110 (diastólica).				
Criança < 17 anos (com repetição da aferição na mesma visita)	NA	912 - 942 percentil ajustado por idade, altura e gênero (sistólica e/ou diastólica)	? 952 percentil ajustado por idade, altura e gênero (sistólica e/ou diastólica)	Risco de vida (p. ex., hipertensão maligna) OU indicação de internação hospitalar (excetuando-se atendimento no pronto-socorro)
Hipotensão	NA	Sintomática, compensada por administração de líquidos via oral	Sintomática, indicação de hidratação venosa	Choque necessitando do uso de vasopressores ou suporte ventilatório para manter os níveis pressóricos
Derrame pericárdico	Assintomático, pequeno derrame sem indicação de intervenção	Assintomático, derrame moderado ou grande sem indicação de intervenção	Derrame com conseqüências fisiológicas sem risco de vida OU derrame com indicação de intervenção sem caráter de urgência	Risco de vida OU derrame com indicação de intervenção de urgência
<b>Prolongamento do intervalo PR</b>				
Adulto > 16 anos	Intervalo PR de 0,21 - 0,25 seg	Intervalo PR > 0,25 seg	Bloqueio AV de 2Q grau Tipo I OU pausa ventricular > 3,0 seg	Bloqueio AV total
Crianças > 16 anos	Bloqueio AV de 1Q grau (PR > normal para a idade e frequência cardíaca)	Bloqueio AV de 2Q grau Tipo I	Bloqueio AV de 2Q grau Tipo II	Bloqueio AV total

**Funções básicas de cuidados pessoais - adultos:** Atividades como tomar banho, se vestir, se arrumar, movimentação e transporte, continência e alimentação.

**Funções básicas de cuidados pessoais - crianças pequenas:** Atividades apropriadas para a idade e a cultura (p. ex., se alimentar com utensílio culturalmente adequado).

**Atividades sociais e funcionais habituais - adultos:** Tarefas adaptativas e desejáveis, como ir ao trabalho, fazer compras, cozinhar, usar transportes, ter um passatempo, etc.

**Atividades sociais e funcionais habituais - crianças pequenas:** Atividades adequadas à idade e à cultura (p. ex., interações sociais, brincadeiras, tarefas de aprendizado, etc.).

PARÂMETRO	GRAU 1 LEVE	GRAU MODERADO 2	GRAU 3 GRAVE	GRAU POTENCIAL RISCO DE VIDA 4
<b>Prolongamento QTc</b>				
Adulto > 16 anos	Assintomático, intervalo QTc de 0,45 a 0,47 seg OU aumento < 0,03 seg acima dos valores de ingresso no estudo	Assintomático, intervalo QTc de 0,48 a 0,49 seg OU aumento de 0,03 a 0,05 seg acima dos valores de ingresso no estudo	Assintomático, intervalo QTc 0,50 seg OU aumento 0,06 seg acima dos valores de ingresso no estudo	Risco de vida, p. ex., torsade de pointes ou outra arritmia ventricular grave associada
Crianças ≤ 16 anos	Assintomático, intervalo QTc de 0,450 - 0,464 seg	Assintomático, intervalo QTc de 0,465 - 0,479 seg	Assintomático, intervalo QTc 0,480 seg	Risco de vida, p. ex., torsade de pointes ou outra arritmia ventricular grave associada
Trombose/embolia	NA	Trombose venosa profunda E sem indicação de intervenção (p. ex., anticoagulação, colocação de filtro, procedimento invasivo)	Trombose venosa profunda E indicação de intervenção (p. ex., anticoagulação, colocação de filtro, procedimento invasivo)	Embolia (p. ex., embolia pulmonar, trombo representando risco de vida)
Episódio vasovagal (associado a qualquer tipo de procedimento)	Presente sem perda da consciência	Presente com perda temporária da consciência	NA	NA
Disfunção ventricular (insuficiência cardíaca congestiva)	NA	Assintomática, achado diagnóstico E com indicação de intervenção	Início recente com sintomas OU piora dos sintomas da insuficiência cardíaca congestiva	Insuficiência cardíaca congestiva com risco de vida
<b>GASTRINTESTINAIS</b>				
Anorexia	Perda do apetite sem redução da ingestão oral	Perda do apetite associada à redução da ingestão oral, sem perda significativa de peso	Perda do apetite associada a perda significativa de peso	Risco de vida OU indicação de intervenção agressiva (p. ex., sonda alimentar ou nutrição parenteral total)
<b>Comentário:</b> Por favor, note que, a escala de gradação para Perda de Peso Inintencional deve ser usada como um <u>guia</u> ao se graduar anorexia, mas ela não é um requisito obrigatório e não deve ser usada em substituição ao julgamento clínico.				
Ascite	Assintomática	Sintomática E com indicação de intervenção (p. ex., diuréticos ou paracetese de alívio)	Sintomática apesar da intervenção	Risco de vida

**Funções básicas de cuidados pessoais - adultos:** Atividades como tomar banho, se vestir, se arrumar, movimentação e transporte, continência e alimentação.

**Funções básicas de cuidados pessoais - crianças pequenas:** Atividades apropriadas para a idade e a cultura (p. ex., se alimentar com utensílio culturalmente adequado).

**Atividades sociais e funcionais habituais - adultos:** Tarefas adaptativas e desejáveis, como ir ao trabalho, fazer compras, cozinhar, usar transportes, ter um passatempo, etc.

**Atividades sociais e funcionais habituais - crianças pequenas:** Atividades adequadas à idade e à cultura (p. ex., interações sociais, brincadeiras, tarefas de aprendizado, etc.).

PARÂMETRO	GRAU 1 LEVE	GRAU MODERADO <sup>2</sup>	GRAU 3 GRAVE	GRAU POTENCIAL RISCO DE VIDA <sup>4</sup>
Colecistite	NA	Sintomática E com indicação de intervenção médica	Indicação de intervenção radiológica, endoscópica ou cirúrgica	Risco de vida (p. ex., sepse ou perfuração)
Constipação	NA	Constipação persistente exigindo o uso regular de modificações da dieta, laxantes ou enemas	Obstipação com indicação de evacuação manual	Risco de vida (p. ex., obstrução)

#### Diarréia

Adultos e crianças 1 ano	Episódios transitórios ou intermitentes de fezes não moldadas OU aumento de :s. 3 deposições em 24 horas desde o ingresso no estudo	Episódios persistentes de fezes não moldadas ou líquidas OU aumento de 4 a 6 deposições em 24 horas desde o ingresso no estudo	Diarréia com sangue OU aumento 7 deposições em 24 horas OU indicação de hidratação venosa	Risco de vida (p. ex., choque hipotensivo)
Crianças < 1 ano	Fezes líquidas (menos moldadas que o habitual), mas com número de deposições inalterado	Fezes líquidas com aumento do número de deposições OU desidratação leve	Fezes líquidas com desidratação moderada	Fezes líquidas provocando desidratação grave com indicação de reidratação agressiva OU choque hipotensivo
Disfagia - odinofagia	Sintomática, mas podendo ingerir a dieta habitual	Sintomas provocando alterações do hábito alimentar, sem indicação de intervenção médica	Sintomas provocando alterações importantes do hábito alimentar, com indicação de intervenção médica	Redução da ingestão oral com risco de vida
Mucosite/estomatite (exame clínico) - indicar o local (p. ex., laringe, cavidade oral) Ver Geniturinários para vulvovaginite Ver também Disfagia - odinofagia e proctite	Enantema mucoso	Placas pseudomembranosas ou ulcerações	Pseudomembranas ou ulcerações confluentes OU sangramento de mucosa com pequenos traumatismos	Necrose do tecido OU sangramento mucoso espontâneo difuso OU risco de vida (p. ex., broncoaspiração, asfixia)
Náuseas	Transitórias « 24 horas) ou náuseas intermitentes com discreta (ou nenhuma) interferência na ingestão oral	Náuseas persistentes provocando diminuição da ingestão oral durante 24 a 48 horas	Náuseas persistentes provocando diminuição importante da ingestão oral por > 48 horas OU indicação de reidratação agressiva (p. ex., hidratação venosa)	Risco de vida (p. ex., choque hipotensivo)

**Funções básicas de cuidados pessoais - adultos:** Atividades como tomar banho, se vestir, se arrumar, movimentação e transporte, continência e alimentação.

**Funções básicas de cuidados pessoais - crianças pequenas:** Atividades apropriadas para a idade e a cultura (p. ex., se alimentar com utensílio culturalmente adequado).

**Atividades sociais e funcionais habituais - adultos:** Tarefas adaptativas e desejáveis, como ir ao trabalho, fazer compras, cozinhar, usar transportes, ter um passatempo, etc.

**Atividades sociais e funcionais habituais - crianças pequenas:** Atividades adequadas à idade e à cultura (p. ex., interações sociais, brincadeiras, tarefas de aprendizado, etc.).

PARÂMETRO	GRAU 1 LEVE	GRAU MODERADO <sup>2</sup>	GRAU 3 GRAVE	GRAU POTENCIAL RISCO DE VIDA <sup>4</sup>
Pancreatite	NA	Sintomática E sem indicação de internação hospitalar (excetuando-se atendimento no pronto-socorro)	Sintomática E com indicação de internação hospitalar (excetuando-se atendimento no pronto-socorro)	Risco de vida (p. ex., choque circulatório, hemorragia, sepse)
Proctite (funcional-sintomática) Ver também Mucosite/estomatite para o exame clínico	Desconforto no reto E sem indicação de intervenção	Sintomas provocando interferência maior que mínima nas atividades sociais e funcionais habituais OU indicação de intervenção médica	Sintomas provocando incapacidade de realizar as atividades sociais e funcionais habituais OU indicação de intervenção cirúrgica	Risco de vida (p. ex., perfuração)
Vômitos	Vômitos transitórios ou intermitentes com discreta (ou nenhuma) interferência na ingestão oral	Episódios frequentes de vômitos com discreta (ou sem) desidratação	Vômitos persistentes provocando hipotensão ortostática OU indicação de reidratação agressiva (p. ex., hidratação venosa)	Risco de vida (p. ex., choque hipotensivo)
<b>NEUROLÓGICOS</b>				
Alterações de personalidade, comportamento ou humor (p. ex., agitação, ansiedade, depressão, mania, psicose)	Alteração provocando discreta (ou nenhuma) interferência nas atividades sociais e funcionais habituais	Alterações provocando interferência maior que mínima nas atividades sociais e funcionais habituais	Alteração provocando incapacidade de realizar as atividades sociais e funcionais habituais	Comportamento potencialmente perigoso par si ou para os outros (p. ex., ideação ou tentativa de suicídio e homicídio, psicose aguda) OU provocando incapacidade de realizar as funções de cuidados pessoais básicos
Alteração do estado mental Para Demência, ver Transtorno cognitivo, comportamento e da atenção (incluindo demência e distúrbio da atenção)	Alterações provocando discreta (ou nenhuma) interferência nas atividades sociais e funcionais habituais	Discreta letargia ou sonolência provocando interferência maior que mínima nas atividades sociais e funcionais habituais	Confusão, comprometimento da memória, letargia ou sonolência provocando incapacidade de realizar as atividades sociais e funcionais habituais	Delírio OU obnubilação OU coma
Ataxia	Ataxia assintomática detectável ao exame OU ataxia leve provocando discreta (ou nenhuma) interferência nas atividades sociais e funcionais habituais	Ataxia sintomática provocando interferência maior que mínima nas atividades sociais e funcionais habituais	Ataxia sintomática provocando incapacidade de realizar as atividades sociais e funcionais habituais	Ataxia incapacitante provocando incapacidade de realizar funções de cuidados pessoais básicos

**Funções básicas de cuidados pessoais - adultos:** Atividades como tomar banho, se vestir, se arrumar, movimentação e transporte, continência e alimentação.

**Funções básicas de cuidados pessoais - crianças pequenas:** Atividades apropriadas para a idade e a cultura (p. ex., se alimentar com utensílio culturalmente adequado).

**Atividades sociais e funcionais habituais - adultos:** Tarefas adaptativas e desejáveis, como ir ao trabalho, fazer compras, cozinhar, usar transportes, ter um passatempo, etc.

**Atividades sociais e funcionais habituais - crianças pequenas:** Atividades adequadas à idade e à cultura (p. ex., interações sociais, brincadeiras, tarefas de aprendizado, etc.).



PARÂMETRO	GRAU 1 LEVE	GRAU MODERADO 2	GRAU 3 GRAVE	GRAU POTENCIAL RISCO DE VIDA 4
Transtorno cognitivo, comportamental e da atenção (incluindo demência e distúrbio da atenção)	Comprometimento provocando discreta (ou nenhuma) interferência nas atividades sociais e funcionais habituais OU sem indicação de recursos especializados	Comprometimento provocando interferência maior que mínima nas atividades sociais e funcionais habituais OU indicação de recursos especializados durante parte do tempo	Comprometimento provocando incapacidade de realizar as atividades sociais e funcionais habituais OU indicação de recursos especializados durante o tempo todo	Comprometimento provocando incapacidade de realizar funções de cuidados pessoais básicos OU indicação de institucionalização
Isquemia de SNC (aguda)	NA	NA	Ataque isquêmico transitório	Acidente vascular encefálico (AVE) com déficit neurológico
Retardo do desenvolvimento Crianças ≤ 16 anos	Discreto retardo do desenvolvimento, cognitivo ou motor, determinado em comparação a uma ferramenta de avaliação apropriada ao contexto	Retardo moderado do desenvolvimento, cognitivo ou motor, determinado em comparação a uma ferramenta de avaliação apropriada ao contexto	Retardo grave do desenvolvimento, cognitivo ou motor, determinado em comparação a uma ferramenta de avaliação apropriada ao contexto	Regressão do desenvolvimento, cognitivo ou motor, determinado em comparação a uma ferramenta de avaliação apropriada ao contexto
Cefaléia	Sintomas provocando discreta (ou nenhuma) interferência nas atividades sociais e funcionais habituais	Sintomas provocando interferência maior que mínima nas atividades sociais e funcionais habituais	Sintomas provocando incapacidade de realizar as atividades sociais e funcionais habituais	Sintomas provocando incapacidade de realizar funções de cuidados pessoais básicos OU indicação de internação hospitalar (excetuando-se atendimento no pronto-socorro) OU cefaléia com comprometimento significativo da vigília ou outras funções neurológicas
Insônia	NA	Dificuldade de conciliar o sono provocando interferência maior que mínima nas atividades sociais e funcionais habituais	Dificuldade de conciliar o sono provocando incapacidade de realizar as atividades sociais e funcionais habituais	Insônia incapacitante provocando incapacidade de realizar funções de cuidados pessoais básicos
Fraqueza neuromuscular (incluindo miopatia e neuropatia)	Assintomática com diminuição da força ao exame OU fraqueza muscular leve provocando discreta (ou nenhuma) interferência nas atividades sociais e funcionais habituais	Fraqueza muscular provocando interferência maior que mínima nas atividades sociais e funcionais habituais	Fraqueza muscular provocando incapacidade de realizar as atividades sociais e funcionais habituais	Fraqueza muscular provocando incapacidade de realizar funções de cuidados pessoais básicos OU fraqueza da musculatura respiratória comprometendo a respiração

Funções básicas de cuidados pessoais - adultos: Atividades como tomar banho, se vestir, se arrumar, movimentação e transporte, continência e alimentação.

Funções básicas de cuidados pessoais - crianças pequenas: Atividades apropriadas para a idade e a cultura (p. ex., se alimentar com utensílio culturalmente adequado).

Atividades sociais e funcionais habituais - adultos: Tarefas adaptativas e desejáveis, como ir ao trabalho, fazer compras, cozinhar, usar transportes, ter um passatempo, etc.

Atividades sociais e funcionais habituais - crianças pequenas: Atividades adequadas à idade e à cultura (p. ex., interações sociais, brincadeiras, tarefas de aprendizado, etc.).

PARÂMETRO	GRAU 1 LEVE	GRAU 2 MODERADO	GRAU 3 GRAVE	GRAU 4 POTENCIAL RISCO DE VIDA
Alteração neurossensorial (incluindo parestesia e neuropatia dolorosa)	Assintomática com alteração sensorial ao exame OU parestesia leve provocando discreta (ou nenhuma) interferência nas atividades sociais e funcionais habituais	Alteração sensorial ou parestesia provocando interferência maior que mínima nas atividades sociais e funcionais habituais	Alteração sensorial ou parestesia provocando incapacidade de realizar as atividades sociais e funcionais habituais	Alteração sensorial ou parestesia incapacitante provocando incapacidade de realizar funções de cuidados pessoais básicos
Convulsão: (início recente) Adulto $\geq$ 18 anos Ver também Convulsão: (doença preexistente conhecida)	NA	1 convulsão	2 a 4 convulsões	Convulsões de qualquer tipo prolongadas, repetitivas (p. ex., status epilepticus) ou de difícil controle (p. ex., epilepsia refratária)
Convulsão: (doença preexistente conhecida) - Adulto $\geq$ 18 anos Para piora do tabela já existente de epilepsia os graus devem se basear no aumento dos níveis anteriores de controle para qualquer um desses níveis	NA	Aumento da frequência de episódios convulsivos preexistentes (não repetitivos) sem alteração das características da convulsão OU raros episódios convulsivos isolados na vigência de medicamentos no caso de transtorno convulsivo anteriormente controlado	Alteração do caráter dos episódios convulsivos desde o ingresso no estudo, em duração ou qualidade (p. ex., gravidade ou localização)	Convulsões de qualquer tipo prolongadas, repetitivas (p. ex., status epilepticus) ou de difícil controle (p. ex., epilepsia refratária)
Convulsão - Crianças < 18 anos	Convulsão, de início generalizado com ou sem generalização secundária, durando < 5 minutos com < de 24 horas de estado pós-ictal	Convulsão, de início generalizado com ou sem generalização secundária, durando < 5 a 20 minutos com < de 24 horas de estado pós-ictal	Convulsão, de início generalizado com ou sem generalização secundária, durando > 20 minutos	Convulsão, de início generalizado com ou sem generalização secundária, exigindo sedação e ventilação mecânica
Síncope (não relacionada com algum procedimento)	NA	Presente	NA	NA
Vertigem	Vertigem provocando discreta (ou nenhuma) interferência nas atividades sociais e funcionais habituais	Vertigem provocando interferência maior que mínima nas atividades sociais e funcionais habituais	Vertigem provocando incapacidade de realizar as atividades sociais e funcionais habituais	Vertigem incapacitante provocando incapacidade de realizar funções de cuidados pessoais básicos

Funções básicas de cuidados pessoais - adultos: Atividades como tomar banho, se vestir, se arrumar, movimentação e transporte, continência e alimentação.

Funções básicas de cuidados pessoais - crianças pequenas: Atividades apropriadas para a idade e a cultura (p. ex., se alimentar com utensílio culturalmente adequado).

Atividades sociais e funcionais habituais - adultos: Tarefas adaptativas e desejáveis, como ir ao trabalho, fazer compras, cozinhar, usar transportes, ter um passatempo, etc.

Atividades sociais e funcionais habituais - crianças pequenas: Atividades adequadas à idade e à cultura (p. ex., interações sociais, brincadeiras, tarefas de aprendizado, etc.).

PARÂMETRO	GRAU 1 LEVE	GRAU 2 MODERADO	GRAU 3 GRAVE	GRAU 4 POTENCIAL RISCO DE VIDA
<b>RESPIRATÓRIOS</b>				
Broncoespasmo (agudo)	VEF, ou pico de fluxo reduzido para 70 a 80%	VEF, ou pico de fluxo reduzido para 50 a 69%	VEF, ou pico de fluxo reduzido para 25 a 49%	Cianose OU VEF, ou pico de fluxo < 25% OU entubação
Dispnéia ou angústia respiratória				
Adulto ≥ 14 anos	Dispnéia aos esforços provocando discreta (ou nenhuma) interferência nas atividades sociais e funcionais habituais	Dispnéia aos esforços provocando interferência maior que mínima nas atividades sociais e funcionais habituais	Dispnéia aos esforços provocando incapacidade de realizar as atividades sociais e funcionais habituais	Insuficiência respiratória com indicação de suporte ventilatório
Crianças < 14 anos	Sibilos OU discreto aumento da frequência respiratória para a idade	Batimento das alas do nariz OU retração intercostal OU oximetria de pulso entre 90 e 95%	Dispnéia em repouso provocando incapacidade de realizar as atividades sociais e funcionais habituais OU oximetria de pulso < 90%	Insuficiência respiratória com indicação de suporte ventilatório
<b>MUSCULOESQUELÉTICOS</b>				
Artralgia Ver também Artrite	Dor articular provocando discreta (ou nenhuma) interferência nas atividades sociais e funcionais habituais	Dor articular provocando interferência maior que mínima nas atividades sociais e funcionais habituais	Dor articular provocando incapacidade de realizar as atividades sociais e funcionais habituais	Dor articular incapacitante provocando incapacidade de realizar funções de cuidados pessoais básicos
Artrite Ver também Artralgia	Rigidez ou edema articular provocando discreta (ou nenhuma) interferência nas atividades sociais e funcionais habituais	Rigidez ou edema articular provocando discreta (ou nenhuma) interferência nas atividades sociais e funcionais habituais	Rigidez ou edema articular provocando incapacidade de realizar as atividades sociais e funcionais habituais	Rigidez ou edema articular incapacitante provocando incapacidade de realizar funções de cuidados pessoais básicos
Perda mineral óssea				
Adulto ≥ 21 anos	Pontuação t de DMO entre - 2,5 e - 1,0	Pontuação t de DMO < - 2,5	Fratura patológica (incluindo perda da altura vertebral)	Fratura patológica com risco de vida
Crianças < 21 anos	Pontuação z de DMO entre - 2,5 e - 1,0	Pontuação z de DMO < - 2,5	Fratura patológica (incluindo perda da altura vertebral)	Fratura patológica com risco de vida
Mialgia (exceto local de aplicação de injeção)	Dor muscular provocando discreta (ou nenhuma) interferência nas atividades sociais e funcionais habituais	Dor muscular provocando interferência maior que mínima nas atividades sociais e funcionais habituais	Dor muscular provocando incapacidade de realizar as atividades sociais e funcionais habituais	Dor muscular incapacitante provocando incapacidade de realizar funções de cuidados pessoais básicos

Funções básicas de cuidados pessoais - adultos: Atividades como tomar banho, se vestir, se arrumar, movimentação e transporte, continência e alimentação.

Funções básicas de cuidados pessoais - crianças pequenas: Atividades apropriadas para a idade e a cultura (p. ex., se alimentar com utensílio culturalmente adequado).

Atividades sociais e funcionais habituais - adultos: Tarefas adaptativas e desejáveis, como ir ao trabalho, fazer compras, cozinhar, usar transportes, ter um passatempo, etc.

Atividades sociais e funcionais habituais - crianças pequenas: Atividades adequadas à idade e à cultura (p. ex., interações sociais, brincadeiras, tarefas de aprendizado, etc.).

PARÂMETRO	GRAU 1 LEVE	GRAU 2 MODERADO	GRAU 3 GRAVE	GRAU 4 POTENCIAL RISCO DE VIDA
Osteonecrose	NA	Assintomática com achados radiológicos E sem indicação de intervenção cirúrgica	Dor óssea sintomática com achados radiológicos OU indicação de intervenção cirúrgica	Dor óssea incapacitante com achados radiológicos provocando incapacidade de realizar funções de cuidados pessoais básicos
<b>GENTURINÁRIOS</b>				
Cervicite (sintomas) (Para os estudos avaliando medicamentos experimentais tópicos) Para outras cervicites ver Infecção: Infecção (qualquer infecção além do HIV)	Sintomas provocando discreta (ou nenhuma) interferência nas atividades sociais e funcionais habituais	Sintomas provocando interferência maior que mínima nas atividades sociais e funcionais habituais	Sintomas provocando incapacidade de realizar as atividades sociais e funcionais habituais	Sintomas provocando incapacidade de realizar as funções de cuidados pessoais básicos
Cervicite (exame clínico) (Para os estudos avaliando medicamentos experimentais tópicos) Para outras cervicites ver Infecção: Infecção (qualquer infecção além do HIV)	Discretas alterações cervicais ao exame (enantema, secreção mucopurulenta ou friabilidade) OU ruptura do epitélio < 25% da superfície total	Alterações cervicais moderadas ao exame (enantema, secreção mucopurulenta ou friabilidade) OU ruptura do epitélio de 25 a 49% da superfície total ,	Alterações cervicais graves ao exame (enantema, secreção mucopurulenta ou friabilidade) OU ruptura do epitélio de 50 a 75% da superfície total	Ruptura do epitélio > 75% da superfície total
Sangramento intermenstrual	Manchas observadas pela participante OU discreto sangramento observado ao exame clínico ou na colposcopia	Sangramento intermenstrual de menor duração ou quantidade que o ciclo menstrual	Sangramento intermenstrual de maior duração ou quantidade que o ciclo menstrual	Hemorragia com hipotensão apresentando risco de vida OL indicação de intervenção cirúrgica
Obstrução do trato urinário (p. ex.. litíase)	NA	Sinais ou sintomas de obstrução do trato urinário sem hidronefrose ou disfunção renal	Sinais ou sintomas de obstrução do trato urinário com hidronefrose ou disfunção renal	Obstrução apresentando risco de vida

Funções básicas de cuidados pessoais - adultos: Atividades como tomar banho, se vestir; se arrumar, movimentação e transporte, continência e alimentação.

Funções básicas de cuidados pessoais - crianças pequenas: Atividades apropriadas para a idade e a cultura (p. ex., se alimentar com utensílio culturalmente adequado).

Atividades sociais e funcionais habituais - adultos: Tarefas adaptativas e desejáveis, como ir ao trabalho, fazer compras, cozinhar, usar transportes, ter um passatempo, etc.

Atividades sociais e funcionais habituais - crianças pequenas: Atividades adequadas à idade e à cultura (p. ex., interações sociais, brincadeiras, tarefas de aprendizado, etc.).

PARÂMETRO	GRAU 1 LEVE	GRAU 2 MODERADO	GRAU 3 GRAVE	GRAU 4 POTENCIAL RISCO DE VIDA
Vulvovaginite (sintomas) (Para os estudos avaliando medicamentos experimentais tópicos) Para outras vulvovaginites ver Infecção: Infecção (qualquer infecção além do HIV)	Sintomas provocando discreta (ou nenhuma) interferência nas atividades sociais e funcionais habituais	Sintomas provocando interferência maior que mínima nas atividades sociais e funcionais habituais	Sintomas provocando incapacidade de realizar as atividades sociais e funcionais habituais	Sintomas provocando incapacidade de realizar as funções de cuidados pessoais básicos
Vulvovaginite (exame clínico) (Para os estudos avaliando medicamentos experimentais tópicos) Para outras vulvovaginites ver Infecção: Infecção (qualquer infecção além do HIV)	Discretas alterações vaginais ao exame OU ruptura do epitélio < 25% da superfície total	Alterações vaginais moderadas ao exame OU ruptura do epitélio de 25 a 49% da superfície total	Alterações vaginais graves ao exame OU ruptura do epitélio de 50 a 75% da superfície total	Perfuração vaginal OU ruptura do epitélio > 75% da superfície total
<b>OCULAR/VISUAL</b>				
Uveíte	Assintomática, mas detectável ao exame	Uveíte anterior sintomática OU com indicação de intervenção médica	Panuveíte posterior OU indicação de intervenção cirúrgica	Perda visual incapacitante no(s) olho(s) comprometido(s)
Alterações visuais (a partir do ingresso no estudo)	Alterações visuais provocando discreta (ou nenhuma) interferência nas atividades sociais e funcionais habituais	Alterações visuais provocando interferência maior que mínima nas atividades sociais e funcionais habituais	Alterações visuais provocando incapacidade de realizar as atividades sociais e funcionais habituais	Perda visual incapacitante no(s) olho(s) comprometido(s)
<b>ENDÓCRINOS / METABÓLICOS</b>				
Acúmulo anormal de gordura (p. ex., parte posterior do pescoço, mamas, abdome)	Detectável pelo participante do estudo (ou pela pessoa que cuida de crianças ou adultos incapacitados)	Detectável ao exame físico pelo profissional de saúde	Desfigurante OU alterações evidentes à inspeção visual casual	NA
Diabetes melito	NA	Início recente sem necessidade de iniciar medicamentos OU modificação dos atuais medicamentos para voltar, controlar a glicemia	Início recente começando a tomar a medicação indicada OU diabetes descompensado apesar das modificações terapêuticas	Risco de vida (p. ex., cetoacidose diabética, coma hiperosmolar sem cetose)

Funções básicas de cuidados pessoais. adultos: Atividades como tomar, banho, se vestir, se arrumar, movimentação e transporte, continência e alimentação.

Funções básicas de cuidados pessoais. crianças pequenas: Atividades apropriadas para a idade e a cultura (p. ex., se alimentar com utensílio culturalmente adequado).

Atividades sociais e funcionais habituais - adultos: Tarefas adaptativas e desejáveis, como ir ao trabalho, fazer compras, cozinhar, usar transportes, ter um passatempo, etc.

Atividades sociais e funcionais habituais - crianças pequenas: Atividades adequadas à idade e à cultura (p. ex., interações sociais, brincadeiras, tarefas de aprendizado, etc.).

PARÂMETRO	GRAU 1 LEVE	GRAU 2 MODERADO	GRAU 3 GRAVE	GRAU 4 POTENCIAL RISCO DE VIDA
Ginecomastia	Detectável pelo participante do estudo (ou pela pessoa que cuida de crianças ou adultos incapacitados)	Detectável ao exame físico pelo profissional de saúde	Desfigurante OU alterações evidentes à inspeção visual casual	NA
Hipertireoidismo	Assintomático	Sintomático provocando interferência maior que mínima nas atividades sociais e funcionais habituais OU indicação de terapia de supressão tireoidiana	Sintomas provocando incapacidade de realizar as atividades sociais e funcionais habituais OU descompensado apesar da modificação do tratamento	Risco de vida (p. ex., tireotóxicose)
Hipotireoidismo	Assintomático	Sintomático provocando interferência maior que mínima nas atividades sociais e funcionais habituais OU indicação de terapia de reposição de hormônio tireoidiano	Sintomas provocando incapacidade de realizar as atividades sociais e funcionais habituais OU descompensado apesar da modificação do tratamento	Risco de vida (p. ex., coma mixedematoso)
Lipoatrofia (p. ex., perda de gordura em face, membros e região glútea)	Detectável pelo participante do estudo (ou pela pessoa que cuida de crianças ou adultos incapacitados)	Detectável ao exame físico pelo profissional de saúde	Desfigurante OU alterações evidentes à inspeção visual casual	NA

Funções básicas de cuidados pessoais - adultos: Atividades como tomar banho, se vestir, se arrumar, movimentação e transporte, continência e alimentação.

Funções básicas de cuidados pessoais - crianças pequenas: Atividades apropriadas para a idade e a cultura (p. ex., se alimentar com utensílio culturalmente adequado).

Atividades sociais e funcionais habituais - adultos: Tarefas adaptativas e desejáveis, como ir ao trabalho, fazer compras, cozinhar, usar transportes, ter um passatempo, etc

Atividades sociais e funcionais habituais - crianças pequenas: Atividades adequadas à idade e à cultura (p. ex., interações sociais, brincadeiras, tarefas de aprendizado, etc.).

<b>LABORATÓRIO</b>				
<b>PARÂMETRO</b>	<b>GRAU 1 LEVE</b>	<b>GRAU 2 MODERADO</b>	<b>GRAU 3 GRAVE</b>	<b>GRAU 4 POTENCIAL RISCO DE VIDA</b>
<b>HEMATOLOGIA</b> <i>As unidades internacionais padronizadas encontram-se em itálico&gt;</i>				
Contagem absoluta de CD4+ - Adultos e crianças > 13 anos (APENAS HIV NEGATIVO)	300 - 400/mm <sup>3</sup> 300 - 400/IIL	200 - 29/mm <sup>3</sup> 200 - 299/IIL	100 - 199/mm <sup>3</sup> 100 - 199/IIL	< 100/mm <sup>3</sup> < 100/IIL
Linfometria total - Adultos e crianças > 13 anos (APENAS HIV NEGATIVO)	600 - 650/mm <sup>3</sup> 0.600 x lcf /L 1(1 - 0.650 x lcf /L	500 - 599/mm <sup>3</sup> 0.500 x lcf - 0.599 x lcf /L	350 - 499/mm <sup>3</sup> 0.350 x lcf - 0.499 x lcf /L	< 350/mm <sup>3</sup> < 0.350 x lcf /L
<b>Comentário:</b> Valores em crianças ≤13 anos não são fornecidos para os 2 parâmetros acima porque os valores são variáveis.				
<b>Contagem absoluta de neutrófilos</b>				
Adultos e crianças > 7 dias	1,000 - 1,300/mm <sup>3</sup> 1.000 x lcf - 1.300 x lcf /L	750 - 999/mm <sup>3</sup> 0,750 x lcf- 0,999 x lcf /L	500 - 749/mm <sup>3</sup> 0,500 X 10 <sup>9</sup> - 0,749 x lcf /L	< 500/mm <sup>3</sup> < à,500 x lcf /L
Bebês*+, 2 - ≤ 7 dias	1.250 - 1.500/mm <sup>3</sup> 1.250 x lcf - 1.500 x lcf /L	1.000 - 1.249/mm <sup>3</sup> 1.000x lcf - 1.249 x lcf /L	750 - 999/mm <sup>3</sup> 0,750 x lcf - 0,999 x lcf /L	< 750/mm <sup>3</sup> < 0,750 x lcf /L
Bebês*+, ≤ 1 dia	4.000 - 5.000/mm <sup>3</sup> 4.000 x lcf - 5.000 x lcf /L	3.000 - 3.999/mm <sup>3</sup> 3.000 x lcf - 3.999 x lcf /L	1.500 - 2.999/mm <sup>3</sup> 1.500 x lcf - 2.999 x lcf /L	< 1.500/mm <sup>3</sup> < 1.500 x lcf /L
<b>Comentário:</b> Parâmetro modificado de “Bebês, < 1 dia” para “Bebês, ≤ dia)				
Fibrinogênio, redução	100 a 200 mg/dL 1,00 - 2,00 g/L OU 0,75 - 0,99 x LNI	75 a 99 mg/dL 0,75 - 0,99 g/L OU 0,50 - 0,74 x LNI	50 a 74 mg/dL 0,50 - 0,74 g/L OU 0,25 - 0,49 x LNI	< 50 mg/dL < 0,50 g/L OU < 0,25 x LNI OU Associado a sangramento importante

\*Valores para bebês a termo. Bebês prematuros devem ser avaliados usando valores normais locais.

+ Usar os valores adequados para a idade e o gênero (p, ex, bilirrubina).

<b>LABORATÓRIO (cont.)</b>				
PARÂMETRO	GRAU 1 LEVE	GRAU 2 MODERADO	GRAU 3 GRAVE	GRAU 4 POTENCIAL RISCO DE VIDA
<b>Hemoglobina</b>				
<b>Comentário:</b> Os valores de hemoglobina em mmol/L mudaram porque o fator de conversão usado para converter g/dL para mmol/L mudou de 0.155 para 0.6206 (fator de conversão mais comumente usado). Para graduar resultados de Hgb obtidos por um método analítico com um fator de conversão diferente de 0.626, o resultado deve ser convertido para g/dL usando o fator de conversão apropriado para o laboratório.				
Adultos e crianças ≥ 57 dias (APENAS HIV POSITIVO)	8,5 - 10,0 g/dL 5.24 – 6.23 mmol/L	7,5 - 8,4 g/dL 4.62 – 5.23 mmol/L	6,50 - 7,4 g/dL 4.03 – 4.61 mmol/L	< 6,5 g/dL < 4.03 mmol/L
Adultos e crianças ≥ 57 dias (APENAS HIV NEGATIVO)	10,0 - 10,9 g/dl 6.18 – 6.79 mmol/L OU Qualquer redução 2,5 - 3,4 g/dl 1.58 – 2.13 mmol/L	9,0 - 9,9 g/dl 5.55 – 6.17 mmol/L OU Qualquer redução 3.5 – 4.4 g/dL 2.14 – 2.78 mmol/L	7,0 - 8,9 g/dl 4.34 – 4.61 mmol/L OU Qualquer redução ≥ 4,5 g/dl > 2.79 mmol/L	< 7,0 g/dl < 4.34 mmol/L
Comentário: A redução é comparada ao valor de <i>baseline</i> .				
Bebê*+ 36 - 56 dias (H IV POSITIVO OU NEGATIVO)	8,5 - 9,4 g/dl 5.24 – 5.86 mmol/L	7,0 - 8,4 g/dl 4.31 – 5.23 mmol/L	6,0 - 6,9 g/dl 3.72 – 4.30 mmol/L	< 6,00 g/dl < 3.72 mmol/L
Bebê*+ 22 - 35 dias (HIV POSITIVO OU NEGATIVO)	9,5 - 10,5 g/dL 5.87 – 6.54 mmol/L	8,0 - 9,4 g/dL 4.93 – 5.86 mmol/L	7,0 - 7,9 g/dL 4.34 – 4.92 mmol/L	< 7,00 g/dL < 4.34 mmol/L
Bebê*+ ≤ 21 dias (HIV POSITIVO OU NEGATIVO)	12,0 - 13,0 g/dL 7.42 – 8.09 mmol/L	10,0 - 11,9 g/dL 6.18 – 7.41 mmol/L	9,0 - 9,9 g/dL 5.59 – 6.17 mmol/L	< 9,0 g/dL < 5.59 mmol/L
<b>Comentário:</b> Parâmetro modificado de “Bebês, < 21 dia” para “Bebês, ≤ 21 dias)				
Coefficiente Normalizado Internacional (International Normalized Ratio - INR) de tempo de protrombina	1,1 - 1,5 x LNS	1,6 - 2,0 x LNS	2,1 - 3,0 x LNS	> 3,0 x LNS
Metaemoglobina	5,0 - 10,0%	10,1 - 15,0%	15,1 - 20,0%	> 20,0%
Tempo de protrombina (Prothrombin Time - PT)	1,1 - 1,25 x LNS	1,26 - 1,50 x LNS	1,51 - 3,00 x LNS	> 3,00 x LNS
Tempo parcial de tromboplastina (Partia Thromboplastin Time - PTT)	1,1 - 1,66 x LNS	1,67 - 2,33 x LNS	2,34 - 3,00 x LNS	> 3,00 x LNS
Plaquetas, diminuição	100,000 - 124,999/mm3 100,000 x 1(/ - 124,999 x 1(/ /L	50,000 - 99,999/mm3 50,000 x 1(/ - 99,999 x 1(/ /L	25,000 - 49,999/mm3 25,000 x 1(/ - 49,999 x 1(/ /L	< 25,000/mm3 < 25,000 x 1(/ /L
Leucometria, redução	2,000 - 2,500/mm3 2,000 x 1(/ - 2,500 x 1(/ /L	1,500 - 1,999/mm3 1,500 x 1(/ - 1,999 x 1(/ /L	1,000 - 1,499/mm3 1,000 x 1(/ - 1,499 x 1(/ /L	< 1,000/mm3 < 1,000 x 1(/ /L

\*Valores para bebês a termo. Bebês prematuros devem ser avaliados usando valores normais locais.

+ Usar os valores adequados para a idade e o gênero (p, ex, bilirrubina).



<b>LABORATÓRIO (cont.)</b>				
<b>PARÂMETRO</b>	<b>GRAU 1 LEVE</b>	<b>GRAU 2 MODERADO</b>	<b>GRAU 3 GRAVE</b>	<b>GRAU 4 POTENCIAL RISCO DE VIDA</b>
<b>BIOQUÍMICA</b> <b>As unidades internacionais padronizadas encontram-se em itálico&gt;</b>				
Acidose	NA	pH < normal, mas? 7,3	pH < 7,3 sem risco de vida	pH < 7,3 com risco de vida
Albumina sérica, baixa	3,0 g/dL - < LNI 30 g/L - < LNI	2,0 - 2,9 g/dL 20-29g/L	< 2,0 g/dL < 20 g/L	NA
Fosfatase alcalina	1,25 - 2,5 x LNS'	2,6 - 5,0 x LNS <sup>t</sup>	5,1 - 10,0 x LNS <sup>t</sup>	> 10,0 x LNS <sup>t</sup>
Alcalose	NA	pH > normal, mas S. 7,5	pH > 7,5 sem risco de vida	pH > 7,5 com risco de vida
ALT (TGP)	1,25 - 2,5 x LNS	2,6 - 5,0 x LNS	5,1-10,0 x LNS	> 10,0 x LNS
AST (TGO)	1,25 - 2,5 x LNS	2,6 - 5,0 x LNS	5,1 - 10,0 x LNS	> 10,0 x LNS
Bicarbonato sérico, baixo	16,0 mEq/L - < LNI 16,0 mmol/L - < LNI	11,0 - 15,9 mEq/L 11,0 - 15,9 mmol/L	8,0 -10,9 mEq/L 8,0-10,9 mmol/L	< 8,0 mEq/L < 8,0 mmol/L
Comentário: Alguns laboratórios irão reportar este valor como Bicarbonato (HCO <sub>3</sub> ) e outros como Dióxido de Carbono Total (CO <sub>2</sub> ). Estes testes são iguais; valores devem ser graduados de acordo com os limites para Bicarbonato, como listado acima.				
<b>Bilirrubina total</b>				
Adultos e crianças > 14 dias	1,1 - 1,5 x LNS	1,6 - 2,5 x LNS	2,6 - 5,0 x LNS	> 5,0 x LNS
Bebês *+ ≤14 dias (sem hemólise)	NA	20,0 - 25,0 mg/dL 342 - 428 ulmol/L	25,1 - 30,0 mg/dL 429 - 513 ulmol/L	> 30,0 mg/dL > 513,0 ulmol/L
Bebês *+ ≤14 dias (com hemólise)	NA	NA	20,0 - 25,0 mg/dL 342 - 428 ulmol/L	> 25 mg/dL > 428 ulmol/L
<b>Cálcio sérico, elevado</b>				
Adultos e crianças > 7 dias	10,6 - 11,5 mg/dL 2,65 - 2,88 mmol/L	11,6 - 12,5 mg/dL 2,89 - 3,13 mmol/L	12,6 - 13,5 mg/dL 3,14 - 3,38 mmol/L	> 13,5 mg/dL > 3,38 mmol/L
Bebês *+ < 7 dias	11,5 - 12,4 mg/dL 2,88 - 3,10 mmol/L	12,5 - 12,9 mg/dL 3,11 - 3,23 mmol/L	13,0 - 13,5 mg/dL 3,245 - 3,38 mmol/L	> 13,5 mg/dL > 3,38 mmol/L

<b>Cálcio sérico, diminuído</b>				
Adultos e crianças $\geq 7$ dias	7,8 - 8,4 mg/dL 1,95 - 2,10 mmol/L	7,0 - 7,7 mg/dL 1,75 - 1,94 mmol/L	6,1 - 6,9 mg/dL 1,53 - 1,74 mmol/L	< 6,1 mg/dL < 1,53 mmol/L
Bebês *+ < 7 dias	6,5 - 7,5 mg/dL 1,63 - 1,88 mmol/L	6,0 - 6,4 mg/dL 1,50 - 1,62 mmol/L	5,50 - 5,90 mg/dL 1,38 -1,51 mmol/L	< 5,50 mg/dL < 1,38 mmol/L

Comentário: Não ajuste o valor de cálcio sérico, aumentado ou diminuído, para albumina.

\*Valores para bebês a termo. Bebês prematuros devem ser avaliados usando valores normais locais.

† Usar os valores adequados para a idade e o gênero (p, ex, bilirrubina).

Troponina I cardíaca (Cardia( troponin I - cTnI)	NA	NA	NA	Níveis compatíveis com Infarto do miocárdio ou angina instável conforme definição de fabricante,
Troponina T cardíaca (Cordia( troponin T - cTnT)	NA	NA	NA	0,20 ng/mL OU Níveis compatíveis COI infarto do miocárdio OL angina instável, conforme definição do fabricante

## LABORATÓRIO

PARÂMETRO	GRAU 1 LEVE	GRAU 2 MODERADO	GRAU 3 GRAVE	GRAU 4 POTENCIAL RISCO DE VIDA
<b>Coolesterol (de jejum)</b>				
Adulto $\geq 18$ anos	200 a 239 mg/dL 5,18 - 6,19 mmol/L	240 a 300 mg/dl 6,20 - 7,77 mmol/L	> 300 mg/dl > 7,77 mmol/L	NA
Crianças < 18 anos	170 a 199 mg/dl 4,40 - 5,15 mmol/L	200 a 300 mg/dl 5,16 - 7,77 mmol/L	> 300 mg/dl > 7,77 mmol/L	NA
Creatinocinase	3,0 - 5,9 x INSt	6,0 - 9,9 x INSt	10,0 - 19,9 x LN5t	> 20,0 x INSt
Creatinina	1,1 - 1,3 x LNSt	1,4 - 1,8 x INSt	1,9 - 3,4 x INSt	> 3,5 x LNSt
<b>Glicemia, alta</b>				
Sem jejum	116 a 160 mg/dl 6,44 - 8,88 mmol/L	161 a 250 mg/dL. 8,89 - 13,88 mmol/L	251 a 500 mg/dl 13,89 - 27,75 mmol/L	> 500 mg/dl > 27,75 mmol/L
Com jejum	110 a 125 mg/dl 6,11 - 6,94 mmol/L	126 - 250 mg/dl 6,95 - 13,88 mmol/L	251 - 500 mg/dl 13,89 - 27,75 mmol/L	> 500 mg/dl > 27,75 mmol/L

PARÂMETRO	GRAU 1 LEVE	GRAU 2 MODERADO	GRAU 3 GRAVE	GRAU 4 POTENCIAL RISCO DE VIDA
<b>Glicemia, baixa</b>				
Adultos e crianças ≥ 1 mês	55 a 64 mg/dl 3,05 - 3,55 mmol/L	40 a 54 mg/dl 2,22 - 3,06 mmol/L	30 a 39 mg/dl 1,67 - 2,23 mmol/L	< 30 mg/dl < 1,67 mmol/L
Bebês*+ < 1 mês	50 a 54 mg/dl 2,78 - 3,00 mmol/L	40 a 49 mg/dl 2,22 - 2,77 mmol/L	30 a 39 mg/dl 1,67 - 2,21 mmol/L	< 30 mg/dl < 1,67 mmol/L
lactato	LNS < 2,0 x INS sem acidose	2,0 x INS sem acidose	Aumento dos níveis de lactato com pH < 7,3 sem risco de vida	Aumento dos níveis de lactato com pH < 7,3 com risco de vida
Comentário: LNS adicionado ao Grau 1.				

\*Valores para bebês a termo. Bebês prematuros devem ser avaliados usando valores normais locais.

+ Usar os valores adequados para a idade e o gênero (p, ex, bilirrubina).

<b>LDL (de jejum)</b>				
Adulto ≥ 18 anos	130 a 159 mg/dl 3,37 - 4,12 mmol/L	160 a 190 mg/dl 4,13 - 4,90 mmol/L	190 mg/dl > 4,91 mmol/L	NA
Crianças > 2 anos e < 18 anos	110 a 129 mg/dl 2,85 - 3,34 mmol/L	130 a 189 mg/dl 3,35 - 4,90 mmol/L	190 mg/dl 4,91 mmol/L	NA
Lipase	1,1 - 1,5 x INS	1,6 - 3,0 x INS	3,1 - 5,0 x INS	> 5,0 x INS
Magnésio sérico, baixo	1,2 1,4 mEq/l 0,60 - 0,70 mmol/L	0,9 - 1,1 mEq/l 0,45 - 0,59 mmol/L	0,6 - 0,8 mEq/l 0,30 - 0,44 mmol/L	< 0,60 mEq/l < 0,30 mmol/L
Amilase pancreática	1,1 - 1,5 x INS	1,6 - 2,0 x INS	2,1 - 5,0 x INS	> 5,0 x INS
<b>Fosfato sérico, baixo</b>				
Adultos e crianças > 14 anos	2,5 mg/dl - < INI 0,81 mmol/L - < LNI	2,0 - 2,4 mg/dl 0,65 - 0,80 mmol/L	1,0 - 1,9 mg/dl 0,32 - 0,64 mmol/L	< 1,00 mg/dl < 0,32 mmol/L
Crianças 1 ano - 14 anos	3,0 a 3,5 mg/dl 0,97 - 1,13 mmol/L	2,5 - 2,9 mg/dl 0,81 - 0,96 mmol/L	1,5 - 2,4 mg/dl 0,48 - 0,80 mmol/L	< 1,50 mg/dl < 0,48 mmol/L
Crianças < 1 ano	3,5 a 4,5 mg/dl 1,13 - 1,45 mmol/L	2,5 - 3,4 mg/dl 0,81 - 1,12 mmol/L	1,5 - 2,4 mg/dl 0,48 - 0,80 mmol/L	< 1,50 mg/dl < 0,48 mmol/L
Potássio sérico, alto	5,6 - 6,0 mEq/l 5,6 - 6,0 mmol/L	6,1 - 6,5 mEq/l 6,1 - 6,5 mmol/L	6,6 - 7,0 mEq/l 6,6 - 7,0 mmol/L	> 7,0 mEq/l > 7,0 mmol/L
Potássio sérico, baixo	3,0 - 3,4 mEq/l 3,0 - 3,4 mmol/L	2,5 - 2,9 mEq/l 2,5 - 2,9 mmol/L	2,0 - 2,4 mEq/l 2,0 - 2,4 mmol/L	< 2,0 mEq/l < 2,0 mmol/L
Sódio sérico, elevado	146 - 150 mEq/l 146 - 150 mmol/L	151 - 154 mEq/l 151 - 154 mmol/L	155 - 159 mEq/l 155 - 159 mmol/L	160 mEq/l > 160 mmol/L
Sódio sérico, baixo	130 - 135 mEq/l 130 - 135 mmol/L	125 - 129 mEq/l 125 - 129 mmol/L	121 - 124 mEq/l 121 - 124 mmol/L	120 mEq/l > 120 mmol/L
Triglicérides (em jejum)	NA	500 a 750 mg/dl 5,65 - 8,48 mmol/L	751 a 1,200 mg/dl 8,49 - 13,56 mmol/L	> 1,200 mg/dl > 13,56 mmol/L
Ácido úrico	7,5 a 10,0 mg/dl 0,45 - 0,59 mmol/L	10,1 - 12,0 mg/dl 0,60 - 0,71 mmol/L	12,1 a 15,0 mg/dl 0,72 - 0,89 mmol/L	> 15,0 mg/dl > 0,89 mmol/L

\*Valores para bebês a termo. Bebês prematuros devem ser avaliados usando valores normais locais.

+ Usar os valores adequados para a idade e o gênero (p, ex, bilirrubina).

PARÂMETRO	GRAU 1 LEVE	GRAU 2 MODERADO	GRAU 3 GRAVE	GRAU 4 POTENCIAL RISCO DE VIDA
EXAME DE URINA <i>As unidades internacionais padronizadas encontram-se em itálico&gt;</i>				
Hematúria (microscópica)	6 - 10 cpc	> 10 cpc	Macroscópica ou serr coágulos OU com cilindro hemáticos	Indicação de transfusão
Proteinúria, coleta aleatória	1+	2-3+	4+	NA
Proteína em urina de 24 horas				
Adultos e crianças ≥ 10 anos	200 - 999 mg/24 h 0,200 - 0,999 g/d	1,000 - 1,999 mg/24 h 1,000 -1,999 g/d	2,000 - 3,500 mg/24 h 2,000 - 3,500 g/d	> 3,500 mg/24 h > 3,500 g/d
Crianças > 3 meses e < 10 anos	201- 499 mg/m <sup>2</sup> /24 h 0,201 - 0,499 g/d	500 - 799 mg/m <sup>2</sup> /24 h 0,500 - 0,799 g/d	800 - 1,000 mg/m <sup>2</sup> /24 h 0,800 -1,000 g/d	> 1,000 mg/ m <sup>2</sup> /24 h > 1,000 g/d

\*Valores para bebês a termo. Bebês prematuros devem ser avaliados usando valores normais locais.

† Usar os valores adequados para a idade e o gênero (p, ex, bilirrubina).

**Anexo 2. Formulário para coleta de informação de eventos mórbidos**

**Eventos mórbidos graves numa Coorte Clínica de Pacientes com HIV/AIDS no Rio de Janeiro**

**Patient ID** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

**Event ID** |  |  |  |  |

Date of the event (DD.MM.YYYY)  |  |  |  |  |  |  |  |

Type of event (AIDS, non-AIDS cancer, cardiovascular,..)  |  |

Hospital department where the event was reported.  |  |  |  |  |

Date of completion of the form (DD.MM.YYYY).  |  |  |  |  |  |  |  |

Is the event confirmed (see below the case definition)?  |  |

Yes=1

No = 0

Level of certainty if the event is confirmed (see below).  |  |

A=1

B=2

C=3

D=4

Provide a brief summary of the investigation of this event.

Comments:

### **Anexo 3. Case definition of severe morbid event**

#### **A**

The diagnosis is based on pathology report that establishes the diagnosis.

For example:

- Histological report for cancer
- Typical ECG for myocardial infarction
- Positive bacterial culture or direct examination for bacterial infection
- Brain scanner for stroke

#### **B**

The diagnosis is clearly cited in consultation note, hospital discharge summary or autopsy report.

Or the diagnosis is usually based on clinical examination or questioning, and is clearly cited in the medical files.

For example:

- Psychiatric diseases
- Cachexia
- HIV encephalopathy

#### **C**

In the absence of A or B.

Strong suspicion supported by biological assay or imaging technique.

For example:

- lung scanner evocative of lung cancer without histological proof
- chest radiography evocative of pulmonary infection without bacterial confirmation, but with biological polynuclear neutrophil hyperleucocytosis

Or the diagnosis is cited as probable in consultation note, hospital discharge summary or autopsy report.

Or a specific treatment for the related disease is prescribed.

For example:

- anti diabetic drugs for diabetes mellitus

#### **D**

In the absence of A or B or C.

The diagnosis is based on clinical examination rather than being further investigated.

For example, Kaposi sarcoma diagnosis based on visual inspection and not confirmed by a biopsy.

If **A** or **B**: the diagnosis is **certain**.

If **C**, the diagnosis is **probable**.

If **D**, the diagnosis is **possible**.

In the absence of A or B or C or D, the event should not be considered.

#### Anexo 4. Estrutura da base de dados de eventos mórbidos

Eventos mórbidos graves numa Coorte Clínica de Pacientes com HIV/AIDS no Rio de Janeiro  
INTERNAÇÕES DE 2000 A 2010

Nº	Registro	Data Entrada	Data Saída	Grupo	CID 10	Diagnóstico	Tipo de Diagnóstico	Observações
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								
11								
12								
13								
14								
15								
16								
17								
18								
19								
20								
21								
22								
23								
24								
25								
26								