

Sobrevida de pacientes com AIDS e coinfeção pelo bacilo da tuberculose nas regiões Sul e Sudeste do Brasil

Survival of patients with AIDS and co-infection with the tuberculosis bacillus in the South and Southeast regions of Brazil

Márcio Cristiano de Melo¹
Maria Rita Donalizio¹
Ricardo Carlos Cordeiro¹

Abstract *The study investigates the survival of patients with co-infection AIDS-TB through a retrospective study of a cohort of individuals aged 13 or more and the diagnosis of AIDS reported in the years 1998-99 and following 10 years. Of the 2,091 AIDS cases, 517 (24.7%) had positive diagnosis for tuberculosis, and 379 (73.3%) were male. The risk among co-infected patients was 1,65 times the not co-infected. Have been compared the exposed and non-exposed through the Kaplan-Meier and Cox method. The variables associated with longer survival were: female gender (HR = 0.63), educational level \geq eight years (HR = 0.52), CD4 diagnostic criteria (HR = 0.64); and shorter survival: age \geq 60 years (HR = 2.33), no use of HAART (HR = 8.62), no investigation to Hepatitis B (HR = 2.44) and opportunistic infections \geq two (HR = 1.97). The average survival rate, related to TB infection was 69 months for the Southeast region and 73 months for the South. AIDS and tuberculosis require monitoring and treatment adherence and they are markers of the quality of care and survival of patients in Brazil.*

Key words AIDS, Survival analysis, Tuberculosis

Resumo *O presente estudo buscou analisar a sobrevida de pacientes com a coinfeção AIDS-Tuberculose por meio de um estudo de coorte retrospectivo de indivíduos com 13 anos ou mais e diagnóstico de AIDS notificados nos anos de 1998-99 e seguimento de 10 anos. Dos 2.091 casos de AIDS, 517 (24,7%) tinham diagnóstico positivo para tuberculose, sendo 379 (73,3%) masculinos. O risco entre os coinfectados foi 1,65 vezes os não coinfectados. As variáveis associadas à maior sobrevida foram: sexo feminino (HR = 0,63), escolaridade \geq oito anos (HR = 0,52), critério diagnóstico CD4 (HR = 0,64); e à menor sobrevida: faixa etária \geq 60 anos (HR = 2,33), não uso de ARV (HR = 8,62), não investigação para hepatite B (HR = 2,44) e doenças oportunistas (\geq duas) (HR = 1,97). A sobrevivência acumulada foi de 71% nos não coinfectados e 62% nos coinfectados na região Sul e de 74% e 58%, respectivamente, na região Sudeste, 60 meses após o diagnóstico de AIDS. A AIDS e a Tuberculose exigem acompanhamento e adesão ao tratamento e são marcadores da atenção à saúde e da sobrevivência dos pacientes no Brasil.*

Palavras-chave AIDS, Análise de sobrevida, Tuberculose

¹ Departamento de Saúde Coletiva, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas. R. Tessália Vieira de Camargo 126, Cidade Universitária. 13083-887 Campinas SP Brasil. enf.marciomelo@gmail.com

Introdução

A sobrevida e a evolução do quadro clínico-laboratorial de pacientes com AIDS melhoraram consideravelmente após o início da disponibilização da terapia antirretroviral de alto impacto (HAART) pelo Ministério da Saúde a partir de 1996. Além disso, observa-se redução no número de internações de pessoas vivendo com HIV/AIDS, diminuição de infecções oportunistas e aumento de doenças crônicas, como as hepáticas, as cardiovasculares, as renais, entre outras¹⁻⁵.

Apesar do impacto positivo na sobrevida dos pacientes, a falta de acesso à medicação, aos serviços de saúde – principalmente os de assistência especializada – e as dificuldades referentes à adesão ao tratamento ainda causam impacto negativo na evolução dos casos, sendo influenciados pela situação socioeconômica^{1,6,7}. Além dos fatores sociais e médico-assistenciais também se associam ao prognóstico da AIDS a ocorrência de infecções oportunistas, entre elas a tuberculose e as comorbidades.

O estudo da sobrevida de pessoas com AIDS é uma das formas de avaliar a situação de epidemia, particularmente o impacto de medidas e políticas de intervenção. Em coorte de pacientes da região Sul e Sudeste diagnosticados em 1998 e 1999, registrou-se que 59,4% dos adultos sobreviveram 108 meses². Estas estimativas foram maiores que a encontrada em estudo nacional de pacientes notificados em 1996 com sobrevida média de 58 meses³ e ainda maior se comparada com a sobrevida de 5,1 meses estimados no início da epidemia, de 1982 a 1989, anterior à terapia antirretroviral⁸.

Os casos de coinfeção AIDS-Tuberculose são frequentemente descritos em várias partes do mundo⁹, particularmente em regiões com alta prevalência da tuberculose atingindo principalmente os segmentos marginalizados e empobrecidos da sociedade^{10,11}.

O Brasil apresentou em 2013 o maior número de casos de tuberculose da América Latina. Embora se observe tendência de diminuição da morbidade e mortalidade por tuberculose, o país¹²⁻¹⁴ apresentou incidência de 46 casos por 100.000 habitantes naquele ano¹⁵.

É possível considerar que a pandemia da AIDS produziu um grande impacto na epidemiologia da tuberculose. A coinfeção é preocupante quando se tem presente que o HIV é o maior fator de risco para o desenvolvimento da tuberculose^{10,16}, doença ainda não controlada em países em desenvolvimento mesmo havendo meios para o diagnóstico e a cura.

Entre as doenças associadas com a AIDS, a tuberculose tem particular importância porque é contagiosa, tratável e, frequentemente, uma das primeiras manifestações clínicas da deficiência imunológica. Mantém-se como uma das principais doenças definidoras de AIDS, tendo ultrapassado a pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* em 2001¹⁷.

Há no Brasil grandes diferenças na incidência e mortalidade da tuberculose, particularmente mais elevada em regiões com maiores prevalências da infecção pelo HIV^{18,19}. Além disso, a coinfeção AIDS-Tuberculose é identificada como fator associado à internação de casos de tuberculose²⁰. Outras variáveis têm sido consideradas para a compreensão do prognóstico da coinfeção, particularmente os níveis de CD4 em outras partes do mundo^{13,14,21,22}.

A tuberculose é uma doença de alta prevalência no Brasil, porém são poucos os estudos de base populacional sobre os fatores associados à sobrevida de pacientes com a coinfeção e de seu impacto na mortalidade^{6,23-25}.

O objetivo deste estudo foi analisar o tempo de sobrevida de pacientes com a coinfeção AIDS-Tuberculose segundo características sociodemográficas, epidemiológicas, clínicas e de utilização de serviços de saúde nas regiões Sul e Sudeste do Brasil.

Método

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo de amostra de prontuários de indivíduos com 13 anos ou mais com diagnóstico de AIDS, notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) nos anos de 1998 e 1999 com seguimento de 10 anos.

As regiões de estudo foram Sul e Sudeste, as quais apresentam população de 29.016.114 e 85.115.623 habitantes e área territorial de 576.773,368 km² e 924.616,968 km², respectivamente²⁶. A coorte estudada foi formada por sorteio de municípios das regiões onde houve notificação de mais de 40 casos no ano, distribuídos em 33 e 90 municípios, respectivamente, nas regiões Sul e Sudeste².

Como critério de inclusão no estudo destaca-se a confirmação do caso segundo definição vigente do Ministério da Saúde na ocasião da pesquisa, isto é, o *Center for Disease Control* (CDC) adaptado, Rio de Janeiro/Caracas, Critério Excepcional CDC, Critério Excepcional Óbito, Critério Excepcional de uso de antirretroviral (ARC)

+ Óbito e a contagem de células T-CD4 (menos de 350/mm³ independente dos sintomas)²⁷. A observação destes critérios foi checada durante a análise de prontuários.

Foram excluídos da investigação as notificações de AIDS de gestantes, casos cujo critério de definição foi o óbito em menos de sete dias, casos diagnosticados pela primeira vez por ocasião da morte, critério ARC + óbito e o critério ignorado.

Foram identificados 29.600 e 8.979 casos, distribuídos por 90 e 33 municípios na região Sudeste e Sul, respectivamente. Os tamanhos de amostra planejados para as regiões Sudeste e Sul foram de 1.484 e 898 pacientes. Esses números permitiriam considerar estatisticamente significantes diferenças de 5 e 9 meses de sobrevida mediana entre grupos a serem comparados em cada região. Optou-se em utilizar partilha desigual da amostra pelos estratos (regiões) para diminuir as diferenças entre suas frações de amostragem².

Em cada região foi utilizada amostragem por conglomerados em dois estágios: municípios (ou grupos de municípios) e pacientes. O sorteio das unidades primárias de amostragem foi feito com probabilidade proporcional ao número de notificações. Os municípios que não tinham o número mínimo de notificações foram agrupados a outros maiores.

As frações de amostragem foram de 1/13,369 para a região Sudeste e de 1/6,873 para a região Sul, tendo sido sorteados 18 unidades primárias de amostragem no Sudeste e 10 no Sul, correspondentes a 14 e 9 municípios, respectivamente. Para compensar as diferentes probabilidades de seleção utilizadas nas regiões, os dados coletados foram ponderados, sendo que o peso para cada paciente foi dado pelo inverso da fração de amostragem da região a que pertencia.

A análise dos prontuários permitiu o registro das variáveis sociodemográficas: cor referida, escolaridade em anos, faixa etária; epidemiológicas: categoria de exposição ao HIV, prática sexual, número de parceiros. Também foram utilizadas variáveis clínicas como presença de comorbidades, utilização regular de terapia antirretroviral, critério de definição de AIDS, diagnóstico de algum tipo de câncer, doenças oportunistas. Algumas variáveis relacionadas com a utilização e o seguimento clínico dos pacientes: presença de equipe multiprofissional, além do enfermeiro e médico, coleta de marcadores sorológicos para hepatites B, profilaxia para tuberculose e pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, no serviço onde o paciente foi acompanhado.

Os casos foram classificados segundo a presença do diagnóstico de tuberculose de todas

as formas clínicas. Para o cálculo de sobrevida foram consideradas as datas do diagnóstico de AIDS, a data do óbito (falha), o abandono do seguimento (censura) e o término do estudo (censura programada)²⁸.

As informações foram coletadas por profissionais de saúde (enfermeiros e médicos) vinculados aos serviços onde os pacientes eram seguidos. A informação foi checada por coordenadores de campo da pesquisa e revistas pela equipe de pesquisadores quanto aos critérios de inclusão, critérios diagnósticos e consistências dos dados de interesse no estudo.

Após compilação das informações, elaboração do banco de dados e correção de inconsistências, o banco foi explorado quanto à sobrevida de pacientes com a coinfeção AIDS-Tuberculose e covariáveis de interesse possivelmente associadas à mortalidade.

Inicialmente foram comparados os casos com ou sem o desfecho óbito, entre os grupos de coinfectados e sem a coinfeção. O coeficiente de letalidade na população estudada foi estimado tomando-se como numerador os óbitos e como denominador, o total de indivíduos no início das coortes de coinfectados e sem a coinfeção seguidos no estudo²⁹. Foram utilizados testes de associação qui-quadrado de Pearson e o teste exato de Fisher, quando necessário, com significância de 5%. Para a análise de sobrevida foi considerada como variável resposta o tempo decorrido da notificação de AIDS até o evento óbito ou abandono, ou final do estudo, sendo as demais variáveis preditoras.

Após verificação de proporcionalidade das variáveis selecionadas por meio do teste de “Log menos Log”, a análise das curvas de sobrevida foi realizada utilizando-se o método Kaplan-Meier e teste de Log-rank²⁸, com nível de significância de 5%, com a probabilidade acumulada de sobrevida em meses, segundo cada variável de interesse. Para calcular a razão de riscos ou *hazard ratio* (HR) foi utilizada a análise de Mantel Hanzel. Após análise univariada, foi ajustado o modelo de regressão múltipla de Cox ou modelo de riscos proporcionais, com intervalo de confiança de 95%. Teve-se como pressuposto que o HR para uma variável independente seja proporcional no decorrer do tempo²⁸, permitindo assim, a inclusão de várias covariáveis simultaneamente na modelagem do tempo de sobrevida³⁰.

Para todos os testes de comparação e análise de sobrevida foram ignoradas todas as categorias “sem informação” de todas as variáveis do estudo. Para o cálculo de sobrevida segundo a cor referida foram comparados brancos com preto/

pardos, ignorando outras categorias referidas devido ao pequeno número de indivíduos. Como existiam pacientes com mais de um tipo de tuberculose diagnosticada, foram consideradas as formas mais graves para o cálculo das curvas de sobrevida por forma clínica da doença.

Foram utilizados os programas de computador *Microsoft Excel* 2013 e o *Software IBM SPSS Statistics* 21 para *Windows* para a análise estatística.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Referência e Treinamento em DST/Aids da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Unicamp – Campus Campinas.

Resultados

Dos 2.091 casos de AIDS em maiores de 13 anos estudados, 517 (24,7%) tinham diagnóstico de tuberculose com pelo menos uma das formas clínicas de infecção, sendo 379 (73,3%) do sexo masculino. A relação homem/mulher foi de 2,7:1 entre os coinfectados e de 1,6:1 entre os sem a coinfeção. Observa-se maior percentual de óbitos entre os pacientes que apresentaram pelo menos uma forma clínica de tuberculose (Tabela 1).

Quanto à faixa etária, embora a maioria dos casos tinha entre 26 e 39 anos no momento do diagnóstico, não se verificou diferença entre os sem e os com a coinfeção por tuberculose (Tabela 1).

Em relação à cor referida, comparando-se brancos e pretos/pardos houve maior proporção de brancos entre os não coinfectados, 853 (54,2%) ($p < 0,001$). Diferenças significativas foram verificadas com maior proporção de mulheres, escolaridade maior que oito anos, transmissão sexual e prática homossexual entre os indivíduos sem a coinfeção AIDS-Tuberculose (Tabela 1).

A Tabela 2 apresenta algumas variáveis clínicas e de utilização dos serviços de saúde. Observou-se que a proporção de pessoas que fazia uso regular de antirretroviral (ARV) foi alta em ambos os grupos, maior que 85%. Em relação ao critério diagnóstico de AIDS por contagem CD4 o percentual entre os coinfectados 203 (39,3%) foi menor que entre os sem a coinfeção AIDS-Tuberculose, 931 (59,1%).

A frequência de diagnóstico do câncer não foi diferente entre os grupos com e sem a coinfeção ($p = 0,18$), porém observou-se maior percentual de doenças oportunistas entre os pacientes com diagnóstico de tuberculose ($p = 0,03$) (Tabela 2).

Variáveis associadas ao seguimento dos pacientes e acesso a outros profissionais são apresentados na Tabela 2. Observou-se que 1.020 (64,8%) dos pacientes sem a coinfeção foram atendidos por outros profissionais, além do médico e enfermeiro, frequência menor que a observada entre os pacientes coinfectados (74,3%). Em relação à investigação de hepatite B, não se observou diferença estatística na solicitação de exame. (Tabela 2).

A análise das curvas de sobrevida de Kaplan Meier (Figura 1-A) sugere que os pacientes com a coinfeção AIDS-tuberculose tiveram menor sobrevivência até 60 meses após o diagnóstico de AIDS comparadas com os sem a coinfeção. A sobrevivência acumulada foi de 70% nos não coinfectados e 58% nos coinfectados. A comparação das curvas de sobrevida por meio do teste de igualdade de distribuições de sobrevivência de Log-rank (Mantel-Cox) evidenciou diferenças entre os grupos ($p < 0,01$).

Após o ajuste do modelo múltiplo de Cox, a sobrevivência acumulada foi de 71% para os coinfectados e de 82% para os sem a coinfeção após 60 meses do diagnóstico (Figura 1-B). A sobrevida média relacionada à coinfeção por tuberculose foi de 69 meses para a região Sudeste e de 73 meses para a região Sul.

A Tabela 3 apresenta os estimadores de risco em análise univariada e múltipla por meio do modelo de Cox, via *stepwise*. O risco entre os coinfectados AIDS-Tuberculose foi 1,65 (IC95%: 1,30–2,08) vezes os não coinfectados no modelo múltiplo.

As variáveis que se apresentaram associadas positivamente à maior sobrevida foram: sexo feminino (HR = 0,63 e IC95%: 0,50–0,81), escolaridade superior a cinco anos de estudo (HR = 0,68 e IC95%: 0,51–0,91), critério diagnóstico CD4 (HR = 0,64 IC95%: 0,49–0,85). As variáveis associadas negativamente à sobrevida foram: faixa etária maior de 60 anos (HR = 2,33 IC95%: 1,13–4,84), não uso regular de ARV (HR = 8,62 IC95%: 6,11–12,17), não investigação para hepatite B (HR = 2,44 IC95%: 1,94–3,06), com diagnóstico de tuberculose (HR = 1,65 IC95%: 1,30–2,08) e duas ou mais doenças oportunistas (HR = 1,97 IC95%: 1,46–2,66) (Tabela 3).

Observou-se menor sobrevivência acumulada em 60 meses nos pacientes que apresentaram a forma clínica da infecção por tuberculose disseminada/extrapulmonar/não cavitária (55%), seguida pela tuberculose pulmonar cavitária (58%), tuberculose ganglionar/não especificada (68%). A comparação entre as curvas por meio

Tabela 1. Distribuição dos casos de AIDS com e sem tuberculose, segundo óbito (letalidade), variáveis sociodemográficas, categoria de exposição, prática sexual, transmissão sanguínea e número de parceiros, regiões Sul e Sudeste, Brasil, 1998-2008.

		Tuberculose						p-value
		Não (N = 1574)		Sim (N = 517)		Total (N = 2091)		
		Freq	%	Freq	%	Freq	%	
Óbito	Sim	511	32,5	242	46,8	753	36,0	0,00*
	Não	1063	67,5	275	53,2	1338	64,0	
Sexo	Masculino	978	62,1	379	73,3	1357	64,9	0,00*
	Feminino	596	37,9	138	26,7	734	35,1	
Faixa etária em anos	13 a 25	186	11,8	46	8,9	232	11,0	0,17
	26 a 39	892	56,7	318	61,5	1210	57,9	
	40 a 59	464	29,5	144	27,9	608	29,1	
	Mais de 60	32	2,0	9	1,7	41	2,0	
Cor referida	Branca	853	54,2	242	46,8	1095	52,4	0,00
	Preta	104	6,6	53	10,3	157	7,5	
	Amarela	3	0,2	1	0,2	4	0,2	
	Parda	180	11,4	82	15,9	262	12,5	
	Indígena	2	0,1	2	0,4	4	0,2	
	Sem Informação	432	27,4	137	26,5	569	27,2	
Escolaridade	≤ 4 Anos	870	55,3	307	59,4	1177	56,3	0,00*
	5 - ≤ 8 Anos	305	19,4	78	15,1	383	18,3	
	> 8 Anos	129	8,2	22	4,3	151	7,2	
	Sem Informação	270	17,2	110	21,3	380	18,2	
Categoria de exposição	Sexual	1105	70,2	283	54,7	1388	66,4	0,00*
	Sanguínea	282	17,9	158	30,6	440	21	
	Sem Informação	187	11,9	76	14,7	263	12,6	
Prática sexual	Homossexual	211	13,4	46	8,9	257	12,3	0,09
	Bissexual	119	7,6	40	7,7	159	7,6	
	Heterossexual	995	63,2	313	60,5	1308	62,6	
	Sem Informação	249	15,8	118	22,8	367	17,6	
Transmissão sanguínea	UDI	266	16,9	154	29,8	420	20,1	0,00
	Outras**	13	0,8	2	0,4	15	0,7	
	Sem informação	1295	82,3	361	69,8	1656	79,02	
Número de parceiros	Único	245	15,6	58	11,2	303	14,5	0,30
	Múltiplos	690	43,8	233	45,1	923	44,1	
	Sem Informação	639	40,6	226	43,7	865	41,4	

*A estatística de qui-quadrado é significativa no nível 0,05. Para o cálculo qui-quadrado de cor referida, foram comparados os grupos brancos e preto/pardos. **Foram consideradas outras formas de transmissão sanguínea: hemofilia, histórico de transfusão e acidente de trabalho com material biológico.

do teste de Log-rank não demonstrou diferenças entre elas ($p < 0,00$) (Figura 2).

Discussão

Verificou-se neste estudo que a sobrevivência em 10 anos dos pacientes diagnosticados em 1998 e 1999 foi superior aos de antes deste período^{6,8}. Registrou-se letalidade de 46,8% e 32,5% nos pacientes com e sem a coinfeção respectivamente ($p <$

0,0001). Em ambas as regiões a mortalidade entre os coinfectados superou a dos não coinfectados. Os grupos também apresentaram diferenças na distribuição das variáveis sociodemográficas, epidemiológicas, clínicas e de utilização de serviços.

Aos 60 meses após o diagnóstico de AIDS não se observou diferença na sobrevivência acumulada entre as regiões Sul e Sudeste. A mortalidade entre os pacientes coinfectados com AIDS-Tuberculose foi maior nas duas regiões, 39,5% na Sul e 42% na Sudeste. A associação entre as duas

Tabela 2. Distribuição percentual dos casos de AIDS com e sem tuberculose, segundo variáveis clínicas (critério diagnóstico, uso de antirretroviral, presença de câncer e doenças oportunistas) e variáveis de utilização e seguimento nos serviços de saúde, regiões Sul e Sudeste, Brasil, 1998-2008.

		Tuberculose				p-value
		Não (N = 1574)		Sim (N = 517)		
		Freq	%	Freq	%	
Critério diagnóstico de AIDS	RJ Caracas	262	16,6	186	36	0,00*
	CDC Modificado	348	22,1	120	23,2	
	CD4	931	59,1	203	39,3	
	Sem Informação	33	2,1	8	1,5	
Uso de ARV	Regular	1366	86,8	442	85,5	0,03*
	Irregular	116	7,4	54	10,4	
	Sem Informação	92	5,8	21	4,1	
Câncer**	Sim	58	3,7	26	5	0,18
	Não	1516	96,3	491	95	
Doenças oportunistas***	Nenhuma	864	54,9	250	48,4	0,03*
	Pelo menos uma	491	31,2	182	35,2	
	Duas ou mais	219	13,9	85	16,4	
Exame para hepatite B	Realizado	815	51,8	273	52,8	0,65
	Não realizado	275	17,5	98	19	
	Sem Informação	484	30,7	146	28,2	
Profilaxia para PPC****	Realizada	637	40,5	247	47,8	0,00*
	Não realizada	937	59,5	270	52,2	
Profilaxia para Tuberculose	Realizada	67	4,3	43	8,3	0,00*
	Não realizada	1507	95,7	474	91,7	
Consulta com outros profissionais de saúde*****	Sim	1020	64,8	384	74,3	0,00*
	Não	554	35,2	133	25,7	

*A estatística de qui-quadrado é significativa no nível 0,05. **Foram considerados como cânceres: câncer cervical invasivo, linfoma não-Hodgkin, linfoma primário do cérebro e sarcoma de Kaposi. ***Foram consideradas como doenças oportunistas: candidíase (esôfago, traquéia, brônquios e pulmão), citomegalovirose (em local que não o olho, fígado, baço, linfonodos), criptococose extrapulmonar, criptosporidíase, doença por micobactéria (outra que não a tuberculose), herpes simples muco-cutâneo, histoplasmose disseminada, isosporíase, leucoencefalopatia multifocal progressiva, neurotoxoplasmose, pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, retinite por citomegalovírus, salmonelose e outras pneumonias. ****Profilaxia para pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*. *****Foram considerados como outros profissionais de saúde: psicólogo, dentista, assistente social, psiquiatra, fisioterapeuta, nutricionista, terapeuta ocupacional (exceto médico infectologista e enfermeiro).

doenças justifica a orientação de que em todo paciente com tuberculose deve-se realizar a pesquisa pelo HIV. Por outro lado, em todo paciente com a infecção pelo HIV deve-se investigar a possibilidade deste estar infectado pelo bacilo da tuberculose⁹.

A proporção de pacientes com a coinfeção AIDS-Tuberculose foi ao redor de 1/4 da população estudada, 517 (24,7%). Percentual semelhante de coinfeção por tuberculose também foi

descrito em coorte hospitalar no Rio de Janeiro⁷. Estudos na região Sudeste apontaram prevalência da coinfeção AIDS-Tuberculose de 34,5% em Belo Horizonte, MG, 52,5% em São José do Rio Preto, SP, 17,5% em Campinas, SP e 14,5% em Vitória, ES^{25,31-33}.

Pode ocorrer nos indivíduos com AIDS a reativação da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* devido à queda na resposta imunológica, além de novas infecções.

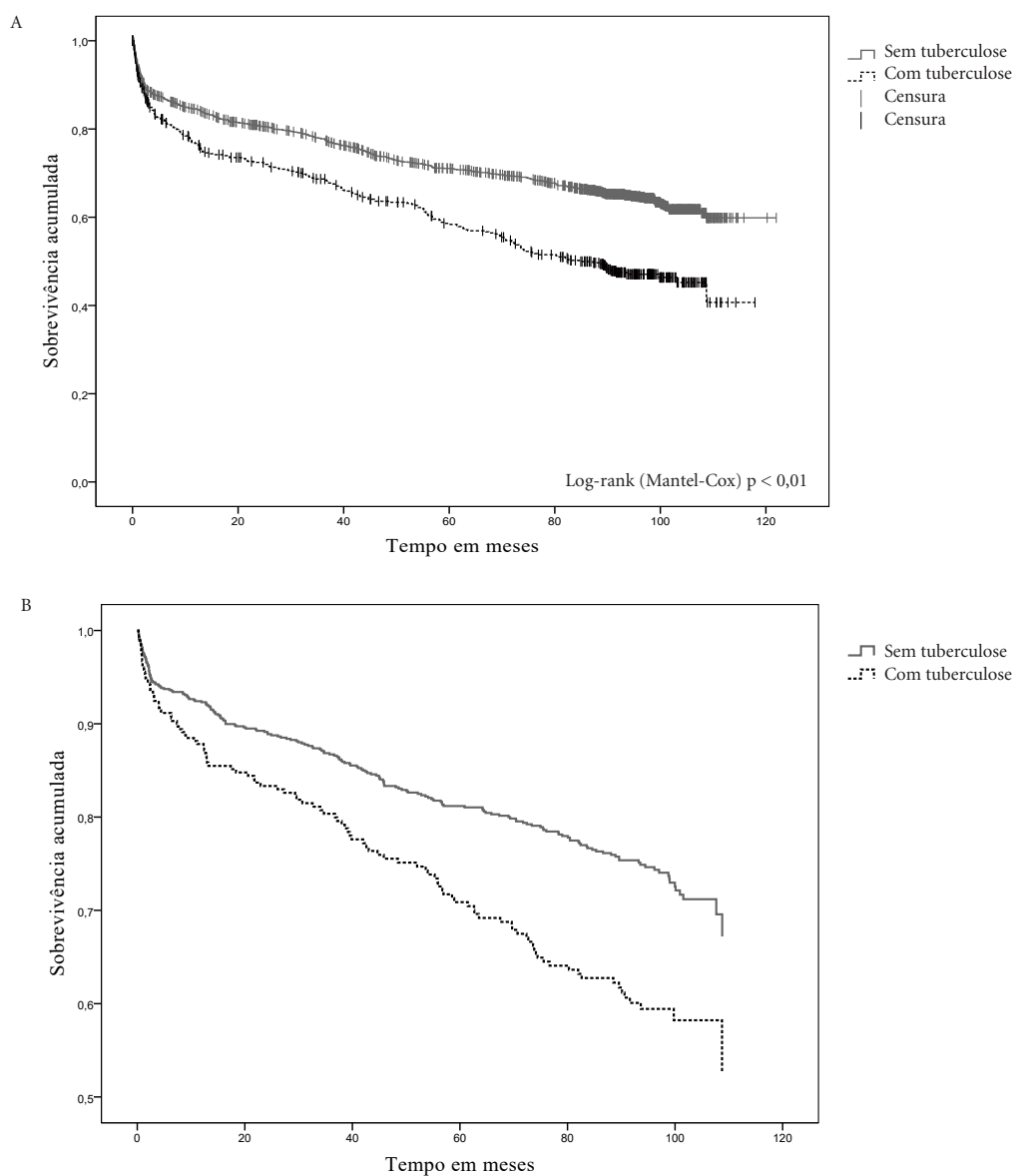


Figura 1. A. Curvas de sobrevida Kaplan-Meier de pacientes com AIDS segundo a coinfeção por tuberculose. B*. Curva obtida do modelo ajustado (Cox), região Sul e Sudeste, Brasil 1998-2008.

* Foram consideradas as covariáveis sexo, faixa etária em anos, escolaridade, critério diagnóstico de AIDS, uso de ARV, exame para hepatite B e doenças oportunistas, com significância de $p \leq 0,05$ para a construção da curva.

Observou-se distribuição desigual dos óbitos entre os coinfectados e não coinfectados no período, com letalidade de 46,8% e 32,5% respectivamente ($p < 0,001$). Os grupos também apresentaram diferenças na distribuição das variáveis sociodemográficas, epidemiológicas, clínicas e de utilização de serviços.

A sobrevida aos 60 meses foi semelhante entre as regiões Sul (78%) e Sudeste (79%), sendo que para os que possuíam diagnóstico de tuberculose, em ambas as regiões, essa sobrevida caiu no período, mesmo na presença de covariáveis. Particularmente entre os pacientes com coinfeção por tuberculose disseminada/extrapulmo-

Tabela 3. Razão de riscos proporcionais de variáveis associadas à sobrevida em modelo univariado e múltiplo (Cox) em pacientes com AIDS, regiões Sul e Sudeste, Brasil 1998-2008.

		Univariada			Múltipla		
		HR	IC 95%	p-value	HR	IC 95%	p-value
Sexo	Masculino	1	-		1	-	
	Feminino	0,72	0,61–0,84	0,00	0,63	0,50–0,81	0,00
Faixa etária em anos	13 a 25	1	-		1	-	
	26 a 39	1,12	0,87–1,43		1,20	0,81–1,78	
	40 a 59	1,18	0,91–1,54		1,24	0,82–1,87	
	Mais de 60	2,84	1,81–4,44	0,00	2,33	1,13–4,84	0,02
Cor referida	Branca	1	-		-	-	
	Preta/Parda	1,32	1,11–1,58		-	-	
	Indígena/Amarela	0,62	0,15–2,47	0,00	-	-	0,12
Escolaridade	≤ 4 Anos	1	-		1	-	
	5 ≤ 8 Anos	0,60	0,49–0,75		0,68	0,51–0,91	
	> 8 Anos	0,47	0,33–0,68	0,00	0,52	0,32–0,84	0,00
Categoria de exposição	Sexual	1	-		-	-	
	Sanguínea	1,75	1,48–2,07	0,00	-	-	0,17
Prática sexual	Homossexual	1	-		-	-	
	Bissexual	1,08	0,77–1,53		-	-	
	Heterossexual	1,10	0,87–1,40	0,43	-	-	-
Número de parceiros	Único	1	-		-	-	
	Múltiplos	1,42	1,11–1,82	0,00	-	-	0,29
Critério diagnóstico de AIDS	RJ Caracas	1	-		1	-	
	CDC Modificado	0,94	0,78–1,13		0,95	0,68–1,32	
	CD4	0,37	0,31–0,44	0,00	0,64	0,49–0,85	0,00
Uso de ARV	Regular	1	-		1	-	
	Irregular	11,6	9,47–14,22	0,00	8,62	6,11–12,17	0,00
Consulta com outros profissionais de saúde	Sim	1	-		-	-	
	Não	1,57	1,36–1,82	0,00	-	-	0,63
Exame para hepatite B	Realizado	1	-		1	-	
	Não Realizado	3,10	2,56–3,75	0,00	2,44	1,94–3,06	0,00
Profilaxia para PPC*	Realizado	1	-		-	-	
	Não Realizado	1,37	1,19–1,59	0,00	-	-	0,85
Profilaxia para tuberculose	Realizado	1	-		-	-	
	Não Realizado	1,11	0,81–1,53	0,50	-	-	-
Diagnóstico de tuberculose	Negativo	1	-		-	-	
	Positivo	1,62	1,39–1,89	0,00	1,65	1,30–2,08	0,00
Câncer	Sim	1	-		-	-	
	Não	0,66	0,49–0,90	0,01	-	-	0,16
Doenças oportunistas	Nenhuma	1	-		1	-	
	Presença de uma	1,78	1,51–2,09		1,57	1,20–2,07	
	Duas ou mais	2,23	1,84–2,70	0,00	1,97	1,46–2,66	0,00

*Profilaxia para pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*.

nar/não cavitária a sobrevida aos 60 meses foi significativamente menor, coerente com a gravidade e disseminação da doença na vigência de um quadro de imunodepressão.

As curvas de Kaplan-Meier bem como o modelo múltiplo mostraram diferenças signi-

ficativas na sobrevida de pacientes com e sem a coinfeção. Além da tuberculose, a presença de doenças oportunistas também abreviou a sobrevivência da população de estudo^{5,6}.

Uma hipótese para explicar a menor sobrevida entre os coinfectados AIDS-Tuberculose é

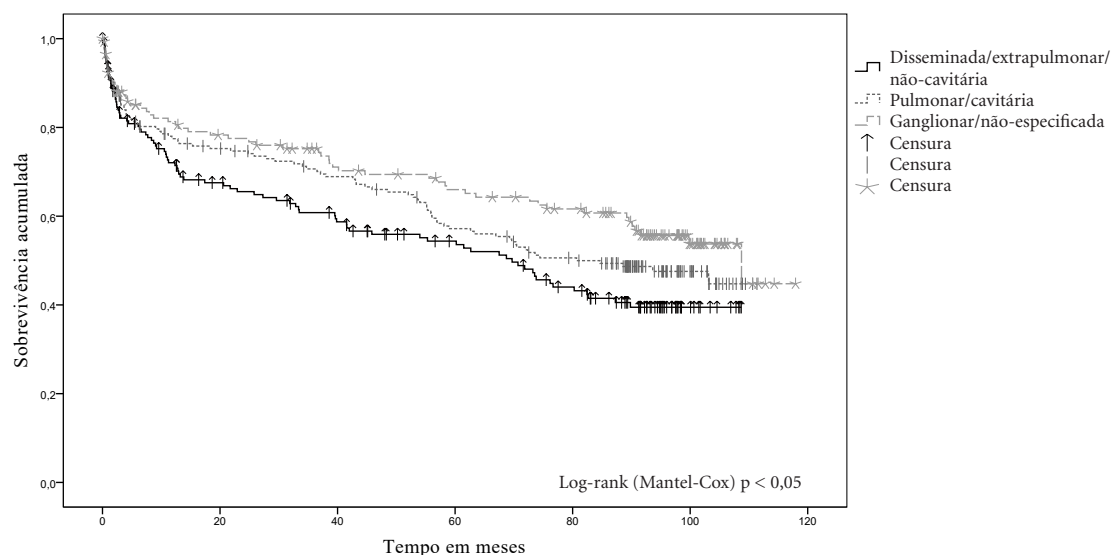


Figura 2. Curvas de sobrevida (Kaplan-Meier) de pacientes com AIDS com 13 anos ou mais, segundo forma clínica de tuberculose, regiões Sul e Sudeste, Brasil 1998-2008.

o abandono de tratamento da tuberculose devido a eventos adversos: interação de drogas das duas terapias combinadas, além de uso de álcool, fumo, presença de doenças oportunistas, células T-CD4 abaixo de $200/\text{mm}^3$ como preditores de abandono de tratamento da tuberculose e com impacto no prognóstico do paciente^{13,24}.

Tanto os casos de AIDS com e sem o diagnóstico de tuberculose são mais prevalentes entre os homens, como verificado em outros estudos^{1-3,19}. A forte relação entre pobreza, baixa escolaridade e tuberculose possivelmente explica o maior risco de morrer entre os indivíduos com até quatro anos de estudo^{6,12}. Esta variável é um marcador das condições socioeconômicas da população, embora muitas vezes não disponível nos prontuários médicos e fichas de notificação^{7,9,12,34}.

Vale ressaltar as diferenças encontradas entre a cor referida nos pacientes com a coinfeção AIDS-Tuberculose, com maior prevalência de pretos/pardos. O uso da categoria raça/cor referida como variável analítica tem contribuído para a compreensão das desvantagens e desigualdades da população negra no acesso aos recursos adequados ao cuidado. Estudo com mulheres com sorologia positiva para HIV em São Paulo registrou situação de vulnerabilidade e menor acesso aos serviços além de maior escolaridade e dificul-

dades na compreensão sobre a doença e os exames solicitados³⁵. Embora significativa no modelo univariado e maior prevalência de pacientes pretos/pardos entre os coinfectados, esta variável não permaneceu associada ao risco de mortalidade no modelo múltiplo final após ajuste com a variável “anos de escolaridade”, sugerindo maior relevância das condições socioeconômicas na sobrevida, independentemente da cor referida. Vale ressaltar as limitações na interpretação e confiabilidade desta informação, particularmente em prontuários médicos.

Piores condições de vida dificultam o acesso aos serviços de saúde, a compreensão sobre o uso correto da medicação e a possibilidade de cuidados com a alimentação e outras orientações gerais³⁶.

Estudo no Rio de Janeiro verificou que a sobrevida foi fortemente influenciada pela contagem de CD4 acima de $100/\text{mm}^3$, diminuindo a incidência de doenças oportunistas³⁷. O uso regular da medicação antirretroviral aumentou consideravelmente, 8,62 vezes a expectativa de vida nesta coorte e mudou o perfil epidemiológico dos pacientes coinfectados pela tuberculose devido à recuperação da imunidade. Resultados semelhantes foram registrados em várias partes do mundo, ressaltando-se o maior impac-

to de terapias antirretrovirais combinadas (uso de três antirretrovirais) a partir do ano 2.000 e a consequente recuperação das células CD4^{5,6,38-43}.

Algumas variáveis foram incluídas neste estudo com o objetivo de analisar a associação da sobrevida com o atendimento ao paciente, entre elas o uso de profilaxias, a solicitação da sorologia para hepatite B e o atendimento multiprofissional, que indicariam indiretamente a adesão ao serviço, seguimento clínico e abordagem integral do paciente.

Entre as variáveis relacionadas aos serviços de saúde, embora associadas na análise univariada, apenas a solicitação de exame para hepatite B permaneceu como preditora de maior sobrevivência dos pacientes com AIDS acompanhados nos municípios. A solicitação destes exames denota atendimento que abrange investigação de outras doenças crônicas uma delas passível de prevenção e ambas de seguimento clínico e terapêutico.

Estudo que avaliou o atendimento ao paciente com AIDS no Brasil, chama a atenção para a heterogeneidade da assistência à saúde e infraestrutura, embora se verifique disponibilidade de medicamentos, exames para seguimento clínico, além da presença de um médico especialista em infectologia na maioria dos serviços⁴⁴.

Embora a profilaxia com isoniazida tenha reduzido a infecção ativa por tuberculose em indivíduos com AIDS, a adesão ao tratamento, a resistência e a toxicidade tem limitado esta medida alto risco. O atendimento integrado e descentralizado das ações de prevenção, testagem (*screening*) e tratamento da tuberculose em pessoas vivendo com HIV pode reduzir a coinfeção e limitar a resistência às drogas.

Algumas limitações podem ser apontadas neste estudo, entre elas a qualidade das informações registradas nos prontuários que nem sempre são precisas e podem variar em diferentes regiões do país. A análise de período de 10 anos de década passada (1998-2008) pode não refletir a dinâmica da epidemia nos dias atuais, levando-se em consideração mudanças no perfil de pacientes como faixa etária, diminuição dos usuários de drogas injetáveis, a disponibilidade de novas drogas antirretrovirais e associações mais potentes e de mais fácil utilização por parte dos pacientes. Porém, trata-se de um estudo de base populacional com estimativas de sobrevida que contribuem para o registro de parâmetros e indicadores da epidemia em década posterior ao iní-

cio da HAART, relevantes para o monitoramento da doença no Brasil.

Conclusão

A sobrevida após o início da HAART aumentou entre os pacientes estudados. Tais resultados refletem os investimentos realizados pelos Programas de DST/AIDS nacional, estaduais e municipais, para acesso universal ao tratamento e acompanhamento clínico dos pacientes com AIDS. Apesar dos avanços alcançados nas políticas e serviços de atenção aos indivíduos acometidos, alguns desafios permanecem, entre eles a superação das desigualdades e iniquidades quanto ao diagnóstico precoce e a disponibilidade e adesão ao tratamento tanto da AIDS como da tuberculose. A AIDS e a Tuberculose são duas doenças crônicas que exigem seguimento clínico e adesão ao tratamento e podem ser analisadas como marcadores de dificuldades para a superação das limitações ainda presentes na sobrevida dos pacientes no Brasil.

Colaboradores

MC Melo participou na concepção do estudo, análises dos dados, revisão do texto, discussão dos resultados e na escrita do manuscrito. MR Donalísio participou na concepção do estudo, coleta e análise dos dados, revisão do texto, discussão dos resultados e na escrita do manuscrito. RC Cordeiro participou na análise dos dados, revisão do texto, discussão dos resultados e na escrita do manuscrito.

Agradecimentos

A pesquisa foi financiada pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e pelo Programa Nacional DST-AIDS com recursos da Organização das Nações Unidas para Educação, Ciência e Cultura – UNESCO.

Referências

- Menesia EO, Passos C, Dinis A, Monteiro ME, Dal-Fabbro AL, Laprega MR. Sobrevivência de pacientes com AIDS em uma cidade do Sudeste Brasileiro. *Rev Panam Salud Pública* 2001; 10(1):29-36.
- Guibu IA, Barros MBA, Donalísio MR, Tayra A, Alves MCGP. Survival of AIDS patients in the Southeast and South of Brazil: analysis of the 1998-1999 cohort. *Cad Saude Publica* 2011; 27(Supl. 1):S79-S92.
- Marins JRP, Jamal LF, Chen SY, Barros MB, Hudes ES, Barbosa AA, Chequer P, Teixeira PR, Hearst N. Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. *AIDS* 2003; 17(11):1675-1682.
- Sterne JAC, Hernán MA, Ledergerber B, Tilling K, Weber R, Sendi P, Rickenbach M, Robins JM, Egger M; Swiss HIV Cohort Study. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. *Lancet* 2005; 366(9483):378-384.
- Lima VD, Hogg RS, Harrigan PR, Moore D, Yip B, Wood E, Montaner JS. Continued improvement in survival among HIV-infected individuals with newer forms of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2007; 21(6):685-692.
- Padoim SMM, Zuge SS, Santos ÉEP, Primeira MR, Aldrighi JD, Paula CC. Adesão à terapia antirretroviral para HIV/AIDS. *Cogitare Enferm* 2013; 18(3):576-581.
- Pereira AGL, Matos HJ, Escosteguy CC, Marques MVRE, Medronho RA. Sobrevida de pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida em hospital geral no Rio de Janeiro, a partir de dados da vigilância epidemiológica. *Cad Saude Colet* 2013; 21(2):160-167.
- Chequer P, Hearst N, Hudes ES, Castilho E, Rutherford G, Loures L, Rodrigues L. Determinants of survival in adult Brazilian AIDS patients, 1982-1989. The Brazilian State AIDS Program Co-Ordinators. *AIDS* 1992; 6(5):483-487.
- Santos JS, Beck ST. A coinfeção tuberculose e HIV: um importante desafio - Artigo de revisão. *Rev Bras Anal Clin* 2009; 41(3):209-215.
- Santos Neto M, Silva FL, Sousa KR, Yamamura M, Popolin MP, Arcêncio RA. Clinical and epidemiological profile and prevalence of tuberculosis/HIV co-infection in a regional health district in the state of Maranhão, Brazil. *J Bras Pneumol* 2012; 38(6):724-732.
- Escombe AR, Moore DA, Gilman RH, Pan W, Navinco-pa M, Ticona E, Martínez C, Caviedes L, Sheen P, Gonzalez A, Noakes CJ, Friedland JS, Evans CA. The Infectiousness of Tuberculosis Patients Coinfected with HIV. *PLoS Med* 2008; 5(9):e188.
- Guimarães RM, Lobo AP, Siqueira EA, Borges TFF, Melo SCC. Tuberculosis, HIV, and poverty: temporal trends in Brazil, the Americas, and worldwide. *J Bras Pneumol* 2012; 38(4):511-517.
- Whalen CC, Nsubuga P, Okwera A, Johnson JL, Hom DL, Michael NL, Mugerwa RD, Ellner JJ. Impact of pulmonary tuberculosis on survival of HIV-infected adults: a prospective epidemiologic study in Uganda. *AIDS* 2000; 14(9):1219-1228.
- Taarnhøj GA, Engsig FN, Ravn P, Johansen IS, Larsen CS, Roge B, Andersen AB, Obel N. Incidence, risk factors and mortality of tuberculosis in Danish HIV patients 1995-2007. *BMC Pulm Med* 2011; 11:26
- World Health Organization (WHO). WHO global tuberculosis report 2014. The burden of disease caused by TB (Chapter 2). Geneva, Switzerland; 2014. [acessado 2015 Abr 05]. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137094/1/9789241564809_eng.pdf.
- Mendes AM, Fensterseifer LM. Tuberculose: porque os pacientes abandonam o tratamento? *Bol Pneumol Sanit* 2004; 12(1):27-38.
- Soares ECC, Saraceni V, Lauria LM, Pacheco AG, Durovni B, Cavalcante SC. Tuberculosis as a disease defining acquired immunodeficiency syndrome: ten years of surveillance in Rio de Janeiro, Brazil. *J Bras Pneumol* 2006; 32(5):444-448.
- Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS). *Programa Nacional de DST e Aids. Boletim Epidemiológico 2014 - Aids e DST*. Brasília: SVS; 2014.
- Batista JAL, Albuquerque MFPM, Maruza M, Ximenes RAA, Santos ML, Montarroyos UR, Miranda-Filho DB, Lacerda HR, Rodrigues LC. Incidence and Risk Factors for Tuberculosis in People Living with HIV: Cohort from HIV Referral Health Centers in Recife, Brazil. *PLoS ONE* 2013; 8:5.
- Perrechi MCT, Ribeiro SA. Outcomes of tuberculosis treatment among inpatients and outpatients in the city of São Paulo, Brazil. *J Bras de Pneumol* 2011; 37(6):783-790.
- Waite CJ, Squire SB. A systematic review of risk factors for death in adults during and after tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011; 15(7):871-885.
- Gupta A, Wood R, Kaplan R, Bekker LG, Lawn SD. Prevalent and incident tuberculosis are independent risk factors for mortality among patients accessing antiretroviral therapy in South Africa. *PLoS ONE* 2013; 8(2):e55824.
- Golub JE, Durovni B, King BS, Cavalcante SC, Pacheco AG, Moulton LH, Moore RD, Chaisson RE, Saraceni V. Recurrent tuberculosis in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS* 2008; 22(18):2527-2533.
- Maruza M, Albuquerque MFPM, Coimbra I, Moura LV, Montarroyos UR, Miranda Filho DB, Lacerda HR, Rodrigues LC, Ximenes RA. Risk factors for default from tuberculosis treatment in HIV-infected individuals in the state of Pernambuco, Brazil: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2011; 11:351.
- Saita NM, Oliveira HB. Tuberculosis, AIDS and tuberculosis-AIDS co-infection in a large city. *Rev latino am enferm* 2012; 20(4):769-777.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [homepage na internet]. *Censos demográficos: 2000 e 2010. Contagem Populacional: 1996. Estimativas preliminares para os anos intercensitários dos totais populacionais, estratificadas por idade e sexo pelo MS/SGEP/Datasus: 1992-1999, 2001-2006. Estimativas elaboradas no âmbito do Projeto UNFPA/IBGE (BRA/4/P31A) - População e Desenvolvimento. Coordenação de População e Indicadores Sociais: 2007-2009. Estimativas populacionais enviadas para o TCU, estratificadas por idade e sexo pelo MS/SGEP/Datasus: 2011-2012*. [acessado 2015 Abr 15]. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0206&id=6942>

27. Brasil. Ministério da Saúde (MS). *Critérios de definição de casos de aids em adultos e crianças*. Brasília: MS; 2004.
28. Szklo M, Javier Nieto F. *Measuring Disease Occurrence. Epidemiology Beyond the Basics*. 3th ed. Burlington: Jones & Bartlett Learning; 2014.
29. Kleinbaum DG, Klein M. *Survival Analysis*. 3th ed. New York: Springer; 2012.
30. Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc Ser B Methodol* 1972; 34(2):187-220.
31. Pedro HSP, Pereira MIF, Goloni MRA, Pires FC, Oliveira RS, da Rocha MAB, Conceição LM, Fraga VD, Fenley JC, Cordeschi T, Machado RL, Franco C, Rossit AR. Mycobacterium tuberculosis in a HIV-1-infected population from Southeastern Brazil in the HAART era. *Trop Med Int Health* 2011; 16(1):67-73.
32. Reis DC, Almeida TAC, Quites HFO, Sampaio MM. Epidemiological profile of tuberculosis in the city of Belo Horizonte (MG), from 2002 to 2008. *Rev Bras Epidemiol* 2013; 16(3):592-602.
33. Pinto Neto LFS, Vieira NFR, Cott FS, Oliveira FMA. Prevalência da tuberculose em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana. *Rev Soc Bras Clin Méd* 2013; 11(2):118-122.
34. Villarinho MV, Padilha MI, Berardinelli LMM, Borenstein MS, Meirelles BHS, Andrade SR. Public health policies facing the epidemic of AIDS and the assistance for people with the disease. *Rev Bras Enferm* 2013; 66(2):271-217.
35. Lopes F, Buchalla CM, Ayres JRCM. Mulheres negras e não-negras e vulnerabilidade ao HIV/Aids no estado de São Paulo, Brasil. *Rev Saude Publica* 2007; 41(Supl. 2):39-46.
36. Rodrigues ILA, Monteiro LL, Pacheco RHB, Silva SÉD. Abandonment of tuberculosis treatment among patients co-infected with TB/HIV. *Rev Esc Enferm USP* 2010; 44(2):383-387.
37. Gadelha AJ, Accacio N, Costa RLB, Galhardo MC, Cotrim MR, Souza RV, Morgado M, Marzochi K, Lourenço MC, Rolla VC. Morbidity and survival in advanced AIDS in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 2002; 44(4):179-186.
38. Tancredi MV. *Sobrevida de pacientes com HIV e AIDS nas eras pré e pós terapia antirretroviral de alta potência* [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2010.
39. Pereira JC, Silva MR, Costa RR, Guimarães MDC, Leite ICG. Profile and follow-up of patients with tuberculosis in a priority city in Brazil. *Rev Saude Publica* 2015; 49(6):1-12.
40. Ferreira BE, Oliveira IM, Paniago AMM. Qualidade de vida de portadores de HIV/AIDS e sua relação com linfócitos CD4+, carga viral e tempo de diagnóstico. *Rev Bras Epidemiol* 2012; 15(1):75-84.
41. Geocz L, Mucci S, de Marco MA, Nogueira-Martins LA, Citero VA. Qualidade de vida e adesão ao tratamento anti-retroviral de pacientes portadores de HIV. *Rev Saude Publica* 2010; 4(44):743-749.
42. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, Kirk O, Reiss P, d'Arminio Monforte A, Knysz B, Dietrich M, Phillips AN, Lundgren JD, EuroSIDA study group. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet* 2003; 362(9377):22-29.
43. Lai D, Hardy RJ. An update on the impact of HIV/AIDS on life expectancy in the United States. *AIDS* 2004; 18(12):1732-1734.
44. Melchior R, Nemes MI, Basso CR, Castanheira ER, Alves MT, Buchalla CM, DoniniAA. Evaluation of the organizational structure of HIV/AIDS outpatient care in Brazil. *Rev Saude Publica* 2006; 40(1):143-151.

Artigo apresentado em 04/12/2015

Aprovado em 29/03/2016

Versão final apresentada em 31/03/2016