



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE ESTATÍSTICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MODELOS DE DECISÃO E SAÚDE - MESTRADO

**ÓBITOS ASSOCIADOS AO HIV/AIDS DE PESSOAS ACOMPANHADAS
EM SERVIÇO ESPECIALIZADO: UMA ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA**

Rebeca Bezerra Chaves

**João Pessoa-PB
2018**

REBECA BEZERRA CHAVES

**ÓBITOS ASSOCIADOS AO HIV/AIDS DE PESSOAS ACOMPANHADAS
EM SERVIÇO ESPECIALIZADO: UMA ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Modelos de Decisão e Saúde – Nível Mestrado do Centro de Ciências Exatas e da Natureza da Universidade Federal da Paraíba, como requisito regulamentar para obtenção do título de Mestre.

Linha de Pesquisa: Modelos de Decisão

Orientadores:

Profa. Dra. Tarciana Liberal Pereira de Araújo

Prof. Dr. Rodrigo Pinheiro de Toledo Vianna

**João Pessoa-PB
2018**

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

C5126 Chaves, Rebeca Bezerra.

Óbitos associados ao HIV/AIDS de pessoas acompanhadas
em serviço especializado : uma análise de sobrevivência
/ Rebeca Bezerra Chaves. - João Pessoa, 2018.
101 f. : il.

Orientação: Tarciana Liberal Pereira de Araújo, Rodrigo
Pinheiro de Toledo Vianna.
Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCEN.

1. Modelos de decisão - Saúde. 2. AIDS - HIV. 3.
Mortalidade - Pacientes. 4. Sobrevida - Pacientes. I.
Araújo, Tarciana Liberal Pereira de. II. Vianna,
Rodrigo Pinheiro de Toledo. III. Título.

UFPB/BC

REBECA BEZERRA CHAVES

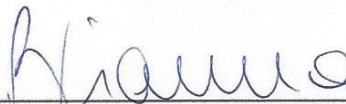
**ÓBITOS ASSOCIADOS AO HIV/AIDS DE PESSOAS ACOMPANHADAS
EM SERVIÇO ESPECIALIZADO: UMA ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA**

João Pessoa, 26 de fevereiro de 2018

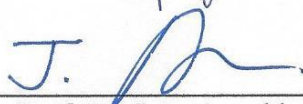
BANCA EXAMINADORA



Profª. Dra. Tarciana Liberal Pereira
Orientadora (UFPB)



Prof. Dr. Rodrigo Pinheiro de Toledo Vianna
Orientador (UFPB)



Prof. Dr. João Agnaldo do Nascimento
Membro Interno (UFPB)



Profª. Dra. Oriana Deyze Correia Paiva Leadebal
Membro Externo (UFPB)



Profª. Dra. Rafaela Lira Fermiga Cavalcanti de Lima
Membro Externo (UFPB)

Dedico aos meus pais que sempre me ensinaram a prosseguir por bons caminhos, sendo meu alicerce na vida. Dedico este trabalho a todos os pacientes com HIV/Aids que lutam pela vida, onde muitas vezes sofrem com o preconceito e as desigualdades inserida em seu contexto social, numa época em que tanto se fala em respeito e igualdade.

AGRADECIMENTOS

*Grandes coisas fez o Senhor por nós, e por
isso estamos alegres.
Salmos 126:3*

A Deus que em tudo coopera para o bem daqueles que o amam, por ser o meu refúgio e fortaleza, socorro bem presente na angústia, por ter me capacitado e fortalecido para a conclusão deste propósito, fazendo-me superar os desafios impostos, e fortalecendo a minha fé.

Ao meu esposo Wlysses pela paciência, compreensão e por estar sempre ao meu lado.

A minha mãe Verônica Bezerra, meu pai Ronaldo Bezerra e aos meus irmãos que se alegram e torcem por minhas conquistas, e sentiram minhas ausências durante esses meses.

A todos os meus familiares e amigos, que torcem, oram por mim e ficam felizes com as minhas vitórias. Em especial, agradeço à minha tia Valéria Bezerra que através de seu exemplo, tem me ensinado que o estudo abre as portas para um futuro melhor.

A professora orientadora Tarciana Liberal por aceitar caminhar ao meu lado nesta conquista, principalmente por acreditar neste trabalho, nos resultados que dele poderiam vir e me fazendo acreditar que seria capaz de conduzir, sendo o apoio fundamental nesta pesquisa e na superação das dificuldades.

Ao professor orientador Rodrigo Vianna por todas as contribuições e ensinamentos, pela disponibilidade e apoio, orientando pelo melhor caminho.

Ao professor João Agnaldo Nascimento por toda disponibilidade, orientação e carinho com que me ajudou a conduzir este trabalho, e por ser um exemplo de humildade e sabedoria.

A Prof. Oriana por estar sempre a abrir portas para meu crescimento acadêmico desde a graduação, me proporcionou oportunidades e ensinamentos, pelas orientações desde a elaboração da proposta de pesquisa e pelas riquezas de contribuições durante o exame de qualificação.

Ao Corpo Docente do PPGMDS por todos os conhecimentos compartilhados contribuindo positivamente para minha formação como pesquisadora.

À equipe do SAME dos Serviços de Assistência Especializada – SAE (CHCF/HULW) pelo acolhimento e apoio recebido, para a coleta de dados deste estudo.

Ao Grupo de Pesquisa NEHAS, em especial aos alunos Luciana, Joyce, Eduardo e Walber, pela dedicação e compromisso durante a coleta de dados deste estudo.

Aos meus colegas da turma 2015.1 com quem vivenciei construção e aprendizado valiosos, em especial a Emanuelle Melo, Thayanna Rose, Nívea e Bruna Taísa pela amizade construída

em meio as dificuldades e desafios partilhados, em dias e noites de estudos, sendo essenciais nesse propósito.

Agradeço a amiga Leidyanny Medeiros pela colaboração e apoio, onde a sua disponibilidade e seus conhecimentos foram valiosos para a conclusão deste estudo.

As professoras Kênia de Lima, Elenice Cecchetti, Erika Aciole e Neusa Collet, que me deram a oportunidade de realizar o estágio docência sob suas supervisões, sendo um dos momentos mais enriquecedores ao longo dessa jornada.

A Francisco Santos, secretário do PPGMDS, por todo apoio durante estes 2 anos de aulas, matrículas, prazos, relatórios e na formatação do manuscrito desta dissertação.

RESUMO

A epidemia da AIDS constitui-se um importante problema de saúde pública, apresentando-se como uma das principais causas de morte prematura no mundo. Conhecer as causas de óbito, fatores de risco e de evolução clínica constitui-se como peça chave para prevenção e controle da epidemia, permitindo o estabelecimento de prioridades para o planejamento de políticas públicas e gestão do cuidado. O estudo tem, como objetivo investigar óbitos associados ao HIV/aids ocorridos na cidade de João Pessoa-PB. Trata-se de um estudo epidemiológico, longitudinal retrospectivo com abordagem quantitativa, realizado em dois Serviços de Assistência Especializada no município. A população deste estudo foi constituída por 173 pacientes, notificados no SIM, no período de 2007 a 2015. Constituíram como critério de inclusão pacientes com idade maior ou igual a 18 anos, que tenha realizado acompanhamento nos serviços do estudo e constando a declaração de óbito em seu prontuário. Constituiu-se como critério de exclusão prontuários com registros incompletos. Foram realizadas análise descritiva e estimação da sobrevida desses pacientes com utilização de técnicas de análise de sobrevivência, com o estimador de Kaplan-Meier, modelo paramétrico Log-normal e modelo de Cox. Observou-se nos casos estudados maior prevalência do sexo masculino (67,1%), da faixa etária entre 30 e 49 anos (60,7%), heterossexuais (57,2%), que tinham história de etilismo (43,9%), daqueles que buscaram por diagnóstico após surgimento de sinais e sintomas (80,3%), utilizaram a terapia antirretroviral (74%) e apresentaram a sepse como principal causa do óbito (25,4%). Considerando o teste de log-rank houve diferenças significativas, no que se refere ao tempo até o óbito, para as variáveis: comportamento sexual, causa do óbito, carga viral, quantidade de consultas realizadas por infectologista, contagem de linfócitos T-CD4, uso de TARV, classificação da TARV, ocorrência de internações, abandono do tratamento e abandono do acompanhamento clínico. O modelo log-normal apresentou como covariáveis significativas, que influenciam no tempo mediano de vida, as seguintes variáveis: idade; escolaridade; motivo para busca pelo diagnóstico; carga viral; o uso da TARV e a quantidade de internações. No que se refere ao modelo de Cox, as variáveis: idade, escolaridade, uso de álcool, carga viral, uso de TARV e número de internações hospitalares foram significativas para explicar o risco de morte dos pacientes. Os modelos apontaram relevantes fatores que influenciam na ocorrência do óbito, ao identificar uma maior vulnerabilidade, entre os indivíduos que não fazem uso da TARV, < 40 anos, com baixa escolaridade, carga viral > 5 mil cópias, com procura por diagnóstico a partir dos sinais e sintomas e aqueles que apresentaram apenas uma internação durante seu acompanhamento clínico. Evidenciando assim a necessidade de minimizar o risco de óbito a partir da busca ativa por diagnósticos precoce, como também desde as primeiras consultas utilizando estratégias que envolvam diálogos, orientações e esclarecimentos a respeito das principais dúvidas dos indivíduos diagnosticados com HIV/aids.

Palavras-chave: Mortalidade, Sobrevida, Síndrome de Imunodeficiência Adquirida.

ABSTRACT

The AIDS epidemic is an important public health issue which is the principal cause of premature death in the world. Knowing the causes of death, risk factors, and clinical evaluation is the key factor for prevention and epidemic control, allowing the setting of priorities for the planning of public policies and healthcare management. The study aims to investigate deaths associated with HIV/AIDS in Joao Pessoa city – PB. It is an epidemiological, retrospective longitudinal study with qualitative approach done at two specialized care services in the urban center. The study population was 173 patients notified in YES in the period from 2007 to 2015. The inclusion criteria were patient with age 18 years old or above it who has been assisted in the specialized care and has the death certificate in his/her records. The exclusion criteria were incomplete records. The study used descriptive analysis and survival estimation of patients using survival analysis techniques, the Kaplan-Meier estimator, Log-normal parametric model, and Cox model. In the cases examined, the prevalence was male gender (67.1%), the age group between 30 and 49 years (60.7%), and heterosexuals (57.2%) who had a history of alcoholism (43.9%) (80.3%) and used antiretroviral therapy (74%). They had sepsis as the principal cause of death (25.4%). Considering the log-rank test, there were important differences in terms of time of death for variables: sexual behavior, death cause, viral load, number of appointments by infectologists, T-CD4 lymphocyte counts, the use of TARV, TARV classification, the occurrence of hospitalizations, and abandonment of treatment and abandonment of clinical follow-up. The log-normal model had as significant covariates which influence on life expectancy, the following variables: age, schooling, the motive to search for a diagnosis, viral load, the use of TARV, and the number of hospitalizations. Regarding the Cox model, the variables were age, schooling, alcohol use, viral load, the use of TARV, and the number of hospitalizations were significant to explain the risk of the patient's death. The models have shown relevant factors that influence in death occurrence when identifying a higher vulnerability among people who do not use TARV, are less than 40 years old, low schooling, viral load above 5,000 copies, with a diagnosis search through the signs and symptoms, and those who had only one hospitalization during their clinical follow-up. Therefore, the need to decrease the risk of death from the active search for early diagnoses as well from the first appointments using strategies that involve dialogues, orientations, and clarifications regarding the main questions that individuals diagnosed with HIV / AIDS can have.

Keywords: Mortality, Survival, Acquired Immunodeficiency Syndrome.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Tipos de censuras na análise de sobrevivência.....	29
Figura 2 -	Gráficos dos resíduos padronizados de Schoenfeld.....	35
Figura 3 -	Sobrevivências estimadas por Kaplan-Meier versus sobrevivências estimadas pelas distribuições Exponencial, Weibull e Log-normal.....	53
Figura 4 -	Curvas de sobrevivência estimadas por Kaplan-Meier e pelas distribuições Exponencial, Weibull e Log-normal.....	53
Figura 5 -	Sobrevivência dos resíduos padronizados estimadas pelo método de Kaplan-Meier e pelo modelo Log-normal padrão (gráfico à esquerda) e respectivas curvas de sobrevivência estimadas (gráfico à esquerda). João Pessoa, Brasil, 2017.....	55
Figura 6 -	Sobrevivência dos resíduos de Cox-Snell estimadas pelo método de Kaplan-Meier e pelo modelo exponencial padrão (gráfico à esquerda) e respectivas curvas de sobrevivência estimadas (gráfico à direita), João Pessoa, Brasil, 2017.....	56
Figura 7 -	Análise dos resíduos Martingale e Deviance para o modelo final ajustado dos pacientes diagnosticados com HIV/Aids.....	57
Figura 8 -	Resíduos padronizados de Schoenfeld para as covariáveis do modelo final ajustado para os pacientes diagnosticados com HIV/Aids.....	58
Gráfico 1 -	Curva de Kaplan-Meier para ocorrência de óbitos após o diagnóstico de pessoas vivendo com HIV/Aids. João Pessoa, Paraíba, Brasil, 2017..	50
Gráfico 2 -	Curvas de sobrevivência estratificadas por variável que apresentaram diferenças significativas no teste Log-rank. João Pessoa, Paraíba, Brasil, 2017.....	51

LISTA DE TABELAS

Tabela - 1	Distribuição de casos de óbitos associados ao HIV/Aids segundo características sociodemográficas. João Pessoa, 2017.....	41
Tabela - 2	Distribuição de casos de óbitos associados ao HIV/Aids segundo variáveis inerentes a hábitos de vida. João Pessoa, 2017.....	42
Tabela - 3	Distribuição de casos de óbitos associados ao HIV/Aids segundo condições do diagnóstico da infecção e acompanhamento clínico. João Pessoa, 2017.....	43
Tabela - 4	Distribuição de casos segundo condições e causas dos óbitos por HIV/Aids. João Pessoa, 2017.....	44
Tabela - 5	Distribuição de óbitos segundo variáveis relacionadas a carga viral e contagem de LT-CD4+ dos casos de óbito associados ao HIV/Aids. João Pessoa, 2017.....	45
Tabela - 6	Distribuição dos casos segundo doenças oportunistas e manifestações clínicas na ocasião do óbito, nos casos de óbito associados ao HIV/Aids. João Pessoa, 2017.....	46
Tabela - 7	Distribuição dos casos de óbito associado ao HIV/Aids, segundo suas condições crônicas. João Pessoa, 2017.....	47
Tabela - 8	Distribuição dos casos de óbito associado ao HIV/Aids, segundo características de tratamento medicamentoso. João Pessoa, 2017.....	48
Tabela - 9	Distribuição dos casos de óbito associado ao HIV/Aids, segundo internações hospitalares, seguimento do tratamento e acompanhamento clínico. João Pessoa, 2017.....	49
Tabela - 10	Resultado do teste de log-rank das variáveis investigadas para a ocorrência de óbito de pacientes após diagnóstico de HIV/Aids. João Pessoa, Paraíba, Brasil, 2017.....	51
Tabela - 11	Resultados do modelo de regressão Log-normal final para os dados de pacientes diagnosticados com o HIV. João Pessoa, Brasil, 2017.....	54
Tabela - 12	Resultados do modelo de Cox final para os dados de pacientes diagnosticados com o HIV. João Pessoa, Brasil, 2017.....	57
Tabela - 13	Teste de proporcionalidade para o modelo ajustado.....	59
Tabela - 14	Estimativas do modelo Cox para os dados dos pacientes diagnosticados com o HIV/Aids. João Pessoa, Brasil, 2017.....	60

LISTA DE QUADROS

Quadro - 1	Relação resumida dos códigos do CID10 associados à doença pelo HIV.....	37
Quadro - 2	Variáveis utilizadas nas análises do estudo. João Pessoa, Paraíba, Brasil, 2017.....	39

LISTA DE ABREVIACÕES

AAS	Amostragem Aleatória Simples
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Humana
AZT	Zidovudina
ATV	Atazanavir
ABC	Abacavir
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CID-10	Código Internacional de Doenças
CHCF	Complexo Hospitalar de Doenças Infectocontagiosas Dr. Clementino Fraga
CV	Carga Viral
DST	Doenças Sexualmente Transmissíveis
ddI	Didanosina
ddC	Zalcitabina
d4T	Estavudina
EFZ	Efavirenz
HAART	Terapia antirretroviral de alta potência
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HULW	Hospital Universitário Lauro Wanderley
IP/r	Inibidores da Protease
ITRN	Inibidores da Transcriptase Reversa análogos de Nucleosídeos
ITRNN	Inibidores da Transcriptase Reversa Não análogos de Nucleosídeos
LT-CD4+	Linfócito T CD4+
NEHAS	Núcleo de Estudos em HIV/Saúde e Sexualidade
OMS	Organização Mundial de Saúde
PVHA	Pessoa Vivendo com HIV/Aids
RNA	Ácido Ribonucléico
SAE	Serviços de Assistência Especializada
SAME	Serviço de Arquivos Médicos e Estatísticos
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
TARV	Terapia Antirretroviral
TDF	Tenofovir
TRV/RTV	Teste de Razão de Verossimilhança
TB	Tuberculose
3TC	Lamivudina
UDI	Uso de Drogas Ilícitas
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	16
2	OBJETIVOS.....	19
2.1	GERAL.....	19
2.2	ESPECÍFICOS.....	19
3	REFERENCIAL TEÓRICO.....	20
3.1	CENÁRIO DA EVOLUÇÃO DO HIV/AIDS NO BRASIL.....	20
3.2	O ADVENTO DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL E SEU IMPACTO NA MORBIMORTALIDADE POR HIV/AIDS.....	22
3.3	CAUSAS BÁSICAS E PADRÕES DE CAUSAS ASSOCIADAS AO ÓBITO DE PESSOAS COM HIV/AIDS.....	25
3.4	MÉTODO ESTATÍSTICO.....	27
3.4.1	Análise de sobrevivência.....	28
4	CONSIDERAÇÕES METODOLÓGICAS.....	36
4.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	36
4.2	CENÁRIO DO ESTUDO.....	36
4.3	POPULAÇÃO, AMOSTRA, CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DO ESTUDO.....	37
4.4	PROCEDIMENTOS PARA COLETA DOS DADOS.....	38
4.5	DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS DE ESTUDO.....	38
4.6	PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS.....	40
4.7	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	40
5	RESULTADOS.....	41
5.1	PERFIL DOS ÓBITOS ASSOCIADOS AO HIV/AIDS DE PACIENTES ACOMPANHADOS EM SERVIÇO DE ASSISTÊNCIA ESPECIALIZADA (SAE/HIV/AIDS).....	41
5.2	ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA.....	49
5.2.1	Estimador não-paramétrico de Kaplan-Meier.....	49
5.2.2	Modelo paramétrico.....	52
5.2.3	Modelo semi-paramétrico Cox.....	56
6	DISCUSSÃO.....	61
7	CONCLUSÃO.....	68

REFERÊNCIAS.....	70
Apêndice A - Instrumento para coleta de dados (questionário).....	78
Apêndice B - Script utilizado no software R versão 3.2.4.....	81
Anexo I - Certidão do Comitê de Ética e Pesquisa.....	100

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome da Imunodeficiência é decorrente da destruição das células de defesa do organismo, causada devido infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). Este vírus ataca principalmente os linfócitos T CD4 (LT-CD4) desenvolvendo uma imunossupressão, deixando o indivíduo acometido mais vulnerável ao acometimento por doenças oportunistas. A aids constitui um dos mais sérios agravos enfrentados no mundo, além de ser caracterizada como uma doença infecciosa, ao longo dos anos também passou a ser considerada uma doença de condição crônica, com possibilidades de complicações a longo prazo (NUNES, 2015; BRASIL, 2015).

De acordo com o Programa do Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids (UNAIDS), cerca de 36,7 milhões de pessoas vivem com HIV no mundo e destes 1,8 milhões foram recém-infectados em 2016. Nessa conjuntura mundial deste ano, cerca de 1,1 milhões de pessoas evoluíram para óbito associado a aids (UNAIDS, 2017). Apesar dos altos índices de morbidade e mortalidade apresentado pelo HIV/Aids, observa-se um declínio dos casos de pessoas recém-infectadas e dos níveis de mortalidade por aids quando comparados aos números de anos anteriores (NUNES, 2015). O aumento global da terapia antirretroviral (TARV) tem sido o principal contribuidor para um declínio de 48% nas mortes por causas relacionadas à AIDS, de um pico de 1,9 milhões em 2005 a 1,0 milhão em 2016 (UNAIDS, 2017).

No Brasil de 2007 até 2016, foram notificados no Sinan 136.945 casos de infecção pelo HIV, sendo 18.840 no Nordeste (13,8%). Quanto a aids, de 1980 a junho de 2016 foram notificados 842.710 casos. A distribuição proporcional dos casos de aids, mostra uma concentração nas regiões Sudeste e Sul, correspondendo cada qual a 53,0% e 20,1% do total de casos; as regiões Nordeste, Centro-Oeste e Norte correspondem a 15,1%, 6,0% e 5,9% do total dos casos, respectivamente (BRASIL, 2016).

Na Paraíba, os primeiros casos de aids foram registrados no ano de 1985. Até dezembro de 2016 foram notificados no Sistema de Vigilância Epidemiológica do Estado 7.572 casos. O Estado da Paraíba ocupa o quinto lugar em número de casos na região nordeste, segundo o último Boletim Epidemiológico Aids/DST do Ministério da Saúde (BRASIL, 2016).

Mais de 7.000 pessoas são infectadas com o vírus diariamente, e uma pessoa morre a cada 20 segundos de uma doença relacionada à AIDS no mundo, sendo considerada atualmente a 5ª causa de morte entre adultos (UNAIDS 2013). No Brasil observou-se uma

leve queda no coeficiente de mortalidade padronizado, o qual passou de 5,9 óbitos/100 mil hab em 2006 para 5,6 em 2015, o que representa uma queda de 5,0%. No entanto nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste, a tendência foi de crescimento nos últimos dez anos. Em 2015 ocorreram 12.298 óbitos relacionados à aids, 2.594 registrados na região Nordeste, e a Paraíba apresentou um total de 2164 casos (BRASIL, 2016).

Avanços científicos e tecnológicos relacionados ao processo de diagnóstico e tratamento, além do desenvolvimento de políticas públicas corroboraram com resultados positivos sobre a redução da infecção e adoecimento (NUNES et al., 2015; LEAEBAL, 2016). Dentre tais avanços, destaca-se a terapia antirretroviral de alta potência (HAART), introduzida na década de 1990, sendo distribuída de forma gratuita e universal a partir de 1996. Com o advento da terapia verificou-se uma queda importante do coeficiente global de mortalidade por aids no país, pois em 1999 a mortalidade diminuiu 50%, além da melhoria significativa na sobrevida e qualidade de vida de pessoas infectadas (BRASIL, 2013). A terapia antirretroviral vem sendo aprimorada nos últimos anos com uma simplificação nos esquemas propostos, introdução de novas combinações de medicamentos com distintos mecanismos de ação e incluindo uma redução dos efeitos adversos (NUNES, 2015).

No Brasil desde 2013 o Ministério da Saúde já indicava o início imediato do tratamento logo após o diagnóstico, independentemente da contagem de LT-CD4+ (BRASIL, 2015). Semelhante ao Brasil, os Estados Unidos também sugerem início rápido da Terapia Antirretroviral (TARV) independente de resultados de contagem dos LT-CD4+, devido estudos evidenciarem que a partir do início precoce ao tratamento medicamentoso, pode-se obter decréscimo significativo dos índices de desenvolvimento de doenças graves e mortalidade (OLSON et al., 2016).

A evolução na eficácia da terapia antirretroviral de alta potência (HAART) transformou a infecção pelo HIV em uma condição crônica manejável, mas as diversas barreiras no acesso ao cuidado adequado, tais como o diagnóstico tardio ou o abandono do tratamento, comprometem a saúde das PVHA. A adesão ao tratamento antirretroviral além de trazer inúmeros benefícios para a saúde das PVHA, suprime a carga viral a níveis indetectáveis, reduzindo muito o risco de transmissão do vírus para outras pessoas e o óbito. O monitoramento clínico adequado é fundamental para o controle dessa epidemia e, principalmente para uma boa adesão dos indivíduos ao tratamento. Contudo no cenário da epidemia do HIV/Aids, surgiu a Cascata de Cuidado Contínuo como um instrumento relevante para acompanhar a resposta a epidemia, a partir do monitoramento clínico das

pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA) (DEEKS, LEWIN, HAVLIR, 2013; SOUSA, SILVA, 2013; BRASIL, 2015).

O termo cascata de cuidado contínuo se refere à sequência de degraus que as pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA) precisam transpor desde a infecção até o objetivo final do cuidado, a supressão viral. Assim, a partir da elaboração de cascatas regionais, por unidades da federação ou município, por exemplo, é possível realizar um diagnóstico situacional da epidemia de HIV/aids naquele território, que pode subsidiar os gestores locais na estruturação e/ou readequação de serviços, alocação de recursos e focalização de ações voltadas à testagem, prevenção combinada, tratamento e adesão (BRASIL, 2017; NOSYK, 2014).

Em 2014, considerando os cinco pilares utilizados na cascata do cuidado para o monitoramento clínico das PVHA, foram pactuadas globalmente metas para monitorar etapas essenciais da cascata: as metas 90-90-90, segundo as quais se deve buscar alcançar, até 2020: 90% das pessoas vivendo com HIV/aids diagnosticadas; 90% das PVHA diagnosticadas em tratamento; 90% das PVHA em tratamento apresentando supressão viral. Vale ressaltar, que para alcançar essas metas os demais pilares também são essenciais, entre eles a retenção dos indivíduos aos serviços e cuidados de saúde, sendo necessário fortalecer o vínculo dos usuários com os serviços de saúde, garantindo uma assistência à saúde contínua (SOUSA, SILVA, 2013; BRASIL, 2015; UNAIDS, 2015).

A vigilância do HIV/Aids e o monitoramento da evolução da epidemia são conduzidos pelo Departamento de DST/Aids e Hepatites Virais do Ministério da Saúde (DDAHV/MS) e estão centrados em três aspectos: infecção pelo vírus, evolução para aids e óbitos (BRASIL, 2015). Contudo, pesquisas utilizando dados sobre mortalidade consistem em importantes subsídios para as políticas públicas de prevenção e controle da doença no país. A literatura discute sobre alguns fatores contribuintes para o óbito associado à aids, como o diagnóstico tardio, a não adesão a TARV ou, ainda, o fato do uso prolongado da TARV exercer efeitos indesejados ainda desconhecidos.

Diante do exposto, constituem questões norteadoras do estudo: quais as características de pessoas com HIV/aids em acompanhamento especializado que evoluíram para o óbito? Qual o tempo de sobrevivência destas pessoas? O estudo justifica-se pela necessidade de identificação dos fatores relacionado ao óbito associado à aids, a fim de propor intervenções de controle deste agravo, visando diminuir a ocorrência de óbitos evitáveis e assim, subsidiar o estabelecimento de prioridades para o planejamento de políticas públicas e planejamento do cuidado, contribuindo com o alcance das metas de controle do HIV/Aids.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Analisar casos de óbitos associados ao HIV/Aids ocorridos entre pessoas acompanhadas em serviço especializado e propor um modelo preditivo para avaliação do tempo até o óbito, bem como para o risco de óbito, a partir das características sociodemográficas, clínicas, terapêuticas e hábitos de vida das pessoas vivendo com HIV/Aids;

2.2 ESPECÍFICOS

- Descrever as características de casos de óbito associado ao HIV/aids, segundo suas características sociodemográfica, clínica, terapêutica, causas básicas e causas antecedentes ao óbito;
- Estimar o tempo de sobrevida das pessoas vivendo com HIV/Aids após o diagnóstico;
- Identificar as diferenças nas sobrevidas de pessoas diagnosticadas de acordo com as características avaliadas;
- Comparar a sobrevida dos casos segundo o uso ou não de terapia antirretroviral;

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 CENÁRIO DA EVOLUÇÃO DO HIV/AIDS NO BRASIL

A epidemia da Aids no Brasil surgiu na década de 80 e foi marcada por grande mobilização da comunidade médico-científica devido ao novo agravo proporcionar quadros infecciosos incomuns em tão pouco tempo. Manteve-se basicamente restrita às regiões metropolitanas do Sudeste e Sul do país, tendo como principais vias de transmissão a sexual (entre homens que fazem sexo com homens) e a sanguínea (por transfusão de sangue e hemoderivados e uso de drogas injetáveis) (CEZAR, 2014).

As primeiras iniciativas do governo brasileiro em resposta a epidemia na década de 80 foi a criação do Programa de Controle da AIDS que enfrentava, nesse período, incidência e taxas de mortalidade elevadas, estrutura assistencial em fase de implantação, recursos terapêuticos escassos e internação prolongada. Após um ano, tal programa foi transformado no Programa Nacional de DST e AIDS (BRASIL, 2015).

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) foi identificado em 1984 e poucos anos depois surgiram os primeiros medicamentos antirretrovirais (Zidovudina – AZT). Desde o início da epidemia de aids, várias mudanças em suas características clínicas e epidemiológicas foram progressivamente referidas, sendo a descoberta e introdução da terapia antirretroviral combinada, o principal determinante de melhoria em todos os indicadores que englobam a questão do HIV/Aids (BRASIL, 2015).

Ainda nessa década, surgiu na esfera internacional o exame de carga viral (CV), e anos depois um segundo exame, a contagem de LT-CD4+. O primeiro começou a ser utilizado para fins de diagnóstico da doença e, posteriormente começou a ser empregado em conjunto com a contagem de LT-CD4+ para monitoramento da doença e avaliação da eficácia da TARV (GUZMÁN, IRIART, 2009).

A infecção pelo HIV tem sido considerada uma doença de caráter crônico evolutivo e potencialmente controlável, desde o surgimento da TARV e da disponibilização de marcadores biológicos, como LT-CD4+ e carga viral considerados indicadores para o monitoramento de progressão da infecção/doença. Tais avanços tecnológicos contribuíram de forma positiva para a vida das pessoas que vivem e convivem com o HIV (BRASIL, 2015).

Nos últimos anos da década de 80 e início dos anos 90, a transmissão heterossexual sem proteção passou a ser a principal via de transmissão do HIV, a qual vem apresentando maior tendência de crescimento em anos recentes, caracterizando o processo de feminização

devido a expressiva participação das mulheres na dinâmica da epidemia, acompanhada de um importante percentual de casos por transmissão materno-infantil. A razão homem/mulher com aids passou de 28:1, em 1985, para 17:1, em 2012, evidenciando o reflexo do comportamento sexual da população associado a aspectos de vulnerabilidade biológica da mulher (BRASIL, 2012). Quanto à distribuição por sexo, foram registrados no Brasil, desde 1980 até junho de 2016, 548.850 (65,1%) casos de Aids em homens e 293.685 (34,9%) de casos em mulheres (BRASIL, 2016).

Outras mudanças presentes na incidência do HIV/aids, foi acometer pessoas com menor nível de escolaridade, o que foi denominado processo de pauperização, pois no início a epidemia atingia estratos sociais de maior instrução. É importante salientar também o processo de interiorização, ou seja, a propagação da epidemia para um número cada vez maior de municípios pequenos (menos de 50 mil habitantes) distantes das principais áreas metropolitanas. Logo, a epidemia que anteriormente se restringia a determinados grupos de pessoas, considerados grupos de risco, passou ao longo dos anos a acometer nova população vulnerável, surgindo assim, uma classificação mais recente denominada como “comportamento de risco”, valorizando o conceito de vulnerabilidade e a compreensão de que todos os indivíduos são vulneráveis à aquisição do HIV (SOUSA et al, 2012).

A maior concentração dos casos de Aids no Brasil está entre os indivíduos com idade entre 25 e 39 anos em ambos os sexos; entre os homens, essa faixa etária corresponde a 53,0% e entre as mulheres 49,4% do total de casos desde 1980 a junho de 2016. Nos últimos dez anos observou-se um aumento na taxa de detecção em homens entre 15 a 24 anos, e com mais de 60 anos, triplicando entre os com 15 a 19 anos. Entre as mulheres houve uma tendência de queda em quase todas as faixas etárias nos últimos dez anos, sendo que em 2015 a maior incidência foi observada entre os 35 a 39 anos (BRASIL, 2016).

A taxa de detecção tem se mantido estável nos últimos 10 anos, com uma média de 20,7 casos /100 mil habitantes, mas com variações regionais importantes. Enquanto neste período houve queda de 23,4% na região Sudeste, nas regiões Norte e Nordeste observaram-se aumentos na detecção de Aids de 61,4% e 37,2%, respectivamente (BRASIL, 2016).

A distribuição proporcional dos casos de Aids no Brasil, segundo região, mostra uma concentração dos casos nas regiões Sudeste e Sul, correspondendo a 53,0% e 20,1% do total de casos identificados de 1980 até junho de 2016. A região Nordeste ficou em terceiro lugar, com 15,1% dos casos. Nos últimos cinco anos (2011 a 2015), a região Norte apresentou uma média de 3,9 mil casos ao ano; o Nordeste, 8,6 mil; o Sudeste, 16,8 mil; o Sul, 8,7 mil; e o Centro-Oeste, 2,8 mil. Em 2015, o ranking da taxa de detecção de Aids indicou que os

Estados do Rio Grande do Sul e Santa Catarina apresentam as maiores taxas e o Acre apresentou a menor taxa (BRASIL, 2016).

Na Paraíba a taxa de detecção de Aids passou de 9,8 casos por 100 mil habitantes em 2005 para 13,9 casos em 2015, sendo a maior taxa no Estado desde o início da epidemia, sendo que na capital João Pessoa essa taxa chegou a 28,8 casos por 100 mil habitantes em 2015 (BRASIL, 2017).

3.2 O ADVENTO DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL E SEU IMPACTO NA MORBIMORTALIDADE POR HIV/AIDS

No Brasil, desde a introdução e disponibilização universal da terapia antirretroviral de alta potência, a partir de 1996, verificou-se uma queda importante do coeficiente global de mortalidade por aids, aumento da sobrevivência e melhora da qualidade de vida das pessoas vivendo com HIV/Aids (BRASIL, 2013; BRASIL, 2014).

O Brasil foi o primeiro país em desenvolvimento a adotar uma política pública de acesso gratuito e universal ao tratamento antirretroviral para aids. A atuação brasileira no tratamento da doença destacou-se por seu pioneirismo no plano internacional, revelando a possibilidade de custear tais medicamentos mesmo diante da dinâmica do mercado global. A terapia antirretroviral (TARV) tem como objetivo principal retardar a progressão da doença, baseada na utilização de drogas que interferem no ciclo reprodutivo do HIV, inibindo a replicação viral, permitindo a recuperação do sistema imunológico do paciente e consequentemente reduzindo a morbidade, mortalidade e melhorando a qualidade de vida das pessoas que tem o vírus ou daquelas que já apresentam a imunodeficiência (BRASIL, 2008b).

Inicialmente foi desenvolvido a zidovudina (AZT) em 1987, um inibidor da enzima transcriptase reversa e logo depois surgiram novos antirretrovirais de distintas classes: inibidores de transcriptase reversa nucleosídeos a partir de 1991, em seguida os inibidores de protease a partir do final de 1995, e os inibidores de transcriptase reversa não nucleosídeos, disponibilizados em junho de 1996. Além dos inibidores de fusão que surgiram em 2003 (NUNES et al., 2008; GUZMÁN, IRIART, 2009; ROSSI et al., 2012).

Com a distribuição do primeiro antirretroviral na rede pública de saúde e surgimento de novos inibidores de transcriptase reversa, didanosina (ddI) e zalcitabina (DDC) nos primeiros anos da década de 1990, os antiviróticos mostraram-se capazes de promover um discreto aumento na sobrevida quando associados com o AZT, iniciando então a chamada época da terapia dupla (RACHID; SCHECHTER, 2001).

Em 1997, o tratamento com os antirretrovirais foi aprimorado com a criação da Rede Nacional de Laboratórios destinada a realização de exames, e, em 1999, com a realização da genotipagem o que favoreceu o acompanhamento dos pacientes infectados pelo HIV (SCHILKOWSKY, 2008). Em 1998, já estavam disponíveis na rede pública de saúde também a didanosina (ddI), zalcitabina (ddC), zidovudina (AZT) na formulação injetável, lamivudina (3TC), estavudina (d4T), nevirapina, delavirdina, saquinavir, indinavir, ritonavir e nelfinavir. Neste mesmo ano, o programa passou a beneficiar cerca de 68 mil pessoas vivendo com HIV/Aids (BRASIL, 1999).

Os avanços no tratamento, foram incontestáveis, principalmente no que diz respeito à busca por novos e mais sofisticados fármacos e pelo aprimoramento dos já existentes, de maneira a contribuírem para a adesão ao tratamento, seja reduzindo a quantidade de doses diárias ou de comprimidos (MARTA et al., 2014). Esse progresso na área gerou diminuição considerável da mortalidade, da quantidade de internações hospitalares e proveu expressiva melhora na qualidade de vida das pessoas submetidas ao tratamento (BRASIL, 2008b).

Atualmente, estão disponíveis mais de 20 medicamentos antirretrovirais, dos quais 11 são fabricados aqui no Brasil, divididos em seis classes: inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN), inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN), inibidores da protease (IP), inibidor de fusão, inibidor CCR5 e inibidor de integrase (BRASIL, 2015).

Na primeira década da epidemia, a aids possuía como características marcante sua alta letalidade. Cerca de 50% dos pacientes morriam em menos de 6 meses após o diagnóstico da primeira infecção oportunista ou doença associada (BRITO et al., 2001; LEMOS; VALENTE, 2001; MARINS et al., 2002). Com a universalização do acesso aos medicamentos, a terapia antirretroviral de alta atividade apresentou mudança substancial nas condições de sobrevivência após o diagnóstico por aids (BRASIL, 2015).

Atualmente recomenda-se o início de terapia antirretroviral logo após o diagnóstico, independentemente da contagem de LT-CD4+, na perspectiva de redução da progressão para a doença e da transmissibilidade do HIV (BRASIL, 2015). Essa recomendação é justificada pela existência de ensaios clínicos aleatorizados demonstrando que o início tardio da TARV para pacientes sintomáticos ou com número de LT-CD4+ inferior a 200 células/mm³ ocasiona aumento da mortalidade e de progressão para a aids (BRASIL, 2010).

A eficácia da TARV é comprovada na literatura científica, porém a efetividade dela depende especialmente da adesão dos pacientes aos medicamentos antirretrovirais. A falta da adesão entre os usuários a terapia ainda favorece o dano ao sistema imunológico, que se

reflete em baixos níveis de LT-CD4+, que tem como consequências a progressão para a aids e o aumento da chance de manifestação de infecções oportunistas causadas por diversos fungos, helmintos, protozoários, bactérias, vírus e em certos casos algumas formas de neoplasia (SILVA, 2015).

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes terapêuticas (2015) para manejo da infecção pelo HIV em adultos, a primeira linha de tratamento, a terapia inicial, deve sempre incluir combinações de três antirretrovirais, sendo dois ITRN/ITRNt associados a um ITRNN. Em caso de contraindicação ao uso desses antirretrovirais deve ser reestruturados imediatamente o esquema terapêutico para a segunda linha de tratamento com 2 ITRN + IP/r. Existem algumas situações clínicas nas quais a terapia inicial deve ser particularizada, tais como: gestação, coinfeção de Hepatite B, Tuberculose, e nefropatia.

A terapêutica não requer somente tomar o medicamento apropriado, mas depende também da adequação de sua tomada, respeitando os cuidados com a alimentação e as precauções específicas, além de prevenir efeitos secundários e interações (GRANICH, 2015). Apesar dos benefícios da evolução da TARV, as PVHA depararam-se também com os danos advindos da toxicidade acarretada por essas drogas. As principais consequências são as alterações metabólicas, que em alguns casos desencadeiam a síndrome metabólica (constituída pela dislipidemia, resistência insulínica, anormalidade na distribuição de gordura corporal e hipertensão arterial) e a lipodistrofia, caracterizada como uma distribuição desordenada do tecido adiposo nas várias partes do corpo, impactando negativamente na vida dos pacientes acometidos (DIEHL et al., 2008).

Estudo realizado em São Paulo por Tancredi e Waldman, (2014) avaliou a sobrevida nos seguintes períodos: no pré- (1988-1996) e pós-HAART (1997-2003). Os pacientes diagnosticados com aids de 1988 a 1993 apresentaram um tempo médio de sobrevivência de 13,4 meses (1,1 anos) e a probabilidade de sobreviver ao período máximo do seguimento de 108 meses (9 anos) foi de 10,6%. Entre os diagnosticados de 1994 a 1996, a probabilidade de sobrevivência ao final do período foi de 24,4% e o tempo médio de sobrevivência foi de 22,3 meses (1,8 anos) e no último período estudado (1997-2003), observou-se sobrevivência de 72,0% ao final dos 108 meses, ou seja, mais de 50% dos pacientes estavam vivos no final do seguimento. Nos três períodos estudados (1988-1993, 1994-1996, 1997-2003) a sobrevida apresentou-se em concordância com a disponibilidade de três diferentes regimes de drogas, evidenciando aumento na sobrevivência entre aqueles diagnosticados com aids no período pós-HAART (1997-2003) em comparação com os demais períodos estudados.

Na região Nordeste do Brasil, estudo realizado por Medeiros et. al. (2017) entre 2007 a 2013, com 1993 casos notificado em hospital de referência de João Pessoa-PB, demonstrou que a probabilidade de sobreviver por um ano foi de 95,4% e de 86,3% em cinco anos, com tempo de sobrevida mediano de 15,5 meses.

3.3 CAUSAS BÁSICAS E PADRÕES DE CAUSAS ASSOCIADAS AO ÓBITO DE PESSOAS COM HIV/AIDS

No que se refere à mortalidade por Aids, desde 1980 até dezembro de 2015, foram notificados no Brasil 303.353 óbitos cuja causa básica foi a aids (CID10: B20 a B24), sendo 21,1% no Nordeste. Do total de óbitos por aids registrados no Brasil, 215.212 (70,9%) ocorreram entre homens e 88.016 (29,1%) entre mulheres. A razão por sexo manteve-se em 20 óbitos em homens para cada 10 óbitos em mulheres em 2006 e 2015. Em relação à faixa etária, não existem diferenças expressivas em 2015 entre os coeficientes de mortalidade por sexo em indivíduos de até 19 anos de idade. Em todas as demais faixas etárias, o coeficiente de mortalidade é maior em homens. Entre os jovens de 15 a 19 anos e entre os maiores de 50 anos, observa-se uma tendência de aumento dos óbitos. Além disso, para o sexo masculino, também se verifica uma tendência de aumento na faixa etária de 20 a 24 anos, passando de 2,7 óbitos/100 mil hab. em 2006 para 3,3 em 2015 (BRASIL, 2016).

Outro aspecto preocupante é a alta proporção de óbitos por aids notificados no Sinan pelo critério excepcional óbito. Do total de casos de aids identificados no Brasil desde o início da epidemia (1980) até junho de 2013, cerca de 9,0% só foram conhecidos após o óbito, caracterizando uma falha no sistema de vigilância epidemiológica (BRASIL, 2013).

A aids sofreu mudanças substanciais em seu prognóstico, deixando de ser uma doença terminal, com progressão rápida e de alta letalidade, tornando-se uma doença de condição crônica, enquanto doença tratável, clinicamente “manejável” com possibilidades de complicações e surgimento de comorbidades em longo prazo (ALENCAR et al., 2008; GADELHA, et al., 2002;)

Alguns aspectos foram responsáveis para que a doença fosse redefinida como condição crônica pela Organização Mundial de Saúde: os avanços no conhecimento sobre a história natural da infecção pelo HIV; a possibilidade de monitorar a progressão da doença com o surgimento de marcadores laboratoriais tais como os exames de LT-CD4+ e de carga viral; e o surgimento e avanços do tratamento antirretroviral. Esses aspectos tiveram impacto

sobre a alteração dos padrões de mortalidade por aids (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2005).

Tradicionalmente, a mortalidade é apresentada por meio de uma única causa, denominada causa básica de morte. A Organização Mundial da Saúde define a causa básica de morte como “a doença ou lesão que inicia a cadeia de eventos patológicos que conduziram diretamente a morte”. Constitui-se, portanto, em um dado estatístico simples, unidimensional e de fácil compreensão, sendo um indicador bem aceito de mortalidade (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2005).

Entretanto, apesar das vantagens intrínsecas, existem limitações quanto ao seu uso para a descrição e análise da mortalidade. Dado que apenas uma causa é apresentada, as demais afecções informadas pelo médico na declaração de óbito não são levadas em consideração. Entretanto, a morte raramente se deve a uma causa somente, dessa exclusão participam as complicações da causa básica de morte e condições de co-morbidade (SANTO, 2007).

Estudo realizado por Ferreira (2017), evidenciou que grande parte dos óbitos tiveram múltiplos diagnósticos. Nesse contexto, as doenças mais frequentes no modelo “HIV/aids causa básica” e no “HIV/aids causas múltiplas” foram a septicemia, seguida das pneumonias, insuficiência respiratória e tuberculose. Contudo, houve diferenças entre os modelos: a toxoplasmose, as doenças do sangue e órgãos hematopoiéticos, a desnutrição e as neoplasias resultantes da AIDS tiveram proporcionalmente mais importância no modelo “HIV/aids causa básica”; a insuficiência renal, as doenças do aparelho circulatório, as outras doenças do aparelho digestivo e o restante das neoplasias tiveram proporcionalmente maior destaque no modelo “HIV/ aids causas múltiplas”.

Pereira et al. (2007), utilizando-se de modelos matemáticos (Grade of membership – GoM), para identificar causas múltiplas de morte relacionadas a aids no ano de 2001 em residentes das cidades de São Paulo e Santos, descreveram três perfis de causa morte. O primeiro perfil relacionado com as causas de morte identificadas no período considerado “pré-TARV” potente, com predominância de doenças oportunistas (Tuberculose, Doença pelo HIV, Candidíase, Micoses, Toxoplasmose, Pneumonia, Doença do aparelho respiratório).

Um segundo perfil que mescla a característica de doenças “pré” e “pós- TARV”: tuberculose; hepatites A e doenças do fígado; doença pelo HIV; citomegalovirose; candidíase e micose; toxoplasmose; neoplasias relacionadas diretamente (Sarcoma de Kaposi e Linfoma não-Hodgkin) e indiretamente ao HIV; anemias e doenças do sangue; diabetes; desnutrição;

demais doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas; doenças do sistema nervoso; e doenças do aparelho digestivo (exceto do fígado) (PEREIRA et al., 2007).

O terceiro e último perfil denominado de "perfil de doenças não relatadas como diretamente relacionadas ao HIV/Aids", onde não estava presente a doença pelo HIV, e que poderiam contribuir para captar casos em que a doença pelo HIV não foi mencionada: doenças infecciosas intestinais, doenças bacterianas, infecções virais do sistema nervoso central, infecções virais com lesões de pele e mucosas; transtornos mentais devidos ao uso de álcool e drogas; demais transtornos mentais e comportamentais; doenças do aparelho circulatório; e doenças do aparelho respiratório (exceto pneumonias) (PEREIRA et al., 2007).

As causas de morte diretamente relacionadas à aids e suas doenças oportunistas também vêm caindo, com aumento das causas não associadas diretamente ao HIV, tais como os eventos cardiovasculares e o diabetes mellitus, configurando um novo perfil da doença em populações que têm acesso ao tratamento (PALELLA et al., 2006).

Atualmente tornaram-se relevante outras causas de morbidade e mortalidade em pacientes infectados pelo HIV. A OMS estima que, em 2030, as doenças cardiovasculares estarão entre as três principais causas de morte em indivíduos com HIV. Diversos fatores contribuem para o risco cardiovascular entre estes indivíduos, como o próprio vírus, a terapia antirretroviral (TARV), o aparecimento de dislipidemia, o desenvolvimento de alterações do metabolismo da glicose, além dos hábitos de vida. Estudo realizado por Smart (2006) mostrou aumento de 60% do risco relativo de eventos cardiovasculares em pacientes que interromperam a TARV. Em outro estudo, Samaras et al. (2008) demonstrou que pacientes com HIV apresentaram um risco cardiovascular dobrado quando comparados a indivíduos sem infecção por esse vírus.

3.4 MÉTODO ESTATÍSTICO

As informações em saúde constituem recursos primordiais para o desenvolvimento do conhecimento e para a inovação em saúde, sendo essenciais para guiar as políticas, o planejamento, a avaliação e subsidiar o processo decisório. Atualmente os equipamentos e softwares permitem a manipulação de grande quantidade de dados, o que veio a dinamizar o emprego dos métodos estatísticos, com crescente ascensão nas mais variadas áreas de conhecimento, com destaque expressivo na área da saúde, viabilizando a tomada de decisão relativas a problemas de saúde pública, desde os mais simples até os mais relevantes, como a epidemia do HIV/Aids (SALSBURG, 2009; IGNÁCIO, 2010).

Uma das grandes vantagens da utilização de modelos estatísticos para a descrição e representação do conhecimento científico em geral, e, em particular, do conhecimento epidemiológico, está na possibilidade de afirmações probabilísticas (CARVALHO, 2011). Entendendo que a estatística é uma ferramenta eficaz para elucidar problemáticas nos diferentes contextos, optou-se por aplicar algumas de suas técnicas para responder as indagações desse estudo, de modo que os resultados possam contribuir para investigação da sobrevida de pessoas vivendo com HIV/Aids e o impacto dos fatores associados ao óbito dessa população.

3.4.1 Análise de sobrevivência

Nos últimos 20 anos técnicas de análise de sobrevivência vêm sendo bastante utilizadas devido a sua aplicabilidade em diversas áreas, podendo-se destacar a área de saúde e engenharias. O avanço computacional, por meio de equipamentos e programas vem permitindo que grandes quantidades de dados possam ser processados e analisados em um curto período de tempo revolucionando os campos das pesquisas com os resultados alcançados e viabilizando o processo decisório (COLOSIMO; GIOLO, 2006).

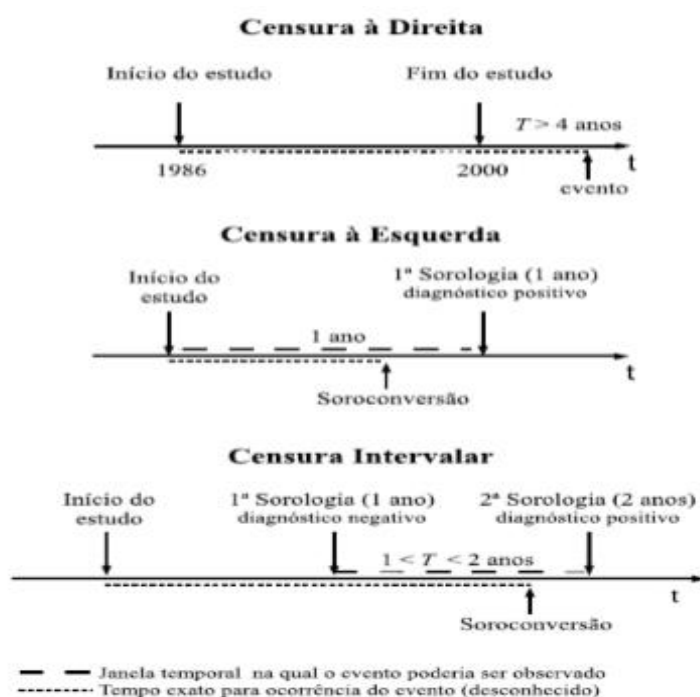
A análise de sobrevivência, eventualmente chamada de análise de sobrevida, é utilizada quando o tempo for o objeto de interesse, sendo esse definido como o tempo até a ocorrência de um evento. (CARVALHO, 2011). Esse tempo, referido como tempo de falha, pode ser por exemplo, o tempo até o óbito, até a cura de determinada doença, ou até a recidiva (COLOSIMO; GIOLO, 2006). Para o estudo proposto, a variável resposta será dada pelo tempo decorrido entre o diagnóstico do HIV e o óbito causado pela doença.

A censura, definida como a observação parcial da reposta, é uma das principais características dos dados de sobrevivência. Dizemos que uma observação é censurada, quando não é possível observar a ocorrência do evento de interesse. A análise de sobrevivência permite incorporar os dados censurados, o que não seria possível utilizando outras técnicas estatísticas. (COLOSIMO; GIOLO, 2006).

A ocorrência de censuras pode ser ocasionada por diversas situações, notadamente na área da saúde estas podem estar relacionadas ao indivíduo ou intrínseca ao próprio estudo. Existem três tipos de censura para a análise de sobrevivência: censura à direita, censura à esquerda e censura intervalar (Figura 1). A censura à direita é a mais corriqueira nos estudos que se aplicam a análise de sobrevivência. Nesse caso, a informação referente à resposta se resume ao conhecimento de que o tempo de falha é superior àquele tempo observado. A

censura à esquerda acontece quando o momento da ocorrência do evento não é conhecido, mas é sabido que o tempo de falha é menor que o tempo observado. E o último tipo de censura, a intervalar, é caracterizado pela ocorrência do evento entre tempos conhecidos (COLOSIMO, GIOLO, 2006; CARVALHO et al., 2011). Uma vez que foi verificada a ocorrência do evento de interesse para todos os participantes, não teremos, nesse estudo, a presença de observações censuradas.

Figura 1 - Tipos de censuras na análise de sobrevivência.



Fonte: CARVALHO et al., 2011.

O tempo de falha é geralmente especificado por duas funções: função de sobrevivência que é a probabilidade do tempo de sobrevivência ser maior que um tempo t e a função de risco conceituada como a probabilidade instantânea do evento acontecer em um intervalo de tempo condicionada à sua não ocorrência no início do intervalo, dividida pelo comprimento do intervalo.

Considerando T como o tempo de sobrevivência, uma variável aleatória, não negativa, a função de sobrevivência, denominada por $S(t)$, é definida por:

$$S(t) = P(T > t),$$

onde t é algum tempo observado.

A função de risco $h(t)$ (hazard function) é obtida por:

$$h(t) = \frac{\lim_{\epsilon \rightarrow 0} \mathbb{I}(\Pr[(t \leq T < t + \epsilon) | T \geq t])}{\epsilon},$$

no qual o ϵ é denominado de incremento de tempo infinitamente pequeno.

A função de risco acumulado, $\Lambda(t)$, mensura o risco de ocorrência de determinado evento até o tempo t . Equivale ao somatório de todos os riscos de todos os tempos até o instante t . É considerada uma função monótona, não decrescente e expressa matematicamente na seguinte equação:

$$\Lambda(t) = \int_0^t h(u) du$$

Adicionalmente, a função densidade de probabilidade $f(t)$ é dada por:

$$f(t) = \lim_{\epsilon \rightarrow 0^+} \frac{\Pr(t \leq T < t + \epsilon)}{\epsilon}.$$

Na análise de sobrevivência, o estimador de Kaplan-Maier é um dos mais empregados. Trata-se de um estimador não paramétrico da função de sobrevivência (COLOSIMO; GIOLO, 2006), sendo representado por:

$$\hat{S}(t) = \prod_{j: t_j < t} \left(1 - \frac{d_j}{n_j}\right),$$

em que d_j é o número de falhas em t_j , $j = 1, \dots, k$ com $t_1 < t_2 < \dots < t_k$ tempos distintos e ordenados de falha e n_j o número de indivíduos que não falharam e não foram censurados até o instante imediatamente anterior a t_j .

A expressão leva em consideração o fato de que a ocorrência dos eventos são independentes e, conseqüentemente, a função de sobrevivência é estimada utilizando o produto das probabilidades de sobrevivência até o tempo t (CARVALHO et al., 2011).

Para investigar, se há diferenças significativas na curva de sobrevivência entre grupos, é necessária a aplicação de testes de hipóteses. Geralmente, o teste utilizado é o de log-rank,

por ser mais simples e semelhante ao teste qui-quadrado, que compara os valores observados com os valores esperados, admitindo as seguintes hipóteses (CARVALHO et al., 2011):

H0: não existem diferenças entre as curvas de sobrevivência dos grupos;

H1: existem diferenças entre as curvas de sobrevivência dos grupos;

O teste log-rank compara a distribuição da ocorrência dos eventos observados em cada estrato com a distribuição que seria esperada se a incidência fosse igual em todos os estratos. Se a distribuição observada for equivalente a distribuição esperada, dizemos que a curva de sobrevivência dos pacientes pertencentes ao estrato é equivalente à curva de sobrevivência dos pacientes em geral, ou seja, essa variável não afeta a sobrevivência (CARVALHO et al., 2011).

O teste de Peto é uma modificação do teste log-rank que dá maior peso a sobrevivência em tempos menores, ou seja, às diferenças (ou semelhanças) no início da curva. A justificativa para isso é que os tempos iniciais concentram a maior parte dos dados, e por isso são mais informativos (CARVALHO et al., 2011).

A análise não-paramétrica não permite estimar o efeito da covariável na sobrevivência, mas apenas comparar e testar a igualdade entre as curvas de sobrevivência estratificadas por variável. Para este fim, é necessário fazer uso de um modelo de regressão. O modelo de regressão paramétrico busca modelar a relação entre diversas variáveis de interesse e o tempo de sobrevivência. Diversas distribuições de probabilidade podem ser adotadas para se ajustar a distribuição do tempo de sobrevivência T, tais como as distribuições Exponenciais, Weibull e Log-normal (CARVALHO et al., 2011).

Primeiramente, realiza-se uma análise para a escolha da distribuição probabilística que melhor se ajusta aos dados. Foram realizadas duas análises por método gráfico e o teste da razão de verossimilhanças. O primeiro método gráfico consiste na comparação da função de sobrevivência do modelo com a função de sobrevivência obtida pelo estimador de Kaplan-Meier. A distribuição mais adequada é aquela cuja curva de sobrevivência esteja mais próxima da curva de sobrevivência obtida a partir do estimador de Kaplan Meier. O segundo método gráfico consiste na linearização da função de sobrevivência, tendo como ideia básica a construção de gráficos que sejam aproximadamente lineares. Após realizar o procedimento para escolha da melhor distribuição, obtivemos a distribuição log-normal e Weibull como mais adequadas para representar os dados de sobrevivência.

A distribuição log-normal é muito utilizada para caracterizar tempos de vida de produtos e indivíduos. A transformação exponencial de T segue uma distribuição normal com

parâmetros μ e σ^2 , em que μ é a média do logaritmo do tempo de falha, assim como σ é o desvio padrão. A função de densidade é dada por:

$$f(t) = \frac{2}{\sqrt{2\pi}\sigma} \exp \left[-\frac{1}{2} \left(\frac{\ln(t) - \mu}{\sigma} \right)^2 \right], t > 0$$

As funções de sobrevivência e de taxa de falha de uma variável log-normal não apresentam uma forma analítica explícita e são, desse modo, representadas respectivamente, por:

$$s(t) = \Phi \left(\frac{-\log(t) + \mu}{\sigma} \right)$$

$$h(t) = \frac{f(t)}{S(t)}$$

A distribuição exponencial é simples e poucas situações na prática são adequadamente ajustada por esta distribuição. A distribuição de Weibull apresenta a distribuição exponencial como caso particular e é bastante popular por apresentar uma variedade de formas. Considerando os parâmetros de forma γ e de escala α , as funções de sobrevivência e de risco são dadas respectivamente por:

$$S(t) = \exp \left\{ - \left(\frac{t}{\alpha} \right)^\gamma \right\}$$

$$h(t) = \frac{\gamma}{\alpha^\gamma} t^{\gamma-1}$$

A avaliação adequada do modelo ajustado é fundamental para análise dos dados. Diversos resíduos têm sido propostos na literatura para avaliar o ajuste do modelo, entre eles, temos os seguintes: resíduos Cox-Snell, resíduos padronizados, resíduos martingal e resíduos deviance.

Os resíduos de Cox-Snell auxiliam a examinarmos o ajuste global do modelo, sendo determinado por:

$$\hat{e}_i = \hat{\Lambda}(t_i/x_i),$$

em que $\hat{\Lambda}(\cdot)$ é a função de taxa de falha acumulada do modelo ajustado. Para os modelos de regressão Weibull e log-normal, os resíduos de Cox-Snell são dados respectivamente por:

$$\text{Weibull: } \hat{e}_i = [t_i \exp\{-x_i' \hat{\beta}\}]^{\gamma},$$

$$\text{Log-normal: } \hat{e}_i = -\log \left[1 - \Phi \left(\frac{\log(t_i) - x_i' \hat{\beta}}{\hat{\sigma}} \right) \right].$$

Os resíduos $\hat{e}_i$ devem seguir uma distribuição exponencial padrão se o modelo for adequado, onde o gráfico $\hat{e}_i$ versus $-\log(\widehat{S(\hat{e}_i)})$ deve ser aproximadamente uma reta com inclinação 1, quando o modelo investigado for adequado.

A utilização dos resíduos padronizados é equivalente ao dos resíduos Cox-Snell considerando a linearização dos modelos Weibull e Log-Normal, ou seja, utilizando $Y = \log(T)$. Logo, os resíduos padronizados são quantificados por:

$$\hat{v}_i = \frac{(y_i - x_i' \hat{\beta})}{\hat{\sigma}}, \text{ com } y = \log(t_i).$$

Quando o modelo log-normal é adequado os resíduos padronizados seguem uma distribuição log-normal padrão. Por outro lado, quando o modelo de regressão weibull for adequado, esses resíduos devem ser uma amostra censurada da distribuição valor extremo padrão.

Os resíduos Martingal, que são úteis para determinar a forma funcional de uma covariável, são determinados por:

$$\hat{m}_i = \delta_i - \hat{e}_i,$$

onde δ_i é a variável indicadora de censura e $\hat{e}_i$, os resíduos de Cox-Snell.

Já os resíduos Deviance nos modelos de regressão paramétrico, auxiliam a identificação de pontos atípicos (*outliers*) e são determinados por:

$$\hat{d}_{i=\text{sinal}(\hat{m}_i)} [-2(\hat{m}_i + \delta_i \log(\delta_i - \hat{m}_i))]^{1/2}$$

Se o modelo for adequado, esses resíduos devem apresentar um comportamento aleatório em torno de zero.

Outro modelo muito utilizado na análise de sobrevivência, é o modelo de regressão de Cox, por ser mais flexível e não exigir uma distribuição estatística para a variável tempo como os demais modelos paramétricos, demandando apenas que se tenha uma proporcionalidade dos riscos ao longo do tempo observado. Esse risco pode ser escrito em função também do risco acumulado ou da sobrevivência (COLOSIMO, GIOLO, 2006; CARVALHO et al., 2011).

Também denominado como modelo de taxas de falha proporcionais, trás o conceito de regressão para a análise de sobrevivência, a partir de uma técnica semi-paramétrica que investiga a relação entre as variáveis independentes e o risco de falha (FÁVERO et al., 2009). O modelo de regressão mais amplamente utilizado para dados de sobrevivência ajusta a função de risco $h(t)$, considerando um risco basal $h_0(t)$ e incluindo o vetor de covariáveis x , de forma que:

$$h(t) = h_0(t) \exp(x_1 \beta_1 + x_2 \beta_2 + \dots x_p \beta_p) = h_0(t) \exp(x\beta).$$

Ou seja, as covariáveis têm um efeito multiplicativo sobre a função de risco. A razão entre os riscos de ocorrência do evento de dois indivíduos i e j , com covariáveis $x_i = (x_{i1}, x_{i2}, x_{i3})$ e $x_j = (x_{j1}, x_{j2}, x_{j3})$ é:

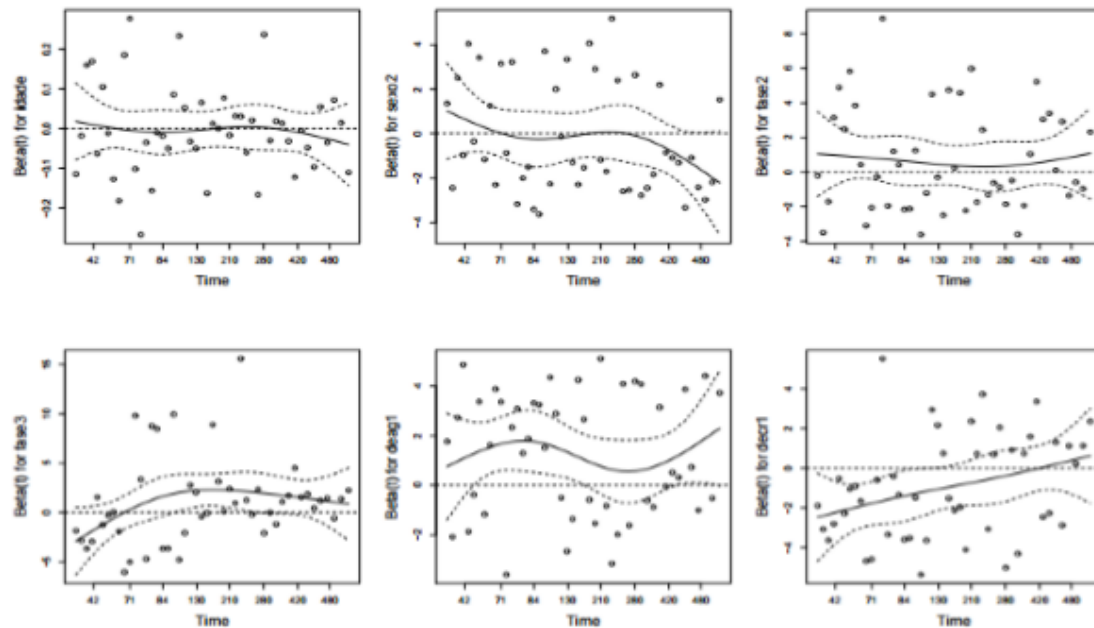
$$\frac{h_i(t)}{h_j(t)} = \frac{\exp(x_i \beta_i)}{\exp(x_j \beta_j)}$$

Observa-se que a razão de risco não depende do tempo, desse modo um indivíduo que apresentar, por exemplo, uma taxa de falha igual a três vezes a de um segundo indivíduo no início do estudo, esta permanecerá a mesma ao longo de todo o período observado (COLOSIMO, GIOLO, 2006; CARVALHO et al., 2011).

Considerando que, no modelo de regressão de Cox, o princípio básico é a proporcionalidade dos riscos, é necessário que esta suposição seja averiguada, de tal forma que o modelo possa estimar o efeito das variáveis independentes com mais confiança. Esta suposição pode ser avaliada através de diferentes técnicas e testes estatísticos, incluindo também métodos gráficos (COLOSIMO, GIOLO, 2006).

Um desses métodos gráficos é a análise dos resíduos padronizados de Schöenfeld (Figura 2). Esses resíduos permitem avaliar a presença de proporcionalidade ao longo do tempo, se o modelo for apropriado, o gráfico não deve apresentar tendências ao longo do tempo. (COLOSIMO, GIOLO, 2006).

Figura 2 – Gráficos dos resíduos padronizados de Schöenfeld



Fonte: COLOSIMO, GIOLO, 2006.

No entanto, segundo Colosimo e Giolo (2006), toda técnica que se utiliza gráficos está sujeita a interpretações imprecisas, e depende da subjetividade do observador. Considerando esse risco, para averiguar a existência ou não de proporcionalidade, pode-se aplicar juntamente a esse método gráfico um teste de hipótese para garantir a fidedignidade das conclusões. As hipóteses a serem testadas são as seguintes:

H0: há taxas de falhas proporcionais;

H1: não há taxas de falhas proporcionais;

4 CONSIDERAÇÕES METODOLÓGICAS

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo epidemiológico longitudinal, analítico do tipo coorte histórica (retrospectivo), de abordagem quantitativa, realizado a partir de dados de fontes secundárias que compreendeu a investigação dos casos de óbitos associados ao HIV/aids ocorridos entre o ano de 2007 a 2015, de pessoas acompanhadas em dois Serviços de Assistência Especializada (SAE) (DST/HIV/Aids), referência no estado da Paraíba, localizados em João Pessoa.

4.2 CENÁRIO DO ESTUDO

O Estado da Paraíba tem uma área de 56.469, 778 Km², com uma população de 4.025.558 habitantes, distribuídos em 223 municípios, e organiza-se administrativamente em 4 macrorregiões assistenciais de saúde de acordo com as características demográficas, socioeconômicas, sanitárias, epidemiológicas, de acessibilidade, de oferta de serviços de saúde e relações intermunicipais (PARAÍBA, 2015; IBGE, 2017). O município de João Pessoa representa a sede da primeira macrorregião de saúde que concentra os serviços especializados e de alta complexidade para a maioria das doenças e agravos epidemiologicamente relevantes na região, incluindo a infecção pelo HIV e aids.

A rede de atenção especializada em João Pessoa conta com o Hospital universitário Lauro Wanderley (HULW) referência em acompanhamento materno-infantil e o Complexo Hospitalar de Doenças Infectocontagiosas Dr. Clementino Fraga (CHCF), referência no estado da Paraíba para o tratamento de pessoas com DST/HIV/Aids/hepatites virais, tuberculose e hanseníase, sendo o serviço pioneiro no diagnóstico e tratamento do HIV/Aids no estado, e responsável pela realização de ações de atendimento integral ao indivíduo, através de atividades de cunho preventivo e terapêutico, por meio de equipes multiprofissionais compostas por médicos, enfermeiros, psicólogos, assistentes sociais, nutricionistas, entre outros (BRASIL, 2017). Tais serviços ofertam atendimento ambulatorial, serviço de pronto atendimento e de internamento hospitalar, incluindo terapia intensiva (PARAÍBA, 2015).

Os serviços colaboram ainda na área do ensino e da pesquisa, sendo campo de estágio para acadêmicos de diversas ciências da saúde, e possibilitando o desenvolvimento de pesquisas para elucidar várias problemáticas na assistência as PVHA.

4.3 POPULAÇÃO, AMOSTRA, CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

A população do estudo foi constituída por 749 óbitos, notificados no SIM, entre 01 de janeiro de 2007 a 31 de dezembro de 2015, ocorridos em João Pessoa nas instituições de referência em atendimento de PVHA no Estado da Paraíba. Para a identificação desta população considerou-se o Código Internacional de Doenças – CID10, os casos em que houve diagnóstico inicial, CID principal, CID secundário e CID de causas associadas ao HIV/Aids, portanto compreendendo os CID B20.0 a B24; Z20.6; Z21 e R75 (Quadro 1).

Quadro 1 - Relação resumida dos códigos do CID10 associados à doença pelo HIV

Código	Descrição
B20 ao B24	Doença pelo HIV
Z206	Contado e exposição ao vírus da imunodeficiência humana
Z21	Estado de infecção assintomática pelo vírus da imunodeficiência humana
R75	Evidência laboratorial do vírus da imunodeficiência humana

Fonte: CID-2010.

A amostra foi definida pelo cálculo amostral para populações finitas sob nível de confiança de 95%, admitindo-se um erro amostral de 0,05. Assim, o número mínimo de indivíduos para compor a amostra foi de 136 óbitos para o Complexo Hospitalar Clementino Fraga (CHCF) e 38 para o Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW), acrescido de uma correção para uma perda potencial de 10%, ficando em 150 para o CHCF e 42 para HULW. Os 192 óbitos que compuseram a amostra foram selecionados por amostragem aleatória simples (AAS) sem reposição dos indivíduos já selecionados, utilizando método de seleção de rejeição, e o pacote “sampling” do software R. Durante a coleta de dados houve perda de 19 pacientes da amostra do HULW, devido a não localização dos prontuários pela instituição.

Constituíram critérios de inclusão na amostra: prontuários de pessoas com idade igual ou superior a 18 anos, em acompanhamento em um dos serviços utilizados como local de estudo e contendo a declaração de óbito. Constituíram critérios de exclusão prontuários com registros incompletos de informações de interesse ao estudo.

Portanto, para análise descritiva do estudo o total da amostra foi constituído de 173 óbitos, no entanto, para a análise de sobrevivência a amostra foi composta por 146 óbitos.

Optou-se por iniciar o estudo no ano de 2007 por ser o período em que foi aprovada a Instrução normativa nº 1.626/2007 que regulamenta os procedimentos e condutas para a

abordagem consentida a usuários que procuram os serviços de saúde com vistas a realizar testes de HIV e outras Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST), bem como aos que não comparecem às consultas agendadas para o acompanhamento clínico ambulatorial.

4.4 PROCEDIMENTOS DA COLETA DOS DADOS

Os dados foram coletados a partir de fontes secundárias, através de consultas aos prontuários dos usuários selecionados, iniciando a coleta pelos dados da declaração de óbito para o preenchimento de um formulário estruturado, elaborado com base no estudo desenvolvido pelo grupo de Estudos Operacionais em HIV/Aids da escola de Enfermagem de Ribeirão Preto-USP orientado nas Recomendações do Ministério da saúde para Investigação de óbito por HIV/Aids, no entanto adaptado para atender os objetivos desta pesquisa (APÊNDICE A).

O instrumento utilizado abrange 42 questões, organizadas em três seções: I- Dados sociodemográficos; II- Condições e causa dos óbitos; III- Situação e evolução do diagnóstico de HIV/aids nos óbitos; aplicado por meio de consulta individual à cada prontuário, segundo demanda do serviço, nos turnos da manhã e tarde, de segunda-feira à sábado, durante os meses de novembro a dezembro/2016.

4.5 DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS UTILIZADAS NO ESTUDO

O perfil dos 173 óbitos selecionadas para compor este estudo foi delineado a partir das suas características sociodemográficas, clínicas e imunológicas, hábitos de vida, outros agravos associados e aquelas inerentes ao tratamento medicamentoso com a TARV. As variáveis utilizadas no estudo estão apresentadas no quadro 2.

Quadro 2 – Variáveis utilizadas nas análises do estudo. João Pessoa, Paraíba, Brasil, 2018

Sociodemográficas	Sexo Idade no momento do óbito Cor/raça Comportamento sexual Estado civil Escolaridade Ocupação Município de residência
Hábitos de vida e outros agravos associados	Uso de álcool Uso de drogas ilícitas Tabagista Antecedentes psiquiátricos Provável modo de transmissão Motivo que levou a procura de um serviço de saúde para diagnóstico Tipo de serviço procurado para diagnóstico Quantidade de consultas realizada
Condições e Causa dos óbitos	Causa do óbito Causas antecedentes ao óbito Condições que contribuíram para o óbito
Situação Clínicas e imunológicas	Carga viral inicial Última Carga viral Número de internações Contagem de linfócito T CD4 inicial Última contagem de linfócito T CD4 Doenças oportunistas nos últimos 6 meses Manifestações clínicas nos últimos 6 meses Outra doença crônica associada
Condições de Tratamento (TARV)	Uso de TARV Último esquema terapêutico utilizado Classificação TARV Quantidade de esquemas TARV utilizados Ocorrência de internações hospitalares Abandono de tratamento Abandono de acompanhamento

Fonte: Dados da pesquisa. João Pessoa, Paraíba, Brasil, 2018.

4.6 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

No processamento dos dados o material coletado foi digitado em planilha eletrônica do Microsoft Office Excel 2013, armazenado e analisado através do programa R versão 3.2.4. Os procedimentos estatísticos utilizados nesta pesquisa foram as técnicas não paramétricas e os modelos paramétricos e de Cox.

Os dados foram apresentados em tabelas e/ou gráficos, trazendo melhor visualização e compreensão dos resultados. Ao termino do estudo os resultados obtidos nesta pesquisa serão divulgados e apresentados junto à instituição onde os dados foram coletados, objetivando contribuir positivamente para o controle do óbito relacionado a aids em João Pessoa.

4.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Considerando que a coleta de dados ocorreu em banco de dados que não é de domínio público, o presente projeto, o qual está vinculado ao projeto Análise de Óbitos de Pessoas com HIV/Aids, foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Paraíba, CAEE 56204016.7.0000.5188, segundo parecer de número 1.789.351. O estudo foi desenvolvido atendendo às recomendações contidas na Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde que dispõe sobre as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos.

5 RESULTADOS

5.1 PERFIL DE CASOS DE HIV/AIDS ACOMPANHADOS EM SERVIÇOS ESPECIALIZADOS QUE EVOLUÍRAM PARA O ÓBITO

Observou-se entre os casos estudados a prevalência do sexo masculino (67,1%), da faixa etária entre 30 a 49 anos (60,7%), heterossexuais (57,2%), de cor/raça parda (59,5%), solteiros (48,6%), com escolaridade entre 4 a 7 anos de estudo (31,8%), com ocupação domésticas/do lar (25,4%), agricultores/pedreiros (24,8%) e residentes em outros municípios (60,1%), conforme apresentado na tabela 1.

Tabela 1 - Distribuição de casos de óbitos associados ao HIV/Aids segundo características sociodemográficas. João Pessoa, 2018

Variáveis	Amostra total (n = 173)	
Sexo	N	%
Masculino	116	67,1
Feminino	57	32,9
Idade		
18 a 29 anos	30	17,3
30 a 49 anos	105	60,7
50 anos ou mais	38	22,0
Comportamento sexual		
Heterossexual	99	57,2
Homossexual	16	9,2
Bissexual	5	2,9
Ignorado/sem informação	53	30,6
Cor/Raça		
Parda	103	59,5
Branca	32	18,5
Preta	25	14,5
Indígena	2	1,2
sem informação	11	6,4
Estado Civil		
Solteiro	84	48,6
Casado/União Estável	51	29,5
Viúvo	14	8,1
Separado/Divorciado	10	5,8
sem informação	14	8,1
Escolaridade		
Nenhuma	32	18,5
1 a 3 anos	19	11,0
4 a 7 anos	55	31,8
8 a 11 anos	24	13,9
12 anos ou mais	9	5,2
sem informação	34	19,7
Ocupação		
Doméstica/Do lar	44	25,4
Agricultor/Pedreiro	43	24,8

Autônomo	21	12,1
Aposentado	9	5,2
Motorista	5	2,9
Desempregado	5	2,9
Estudante	2	1,2
Outros	18	10,4
sem informação	26	15
Município de residência		
João Pessoa	67	38,7
Outros municípios	104	60,1
sem informação	2	1,2

Fonte: Dados da pesquisa. João Pessoa, Paraíba, Brasil, 2018.

Em relação aos hábitos de vida relacionados à saúde, 76 (43,9%) eram etilistas, 22 (12,7%) faziam uso de drogas ilícitas; 52 (30,1%) eram tabagistas; e 17 (9,8%) possuíam antecedentes psiquiátricos, conforme apresentado na tabela 2.

Tabela 2 - Distribuição de casos de óbitos associados ao HIV/Aids segundo variáveis inerentes a hábitos de vida. João Pessoa, 2018

Variáveis		Amostra total (n = 173)
Álcool		
Usou	76	43,9
Não usou	65	37,6
sem informação	32	18,5
Tabagista		
Sim	52	30,1
Não	118	68,2
sem informação	33	19,1
Drogas ilícitas		
Usou	22	12,7
Não usou	87	50,3
sem informação	34	19,7
Antecedentes psiquiátricos		
Sim	17	9,8
Não	124	71,7

Fonte: Dados da pesquisa. João Pessoa, Paraíba, Brasil, 2018.

Quanto à situação e evolução do diagnóstico de HIV/Aids, 139 (80,3%) buscaram por diagnóstico após o aparecimento de sinais e sintomas; 76 (43,9%) apresentaram tempo de sobrevida entre o diagnóstico e o óbito de até 6 meses; 118 (68,2%) possuíam via sexual como provável modo de transmissão; 75 (43,4%) foram diagnosticados no SAE (DST/HIV/Aids); 83 (48%) não realizaram consultas com infectologista; 158 (91,3%) não realizaram consultas com outros profissionais de saúde no período entre o diagnóstico ao óbito e 146 (84,4%) não apresentaram critérios de retenção no cuidado e na cascata de cuidados contínuos conforme apresentado na tabela 3.

Tabela 3 - Distribuição de casos de óbitos associados ao HIV/Aids segundo condições do diagnóstico da infecção e acompanhamento clínico. João Pessoa, 2018

Procura do Diagnóstico	N	(%)
Aparecimento de sinais e sintomas	139	80,3
Por acaso	19	11,0
Pelo diagnóstico do parceiro	4	2,3
Curiosidade	3	1,7
Pré-Natal	3	1,7
Parto	2	1,2
Outro motivo	3	1,7
Tempo entre diagnóstico até o óbito		
Até 6 meses	76	43,9
6 meses a 2 anos	22	12,7
2 anos a 10 anos	39	22,5
> 10 anos	10	5,8
sem informação	26	15,0
Provável modo de transmissão		
Sexual	118	68,2
Desconhece	54	31,2
Tratamento/hemotransusão	1	0,6
Tipo de serviço de saúde utilizado para diagnóstico		
Serviço de assistência Especializada (DST/HIV/Aids)	75	43,4
Hospital	51	29,5
CTA	1	0,6
USF	1	0,6
Outros	45	26
Consultas com infectologista durante tratamento		
Nenhuma	83	48
Até 5 consultas	69	39,9
Mais de 5 consultas	21	12,2
Consultas com outros profissionais durante tratamento		
Nenhuma	158	91,3
Até 5 consultas	11	6,3
Mais de 5 consultas	4	2,4
Retenção na cascata de cuidados contínuos		
Retido nos cuidados contínuos	27	15,6
não está retido nos cuidados contínuos	146	84,4

Fonte: Dados da pesquisa. João Pessoa, Paraíba, Brasil, 2018.

Sobre as condições e causas dos óbitos, 43 (24,9%) apresentaram sepse como principal causa do óbito; 102 (59%) apresentaram a aids como principal causa antecedente ao óbito; 85 (49,1%) apresentaram mais de três causas antecedentes ao óbito registrado na declaração de óbito; e 120 (69,4%) não apresentaram a aids como condição contribuinte para o óbito, segundo a tabela 4.

Tabela 4 - Distribuição de casos segundo condições e causas dos óbitos por HIV/Aids. João Pessoa, 2018

Variáveis	Amostra total (n = 173)	
	n	(%)
Causa do óbito – CID10		
Sepse	43	24,9
Parada Cardíaca	34	19,7
Insuficiência respiratória aguda	31	17,9
Falência múltipla dos órgãos/coma/morte encefálica	15	8,7
Outros transtornos do aparelho circulatório e os não especificados	14	8,1
Outros	34	19,7
Sem informação	2	1,2
Causas antecedentes ao óbito		
AIDS	102	59,0
Não apresentou AIDS como causa antecedente ao óbito	71	41
Quantidade de causas antecedentes ao óbito		
Nenhuma causa antecedente	8	4,6
Até 2 causas antecedentes	80	46,2
Mais de 2 causas antecedentes	85	49,1
Contribuição para o óbito		
AIDS	53	30,6
Não refere AIDS como contribuinte para o óbito	120	69,4

Fonte: Dados da pesquisa. João Pessoa, Paraíba, Brasil, 2018.

Em relação aos exames referentes à carga viral e contagem de LT-CD4+, 74 (42,8%) e 77 (44,5%), respectivamente, não haviam realizado nenhum exame para contagem de células e verificação da carga viral; 75 (43,4%) e 75 (43,4%) não efetuaram o primeiro e o último exame de carga viral; 76 (43,9%) não realizaram o primeiro exame para contagem de linfócitos TCD4+; e 72 (41,6%) apresentaram resultado correspondente à <200 células/mm³ no último exame feito, de acordo com a tabela 5.

Tabela 5 - Distribuição de óbitos segundo variáveis relacionadas a carga viral e contagem de LT-CD4+ dos casos de óbito associados ao HIV/Aids. João Pessoa, 2018

Variáveis	Amostra total (n = 173)	
	n	(%)
Quantidade de exames de carga viral durante tratamento		
Nenhum	77	44,5
Apenas 1 exame	43	24,9
2 à 4 exames	31	17,9
5 exames ou mais	22	12,7
Quantidade de exames de linfócitos TCD4 durante tratamento		
Nenhum	74	42,8
Apenas 1 exame	47	27,2
2 à 4 exames	29	16,8
5 exames ou mais	23	13,3
Primeira carga viral		
Indetectável	14	8,1
<400 cópias	7	4,0
400-100.000 cópias	40	23,1
>100.000 cópias	37	21,4
Não realizaram exames	75	43,4
Última carga viral		
Indetectável	21	12,1
<400 cópias	5	2,9
400-100.000 cópias	40	23,1
>100.000 cópias	32	18,5
Não realizaram exames	75	43,4
Primeiro resultado de CD4		
<200 células/mm ³	76	43,9
>200 células/mm ³	30	17,4
Não realizaram exames	67	38,7
Último resultado de CD4		
<200 células/mm ³	72	41,6
>200 células/mm ³	35	20,2
Não realizaram exames	66	38,2

Fonte: Dados da pesquisa. João Pessoa, Paraíba, Brasil, 2018.

Em relação às doenças oportunistas e manifestações clínicas na ocasião do óbito, 109 (63%) apresentaram apenas uma doença oportunista, sendo a tuberculose a mais prevalente; 92 (53,2%) apresentaram apenas uma manifestação clínica, sendo a caquexia a mais prevalente (Tabela 6).

Tabela 6 - Distribuição dos casos segundo doenças oportunistas e manifestações clínicas na ocasião do óbito, nos casos de óbito associados ao HIV/Aids. João Pessoa, 2018

Variáveis	Amostra total (n = 173)	
	N	(%)
Quantidade de doenças oportunistas		
Apenas uma doença oportunista	69	35,9
Mais de uma doença oportunista	38	19,8
sem informação	36	18,8
Nenhuma doença oportunista	30	15,6
Doenças Oportunistas*		
Tuberculose	38	19,8
Nenhuma	30	15,6
Pneumonia	28	14,6
Toxoplasmose	28	14,6
Outras	26	13,5
Candidíase Oral	19	9,9
Citomegalovírus	13	6,8
Herpes Zoster	8	4,2
Criptococose	2	1
Quantidade de manifestações clínicas		
Apenas uma manifestação clínica	87	50,3
Duas manifestações clínicas	48	27,7
Três manifestações clínicas	18	10,4
Sem informação	12	6,9
Nenhuma	5	2,9
Quatro manifestações clínicas	3	1,7
Tipos de manifestações clínicas*		
Outras	95	35,4
Caquexia	66	24,6
Febre maior ou igual a 38°C, por período igual ou superior a 1 mês	54	20,1
Diarreia maior que um mês	32	11,9
Sem informação	12	4,5
Nenhuma	5	1,9
Dermatite persistente	4	1,5

* Variáveis com mais de uma resposta

Fonte: Dados da pesquisa. João Pessoa, Paraíba, Brasil, 2018.

Sobre as condições crônicas, 113 (65,3%) não possuíam outras doenças crônicas além da aids; e dentre os que eram diagnosticados com outras condições crônicas, 19 (32,2%) tinham diabetes mellitus e 12 (20,3) Hipertensão Arterial Sistêmica de acordo com os dados da tabela 7.

Tabela 7- Distribuição dos casos de óbito associado ao HIV/Aids, segundo suas condições crônicas. João Pessoa, 2018

Variáveis	Amostra total (n = 173)	
	N	(%)
Presença de outra condição crônica		
Não	113	65,3
Sim	45	26
sem informação	15	8,7
Diabetes mellitus		
Não apresentou Diabetes mellitus	139	80,3
Apresentou Diabetes mellitus	19	32,2
sem informação	15	8,7
Hipertensão arterial sistêmica (HAS)		
Não apresentou HAS	146	84,4
Apresentou HAS	12	20,3
sem informação	15	8,7

Fonte: Dados da pesquisa. João Pessoa, Paraíba, Brasil, 2018.

Em relação à TARV, 128 (74%) indivíduos faziam uso do tratamento; 59 (34,1%) utilizaram por até 6 meses. Dos que usaram a TARV, 77 (44,5%) utilizaram apenas um esquema terapêutico nos últimos dois anos de tratamento; e 28 (16,2%) apresentaram Biovir + Kaletra como último esquema terapêutico utilizado. Com relação a classificação das TARVs utilizadas por esses usuários, 57 (32,9%) fizeram uso da segunda linha de tratamento recomendada pelo Ministério da Saúde e 56 (32,4%) a primeira linha de tratamento. Sobre os dados relacionados à tratamento realizado além da TARV, 87 (50,3%) indivíduos faziam tratamento específico; e 44 (25,5%) utilizavam antibióticos como medicamentos específicos para o tratamento de outras doenças, conforme presente na tabela 8.

Tabela 8 - Distribuição dos casos de óbito associado ao HIV/Aids, segundo características de tratamento medicamentoso. João Pessoa, 2018

Variáveis	Amostra total (n = 173)	
Uso de TARV		
Sim	128	74
Não	40	23,1
sem informação	5	2,9
Quantidade de esquemas de TARV utilizado nos últimos 2 anos de tratamento	N	%
Apenas um esquema de TARV	77	44,5
nenhum esquema de TARV	40	23,1
Dois esquemas de TARV	30	17,3
Três ou mais esquemas de TARV	21	12,1
sem informação	5	2,9
Último esquema terapêutico utilizado		
Nenhuma	40	23,1
Biovir + Kaletra	28	16,2
Biovir + EFZ	24	13,9
TDF + 3TC + EFZ	16	9,2
3TC + TDF + Kaletra	13	7,5
3TC + ddI + Kaletra	7	4,0
3TC + EFZ	7	4,0
DDI + 3TC + EFZ	6	3,5
3TC + TDF + ATV + RTV	3	1,7
Biovir	3	1,7
D4T + 3TC + Kaletra	2	1,2
Biovir + ATV + RTV	2	1,2
3TC + TDF + ATV + RTV	2	1,2
ABC + 3TC + Kaletra	2	1,2
TDF + EFZ	2	1,2
Outros esquemas terapêuticos	11	6,6
sem informação	5	2,9
Classificação dos esquemas terapêuticos	N	(%)
Terapia de segunda Linha	57	32,9
Terapia de primeira Linha	56	32,4
Nenhuma terapia	40	23,1
Terapia para casos especiais	8	4,6
Terapia de resgate	7	4,0
sem informação	5	2,9
Tratamento específico além da TARV	N	(%)
Sim	87	50,3
Não	75	43,4
sem informação	11	6,4
Medicamentos utilizados além da TARV		
Nenhum medicamento	45	26
Antibiótico	44	25,5
Tratamento para Tuberculose	32	18,5
Anti-hipertensivo	16	9,3
Insulina	7	4,1
Antipsicótico/ Ansiolítico	7	4
Antifúngico	6	3,5
Outros medicamentos	5	2,9
sem informação	11	6,4

Fonte: Dados da pesquisa. João Pessoa, Paraíba, Brasil, 2018.

Em relação às internações hospitalares, 159 (91,9%) foram internados durante o acompanhamento no serviço; 76 (43,9%) internaram-se apenas uma vez; 107 (61,8%) e 125 (72,3%), não abandonaram, respectivamente, o tratamento e o acompanhamento clínico, conforme tabela 9.

Tabela 9 - Distribuição dos casos de óbito associado ao HIV/Aids, segundo internações hospitalares, seguimento do tratamento e acompanhamento clínico. João Pessoa, 2018

Variáveis	Amostra total (n = 173)	
	N	(%)
Internações hospitalares durante o acompanhamento no serviço		
Sim	159	91,9
Não	3	1,7
sem informação	11	6,4
Quantidade de internações hospitalares durante tratamento		
Apenas uma internação	76	43,9
2 a 4 internações	58	33,5
5 a 6 internações	11	6,4
7 ou mais internações	11	6,4
sem informação	17	9,8
Abandono do tratamento		
Não houve abandono	107	61,8
Abandonou tratamento	37	21,4
Sem informação	29	16,8
Abandono do acompanhamento clínico		
Não houve abandono	125	72,3
Abandonou acompanhamento clínico	24	13,9
Sem informação	24	13,9

Fonte: Dados da pesquisa. João Pessoa, Paraíba, Brasil, 2018.

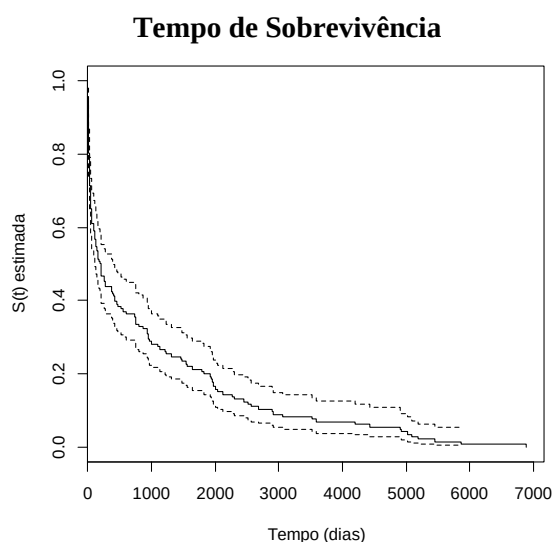
5.2 ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA

5.2.1 Estimador não paramétrico de Kaplan Meier

Inicialmente, foi utilizado o estimador de Kaplan-Meier para estimar a sobrevivência dos pacientes, ou seja, a probabilidade de o paciente não vir a óbito em um tempo específico. O tempo médio de sobrevivência após o diagnóstico de HIV/Aids foi de aproximadamente 939 dias, ou 30 meses. Na curva de Kaplan-Meier podemos observar que a probabilidade dos indivíduos sobreviverem além desse tempo é de 31,5% (Gráfico 1).

O tempo mediano de sobrevivência foi de 651 dias, ou 20 meses. Após o diagnóstico de HIV, os tempos de sobrevivência observados variaram entre 1 e 6.889 dias, onde com 1 dia de diagnóstico as chances dos pacientes continuarem vivos é de 99,3%, enquanto que em aproximadamente 1 ano de diagnóstico as chances reduzem para 42,4% e com 6.889 dias, que equivalem a aproximadamente 19 anos, todos os pacientes já haviam evoluído para o óbito. O gráfico da curva de sobrevivência mostra que a curva apresenta uma queda acelerada até 1500 dias, aproximadamente, com queda mais suave após este tempo (Gráfico 1).

Gráfico 1 – Curva de Kaplan-Meier para ocorrência de óbitos após o diagnóstico de pessoas vivendo com HIV/Aids. João Pessoa, Paraíba, Brasil, 2018



Fonte: Dados da pesquisa. João Pessoa, Paraíba, Brasil, 2018.

O estimador de Kaplan-Meier foi também utilizado para estimar a sobrevivência considerando estratificação por vários fatores (sócio-demográfico e clínico). Em seguida, as curvas de sobrevivência foram comparadas usando o teste log-rank com a hipótese nula de igualdade da sobrevivência entre os extratos, considerando um nível de significância de 5% (valores de $p < 0,05$ indicando uma diferença estatisticamente significativa entre as categorias das variáveis analisadas). Verificamos que existem diferenças na sobrevivência, no que se refere ao comportamento sexual, causa do óbito, quantidade de consultas realizadas com infectologista, carga viral, contagem de LT-CD4+, uso de TARV, classificação da TARV, ocorrência de internações, abandono do tratamento e abandono do acompanhamento clínico, conforme observado na tabela 10.

Tabela 10 – Resultado do teste de log-rank das variáveis investigadas para a ocorrência de óbito de pacientes após diagnóstico de HIV/Aids. João Pessoa, Paraíba, Brasil, 2018

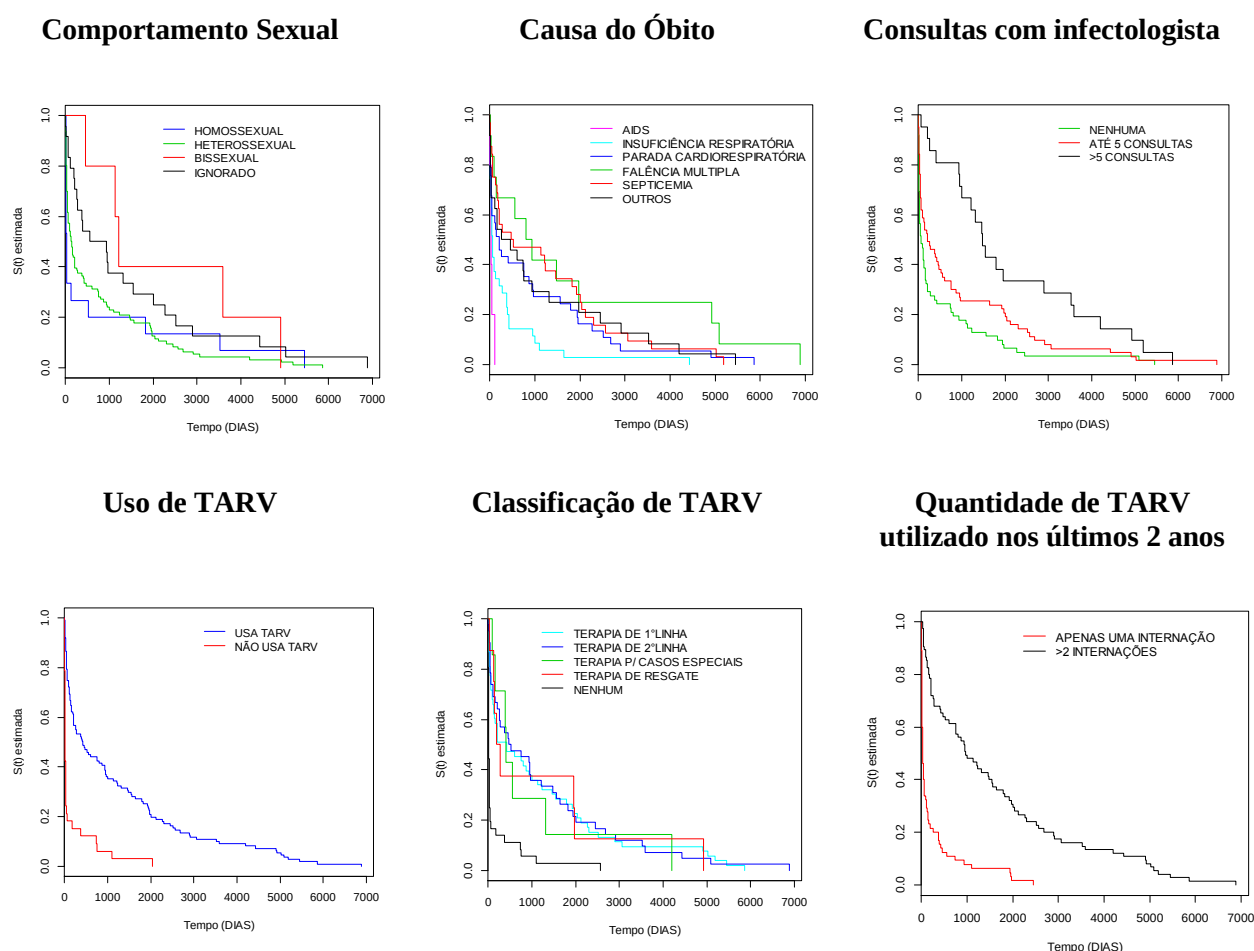
Variáveis	p-valor
Comportamento sexual	0.0473
Causa do óbito	0.000264
Realização de consultas c/ Infectologista	0.000179
Carga Viral	0.00561
Contagem de Linfócitos TCD4	0.0189
Uso de TARV	1.34 e-12
Quantidade de TARV	9.08e-12
Classificação da TARV	9.74e-11
Ocorrência de internações	6.33e-05
Número de internações	1.11e-15
Abandono ao tratamento	0.00506
Abandono ao acompanhamento	0.00345

Fonte: Dados da pesquisa. João Pessoa, Paraíba, Brasil, 2018.

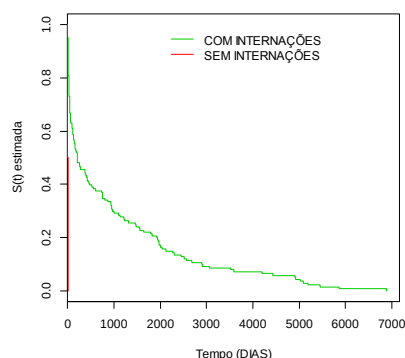
*p valor significativo $\leq 0,05$, de acordo com o teste há diferença entre os estratos para a ocorrência do óbito de pacientes diagnosticados com HIV/Aids.

Essas diferenças entre os estratos podem ser melhor visualizadas nas curvas de Kaplan-Meier estratificadas por variáveis (Gráfico 2).

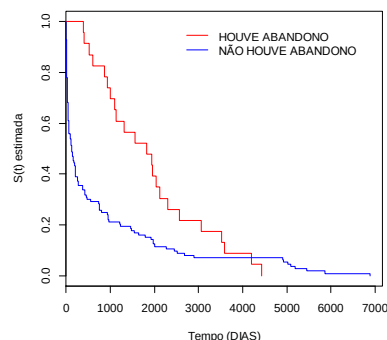
Gráfico 2 - Curvas de sobrevivência estratificadas por variável que apresentaram diferenças significativas no teste Log-rank. João Pessoa, Paraíba, Brasil, 2018



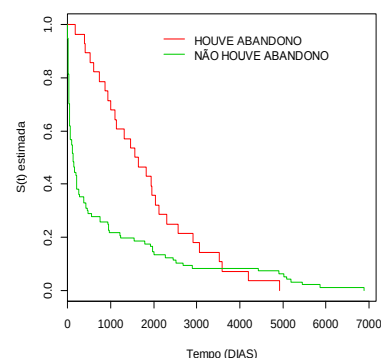
Ocorrência de Internações



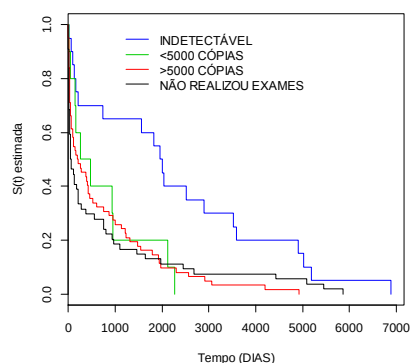
Abandono de TARV



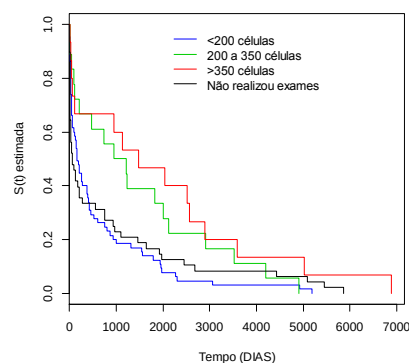
Abandono do Acompanhamento clínico



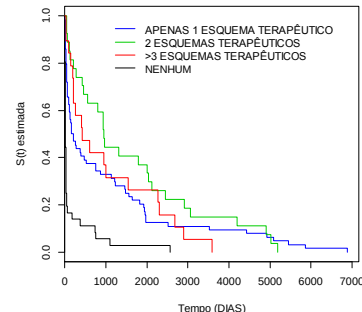
Carga Viral



Células LT-CD4+



Quantidade de internações

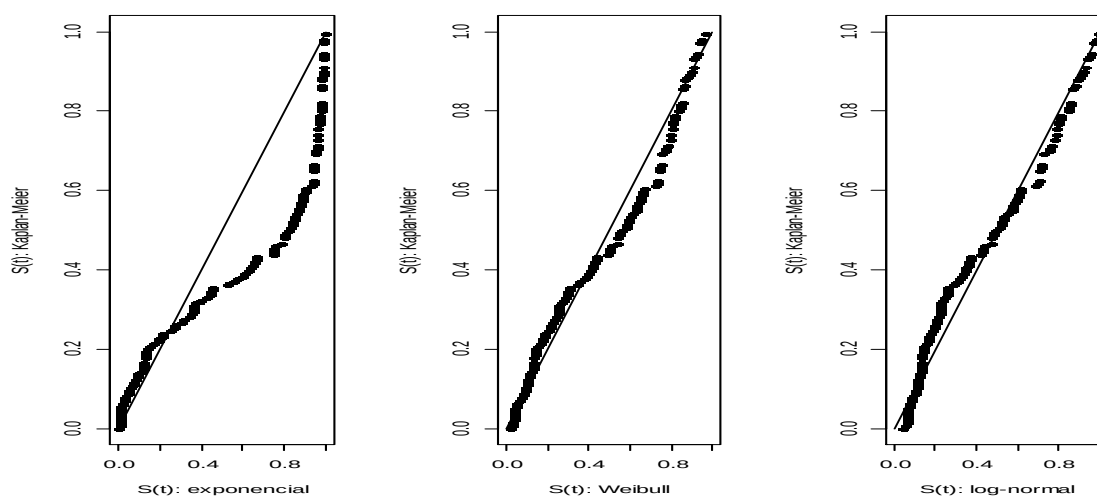


Fonte: Dados da pesquisa. João Pessoa, Paraíba, Brasil, 2018.

5.2.2 Modelos paramétricos

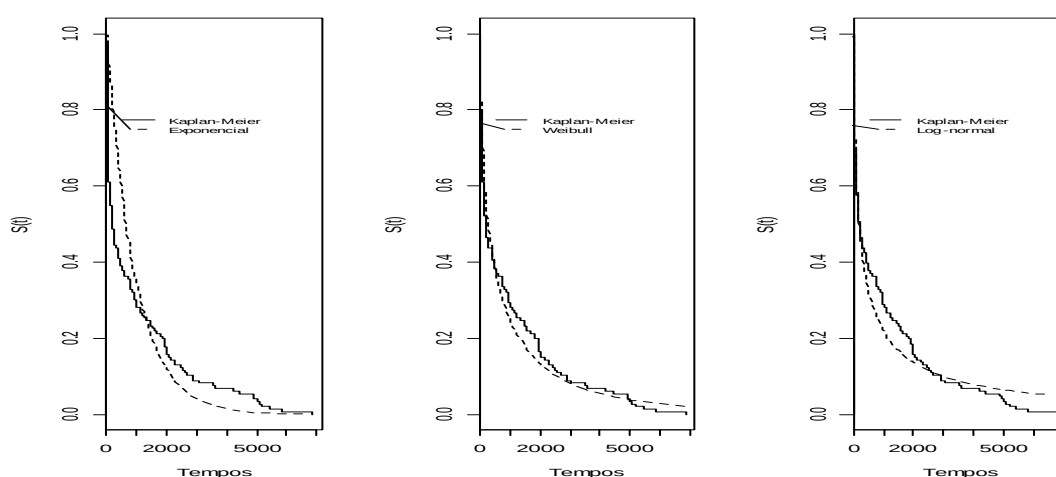
Com o objetivo de encontrar um modelo para explicar a sobrevivência dos pacientes, utilizamos a abordagem dos modelos paramétricos. Inicialmente, para escolher a distribuição que melhor se ajusta aos dados, utilizamos as distribuições Exponencial, Weibull e Log-Normal para modelar o tempo de sobrevivência. Para o procedimento de escolha da distribuição, fizemos uso de análise gráfica (Figuras 3 e 4) e teste de hipótese. Na figura 3 são plotadas as estimativas da sobrevivência obtidas pelo estimador de Kaplan Meier versus as estimativas obtidas a partir de cada distribuição. A figura 4 apresenta as curvas de sobrevivência via Kaplan-Meier e as curvas de sobrevivência estimadas considerando as distribuições Exponencial, Weibull e Log-Normal.

Figura 3 - Sobrevivências estimadas por Kaplan-Meier versus sobrevivências estimadas pelas distribuições Exponencial, Weibull e Log-normal



Fonte: Dados da pesquisa. João Pessoa, Paraíba, Brasil, 2018.

Figura 4 – Curvas de sobrevivência estimadas por Kaplan-Meier e pelas distribuições Exponencial, Weibull e Log-normal



Fonte: Dados da pesquisa. João Pessoa, Paraíba, Brasil, 2018.

É possível verificar (ver Figuras 3 e 4) que as distribuições Weibull e Log-Normal se apresentaram mais adequadas, haja vista que seus pontos estão mais próximos da reta. Para tanto, é necessário realizar o teste da razão de verossimilhanças (TRV) para confirmar o resultado exposto nos gráficos. A hipótese nula é de que a distribuição é adequada. Encontramos p-valor <0.0001 para a distribuição Exponencial; 0.127 para a distribuição Weibull e 0.1327 para a distribuição Log-normal. Dessa forma, não rejeitamos as hipóteses de que as distribuições Log-normal e Weibull apresentaram-se adequados para analisar os dados.

No entanto, analisamos os dados utilizando cada distribuição separadamente e logo após calculamos o pseudo coeficiente de determinação (R^2) de Nagelkerke. O coeficiente de

determinação avalia a qualidade do ajuste do modelo. Basicamente, este coeficiente indica quanto o modelo foi capaz de explicar os dados coletados, e assim nos possibilita a escolha de um modelo mais adequado para o estudo. Logo, diante dessa análise, a distribuição log-normal apresentou-se mais adequada para o estudo com pseudo $R^2 = 0,57$, enquanto que a distribuição Weibull apresentou $R^2 = 0,31$ (NAGELKERKE, 1991).

O modelo paramétrico log-normal permite identificar o efeito das variáveis independentes sobre a sobrevida desses pacientes após o diagnóstico de HIV/aids. Para a obtenção desse modelo, todas as variáveis são introduzidas na modelagem, e a decisão sobre qual das covariáveis deve permanecer no modelo foi realizada de acordo com o p-valor que cada uma apresentou, sendo retiradas as covariáveis com maiores p-valor, permanecendo no modelo final apenas aquelas covariáveis com p-valor inferior ou igual a 10% (nível de significância escolhido para essa análise). A tabela 11 apresenta as estimativas, erro padrão, estatística e p-valor para as variáveis do modelo final obtido.

Tabela 11 - Resultados do modelo de regressão Log-normal final para os dados de pacientes diagnosticados com o HIV. João Pessoa, Brasil, 2018

Termo	Estimativa	Erro-padrão	Estatística Z	valor-p
Intercept	4.497	0.396	11.35	7.46 e-30
Idade	0.568	0.261	2.18	2.94e-02
Escolaridade	0.477	0.260	1.83	6.67e-02
Procura pelo diagnóstico	0.654	0.306	2.14	3.24e-02
Carga Viral	- 0.856	0.307	-2.79	5.22e-03
Uso de TARV	-1.538	0.319	-4.83	1.39e-06
Nº de Internações hospitalares	2.095	0.275	7.61	2.73e-14
Log (scale)	0.343	0.063	5.45	5.18e-08

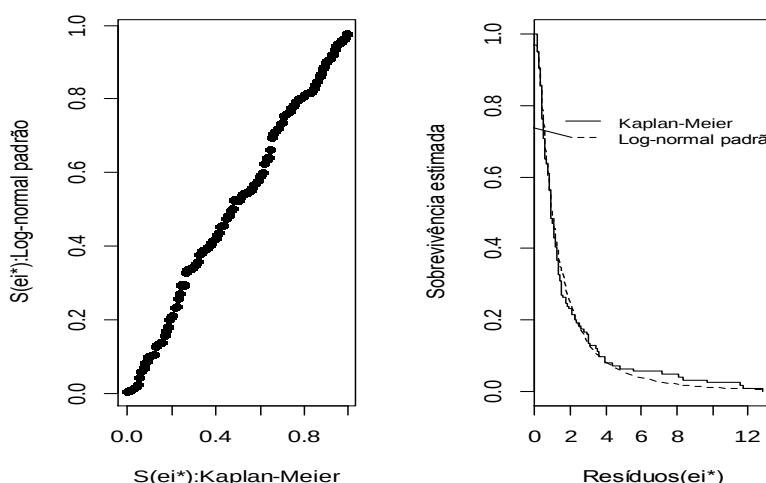
Fonte: Dados da pesquisa. João Pessoa, Paraíba, Brasil, 2018.

Tomando-se a exponencial dos coeficientes estimados, obtém-se a razão dos tempos medianos de sobrevivência (HOSMER e LEMESHOW, 1999). Ou seja, para uma covariável codificada (0 e 1), esta razão compara o tempo mediano de sobrevivência do grupo 1 em relação ao do grupo 0 (COLOSIMO, GIOLO, 2006). Diante das estimativas apresentada pelas covariáveis na Tabela 11, pode-se observar que os pacientes acompanhado neste estudo com idade ≥ 40 anos tiveram uma sobrevida aproximadamente duas vezes (1.8) maior do que os pacientes com idade < 40 anos; Pacientes com 4 anos ou mais de estudo apresentaram uma sobrevida 1.6 vezes maior que os pacientes que estudaram até 3 anos; Os indivíduos que procuraram o diagnóstico por outros motivos que não aqueles devido o aparecimento de sinais

e sintomas, apresentaram uma sobrevida duas vezes maior quando comparado aqueles indivíduos que já chegaram ao serviço em processo de agudização no momento do diagnóstico; Pacientes com carga viral $> 5\text{mil}$ cópias e os que não chegaram a realizar tais exames apresentaram uma redução de 58% em sua sobrevida consequentemente apresentaram maior probabilidade ao desfecho óbito; Pacientes que não usaram a TARV apresentaram uma redução no tempo mediano de sobrevida de 79% comparado com os indivíduos faziam uso da TARV; Os indivíduos que tiveram duas ou mais internações em seu processo de adoecimento tiveram uma sobrevida 8 vezes maior, quando comparado aqueles indivíduos que tiveram apenas uma internação.

Para verificar a adequação do modelo ajustado é necessário avaliar os resíduos do modelo log-normal. Os métodos gráficos são bastante recomendados segundo Colosimo e Giolo (2006). Primeiramente foram obtidos os resíduos padronizados. O estimador de Kaplan-Meier é utilizado para estimar a função de sobrevivência dos resíduos. O gráfico da sobrevivência dos resíduos, obtidos pelo estimador de Kaplan-Meier versus a sobrevivência dos resíduos estimada pelo modelo log-normal padrão deve ser aproximadamente uma reta para que o modelo apresente ajuste satisfatório. Adicionalmente, o gráfico das curvas de sobrevivência obtidas por Kaplan Meier e pelo modelo log-normal padrão auxiliam a verificar a qualidade do ajuste. Quanto mais próximas as curvas, melhor será o ajuste do modelo. Logo é possível verificar na Figura 5 que o modelo de regressão log-normal se encontra bem ajustado aos dados sob análise.

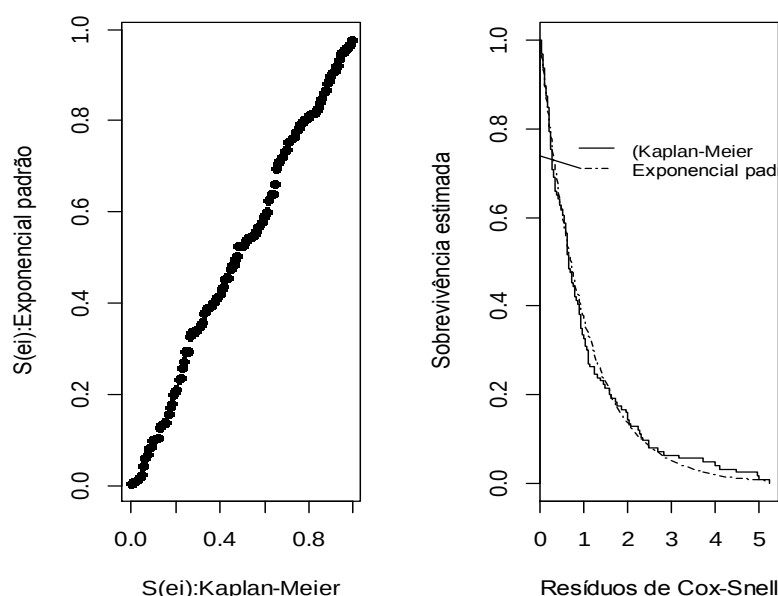
Figura 5 - Sobrevivência dos resíduos padronizados estimadas pelo método de Kaplan-Meier e pelo modelo Log-normal padrão (gráfico à esquerda) e respectivas curvas de sobrevivência estimadas (gráfico à esquerda). João Pessoa, Brasil, 2018



Fonte: Dados da pesquisa. João Pessoa, Paraíba, Brasil, 2018.

Por outro lado, os resíduos de Cox-Snell devem seguir uma distribuição exponencial padrão, caso o modelo seja adequado. Assim, avaliando a figura 6, é possível concluir que o modelo Log-Normal é adequado para avaliar os dados em questão, uma vez que o gráfico da esquerda na figura 6 apresenta-se próximo de uma reta com inclinação 1 e no gráfico da direita as curvas se apresentam bem próximas.

Figura 6 - Sobrevivência dos resíduos de Cox-Snell estimadas pelo método de Kaplan-Meier e pelo modelo exponencial padrão (gráfico à esquerda) e respectivas curvas de sobrevivência estimadas (gráfico à direita), João Pessoa, Brasil, 2018



Fonte: Dados da pesquisa. João Pessoa, Paraíba, Brasil, 2018.

5.2.3 Modelo semi-paramétrico de Cox

Posteriormente foi utilizado o modelo semi-paramétrico de riscos proporcionais de Cox para os pacientes que foram a óbito após o diagnóstico de HIV/Aids. No modelo inicial todas as variáveis foram incluídas e aplicando o procedimento “backward”, foram retiradas uma por vez, daquelas variáveis que não apresentaram significância de 10%. Fizeram parte do modelo final as seguintes variáveis, apresentado na tabela 12.

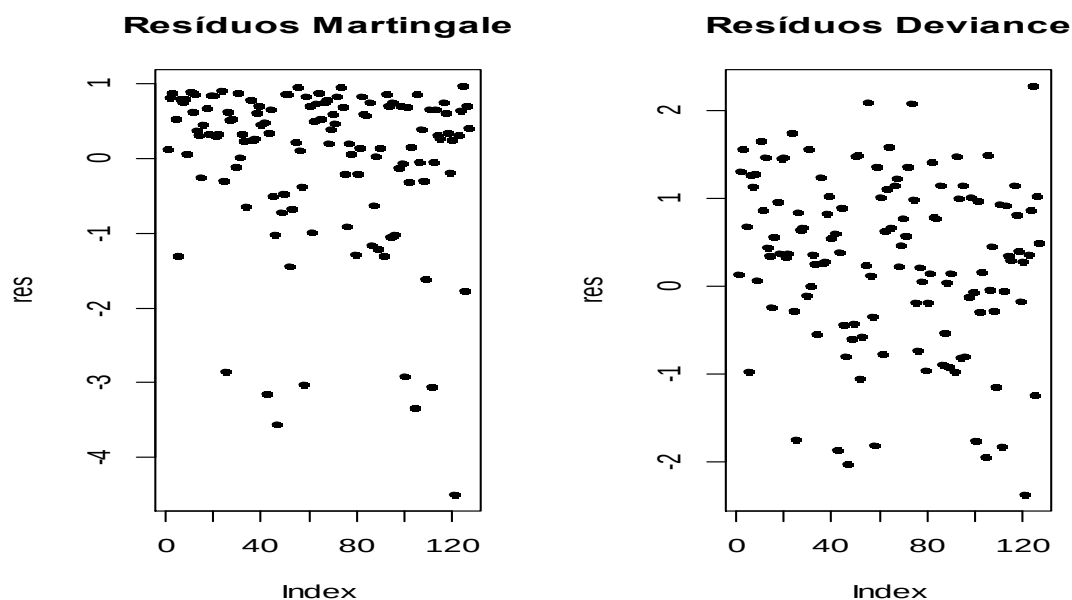
Tabela 12 - Resultados do modelo de Cox final para os dados de pacientes diagnosticados com o HIV. João Pessoa, Brasil, 2018

Termo	Estimativa	Erro-padrão	Estatística Z	valor-p
Idade	-0.4763	0.1927	-2.472	0.01345
Escolaridade	-0.4781	0.1907	-2.506	0.01219
Uso de álcool	-0.4363	0.2036	-2.143	0.03212
Carga Viral	0.7837	0.2307	3.397	0.00068
Uso de TARV	1.0291	0.2363	4.355	1.33e-05
Nº de Internações hospitalares	-1.3717	0.2286	-6.001	1.96e-09

Fonte: Dados da pesquisa. João Pessoa, Paraíba, Brasil, 2018.

Após o ajuste do modelo final, foram realizadas as análises sobre os resíduos afim de verificar a adequação do modelo. Nesse contexto, foram utilizados os resíduos Martingal, Deviance, os resíduos padronizados de Schoenfeld e o teste de proporcionalidade para o modelo ajustado.

Figura 7 - Análise dos resíduos Martingale e Deviance para o modelo final ajustado dos pacientes diagnosticados com HIV/Aids



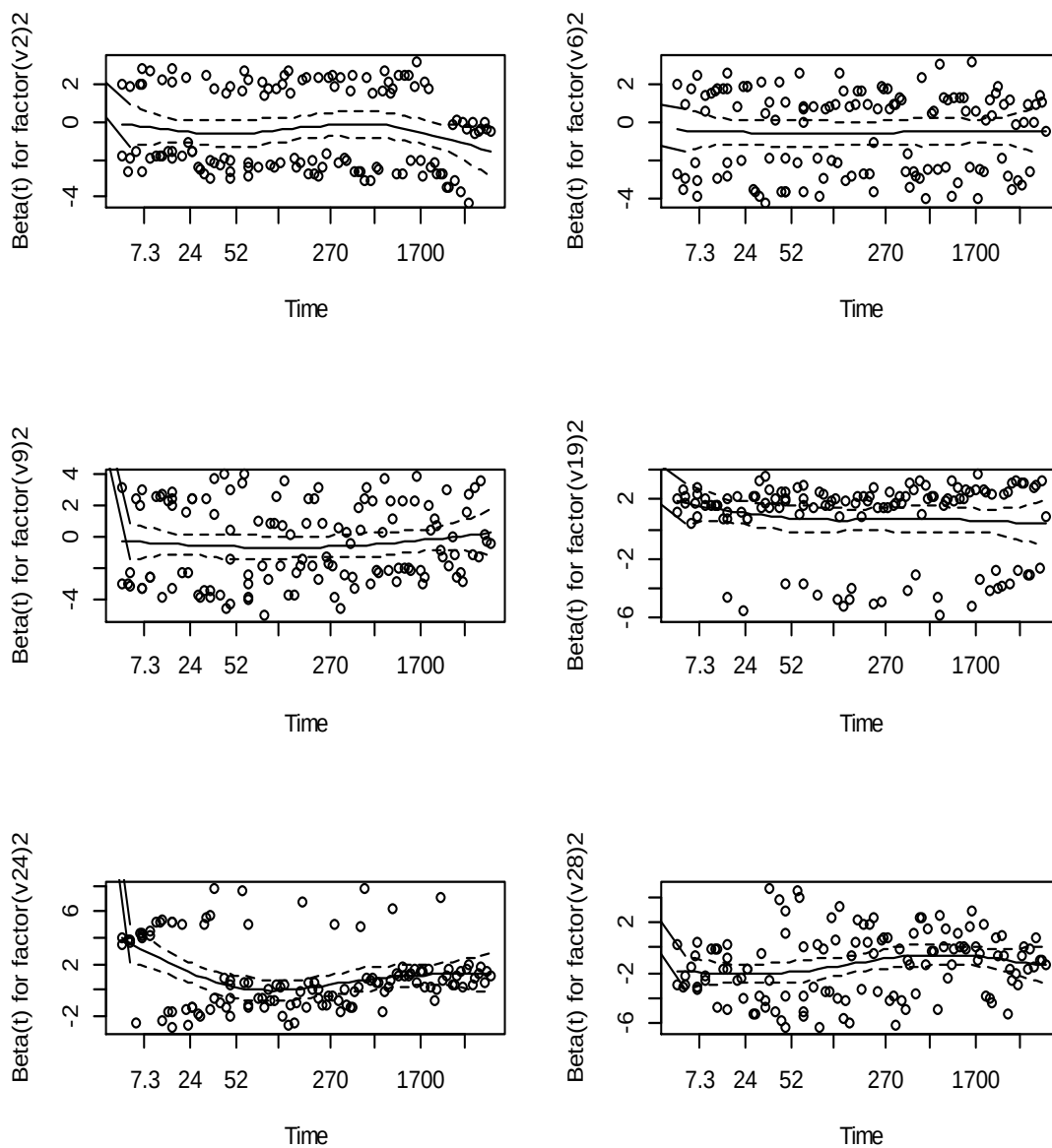
Fonte: Dados da pesquisa. João Pessoa, Paraíba, Brasil, 2018.

Os resíduos Martingale e Deviance facilitam a detecção de pontos considerados atípicos (outliers). Observa-se nos gráficos dos resíduos que existe um comportamento

aleatório de pontos em torno do zero, sugerindo indicativos favoráveis à adequação do modelo final ajustado aos dados desse estudo.

Os resíduos padronizados de Schoenfeld foram utilizados para verificar a suposição de riscos proporcionais. Aceita-se a suposição de proporcionalidade quando o gráfico não apresentar tendência. A figura 8 representa os resíduos gerados para cada covariável do modelo final ajustado para os pacientes diagnosticados com HIV/Aids. É possível verificar que não existem fortes tendências de violação da suposição de proporcionalidade.

Figura 8 - Resíduos padronizados de Schoenfeld para as covariáveis do modelo final ajustado para os pacientes diagnosticados com HIV/Aids



* variáveis: v2(idade); v6(escolaridade); v9(uso de álcool); v19(carga viral); v24(Uso de TARV); v28(número de internações).

Fonte: Dados da pesquisa. João Pessoa, Paraíba, Brasil, 2018.

O teste de proporcionalidade verifica a presença da correlação linear. Sob a hipótese nula de correlação igual a zero (ou seja, os riscos são proporcionais), tem-se que a distribuição do teste é uma qui-quadrado com um grau de liberdade. Logo para a premissa de proporcionalidade dos riscos a hipótese nula não deve ser rejeitada. Dessa maneira (ver Tabela 13) verificamos que a hipótese de riscos proporcionais não foi rejeitada para nenhuma variável do modelo final.

Tabela 13 - Teste de proporcionalidade para o modelo ajustado

Variáveis	rho	chisq	p
Idade	-0.0848	0.957	0.328
Escolaridade	0.0301	0.116	0.733
Uso de álcool	0.0867	1.182	0.277
Carga Viral	-0.0614	0.474	0.491
Uso de TARV	0.0133	0.021	0.885
Nº de Internações hospitalares	0.0974	1.265	0.261

Fonte: Dados da pesquisa. João Pessoa, Paraíba, Brasil, 2018.

Verificada a adequação do modelo final e realizada a análise dos resíduos para os pacientes diagnosticados com HIV/Aids que evoluíram para o óbito, foram estimadas as taxas de risco de falha proporcionais (RTF), a qual evidencia a relação de risco que cada variável incluída no modelo exerce sobre o risco de falha. Logo na tabela 14 observamos as RTF para cada variável.

Tabela 14 - Estimativas do modelo Cox para os dados dos pacientes diagnosticados com o HIV/Aids. João Pessoa, Brasil, 2018

Variável	Categoria de risco	Estimativa	Erro-Padrão	Valor P	RTF	IC _{95%} (RTF)
Idade	≥ 40 anos	-0.4763	0.1927	0.01345	0.6211	(0.426 ; 0.906)
Escolaridade	≥ 4 anos de estudo	-0.4781	0.1907	0.01219	0.6200	(0.426 ; 0.901)
Uso de álcool	Não usa	-0.4363	0.2036	0.03212	0.6464	(0.433 ; 0.963)
Carga Viral	≥ 5.000 cópias	0.7837	0.2307	0.00068	2.1895	(1.393 ; 3.441)
Uso de TARV	Não usa	1.0291	0.2363	1.33e-05	2.7985	(1.761 ; 4.447)
Nº de Internações hospitalares	≥ 2 internações	-1.3717	0.2286	1.96e-09	0.2537	(0.162 ; 0.397)

Fonte: Dados da pesquisa. João Pessoa, Paraíba, Brasil, 2018.

Na interpretação da análise do risco relativo (RTF) consideramos que os valores acima de 1 indicam que a variável é um fator de risco e valores entre 0 e 1 indicam que a variável é fator de proteção. Desta forma, os pacientes diagnosticados com HIV/Aids com idade ≥ 40 anos e também os pacientes com escolaridade maior que 4 anos de estudo, têm seu risco de morte reduzido em quase 40%.

Pacientes diagnosticados com HIV/Aids que não utilizam álcool possuem um risco 36% menor de evoluírem para óbito. Os pacientes com carga viral ≥ 5.000 cópias tem o risco 2 vezes maior de evoluírem para o óbito. Assim como os pacientes que não estão em uso de terapia antirretroviral possuem um risco quase 3 vezes maior de evoluírem a óbito. Adicionalmente, pacientes com duas internações ou mais têm um risco de morte reduzido em mais de 70%.

6 DISCUSSÃO

O perfil dos casos de HIV/aids que evoluíram para o óbito inseridos no estudo foi concordante com o cenário nacional, evidenciando as mudanças ocorridas nas últimas décadas no perfil epidemiológico dessa epidemia. Ressalta-se a predominância do sexo masculino e raça parda, condizente com a apresentada na região nordeste de acordo com o último boletim epidemiológico de HIV/aids. Também é expressivo o número de indivíduos procedentes de outros municípios de residência de médio e pequeno porte, fora a capital João Pessoa. Essa atual tendência de interiorização da aids evidenciando desigualdades relacionadas ao acesso dos serviços de saúde, além da baixa resolutividade apresentada por esses municípios, o que em conjunto podem influenciar no âmbito da saúde, dificultando o manejo e enfrentamento da doença, corroborando para elevação dos índices de letalidade relacionado à síndrome (NOGUEIRA et al., 2014; FAQUETI et al., 2014; FURTADO et al., 2016; MARTINS et al., 2014; BRASIL, 2017).

A epidemia da aids no Brasil teve início nos anos 1980, possuindo por característica principal, além de outros estigmas, incidência prioritária em homens que realizavam práticas homossexuais. Contudo, ao longo dos anos, estudos demonstraram o desenvolvimento do processo de heterossexualização da aids no país, o que evidencia mudança significativa sob os preconceitos sociais anteriormente disseminados (DOMINGUES, 2014). Apesar do predomínio de casos de óbitos entre indivíduos heterossexuais, através da comparação das curvas de sobrevivência por meio do teste de log-rank o presente estudo constatou que os pacientes com comportamento bissexual apresentaram menor sobrevida comparado com os pacientes com comportamento heterossexual.

Observa-se a prevalência da idade dos casos de óbito entre 30 a 49 anos, o que se declara concordante aos dados nacionais da epidemia, onde a terceira e quarta década de vida apresentaram maior número de casos de óbito. A escolaridade predominante dos casos foram entre 4 a 7 anos de estudo, correspondente ao ensino fundamental incompleto, indicando a confirmação de um processo nacional de pauperização da aids. O presente estudo identificou que os pacientes diagnosticados com HIV/aids com idade ≥ 40 anos e também os pacientes com escolaridade maior que 4 anos de estudo, têm seu risco de morte reduzido em quase 40%. Além disso, o modelo log normal identificou que os pacientes com idade ≥ 40 anos tiveram uma sobrevida aproximadamente duas vezes maior do que os pacientes com idade < 40 anos.

Diferentemente dos resultados encontrado neste estudo, Luo et al. (2016) identificou, em seu estudo realizado em Xangai (China), que pacientes com 40 anos de idade ou mais

velhos, hospitalizados, tinham quase 2 vezes maior risco de mortalidade em comparação com aqueles com menos de 40 anos de idade. Assim como, estudo realizado por Garrida et al. (2015) identificou que idade avançada no diagnóstico do HIV apresenta-se como um fator de risco ao óbito, com o aumento de 20% no risco de morte correspondente a cada período de 5 anos. No entanto, estudo realizado por Medeiros (2016) identificou que quanto mais jovem for o indivíduo na 1ª consulta maior é a chance deste abandonar o acompanhamento clínico ambulatorial especializado, logo esses indivíduos se apresentam mais vulnerável ao óbito.

No Brasil, segundo o último boletim epidemiológico, tem-se observado, entre os jovens de 15 a 19 anos e entre os indivíduos maiores de 55 anos, uma tendência de aumento no coeficiente de mortalidade. Além disso, entre indivíduos do sexo masculino, também se verificou uma tendência de aumento naqueles compreendidos na faixa etária de 20 a 24 anos, passando de 2,7 óbitos por 100 mil habitantes em 2006 para 3,6 óbitos por 100 mil habitantes em 2016, corroborando com os achados deste estudo onde se identifica um risco maior ao óbito para os indivíduos mais jovens (BRASIL, 2017).

O grau de escolaridade é considerado um indicador socioeconômico de impacto significativo na saúde de PVHA. Estudo realizado por Garriga et al. (2015) em Barcelona concluíram que pessoas com baixo nível educacional apresentaram maiores taxas de mortalidade. O baixo nível educacional apresenta-se como um fator influenciador na vulnerabilidade das PVHA, pois nesse contexto a escolaridade é utilizada como marcador da situação socioeconômica. De acordo com Faqueti et al. (2014), a baixa escolaridade pode implicar na percepção da doença, prejuízos à adesão, interferindo inclusive na compreensão da terapêutica, devido às dificuldades na interpretação das informações oferecidas pela equipe de saúde e no reconhecimento da importância de realizar o tratamento corretamente, além de favorecer ao diagnóstico tardio por falta de conhecimento, contribuindo para o aumento da probabilidade de letalidade associada à síndrome. Pesquisas apontam que o contexto social da epidemia do HIV/aids entre os estratos populacionais com condições socioeconômicas desfavoráveis pode ter sido influenciado por um desnível significativo no nível de conhecimento sobre HIV/aids, desfavorecendo aqueles com as piores condições de educação e classe social (BRITO et al., 2014; SILVA et al., 2016; ABREU et al., 2016; TANCREDI; WALDMAN, 2014)

O presente estudo também identificou, através do modelo log normal, que os indivíduos que procuraram o diagnóstico por outros motivos que não aqueles devido o aparecimento de sinais e sintomas, apresentaram uma sobrevida duas vezes maior quando comparado aqueles indivíduos que já chegaram ao serviço em processo de agudização no

momento do diagnóstico, refletindo a importância do conhecimento do diagnóstico para uma melhor sobrevivência. Estudo realizado por Levorato et al., 2014 identificou que o motivo de procura pelo serviço de saúde declarado como “para” prevenção pouco foi citado, concentrando-se em associações de necessidades agudas. Ainda de acordo com os mesmos autores, o motivo da procura na referida pesquisa é de mais de 50% devido a doenças, seguido daqueles para atividades de prevenção.

Ressalta-se que a transmissão por via sexual se apresentou como o principal meio de contaminação pelo vírus dos casos de óbito. Atualmente, sabe-se que o uso consciente de preservativos reduz em até 80% a incidência do HIV, contudo apesar da proliferação de estratégias e ações educacionais quanto ao sexo seguro, as pessoas ainda apresentam incitações relacionadas ao uso de preservativos, dentro de contextos psicossociais e intrapessoais, culminando em exposição a situações de risco elevado para contaminação pelo vírus. Adicionalmente houve a prevalência da co-infecção por Tuberculose (TB), considerada um fator de risco importante relacionado à elevação dos índices de letalidade, pois indivíduos co-infectados por TB denotam risco duplicado de morte quando comparado à PVHA que não possuem tal co-infecção (LIMA et al., 2016; SULLIVAN et al., 2016).

Sobre as condições de vida relacionadas à saúde, 43,9% dos indivíduos que foram à óbito eram etilistas. O presente estudo identificou que pacientes diagnosticados com HIV/aids que não utilizam álcool possuem um risco 36% menor de evoluírem para óbito. O alto consumo de álcool em PVHA pode influenciar de forma negativa o sistema imunológico, elevar a propensão para desenvolvimento de infecções, aumentar a ocorrência de problemas no fígado causados por co-infecção pelo vírus da Hepatite C e alterar significativamente o metabolismo das drogas utilizadas durante o tratamento do HIV/aids. O consumo de álcool também pode ser correlacionado à problemas de adesão ao tratamento farmacológico, ocasionando imprópria supressão do vírus, resistência viral, e tratamento falho, contribuindo para progressão da aids e evolução ao óbito. Além disso, em geral, o uso de álcool está associado a hábitos prejudiciais, como utilização de tabaco e uso de drogas ilícitas, o que nesse estudo foi constatado, em ambas as variáveis, como minoria da amostra (SILVA et al., 2017).

Na população estudada, o tempo médio de sobrevivência é curto, 30 meses, semelhante ao relatado em outros estudos, com 38,4 e 48 meses (MEDEIROS et al., 2017; PEREIRA et al., 2013). Sendo um achado preocupante diante dos avanços em muitos aspectos inerentes ao HIV/aids que evidencia o diagnóstico tardio da infecção e reflete negativamente no prognóstico da doença, principalmente em países subdesenvolvidos, onde

um em cada quatro indivíduos apresenta declínio expressivo do seu quadro imunológico, com contagens de linfócitos TCD4+ inferiores a 100 células/mm³ (MEDEIROS et al., 2017).

Considerando a estrutura e divisão da declaração de óbito, utilizando o agrupamento de códigos CID-10, a causa do óbito mais frequente foi a sepse (A41). Classificada como uma das causas mais comuns de morbimortalidade em PVHA, a sepse é identificada a partir da presença de evidências clínicas de infecção associada à resposta imunológica lesiva, que afeta o indivíduo em uma perspectiva sistêmica. Em países ocidentais, tal condição clínica é responsável por cerca de 33 a 35% das admissões de PVHA em unidades de terapia intensiva (UTI), sendo regularmente relacionada à altos índices de mortalidade (HUSON et al., 2016). No entanto, através da observação das curvas de sobrevivência foi possível constatar que a Aids foi o acometimento que proporcionou menor sobrevida aos indivíduos do estudo.

A comparação das curvas de Kaplan-Meier através do teste de Log-rank também apresentou menor sobrevida aos pacientes que não faziam uso de terapia antirretroviral. Assim como, a partir do modelo de Cox, foi possível constatar que os pacientes que não estão em uso de terapia antirretroviral possuem um risco quase 3 vezes maior de evoluírem a óbito. Corroborando com o achado encontrado no modelo de log normal, onde pacientes que não usaram a TARV apresentaram uma redução na sobrevida de 79% comparado com os indivíduos que faziam uso da TARV. Estudo realizado por Bajpai et. al. (2016) na Índia no período de 2007-2013, concordam com os achados deste estudo, pois identificou o risco ao óbito 1,70 vezes maior em pacientes não aderentes a TARV do que em pacientes aderentes. Outros estudos realizados por Coelho et al. (2017) e Hongbo et. al (2013) também apresentaram o uso da TARV como fator de proteção para o óbito, reduzindo o risco de morte após o diagnóstico de AIDS.

Quanto ao tipo de esquema terapêutico utilizado pelos pacientes deste estudo, os teste comparativos de log-rank mostraram que a segunda linha de tratamento, indicado pelo Ministério da Saúde, apresentou maior sobrevida comparado com a primeira linha de tratamento, assim como as terapias para casos especiais e também as terapias de resgate.

A segunda linha de tratamento contra o HIV é indicada pelo protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adulto, em casos de não adaptação a primeira linha de tratamento. A realização de combinações entre medicações antirretrovirais é considerada um método contribuinte para redução da polifarmácia e elevação da adesão ao tratamento (BRASIL, 2015; ARAÚJO, 2016).

Neste estudo, a maioria amostral utilizou TARV, no entanto, foi realizado de forma tardia, encontrando-se uma tendência temporal de evolução ao óbito em até 6 meses. De

acordo com os últimos conceitos estabelecidos pelo Ministério da Saúde, ao se verificar se o indivíduo está em TARV, deve-se verificar também se o início do tratamento foi há mais de seis meses, período mínimo recomendado para a avaliação da resposta virológica. Logo, no presente estudo, esse critério não foi considerado. Mesmo diante da possibilidade de alguns pacientes terem utilizado TARV por um período inferior a seis meses, pode-se observar nos resultados apresentados diferenças significativas na sobrevida desses pacientes com relação ao uso da TARV. Além disso, estudo realizado por Medeiros et al. (2017) afirma a necessidade de considerar outros preditores para a sobrevida desses pacientes, tais como: o tempo de diagnóstico, início do tratamento, adesão correta à TARV, qualidade de vida, funções psicológicas e cognitivas.

Adesão ao tratamento não se restringe apenas a tomada da TARV, mas abrange todo o acompanhamento clínico do paciente. Envolve desde o uso correto dos medicamentos e sua retirada na farmácia no período indicado, realização dos exames e comparecimento às consultas agendadas com os membros da equipe de saúde, manter uma boa alimentação, praticar exercícios físicos entre outros cuidados. Através da adesão, busca-se reduzir a morbidade e mortalidade e ampliar a qualidade de vida dos indivíduos soropositivos. Sendo assim, a atuação dos profissionais de saúde na promoção da adesão à terapia antirretroviral (TARV) é fundamental, tendo em vista que atuam como facilitadores no acompanhamento e, se necessário, nas intervenções, através da identificação de fatores que estejam relacionados às fragilidades e falhas da adesão ao tratamento, considerando que haja integralidade no serviço prestado e no cuidado direcionado aos pacientes (ZUGE; MAGNAGO, 2012; BRASIL, 2015; BRASIL, 2013)

Essas recomendações de adesão têm implícita uma noção de obediência, ou seja, orienta os usuários de forma imperativa a necessidade do uso medicamentoso. Dessa forma as medicações prescritas podem não ser decorrente de uma decisão compartilhada, favorecendo assim ao abandono. Por isso, em manual publicado em 2008 sobre condutas de adesão, o Ministério da Saúde enfatiza que a adesão é um processo colaborativo, de negociação entre usuário e profissionais de saúde e que visa fortalecer a autonomia para o autocuidado (Brasil, 2008a). O presente estudo identificou, através dos testes de Log rank, que os pacientes que abandonaram o tratamento, bem como os que abandonaram o acompanhamento clínico possuem menor sobrevida comparado com aqueles que não realizaram abandono. Como também identificou que os pacientes que realizaram no máximo 5 consultas ambulatorial com infectologista tiveram uma menor sobrevida comparado aos pacientes que realizaram mais de

5 consultas, evidenciando a importância do acompanhamento clínico para uma melhor sobrevida dos pacientes com HIV/aids, ou seja, a retenção desses pacientes aos cuidados.

Retenção no cuidado é definido como o acesso contínuo a um atendimento médico adequado, ou seja, são pessoas vinculadas ao cuidado em HIV que continuamente recebem tais serviços. A definição operacional utilizada para indivíduos retidos é apresentar pelo menos dois exames de carga viral ou dois exames de CD4 ou dispensa de TARV nos últimos 100 dias do ano. O presente estudo identificou que 84,4% dos indivíduos que evoluíram ao óbito, não se encontravam retidos aos cuidados contínuos preconizados pela Cascata de Cuidados. Assegurar que as PVHA mantenham-se retidas nos serviços de saúde é fundamental. No caso de PVHA que decidem não dar início imediato ao tratamento, consultas médicas e monitoramento laboratorial frequentes garantem que sinais e sintomas de piora no quadro clínico sejam detectados oportunamente para que o tratamento seja iniciado. Além disso, o monitoramento das PVHA em tratamento também é importante para a detecção de reações adversas, má adesão ou falha terapêutica (BRASIL, 2017).

A meta dos programas de TARV é diminuir a morbi-mortalidade dos indivíduos infectados e também de reduzir a probabilidade de transmissão do HIV. O exame de carga viral ajuda a identificar indivíduos que têm problemas com adesão, tornando possível a oferta de aconselhamento neste sentido. Além disso, a CV auxilia na detecção de resistência aos medicamentos, permitindo uma mudança oportuna do regime de tratamento. Por fim, este indicador nos fornece uma ideia da quantidade de vírus circulante na população, o que se relaciona com o risco de transmissão. No presente estudo a comparação das curvas de sobrevida por meio do teste Log-rank resultou em diferenças entre os grupos ($p < 0,05$), evidenciando maior sobrevida entre os pacientes com carga viral indetectável. Segundo o modelo de Cox, o presente estudo identificou que os pacientes com carga viral ≥ 5.000 cópias tem o risco 2 vezes maior de evoluírem para o óbito. Adicionalmente, o estudo também evidenciou maior sobrevida para os pacientes com L-TCD4 maior que 350 células por mm^3 , corroborando com estudo realizado por Zhang et. al (2016) na China, onde pacientes com contagem de L-TCD4 menor que 50 células/ mm^3 , 50-199 células / mm^3 e 200-349 células/ mm^3 apresentaram maior risco de morte do que aqueles com uma contagem de células de L-TCD4 maior ou igual a 350 / mm^3 .

De acordo com a quantidade de exames realizados para contagem de linfócitos TCD4 e verificação da carga viral, observou-se que grande parte dos indivíduos que evoluíram para óbito não haviam realizado nenhum exame. A realização da contagem de linfócitos TCD4 e carga viral, por meio de acompanhamento laboratorial, é veementemente relevante no

acompanhamento clínico de PVHA, pois são considerados excelentes preditores sobre a evolução da doença, estando ou não os indivíduos em tratamento (TAKUVA et al., 2014). Estudo realizado por Bajpai et al. (2016) na Índia identificou que contagem de L-TCD4 ≤ 100 células / mm³ aumentou 4 vezes o risco ao óbito, e aumentou 3,02 vezes quando contagem de L-TCD4 foi de 101-350 células / mm³, em comparação com aqueles com uma contagem de L-TCD4 maior ou igual a 350 células / mm³.

Os casos apresentaram em sua maioria a SAE (DST/HIV/Aids) como local de diagnóstico, onde 89,6% dos indivíduos receberam assistência médica durante a doença. Contudo, grande parte da amostra não apresentou consultas ambulatoriais com infectologista e demais profissionais da área da saúde, o que demonstra uma assistência voltada à hospitalização. Apesar de expressiva evolução da terapia medicamentosa, PVHA ainda sofrem por situações clínicas que necessitam de hospitalização (PIO et al., 2016). No presente estudo, a maioria sofreu internações, apresentando prevalência de apenas uma internação durante o acompanhamento no serviço e os pacientes com duas internações ou mais apresentaram um risco de morte reduzido em mais de 70%, evidenciando boa resolutividade no atendimento oferecido pela instituição de saúde.

Corroborando com tais achados, segundo o modelo log normal os indivíduos que tiveram duas ou mais internações em seu processo de adoecimento tiveram uma sobrevida 8 vezes maior, quando comparado aqueles indivíduos que tiveram apenas uma internação. Na comparação das curvas de sobrevivência, pacientes submetidos a apenas uma internação hospitalar apresentaram menor sobrevida, evidenciando que um baixo número de internações juntamente com a baixa procura pelo diagnóstico a partir dos sinais e sintomas e a não realização de consultas ambulatoriais podem estar relacionado a um cenário crítico de tardio diagnóstico, onde o indivíduo procura cuidados de saúde enquanto processo de agudização da doença, favorecendo a ocorrência do desfecho deste estudo, ou seja, o óbito.

Diante dessa conjuntura se configura a necessidade de melhorias em todos os pilares da cascata de cuidado contínuo da PVHA, reforçando a partir do diagnóstico a necessidade de cuidados contínuos e a retenção desses usuários nos serviços de saúde, demandando estratégias de melhoria do acesso aos serviços e subsidiando o fortalecimento na rede de apoio a esses indivíduos (MONTANER, 2013).

7 CONCLUSÃO

A utilização dos métodos estatísticos para investigação dos fatores que influenciam o óbito de PVHA subsidia a tomada de decisão no contexto dessa problemática. Ao traçar o perfil dos usuários atendidos no serviço especializado foi possível conhecer, a partir das principais características inerentes a esses pacientes, possíveis vulnerabilidades que possam comprometer a estabilidade imunológica desses indivíduos.

Os modelos apontaram relevantes fatores que influenciam na ocorrência do óbito, e possibilitaram uma discussão enriquecedora englobando vários aspectos intrínsecos aos cuidados em saúde das PVHA. Ao identificar uma maior vulnerabilidade, entre os indivíduos que não fazem uso da TARV, têm menos de 40 anos, com baixa escolaridade, carga viral > 5 mil cópias, com procura por diagnóstico a partir dos sinais e sintomas e aqueles que apresentaram apenas uma internação durante seu acompanhamento clínico, é possível minimizar o risco de morte a partir de uma busca ativa por diagnósticos precoce, como também utilizar estratégias que envolvam diálogos, orientações, esclarecimentos e escuta a respeito das principais dúvidas.

Tais fatores sobre uma evolução progressiva da doença e ocorrência do óbito, também contribuem como alerta a necessidade de aprimoramento das atividades dos profissionais de saúde, em especial enfermeiros, que podem agir em planejamentos envolvendo métodos e estratégias de identificação de tais características específicas que influenciam de forma negativa sobre a situação patológica, sendo executadas por meio de ações de prevenção, promoção e tratamento do HIV/aids dentro da sistematização do cuidado, a fim de viabilizar a redução dos índices de óbitos considerados evitáveis associados ao HIV/aids.

Dessa forma, após a realização do presente estudo, algumas recomendações tornam-se válidas considerando a importância que deve ser dada a essa problemática, sendo proposto:

1. Investir em estratégias para detecção de casos de infecção pelo HIV e sua distribuição Geográfica (no contexto de expansão do diagnóstico e tratamento precoce, estratégias específicas para populações vulneráveis e garantia de um seguimento ambulatorial efetivo);
2. Buscar estratégias de acolhimento para os usuários atendidos no serviço, principalmente, aqueles oriundos de outros municípios e com menos recursos financeiros, estabelecendo parcerias com outros setores sociais;
3. Prevenção e manejo terapêutico oportuno em casos de presença de efeitos colaterais da TARV;

4. Direcionar ações para populações mais vulneráveis como, o público de jovens adultos e pessoas recentemente diagnosticadas, proporcionando espaço para o diálogo e orientações evitando que esses indivíduos desistam desse acompanhamento. Essas ações podem ser realizadas junto a ONGs; Universidades, através de projetos de extensão e pesquisas; grupos de convivência; entre outros setores, dentro do próprio serviço de saúde, utilizando metodologias ativas para estabelecer vínculos com os usuários;
5. Efetuar um monitoramento epidemiológico e avaliação do programa, com elaboração de projeções, modelos epidêmicos e estimativas de população com o intuito de identificar brecha entre diagnóstico e atenção – “cascata de cuidados”;
6. Recomenda-se a vigilância de eventos chave para a história da doença (ex. caso avançado, início de tratamento, óbito), que pressupõe a utilização de sistemas de informação integrados;

Vale ressaltar como uma das limitações desse trabalho a inviabilidade de investigar os aspectos subjetivos que permeiam a ocorrência do óbito, inerentes ao próprio indivíduo, uma vez que o levantamento desses dados foi realizado por fonte de dados secundários. Outra limitação se configurou na impossibilidade de investigar os fatores clínicos influentes a pessoas que possuem apenas o diagnóstico da infecção para uma possível comparação com os indivíduos que foram a óbito, tendo em vista que utilizamos uma amostra onde todos evoluíram para o óbito de acordo com os objetivos do presente estudo.

REFERÊNCIAS

- ABREU, Selma Rocha et al. Estudo epidemiológico de pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana/síndrome da imunodeficiência adquirida (hiv/aids), Caxias-MA. **Revista Interdisciplinar**. v. 9, n. 4, 2016. p. 132-141.
- ALENCAR, T. M. D.; NEMES, M. I. B.; VELLOSO, M. A. Transformações da "aids aguda" para a "aids crônica": percepção corporal e intervenções cirúrgicas entre pessoas vivendo com HIV e aids. **Ciência e saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v.13, n.6, 2008.p. 1841-1849.
- ARAÚJO, T.G. Desenvolvimento e caracterização de nanopartículas de poli (n-butilcianocrilato) contendo a associação lamivudina e zidovudina. 2016. 101 f. Dissertação (Mestrado em Farmácia) – Programa de Pós-Graduação em Fármacos e Medicamentos, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.
- AYRES, J. R. C. M. et al. O conceito de vulnerabilidade e as práticas de saúde: novas perspectivas e desafios. Promoção da saúde: conceitos, reflexões, tendências. Rio de Janeiro: **Fiocruz**, 2003. p. 117-140.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Terapia antirretroviral e Saúde Pública: um balanço da experiência brasileira**. Brasília, DF, 1999. p. 32.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/ Aids e das Hepatites Virais. **Manual Técnico de Elaboração da Cascata de Cuidado Contínuo do HIV/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
- _____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Boletim Epidemiológico - Aids e DST**. Ano V - nº 1 - 27ª a 53ª - semanas epidemiológicas - julho a dezembro de 2015 Ano V - nº 1 - 01ª a 26ª - semanas epidemiológicas - janeiro a junho de 2016. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2016/59291/boletim_2016_1_pdf_16375.pdf>. Acesso em: 06 de dezembro de 2017.
- _____. Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Boletim Epidemiológico - Aids e DST**, Ano II - nº 1 [até 26ª semana - dezembro de 2013], Brasília, dezembro de 2013. Disponível em: <www.aids.gov.br>. Acesso em: 14 de março de 2017.
- _____. Ministério da Saúde. **Protocolo de Investigação de Óbito por HIV/Aids**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2014/56593/_p_protocolo_de_investigacao_de_o_bits_por_aids_p_23585.pdf>. Acesso em: 14 de março de 2017.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Guia de consulta rápida protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo hiv em adultos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. **Manual de adesão ao tratamento para pessoas vivendo com HIV e Aids**. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Brasília: Ministério da Saúde, 2008a. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_adesao_tratamento_hiv.pdf>. Acesso em: 17 de novembro de 2017.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Adesão ao tratamento antirretroviral no Brasil: coletânea de estudos do Projeto Atar: Projeto Atar** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. – Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. **Qualiaids: avaliação e monitoramento da qualidade da assistência ambulatorial em Aids no SUS**. Brasília; Brasil. Ministério da Saúde; 2008b.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Boletim Epidemiológico – HIV e Aids**. Ano IV - nº 1 - 27ª a 53ª semanas epidemiológicas - julho a dezembro de 2015. Ano IV - nº 1 – 01ª a 26ª semanas epidemiológicas - janeiro a junho de 2016. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

BAJPAI, Ram. et. al. Effects of Antiretroviral Therapy on the Survival of Human Immunodeficiency Virus-positive Adult Patients in Andhra Pradesh, India: A Retrospective Cohort Study, 2007-2013. **Journal of Preventive Medicine & Public Health**, 2016.

BIN LUO, MD. et. al. Spectrum of opportunistic infection and risk Factors for In-Hospital Mortality of admitted AIDS patients in Shanghai. **Medicine**. v.95, n. 21. 2016.

BRITO, A.M; CASTILHO, E. A.; SZWARCOWALD, C. L. Aids e infecção pelo HIV no Brasil: uma epidemia multifacetada. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v.34, 2001.p. 207-17.

BRITO, F. G. et al. Perfil epidemiológico de portadores do vírus da imunodeficiência humana e síndrome da imunodeficiência adquirida no estado de Sergipe, 2007-2012. **Interfaces Científicas**, Aracaju, v.2, n.2, 2014. p. 59 – 71.

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**, London, v.19, Suppl 4, 2005. p. S22-S26.

CARVALHO, M. S. et al. **Análise de Sobrevivência: teoria e aplicações em saúde**. 2. ed. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2011.

CEZAR, Vagner Mendes; DRAGANOV, Patricia Bover. A História e as Políticas Públicas do HIV no Brasil sob uma Visão Bioética. **Ensaio e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde**, v.18, n. 3, 2014. pp. 151-156.

COELHO, Lara. et. al. Mortality among hiv-infected women, heterosexual men, and men who have sex with men: insights from an observational cohort study. **Lancet HIV**, 2017.

COLOSIMO, E. A.; GIOLO, S. R. **Análise de sobrevivência aplicada**. São Paulo: Blucher, 2006.

DEEKS, S. G.; LEWIN, S. R.; HAVLIR D. V. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. **Lancet**, v. 382, n. 9903, 2013. p. 1525-33.

DIEHL, L. A. et al. Prevalência da Lipodistrofia Associada ao HIV em Pacientes Ambulatoriais Brasileiros: Relação com Síndrome Metabólica e Fatores de Risco Cardiovascular. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 52, n. 4, 2008. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/abem/v52n4/a12v52n4.pdf> >. Acesso em: 08 de março de 2017.

FAQUETI, A., et al. Perfil epidemiológico de mortalidade por aids na população adulta do Brasil de 2001 a 2010. **Revista de Saúde Pública de Santa Catarina**. Florianópolis, v.7, n.2, 2014. p.29-39.

FRIEDL, A. C. et al. Acceleration of confirmed coronary artery disease among HIVinfected patients on potent antiretroviral therapy. **AIDS**, London, v.14, n.17, 2000. p.2790-2792.

FERREIRA, Fernanda Cristina da Silva Lopes. et al. Causas múltiplas de óbitos relacionados ao HIV/AIDS nas capitais das regiões Sul e Sudeste do Brasil, 2011. **Revista da Faculdade Ciência Médica Sorocaba**. v.19, n.1, 2017. p:19-25.

FURTADO, F.M.S.F., et al. 30 anos depois: Representações Sociais acerca da Aids e práticas sexuais de residentes de cidades rurais. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, São Paulo, v.50, n.esp, 2016. p.74-80.

GARRIDO, Cesar. et al. Mortality, Causes of Death and Associated Factors Relateto a Large HIV Population Based Cohort. **PLoS one**, 2015.

GADELHA, A. J. et al. Morbidity and survival in advanced AIDS in Rio de Janeiro, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v.44, n.4, 2002. p.179-186.

GRANICH, Reuben et al. Trends in AIDS deaths, new infections and ART coverage in the top 30 countries with the highest AIDS mortality burden; 1990–2013. **PloS one**, v. 10, n. 7, 2015. p. e0131353.

GUERREIRO, Maria F et al. Survival of adult AIDS patients in a reference hospital of a metropolitan area in Brazil. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v.36, n.3, 2001. p. 278-284.

GUZMÁN, J. L. D.; IRIART, J. A. B. Revelando o vírus, ocultando pessoas: exames de monitoramento (CD4 e CVP) e relação médico-paciente no contexto da Aids. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 5, 2009. p.1132-1140. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/csp/v25n5/20.pdf> > Acesso em: 19 de julho de 2017.

- HEATH, K. et al. Incidence of morpho-logical and lipid abnormalities: Gender and treatment differentials after initiation of first antiretroviral therapy. **International Journal of Epidemiology**, Oxford, v.31, 2002. p.1016-1020.
- HOSMER, D. W., LEMESHOW, S. Applied Survival Analysis, Jonh Wiley and Sons, New York, 1999.
- HUSON, M.A., et al. The Impact of HIV Co-Infection on the Genomic Response to Sepsis. **PLoS one**, v.11, n.2, 2016. p.1-15.
- HONGBO, Jiang. et. al. Determinants of Progression to AIDS and Death Following HIV Diagnosis: A Retrospective Cohort Study in Wuhan, China. **PLoS one**, 2013.
- IGNÁCIO, S. A. Importância da estatística para o processo de conhecimento e tomada de decisão. **Revista Paranaense de Desenvolvimento**, Curitiba, n.118, 2010. p.175192.
Disponível em:
<<http://www.ipardes.pr.gov.br/ojs/index.php/revistaparanaense/article/view/89/645>> Acesso em: 07 de março de 2017.
- ISHITANI, L. H.; FRANCA, E. Uso das Causas Múltiplas de Morte em Saúde Pública. **Informe Epidemiológico do SUS**, Brasília, v.10, n.4, 2001. p. 163-175.
- JAIME, P. C. et al. Prevalência de sobrepeso e obesidade abdominal em indivíduos portadores de HIV/ AIDS, em uso de terapia antiretroviral de alta potência. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v.7, n.1, 2004. p.65-72.
- LEADEBAL, O.D.C.P., et al. Manejo de risco na gestão do cuidado especializado a pessoas vivendo com aids. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, São Paulo, v.50, n.5, 2016. p.840-847.
- LEMO, K. R; VALENTE, J. G. Mortalidade por AIDS no Estado do Rio de Janeiro - 1991 a 1995. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.17, n.4, 2001. p.957-968.
- LEVORATO, Cleice Daiana et al. Fatores associados à procura por serviços de saúde numa perspectiva relacional de gênero. **Ciência & Saúde Coletiva**. v.19, n.4, 2014. p.1263-1274.
- LIMA, R.L.F.C., et al. Estimativas da incidência e mortalidade por Vírus da Imunodeficiência Humana e sua Relação com os Indicadores Sociais nos Estados do Brasil. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**. v.21, n.2, 2017. p.139-144.
- LIMA, M.S., et al. Mortality related to tuberculosis-HIV/AIDS co-infection in Brazil, 2000-2011: epidemiological patterns and time trends. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.32, n.10, 2016. p.1-11.
- LOPES, L.A.B., SILVA, E.M.K. Biological, behavioral, and socioeconomic factors associated with death from AIDS in Brasília, Brazil, in 2007. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.45, n.4, 2012. p.448-452.

MARINS, J. R. et al. Sobrevivência atual dos pacientes com aids no Brasil. Evidencias dos resultados de um esforço nacional. **Boletim Epidemiológico AIDS**, Brasília, n.01, 2002. p.01-03.

MARTINS, T. A. et al. Cenário Epidemiológico da Infecção pelo HIV e AIDS no Mundo. **Rev Fisioter S Fun.**, v. 3, n. 1, 2014. p. 4-7. Disponível em: <<http://www.fisioterapiaesaudefuncional.ufc.br/index.php/fisioterapia/article/view/425>>. Acesso em: 18 de dezembro de 2017.

MARTA, C. et al. Custos da adesão ao tratamento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida: estudo transversal. **Revista Enfermagem UERJ**, v. 22, n. 2, 2014. Disponível em: <<http://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/enfermagemuerj/article/view/13585>>. Acesso em: 20 de Junho de 2017.

MATIDA, L. H.; MARCOPITO, L. F.; SUCCI, R. C. M. Improving survival among Brazilian children with perinatally-acquired AIDS. **Brazilian Journal infected Disease**, Salvador, v.8, n.6, 2004. p.237-243.

MEDEIROS, Amira Rose Costa Medeiros; LIMA, Rafaela Lira Formiga Cavalcanti; MEDEIROS, Leidyanny Barbosa. et. al. Análise de sobrevida de pessoas vivendo com hiv/aids. **Rev enferm UFPE on line.**, Recife, v.11, n.1, 2017. p.47-56.

MEDEIROS, L. B. et al. Integração entre serviços de saúde no cuidado às pessoas vivendo com Aids: uma abordagem utilizando árvore de decisão. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 21, n.2, 2016. p. 543-552.

MEDEIROS, ARC. et al. Análise de sobrevida de pessoas vivendo com HIV/AIDS. **Rev enferm UFPE on line.**, Recife, v.11, n.1, 2017. p:47-56.

MEDEIROS, Leidyanny Barbosa de. Fatores influentes no abandono do acompanhamento clínico ambulatorial por pessoas vivendo com HIV/Aids. 126f. il Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Modelos de Decisão e Saúde, Universidade Federal da Paraíba, Paraíba, 2016.

MONTANER, J. S. Treatment as prevention: toward an AIDS-free generation. **Top Antivir Med.**, v. 21, n. 3, 2013. p. 110-4. Disponível em:< <http://www.iasusa.org/sites/default/files/tam/21-3-110.pdf>>. Acesso em: 24 de novembro de 2014.

NAGELKERKE, N. J. D. Biometrika. v. 78, n. 3, 1991. pp. 691-692.

NOGUEIRA, J.A., et al. Síndrome da imunodeficiência adquirida em adultos com 50 anos e mais: características, tendência e difusão espacial do risco. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v.22, n.3, 2014. p.355-363.

NOSYK, B. et al. The cascade of HIV care in British Columbia, Canada, 1996– 2011: a population-based retrospective cohort study. **Lancet Infect Dis.**, v. 14, n. 1, 2014. p. 40-49.

NUNES, A. A., Caliani, L. S., Nunes, M. S., da Silva, A. S., de Mello, L. M. Análise do perfil de pacientes com HIV/Aids hospitalizados após introdução da terapia antirretroviral (HAART). **Revista Ciência & Saúde Coletiva**, v. 20, n. 10, 2015.

NUNES, A. A. et al. Perfil clínico-epidemiológico de pacientes com HIV/Aids internados em um hospital de ensino do Brasil. **Rev Panam Infectol**, 2008. v. 10, n. 3, p. 26-31. Disponível em: < http://www.revistaapi.com/wp-content/uploads/2014/03/mat_04.pdf>. Acesso em: 17 de junho de 2017.

ORGANIZACAO MUNDIAL DE SAUDE. "**Chronic conditions: the global burden**" e "**Chronic Diseases**". Geneva, 2005. Disponível em: <http://www.who.int/chronic_conditions/burden/en/index.html>. Acesso em: 15 junho. 2017.

Organização Mundial da Saúde. Centro Colaborador da OMS para a Classificação de Doenças em Português. **Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde**: 10ª revisão. São Paulo: EDUSP; 1994. v 2. (Manual de instrução).

PARAÍBA. Secretaria Estadual de Saúde. Coordenação de Vigilância Epidemiológica. Núcleo de controle DST/aids. Serviços em HIV/Aids do Estado da Paraíba, 2015. Disponível: < www.saude.pb.gov.br/web_data/servicos.doc> Acesso em: 10 de janeiro de 2017.

PADOIN, S. M. M. et al. Adesão à terapia antirretroviral para HIV/Aids. **Cogitare Enferm.**, v. 18, n. 3, 2013. p. 446-51, Disponível em: < https://www.researchgate.net/profile/Samuel_Zuge/publication/265727259_ADHERENCE_TO_ANTIRETROVIRAL_THERAPY_FOR_HIVAIDS/links/5419c3300cf25ebee9887f95.pdf> Acesso em: 26 de agosto de 2017.

PALELLA, FJ Jr.; BAKER, RK; MOORMAN, AC; CHMIEL, JS; WOOD KC; BROOKS, JT. Holmberg SD: Mortality in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era: Changing Causes of Death and Disease in the HIV Outpatient Study. **J Acquir Immune Deficiency Syndrome**. v. 43, 2006. p.27-34.

PEREIRA, C. C. A. et al. Perfis de causas múltiplas de morte relacionadas ao HIV/AIDS nos municípios de São Paulo e Santos, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.23, n.3, 2007. p.645-655.

PEREIRA, Alessandra Gonçalves Lisboa. et al. Sobrevida de pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida em hospital geral no Rio de Janeiro, a partir de dados da vigilância epidemiológica. **Caderno de Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 21, n.2, 2013. p.160-7160.

PIO, D.P.M., et al. Staphylococcus aureus e o perfil de sensibilidade à oxacilina em pessoas vivendo com HIV/aids hospitalizadas. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, São Paulo, v.50, n.4, 2016. p.617-621.

RACHID, M.; SCHECHTER, M. Manual de HIV/Aids. 6.00. Rio de Janeiro: **Revinter**, 2001.

REZENDE, ELLF. Mortalidade por AIDS no Brasil [tese]. Brasília: Universidade de Brasília; 2012.

ROSSI, S. M. G. et al. Impacto da terapia antirretroviral conforme diferentes consensos de tratamento da Aids no Brasil. **Rev Panam Salud Publica**, v. 32, n. 2. 2012. Disponível: <http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102049892012000800005&lng=en&nrm=iso> Acesso em: 04 de dezembro de 2017.

SANTO, Augusto Hasiak; PINHEIRO, Celso Escobar; JORDANI, Margarete Silva. Causas básicas e associadas de morte por Aids, Estado de São Paulo, Brasil, 1998. **Rev. Saúde Pública**, 2000. v.34, n.6, pp.581-588. Acessado em: 24 de Junho de 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102000000600004>>.

SANTO, Augusto Hasiak. Potencial epidemiológico da utilização das causas múltiplas de morte por meio de suas menções nas declarações de óbito, Brasil, 2003. **Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health**, v. 22, n.3, 2007.

SALSBURG, D. **Uma senhora toma chá...: como a estatística revolucionou a ciência no século XX**. Rio de Janeiro: Jorge Zahar Ed., 2009.

SAMARAS, K. et al. Effect of pravastatin on body composition and markers of cardiovascular disease in HIV-infected men, a randomized, placebo-controlled study. **An Official International AIDS Society Journal**, v.20, n.7, 2008. p238–245.

SCHILKOWSKY, L. B. As dimensões material, imaginária e simbólica do abandono de tratamento de HIV/Aids: um estudo de caso em um serviço de assistência especializada no município do Rio de Janeiro. **Dissertação [Mestrado em Saúde Pública]**. Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca. Rio de Janeiro, 2008. p.171.

SMART Study group. CD4+ Count–Guided Interruption of Antiretroviral Treatment. **New England Journal of Medicine**, 2006. v.30, n.355, p. 2283-2296.

SILVA, JAG. Dourado I. Brito AM. Silva CAL. Fatores associados à não adesão aos antirretrovirais em adultos com AIDS nos seis primeiros meses da terapia em Salvador, Bahia, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.31, n.6, 2015. p.:1188-1198.

SILVA, J. V. F.; NASCIMENTO JÚNIOR, F. J. M.; RODRIGUES, A. P. R. A. Fatores de não adesão ao tratamento antirretroviral: desafio de saúde pública. **Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 2, n.1, 2014. p. 165-175. Disponível em: <<https://periodicos.set.edu.br/index.php/fitsbiosauade/article/view/1193>> Acesso em: 26 de agosto de 2017.

SILVA, R.A.R. et al. Perfil clínico-epidemiológico de adultos hiv-positivo atendidos em um hospital de Natal/RN. **Rev Fund Care Online**, v. 8, n. 3, 2016. p. 4689-4696.

SILVA, C.M., et al. Alcohol use disorders among people living with HIV/AIDS in Southern Brazil: prevalence, risk factors and biological markers outcomes. **BMC Infectious Diseases**, v.17, p.1-8. 2017.

SOUSA, A. M. et al. A Política da AIDS no Brasil: uma revisão de literatura. **J Manag Prim Health Care**, v. 3, n. 1, 2012. p. 62-66.

SOUSA, C. S. O.; SILVA, A. L. O cuidado a pessoas com HIV/Aids na perspectiva de profissionais de saúde. **Rev. esc. enferm. USP**, v. 47, n. 4, 2013. p. 907-14.

SULLIVAN, K.M., et al. Sexual transmission-risk behaviour among HIV-positive persons: a multisite study using social action theory. **Journal of Advanced Nursing**, v.73, n.1, 2016. p.162-176.

TANCREDI, Mariza Vono; WALDMAN, Eliseu Alves. Survival of AIDS patients in Sao Paulo-Brazil in the pre- and post-HAART eras: a cohort study. **BMC Infectious Diseases** 2014, v.14, p.599. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4247874/pdf/12879_2014_Article_599.pdf >. Acessado em: 24 de Junho de 2017.

TAKUVA, S., et al. Poor CD4 recovery and risk of subsequent progression to AIDS or death despite viral suppression in a South African cohort. **Journal of the International AIDS Society**, v.17, 2014. p.1-10.

UNAIDS. **Latin America AIDS epidemic update Regional Summary**. Geneva, 2016.

UNAIDS. **Latin America AIDS epidemic update Regional Summary**. Geneva, 2017

UNAIDS. **Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids. 90-90-90: uma meta ambiciosa de tratamento para contribuir para o fim da epidemia de Aids**. Genebra: UNAIDS, 2015.

UNAIDS. **A ONU e a resposta à AIDS no Brasil. BrasíliaDF: UNAIDS do Brasil 2013**. Geneva, 2013. p.148.

Zuge SS, Padoin SMM, Magnago TSBS. Fatores associados à adesão a terapia antirretroviral de adultos que têm HIV/AIDS. **Rev Enferm UFPE on line**. v. 6, n.7, 2012. p:1737-9.

Apêndice A - Instrumento para coleta de dados (questionário)

QUESTIONÁRIO – Pesquisa Mestrado PPGMDS Análise clínica e terapêutica dos casos de óbito por aids em João Pessoa						
Número do questionário _____			Local da Coleta: _____			
Número do prontuário _____						
Data da coleta: ____/____/____		Digitador: _____		Data da digitação: ____/____/____		
I. DADOS SÓCIO-DEMOGRÁFICOS						
1.	Iniciais: _____	2.	Sexo:	1 ☐ Feminino	2 ☐ Masculino	99 ☐ Ignorado
3.	Data de nascimento: ____/____/____		4.	Idade: ____ anos		
5.	Cor:	1 ☐ Branca	2 ☐ Preta	3 ☐ Parda	4 ☐ Amarela	5 ☐ Indígena
6.	Estado civil:	1 ☐ Solteiro	2 ☐ Casado/ União Estável	3 ☐ Separado/ Divorciado	4 ☐ Viúvo	5 ☐ Outro _____
7.	Escolaridade (Anos de estudos concluídos)	1 ☐ Nenhum		2 ☐ De 1 à 3 anos		3 ☐ De 4 à 7 anos
		4 ☐ De 8 à 11 anos		5 ☐ 12 anos ou mais		6 ☐ Ignorado
8.	Ocupação habitual e ramo de atividade: _____					
9.	Logradouro da residência: _____ N°: _____					
10.	Bairro/Distrito da residência: _____					
II. CONDIÇÕES E CAUSA DOS ÓBITOS						
11.	Diagnóstico confirmado por:	11a.	Exame complementar	1 ☐ Sim	2 ☐ Não	99 ☐ Ignorado
		11b.	Cirurgia	1 ☐ Sim	2 ☐ Não	99 ☐ Ignorado
		11c.	Necrópsia	1 ☐ Sim	2 ☐ Não	99 ☐ Ignorado
12.	Causa do óbito: _____				12a.	CID10: _____
13.	Causas antecedentes: _____ _____ _____				13a.	CID10 _____ CID10 _____ CID10 _____
14.	Condições que contribuíram: _____				14a.	CID10 _____
15.	Recebeu assistência médica durante a doença		1 ☐ Sim	2 ☐ Não		99 ☐ Ignorado
16.	Data do óbito: ____/____/____					
III. SITUAÇÃO E EVOLUÇÃO DO DIAGNÓSTICO DE HIV/AIDS NOS ÓBITOS						
17.	Provável modo de transmissão:		1 ☐ Sexual		2 ☐ Sanguínea	
17a.	Sexual	1 ☐ Relações sexuais com	2 ☐ Relações sexuais com mulheres	3 ☐ Relações sexuais com Homens e mulheres		99 ☐ Ignorado

		homens				
17b.	Sanguínea	1 ☐ Uso de Drogas Injetáveis	2 ☐ Tratamento/hemotransfusão para hemofilia	3 ☐ Transfusão sanguínea	4 ☐ Acidente com material biológico com posterior soroconversão até 6 meses	99 ☐ Ignorado
18.	Serviço responsável pelo diagnóstico de infecção pelo HIV		Nome do Serviço: _____			
18a.	Tipo de Serviço de Saúde:		1 ☐ UBS 2 ☐ USF 3 ☐ Serviço de Assistência Especializada (DST/HIV/aids). Especificar _____ 4 ☐ Hospital 5 ☐ Pronto Atendimento 6 ☐ CTA 7 ☐ Outro. Especificar _____			
19.	Data do diagnóstico do HIV: ____/____/____			20.	Data do diagnóstico da aids: ____/____/____	
21.	Data da Notificação da aids: ____/____/____			22.	Data do início da TARV: ____/____/____	
23.	Data e resultado do primeiro CD4 realizado ____/____/____			27.	Data e resultado do primeiro carga viral realizada: ____/____/____	
23a.	Resultado: _____ cel/mm ³			27a.	Resultado: _____ cópias/mL	
24.	TL-CD4+ realizado 6 meses antecedentes ao óbito: ____/____/____			28.	carga viral realizada 6 meses antecedentes ao óbito: ____/____/____	
24a.	Resultado: _____ cel/mm ³			28a.	Resultado: _____ cópias/mL	
25.	TL-CD4+ realizado 3 meses antecedentes ao óbito: ____/____/____			29.	carga viral realizada 3 meses antecedentes ao óbito: ____/____/____	
25a.	Resultado: _____ cel/mm ³			29a.	Resultado: _____ cópias/mL	
26.	Último TL-CD4+ realizado: ____/____/____			30.	Última carga viral realizada: ____/____/____	
26a.	Resultado: _____ cel/mm ³			30a.	Resultado: _____ cópias/mL	
31.	Doenças oportunistas na ocasião do diagnóstico de aids:		1 ☐ Nenhuma 2 ☐ Herpes Zoster 3 ☐ Pneumonia. Especificar _____ 4 ☐ Citomegalovírus 5 ☐ Tuberculose. Especificar _____ 6 ☐ Criptococose 7 ☐ Toxoplasmose 8 ☐ Candidose Oral 9 ☐ Outras. Especificar _____			
31.a	Doenças oportunistas na ocasião do óbito					
32.	Manifestações clínicas na ocasião do diagnóstico de aids:		1 ☐ Nenhuma 2 ☐ Febre maior ou igual a 38°C por período igual ou superior a 1 mês 3 ☐ Diarréia igual ou maior que 1 mês 4 ☐ Caquexia ou perda de peso maior que 10% 5 ☐ Dermatite persistente 6 ☐ Outras. Especificar _____			

32.a	Manifestações clínicas na ocasião do óbito			
33.	Presença de outra condição crônica:	1 ☐ Sim	2 ☐ Não	99 ☐ Ignorado
33a.	Se sim:	1 ☐ Hipertensão Arterial 2 ☐ Diabetes 3 ☐ Depressão auto referida 4 ☐ Depressão com diagnóstico médico 5 ☐ Hepatites. Especificar: _____ 6 ☐ Outras. Especificar: _____		
34.	Usa a Terapia Antiretroviral (TARV): 1 ☐ Sim 2 ☐ Não			
35.	Data de início da (TARV):			
36.	Medicamentos ARV em uso (nos últimos 6 meses):			
37.	Mudança no esquema utilizado: 1 ☐ Sim 2 ☐ Não			
38.	Medicamentos ARV usados anteriormente:			
39.	Faz tratamento específico além do ARV?: 1 ☐ Sim 2 ☐ Não Se sim, quais medicamentos:			

Apêndice B – Script utilizado no software R versão 3.2.4

```

dados<-read.table("óbito.txt", h=T)
attach(dados)
dados
library("survival")

#Teste Não- Paramétrico
kaplan-Mayer sem estratos
ekm<-survfit(Surv(tempo,óbito)~1)
ekm
summary(ekm)
plot(ekm, lty=c(2,1), xlab="Tempo (dias)",ylab="S(t) estimada")

#script kp estratificado para comportamento sexual
ekm5<- survfit(Surv(tempo,óbito)~v5)
summary(ekm5)
plot(ekm5, col=c(5,4,3,2,1), xlab="Tempo (DIAS)",ylab="S(t) estimada")
legend(2000,1,col=c(5,4,3,2,1),c("SEM
INFORMAÇÃO","BISSEXUAL","HETEROSSEXUAL","HOMOSSEXUAL","NUNCA TEVE
RELAÇÃO SEXUAL"),lwd=1, bty="n")
~;
survdifff(formula = Surv(tempo,óbito) ~ v5, rho = 0)
survdifff(formula = Surv(tempo,óbito) ~ v5, rho = 1)

#script kp estratificado para escolaridade
ekm6<- survfit(Surv(tempo,óbito)~v6)
summary(ekm6)
plot(ekm6, col=c(6,5,4,3,2,1), xlab="Tempo (DIAS)",ylab="S(t) estimada")
legend(2000,1,col=c(6,5,4,3,2,1),c("IGNORADO","12 ANOS OU MAIS","8 A 11 ANOS","4 A 7
ANOS","1 A 3 ANOS", "NENHUMA"),lwd=1, bty="n")
~;
survdifff(formula = Surv(tempo, óbito) ~ v6, rho = 0)
survdifff(Surv(tempo,óbito)~v6,rho=1)

#script kp estratificado para ocupação
ekm7<- survfit(Surv(tempo,óbito)~v7)
summary(ekm7)
plot(ekm7, col=c(5,4,3,2,1), xlab="Tempo (DIAS)",ylab="S(t) estimada")
legend(2000,1,col=c(5,4,3,2,1),c("TRABALHANDO","APOSENTADO","DESEMPREGADO","EST
UDANTE","SEM INFORMAÇÃO"),lwd=1, bty="n")
~;
survdifff(formula = Surv(tempo,óbito) ~ v7, rho = 0)
survdifff(formula = Surv(tempo,óbito) ~ v7, rho = 1)

#script kp estratificado para uso de alcool
ekm8<- survfit(Surv(tempo,óbito)~v8)
summary(ekm8)
plot(ekm8, col=c(3,2,1), xlab="Tempo (DIAS)",ylab="S(t) estimada")
legend(2000,1,col=c(3,2,1),c("USOU ALCOOL","NÃO USOU ALCOOL","SEM
INFORMAÇÃO"),lwd=1, bty="n")
~;
survdifff(formula = Surv(tempo,óbito) ~ v8, rho = 0)
survdifff(formula = Surv(tempo,óbito) ~ v8, rho = 1)

```

```
#script kp estratificado para uso de drogas
ekm9<- survfit(Surv(tempo,óbito)~v9)
summary(ekm9)
plot(ekm9, col=c(3,2,1), xlab="Tempo (DIAS)",ylab="S(t) estimada")
legend(2000,1,col=c(3,2,1),c("USOU DROGAS","NÃO USOU DROGAS","SEM
INFORMAÇÃO"),lwd=1, bty="n")
~;
survdifff(formula = Surv(tempo,óbito) ~ v9, rho = 0)
survdifff(formula = Surv(tempo,óbito) ~ v9, rho = 1)
```

```
#script kp estratificado para uso de tabaco
ekm10<- survfit(Surv(tempo,óbito)~v10)
summary(ekm10)
plot(ekm10, col=c(3,2,1), xlab="Tempo (DIAS)",ylab="S(t) estimada")
legend(2000,1,col=c(3,2,1),c("FUMANTE","NÃO FUMANTE","SEM INFORMAÇÃO"),lwd=1,
bty="n")
~;
survdifff(formula = Surv(tempo,óbito) ~ v10, rho = 0)
survdifff(formula = Surv(tempo,óbito) ~ v10, rho = 1)
```

```
#script kp estratificado para antecedentes psiquiátricos
ekm11<- survfit(Surv(tempo,óbito)~v11)
summary(ekm11)
plot(ekm11, col=c(3,2,1), xlab="Tempo (DIAS)",ylab="S(t) estimada")
legend(300,1,col=c(3,2,1),c("POSSUI ANTECEDENTES PSIQUIÁTRICOS ","NÃO POSSUI
ANTECEDENTES PSIQUIÁTRICOS","SEM INFORMAÇÃO"),lwd=1, bty="n")
~;
survdifff(formula = Surv(tempo,óbito) ~ v11, rho = 0)
survdifff(formula = Surv(tempo,óbito) ~ v11, rho = 1)
```

```
#script kp estratificado para procura do diagnóstico
ekm12<- survfit(Surv(tempo,óbito)~v12)
summary(ekm12)
plot(ekm12, col=c(4,3,2,1), xlab="Tempo (DIAS)",ylab="S(t) estimada")
legend(2000,1,col=c(4,3,2,1),c("CURIOSIDADE/OUTRO MOTIVO","PRÉ-
NATAL/PARTO/PARCEIRO","SINAIS E SINTOMAS", "SEM INFORMAÇÃO"),lwd=1, bty="n")
~;
survdifff(formula = Surv(tempo,óbito) ~ v12, rho = 0)
survdifff(formula = Surv(tempo,óbito) ~ v12, rho = 1)
```

```
#script kp estratificado para provável modo de transmissão
ekm13<- survfit(Surv(tempo,óbito)~v13)
summary(ekm13)
plot(ekm13, col=c(3,2,1), xlab="Tempo (DIAS)",ylab="S(t) estimada")
legend(3000,1,col=c(3,2,1),c("SEXUAL","HEMOTRANSFUSÃO", "SEM
INFORMAÇÃO"),lwd=1, bty="n")
~;
survdifff(formula = Surv(tempo,óbito) ~ v13, rho = 0)
survdifff(formula = Surv(tempo,óbito) ~ v13, rho = 1)
```

```
#script kp estratificado para tipo de serviço responsável pelo diagnóstico do hiv
ekm14<- survfit(Surv(tempo,óbito)~v14)
```

```
summary(ekm14)
plot(ekm14, col=c(4,3,2,1), xlab="Tempo (DIAS)",ylab="S(t) estimada")
legend(1000,1,col=c(4,3,2,1),c("SERVIÇO ESPECIALIZADO
DST/HIV/AIDS","HOSPITAL","OUTROS SERVIÇOS","SEM INFORMAÇÃO"),lwd=1, bty="n")
~;
survdifff(formula = Surv(tempo,óbito) ~ v14, rho = 0)
survdifff(formula = Surv(tempo,óbito) ~ v14, rho = 1)
```

#SCRIPT KP ESTRATIFICADO PARA CONSULTAS COM INFECTOLOGISTA

```
ekm15<- survfit(Surv(tempo,óbito)~v15)
summary(ekm15)
plot(ekm15, col=c(4,3,2,1), xlab="Tempo (DIAS)",ylab="S(t) estimada")
legend(3000,1,col=c(4,3,2,1),c("NENHUMA","ATÉ 5 CONSULTAS",">5 CONSULTAS","SEM
INFORMAÇÃO"),lwd=1, bty="n")
~;
survdifff(formula = Surv(tempo,óbito) ~ v15, rho = 0)
survdifff(formula = Surv(tempo,óbito) ~ v15, rho = 1)
```

#script kp estratificado para consultas com outros profissionais

```
ekm16<- survfit(Surv(tempo,óbito)~v16)
summary(ekm16)
plot(ekm16, col=c(4,3,2,1), xlab="Tempo (DIAS)",ylab="S(t) estimada")
legend(3000,1,col=c(4,3,2,1),c("NENHUMA","ATÉ 5 CONSULTAS",">5 CONSULTAS","SEM
INFORMAÇÃO"),lwd=1, bty="n")
~;
survdifff(formula = Surv(tempo,óbito) ~ v16, rho = 0)
survdifff(formula = Surv(tempo,óbito) ~ v16, rho = 1)
```

#script kp estratificado para exames carga viral

```
ekm17<- survfit(Surv(tempo,óbito)~v17)
summary(ekm17)
plot(ekm17, col=c(4,3,2,1), xlab="Tempo (DIAS)",ylab="S(t) estimada")
legend(3000,1,col=c(4,3,2,1),c("NENHUM","APENAS 1","2 A 4 EXAMES","5 EXAMES OU
MAIS"),lwd=1, bty="n")
~;
survdifff(formula = Surv(tempo,óbito) ~ v17, rho = 0)
survdifff(formula = Surv(tempo,óbito) ~ v17, rho = 1)
```

#script kp estratificado para exames cd4

```
ekm18<- survfit(Surv(tempo,óbito)~v18)
summary(ekm18)
plot(ekm18, col=c(5,4,3,2,1), xlab="Tempo (DIAS)",ylab="S(t) estimada")
legend(3000,1,col=c(5,4,3,2,1),c("NENHUM","APENAS 1","2 A 4 EXAMES","5 EXAMES OU
MAIS","SEM INFORMAÇÃO"),lwd=1, bty="n")
~;
survdifff(formula = Surv(tempo,óbito) ~ v18, rho = 0)
survdifff(formula = Surv(tempo,óbito) ~ v18, rho = 1)
```

#script kp estratificado para doenças crônica

```
ekm19<- survfit(Surv(tempo,óbito)~v19)
summary(ekm19)
plot(ekm19, col=c(4,3,2,1), xlab="Tempo (DIAS)",ylab="S(t) estimada")
```

```

legend(1500,1,col=c(4,3,2,1),c("COM ACOMETIMENTO","SEM ACOMETIMENTO","SEM
INFORMAÇÃO/IGNORADO"),lwd=1, bty="n")
~;
survdifff(formula = Surv(tempo,óbito) ~ v19, rho = 0)
survdifff(formula = Surv(tempo,óbito) ~ v19, rho = 1)

#script kp estratificado para uso de tarv
ekm20<- survfit(Surv(tempo,óbito)~v20)
summary(ekm20)
plot(ekm20, col=c(3,2,1), xlab="Tempo (DIAS)",ylab="S(t) estimada")
legend(3000,1,col=c(3,2,1),c("USA TARV","NÃO USA TARV","SEM INFORMAÇÃO"),lwd=1,
bty="n")
~;
survdifff(formula = Surv(tempo,óbito) ~ v20, rho = 0)
survdifff(formula = Surv(tempo,óbito) ~ v20, rho = 1)

#script kp estratificado para esquemas terapêutico
ekm21<- survfit(Surv(tempo,óbito)~v21)
summary(ekm21)
plot(ekm21, col=c(4,3,2,1), xlab="Tempo (DIAS)",ylab="S(t) estimada")
legend(2000,1,col=c(4,3,2,1),c("APENAS 1 ESQUEMA","2 ESQUEMAS", ">3
ESQUEMAS","NENHUM"),lwd=1, bty="n")
~;
survdifff(formula = Surv(tempo,óbito) ~ v21, rho = 0)
survdifff(formula = Surv(tempo,óbito) ~ v21, rho = 1)

#script kp estratificado para mudança em esquema terapêutico
ekm22<- survfit(Surv(tempo,óbito)~v22)
summary(ekm22)
plot(ekm22, col=c(3,2,1), xlab="Tempo (DIAS)",ylab="S(t) estimada")
legend(3000,1,col=c(3,2,1),c("HOVE MUDANÇA","NÃO HOVE MUDANÇA","SEM
INFORMAÇÃO"),lwd=1, bty="n")
~;
survdifff(formula = Surv(tempo,óbito) ~ v22, rho = 0)
survdifff(formula = Surv(tempo,óbito) ~ v22, rho = 1)

#script kp estratificado para internações
ekm23<- survfit(Surv(tempo,óbito)~v23)
summary(ekm23)
plot(ekm23, col=c(3,2,1), xlab="Tempo (DIAS)",ylab="S(t) estimada")
legend(1000,1,col=c(3,2,1),c("COM INTERNAÇÕES","SEM INTERNAÇÕES","SEM
INFORMAÇÃO"),lwd=1, bty="n")
~;
survdifff(formula = Surv(tempo,óbito) ~ v23, rho = 0)
survdifff(formula = Surv(tempo,óbito) ~ v23, rho = 1)

#script kp estratificado para abandono de tratamento
ekm24<- survfit(Surv(tempo,óbito)~v24)
summary(ekm24)
plot(ekm24, col=c(4,2,1), xlab="Tempo (DIAS)",ylab="S(t) estimada")
legend(3000,1,col=c(4,2,1),c("HOVE ABANDONO","NÃO HOVE ABANDONO","SEM
INFORMAÇÃO"),lwd=1, bty="n")
~;
survdifff(formula = Surv(tempo,óbito) ~ v24, rho = 0)
survdifff(formula = Surv(tempo,óbito) ~ v24, rho = 1)

```

```

#script kp estratificado para doenças crônica
ekm25<- survfit(Surv(tempo,óbito)~v25)
summary(ekm25)
plot(ekm25, lty=c(4,3,2,1), xlab="Tempo (DIAS)",ylab="S(t) estimada")
legend(1500,1,lty=c(4,3,2,1),c("COM ACOMETIMENTO CRÔNICO","SEM ACOMETIMENTO
CRÔNICO"),lwd=1, bty="n")
~;
#Teste de log-rank e peto
survdifff(formula = Surv(tempo,óbito) ~ v25, rho = 0)
survdifff(formula = Surv(tempo,óbito) ~ v25, rho = 1)

#script kp estratificado para uso de tarv
ekm26<- survfit(Surv(tempo,óbito)~v26)
summary(ekm26)
plot(ekm26, lty=c(2,1), xlab="Tempo (DIAS)",ylab="S(t) estimada")
legend(3000,1,lty=c(2,1),c("USA TARV","NÃO USA TARV"),lwd=1, bty="n")
~;
#Teste de log-rank e peto
survdifff(formula = Surv(tempo,óbito) ~ v26, rho = 0)
survdifff(formula = Surv(tempo,óbito) ~ v26, rho = 1)

#script kp estratificado para esquemas terapêutico
ekm27<- survfit(Surv(tempo,óbito)~v27)
summary(ekm27)
plot(ekm27, lty=c(4,3,2,1), xlab="Tempo (DIAS)",ylab="S(t) estimada")
legend(1000,1,lty=c(4,3,2,1),c("APENAS 1 ESQUEMA TERAPÊUTICO","2 ESQUEMAS
TERAPÊUTICOS",">3 ESQUEMAS TERAPÊUTICOS","NENHUM"),lwd=1, bty="n")
~;
#Teste de log-rank e peto
survdifff(formula = Surv(tempo,óbito) ~ v27, rho = 0)
survdifff(formula = Surv(tempo,óbito) ~ v27, rho = 1)

#script kp estratificado para último antirretroviral utilizado
ekm28<- survfit(Surv(tempo,óbito)~v28)
summary(ekm28)
plot(ekm28, col=c(5,4,3,2,1), xlab="Tempo (DIAS)",ylab="S(t) estimada")
legend(1000,1,col=c(5,4,3,2,1),c("TERAPIA DE 1ºLINHA","TERAPIA DE 2ºLINHA","TERAPIA
P/ CASOS ESPECIAIS","TERAPIA DE RESGATE","NENHUM"),lwd=1, bty="n")
~;
#Teste de log-rank e peto
survdifff(formula = Surv(tempo,óbito) ~ v28, rho = 0)
survdifff(formula = Surv(tempo,óbito) ~ v28, rho = 1)

#script kp estratificado para internações
ekm29<- survfit(Surv(tempo,óbito)~v29)
summary(ekm29)
plot(ekm29, lty=c(3,2,1), xlab="Tempo (DIAS)",ylab="S(t) estimada")
legend(2000,1,lty=c(3,2,1),c("COM INTERNAÇÕES","SEM INTERNAÇÕES"),lwd=1, bty="n")
~;
#Teste de log-rank e peto
survdifff(formula = Surv(tempo,óbito) ~ v29, rho = 0)
survdifff(formula = Surv(tempo,óbito) ~ v29, rho = 1)

```

```

#script kp estratificado para numero de internações
ekm30<- survfit(Surv(tempo,óbito)~v30)
summary(ekm30)
plot(ekm30, lty=c(2,1), xlab="Tempo (DIAS)",ylab="S(t) estimada")
legend(2000,1,lty=c(2,1),c("APENAS UMA INTERNAÇÃO",">2 INTERNAÇÕES"),lwd=1,
bty="n")
~;
#Teste de log-rank e peto
survdifff(formula = Surv(tempo,óbito) ~ v30, rho = 0)
survdifff(formula = Surv(tempo,óbito) ~ v30, rho = 1)

#script kp estratificado para motivo de internações
ekm31<- survfit(Surv(tempo,óbito)~v31)
summary(ekm31)
plot(ekm31, lty=c(3,2,1), xlab="Tempo (DIAS)",ylab="S(t) estimada")
legend(2000,1,lty=c(3,2,1),c("SINTOMÁTICA DA AIDS","TUBERCULOSE","OUTROS
MOTIVOS"),lwd=1, bty="n")
~;
#Teste de log-rank e peto
survdifff(formula = Surv(tempo,óbito) ~ v31, rho = 0)
survdifff(formula = Surv(tempo,óbito) ~ v31, rho = 1)

#REGRESSÃO - MÉTODOS PARAMÉTRICOS
#AJUSTANDO O MODELO EXPONENCIAL

#Biblioteca de sobrevivência
require(survival)

#Ajustando modelo exponencial
ajust1<-survreg(Surv(tempo,óbito)~1,dist='exponential')
ajust1
summary(ajust1)

#Estimativas do parâmetro no modelo Exponencial
lambda<-exp(ajust1$coefficients[1])
lambdae<-1/lambda
lambdae

#Ajustando modelo Weibull
ajust2<-survreg(Surv(tempo,óbito)~1,dist='weibull')
ajust2
summary(ajust2)

#Estimativas do parâmetro no modelo Weibull
lambda1<-exp(ajust2$coefficients[1])
lambda1w<-1/lambda1
gama<-1/ajust2$scale
cbind(gama, lambda1w)

#Ajustando modelo Lognormal
ajust3<-survreg(Surv(tempo,óbito)~1,dist='lognorm')
ajust3
summary(ajust3)

```

```

#Estimativas do parâmetro no modelo Lognormal
mu<- ajust3$coefficients
sigma<- ajust3$scale
cbind(mu, sigma)

#Obtendo as estimativas das funções de sobrevivência
ekm<-survfit(Surv(tempo,óbito)~1) #estimador de kaplan-meier
time<-ekm$time #tempos
st<-ekm$surv #sobrevivência kaplan meier
ste<- exp(-time*lambdae) #sobrevivência exponencial
stw<- exp(-(time*lambdaw)^gama) #sobrevivência weibull
stln<- pnorm((-log(time)+ mu)/sigma) #sobrevivência lognormal
cbind(time,st,ste,stw,stln)

#Procedimentos para escolha da distribuição

#Método Gráfico 1
par(mfrow=c(1,3))
plot(ste,st,pch=16,ylim=range(c(0.0,1)), xlim=range(c(0,1)), ylab = "S(t): Kaplan-Meier",
xlab="S(t): exponencial")
lines(c(0,1), c(0,1), type="l", lty=1)
plot(stw,st,pch=16,ylim=range(c(0.0,1)), xlim=range(c(0,1)), ylab = "S(t): Kaplan-Meier",
xlab="S(t): Weibull")
lines(c(0,1), c(0,1), type="l", lty=1)
plot(stln,st,pch=16,ylim=range(c(0.0,1)), xlim=range(c(0,1)), ylab = "S(t): Kaplan-Meier",
xlab="S(t): log-normal")
lines(c(0,1), c(0,1), type="l", lty=1)

#Método Gráfico 2
par(mfrow=c(1,3))
plot(ekm, conf.int=F, xlab="Tempos", ylab="S(t)")
lines(c(0,time),c(1,ste), lty=2)
legend(25,0.8,lty=c(1,2),c("Kaplan-Meier", "Exponencial"),bty="n",cex=0.8)
plot(ekm, conf.int=F, xlab="Tempos", ylab="S(t)")
lines(c(0,time),c(1,stw), lty=2)
legend(25,0.8,lty=c(1,2),c("Kaplan-Meier", "Weibull"),bty="n",cex=0.8)
plot(ekm, conf.int=F, xlab="Tempos", ylab="S(t)")
lines(c(0,time),c(1,stln), lty=2)
legend(25,0.8,lty=c(1,2),c("Kaplan-Meier", "Log-normal"),bty="n",cex=0.8)

#Teste da razão de verossimilhanças
library(flexsurv)
fitg <- flexsurvreg(formula = Surv(tempo, óbito) ~ 1,dist="gengamma")
fitw <- flexsurvreg(formula = Surv(tempo, óbito) ~ 1, dist="weibull")
fite <- flexsurvreg(formula = Surv(tempo, óbito) ~ 1, dist="exp")
fitl <- flexsurvreg(formula = Surv(tempo, óbito) ~ 1, dist="lnorm")

fitg$loglik[1]
fitw$loglik[1]
fite$loglik[1]
fitl$loglik[1]

#Obtenção das log-verossimilhanças
loglikm1<-fite$loglik[1] #log-verossimilhança modelo exponencial

```

```
loglikm2<-fitw$loglik[1] #log-verossimilhança modelo weibull
loglikm3<-fitl$loglik[1] #log-verossimilhança modelo lognormal
loglikG<-fitg$loglik[1] #log-verossimilhança modelo generalizado (valor obtido com auxílio de
outro pacote estatístico)
```

```
#OBTENÇÃO DOS P-VALORES DOS TESTES
```

```
qchisq(0.90,1) #Para distribuição Weibull e Lognormal
qchisq(0.95,1)
qchisq(0.99,1)
```

```
qchisq(0.90,2)#Para distribuição exponencial
qchisq(0.95,2)
qchisq(0.99,2)
```

```
#Obtenção das estatísticas de teste
```

```
RVe<-2*(loglikG-loglikm1) #Estatística da razão de verossimilhanças para o modelo exponencial
RVw<-2*(loglikG-loglikm2) #Estatística da razão de verossimilhanças para o modelo weibull
RVln<-2*(loglikG-loglikm3) #Estatística da razão de verossimilhanças para o modelo lognormal
```

```
#Obtenção dos p-valores dos testes
pRV1<-1-pchisq(RVe,2) #Exponencial
pRV2<-1-pchisq(RVw,1) #Weibull
pRV3<-1-pchisq(RVln,1) #Lognormal
```

```
pRV1 #Exponencial
pRV2 #Weibull
pRV3 #Lognormal)
#-----
#TEMPO MÉDIO
```

```
#LOG-NORMAL
tml<-exp(mu+sigma^2/2)
tml
```

```
#####PERCENTIL
p=0.5 # TEMPO MEDIANO
zp=qnorm(1-p)
```

```
#LOG-NORMAL
tpl<-exp(zp*sigma+mu)
tpl
```

```
#REGRESSÃO UTILIZANDO LOG-NORMAL (COM TODAS AS VARIÁVEIS)
#SCRIPT PARA O MODELO LOG-NORMAL COM TODAS AS VARIÁVEIS
```

```
ajust1<-
survreg(Surv(tempo,óbito)~factor(v1)+factor(v2)+factor(v3)+factor(v4)+factor(v5)+factor(v6)+factor
(v7)+factor(v8)+factor(v9)+factor(v10)+factor(v11)+factor(v12)+factor(v13)+factor(v14)+factor(v16)
+factor(v17)+factor(v18)+factor(v19)+factor(v20)+factor(v21)+factor(v22)+factor(v23)+factor(v24)+
factor(v25)+factor(v26)+factor(v27)+factor(v28)+factor(v29)+factor(v30)+factor(v31)+factor(v32)+f
actor(v33),dis='lognorm')
ajust1
```

```
summary(ajust1)
```

```
ajust2<-
```

```
survreg(Surv(tempo,óbito)~factor(v1)+factor(v2)+factor(v3)+factor(v4)+factor(v5)+factor(v6)+factor(v7)+factor(v8)+factor(v9)+factor(v10)+factor(v11)+factor(v12)+factor(v13)+factor(v14)+factor(v16)+factor(v17)+factor(v18)+factor(v19)+factor(v20)+factor(v21)+factor(v22)+factor(v23)+factor(v24)+factor(v25)+factor(v26)+factor(v27)+factor(v28),dis='lognorm')
```

```
ajust2
```

```
summary(ajust2)
```

```
#retirando v16
```

```
ajust3<-
```

```
survreg(Surv(tempo,óbito)~factor(v1)+factor(v2)+factor(v3)+factor(v4)+factor(v5)+factor(v6)+factor(v7)+factor(v8)+factor(v9)+factor(v10)+factor(v11)+factor(v12)+factor(v13)+factor(v14)+factor(v17)+factor(v18)+factor(v19)+factor(v20)+factor(v21)+factor(v22)+factor(v23)+factor(v24)+factor(v25)+factor(v26)+factor(v27)+factor(v28),dis='lognorm')
```

```
ajust3
```

```
summary(ajust3)
```

```
#retirando v20
```

```
ajust4<-
```

```
survreg(Surv(tempo,óbito)~factor(v1)+factor(v2)+factor(v3)+factor(v4)+factor(v5)+factor(v6)+factor(v7)+factor(v8)+factor(v9)+factor(v10)+factor(v11)+factor(v12)+factor(v13)+factor(v14)+factor(v17)+factor(v18)+factor(v19)+factor(v21)+factor(v22)+factor(v23)+factor(v24)+factor(v25)+factor(v26)+factor(v27)+factor(v28),dis='lognorm')
```

```
ajust4
```

```
summary(ajust4)
```

```
#retirando v14
```

```
ajust5<-
```

```
survreg(Surv(tempo,óbito)~factor(v1)+factor(v2)+factor(v3)+factor(v4)+factor(v5)+factor(v6)+factor(v7)+factor(v8)+factor(v9)+factor(v10)+factor(v11)+factor(v12)+factor(v13)+factor(v17)+factor(v18)+factor(v19)+factor(v21)+factor(v22)+factor(v23)+factor(v24)+factor(v25)+factor(v26)+factor(v27)+factor(v28),dis='lognorm')
```

```
ajust5
```

```
summary(ajust5)
```

```
#retirando v19
```

```
ajust6<-
```

```
survreg(Surv(tempo,óbito)~factor(v1)+factor(v2)+factor(v3)+factor(v4)+factor(v5)+factor(v6)+factor(v7)+factor(v8)+factor(v9)+factor(v10)+factor(v11)+factor(v12)+factor(v13)+factor(v17)+factor(v18)+factor(v21)+factor(v22)+factor(v23)+factor(v24)+factor(v25)+factor(v26)+factor(v27)+factor(v28),dis='lognorm')
```

```
ajust6
```

```
summary(ajust6)
```

```
#retirando v8
```

```
ajust7<-
```

```
survreg(Surv(tempo,óbito)~factor(v1)+factor(v2)+factor(v3)+factor(v4)+factor(v5)+factor(v6)+factor(v7)+factor(v9)+factor(v10)+factor(v11)+factor(v12)+factor(v13)+factor(v17)+factor(v18)+factor(v21)+factor(v22)+factor(v23)+factor(v24)+factor(v25)+factor(v26)+factor(v27)+factor(v28),dis='lognorm')
```

```
ajust7
```

```
summary(ajust7)
```

```
#retirando v23
ajust8<-
survreg(Surv(tempo,óbito)~factor(v1)+factor(v2)+factor(v3)+factor(v4)+factor(v5)+factor(v6)+factor
(v7)+factor(v9)+factor(v10)+factor(v11)+factor(v12)+factor(v13)+factor(v17)+factor(v18)+factor(v2
1)+factor(v22)+factor(v24)+factor(v25)+factor(v26)+factor(v27)+factor(v28),dis='lognorm')
ajust8
summary(ajust8)
```

```
#retirando v11
ajust9<-
survreg(Surv(tempo,óbito)~factor(v1)+factor(v2)+factor(v3)+factor(v4)+factor(v5)+factor(v6)+factor
(v7)+factor(v9)+factor(v10)+factor(v12)+factor(v13)+factor(v17)+factor(v18)+factor(v21)+factor(v2
2)+factor(v24)+factor(v25)+factor(v26)+factor(v27)+factor(v28),dis='lognorm')
ajust9
summary(ajust9)
```

```
#retirando v22
ajust10<-
survreg(Surv(tempo,óbito)~factor(v1)+factor(v2)+factor(v3)+factor(v4)+factor(v5)+factor(v6)+factor
(v7)+factor(v9)+factor(v10)+factor(v12)+factor(v13)+factor(v17)+factor(v18)+factor(v21)+factor(v2
4)+factor(v25)+factor(v26)+factor(v27)+factor(v28),dis='lognorm')
ajust10
summary(ajust10)
```

```
#retirando v9
ajust11<-
survreg(Surv(tempo,óbito)~factor(v1)+factor(v2)+factor(v3)+factor(v4)+factor(v5)+factor(v6)+factor
(v7)+factor(v10)+factor(v12)+factor(v13)+factor(v17)+factor(v18)+factor(v21)+factor(v24)+factor(v
25)+factor(v26)+factor(v27)+factor(v28),dis='lognorm')
ajust11
summary(ajust11)
```

```
#retirando v28
ajust12<-
survreg(Surv(tempo,óbito)~factor(v1)+factor(v2)+factor(v3)+factor(v4)+factor(v5)+factor(v6)+factor
(v7)+factor(v10)+factor(v12)+factor(v13)+factor(v17)+factor(v18)+factor(v21)+factor(v24)+factor(v
25)+factor(v26)+factor(v27),dis='lognorm')
ajust12
summary(ajust12)
```

```
#retirando v17
ajust13<-
survreg(Surv(tempo,óbito)~factor(v1)+factor(v2)+factor(v3)+factor(v4)+factor(v5)+factor(v6)+factor
(v7)+factor(v10)+factor(v12)+factor(v13)+factor(v18)+factor(v21)+factor(v24)+factor(v25)+factor(v
26)+factor(v27),dis='lognorm')
ajust13
summary(ajust13)
```

```
#retirando v25
ajust14<-
survreg(Surv(tempo,óbito)~factor(v1)+factor(v2)+factor(v3)+factor(v4)+factor(v5)+factor(v6)+factor
(v7)+factor(v10)+factor(v12)+factor(v13)+factor(v18)+factor(v21)+factor(v24)+factor(v26)+factor(v
27),dis='lognorm')
ajust14
summary(ajust14)
```

```
#retirando v3
ajust15<-
survreg(Surv(tempo,óbito)~factor(v1)+factor(v2)+factor(v4)+factor(v5)+factor(v6)+factor(v7)+factor
(v10)+factor(v12)+factor(v13)+factor(v18)+factor(v21)+factor(v24)+factor(v26)+factor(v27),dis='log
norm')
ajust15
summary(ajust15)
```

```
#retirando v7
ajust16<-
survreg(Surv(tempo,óbito)~factor(v1)+factor(v2)+factor(v4)+factor(v5)+factor(v6)+factor(v10)+facto
r(v12)+factor(v13)+factor(v18)+factor(v21)+factor(v24)+factor(v26)+factor(v27),dis='lognorm')
ajust16
summary(ajust16)
```

```
#retirando v24
ajust17<-
survreg(Surv(tempo,óbito)~factor(v1)+factor(v2)+factor(v4)+factor(v5)+factor(v6)+factor(v10)+facto
r(v12)+factor(v13)+factor(v18)+factor(v21)+factor(v26)+factor(v27),dis='lognorm')
ajust17
summary(ajust17)
```

```
#retirando v27
ajust18<-
survreg(Surv(tempo,óbito)~factor(v1)+factor(v2)+factor(v4)+factor(v5)+factor(v6)+factor(v10)+facto
r(v12)+factor(v13)+factor(v18)+factor(v21)+factor(v26),dis='lognorm')
ajust18
summary(ajust18)
```

```
#retirando v1
ajust19<-
survreg(Surv(tempo,óbito)~factor(v2)+factor(v4)+factor(v5)+factor(v6)+factor(v10)+factor(v12)+fact
or(v13)+factor(v18)+factor(v21)+factor(v26),dis='lognorm')
ajust19
summary(ajust19)
```

```
#retirando v10
ajust20<-
survreg(Surv(tempo,óbito)~factor(v2)+factor(v4)+factor(v5)+factor(v6)+factor(v12)+factor(v13)+fact
or(v18)+factor(v21)+factor(v26),dis='lognorm')
ajust20
summary(ajust20)
```

```
#retirando v2
ajust21<-
survreg(Surv(tempo,óbito)~factor(v4)+factor(v5)+factor(v6)+factor(v12)+factor(v13)+factor(v18)+fa
ctor(v21)+factor(v26),dis='lognorm')
ajust21
summary(ajust21)
```

```
#retirando v4
ajust22<-
survreg(Surv(tempo,óbito)~factor(v5)+factor(v6)+factor(v12)+factor(v13)+factor(v18)+factor(v21)+f
actor(v26),dis='lognorm')
```

```

ajust22
summary(ajust22)

#retirando v6
ajust23<-
survreg(Surv(tempo,óbito)~factor(v5)+factor(v12)+factor(v13)+factor(v18)+factor(v21)+factor(v26),
dis='lognorm')
ajust23
summary(ajust23)

#Adequação do modelo ajustado

xb<-
ajust23$coefficients[1]+ajust23$coefficients[2]*v2+ajust23$coefficients[3]*v6+ajust23$coefficients
[4]*v7+ajust23$coefficients[5]*v9+ajust23$coefficients[6]*v19+ajust23$coefficients[7]*v23+ajust23
$coefficients[7]*v24+ajust23$coefficients[7]*v28
sigma<-ajust23$scale
res<-(log(tempo)-(xb))/sigma
resid<-exp(res)
ekm<-survfit(Surv(resid,óbito)~1)
resid<-ekm$time
sln<-pnorm(-log(resid))

par(mfrow=c(1,2))
plot(ekm$surv,sln,xlab="S(ei*):Kaplan-Meier",ylab="S(ei*):Weibull ",pch=16)
plot(ekm,conf.int=F,mark.time=F,xlab="Resíduos(ei*)",ylab="Sobrevivência estimada",pch=16)
lines(resid,sln,lty=2)
legend(0.2,1,lty=c(1,2),c("Kaplan-Meier","Weibull"),cex=0.8,bty="n")

#Resíduos de Cox-Snell
ei<- -log(1-pnorm(res))
ekm1<-survfit(Surv(ei,óbito)~1)
t<-ekm1$time
st<-ekm1$surv
sexp<-exp(-t)

par(mfrow=c(1,2))
plot(st,sexp,xlab="S(ei):Kaplan-Meier",ylab="S(ei):Exponencial padrão",pch=16)
plot(ekm1,conf.int=F,mark.time=F,xlab="Resíduos de Cox-Snell",ylab="Sobrevivência estimada")
lines(t,sexp,lty=4)
legend(0.2,1,lty=c(1,4),c("Kaplan-Meier","Exponencial padrão"),cex=0.8,bty="n")

t<-ekm$time
> n<-length(t)
> R2 <- 1-exp((-2/n)*(ajust23$loglik[2]-ajust23$loglik[1]))
> R2

#REGRESSÃO UTILIZANDO WEIBULL (COM TODAS AS VARIÁVEIS)
#SCRIPT PARA O MODELO LOG-NORMAL COM TODAS AS VARIÁVEIS

ajust1<-
survreg(Surv(tempo,óbito)~factor(v1)+factor(v2)+factor(v3)+factor(v4)+factor(v5)+factor(v6)+factor
(v7)+factor(v8)+factor(v9)+factor(v10)+factor(v11)+factor(v12)+factor(v13)+factor(v14)+factor(v15)

```

```
+factor(v16)+factor(v17)+factor(v18)+factor(v19)+factor(v20)+factor(v21)+factor(v22)+factor(v23)+
factor(v24)+factor(v25)+factor(v26)+factor(v27)+factor(v28),dis='weibull')
ajust1
summary(ajust1)
```

```
#retirando v18
```

```
ajust2<-
survreg(Surv(tempo,óbito)~factor(v1)+factor(v2)+factor(v3)+factor(v4)+factor(v5)+factor(v6)+factor
(v7)+factor(v8)+factor(v9)+factor(v10)+factor(v11)+factor(v12)+factor(v13)+factor(v14)+factor(v15)
+factor(v16)+factor(v17)+factor(v19)+factor(v20)+factor(v21)+factor(v22)+factor(v23)+factor(v24)+
factor(v25)+factor(v26)+factor(v27)+factor(v28),dis='weibull')
ajust2
summary(ajust2)
```

```
#retirando v8
```

```
ajust3<-
survreg(Surv(tempo,óbito)~factor(v1)+factor(v2)+factor(v3)+factor(v4)+factor(v5)+factor(v6)+factor
(v7)+factor(v9)+factor(v10)+factor(v11)+factor(v12)+factor(v13)+factor(v14)+factor(v15)+factor(v1
6)+factor(v17)+factor(v19)+factor(v20)+factor(v21)+factor(v22)+factor(v23)+factor(v24)+factor(v25
)+factor(v26)+factor(v27)+factor(v28),dis='weibull')
ajust3
summary(ajust3)
```

```
#retirando v1
```

```
ajust4<-
survreg(Surv(tempo,óbito)~factor(v2)+factor(v3)+factor(v4)+factor(v5)+factor(v6)+factor(v7)+factor
(v9)+factor(v10)+factor(v11)+factor(v12)+factor(v13)+factor(v14)+factor(v15)+factor(v16)+factor(v
17)+factor(v19)+factor(v20)+factor(v21)+factor(v22)+factor(v23)+factor(v24)+factor(v25)+factor(v2
6)+factor(v27)+factor(v28),dis='weibull')
ajust4
summary(ajust4)
```

```
#retirando v5
```

```
ajust5<-
survreg(Surv(tempo,óbito)~factor(v2)+factor(v3)+factor(v4)+factor(v6)+factor(v7)+factor(v9)+factor
(v10)+factor(v11)+factor(v12)+factor(v13)+factor(v14)+factor(v15)+factor(v16)+factor(v17)+factor(
v19)+factor(v20)+factor(v21)+factor(v22)+factor(v23)+factor(v24)+factor(v25)+factor(v26)+factor(v
27)+factor(v28),dis='weibull')
ajust5
summary(ajust5)
```

```
#retirando v25
```

```
ajust6<-
survreg(Surv(tempo,óbito)~factor(v2)+factor(v3)+factor(v4)+factor(v6)+factor(v7)+factor(v9)+factor
(v10)+factor(v11)+factor(v12)+factor(v13)+factor(v14)+factor(v15)+factor(v16)+factor(v17)+factor(
v19)+factor(v20)+factor(v21)+factor(v22)+factor(v23)+factor(v24)+factor(v26)+factor(v27)+factor(v
28),dis='weibull')
ajust6
summary(ajust6)
```

```
#retirando v3
```

```
ajust7<-
survreg(Surv(tempo,óbito)~factor(v2)+factor(v4)+factor(v6)+factor(v7)+factor(v9)+factor(v10)+facto
r(v11)+factor(v12)+factor(v13)+factor(v14)+factor(v15)+factor(v16)+factor(v17)+factor(v19)+factor(
```

```

v20)+factor(v21)+factor(v22)+factor(v23)+factor(v24)+factor(v26)+factor(v27)+factor(v28),dis='weibull')
ajust7
summary(ajust7)

#retirando v22
ajust8<-
survreg(Surv(tempo,óbito)~factor(v2)+factor(v4)+factor(v6)+factor(v7)+factor(v9)+factor(v10)+factor(v11)+factor(v12)+factor(v13)+factor(v14)+factor(v15)+factor(v16)+factor(v17)+factor(v19)+factor(v20)+factor(v21)+factor(v23)+factor(v24)+factor(v26)+factor(v27)+factor(v28),dis='weibull')
ajust8
summary(ajust8)

#retirando v15
ajust9<-
survreg(Surv(tempo,óbito)~factor(v2)+factor(v4)+factor(v6)+factor(v7)+factor(v9)+factor(v10)+factor(v11)+factor(v12)+factor(v13)+factor(v14)+factor(v16)+factor(v17)+factor(v19)+factor(v20)+factor(v21)+factor(v23)+factor(v24)+factor(v26)+factor(v27)+factor(v28),dis='weibull')
ajust9
summary(ajust9)

#retirando v12
ajust10<-
survreg(Surv(tempo,óbito)~factor(v2)+factor(v4)+factor(v6)+factor(v7)+factor(v9)+factor(v10)+factor(v11)+factor(v13)+factor(v14)+factor(v16)+factor(v17)+factor(v19)+factor(v20)+factor(v21)+factor(v23)+factor(v24)+factor(v26)+factor(v27)+factor(v28),dis='weibull')
ajust10
summary(ajust10)

#retirando v11
ajust11<-
survreg(Surv(tempo,óbito)~factor(v2)+factor(v4)+factor(v6)+factor(v7)+factor(v9)+factor(v10)+factor(v13)+factor(v14)+factor(v16)+factor(v17)+factor(v19)+factor(v20)+factor(v21)+factor(v23)+factor(v24)+factor(v26)+factor(v27)+factor(v28),dis='weibull')
ajust11
summary(ajust11)

#retirando v26
ajust12<-
survreg(Surv(tempo,óbito)~factor(v2)+factor(v4)+factor(v6)+factor(v7)+factor(v9)+factor(v10)+factor(v13)+factor(v14)+factor(v16)+factor(v17)+factor(v19)+factor(v20)+factor(v21)+factor(v23)+factor(v24)+factor(v27)+factor(v28),dis='weibull')
ajust12
summary(ajust12)

#retirando v21
ajust13<-
survreg(Surv(tempo,óbito)~factor(v2)+factor(v4)+factor(v6)+factor(v7)+factor(v9)+factor(v10)+factor(v13)+factor(v14)+factor(v16)+factor(v17)+factor(v19)+factor(v20)+factor(v23)+factor(v24)+factor(v27)+factor(v28),dis='weibull')
ajust13
summary(ajust13)

#retirando v13

```

```
ajust14<-
survreg(Surv(tempo,óbito)~factor(v2)+factor(v4)+factor(v6)+factor(v7)+factor(v9)+factor(v10)+factor(v14)+factor(v16)+factor(v17)+factor(v19)+factor(v20)+factor(v23)+factor(v24)+factor(v27)+factor(v28),dis='weibull')
ajust14
summary(ajust14)
```

```
#retirando v14
ajust15<-
survreg(Surv(tempo,óbito)~factor(v2)+factor(v4)+factor(v6)+factor(v7)+factor(v9)+factor(v10)+factor(v16)+factor(v17)+factor(v19)+factor(v20)+factor(v23)+factor(v24)+factor(v27)+factor(v28),dis='weibull')
ajust15
summary(ajust15)
```

```
#retirando v4
ajust16<-
survreg(Surv(tempo,óbito)~factor(v2)+factor(v6)+factor(v7)+factor(v9)+factor(v10)+factor(v16)+factor(v17)+factor(v19)+factor(v20)+factor(v23)+factor(v24)+factor(v27)+factor(v28),dis='weibull')
ajust16
summary(ajust16)
```

```
#retirando v20
ajust17<-
survreg(Surv(tempo,óbito)~factor(v2)+factor(v6)+factor(v7)+factor(v9)+factor(v10)+factor(v16)+factor(v17)+factor(v19)+factor(v23)+factor(v24)+factor(v27)+factor(v28),dis='weibull')
ajust17
summary(ajust17)
```

```
#retirando v27
ajust18<-
survreg(Surv(tempo,óbito)~factor(v2)+factor(v6)+factor(v7)+factor(v9)+factor(v10)+factor(v16)+factor(v17)+factor(v19)+factor(v23)+factor(v24)+factor(v28),dis='weibull')
ajust18
summary(ajust18)
```

```
#retirando v17
ajust19<-
survreg(Surv(tempo,óbito)~factor(v2)+factor(v6)+factor(v7)+factor(v9)+factor(v10)+factor(v16)+factor(v19)+factor(v23)+factor(v24)+factor(v28),dis='weibull')
ajust19
summary(ajust19)
```

```
#retirando v10
ajust20<-
survreg(Surv(tempo,óbito)~factor(v2)+factor(v6)+factor(v7)+factor(v9)+factor(v16)+factor(v19)+factor(v23)+factor(v24)+factor(v28),dis='weibull')
ajust20
summary(ajust20)
```

```
#retirando v16
ajust21<-
survreg(Surv(tempo,óbito)~factor(v2)+factor(v6)+factor(v7)+factor(v9)+factor(v19)+factor(v23)+factor(v24)+factor(v28),dis='weibull')
ajust21
```

```

summary(ajust21)

#Adequação do modelo ajustado

xb<-
ajust21$coefficients[1]+ajust21$coefficients[2]*v2+ajust21$coefficients[3]*v6+ajust21$coefficients[
4]*v7+ajust21$coefficients[5]*v9+ajust21$coefficients[6]*v19+ajust21$coefficients[7]*v23+ajust21$
coefficients[7]*v24+ajust21$coefficients[7]*v28
sigma<-ajust21$scale
res<-(log(tempo)-(xb))/sigma
resid<-exp(res)
ekm<-survfit(Surv(resid,óbito)~1)
resid<-ekm$time
sln<-pnorm(-log(resid))

par(mfrow=c(1,2))
plot(ekm$surv,sln,xlab="S(ei*):Kaplan-Meier",ylab="S(ei*):Weibull ",pch=16)
plot(ekm,conf.int=F,mark.time=F,xlab="Resíduos(ei*)",ylab="Sobrevivência estimada",pch=16)
lines(resid,sln,lty=2)
legend(0.2,1,lty=c(1,2),c("Kaplan-Meier", "Weibull"),cex=0.8,bty="n")

#Resíduos de Cox-Snell
ei<- -log(1-pnorm(res))
ekm1<-survfit(Surv(ei,óbito)~1)
t<-ekm1$time
st<-ekm1$surv
sexp<-exp(-t)

par(mfrow=c(1,2))
plot(st,sexp,xlab="S(ei):Kaplan-Meier",ylab="S(ei):Exponencial padrão",pch=16)
plot(ekm1,conf.int=F,mark.time=F,xlab="Resíduos de Cox-Snell",ylab="Sobrevivência estimada")
lines(t,sexp,lty=4)
legend(0.2,1,lty=c(1,4),c("(Kaplan-Meier", "Exponencial padrão"),cex=0.8,bty="n")

t<-ekm$time
> n<-length(t)
> R2 <- 1-exp((-2/n)*(ajust21$loglik[2]-ajust21$loglik[1]))
> R2

#REGRESSÃO UTILIZANDO COX- SEMIPARAMETRICO
#Colocando os dados como "data.frame" para utilizar o modelo de Cox
dados<-
as.data.frame(cbind(v1,v2,v3,v4,v5,v6,v7,v8,v9,v10,v11,v12,v13,v14,v15,v16,v17,v18,v19,v20,v21,v
22,v23,v24,v25,v26,v27,v28))
detach(dados)
attach(dados)
dados
tempo
#Modelo de Cox
fit<-
coxph(Surv(tempo,óbito)~factor(v1)+factor(v2)+factor(v3)+factor(v4)+factor(v5)+factor(v6)+factor(v
7)+factor(v8)+factor(v9)+factor(v10)+factor(v11)+factor(v12)+factor(v13)+factor(v14)+factor(v16)+f
actor(v17)+factor(v18)+factor(v19)+factor(v20)+factor(v21)+factor(v22)+factor(v23)+factor(v24)+fa
ctor(v25)+factor(v26)+factor(v27)+factor(v28),data=dados)

```

```

summary(fit)
#Retirando a variável com maior p-valor      (p>0.10)
#Retirando v11
fit1<-
coxph(Surv(tempo,óbito)~factor(v1)+factor(v2)+factor(v3)+factor(v4)+factor(v5)+factor(v6)+factor(v
8)+factor(v9)+factor(v10)+factor(v12)+factor(v13)+factor(v14)+factor(v16)+factor(v17)+factor(v18)
+factor(v19)+factor(v20)+factor(v21)+factor(v22)+factor(v23)+factor(v24)+factor(v25)+factor(v26)+
factor(v27)+factor(v28),data=dados)
summary(fit1)

#Retirando v5
fit2<-
coxph(Surv(tempo,óbito)~factor(v1)+factor(v2)+factor(v3)+factor(v4)+factor(v6)+factor(v8)+factor(v
9)+factor(v10)+factor(v12)+factor(v13)+factor(v14)+factor(v16)+factor(v17)+factor(v18)+factor(v19
)+factor(v20)+factor(v21)+factor(v22)+factor(v23)+factor(v24)+factor(v25)+factor(v26)+factor(v27)
+factor(v28),data=dados)
summary(fit2)

#Retirando v18
fit3<-
coxph(Surv(tempo,óbito)~factor(v1)+factor(v2)+factor(v3)+factor(v4)+factor(v6)+factor(v8)+factor(v
9)+factor(v10)+factor(v12)+factor(v13)+factor(v14)+factor(v16)+factor(v17)+factor(v19)+factor(v20
)+factor(v21)+factor(v22)+factor(v23)+factor(v24)+factor(v25)+factor(v26)+factor(v27)+factor(v28),
data=dados)
summary(fit3)

#Retirando v25
fit4<-
coxph(Surv(tempo,óbito)~factor(v1)+factor(v2)+factor(v3)+factor(v4)+factor(v6)+factor(v8)+factor(v
9)+factor(v10)+factor(v12)+factor(v13)+factor(v14)+factor(v16)+factor(v17)+factor(v19)+factor(v20
)+factor(v21)+factor(v22)+factor(v23)+factor(v24)+factor(v26)+factor(v27)+factor(v28),data=dados)
summary(fit4)

#Retirando v3
fit5<-
coxph(Surv(tempo,óbito)~factor(v1)+factor(v2)+factor(v4)+factor(v6)+factor(v8)+factor(v9)+factor(v
10)+factor(v12)+factor(v13)+factor(v14)+factor(v16)+factor(v17)+factor(v19)+factor(v20)+factor(v2
1)+factor(v22)+factor(v23)+factor(v24)+factor(v26)+factor(v27)+factor(v28),data=dados)
summary(fit5)

#Retirando v12
fit6<-
coxph(Surv(tempo,óbito)~factor(v1)+factor(v2)+factor(v4)+factor(v6)+factor(v8)+factor(v9)+factor(v
10)+factor(v13)+factor(v14)+factor(v16)+factor(v17)+factor(v19)+factor(v20)+factor(v21)+factor(v2
2)+factor(v23)+factor(v24)+factor(v26)+factor(v27)+factor(v28),data=dados)
summary(fit6)

#Retirando v26
fit7<-
coxph(Surv(tempo,óbito)~factor(v1)+factor(v2)+factor(v4)+factor(v6)+factor(v8)+factor(v9)+factor(v
10)+factor(v13)+factor(v14)+factor(v16)+factor(v17)+factor(v19)+factor(v20)+factor(v21)+factor(v2
2)+factor(v23)+factor(v24)+factor(v27)+factor(v28),data=dados)
summary(fit7)
#Retirando v23

```

```

fit8<-
coxph(Surv(tempo,óbito)~factor(v1)+factor(v2)+factor(v4)+factor(v6)+factor(v8)+factor(v9)+factor(v
10)+factor(v13)+factor(v14)+factor(v16)+factor(v17)+factor(v19)+factor(v20)+factor(v21)+factor(v2
2)+factor(v24)+factor(v27)+factor(v28),data=dados)
summary(fit8)

#Retirando v21
fit9<-
coxph(Surv(tempo,óbito)~factor(v1)+factor(v2)+factor(v4)+factor(v6)+factor(v8)+factor(v9)+factor(v
10)+factor(v13)+factor(v14)+factor(v16)+factor(v17)+factor(v19)+factor(v20)+factor(v24)+factor(v2
2)+factor(v27)+factor(v28),data=dados)
summary(fit9)

#Retirando v1
fit10<-
coxph(Surv(tempo,óbito)~factor(v2)+factor(v4)+factor(v6)+factor(v8)+factor(v9)+factor(v10)+factor(
v13)+factor(v14)+factor(v16)+factor(v17)+factor(v19)+factor(v20)+factor(v24)+factor(v22)+factor(v
27)+factor(v28),data=dados)
summary(fit10)

#Retirando v8
fit11<-
coxph(Surv(tempo,óbito)~factor(v2)+factor(v4)+factor(v6)+factor(v9)+factor(v10)+factor(v13)+facto
r(v14)+factor(v16)+factor(v17)+factor(v19)+factor(v20)+factor(v24)+factor(v22)+factor(v27)+factor(
v28),data=dados)
summary(fit11)

#Retirando v22
fit12<-
coxph(Surv(tempo,óbito)~factor(v2)+factor(v4)+factor(v6)+factor(v9)+factor(v10)+factor(v13)+facto
r(v14)+factor(v16)+factor(v17)+factor(v19)+factor(v20)+factor(v24)+factor(v27)+factor(v28),data=d
ados)
summary(fit12)

#Retirando v13
fit13<-
coxph(Surv(tempo,óbito)~factor(v2)+factor(v4)+factor(v6)+factor(v9)+factor(v10)+factor(v14)+facto
r(v16)+factor(v17)+factor(v19)+factor(v20)+factor(v24)+factor(v27)+factor(v28),data=dados)
summary(fit13)

#Retirando v4
fit14<-
coxph(Surv(tempo,óbito)~factor(v2)+factor(v6)+factor(v9)+factor(v10)+factor(v14)+factor(v16)+fact
or(v17)+factor(v19)+factor(v20)+factor(v24)+factor(v27)+factor(v28),data=dados)
summary(fit14)

#Retirando v14
fit15<-
coxph(Surv(tempo,óbito)~factor(v2)+factor(v6)+factor(v9)+factor(v10)+factor(v16)+factor(v17)+fact
or(v19)+factor(v20)+factor(v24)+factor(v27)+factor(v28),data=dados)
summary(fit15)
#Retirando v17
fit16<-
coxph(Surv(tempo,óbito)~factor(v2)+factor(v6)+factor(v9)+factor(v10)+factor(v16)+factor(v19)+fact
or(v20)+factor(v24)+factor(v27)+factor(v28),data=dados)

```

```
summary(fit16)
```

```
#Retirando v27
```

```
fit17<-
```

```
coxph(Surv(tempo,óbito)~factor(v2)+factor(v6)+factor(v9)+factor(v10)+factor(v16)+factor(v19)+factor(v20)+factor(v24)+factor(v28),data=dados)
```

```
summary(fit17)
```

```
#Retirando v16
```

```
fit18<-
```

```
coxph(Surv(tempo,óbito)~factor(v2)+factor(v6)+factor(v9)+factor(v10)+factor(v19)+factor(v20)+factor(v24)+factor(v28),data=dados)
```

```
summary(fit18)
```

```
#Retirando v10
```

```
fit19<-
```

```
coxph(Surv(tempo,óbito)~factor(v2)+factor(v6)+factor(v9)+factor(v19)+factor(v20)+factor(v24)+factor(v28),data=dados)
```

```
summary(fit19)
```

```
#Retirando v20
```

```
fit20<-
```

```
coxph(Surv(tempo,óbito)~factor(v2)+factor(v6)+factor(v9)+factor(v19)+factor(v24)+factor(v28),data=dados)
```

```
summary(fit20)
```

```
#Gráfico dos resíduos Schoenfeld proporcionalidade
```

```
par(mfrow=c(1,3))
```

```
plot(cox.zph(fit20))
```

```
resid(fit20,type="scaledsch")
```

```
cox.zph(fit20, transform="identity")
```

```
#Gráfico dos resíduos Deviance e Martingal
```

```
mart<-resid(fit20,type="martingale") #calculando resíduo martingal
```

```
dev<-resid(fit20,type="deviance") #calculando resíduo deviance
```

```
par(mfrow=c(1,2)) #abrindo uma janela com 1 linha e 2 colunas para dois gráficos
```

```
plot(mart,ylab="res",pch=20) #Gráfico dos resíduos martingal
```

```
title("Resíduos Martingale")# Título do gráfico
```

```
plot(dev,ylab="res",pch=20) #Gráfico dos resíduos deviance
```

```
title("Resíduos Deviance") #Título do gráfico
```

Anexo I – Certidão do Comitê de Ética e Pesquisa



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

CERTIDÃO

Certifico que o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba – CEP/CCS aprovou por unanimidade na 9ª Reunião realizada no dia 20/10/2016, a Emenda da mudança do Título do Projeto de pesquisa: “ANÁLISE DOS ÓBITOS DE PESSOAS VIVENDO COM HIV AIDS”, para “ANÁLISE DE ÓBITOS DE PESSOAS COM HIV AIDS” da pesquisadora Oriana Deyze Correia Paiva Leadebal. Prot. nº 0228/16. CAAE: 56204016.7.0000.5188.

Outrossim, informo que a autorização para posterior publicação fica condicionada à apresentação do resumo do estudo proposto à apreciação do Comitê.


Dr.ª Maria Márcia D. Sousa
Coordenadora CEP/CCS/UFPB
Mat. SIAPE: 0332818